

## 안구 부속기의 점막연관 림프조직형 림프종의 증례보고

조정남<sup>1</sup> · 김용수<sup>1</sup> · 정찬민<sup>1</sup> · 서인석<sup>1</sup> · 조지웅<sup>2</sup> · 박혜림<sup>3</sup> · 최재구<sup>4</sup>

한림대학교 의과대학 강남성심병원 성형외과학교실<sup>1</sup>, 외과학교실<sup>2</sup>, 해부병리학교실<sup>3</sup>, 한강성심병원 성형외과학교실<sup>4</sup>

### MALT Lymphoma of Ocular Adnexa: A Case Report

Jeong Nam Cho, M.D.<sup>1</sup>, Yoong Soo Kim, M.D.<sup>1</sup>,  
Chan Min Chung, M.D.<sup>1</sup>, In Suck Suh, M.D.<sup>1</sup>,  
Ji Woong Cho, M.D.<sup>2</sup>, Hye Rim Park, M.D.<sup>3</sup>,  
Jae Gu Choi, M.D.<sup>4</sup>

Departments of <sup>1</sup>Plastic and Reconstructive Surgery, <sup>2</sup>General Surgery, and <sup>3</sup>Pathology, Kangnam Sacred Heart Hospital, Department of <sup>4</sup>Plastic and Reconstructive Surgery, Hangang Sacred Heart Hospital, Hallym University Medical Center, Seoul, Korea

**Purpose:** Lymphoma originated from mucosa associated lymphoid tissue(MALT) is most common in gastrointestinal system, and rarely found in salivary gland, thyroid, bronchus or orbit. We experienced a case of MALT lymphoma which was originated from conjunctiva and involving lower eyelid without metastasis.

**Methods:** A 40-year-old man suffered palpable mass on right lower eyelid without pain. Orbital computed tomographic and ultrasonographic findings showed a conical mass(1.9 × 1.2 × 0.9 cm size) inside lower eyelid. The mass was completely excised under local anesthesia and histopathological examination was followed.

**Results:** Microscopic finding showed a multiple follicular colonization. In the follicle, small lymphocytes and plasma cells differentiated to centrocyte-like cell, monocyte B cell, plasma cell were diffusely infiltrated. Immunophenotyping was preformed on fixed section. The majority of the small cells were immunoreactive for the B cell marker CD20. Based on the typical histological findings supported by immunostaining, the mass was defined as MALT lymphoma. After excision, SPECT, abdominal CT was carried out and there were no evidence of extraorbital disease.

**Conclusion:** Biopsy and pathological examination should be performed in patients who complain palpable mass on lower eyelid because of possibility of MALT

lymphoma. Although MALT lymphoma is rarely metastasized, it is necessary to evaluate the extraorbital involvement using SPECT or other radiologic exams. For detecting extraorbital involvement, periodic follow-up examination is need.

**Key Words:** Lymphoma, B cell, Marginal zone

### I. 서론

점막연관 림프조직(Mucosa Associated Lymphoid Tissue: MALT)형 림프종은 인체의 림프절 이외의 점막 부위에 산재해 있는 정상적인 림프조직(MALT)에 발생한 B세포 림프종으로 그 개념은 Isaacson 등<sup>1</sup>에 의해 처음 기술되었다. 점막연관 림프조직형 림프종은 위장관에서 가장 많은 빈도를 보이고 있는데 위장관 외에 기관지, 타액선, 갑상선, 안와 등에서 같은 양상의 병변이 보고되고 있다.

안와에는 정상림프계나 정상적인 활동성 림프증식이 거의 없으나, 간혹 정상적으로 결막 및 눈물샘에서 점막연관 림프조직이 존재하며 이곳에서 MALT형 림프종이 발생하기도 한다.<sup>2</sup> 안와에 발생하는 MALT형 림프종은 결막, 안검, 눈물샘 등 주로 외안부를 침범하고 악성도가 낮은 B세포 림프종으로서 병리학적으로 EMZL(Extranodal Marginal Zone B cell Lymphoma, WHO classification)으로 분류된다. MALT형 림프종의 임상양상은 대부분이 서서히 진행하고 대개 통증이 동반되지 않는 안검 종창, 결막 종괴, 국소 자극증상 등을 보이며, 국소적으로 재발하고 안구 내 침입은 매우 드문 것으로 알려져 있다. 저자들은 점막연관 림프조직형 림프종의 진단범주에 속하는 악성림프종이 전신전이 없이 결막에 발생하여 하안검을 침범한 환자를 경험하였기에 문헌고찰과 함께 보고하는 바이다.

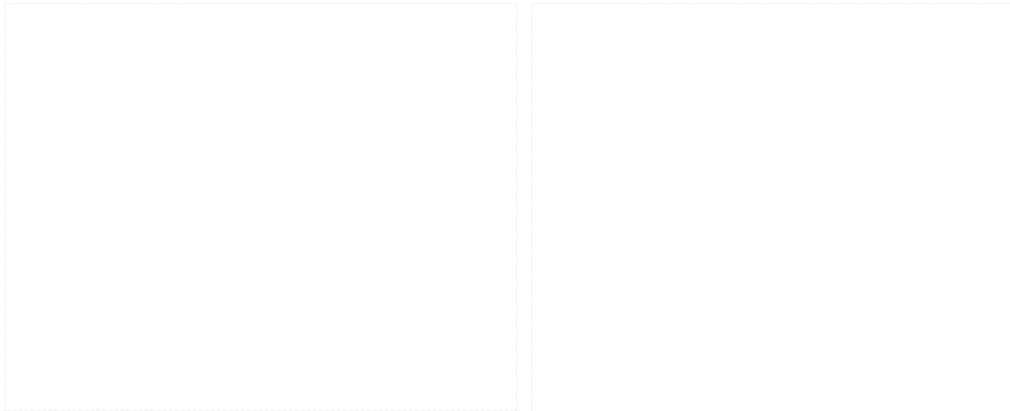
### II. 증례

40세 남자 환자가 내원 10일 전부터 발견된 우측 하안검 부위에 무통성 종괴를 주소로 내원하였다. 우안의

Received January 22, 2008

Revised March 28, 2008

**Address Correspondence:** Chan Min Chung, M.D., Department of Plastic and Reconstructive Surgery, College of Medicine, Hallym University, 948-1 Daelim-dong, Yongdongpo-gu, Seoul 150-071, Korea. Tel: 02) 829-5182 / Fax: 02) 841-2519 / E-mail: plassein@hallym.or.kr



**Fig. 1.** (Left) MALT lymphoma on right lower eyelid was shown in black circle. (Right) Lower eyelid ultrasonography demonstrating a  $1.9 \times 1.2 \times 0.9$  cm sized conical mass.

결막충혈, 이물감, 눈물 과다 분비는 호소하지 않았고 결막부위에도 특이 소견 보이지 않았다. 당뇨 및 고혈압을 비롯한 특이한 전신질환의 병력은 없었으며, 안외상 및 수술의 과거력도 없었고, 가족력에도 특이 소견은 없었다. 안과적 검사 상 양안 시력은 모두 1.0이었고, 안구 돌출이나 외안구 운동장애는 관찰되지 않았다. 육안적으로 종괴의 관찰이 어려웠고 촉진 상 우측 하안검 부위에 약  $2 \times 1$  cm 크기의 종괴가 촉진되었다. 이학적 검사 상 전신 림프선비대 등의 이상 소견은 보이지 않았고, 안와 전산화단층촬영술 및 초음파 검사 상 결막에서 시작되어 하안검으로 침범한  $1.9 \times 1.2 \times 0.9$  cm 크기의 원뿔 모양의 종괴 외에 다른 이상 소견은 관찰되지 않았다(Fig. 1).

수술은 국소마취 하에 하안검 피부를 절개하고 주변 조직과 잘 경계 지어져 있지만 결막에서 기원한 종양이기에 결막 일부와 피하조직을 포함하여 절제한 후 결막, 피하조직 및 피부 순으로 봉합 하였다. 조직 검사 상 종양 안에 여러 개의 림프조직의 여포성 집락화가 형성되어 있었고 여포 안에 중심세포양세포(centrocyte-like cell), 단핵구양 B세포(monocyte B cell), 형질세포의 분화를 보이는 소림프구 및 형질세포들이 미만성으로 침윤되어 있었다. 면역 조직화학 염색에서 B림프구 표지자인 CD20에 미만성으로 강한 양성, CD5에 양성,  $\lambda$ - light chain에 음성반응을 보였다.

조직 검사 상 점막연관 림프조직형 림프종의 결과를 보여 절제술 시행 후 전신 SPECT(single positron emission computed tomography)검사, 복부 전산화단층촬영을 시행하였으나 특이 소견은 보이지 않았으며, 재발 방지를 위해 타병원에서 방사선치료를 시행하였고 추후 재발 및 안와의외 전신적 침범을 알아보기 위해 외

래 경과관찰 중이다.

### III. 고 찰

인체의 고유 림프기관으로 림프절, 비장, 흉선, 편도 등이 형성되어 있다. 안와에는 림프절 등의 정상림프계나 정상적인 활동성 림프종식이 거의 없으나, 결막의 고유층 부분과 눈물샘 조직에서 면역세포가 정상적으로 존재한다고 알려져 있다.<sup>2</sup> 따라서 안와내의 모든 림프성 병변은 결절외(extranodal)에 위치하며 병적으로 생각하여야 한다.<sup>3</sup>

안구 부속기의 림프종은 원발성 림프종과 전신의 여러 장기에 발생하는 다발성 악성 림프종의 일부로 나타나는 속발성 림프종으로 나누며, 원발성 림프종은 많은 비율을 차지하는 MALT형 림프종과 MALT형 이외의 림프종으로 나눌 수 있다.<sup>3</sup> 안구 부속기에서 원발성으로 발생하는 경우는 매우 적어 모든 악성림프종의 약 1% 정도로 드물지만, 안와종양 중에서 림프종이 차지하는 비율은 약 10-15% 정도 되고, 다른 형태의 림프종에 비해 빈도는 낮지만 MALT형 림프종 환자의 18%는 발견 당시 전신적인 침범을 보였으며, 5년 경과관찰 기간 동안 47%에서 안와의외 침범을 보였다고 보고되었다.<sup>4</sup> White 등<sup>2</sup>에 의하면 안구 부속기 림프종 중 원발성 MALT형 림프종이 38%를 차지하고 원발성 림프종에서 MALT형 림프종이 더 흔하며 속발성 림프종에서는 여포 중심세포(follicle center cell) 림프종이 더 흔하다고 보고하였다.

안구 부속기 MALT형 림프종은 대부분 30대 후반부터 발생하며, 50-60대(평균연령 61세)에 가장 높은 발생률을 보이고 발생빈도는 여성에서 조금 더 호발한

다.<sup>4,5</sup> 임상적 특징은 대개 통증이 동반되지 않는 안검 종창을 호소하고, 종양의 위치에 따라 결막 및 안검 종괴, 안검하수, 결막 충혈 및 부종, 안구 돌출, 자극감 및 경미한 안운동장애 등의 다양한 증상을 보이며, 가끔 자극 증상과 결막 충혈 등으로 인해 결막염으로 오인될 수 있어 세밀한 관찰과 정확한 진단이 중요하다.<sup>3</sup> 전신의 다발성 악성 림프종의 일부로 나타나는 안구 부속기의 속발성 림프종의 경우 원발성 림프종에 비해 생존율이 현저히 떨어진다. 한편 안구 부속기에 국한된 원발성 MALT형 림프종의 경우 다른 조직학적 형태보다 전신적 전이가 드물고, 오랜 기간 동안 국소적 병변으로 남아있는 무활동성의 임상경로를 가지고 있으며 종양의 수술적 절제 및 방사선 치료와 같은 국소적 치료만으로 완치가 가능하고 재발이 드물기 때문에 림프종의 기원과 조직학적 분류가 중요하다.<sup>2</sup> 발병 후 대개 6개월 간격으로 5년간 임상 추적 후에도 재발이 관찰되지 않으면 완치로 생각할 수 있다.<sup>6</sup>

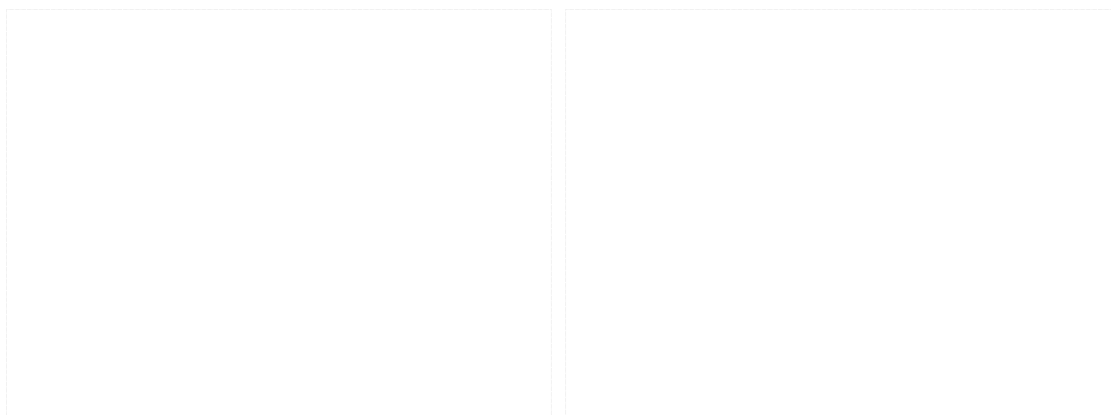
림프종의 분류는 Rappaport 분류와 Working formulation 분류 등이 있지만 세포의 형태, 기능적인 면, 증식하는 양상에 따라 분류한 REAL(Revised European American Lymphoma) classification이 주로 이용되고 있다. 본 증례에서는 결절성 림프종 뿐만 아니라 외 림프 결절성 림프종을 분류하는 유일한 체계인 REAL classification에 따라 MALT형 림프종을 진단하였다.<sup>8</sup>

MALT형 림프종의 병리조직학적 소견은 중심세포양 세포(centrocyte-like cell)로 구성된 여포성 집락화(follicular colonization)가 관찰되며, 형질세포의 분화와 상피 층으로 림프구 침윤을 관찰할 수 있다.<sup>5</sup> 면역조직화학검사는 B림프구 표지자인 L26, CD20에 양성이고,  $\kappa$  (kappa)-light chain monoclonality를 보이면서, T림프

구 표지자인 CD3, 5, 10, 23 및  $\lambda$ (lambda)-light chain에 음성을 보인다. 그러나 모두가 일치해야하는 것은 아니며, 조직 소견이 일차적 중요성을 가진다. 본 증례에서는 중심세포양 세포(centrocyte-like cell) 및 림프 상피 병변을 관찰할 수 있었으며 CD20에 미만성으로 강한 양성, CD5에 양성,  $\lambda$ -light chain에 음성반응을 보여 B 세포 계통의 MALT형 림프종으로 진단할 수 있었다 (Fig. 2).

MALT형 림프종은 신체의 원래 MALT 조직에는 드물게 발생하고 오히려 만성염증이 선행된 MALT 조직에 대개 발생한다. 예를 들어, 정상적으로 타액선과 갑상선에는 림프조직이 없으나 각각 Sjogren 증후군, 하시모토 갑상선염과 같은 림프상피성 염증이 선행되어 MALT형 림프종이 발생하고, 위에서는 *Helicobacter pylori*에 의한 위염이 있는 부위에서 MALT형 림프종의 높은 유병률을 보인다.<sup>5</sup> MALT형 림프종의 발생에 있어 자가 면역질환 및 만성염증이 발생기전에 중요한 인자로 생각되나, 안와에 있어서는 아직 이러한 선행질환의 보고가 없다. 본 증례의 경우 환자가 촉지 되는 종괴 이외의 다른 증상이 없었고, 여러 혈액 검사 및 면역혈청 검사에서 만성염증과 자가 면역질환을 의심할 만한 검사결과를 보이지 않아 Sjogren 증후군이나 만성염증이 선행되었을 가능성은 없는 것으로 밝혀졌다.

안와에 발생한 MALT형 림프종의 치료로 여러 방법이 연구되어 왔는데, 안구 부속기 림프종은 조직학적 분류 및 기원에 따라 치료방법 및 예후가 다르다. MALT형 림프종의 경우 원발성으로 발생하는 경우보다 전신의 여러 장기에 다발성으로 발생하는 악성 림프종의 일부로 나타나는 경우가 더 흔하므로 종양학 전문의사와 협진을 통해 혈액 세포수 검사, 백혈구 감별검사, 혈소판



**Fig. 2.** Light microscopic finding(Hematoxylin and eosin stain,  $\times 400$ ) of MALT lymphoma showed a infiltrate of small round lymphocytes, monocyte B cells. (Left) Plasmacytoid cells, plasma cells, centrocyte-like cells in the tumor cell of lower eyelid. (Right) Immunohistochemical stain against CD20 showed diffuse strongly positivity in the tumor cell of lower eyelid.

수 검사, lactate dehydrogenase를 포함한 생화학 검사, 골수 검사 그리고 안와, 흉부 및 복부 CT검사를 시행하여 림프종의 속발성 여부를 판단하고 수술적 절제 후의 방사선 치료, 항암화학요법 치료 및 향후 경과관찰에 대해 결정해야 한다. 원발성 MALT형 림프종은 수술적 절제만 시행하거나 국소 방사선 치료를 병행하여 시행하며 그 외 형태의 림프종은 국소 방사선 치료와 항암화학 요법 치료를 시행한다. 방사선 치료는 25-46 Gy의 용량으로 국소적으로 시행하며 항암화학 요법 치료는 CHOP(cyclophosphamide, doxorubicin, vincristine, prednisolone) regimen을 시행할 수 있다.<sup>7</sup> 본 증례는 종양학 전문의와 상의하여 수술적 절제 후 전신전이 유무를 판단하고 타병원에 의뢰하여 방사선 치료를 시행하였고, 항암화학 요법은 실시하지 않았다.

결론적으로 본 증례에서처럼 안구 부속기의 종괴를 호소하는 환자의 경우 림프종의 가능성을 고려하여 수술적 절제 및 생검을 시행해야 하고, 안구 주위조직의 림프종은 안검, 결막, 누선조직 및 안구 내 침범을 보이므로 수술적 절제 전에 초음파 검사 및 CT와 같은 방사선 검사를 통해 정확한 침범 부위의 평가가 필요하며 종양의 수술적 절제 후 침범된 조직의 복원에 주의를 기울일 필요가 있다. 또한, 조직 검사 상 안구 부속기의 림프종으로 진단되었을 경우 림프종의 조직형태에 따른 향후 치료방법을 고려해야 하며, 종양학 전문의와 협진하여 혈액 검사 및 SPECT 검사 등을 통해 전신전이에 의한 속발성 림프종의 여부를 판단하고, 치료 후 주기적으로 경과관찰하여 재발 및 전신적 침범 여부를 관찰해야 할 것으로 사료된다.

## REFERENCES

1. Isaacson P, Wright DH: Malignant lymphoma of mucosa-associated lymphoid tissue. A distinctive type of B-cell lymphoma. *Cancer* 52: 1410, 1983
2. White WL, Ferry JA, Harris NL, Grove AS Jr: Ocular adnexal lymphoma. A clinicopathologic study with identification of lymphomas of mucosa-associated lymphoid tissue type. *Ophthalmology* 102: 1994, 1995
3. Cho YJ, Lim JH, Park KS: MALT(mucosa associated lymphoid tissue) type lymphoma of the ocular adnexa. *J Korean Ophthalmol Soc* 43: 357, 2002
4. Knowles DM 2nd, Jakobiec FA: Ocular adnexal lymphoid neoplasms: clinical, histopathologic, electron microscopic and immunologic characteristics. *Hum Pathol* 13: 148, 1982
5. Isaacson PG: Update on MALT lymphomas. *Best Pract Res Clin Haematol* 18: 57, 2005
6. Knowles DM, Jakobiec FA, McNally L, Burke JS: Lymphoid hyperplasia and malignant lymphoma occurring in the ocular adnexa(orbit, conjunctiva, and eyelids): a prospective multiparametric analysis of 108 cases during 1977 to 1987. *Hum Pathol* 21: 959, 1990
7. Cahill M, Barnes C, Moriarty P, Daly P, Kennedy S: Ocular adnexal lymphoma-comparison of MALT lymphoma with other histological types. *Br J Ophthalmol* 83: 742, 1999
8. Harris NL, Jaffe ES, Stein H, Banks PM, Chan JKC, Cleary ML, Delsol G, De Wolf-Peters C, Falini B, Catter KC, Grogan TM, Isaacson PG, Knowles DM, Mason DY, Muller-Hermelink HK, Pileri SA, Piris MA, Ralfkiaer E, Warnke RA: A revised European-American classification of lymphoid neoplasms: a proposal from the International Lymphoma Study Group. *Blood* 84: 1361, 1994