

기관지-연관 림프조직에서 발생한 악성 림프종

- 1에 보고 -

국립의료원 해부병리과

김윤주 · 팽성숙 · 장희진 · 서정일

Bronchus-Associated Lymphoid Tissue Lymphoma

- A case report -

Yoon Ju Kim, Sung Sook Paeng, Hee Jin Chang, and Jung Il Suh

Department of Pathology, National Medical Center, Seoul 100-196, Korea

Malignant lymphoma arising from mucosa-associated lymphoid tissue (MALT) represents distinct clinicopathologic features and remains localized for prolonged periods. We report a case of low grade B cell lymphoma of bronchus-associated lymphoid tissue (BALT). A 60-year-old female had a long-standing cough, sputum and intermittent fever for 10 years. In 1984, the chest radiography showed increased hazy density in both upper lungs. Although she had been treated by antituberculous medication under clinical diagnosis, there was no improvement. In 1995, open lung biopsy was carried out. Histologically, it showed massive nodular or diffuse infiltration of centrocyte-like cells in bronchus and parenchyme with pleural invasion. On immunohistochemical stain, they were positive for LN-2 and L26 and negative for UCHL-1, LN-1 and LN-3. In polymerase chain reaction (PCR), Ig heavy chain gene rearrangement was detected. The patient was well for 6 months after the biopsy. (Korean J Pathol 1998; 32: 1035~1038)

Key Words: MALT, BALT, Malignant lymphoma

폐에서 발생하는 림프종은 모든 폐 원발성 종양의 0.3%로 매우 드물게 나타나며,¹ 그중에 가장 많은 부분을 차지하는 것이 점막 연관 림프 조직에서 발생한 저급의 B-세포형 림프종이다. 이 종양은 장기간 동안 국소적 병변으로 남아 있고, 대부분의 경우 오랜 시간이 경과한 후에야 진단된다. 점막 연관 림프종은 위,² 폐,³⁻⁵ 타액선 등의 여러 장기에서 보고되어 있으며 예후는 상당히 양호하다.

저자들은 폐에서 발견된 점막연관 림프종 1예를 경험하였기에 이의 임상 양상, 병리학적 소견, 면역조직화학 검색 소견과 함께 분자유전학적 검사의 결과 등을 문헌 고찰과 함께 알아보하고자 하였다.

증 례: 1995년 7월에 60세 여자 환자가 기침, 가래, 발열 등을 주소로 내원하였다. 과거력상 환자는 1984년부터 상기 증상과 함께 소화 불량과 간헐적으로 있어 왔다. 1985년에 시행한 방사선학적 검사상 폐의 좌상엽과 우상엽에 음영이 증가된 경계가 불분명한 병변이 발견되었다. 당시 결핵균은 동정되지 않았지만 임상적으로 폐결핵 진단하에 치료를 시작하였고 위장 출혈과 이명의 부작용으로 인하여 지속적인 치료가 이루어지지 못하였다. 1987년 타병원에서 위내시경을 시행하여 만성염증의 소견이 관찰되었고, 위 점막 조직 검사상에서 많은 수의 림프구 침윤 소견을 보였으나 더 이상의 검사는 이루어지지 않았다. 1987년과 1989년에 시행한 흉부 X-선 촬영과 흉부 전산화 단층촬영술에서도 이전 소견에 비해 큰 변화는 없었고 양쪽 폐에 불규칙한 경계를 갖는 경변이 관찰되었으며, 흉부, 복부 전산화 단층촬영술상 다른 장기나 림프절에서 이상 소견은 보이지

접 수: 1998년 6월 8일, 게재승인: 1998년 7월 23일

주 소: 서울시 중구 을지로 6가 18-79 우편번호 100-196

국립의료원 해부병리과, 김윤주

ISSN : 0379-1149

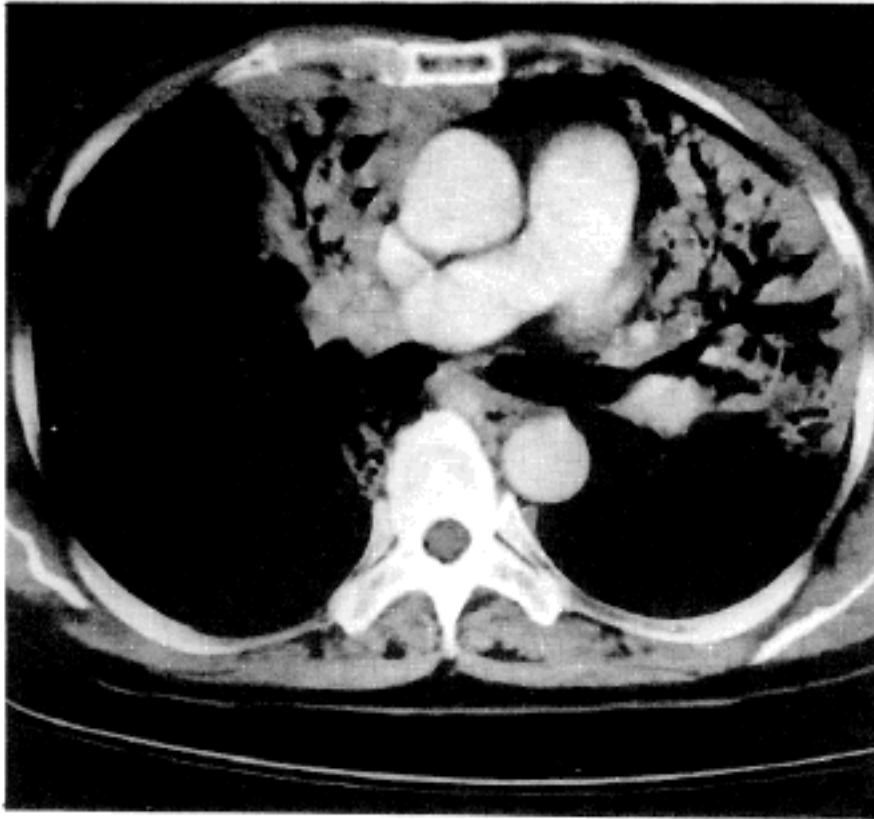


Fig. 1. Chest C-T findings. Irregular pulmonary parenchymal consolidations with air-bronchogram are seen in the anterior segment of the right upper lobe and lingular segment of the left upper lobe. There is no intraluminal mass within the bronchus or lymph node enlargement.

않았다. 폐의 세침흡인 검사상 다수의 림프구가 관찰되었다. 1993년에 다른 병원에서 내시경 생검을 시행하여 부분적으로 심한 림프구의 침범 소견이 관찰되었지만 더 이상의 검사는 시행되지 않았다. 1995년 7월에 시행한 흉부 전산화 단층촬영술상 89년 당시와 큰 차이는 없었고, 공기 기관지 조영과 함께 크기가 약간 증가된 경변이 관찰되었으며 폐문이나 종격동내에 커진 림프절은 보이지 않았다 (Fig. 1). 수차례에 걸친 객담, 흉수 검사와 CT-guided 세침흡인 검사상 다수의 림프구가 도말되었으나 세포의 이형성증은 확실치 않았다. 환자는 좌상엽에서 개흉 생검이 이루어졌다. 생검된 폐의 조직학적 소견은 다음과 같았다. 비교적 균일한 작은 림프구들이 기관지 주위와 폐 실질내의 폐포 격막 사이로 광범위하게 침윤하고 있으면서 일부에서는 소결절을 형성하고 있었다 (Fig. 2A). 그러나 확실한 배중심 형성은 관찰되지 않았고 부분적으로는 림프상피성 병소 (lymphoepithelial lesion)의 형성 (Fig. 2B)과 흉막 침범이 발견되었다 (Fig. 2A). 림프구들은 불규칙하거나 분할된 핵막을 가지고 있으며 비교적 풍부하고 투명한 세포질을 가지고 있는 centrocyte-like cells의 모양을 보였다. 면역조직화학 검사상 림프구들은 L26 (Fig. 3A)과 LN-2에 양성 반응을 보였고 UCHL-1, LN-1와 LN-3에는 반응하지 않았다.

이상의 임상 및 방사선학적 소견, 조직학적 소견과 면역조직화학적 검사소견으로 본 증례는 폐에서 발생한 기관지연관 림프종으로 진단되었다. 이후 시행된 복부 전산화단층촬영술과 초음파 검사상 복강 (celiac) 및

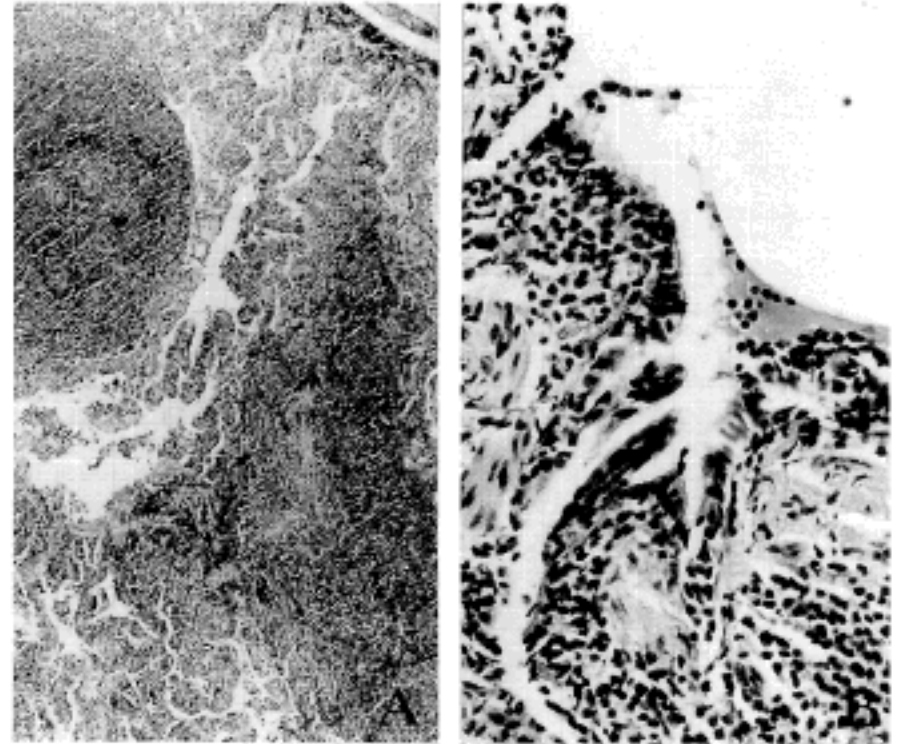


Fig. 2. Histologic findings of the open lung biopsy. The lung parenchyme reveals diffuse infiltration of the atypical lymphocytes widening alveolar septa with multifocal nodule formation. Pleural invasion is noted in left lower corner (A). Lymphoepithelial lesion of the bronchus is identified (B).

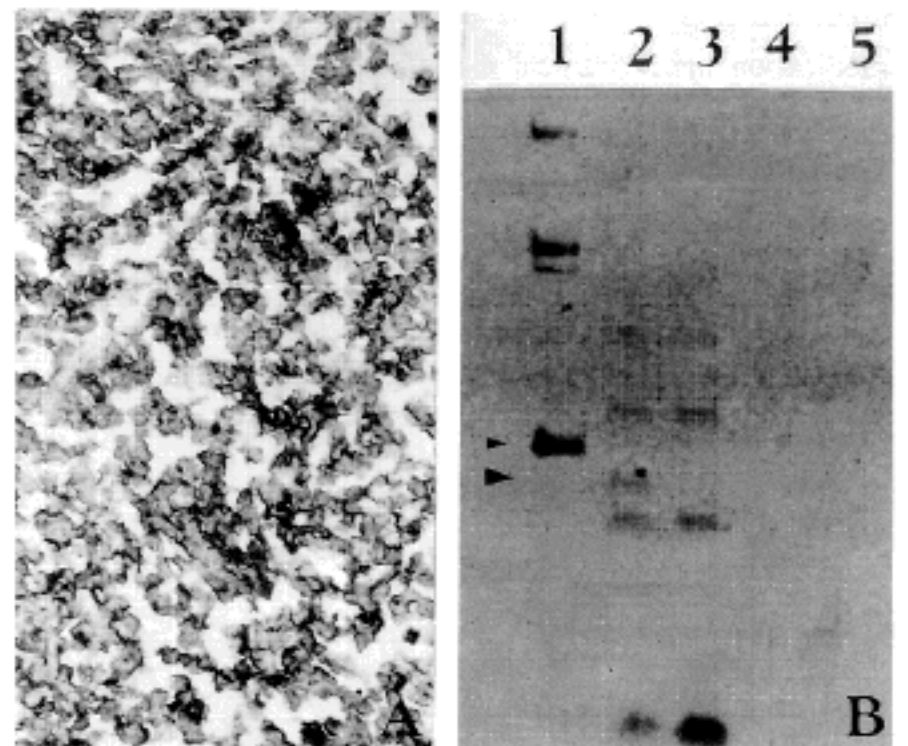


Fig. 3. Immunohistochemical stain for L26 in the tumor. The lymphocytes are diffusely positive for L26 (A). Result of PCR using IgH and TCR gamma primers. Lane 2 and 4 are patient sample. Lane 1 : 123bp size marker (small arrow head), Lane 2 : patient sample shows IgH chain gene rearrangement in 100 bp size area (large arrow head), Lane 3 : Negative control for IgH chain gene rearrangement. Lane 4: patient sample does not reveal TCR gamma gene rearrangement, Lane 5 : Negative control for TCR gamma gene rearrangement (B).

총장골 (common iliac) 림프절들이 약간 커져 있었으나, 1.0센티미터 이하였다. 상부 위장관 조영술 검사상 위의 전정부 점막이 비후되어 있었고 국한된 작은 결절들이

관찰되어 위장의 내시경 생검을 시행하였다. 내시경 생검 조직 검사상 점막 고유층에 다수의 림프구, 형질 세포와 함께 약간의 조직구와 호중구들의 침윤이 관찰되었으나 림프상피성 병소 등의 소견은 보이지 않았으며, 조직양의 불충분으로 더 이상의 검사를 시행할수 없었다. 이어 실시된 골수 생검 검사 결과에서 종양 세포의 침윤은 관찰되지 않았다. 단일클론성을 알아보기 위하여 폐 림프종 조직에서 핵산중합효소연쇄반응 (PCR)이 시행되었고, 면역글로블린 중쇄 유전자 재배열 (immunoglobulin heavy chain gene rearrangement)을 보였다 (Fig. 3B). 환자는 더 이상의 특별한 치료는 받지 않았고, 6개월 동안 문제 없이 잘 생존하였지만 그후에는 추적되지 않았다.

고 찰: 점막연관 림프조직 (mucosa-associated lymphoid tissue, MALT)이란 외부의 자극에 대해 직접적으로 영향을 받는 위장관을 비롯한 여러 장기의 점막 표면에 존재하는 특수한 림프조직의 일종이다. 여기에는 B-림프구, T-림프구, 지간 세포, 수지상 세포 등이 포함되며 점막고유층이나 점막하층에 흩어져 있거나 모여 있으며, IgA 등의 면역 글로블린을 분비하여 면역 기능을 나타낸다. 점막연관 림프조직에 대한 개념은 1875년부터 이미 언급되었으며, 점막연관 림프조직을 나타내는 장기로는 기관지-연관 림프 조직 (bronchus-associated lymphoid tissue, BALT)이나 장관-연관 림프 조직 (gut-associated lymphoid tissue, GALT), 타액선등이 있다. 점막-연관 림프 조직에서 기원한 악성 림프종 (MALT lymphoma, MALToma)은 1983년 Isaacson과 Wright등⁶에 의해 처음 기술되었으며 이후 여러 저자들에 의해 위장관,² 폐,³⁻⁵ 타액선, 갑상선, 흉선, 안구, 기관지, 자궁 내막, 전립선, 신장, 담낭, 자궁경부, 유방, 피부 등에서 예가 보고되어 왔고, 이는 특징적인 조직학적, 면역조직화학적 및 임상 소견을 나타낸다.⁷

폐에서 원발성으로 생기는 림프종은 매우 드물며,¹ 그 중 가장 많은 부분을 차지하는 것이 BALT 조직에서 생긴 저급의 B세포형 림프종이다. 저급형 BALT lymphoma (BALToma)는 오랜 기간 동안 한 곳에 국한되어 존재하고, 예후가 좋고, 양전한 조직학적 소견을 보이므로 과거에는 가성 림프종 (pseudolymphoma)으로도 불리어 왔다. 조직학적으로 extranodal marginal zone에서 기원한 것으로, 구성 세포들은 Isaacson과 Wright등⁶이 언급한 불규칙적인 핵막과 뚜렷한 세포 경계를 가진 소형 또는 중등도 크기의 centrocyte-like cells 이나 비교적 풍부하고 투명한 세포질을 가진 monocytoid B-cells 또는 small lymphocytes의 모양을 나타내며 형질 세포로의 분화를 보이기도 한다. 림프구에 의해 기관지 상피세포가 침범되는 림프상피성 병소가 88%에서 발견되며,³ 종양 세포들이 여포내로 들어가는 follicular colonization 그리고 혈관과 흉막의 침범 등이 나타날 수 있다.⁵ 면역조직화학 검사상에서는 B-cell 단일클론성 면역글로블린 표

현과⁴ 분자유전학적 검사상 특히 면역 글로블린 M형의 유전자 재배열을 나타내며, 재발 또는 전이를 동반하고 있어 악성인 것을 확진할 수 있다. 이에 반하여 결절성 림프 증식증 (Nodular lymphoid hyperplasia)이나 림프구성 간질성 폐렴 등에서는 림프 상피성 병소의 형성이나 림프구에 의한 흉막, 기관지 연골 등의 침범은 보이지 않으며, 면역조직화학 검사상 다클론성을 나타내므로 감별할 수 있다. 그러나 이런 병변에서 악성 림프종이 발생하기도 하여 이 질환들을 림프종의 전구 병변으로 생각하는 견해도 있다.⁵

임상적으로 환자는 평균 58.4세이고, 환자의 반수 이상에서 기침, 호흡 곤란을 나타내며 가끔 흉부통, 혈담, 체중 감소, 발열 등을 동반한다.⁵ 어떤 경우에는 쇼그렌 증후군, 하시모토병 또는 왈덴스트롬 고분자 글로블린 혈증이 관계되기도 한다.⁵ Cordier등⁴은 61예의 원발성 저급형 폐 림프종에 대하여 기술하였는데 방사선 소견상 경계가 불분명한 폐포 결절이나 폐렴같은 경변과 함께 공기 기관지조영도를 나타내는 것이 가장 흔하였고, 29%에서 양쪽 폐 침범 소견을 보였다. 기관지경 검사상에서는 대부분 정상으로 보이거나 염증 소견 또는 기관지협착을 나타내었고, 기관지 점막 생검을 시행한 일부 환자에서 심한 림프구 침범을 관찰할 수 있었다. 기관지폐포성 세척 (bronchoalveolar lavage, BAL)상 단일클론성을 보이는 림프구의 증가를 보이거나 단일클론성 감마 글로블린 혈증을 나타내기도 하였다. BALToma는 주로 국한된 병변으로 알려져 있으나 최근 보고에 의하면 46% 정도에서 다른 조직으로 파급되는데,³ 순환 또는 귀소 효과 (homing effect)에 의해 폐에서 재발하거나 다른 MALT 조직인 위장, 타액선 등으로 전이되며, 그중에서 위장전이기가 가장 흔하였다.⁴ 본 증례의 경우에 위장 병변에서 단일 클론성이 확인되지는 않았지만 환자의 오랜 호흡기와 위장관 증상 그리고 폐와 위의 조직학적 소견을 고려해 볼때 양쪽 장기 모두를 침범하는 다발성 림프종일 가능성도 있다고 생각하였다.

대부분의 국한된 BALToma는 수술적 제거후에 재발하지 않으며, 양측성 병변이나 다른 점막에 전이된 경우에는 화학요법으로 chlorambucil 단독 요법을 사용한다. 예후는 비위장관에 생긴 경우나 위장관에 생긴 경우에 서로 차이없이 91%의 5년 생존률과 78%의 10년 생존율을 보인다.

BALToma는 폐종양중 매우 드물게 발생하며, 세포학적 검사나 방사선학적 소견이 확정적이지 못한 경우가 많고 병변의 진행이 매우 느리므로, 흉부사진상 이상이 발견된 시점부터 림프종으로 진단될 때까지는 대개 오랜 시간이 소요된다. 확진은 대개 수술이나 개흉 생검 조직에서 단일 클론성이나 면역 글로블린 유전자 재배열을 확인함으로써 이루어 진다.⁴

참 고 문 헌

1. Miller DL, Allen MS. Rare pulmonary neoplasms. Mayo

- Clin Proc 1993; 68: 492-8.
2. Blazquez M, Haioun C, Chaumette MT, et al. Low grade B cell mucosa associated lymphoid tissue lymphoma of the stomach: clinical and endoscopic features, treatment, and outcome. Gut 1992; 33: 1621-25.
 3. Li G, Hansmann ML, Zwingers T, Lennert K. Primary lymphomas of the lung: morphological, immunohistochemical and clinical features. Histopathology 1990; 16: 519-31.
 4. Cordier JF, Chailleux E, Lauque D, et al. Primary pulmonary lymphomas. A clinical study of 70 cases in nonimmuno-compromised patients. Chest 1993; 103: 201-8.
 5. Koss MN. Pulmonary lymphoid disorders. Semin Diagn Pathol 1995; 12: 158-71.
 6. Isaacson PG, Wright DH. Malignant lymphoma of mucosa associated lymphoid tissue. Cancer 1983; 52: 1410-16.
 7. Pelstring RJ, Essell JH, Kurtin PJ, Cohen AR, Banks PM. Diversity of organ site involvement among malignant lymphomas of mucosa associated tissues. Am J Clin Pathol 1991; 96: 738-45.
-