

침윤성 흉선종이 동반된 진정 적혈구 무형성증 1례

포항선린병원 내과¹, 계명대학교 의과대학 내과학교실 및 의과학연구소²

이일세¹ · 김양식¹ · 김호규¹ · 최성대¹ · 원영준¹ · 송영성¹ · 송홍석²

=Abstract=

A Case of Pure Red Cell Aplasia Associated with Invasive Thymoma

Il Sae Lee, M.D.¹, Yang Sik Kim, M.D.¹, Ho Gyu Kim, M.D.¹
Sung Dae Choi, M.D.¹, Young Joon Won, M.D.¹, Young Sung Song, M.D.¹
and Hong Suk Song, M.D.²

Department of Internal Medicine, Pohang Sunlin Hospital, Pohang, Kyungpook¹

Department of Internal Medicine and Institute for Medical Science
Keimyung University², School of Medicine, Taegu, Korea

Thymoma has been associated with a variety of diseases, including myasthenia gravis, pure red cell aplasia(PRCA), hypogammaglobulinemia, and other abnormal immune and endocrine disorders. Herein we report a case of PRCA associated with invasive thymoma in a 65-year-old man. In spite of total thymectomy and irradiation to the mediastinum, no significant response was observed. The mechanisms and management of PRCA associated with invasive thymoma are reviewed.

Key Words: Invasive thymoma, Pure red cell aplasia

서 론

진정 적혈구 무형성증(pure red cell aplasia: 이하 PRCA라 약함)은 골수에서 백혈구와 혈소판의 형성은 정상이면서 적혈구의 선택적인 생성부전으로 인하여 빈혈, 망상구감소증과 골수내 적아구가 없거나 거의 없는 상태의 질환으로¹⁾ 흔히 자가 면역질환이나 흉선종과 관련되어 있다. PRCA는 여러 가지의 원인을 찾아볼 수 있으나 후천적인 경우 약 30~50%는 양성 흉선종과 동반되어 나타나고^{2~4)},

반대로 흉선종의 경우 5~10%에서 PRCA가 동반되는 것으로 알려져 있다⁵⁾.

최근 저자들은 65세된 남자환자에서 PRCA가 동반된 침윤성 흉선종의 치료로 흉선절제술과 국소방사선치료를 실시한 뒤에도 적혈구 무형성증이 계속적으로 지속되는 예를 경험하였기에 이에 보고하는 바이다.

증례

환자: 권○○, 남자, 65세

주소: 호흡곤란

현병력: 2개월전 전신쇠약감, 현기증 및 안면 창백이 있어 개인 병원에 입원하여 수혈만 받고 퇴원

하였으며, 입원 2주전부터 전신쇠약감이 심해지고 호흡곤란이 생겨 외래를 통해 입원하였다.

과거력 : 5년전 보건소에서 폐결핵으로 진단받고 1년간 투약하였음.

이학적 소견 : 입원당시 환자는 혈압 130/90mmHg 맥박수 76회/분, 호흡수 22회/분, 체온 36.8°C로 전신은 창백하였고 결막의 심한 빈혈상이 있었으며, 청진소견상 호흡음은 정상이었고 심음은 정상이나 경도의 빈맥이 있었다. 복부소견상 간 및 비장은 촉진되지 않았으며, 사지의 부종도 없었다.

검사소견 : 2개월전 개인병원에서 실시한 말초혈액 소견은 혈색소 5.0g/dL, 헤마토크리트 14%, 백혈구 10,700/ μ L, 혈소판 250,000/ μ L이었고, 입원 당시 본 병원에서 실시 한 말초혈액소견은 혈색소

7.6g/dL, 헤마토크리트 23%, 평균 적혈구용적 89fL, 평균 적혈구혈색소 29.0pg, 평균 적혈구혈색소농도 33.0g/dL, 백혈구 9,200/ μ L(호중구 76%, 림프구 17%), 혈소판 310,000/ μ L, 망상적혈구 0.2%, 혈구 침강속도는 43mm/시간이었으며, 혈청검사상 총단백 6.4g/dL, 알부민 4.3g/dL, alkaline phosphatase 170U/L, BUN 10mg/dL, LDH 419IU/L, AST 16IU/L, ALT 19IU/L, 철 210 μ g/dL 총철결합능 287 μ g/dL, ferritin 1,087ng/mL였으며, 매독혈청반응, 표면간염항원 및 항체, Coombs 직접 및 간접반응, 항핵항체는 모두 음성이었다.

흉부엑스선 소견 : 특이 소견 없음.

흉부 전산화단층촬영 소견 : 전부 종격동에 균질성의 경계가 좋은 연부조직 종괴가 관찰되었음 (Fig. 1).

골수천자도말 소견 : 말초혈액도말소견은 경도의 이형적혈구증가증과 부동적혈구증가를 보이는 정구 정색성 빈혈의 소견을 보였으며, 골수천자 및 조직검사상 골수세포 충실도는 약 40%였으며, 전시야에 걸쳐 적아구가 거의 발견되지 않았으며 골수계 및 거핵구계열세포들은 정상적인 소견을 나타내었다(Fig. 2).

병리학적 소견 : 흉선절제술로 제거한 종괴의 육안적 소견은 $7 \times 3.5 \times 2.5$ cm의 크기로 피막을 잘 형성하여 주위의 지방조직과 잘 구별되었으며, 내

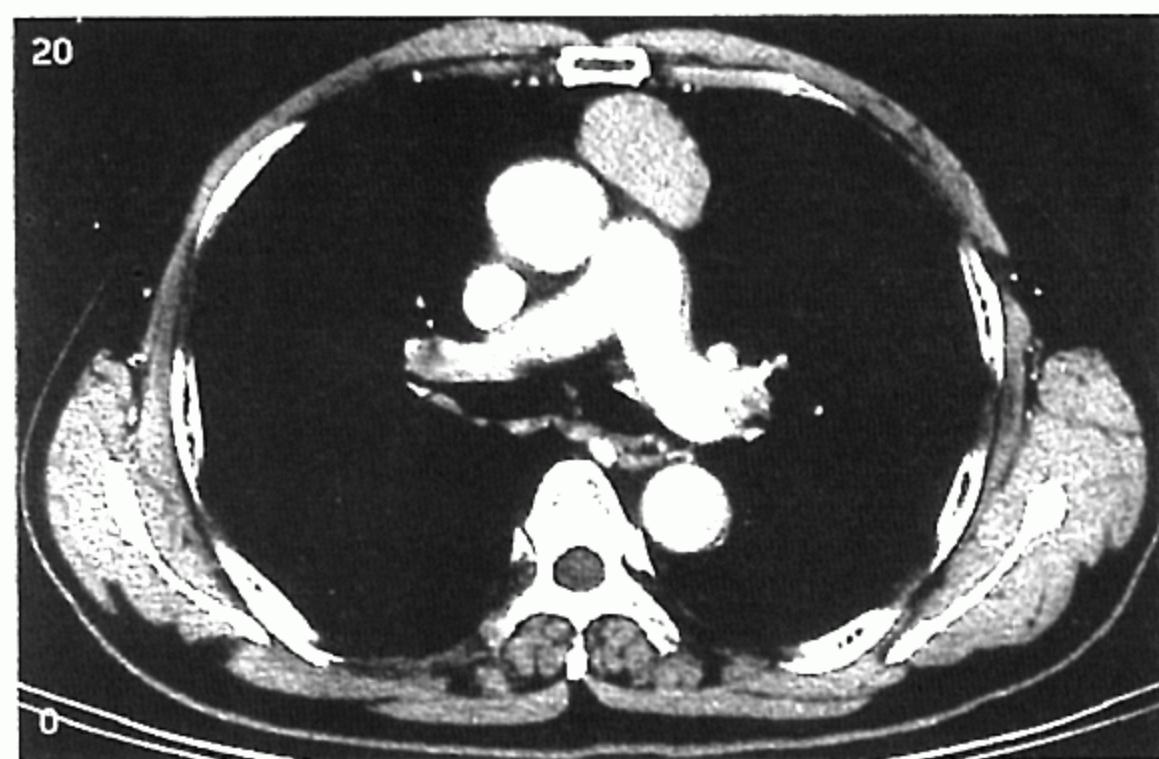


Fig. 1. Chest CT scanning: Homogeneous soft-tissue mass in anterior mediastinum.

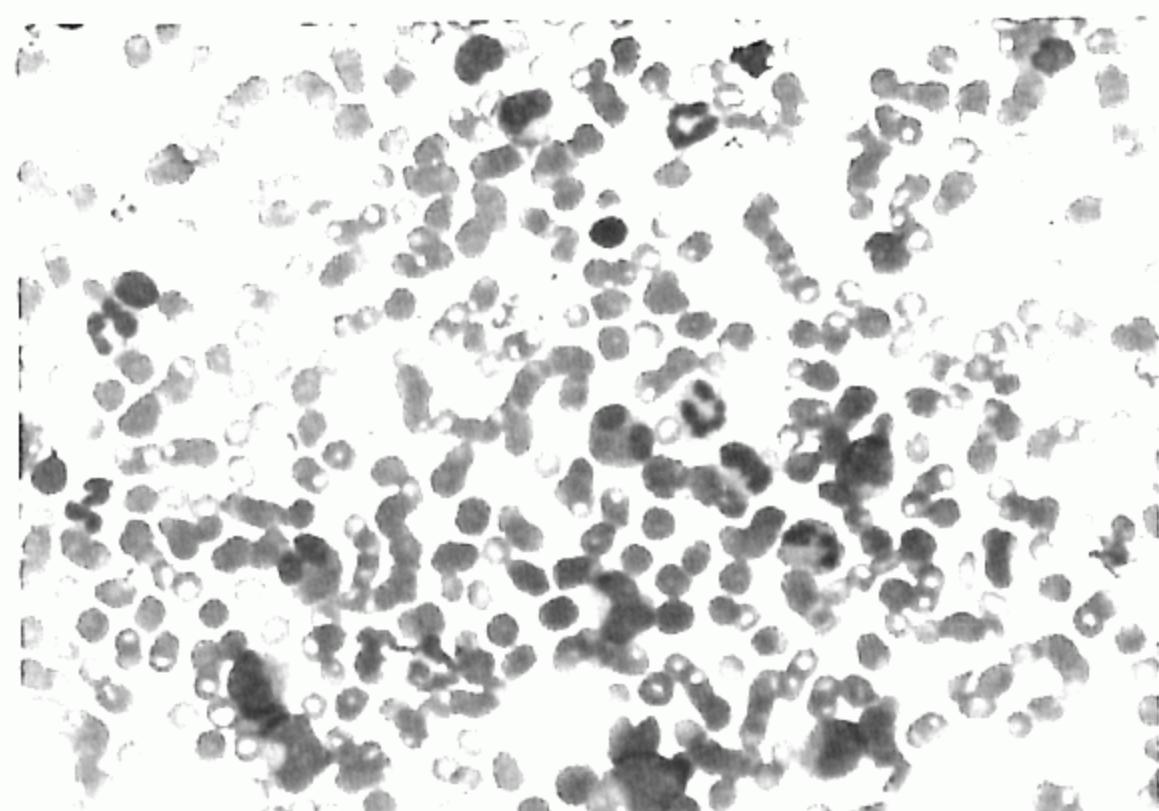


Fig. 2. Bone marrow smear revealed nearly absent erythroid series(Wright stain, $\times 400$).



Fig. 3. Gross finding revealed well-encapsulated grayish-white colored thymic mass without cystic changes or hemorrhage.

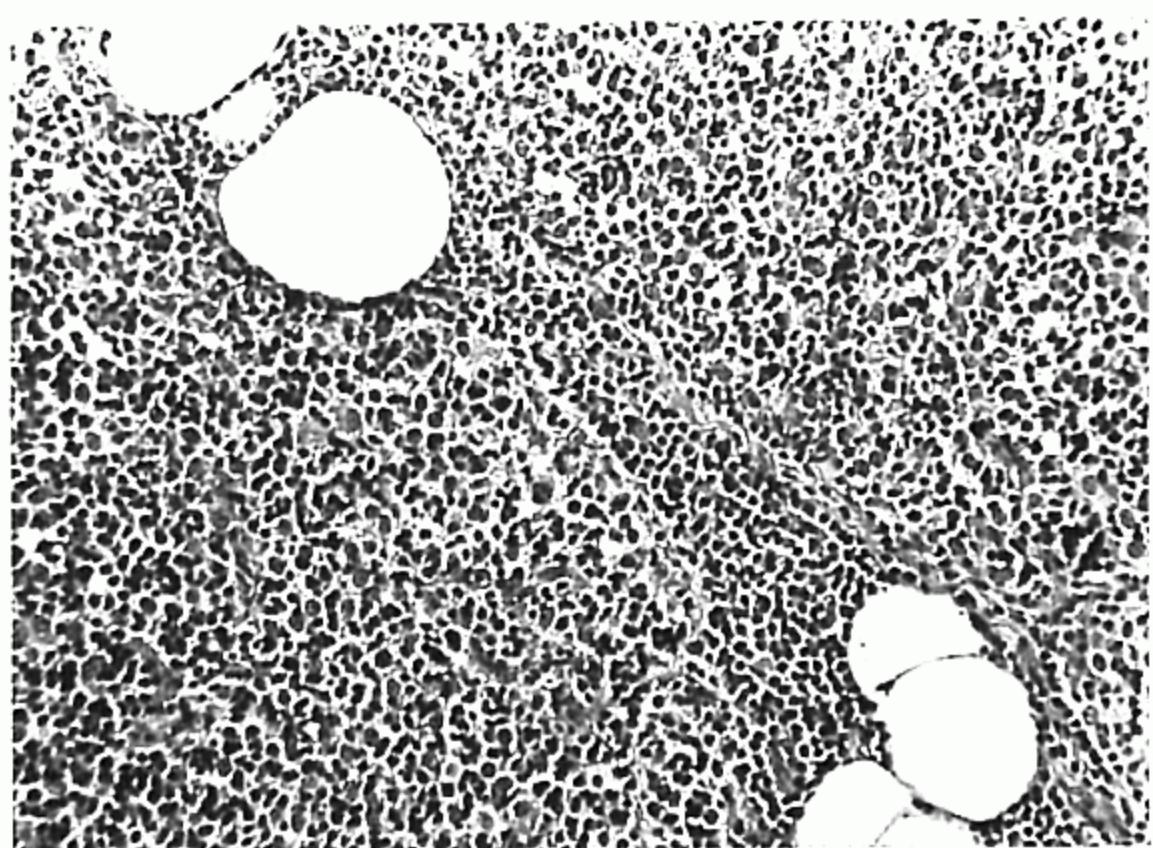


Fig. 4. Microscopic finding revealed mixed type thymoma, which invades into the surrounding fat tissues(H&E stain, $\times 100$).

부조직은 회백색으로 분엽으로 구성되어 있고 약간 단단하였으며 출혈이나 낭성변화는 없었다(Fig. 3). 광학현미경 소견은 대부분 상피세포와 림프구로 혼합되어 있으며, 그 상피세포는 변연이 불분명하고 핵은 염색질이 얕게 염색된 혼합형의 흉선종으로 확인되었으며, 일부 피막을 넘어 주위 지방조직으로 일부 침윤되어 있었다(Fig. 4).

치료 및 경과: 흉선종에 동반된 PRCA의 진단 하에 수혈 및 prednisolone을 투여하였으나 증상의 호전이 없어, 흉선종 절제술을 시행하였으며, 수술 13일후의 말초혈액 소견은 혈색소 8.4g/dL, 헤마토크리트 24%, 망상적혈구 0.1%로 특별한 호전없이 퇴원하였으며, 이후 국소 방사선치료를 14.4Gy실시 하였으며, 수술 3개월후 실시한 말초혈액 검사는 혈색소 5.1g/dL 헤마토크리트 15%였으며, 현재 수혈을 포함한 대증치료로 경과관찰 중에 있다.

고 찰

PRCA는 1922년에 Kaznelson에 의하여 처음으로 기술되었으며⁶⁾ 이후 pure red cell anemia, isolated aplastic anemia, aplastic crisis, chronic erythrocytic hypoplasia, erythrophthisis, erythroblastopenia, red cell aplastic anemia, red cell agenesis 등의 여러 동의어로 불리어 왔다⁷⁾. PRCA

의 원인별 분류를 보면 선천성인 Diamond-Blackfan 증후군과 후천성인 경우로 구분되며 후천성은 면역글로불린 억제인자에 의한 원발성인 경우와 흉선종, 감염, aminosalicylic acid, aspirin, colchicine, diphenylhydantoin, heparin, isoniazid 등과 같은 약제⁸⁾, 용혈성빈혈, 전신성 홍반성 루프스, 류마토이드관절염, 급성 신부전증, 심한 영양결핍, 악성종양 등에 의한 이차적인 경우로 다시 세분될 수 있는데⁷⁾, 흉선종과 동반이 되는 경우가 30-50%를 차지하며²⁻⁴⁾ 다른 원인에 비하여 흉선종이 동반된 경우는 여자에서 호발하며⁹⁾, 대부분 50대이후로 호발연령이 높은데³⁾, 국내의 경우에는 대부분 양성 흉선종과 동반된 경우들이며 일부에서 침윤성 흉선종과 동반된 보고가 있다¹⁰⁻¹⁸⁾.

흉선종의 경우 PRCA, 범혈구감소증, 후천성 저감마글로불린혈증, 악성빈혈 등의 혈액질환과 동반될 수 있으며¹⁹⁾, 5~10%에서 PRCA와 동반되는 데^{5, 20)}, 원칙적으로 빈혈과 동시에 흉선종이 발견되거나 혹은 흉선종이 수년 내지 20년동안 존재하다가 빈혈이 발생하지만³⁾ 드물게는 종양이 발견되기 전에 이미 빈혈이 발생된 보고도 있다⁹⁾. 조직학적으로는 대부분 방추세포형이고^{9, 21)}, 피막형성이 된 종양이 90%를 차지하나 석회하나 낭종형성은 뚜렷하지 않고⁴⁾ 드물게 저자들의 경우와 같이 침윤성 흉선종이 동반될 수 있다⁹⁾.

말초혈액소견상 빈혈은 정구정색소성이며 혈청 철과 총철결합능은 보통 정상이나 질환이 진행함에 따라 철은 심하게 증가되고 총철결합능은 감소하게 된다⁷⁾. 골수는 항상 정상 혹은 저세포충실도이고^{3, 22)}, 보통은 적혈구조혈에만 국한되어 장애가 초래되나 시간이 지남에 따라 다른 성분도 감소되어 범혈구감소증이 초래되기도 하는데⁹⁾, Hirst와 Robertson³⁾은 범혈구감소증으로 발전되는 경우는 예후가 보다 불량하다 하였다.

흉선종에서 PRCA가 동반되는 기전은 아직도 확실치 않으나, 첫째 흉선종 자체가 근본적인 역할을 하거나 둘째 면역결핍이 PRCA와 흉선종 양자를 유발하는 경우로 생각되는데²³⁾, 첫째의 경우는 흉

선적출후 PRCA가 호전되거나 흉선종의 추출물에서 적혈구 조혈억제인자가 검출되며²⁴⁾ 적출수일후 혈청억제인자가 소실되는 경우들²⁵⁾에 의하여 뒷받침이 되나, 빈혈이 흉선적출 혹은 방사선치료후 장시간 뒤에도 발생할 수 있으므로^{9, 22, 26)} 흉선종의 지속적인 존재자체가 PRCA의 발생에 필수불가결한 것은 아니라고 볼 수 있다. 흉선종의 경우 비정상적인 면역반응과 적혈구조혈의 자가면역억제가 동반되는데²⁷⁾, 골수내 적아구나 erythropoietin에 대한 억제인자 보고^{9, 22, 27~31)}들이 있고 적아구중 간세포²⁹⁾, 조기 적혈구전구세포³⁰⁾ 및 분화된 적아구³¹⁾에 대한 억제인자들의 여러 가지의 각기 다른 보고들이 있다. 한편 1977년 T림프구가 적혈구 전구세포증식을 억제한다는 보고³²⁾가 있은 뒤 여러 보고^{4, 33, 34)}들이 이를 뒷받침하며, T림프구중 특히 세포상해성 T세포가 심하게 증가되어 있으며⁴⁾ 흉선적출후에 반응이 없으나 스테로이드와 cyclophosphamide의 병합치료로 관해를 얻은 보고가 있으며^{4, 33)}, Mangan 등³³⁾은 흉선종과 PRCA, 저감마글로불린혈증을 가진 환자에서 pan T-세포 단일클론항체로 T세포를 제거시켜 적혈구 전구세포의 성장이 활발해졌고 반대로 환자의 T세포를 주입하여 적혈구 조혈억제가 유발되는 것을 보고하면서 이들 T세포가 적아구전구세포에 자가반응하는 기전은 명확하지 않다 하였다. 그리고 액체성 및 세포성 면역양자의 이상의 보고들도 있으며^{27, 35)} 이중 Eridani 등³⁵⁾은 골수내 T림프구를 제거하거나 흉선적출후에도 BFUe 형성을 계속 억제되어 있으나 면역억제치료후 정상 BFUe 생성으로 회복되어 면역억제치료의 효과에 대하여 기술한 바 있다.

흉선종과 동반된 PRCA의 치료는 1945년에 흉선적출로서 치유된 보고가 처음으로 있었으며³⁶⁾ 이후 현재까지 흉선적출의 효과에 대하여 논란이 많으나³⁷⁾ 단일치료로 가장 효력이 높아 25-30%는 빈혈이 소실되므로^{3, 7, 22, 38)} 가능한 첫번째 치료로 시도하여야 하겠다³⁾. 대부분 흉선적출없이 스테로이드제제 투여로서는 반응을 볼 수 없으나²²⁾ 적출후에 투여하여 일부 효과가 있었고^{3, 22, 37)}, 흉선적출이 안될 경우에는 방사선조사후 면역억제제를 병합

투여하거나³⁹⁾ 드물게 적출없이 스테로이드와 cyclophosphamide의 병합치료로 호전된 보고가 있으며²⁸⁾ 방사선조사후 스테로이드 투여²⁾ 혹은 흉선적출후 androgen 호르몬으로 호전된 보고³⁾도 있으며, 복합항암요법도 부분적으로 효과가 있다고 하나⁴⁰⁾ 더 많은 연구가 필요한 상태이다.

요약

저자들은 65세된 남자 환자에서 전부 종격동에 발생된 침윤성 흉선종에 동반된 진정 적혈구 무형성증으로 진단하여 흉선절제술후 국소방사선조사를 실시하였으나 계속적으로 증상의 호전이 없는 예를 경험하였기에 이에 문헌고찰과 함께 보고하는 바이다.

참고문헌

- 1) Böttiger LE, Rausing A : *Pure red cell anemia : Immunosuppressive treatment.* Ann Int Med 76:593-597, 1972
- 2) Roland AS : *The syndrome of benign thymoma and primary aregenerative anemia.* Am J Med Sci 247:719-731, 1964
- 3) Hirst E, Robertson TI : *The syndrome of thymoma and erythroblastopenic anemia: A review of 56 cases including three cases reports.* Medicine 46:225-264, 1967
- 4) Milnes JP, Goorney BP, Wallington TB : *Pure red cell aplasia and thymoma associated with high levels of the suppressor/cytotoxic T lymphocytes subset.* Br Med J 289:1333-1334, 1984
- 5) Socinski MA, Ershler WB, Frankel J, Albertini RJ, Ciongoli AK, Krawitt EL, Burns SL, Mangan KF : *Pure RBC aplasia and myasthenia gravis. Coexistence of two diseases associated with thymoma.* Arch Intern Med 143: 543-546, 1983
- 6) Kaznelson P : *Zur Entstehung der Blut Plättchen.* In Beutler E, Lichtman MA, Coller BS,

- Kipps TJ, eds. *Williams Hematology*. 5th ed. New York, McGraw-Hill Inc, 1995, p448-456
- 7) Krantz, SB : *Diagnosis and treatment of pure red cell aplasia*. *Med Clin North Amer* 60: 945-958, 1976
- 8) Brittingham TE, Lutcher CL, Murphy DL : *Reversible erythroid aplasia induced by diphenylhydantoin*. *Arch Intern Med* 113:764-768, 1964
- 9) Schmid JR, Kiely JM, Harrison EG, Bayrd ED, Pease GL : *Thymoma associated with pure red cell agenesis. Review of literature and report of 4 cases*. *Cancer* 18:216-229, 1965
- 10) 이진관, 지현숙, 고일향, 박기홍, 김상인 : 양성 흉선종과 당뇨병을 동반한 적혈구형성불능증. 대한혈액학회지 10:55-60, 1975
- 11) 김세화 : *Pure red cell aplasia*를 동반한 흉선 종. 중앙의학 33:297-303, 1977
- 12) 최규용, 방명기, 김예희, 김홍균, 허미향, 이종무 : *Cyclophosphamide*에 호전된 흉선종을 동반한 *pure red cell aplasia*. 대한내과학회지 20:631-636, 1977
- 13) 채양석, 김인선, 백승룡 : *Pure red cell aplasia*를 동반한 흉선종. 대한병리학회지 16:257-261, 1982
- 14) 곽문섭, 이홍균 : 흉선에 발생한 종양 10예에 대한 임상적 고찰. 대한흉부외과학회지 16:571-583, 1983
- 15) 유희성, 이명희, 유병화, 김병열, 이홍섭, 이정호 : 종격동종양의 임상적 고찰. 110예 임상경험. 대한흉부외과학회지 16:594-601, 1983
- 16) 박희칠, 홍기우, 신형식, 김예원 : 적혈구 무형성증을 동반한 거대양성 흉선종 1예. 인간과학 8:751-757, 1984
- 17) 선 경, 이철세, 백광제, 김요한, 김학제, 김형묵 : 흉선종을 동반한 적혈구 무형성증. 1예 보고. 대한흉부외과학회지 17:796-803, 1984
- 18) 권석룡, 천종우, 여인석, 송홍석, 김용송 : 침윤성 흉선종치료후 발생한 진정적혈구형성부전증 1예. 대한내과학회지 34:702-708, 1988
- 19) Rubin M, Straus B, Allen L : *Clinical disorders associated with thymic tumor*. *Arch Intern Med* 114:389-398, 1964
- 20) Souadjian JV, Enriquez P, Silverstein MN, Pepin JM : *The spectrum of diseases associated with thymoma*. *Arch Intern Med* 134:374-379, 1974
- 21) Verley JM, Hollmann KH : *Thymoma: A comparative study of clinical stages, histologic features, and survival in 200 cases*. *Cancer* 55:1074-1086, 1985
- 22) Jacobs EM, Hutter RVP, Pool JL, Ley AB : *Benign thymoma and selective erythroid aplasia of the bone marrow*. *Cancer* 12:47-57, 1959
- 23) Shibata K, Masaoka A, Mizuno T, Ichimura H : *Pure red cell aplasia following irradiation of an asymptomatic thymoma*. *Jpn J Surg* 12: 419-423, 1982
- 24) Jepson JH, Vas M : *Decreased in vivo and in vitro erythropoiesis induced by plasma of ten patients with thymoma, lymphosarcoma, or idiopathic erythroblastopenia*. *Cancer Res* 34: 1325-1334, 1974
- 25) Al-Mondhiry H, Zanjani ED, Spivack M, Zalusky R, Gordon AS : *Pure red cell aplasia and thymoma: Loss of serum inhibitor of erythropoiesis following thymectomy*. *Blood* 38:576-582, 1971
- 26) River GL : *Erythroid aplasia following thymectomy. Report of a cases with a positive lupus erythematosus cell preparation and elevated plasma erythropoietin level*. *JAMA* 197:726-728, 1966
- 27) Krantz SB, Kao V : *Studies on red cell aplasia. I. Demonstration of a plasma inhibitor to heme synthesis and an antibody to erythroblast nuclei*. *Proc Natl Acad Sci USA* 58:493-500, 1967
- 28) Marmont A, Peschle C, Sanguineti M, Condorelli M : *Pure red cell aplasia(PRCA): Response of three patients to cyclophosphamide*

- and/or antilymphocyte globulin(ALG) and demonstration of two types of serum IgG inhibitors to erythropoiesis. *Blood* 45:247-261, 1975
- 29) Field EO, Caughi MN, Blackett NM, Smithers DW : Marrow-suppressing factors in the blood in pure red cell aplasia, thymoma and Hodgkin's disease. *Br J Haematol* 15:101-110, 1968
- 30) Krantz SB, Kao V : Studies on red cell aplasia. II. Report of a second patients with and antibody to erythroblast nuclei and a remission after immunosuppressive therapy. *Blood* 34:1-13, 1969
- 31) Zalusky R, Zanjani ED, Gidari AS, Ross J : Site of action of a serum inhibitor of erythropoiesis. *J Lab Clin Med* 81:867-875, 1973
- 32) Litwin SD, Zanjani ED : Lymphocyte suppressing both immunoglobulin production and erythroid differentiation in hypogammaglobulinemia. *Nature* 266:57-58, 1977
- 33) Mangan KF, Volkin R, Winkelstein A : Auto-reactive erythroid progenitor-T suppressor cells in the pure red cell aplasia associated with thymoma and panhypogammaglobulinemia. *Am J Hematol* 23:167-173, 1986
- 34) Levinson AI, Hoxie JA, Kornstein MJ, Zembryki D, Matthews DM, Schreiber AD : Absence of the OKT4 epitope on blood T cells and thymus cells in a patient with thymoma, hypogammaglobulinemia, and red blood cell aplasia. *J Allergy Clin Immunol* 76:433-439, 1985
- 35) Eridani S, Whitehead S, Sawyer B, Dalton R : Pure red cell aplasia and thymoma: demonstration of persisting inhibition of erythropoiesis after thymectomy and resolution after immune suppressive treatment. *Clin Lab Haemat* 8:181-185, 1986
- 36) Humphreys GH, Southworth H : Aplastic anemia terminated by removal of a mediastinal tumor. *Am J Med Sci* 210:501-510, 1945
- 37) Fujimura S, Kondo T, Yamauchii A, Handa M, Nakada T : Experience with surgery for thymoma associatd with pure red cell aplasia. Report of three cases. *Chest* 88:221-225, 1985
- 38) Zeok ZV, Todd EP, Dillon M, DeSimone P, Utley JR : The role of thymectomy in red cell aplasia. *Ann Thorac Surg* 28:257-260, 1979
- 39) Curran WJ, Kornstein MJ, Brooks JJ, Turtisi AT III : Invasive thymoma: the role of mediastinal irradiation following complete or incomplete surgical resection. *J Clin Oncol* 6: 1722-1727, 1988
- 40) Loehrer PJ, Bonomi P, Goldman S, Reddy S, Faber LO, Jensik R, Dainauskas JR : Remission of invasive thymoma due to chemotherapy. Two patients treated with cyclophosphamide, doxorubicin, and vincristine. *Chest* 87:377-380, 1985