

동종 골수이식 후 발생한 림프종모양구진증 1예

아주대학교 의과대학 중앙혈액내과학교실¹, 피부과학교실²

최재명¹ · 이현우¹ · 강석윤¹ · 장준호¹
박준성¹ · 최진혁¹ · 임호영¹ · 김효철¹ · 이은소²

A Case of Lymphomatoid Papulosis after Allogenic Bone Marrow Transplantation

Jae Myoung Choi, M.D.¹, Hyun Woo Lee, M.D.¹, Seok Yun Kang, M.D.¹,
Jun Ho Jang, M.D.¹, Joon Seong Park, M.D.¹, Jin Hyuk Choi, M.D.¹,
Ho yeong Lim, M.D.¹, Hugh Chul Kim, M.D.¹ and Eun So Lee, M.D.²

Departments of ¹Hematology-Oncology and ²Dermatology, Ajou University School of Medicine, Suwon, Korea

A twenty-year-old man developed pruritic papules on his right forearm on the 25th day after an allogeneic bone marrow transplantation from an HLA-matched related donor. The skin lesion turned out to be lymphomatoid papulosis, both histologically and immunophenotypically, not a GVHD skin lesion. Lymphomatoid papulosis is a chronic lymphoproliferative disease of the skin, characterized by recurrent crusts of pruritic papules, which initially appearing on the upper trunk and both extremities. The lesions heal spontaneously within 2~8 weeks, usually leaving slightly depressed oval scars. Histologically, the lesions show wedge-shaped dense dermal infiltrates of lymphoid cells, with numerous eosinophils, neutrophils and atypical lymphocytes. As much as 50% of the infiltrates show atypical lymphocytes, and the dermal vessels may show endothelial swelling, fibrin deposition and red blood cell extravasation. We are reporting a case of spontaneously healing CD56⁺ lymphomatoid papulosis, in the patient who received bone marrow transplantation, is reported. (*Korean J Hematol* 2005;40:111-115.)

Key Words: GVHD, Lymphomatoid papulosis, Bone marrow transplantation

서 론

림프종모양구진증(lymphomatoid papulosis)은 1968년 Macaulay¹⁾에 의해 처음으로 기술된 질환으로 원인이나 병인은 아직 불분명하나 면역조직화학적 및 분자생물학적 소견이 T세포 림프종과 유사해 역행성

대세포림프종(anaplastic large cell lymphoma, ALCL) 영역의 한 종류로 보는 CD30 양성 림프세포증식성 질환으로, 활성화된 helper T세포의 증식으로 구성되어 임상적으로 양성을, 조직학적으로 악성을 나타내는 만성 피부증이다.^{2,3)} 악성세포는 CD30을 나타내는 활성화 CD4 양성 T세포인 림프구로서, 비정형적인 형태를 띠며, Reed-Sternberg 세포와 유사하다.^{4,5)} 임

접수 : 2005년 4월 25일, 수정 : 2005년 5월 15일
승인 : 2005년 6월 18일
교신저자 : 김효철, 경기도 수원시 영통구 원천동 산 5번지
Ⓜ 443-721, 아주대학교 의과대학
중앙혈액내과학교실
Tel: 031-219-5989, Fax: 031-219-5983
E-mail: hughkim@ajou.ac.kr

Correspondence to: Hugh Chul Kim, M.D.
Department of Hematology-Oncology, Ajou University School of Medicine
5 Woncheon-dong, Yeongtong-gu, Suwon 443-721, Korea
Tel: +82-51-240-2951, Fax: +82-51-240-2088
E-mail: hughkim@dau.ac.kr

상적으로는 흉부, 복부의 체간 및 양사지에 직경 3cm 미만의 다발성 구진이 나타났다가 주로 2 내지 8주 후 저절로 감퇴하는 것으로 알려져 있다.⁶⁾ 림프종모양구진증은 호즈킨림프종, 균상식육종(mycosis fungoides)과 함께 이차성 ALCL로 진행될 수 있는데 직경이 3cm 이상일 경우, 국소성 혹은 원격성의 림프절 질환이 있는 경우, 크기가 시간이 지나도 저절로 감퇴되지 않는 경우 등에는 악성 진행을 의심해야 한다.⁷⁻⁹⁾ 비록 광화학 치료법(PUVA)과 저용량 methotrexate 치료 등이 시도되고 있으나 아직 정립된 치료 방법이 없는 상태이다.

골수이식 후 피부 병변이 발생했을 때 이식편대숙주증이라면 스테로이드 펄스 요법 및 면역억제제 집중 치료 등을 시행해야 하므로 이를 확인하는 것이 환자의 예후와 치료 방침 설정에 중요하다. 국내에서 림프종모양구진증에 대한 보고는 수 예 있었으나 골수이식과 연관된 예는 없으며, 이에 저자들은 20세 남자 환자에서 동종골수이식 후 피부에 구진 및 발진이 발생해 시행한 검사에서 이식편대숙주증이 아니라 림프종모양구진증으로 진단되었던 1예를 경험하여 문헌 고찰과 함께 보고하고자 한다.

증 례

환 자: 김○○, 20세, 남자

주 소: 우측 상지에 소양감을 동반한 구진과 결절

현병력: 2004년 11월부터 몸에 쉽게 멍드는 현상이 있어 2005년 1월 말초 혈액 검사를 시행, 범혈구 감소 소견으로 본원으로 전원되었다. 내원해 시행한 골수검사에서 중증재생불량성빈혈로 진단되어 면역억제 치료

(anti-thymocyte globulin)를 하였으나 반응 없어 2005년 3월 조직적합항원이 일치하는 동생으로부터 동종골수 이식을 시행하였다. 이식편대숙주증 예방을 위해 cyclosporine 경구 투약하며 외래 추적 관찰 중 2005년 4월 이식 25일째 우측 상지에 소양감을 동반한 구진과 결절이 발생하여 피부 조직검사를 시행하였다.

과거력: 특이 사항은 없었다.

가족력: 특이 사항은 없었다.

신체검사 소견: 주로 우측 상지 전완부에 일부 가피를 동반한 0.3×0.3cm 정도의 홍반성 구진과 결절이 산재하였고 일부 병변은 과색소 침착을 남기며 2주째 자연 소실되는 피부 소견(Fig. 1, 2) 외에 특이 소견 없었다.

검사 소견: 흉부 X선 검사, 심전도 검사는 정상이었고 추적 골수검사에서 골수세포충실도 85%로 말초혈액 검사에서 범혈구감소증은 회복 양상을 보였으며 소변 검사와 일반화학 검사상 결과는 정상이었다. T 림프구 혈액 조성 검사상 T8 세포가 증가해 T4/T8 비는 감소 소견을 보였으며 항 cytomegalovirus 및 항 후천성면역결핍증후군 바이러스 viral capsid antigen에 대한 IgM 항체, early antigen complex에 대한 항체는 음성을 보였다.

병리조직학적 소견: 상지의 홍반성 구진에서 시행한 조직검사에서 상피와 진피 내 혈관 내피 종창과 함께 다양한 모양의 세포들이 진피 내 혈관 주위 및 간질 내에 반모양으로 침윤하였으며 표피 친화성(epidermotropism)은 존재하지 않았다. 침윤세포는 중간 크기의 비정형 단핵구 세포들이 대부분이었으나 호산구나 호중구의 침윤 및 비정형세포의 다형성(pleomorphisms)도 일부 관찰되었다(Fig. 3).

면역조직학적 소견: CD3, CD30, CD56에 양성 소견을,



Fig. 1. Discrete erythematous papules of lymphomatoid papulosis on patient's right forearm.

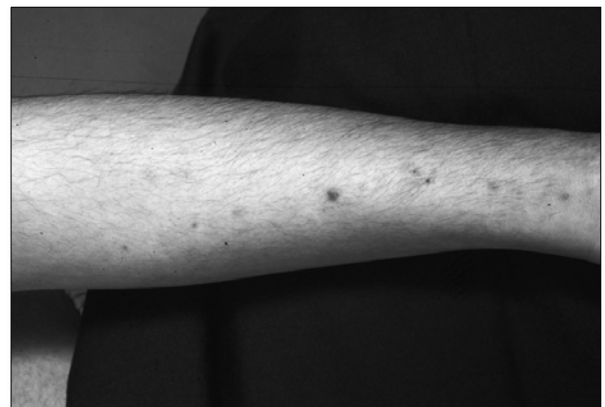


Fig. 2. Multiple erythematous papules with hyperpigmented patches on patient's right forearm.

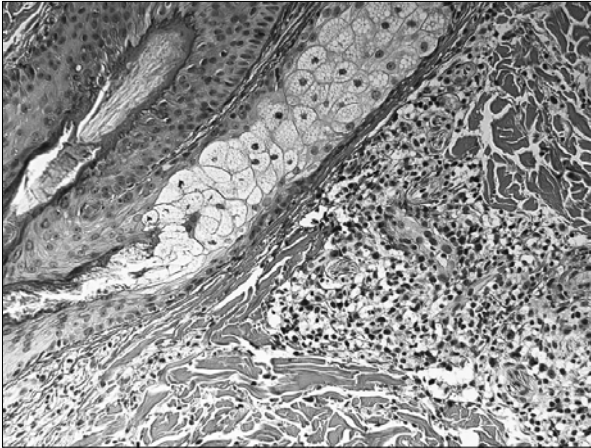


Fig. 3. The biopsy of the papule on the patient's forearm shows perivascular and dense dermal atypical mononuclear cellular infiltrations (H&E stain ×200).

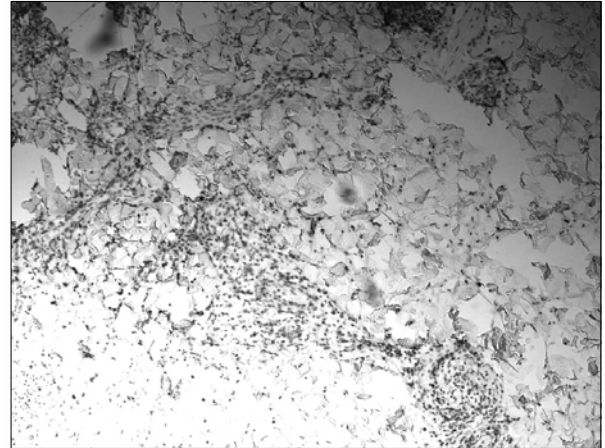


Fig. 4. CD30 (Ki-1) positive findings in the dermis (Immunohistochemical stain, ×100).

CD20, CD34에 음성 소견을 보였으며, EBV 동소교잡검사에 음성 소견을 나타냈다(Fig. 4).

치료 및 경과: 국소적 스테로이드 연고제 사용하였고, 저용량의 경구 methotrexate 투약 및 PUVA 등의 치료를 고려하였으나 발생 2주째 병변이 완전히 자연 소실되어 경과 관찰 중이다.

고 찰

림프종모양구진증은 Wang 등¹⁰⁾에 의하면 유병률이 서양인에서 백만명당 1.2명에서 1.9명이며 모든 연령에서 발생할 수 있으나 20~40세 성인에 주로 발생한다. 발생 원인은 아직 정확히 밝혀지지 않았으나 Brehmer-Andersson¹¹⁾은 면역감시 기능에 영향을 주는 외부나 내부의 자극에 의해 림프구가 활성화될 때 발생하는 양성 질환이라고 했으며, Thomsen 등²⁾은 림프종모양구진증이 처음부터 악성 증양으로 병변이 피부에 국한해 있다가 숙주의 면역 체계가 약해지면 피부 외의 장기에 발생한다고 하였다. Shamsuddin 등¹²⁾은 핵 내에서 직경이 160Å에서 800Å인 바이러스양 입자를 관찰하였으며 EBV와 T cell lymphotropic virus type 1이 림프종모양구진증의 발생에 관련이 있을 것이라는 추측이 있었으나 이를 증명하지는 못하였다. Wood 등⁴⁾은 림프종모양구진증을 구성하는 세포들의 일부분에서 CD4나 CD7 등의 T세포 표면 항원의 표현이 소실되어 있는 것을 관찰하였다. 이 소견은 염증성 과정에서 나타나는 것이 아니고 림프종에서 흔히 나타나는 것으로 보아 림프종

모양구진증이 활성화된 보조 T세포들의 경도 림프종일 것이라고 했다. 본 예에서는 골수이식 및 그에 따른 항암요법, 면역억제제 사용 등 자극에 의해 림프구가 활성화되어 림프종모양구진증이 발생했을 가능성 및 처음부터 피부에 국한해 있다가 골수이식에 따른 면역억제제 사용 등으로 발생했을 가능성 두 가지 모두 있을 것으로 생각한다.

병리조직학적으로 림프구, 호산구, 호중구, 거대단핵 세포들이 진피 내 췌기모양 또는 혈관 주위에 반모양으로 침윤하며, 과각화증, 극세포증 및 해면화 등 다양한 표피의 변화를 보인다. 병리조직학적으로 세 가지 형태로 분류할 수 있는데 A형은 호산구나 호중구 등의 염증 세포가 다수 침윤되고 한 개 이상의 뚜렷한 호산성 핵인을 가진 다양한 형태의 핵과 풍부한 세포질의 직경 24~40μm의 크기가 비교적 큰 세포가 침윤되며 이들 세포의 일부는 다핵성을 나타내는데 주로 호즈킨 림프종에서 보이는 이핵성(binucleated)의 Reed-Sternberg 세포와 유사하게 보이고 세포분열도 다수 관찰된다.^{3,13,14)} B형은 균상식육종과 유사한 과염색성의 대뇌상의 핵을 가지면서 세포질이 적은 직경 8~15μm의 비교적 작은 크기의 비전형적 림프구성 세포가 주로 침윤하며 표피 친화성이 심하고 림프구의 다른 세포의 침윤은 드물다. C형은 CD30 양성 T세포의 대다수 침윤으로 1~2cm 이상의 다발(cluster) 형성을 특징으로 한다.^{3,14)} 본 예에서는 동종골수이식을 받은 환자로 급성이식편대숙주증에 의한 피부 병변을 우선 고려하였으나 상지의 홍반성 구진에서 시행한 조직검사서 중간 크기의 비전형적 단핵구성 세포들이 진피 내 혈관 주위 및

간질 내에 반모양으로 침윤하여, 모낭 및 진피 손상과 함께 호산구의 다발성 침윤을 특징으로 하는 급성이식편대숙주증과는 차이가 있었다.

면역조직화학적 검사에서 A형의 비정상적인 세포는 CD30 (Ki-1), HLA-DR, CD25 및 transferrin receptor에 양성 소견을 보이거나 T세포 림프증식 질환에 특이한 소견인 CD5, CD7 등의 T세포 표면항원의 결핍을 보여 활성화된 T세포에서 기원한 것으로 생각된다.^{6,13)} 반면 B형의 세포들은 CD30에는 염색이 잘 되지 않으며 CD8보다 CD4에 염색이 더 잘 된다.⁷⁾ 본 증례에서는 CD3, 30, 56에 양성을, CD20, 34에 음성을 나타내었는데 특히 NK세포나 활성화된 T세포에서 발생한 림프종, 소세포암 등에서 특징적인 CD56이 양성을 나타내었다. 림프종모양구진증이 약 10~20%에서 10~20년 내에 균상식육종, 호즈킨 림프종과 함께 이차성 ALCL으로 진행한다고 알려진 사실에 근거해¹⁵⁾ NK세포 림프종, 이차성 ALCL 등을 고려할 수 있었으나 국소 스테로이드 도포 정도로 자연 소실된 점으로 미루어 아직 악성화 되지 않았으나, 림프종으로 이행 가능성 있는 림프종모양구진증 A형으로 결론 내릴 수 있었다.

악성 변화를 예견할 수 있는 임상적, 병리조직학적, 면역조직학적 혹은 유전자형 지표는 잘 알려져 있지 않으나, 임상적으로 피부 병변이 커지거나 오랫동안 지속되는 결절과 종양이 나타나는 경우와 피부에 국한되지 않고 전신으로 퍼진 경우, 말초혈액에 비정상적인 세포들이 침윤된 경우와 병리조직학적으로 A형의 세포들이 침윤된 경우, CD30에 양성을 보이는 경우, 비정상적인 DNA 히스토그램을 보이는 경우, 면역조직화학 염색상의 변화로 T세포 표지자가 상실된 경우 악성 림프종의 발생 가능성이 높다고 하였다.^{8,15)} 최근 Willemze 등⁷⁾은 피부 원발성 CD30 양성 림프종과 CD30 양성인 림프종모양구진증은 임상 및 조직학적으로 피부 원발성 CD30 (Ki-1) 양성 림프증식 질환으로서 연속적인 질환군을 형성한다고 하였으며 이들 두 질환들의 감별점으로 CD30 양성인 림프종모양구진증은 CD30 항원에 대한 반응이 산발적이며 병변은 주로 구진과 결절로 이루어지고 임상적인 증상이 100% 자연 소실되지만 피부 원발성 CD30 양성 림프종에서는 CD30 항원에 대한 반응이 강한 양성을 보여 염색된 개개의 세포가 서로 융합되면서 넓게 퍼져 있으며 병변들은 주로 결절이나 종양으로 구성되고 병변이 자연적으로 없어지는 비율이 약 25%라고 하였다.⁵⁾ 본 예에서는 A형

type에 CD30 양성으로 악성 림프종 이행 가능성을 배제할 수 없고, CD56 양성이므로 림프종 발생 가능성에 대해 정기적 추적 관찰이 필요할 것으로 생각한다.

치료로는 수술적 제거, 항암 화학요법, 스테로이드 및 nitrogen mustard 등의 국소 도포, 자외선 치료, 방사선 치료 등이 있다.^{9,11)} 그 중 광화학 치료법(PUVA)과 저용량 methotrexate 치료가 가장 많이 시행되었는데 부분적인 호전은 볼 수 있으나 현재 완치를 기대할 만한 치료법은 없으며, 치료 후에 악성 림프종이 발생한 예도 있으므로 본 예에서도 자발적으로 사라지기는 했으나 장기간의 추적 관찰이 필요하다.

요 약

중증재생불량성빈혈으로 조직적합항원이 일치하는 동생으로부터 동종골수이식을 받고 면역억제제(cyclosporine) 투약 중인 20세 남자 환자에서 이식 25일째 우측 상지에 소양감을 동반한 구진이 다발성으로 발생했다. 병변은 우측 상지에 다발성으로 국한되고 소양감은 있으나 동통이 없는 구진 양상으로 발생했고 스테로이드 연고를 사용하던 중 발생 2주째 자연 소실되는 경과를 보여, 소양감, 동통, 열감이나 피부 박리를 동반하고 손바닥이나 발바닥에서 시작해 몸 전체로 진행되어 지속되는 양상의 이식편대숙주증 피부 병변과는 차이가 있었다. 조직 검사에서 상피와 진피 내 혈관 내피 종창과 함께 다양한 모양의 세포들이 진피 내 혈관 주위 및 간질 내에 V양 모양으로 침윤하였으며 비정형세포의 다형성(pleomorphism)은 있었으나 표피 친화성(epidermotropism)은 존재하지 않았다. 면역조직학적 검사에서 CD3, CD 30, CD56에 양성 소견을, CD20, CD34에 음성 소견을 보였으며, EBV 동소교잡검사에 음성 소견을 나타내었다.

이상으로 골수이식 시행 후 우측 상완부에 피부 병변이 발생해 이식편대숙주증을 고려했으나 피부 병리조직학적 및 면역조직학적으로 A형으로 추정되며 저절로 소실되는 경과를 가져 정기적 추적 관찰이 필요한 CD56 양성 림프종모양구진증 1예를 보고하는 바이다.

참 고 문 헌

- 1) Macaulay WL. Lymphomatoid papulosis. A continuing

- self-healing eruption, clinically benign histologically malignant. *Arch Dermatol* 1968;97:23-30.
- 2) Thomsen K, Hjort G, svendsen D. Lymphomatoid papulosis. *Dermatologica* 1972;144:65-74.
 - 3) Orchard GE. Lymphomatoid papulosis: a lowgrade T-cell lymphoma? *Br J Biomed Sci* 1996;53:162-9.
 - 4) Wood GS, Strickler JC, Deneau DG, Egbert B, Wamke RA. Lymphomatoid papulosis expresses immunophenotypes associated with T cell lymphoma but not inflammation. *J Am Acad Dermatol* 1986;15:444-58.
 - 5) Kerl H, Ackerman AB. Inflammatory diseases that simulate lymphoma: cutaneous pseudolymphomas. In: Fitzpatrick TB, Eisen AZ, Wolff K, eds. *Dermatology in general medicine*. 4th ed. New York: McGraw-Hill-Book, 1993:1315-27.
 - 6) Karp DL, Horn TD. Lymphomatoid papulosis. *J Am Acad Dermatol* 1994;30:379-95.
 - 7) Willemze R, Beljaards RC. Spectrum of primary cutaneous CD30 (Ki-1)-positive lymphoproliferative disorders. A proposal for classification and guidelines for management and treatment. *J Am Acad Dermatol* 1993;28:973-80.
 - 8) Kadin ME. Lymphomatoid papulosis and associated lymphoma. How are they related? *Arch Dermatol* 1993; 129:351-3.
 - 9) Weinman VF, Ackerman AB. Lymphomatoid papulosis. A critical review and new findings. *Am J Dermatopathol* 1981;3:129-63.
 - 10) Wang HH, Lach L, Kadin ME. Epidemiology of lymphomatoid papulosis. *Cancer* 1992;70:2951-7.
 - 11) Brehmer-Andersson E. Lymphomatoid papulosis. A concept which encompasses more than one disease process. *Am J Dermatopathol* 1981;3:169-74.
 - 12) Shamsuddin AK, Nedwich A, Toker C. Lymphomatoid papulosis. Ultrastructural study with demonstration of intranuclear and intracytoplasmic virus-like particles. *Dermatologica* 1980;161:238-42.
 - 13) Willemze R, Meyer CJ, Van Vloten WA, Scheffer E. The clinical and histological spectrum of lymphomatoid papulosis. *Br J Dermatol* 1982;107:131-44.
 - 14) Basarab T, Fraser-Andrews EA, Orchard G, Whittaker S, Russell-Jones R. Lymphomatoid papulosis in association with mycosis fungoides: a study of 15 cases. *Br J Dermatol* 1998;139:630-8.
 - 15) Beljaards RC, Willemze R. The prognosis of patients with lymphomatoid papulosis associated with malignant lymphomas. *Br J Dermatol* 1992;126:596-602.