



익구개와에 발생한 Rosai-Dorfman 병 1예

박희준 · 신승헌 · 예미경

대구가톨릭대학교 의과대학 이비인후과학교실

A Case of Rosai-Dorfman Disease in the Pterygopalatine Fossa

Hee-Jun Park, Seung-Heon Shin, Mi-Kyung Ye

Department of Otolaryngology-Head and Neck Surgery, School of Medicine, Daegu Catholic University, Daegu, Korea

ABSTRACT

Rosai-Dorfman disease (RDD) or sinus histiocytosis with massive lymphadenopathy is a rare idiopathic disease and usually associated with benign proliferation of hematopoietic and fibrous tissue. RDD commonly manifests in young patients as massive, painless, bilateral cervical lymphadenopathy. An extranodal form of RDD may develop in one third of patients, but there have been no case reports where the disease has occurred in pterygopalatine fossa. We experienced a case of extranodal RDD without lymphadenopathy occurring in pterygopalatine fossa in a 54-year-old woman who presented with palatal pain.

KEY WORDS: Histiocytosis, sinus; Radiotherapy; Pterygopalatine fossa.

서론

Rosai-Dorfman병(Rosai-Dorfman disease, RDD)은 1969년 Rosai와 Dorfman이 sinus histiocytosis with massive lymphadenopathy라는 병명으로 처음 보고하였으며, 원인 미상의 조직구 증식 질환이다.¹⁾ 우리 몸 어느 곳에 서든 발생할 수 있으나 주로 경부에서 발생하며, 무통성의 양측성 경부 림프절 종대가 가장 흔한 증상이다. 어린이나 젊은 성인에서 주로 발생하며 남성에서 더 많다.²⁾ 전체 환자의 약 30%~40%에서 림프절 외 침범을 보이는데 그중 두경부 영역이 2/3를 차지한다. 두경부의 주된 침범 부위는 비강과 부비동이나, 침샘, 구강, 편도, 후두, 기관, 안와 등에서도 발생한다.³⁾

림프절 외 RDD에 대한 증례는 현재까지 전 세계적으로 45예만이 보고되어 있는 드문 질환이며,⁴⁾ 국내의 경우 이비인후과 영역에서는 후두, 침샘, 비강 및 비인두에 발생한 3예만이 보고되어 있다.⁵⁾ 익구개와(ptyerygopalatine fossa, PPF)에 발생한 RDD는 국내외를 통틀어 보고된 바 없다.

저자들은 구개 통증으로 내원한 중년 여성에서 경부 림프절 종대의 동반 없이 PPF에서 발생한 RDD를 경험하였기에 문헌 고찰과 함께 보고하고자 한다.

증례

54세 여자 환자로 수개월간의 우측 구개 통증을 주소로 치과 진료를 지속적으로 받았으나 증상의 호전이 없어 본원 외

Received: May 31, 2023 / Revised: June 29, 2023 / Accepted: August 7, 2023

Corresponding author: Mi-Kyung Ye, Department of Otolaryngology-Head and Neck Surgery, School of Medicine, Daegu Catholic University, Daegu 42472, Korea

Tel: +82-53-650-4525, Fax: +82-53-650-4533, E-mail: miky@cu.ac.kr

Copyright © 2023. The Busan, Ulsan, Gyeongnam Branch of Korean Society of Otolaryngology-Head and Neck Surgery.

This is an Open Access article distributed under the terms of the Creative Commons Attribution Non-Commercial License (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc/4.0/>) which permits unrestricted non-commercial use, distribution, and reproduction in any medium, provided the original work is properly cited.

래로 내원하였다. 과거력과 가족력상 특이사항은 없었다. 비내시경 검사에서 비강 내 종물은 관찰되지 않았고, 농성 비루나 점막의 종창도 없었다. 통증을 호소하는 우측 구개 부위의 시진과 촉진에서 종창이나 색깔 변화, 종물 등 특이 소견은 관찰되지 않았다. 부비동 컴퓨터단층촬영(computed tomography, CT)상 우측 PPF에 경계가 불분명하고 상악동 후벽과 측두하와(infratemporal fossa)까지 침범하며, 주변 골조직의 파괴가 동반된 종물이 관찰되었다(Fig. 1A, B). 자기 공명영상(magnetic resonance imaging, MRI)을 촬영하였으며 T1 강조영상에서는 동등한 신호강도, T2 강조영상에서는 높은 신호강도를 보이면서 조영 증강이 되는 약 3.5 cm의 병변이 PPF를 채우고 상악동 후벽과 교근(masseter muscle)을 침범하며, 상악 신경을 감싸고 있는 모습이 관찰되었다(Fig. 1C, D). 경부 CT에서 경부 림프절 비대는 관찰되지 않았다.

환자 질병 범위 파악을 위해 양전자방출단층촬영(positron emission tomography-computed tomography, PET-CT)을 시행하였으며 우측 익구개와, 측두하와, 상악동 후벽, 교근 부위까지 고대사성 병변이 확인되었으며, 그 외 부위

서는 고대사성 병변이 없었다(Fig. 1E). 악성 종양의 가능성이 높다고 생각하고 진단을 위하여 전신마취하에 비내시경을 이용하여 조직 생검을 실시하였다. 영상 결과를 참고하여, 가장 접근이 쉽다고 판단된 하비도의 후단 부위에 절개를 가한 후 얇아진 골조직을 제거하여 병변에 접근하였다. 종물의 여러 부위를 가능한 한 깊게 채취하여 동결절편 검사 및 영구조직 검사를 의뢰하였다. 동결절편 검사에서는 비전형적 세포가 관찰되나 악성 종양이라는 판단이 어려웠고, 영구 조직 절편의 미세 현미경 소견상 다수의 풍부한 세포질을 가지는 조직구 증식과 함께 염증세포의 침윤이 관찰되었으며(Fig. 2A, B), 면역조직화학검사에서는 CD68, S-100 염색에서 양성반응을 보였고(Fig. 2C, D), pan-cytokeratin, glial fibrillary acidic protein(GFAP), CD3, CD20, CD1a, IgG4, Periodic acid Schiff(PAS), Grocott's methenamine silver(GMS)에서는 음성반응을 보였다. 미세 현미경 소견과 면역조직화학검사를 종합하여 RDD로 최종 진단되었다.

환자는 이후 혈액종양내과로 의뢰되어 prednisolone 30 mg을 1주간 투여하였으나 구개 통증을 호전이 없어 40 mg으로 증량하여 3주간 투여하였다. 경구용 스테로이드 투여에도

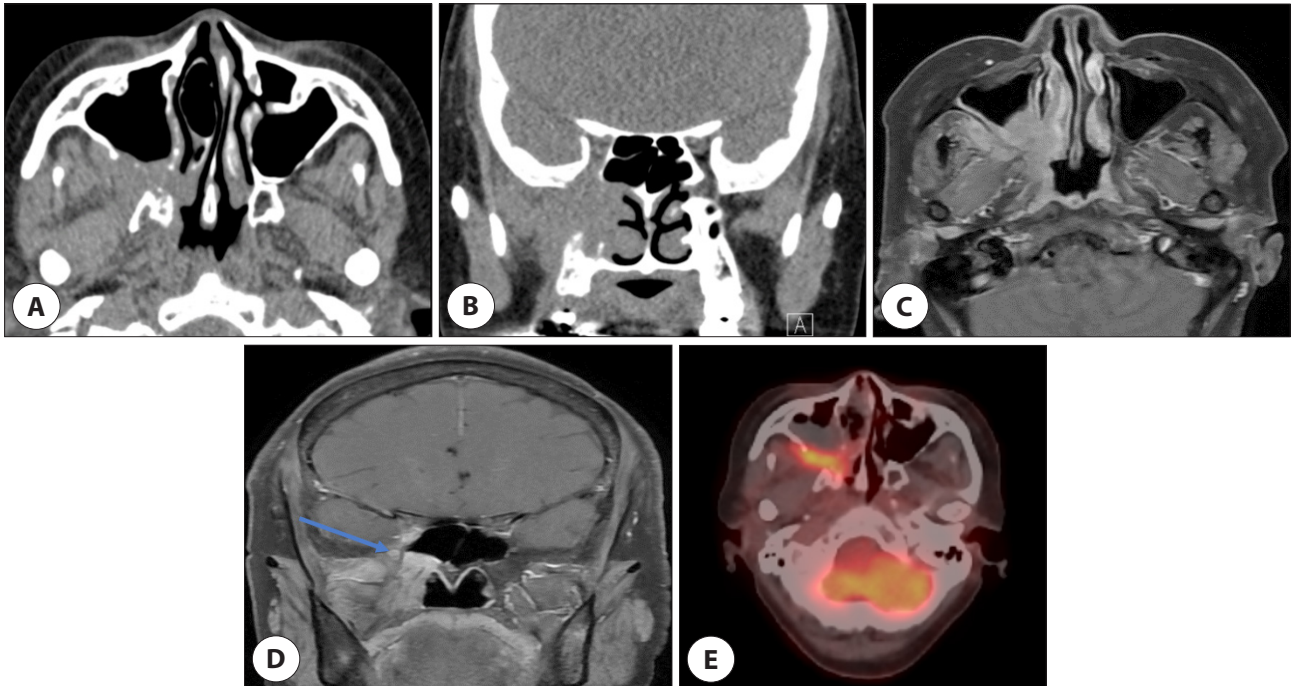


Fig. 1. Pre-treatment PNS CT, MRI and PET-CT. Axial (A) and coronal (B) views of PNS CT showed ill-defined infiltrating lesion involving right pterygopalatine fossa with invasion into posterior wall of maxillary sinus and posterior nasal cavity. Axial T1-weighted (C) PNS MRI also showed 3.5 cm sized homogeneously enhancing mass lesion in right pterygopalatine fossa with bone destruction. Coronal T1-weighted (D) image showed a suspicious finding of perineural invasion because the lesion was surrounding the maxillary nerve (arrow). PET-CT (E) image showed hypermetabolic lesion in right pterygopalatine fossa, posterior wall of maxillary sinus, and masseter space. PNS CT: paranasal sinus computed tomography, MRI: magnetic resonance imaging, PET-CT: positron emission tomography-computed tomography.

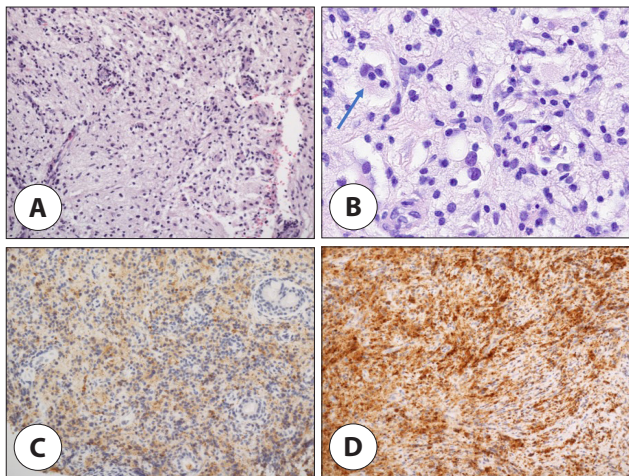


Fig. 2. Histopathologic findings. (A) Microscopic examination of the lesion demonstrated accumulation of large histiocytes with abundant eosinophilic cytoplasm and irregular infiltration of lymphocytes. Hematoxylin and eosin ($\times 200$). (B) Diffuse infiltration of lymphophagocytic histiocytes accompanied by variable inflammatory cells (emperipolesis) (arrow). Hematoxylin and eosin ($\times 400$). The histiocytes were immunopositive for CD68 (C) and S-100 (D). Immunohistochemistry ($\times 200$).

통증이 지속되고 CT상 종물의 크기가 줄어들지 않아 병변 부위를 중심으로 방사선치료를 시행하였으며, 총 40 Gy를 20회에 나눠서 조사하였다. 치료 19개월 후 시행한 컴퓨터단층촬영 영상전상 PPF의 병변은 완전히 사라지는 않았지만, 크기가 많이 감소하였고 상악동과 측두하와로의 침범 소견도 호전되었다(Fig. 3). 구개 통증을 포함한 특이 증상은 없으며, 정기적인 추적 관찰 중이다.

고찰

RDD는 87.3%의 환자에서 경부 림프절 비대를 동반하며, 주로 통증이 없고 양측성으로 발생한다. 경부 외에도 겨드랑이, 서혜부, 종격동의 림프절 비대 증상이 나타날 수 있으며,



Fig. 3. Post-treatment PNS CT. Post-treatment axial (A) and coronal (B) views of PNS CT showed interval decrease in the extent of the lesion in the right pterygopalatine fossa. PNS CT: paranasal sinus computed tomography.

피부, 비강, 부비동, 후두, 안구, 침샘, 중추신경계, 심장 등 림프절 외 장기에서도 발생할 수 있다.⁶⁾ 환자의 80% 이상이 20세 미만이며, 남성이 여성에 비해 유병률이 높은 것으로 알려져 있다.⁷⁾

RDD는 발생하는 부위 및 크기에 따라 임상 증상이 다양하게 나타나게 되며 비강에 발생할 경우 비폐색, 비루, 비출혈, 안장코, 통증 등의 증상이, 후두에 발생한 경우에는 목소리 변성, 호흡곤란 등이 발생하게 된다. 본 증례는 RDD가 우측 PPF에 발생한 경우로 뼈로 둘러싸인 좁고 깊은 공간이다 보니 비강이나 구강으로 병변이 관찰되지 않았고, 원형구멍(foramen rotundum)으로 진행하여 삼차신경 중 상악신경(maxillary nerve)을 침범하여서, 우측 구개의 통증이 유일한 증상이었다. 수개월간 통증만 있고 종물이 만져지거나 염증 소견이 없어서 치아질환을 의심하여 치과 진료만 여러 번 받아오다가 본과로 의뢰된 경우였다.

RDD의 영상학적 소견으로는 CT에서 조영 증강되는 모습을 보이고, MRI의 T1-강조영상에서 주변 근육과 비교하여 같은 신호강도, T2-강조영상에서는 다양한 신호강도를 보이며 조영제에 균질하게 조영 증강되는 모습을 보이게 된다.^{5,8)} PET-CT는 CT, MRI에서 발견하지 못한 질병의 범위 확인이나 치료 반응의 평가에 이용할 수 있다. 하지만 이러한 영상소견만으로 RDD를 진단하기는 어려우며 조직병리학적 검사가 진단에 필수적이다.

미세 현미경 소견상 원형 혹은 타원형의 저색소성의 핵과 호산구성 세포질을 가진 크기가 큰 조직구와 함께 변연 부위에 탐식된 림프구들(emperipolesis)이 관찰된다.⁹⁾ 하지만 세포의 조직학적 모양만으로는 확진이 어렵고, 면역조직화학염색에 특이적으로 양성을 나타낼 경우 RDD로 진단할 수 있다. 면역조직화학염색 검사에서 단핵구와 대식세포에 특이적인 CD68, CD163, OCT2에서 양성 소견을 보이며 이외에도 S100, cyclin D1, BCL1에서도 양성소견을 보인다. 반대로 같은 종류의 조직구성 종양인 Langerhans 세포 조직구증에서 양성인 CD1a, langerin에서는 음성소견을 보인다.⁹⁾ 본 증례의 경우 CD68, S100, Cyclin D1에서 양성, CD1a에서는 음성반응을 보였다(Fig. 2C, D). Langerhans 세포 조직구증, 감염성 및 림프구증식성 질환, 다양한 악성 종양과의 감별이 중요하다.

치료는 증상의 발현 유무, 병변의 위치와 범위에 따라 결정하게 된다. 보고에 따라 차이가 있으나 약 20%~50%의 환자는 자연 관해를 보이므로,¹⁰⁾ 증상이 없는 경우 특별한 치료 없이 경과 관찰을 하면서 자연 관해를 기대해 볼 수 있다. 임

상 증상이 있는 경우 절제 가능할 때는 수술적 절제가 추천된다. 병변이 광범위하거나, 절제가 불가능한 부위, 다발성인 경우에는 전신 치료나 고식적 방사선 치료를 시행한다.¹¹⁾ RDD의 전신 요법은 차세대 염기서열분석을 통해 MAP(mitogen-activated protein) kinase pathway 변이를 확인하여, 변이가 확인된 경우 cobimetinib 혹은 trametinib을 사용하며, 이외 변이와 상관없이 prednisone, cladribine, cytarabine, methotrexate를 사용할 수 있다.^{12,13)} 임상 양상이 생명에 위협을 줄 만큼 심각한 경우가 아닐 경우에는 스테로이드의 저용량 장기요법이 도움이 될 수 있으나 약물 치료의 적정 기간은 아직 명확하게 확립되어 있지 않다. 스테로이드 치료에 효과가 없는 경우 방사선 치료로 관해를 유도할 수 있다. Komp 등은 418명의 RDD 증례를 분석하였는데, 이 중 34명에서 방사선 치료를 받았고, 방사선 용량은 18명에서만 보고되어 있었다.¹⁴⁾ 용량에 따른 치료성적을 살펴보면 중등도의 악성림프종에 사용하는 용량인 30-49 Gy로 치료한 5명 중 완전관해 1명, 부분관해 1명, 무반응이 3명이었다. 50 Gy 이상 용량으로 치료한 2명 중 1명은 부분관해, 1명은 무반응이었으며, 30 Gy 이하 용량으로 치료한 11명 중 3명은 부분관해, 8명은 무반응이었다. 이와 같이 RDD 증례 자체가 적고 방사선 치료를 받은 환자는 그중에서도 소수이며, 용량에 대한 언급이 없는 보고가 많다 보니 적정 방사선 용량에 대해서는 아직 명확히 밝혀져 있지 않는 실정이다. 그러나 방사선 치료 단독 혹은 수술 후 방사선 치료로 RDD의 재발을 막거나 늦출 수 있었던 증례들을 확인할 수 있으며, 본 증례에서도 총 40 Gy를 20회에 나눠서 조사하였고, 스테로이드 치료에 반응이 없었던 RDD가 부분관해되었다.

치료 후 3-6개월 단위로 CT, MRI, PET-CT 등을 이용하여 재발과 악화 여부를 추적 관찰하고, 초기 병변의 범위와 심한 정도에 따라 종료 시점을 결정하는 것이 권장된다.¹¹⁾ 동반된 면역학적 이상이 있을 때, 어린 나이, 신장과 간의 림프절의 침범이 있을 때, 두개 내 등 수술적 절제가 어려운 곳에 발생했을 때 예후가 좋지 않다.⁶⁾

본 증례는 PPF에 발생하여 상악동, 교근 및 측두하와로의 침범이 관찰되었고, 수술적으로 완전 절제가 어려운 경우로 경구용 스테로이드 치료를 시작하였으나 반응이 좋지 않았다. 경부 림프절 비대나 다른 장기의 침범은 없어 전신요법보다는 병변 부위에 국한하여 고식적 방사선 치료를 시행하였다. 치료 후 19개월간의 추적 관찰에서 병변이 완전히 없어지지 않았지만 크기가 줄었고 통증은 더 이상 호소하지 않는 상태이며, 향후 재발 여부를 계속 관찰 예정이다.

RDD는 국내외에 보고가 많지 않은 드문 질환이며 PPF에 발생한 증례는 보고된 바 없고, 조직구성 종양의 일종인 Langerhans 세포 조직구증이 PPF에 발생한 1예만이 보고되어 있을 뿐이다.¹⁵⁾ 자연 관해가 되는 경우도 많다고 보고되고 있지만 본 증례의 경우처럼 신경과 혈관이 몰려 있는 좁은 공간에 생긴 경우 적극적인 치료가 필요하다.

RDD의 치료는 증상의 정도 및 병변의 위치와 범위에 따라 결정하게 되며, 본 증례는 고식적 방사선 치료를 통해 호전된 사례로서 참고할 수 있을 것으로 생각한다.

Acknowledgements

Not applicable.

Funding Information

Not applicable.

Conflicts of Interest

No potential conflict of interest relevant to this article was reported.

ORCID

Hee-Jun Park, <https://orcid.org/0000-0002-3359-6619>

Seung-Heon Shin, <https://orcid.org/0000-0002-9118-0590>

Mi-Kyung Ye, <https://orcid.org/0000-0003-3732-9670>

Author Contribution

Conceptualization: Ye MK.

Data curation: Park HJ.

Formal analysis: Ye MK.

Methodology: Shin SH.

Software: Shin SH.

Validation: Park HJ.

Investigation: Park HJ.

Writing - original draft: Park HJ, Ye MK.

Writing - review & editing: Park HJ, Shin SH, Ye MK.

Ethics Approval

Research was conducted according to all ethical standards, and written informed consent was obtained from all patients. This study was approved by the Institutional Review Board (IRB-CR-23-081) of the Daegu Catholic

University Medical Center.

References

1. Rosai J. Sinus histiocytosis with massive lymphadenopathy. A newly recognized benign clinicopathological entity. *Arch Pathol* 1969;87:63-70.
2. McAlister WH, Herman T, Dehner LP. Sinus histiocytosis with massive lymphadenopathy (Rosai-Dorfman disease). *Pediatr Radiol* 1990;20:425-32.
3. Hwang HJ, Lee EJ, Choi SE, Choi HS. A case report diagnosed with Rosai-Dorfman disease by voice change. *J Korean Soc Laryngol Phoniatr Logop* 2014; 25(1):42-6.
4. Ojha J, Rawal YB, Hornick JL, Magliocca K, Montgomery DR, Foss RD, et al. Extra nodal Rosai-Dorfman disease originating in the nasal and paranasal complex and gnathic bones: a systematic analysis of seven cases and review of literature. *Head Neck Pathol* 2020;14:442-53.
5. Byeon HK, Kim YS, Choi J, Yoon JH. Rosai-Dorfman disease of the nasal cavity and nasopharynx. *Korean J Otorhinolaryngol Head Neck Surg* 2008;51(6):570-3.
6. Zhu F, Zhang J, Xing X, Lang S, Wang D, Zhu R, et al. Rosai-Dorfman disease: a retrospective analysis of 13 cases. *Am J Med Sci* 2013;345(3):200-10.
7. Veinot JP, Eidus L, Jabi M. Soft tissue Rosai Dorfman disease mimicking inflammatory pseudotumor: a diagnostic pitfall. *Pathology* 1998;30(1):14-6.
8. Raslan OA, Schellingerhout D, Fuller GN, Ketonen LM. Rosai-Dorfman disease in neuroradiology: imaging findings in a series of 10 patients. *Am J Roentgenol* 2011;196(2):W187-93.
9. Ravindran A, Goyal G, Go RS, Rech KL. Rosai-Dorfman disease displays a unique monocyte-macrophage phenotype characterized by expression of OCT2. *Am J Surg Pathol* 2021;45(1):35-44.
10. Lima FB, Barcelos PSV, Constância APN, Nogueira CD, Melo-Filho AA. Rosai-Dorfman disease with spontaneous resolution: case report of a child. *Rev Bras Hematol Hemoter* 2011;33(4):312-4.
11. Go RS, Jacobsen E, Baiocchi R, Buhtoiarov I, Butler EB, Campbell PK, et al. Histiocytic neoplasms, version 2.2021, NCCN clinical practice guidelines in oncology. *J Natl Compr Canc Netw* 2021;19(11):1277-303.
12. Goyal G, Ravindran A, Young JR, Shah MV, Bennani NN, Patnaik MM, et al. Clinicopathological features, treatment approaches, and outcomes in Rosai-Dorfman disease. *Haematologica* 2020;105(2):348-57.
13. Nasser E, Belisle A, Funaro D. Rosai-Dorfman disease treated with methotrexate and low-dose prednisone: case report and review of the literature. *J Cutan Med Surg* 2012;16(4):281-5.
14. Komp DM. The treatment of sinus histiocytosis with massive lymphadenopathy (Rosai-Dorfman disease). *Semin Diagn Pathol* 1990;7(1):83-6.
15. Guntinas-Lichius O, Klusmann J, Wagner M, Michel O. Treatment refractory unilateral headache. Single focus Langerhans cell histiocytosis (eosinophilic granuloma) of the pterygopalatine fossa. *HNO* 1999;47(7): 652-3.