

피부에 발생한 원발성 변연부 B-세포 림프종 2예

연세대학교 의과대학 피부과학교실 및 피부생물학연구소

이규엽 · 한은천 · 김도영 · 정기양

Two Cases of Primary Cutaneous Marginal Zone B-cell Lymphoma

Kyu-yeop Lee, M.D., Eun Chun Han, M.D., Do Young Kim, M.D., Kee Yang Chung, M.D., Ph.D.

Department of Dermatology and Cutaneous Biology Research Institute,
Yonsei University College of Medicine, Seoul, Korea

Primary cutaneous marginal zone B-cell lymphoma, known as the cutaneous counterpart of mucosa-associated lymphatic tissue lymphoma (MALT lymphoma), is the most frequent of the primary cutaneous B-cell lymphoma. It is one of the low-grade lymphomas of B-cell type, which has an excellent prognosis with indolent behavior, despite frequent cutaneous recurrences. Histologically, cutaneous marginal zone B-cell lymphoma is composed of polymorphous infiltrate that includes centrocyte-like, centroblast-like, monocytoid, and lymphoplasmacytoid lymphocytes. We present two cases of primary cutaneous marginal zone B-cell lymphoma. A 48-year-old woman visited the dermatologic clinic with 1.5×1.5 cm sized, skin colored, palpable nodule on the left temporal area and a 26-year-old man visited the dermatologic clinic with 1×1 cm sized erythematous nodule on the nose. Both of them showed compatible histologic findings of marginal zone B-cell lymphoma and had no past medical history and no evidence of metastasis on PET-CT and bone marrow biopsy. The woman was treated with radiation treatment after excision and the man was treated with radiation treatment alone. Follow-up indicates that 1 year after treatment there is no evidence of recurrence. (Korean J Dermatol 2008;46(5):710~714)

Key Words: MALT lymphoma, Marginal zone B-cell lymphoma

서 론

변연부 B세포 림프종(marginal zone B-cell lymphoma)은 1983년 Isaacson과 Wright¹가 위장관에서 발생한 예들을 접막연관 림프종(mucosa-associated lymphoid tissue lymphoma; MALT lymphoma)이란 용어로 처음 기술하였으나, 기술된 이후 소화기 이외의 장기에서도 발생한 예들이 보고되었고, 이들 중앙 세포의 면역학적 소견과 분자생물학적 소견이 변연부의 B세포에 해당하다는 사실이 알려졌다². WHO-EORTC 분류에서는 MALT lymphoma라는 명칭 대신, 피부에 발생하는 원발성 변연부 B세포 림프종을 'primary cutaneous marginal zone B-cell lymphoma (PCMZL)'로 명명

하였다^{2,3}. PCMZL은 피부에서는 드문 질환이지만 피부에 발생하는 원발성 B세포 림프종 중에서는 드물지 않은 것으로 알려져 있다². 저자들은 국소 방사선치료로 완전관해된 PCMZL 2예를 경험하고 문헌고찰과 함께 보고하는 바이다.

증 례

증례 1

48세 여자 환자가 내원 6개월 전에 발생한 좌측 관자놀이의 피하 결절을 주소로 내원하였다. 이학적 검사상 좌측 관자놀이 부위에서 경계가 불분명한 1.5×2.0 cm 크기의 피하 결절이 촉지되었고, 압통이나 소양감은 호소하지 않았다(Fig. 1A). 과거력이나 가족력상 특기사항은 없었고, 림프절이나 편도선 비대 등의 특이 소견 관찰되지 않았다. 초음파 검사상 내부에 혈류가 동반되지 않은 종괴가 근육층에 1.4×0.4×1.6 cm 크기의 잘 경계 지어진 저음영으로 관찰되었고, 절제술을 시행하였다. H&E 염색상 저배율에서 여포(follicle)를 형성하는 듯한 결절성의 치밀한 세포 침윤이 관찰되었으며(Fig. 1B), 고배율에서 침윤된 세포는

<접수: 2007년 4월 14일>

교신저자: 정기양

주소: 120-752 서울특별시 서대문구 신촌동 134번지
연세대학교 의과대학 피부과학교실

전화: 02)2228-2080, Fax: 02)393-9157

E-mail: derma@yumc.yonsei.ac.kr

불규칙한 모양의 핵과 열고 풍부한 세포질을 가진 여포세포(centrocyte)나 여포아세포(centroblast)와 유사한 형태의 세포, 림프형질세포양 세포(lymphoplasmacytoid cell), 소림프구가 혼재되어 있었다(Fig. 1C). 침윤된 대부분의 세포에서 CD20, bcl-2, CD79a에 대한 항체를 이용한 면역조직화학염색상 양성 소견을 보였고(Fig. 1D~F), bcl-6, CD3, CD43에 음성 소견을 보였다. 이후 시행한 일반혈액검사, 일반화학검사, 소변검사, 혈액응고검사 등은 모두 정상이거나 음성 소견이었고, 전신양전자단층촬영(PET-CT)상 병변 부위에서만 F-18 FDG (fluorodeoxyglucose) 양성 소견을 보였으며, 골수검사, 말초혈액도말검사, 위내시경검사, 요소호흡검사(urea breath test)도 정상 소견을 보여 피부에 발생한 원발성 변연부 B세포 림프종으로 진단하였다. 3

주간 추가 방사선치료를 받은 후 12개월의 추적 관찰 중 재발 소견은 없었다.

증례 2

26세 남자 환자가 내원 3주전 발생한 콧등의 홍반성 결절을 주소로 내원하였다. 이학적 검사상 비교적 경계가 분명한 1.5×1.2 cm 크기의 홍반성 결절이 우측 콧등에서 관찰되었으며, 압통이나 소양감은 호소하지 않았다(Fig. 2A). 과거력 및 과거력 상 특기사항 없었으며, 림프절이나 편도선 비대 등의 특이 소견은 관찰되지 않았다. 3 mm 편치생검 결과, H&E 염색상 저배율에서 진피에서 반응성 림프여포(reactive lymphoid follicle)를 형성하는 듯한 구조를 보이는 세포 침윤이 관찰되었고(Fig. 2B), 고배율에서 림프

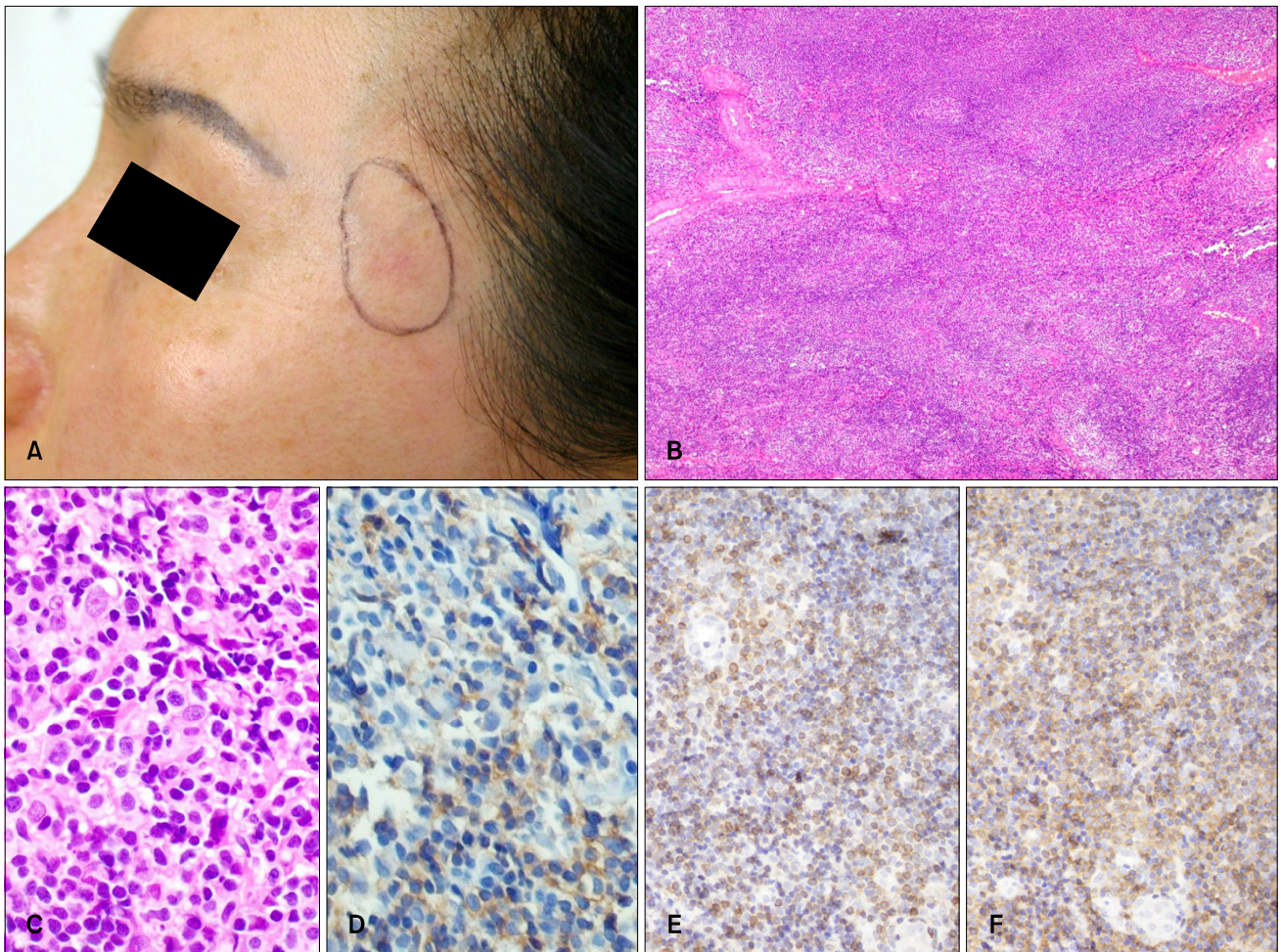


Fig. 1. (A) Ill-defined, 1.5×2.0 cm sized, palpable subcutaneous nodule on the left temple, (B) Dense cellular infiltration forming lymphoid follicle-like structures in the dermis (H&E, ×40), (C) Centrocyte-like and centroblast-like marginal cells with pale cytoplasm and irregular shaped nuclei, which mixed with lymphoplasmacytoid cells and small lymphocytes (H&E, ×400), Immunohistochemical findings of the infiltrating tumor cells anti-CD20 antibody (×400)(D), anti-bcl-2 antibody (×200)(E), anti-CD79a antibody (×200)(F)

형질세포양 세포와 소림프구가 섞여있었으며, 일부에서는 세포 분열 중인 세포들도 발견되었다(Fig. 2C). CD20, bcl-2, CD79a에 대한 항체를 이용한 면역조직화학염색상 양성 소견을 보였고, bcl-6 CD3, CD43에 음성 소견을 보였으며, cytokeratin에 대한 항체를 이용한 면역조직화학염색상 종양세포가 피부 부속기의 상피 조직으로 침윤하는 림프상피병소(lymphoepithelial lesion)가 관찰되었다(Fig. 2D). 이후 시행한 일반혈액검사, 일반화학검사, 소변검사, 혈액응고검사, 전신양전자단층촬영(PET-CT), 골수검사, 말초혈액도말검사 등은 모두 정상이거나 음성 소견을 보여 피

부에서 발생한 원발성 변연부 B세포 림프종으로 진단하였다. 위내시경검사는 정상 소견을 보였으나 요소호흡검사(urea breath test)상 양성 소견을 보여 *Helicobacter pylori* 감염에 대한 치료를 시행하였으나, 이후에도 피부 병변이 지속되어 2주간의 방사선치료를 시행하였으며, 14개월의 추적 관찰 중 재발 소견은 없었다.

고 찰

PCMZL은 피부에서 발생하는 림프종의 2~16%를 차지

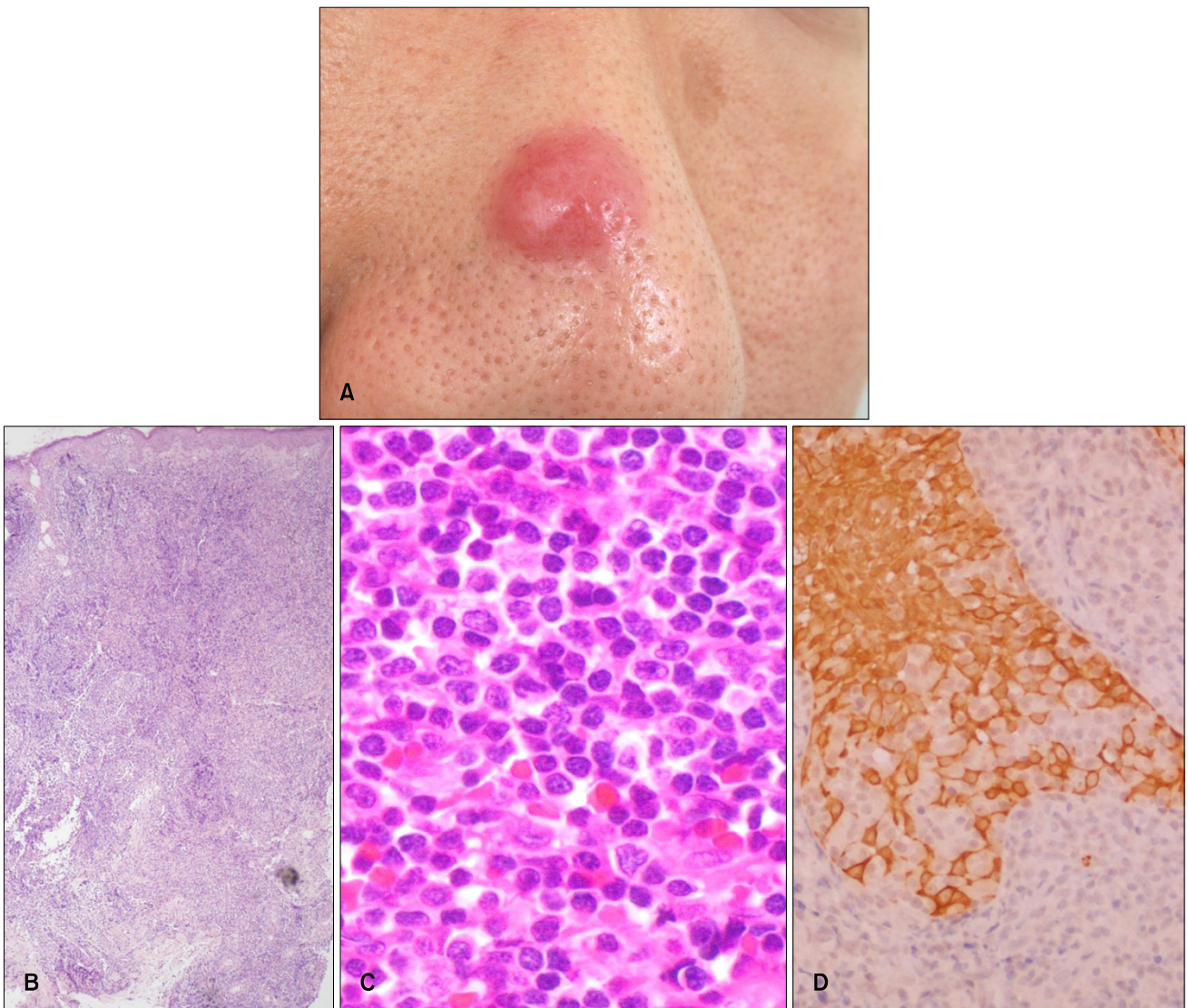


Fig. 2. (A) Relatively well-defined, 1.2×1.5 cm sized, erythematous nodule on the right dorsum of nose, (B) Dense cellular infiltration in the dermis (H&E, ×40), (C) Lymphoplasmacytoid cells and small lymphocytes with occasional mitosis (H&E, ×400), (D) Immunohistochemical findings of the lymphoepithelial lesion with anti-cytokeratin antibody. Tumor cells infiltrate epithelial cells of skin appendage (×200).

하며, 원발성 피부 B세포 림프종의 20~25% 정도를 차지하는 것으로 알려져 있다^{2,3}. 국내에는 결막이나 코점막 등에서 발생한 변연부 B세포 림프종은 다수 보고되어 있으나^{4,5}, 점막이 아닌 피부에서 원발성으로 발생한 경우는 1예⁶만 보고되어 국내에는 외국 문헌의 보고만큼 흔하지는 않은 것으로 생각된다.

PCMZL은 구진, 결절 또는 판의 형태로 나타나고 전신 어디든 나타날 수 있으며, 소양증이나 압통 등의 자각증상은 없는 경우가 대부분이다⁷. 처음 진단 시 33~72%에서 다발성 병변으로 나타나기 때문에, PCMZL이 진단되면 자세한 문진과 신체검사, 방사선검사를 통해 다른 병변이 없는지 확인하는 것이 중요하다⁷. 그러나 피부에 과중성으로 병변이 생기거나 피부의 장기로 전이되는 경우는 드물며, 진단 당시 국소적인 병변으로 발견되어 상당기간 발생 부위에 국한되어 머물러 있는 경우가 대부분이다⁷. 따라서 PCMZL은 매우 천천히 진행하며 악성도가 낮은 B세포 림프종(low-grade malignant B-cell lymphoma)의 일종으로 분류되며, 현재까지 PCMZL로 인하여 사망에 이른 예는 보고된 바 없다⁷.

변연부 B세포 림프종은 하시모토 갑상선염이나 쇼그렌 증후군과 같은 자가면역질환과의 연관성이 있는 경우가 있고, *H. pylori*, *Borrelia burgdorferi*, *Campylobacter jejuni*, *Chlamydia psittaci*, hepatitis C virus 등의 감염과의 연관성도 있을 것으로 추측되고 있다⁸. 특히, 위에 발생하는 MALT lymphoma의 경우는 *H. pylori* 관련이 깊어 항생제 치료에 의해 림프종이 소실되는 경우가 많기 때문에 면역학적인 반응이 병리기전에서 중요한 역할을 할 것으로 추측되고 있다⁹. 유럽에서 보고된 일부 예에서는 PCMZL과 *B. burgdorferi*에 대한 면역반응과의 연관성이 제시되고 있으나⁷⁻⁹, 미국이나 아시아에서는 *B. burgdorferi*가 PCMZL의 환자의 병변이나 혈청에서 증명되지 않은 경우가 더 많고, 항생제 치료에 대한 반응이 위에 발생한 변연부 B세포 림프종보다 뚜렷하지 않아, *B. burgdorferi*가 PCMZL 발생의 주된 기전은 아닐 것으로 생각한다⁷. *H. pylori* 감염과 위장관 외 변연부 B세포 림프종과의 뚜렷한 연관성은 보고된 바 없으나, 증례 2의 환자는 위점막의 *H. pylori* 감염이 동반되어 있어 일차적으로 항생제 치료를 시도하였다. 그러나 요소호흡검사가 음전된 후에도 피부 병변의 변화는 없었기 때문에 *H. pylori* 감염과 PCMZL은 연관성을 설명하기는 어려울 것으로 생각한다. PCMZL에서는 다양한 유전자전위가 알려져 있으며, t(11;18)(q21;q21) 혹은 t(1;14)(q22;q32)은 변연부 B세포 림프종의 반수 이상에서 발견되고 있다^{3,8}. 이러한 유전자전위는 다른 림프종에서도 비교적 흔하게 발견되는 것으로 변연부 B세포에 특이적인 것은 아니지만, 다른 림프종과 같이 변연부 B세포 림프종의 발생 혹은 진행에 중요한 역할을 할 것으로 생각한다.

조직학적으로는 특징적인 변연부 B세포들이 있으며, 여포아세포, 여포세포, 형질세포, 형질세포양 림프구 등도 흔해져 침윤되고, 병변에는 반응성 림프 여포가 있어 소림

프구도 관찰된다^{2,3}. 종양세포와 소림프구는 반응성 여포를 형성하는 양상으로 침윤되고 피하지방까지 침범하는 경우가 흔하지만 표피를 침범하는 경우는 보고된 바 없다^{1,2,7}. Kim 등⁵은 피부에서 발생하는 PCMZL은 표피를 침범하지 않아 림프상피병소가 관찰되지 않는 점이 점막에서 발생하는 MALT lymphoma와의 유일한 감별점이라고 하였으나, 최근에는 종양세포가 모낭이나 한선 등의 피부 부속기를 침윤하여 림프상피병소가 관찰되는 경우가 더 많은 것으로 보고되고 있다³. 일부에서는 반응성 여포를 형성하지 않거나 형질세포 분화가 많이 진행된 양상도 보고된 바 있다³. 침윤된 B세포는 CD20, CD79a, bcl-2에 대한 면역조직화학염색상 양성 소견을 보이나, CD5, CD10, bcl-6에 대한 면역조직화학염색에서는 음성을 보여, 원발성 피부 여포-중심 림프종(primary cutaneous follicle-center lymphoma)이나 반응성 여포의 중심부와 감별에 도움이 된다². 또한 PCMZL은 피부에 발생하는 B세포 가성림프종(pseudolymphoma)과 조직학적으로 유사하여 감별이 어려울 경우가 있다. 이러한 경우, PCMZL에서는 단일형의 light chain 표현과 IgH의 clonal rearrangement가 흔하게 관찰되나 가성림프종에서는 그렇지 않다는 점이 감별에 도움이 된다^{3,7}. 증례 2의 경우, 임상 증상 및 H&E 상 가성림프종과 유사하였으나 림프상피병소(lymphoepithelial lesion)가 관찰되었고 기타 면역조직화학염색 소견이 PCMZL를 시사하였다. 그러나 더 정확한 감별을 위해서는 kappa 및 lambda light chain에 대한 면역조직화학염색 및 heavy chain의 clonal rearrangement에 대한 검사가 필요할 것으로 생각한다. 본 증례에서는 2예 모두 종양세포가 표피를 침범하지 않고 피하지방까지 침범하였으며, 반응성 여포를 형성하는 양상을 보였으나 병변이 더 깊이 있었던 첫 번째 증례에서는 뚜렷한 림프상피병소가 관찰되지 않았다.

PCMZL은 드문 종양으로 뚜렷한 치료 방침이 확립되어 있지는 않으나, *B. burgdorferi*와의 연관성이 증명된 경우 항생제 치료를 통해 PCMZL이 소실된 예가 보고되어 있어⁹, 일차적 치료로 항생제 치료를 시도해 볼 수 있다. 그러나 일반적으로 단독으로 존재하거나 국소적인 경우 수술적으로 절제하거나 방사선치료를 하는 경우가 대부분이다^{3,7}. PCMZL이 타장기로 전이되거나 과중성으로 전신에 생기는 경우는 드물지만 국소적으로 재발하는 경우는 흔한 편이고^{3,7}, 완전관해 되었던 환자들 중 15~49%에서 5년 내에 재발한다고 보고되어 있다⁷. Hoefnagel 등⁷은 단독병변의 경우는 방사선치료 후 완전관해율이 93%, 재발율이 23%이고, 다발성병변의 경우는 방사선치료 후 완전관해율이 75%, 재발율 82%이라고 보고하였다. 또한, 재발하는 경우도 방사선조사를 받지 않은 부위에서 종양이 재발하였기 때문에 단독병변의 치료에 있어서는 방사선치료가 일차 치료로 선택될 수 있을 것으로 생각한다. 국소 부신피질호르몬 주사나 interferon- α 투여를 시도한 보고가 있으나, 증례가 매우 적고 아직까지 방사선치료에 비해 만족스러운 결과를 얻은 보고는 없어 더 많은 연구가 필요할 것

로 생각한다⁷. PCMZL의 방사선치료는 일반적으로 20~40 Gy 용량의 방사선을 조사하며^{3,7}, 본 논문에서도 증례 1의 환자는 수술적 절제 후 36 Gy, 증례 2의 환자는 25.2 Gy의 방사선조사로 치료하여 완전관해 되었다. 다발성병변의 경우 chlorambucil을 투여한 보고에서 방사선치료보다 낮은 재발율을 보여 효과적인 치료로 고려할 수 있으며, 기타 다른 림프종에서 사용되는 화학요법에도 비교적 만족스러운 결과를 얻을 수 있었다⁷. 만성적으로 재발하는 PCMZL에서는 고식적으로 국소 치료를 시행하는 것이 도움이 될 수 있으며, PCMZL에서도 점막에서 발생하는 변연부 B세포 림프종(MALT lymphoma)을 비롯한 다른 종류의 악성도가 낮은 B세포 림프종의 경우와 마찬가지로 드물게 자연 소실된 경우가 있어, 특별한 치료 없이 관찰하는 것도 하나의 치료법으로 선택될 수 있다^{7,10}.

참 고 문 헌

1. Isaacson PG, Wright DH. Malignant lymphoma of mucosa-associated lymphoid tissue: a distinct type of B-cell lymphoma. *Cancer* 1983;52:1410-1416
2. Willemze R, Jaffe ES, Burg G, Cerroni L, Berti E, Swerdlow SH, et al. WHO-EORTC classification for cutaneous lymphomas. *Blood* 2005;105:3768-7385
3. Fink-Puches R, Zenahlik P, Back B, Smolle J, Kerl H, Cerroni L. Primary cutaneous lymphomas: applicability of current classification schemes (European Organization for Research and Treatment of Cancer, World Health Organization) based on clinicopathologic features observed in a large group of patients. *Blood* 2002;99:800-805
4. Kim TH, Kim JO, Kim SW, Oh HK, Park JB. Malignant lymphoma of mucosa-associated lymphoid tissue arising in the conjunctiva. *Ann Dermatol* 1995;7:273-277
5. Kim KH, Lee MS, Kim CW. MALT lymphoma of the eyelid and nostril: a case report. *Ann Dermatol* 1996;8:295-299
6. Kim JW, Lee HG, Kim KJ, Kim JM, Lee CJ. A case of primary cutaneous marginal zone B-cell lymphoma. *Ann Dermatol* 1999;11:124-128
7. Hoefnagel JJ, Vermeer MH, Jansen PM, Heule F, Van Voorst Vader PC, Sanders CJG, et al. Primary cutaneous marginal zone B-cell lymphoma: clinical and therapeutic features in 50 cases. *Arch Dermatol* 2005;141:1139-1145
8. Guidoboni M, Ferreri AJ, Ponzoni M, Doqlioni C, Dolcetti R. Infectious agents in mucosa-associated lymphoid tissue-type lymphomas: pathogenic role and therapeutic perspectives. *Clin Lymphoma Myeloma* 2006;6:289-300
9. Roggero E, Zucca E, Mainetti C, Bertoni F, Valsangioacomo C, Pedrinis E, et al. Eradication of *Borrelia burgdorferi* infection in primary marginal zone B-cell lymphoma of the skin. *Hum Pathol* 2000;31:263-268
10. Yokoyama T, Miyazawa K, Otawa M, Kawakubo K, Kuriyama Y, Serizawa H, et al. Spontaneous regression of MALT lymphoma of the hard palate accompanied by Sjogren syndrome. *Rinsho Ketsueki* 2003;44:468-470