

## Prednisolone 투여로 효과적으로 치료된 소아의 전신형 Castleman병 1례

울산대학교 의과대학 소아과학교실, 병리학교실\*, 단국대학교 의과대학 소아과학교실†,  
건국대학교 의과대학 소아과학교실‡

구소은 · 이미정† · 김정은‡ · 허주령\* · 김태형

### A Case of Systemic Castleman's Disease in a Child and Successful Treatment with Oral Prednisolone

So Eun Koo, M.D., Mee Jeong Lee, M.D.\*, Jeong Eun Kim, M.D.†  
Joo Ryung Huh, M.D.‡ and Thad Ghim, M.D.

Department of Pediatrics and Department of Pathology\*, University of Ulsan College of Medicine,  
Seoul; Department of Pediatrics†, College of Medicine, Dankook University, Cheonan;  
Department of Pediatrics‡, College of Medicine, Konkuk University, Chungju, Korea

Castleman's disease is a rare non-neoplastic lymphoproliferative disorder of unknown etiology. It is divided into three histologic subtypes; hyaline-vascular(HV), plasma cell(PC) type and mixed type (HV-PC). It has two clinical expressions. The localized form, which presents as a slow growing mass, has a relatively benign clinical course. The multicentric form is multilocated and holds significant morbidity. The mainstay of treatment of the localized form is surgical resection. The multicentric form requires medical treatment comprising prednisolone and other immunosuppressor drugs. The disease in children seems to have a more favorable course than in adults. We report a 13-year-old boy with Castleman's disease of multicentric form who was successfully treated with prednisolone and intravenous immunoglobulin. (Korean J Pediatr 2005;48:443-447)

**Key Words :** Castleman's disease, Child, Prednisolone, Immunoglobulin

### 서 론

Castleman병(Castleman's disease, CD)은 원인이 정확하게 알려지지 않은 비전형적인 혈관염포성 림프증식성 질환으로 1954년 Castleman에 의해 처음 기술되었다<sup>1)</sup>. 조직검사에서 퇴화된 배아중심과 소포들간의 풍부한 혈관 증식을 보이는 것이 특징으로, 초자질혈관형(hyaline-vascular type)과 형질세포형(plasma cell type)으로 분류되고, 두 형의 혼합형(mixed type)이 있다<sup>2)</sup>. 임상적으로는 국소형과 전신형으로 나눌 수 있는데, 국소형은 일부의 림프절에만 국한하여 서서히 자라나는 종양으로 수술이나 방사선치료로 예후가 양호한 경우가 많고, 전신형은 전신의 림프절 종대와 여러 가지 비특이적인 임상증상을 보이는 형태로 치료가 어렵고, 상대적으로 예후가 나쁜 것으로 알려져 있다<sup>3-8)</sup>.

접수 : 2004년 10월 6일, 승인 : 2004년 12월 7일  
책임저자 : 이미정, 단국의대 천안병원 소아과  
Correspondence : Mee Jeong Lee, M.D.  
Tel : 041)550-6608 Fax : 041)550-3905  
E-mail : lmjped@yahoo.co.kr

성인 뿐만 아니라 소아에서도 매우 드문 질환으로 소아의 경우의 임상적인 특징은 성인과 비슷하나, 성인에 비해서 치료반응과 예후가 더 좋은 것으로 알려져 있다.

국내에서는 문헌검색에서 소아의 국소형에 대한 보고는 다수 있었으나<sup>9)</sup>, 전신형에 대한 보고는 없었다. 저자들은 발열과 기좌호흡을 주소로 내원한 13세 남아를 전신형 CD로 진단하여 스테로이드와 면역글로불린을 투여한 후 호전된 1례가 있어 문헌고찰과 함께 보고하는 바이다.

### 증례

**환 아 :** 홍○○, 13세, 남아

**주 소 :** 발열, 기좌호흡, 전신쇠약감

**가족력 :** 특이사항 없음.

**현병력 :** 출생 이후 건강히 지내던 환아로 8일간 지속된 발열, 전신쇠약감, 기좌호흡, 육안적 혈뇨를 주소로 타병원에 내원하였고, 복부 팽만 지속되고, 혈소판 감소증, 저단백혈증, 전신부종이 지속되어 장림프종 의심하에 본원으로 전원되었다.

**진찰 소견** : 내원 당시 체중은 54.5 kg(75-90 백분위수), 신장은 153.9 cm(50-75 백분위수)였고, 신체활력징후는 체온 38.5°C, 심박수 114회/분, 호흡수 22회/분, 혈압 132/85 mmHg였다. 급성병색으로 전신부종을 보였으며, 결막이 창백하고, 눈 주위가 부어 있었다. 간헐적으로 빈호흡이 있었으며, 양쪽 말초폐야에서 호흡음이 감소되어 있었다. 복부 팽만, 이동성 탁음을 보였고, 간과 비장이 각각 늑골하에서 1.5 cm씩 촉진되었다. 전신에 만져지는 림프절은 없었다.

**검사 소견** : 혈색소는 9.7 g/dL, 백혈구 8,400/mm<sup>3</sup>, 혈소판 59,000/mm<sup>3</sup>였고, 말초혈액 도말 검사상 악성세포는 보이지 않았다. 전해질에 이상소견이 없었고, calcium/phosphorus 6.2/2.8 mg/dL, protein/albumin 5.0/1.9 g/dL, AST/ALT 18/12 IU/L, 총 빌리루빈 1.0 mg/dL, BUN/Cr 5/0.8 mg/dL였다. IgG/A/M 1080.0/55.8/96.2 mg/dL, CRP 19.4 mg/dL, LD 168 IU/L였고, PT/PTT 50.4%(1.70 INR)/51.1 sec였으며, 소변 검사상 이상소견은 없었다. Epstein-Bar virus, Cytomegalovirus에 대한 혈청검사는 모두 “음성”이었다. 림프구 감소와 저알부민혈증을 보이면서 소변으로 알부민 유출은 없어서, 장림프관확장증을 의심하여 상부위장관 내시경을 시행하였고, 십이지장 제2부분에 불규칙하게 흩어진 흰색의 점상병변들이 관찰되어, 림프관조영술을 시행하였으나 정상이었다. 장림프증을 의심하여 시행한 골수검사상 이상소견은 없었고, 전산화 단층촬영에서 대동맥 주위공간, 좌상쇄골, 우상부기관주위, 기관분기부의 림프절이 커져 있으면서 흉수와 복수가 있었다(Fig. 1). 제 10병일에 좌상쇄골 림프절에서 수술적 조직검사를 시행하였고, 퇴화된 배아중심(regressed germinal centers)과 소포들 간의 풍부한 혈관 증식을 보여, 초자질혈관형과 형질세포형의 특징을 모두 가진 혼합형의 Castleman병으로 진단하였다(Fig. 2). CD3, CD20 등의 단클론성은 없었으며, HHV-8에 대한 검사는 음성이었다.

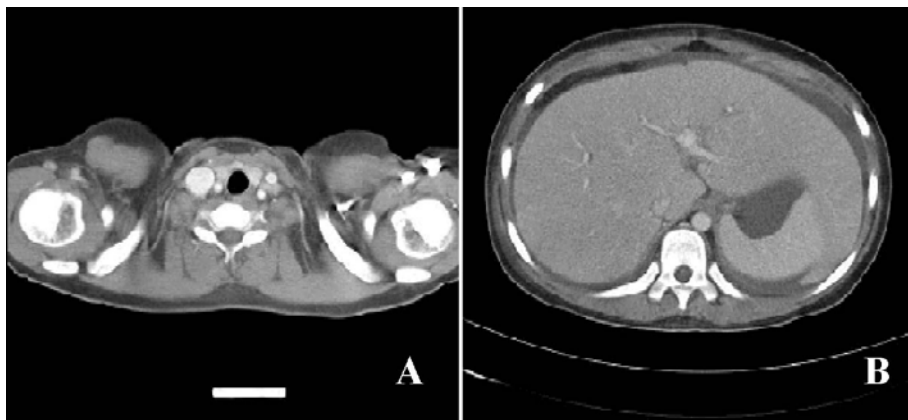
**치료 경과** : 제 9병일부터 소변량이 더욱 감소하고 몸무게가 7 kg이 증가하며 호흡곤란이 진행되어서, 지속적 정-정맥 혈액

여과(continuous renal replacement therapy)를 4일간 시행하였다. 조직검사결과 확인 후 제 16병일부터 prednisolone(60 mg/m<sup>2</sup>)을 투여하기 시작하였고, 면역글로불린(400 mg/kg/day)을 제 23병일부터 5일간 정주하였다. 전신증상이 호전되고, 흉수와 복수는 감소하여 prednisolone은 상기 용량으로 2주간 투여 후, 감량하기 시작하였다. 제 30병일부터 retinoic acid(45 mg/day)를 2주간 투여 예정으로 시작하였으나, 다시 흉수가 증가되면서 두통, 홍조 등의 증상을 보이는 retinoic acid 증후군이 발생하여 3일간 투여 후 중단하였다. Prednisolone 투여 후 고혈압이 발생하여 항고혈압제를 병행하였다. 제 39병일에 퇴원 후 외래 추적관찰을 하면서 prednisolone은 서서히 감량하여 7개월째에 끊었으며, 진단 후 현재까지 1년 7개월간 재발없이 잘 지내고 있다.

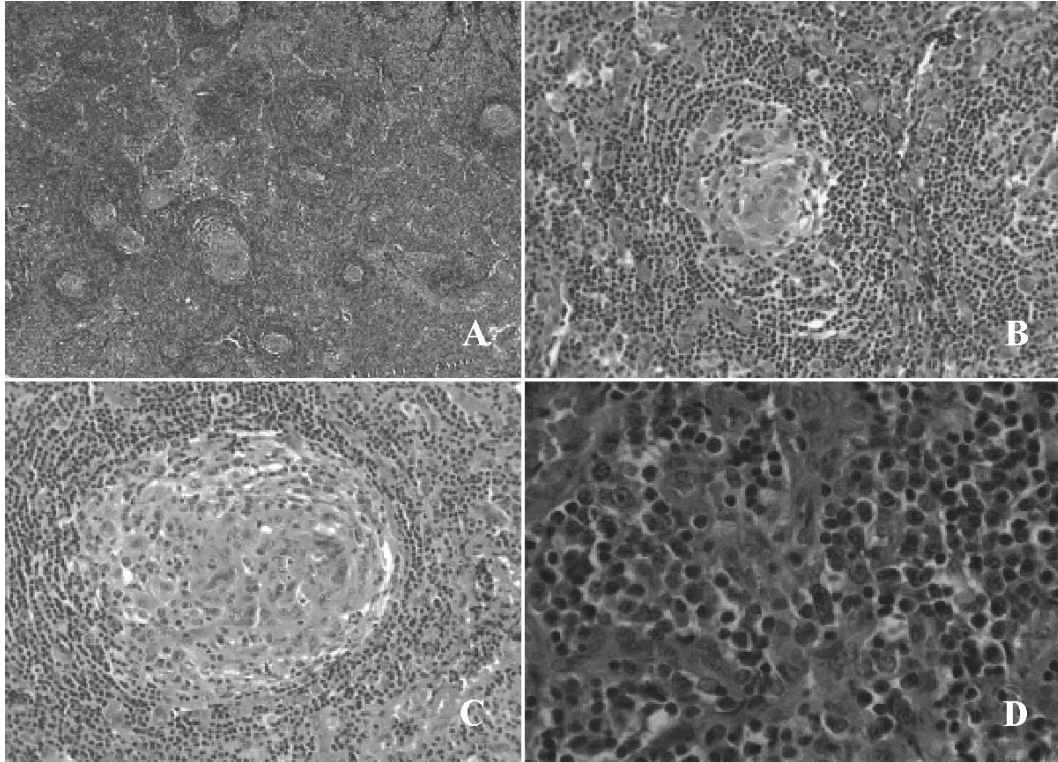
**고 찰**

CD는 비전형적 림프증식증을 특징으로 하는 매우 드문 질환으로 1956년 Castleman이 흉선종과 유사한 단일 종격동 종괴 13례를 분석하여 처음으로 보고하였다<sup>10)</sup>.

CD는 다양한 증상을 나타내는 질환으로 임상적으로 국소형(localized or unicentric CD)과 전신형(generalized or multicentric CD)으로 나누며<sup>6-8)</sup>, 국소형은 일부의 림프절에만 국한하여 서서히 자라나는 종양이고, 전신형은 전신의 림프절 종대와 함께 여러 가지 비특이적인 임상증상을 보인다. 국소형은 전신형보다는 젊은 나이에 생기며 70%가 흉곽 내에 발생하고<sup>2)</sup>, 전종격동이 가장 흔한 발생부위로 흉부 가슴촬영에서 우연히 발견되거나 림프절이 커지면서 주위 기관을 압박하여 생기는 증상에 의하여 발견되며, 흉곽 외에 발생할 때에는 무통성의 종괴로 나타난다<sup>11)</sup>. 조직학적으로 주로 초자질혈관형이며, 드물게 형질세포형인 경우 발열, 야간발한, 체중감소와 같은 전신 증상(<10%)이 동반되기도 한다<sup>12)</sup>.



**Fig. 1.** (A) Chest CT shows lymph nodes at left supraclavicular, right upper paratracheal, and subcarinal regions. (B) Abdomen CT shows small lymph nodes at paraaortic space, ascites and hepatosplenomegaly.



**Fig. 2.** Lymph node with Castlemann's disease (A) Proliferation of lymphoid follicles of variable sizes that show features of hyaline vascular type of Castleman's disease( $\times 100$ , H & E) (B) Small, atrophic lymphoid follicle center radially penetrated hyalinized blood vessels and surrounded by a cuff of small lymphocytes arranged in concentric onion skin layers( $\times 200$ , H & E) (C) Another germinal center showing proliferation of follicular dendritic cells and a paucity of lymphocytes. (D) Interfollicular area showing sheets of plasma cells in addition to the lymphocytes and proliferating hyaline vessel( $\times 200$ , H & E).

전신형은 전신권태감, 체중감소, 발열, 야간발한증 등의 전신 증상과 함께, 전신부종, 흉수와 복수, 간비종대가 있으며, 빈혈, 혈소판감소증, 고감마글로불린혈증, 저알부민혈증, 단백뇨 등과 같이 검사 소견의 이상과 신증후군, 급성용혈성빈혈을 일으키기도 하고<sup>7)</sup>, 드물지만 polyneuropathy, organomegaly, endocrinopathy, monoclonal gammopathy, skin abnormalities (POEMS) 증후군을 초래하기도 한다<sup>12)</sup>. 우리나라에서도 근전도 소견에서 다발성 말초신경병증이 증명된 POEMS 증후군이 동반된 CD의 보고가 있다<sup>13)</sup>. 조직학적으로 대개 형질세포형과 관련이 있으며 혼합형을 보이기도 한다.

조직학적으로는 초자질혈관형(hyalinovascular type), 형질세포형(plasma cell type)과 혼합형으로 분류한다<sup>2, 12)</sup>. 초자질혈관형은 약 90% 정도를 차지하는데 다수의 작은 여포(follicle)와 여포 내부에 교원성 초자질(collagenous hyaline)로 둘러싸인 모세혈관의 증식과 여포를 방사상으로 투과하는 혈관들이 흔히 관찰된다. 여포간 조직(interfollicular tissue)에는 모세혈관의 증식과 함께 형질세포, 호산구, 림프구들이 관찰되며, 여포 중심부는 소림프구들이 층을 이루어 양과깍질 모양(onion skin appearance)을 보인다<sup>2, 10)</sup>. 이 형은 특징적으로 양성적인 임상경과를

보인다<sup>3, 12)</sup>. 형질세포형은 배아중심이 더 크며, 성숙된 림프구는 드물고, 림프소절 사이는 많은 형질세포들로 구성되어 있다<sup>2, 12)</sup>. 면역조직화학적 검사상 단클론성은 보이지 않고, 림프소절 사이의 B 림프구와 형질세포에서 light-chain에 한정된 다클론성 형질세포집단이 나타난다<sup>3)</sup>. 이들은 임상적으로 전신증상이 심하며 진행경과가 빠르고, 악성으로 이행할 수 있다. 두 가지 조직학적 특징을 모두 가진 혼합형도 보고되고 있다<sup>4, 5)</sup>. 본 증례의 환아는 조직검사상 양과 깍질모양의 퇴화된 배아 중심과 소포들간 풍부한 혈관증식 및 림프절 사이에 많은 형질 세포들이 관찰되어 혼합형으로 진단하였다. 임상적으로는 발열과 빠르게 진행되는 흉수와 복수, 간비종대가 있어 조직 검사로 확인하기 전까지는 성숙 B 세포에 의한 백혈병이나 악성림프종을 의심하였으며, 이는 소아에서는 매우 드문 양상이다.

이러한 다양한 임상양상을 가진 CD의 원인이나 발병기전에 대하여는 아직 정확히 알려진 바가 없다. 처음에는 바이러스나 어떤 자극에 대한 반응성 림프절 비후 증상으로 보았으며<sup>10)</sup>, 이외에도 만성적 염증반응, 과오종, 면역결핍상태, 자가면역성 등이 원인으로 제기 되어왔다<sup>2, 3, 5, 9)</sup>. 최근 들어 IL-6가 형질세포형에서 나타나는 전신증상에 관여하는 것으로 보고되었는데, 형질세

포형의 환자에서 혈청과 골수 림프절에서 IL-6가 모두 증가되어 있고 이것들이 형질세포침윤과 혈청면역글로불린 증가를 유도하게 되고, 활성화된 B 세포에 의해 다양한 임상적 특징이 나타나 는 것으로 설명하였다<sup>14, 15</sup>. IL-6는 human B-cell stimulatory factor 2(BSF-2)로 활성화된 B 세포가 면역글로불린을 생산할 수 있는 세포로 성숙하는 마지막 단계를 유도하는 사이토카인이 다<sup>16</sup>. IL-6가 CD 환자의 림프절의 germinal center의 B 세포에서 비정상적으로 많이 분비되는 것으로 알려졌고, 이에 의해 임상적인 증상이 나타나며 림프절 제거 후에 IL-6의 혈청 농도가 감소하면서 임상 증상도 호전됨을 보였다<sup>14</sup>. 비록 본 증례에서 처음 진단 당시의 IL-6에 대한 검사를 시행하지 못하여 이에 대한 검사 결과를 확인할 수 없지만, 혈청내 IL-6의 농도 검사는 재발 여부를 관찰하는 추적 진료에 도움이 되리라 생각한다.

소아에서의 발병은 성인보다 드물고, 증상과 검사조건은 성인의 경우와 비슷하나, 치료에 대한 반응과 임상경과는 성인보다 양호한 것으로 보고되어 있다<sup>3</sup>. 소아에서도 남녀와 종족간의 차이는 없었고 10대 연령에 많이 발생하며, 성인에 비하여 전신형이 적은 편(13% vs >25%)이었다<sup>3, 11, 17</sup>. 경부나 종격동의 종물의 조직검사나 불명열의 진단을 위한 검사상에서 발견되며, 3대 주증상은 빈혈, 고감마글로불린혈증과 성장장애였고, acquired immunodeficiency syndrome(AIDS)이나 다른 면역결핍질환은 국소형으로 나타난 소아에서는 보고되지 않았으며 그 분포도 성인과 달리 흉곽, 복부, 말초에 각각 30%씩 발견되었다<sup>11</sup>. 본 증례의 환아는 발병시 나이가 13세이었고, 빠르게 진행되는 전신형의 임상증상을 나타내었으며, 다른 면역결핍질환은 발견되지 않았다.

CD의 치료와 예후는 임상형태에 따라 다르다. 국소형의 경우는 완전절제술로 완치가 가능하고<sup>6, 12</sup>, 완전절제가 불가능할 경우에 부분절제술과 추적관찰이 필요하고 방사선치료에 대해서는 논쟁의 여지가 있으며<sup>2, 15</sup>, 일반적으로 예후는 양호하다. 전신형은 수술만으로는 완치가 불가능하여 부분 절제술, 고용량의 스테로이드 투여, 항암화학요법, retinoic acid, 방사선 치료 등이 이용되고 있으나, 경과가 만성적이며, 예후가 나쁘다<sup>6, 7, 18</sup>. 특히 조직학적으로 형질세포형이면서 임상적으로 신경병증이 있는 경우는 모든 치료에 저항을 보여 예후가 불량하였다<sup>4</sup>. 소아에서는 성인과 달리 스테로이드, 면역글로불린정주, 인터페론 등에 반응을 보여 호전을 보인 예가 보고되었다<sup>3, 11</sup>. 본 증례의 환아도 스테로이드 치료에 대한 반응은 양호하였다. 전신형의 형질세포형은 전신질환으로 감염이 잘 발생하며 20-30%가 악성림프종과 Kaposi 육종 등의 다른 암종으로 전환되는 것으로 알려져 있어서 필수적으로 지속적인 추적관찰을 요한다<sup>6, 7</sup>. 본 증례의 환아에서도 조직검사에 HHV-8에 대한 검사를 같이 시행하였으나 결과는 음성이었다. 국소형의 경우도 완전절제술로 재발이 적다고 하지만 lymphoma의 발생가능성도 드물지만 보고되어 있어서 수술 후에도 적극적인 추적관찰이 필요하다<sup>19, 20</sup>.

이와 같이 CD는 불분명한 원인과 다양한 임상증상, 예후를

예측할 수 있는 인자의 부족으로 아직까지 뚜렷한 치료 방법은 없는 상태이지만, IL-6와 관련된 병태생리에 대한 연구와 자가면역질환과의 관계에 대한 연구가 진행되고 있어<sup>17</sup>, 앞으로 효과적인 치료 방법을 찾을 것으로 기대한다.

본 증례의 환아는 빈혈과 혈소판 감소증, 간비종대, 복수 등을 주소로 내원하여 성숙 B 세포 악성림프종이나 백혈병을 의심하여 검사를 진행하였으나 정상 소견을 보여 확진을 위하여 시행한 림프절 조직 검사에서 CD로 진단되었다. 소아에서는 매우 드문 전신형 CD로 진단한 후 스테로이드 치료 및 면역글로불린정주를 하였고, 증상이 호전되어 외래 추적 관찰 중으로 스테로이드에 의한 고혈압의 부작용이 있었으나 스테로이드를 감량하면서 고혈압도 호전되었다. 현재 진단 및 치료 후 추적관찰 1년 7개월째로 재발의 증거는 없다. 소아의 전신형 CD는 매우 드문 질환이며, 전신형의 경우는 악성 질환으로의 변화가 보고되어, 이 환아의 경우도 장기적인 추적관찰이 필요하다고 생각된다.

## 요 약

저자들은 지속되는 발열, 빈혈, 혈소판 감소증, 흉수, 복수 및 간비종대 등의 비특이적인 전신증상을 주소로 내원한 13세 남아를 경부 림프절 조직 검사에서 혼합형의 Castleman병으로 진단한 후 스테로이드와 면역글로불린을 투여하여 호전된 1례를 경험하였기에 문헌고찰과 함께 보고하는 바이다.

## References

- 1) Castleman B, Towne VW. Case 40011. Hyperplasia of mediastinal lymph nodes. *New Engl J Med* 1954;250:26-30.
- 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) Smir BN, Greiner TC, Weisenburger DD. Multicentric angiofollicular lymph node hyperplasia in children: a clinicopathologic study of eight patients. *Mod Pathol* 1996;9:1135-42.
- 4) Menke DM, Camoriano JK, Banks PM. Angiofollicular lymph node hyperplasia: a comparison of unicentric, multicentric, hyaline vascular, and plasma cell types of disease by morphometric and clinical analysis. *Mod Pathol* 1992;5: 525-30.
- 5) Shahidi H, Myers JL, Kvale PA. Castleman's disease. *Mayo Clin Proc* 1995;70:969-77.
- 6) Bowne WB, Lewis JJ, Filippa DA, Niesvizky R, Brooks AD, Burt ME, et al. The management of unicentric and multicentric Castleman's disease. *Cancer* 1999;85:706-17.
- 7) Frizzera G, Peterson BA, Bayrd ED, Goldman A. A systemic lymphoproliferative disorder with morphologic features of Castleman's disease: clinical findings and clinicopathologic correlations in 15 patient. *J Clin Oncol* 1985;3: 1202-16.
- 8) Gaba AR, Stein RS, Sweet DL, Variakojis D. Multicentric

- giant lymph node hyperplasia. *Am J Clin Pathol* 1978;69:86-90.
- 9) Lee JY, Lee SY, Chung JY, Kim MK, Park KH, Soh DM. A case of plasma cell type giant lymph node hyperplasia (Castleman's disease). *Korean J Pediatr Hematol Oncol* 1998;5:333-9.
  - 10) Castleman B, Iverson L, Menendez VP. Localized mediastinal lymphnode hyperplasia resembling thymoma. *Cancer* 1956;9:822-30.
  - 11) Perez N, Bader-Meunier B, Roy CC, Dommergues JP. Paediatric Castleman disease: report of seven cases and review of the literature. *Eur J Pediatr* 1999;158:631-7.
  - 12) McCarty MJ, Vukelja SJ, Banks PM, Weiss RB. Angiofollicular lymph node hyperplasia(Castleman's disease). *Cancer Treat Rev* 1995;21:291-310.
  - 13) Han TR, Jung SG, Chun JY. Clinical and electrophysiologic features in four cases of Castleman's disease with peripheral polyneuropathy case reports. *J Korean Acad Rehabil Med* 2001;25:341-7.
  - 14) Yoshizaki K, Matsuda T, Nishimoto N, Kuritani T, Taeho L, Aozasa K. Pathogenic significance of interleukin-6(IL-6/BSF-2) in Castleman's disease. *Blood* 1989;74:1360-7.
  - 15) Massey GV, Kornstein MJ, Wahl D, Huang XL, McCrady CW. Angiofollicular lymph node hyperplasia(Castleman's disease) in an adolescent female. *Cancer* 1991;68:1365-72.
  - 16) Kishimoto T. The biology of interleukin-6. *Blood* 1989;74:1-10.
  - 17) Kinney MC, Hummell DS, Villiger PM, Hourigan A, Rollins-Smith L, Glick AD, et al. Increased interleukine-6 (IL-6) production in a young child with clinical and pathological features of multicentric Castleman's disease. *J Clin Immunol* 1994;14:382-91.
  - 18) Rieu P, Droz D, Gessain A, Grunfeld JP, Hermine O. Retinoic acid for treatment of multicentric Castleman's disease. *Lancet* 1999;354:1262-3.
  - 19) Vasef M, Katzin WE, Mendelsohn G, Reydman M. Report of a case of localized Castleman's disease with progression to malignant lymphoma. *Am J Clin Pathol* 1992;98:633-6.
  - 20) Larroche C, Cacoub P, Soulier J, Oksenhendler E, Clauvel JP, Piette JC, et al. Castleman's disease and lymphoma: report of eight cases in HIV-negative patients and literature review. *Am J Hematol* 2002;69:119-26.