

하시모토씨 갑상선염과 동반된 갑상선 MALT 림프종

원광대학교 의과대학 외과학교실, ¹병리학교실

박 원 철 · 이 광 만 · 윤 기 중¹

Malignant Lymphoma Associated with Hashimoto's Thyroiditis

Won Cheol Park, M.D., Kwang Man Lee, M.D., and Ki Jung Yun, M.D.¹

Primary lymphoma of the thyroid gland is relatively rare disease. Its incidence varies in different series from 1% to 5% of all thyroid malignancies. Most primary thyroid lymphoma are of non-Hodgkin's type, have a B-cell phenotype, and arise in a background of autoimmune thyroiditis in about 80% of cases. A 69-year old woman presented with anterior neck swelling. Ultrasonography and computed tomography demonstrated a heterogenous soft tissue mass in both thyroid lobes and lymphadenopathy. Total thyroidectomy with lymph node dissection was performed. Histopathological findings demonstrated high-grade mucosa-associated lymphoid tissue (MALT)-type lymphoma with Hashimoto's thyroiditis. Radiation therapy was performed. We report a case of primary thyroid lymphoma with Hashimoto's thyroiditis. (*J Korean Surg Soc* 2002;62:169-172)

Key Words: Primary thyroid lymphoma, MALT, Hashimoto's thyroiditis

중심 단어: 일차성 갑상선 림프종, MALT, 하시모토씨 갑상선염

Departments of Surgery and ¹Pathology, School of Medicine, Wonkwang University, Iksan, Korea

서 론

하시모토씨 갑상선염(Hashimoto's thyroiditis)은 1912년 Hawkin Hashimoto가 처음 기술한 질환으로 요드(iodine)가 부족하지 않은 지방에서 갑상선 기능저하의 가장 흔한 원

책임저자 : 이광만, 전북 익산시 신흥동 344-2

☎ 570-711, 원광대학교 의과대학 외과학교실

Tel: 063-850-1205, Fax: 063-855-2386

E-mail: leekm@wonnms.wonkwang.ac.kr

접수일 : 2001년 12월 8일, 게재승인일 : 2001년 12월 31일

인 중의 하나이며, 소아에서 비기능항진성 갑상선 종대의 중요한 원인이다. 하시모토씨 갑상선염은 면역학적 기전으로 갑상선이 서서히 파괴되는 자가면역성 질환으로 30~50세에 가장 흔하며, 여자가 남자보다 10~20배 정도 많다.(1) 이학적으로 갑상선 양엽이 미만성으로 커지며, 조직학적으로는 림프구가 많이 침윤되고 이와 함께 갑상선 여포세포의 위축 및 호산성 변화 등이 나타난다. 하시모토씨 갑상선염의 합병증으로는 흔하지는 않지만 악성 림프종, 백혈병, 유두상암종 등이 있으며, 이는 보통 서서히 진행되므로 초기에 인지하기가 쉽지 않다. 갑상선은 근본적으로 림프구성 조직이 없으나, 하시모토씨 갑상선염에서와 같이 림프구 침윤이 많은 자가면역성 갑상선염이 있을 때는 이를 배경으로 악성 림프종이 생길 수 있는데, 갑상선의 악성 림프종의 빈도는 모든 갑상선암의 1~5% 정도이다.(2,3) 원발성 갑상선 림프종은 60대에서 가장 호발하며, 여자에서 남자보다 2~8배 많은 것으로 보고되고 있다.(3,4) 갑상선은 점막성 조직은 아니지만 조직학적으로 위장관, 기관지 등의 mucosa-associated lymphoid tissue (MALT) 림프종에서처럼 림프상피성 병변(lymphoepithelial lesion), 림프여포, 형질세포 분화 등의 소견이 공통적으로 나타나기 때문에 대부분 MALT 기원으로 해석한다. 그리고 임상적으로는 다른 장기의 MALT 림프종에서처럼 오랜 기간 국소적으로 남아있는 경향이 있다.(4) 원발성 갑상선 림프종은 약 80%에서 하시모토씨 갑상선염 혹은 만성 림프세포성 갑상선염과 같은 자가면역성 갑상선염의 배경하에서 흔히 생긴다.(5) 저자들은 하시모토씨 갑상선염과 동반된 갑상선 림프종 1예를 시험하였기에 문헌고찰과 함께 보고하는 바이다.

증 례

환 자: 69세 여자

주 소: 전경부 종괴

현병력: 내원 5개월 전부터 전경부 종괴가 있다가 내원 2~3주 전부터 크기가 증가하면서 경부 압박감, 목소리 변화 및 야간 발한이 있어 본원 외래로 방문하였다.

이학적 소견: 내원 당시 생명징후는 정상이었다. 전경부에 압통이 없는 불규칙한 표면을 지닌 딱딱한 종괴가 촉진되었고 양측 흉쇄유돌근을 따라 비압통성 종괴가 촉진되었다.

검사실 소견: 말초혈액 검사에서 혈색소 13.2 g/dl, 백혈구

$6.41 \times 10^3/\text{mm}^3$, 혈소판: $160 \times 10^3/\text{mm}^3$, PT/aPTT: 10.7/30.6 sec, AST/ALT: 23/12 U/L, ALP: 219 U/L, 알부민: 4.3 g/dl, BUN/Cr 12/0.7 mg/dl, Na/K 143/4.1 mEq/L, Calcium++/Calcium 4.4/10.1 mg/dl, T3 154 ng/dl, T4 $6.3 \mu\text{g/dl}$, TSH 2.50 $\mu\text{IU/ml}$ 로 특이소견은 없었다.

방사선 소견: 단순 흉부 X-선에서 특이소견 없었다. 경부 초음파에서 우측 갑상선 내에 다발성으로 다양한 크기의 불규칙한 외형을 지닌 저에코성 결절이 보이고, 좌측 갑상선 내에도 유사한 결절과 고에코성의 결절이 관찰되었다. 양측 경정맥을 따라서 불규칙한 형태의 커진 림프절이 관찰되었다. 경부 컴퓨터 단층촬영 결과 좌측 갑상선과 협부에서 큰 팽창성의 불균질의 연한조직의 종괴가 관찰되고 좌측 종괴 내부에서 작은 석회화 소견이 관찰되며, 우측 갑상선에도 작은 종괴가 관찰되었다(Fig. 1). 갑상선 종괴 외

의 주변 조직에 직접적인 침습은 없고, 좌측 갑상선 종괴와 인접한 내측 경정맥(level II) 내에 커다란 전이성 림프절종대가 보이며 갑상선 종괴와 경계는 불분명하고, level III에서도 괴사성 림프절종대가 보였다. 흉부 컴퓨터 단층촬영에서 특이소견은 없었다. 갑상선 스캔에서 좌측 상극과 중부 및 우측 상극에 냉 결절의 소견이 보였다.

수술 소견: 양측갑상선이 모두 종괴로 대체되어 있었고 주위(strap) 근육과 유착되었다. 좌측 갑상선의 종괴가 현저하게 커져있었으며 좌측 경부에 내측 경정맥과 유착된 커다란 림프절이 있었다.

조직학적 소견: 갑상선 종괴는 많은 림프구의 미만성 침윤을 보이고 있었다. 림프구는 소세포성이면서 중심세포(centrocyte) 형태였고 주위에는 형질세포의 침윤도 있었다. 또한 일부 림프구는 핵이 크면서 수포성이었고 핵인이 관찰되기도 했다(Fig. 2). 그리고 일부 중앙성 림프구가 갑상선

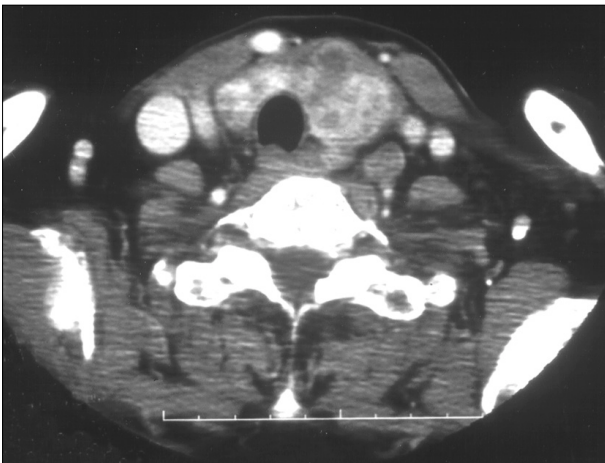


Fig. 1. Computed tomography shows heterogenous soft tissue mass in both thyroid lobe.

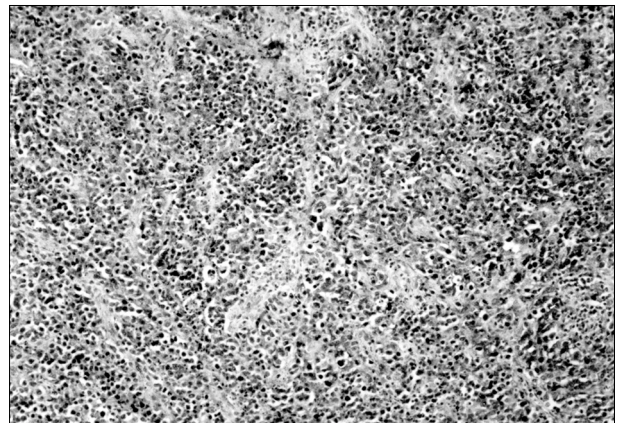


Fig. 3. Immunohistochemical staining for CD20. Tumor cell are positive ($\times 100$).

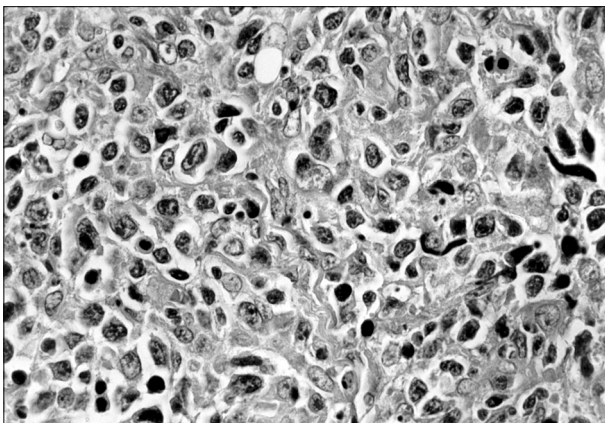


Fig. 2. Atypical lymphoid cells with vesicular nuclei are infiltrated (H-E, $\times 400$).

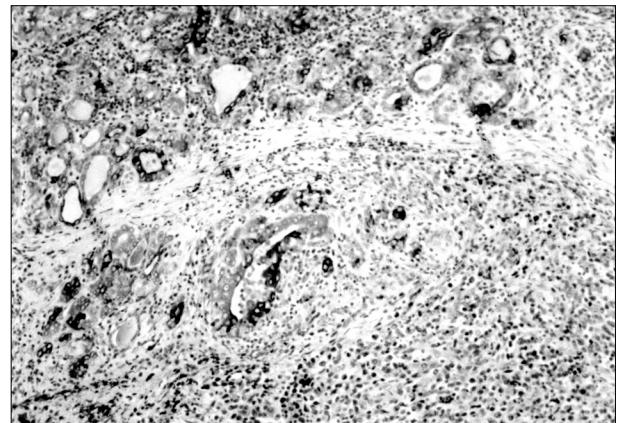


Fig. 4. Immunohistochemical staining for thyroglobulin. Tumor cell are negative and lymphoepithelial lesion is noted ($\times 100$).

여포세포로 침윤하는 림프상피성 병변을 보이고 있었다. 종양세포는 면역조직화학적 염색에서 LCA (Zymed, USA), CD20 (Zymed)에 양성하였고 CD45RO (Zymed), Cytokeratin (Zymed), thyroglobulin (DAKO, Denmark)에는 음성을 보여, MALT 기원성 악성 림프종에 합당한 소견이었다(Fig. 3, 4). 그리고 중앙 주위의 갑상선은 많은 림프여포와 함께 갑상선 여포가 위축되고 여포세포의 세포질이 호산성을 보여, 하시모토씨 갑상선염 소견을 보이고 있었다.

치료 및 경과: 갑상선 전절제술 및 변형좌측경부곽척술(level II, III)을 시행 후 특별한 문제없이 퇴원하였으며, 현재 방사선요법 시행 중이다.

고 찰

MALT 림프종은 Isaacson과 Wright(6)가 1983년에 처음으로 기술한 이후로 1990년에 MALT 림프종의 임상적, 병리적 그리고 분자 생물학적 특성이 알려지면서 개념이 널리 받아들여지게 되었고, 비록 다양한 해부학적 위치에서 발생할 수는 있지만 공통적인 특징과 함께 독립된 임상병리적 질환으로 인정되고 있다.(7) MALT 림프종은 extranodal marginal zone B-cell lymphoma로 Revised European-American Lymphoma (REAL)과 World Health Organization (WHO)에 분류되어 있다.(8,9) Extranodal marginal zone B-cell 림프종으로 알려진 MALT 림프종은 악성 B-세포 림프종이며 분자 생물학적 연구에서 단클론성을 갖는 것으로 보고되고 있다.(7) 특징적인 유전자의 이상으로는 삼염색체 3, 염색체 전위 t(11;18)(p21;q21), 그리고 t(1;14)(p22;q32) 등이 있다.(10-12)

MALT 림프종의 개념은 위(stomach) 및 기관지 등에서 많이 기술되어 왔으나 갑상선, 이하선 등의 림프절 외에서 생긴 림프종으로 개념이 확장되었다. MALT 림프종은 예후가 좋은 소세포성 저등급(low grade)에서 예후가 나쁜 대세포성 고등급 림프종으로 전환될 수 있는데, 위에서는 17~68%가 저등급 MALT 림프종하에서 고등급 MALT 림프종이 생기는 것으로 보고되고 있으며, 이에 따라서 예후도 변하게 된다.(13) 위의 MALT 림프종에 대한 많은 연구와 달리 갑상선의 원발성 림프종에 관한 연구는 매우 적은 편이다. 일반적으로 원발성 갑상선 림프종은 대부분 대세포성 고등급 림프종이고 경우에 따라서 저등급 림프종이 우세한 경우도 있다.(5)

최근에 이들 림프종에 대한 예후 연구가 활발하며 이는 보통 MALT 림프종의 조직병리적인 특징 및 조직학적 등급에 초점을 맞추고 있는데, Pedersen(14)은 조직학적 등급은 생존과 관련이 없다고 보고하였다. 그러나 Laing 등(15)은 여러 고등급 림프종에서도 MALT의 특징을 가진 림프종이 예후가 좋은 것으로 보고하고 있다. 그리고 Skacel 등(16)은 53명의 갑상선 림프종 환자에서 저등급 MALT 림프종은 드

물지만 상대적으로 좋은 예후를 갖고, 미만성 대세포 B-세포 림프종이 가장 많은 림프종이라고 보고하였다. 또한 MALT 림프종의 조직학적 특징은 증례의 1/3 이상에서 볼 수 있었다고 보고하였다. 또한 고등급 MALT 림프종이 미만성 대세포성 B-세포 림프종보다 예후가 나쁘고, 원발성 갑상선 림프종은 나이가 많은 여성에서 많이 발생하고 임상적 병기 I_E와 II_E에서 자주 나타난다고 보고하였다. 그러나 Derringer 등(17)은 108예의 갑상선 림프종에 대한 연구에서 조직학적인 다양성에도 불구하고 거의 대부분이 MALT형 림프종이고, 미만성 대세포 B-세포 림프종과 MALT 혼합형이 흔하며, 예후는 임상적 병기와 조직학적 소견에 따라서 다르나 전반적으로 갑상선의 원발성 림프종의 예후는 좋은 것으로 보고하고 있다.

갑상선 중앙의 진단영역에서 세침흡인 세포학적 소견이 중요한데, 유두상 및 역형성 암종의 진단에서 세침흡인이 매우 효과적이고 민감한 것으로 잘 알려져 있지만 림프종에 대한 세포학적 진단에서는 그 유용성에 논란이 있다. Sangalli 등(3)은 4,272명의 수술 전 갑상선 조직에서 세침흡인 세포검사 결과 17명(갑상선 암의 2.3%)의 원발성 갑상선 림프종 환자를 진단하였는데, 고등급 원발성 갑상선 림프종의 진단은 쉬운 편이나 MALT 림프종의 진단은 비교적 어렵다고 보고하였다. 이는 MALT 림프종과 동시에 존재하는 하시모토씨 갑상선염 때문일 것이라고 하였다. 본 증례에서도 수술 전 세침흡인 검사를 하였는데 심하게 병성된 림프양 세포가 관찰되었지만 정확한 진단은 못하였다.

치료 및 원인 인자 측면에서, 위의 MALT 림프종과 *Helicobacter pylori* (*H. pylori*) 감염 사이에는 매우 밀접한 관계가 있어 *H. pylori*의 박멸이 MALT 림프종의 잠재적인 항원의 자극의 제거와 함께 치유될 수 있는 개념으로 받아들여지고 있다.(18) 그러나 위 외의 다른 장기에서는 MALT 림프종을 명확하게 치료할 수 있는 세균과 같은 원인 인자는 찾지 못했으며, 다만 갑상선 MALT 림프종에서는 하시모토씨 갑상선염, 타액선 MALT 림프종에서는 쇼그렌증후군(Sjogren's syndrome)이 동반되는 것으로 알려져 있다.(1,19) 본 증례에서도 하시모토씨 갑상선염이 동반되어 있었다.

MALT 림프종의 병기 및 방사선 치료 측면에 갑상선 림프종 환자의 60~70%에서 국부적(병기 I 또는 II)으로 나타나고 오랫동안 국소적으로 존재하는 경향을 지니기 때문에 방사선요법 같은 국소적 치료가 흔히 적용된다.(16,20) Tsang 등(20)은 위와 갑상선의 MALT 림프종 병기 I과 II에 대한 중등도 용량의 방사선요법(20~30 Gy)이 다른 부위의 MALT 림프종보다 더 좋은 초기 결과를 얻었고, 재발도 없었으며 5년 무병생존율도 93%로 다른 부위의 MALT 림프종보다 더 좋았다고 보고하였다. 본 증례에서도 병기 II_E로 간주하고 현재 방사선요법을 시행 중이다.

결 론

갑상선에 발생하는 암 중에서 갑상선 MALT 림프종은 매우 드문 질환으로 나이 많은 여성에서 가장 많이 발생한다. 갑상선 림프종은 대부분 국소적으로 나타나며 방사선요법으로 치료효과가 매우 좋기 때문에 수술 전 다른 갑상선암과의 감별진단이 매우 중요하다. 저자들은 69세 여자에서 발생한 하시모토씨 갑상선염과 동반된 갑상선 림프종 1예를 치험하였기에 문헌고찰과 함께 보고하는 바이다.

REFERENCES

- 1) Aozasa K. Hashimoto's thyroiditis as a risk factor of thyroid lymphoma. *Acta Pathologica Japonica* 1990;40:459-68.
- 2) Ansell SM, Grant CS, Habermann TM. Primary thyroid lymphoma. *Semin Oncol* 1999;26:316-23.
- 3) Sangalli G, Serio G, Zampatti C, Lomuscio G, Colombo L. Fine needle aspiration cytology of primary lymphoma of the thyroid: a report of 17 cases. *Cytopathology* 2001;12:257-63.
- 4) Ascombe AM, Wright DH. Primary malignant lymphoma of the thyroid. A tumor of mucosa-associated lymphoid tissue: review of seventy-six cases. *Histopathology* 1985;9:81-97.
- 5) Hyjek E, Isaacson PG. Primary B cell lymphoma of the thyroid and its relationship to Hashimoto thyroiditis. *Hum Pathol* 1988;19:1315-26.
- 6) Isaacson P, Wright DH. Malignant lymphoma of mucosa associated lymphoid tissue. A distinctive type of B-cell lymphoma. *Cancer* 1983;52:1410-6.
- 7) Harris NL, Isaacson PG. What are the criteria for distinguishing MALT from non-MALT lymphoma at extranodal site? *Am J Clin Pathol* 1999;111:S126-32.
- 8) Harris NL, Jaffe ES, Stein H, Banks PM, Chan JK, Cleary ML, et al. A revised European-American classification of lymphoid neoplasm: A proposal from the International Lymphoma study Group. *Blood* 1994;84:1361-92.
- 9) Harris NL, Jaffe ES, Diebold J, Flandrin G, Muller-Hermelink HK, Vardiman J, et al. World Health Organization classification of neoplastic disease of the hematopoietic and lymphoid tissues: Report of the Clinical Advisory Committee Meeting-airline House, Virginia, November 1997. *Ann Oncol* 1999;10:1419-32.
- 10) Wotherspoon AC, Finn TM, Isaacson PG. Trisomy 3 in low-grade B-cell lymphomas of mucosa-associated lymphoid tissue. *Blood* 1995;85:2000-4.
- 11) Auer IA, Gascoyne RD, Connors JM, Cotter FE, Greiner TC, Sanger WG, et al. T(11;18)(q21;q21) is the most common translocation in MALT lymphomas. *Ann Oncol* 1997;8:979-85.
- 12) Du MQ, Peng H, Liu H, Hamoudi RA, Diss TC, Willis TG, et al. BCL10 gene mutation in lymphoma. *Blood* 2000;95:3885-90.
- 13) De Jong D, Boot H, Van Heerde P, Hart GA, Taal BG. Histological grading in gastric lymphoma: pretreatment criteria and clinical relevance. *Gastroenterology* 1997;112:1466-74.
- 14) Pedersen RK, Pedersen NT. Primary non-Hodgkin's lymphoma of the thyroid gland: a population based study. *Histopathology* 1996;28:25-32.
- 15) Laing RW, Hoskin P, Hudson BV, Hudson GV, Harmer C, Benn MacLennan KA. The significance of MALT histology in thyroid lymphoma: a review of patients from the BNLI and Royal Marsden Hospital. *Clin Oncol (R Coll Radiol)* 1994;6:300-4.
- 16) Skacel M, Ross CW, Hsi ED. A reassessment of primary thyroid lymphoma: high-grade MALT-type lymphoma as a distinct subtype of diffuse large B-cell lymphoma. *Histopathology* 2000;37:10-8.
- 17) Derringer GA, Thompson LD, Frommelt RA, Bijwaard KE, Heffess CS, Abbondanzo SL. Malignant lymphoma of the thyroid gland: a clinicopathologic study of 108 cases. *Am J Surg Pathol* 2000;24:623-39.
- 18) Bayerdorffer E, Neubauer A, Rudolph B, Thiede C, Lehn N, Eidt S, Stolte M. Regression of primary gastric lymphoma of mucosa-associated lymphoid tissue type after cure of Helicobacter pylori infection. MALT Lymphoma Study Group. *Lancet* 1995;345:1591-4.
- 19) Tzioufas AG, Boumba DS, Skopouli FN, Moutsopoulos HM. Mixed monoclonal cryoglobulinemia and monoclonal rheumatoid factor cross-reactive idiotypes as predictive factors for the development of lymphoma in primary Sjogren's syndrome. *Arthritis Rheum* 1996;39:767-72.
- 20) Tsang RW, Gospodarowicz MK, Pintilie M, Bezjak A, Wells W, Hodgson DC, et al. Stage I and II MALT lymphoma: Results of treatment with radiotherapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2001;50:1258-64.