

단독성 두개내 Rosai-Dorfman병

- 1예 보고 -

박진규 · 조미연 · 박광화 · 변진수¹

연세대학교 원주의과대학 병리학교실
신경외과학교실

접 수 : 2004년 7월 28일
게재승인 : 2004년 10월 26일

책임저자 : 박 광 화
우 220-701 강원도 원주시 일산동 162
연세원주의대 병리학교실
전화: 033-741-1552
Fax : 033-731-6590
E-mail: abba@wonju.yonsei.ac.kr

Isolated Intracranial Rosai-Dorfman Disease - A Case Report -

Jin Kyu Park, Mee Yon Cho, Kwang Hwa Park and Jhin Soo Pyen¹

Departments of Pathology and ¹Neurosurgery, Wonju Colledge of Medicine, Yonsei University, Wonju, Korea

Rosai-Dorfman disease (RDD) is an idiopathic histioproliiferative disorder of the lymph nodes and extranodal sites. Central nervous system involvement is extremely rare. Intracranial RDD, especially the isolated form, resembles meningioma both clinically and radiologically. Here, we report a case of isolated, intracranial, dura-based RDD. The patient presented with headache and dizziness with no evidence of lymphadenopathy. Histologically, the lesion consisted of large histiocytes with emperipolesis and lymphoplasma cell infiltrates with a fibrotic background. We discuss the differential diagnosis of this lesion. To our knowledge, this is the first reported Korean case of intracranial RDD.

Key Words : Rosai dorfman disease; Meninges; Intracranial

Rosai-Dorfman (RDD)병은 1969년 Rosai와 Dorfman에 의해 처음으로 기술된 조직구의 특발성 양성 증식성 질환으로, 광범위한 림프절 종대를 동반한 림프구 조직구증(sinus histiocytosis with massive lymphadenopathy)으로 기술되었다.¹ 조직학적으로 종대된 림프절에는 림프구 내에 크기가 큰 조직구의 증가와 조직구의 세포질 내에 림프구가 존재하는 엠페리폴레시스(emperipolesis)를 보이며, 배경에는 다양한 정도의 림프구, 형질세포, 호산구의 침윤을 동반한다. 대부분 심한 림프절종대와 전신증상을 동반하지만, 림프절 외에 발생하는 경우도 보고되고 있는데 주로 침범하는 장기는 눈, 피부, 호흡기, 뼈, 침샘, 고환, 척추, 뇌척수막이다.² 중추신경계 침범은 매우 드물어 외국 문헌에 51예만이 보고되어 있고 국내에는 보고된 예가 없다. 림프절의 침범이 있는 경우라도 심한 림프절 종대를 동반하고 있을 때는 진단에 큰 어려움이 없으나, 일부에서는 림프절 종대나 다른 장기의 침범 없이 두개내 종양의 양상을 보여 임상적, 방사선학적으로 수막종과 유사할 수 있다.³ 저자들은 림프절 및 다른 장기의 침범과 전신 발현 없이 수막에 기반을 둔 단발성 두개내 병변으로 나타난 RDD 1예를 보고하고, 감별해야 할 질환에 대해 기술하고자 한다.

증 례

환자는 62세 남자 환자로 수술 15일 전 갑자기 발생한 두통과 어지러움증을 주소로 내원하였다. 과거력상 특이 병력은 없었고 진찰 소견상 림프절병증, 두개신경 결함, 장기비대증 등을 포함한 다른 특이 사항도 없었다. 혈액학적 검사 및 임상화학검사 소견에도 특이 사항이 없었다. MRI 촬영상 T1 조영 증강 관상면 영상에서 큰 구멍 오른쪽에 수막에 기반을 둔 단일성의 조영 증강성 종양이 보여, 방사선학적으로는 수막종으로 진단되었다. 수술 소견상 큰 구멍 오른쪽 수막에 붙어 있는 단발성 수막종으로 여겨져, 하후두부 개두 감압술 후에 종양 완전 절제술을 시행하였다(Fig. 1).

육안 소견상 종괴의 크기는 3.0×2.2×1.3 cm이고 표면은 매끈하면서 분엽상을 보였으며 절단 시 고무 정도의 경도가 느껴졌다. 종양의 절단면은 황회색이며 부분적으로 갈색을 띠었고 충실성의 섬유성 조직이었다(Fig. 2). 현미경 소견상 수막은 섬유화되었으며, 주로 조직구, 형질세포, 림프구들이 혼재되어 침윤하고 있었고 중성구와 호산구는 거의 없었다. 침윤한 조직구는 대부분 크기가 크고 풍부한 호산성 세포질과 거품핵을 보였으

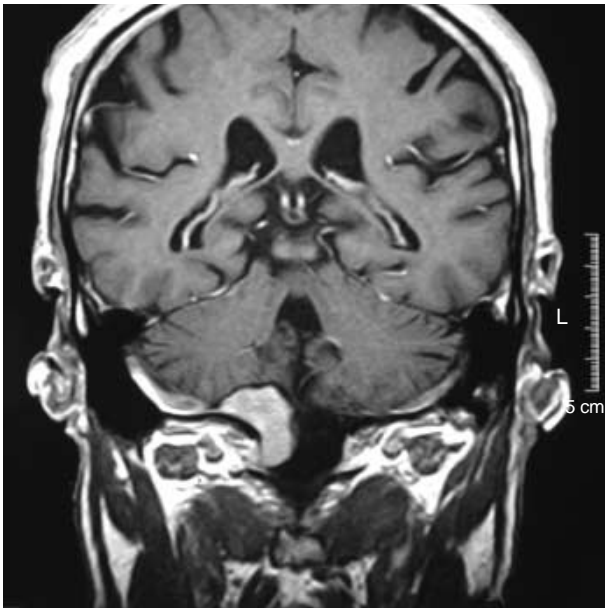


Fig. 1. Coronal enhanced T1 weighted image reveals dural-based strongly enhancing homogeneous mass near the right side of foramen magnum. The most likely diagnosis, based upon this image, would be meningioma.

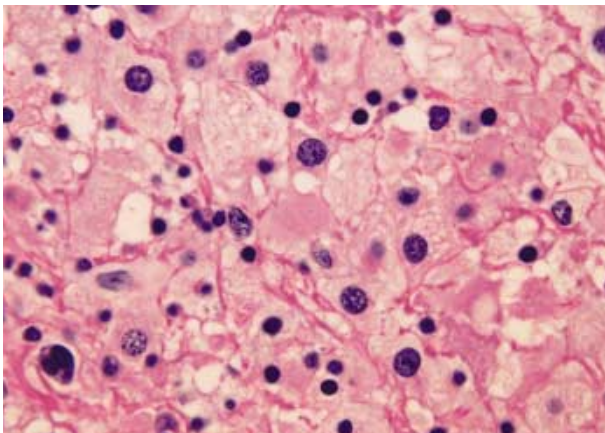


Fig. 3. The lesion shows inflammatory infiltrates composed of histiocytes, mature lymphocytes, and plasma cells in the background of fibrosis. The cytoplasm of the histiocyte contains intracytoplasmic lymphocytes (emperipolesis).

며, 일부 조직구는 세포질 내에 여러 개의 림프구가 탐식된 엠페리폴레시스를 보였다(Fig. 3). 면역조직화학 염색상 대부분의 조직구는 S-100 단백, CD68과 alpha-1-antichymotrypsin에 양성 소견을 보였다(Fig. 4). 그러나 CD1a, epithelial membrane antigen, glial fibrillary acidic protein, cytokeratin, smooth muscle actin에 대한 면역조직화학 염색은 음성이었고, 세균, 항산균, 진균, 나선균에 특수 염색과 결핵균에 대한 polymerase chain reaction 결과도 모두 음성이었다.



Fig. 2. The cut surface of the mass shows white to dark yellow and homogenous appearance with scattered hemorrhage.

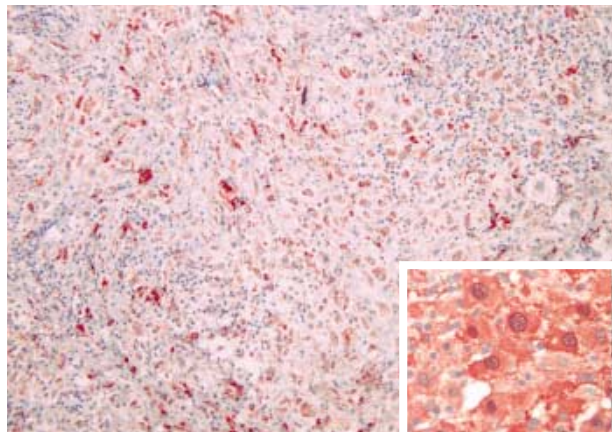


Fig. 4. The immunohistochemical stain for CD68 shows a positive reaction in the cytoplasm of the histiocytes. Inset: That for S-100 protein shows also a strong positive reaction.

고찰

RDD의 전형적인 임상 양상은 무통성, 양측성 경부 림프절병증이고 때로는 발열, 체중 감소가 나타난다. 그리고 임상 검사 소견상 빈혈, 백혈구증가증, 다클론성 고감마글로빈 혈증, 혈침 속도(erythrocyte sedimentation rate) 증가를 동반한다. 이 질병의 약 30%의 예에서 림프절의 침범을 보이며,² 간혹 림프절 병증 없이 림프절외 병변만 나타나기도 한다. 중추신경계를 침범하는 경우는 극히 드물고 지금까지의 문헌에 51예만이 보고되어 있다.⁴ 보고된 예의 2/3에서는 전신 발현 없이 단발성 두개내 종괴로 나타났다. 두개내 종괴는 대부분의 예에서 수막에 부착된 종괴로 나타났으나, 1예에서는 수막과 연결 없이 뇌실질 종괴로 나타나기도 했다.⁵ 중추신경계를 침범한 RDD의 임상 증상은 발생 위치와 연관되는데, 흔히 두통, 간질발작, 쇠약감, 신경 압박에 의한 것이다.⁷ 보고된 두개내 RDD의 평균 연령은 37.5세(5-78세)로,⁶ 림프절 RDD의 평균 연령이 20.6세인 점과 비교해 볼

때 발병 시기가 좀 더 늦다.³ 두개내 RDD는 조직학적으로 77%의 예에서 섬유화가 있거나, 엠펬리플레시스가 없거나 또는 잘 관찰할 수 없는 비전형적 모습을 보였다.⁷ 임상 경과는 수개월 혹은 수년 동안 병이 지속될 수 있지만 보통은 완전히 회복되는 것으로 알려져 있다.^{5,6} 그러나, 추적 관찰이 이루어진 두개내 RDD 중 4.4%에서는 크기가 증가되어 있거나 혹은 재발되었다.⁷

두개내 RDD는 종종 임상적으로나 방사선학적으로 수막종과 유사하여 정확한 진단을 위해 면역조직화학검사를 포함한 조직학적 검사가 반드시 필요하다. 또한 조직학적으로도 엠펬리플레시스가 없거나 잘 관찰되지 않고 섬유화가 동반된 비전형적 모습을 자주 보이기 때문에, 초기 생검에서는 비특이적 염증성 반응으로 오진하는 경우도 있을 수 있다.⁷ 두개내 RDD의 조직학적 감별 진단으로 랑게르한스세포조직구증(Langerhans' cell histiocytosis, LCH), 감염성 질병, 형질세포 육아종, 림프구형질세포 과다형 수막종(lymphoplasmacyte-rich meningioma), 림프증식성 질환 등을 들 수 있다.

LCH는 뇌수막 병변으로 표현될 수 있으며 드물게는 중추신경계에 국한될 수도 있다.⁸ LCH와 RDD는 S-100 protein 양성인 조직구와 림프구가 다양한 정도의 세포 밀도로 침윤할 수 있는 점에서 유사하다. 호산구의 침윤은 LCH에서 보다 현저하지만 RDD에서도 다양한 정도로 침윤할 수 있기 때문에 유용한 지표는 아니다.⁹ 엠펬리플레시스는 LCH에서 관찰되지 않고 RDD에서 관찰되는 특징으로 감별에 유용하나 두개내 RDD는 엠펬리플레시스가 없거나 잘 관찰되지 않는 비전형적 모습을 자주 보인다. 그러나, LCH는 랑게르한스 세포의 특징적인 핵함입이나 고랑, CD1a에 대한 면역반응, 전자현미경상에서 세포질내 랑게르한스 과립(Birbeck granules) 등이 있으므로 RDD와 감별할 수 있다.

RDD에서 간혹 농양을 형성하거나 비정형적 육아종성 염증을 보일 수 있기 때문에 감염성 질병도 감별해야 한다. 엠펬리플레시스나 S-100 단백질에 양성이며 전형적인 모양을 보이는 조직구가 많은 경우에 RDD는 쉽게 진단할 수 있지만, 그렇지 않은 경우에는 감별하기 어렵다. 이 경우 여러 균주에 대한 특수 염색, PCR 분석, 그리고 배양 검사가 감별에 도움을 줄 수 있다.³

형질세포 육아종도 드물게 두개내 수막 기반 종괴로 나타날 수 있고 림프구, 형질세포, 조직구, 포말큰포식세포 등 다양한 염증세포의 침윤과 섬유화를 동반하므로, RDD와 임상적으로나 조직학적으로 혼동될 수 있다. 그러나 형질세포 육아종에서는 S-100 단백질에 양성인 조직구와 엠펬리플레시스를 관찰할 수 없다.¹⁰

림프구형질세포 과다형 수막종,¹¹ 림프구 증식성 질환 중 결절 경화형 호치킨 림프종 또는 조직구 육종 등도 진단 시 감별해야 한다. 이 경우도 S-100 단백질, EMA, CD15, CD30 등 면역조직화학 염색과 침윤한 조직구의 세포학적 소견 등으로 감별할 수 있다.^{12,13}

RDD의 원인은 아직 분명하게 밝혀져 있지 않다. 두 가지 가능성이 제시되는데, 하나는 바이러스 혹은 다른 미생물에 의한

감염에 의한 것이고, 다른 하나는 어떠한 면역학적 결함에 의한 것이다. 임상 양상과 조직학적 소견은 감염성 질환으로 추정되지만 HHV-6을 제외한 어떤 미생물도 아직 확인된 바 없다.^{6,14} RDD 조직에서 HHV-6이 발견되기는 했지만, 이 바이러스는 림프조직에서 흔히 발견되는 것으로 병인이 이것에 의한 것인지는 확실치 않다.¹⁴ 분자병리학적 연구에서 침윤한 조직구는 다클론성으로 그 성상은 종양이기보다 반응성이라는 사실을 시사한다.¹⁵ Macrophage colony stimulating factor에 의해 자극받은 단핵구나 대식세포는 면역억제 상태가 되고 RDD의 대식세포와 같은 면역표현형을 보이는 세포로 변하게 되어, RDD의 주된 병리기전은 사이토카인에 의한 면역억제 반응에 의한 것으로 생각된다.¹⁶

지금까지 국내에서 보고된 RDD는 매우 적다. 비강과 타액선, 림프절, 종격동, 피부에서 발생한 예가 보고된 바 있으나,¹⁷⁻²⁰ 두개내 RDD는 보고된 적이 없었다. 본 증례와 같이 단발성 두개내 종양으로 발현된 RDD는 매우 드문 경우로, 다른 질환으로 오인하기 쉬운 것으로 생각되어 보고하는 바이다.

참고문헌

- Rosai J, Dorfman RF. Sinus histiocytosis with massive lymphadenopathy: a newly recognised benign clinicopathological entity. *Arch Pathol* 1969; 87: 63-70.
- Sanchez R, Rosai J, Dorfman RF. Sinus histiocytosis with massive lymphadenopathy. An analysis of 113 cases with special emphasis on its extranodal manifestation. *Lab Invest* 1977; 36: 21-2.
- Sanjeev SD, Lee CA, Juan MB. Isolated intracranial involvement in Rosai-Dorfman disease: a report of two cases and review of the literature. *Arch Pathol Lab Med* 1998; 122: 161-5.
- Ture U, Seker A, Bozkurt SU, Uneri C, Sav A, Pamir MN. Giant intracranial Rosai-Dorfman disease. *J Clin Neurosci* 2004; 11: 563-6.
- Natarajan S, Post KD, Strauchen J, Morgello S. Primary intracerebral Rosai-Dorfman disease: a case report. *J Neurooncol* 2000; 47: 73-7.
- Foucar E, Rosai J, Dorfman R. Sinus histiocytosis with massive lymphadenopathy (Rosai-Dorfman disease): review of the entity. *Semin Diagn Pathol* 1990; 7: 19-73.
- Wu M, Anderson AE, Kahn LB. A report of intracranial Rosai-Dorfman disease with literature review. *Ann Diagn Pathol* 2001; 5: 96-102.
- Kepes JJ, Kepes M. Predominantly cerebral forms of histiocytosis-X. A reappraisal of "Gagel's hypothalamic granuloma", "granuloma infiltrans of the hypothalamus" and "Ayala's disease" with a report of four cases. *Acta Neuropathol* 1969; 14: 77-98.
- Wenig BM, Abbondanzo SL, Childers EL, Kapadia SB, Heffner DR. Extranodal sinus histiocytosis with massive lymphadenopathy (Rosai-

- Dorfman disease) of the head and neck. *Hum Pathol* 1993; 24: 483-92.
10. Pettinato G, Manivel JC, De Rosa N, Dehner LP. Inflammatory myofibroblastic tumor (plasma cell granuloma). Clinicopathologic study of 20 cases with immunohistochemical and ultrastructural observations. *Am J Clin Pathol* 1990; 94: 538-46.
 11. Mizushima M, Tanaka Y, Kawakami S, Hori T, Ohama E. Lymphoplasmacyte-rich meningioma: a case report with histological and immunohistochemical studies. *Brain Tumor Pathol* 1997; 14: 59-62.
 12. Warnke RA, Kim H, Dorfman RF. Malignant histiocytosis (histiocytic medullary reticulosis). I. Clinicopathologic study of 29 cases. *Cancer* 1975; 35: 215-30.
 13. Sapozink MD, Kaplan HS. Intracranial Hodgkin's disease. A report of 12 cases and review of the literature. *Cancer* 1983; 52: 1301-7.
 14. Levine PH, Jahan N, Murari P, Manak M, Jaffe ES. Detection of human herpesvirus 6 in tissues involved by sinus histiocytosis with massive lymphadenopathy (Rosai-Dorfman disease). *J Infect Dis* 1992; 166: 291-5.
 15. Paulli M, Bergamaschi G, Tonon L, *et al.* Evidence for a polyclonal nature of the cell infiltrate in sinus histiocytosis with massive lymphadenopathy (Rosai-Dorfman disease). *Br J Haematol* 1995; 91: 415-8.
 16. Middel P, Hemmerlein B, Fayyazi A, Kaboth U, Radzun HJ. Sinus histiocytosis with massive lymphadenopathy: evidence for its relationship to macrophages and for a cytokine-related disorder. *Histopathology* 1999; 35: 525-33.
 17. Roh MS, Jeong JS, Hong SH. Rosai-Dorfman disease of the nose and salivary gland. A case report. *Korean J Pathol* 1999; 33: 1203-6.
 18. Chung JH, Seo YB, Choi JH, *et al.* A case of pure red cell aplasia associated with sinus histiocytosis with multiple lymphadenopathy. *Korean J Hematol* 2000; 35: 279-83.
 19. Choe JW, Oh TY, Cho EY, Chang WH. Extranodal Rosai-Dorfman disease in mediastinum. A case report. *Korean J Thorac Cardiovasc Surg* 2002; 35: 768-72.
 20. Chung HJ, Roh MR, Lee MG, Chung KY. Two cases of cutaneous Rosai-Dorfman disease. *Korean J Dermatol* 2004; 42: 464-8.