



자가면역용혈빈혈로 발현되어 루푸스로 오인된 T세포 림프종 1예

동아대학교병원 류마티스내과

이상엽 · 이성원 · 정원태

An Atypical Case of Peripheral T Cell Lymphoma with Hemolytic Anemia and Thrombocytopenia/Neutropenia Mimicking Systemic Lupus Erythematosus

Sang Yeob Lee, Sung Won Lee, and Won Tae Chung

Division of Rheumatology, Department of Internal Medicine, Dong-A University Hospital, Busan, Korea

Systemic lupus erythematosus (SLE) is an autoimmune disease that affects various organs, so it is easily confused with other diseases and thus misdiagnosed. SLE is defined only by classification criteria and not by diagnostic criteria, so other diseases must be excluded before SLE can be diagnosed. We report a case of peripheral T cell lymphoma that mimicked SLE initially. (Korean J Med 2017;92:326-329)

Keywords: Lymphoma; Lupus erythematosus, Systemic

서 론

전신홍반루푸스(systemic lupus erythematosus)는 자가항체 형성을 통해 피부, 신장, 신경계, 근골격계, 심혈관, 폐, 조혈 기관 등 전신을 침범하는 대표적인 자가면역 질환이며, 침범 기관에 따라 그 임상 양상 역시 피부 발진부터 단백뇨, 신경 병증, 흉수, 빈혈, 혈소판 감소증에 이르기까지 다양하게 나타난다[1]. 또한 루푸스는 특정 장기를 침범하는 다른 자가면역 질환과는 달리 환자의 기저 상태에 따라 발병시 나타나는 초기 임상 양상이 개인마다 다양하며 이후에도 질병 경과

에서 따라 다양한 임상 증상 및 소견을 보인다. 이러한 이유로 인해 루푸스는 초기 진단시 오진되기 쉬워 다른 질환, 특히 악성 종양과 감별이 중요하다. 말초 T세포 림프종(peripheral T-cell lymphoma unspecified)은 병리 조직학적으로 다른 T세포 림프종의 아형으로 분류가 어려운 경우를 말하며, 림프절 침범이 흔한 것으로 알려져 있고 드물게 용혈성 빈혈을 유발할 수 있다. 저자들은 전신 쇠약감과 근육통으로 내원한 70세 여자에서 초기 진단에서 루푸스로 오인된 말초 T세포 림프종의 증례를 경험하였기에 문헌고찰과 함께 보고하는 바이다.

Received: 2017. 3. 21

Revised: 2017. 4. 27

Accepted: 2017. 5. 4

Correspondence to Won Tae Chung, M.D., Ph.D.

Division of Rheumatology, Department of Internal Medicine, Dong-A University Hospital, 26 Daesingongwon-ro, Seo-gu, Busan 49201, Korea

Tel: +82-51-240-2954, Fax: +82-51-245-2954, E-mail: wtchung@dau.ac.kr

Copyright © 2017 The Korean Association of Internal Medicine

This is an Open Access article distributed under the terms of the Creative Commons Attribution Non-Commercial License (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc/3.0/>) which permits unrestricted noncommercial use, distribution, and reproduction in any medium, provided the original work is properly cited.

증 례

주 소: 전신 쇠약감, 근육통과 구강 궤양

현병력: 70세 여자 환자가 한 달 전부터 시작된 전신 쇠약감, 근육통 그리고 재발하는 구강 궤양으로 개인 병원에서 치료받았으나 증상의 호전을 보이지 않아서, 베체트병을 의심하여 외래로 왔다. 병력 청취상 최근에는 자외선 알레르기도 발생하여 야외에 나가면 노출되는 부분에 피부 발진도 동반된다고 하였다.

과거력 및 사회력: 특이한 병력은 없었으며, 내원 한 달 전부터 불면증이 동반되어 수면제를 간헐적으로 복용하였다.

가족력: 특이한 가족력은 없었다.

이학적 소견: 활력 징후는 혈압 90/60 mmHg, 맥박 90회/분, 호흡수 22회/분, 체온 37.1℃였다. 결막은 창백하였으나 황달은 관찰되지 않았고, 경부 림프절 종대 및 갑상선 비대는 신체 검사상 관찰되지 않았다. 흉부 청진상 심음과 호흡음은 정상이었다. 복부 검사상, 복부 팽만이나 통증은 없었으며, 신경학적 검사에서도 특이 소견은 없었다.

검사실 소견: 내원시 시행한 혈액 검사에서 백혈구 1,250/mm³ (호중구 52%, 림프구 12%, 단핵구 5%, 호산구 3%), 혈색소 6.8 g/dL, 혈소판 98,000/mm³로 범혈구 감소증을 보였다. 혈액 생화학 검사상 AST/ALT 78/52 U/L, ALP 1,531 IU/L로 증가를 보였고, 총 단백은 6.1 g/dL, 알부민 3.3 g/dL, 혈액요소질소 16.6 mg/dL, 크레아티닌 1.6 mg/dL, 나트륨 136 mEq/L, 칼륨 4.4 mEq/dL, 칼슘 8.8 mg/dL, 혈당 143 mg/dL, C-반응단백 검사는 0.26 mg/dL였다. 총 콜레스테롤 97 mg/dL, lactate dehydrogenase는 770 U/L (참고치 180-460)였으며 혈청침강계수는 11 mm/hr였다. 소변 검사상 단백뇨(2+), leukocyte (1+), RBC (2-6)이었다. HBs Ag, HBs Ab, anti-hepatitis C virus Ab, venereal disease research laboratory, anti-human immunodeficiency virus 등은 모두 음성이었다. 혈액 검사상 범혈구 감소증을 보여서 원인을 알기 위해 자가면역 질환 검사를 시행하였으며, 항핵항체 양성(1:320 speckled pattern), 항dsDNA항체 184 IU/mL 증가(정상: 0-100), 루푸스 항응고인자 양성을 보였고, 보체의 감소(C3/C4: 56/2 mg/dL, 정상치: 86-160/17-45 mg/dL), 직접 콕스 검사와 간접 콕스 검사 모두 강양성을 보였다. 24시간 요단백 검사는 1,220 mg, 기타 검사로서 류마티스 인자, 항Sm항체, 항SS-A항체, 항SS-B항체, 항RNP항체, 항cardiolipin항체 IgG/IgM, 항β₂-glycoprotein I항체 등은 모두 음성이었다.

방사선 소견: 흉부 및 복부 단순촬영상 특이 사항은 없었고, 간초음파상 간과 비장의 종대가 관찰되었다.

골수 천자 및 액와부 조직검사: 범혈구 감소증의 원인 규명을 위해 골수검사를 시행하였다. 골수 흡입 검사상 적혈구 계 세포와 거대핵세포의 수는 다소 감소하였으나, 골수계 세포의 수와 성숙도도 적절한 소견으로 자가면역 질환 혹은 약제에 의한 순적혈구무형성증이라는 결과가 나왔다(Fig. 1). 하지만 스테로이드 치료 중에 적절한 반응을 보이지 않아 시행한 추적 검사상 액와부 림프절 검사는 말초형 T세포 림프종이라는 결과가 나왔다(Fig. 2).

치료 및 경과: 이상의 검사 결과를 바탕으로 1997년 미국 류마티스학회(American College of Rheumatology)에서 제시된 기준에 따라 구강궤양, 광과민 반응, 단백뇨, 혈액학적 이상(백혈구감소증, 용혈성 빈혈, 혈소판 감소증), 루푸스 항응고인자(lupus anticoagulant) 양성, 항핵항체 양성(1:320 speckled pattern)을 만족하여 루푸스로 분류하였고, 루푸스 활성도는 systemic lupus erythematosus disease activity index 12점이였다. 환자는 prednisolone 50 mg/day와 hydroxychloroquine 400 mg/day로 치료를 시작하였으나, 빈혈은 호전되지 않고, 혈색소가 4.8 mg/dL로 더욱 악화되었다. 이에 수혈을 위해 반응 검사를 하였으나 지속적으로 적혈구 항체에 강한 양성을 보여 수혈에 적합한 혈액을 구하지 못하였다. 저자들은 혈액중 양내과에 협의하여 방사선을 조사한 적혈구 농축액을 혈액원에 신청하여 수혈을 시행하였다. 수혈을 진행하면서 스테로이드 충격요법을 고려하고 methylprednisolone 1 g을 3일간

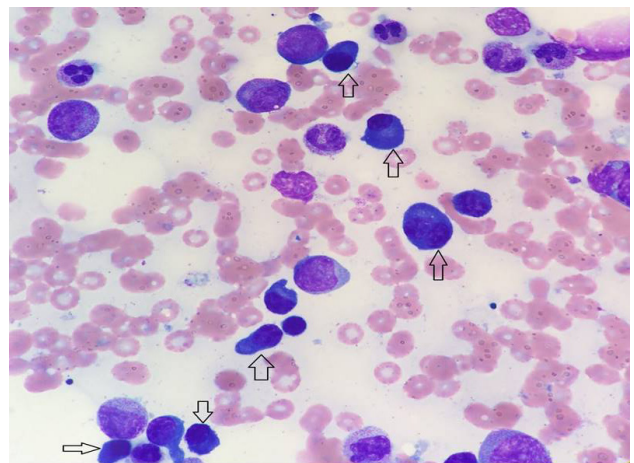


Figure 1. Bone marrow biopsy showed occasional plasma cells and atypical lymphocytes (arrows; 9.4% of all nucleated cells), which can be found in inflammation or infection (H & E stain, ×40).

시행한 후 250 mg/day로 감량하였으며 추적 검사상 빈혈과 전신 상태의 호전을 보여 신장 조직검사를 빠른 시일내 실시하기로 계획하고 prednisolone 50 mg/day와 hydroxy-

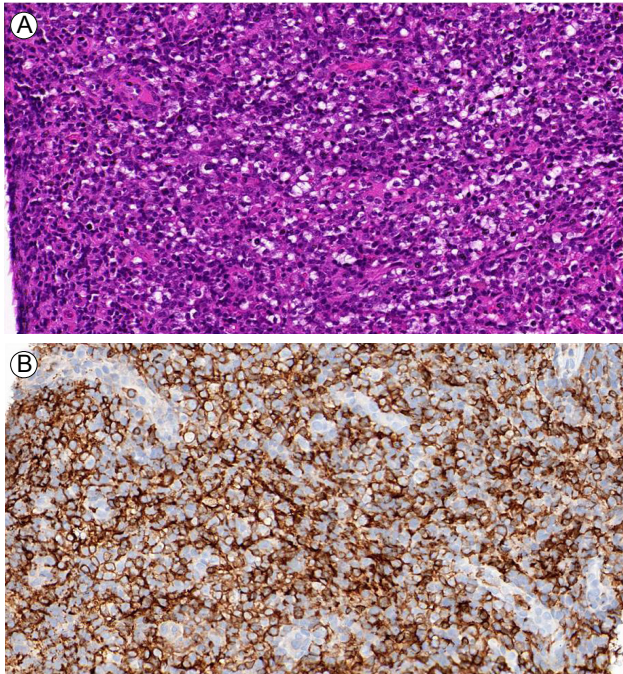


Figure 2. Axillary lymph node biopsy showed T-cell lymphoma on H&E ($\times 400$) (A) and immunohistochemical ($\times 400$) (B) staining.

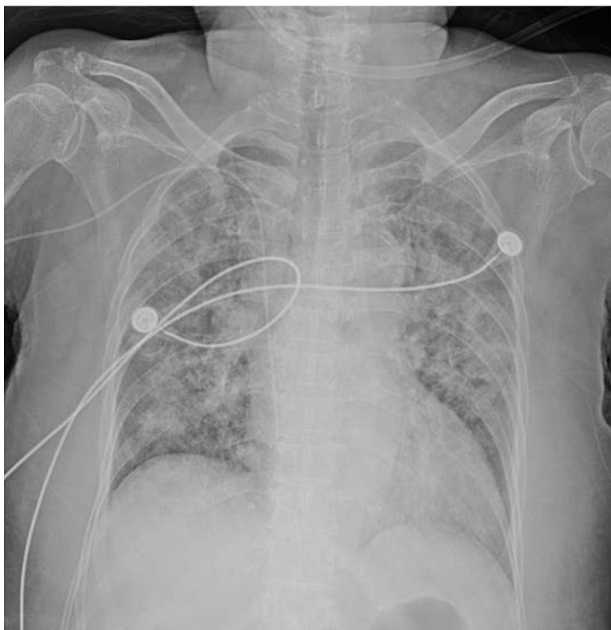


Figure 3. Chest radiograph showed bilateral multi-focal pneumonic consolidation.

chloroquine 400 mg/day로 약제를 교체하였다. 그러나 스테로이드 감량 후 다시 범혈구 감소증과 전신 쇠약감이 발생하여, 저자들은 원인 규명을 위해 흉부 및 복부 그리고 골반부 전산화단층촬영을 시행하였다. 전산화단층촬영 결과 양측 액와 부분에 다발성 림프절 종대가 관찰되었으나, 영상의학과 판독상 자가면역 질환에 의한 반응성 림프절 종대라는 판독 결과에 1주일 정도 대증적인 치료를 하면서 경과 관찰을 하였다. 하지만 환자의 빈혈은 호전되지 않고 임상 증상은 악화되었다. 이에 영상의학과 협진하여 액와부 림프절 조직검사를 시행하였으며, 검사 결과 말초형 T세포 림프종을 진단하였다(Fig. 2). 저자들은 스테로이드를 지속적으로 감량하였으며 동시에 혈액종양내과에 의뢰하여 항암 치료를 위한 준비를 하였다. 그러나 항암 치료를 하기 전에 양측 폐하에 칸디다 진균 폐렴이 발생하여 대증적 치료 중에 사망하였다(Fig. 3).

고 찰

루푸스는 전신을 침범하는 자가면역 질환으로 다양한 경과와 임상 양상을 보이므로 처음 루푸스를 진단한 후 치료를 하는데 있어서 다른 질환과의 면밀한 감별진단을 요하는 질환이다. 특히 루푸스의 진단에 있어 현재 사용 중인 진단기준은 1997년도 미국 류마티스학회에서 제시한 것이지만, 이 제시된 기준에서도 루푸스의 진단기준(diagnostic criteria)이라고 하지 않고 분류기준(classification criteria)으로 명명하여 사용한다.

또한 루푸스를 진단하는데 미국 류마티스학회에서는 루푸스와 혼동될 수 있는 모든 다른 질환을 배제한 후 1997년도 루푸스 분류기준을 따를 것을 권고하고 있다[2]. 본 증례에서도 내원시 1997년도 미국 류마티스학회 권고 분류기준에 근거하여 루푸스로 진단한 후 치료를 하였는데, 이는 임상 연구 수행을 위해서는 양호하지만 몇 가지 한계점이 있다. 첫째, 총 11가지의 항목 중에 광과민성, 뺨 발진, 원판상 발진, 구강궤양 등 4가지가 피부점막증상으로 편향된 점, 둘째, 세 가지 이하 기준을 만족하는 비전형적 초기 환자 진단의 어려움, 셋째, 신경학적 이상 항목에서 발작과 정신병 두 가지만 반영된 점, 넷째, 질병 활성도를 반영하는 보체 검사의 부재, 마지막으로 11개 항목에 가중치가 없이 똑같이 취급되었다는 점이다[1,3]. 이에 2012년도 루푸스 전문가 그룹으로 구성된 Systemic Lupus Erythematosus International Collaborating Clinics에서 새로운 루푸스 분류기준을 제시하여 좀 더 루푸스 진단을 정확히 하고

자 하였다[1,3]. 새로운 기준의 특징은 첫 번째로 신장 조직검사로 증명된 루푸스 신염의 경우에 가중치를 부여하였고, 둘째 루푸스 활성도의 척도 중 하나인 보체를 분류기준에 포함하였으며, 세 번째로 항인지질항체 검사로 항 β_2 -glycoprotein I 항체가 추가되었으며, 네 번째로 신경학적 양상에 경련과 정신병 외에 다발성 단신경염, 척추염, 말초 혹은 두개신경병증을 추가하였다. 2012년 새로운 루푸스의 분류기준은 기존의 1997년도 미국 류마티스학회 권고 분류기준과 비교하여 진단 오류를 현저히 줄일 수 있지만, 특이도는 거의 비슷한 것으로 알려져 아직까지 확정된 분류기준은 아니다[4,5]. 본 증례는 1997년도 미국 류마티스학회 분류기준과 2012년도 새로운 분류기준으로도 모두 만족를 하여 루푸스로 잘못된 진단을 한 경우로 구강궤양, 단백뇨, 혈액학적 이상, 광과민 반응, 항핵항체 양성 등의 소견은 1997년도 미국 류마티스학회 권고기준을 만족하였으며, 특히 2012년도 새로운 루푸스 분류기준을 적용하면 임상 기준인 구강궤양, 단백뇨, 용혈성 빈혈, 백혈구 감소, 혈소판 감소 등 소견과 면역학적 기준인 항핵항체 양성, 항인지질항체 양성, 보체 감소, 직접 및 간접 콕스 검사 양성 소견 등은 오히려 1997년도 미국 류마티스학회 분류기준보다 더 루푸스에 합당하였다. 또한 저자들은 증례의 환자 나이가 고령임을 감안하여 혈액학적 이상을 확인하기 위해 골수검사까지 시행하였지만 특이점을 발견하지 못하여 더욱 루푸스라고 확신하게 되었다. 하지만 고용량의 스테로이드 충격요법에도 혈액학적 이상이 호전을 보이지 않는 점과 스테로이드 충격요법 이후에 시행한 흉부와 복부 전산화단층촬영상 발견된 양측 액와부의 림프절 종대는 루푸스에 의한 양상으로 판단하기엔 무리가 있어서 액와부의 조직 검사를 시행하여 말초형 T세포 림프종으로 진단을 하였다[6,7]. 진단 후 즉시 스테로이드를 감량하였으며 혈액종양내과로 전과하여 항암 치료를 할 예정이었으나 장기간 스테로이드 사용으로 추정되는 캔디다 패혈증으로 사망하였다. 본 증례처럼 외국에서도 루푸스로 오인된 림프종의 경우가 드물게 있는데, 대부분 초기 임상 증상에서 혈소판 감소, 피부 발진, 단백뇨 등 루푸스와 비슷한 임상 양상을 보이는 경우가 많아서 진단 초기에 어려움이 많은 것으로 보고하고 있다[8]. 따라서 특정 장기에 대한 증상이 명확하지 않고 비특이적인 전신 증상을 보이는 환자에서는 자가면역 질환의 분류기준에 부합하더라도 반드시 재확인하는 절차와 스테로이드 투여 자체 때문에 전신 상태를 호전시켜 마치 치료 받

음이 있는 것처럼 보이는 경우가 있으므로 특히 고령 환자에서 루푸스 같은 자가면역 질환을 진단하는데 있어서는 신중하게 접근하고, 반드시 악성 종양 등과의 면밀한 감별진단이 필요하다.

요 약

저자들은 1997년도 미국 류마티스학회 분류기준과 2012년도 발표된 새로운 루푸스 분류기준에 의해 루푸스로 진단을 한 후 치료를 하였으나, 치료 효과가 부적절하여 추가적 검사 후 말초형 T세포 림프종으로 진단된 환자의 증례를 경험하였기에 문헌고찰과 함께 보고한다.

중심 단어: 림프종; 전신홍반루푸스

REFERENCES

1. Yu C, Gershwin ME, Chang C. Diagnostic criteria for systemic lupus erythematosus: a critical review. *J Autoimmun* 2014;48-49:10-13.
2. Hochberg MC. Updating the American College of Rheumatology revised criteria for the classification of systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum* 1997;40:1725.
3. Petri M, Orbai AM, Alarcón GS, et al. Derivation and validation of the systemic lupus international collaborating clinics classification criteria for systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum* 2012;64:2677-2686.
4. Ippolito A, Wallace DJ, Gladman D, et al. Autoantibodies in systemic lupus erythematosus: comparison of historical and current assessment of seropositivity. *Lupus* 2011;20:250-255.
5. Grøhagen CM, Gunnarsson I, Svenungsson E, Nyberg F. Cutaneous manifestations and serological findings in 260 patients with systemic lupus erythematosus. *Lupus* 2010;19:1187-1194.
6. Jaffe ES, Nicolae A, Pittaluga S. Peripheral T-cell and NK-cell lymphomas in the WHO classification: pearls and pitfalls. *Mod Pathol* 2013;26 Suppl 1:S71-S87.
7. Tang T, Tay K, Quek R, et al. Peripheral T-cell lymphoma: review and updates of current management strategies. *Adv Hematol* 2010;2010:624040.
8. Dalbeni A, Gomasasca L, Bellocchi MC, et al. A strange lupus like malar rash with renal involvement: an angio-immune blastic T-cell lymphoma - a case report. *Clin case Rep* 2015;3:46-49.