대한성형외과학회지. 제 33 권, 제 6 호
J Korean Soc Plast Reconstr Surg
Vol. 33, No. 6, 757 - 760, 2006

수부 및 상지의 피부에 발생한 원발성 피부 무형성 대세포 림프종 증례보고 1례

유중석[1] · 이동락[1] · 임준규[1] · 윤인모[1] · 이병두[2] · 이동은[3]

한일병원 성형외과[1], 해부병리과[2], 은 성형외과[3]

Primary Cutaneous Anaplastic Large Cell Lymphoma: A Case Report

Jung Seok Yoo, M.D.[1], Dong Lark Lee, M.D.[1], Jun Kyu Lim, M.D.[1], In Mo Yoon, M.D.[1], Byung Du Lee, M.D.[2], Dong Eun Lee, M.D.[3]

Department of [1]Plastic and Reconstructive Surgery, [2]Pathology, Hanil General Hospital, Seoul, Korea, [3]EUN Plastic Surgery Clinic, Seoul, Korea

Purpose: Anaplastic large cell lymphoma, has the following three characteristics of a malignant lymphoma; 1) An irregular large nucleus, called pathologic atypical cells, 2) Eosinophilic cytoplasm, 3) Immunologically positive for Ki-1. Anaplastic large cell lymphoma occurs mostly in the lymph nodes, but about 40% has been observed to occur in other tissues. Skin is the one of the main sources of origin and it is called 'primary cutaneous anaplastic large cell lymphoma'.

Methods: A 69-year-old male patient with an erythematous nodule, sized 1.5 × 1.7 cm on his right hand dorsum was excised under local anesthesia and on biopsy was diagnosed as 'Dermatofibrosarcoma Protuberans'. Three months after the local excision and biopsy, same natured mass reoccurred in the same region, and then spontaneous regressed after three weeks. However, metastatic large mass of 4.0 × 5.0 cm, of same nature was observed on the elbow. The large mass was operated with wide excision and biopsy.

Results: On final diagnosis, with an immunofluorescent stain with CD30(Ki-1), '*Primary cutaneous large cell lymphoma*' was made. After follow up for three years, we did not observed recurrence and metastasis.

Conclusion: We have reported that we have diagnosed primary cutaneous large cell lymphoma and treated without recurrence and metastasis.

Received May 19, 2006
Revised June 22, 2006

Address Correspondence: Jun Kyu Lim, M.D., Department of Plastic and Reconstructive Surgery, Hanil General Hospital, 388-1 Ssangmun-dong, Dobong-gu, Seoul 132-703, Korea. Tel: 02) 901-3109 / Fax: 02) 901-3104 / E-mail: kwangps@naver.com

* 본 논문은 2004년 제 57차 대한성형외과학회 추계학술대회에서 구연 발표되었음.

Key Words: Lymphoma, Large-cell, Ki-1, CD30

I. 서 론

무형성 대세포 림프종(Anaplastic large cell lymphoma)은 T-세포형의 비호지킨림프종(T-cell type non-Hodgkin lymphoma)의 한 아형으로 다형성의 핵과 풍부한 세포질을 가진 대세포로 이루어지는 조직학적 특성과 면역학적으로는 CD30(Ki-1) 단클론항체에 양성반응을 보이는 특성을 가진 림프종으로 일차병소로 피부에 발생하는 경우는 매우 드문 종양이다.[1,2]

1985년 Stein 등[3]에 의해 처음 기술된 이래 기원부위에 따라 원발성 결절형(Primary nodal type), 원발성 피부형(Primary cutaneous type), 이차성 피부형(Secondary cutaneous type)으로 분류되며, 원발성 피부형은 대개 성인층에서 나타나며 무통성의 단발성 또는 다발성의 결절 및 궤양성종양으로 나타난다. 일부는 림프전이, 골수 및 내부장기로의 전이를 보여 치명적인 결과를 초래하기도 하는 것으로 알려져 있다.

저자들은 69세 남자의 손등 및 팔꿈치에 발생한 원발성 피부 무형성 대세포 림프종(primary cutaneous anaplastic large cell lymphoma) 1례의 임상경험을 문헌고찰과 함께 보고한다.

II. 증 례

69세 남자 환자로 내원 1개월 전부터 우측 손등에 점차 커지는 피부병변을 주소로 내원하였다. 통증 및 발열 등의 전신증상 보이지 않았고 이학적 검사 상 약 1.5 × 1.7 cm 크기의 홍반양 결절 소견을 보였고 다른 부위에는 특이 소견 없었다(Fig. 1). 국소마취 하에 절제술 및 생검술 시행하였으며 생검술 결과 융기섬유피부육종(Dermatofibrosarcoma Protuberans) 진단 하에 경과관찰 및 외래 추적관찰하였다. 약 3개월 후 절제 생검 시행하였던 부위에 같은 양상의 종괴(1.0 × 0.7 cm)가 재발하였으나 약 3주일 후 자연소실되었고, 이와 동시에 우측 팔꿈치에 4.0 × 5.0 cm의

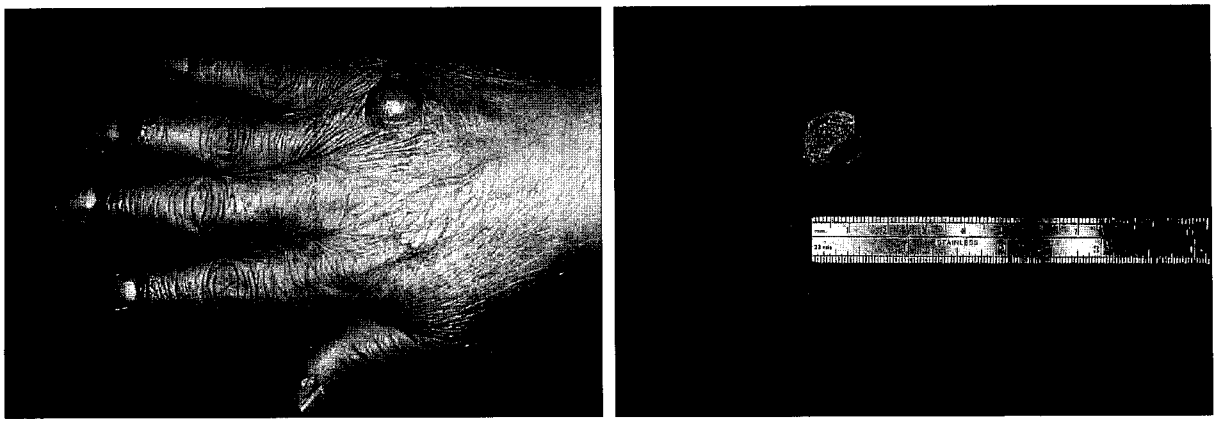

Fig. 1. (Left) 1.5 × 1.7 cm sized well-defined erythematous nodular mass on the dorsum of right hand. (Right) Excised mass gross view.

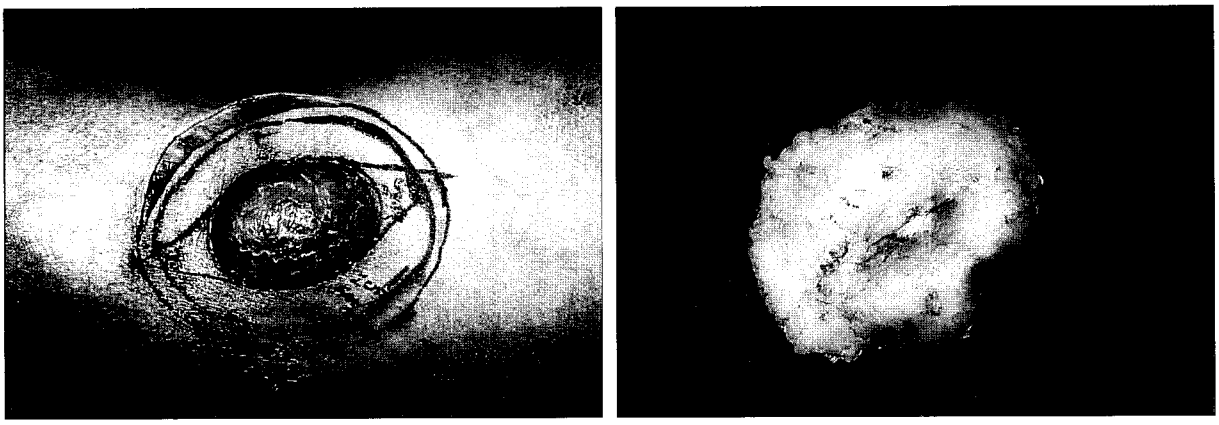

Fig. 2. (Left) 4.0 × 5.0 cm sized well-defined erythematous nodular mass on right elbow. (Right) Base of excised mass gross view.

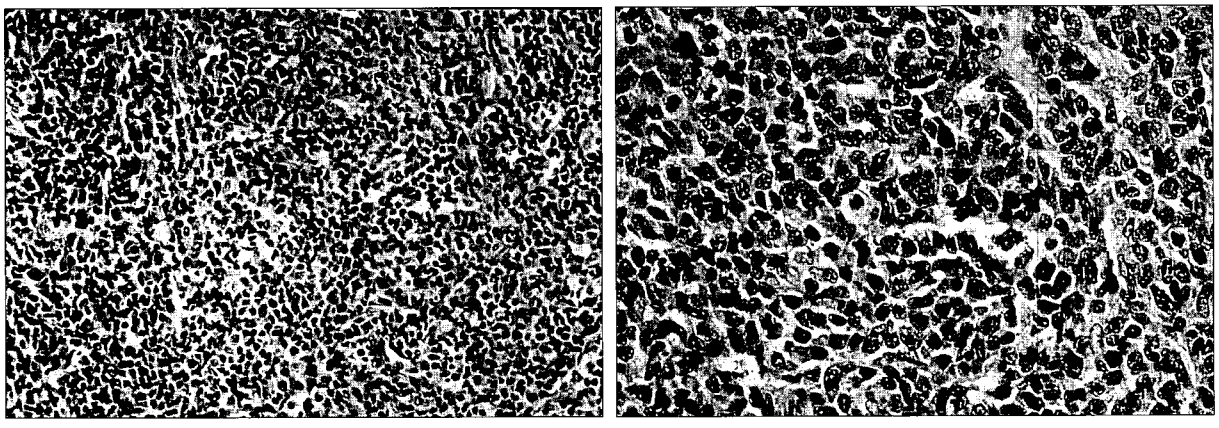

Fig. 3. The tumor cells show large lymphocytes with round or irregular shaped nuclei, prominent and multiple nucleoli, abundant cytoplasm. (Left) Hematoxylin and eosin stain, × 200. (Right) Hematoxylin and eosin stain, × 400.

홍반양 결절 양상의 피부병변을 다시 보여 변연을 따라 2 cm의 경계를 둔 후 광범위 절제술로 제거하였으며 동결 조직생검 검사 상 변연부 및 종괴기저부의 조직학적 이상 소견은 보이지 않았고, 종양제거술 후 피부결손은 피부이식술로 재건하였다(Fig. 2). 조직검사 상 다형성의 종양세포가 다양한 핵분열 및 세포질이 풍부하며 많은 세포분열 양상을 보였으며(Fig. 3), 면역화학적 검사 상 CD30에 양성 및 ALK에 음성양상을 보여(Fig. 4), CD30(Ki-1) 양성

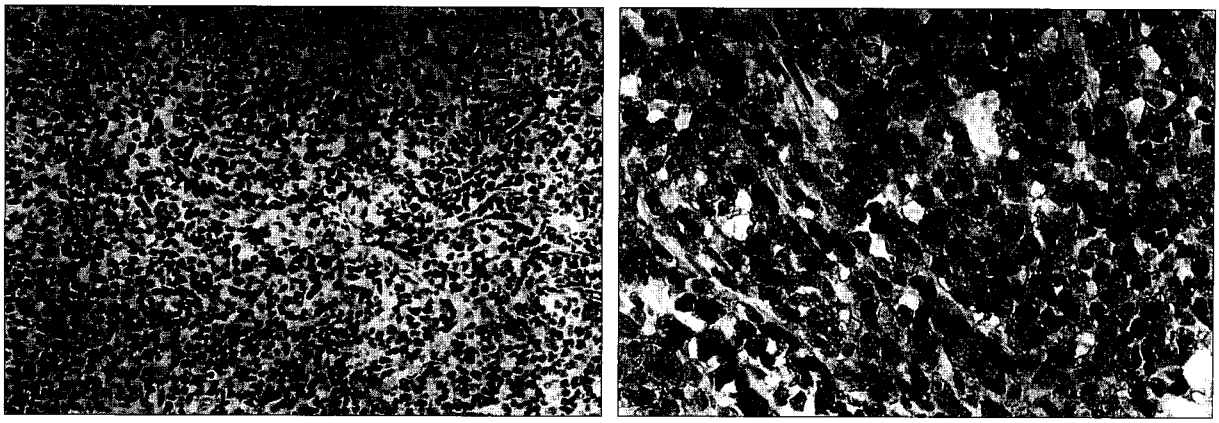

Fig. 4. Tumor cells showing strong CD30 positivity & ALK negativity at the cell surface. (Left) ALK negative, × 200. (Right) CD30 positive, × 400.

Table I. Immunohistochemical Findings of Case

Item	Result
CD3	Focal positive
CD4	Negative
CD5	Diffuse positive
CD8	Focal positive
CD10	Negative
CD34	Negative
CD56	Negative
CD30(Ki-1)	Positive
ALK	Negative
EMA	Negative
LCA	Positive
CyclinD1	Negative
Bcl-2	Positive
Bcl-6	Negative
Ki-67	Positive

EMA: epithelial membrane antigen
LCA: leukocyte common antigen
ALK: anaplastic large cell lymphoma kinase

무형성 대세포 림프종으로 확진되었다(Table I). 외래 추적 관찰 중에 있으며 3년간의 경과관찰 중 재발 소견은 보이지 않고 있다.

III. 고 찰

무형성 대세포 림프종은 1985년 Stein 등에 의해 처음으로 Ki-1 항원에 양성으로 보이는 드문 호지킨림프종(Hodgkin's lymphoma)으로 기술되었으며 현재는 조직학적으로 비정형 세포라 불리는 불규칙한 거대핵을 가지며 충분한 호산성의 세포질을 보이는 세포가 많으며, 면역학적으로 Ki-1(CD30)에 양성소견을 보이는 것을 특징으로 하는 악성 림프종이다.[1-3]

임상적인 양상에 따라 원발성 결절형, 원발성 피부형, 이차성 피부형으로 분류되며 대부분은 림프절에서 원발성으로 발병하나 약 40%는 림프절 이외의 부위에서 발생하고 그 중 피부를 가장 잘 침범하는 특성을 보이며, 각각의 type에 따라 임상양상 이나 경과 및 예후가 다르다. 본 증례에서 보이는 원발성 피부형은 성인에 호발하며 무통성 결절로 잘 나타나고 국소절제 및 국소적 방사선요법에 치료 효과가 좋으며 예후도 좋은 것으로 보고되고 있다.[4,5]

감별할 질환으로는 켈로이드(Keloid), 연부조직육종(Soft tissue sarcoma), 비호지킨림프종(non-Hodgikin's lymphoma), 전이성 피부암 등이 있으며 감별을 위해서는 면역조직학적인 방법이 필요하다. 중년층의 성인 남성에서 호발하며 신체 어느 부위에서도 발생될 수 있다. 본 증례는 69세 남자로 우측 손등에 단발성의 종괴를 주소로 개인의원에서 결절종(Ganglion)의증 하에 본원에 전원 되었으며 국소 절제술 후 시행한 생검 결과 융기피부섬유육종 진단 하에 경과관찰 시행하였다. 이후 3개월 뒤 손등에 같은 양상으로 재발했으며 3주 뒤 자연 소실되었다. 이와 동시에 우측 팔꿈치에 발생한 4 × 5 cm의 종괴는 2 cm의 경계로 광범위 절제술 및 동결조직생검 검사 상 변연부 및 종괴기저부의 조직학적 이상소견은 보이지 않았고(Fig. 2), 당시 시행한 조직검사상 핵은 크고 종종 분열되어 말발굽 모양이나 신장 모양을 보여(Fig. 3), 무형성 대세포 림프종의심하에 면역화학적 검사 시행하여 Table I과 같은 결과 하에 원발성 피부 무형성 대세포 림프종이란 최종 진단에 도달하게 되었다. 림프절 생검 및 골 주사 검사, 흉부단층

촬영결과 전이가 의심되는 소견 보이지 않아 정기적 경과 관찰 시행하였고, 이후 추적관찰 3년 경과하였으나 재발은 없으며 계속 관찰 중이다.

무형성 대세포 림프종의 병리 조직학적 소견으로는 호염기의 풍부한 세포질과 투명하거나 좀 더 호산기성으로 염색되는 뚜렷한 골지대를 핵 주변에서 관찰할 수 있고, 핵은 크고 종종 분열되어 말발굽 모양이나 신장 모양을 보이는 데 이러한 세포를 "Hallmark 세포"라 하여 무형성 대세포 림프종의 전형적인 소견으로 간주한다. 또한 큰 핵과 함께 뚜렷한 핵소체와 산재된 염색질을 관찰할 수 있고 종양 주변에서 다양한 염증세포들의 응집도 관찰할 수 있다.[6,7]

면역조직학적 소견 상 원발성 피부 CD30(Ki-1) 양성 대세포 림프종은 B세포 기원인 경우는 매우 드물며, 대개 T세포 기원을 보여서 종양세포들이 대부분 CD4, CD45, RO에 양성이다. 그러나 다른 T세포 표지자인 CD2, CD3, CD5는 다양한 소견을 나타낸다. 또한 세포독성과 연관된 다른 항원인 TIA-1, Genzyme B, perforin 등에 양성을 보인다. 이런 세포독성 항원이 호지킨림프종에서는 발현되지 않으므로 호지킨병과의 감별에 유용하게 사용할 수 있다. 또한 호지킨병과 달리 백혈구 공동항원(CD45)에 흔히 양성을 보인다. 최근 수년 전에 이미 악성 조직구증에서 발견된 t(2 : 5)의 세포학적 결함이 무형성 대세포 림프종에서도 새롭게 입증되었는데, 1994년 Morris 등[8]이 2번 염색체에 위치하는 ALK(Anaplastic lymphoma kinase, 이하 ALK)라고 명명된 세포는 티로신 활성화(tyrosine kinase)의 유전자와 전위의 상대자인 necleophosmin 유전자를 밝힘으로서 무형성 대세포 림프종의 진단에 매우 유용하게 되었다. 본 증례에서는 ALK염색이 음성이었는데, ALK는 예후에도 관련이 있는 것으로 현재 알려져 있어 ALK양성 무형성 대세포 림프종는 ALK 음성인 경우보다 예후가 좋은 것으로 보고되고 있다.[1]

본 증례에서는 조직학적으로 "Hallmark 세포"가 많이 보이고 세포질이 풍부하고 크기가 큰 종양세포의 대부분이 CD30(Ki-1) 양성이면서 ALK음성인 대세포로 이루어진 무형성 대세포 림프종으로 확진할 수 있었고, EMA음성으로 피부 원발성에 더 합당한 소견이었으며 CD5에 강양성 소견을 보여 T세포 계열의 무형성 대세포 림프종이라는 것을 확인 할 수 있었다.

피부의 원발성 CD30(Ki-1) 양성 대세포 림프종은 예후가 좋으며 자연 소실될 수도 있으므로 대부분 방사선 조사 혹은 외과적 절제술로 치료하지만, 피부이외의 장기를 침범하거나 전신성 무형성 대세포 림프종인 경우 복합화학요법을 사용하여 치료하게 된다. 최근에 보고에 따르면 피부에 국한된 경우에는 절제술이나 절제술과 방사선요법 혼합요법이 재발률이 가장 낮은 것으로 보고되고 있다.[5]

본 증례에서 보듯이 원발성 피부 무형성 대세포 림프종의 경우 드문 질환으로 일차 진료시 결절종, 켈로이드, 연부조직육종 등으로 오진하기 쉬우며, 이로 인하여 최종 진단이 늦춰질 수 있는 가능성을 많이 가지고 있다. 국소절제술 및 이후 방사선요법으로 재발률을 낮춘다고 보고되고 있으나 임상양상 및 특징을 이해함으로서 최종 면역화학적 검사 이전에 질환을 의심하고 광범위 절제술 및 동결조직생검을 통한 변연부 및 기저부의 조직 이상 유무를 확인함으로 재발률을 낮출 수 있다고 저자들은 생각한다.

피부에 결절형 종양이 발생 시 병리학적인 검사 및 면역학적 검사를 통해 무형성 대세포 림프종이 확진이 되면 전이 여부에 대한 철저한 검사와 광범위 절제 및 추적관찰이 요할 것이다.

REFERENCES

1. Sagaert X, De Wolf-Peeters C: Anaplastic large cell lymphoma. *Current Diagnostic Pathology* 9: 252, 2003
2. Liu HL, Hoppe RT, Kohler S, Harvell JD, Reddy S, Kim YH: CD30+ cutaneous lymphoproliferative disorder: The stanford experience in lymphomatoid papulosis and primary cutaneous anaplastic large cell lymphoma. *J Am Acad Dermatol* 49: 1049, 2003
3. Stein H, Mason DY, Gerdes J, O'Connor N, Wainscoat J, Pallesen G, Gatter K, Falini B, Delsol G, Lemke H, Schwarting R, Lennert K: The expression of the Hodgikin's disease associated antigen Ki-1 in reactive and neoplastic lymphoid tissue: Evidence that Reed-Sternberg cells and histiocytic malignancies are derived from activated lymphoid cells. *Blood* 66: 848, 1985
4. Tomaszewki MM, Moad JC, Lupton GP: Primary cutaneous Ki-1(CD30) positive anaplastic large cell lymphoma in childhood. *J Am Acad Dermatol* 40: 857, 1999
5. Shehan JM, Kalaaji AN, Markovic SN, Ahmed I: Management of multifocal primary cutaneous CD30+ anaplastic large cell lymphoma. *J Am Acad Dermatol* 51: 103, 2004
6. Goyal S, Brinster NK, Goyal S: Ki-1(CD30) positive anaplastic large cell lymphoma: Primary nodal disease relapsing as erythroderma. *J Am Acad Dermatol* 47: S201, 2002
7. Lee EJ, Kim H, Seo YJ, Suhr KB, Lee JH, Park JK, Kim YC, Jin CY: A case of primary cutaneous CD30+/ALK- anaplastic large cell lymphoma. *Korean J Dermatol* 41: 666, 2003
8. Pulford K, Lamant L, Morris SW, Butler LH, Wood KM, Stroud D, Delsol G, Mason DY: Detection of anaplastic lymphoma kinase(ALK) and nucleolar protein nucleophosmin(NPM)-ALK proteins in normal and neoplastic cells with the monoclonal antibody ALK1. *Blood* 89: 1394, 1997