

Extranodal NK/T Cell Lymphoma, Nasal Type that Occurred in Patients with Atrophic Rhinitis

Jeonghyun Oh, Kyung Hee Bae, Jeong Hyeon Ahn and Seung Min In

Department of Otorhinolaryngology-Head & Neck Surgery, Konyang University College of Medicine, Daejeon, Korea

위축성 비염 환자에서 이차적으로 발생한 비강내 결절외 NK/T 세포 림프종 1예

오정현 · 배경희 · 안정현 · 인승민

건양대학교 의과대학 이비인후-두경부외과학교실

Received July 6, 2013

Revised August 21, 2013

Accepted August 26, 2013

Address for correspondence

Seung Min In, MD, PhD
Department of Otorhinolaryngology-
Head & Neck Surgery,
Konyang University College
of Medicine, 158 Gwanjeodong-ro,
Seo-gu, Daejeon 302-718, Korea
Tel +82-42-600-9215
Fax +82-42-543-8959
E-mail ismi96@daum.net

Extranodal NK/T cell lymphoma, nasal type, is a rare non-Hodgkin lymphoma originating in the nasal cavity or in the paranasal sinuses. Atrophic rhinitis is a debilitating chronic nasal mucosal disease of unknown etiology. However, there have not been any reports on the occurrence of nasal NK/T cell lymphoma in patients with atrophic rhinitis. We experienced a case of the extranodal NK/T cell lymphoma in the left nasal cavity, which had been misdiagnosed as atrophic rhinitis in a 39-year-old female. Thus, we report this rare case with a review of the literature.

Korean J Otorhinolaryngol-Head Neck Surg 2014;57:42-5

Key Words Atrophic rhinitis · Extranodal NK/T cell lymphoma.

서 론

결절외 비성 NK/T 세포 림프종(extranodal NK/T cell lymphoma, nasal type)은 비호즈킨 림프종의 한 종류이며 비강 및 부비동에서는 매우 드물게 발병한다. Epstein-Barr virus 감염과 밀접하게 연관되어 있으며 유럽이나 북미지역에 비해 동남아시아와 중남미 지역에서 비교적 빈번하게 발생한다. 대개 중년 연령층에서 발생하는데 여성에 비해 남성에서 더 빈번히 발생한다.¹⁾

일반적으로 환자들은 종물로 인한 압박 증상이나 코막힘, 또는 비출혈을 주소로 내원한다. 결절외 비성 NK/T 세포 림프종은 주로 비강이나 상부 소화호흡기도(upper aerodigestive tract)에 발생하며 골파괴 소견이나 광범위한 중안면부(mid-facial) 파괴병변을 보인다.²⁾

위축성 비염은 명확하게 원인이 밝혀지지 않은 비강 점막의 만성적인 질환이다. 비강 점막 및 비갑개 골부의 점진적인 위축이 나타나며 비강이 비정상적으로 확장되나 환자는 반대로

코막힘을 느끼고 점성 분비물 및 마른 가피가 형성되면서 특징적인 악취가 나게 된다.³⁾ 비강 점막에서 만성적인 염증으로 인하여 편평상피화생이 관찰되고, 이론적으로는 염증이 지속될 경우에 편평상피암종으로 진행될 수 있다고 알려져 있으나 현재까지 위축성 비염환자에서 편평상피암으로 진행된 경우는 보고되지 않았으며 림프종이 병발한 경우도 보고된 바 없다.⁴⁾

본 증례에서 환자는 위축성 비염으로 진단되어 수술 및 약물치료를 시행받았으나 증상이 호전되지 않아 다시 내원하였고 2차 수술에서 결절외 비성 NK/T 세포 림프종으로 진단되었다. 그러나 일반적인 경우와 다르게 일측 비강의 하비갑개 및 주변 국소부위에 염증소견만 있는 매우 초기상태로 발견되었다. 이에 저자들은 문헌고찰과 함께 경험한 증례에 대하여 보고하고자 한다.

증 례

39세 여자가 약 10년 전부터 지속되는 심한 코막힘과 가피

형성 및 화농성의 비루를 주소로 내원하였다. 환자는 약 20년 전 하비갑개에 레이저 하비갑개 성형술(laser-assisted conchotomy)을 받은 과거력이 있으며 특이 병력은 없었고 흡연 및 음주는 하지 않았다. 비강 내시경에서 좌측 하비갑개가 거의 제거된 상태로 화농성의 삼출물이 관찰되었으며 악취가 났다. 비강 점막은 미란성, 궤양성 형태를 보이며 작은 조작에도 쉽게 출혈이 발생할 정도였다(Fig. 1). 과거력 및 좌측 하비갑개 소견을 바탕으로 위축성 비염으로 진단하였고 Extended polytetrafluoroethylene(E-PTFE, Goretex, Surgiform, Surgical technology laboratories, Columbia Station, OH, USA)를 이용하여 좌측 하비갑개 재건술을 시행하

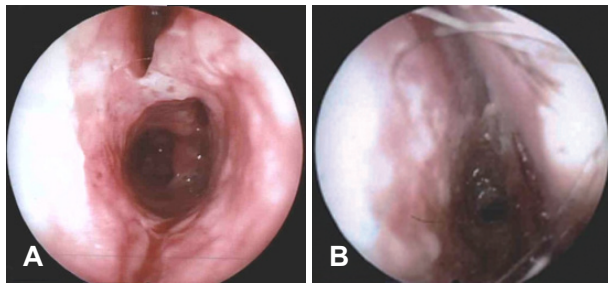


Fig. 1. Endoscopic findings. Obstructive nasal cavity with dry crusts (A). After bosmin-soaked gauze packing, Endoscopy shows atrophic inferior turbinate with bloody discharge and synechiae between the septum and the inferior turbinate (B).

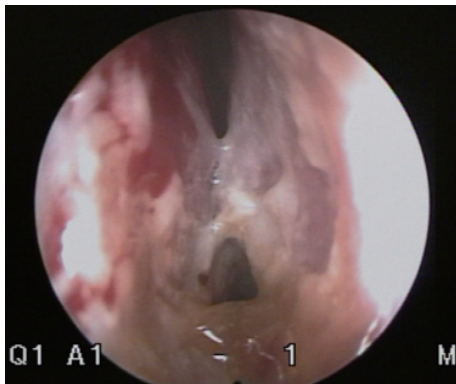


Fig. 2. Endoscopic findings show very narrow nasal cavity with brownish discharge. Nasal mucosa is very friable.

였다. 수술시 Wegener's granulomatosis와의 감별진단을 위하여 비중격 점막과 좌측 하비갑개 점막에서 조직검사를 시행하였으며, Cytoplasmic-Antineutrophil cytoplasmic antibody는 음성이었다. 환자는 수술 후에도 수술 전에 비하여 약간 호전되었으나 여전히 코막힘 및 가피, 비루가 지속되었으며 수술 약 10개월 후 수술 받기 전과 동일하게 증상이 심화되어 다시 내원하였다. 비강 내시경에서 양측 비강 모두 매우 좁아진 상태였고 화농성의 비루가 관찰되며 악취가 났다(Fig. 2). 비강 점막은 염증으로 인한 소견이 보이며 비중격 전방에서 출혈이 관찰되었다. 전산화단층촬영에서 좌측 하비갑개에 염증 소견이 관찰되었고 다른 비강 및 부비동에서는 이상소견이 관찰되지 않았다(Fig. 3). 저자들은 좌측 하비갑개 삽입물의 감염으로 인한 염증으로 진단하여 수술 1년 2개월 후에 재수술을 시행하게 되었다. 비중격 만곡에 대하여 비중격 교정술을 시행하고 삽입물을 제거한 뒤에 비중격 교정 후 남은 사골을 이용하여 하비갑개를 재건하였다. 수술 중 비내시경 소견상 단순한 삽입물의 이물반응 및 염증으로 보기에 비점막이 심한 출혈성, 미란성 소견을 보였기 때문에 술 중 비중격 점막, 하비갑개 내측 및 외측점막에서 조직검사를 시행

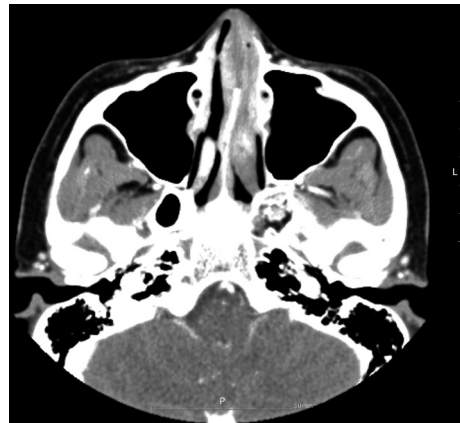


Fig. 3. Axial CT scan demonstrates diffuse irregular mucosal thickening and heterogeneous enhancement in left inferior turbinate with reactive bony wall sclerosis affecting adjacent left nasal cavity wall.

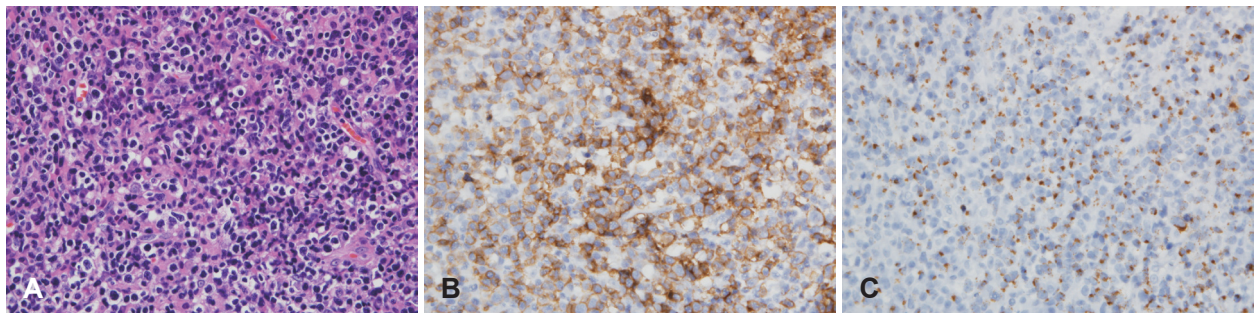


Fig. 4. Histologic and immunohistochemical findings. Small- to medium-sized atypical lymphoid cells with clear cytoplasm (HE ×40)(A). Tumour cells are positive for anti-CD56 antibody (×40)(B). Tumour cells are positive for Granzyme B (×40)(C).



Fig. 5. Endoscopic findings show normal nasal mucosa and no abnormal lesion.

하였고 세 군데 모두 면역조직화학검사에서 CD56 양성, granzyme B 양성 소견 관찰되어 결절의 비성 NK/T 세포 림프종으로 진단되었다(Fig. 4). 원격전이 여부를 판단하기 위하여 시행한 흉부 전산화단층촬영, 복부-골반 전산화단층촬영, 양전자방출 단층촬영술(PET-CT), 전신 골스캔(whole body bone scan)에서 다른 부위의 전이는 관찰되지 않았다. 환자는 T1N0M0, stage I NK/T 세포 림프종으로 진단되어 6개월간 Cyclophosphamide, Doxorubicin, Vincristine, Prednisolone을 이용한 항암화학약물치료를 시행받았고 약물치료 종료 후 시행한 paranasal sinus MRI에서 거의 완전관해 된 소견을 보였다. 이후 4주간 4275 cGy/21 fr으로 방사선 치료를 시행받았다. 환자는 진단 1년 5개월째인 현재 내시경 소견상 비강 내 종물소견 없고 점막에 이상소견 없이 경과관찰 중이다(Fig. 5).

고 찰

결절의 비성 NK/T 세포 림프종은 주로 비강 및 부비동에 서 궤양성 병변이나 괴사성 병변의 형태로 발생하는 질환이며 발다이어 고리(Waldeyer's ring)나 구강, 후두, 하인두, 하악골이나 협부에서도 발생할 수 있다.⁵⁾ 이 질환은 유럽이나 북미 지역에 비해 아시아, 멕시코, 남미 지역에서 더 빈번히 발생하며 서구에서는 40대에 주로 발병하고, 아시아에서는 서구에 비해 좀 더 일찍, 약 40세에 발병한다.⁶⁾ 남녀 간의 발병률에도 차이를 보이는데 여성에 비해 남성에서 더 빈번히 발생하며 성비는 문헌에 따라 2에서 4.5까지 다양하게 보고되고 있다.⁵⁾

결절의 비성 NK/T 세포 림프종 환자들은 종양의 비내 성장에 의한 증상으로 코막힘, 비출혈, 통증 등을 주소로 내원한다. 종양의 크기가 증가함에 따라 상부 소화호흡기도 내의 구조물들을 침범하고 파괴한다. 진행될 경우 괴사성 병변과 함께 화농성 분비물이 발생할 수 있으며 이외의 증상이나 징후

는 침범 부위에 따라 다양하게 나타날 수 있다. 2차 감염이나 출혈 같은 증상이 드물지 않게 발생하며 전이는 드문 편이다.¹⁾

위축성 비염은 만성적인 염증으로 인하여 비강 점막 및 비강 개에 진행성 위축이 관찰되는 질환이다. 조직학적으로 위축성 비염 환자의 비강 점막에서는 편평상피화생이 주로 관찰되는데, 만성적인 감염이나 자극을 유발할 수 있는 여러 원인으로 인하여 편평상피화생이 발생하고 그것이 결국에 악성으로 변환될 수 있다고 알려져 있다. 2005년에 Raveenthiran⁴⁾은 총 14명의 위축성 비염 환자를 대상으로 비강 점막에 조직병리 검사를 시행하였는데 1명이 상피이형성 소견을 보였으며, 1명이 상피내암 소견을 보였다고 보고하였다. 2011년 Bist 등⁷⁾이 시행한 연구에서는 90명의 위축성 비염 환자를 대상으로 비강 점막에 조직검사를 시행하였고, 약 80% 이상에서 편평상피화생 소견을 관찰할 수 있었다. 그러나 상피이형성이나 상피내암으로의 변화를 보인 경우는 없었다. 이론적으로 상피화생이 있는 곳에서 암이 발생할 수 있다고 알려져 있으나 위축성 비염에서 상피화생이 악성의 위험도를 높이는지는 확실하지 않다. 본 증례에서는 처음 시행한 조직검사로부터 1년 2개월이 지나서 최종적으로 진단되었으며 정확한 발병시기는 명확치 않다. 그러나 NK/T 세포 림프종의 특성상 매우 빠르게 진행하기 때문에 처음 내원시에 이미 림프종이 있었을 가능성은 떨어지며, 2차 수술 직전에 발병한 것으로 추정할 수 있다.

위축성 비염의 수술적인 치료는 비강 부피를 줄이거나 일시적으로 비강을 막는 목적으로 시행된다. 이러한 수술적인 처치를 통해서 가피가 덜 생기도록 하고 비강에서 악취가나는 증상을 해소할 수 있다. 비강 부피를 줄이기 위해서 다양한 물질을 이용하여 비강 바닥이나 비중격, 비강 측벽의 점막하 공간에 이식하는 방법이 시행되고 있다. 2000년도에 Goldenberg는 6명의 환자들에게 plastipore를 이식하여 좋은 결과를 얻었다고 보고하였으며, Houser는 8명의 환자들에게 환자의 갈비연골이나 acellular dermis를 사용하여 증상이 유의하게 호전되었다고 보고하였다.⁸⁾ 본 증례에서는 생체친화성이 좋은 것으로 알려진 E-PTFE를 사용하여 비강 측벽의 점막하 공간에 이식함으로써 비강 부피를 줄이는 술식을 시행하였다.

전산화단층촬영(CT)은 질환의 정확한 평가를 위해서 반드시 필요한 검사이다. 대부분 조영증강 되지 않으면서 고형종양을 시사하는 소견을 보이는데 절반 이하에서 골파괴 소견을 보일 수 있고, 특히 크기가 큰 종양에서 더욱 뚜렷하게 관찰된다.⁶⁾ 그러나 본 증례에서는 삽입된 Goretex로 인한 하비갑개의 염증 소견 이외에 다른 비강이나 부비동에서는 이상소견이 관찰되지 않았다.

자기공명영상(MRI)은 염증으로 인한 소견과 종양의 침범에 의한 연조직 부종에 의한 소견을 구분할 수 있기 때문에 주변

연조직으로의 침윤을 평가하는 데 도움이 된다. 일반적으로 MRI에서 균일하게 저강도에서 중간 강도의 신호를 보이는데, T1-weighted 영상에서는 근육과 동일한 강도를 보이며 T2-weighted 영상에서는 근육에 비해 고강도 신호를 보인다.⁵⁾

결절의 비성 NK/T 세포 림프종의 확진을 위해서는 일반적으로 반드시 의심되는 여러 부위에서 조직검사를 시행하여야 한다고 알려져 있다.⁵⁾ 본 증례에서 처음 진료시에 환자는 증상이 오래 전부터 있었다고 하였고 내시경상 비강 내 골파괴 소견이나 NK/T 세포 림프종에서 보여지는 특징적인 소견들이 보이지 않았기 때문에 위축성 비염으로 진단하였다. 첫 수술시에 여러 부위에서 조직검사를 시행하였으나 누락되었을 가능성도 있을 것으로 보인다. 하지만 NK/T 세포 림프종은 매우 빠른 진행을 보이는 특성에 반해 저자들이 치료한 수년간의 기간 동안 의심할 만한 진행된 소견은 없었기에 부족한 조직검사로 인한 오진 가능성은 떨어져 보인다.

조직병리 검사와 면역조직화학 검사를 통해 확실한 진단을 내릴 수 있는데 특징적인 면역 조직형에는 CD2+, CD56+, 세포 표면의 CD3-, 세포질내 CD3 epsilon+가 있다. 세포독성 분자인 granzyme이나 TIA-1, 그리고 perforin도 양성을 보이며 CD4, CD5 등의 다른 T세포 관련 또는 NK 세포 관련 항원들은 보통 음성을 보인다.⁹⁾ 그러나 이러한 면역조직화학검사나 분자 생물학의 발전에도 결절의 비성 NK/T 세포 림프종은 질환 특이적인 임상적 또는 조직학적인 특성들이 없기에 다른 질환과의 감별진단이 필요하다. 결절의 NK/T 세포 림프종과 유사하게 비강과 중안면부에서 괴사성 소견 및 파괴 소견을 보일 수 있는 질환에는 Wegener's granulomatosis, 매독, 결핵 등이 있다.⁵⁾ 본 증례에서는 수술 중 비중격 좌측 점막, 좌측 하비갑개의 내측 및 외측 점막에서 조직검사를 시행하였고 면역조직화학검사에서 S-100, CD20에서 음성 소견을 보이고 CD56, granzyme B에서 양성 소견을 보여 비성 결절의 NK/T 세포 림프종으로 진단되었다.

결절의 비성 NK/T 세포 림프종의 치료는 아직 정확하게 확립되어 있지 않으며 질환의 진행단계에 따라 달라진다. 수술적인 치료는 비효율적이며 오히려 질환의 빠른 진행을 유도해서 병변이 더 심해지도록 할 수 있다. 따라서 수술적 절제는 진단적 목적이나 괴사성 비강의 배농을 목적으로 했을 때 시행한다. 덜 진행된 병기(병기 I, II)에서는 방사선 단독치료를 시행하는데 완전 관해율은 40에서 80%이며 5년 생존율은 40에서 59% 정도이다. 진행된 병기(병기 III, IV)에서는 항암 화학약물치료를 시행하며 완전 관해율은 15% 미만이다.⁵⁾ 본

증례에서는 조직검사에서 확진된 이후 시행한 골수검사에서 골수침범은 없었고 종양도 좌측 하비갑개를 포함하는 비강의 국소적인 부분에만 존재하기 때문에 비교적 매우 이른 시기에 진단되어 일반적인 결절의 NK/T 세포 림프종 환자들에 비해 예후가 좋을 것으로 보인다.

결절의 비성 NK/T 세포 림프종은 매우 드문 질환으로 비강 및 부비동에서 괴사성, 파괴성 병변의 형태로 발생할 수 있다. 임상적으로 일측 코막힘, 화농성 또는 혈성 비루, 반복적인 비출혈 또는 만성 비부동염 증상을 주소로 내원한다. 림프종에서 일반적으로 나타나는 발열, 체중저하나 도한(night sweat) 등의 증상은 드물며 진행된 병기를 의심할 수 있는 소견이다.⁶⁾ 현재까지 위축성 비염 환자의 비강 점막이 악성 변환된 경우는 보고된 바 없다. 만성적인 염증으로 인하여 편평상피화생이 발생하고, 그것이 편평상피암으로 진행될 수 있다고 알려져 있으나 본 증례는 림프종이기 때문에 가능성이 떨어진 다. 또한 NK/T 세포 림프종의 특성상 매우 빠르게 진행하여 골파괴 소견을 유발하기 때문에 본 증례에서처럼 일측 비강의 전방부에 염증소견만 있는 상태에서 진단되는 경우는 매우 드물다. 저자들은 처음에 위축성 비염으로 수술받은 후 염증소견 및 다시 재발한 증상으로 재수술을 받았고, 조직검사에서 결절의 비성 NK/T 세포 림프종으로 진단되었던 증례를 경험하였기에 이를 문헌고찰과 함께 보고하는 바이다.

REFERENCES

- 1) Thilohoe MM, Kotu M, Khammissa RA, Bida M, Lemmer J, Feller L. Extranodal natural killer/T-cell lymphoma, nasal type: 'midline lethal granuloma.' A case report. *Head Face Med* 2013;9:4.
- 2) Jaccard A, Hermine O. Extranodal natural killer/T-cell lymphoma: advances in the management. *Curr Opin Oncol* 2011;23(5):429-35.
- 3) Dutt SN, Kameswaran M. The aetiology and management of atrophic rhinitis. *J Laryngol Otol* 2005;119(11):843-52.
- 4) Raveenthiran V. Pre-cancerous changes in the nasal mucosa of atrophic rhinitis: a preliminary report. *Indian J Otolaryngol Head Neck Surg* 2005;57(1):28-9.
- 5) Tababi S, Kharrat S, Sellami M, Mamy J, Zainine R, Beltaief N, et al. Extranodal NK/T-cell lymphoma, nasal type: report of 15 cases. *Eur Ann Otorhinolaryngol Head Neck Dis* 2012;129(3):141-7.
- 6) Hmidi M, Kettani M, Elboukhari A, Touiheme N, Messary A. Sinonasal NK/T-cell lymphoma. *Eur Ann Otorhinolaryngol Head Neck Dis* 2013;130(3):145-7.
- 7) Bist SS, Bisht M, Purohit JP, Saxena R. Study of histopathological changes in primary atrophic rhinitis. *ISRN Otolaryngol* 2011;2011:269479.
- 8) Hildenbrand T, Weber RK, Brehmer D. Rhinitis sicca, dry nose and atrophic rhinitis: a review of the literature. *Eur Arch Otorhinolaryngol* 2011;268(1):17-26.
- 9) Wood PB, Parikh SR, Krause JR. Extranodal NK/T-cell lymphoma, nasal type. *Proc (Bayl Univ Med Cent)* 2011;24(3):251-4.