

Fig. 1. (A) The bone marrow biopsy section at the time of diagnosis shows a variable range from slight to marked reticulin fibrosis (Grade I-III) with mild megakaryocytic hyperplasia. (B) After 7 months of steroid pulse therapy, no reticulin fibrosis is found on biopsy section (Reticulin stain  $\times 200$ ).

상소견을 보이거나 신체검사상 비장종대가 발견되어 추가로 시행한 확진검사를 통해 진단되는 경우가 대부분이다[4, 5]. 이러한 CIMF의 비특이적 임상양상은 악성림프종에서 기술된 특징들이므로 임상상의 병력 청취와 진찰에 의존하는 단계에서부터 CIMF보다는 림프종을 의심하게 되는 경우가 흔하다.

전신성홍반성낭창(systemic lupus erythematosus, SLE)의 경우 다수의 환자에서 전형적인 피부나 관절의 증상을 호소하므로 초기 진찰 당시부터 SLE를 의심하는 더 많다. 그러나, SLE의 임상양상 및 면역학적 특징은 지역별, 인종별로 매우 다양하며[6], 발열 증상과 함께 망상내피계 또는 림프조직의 증식에 의해 비장종대나 림프절병증(lymphadenopathy) 등의 임상양상을 보이는 경우가 흔하므로 초기 진단시 림프종과의 감별을 요한다[7, 8]. 특히 SLE는 자가면역 반응과 관련하여 빈혈, 혈소판감소증 등 혈액학적 이상을 흔히 동반하므로[9] SLE와 연관된 자가면역성골수섬유증은 진단적 접근이 효과적으로 이루어지지 않을 가능성이 높다.

림프종 유사 임상양상 및 방사선학적 소견은 임상상의에게는 효과적인 진단적 접근이라는 측면에서 중요성이 인식되고 있으나, 판독을 담당하는 진단검사의학과 전문의에게는 그 중요성이 간과되기 쉽다. 그러나, 골수섬유증의 병리학적 확진은 말초혈액도말 소견, 골수생검 소견 및 임상 소견들을 종합한 통합적인 과정이므로 진단검사의학과 전문의도 임상적 진단과 방사선학적 소견을 포함한 다른 검사소견들에 대해 잘 이해하여야 한다. 골수생검조직에서 골수섬유증 소견이 있을 경우 단순한 골수소견의 기술적 보고 이외에 골수섬유증의 원인을 파악할 수 있는 최종 진단명과 주석 -CIMF, 림프종과 같은 혈액종양의 골수 침범 유무 및 이에 의한 이차성 골수섬유증, 자가면역성골수섬유증 등- 은 실제로 치료방침을 결정하고 예후를 예측하는데 있어서 더욱 중요한 의미를 갖는다.

저자들은 전산화단층촬영 소견상 비장내 림프종 침범과 유사한 형태의 골수외조혈을 보인 CIMF 1예와 SLE에서 비교적 드물게 동반될 수 있는 것으로 알려진[10] 자가면역성골수섬유증 증례를

통하여 골수섬유증 진단시 고려해야 할 환자정보 및 임상양상의 중요성에 대하여 고찰하고자 한다.

## 증례

### 증례 1. 전신성홍반성낭창과 연관된 자가면역성골수섬유증

본 48세 여자 환자는 다발성 관절 통증을 주소로 내원하여 시행한 검사상 형광항핵항체(fluorescence anti-nuclear antibody) 1:2560, homogenous 양상 및 anti-ds antibody 검사 양성으로 SLE로 진단 받고 본원 외래에서 추적관찰 중이던 환자로, 내원 3일 전부터 심해진 발열 및 근육통을 주소로 입원하였다. 신체검사상 비장종대가 촉진되었고, 일반혈액검사상 혈색소 8.6 g/dL, 백혈구  $7,950/\mu\text{L}$ , 혈소판  $45,000/\mu\text{L}$ 였으며 말초혈액도말에서 타원적혈구(elliptocyte)와 가시적혈구(acanthocyte)가 관찰되는 변형적혈구증 및 백적아구증(leukoerythroblastosis)이 관찰되었다. 복부초음파 및 전산화 단층촬영(computed tomography, CT) 검사상 비장종대와 췌장, 대동맥, 대동정맥 주변에 다발성 림프절병증, 흉막내 삼출액 및 복수가 관찰되어 이에 대한 종합적 판독으로 림프종 침범이 제안되었다. 골수흡입검체는 환자의 나이를 고려할 때 과세포성 입자를 보여 주었으며 도말소견상 거핵구의 경미한 증가와 함께 거핵구의 크기 및 분엽에서 다형태성(pleomorphism)이 관찰되었다. 골수생검조직에서 거핵구 증가와 함께 다양한 정도의 세망섬유증이 관찰되었다(Grade I-III) (Fig. 1A). 림프종세포의 골수침범에 대한 평가를 위하여 시행한 면역조직화학염색 결과 CD3, CD5, CD20, CD79a에 양성인 세포는 매우 드물게 관찰되었으며, CD34, PAX-5는 음성 반응을 보였다. 골수생검조직에서 관찰되는 대부분의 세포는 myeloperoxidase 및 ki-67에 양성 반응을 보였다. 골수흡입체로 시행한 염색체 분석결과 20개의 분열 중기상 중 3개의 세포에서 hyperploidy가 관찰된 것 이

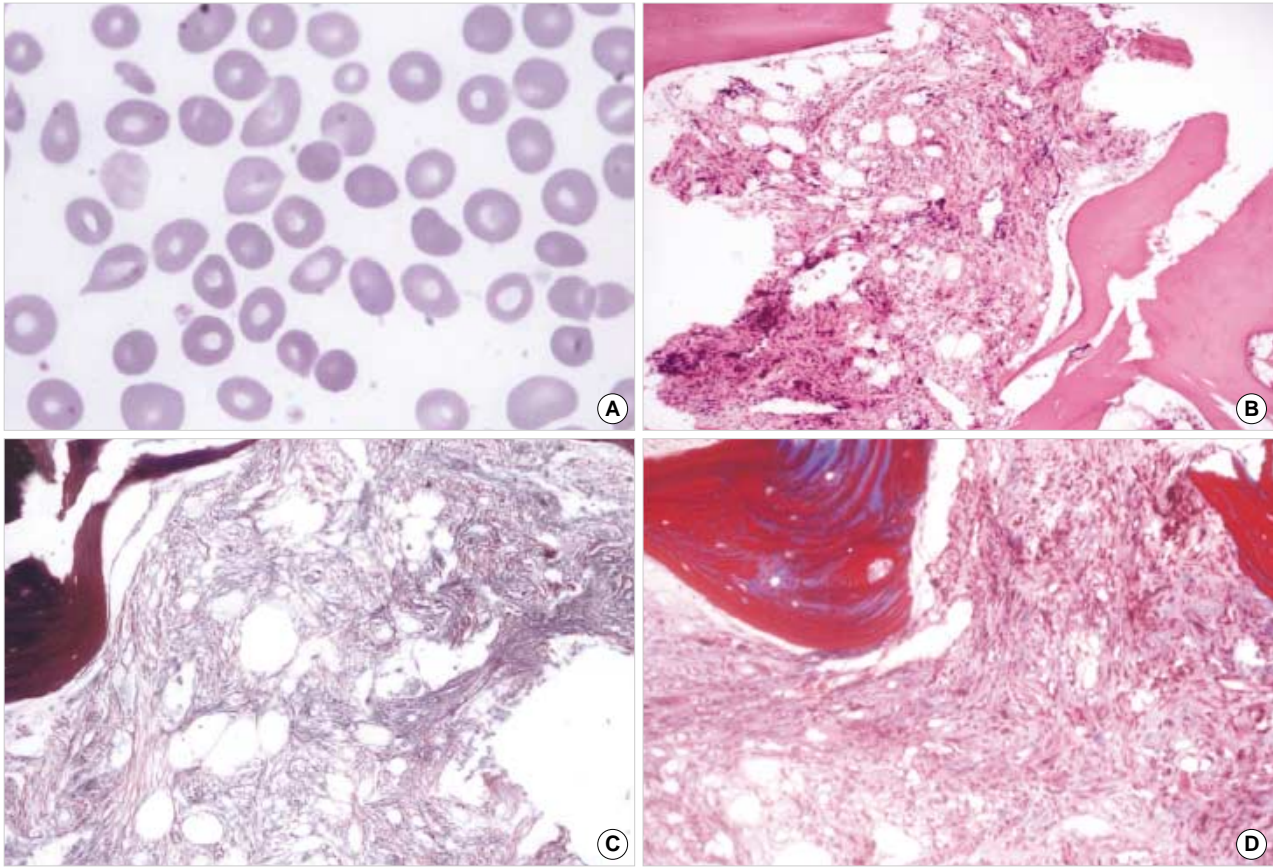


Fig. 2. (A) The peripheral blood smear shows some tear-drop cells (Wright-Giemsa stain,  $\times 1,000$ ) and (B) the bone marrow biopsy section shows cellular depletion, and marrow fibrosis and osteosclerosis, typical findings of the fibrotic stage of CIMF. There is no evidence of malignant lymphoid cells. (C) The reticulin stain and (D) the Masson's Trichrome stain show a markedly increased reticulin deposition (Grade IV) and diffuse collagen fibers, respectively.



Fig. 3. Axial enhanced CT image shows two well-defined low attenuation lesions in an enlarged spleen with no paraaortic or pelvic lymphadenopathy.

외에 세포유전학적인 클론의 정의에 부합하는 다른 염색체 이상은 발견되지 않았다. 진단 후 환자는 prednisolone pulse 요법을 시행 받았다. 치료 후 각각 1개월 및 2개월째 시행한 CT 검사 결과에

서 림프절병증 및 비장종대에 대한 특별한 변화 소견은 관찰되지 않았으나, 진단 7개월째 다발성 림프절병 및 비장종대의 정도가 더 악화되는 소견이 관찰되었다. 이때 시행한 골수검사결과 세포 충실도 80-90%로 나이에 비해 증가된 소견은 지속적으로 관찰되었으나 진단 당시 관찰되었던 거핵구 증식, 비정상적인 거핵구의 형태학적 변화는 현격히 감소되었으며, 세망섬유증은 소실된 소견을 보였다(Fig. 1B). 일반혈액검사의 추적 관찰 결과 진단 당시 관찰되었던 빈혈 및 혈소판감소증은 큰 호전 없이 지속적으로 관찰되었다.

**증례 2. 비장내 국소성 골수외조혈을 보인 CIMF**

본 70세 남자 환자는 특별한 증상 없이 시행한 건강검진 결과에서 lactate dehydrogenase (LDH)가 1,517 IU/mL로 증가되어 있었으며, 복부 CT 검사 결과 림프종의 비장 침범이 의심되는 판독 결과를 보여 림프종 임상진단 하에 내원하였다. 내원 당시 시행한 신체검사상 간비장종대가 관찰되었으며, 일반혈액검사상 혈색소 10.7 g/dL, 백혈구 8,510/ $\mu$ L, 혈소판 477,000/ $\mu$ L였다. 말

초혈액도말에서 tear-drop 세포가 관찰되는 변형적혈구증 및 백적아구증이 관찰되었다(Fig. 2A). 심한 골수섬유화로 인하여 골수흡입 검체는 충분한 세포입자가 채취되지 못하였다. 골수생검조직의 Hematoxylin-Eosin 염색 결과 정상 조혈 세포는 감소되어 있었으며, 광범위한 골수섬유화가 관찰되었다(Fig. 2B). Reticulin 및 Masson's Trichrome 염색에서 Grade IV의 세망섬유증 및 아교섬유가 검출되었다(Fig. 2C, D). 림프종세포의 골수침범에 대한 평가를 위하여 시행된 LCA와 CD20항체에 대한 면역조직화학염색 결과 이상소견은 관찰되지 않았다. 골수흡입체로 시행한 염색체 분석결과 염색체 이상은 관찰되지 않았다. 복부 CT 소견에서 중등도의 비장종대와 비장내 직경 2 cm 이하의 다발성 원형저밀도 부위가 관찰되었으며, 그 외 림프절병증이나 복수 등의 소견은 관찰되지 않았으며 이에 대한 종합적 판독으로 비장의 림프종 침범이 제안되었다(Fig. 3). 경부 CT 상에서 림프절 종대 및 경부나 종격동에 비정상적인 연부조직 등은 관찰되지 않았다. 본 환자의 복부 CT에서 관찰되었던 비장내 국소성 부위는 비호지킨성림프종의 비장 침범을 의심할 수 있는 소견이지만, 골수외조혈에서도 관찰될 수 있는 소견이며[11] 본 환자에서는 그 외 림프절 병증에 대한 근거가 없었으므로 병리학적 소견 및 방사선학적 소견을 종합하여 최종적으로 CIMF, fibrotic stage로 진단하였다.

## 고 찰

골수섬유증은 종양세포 또는 반응성세포에서 합성된 섬유소생성 사이토카인에 의하여 골수기질의 섬유아세포가 자극됨으로써 유발되는 질병으로[12] 급·만성골수성혈액종양, 림프구성혈액종양의 골수침범, 비만세포백혈병 및 고형종양의 골수내 전이 등을 포함한 종양성 원인[13], SLE와 같은 자가면역질환과 연관된 비종양성 원인에 의해 유발될 수 있다[14, 15]. 이와 같은 골수섬유증의 원인을 고려할 때, 임상양상 및 방사선학적 소견상 림프종이 의심되는 환자의 경우 만성골수증식성질환과 림프종에 의한 이차성 골수섬유증을 감별진단하기 위하여 좀 더 세심한 평가가 요구된다. 골수섬유증의 골수소견은 섬유아세포의 자극에 의해 초래된 일종의 형태학적 결과이며 효과적인 치료를 위해서는 골수섬유증을 유발한 원인을 파악하는 것이 필수적이다. 즉, 임상적으로 림프종이 의심되는 경우 골수섬유증에 대한 특수염색과 함께 통상적인 이차검사로서 골수조직의 림프종 침범 여부를 확인하기 위한 면역조직화학염색을 시행하여 이러한 특수염색 결과와 임상정보를 근거로 최종진단을 내리게 된다. 그러므로 백혈병, 골수이형성증후군과 같이 골수의 형태학적 소견이 진단의 근간을 이루는 혈액질환과는 달리 골수섬유증의 진단에는 환자의 임상정보 및 검사에 대한 통합적 이해가 더욱 중요할 것으로 생각된다.

림프절병증 및 비장종대와 같이 악성림프종과의 감별을 요하는 임상양상은 SLE 환자에서 드물지 않게 관찰할 수 있다. 종종 이러한 림프절병증은 SLE 환자의 최초 증상으로서 매우 광범위한

양상을 보이기도 하므로 일부 연구자들은 광범위한 림프절병증을 SLE의 질병활성도 지표로서 활용할 수 있을 것이라는 가능성도 제시한 바 있다[8]. 본 저자들이 보고한 첫 번째 증례에서도 비장종대와 함께 채장, 대동맥, 대동정맥 주변에 다발성 림프절병증이 광범위하게 관찰되었다. 두 번째 증례에서는 비장종대 및 복부 CT에서 골수외조혈이 비장내 종양의 형태로 관찰됨으로써 임상진단으로 림프종이 고려되었던 경우였다. 골수생검조직에서 골수섬유증이 검출된 환자에서 비장종대 및 백적아구증이 함께 관찰되면 CIMF로 쉽게 진단할 수 있다고 생각할 수 있지만 이러한 소견들은 림프종에 의한 이차성 골수섬유증에서도 관찰될 수 있으므로 임상적으로 림프종이 의심되는 환자의 경우에는 우선 면역조직화학염색 검사 결과를 확인해야 한다. 이에 따라 통상적으로 B림프구 및 T림프구에 대한 면역조직화학염색 결과 뚜렷한 침범의 근거가 없을 경우 CIMF로 진단하게 된다. 최근 림프종의 골수침범은 뚜렷하게 관찰되지 않으면서 골수섬유화의 형태로 진단된 T세포림프종 증례[16] 비장의 림프절 침범을 주된 임상양상으로 하는 비장변연부B세포림프종 연관성 골수섬유증 증례[17] 등이 보고되고 있다. 이와 같은 증례들은 림프종과 골수섬유증의 연관성을 좀 더 세밀하게 평가할 필요가 있음을 강조하는 연구들로서 평가된다. 이에 따라 일단 임상양상과 방사선학적 소견상 림프종이 의심되는 환자의 경우에는 저등급림프종의 침범을 평가할 수 있는 항체에 대한 면역화학염색을 시행하는 등 추가적인 노력을 필요로 하게 되며 일차성 만성골수증식성질환으로 확진하기까지 비교적 오랜 시간이 소요될 수 있다. 그러므로 확진을 위한 임상정보의 통합단계에서 진단검사의학과 전문의는 진단에 필요한 수준에서의 방사선학적 소견에 대한 이해가 필요할 것으로 생각되었다. 본 증례와 같이 복부 CT 상에서 비장내 경계가 명확하며 음영이 감소되어 있는 종양 형태의 국소성 부위가 관찰될 경우 추적 검사상에서의 변화양상에 따라 비장내 경색 또는 혈종 등에 대한 배제는 가능하지만, CT 소견만으로는 림프종의 비장침범과 골수외조혈을 감별하는 것은 쉽지 않기 때문에 일부 저자들은 감별진단을 위하여 간-비장 신티그림, 자가공명영상촬영 또는 생검과 같은 추가적인 검사의 필요성을 보고하기도 하였다[11, 18, 19]. 이와같이 병리학적 또는 방사선학적 소견을 독립적으로 판독할 경우에는 각각 확진을 위하여 추가적인 검사가 필요할 수 있지만 통합적으로 해석할 경우 좀 더 효과적인 진단적 접근방법을 제공할 수 있을 것으로 생각되었다. 물론 다양한 검사 소견을 통합하여 치료 방침을 설정하는 것은 임상 고유의 역할이지만 좀 더 임상적으로 유용한 혈액학적 최종진단명을 보고하기 위해서는 환자 정보를 정확히 이해하는 것이 중요하다.

광범위한 림프절병증, 비장종대 등 림프종 유사 소견을 보이는 골수섬유증의 경우 본 증례와 같이 SLE와 연관된 자가면역성골수섬유증의 가능성을 고려해 보아야 한다. 현재까지 SLE와 연관된 골수섬유증에 대한 보고는 39예 정도로 비교적 드물다[20]. 그러나, SLE에서는 자가면역성용혈, 염증반응, 신장질환, 철결핍 등 다양한 원인에 의한 빈혈 및 면역학적 혈소판감소증이 흔히 동반

되므로 실제로 골수검사를 시행하지 않는 경우가 많아 질병 발생률이 낮게 보고된 것으로 평가되고 있다. SLE와 연관된 자가면역성골수섬유증과 CIMF은 예후 및 치료가 상이하므로 감별진단이 매우 중요하지만 골수의 형태학적인 소견만으로는 감별이 어렵다. 비장중대 및 클론성 염색체이상 등의 소견은 CIMF를 시사하는 소견이므로 특히 첫 번째 증례의 경우 초기 진단 당시 CIMF와의 감별이 용이하지 않았으나, 그 외 다른 장기의 침범, 학핵형체 양성, 혈청보체 감소 등 SLE 진단에 요구되는 검사소견 및 추적관찰시 골수소견의 변화 및 치료에 대한 반응 등을 종합한 결과 자가면역성골수섬유증으로 진단하였다. 아직까지 SLE와 연관된 골수섬유증의 병인론은 명확히 밝혀지지 않았으나 거핵구로부터 분비되는 platelet-growth factor나 transforming growth factor  $\beta$  등에 의해 섬유증이 촉진되는 것으로 이해되고 있으며 [20], 일부 보고에서는 SLE 환자에서 관찰되는 면역복합체 및 자가항체가 거핵구의 Fc 수용체에 작용하여 골수섬유증을 촉진하는 성장인자를 분비하는데 관여할 것이라는 병인론을 제시한 바 있다 [21]. 자가면역성골수섬유증의 치료는 일차적으로 스테로이드 제제를 사용하며 반응이 없는 환자에 대하여 감마글로불린을 사용하기도 한다. 대부분의 환자에서 스테로이드 치료에 반응을 보이는 것으로 보고되고 있으며 주로 말초혈액의 혈구감소증은 호전되지만 골수생검조직에서 관찰되는 골수섬유증이 반드시 함께 소실되지는 않는 것으로 알려져 있다. 본 증례에서는 골수생검조직의 골수섬유증은 현격히 감소된 반면 말초혈액에서 관찰되었던 빈혈 및 혈소판감소증은 지속되는 소견을 보여 주었으므로 골수섬유증 이외의 다른 혈구감소증 유발 원인이 지속적으로 영향을 주는 것으로 생각되었다. 최근 원인불명의 일차성 자가면역성골수섬유증이 독립적인 임상적-병리학적 증후군으로 평가되고 있으며[22], SLE 이외의 다른 자가면역질환과 연관된 증례들도 보고되고 있으므로[23] 자가면역성골수섬유증에 대한 진단은 양성 골수섬유증을 검출해 낸다는 임상적 측면 뿐 아니라 골수섬유증의 면역학적 원인을 밝히는 연구 측면에서도 중요성을 가질 것으로 생각된다.

## 요 약

골수섬유증은 섬유아세포의 자극에 의해 초래된 일종의 형태학적 결과이며 효과적인 치료를 위해서는 골수섬유증을 유발한 원인을 파악하는 것이 필수적이다. 골수섬유증의 원인이 일차성 CIMF인지 림프종과 같은 혈액종양에 의하여 이차적으로 유발된 것인지 또는 SLE 등의 질병과 연관되어 발생할 수 있는 자가면역성골수섬유증인지를 진단하는 것은 환자의 치료 방침 및 예후를 결정하는데 있어서 매우 중요하기 때문이다. 즉, 양호한 예후를 보이며 스테로이드 치료에 반응하는 자가면역성골수섬유증은 적절한 화학요법을 사용해야 하는 악성 골수섬유증과는 반드시 감별해야 한다. 이러한 질병에 대한 확진은 말초혈액도말과 골수생검 소견 및 임상소견을 종합하여 이루어지는 통합적인 과정이므로 특히 림프종

유사 임상양상 및 방사선학적 소견을 보이는 골수섬유증 환자에 있어서 진단에 필요한 수준에서의 다른 검사소견에 대한 이해는 필수적일 것으로 생각된다. 저자들은 전산화단층촬영 소견상 비장내 림프종 침범과 유사한 형태의 골수외조혈을 보인 CIMF 1예와 광범위한 림프질병을 보인 SLE 연관성 자가면역성골수섬유증 증례를 통하여 골수섬유증 진단시 고려해야 할 임상양상 및 검사정보의 중요성에 대하여 고찰하였다.

## 참고문헌

1. Tefferi A, Silverstein MN, Noel P. Agnogenic myeloid metaplasia. *Semin Oncol* 1995; 22: 327-33.
2. Thiele J, Kvasnicka HM, Fischer R, Diehl V. Clinicopathological impact of the interaction between megakaryocytes and myeloid stroma in chronic myeloproliferative disorders: a concise update. *Leuk Lymphoma* 1997; 24: 463-81.
3. Rameshwar P, Chang VT, Thacker UF, Gascon P. Systemic transforming growth factor-beta in patients with bone marrow fibrosis: pathophysiological implications. *Am J Hematol* 1998; 59: 133-42.
4. Cervantes F, Pereira A, Esteve J, Cobo F, Rozman C, Montserrat E. The changing profile of idiopathic myelofibrosis; a comparison of the presenting features of patients diagnosed in two different decades. *Eur J Haematol* 1998; 60: 101-5.
5. Dickstein JI and Vardiman JW. Hematologic findings in the myeloproliferative disorders. *Semin Oncol* 1995; 22: 355-73.
6. Hochberg MC, Boyd RE, Ahearn JM, Arnett FC, Bias WB, Provost TT, et al. Systemic lupus erythematosus: a review of clinical-laboratory features and immunogenetic markers in 150 patients with emphasis on demographic subsets. *Medicine* 1985; 64: 285-95.
7. Seyrek N, Paydas S, Gokel Y, Tuncer I, Saglikler Y. Systemic lupus erythematosus-nephrotic syndrome and mediastinal lymphadenopathy mimicking lymphoma. *Nephron* 1996; 72: 489.
8. Kitsanou M, Andreopoulou E, Bai MK, Elisaf M, Drosos AA. Extensive lymphadenopathy as the first clinical manifestation in systemic lupus erythematosus. *Lupus* 2000; 9: 140-3.
9. Keeling DM and Isenberg DA. Hematological manifestations of systemic lupus erythematosus. *Blood Rev* 1993; 7: 199-207.
10. Kiss E, Gal I, Simkovic E, Kiss A, Banyai A, Szakall S, et al. Myelofibrosis in systemic lupus erythematosus. *Leuk Lymphoma* 2000; 39: 661-5.
11. Siniluoto TM, Hyvarinen SA, Paivansalo MJ, Alavaikko MJ, Suramo IJ. Abdominal ultrasonography in myelofibrosis. *Acta Radiol* 1992; 33: 343-6.
12. Tefferi A. Myelofibrosis with myeloid metaplasia. *N Engl J Med*. 2000; 342: 1255-65.

13. McCarthy DM. Fibrosis of the bone marrow: content and causes. *Br J Haematol* 1985; 59: 1-7.
14. Matsouka C, Liouris J, Andrianakos A, Papademetriou C, Karvountzis G. Systemic lupus erythematosus and myelofibrosis. *Clin Rheumatol* 1989; 8: 402-7.
15. Paquette RL, Meshkinpour A, Rosen PJ. Autoimmune myelofibrosis. A steroid-responsive cause of bone marrow fibrosis associated with systemic lupus erythematosus. *Medicine* 1994; 73: 145-52.
16. Rao SA, Gottesman SR, Nguyen MC, Braverman AS. T cell lymphoma associated with myelofibrosis. *Leuk Lymphoma* 2003; 44: 715-8.
17. Matsunaga T, Takemoto N, Miyajima N, Okuda T, Nagashima H, Sato T, et al. Splenic marginal zone lymphoma presenting as myelofibrosis associated with bone marrow involvement of lymphoma cells which secrete a large amount of TGF-beta. *Ann Hematol* 2004; 83: 322-5.
18. Gellett LR, Williams MP, Vivian GC. Focal intrasplenic extramedullary hematopoiesis mimicking lymphoma: diagnosis made using liver-spleen scintigraphy. *Clin Nucl Med* 2001; 26: 145-6.
19. Hess CF, Griebel J, Schmiedl U, Kurtz B, Koebel G, Jaehde E. Focal lesions of the spleen: preliminary results with fast MR imaging at 1.5T. *J Comput Assist Tomogr* 1988; 12: 569-74.
20. Durupt S, David G, Durieu I J, Nove-Josserand R, Vital Durand D. Myelofibrosis in systemic lupus erythematosus: a new case. *Eur J Intern Med* 2000; 11: 98-100.
21. Ramakrishna R, Kyle PW, Day PJ, Manoharan A. Evans' syndrome, myelofibrosis and systemic lupus erythematosus: role of procollagens in myelofibrosis. *Pathology* 1995; 27: 255-9.
22. Pullarkat V, Bass RD, Gong JZ, Feinstein DI, Brynes RK. Primary autoimmune myelofibrosis: definition of a distinct clinicopathologic syndrome. *Am J Hematol* 2003; 72: 8-12.
23. Camos M, Arellano-Rodrigo E, Abello D, Muntanola A, Ferrer A, Grau JM, et al. Idiopathic myelofibrosis associated with classic polyarteritis nodosa. *Leuk Lymphoma* 2003; 44: 539-41.