

종격동에서 발생한 Rosai-Dorfman 질병의 증례

- 1례 보고 -

최 주 원* · 오 태 윤* · 조 은 윤** · 장 운 하*

=Abstract=

Extranodal Rosai-Dorfman Disease in Mediastinum

- A Case Report -

Ju Won Choe, M.D.*, Tae Yun Oh, M.D.*, Eun Yoon Cho, M.D.**, Woon Ha Chang, M.D.*

Sinus histiocytosis with massive lymphadenopathy or Rosai-Dorfman disease(RDD) is a rare type of histiocytosis syndrome, that presents in its most typical form as massive, painless, bilateral lymph node enlargement in the neck during the first or second decade of life. The disease involves extranodal site in over 25% to 43% of the cases, however cases of extranodal RDD without nodal disease have rarely been reported. The involved sites of extranodal RDD have been reported various that were orbit, ocular adnexae, head and neck, upper respiratory tract, breast, gastrointestinal tract, CNS, etc. A 35 year-old man was present with pleural pain on left anterior chest and anterior mediastinal mass, that underwent an excision to remove the suspected invasive thymoma, and the diagnosis was confirmed to extranodal Rosai-Dorfman disease.

(Korean J Thorac Cardiovasc Surg 2002;35:768-72)

Key words : 1. Histiocytosis
2. Mediastinal neoplasm

증례

35세 남환으로 내원 1 개월 전부터 시작된 좌측 전흉부의 흉막성 동통을 주소로 내원하였다. 환자는 외래에서 시행한 흉부 X-선 검사에서 좌측 폐문부에 위치하는 종괴와 좌측 흉강 내의 흉막유출이 관찰되었으며(Fig. 1), 컴퓨터 단층 촬영 소견에서는 전종격부에서 종괴가 관찰되었고, 방사선학적 소견으로는 악성 생식세포 종양 또는 악성 흉선종양 등이

의심되었으며, 좌측 흉막으로의 전이와 좌측 폐상엽으로의 침윤이 의심되었다(Fig. 2). 환자는 과거력상 특이한 소견은 없었으며, 입원 당시 시행한 이학적 소견 상 혈압 120/80 mmHg, 맥박 84회, 체온 36.6℃, 호흡수 15회이었고, 의식 상태는 명료하였다. 좌측 전흉부의 가벼운 동통 이외에 느끼는 증상은 없었으나, 양측 안구에 입원 약 2 주전부터 양측 공막이 충혈되어, 다른 의료 기관 안과에서 특발성 공막염으로 국소와 경구 부신피질호르몬제제를 사용하고 있었으나 큰

*성균관대학교 의과대학 강북삼성병원 흉부외과

Department of Thoracic and cardiovascular surgery, Kangbuk Samsung Hospital, Sungkyunkwan University, College of Medicine, Seoul, Korea

**성균관대학교 의과대학 강북삼성병원 해부병리학과

Department of Pathology, Kangbuk Samsung Hospital, Sungkyunkwan University, College of Medicine, Seoul, Korea

논문접수일 : 2002년 7월 31일 심사통과일 : 2002년 9월 17일

책임저자 : 장운하(110-746) 서울시 종로구 평동 108번지, 강북삼성병원 흉부외과. (Tel) 02-2001-2151, (Fax) 02-2001-2148

본 논문의 저작권 및 전자매체의 지적소유권은 대한흉부외과학회에 있다.

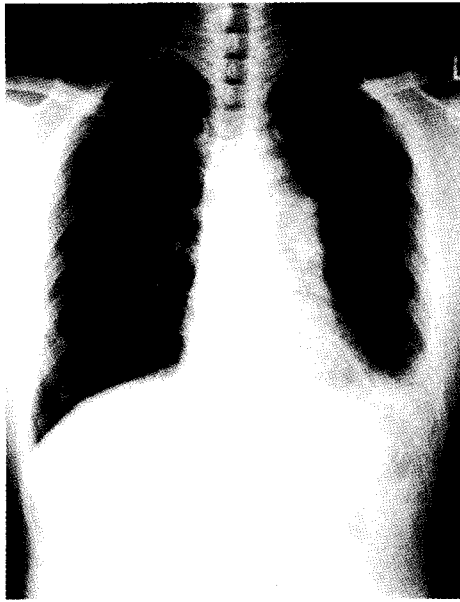


Fig. 1. Preoperative chest X-ray, showing the left hilar mass and pleural effusion.

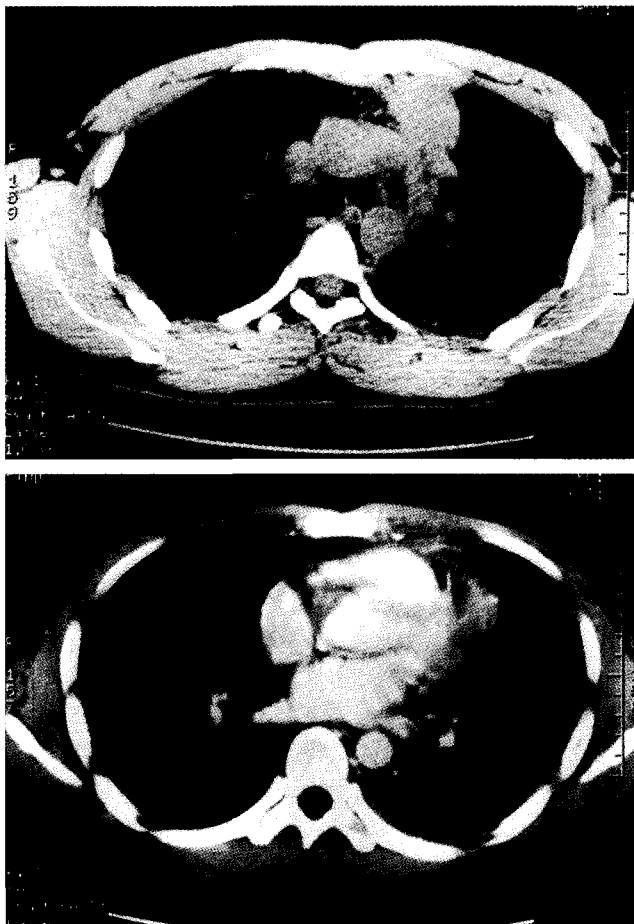


Fig. 2. Preoperative chest CT showing the anterior mediastinal mass(upper : pre-enhance, lower : contrast enhanced).

호전은 보이지 않고 있었다. 경부 및 액와부 임파절은 축지되지 않았으며, 청진상 심음은 심잡음 없이 규칙적이었고, 폐야의 호흡음은 좌측에서 약간 감소되었으나 이상 호흡음은 들리지 않았다.

혈액학적 검사에서 백혈구 $11,890/\text{mm}^3$ 으로 약간의 백혈구 증가증이 관찰되었으며, 혈청의 생화학검사에서도 이상 소견은 관찰되지 않았다. 종양 인자 검사에서 CEA 0.89 ng/ml, SCC-Ag 1.20 ng/ml, Cyfra21-1 1.48ng/ml, NSE 7.04 ng/ml로 정상 범위 내에 있었다. 경피적 세침 흡인생검을 시행하여 얻은 세포병리 결과는 염증세포와 흡인 상피세포만이 검출되어 적절한 진단이 이루어지지 않았으며, 흉막액의 세포병리 검사에서도 급성 및 만성 염증세포만이 검출되었다.

조직 검사를 위하여 흉강경 검사를 실시하여 관찰한 결과, 좌측 흉강 내의 흉막은 염증 소견이나 이상 결절 없이 소량의 흉막유출만을 동반하고 있었으며, 좌측 폐 상엽은 내측 종격흉막에서부터 전벽흉막까지 심한 흉막유착이 있어서 종격동의 관찰은 불가능하였으며, 흉막유착이 심한 부위 여러 곳에서 조직검사를 시행하여 동결절편을 시행하였으나, 섬유화와 만성염증 소견 이외에는 적절한 결과를 얻지 못하였다.

본 환자에서 적절한 진단 및 외과적 적출을 위하여 흉골 정중절개 및 좌측 흉막 절개를 통한 수술을 시행하기로 결정하였다. 수술 소견 상 종괴는 상종격 전부에서 시작되어 상부 흉골하부위, 좌측 횡격막 신경을 따라 심막에까지 위치하였으며, 외측으로는 좌측 상부 종격흉막을 거쳐서 좌측 폐 상엽의 폐첨부까지 이르고 있었다. 종괴는 치밀하고, 나무같은 섬유조직으로 되어 있었으며, 주변과의 심한 유착으로 정확한 경계를 알 수 없었다. 육안적으로는 악성 종괴종, 침윤성 흉선종 등이 생각되어 일부 조직으로 동결절편을 통한 조직검사를 시도하였으나, 만성염증과 섬유화 소견 외에 흉선종이나 악성종양의 소견은 없었다. 종괴의 해부학적인 적출을 시도하였으나, 주변 조직과의 유착이 심하고 경계가 불분명하여 고식적 적출술을 시행하였으며, 폐상엽의 침부는 자동봉합기를 이용하여 췌기절제술을 시행하였다. 2개의 흉관을 종격동에 거치한 후에 봉합하여 수술을 종료하였다. 술 후에 환자는 별다른 합병증 없이 회복되어 3일째와 8일째 흉관을 순차적으로 제거하였으며, 술 후 12일째 퇴원하였다. 특이할만한 소견으로는 술 전에 관찰되었던 양측 공막에 포도막염으로 인한 충혈 소견은 술 후 3일째부터 현저하게 감소되어 부신피질호르몬 점안액을 중단하였으며, 특별한 투약 없이 외래 경과 관찰하기로 하였다.

술 후에 보고된 병리조직검사에서 육안 검사상 종괴는 경계가 불분명한 딱딱한 고형성 병변으로 회백색을 띠고 있었으며, 병변 사이에 여러 개의 작은 결절들이 있었는데 이들은 연황색을 띠고 있었다. 또 병변은 생검된 폐의 흉막으

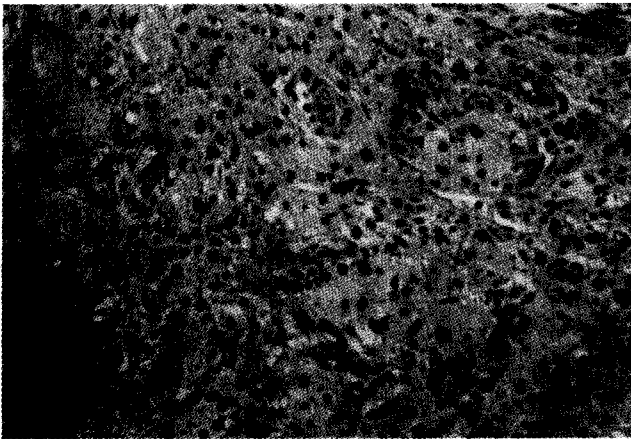


Fig. 3. Low power examination shows diffuse infiltrates of macrophages, lymphocytes and plasma cells(H&E stain, X200).



Fig. 5. Immunohistochemical staining of the large histiocytes with S-100 protein is strongly positive(S-100 stain, X200).



Fig. 4. Emperipolesis with lymphocytes and plasma cells lying within the cytoplasm of histiocytes is readily noted(H&E stain, X1000).

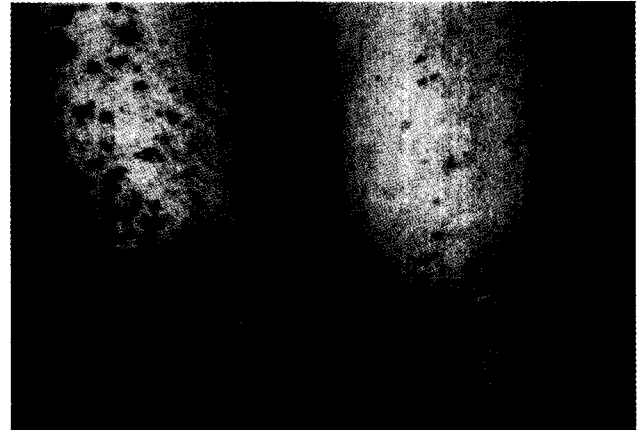


Fig. 6. Numerous erythematous plaques on the both thigh.

로 침범하여 흉막이 두꺼워져 있었으나 폐의 실질 내로의 침윤은 관찰되지 않았다. 광학현미경 소견상 병변은 경계가 불분명한 종괴였고 림프구 및 형질세포 등의 다양한 염증세포의 미만성 침윤이 있었으며, 큰 조직구들이 여러 개의 결절성 침윤을 하고 있었다(Fig. 3). 이 조직구들은 풍부한 호산성의 세포질을 가지고 있었으며 크고 투명한 둥근 핵과 분명한 핵인을 가지고 있었다. 몇몇 조직구들은 세포질에 림프구와 형질세포를 탐식하고 있어 RDD의 특징적인 emperipolesis를 보였으며(Fig. 4), Russell 소체를 가진 형질세포들도 일부에서 관찰되었고 육아종은 보이지 않았다. 염증세포들 주변에 섬유화가 진행되어 있었으며, 근섬유모세포 및 섬유모세포의 증식이 관찰되었다. 조직구의 결절성 침윤 주변에는 여러 개의 림프여포들도 관찰되었으며, 절제된 폐의 흉

막에도 심한 섬유화와 염증세포 침윤 등의 동일한 소견이 관찰되었다. 면역조직화학 염색에서 조직구들은 S-100 단백질 염색(1:300, DAKO, Copenhagen, Denmark)에 양성(Fig. 5), CD68 염색(1: 50, DAKO, Copenhagen, Denmark)에 부분적으로 양성소견을 보였고, EBV in situ hybridization에서 음성이었다. 현미경하에서 미생물 병원체는 관찰되지 않았다. 또한, 이전의 흉강경 검사에서 얻은 조직을 다시 검사하여 관찰한 결과 같은 소견을 나타내는 RDD로 판명되었다.

환자는 퇴원 후 특별한 투약 없이 외래 경과 관찰하였으며, 퇴원 약 1개월 후부터 피부에 낙실상 홍반과 반점상구진의 발진이 전신, 특히 사지에 심하게 발생하여 피부과에서 조직 검사를 시행하였으나 결과를 얻지 못하고, 약진(Drug eruption)으로 판단하고 투약하였으나 호전되지 않아서, 퇴원 약 3개월 후 흉부외과에서 좌측 대퇴 부위 피부에서 다시 조

직 검사를 시행한 결과, 종격동에서 발생하였던 종괴와 같은 Rosai-Dorfman 질환으로 밝혀졌다(Fig. 6).

현재 환자는 종격동 내의 재발의 소견이 보이지 않으며, 피부 질환도 점진적인 호전의 소견을 보여 특별한 치료 없이 경과 관찰 중이며, 향후 재발이나 피부 병변의 악화시 항암 요법을 계획 중이다.

고 찰

Sinus histiocytosis with massive lymphadenopathy 또는 Rosai-Dorfman 질환은 1969년 처음으로 보고되어 1972년 완전한 임상병리학적 기술이 Rosai와 Dorfman에 의해 이루어졌다¹⁾. 이 질환은 조직구증 증후군의 Class IV-Other histiocytosis syndromes의 한 종류로 분류되기도 한다.

이 질환은 림프절에서 발생하는 결절형(Nodal type)과 그 외 다른 장기에서 발생하는 결절외형(Extranodal type)으로 나누어지며, 약 25~43% 정도에서 림프절 이외의 장기 침윤이 보고되었다²⁾. 모든 연령에서 발생할 수 있지만 환자의 80%가 20세 미만이다³⁾. 림프절에서 발생한 RDD가 비교적 어린 나이에 발현하는 것에 비해 림프절의 부위의 RDD는 본 예와 마찬가지로 조금 늦은 연령층에 발생한다³⁾. 대부분 경부 림프절 종대로 나타나고, 발열, 빈혈, 호중구감소증, ESR 증가, 다클론성 고감마글로불린혈증 등과 자주 동반된다²⁾. RDD의 발생원인은 아직까지 알려지지 않았지만 감염 또는 면역이상인 원인으로 생각되고 있다. 인간 헤르페스 바이러스 6(HHV6) 유전자가 생검조직에서 in situ hybridization 방법으로 발견되기도 하였으나, 이 바이러스는 여러 종류의 림프절 병변에서 흔히 발견되는 것으로 알려져 있어 특이성이 떨어진다. 또 EBV가 관련된다는 주장도 있으나 RDD 조직구나 림프구에서 이 바이러스가 발견된 적은 없었으며, 다만 혈청학적으로 EBV 항체가 RDD환자의 절반정도에서 발견되지만 이것은 면역학적으로 이상이 있는 환자에서 중복감염이나 재활성화 기전으로 인해서 나타나는 소견일 수도 있다⁴⁾. RDD의 조직구들은 기능적으로 활성화된 면역억제 대식세포들로 생각된다⁵⁾. 본 증례에서는 EBV는 음성이었고 HHV6는 신선조직이 없어서 검사할 수 없었다.

림프절을 침범하는 경우 가장 흔하게 발생하는 곳은 경부 림프절이며, 동통이 없는 양측의 심한 림프절비대를 특징으로 한다²⁾. 결절외형의 경우 발생하는 장기는 안구, 안부속기관, 두경부, 상기도, 피부, 피하조직, 중추신경계 등이나, 이외에도 유방, 위장관, 비뇨생식기계, 갑상선, 자궁경부, 이하선 등에서도 보고된 적이 있다^{1,3)}.

육안적으로는 결절형의 경우는 현저한 림프절 주변의 섬유화이며 결절외형에서도 섬유화가 더욱 심하게 나타나며,

단면은 회색에서 황금색을 나타내는데 이는 침착된 지방의 양에 의해 결정된다²⁾. 현미경 소견으로는 입과구와 형질 세포 등이 보이며, 가장 중요한 것은 많은 수의 조직구로 많은 수포 모양과 풍부한 양의 투명한 세포질을 포함하며, 이는 중성 지방을 많이 함유하고 있기 때문이며 이로 인해 S-100 protein에 강하게 반응한다. 또한 이러한 조직구 중 많은 수는 세포질 내에서 건강한 림프구를 보이는데, 이를 emperipolesis 또는 lymphocytophagocytosis라고 하며 결절형에서는 흔히 관찰되지만, 결절외형에서는 드물게 관찰된다. 침윤되는 림프구는 B 세포와 T 세포가 혼합되어 나타나며, 여기에는 IL-6가 중요하게 관여할 것으로 생각되고 있다⁵⁾.

RDD에서 보이는 조직구들은 Langerhans 세포와 유사하게 S-100 단백질 발현되지만 특징적인 핵에 홈(nuclear groove)이 있는 세포가 없고 세포탐식을 보이는 것이 RDD와 Langerhans 세포증의 주된 차이점이다. 또한 감별해야 할 질환으로 염증성 근섬유모세포종이 있다. 염증성 근섬유모세포종은 다양한 단계를 보이며 초기에는 림프구와 형질세포 및 조직구의 침윤이 주된 소견이며, 근섬유모세포와 섬유모세포의 증식이 주로 관찰되는 소견이다. RDD는 초기의 염증성 근섬유모세포종과 유사하게 보일 수 있지만 emperipolesis와 S-100 단백질 양성 조직구들이 감별에 도움이 된다⁶⁾. Govender 등은 염증성 근섬유모세포종과 RDD의 형태학적 및 면역조직화학 소견을 모두 가지고 있는 흉벽의 연부 조직 종양을 보고하면서 이 두 병변이 상당히 유사한 형태학적 면역표현형적 소견을 가지며, 발생원인으로 생각되는 병원체도 유사하여서 모두 어떤 감염체에 반응하는 cytokine을 매개로 하는 질환으로, 시간의 경과에 따라 다른 형태학적 소견을 가지게 되는 것이 아닌가 주장하고 있다⁷⁾. Tuberos xanthoma, juvenile xanthogranuloma, lepromatous leprosy 등도 조직구가 S-100 단백질에 음성을 보이는 것으로 감별할 수 있다. 호지킨병 등의 림프종에서도 emperipolesis는 관찰되고 특히 결절성 경화형 호지킨병은 유사한 병리소견을 보일 수 있지만, 진단적인 Reed-Sternberg 세포가 없으며 조직구가 S-100에 양성을 보인다는 점에서 감별할 수 있다. 악성 섬유성 조직구종은 조직구들의 여러가지 염증세포침윤과 emperipolesis는 보일 수 있지만 더 심한 이형성증과 이상 유사분열을 포함한 유사분열을 많이 보인다는 점이 다르다.

종격동에서 발생한 SHML의 보고는 독일에서 16세 남아에서 종격동 및 복부 림프절을 침범하여, 이로 인해 상·하 대정맥의 폐쇄를 유발한 경우에 대해 Runde 등이 보고한 적이 있으나 그 외의 보고는 검색되지 않았다⁸⁾. 또한, Silvestre와 Aliaga 등이 피부에서만 발생한 RDD가 만성 포도막염을 동반한 경우에 대하여 보고하였는데, 본 의료진이 경험한 환자에서도 같은 양상의 특발성 포도막염이 발견되었다⁹⁾.

RDD는 치료에 있어서 정확하게 정해진 치료의 방법은 없으나, 대부분의 경우에서 완전 자연 완해를 보이는 것으로 알려져 있어 특별한 치료를 시행하지 않으며, 광범위하게 침범하였거나 중요장기를 침범한 경우 등에서 인터페론이나 etoposide 또는 prednisone, 등과 같은 약제를 사용한 화학요법을 통하여 효과를 보았다는 보고가 있다^{10,11)}.

본 저자들은 전종격동에 발생한 종양에 대하여 적출술을 시행하여, Rosai-Dorfman 질환이라는 매우 드문 질환을 발견하였기에 이를 문헌 고찰과 함께 보고한다.

참 고 문 헌

1. 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.
2. Rosai J, Dorfman RF. Sinus histiocytosis with massive lymphadenopathy. A newly recognized benign clinicopathological entity. Arch Pathol 1969;87:63-70.
3. Veinot JP, Eidus L, Jabi M. Soft tissue Rosai Dorfman disease mimicking inflammatory pseudotumor: a diagnostic pitfall. Pathology 1998;30:14-6.
4. Tsang WY, Yip TT, Chan JK. The Rosai-Dorfman disease histiocytes are not infected by Epstein-Barr virus. Histopathology 1994;25:88-90.
5. Eisen RN, Buckley PJ, Rosai J. Immunophenotypic characterization of sinus histiocytosis with massive lymphadenopathy(Rosai-Dorfman disease). Semin Diagn Pathol 1990;7:74-82.
6. Andriko JA, Morrison A, Colegial CH, Davis BJ, Jones RV. Rosai-Dorfman disease isolated to the central nervous system: a report of 11 cases. Mod Pathol 2001;14:172-8.
7. Govender D, Chetty R. Inflammatory pseudotumour and Rosai-Dorfman disease of soft tissue: a histological continuum? J Clin Pathol 1997;50:79-81.
8. Runde J, Ebbecke H, Kurlmann G, Frosch M, Schuierer G. Sinus histiocytosis with massive lymphadenopathy with complete occlusion of the superior and inferior vena cava. Klin Padiatr 1997;209:39-42.
9. Silvestre JF, Aliaga A. Cutaneous Sinus Histiocytosis and chronic uveitis. Pediatr Dermatol 2000;17:377-80.
10. Lohr HF, Gadderz W, Wolfe T. Long-term survival in a patient with Rosai-Dorfman disease treated with Interferon-a. Eur J Cancer 1995;31A:2427-28.
11. Colleoni M, Gaion F, Perasole A, Nelli P, Manente P. Evidence of responsiveness to chemotherapy in aggressive Rosai-Dorfman disease. Eur J Cancer 1995;31A:424.

=국문초록=

Sinus histiocytosis with massive lymphadenopathy는 Rosai-Dorfman 질환(이후 RDD)으로 불리는 조직구중 증후군의 드문 형태의 질환으로, 주로 소아나 청소년기에 발생하며 대부분 경부 림프절을 침범하여 무통성의 심한 림프절 종대를 특징적으로 보이는 질환이다. 림프절외 부위 침범은 약 25~43%의 환자에서 보고되며, 일부에서는 림프절의 병변없이 림프절외 부위 침범만을 보이기도 한다. 림프절외 질환에서 침범되는 기관은 안구와 부속기관 두경부, 상기도, 유방, 위장관, 중추신경계 등의 다양한 장기에서 보고되고 있다. 최근 저자들은 35세 남자환자에서 수술전 방사선학적 검사상 전종격동 종괴가 발견되어 임상적으로 침윤성 흉선종의 의진 하에 수술을 시행하였으며, 수술 후 조직검사상에서 RDD 질환으로 확진된 1예를 경험하여 보고하고자 한다.

- 중심 단어: 1. 조직구중 증후군
2. 종격동종양