

## 분류 불능형 면역결핍증에서 발생한 Lymphoid Interstitial Pneumonia의 Clonality

연세대학교 원주의과대학 소아과학교실, <sup>1</sup>생화학교실, <sup>2</sup>병리학교실, <sup>3</sup>진단 방사선과학교실,  
<sup>4</sup>성균관대학교 의과대학 삼성의료원 임상병리학교실

강계월 · 이영섭 · 김황민 · 예병일<sup>1</sup> · 김태현<sup>2</sup>  
정순희<sup>2</sup> · 김동진<sup>3</sup> · 이경아<sup>4</sup>

### Clonality of Lymphocytic Interstitial Pneumonia in Common Variable Immunodeficiency

Kye Wool Kang, M.D., Young Sub Lee, M.D., Hwang Min Kim, M.D.  
Byung Il Yae, M.D.<sup>1</sup>, Tae Heon Kim, M.D.<sup>2</sup>, Soon Hee Jung, M.D.<sup>2</sup>  
Dong Jin Kim, M.D.<sup>3</sup> and Kyung A Lee, M.D.<sup>4</sup>

Departments of Pediatrics, <sup>1</sup>Biochemistry, <sup>2</sup>Pathology, <sup>3</sup>Radiology,  
College of Wonju Medicine, Younsei University, Wonju, Korea

<sup>4</sup>Department of Clinicopathology, College of Medicine,  
Sungkyunkwan University, Samsung Hospital, Seoul, Korea

Common variable immunodeficiency (CVID) is a heterogenous syndrome characterized by hypogammaglobulinemia, various immunologic abnormalities and recurrent bacterial infections. Associated immunologic abnormalities consists of various kinds of autoimmune diseases and lymphoproliferative disorders. The lymphoproliferative disorder take several forms, such as malignant lymphoma, atypical lymphoid hyperplasia, and benign lymphoid hyperplasia. Lymphocytic interstitial pneumonia (LIP), which is a kind of atypical lymphoid hyperplasia, develop in young age groups and has controversy on its clonality. We experienced a 14-year-old female patient with LIP and CVID. We analysed the third complementarity-determining region (CDR3) of the immunoglobulin heavy chain gene for clonality analysis. Clonality analysis of lung biopsy specimen revealed that 6 of 13 colony and 4 of 13 colony have identical sequences respectively. We speculate that one of these 2 lymphoid cell clone may develop into malignant lymphoma in the future. (**Korean J Pediatr Hematol Oncol 2001; 8: 355~360**)

---

**Key Words:** Common variable immunodeficiency, Lymphocytic interstitial pneumonia, CDR3, Malignant lymphoma

---

책임저자: 김황민, 강원도 원주시 일산동 162, 원주기독병원 소아과, 220-701  
Tel: 033-741-1284, Fax: 033-732-6229, E-mail: kkw\_us@hanmail.net

분류 불능형 면역결핍증(common variable immunodeficiency)은 저감마글로불린혈증, 반복성 세균감염, 자가 면역질환과 종양의 빈발을 특징으로 하는 증후군으로 여러 종류의 림프 증식성 질환들이 함께 발생하는 경우가 많다. 림프 증식성 질환에는 반응성 림프 증식, 비전형적 림프 증식, 악성 림프종이 있다. 분류 불능형 면역결핍증에서는 젊은 연령에서 lymphoid interstitial pneumonia (LIP)를 비롯한 비전형적 림프 증식 질환이, 40~50대에서는 악성 림프종이 많이 발생하는 것으로 알려져 있다. Herbert 등<sup>1)</sup>은 LIP의 대부분이 low-grade Non-Hodgkin 림프종이라는 주장을 한 반면, Kurosu 등<sup>2)</sup>은 분류 불능형 면역결핍증에서 발생하는 LIP가 oligoclonal하므로 전암병소(precancerous lesion)이라고 보고하였다.

저자들은 분류 불능형 면역결핍증 환아에서 병발된 LIP가 악성 림프종의 전암 단계인지를 확인하기 위하여, B세포의 클론성 증식을 확인할 수 있는 면역글로불린 장쇄 유전자 CDR3의 유전자 재배열을 이용하여 확인후 보고하는 바이다.

## 증례

**환자:** 정○○, 16세, 여자

**주소:** 1995년부터의 반복적인 폐렴

**가족력:** 집에서 정상 분만한 4명 중 둘째 아이로 가족력상 특이소견 없었다.

**현병력:** 1993년 8월 특발성 혈소판 감소증으로 처음 내원한 후, 1993년 10월과 12월, 1994년 5월 특발성 혈소판 감소증으로, 1994년 9월에는 Evans 증후군으로 입원 치료하였다. 1995년 5월 항생제에 반응하지 않는 폐렴(Fig. 1)이 계속되어 실시한 개흉 생검상 폐조직은 미만성으로 폐 간질내에 다양한 크기와 단계의 림프구성 침윤과 림프구성 여포가 관찰되었다. 간질내로 침윤된 세포는 주로 소림프구이나 대림프구, 형질세포와 조직구도 보였다. 이들 세포는 면역조직화학 염색에서 B림프구 표지자인 CD20 (L26)과 T림프구 표지자인 CD3, UCHL-1에 양성을 보이는 다클론성이었다.



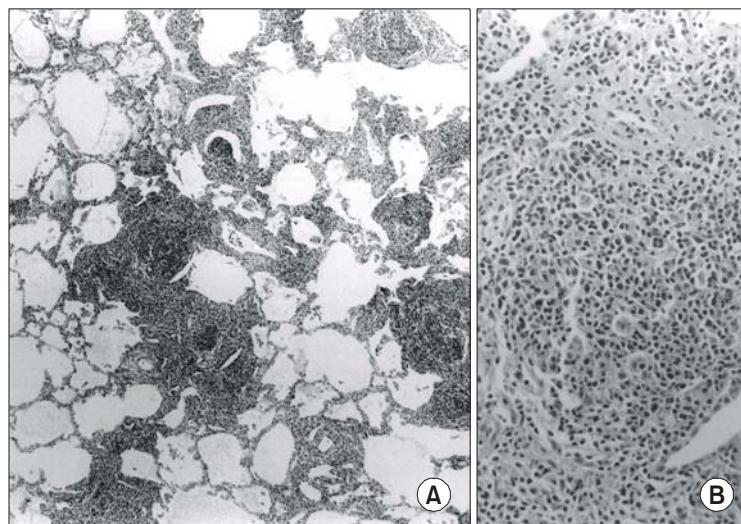
Fig. 1. Chest roentgenography shows diffuse, bilateral ill-defined haziness in the middle and lower lung fields which suggests interstitial pneumonia.

이러한 소견은 림프구성 간질성 폐렴의 소견에 합당하였다(Fig. 2). 당시 실시한 검사상 HIV Ab (-), 혈청 면역글로부린 검사가 IgG 430 mg/dL (참고치: 608~1572 mg/dL), IgA 23 mg/dL (참고치: 33~236 mg/dL), IgM 91 mg/dL (참고치: 52~242 mg/dL), IgE 2IU/dL로 IgG와 IgA가 감소되었고, IgG1 6.2 g/L, IgG2 0.6 g/L, IgG3 1.63 g/L, IgG4 0.001 g/L으로 감소되어 있어 분류 불능형 면역결핍증으로 진단되었다. 그 후 현재까지 매월 면역글로불린 정맥주사를 실시하며 외래 추적 중이다.

**진찰 소견:** 입원시 체온 36.5°C, 호흡수 20회/분, 혈압 100/60 mmHg, 맥박수 108회/분이었으며 공막 및 결막에 황달 및 창백의 소견은 보이지 않았고, 청진상 심음은 규칙적이었으며, 좌측 폐하부에서 거칠은 호흡음과 함께 나음이 청진되었으며, 복부 촉진상 좌상복부에서 비장이 좌늑하연 4 cm에서 촉지되었다. 사지는 정상이었으며 각 관절의 운동장애는 없었다.

## 검사 소견

1) 검사방법: ① 환아의 폐조직 생검에서 얻은



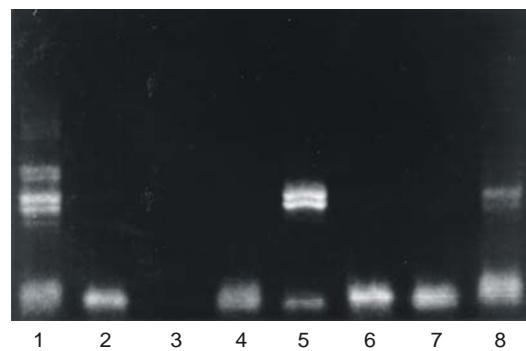
**Fig. 2.** There are diffuse interstitial lymphocytic infiltration with lymphoid follicle formation (A) (H&E  $\times 40$ ), The infiltration is composed of a mixture of small and large lymphocytes, plasma cells and histiocytes (B) (H&E  $\times 200$ ).

**Table 1.** Oligonucleotide Primer Sequences for CDR3 Nested PCR

Primer	Sequence
FR3A (sense)	5'ACACGGC[C/T][G/C] TGTATTACTGT3'
LJH (antisense)	5'TGAGGAGACGG TGACC3'
VLJH (antisense)	5'GTGACCAGGGT[A/G/C/T] CCTTGGCCCCAG3'

Paraffin 절편에서 DNA를 추출하였다. ② CDR3를 검출하기 위한 3종류의 primer (Table 1)를 이용하여 2단계의 nested PCR을 시행하였다. ③ 전기영동 후 100~120 bp 위치에 분리된 DNA를 수거하였다. ④ PCR 산물을 T vector에 cloning하였다. ⑤ 13개의 colony를 선택, Sanger법<sup>3)</sup>으로 sequencing 하였다.

**2) 결과:** Nested PCR의 결과 본 환아의 LIP 검체에서는 8번 lane에서 보는 바와 같이 band와 smear의 중간 형태를 확인할 수 있었다(Fig. 3). cloning한 후 선택한 13개의 colony 중 6개에서 104



**Fig. 3.** Nested PCR that shows intermediate form of band and smear on lane No. 7. 1. Normal lymphocyte, 2. Lymphoma (High Grade), 3. Blank, 4. Lymphoid hyperplasia, 5. Lymphoma (Low Grade), 6. Lymphoma (High Grade), 7. LIP (patient), 8. Normal lymphocyte.

bp의 동일한 염기서열이(Fig. 4A), 4개에서 90 bp의 동일한 염기서열이 확인되었고(Fig. 4B), 나머지 3 개는 각각 다른 염기서열을 보였다(Fig. 4C, 4D).

**3) 결론:** 분류 불능형 면역결핍증에서 발생하는 LIP는 oligoclonal하여 악성 림프종의 전암단계로 사료된다.

TGTGA CCAGG GTTCC TTGGC CCCAG ACCTC CATAc CGTAG TAGTA  
 GTAGT CAAGC GGGGA CCAGC CACTG CCGGG GCGCT CGCAC AGTAA  
 TACAG AGCCG TGTA  
 A) 104bp: clone 2, 7, 8, 9, 11, 12

TGTGA CCAGG GTTCC TTGGC CCCAG TAGTC AACGG GTGCT CCGGG  
 GAACT CCCCG AAGGT ACTCT TTGCA CAGTA ATACA GAGCC GTGTA  
 B) 90 bp: clone 4, 5, 6, 10

TGTGA CCAGG GTTCC TTGGC CCCAG TAGAA GTAAT AACCA GTCAA  
 AATAT CGGTC CCCTT TGCAC AGTAA TACAC AGCCG TGTA  
 C) 84 bp: clone 3

TGTGA CCAGG GTTCC TTGGC CCCAG TGCTG GAAcT ATTGG GTCGG  
 AAAAT AACCA CTACT ATCAT TCATC TCTCG CGCAC AGTAA TACAC  
 AGCCG TGTA  
 D) 99 bp: clone 1

TGTGA CCAGG GTTCC TTGGC CCCAG ACGTC CATAc CGTAG TAGTA  
 GTACT TATGA CAGCT GGTAC TACTA CACCG TTCCC CCTCT CTCGC  
 ACAGT AATAC AACAG CCGTG TA  
 E) 112 bp: clone 13

**Fig. 4.** Sequencing results of nested PCR product for CDR3 region shows identical 104 bp product in clone 2, 7, 8, 9, 11, 12 (A), identical 90 bp product in clone 4, 5, 6, 10 (B), and 3 different sequence with 84, 99 and 112 bp in clone 3 (C), 1 (D) and 13 (E) respectively.

4) 경과: 조직 병리학적으로 LIP로 진단되어 현재 면역 글로불린과 스테로이드로 치료 중이다.

## 고 찰

분류 불능형 면역결핍증은 몇 가지 다른 종류의 면역 결핍성 증후군의 집합으로 주로 10~20 대에 발생하고, 원인이 뚜렷하지 않은 면역결핍증이며 저감마글로불린혈증, 반복성 세균감염, 자가 면역질환과 종양의 빈발을 특징으로 하며 여러 종류의 림프증식성 질환들이 함께 발생하는 경우가 많다<sup>4,5)</sup>.

분류 불능형 면역결핍증에 동반되는 림프증식성 질환에는 임상적, 형태학적 그리고 병리학적 소견에 의해 종양성과 반응성으로 분류되며 더 세분하면 악성 림프종(high grade, low grade), 비전형적 림프구 증식증, 반응성 여포성 림프구 증식

증으로 나눌 수 있다<sup>6,7)</sup>. 악성 림프 증식성 질환이 악성 림프종에 비하여 더 자주 발생하여, 전체 분류 불능형 면역결핍증 환자의 약 30%에서 비장비대 혹은 범발성 림프증식증이 동반된다. 반응성 여포성 림프구 증식증에서는 림프절의 정상 구조가 보존되지만 비전형적 림프구 증식증에서는 정상 림프절의 구조가 파괴되어 악성 림프종과 혼동되는 경우가 매우 많다. 비전형적 림프구 증식증은 대부분의 경우에 별 치료 없이 자연 소실된다.

비전형적 림프구 증식증의 일종인 LIP는 1966년 Carrington과 Liebow 등<sup>8)</sup>이 처음 기술하였고, 폐실질의 생검상 양성 small non-cleaved 림프구와 형질세포가 기도를 제외한 폐실질을 침범하였으나, 폐실질내의 림프절병증, 혈관염이나 괴사는 동반하지 않는 것을 특징으로 한다<sup>9)</sup>. 그리고 다른 장기에는 세포의 다크론성이거나 임파종이 없고, 폐실질내에만 small non-cleaved 림프구의 림프종이

있는 것으로 구별되며<sup>10)</sup>, 형질세포가 폐포증격, 폐엽증격, 늑막하 그리고 기관지 주위 임파선은 침윤하나 늑막, 혈관, 기관지는 침윤하지 않는 것을 특징으로 한다<sup>9)</sup>.

LIP를 일으키는 병인은 다양하게 알려져 있지만, 약 2/3의 경우에서 원인은 아직 잘 알려져 있지 않다. 그러나 면역 글로불린의 폐포 기저막의 침착<sup>11)</sup>, Sjogren's syndrome, 연소성 류마티스양 관절염, 전신성 홍반성 낭창, 다발성 근염, 전신성 경화증, 만성 활동성 간염, 악성 빈혈<sup>12)</sup>, 분류 불능형 면역 부전증<sup>13)</sup>, Acquired Immune Deficiency Syndrome 등과 연관이 있다고 알려져 있다.

비전형적 림프구 증식증과 악성 림프종을 감별하는데 가장 유용한 방법은 병변을 구성하고 있는 림프구의 클론성을 확인하는 것이다. 클론성을 확인하는 방법에는 Immunohistochemistry (IHC), In situ hybridization (ISH), Southern blot analysis, Polymerase chain reaction (PCR)과 κ-λ imaging (KLI)<sup>16)</sup> 있으며 이중에서 IHC, ISH으로는 질병이 진행하는 동안 서로 다른 병변에서 클론의 연관성을 발견할 수 없으며, Southern blot analysis와 PCR을 이용했을 때만 면역글로부린 유전자 재배열을 확인할 수 있다. 그리고 Southern blot analysis는 비교적 세포가 많을 때 유용하고, 세포가 적을 때는 PCR로 확인하는 것이 유용하다. PCR은 민감도가 뛰어나서 low-grade 림프종의 단크론성을 80%까지 진단할 수 있으며 Southern blot analysis보다 더 빨리 분석할 수 있는 장점이 있다<sup>17)</sup>.

본 증례의 환아는 이 중 가장 민감도가 뛰어난 PCR로 clonality를 확인한 결과 oligoclonal한 것으로 확인되었다.

면역글로불린의 장쇄(IgH) 유전자는 B세포의 분화과정 중 재배열되어 3개의 hypervariable complementarity-determining region (CDR)과 4개의 conserved framework area를 구성한다. CDR3는 IgH의 가장 다양성이 심한 부위이고, 항원과 직접 접촉하는 부위이다. CDR3는 각 clone마다 구조가 매우 다르므로 clone성 B 세포 증식을 확인하는데

매우 유용하다<sup>17~18)</sup>.

본 증례의 환아는 폐조직 생검에서 DNA를 추출하여 시행한 PCR에서 oligoclonal한 것으로 밝혀졌고, 지금까지의 연구 결과를 종합해 볼 때 림프 증식성 질환 중 반응성 여포성 림프구 증식증 혹은 LIP를 추정해 볼 수 있으나 조직 병리학적으로 LIP로 진단되어 현재 면역 글로불린과 스테로이드로 치료 중이다.

LIP환아에서 다크론성 반응성 림프구에 숨겨진 종양 크론인 단크론성 림프는 서서히 증식하여 primary pulmonary lymphoma (low-grade non-Hodgkin 림프종)로 진행하므로 장기간 추적하는 것이 중요하다<sup>19)</sup>.

## 참 고 문 헌

- Herbert A, Walters MT, Cawley MID, Godfrey RC. Lymphocytic interstitial pneumonia identified as lymphoma of mucosa associated lymphoid tissue. J Pathol 1985;146:129-38
- Kurosu K, Yumoto N, Furukawa M, Kuriyama T, Mikata A. Third complementarity-determining-region sequence analysis of lymphocytic interstitial pneumonia: Most cases demonstrate a minor monoclonal population hidden among normal lymphocyte clones. Am J Respir Crit Care Med 1997;155: 1453-60
- Ronagli M, Pettersson B, Uhlen M, Nyren P. PCR-induced loop structure as primer in DNA sequencing. Biotechniques 1998;25(5):876-8, 880-2, 884
- Gha RS, Schneeberger. Heterogeneity of "acquired" or common variable agammaglobulinemia. N Engl J Med 1974;291:1-6
- Michael C, Warren S, Eli E, Jonathan S, Charlotte C. New insights into common variable immunodeficiency. Ann Intern Med 1993;118:720-30
- Nicholson A, Wotherspoon A, Diss T, Butcher D, Sheppard M, Issacson P. Pulmonary B-cell non-Hodgkin's lymphoma. The value of immunohistochemistry and gene analysis in diagnosis. Histopathology 1995;26:395-403
- Nicholson A, Wotherspoon A, Diss T, Du Dois R, Sheppard M, Issacson P. Reactive pulmonary lymphoid disorders. Histopathology 1995;26:405-12.
- Carrington BC, Liebow AA. Lymphocytic interstitial pneumonia. Am J Pathol 1966;48:36

9. Tierstein AS, Rosen MJ. Lymphocytic interstitial pneumonia. *Clin Chest Med* 1988;9:467-72
10. Council of State and Territorial Epidemiologists; AIDS Program, Center for Infectious Disease. Revision of the case definition of acquired immunodeficiency syndrome. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 1987;36 Suppl 1:1-15
11. Strimlan CV, Rosenow III EC, Weiland LH, Brown LR. Lymphocytic interstitial pneumonitis review of 13 cases. *Ann Intern Med* 1978;88:616-21
12. Lovell D, Lindsley C, Langston C. Lymphoid interstitial pneumonia in juvenile rheumatoid arthritis. *J Pediatr* 1984;105:947-50
13. Popa V. Lymphocytic interstitial pneumonia of common variable immunodeficiency. *Ann Allergy* 1988; 60:203-6
14. Pitt J. Lymphoid interstitial pneumonia. *Pediatr clin North Am* 1991;38:89-95
15. Ho DD, Pomerantz RJ, Kaplan JC. Pathogenesis of infection with human immunodeficiency virus. *N Engl J Med* 1987;317:278-86
16. Yamada MR, Wasserman BA, Reichard S, Shanes AJ. Preferential utilization of specific immunoglobulin heavy chain diversity and joining segments in adult human peripheral blood B lymphocytes. *J Exp Med* 1991;173:395-407
17. Tashiro K, Ohshima K, Suzumiya J, Yoneda S, Yahiro M, Sugihara M, et al. Clonality of primary pulmonary lymphoproliferative disorders: Using *in situ* hybridization and polymerase chain reaction for immunoglobulin. *Leuk Lymphoma* 1999;36(1-2):157-67
18. Trainor KJ, Brisco MJ, Wan JH, Neoh S, Grist S, Morley AA. Gene rearrangement in B and T-lymphoproliferative disease detected by the polymerase chain reaction. *Blood* 1991;78:192-6
19. Nehashi Y, Nakano M, Visumi K, Ichinose Y, Toyama K. Primary pulmonary B-cell lymphoma diagnosed by  $\kappa$ - $\lambda$  imaging of bronchoalveolar lavage fluid lymphocytes. *Intern Med* 1993;32:480-3