

원인 미상의 발열로 내원한 환자에서 육아종성 반응을 동반한 골수침범을 보인 호지킨 림프종

계명대학교 의과대학 병리학교실

정혜라 · 최미선

Hodgkin Lymphoma Presenting with Fever of Unknown Origin Diagnosed by Bone Marrow Biopsy Associated with Granuloma

Hye Ra Jung, M.D., Mi Sun Choe, M.D.

*Department of Pathology, Keimyung University School of Medicine,
Daegu, Korea*

Abstract

A 74-year-old man was admitted to our hospital because of febrile and chilling sensation those lasted for a month. He also complained general weakness, poor oral intake, and weight loss. Multiple enlarged non-tender, rubbery lymph nodes were palpable at the left side of the neck. Bone marrow aspiration with trephine biopsy and cervical lymph node biopsy were performed. The bone marrow revealed small vague granulomas. The lymph node showed scattered Hodgkin cells and Reed-Sternberg cells. This patient's disease was manifested by fever of unknown origin. In the advanced stage, malignant lymphomas can be associated with granulomas in the bone marrow. Therefore, granuloma in the bone marrow could be an important diagnostic feature of Hodgkin lymphoma, and should be considered as a relevant differential diagnosis.

Key Words : Bone marrow, Granuloma, Hodgkin lymphoma

서 론

호지킨 림프종은 대부분 종자중심 B 세포에서 유래하며 크고 뚜렷한 핵소체를 특징으로 하는 호지킨세포와 호지킨세포에서 관찰되는 것과 동일한 모습을 보이는 두 개의 핵이 거울상으로 배치된 Reed-Sternberg 세포(R-S세포)를 특징으로 한다[1]. 골수에는 림프관이 분포하지 않으므로 호지킨 림프종에서의 골수 침범은 혈행성 파종을 의미한다[2]. 호지킨 림프종에서의 골수 침범은 비교적 드물어서 외국에서는 5% 정도로 보고되어 있으나 병기가 높아질수록 골수 침범 확률이 높아져서 4기 환자의 32%에서 골수 침범이 보고되어 있다[3, 4].

증 례

74세 남자가 본원에 내원하기 1개월 전부터 지속되는 오한과 발열을 주소로 내원하였다. 환자는 내원 1개월 전부터 열감이 있어 인근 병원을 내원하였다. 진찰소견 상 특별한 점을 발견하지 못하여 보존적 치료를 받았으나 증상이 호전되지 않았다. 환자는 1개월간 4 Kg의 체중감소가 있었고 전신 무력감과 식욕감퇴를 호소하였다. 내원 당시 시행한 검사에서 혈색소 10.2 g/dL, 헤마토크리트 31.2%, 백혈구수 4260/ μ L, 혈소판수 720,000/ μ L 이었고 말초혈액도말에서 범혈구감소증이 관찰되었다. 화학검사에서 alanine aminotransferase (ALT) 89 IU/L, alkaline phosphatase (ALP) 665 IU/L 로 증가되어 있었으며, 적혈구침강속도 (erythrocyte sedimentation rate, ESR)도 44 mm/h로 증가되어 있었다. 환자의 혈액 배양에서 특이한 소견은 관찰되지 않았다. 경부 전산화단층촬영(computed tomography, CT)검사 상 좌측 빛장뼈 위에서 림프절 종대 소견이 관찰되었다(Fig. 1). 환자의 골수 도말에서는 특이소견이 관찰되지 않았으나 골수 생검소견상 육아종이 관찰되었다. Reticulum 염색에서 골수의 reticulin 섬유가 증가되어 있었으며 크고 일그러진 모양의 핵을 가



Fig. 1. Computed tomograph of the neck reveals multiple enlarged abnormal lymph nodes in the left side of the neck.

진 비전형적인 세포가 육아종 주변에서 관찰되었다. 호지킨 림프종의 가능성이 의심되어 시행한 면역조직화학검사상 CD30은 양성이었으며 CD15는 판단하기 어려웠다(Fig. 2). 이후 실시한 림프절 생검 조직에서 혼합세포충실도형 호지킨 림프종이 진단되었다(Fig. 3).

고 찰

골수에서 육아종이 관찰되는 경우는 전체 골수 생검의 약 0.3-2.2%로 매우 드물다[5-7]. 이러한 경우에는 각종 악성종양, 바이러스 감염, 박테리아 감염, 진균감염, 자가면역질환, sarcoidosis 등의 가능성을 고려하여야 한다[8]. 그 중 가장 흔한 원인은 결핵균에 의한 것으로 골수에서 육아종이 관찰되는 경우의 6-48%를 차지하며 그 외 히스토플라스마증, 사르코이드증, 악성종양, 거대세포 바이러스 또는 Epstein-Barr바이러스 감염에 의한 경우가 많다[8]. 골수에서 육아종이 관찰되는 경우의 20-25%가 악성종양과 관련되며 특히 악성 림프종에 의한 경우 비호지킨 림프종 보다 호지

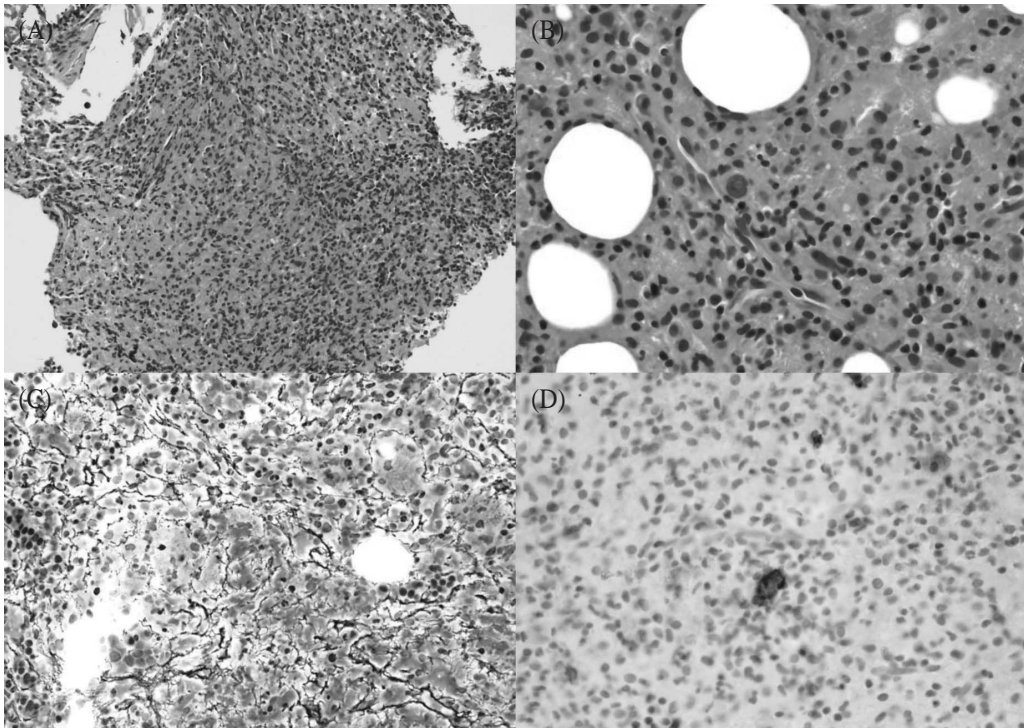


Fig. 2. (A) The bone marrow shows several vague granuloma-like lesion (H&E, $\times 200$). (B) There is an enlarged atypical cells resembling Hodgkin cells mixed with various inflammatory cells. Especially, eosinophils are frequently noted in this case (H & E, $\times 400$). (C) Reticulum stain shows increased reticulin fibers in this bone marrow (reticulum stain, $\times 400$). (D) Immunohistochemical stain for CD30 is positive in several scattered enlarged atypical cells resembling Hodgkin cells ($\times 400$).

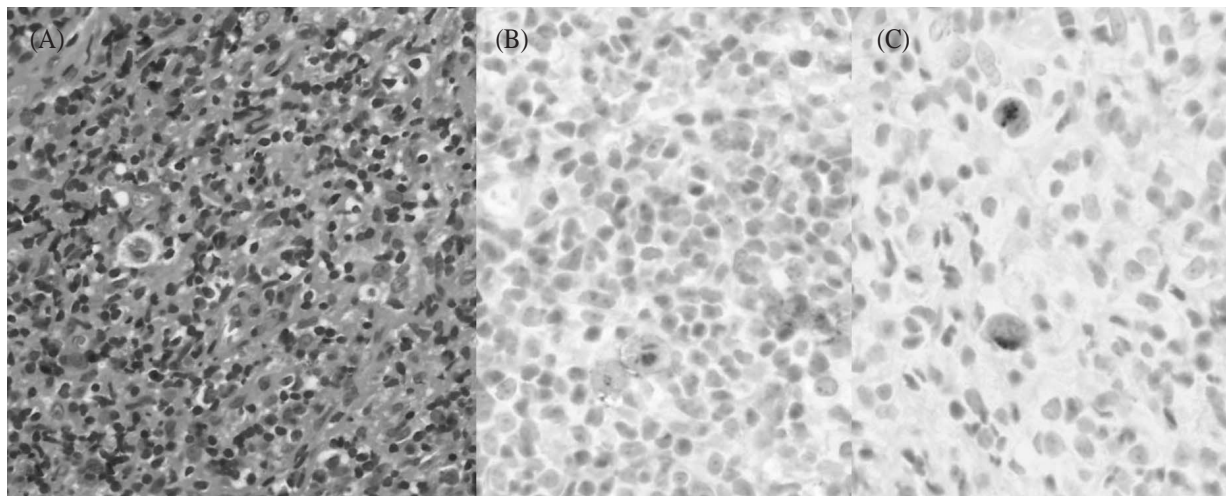


Fig. 3. (A) The lymph node shows scattered Hodgkin cells and eosinophils (H&E, $\times 400$). Immunohistochemical stains for CD30 (B) and CD15 (C) are positive in scattered Hodgkin cells in cervical lymph node ($\times 400$).

킨 림프종에서 육아종 형성이 더 흔히 관찰된다 [5-7]. 이 경우 악성세포의 직접적인 골수침범에 의한 육아종 형성보다는 비특이적인 면역반응에 의한 경우가 더 흔하다[9].

호지킨 림프종 환자에서 골수 침범을 진단하기 위하여 Committee on Histopathological Criteria Contributing to Staging of Hodgkin Lymphoma에서 제시한 기준에서는 특징적인 R-S세포가 관찰되는 경우에 호지킨 림프종의 골수침범을 진단한다고 하였으나 실제적으로 R-S 세포가 육아종 내에서 관찰되는 경우는 드문 것으로 알려져 있다[3,10]. 그러나, R-S세포가 관찰되지 않더라도 충실성 배경에서 비전형적인 대식세포의 집단이 관찰되는 경우 호지킨 림프종을 의심할 수 있다고 하였고[3], Fend 등[11]도 다른 곳에서 호지킨 림프종이 확인된 환자에서 소림프구, 형질세포, 조직구, 호산구의 침윤이 혼재되어 관찰되면서 골수의 섬유화나 유사피세포로 이루어진 육아종이 관찰된다면 R-S 세포가 관찰되지 않더라도 호지킨 림프종의 골수침범을 진단할 수 있다고 하였다. 이러한 경우 CD30에 대한 면역조직화학염색을 시행할 경우 호지킨 세포나 R-S세포를 드러나게 하는 매우 유용한 표지자가 될 수 있다. CD15 역시 호지킨 세포 또는 R-S세포에서 발현되면 매우 진단적이나 주변의 과립세포들에 의해 가려질 수 있다는 단점이 있다[11]. 그 외에 호지킨 림프종이 골수를 침범하는 경우 골수계열 또는 호산구의 과증식, 거대핵세포의 증식, 골수의 형성부전, 림프소절, 부종, 형질세포 증식, 정맥동벽의 비연속성, 조직구 증식, 섬유화 등의 변화를 동반할 수 있다[3].

호지킨 림프종에서 골수 침범은 호지킨 림프종의 조직학적 아형에 따라 림프구 고갈형(50-75%), 혼합세포충실도형(20-25%), 결절경화증형(10%), 림프구풍부형(rare) 순으로 나타난다 [12]. 임상적으로 나이가 40세 이상이거나 적혈구 침강 속도가 50 mm/hr 이상이거나 alkaline phosphatase가 130 IU/L 이상, LDH가 400 IU/L 이상, 백혈구 감소증이 있거나 B 증상이 있는 경우에 골수침범이 흔하다[3]. Spector 등[13]은 호지킨 림프종에서 발열이 없는 경우 98%에서 골수 침

범이 없음을 예측할 수 있다고 하였다. Arai 등 [14]은 본 증례와 같이 오랫동안 지속된 발열을 주소로 내원한 환자의 골수에서 육아종이 관찰되었던 증례를 보고하였으며 Noguchi 등[15]은 림프절이 축소되기 전에 골수침범이 선행할 수도 있다고 하였다.

원인을 알 수 없는 지속적인 발열을 주소로 환자가 내원하였을 때 신체 진찰이나 영상학적 소견상 림프절 종대가 관찰되지 않더라도 골수에서 특징적인 육아종과 섬유화가 같이 동반되는 경우 다양한 감염질환 외에도 반드시 악성종양, 특히 호지킨 림프종의 가능성을 염두에 두고 진단하는 것이 중요하다.

참고 문헌

1. Thomas RK, Re D, Wolf J, Diehl V. Part I: Hodgkin's lymphoma-molecular biology of Hodgkin and Reed-Sternberg cells. *Lancet Oncol* 2004;**5**:11-8.
2. Swerdlow S, Campo E, Harris N, Jaffe E, Pileri S, Stein H, et al. *WHO classification of tumours of haematopoietic and lymphoid tissues*. International Agency for Research on Cancer Lyon; 2008.
3. Franco V, Tripodo C, Rizzo A, Stella M, Florena AM. Bone marrow biopsy in Hodgkin's lymphoma. *Eur J Haematol* 2004;**73**:149-55.
4. Munker R, Hasenclever D, Brosteanu O, Hiller E, Diehl V. Bone marrow involvement in Hodgkin's disease: an analysis of 135 consecutive cases. German Hodgkin's Lymphoma Study Group. *J Clin Oncol* 1995;**13**:403-9.
5. Bhargava V, Farhi DC. Bone marrow granulomas: clinicopathologic findings in 72 cases and review of the literature. *Hematol Pathol* 1988;**2**:43-50.
6. Vilalta-Castel E, Valdes-Sanchez MD, Guerra-Vales JM, Teno-Esteban C, Garzon A, Lopez JI, et al. Significance of granulomas in bone marrow: a study of 40 cases. *Eur J Haematol* 1988;**41**:12-6.
7. White RM, Johnston CL, Jr. Granulomatous bone

- marrow disease in Virginia: study of 50 cases. *Va Med* 1985;**112**:316-9.
8. Eid A, Carion W, Nystrom JS. Differential diagnoses of bone marrow granuloma. *West J Med* 1996;**164**:510-5.
 9. Sacks EL, Donaldson SS, Gordon J, Dorfman RF. Epithelioid granulomas associated with Hodgkin's disease: clinical correlations in 55 previously untreated patients. *Cancer* 1978;**41**:562-7.
 10. O'Carroll DI, McKenna RW, Brunning RD. Bone marrow manifestations of Hodgkin's disease. *Cancer* 1976;**38**:1717-28.
 11. Fend F, Kremer M. Diagnosis and classification of malignant lymphoma and related entities in the bone marrow trephine biopsy. *Pathobiology* 2007;**74**:133-43.
 12. Brunning R, McKenna R. Bone marrow lymphomas. *Tumors of the Bone Marrow, Atlas of Tumor Pathology, Third Series*. Washington, Armed Forces Institute of Pathology 1994:369-408.
 13. Spector N, Nucci M, Oliveira De Morais JC, Maiolino A, Portugal RD, Costa MA, *et al*. Clinical factors predictive of bone marrow involvement in Hodgkin's disease. *Leuk Lymphoma* 1997;**26**:171-6.
 14. Arai N, Hara A, Umeda M, Sirai T. Hodgkin's disease presenting with fever of unknown origin associated with granulomas of the bone marrow. *Rinsho Ketsueki* 1992;**33**:1252-6.
 15. Noguchi Y, Hasegawa Y, Nakazawa M, Yoda Y, Abe T, Mori N. Hodgkin's disease diagnosed from the numerous Reed-Sternberg cells in the bone marrow. *Rinsho Ketsueki* 1989;**30**:731-5.