

Pure Red Cell Aplasia를 동반한 후복막강 Castleman병 1예

서울대학교 의과대학 외과학교실

장성환 · 도재태 · 박도중 · 장명철 · 노동영 · 윤여규 · 오승근

Retroperitoneal Castleman's Disease with Pure Red Cell Aplasia

Seong-Hwan Chang, M.D., Jae-Tae Doh, M.D., Do Joong Park, M.D., Myung Chul Chang, M.D., Dong-Young Noh, M.D., Yeo-Kyu Youn, M.D. and Seung Keun Oh, M.D.

Castleman's disease is a distinct lymphoproliferative disorder of unknown origin, which creates both a diagnostic and therapeutic dilemma for most physicians. Here, we present a case of hyaline-vascular and solitary Castleman's disease associated with pure red cell aplasia. A 49-year old woman was admitted suffering from severe anemia. A bone marrow biopsy showed marked erythroid hypoplasia. A solitary retroperitoneal mass was excised and proven to be Castleman's disease with hyaline-vascular type histology. Removal of the mass led to a rapid reversal of anemia. No evidence of recurrence was found 1 year after the excision. (J Korean Surg Soc 2001;61:450-454)

Key Words: Castleman's disease, Hyaline-vascular, Solitary
중심 단어: 거대 임파절 증식증, 초자질 혈관형, 고립형

Department of Surgery, Seoul National University College of Medicine, Seoul, Korea

서론

Castleman병은 1956년 Castleman 등(1)에 의해 처음 기술되었으며, 림프절에 중앙성 종괴를 형성하는 원인 미상의 질병이다. Keller 등(2)은 병리학적으로는 초자질 혈관형(hyaline-vascular type)과 형질 세포형(plasma cell type)으로 나누었는데, 초자질 혈관형은 비정상적인 배중심(germinal

center)과 초자질화된 혈관을 특징으로 하며, 형질 세포형은 뚜렷한 림프절 구조를 가지며 과형성된 배중심과 그 사이에 존재하는 형질 세포를 특징으로 한다. 임상적으로는 고립형(solitary form)과 다중심형(multicentric form)으로 나눌 수 있으며, 고립형은 일반적으로 하나의 큰 림프절의 비대로 나타나지만 다중심형은 전신적인 림프 증식과 함께 발열, 체중 감소, 간 비대, 비장 비대, 빈혈, 저 알부민 혈증, 과감마 글로블린 혈증 등의 전신 증상을 보인다. 이러한 전신 증상이 나타나는 경우 대부분 병리학적으로 형질 세포형이며, 임상적으로 다중심형이 많다.(3) 하지만 저자들은 임상적으로 고립형이며, 병리학적으로 초자질 혈관형의 Castleman병 환자에서 진정 적혈구계 무형성증(pure red cell aplasia)으로 인한 빈혈을 관찰하였고, 수술 후 빈혈이 치유됨을 경험하였기에 문헌고찰과 함께 보고하는 바이다.

증례

49세 여자 환자가 호흡 곤란을 주소로 내원하였다. 환자는 내원 20일 전부터 New York Heart Association grade III의 호흡 곤란, 심계항진, 어지러움증, 양측 하지 부종이 생겨 개인 의원을 방문하였으며 심장이 좋지 않다는 말을 들었다. 이후 인근 대학병원을 방문하여 검사한 결과, 말초 혈액 검사에서 빈혈이 발견되었으며 심초음파 검사에서 경도의 삼첨판 역류와 폐고혈압이 발견되어 자세한 검사와 치료를 위하여 본원 전원되었다. 과거력상 3년 전 자궁근종으로 자궁 절제술을 시행받았으며, 가족력에서는 특이 사항은 없었다. 맥주를 약간 하였으며, 담배는 피우지 않았다. 내원시 시행한 이학적 검사에서 체온은 37°C, 맥박수 80회/분, 호흡수 20회/분, 혈압은 130/80 mmHg이었다. 결막은 창백하였고 심음을 청진하였을 때 수축기 잡음이 들렸으며 하지에 함요부종(pitting edema)이 있었다. 입원하여 검사한 말초 혈액 검사에서 혈색소 5.0 gm/dL로 감소되어 있었고, 백혈구 4240/mm³, 혈소판 267000/mm³이었다. 망상 적혈구 수는 0.11% (정상: 0.5~2%)로 감소되어 있었고, 환자의 적혈구 지수는 정구성 정색소성(normocytic normochromic)이었다. 말초 혈액 도말 검사에서도 정구성 정색소성이었으며, 눈물 모양 세포(tear drop cell)

책임저자 : 오승근, 서울시 종로구 연건동 28
☎ 110-744, 서울대병원 외과학교실
Tel: 760-2325, Fax: 766-3975, E-mail: osk@snu.ac.kr
접수일 : 2001년 7월 31일, 게재승인일 : 2001년 8월 9일

가 보이는 이형 적혈구 증가증(poikilocytosis)의 소견을 보였다. 혈청 철은 $208 \mu\text{g/dL}$ (정상: $50 \sim 130 \mu\text{g/dL}$)로 증가되어 있었고, 총철결합능은 $218 \mu\text{g/dL}$ (정상: $280 \sim 400 \mu\text{g/dL}$)로 감소되어 있었다. Ferritin, vitamine B₁₂, folic acid는 정상이었다. 환자는 골수성 빈혈을 의심하여 골수 조직 검사를 시행하였다. 세포 충실도는 31~40%로 정상이었으며, 심하게 적혈구 생성이 감소된 소견을 보였다. 이는 진정 적혈구계 무형성증(pure red cell aplasia)에 합당한 소견이었다(Fig. 1). 진정 적혈구계 무형성증의 원인을 찾기 위해 전산화 단층 촬영을 시행하였다. 좌측 부신 주위에 8 cm 크기의 종괴 소견을 보였고, 좌측 신장 동맥의 침범이 의심되었다(Fig. 2).

좌측 부신 피질 종양 또는 신경 기원성 종양의 진단하에

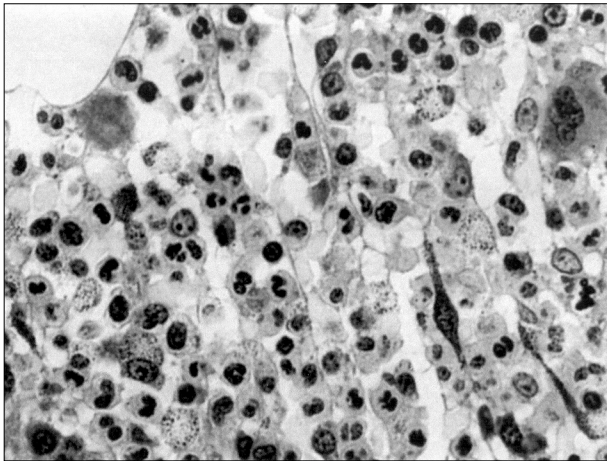


Fig. 1. Section of bone marrow biopsy shows that active granulopoiesis. No erythroid islands present (Wright-Giemsa Stain, $\times 200$).



Fig. 2. CT scan shows 8 cm sized mass in the left adrenal gland area. The mass shows multiple low attenuation portion. Left kidney is laterally displaced by the mass.

수술을 시행하였다. 좌측 늑골하 절개로 좌측 후복막강을 노출하였다. 10×5 cm 크기의 종물이 좌측 신장의 내측에 있었으며 좌측 신장 동맥의 침범이 의심되어 좌측 부신과 신장을 종물과 함께 절제하였다. 적출된 종괴는 연 노란색 연부 조직으로 크기는 11×7×5 cm이며 무게는 230 gm이었고, 전반적으로 미끈한 양상을 보이며 종괴의 바깥쪽은 여러 개의 소엽화하는 양상을 띠고 있었다. 출혈, 반점, 괴사의 소견은 보이지 않았다(Fig. 3). 조직 검사에서 배종심에 초자질화가 동반되었고, 림프 소절(lymphoid follicle)에 과다한 모세혈관 증식을 보여, Castleman병에 합당한 소견이었다(Fig. 4).

환자는 수술 후 시행한 혈액검사 소견에서 혈색소 11.5 mg/dL이었다. 술 후 2일째는 9.3 mg/dL로 떨어지는 양상이어서 수혈을 필요로 했으나, 술 후 5일 이후부터는 혈색



Fig. 3. The cut surface of the mass. The mass was yellowish, smooth-surfaced, solid with lobulation and cystic portion inside.

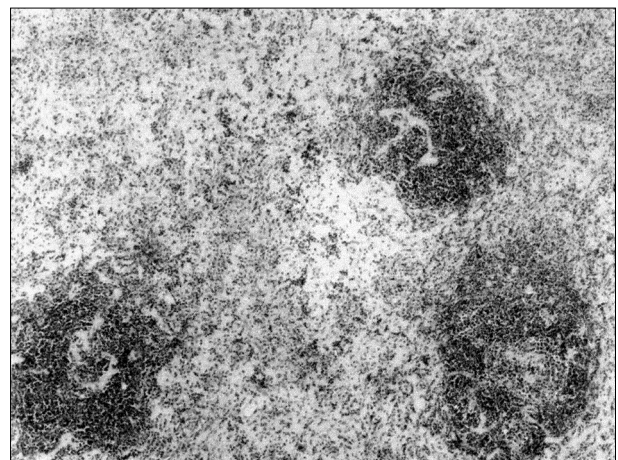


Fig. 4. Three lymphoid follicles with hyalinization of their germinal centers were surrounded by concentric layering of lymphocytes (H&E stain, $\times 100$).

소 수치가 11.2 mg/dL에서 12.9 mg/dL로 유지되어 더 이상의 수혈이 필요 없었고 술 후 13일에 별다른 문제없이 퇴원하였다. 1년이 지난 현재 종괴의 재발 증거가 없으며, 혈액검사서 정상 소견을 보이고 있다.

고 찰

Castleman병의 임상 양상은 병리적 분류와 연관이 많다. 병리적으로 초자질 혈관형, 형질 세포형, 혼합형의 세 가지로 나누어지는데, 90% 정도를 차지하는 초자질 혈관형에 비하여 형질 세포형에서 증상이 심하고, 다중심형으로 발현되며, 예후가 좋지 않다고 알려져 있다.(3) 형질 세포형에서는 감염이 흔하며, Kaposi 육종이나 악성 림프종 또는 상피성 암 등의 동반이 흔하다. 형질 세포형은 병리적 특징으로 이형성적 수지상 세망세포(dysplastic follicular dendritic reticulum cell)가 배중심(germinal center)과 변연층(marginal zone)에서 증가하며, 면역 형상학적으로 특이한 B 림프구의 증가로 변연층이 팽창한다.(4,5) 초자질 혈관형은 림프구들이 모여 여러 개의 배중심을 구성하며, 광범위한 모세 혈관의 증식과 혈관벽의 초자질화 소견을 보인다.(6)

최근 Castleman병의 주된 병리 현상이 IL-6과 같은 B 림프구의 성장 인자의 비정상적인 생산이며 이것이 림프 증식을 일으키고 형질 세포를 분화시키거나 형질 세포종의 악성화에 관련된다는 것이 밝혀졌다. IL-6는 다양한 기능을 가진 cytokine으로 조혈 세포계의 증식을 자극하고, 특히 거대 세포의 증식에 관여하여 급성 염증 반응 및 T, B 림프구의 작용을 촉진한다고 알려져 있다.(7) 최근에 유전자 재조합 IL-6의 합성이 가능하여 이를 조혈 성장 인자나 항암 치료에 이용하고자 하는 시도가 이루어지고 있으며, 여기에서 Castleman병과의 연관성을 밝히고자 하는 노력이 이루어지고 있다.(8) 재조합 IL-6를 투여하였을 때 Castleman병에서 나타나는 전신 증상이 관찰되며, C-reactive protein과 Serum amyloid A 등이 증가하는 급성 염증 반응이 관찰되며, γ -GT, alkaline phosphatase, γ -globulin 등의 증가가 관찰된다.(9) 또한 Castleman병에서 종괴 조직을 IL-6에 대한 항체를 이용하여 면역 형광 염색하면, 소포(follicle) 주위로 IL-6이 과다하게 발현되는 것을 관찰할 수 있어 Castleman병의 전신 증상의 원인이 IL-6에 의한 것이라 추정하고 있다.(7) 다발형 Castleman병에서 발견되는 Kaposi's sarcoma herpes virus(human herpes virus type 8, HHV-8)는 일부 유전자에서 IL-6의 염기 서열과 유사한 부분이 발견되었으며,(10) 따라서 이 바이러스가 IL-6을 생산하거나 혈관 형성 인자를 분비하는데 중요한 역할을 할 것으로 추정된다. 또한 바이러스 감염으로 생길 수 있는 분화 장애는 악성 림프종의 발생에 관련된 것으로 추정된다.

진정 적혈구계 무형성증은 드문 질환으로 골수에서 적혈구 조혈 세포가 거의 발견되지 않는 질병으로 말초 혈액에서 망상 적혈구수가 낮고, 백혈구 수 및 분포와 혈소판 수는 정상이다. 종종 선천적인 이상을 동반하는 자가 면역 질환에서 나타나며, 선천적인 빈혈로서는 Fanconi anemia와 Diamond-Blackfan anemia가 있다. Fanconi anemia는 상염색체열성(autosomal recessive)으로 유전되며 여러 가지의 선천적 기형과 골수 부전 및 암 발생을 특징으로 한다.(11) Diamond-Blackfan anemia는 조혈 모세포에 유전적 결함으로 발생하는 질병으로 백만 명당 다섯 명 정도의 빈도로 발생하며, 25%에서 유전된다.(12) 후천적인 원인으로서는 홍선종, 혈액 악성 종양, human parvovirus B19 감염, 약물 등이 있다.(13) 30개의 약물이 진정 적혈구계 무형성증의 원인으로 보고되었지만 대부분의 보고는 한 예, 혹은 두 예 정도이다. 다섯 예 이상, 그리고 세 명의 이상의 보고가 있는 것을 기준으로 하면 phenytoin, azathioprine, 그리고 isoniazid이다.(14) 이 중 자가 면역 질환이 가장 많은 원인을 차지하며 적혈구 조혈 기원 세포에 대한 항체나 T 세포, 자연 살해 세포(natural killer cell)의 작용으로 직접 조혈 기원 세포를 파괴하여 발생한다. 바이러스 감염으로는 Parvovirus B19의 감염이 흔하며, 바이러스에 의한 적혈구 조혈 기원세포의 파괴로 발생하여 일시적으로 빈혈이 발생하나, 대부분 회복되는 것으로 보고되고 있다.(15) 혈액 종양의 면역학적 이상이 원인이 되기도 하는데 만성 림프구성 백혈병, 호지킨림프종에서 발견된다.

본 증례는 빈혈이 주증상으로 골수 검사서 진정 적혈구계 무형성증으로 진단되었고, 감염이나 약물의 원인은 아닌 것으로 판단되며 홍선종, 림프종 등을 감별하기 위해 시행한 전산화 단층 촬영에서 후복막강에서 종괴를 발견하였다. 임상적으로는 고립형이고, 병리적으로는 초자질 혈관형이었는데, 수술 후 빈혈이 소실되어 종괴와 연관된 빈혈이었음을 알 수 있었고 문헌을 살펴봐도 흔한 예는 아니었다. Summerfield 등(16)은 초자질 혈관형에서도 전신 증상이 발생함을 보고하였는데, 최근에는 초자질 혈관형과 형질 세포형이 면역 체계 이상으로 인한 하나의 질환이라는 가설이 있으며, 두 가지 형태가 동시에 관찰되기도 하고, 병의 경과에 있어서 고립형이 다중심형으로 바뀌기도 하는 점이 이러한 가설을 뒷받침하고 있다.(17)

Castleman병의 빈혈은 대개 소구성 저색소성이며 철분과 철 결합능이 감소되어 있는 만성 질환에서의 빈혈 양상을 보인다.(18,19) 이는 종양 내에서 철 색소 함유 대식 세포가 발견되고, 골수내에서 염색성 철분이 없는 점으로 보아 종양이 철분을 흡수하고 골수로의 철분 유리에 장애가 있어 빈혈이 발생한다고 추정하고 있다.(18) 반면에 Weisenburger 등(20)은 형질 세포형의 빈혈이 종괴에서 분비하는 조혈 억제 인자 때문이라 하였으며, 이러한 빈혈

은 철분을 보충해 주어도 호전을 보이지 않고, 수술로 제거하면 빈혈이 소실된다고 하였다.(4) Veldhuis 등(21)은 빈혈이 있는 고립형 Castleman병 환자에서 방사선 치료 후 종양의 소실과 함께 빈혈이 치료됨을 보고하였다. 이들은 특히 방사선 치료 후에 혈중 IL-6가 유의하게 감소하였음을 관찰하였고, IL-6가 Castleman병의 전신 증상과 관련이 있을 것이라 추측하였다. 빈혈은 실험적이나 임상적으로 재조합 IL-6를 투여한 경우 예외 없이 관찰되었는데 Niiken 등(22)은 IL-6 투여 후 혈장량이 증가함을 보고하였고, Veldhuis 등(21)은 철 대사가 감소함을 관찰하여, 빈혈의 원인이 IL-6로 인한 혈장량의 증가와 감소된 적혈구 조혈능 때문이라 추정하였다. 하지만 본 증례는 정구성 정색소성이었다.

한편, Hattori 등(3)은 다중심성 Castleman병 환자에서 신장의 아밀로이드증(amyloidosis)와 동반된 진정 적혈구계 무형성증을 보고하였는데 이들은 erythropoietin에 대한 자가 항체가 신장의 아밀로이드증을 유발하며 동시에 진정 적혈구계 무형성증을 유발하였다고 결론지었다. 본 증례에서는 종괴의 국소 침범으로 신장을 병합 절제하였는데 조직검사서 아밀로이드증은 발견되지 않았다. 하지만 본 증례의 진정 적혈구계 무형성증 역시 Castleman병의 면역학적 기전과 관련되어 적혈구 조혈 기원 세포의 파괴로 발생되었으리라 생각되며, Castleman병의 수술 후 빈혈이 소실되어 Castleman병이 진정 적혈구계 무형성증의 원인이라 추정하였다.

고립형 Castleman병은 외과적 절제로 대부분이 완치되지만, 과도 혈관 증식으로 인해 수술시 출혈의 위험이 있으며(23-25) 완전히 절제하지 못했을 때에는 재발의 가능성이 있다.(23) 중요한 장기와의 심한 유착으로 완전 절제가 어려운 경우도 있는데, Keller 등(2)은 부분 절제만으로도 종양이 다시 자라지 않으며, 무분별한 광범위 절제는 피하는 것이 좋다고 하였다. 본 증례는 좌측 신장을 침범하고 있는 것이 의심되었고 진단이 확실하지 않았기 때문에 좌측 부신과 신장을 합병 절제하였다. Keller 등(2)은 종괴를 절제하면 전신 증상과 비정상적 검사 소견들이 1, 2개월 내에 정상으로 회복된다고 보고하였는데, 본 증례에서는 수술 후 5일 후 빈혈이 회복되었고 1년이 지난 현재까지도 빈혈이 생기지 않고 있다. 따라서 증상이 있는 고립형 Castleman병은 외과적 절제로 완치가 가능하리라 사료된다.

REFERENCES

1) Castleman B, Iverson L, Menendez VP. Localized mediastinal lymph node hyperplasia resembling thymoma. *Cancer* 1956; 9:822-30.
 2) Keller AR, Hochholzer L, Castleman B. Hyaline-vascular and

plasma-cell types of giant lymph node hyperplasia of the mediastinum and other locations. *Cancer* 1972;29:670-83.
 3) Hattori K, Irie S, Isobe Y, Wakiya M, Matsumoto T, Suda K, et al. Multicentric Castleman's disease associated with renal amyloidosis and pure red cell aplasia. *Ann Hematol* 1998; 77:179-81.
 4) Powell RW, Lightsey AL, Thomas WJ, Marsh WL. Castleman's disease in children. *J Pediatr Surg* 1986;21:678-82.
 5) Yabuhara A, Yanagisawa M, Murata T, Kawai H, Komiyama A, Akabane T, et al. Giant lymph node hyperplasia (Castleman's disease) with spontaneous production of high levels of B-cell differentiation factor activity. *Cancer* 1989;63:260-5.
 6) Schlosnagle DC, Chan WC, Hargreaves HK, Nolting SF, Brynes RK. Plasmacytoma arising in giant lymph node hyperplasia. *Am J Clin Pathol* 1982;78:541-4.
 7) Burger R, Wendler J, Antoni K, Helm G, Kalden JR, Gramatzki M. Interleukin-6 production in B-cell neoplasias and Castleman's disease: evidence for an additional paracrine loop. *Ann Hematol* 1994;69:25-31.
 8) Leger-Ravet MB, Peuchmaur M, Devergne O, Audouin J, Raphael M, Van Damme J, et al. Interleukin-6 gene expression in Castleman's disease. *Blood* 1991;78:2923-30.
 9) Stouthard JM, Goey H, de Vries EG, de Mulder PH, Groenewegen A, Pronk L, et al. Recombinant human interleukin 6 in metastatic renal cell cancer: a phase II trial. *Br J Cancer* 1996;73:789-93.
 10) Burger R, Neipel F, Fleckenstein B, Savino R, Ciliberto G, Kalden JR, et al. Human herpesvirus type 8 interleukin-6 homologue is functionally active on human myeloma cells. *Blood* 1998;91:1858-63.
 11) Garcia-Higuera I, Kuang Y, D'Andrea AD. The molecular and cellular biology of Fanconi anemia. *Curr Opin Hematol* 1999; 6:83-8.
 12) Ball SE, McGuckin CP, Jenkins G, Gordon-Smith EC. Diamond-Blackfan anaemia in the U.K.: analysis of 80 cases from a 20-year birth cohort. *Br J Haematol* 1996;94:645-53.
 13) Fisch P, Handgretinger R, Schaefer HE. Pure red cell aplasia. *Br J Haematol* 2000;111:1010-22.
 14) Thompson DF, Gales MA. Drug-induced pure red cell aplasia. *Pharmacotherapy* 1996;16:1002-8.
 15) Young N. Hematologic and hematopoietic consequences of B19 parvovirus infection. *Semin Hematol* 1988;25:159-72.
 16) Summerfield GP, Taylor W, Bellingham AJ, Goldsmith HJ. Hyaline-vascular variant of angiofollicular lymph node hyperplasia with systemic manifestations and response to corticosteroids. *J Clin Pathol* 1983;36:1005-11.
 17) Palestro G, Turrini F, Pagano M, Chiusa L. Castleman's disease. *Adv Clin Path* 1999;3:11-22.
 18) Boxer LA, Boxer GJ, Flair RC, Engstrom PF, Brown GS. Angiomatous lymphoid hamartoma associated with chronic anemia, hypoferrremia, and hypergammaglobulinemia. *J Pediatr* 1972;81:66-70.

- 19) Buchanan GR, Chipman JJ, Hamilton BL, Daughaday WH. Angiomatous lymphoid hamartoma: inhibitory effects on erythropoiesis, growth, and primary hemostasis. *J Pediatr* 1981; 99:382-8.
 - 20) Weisenburger DD, DeGowin RL, Gibson P, Armitage JO. Remission of giant lymph node hyperplasia with anemia after radiotherapy. *Cancer* 1979;44:457-62.
 - 21) Veldhuis GJ, van der Leest AH, de Wolf JT, de Vries EG, Vellenga E. A case of localized Castleman's disease with systemic involvement: treatment and pathogenetic aspects. *Ann Hematol* 1996;73:47-50.
 - 22) Nieken J, Mulder NH, Buter J, Vellenga E, Limburg PC, Piers DA, et al. Recombinant human interleukin-6 induces a rapid and reversible anemia in cancer patients. *Blood* 1995;86: 900-5.
 - 23) Olscamp G, Weisbrod G, Sanders D, Delarue N, Mustard R. Castleman disease: unusual manifestations of an unusual disorder. *Radiology* 1980;135:43-8.
 - 24) Walter JF, Rottenberg RW, Cannon WB, Sheridan LA, Pizzimenti J, Orr JT. Giant mediastinal lymph node hyperplasia (Castleman's disease): angiographic and clinical features. *Am J Roentgenol* 1978;130:447-50.
 - 25) Gerald W, Kostianovsky M, Rosai J. Development of vascular neoplasia in Castleman's disease. Report of seven cases. *Am J Surg Pathol* 1990;14:603-14.
-