

## 가성림프종으로 오인된 식도의 원발성 림프종 1예

한양대학교 및 고신대학교\* 의과대학 병리학교실

정숙금\* · 고영혜 · 박찬금 · 이종달

### A Case of Malignant Lymphoma Misdiagnosed as Focal Lymphoid Hyperplasia in the Esophagus

Sook Keum Chung, M.D.\* , Young Heyh Ko, M.D.  
Chan Keum Park, M.D. and Jung Dal Lee, M.D.

Department of Pathology, Hanyang University, College of Medicine and Kosin University\*

Esophageal involvement by malignant lymphoma is extremely rare. A case of follicular lymphoma of the esophagus, misdiagnosed as focal lymphoid hyperplasia(pseudolymphoma) in a 72-year-old man is presented. The esophagogram revealed diffuse narrowing of the lumen in the middle and distal portion without ulceration. The resected esophagus showed mural thickening without any remarkable mucosal change. Microscopically, the esophagus showed scattered follicular lymphoid aggregates in the submucosa, extending into periadventitial fat tissue. Most follicles were devoid of germinal center and consisted of loosely aggregated small cleaved cells without atypia. The surrounding stroma of the submucosa showed dense fibrosis entrapping the infiltrating small lymphocytes in a "indian-file" appearance. There were some reactive follicles with germinal center. In the lamina propria, many plasma cells and a few eosinophils were infiltrated. The gene rearrangement study showed rearranged band for J<sub>k</sub> probe which confirmed monoclonal B-cell nature of infiltrated small lymphoid cells. The small cleaved lymphocytes arranged in follicles were positive for L26 and bcl-2 protein. This case demonstrated the necessity of immunophenotypic and gene rearrangement study in the diagnosis of pseudolymphoma in the digestive tract. (Korean J Pathol 1995; 29: 393-398)

**Key Words:** Malignant lymphoma, Pseudolymphoma, Immunophenotyping, Gene rearrangement, Esophagus

식도의 비상피성암종은 식도 종양의 0.5%를 차지하는 드문 질환이며<sup>1</sup> 이중 림프종식성 질환은 주위 장기에서 발생한 림프종이 침습하거나<sup>2</sup> 위에서의 역행성 진행에 의한 것<sup>3</sup>이 대부분이다.

접 수:1994년 8월 6일, 게재승인:1994년 10월 5일  
주 소:서울시 성동구 행당동 산 17, 우편번호 133-791  
한양대학교 의과대학 병리학교실, 고영혜

식도의 원발성 악성 림프종은 전세계적으로 매우 드물어 10예 미만의 증례가 영문문헌에 보고되어 있으며<sup>4-9</sup> 국소성 림프종식증(focal lymphoid hyperplasia), 일명 가성림프종(pseudolymphoma)도 단 1예만이 보고되어 있다<sup>10</sup>. 저자들은 최근 병리조직학적 소견상 국소성 림프종식증으로 진단되었으나 면역글로부린 유전자 재배열 검사상 악성림프종으로 판명된 식도의 원발성 여포성 림프종 1예를 보고한다.

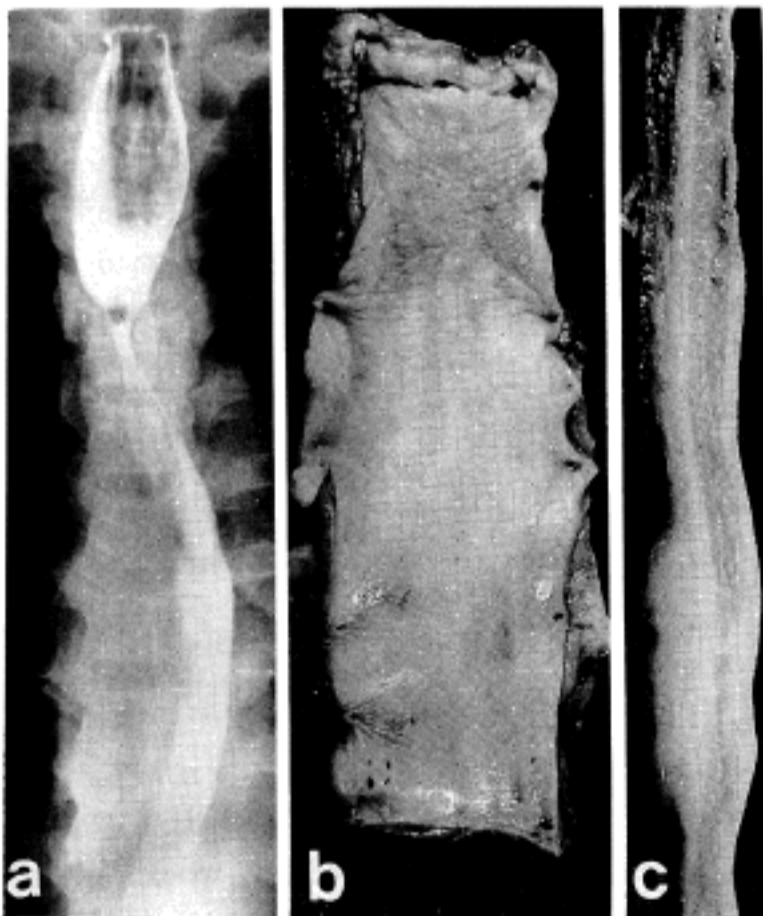
71세 남자환자가 6개월간의 연하곤란을 주소로 내원하였다. 환자는 과거력, 이학적 및 검사소견상 특이사항이 없었다. 식도경 검사상 점막 궤양은 없었고 내강의 협착외에는 특이 소견이 없었다. 식도조영술상 제 4, 5, 6흉추부위에 해당하는 식도의 내경이 좁아져 있었고 흉부전산화 단층 촬영상 중간대 이하의 식도벽이 분명한 종괴의 형성은 없이 두꺼워져 있었다(Fig. 1a). 당시 생검된 식도 점막은 비정형성이 미약한 소림프구들의 침윤을 보여 만성 염증으로 진단되었다. 식도암 의진하에 식도 부분절제술이 시행되었다.

**육안 소견:** 절제된 식도의 길이는 6.5cm, 내강의 원주는 4.2cm이었다. 점막표면은 회고 매끈하며 궤양 또는 미란을 보이지 않았고 뚜렷한 종괴를 형성하는 부위도 없었다. 식도벽은 점막 하층 및 외층이 미만성으로 두꺼워져 있었고 단면은 회백색으로 보였다(Fig. 1b & 1c).

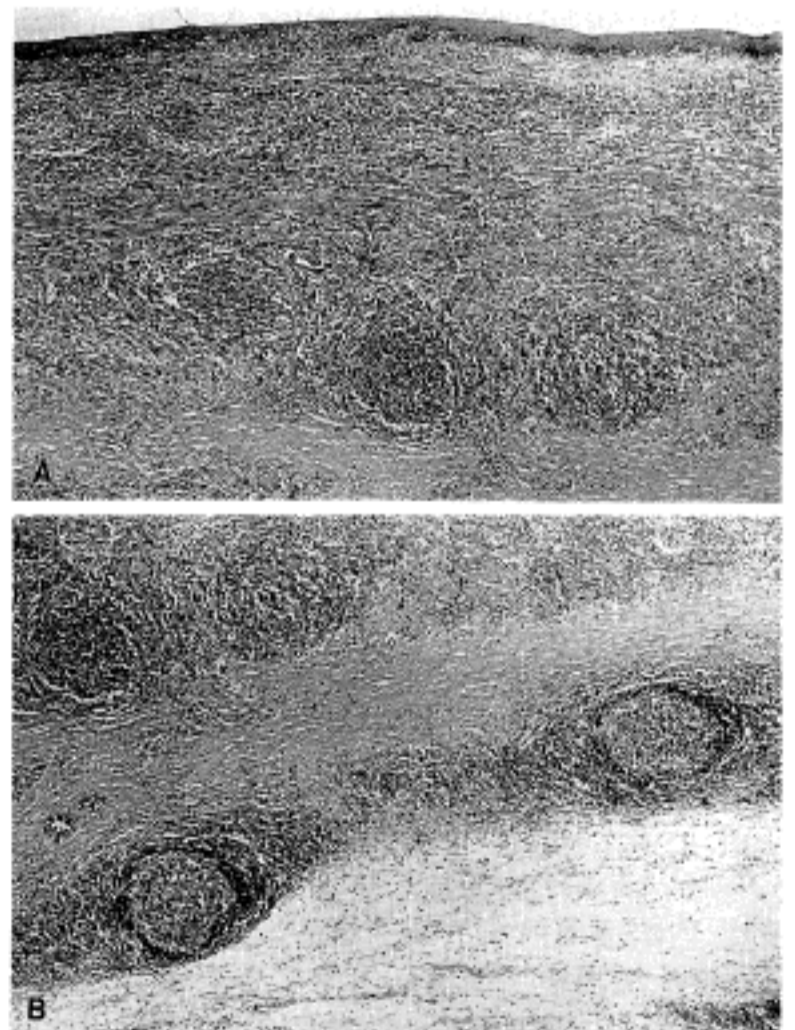
**광학현미경 소견:** 식도의 표면은 중층 편평상피로 잘 피복되어 있었고 점막 하층은 느슨한 결절상으로

배열한 소림프구들의 군집과 그 사이의 심한 간질의 섬유화로 매우 두꺼워져 있었다(Fig. 2a).

대부분의 결절은 중앙에 배중심이 없이 소림프구들이 느슨하게 모인 결절상이었으며 일부에서는 배중심 주위로 외투세포들이 조밀하게 둘러싸여 있는 반응성 여포의 형태를 취하였고 식도 주위 연부조직에서도 이러한 반응성 여포가 관찰되었다(Fig. 2) 소림프구들은 결절사이의 간질에서도 관찰되었고 특히 두꺼운 교원 섬유 사이로 열을 지어 침윤하는 소림프구들이 마치 "indian-file" 모양을 취하였다(Fig. 3a). 소림프구는 대부분이 구열을 보이는 농염된 핵을 가진 소구열림프구(small cleaved lymphocyte)로서 고유층에는 형질세포와 호산구의 침윤을 동반하였다(Fig. 3b). 소림프구들이 편평상피 기저층에 수포성 변화를 일으키며 침윤하는 양상이 관찰되었으나 점막선을 침범하여 림프상피성 병소(lymphoepithelial lesion)를 형성하는 부위는 어느 곳에서도 관찰되지 않았다.



**Fig. 1a.** Esophagogram showing diffuse narrowing of the middle & lower esophagus.  
**Fig. 1b.** The resected esophagus revealed no mucosal change.  
**Fig. 1c.** Cut surface of the esophagus showing fibrous thickening of the wall.



**Fig. 2a.** Marked widening of the submucosa by follicular lymphoid aggregates associated with dense fibrosis of the interfollicular area.  
**Fig. 2b.** Reactive follicles having obvious germinal centers in the adventitia.



Fig. 3a. Dense collagenous fibrosis entrapping lymphoid cells in an Indian-file appearance.

Fig. 3b. Lymphocytes in the follicular area consisted of monotonous population of small cleaved cells.

면역조직화학적 소견: 파라핀 포매 조직에 대하여 통상적인 면역조직화학적 염색을 시행하였다. 느슨한 결절 구조를 취하는 소구열 림프구들은 MB2(Biogenex) 및 L26(CD20, DakoPatts)에 양성 반응을 보였고(Fig. 4a) 결절 주위와 근층 및 외층으로 미만성 침윤을 하는 소림프구들은 MT1(CD43, Biogenex) 및 UCHL1(CD45RO, DakoPatts)에 양성 반응을 보였다(Fig. 4b). 또한, 결절 구조내의 소구열 B-림프구들은 bcl-2 단백(DakoPatts)에 대해서도 강양성 반응을 보인 반면 주위로 침윤하는 소림프구들은 음성이었다.

유전자재배열 검사: 면역글로블린 유전자 및 T세포 수용체에 대한 유전자 재배열 검사를 시행하였다.  $-70^{\circ}\text{C}$ 에 동결된 조직으로부터 통상적인 페놀-클로로폼법으로 DNA를 추출하여 EcoRI와 Hind III로 소화시키고 전기영동한 후 나일론막으로 이동시켰다.

$\text{P}^{32}$  방사선동위원소로 표지된  $\text{J}_\text{H}$ (5.4kb fragment, Oncor),  $\text{J}_\text{K}$ (1.8kb fragment, Oncor),  $\text{C}_\text{T}\beta$ (420bp frag-

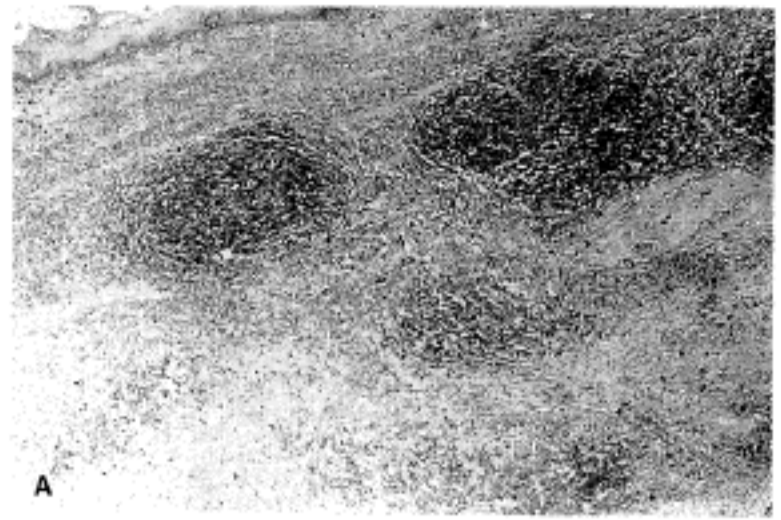


Fig. 4a. Immunostaining for CD20 revealed strong positive staining in most follicular lymphocytes. A few positive lymphocytes were scattered in interfollicular area.

Fig. 4b. Immunostaining for CD45RO showed negative reaction in follicular lymphocytes & strong positive staining in interfollicular lymphocytes.

ment, Oncor) probe로 교잡시킨 후 자가방사기록법에 노출시켰다.  $\text{C}_\text{T}\beta$  probe와  $\text{J}_\text{H}$  probe에 대하여는 germ line band만이 관찰되었으며  $\text{J}_\text{K}$  probe에 대하여는 rearranged band가 관찰되어 B 림프구의 클론성 증식으로 판독되었다(Fig. 5).

식도의 종양은 95%이상이 편평상피암이며 비상피성암종중에서는 섬유육종이 가장 흔하며 림프증식성 병변은 아주 드물다<sup>1</sup>.

본 예는 조직학적으로 비정형성이 미약한 소림프구가 식도 전층을 미만성으로 침윤하면서 결절 구조를 취하고 소수에서 배중심을 보여 악성 림프종보다는 이전에 일명 가성림프종이라 기술된<sup>10</sup> 바 있는 국소 림프증식(Focal lymphoid hyperplasia, 이하 FLH라고 약함)과 매우 유사한 소견을 보였으므로 면역조직화학적 염색이나 분자 생물학적 연구의 뒷받침 없이 악성 림프종이라고 진단하는데 어려움이 있었다.

1978년 Ranchod등<sup>11</sup>은 위장관의 양성 림프증식성

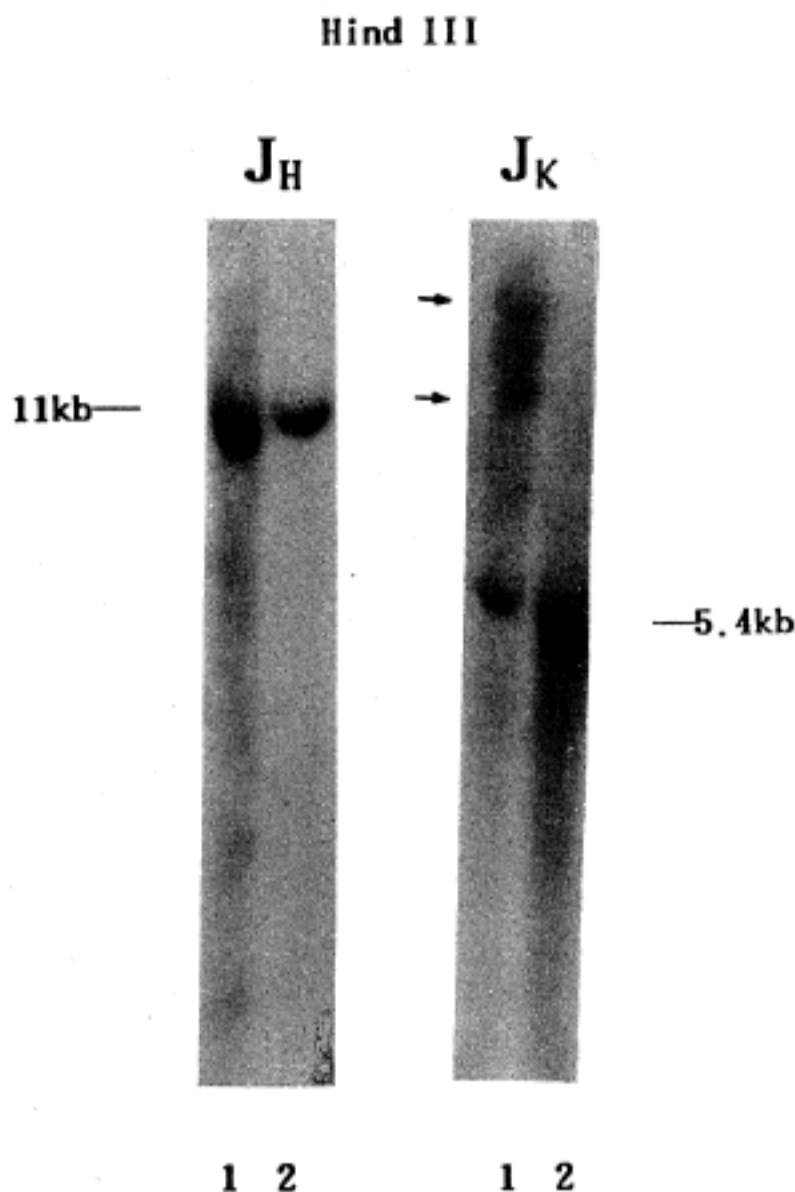


Fig. 5. Southern blot analysis of genomic DNA digested with Hind III. Arrows indicated rearranged bands of immunoglobulin kappa light chain genes. There was no rearranged band for immunoglobulin heavy chain gene(Lane 1: present case Lane 2: control).

병변 26예를 FLH와 결절상 림프증식증(nodular lymphoid hyperplasia)으로 구분하였는데 FLH의 발생부위가 위장 13예, 소장 4예, 직장 3예였고, 식도에서 발생한 FLH는 없었다. 위의 FLH는 내시경 및 방사선학적으로 소화성 궤양의 형태를 보이는 경우와 내시경 및 방사선학적 소견으로 악성종양 특히 상피암이나 악성 림프종과 유사한 경우로 대별할 수 있는데 후자의 경우에는 위점막 주름이 두꺼워지고 궤양은 대개 표재성이거나 동반되지 않는다고 하여 침범된 장기는 다르지만 본 증례와 비교해 보면 후자의 경우와 유사한 내시경 및 방사선학적 소견과 육안소견을 보였다. FLH는 조직학적으로 주로 비정형성이 미약한 소림프구로 구성되어 있고 소수의 형질구와 호산구가 주로 궤양 주위에서 관찰되며 악성 림프종과

의 감별 진단시 배중심을 가진 림프여포의 존재유무가 가장 중요한 소견으로 간주되어 왔다<sup>11</sup>.

Brook 및 Enterline<sup>13</sup>은 위장의 FLH는 악성 림프종의 전단계성 병변이라고 주장하면서 폐, 갑상선, 타액선 등의 다른 장기에서도 양성 림프증식성 병변과 악성 림프종과의 관련성을 언급하였고 Wolf 및 Spjut<sup>14</sup>는 51세 여자에서 FLH로 부분위절제술을 시행받고 45개월 뒤에 분화가 좋지 않은 악성 림프종이 발생한 1예를 보고하였다. Grennberg등<sup>15</sup>은 이러한 림프구의 증식은 실제로는 조직학적으로 감별이 불가능한 이형성의 중간단계로 아마도 Jacobs등<sup>16</sup>이 "preblastomatoid state" 라고 언급한 병변과 동일하다고 하였다. 이와같이 FLH와 악성림프종과의 불분명한 관계는 1984년 Isaacson과 Wright<sup>12</sup>가 점막림프조직(mucosa associated lymphoid tissue, MALT)에서 기원한 악성림프종의 개념을 도입한 이후 FLH의 상당수가 점막림프조직 기원의 저악성도 B세포 림프종에 해당하는 것으로 밝혀지고 있다. 따라서 점막 기원의 저악성도 림프종의 조직학적 특징을 상기하면 Ranchod<sup>11</sup>이 FLH에서 배중심이 있는 반응성 여포의 존재 유무가 악성 림프종을 감별할 수 있는 중요한 근거라고 한 주장은 타당하지 않은 것으로 생각된다.

1985년 Sheahan 및 West<sup>10</sup>가 보고한 75세 여자의 Barrett 점막과 만성경화성 궤양을 동반한 식도의 FLH 1예는 현재까지 식도에서 발생한 FLH의 유일한 보고이며 조직학적으로 본예와 아주 유사하다. 식도조영술 소견으로는 식도의 중간대 이하에서부터 식도내강이 좁아져 있었고 육안적으로 식도벽이 전반적으로 비후되어 본 예와 유사하였으나 표면에 궤양을 동반하고 일부에서 점막이 융기된 부위가 있어 본 예와는 다소 차이가 있었다. 조직학적으로는 심한 섬유성경화를 동반하였고 배중심을 가진 여포구조가 흔히 관찰되며 주로 소림프구로 이루어진 점이 본예와 유사하였고 육안소견에서 점막이 융기된 부위는 심한 림프양세포의 침윤으로 가성폴립과 같은 소견을 보였다. 그들은 악성 림프종 특히 여포성 악성 림프종과의 감별이 중요하며 면역조직화학적으로 IgG, IgA, IgM과 kappa, lambda, J chain등에 양성인 다양한 세포가 침윤하며 작고 성숙된 림프구로 주로 구성되어 있고 양성림프증식성 병변에서 볼 수 있는 가염소체가 있는 여포성 구조를 보이는 점, 섬유증의 존재와 괴사가 보이지 않는 점등이 악성 림프종과는 다른 소견이라고 하였으나 그들의 증례는 분자생물학적방법에 의한 클론성을 증명하지 못하였다.

본예에서는 육안적으로 종괴를 형성하지 않았고

배중심을 가진 여포가 흔히 관찰되며 침윤한 소림프구의 비정형이 미미한 점이 형태학적으로는 과거에 통상적으로 진단된 FLH에 해당하였으나 과거에 가성림프종으로 여겨진 많은 병변이 저악성도의 B세포 림프종임을 고려하여 침윤하는 소림프구의 클론성을 알기 위하여 유전자 재배열 검사를 시행한 바 단클론성 B세포의 증식임이 판명되었다. 이러한 결과는 Sheahan 및 West<sup>10</sup>의 증례도 FLH가 아닌 저악성도의 림프종일 가능성을 강력히 시사한다. Isaacson<sup>17</sup>은 최신의 면역조직화학적 및 분자 생물학적 검사를 적용할 때 위장관의 가성 림프종은 사실상 거의 존재하지 않는다고 주장하였으며 본 증례는 그의 주장을 뒷받침하는 좋은 예가 된다고 생각된다. 본 예에서 광학현미경 소견상 결절을 형성하는 세포나 그 주위로 침윤하는 세포들 사이에 형태학적 차이는 없었지만 면역조직화학적 염색에서 배중심이 없으며 느슨한 여포를 형성하는 소림프구는 B세포 표지자에 양성반응을 보인 반면 주위 간질이나 근층으로 침윤하는 세포들은 T세포 표지자에 양성반응을 보여 종양성 B세포는 주로 결절성 증식을 하는 것으로 생각되었다.

과거에 위장관에서 FLH로 알려진 많은 예들이 점막기원의 저악성도 B세포 림프종에 해당하는 것이 밝혀져 있다. 본 종양의 조직학적 아형은 조직학적 소견상 종양세포들이 비정형성이 적은 소림프구들이 대부분이며 반응성 여포를 동반하였고 주위에 형질 세포 침윤이 있는 점등이 점막기원 림프종과 유사하나 결절상으로 배열하여 심한 섬유성경화를 동반하고 점막하선에 림프상피성 병변이 없는 것이 점막기원 림프종에 맞지 않았으며 더욱이 식도 점막상피기 저부에 소림프구들이 침윤하여 림프상피성 병변과 유사하게 보인 부위도 침윤한 소림프구들이 B 세포 표지자 양성인 "centrocyte-like cell" 이 아닌 T세포로 밝혀져 진정한 림프상피성 병변은 없다고 판단하여 점막 기원의 저악성도 B세포 림프종을 배제하였다. 또한 종양세포의 비정형성이 미미하며 약간 핵막이 일그러진 소견으로 외투세포림프종(mantle cell lymphoma)의 가능성을 고려하였으나 결절 주변의 심한 섬유화가 맞지 않았다. Harris<sup>18</sup>이 증례와 같은 간질의 심한 섬유성 경화는 여포성 림프종의 특징이며 림프절외에서 발생한 미만성 림프종인 경우 섬유화가 현저하면 여포중심세포 기원의 림프종을 시사한다고 하였다. 따라서 저자들은 이 종양의 세포들이 여포양으로 배열한 점, 심한 섬유성 경화를 동반한 점으로 여포성 소구열세포 림프종으로 진단하였다.

Bcl-2 세포종양 유전자의 재배열은 여포성 림프종

의 특징이며<sup>19</sup> 외투세포림프종이나 점막기원의 저악성도 B세포 림프종에는 없는 것으로 보고되어<sup>20</sup> 여포성 림프종을 진단하는데 매우 도움이 되는 표지자이다. 반면 bcl-2 종양 단백질은 bcl-2 종양유전자 재배열이 없는 점막기원 림프종의 centrocyte-like cell, 여포중심세포 기원의 림프종, 외투세포 림프종에도 발현된다<sup>21</sup>. 본 예에서는 bcl-2 단백질이 느슨한 여포구조 내의 종양세포에 강양성으로 염색되었으나 bcl-2세포종양 유전자 재배열 검사에 의한 뒷받침이 없어 본 예의 아형을 결정하는데 도움이 되지 못하였다.

이 증례는 과거에 조직학적으로 가성림프종으로 진단되었던 병변들이 실제로는 저악성도의 림프종이었음을 뒷받침하는 좋은 예가 되며 차후 가성림프종을 진단하기 위하여는 면역 조직화학 염색과 아울러 유전자 재배열 검사가 필수적임을 보여준다.

71세 남자에서 광학현미경학적 소견으로 일명 가성림프종과 유사한 소견을 보이는 식도의 원발성 여포성, 소구열 세포(follicular, small cleaved) 림프종 1 예를 면역조직화학적 및 분자생물학적 검사와 함께 보고하는 바이다.

## 참 고 문 헌

1. Goodner JT, Miller TR, Watson WK. Sarcoma of the esophagus. *Am J Radiol* 1963; 89: 132-9.
2. Rosenberg SA, diamorid HD, Craver LF. Lymphosarcoma: A review of 1269 cases. *Medicine* 1961; 40: 31-84.
3. Horicak H, Thoeni RF, Magulis AR, Eyler WR. Extension of gastric lymphoma into the esophagus and duodenum. *Radiology* 1980; 135: 309-12.
4. Marsura H, Saito R, Nakajima S. Non-Hodgkin's lymphoma of the esophagus. *Am J Gastroenterol* 1985; 80: 941-6.
5. Okerbloom J, Armitage J, Zeherman R. Esophageal involvement by non-Hodgkin's lymphoma. *Am J Med* 1984; 77: 359-61.
6. Stein HA, Murray D, Waner HA. Primary Hodgkin's disease of the esophagus. *Diges Dis Sci* 1981; 26: 457-61.
7. Berman MD, Falchuk KR, Tray C. Primary histiocytic lymphoma of esophagus. *Diges Dis Sci* 1979; 24: 883-6.
8. Nissan S, Bar-Moar JA, Levy E. Lymphosarcoma of esophagus: a case report. *Cancer* 1974; 34: 1321-3.
9. Carso RD, Bark RN. Lymphosarcoma of the es-

- ophagus. *Radiology* 1970; 95: 381-2.
10. Sheahan DG, West AB. Focal lymphoid hyperplasia(Pseudolymphoma) of the esophagus. *Am J Surg Pathol* 1985; 9: 141-7.
  11. Ranchod M, Lewin KJ, Dorfman RF. Lymphoid hyperplasia of the gastrointestinal tract: A study of 26 cases and review of the literature. *Am J Surg Pathol* 1978; 2: 383-400.
  12. Isaacson PG, Wright DH. Extranodal Malignant lymphoma arising from mucosa associated lymphoid tissue. *Cancer* 1984; 53: 2515-24.
  13. Brooks TJ, Enterline HT. Gastric pseudolymphoma: Its three subtypes and relation to lymphoma. *Cancer* 1983; 51: 476-86.
  14. Wolf JA, Spjut HJ. Focal lymphoid hyperplasia of the stomach preceding gastric lymphoma. *Cancer* 1981; 48: 18-23.
  15. Greenberg SD, Heisler JG, Gyorkey F. Pulmonary lymphoma versus pseudolymphoma. A perplexing problem. *South Med J* 1972; 65: 775-84.
  16. Jacobs DS. Primary gastric malignant lymphoma and pseudolymphoma. *Am J clin Pathol* 1963; 40: 379-94.
  17. Isaacson PG. Gastrointestinal lymphomas and lymphoid hyperplasias. In Knowled DM eds. *Neoplastic hematopathology*, New York: Williams & Wilkins, 1992; 953-78.
  18. Harris NL, Ferry JA. Follicular lymphoma and related disorders(Germinal center lymphomas). In Knowled DM eds. *Neoplastic hematopathology*, New York: Williams & Wilkins, 1992; 645-74.
  19. Weiss LM, Warke RA, Sklar J, Cleary ML. Molecular analysis of the t(14 : 18) chromosomal translocation in malignant lymphomas. *N Engl J Med* 1987; 317: 1185-89.
  20. Medeiros LJ, Van Krieken JH, Jaffe ES, Raffeld M. Association of bcl-1 rearrangements with lymphocytic lymphoma of intermediate differentiation. *Blood* 1990; 76: 2086-90.
  21. Pezzella F, Tse AGD, Gordell JL, Pulford KAF, Mason DY. Expression of the bcl-2 oncogene protein is not specific for the (14:18) chromosomal translocation. *Am J Pathol* 1990; 137: 225-32.
-