

과호산구증가증을 동반한 Sézary 증후군

이윤찬,¹ 심경아,¹ 김병수,¹ 현정원,² 김현철,³ 백문성,¹ 김철홍,¹ 현인규,¹ 최정희^{1,4}한림대학교 의과대학 ¹내과학교실 · ²진단검사의학교실 · ³병리학교실, ⁴알레르기임상면역연구소

Hypereosinophilia secondary to Sézary syndrome

Yoonchan Lee,¹ Gyeongah Sim,¹ Byung-Su Kim,¹ Jungwon Hyun,² Hyunchul Kim,³ Moon Seong Baek,¹ Cheol-Hong Kim,¹ In-Gyu Hyun,¹ Jeong-Hee Choi^{1,4}Departments of ¹Internal Medicine, ²Laboratory Medicine, ³Pathology, ⁴Allergy and Clinical Immunology Research Center, Hallym University College of Medicine, Chuncheon, Korea

The Sézary syndrome is a leukemic form of cutaneous T-cell lymphoma characterized by the presence of erythroderma covering at least 80% of the body-surface area, lymphadenopathy, and the presence of clonally related neoplastic T cells with cerebriform nuclei (Sézary cells) in the blood, skin, and lymph nodes. Hypereosinophilia can be caused by hematologic malignancy with clonal abnormality, which is often associated with Sézary syndrome. Sézary syndrome has rarely been reported in Korea. However, hypereosinophilia in the Sézary syndrome has not been reported in Korea. Here, we report a case of 75-year-old man with hypereosinophilia, erythroderma, and cutaneous T-cell lymphoma which was finally diagnosed as Sézary syndrome. (*Allergy Asthma Respir Dis* 2021;9:93-98)

Keywords: Eosinophilia, Sézary syndrome, Cutaneous T-cell lymphoma

서 론

Sézary 증후군은 피부 T세포 림프종(cutaneous T-cell lymphoma)의 백혈병성 아형으로 전신의 홍피증, 림프절 종대, 말초혈액, 피부, 림프절에서 대뇌형 핵을 가진 림프구(cerebriform lymphocytes, Sézary cells)의 증식과 침윤을 특징으로 한다.^{1,2} 전체 피부 T세포 림프종의 유병율은 100만 명당 6.4명이며 Sézary 증후군은 그 중 약 5%를 차지하는 드문 질환으로 알려져 있다.³ 진단은 임상 증상, 병리조직학적 소견 그리고 검사실 소견 등을 토대로 이루어진다.³

호산구증가증은 말초혈액검사에서 1 μ L당 1,500개 이상의 호산구증가증이 4주 간격으로 2회 이상 확인되거나, 조직검사에서 호산구 침윤이 발견되는 경우로 정의한다.⁴ 다양한 악성 종양에서도 호산구증가증이 동반될 수 있는데, 호지킨병, B- 또는 T-림프종/백혈병, 랑게르한스세포조직구증, 전신비만세포증 등과 같은 조혈 세포 종양에서도 호산구증가증이 동반될 수 있다.⁵ 드물게 Sézary 증

후군 환자에서 과호산구증이 보고되었다.⁶⁻⁸ 그러나 국내에서 과호산구증을 동반한 Sézary 증후군의 보고는 없었다. 이에 저자들은 과호산구증과 홍피증으로 내원하여 조직검사에서 피부 T세포 림프종을 진단받고 최종적으로 Sézary 증후군으로 진단된 1예를 경험하였기에 문헌고찰과 함께 보고하는 바이다.

증 례

환자: 75세 남자**주소:** 내원 6개월 전부터 시작된 전신 피부발진과 소양감

현병력: 전신의 소양감을 동반하는 홍반성 인설반으로 개인의원에서 국소스테로이드 도포제와 경구 스테로이드를 6개월간 사용하였으나 호전되지 않았고, 3개월 전부터 가려움증, 전신쇠약 증세가 악화되어 입원하였다.

과거력: 만성폐쇄성폐질환(chronic obstructive pulmonary disease, COPD)으로 치료 중이다. 천식, 비염 등 다른 알레르기질환은

Correspondence to: Jeong-Hee Choi  <https://orcid.org/0000-0002-0599-875X>

Department of Pulmonology and Allergy, Hallym University Dongtan Sacred Heart Hospital, Hallym University College of Medicine, 7 Keunjaebong-gil, Hwaseong 18450, Korea
Tel: +82-31-8086-2928, Fax: +82-31-8086-2482, Email: mdqueen@hallym.or.kr

• This work was supported by the National Research Foundation of Korea (NRF) grant funded by the Korea government (MSIT) (No.2018R1A2B6009178).

Received: October 22, 2019 Revised: December 3, 2019 Accepted: December 4, 2019

© 2021 The Korean Academy of Pediatric Allergy and Respiratory Disease
The Korean Academy of Asthma, Allergy and Clinical Immunology
This is an Open Access article distributed under the terms of the Creative Commons Attribution Non-Commercial License (<https://creativecommons.org/licenses/by-nc/4.0/>).



Fig. 1. Generalized erythema, edema, and scaling are observed at the whole body.

없었다. 가끔씩 먹는 COPD 약물 외에 증상발현 시점에 섭취하고 있던 특별한 약물이나 식품은 없었다.

사회력: 흡연력은 60갑년이며, 직업은 5년 전까지 어업과 양식업에 종사하였다가 이후 농업으로 전향하였다.

가족력: 특이 사항 없음.

진찰 소견: 전신에 걸쳐 인설을 동반하는 홍반성 구진, 반, 판이 관찰되었고, 반복된 피부염으로 인한 염증 후 색소침착이 관찰되었다. 광범위한 판을 형성하는 병변 내에서 정상 피부가 국소적으로 관찰되었다(Fig. 1). 흉부 청진에서 천명음이 들렸다. 손발 저림은 없었고, 경부, 서혜부에서 국소 림프절이 촉진되었다.

검사 소견: 일반혈액검사에서 백혈구 $23,100/\text{mm}^3$, 호산구 24%, $5,544/\text{mm}^3$ 로 증가하였다. C 반응성 단백질 20.5 mg/dL, 총 IgE 281 kU/L로 상승하였다. 그 외 간기능 및 신기능검사, 요검사에는 이상 소견 없었으며, 매독혈청반응검사는 음성이었다. 기생충에 대한 혈청 IgG항체 검사에서 *Clonorchis sinensis*, *Paragonimiasis westermani*, *Cysticercus*, *Sparganum*은 음성, *Toxocara* IgG 항체는 양성이었다. 말초혈액도말검사에서 미성숙 세포가 6% ($1,386/\text{mm}^3$)였으며 Sézary cells이 확인되었다(Fig. 2). 말초혈액 유세포분석에서 CD2 7%, CD79a 0%, cCD3 97%, sCD3 96%, CD4 93%, CD8 4% 결과를 보였으며 CD3 (surface & cytoplasmic), CD4, CD5에서 이상 발현이 확인되었다. 폐기능검사에서 속효성 기관지확장제 사용 후 forced vital capacity (FVC) 2.47 L, 72%, forced expiratory volume in 1 second (FEV₁) 0.96 L, 43%, FEV₁/FVC 43%으로 중증 COPD였다. Troponin I 수치와 심초음파는 정상이었으며, 두경부, 흉부, 복부 및 골반부 전산화단층촬영에서 다발성으로 경부, 양측 액와부, 서혜부 림프절 비대증이 확인되었으나, 폐, 간, 신장 등 호

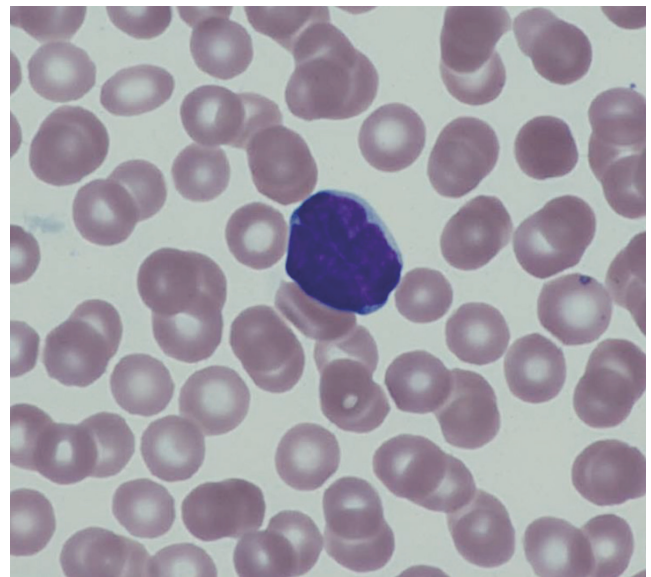


Fig. 2. Peripheral blood smear shows Sézary cells which are characterized by large lymphoid cells with grooved and lobulated (that is, "cerebriform") nuclei.

산구의 장기 침범을 의심할 만한 소견은 없었다. 양전자방출단층촬영에서 균일하게 피부에서 fluorodeoxyglucose (FDG) 섭취가 증가되었고 CT에서 확인되었던 림프절에서 FDG 섭취가 증가되었다(Fig. 3).

골수 검사: 세포충실도는 정상이나 호산구가 전체 백혈구 중에 13.8%로 증가되었고 면역조직화학검사에서 CD3, CD4, CD5 염색에서 양성반응을 보였다(cCD3 97%, sCD3 96%, CD4 93%, CD5 98%). CD8 염색에는 약양성반응(CD8 4%)을 보였고 CD7, CD20,

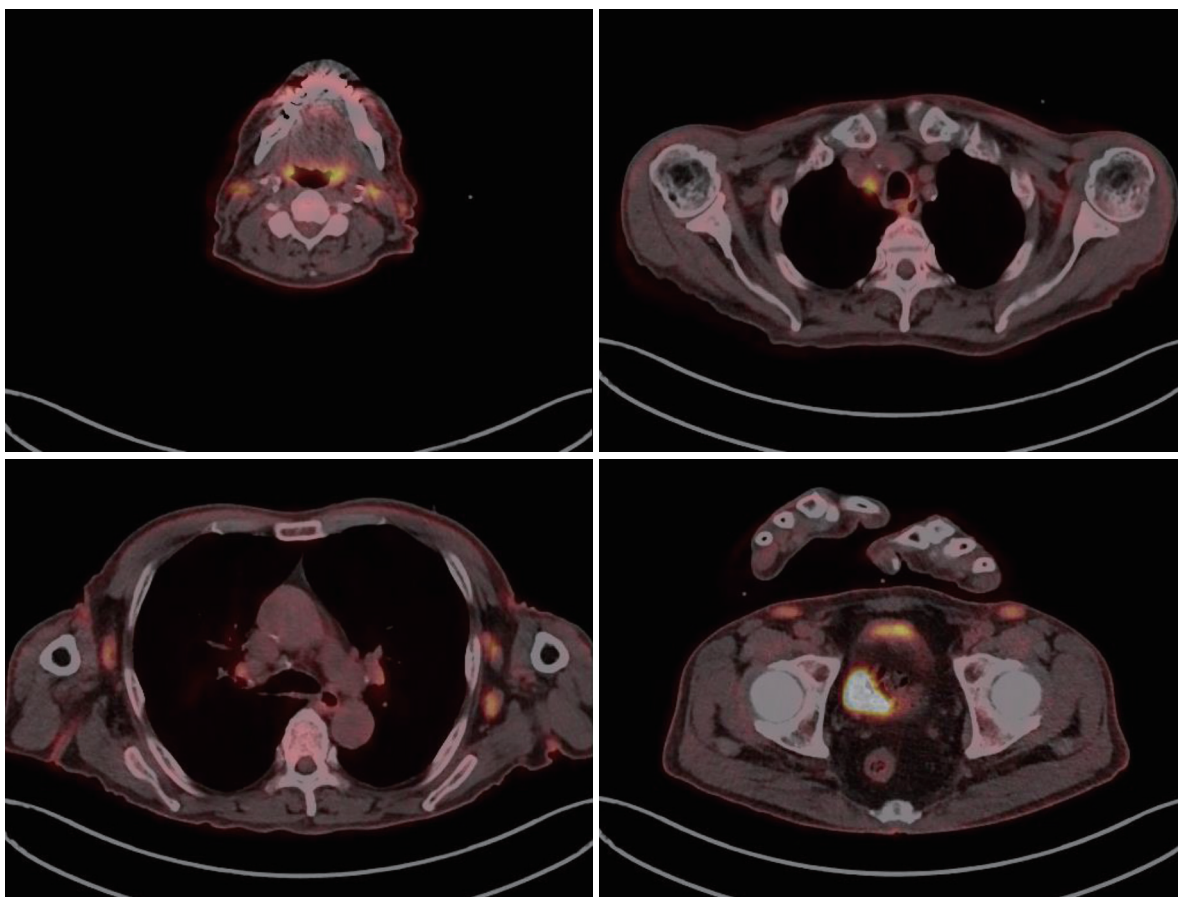


Fig. 3. Hypermetabolic lymph nodes are at both neck, supraclavicular area, mediastinum, both axillae, both external iliac, inguinal and femoral areas. There is diffuse cutaneous hypermetabolism.

CD30, CD56 염색에서는 음성반응을 보였다. 형광제자리부합법 (fluorescence *in situ* hybridization)에서 PDGFRB (platelet derived growth factor receptor-beta), FGFR1 (fibroblast growth factor receptor 1), FIP1L1-PDGFR (FIP1-like-1-platelet derived growth factor receptor-alpha), BCR/ABL1의 재배열 소견은 없었다.

병리 소견: 피부 편치 생검에서 얻은 조직의 hematoxylin and eosin (H&E) 염색상 표피의 과각화증, 극세포증 및 진피에서의 혈관 주위 림프구의 침윤이 관찰되었다(Fig. 4A). 반면 호산구의 침윤이 증가되지는 않았다. 면역조직화학검사에서 병변부 침윤 세포는 주로 T 세포로 나타났으며 CD3, CD4, CD5 염색에서 양성반응을 보였다(Fig. 4B).

좌측 서혜부 림프절 절제생검에서 얻은 조직의 H&E 염색상 림프절 구조의 완전 소실(complete effacement of nodal architecture)이 관찰되었다. International Society for Cutaneous Lymphoma/European Organization of Research and Treatment of Cancer (ISCL/EORTC) 분류법에 따라 N3에 해당하였다.

치료 및 경과: Toxocara IgG 항체 양성에 대해서 경험적 치료로

albendazole 400 mg, 하루 두 번 일주간 경구 투약하였다. ISCL/EORTC 피부 T세포 림프종의 TNM 분류법에 따라 체표면 80% 이상 홍피증이 확인되어 T4, 림프절 생검 결과 N3, 내부 장기 침범은 없어 M0로 확인되었다. 이상의 검사 소견으로 Sézary 증후군 T4N3M0 (stage IVa), 이에 의한 이차성 과호산구증으로 최종 진단하였다.⁹ 혈액종양내과로 전과하여 메토트렉세이트 15 mg 주 1회 씩 6주간 투여하였으나 호산구 수의 호전 보이지 않아 CVP (cyclophosphamide, vincristine, prednisone) 복합 화학요법을 3주 간격으로 시행하였다. 10회의 항암 요법 후 호산구 수와 증상의 호전을 보였고 항암 11차까지 시행하였으나 폐렴으로 인한 합병증으로 항암 요법 시행 7개월, 첫 피부 증상 발현 후 14개월만에 사망하였다(Fig. 5). 이 증례 보고는 논문 작성 중에 환자가 사망하여 환자의 보호자로부터 출간을 위한 동의서를 받았다.

고 찰

피부 T세포 림프종은 피부 침습적인 T세포 비호치킨 림프종의

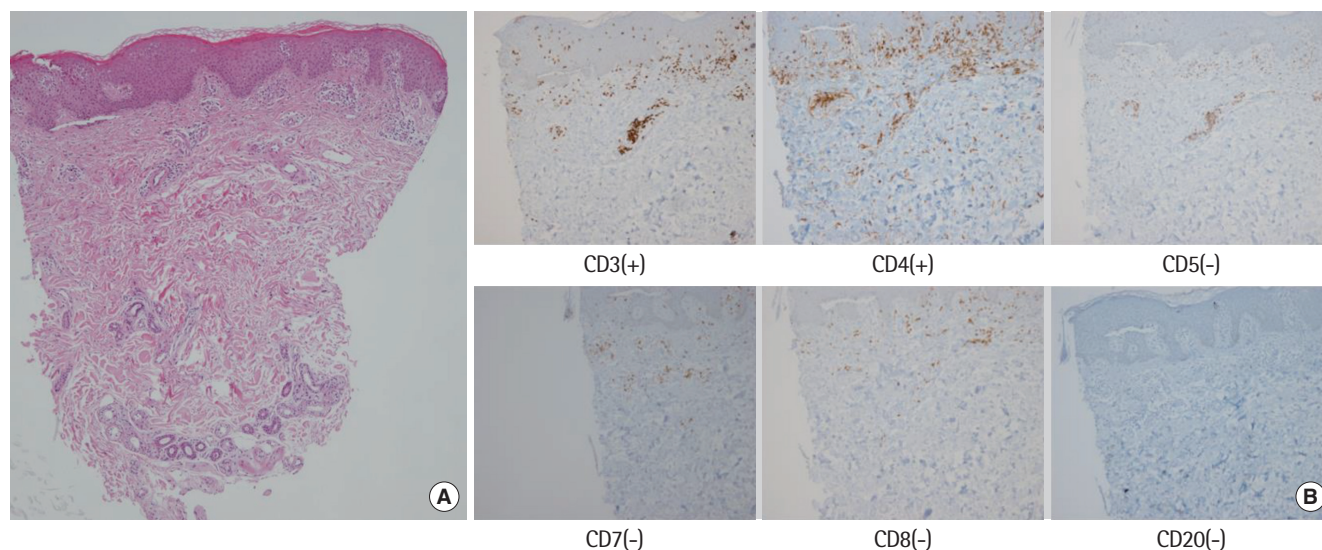


Fig. 4. (A) Skin punch biopsy shows lymphocytic exocytosis, hyperkeratosis, parakeratosis, and superficial perivascular lymphocytic infiltration. Eosinophilic infiltration was not significantly increased. (H&E, $\times 40$) (B) Immunohistochemistry staining for lymphocytes shows CD3+/CD4+/CD5-/CD7-/CD8-/CD20- which are compatible with Sézary syndrome.

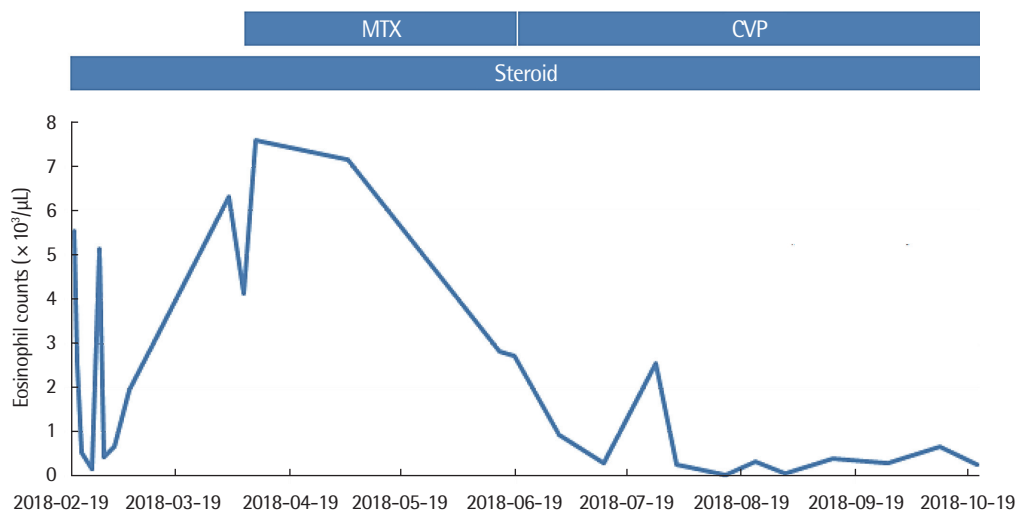


Fig. 5. Progress of peripheral blood eosinophil count. MTX, methotrexate; CVP, cyclophosphamide, vincristine, prednisone.

아형으로 균상 식육종(mycosis fungoides)과 Sézary 증후군으로 구분된다. 균상 식육종은 피부에 일차적으로 병변이 나타나는 T세포 비호치킨 림프종이다. Sézary 증후군은 피부 T세포 림프종의 백혈병 형태이며 전신의 홍피증에 더불어 다발성 림프절종대, 말초혈액 침범을 보인다.¹⁰ 감별하여야 할 피부질환으로 만성습진피부염(chronic eczematous dermatitis), 아토피성피부염(atopic dermatitis), 접촉피부염(contact dermatitis), 화폐상 습진(nummular eczema), 백반증, 어루러기, 유육종증, 만성태선양 비강진(pityriasis lichenoides chronica) 등이 있으며 확진을 위해서는 조직학적 진단이 중요하다.¹⁰

ISCL/EORTC의 혈액학적 진단 기준에 따르면, (1) 말초혈액에서 Sézary 세포가 $1,000 \text{ cells}/\text{mm}^3$ 이상; (2) 유세포분석 결과 CD4/CD8비가 10 이상; (3) 유세포분석에서 범 T세포 표지자(CD2, CD3, CD4, CD5)의 이상 발현이 있는 경우 중 한 개 이상 만족할 경우 Sézary 증후군으로 진단한다.⁹ 이 증례의 환자는 전신의 홍피증, 림프절종대를 보였으며, 말초혈액에서 대뇌형 핵을 가진 림프구가 $1,000 \text{ cells}/\text{mm}^3$ 이상 확인되었으며 유세포분석 결과 CD4/CD8비가 23.25로 10 이상이고 CD2, CD3, CD4, CD5에서 이상 발현이 확인되어 Sézary 증후군으로 진단할 수 있었다.

과호산구증은 원인에 따라 (1) 원인을 찾을 수 없고, 가족적으로

발생하는 유전성(가족성) 과호산구증(hereditary or familial hyper-eosinophilia, HE_{FA}), (2) 종양이나 다른 염증반응에 의해 발생하는 이차성(반응성) 과호산구증(secondary or reactive HE, HE_R), (3) 호산구성 백혈병과 같이 클론성 호산구증가를 보이는 일차성(종양성) 과호산구증(neoplastic HE, HE_N), (4) 앞의 세가지 군에 분류되지 않는 과호산구증(undetermined significance HE, HE_{US})로 분류한다.⁵ 과호산구증에서 호산구의 조직 침범으로 장기 손상 또는 기능 이상을 보이는 경우 과호산구증후군(hypereosinophilic syndrome)이라고 한다. 악성 종양과 동반된 이차성 과호산구증의 발생 기전은 몇 가지로 알려져 있는데, 종양 세포 괴사에 의한 호산구 주성 반응과 종양 세포의 골수 침범에 의한 호산구 생성 촉진 및 종양 자체에서 interleukin (IL)-3, IL-5, granulocyte-macrophage colony-stimulating factor 등을 분비하는 것 등이다.¹¹ IL-5는 골수에서 유도만능줄기세포(pluripotent stem cells)가 호산구로 선택적 분화하도록 유도하며 분화한 호산구의 말초혈액으로의 이동을 유발한다.^{12,13} Sézary 증후군의 발병 원인인 Sézary 세포는 전형적으로 악성 CD4+ 보조 T세포(CD4+ helper T cell)이다. 피부 T세포 림프종에서 IL-5는 악성 클론성 Th2 (T helper type 2) 세포가 생성하는 것으로, 피부 T세포 림프종에서 동반된 과호산구증은 IL-5의 과생성과 종양 부담(tumor burden)과 관계가 있는 것으로 생각한다.⁴ 따라서, 이 증례는 피부 T세포 림프종에 의한 호산구증가를 보여 이차성 과호산구증으로 분류할 수 있겠다.

지금까지 과호산구증을 동반한 Sézary 증후군의 국내 보고는 없었으며, 국외에는 드물게 보고되었다.⁶⁻⁸ Borish 등⁶은 전신소양성홍반증, 국소림프절종대 등으로 내원하여 Sézary 증후군으로 진단한 62세 남자 환자를 보고하였다. 말초혈액에서 Sézary cells과 과호산구증(1,547/ μ L)이 확인되었다. 더욱이 저자들은 혈청 총IgE 항체 증가(11,900 IU/mL)와 환자의 말초 혈액 단핵세포(peripheral blood mononuclear cell)에서 IL-4, IL-5 mRNA가 과발현됨을 증명하여, Sézary 증후군의 호산구증가가 Sézary cells이 분비하는 사이토카인에 의한 이차성으로 유발된다고 주장하였다.⁶ Davarifar 등⁷은 소양성홍반증과 림프절종대를 동반한 75세 남자 환자를 보고하였다. 말초혈액검사에서 Sézary cells과 호산구증가가 확인되었고, 피부 생검과 림프절 생검을 통해 Sézary 증후군으로 진단하였으며 다발성장기부전과 호흡부전으로 사망하였다. 부검에서 호산구의 조직 침윤에 의한 장기손상이 확인되어, Sézary 증후군으로 인한 호산구증가가 장기 손상을 유발할 수 있음을 증명하였다.⁷ 이 증례에서는 호산구의 조직 침윤을 증명하지 못하여, Sézary 증후군에 이차적으로 발생한 과호산구증으로 진단할 수 있었다.

이차성 과호산구증은 기저질환을 치료하는 것이 가장 중요하다. 하지만 이차성 과호산구증후군으로 진행하거나 치료에 반응하지 않는 경우에는 호산구 수를 감소시키기 위해 전신 스테로이드를 사용할 수 있다.¹⁴ 스테로이드의 장기적인 사용에 따른 부작용과 감

량/중단 후 과호산구증의 재발과 악화가 가능하여 hydroxyurea 또는 인터페론- α 를 추가하거나 병용하여 사용하기도 한다.¹⁴ 최근 연구되고 있는 항 IL-5 항체, 항 CD52 항체(alemtuzumab) 등은 호산구 수 감소, 임상 증상의 호전 및 스테로이드 감량 효과를 나타내어 향후 과호산구증후군의 새로운 치료제가 될 것으로 기대하고 있다.¹⁴

Sézary 증후군의 1차 치료로 체외광분반술(extracorporeal photopheresis)을 시도하며, 효과적이지 않을 시 prednisone, 인터페론- α (interferon- α), bexarotene, histone deacetylase inhibitor의 병합요법을 고려할 수 있다.¹⁵ 2차 치료로 항암화학요법, 조혈모세포이식을 시도할 수 있다.¹⁵ 최근 진행된 피부 T세포 림프종에서 항 CD52 항체인 alemtuzumab를 투여하였을 때 임상적으로 유의한 결과를 보였다.¹⁶ 이와 같이 Sézary 증후군의 치료에 다양한 치료법들이 시도되고 있지만 아직까지 치료효과가 만족스럽지 못하고 생존율에는 영향을 미치지 못하는 것으로 알려져 있다.¹⁵ 피부 T세포 림프종의 사이토카인에 대한 이해와 과호산구증의 억제 그리고 이를 활용한 약제의 임상적 효과가 누적된다면 더 나은 예후와 생존율을 보일 것으로 기대한다.

피부 T세포 림프종의 예후는 질병의 병기, 피부병변의 심한 정도, 그리고 말초혈액, 림프절, 피부 외 장기침범 여부와 관계가 있으며, 그 중에서도 과호산구증의 동반은 나쁜 예후를 시사한다.¹⁷ 호산구 과립에서 분비되는 major basic protein, eosinophil-derived neurotoxin, eosinophil peroxidase과 같은 독성 염증매개체들이 광범위한 조직 손상을 일으킬 수 있기 때문이다.⁴

저자들은 ISCL/EORTC 진단 기준에 부합하는 전형적인 Sézary 증후군에서 부종양증후군으로 과호산구증이 동반된 증례를 체험하였기에 문헌고찰과 함께 보고하는 바이다.

REFERENCES

1. Sézary A, Bouvrain Y. Erythrodermic avec presence de cellules monstres dans le derme et dans le sang circulant. Bull Soc Fr Dermatol Syph 1938; 45:256-60. (French)
2. Taswell HF, Winkelmann RK. Sézary syndrome-a malignant reticulemic erythroderma. JAMA 1961;117:465-72.
3. Weinstock MA, Horm JW. Population-based estimate of survival and determinants of prognosis in patients with mycosis fungoides. Cancer 1988; 62:1658-61.
4. Rothenberg ME, Klion AD, Roufosse FE, Kahn JE, Weller PF, Simon HU, et al. Eosinophilia. N Engl J Med 1998;338:1592-600.
5. Valent P, Klion AD, Horny HP, Roufosse F, Gotlib J, Weller PF, et al. Contemporary consensus proposal on criteria and classification of eosinophilic disorders and related syndromes. J Allergy Clin Immunol 2012;130: 607-12.
6. Borish L, Dishuck J, Cox L, Mascali JJ, Williams J, Rosenwasser LJ. Sézary syndrome with elevated serum IgE and hypereosinophilia: role of dys-regulated cytokine production. J Allergy Clin Immunol 1993;92:123-31.
7. Davarifar A, Julian R, Vipul P, Yilmaz E, Verma A. Profound hypereosin-

- ophilia secondary to sezary syndrome *Blood* 2015;126:5053.
8. Carter JB, Barnes JA, Niell BL, Nardi V. Case: a 53-year-old woman with erythroderma, pruritus, and lymphadenopathy. *N Engl J Med* 2013;369:559-69.
9. Vonderhein EC, Bernengo MG, Burger G. ISCL update on erythrodermic cutaneous T-cell lymphoma: report of the International Society for Cutaneous Lymphomas. *J Am Acad Dermatol* 2002;46:95-106.
10. Hoppe RT, Wood GS, Abel EA. Mycosis fungoides and the Sézary syndrome: pathology, staging, and treatment. *Curr Probl Cancer* 1990;14:293-371.
11. Todenhofer T, Wirths S, von Weyhern CH, Heckl S, Horger M, Hennenlotter J, et al. Severe paraneoplastic hypereosinophilia in metastatic renal cell carcinoma. *BMC Urol* 2012;12:7.
12. Sanderson CJ. Interleukin-5, eosinophils, and disease. *Blood* 1992;79:3101-9.
13. Collins PD, Marleau S, Griffiths-Johnson DA, Jose PJ, Williams TJ. Cooperation between interleukin-5 and the chemokine eotaxin to induce eosinophil accumulation in vivo. *J Exp Med* 1995;182:1169-74.
14. Park CS, Lee SP. Recent advances in the classification and management of hypereosinophilia. *Allergy Asthma Respir Dis* 2015;3:387-95.
15. Whittaker S, Hoppe R, Prince HM. How I treat mycosis fungoides and Sézary syndrome. *Blood* 2016;127:3142-53.
16. Lundin J, Hagberg H, Repp R, Ståhl EC, Fredén S, Juliusson G, et al. Phase 2 study of alemtuzumab (anti-CD52 monoclonal antibody) in patients with advanced mycosis fungoides/Sézary syndrome. *Blood* 2003;101:4267-72.
17. Sausville EA, Eddy JL, Makuch RW, Fischmann AB, Schechter GP, Matthews M, et al. Histopathologic staging at initial diagnosis of mycosis fungoides and the Sézary syndrome: definition of three distinctive prognostic groups. *Ann Intern Med* 1988;109:372-82.