

하시모토 갑상선염을 주소로 내원한 노인에서 발생한 갑상선 MALT 림프종(MALToma) 1예

남주영, 김뜰미, 박종숙, 김철식, 박진아, 조민호, 이성주, 안철우, 차봉수
임승길, 김경래, 이현철, 양석우¹, 홍순원¹, 양우익¹

연세대학교 의과대학 내분비대사내과, ¹진단병리학과

Thyroid MALTOMA from Hashimoto's Thyroiditis in a 72-year Old Woman

Joo-Young Nam, M.D., Dol-Mi Kim, M.D., Jong-Suk Park, M.D., Chul-Sik Kim, M.D.,
Jina Park, M.D., Min-Ho Cho, M.D., Sung-Joo Lee, M.D., Chul-Woo Ahn, M.D.,
Bong-Soo Cha, M.D., Sung-Kil Lim, M.D., Kyung-Rae Kim, M.D., Hyun-Chul Lee, M.D.,
Seok-Woo Yang, M.D.¹, Soon-Won Hong, M.D.¹, Woo-Ik Yang, M.D.¹

Division of Endocrinology and Metabolism, Department of Internal Medicine, ¹Department of Diagnostic
Pathology, Yonsei University College of Medicine, Seoul, Korea

We report the case of 72-year-old woman with mucosa-associated lymphoid tissue (MALT-lymphoma or maltoma) and antibody negative Hashimoto's thyroiditis. She noted a painless, growing mass in her neck and denied any signs or symptoms of abnormal thyroid function. Her thyroid function test showed no abnormality and thyroid autoimmune antibodies were not detected. The patient underwent a hemithyroidectomy for a growing mass. Histological examination showed diffuse follicular proliferation of small lymphocytes and suggestive of Hashimoto's thyroiditis. To confirm maltoma, PCR (polymerize chain reaction) was performed and it revealed a clonally rearrangement of the Ig heavy chain gene. We conclude that other factor rather than antigenic stimulation may contribute to unusual histology and development of thyroid maltoma from antibody negative Hashimoto's thyroiditis.

Key Words: MALToma, Hashimoto's thyroiditis, Autoimmune antibody

서 론

갑상선에서 발생하는 원발성 악성 림프종은 전체 갑상선의 약 1~5%를 차지하며¹⁾ MALT 림프종은 B세포 기원의 비호치킨성 림프종으로 비교적 최근에 알려졌다. 전형적으로 중년 이후의 여성에서 호발하고 low

교신저자: 김경래, 서울시 강남구 도곡동 146-92, ☎ 135-270, 연세대학교 의과대학 영동세브란스병원 내과
Tel: +82-2-3497-3315, Fax: +82-2-3463-3882, E-mail: kimkr96@yumc.yonsei.ac.kr

grade 림프종에 속하며 서서히 진행되는 것으로 알려져 있다. MALT 림프종은 갑상선의 만성 염증이나 자가면역질환의 경과 중 후천적으로 기원한 림프조직에서 발생하는 것으로 보이나, 갑상선은 정상적으로 림프조직이 결여되어 있으므로 보고된 MALT 림프종의 대부분은 만성 자가면역성 갑상선염인 하시모토 갑상선염과 연관되어 있다.^{2,3)} 저자들은 과거력상 갑상선 기능 저하의 증상이나 징후가 없고 갑상선 기능 검사상 이상 소견이 없으며 갑상선 자가 항체가 검출되지 않는 67세 여자 환자에서 갑상선의 MALT 림프종 1예를 경험하였기에 문헌고찰과 함께 보고하는 바이다.

증 례

72세 여자 환자가 급속히 커지는 우측 경부의 종괴를 주소로 정밀 검사를 위해 내분비내과 외래로 내원하였다. 갑상선종이 나타나기 전에 피로감, 불한대성, 쇠 소리, 삼킴곤란, 호흡곤란 등의 증상은 부인하였고 5년 전 Obits type II AV block을 진단받아 pacemaker 삽입 중인 것 외에 과거력상 특이 소견은 없었다. 키는 155 cm이고 체중은 55 kg이었다. 내원 당시 혈압은 100/60 mmHg, 맥박수 65회/min, 체온 36.5°C, 호흡수 20/min이었으며 의식은 명료하였고 병색은 없었으며 우측 전경부에 약 4×7 cm 크기의 딱딱하고 고정되어 있는 종괴가 만져졌고 압통, 국소 발열이나 잠음은 없었다.

혈액검사에서 백혈구 6,270/mm³, 혈색소 11.3 g/dL, 헤마토크리트 33.9%, 혈소판 286,000/mm³이었으며 생화학 검사에서는 정상 소견이었고 전해질 검사도 정상 소견이었다.

갑상선 기능검사에서는 유리 T4 1.3 ng/dl (정상범위 0.8~1.7), T3 101.3 ng/dl (71~161), TSH 3.42 (0.86~4.69) uIU이었으며, Anti TSH receptor antibody 4.2% (0~10), antithyroid peroxidase antibody는 10.0 IU/mL (0~35) 미만이었다. 외부 병원에서 시행한 총 조직 검사(gunbiopsy)에서 lymphoepithelial lesion이 동반된 균일한 크기의 림프구성 세포들이 미만성으로 밀집되어 있었고 림프구성 세포들은 면역 조직 화학 검사상 B 세포 유전자에 양성으로 MALT 림프종을 강력히 시사하였다. 단순흉부 촬영소견에서 특이 소견은 보이지 않았고 경부 전산화 단층 촬영에서 우측 갑상선이 6×4 cm의 크기로 증가되어 있었으며 비균질의 음영으로 보아

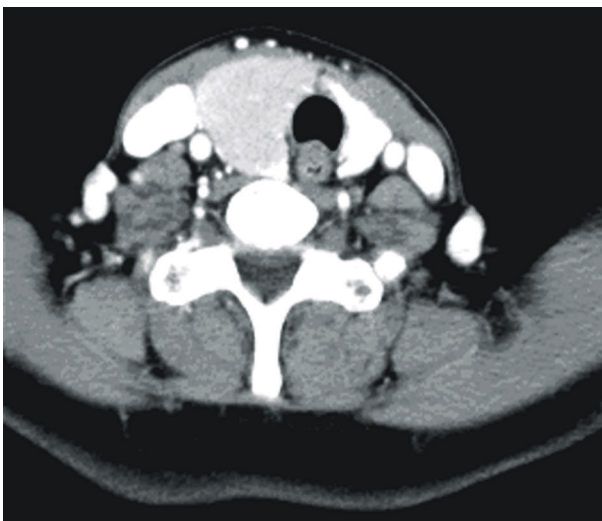


Figure 1. Marked enlargement of right lobe of the thyroid and relatively heterogeneity. But there is no definable mass lesion. Borderline sized multiple homogeneously enlarged lymph nodes along right internal jugular chain.

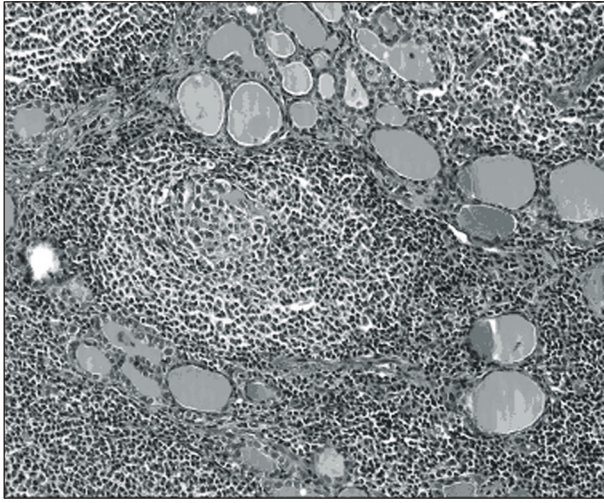


Figure 2. Hashimoto's thyroiditis showing lymphoid follicles with prominent germinal center and oncocytic follicular epithelium (magnification, $\times 200$).

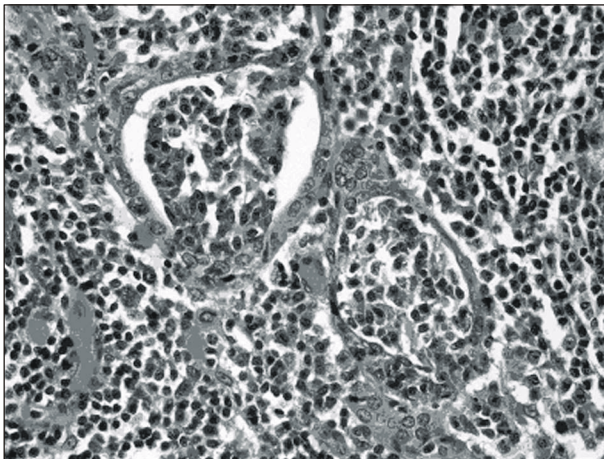


Figure 3. High-power view showing tumor cells surrounding lymphoid follicles. Two of the follicles show "packing" of the lumen by lymphoid cells (Magnification, $\times 400$).

갑상선염이 의심되고 내경정맥을 따라 반응성으로 생각되는 다발성의 림프종대 소견이 보였다. 갑상선 내부에 뚜렷한 종괴는 보이지 않았다(Figure 1). 흉부와 복부 전산화 촬영에서도 특이 소견은 보이지 않았다. 혈청 면역 고정 전기 영동 검사에서 polyclonal gammopathy를 보였다. 종괴가 급속히 커져 환자는 우측 갑상선 절제술을 시행하였다. 수술로 떼어낸 우측 갑상선 종괴는 크기가 $6\times 4\times 4$ cm이고 무게는 39 gm이었다. 미세 현미경적 소견은 주로 림프구의 밀집과 갑상선 여포세포의 oxyphilic change와 함께 다발성으로 균질한 모양의 림프구의 밀집으로 인한 갑상선 여포의 소실을 관찰할 수 있었다(Figure 2, 3). MALT 림프종의 확진을 위해서 CDR3 (complementary determinant region 3) locus에서 Ig heavy chain (IgH) gene rearrangement를 PCR (polymerase chain reaction)을 이용하여 확인하였다(Figure 4). 조직 소견과 Ig H monoclonality을 고려하여 이러한 갑상선 병변은 하시모토 갑상선염과 동반된 MALT 림프종으로 확진하였다. 림프종 종대는 반응성 비후로 확인되었다. 현재 환자는 경부 초음파상 재발의 증거 없이 특별한 치료 없이 외래 추적 관찰 중이다.

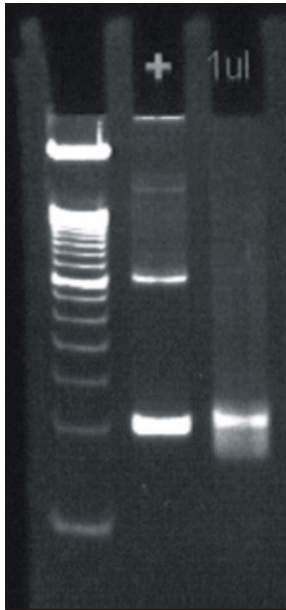


Figure 4. +: Monoclonal band of CDR3 of IgH as the positive control at the 100 bp case: Monoclonal band same to the positive control.

고 찰

갑상선 림프종은 비교적 드물고 주로 중년 이후의 여성에서 호발하는 경향이 있다.^{4,9)} 임상적으로는 급속히 자라는 갑상선 종대, 국소 통각과 갑상선 종대에 의한 압박증상으로 사성, 연하곤란을 특징으로 한다.¹⁰⁻¹³⁾ Mucosa-associated lymphoid tissue (MALT) 림프종은 비교적 최근에 알려진 B cell NHL의 subset으로서 revised European-American lymphoma (REAL) 분류법에 따르면 extranodal marginal 림프종으로 분류되어 있다.¹⁴⁻¹⁶⁾ 임상적으로 non-MALT 림프종에 비해 비활동성이며 예후가 좋은 것으로 알려져 있다. 가장 흔히 소화관에서 발생하며 그 외에 폐, 타액선, 피부에서 발생하나 갑상선에서는 만성염증이나 자가면역 질환에 의한 림프구 침윤에서 이차적으로 발생하는 것으로 되어 있다.¹⁵⁻¹⁷⁾ 갑상선은 정상적으로 림프조직이 결여되어 있으므로 만성 자가면역성 갑상선염인 하시모토병이 MALT type 림프종과 가장 연관이 깊다.^{15,18)}

국내에서 보고된 경우는 김 등¹⁹⁾이 보고한 증례의 경우 B세포 림프종과 동반된 만성 림프구성 갑상선염 1예를 보고하였으며 diffuse small and large cell type으로 전갑상선 절제술은 시행한 것으로 되어 있고, 안 등²⁰⁾이 보고한 예에서는 만성 갑상선염과 상관없이 발생한 원발성 갑상선 림프종을 보고하였다. 추 등²¹⁾은 하시모토 갑상선염과 동반된 원발성 갑상선 림프종이 골수를 침범한 경우를 보고하였으며 CHOP regimen을 이용한 화학요법으로 관해에 이르렀다고 보고하였다. 송 등²²⁾도 하시모토 갑상선염 이후 발생한 갑상선 악성 림프종을 갑상선전 절제술 후 복합화학요법을 시행한 경우를 보고하였다. 갑상선의 림프종 중에서 MALT type으로 현재 국내에서의 보고는 이 등²³⁾의 갑상선 기능저하증으로 치료 받아오던 54세 여자 환자에서 하시모토 갑상선염과 동반된 MALT 림프종으로 진단된 1예 이후 저자의 보고가 2번째이다.

본 증례의 환자는 약 30%에서 동반된다고 알려진 사성, 연하곤란 등과 같은 압박증상은 호소하지 않았으나 컴퓨터 단층 촬영상 기관의 치우침이 관찰될 정도의 커다란 종물이었다. 보고자에 따라 다르지만 갑상선

림프종과 하시모토 갑상선염의 연관성은 20~100%로 보고하고 있는데²⁴⁾ 본 환자의 갑상선 조직 검사에서도 하시모토 갑상선염에 합당한 소견을 보였으나, 갑상선 기능 검사는 정상이었고 갑상선 자가항체는 검출되지 않았다. 갑상선의 원발성 림프종에서의 갑상선 기능과 자가항체 검사에 관한 Matsuzuka 등²⁵⁾이 보고한 바에 따르면 58%에서 euthyroid, 14%에서 overt hypothyroidism, 27%에서 subclinical hypothyroidism, 1%에서 hyperthyroidism을 보였으며 약 68%에서 antimicrosomal antibodies가 양성이었다고 한다. 대부분의 갑상선 림프종이 하시모토 갑상선에서 동반되고 이러한 하시모토 갑상선염과 갑상선 림프종과의 연관성으로 인해 하시모토 갑상선염의 자가항체가 림프구의 증식을 유도하는 과정에서 MALT 림프종으로의 변화를 일으키고 더 나아가 유전자 변화를 통한 aggressive lymphoma까지로도 변화할 수 있다는 가설이 제기되었다.²⁶⁻²⁹⁾ 본 증례의 환자는 갑상선 자가 항체가 정상 범위로만 검출되어 갑상선 자가항체의 자극 이외의 다른 병인에 관하여 고려할 필요가 있다. 본 증례의 또 하나의 특징은 갑상선 조직 검사 소견상 갑상선 여포 세포들의 염증성 반응이 매우 심하다는 점이다. 하시모토 갑상선염의 원인인 자가항체 이외에 이러한 림프구 증식에 자극을 주는 인자로 Epstein-Barr virus (EBV)에 관한 보고가 있는데, 이 보고에 의하면 EBV는 하시모토 갑상선염이 악성 림프종으로 발전하거나 low grade MALT 림프종에서 intermediate grade로 발전하는 데 원인이 될 수 있다고 한다.³⁰⁾ 본 환자의 갑상선 조직에서 EBV messenger RNA는 검출되지 않았다. 하시모토 갑상선염과 함께 MALT 림프종을 보이면서 갑상선 자가항체가 비교적 적게 검출된 증례가 외국에서 1예 보고되었다.³¹⁾ 갑상선 조직 소견은 본 증례의 경우처럼 갑상선 여포세포의 반응성 증식이 심했고 림프종의 확진을 위하여 PCR을 사용하였다는 것이 본 증례와 유사하다.³²⁾ 자가항체나 감염 이외에 하시모토 갑상선염이 MALT 림프종으로 변화하는 기전으로 세포 유전학적 분석을 해 볼 수 있다. 위 장관에서의 MALT 림프종의 세포 유전학적인 특징으로 11번 염색체의 장암, region 2, band 1과 18번 염색체의 장암, region 2, band 1의 전위(t(11;18)(q21;21))에 관한 보고가 있다.³³⁾ 최근에는 세포의 성장과 분화에 중요한 역할을 하는 것으로 잘 알려져 있는 retinoic acid (RAR)와 retinoid X receptor (RXR)의 isoform과 갑상선의 악성 종양과의 연관성에 관한 보고가 있는데,³⁴⁾ 본 증례에서는 검사를 시행하지는 않았으나 MALT 림프종과의 연관성에 관한 가능성도 고려해 볼 수 있겠다. 갑상선 여포세포의 세포자멸(apoptosis)이 갑상선 자가면역 질환과 갑상선 종양의 또 하나의 가능한 기전으로 제시되어 왔다. Caspase, tumor necrosis factor, Fas antigen과 p53 protein은 세포자멸을 유발하고 갑상선 자극 호르몬, 갑상선 자극 항체나 bcr-2 proto-oncogene은 세포자멸을 방해한다고 알려져 있다.³⁵⁾ 하시모토 갑상선염과 동반되었으나 갑상선 자가항체가 검출되지 않는 경우에서 세포자멸 유도인자와 방해인자와의 상관관계에 관한 연구가 필요하다고 생각된다.

갑상선의 MALT 림프종의 치료는 종양의 조직학적 소견, 종양의 크기, 병기, 다른 질환의 합병여부에 따라서 결정하여야 하는데 수술적 제거와 방사선 치료가 주된 방법이며 항암요법을 시행할 수도 있다. 본 증례의 경우는 고령과 급속히 커지는 종괴 소견으로 인해 종양의 수술적 제거와 편측 갑상선 절제술로 치료하였으며 이는 Robert 등의 증례에서와 같은 치료방법이다.³²⁾ 갑상선 MALT 림프종의 치료 후 추적 관찰 검사 방법에 관한 정립된 의견은 아직 없다. F-18-FDG-PET 스캔을 하시모토 갑상선에 동반된 MALT 림프종의 재발의 추적관찰에 사용한 경우가 보고되어 있기는 하다.³⁶⁾

저자들은 갑상선 자가항체가 검출되지 않는 하시모토 갑상선염과 동반된 갑상선 MALT 림프종 1예를 경험하여 자가항체 이외의 가능한 병인에 관한 문헌 고찰과 함께 보고하는 바이다.

참고문헌

1. Ansell SM, grant CS, Habernmann TM. Primary thyroid lymphoma. *Semin Oncol* 1999;26:316-23.
2. Kato I, Tajima K, Suchi T, Aozasa K, Matsuzuka F, Kuma K, et al. Chronic thyroiditis as a risk factor of B-cell lymphoma in the thyroid gland. *Jpn J cancer Res* 1985;76:1085-90.
3. Holm L, Blomgren H, Lowhagen T. Cancer risks in patients with chronic lymphocytic thyroiditis. *N Engl J Med* 1986;312:601-4.
4. Pedersen R, Pedersen N. Primary non-Hodgkin's lymphoma of the thyroid gland: a population based study. *Histopathology* 1996;28:25-32.
5. Compagno J, Oertel J. Malignant lymphoma and other lymphoproliferative disorders of the thyroid gland. A clinicopathologic study of 245 cases. *Am J Clin Pathol* 1980;74:1-11.
6. Hamburger J, Miller J, Kini S. Lymphoma of the thyroid. *Ann Intern Med* 1983;99:685-93.
7. Anscombe A, Wright D. Primary malignant lymphoma of the thyroid-a tumour of mucosa-associated lymphoid tissue: review of seventy-six cases. *Histopathology* 1985;9:81-97.
8. Skarsgard E, Connors J, Robins R. A current analysis of primary lymphoma of the thyroid. *Arch Surg* 1991;126:1199-203.
9. Tsang R, Gospodarowicz M, Sutcliffe S, JF S, T P, Patterson B. Non-Hodgkin's lymphoma of the thyroid gland: prognostic factors and treatment outcome. The princess Margaret Hospital Lymphoma Group. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1995;27:599-604.
10. Wallace JH. Ultrasonography in the diagnosis of thyroid lymphoma. *J Can Assoc Radiol* 1985;36:317-21.
11. Takashima S, Ikezoe J, Morimoto S, Arisawa J, Hamada S, Ikeda H, et al. Primary thyroid lymphoma: evaluation with CT. *Radiology* 1998;168:765-71.
12. Tupchong L, Hughes F, Harmer CL. Primary lymphoma of the thyroid: Clinical features, prognostic factors, and results of treatment. *Innt J Radiat Oncol Biol Phys* 1986;12:1813-986.
13. Rasbach DAK, Mondschein MS, Harris NL, Kaufman DS, Wang CA. Malignant lymphoma of the thyroid gland: a clinical and pathologic study of twenty cases. *Surgery* 1985;98:1166-72.
14. 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.
15. 송소향, 한재호, 양철우, 진종률, 양진모, 이봉수 등. 하시모토 갑상선염 이후 발생한 갑상선 임파종 1예. *대한암학회지* 1993;25:97-102.
16. Fumio M, Akira M, Shoichi K. Clinical aspect of primary thyroid lymphoma: Diagnosis and treatment based on our experience of 119 cases. *Thyroid* 1993;3:93-99.
17. Thieblemont C, Berger F, Coiffier B. Mucosaassociated lymphoid tissue lymphomas. *Curr Opin Oncol* 1995;7:415-20.
18. Hyjek E, Isaacson DM. Primary B cell lymphoma of the thyroid and its relationship to Hashimoto's thyroiditis. *Hum Pathol* 1998;19:1315- 26.
19. 김태선, 김경래, 김경철, 정재희, 이현철, 허갑범. 만성 림프성 갑상선염에 동반된 원발성 갑상선 B세포 임파종 1례. *대한내과학회지* 1991;40:719-25.
20. 안유현, 강경원, 김정호, 김인순, 최웅환, 김태화 등. 호홉곤란을 주소로 내원한 원발성 갑상선 림프종 1례. *대한내분비학회지* 192;7:288-94.
21. 추윤호, 조재근, 엄완식, 박중열, 송영기, 이기업 등. 하시모토 갑상선염에 동반된 골수를 침범한(병기 4E기) 원발성 갑상선 림프종 1예. *대한내분비학회지* 1994;9:390-94.
22. 송소향, 한재호, 양철우, 진종률, 양진모, 이봉수 등. 하시모토 갑상선염 이후 발생한 갑상선 임파종 1예. *대한암학회지* 1993;25:97-102.
23. 이태영, 류은상, 남일송, 홍기영, 한찬희, 윤석기 등. 하시모토 갑상선염과 동반된 갑상선 MALT 림프종(MALT oma)

- 1예. 대한내과학회지 2001;61(2):281-85.
24. Anscombe 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.
 25. Fumio M, Akira M, Shoichi K. Clinical aspect of primary thyroid lymphoma: Diagnosis and treatment based on our experience of 119 cases. *Thyroid* 1993;3:93-9.
 26. Hyjek E, Isaacson P. Primary B-cell lymphoma of the thyroid and its relationship to Hashimoto's thyroiditis. *Hum Pathol* 1998;19:1315-26.
 27. Isaacson P, Androulakis-Papachristou A, Diss TC, Wright D. Follicular colonization in thyroid lymphoma. *Am J Pathol* 1992;141:43-52.
 28. Isaacson P. The MALT lymphoma concept updated. *Ann Oncol* 1995;6:319-20.
 29. Peng H, Du M, Diss T, Isaacson P, Pan L. Genetic evidence for a clonal link between low and high-grade components in gastric MALT B-cell lymphoma. *Histopathology* 1997;30:425-9.
 30. Chan J, Ng C, Isaacson P. Relationship between high-grade lymphoma and low-grade B-cell mucosa-associated lymphoid tissue lymphoma (MALToma) of the stomach. *Am J Pathol* 1990;136:1153-64.
 31. Lam KY, Lo Cy, Kwong DL, Lee J, Srivastava G. Malignant lymphoma of the thyroid: a 30-year clinicopathologic experience and an evaluation of the presence of Epstein-Barr VIRUS. *Am J Clin Pathol* 1999;112:263-70.
 32. Robert W, Lee B, Howard R, Martin IS. Maltoma of the thyroid in a man with Hashimoto's thyroiditis. *J Clin Endocrinol Metab* 1999;84:1206-9.
 33. Dirlamm J, Baens M, Stefanova-Ouzounova M, Hinz K, Woldarska I, Maes B, et al. Detection of t(11;18)(q21;q21) by interphase fluorescence in situ hybridization using API2 and MLT specific probes. *Blood* 2000;96(6):2215-8.
 34. Haugen BR, Larson LL, Pugazhenth, Hays WR, Klopper JP, Kramer CA, et al. Retinoic acid and Retinoid X receptors are differentially expressed in thyroid cancer and thyroid carcinoma cell lines and predict response to treatment with retinoids. *J Clin Endocrinol Metab* 2004;89(1):272-80.
 35. Lin JD. The role of apoptosis in autoimmune thyroid disorders and thyroid cancer. *BMJ* 2001;323:1525-7.
 36. Mikosch P, Wurtz FG, Gallowitsch HJ, Krenik E, Lind P. F-18-FDG-PET in a patient with Hashimoto's thyroiditis and MALT lymphoma recurrence of the thyroid. *Wien Med Wochen* 2003;153(3-4):89-92.

= 국문요약 =

갑상선의 MALT 림프종의 대부분은 하시모토 갑상선염과 동반되고 갑상선 자가항체의 자극으로 인한 림프구의 증식과정에서의 변화가 그 병인으로 생각되어 왔는데 본 증례의 경우에서처럼 갑상선 자가항체가 검출되지 않거나 증가되지 않은 경우 조직학적 소견도 반응성 증식이 심하여 기존의 검사법으로는 확진이 어려우며 진단을 위해 분자생물학적 기법이 필요했고 자가항체 이외의 새로운 기전에 관한 연구가 필요하다고 생각되어 문헌고찰과 함께 보고하는 바이다.

중심단어: 갑상선 MALT 림프종, 하시모토 갑상선염, 갑상선 자가항체