

## 소아에 발생한 Castleman's Disease 2례

인제대학교 의과대학 일산백병원 소아과, 해부병리학교실<sup>†</sup>, 서울백병원 소아과\*

김은아\* · 이종국 · 김한성<sup>†</sup>

### Two Cases of Castleman's Disease in Children

Eun Ah Kim, M.D.\*, Chong Guk Lee, M.D. and Han Sung Kim, M.D.<sup>†</sup>

Department of Pediatrics, Pathology<sup>†</sup>, College of Medicine, Inje University, Ilsan Paik Hospital,  
Department of Pediatrics\*, Seoul Paik Hospital, Korea

Castleman's disease is an atypical lymphoproliferative disorder of unknown origin. It has three histologic variants(hyaline vascular, plasma-cell, and mixed) and two clinical types(localized and multicentric). Some sufferers have constitutional symptoms and laboratory abnormalities such as anemia, hypoalbuminemia, hypergammaglobulinemia, and elevated erythrocyte sedimentation rate. The localized form is cured by complete surgical excision whereas the multicentric form is managed by prednisone and other immunosuppressor drugs. The prognosis of the multicentric form is worse than the localized form since malignancies and severe infections may lead to a rapidly fatal outcome. Castleman's disease has been rarely reported at pediatric age in Korea. We experienced two cases of Castleman's disease detected at 3 and 5 years of age. They were presented with painless enlargement of submandibulars and axillary lymph nodes but had no associated symptoms. The lesions were excised and diagnosed as Castleman's disease, and no recurrence was noted during follow-up periods. (*J Korean Pediatr Soc* 2003;46:203-206)

**Key Words :** Castleman's disease

### 서론

Castleman 씨 병은 1956년 처음 기술된 원인이 알려지지 않은 림프증식성 질환으로 2개의 임상 양상으로 구분된다<sup>1)</sup>. 그 하나는 국소형태로 서서히 자라는 덩어리로 상대적으로 양성인 임상경과를 취하며 나머지는 다발성 형태로 이 경우는 높은 사망률과 이환률을 보인다<sup>2-4)</sup>. 조직학적으로는 초자 혈관형(hyaline vascular type)과 형질 세포형(plasma cell type), 그리고 혼합형(mixed type)으로 나뉜다<sup>2)</sup>. 발생 빈도는 주로 초자 혈관형이 80-90%로 대부분이며 10-20% 만이 형질 세포형이고 혼합형은 드물다<sup>3, 5, 6)</sup>. 초자 혈관형은 대개 특별한 증상이 없으나 형질 세포형은 빈혈, 고감마글로부린혈증, 저알부민혈증, 적혈구 침강속도의 증가 등의 검사상 이상과 열, 발한, 피로, 성장부진 등의 증상이 동반된다<sup>3, 5, 6)</sup>. 국내에서는 이 등이 1995년에 1례를 보고한 이래 소아에서의 보고 문헌은 찾기 어렵다<sup>7)</sup>. 저자들은 우연히 발견된 무통성 종괴를 주소로 입원한 3, 5세의 환아에서

국소적 Castleman 씨 병 2례를 경험하였기에 문헌 고찰과 함께 보고하는 바이다.

### 증례

#### 증례 1

**환아 :** 이○혁, 남아, 5세

**주소 :** 양측 하악골하 종괴

**과거력 :** 정상 질식 분만으로 태어났으며 출생시 체중은 3.7 kg였고 1세경 홍역으로 입원한 것 이외의 특이 소견 없었다.

**가족력 :** 가족력상 폐결핵이나 기타 특이사항 없었다.

**현병력 :** 본 환아는 내원 2일 전(2001년 10월) 코막힘으로 방만한 개인 소아과에서 우연히 발견된 양측 하악골하 종괴를 주소로 본원 권유받고 입원하였다.

**이학적 소견 :** 활력증후는 체온 36.8℃, 맥박수 120회/분, 호흡수 28회/분, 혈압 90/69 mmHg이었다. 두경부 소견상, 우측 하악골하 부위에 2×3 cm의 단단하고 가동성, 무통성인 비파동성의 종괴가 촉진 되었으며 좌측 하악골하 부위에도 1×1 cm 크기의 같은 양상의 종괴가 촉진 되었었다. 인후부 발적이거나 편도 비

접수 : 2002년 10월 2일, 승인 : 2002년 11월 14일

책임저자 : 이종국, 인제대 일산백병원 소아과

Tel : 031)910-7104 Fax : 031)910-7108

E-mail : chonglee@ilsanpaik.ac.kr

대 소견은 없었다. 흉부 및 배부, 사지 소견상 정상 소견이었다.

**검사 소견 :** 말초 혈액 검사상 혈색소 11.1 g/dL 적혈구 용적치 31.6%, 백혈구 수 1,1520/mm<sup>3</sup>(다핵구 34%, 림프구 53%, 단핵구 8.8%, 호산구 1.8%)였으며 혈소판수 267,000/mm<sup>3</sup>였다. 적혈구 침강속도는 16 mm/hr이었고 C-반응 단백질은 2.4 mg/dL이었다. 소변 검사상 정상이었다. 혈청 전해질 검사는 정상이었으며, 생화학 검사상 AST 47 IU/L, ALT 32 IU/L, 혈청 총단백 6.8 g/dL, 혈청 알부민 4.0 g/dL로 정상이었다. Epstein-Barr 바이러스(EBV)의 바이러스 캡시드 항원(viral capsid antigen)에 대한 면역글로불린 M(Ig M), Ig G 항체 모두 음성이었다. 심전도 검사는 정상이었다.

**조직 병리학 소견 :** 우측 하악골하 림프절에서 시행한 조직생검 결과, 거대한 여포양 구조를 보이며 여포내로 초자양화된 혈관들의 관통소견이 보이며, 여포사이 조직에서는 현저한 혈관의 증식 소견과 약간의 형질 세포가 있었다(Fig. 1, 2).

**치료 및 경과 :** 입원 2병일째 조직절제생검을 시행하였으며 3병일째 퇴원후 외래에서 추적관찰 중으로 현재 건강한 상태이다.

**증 례 2**

**환 아 :** 이○호, 남아, 3세

**주 소 :** 좌측 액와부 종괴

**과거력 :** 99년 2월, 4월 기관지 천식으로 입원한 병력 이외에 특이소견 없었다.

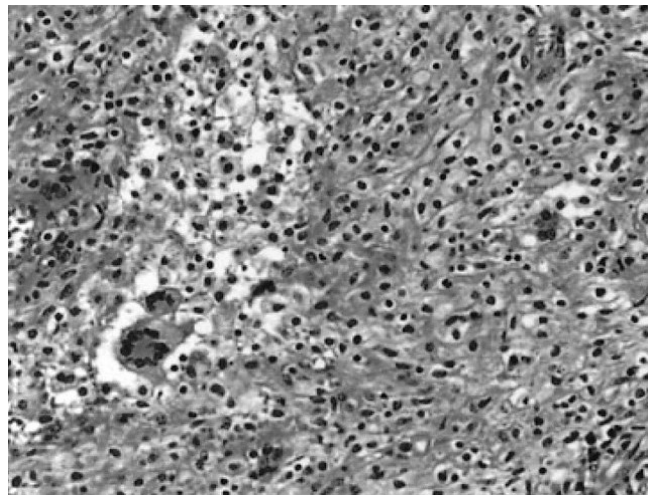
**가족력 :** 가족력상 폐결핵이나 기타 특이 사항 없었다.

**현병력 :** 본 환아는 내원 1주일 전(2000년 1월) 미열과 함께 양쪽 다리에 통증을 호소해 본원 정형외과 외래 추적 관찰 중 내원 1년 전부터 발생했다는 좌측 액와부 종괴가 우연히 발견되어 본과로 의뢰되어 입원하였다.

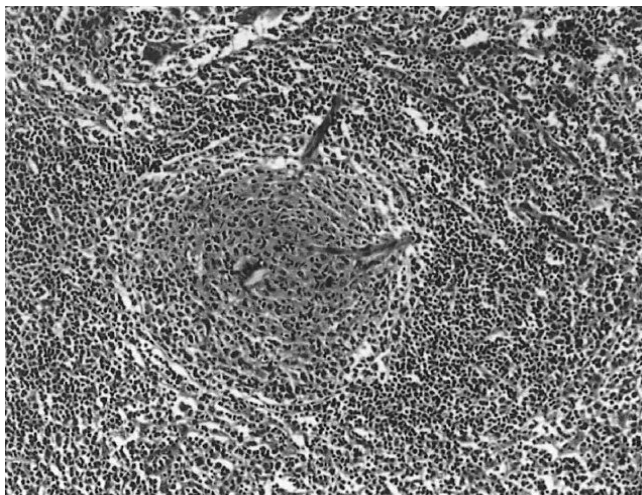
**이학적 소견 :** 활력증후는 체온 36.8℃, 맥박수 120회/분, 호흡

수 28회/분, 혈압 100/70 mmHg이었다. 두경부 소견상 인후부 발적이나 편도 비대 소견은 없었다. 흉부 검사상 좌측 액와부에 1.5×1.5 cm 크기의 약간 단단하고 가동성, 무통성, 비파동성인 종괴가 촉지 되었다. 배부와 사지 소견상 정상 소견이었다.

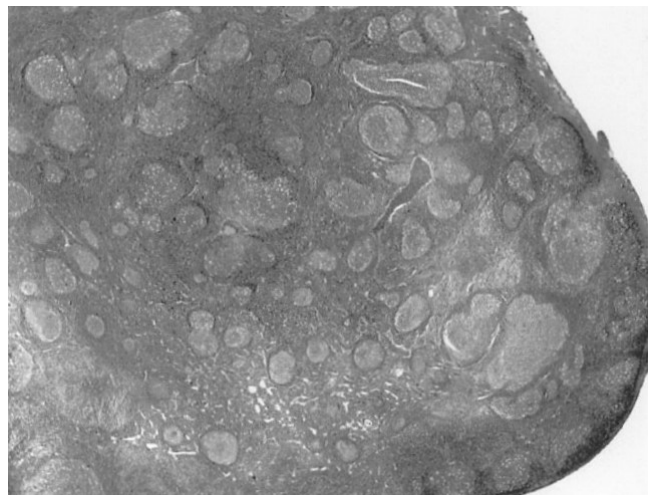
**검사 소견 :** 말초 혈액 검사상 혈색소 12.3 g/dL, 적혈구 용적치 36.4%, 백혈구 수 14,070/mm<sup>3</sup>(다핵구 31.8%, 림프구 43.2%, 단핵구 2.9%, 호산구 20.7%)였으며 혈소판수 284,000/mm<sup>3</sup>였다. 말초혈액도말검사상 호산구증다증의 소견이 보이나 이는 기관지 천식과 관련된 알레르기 반응에 의한 소견으로 생각되었다. 적혈구 침강속도는 40 mm/hr으로 증가되어 있었고 C-반응 단백질은 0.1 mg/dL이었다. 소변 검사상 정상이었다. 혈청 전해질 검사는 정상이었으며, 생화학 검사상 AST 28 IU/L, ALT 13 IU/L, 혈



**Fig. 2.** Microscopic finding of case 1(H&E ×200) shows the giant cells and granulomatous inflammation found in lymph node.



**Fig. 1.** Light microscopic finding of Castleman's disease(case 1, H&E, ×200) shows the large germinal center penetrated by thin walled capillaries.



**Fig. 3.** Microscopic finding of case 2 shows the variable sized lymphoid follicles spread over the cortex and medulla of lymph node.

청 총단백 6.9 g/dL, 혈청 알부민 4.2 g/dL로 정상이었다. 심전도 검사는 정상이었다.

**조직 병리학 소견** : 우측 하악골하 림프절에서 시행한 조직절체생검 결과, 황색육아종성 염증(xanthogranulomatous inflammation)이 동반된 Castleman 씨 병의 초자혈관형의 소견이었다 (Fig. 3).

**치료 및 경과** : 입원 4병일째 세침흡인세포검사를 시행하였으며 8병일째 조직절체생검을 시행 후 11일째 퇴원하였다. 현재 외래 추적 관찰 중으로 재발은 없는 상태이다.

**고 찰**

Castleman씨 병(백관 여포형 림프절 증식증)은 1956년 Castleman 등에 의해 처음 기술된 림프선 증식증의 한 종류로서 림프선 과오종, 여포성 림프 결절종, 혈관 여포성 종격림프선 증식증, 혈관성 림프 과오종 등으로도 불려진다<sup>1,2)</sup>. 이 질환의 병인이나 발병기전, 위험인자에 대해서는 잘 알려진 바 없고 바이러스 감염에 의한 면역반응 등이 제시되었으나 현재까지 확실한 원인은 밝혀지지 않은 상태이다<sup>2,8-10)</sup>. 이 질환은 조직 병리학적으로 초자 혈관 형, 형질 세포 형, 혼합형 3가지로 구분되고 임상적으로 국소 형과 다발 형 2가지 형으로 구분되어진다<sup>2)</sup>. 국소 형의 경우 종괴의 80%가 종격에, 3%가 복부에, 11%가 그 외의 말초부위에 위치하여 주로 흉곽 내의 림프절을 침범한다<sup>4-6,11)</sup>. 진단은 조직병리학적 소견으로 확진하며 임상적 증거에 의해 뒷받침된다<sup>6,10)</sup>. 진단 시의 평균 연령은 35세로 15-45세의 분포를 보이며 남녀간 성비는 유사하다<sup>5,6,11)</sup>. 초자 혈관 형의 경우 대개 특별한 임상증상이 없으며 형질 세포 형의 경우 발열, 피로감, 성장 부진 등의 전신 증상과 철분투여에 반응하지 않는 빈혈, 저알부민혈증, 고감마글로부린혈증, 적혈구 침강속도의 증가 등의 검사상의 이상 등이 나타날 수 있다<sup>3,5,6)</sup>. 저자의 예에서 두명의 환아 모두 국소적 초자 혈관 형이었고 한 환아에서는 전신증상이나 검사상의 이상 등이 전혀 없었고 다른 환아에서는 미열과 적혈구 침강 속도의 증가가 관찰되었으며 그 이외에는 특이 사항이 없었다. 치료는 침범된 림프절의 수술적 제거만으로 거의 완치가 가능하며 형질 세포 형의 경우 수술로서 전신증상 등의 임상 증상도 완전히 사라진다<sup>4)</sup>. 저자의 경우에도 진단을 위한 조직절체생검 만으로 거의 완치가 된 상태이며 현재까지 재발은 없는 상태이다. 예전에는 방사선 치료가 비효과적으로 알려졌으나 이후의 보고에서 절제 불가능한 병변의 경우 사용시 성공적 치료 결과를 가져온 보고들이 뒤따랐다<sup>20)</sup>. 재발은 첫 진단 후 9년 뒤에도 드물며 간혹 재발하는 경우는 불완전 제거와 주로 관련이 있다고 보고되고 있다<sup>3,5,12)</sup>.

1978년 Gaba 등은 국소 형과 조직 병리학적 소견은 같으나 다수의 림프절을 침범하는 다발 형을 처음 보고하였는데 초자 혈관 형이나 혼합 세포 형이 몇몇 발견되기도 하나 대개의 경우 형질 세포 형이며 이들은 조직학적으로는 국소 형과 유사하나

임상적으로 주요한 차이가 있다<sup>3,9,13-15)</sup>. 그 차이점에는 첫째 경과가 매우 공격적이며 치명적인 전신적인 질환으로 과중성 림프절 종대의 형태로 나타나며, 둘째 감염과의 연관성이 높고, 셋째 카포시 육종, 임파종 등의 2차성 악성 종양과의 연관성의 위험이 높으며, 넷째 평균 연령이 53세로 높다는 점이다<sup>3,16-21)</sup>. 감염 및 종양과의 높은 연관성은 이 환자들의 주요 사인이며 전신증상이 국소 형에 비해 거의 대부분 동반되어 이는 침범된 림프절의 수가 증상의 강도와 연관성이 있음을 제시하기도 한다<sup>11)</sup>. 다발 형의 치료는 아직 정립된 것이 없는데 프레드니손의 치료에 기초하여 각종 화학적 요법과 병합하거나 단독치료 하기도 하고 최근에는 인터류킨-6(IL-6)에 대한 항체나 인터페론 알파(INF-alpha)를 사용하기도 한다<sup>21)</sup>. 스테로이드는 항암 반응에 효과적이나 치료를 중단 시에 효과가 지속되지 않으며 화학요법은 27-39%에서 지속적인 반응이 보고되고 있다<sup>11)</sup>. 여러 치료법에 대한 경과는 다양하며 형질 세포 형과 혼합형의 경우 어떤 치료가 가장 효과적인지 여전히 불명확하다<sup>21)</sup>. 예후는 국소 형보다 나쁜데 이는 악성 종양과 중증감염이 빠르게 치명적인 결과를 야기할 수 있기 때문이다<sup>2,3)</sup>. 중증감염에는 병의 합병증 이외에도 면역억제제나 장기적인 스테로이드 요법도 한몫 할 것으로 생각되고 있다<sup>2,3)</sup>. 종종 인체 면역 결핍 바이러스(HIV), 인체 헤르페스 바이러스-8(HHV-8), EBV 와의 연관성이 보고되어 있고 HHV-8과의 연관성은 Castleman 씨 병 환자가 HIV 감염 없이 카포시 육종으로 발전하는 경우를 설명하는데 도움을 준다<sup>11)</sup>. POEM 증후군, 호치킨 림프종, 비호치킨 림프종, 유전분증(amyloidosis), pemphigus vulgaris 등과의 연관성이 보고되고 있다<sup>22-25)</sup>. 바이러스 감염에 대한 면역 반응의 이상이 병인론으로 제시되나 바이러스 배양 결과가 연속적으로 음성이며 EBV 지놈(genome)과 HHV-8의 지놈이 중합 효소 연쇄 반응(PCR)으로 규명되고 있으나 이것이 질환과의 연관성이 있는지 혹은 관련인자 인지에 대해 불분명한 상태이다<sup>8,9)</sup>. 한편 IL-6는 다면성의 사이토카인(cytokine)으로서 특히 거대핵세포형성(megakaryocytopoiesis)을 자극하여 초기 염증반응을 야기하고 T 림프구나 B 림프구의 반응을 조절한다<sup>29)</sup>. Castleman 씨 병 환자의 여포에서 IL-6가 다량으로 생성되며 한 환자에서 침범된 림프절의 제거 후에 IL-6의 감소와 임상증상이 감소되는 연관성이 있었으며 다른 보고에서는 항 인터류킨 6에 대한 항체(anti-IL-6 Ab)를 투여 시에 증상이 감소되는 것을 보고하였다<sup>26-29)</sup>. 또한 전신증상과 높은 농도의 IL-6의 유전자 발현, 침범된 림프절 내의 IL-6의 강한 염색반응과 연관성이 보고되었고 여러 실험에서 재조합 인간 IL-6의 인체 내 주입 시에 전신 증상이 발생하는 보고가 잇따르는 등 향후의 지속적인 연구가 더 필요한 사안이다<sup>4)</sup>. 소아의 경우 성인에 비해 다발 형이 상대적으로 드물며 다발 형인 경우라도 임상경과나 치료에 대한 반응이 성인들보다 좋다<sup>21)</sup>. 종종 빈혈, 고감마글로부린혈증, 성장지연의 삼증후를 보이는 것이 보통이고 림프절의 침범부위도 흉곽내 병변이 33%로 성인의 70%에 비해 적고 주로 장간막 부위에 흔하다<sup>21)</sup>. 소아의 국소 형에서는 후천

성 면역 결핍증(AIDS)나 다른 면역결핍증은 보고 된 바 없다<sup>21)</sup>.

### 요 약

저자는 우연히 발견된 무통성 종괴로 내원한 환아에서 소아과 영역에서 드문 Castleman 씨 병 2례를 경험하였기에 문헌 고찰과 함께 보고하는 바이다. 림프절 종창으로 추정되는 무통성의 종괴를 보이는 환아에서는 Castleman 씨 병을 감별 진단으로 반드시 고려해 보아야 할 것이다.

### 참 고 문 헌

- 1) Castleman B, Iverson L, Pardo Menendez V. Localized mediastinal lymph-node hyperplasia resembling thymoma. *Cancer* 1956;9:822-30.
- 2) 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 patients. *J Clin Oncol* 1985;3:1202-16.
- 3) Kessler E. Multicentric giant lymph node hyperplasia. A report of seven cases. *Cancer* 1985;56:2446-51.
- 4) 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.
- 5) Frizzera G. Atypical lymphoproliferative disorders. In: Knowles DM, ed. *Neoplastic Hematopathology*. Baltimore: Williams & Wilkins 1992:454-95.
- 6) Frizzera G. Castleman's disease and related disorders. *Semin Diagn Pathol* 1988;5:346-64.
- 7) 이종유, 박경배, 박준수, 박상철, 신상민, 이상주 등. 소아에서 경부에서 발생한 맥관 여포형 림프절 증식증 1례. *소아과* 1996; 39:291-5.
- 8) Samoszuk M, Ramzi E, Ravel J. Disseminated persistent lymphoid hyperplasia containing Epstein Barr virus and clonal rearrangements of DNA. *Diagn Mol Pathol* 1993;2:57-60.
- 9) Bjarnason I, Cotes PM, Knowles S, Reid C, Wilkins R, Peters TJ. Giant lymph node hyperplasia(Castleman's disease) of the mesentery. Observations on the associated anemia. *Gastroenterology* 1984;87:216-23.
- 10) Salisbury JR. Castleman's disease in childhood and adolescence: report of a case and review of literature. *Pediatr Pathol* 1990;10:609-15.
- 11) Herrada J, Cabanillas F, Rice L, Manning J, Pugh W. The clinical behavior of localized and multicentric Castleman Disease. *Ann Intern Med* 1998;128:657-62.
- 12) Hung IJ, Kuo TT, Lin JN. New observations in a child with angiofollicular lymph node hyperplasia(Castleman's disease) originated from the mesenteric root. *Am J Pediatr Hematol Oncol* 1992;14:255-60.
- 13) Boxer LA, Boxer GJ, Flair RC, Engstrom PF, Brown GS. Angiomatous lymphoid hamartoma associated with chronic anemia, hypoferrremia and hypergammaglobulinemia. *J Pediatr* 1972;81:66-70.
- 14) Buchanan G, Chipman JJ, Hamilton BL, Daughaday WH. Angiomatous lymphoid hamartoma: inhibitory effects on erythropoiesis, growth and primary hemostasis. *J Pediatr* 1981;99:382-8.
- 15) Burgert EO Jr, Gilchrist GS, Fairbanks VF, Lynn HB, Dukes PP, Harrison EG Jr. Intra-abdominal, angiofollicular lymph node hyperplasia(plasma-cell variant) with an anti-erythropoietic factor. *Mayo Clin Proc* 1975;50:542-6.
- 16) Burke GJ, Wei J. Retroperitoneal mass and anemia in an adolescent. *Invest Radiol* 1992;27:748-50.
- 17) Carbone A, Manconi R, Volpe R, Poletti A, De Paoli P, Tirelli U, et al. Immunohistochemical, enzyme histochemical and immunologic features of giant lymph node hyperplasia of the hyaline-vascular type. *Cancer* 1986;58:908-16.
- 18) Weisenburger DD, Nathwani BN, Winberg CD, Rappaport H. Multicentric angiofollicular lymph node hyperplasia: a clinicopathologic study of 16 cases. *Hum Pathol* 1985;16: 162-72.
- 19) Herrada J, Cabanillas F, Rice L, Manning J, Pugh W. The clinical behavior of localized and multicentric Castleman's disease. *Ann Intern Med* 1998;128:657-62.
- 20) Bowne WB, Lewis JJ, Filippa DA, Niesvizky R, Brooks AD, Burt ME, et al. The management of unicentric and multicentric Castleman's disease: a report of 16 cases and a review of the literature. *Cancer* 1999;85:706-17.
- 21) 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.
- 22) Nakanishi T, Sobue I, Toyokura Y, Nishitani H, Kuroiwa Y, Satoyoshi E, et al. The Crow-Fukase syndrome: a study of 102 cases in Japan. *Neurology* 1984;34:712-20.
- 23) Bardwick PA, Zvaifler NJ, Gill GN, Newman D, Greenway GD, Resnick DL. Plasma cell dyscrasia with polyneuropathy, organomegaly, endocrinopathy, M protein and skin changes: the POEMS syndrome. Report on two cases and a review of the literature. *Medicine(Baltimore)* 1980;59:311-22.
- 24) Ordi J, Grau JM, Jungue A, Nomdedeu B, Palacin A, Cardesa A. Secondary(AA) amyloidosis associated with Castleman's disease: report of two cases and review of the literature. *Am J Clin Pathol* 1993;100:394-7.
- 25) Gili A, Ngan BY, Lester R. Castleman's disease associated with pemphigus vulgaris. *J Am Acad Dermatol* 1991;25: 955-9.
- 26) Bedk JT, Hsu SM, Wijdenes J, Bataille R, Klein B, Vesole D, et al. Brief report: alleviation of systemic manifestations of Castleman's disease by monoclonal anti-interleukin-6 antibody. *N Engl J Med* 1994;330:602-5.
- 27) Yoshizaki K, Matsuda T, Nishimoto N, Kuritani T, Taeho L, Aozasa K, et al. Pathogenic significance of interleukin-6 (IL-6/BSF-2) in Castleman's disease. *Blood* 1989;74:1360-7.
- 28) Leger-Ravet MB, Peuchmaur M, Devergne O, Audouin J, Raphael M, Van Damme J, et al. Interleukin-6 gene expression in Castleman's disease. *Blood* 1991;78:2923-30.
- 29) Le J, Vilcek J. Interleukin 6: a multifunctional cytokine regulating immune reactions and the acute phase protein response. *Lab Invest* 1989;61:588-602.
- 30) Kinney MC, Hummel DS, Villiger PM, Hourigan A, Rollins-Smith L, Glick AD, et al. Increased interleukin-6(IL-6) production in a young child with clinical and pathologic features of multicentric Castleman's disease. *J Clin Immunol* 1994;14:382-90.