

## 폐 결절성 림프구양 증식증

<sup>1</sup>서울대학교 의과대학 내과학교실 및 의학연구원 폐연구소, 분당서울대학교병원 <sup>2</sup>병리과, <sup>3</sup>내과  
구현경<sup>1</sup>, 김서윤<sup>1</sup>, 박성수<sup>1</sup>, 이연주<sup>1</sup>, 이지연<sup>1</sup>, 정진행<sup>2</sup>, 이재호<sup>3</sup>, 이춘택<sup>3</sup>, 윤호일<sup>3</sup>

## Pulmonary Nodular Lymphoid Hyperplasia

Hyeon-Kyoung Koo, M.D.<sup>1</sup>, Seo Yun Kim, M.D.<sup>1</sup>, Sung Soo Park, M.D.<sup>1</sup>, Yeon Joo Lee, M.D.<sup>1</sup>, Ji Yeon Lee, M.D.<sup>1</sup>, Jin-Haeng Chung, M.D.<sup>2</sup>, Jae Ho Lee, M.D.<sup>3</sup>, Choon-Taek Lee, M.D.<sup>3</sup>, Ho Il Yoon, M.D.<sup>3</sup>

<sup>1</sup>Division of Pulmonary and Critical Care Medicine, Department of Internal Medicine and Lung Institute, Seoul National University College of Medicine, Seoul, Departments of <sup>2</sup>Pathology and <sup>3</sup>Internal Medicine, Seoul National University Bundang Hospital, Seongnam, Korea

Nodular lymphoid hyperplasia is a very rare benign disease and usually shows consolidation on chest X-ray with symptoms of pneumonia due to the proliferation of lymphoid cells in the lung parenchyma. It is common for patients to be diagnosed with pneumonia and treated with antibiotics, but patients often enter a cycle of repeated improvement, followed by aggravation of symptoms. At this point, surgical diagnostic tools are considered in order to differentiate between malignant disease and interstitial lung disease. Here, we report 2 cases of patients with nodular lymphoid hyperplasia and review the associated references.

**Key Words:** Pseudolymphoma; Lymphoma, B-Cell, Marginal Zone; Adenocarcinoma; Pneumonia

## 서 론

결절성 림프구양 증식증(nodular lymphoid hyperplasia)은 반응성 림프구(reactive lymphoid cell)에 의한 폐침윤이나 경결을 보이는 병으로 외국에서 소수의 증례만이 보고되고 있어 정확한 발병률 등은 알려져 있지 않은 드문 질환이다. 저자들은 폐렴 유사 증상 및 흉부 X-선 소견으로 내원해 항생제 치료했으나 증상의 호전과 악화가 반복되어 악성 종양이나 간질성 폐질환을 배제하기 위해 진단적 목적으로 수술한 환자의 병리 소견에서 결절성 림프구양 증식증이 진단된 2예를 경험하여 문헌 고찰과 함께 보고하는 바이다.

## 증 례

### 증례 1

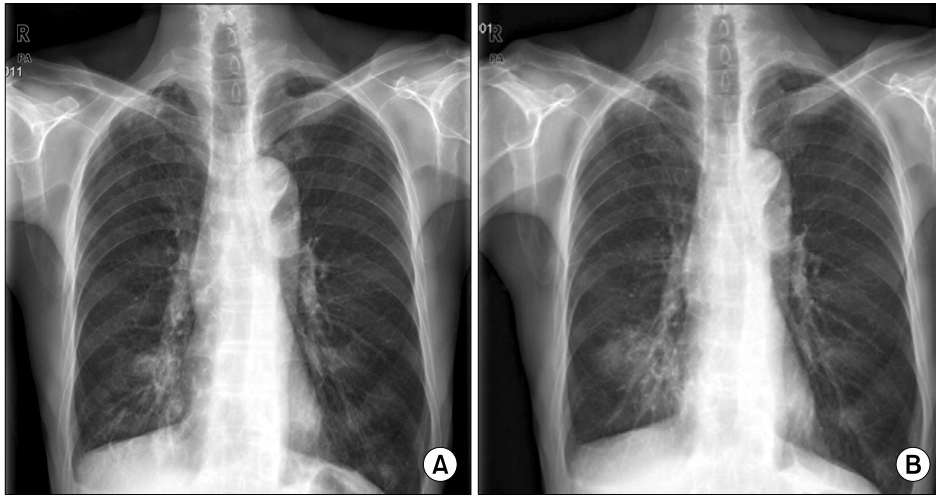
76세 남자가 기침, 가래를 주소로 내원하였다. 환자는 1년 전 기침, 가래를 동반한 발열로 내원하였으며, 당시 단순 흉부 X-선상 우폐 중엽의 간유리상 음영 및 경화 소견을 보여 폐렴에 준한 항생제 치료 후 증상 호전되어 퇴원하였다. 재방문 시 기침, 가래는 호소하였으나, 발열은 없었고, 단순 흉부 X-선에서 1년 전과 같은 위치에 폐침윤의 소견을 보였다(Figures 1, 2). 환자는 35년 전 결핵으로 치료 받았으며, 10년 전 위암으로 위 전절제술 시행 후 일년간 보조 항암 치료를 받았다. 사회력상 15갑년의 과거 흡연가였다. 다른 특이한 이학적 소견은 없었다.

혈액 검사 중 백혈구 및 C-reactive protein (CRP)은 정상 수치였고, carcinoembryonic antigen (CEA), neuron-specific enolase (NSE), squamous cell carcinoma related antigen (SCC), cytokeratin fragment (CYFRA 21-1) 등 종양 표지자 또한 모두 정상 범위였다. 종격동 림프절 종대 소견은 보이지 않았고, 기관지 내시경상 특이 소견 보이지 않았으며, 경기관지 폐생검(transbronchial lung biopsy)

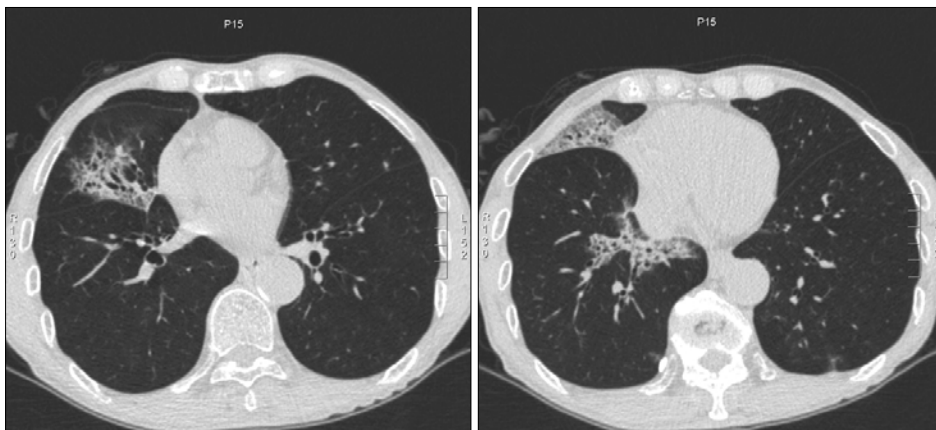
Address for correspondence: Ho Il Yoon, M.D.  
Department of Internal Medicine, Seoul National University Bundang Hospital, 300, Gumi-dong, Bundang-gu, Seongnam 463-707, Korea  
Phone: 82-31-787-7036, Fax: 82-31-787-4052  
E-mail: dextro@snuh.org

Received: Apr. 29, 2010

Accepted: May 24, 2010



**Figure 1.** Preoperative chest X-ray. Right middle lobe infiltration had increased after 1 year later. (A) April 17, 2007, (B) June 25, 2008.

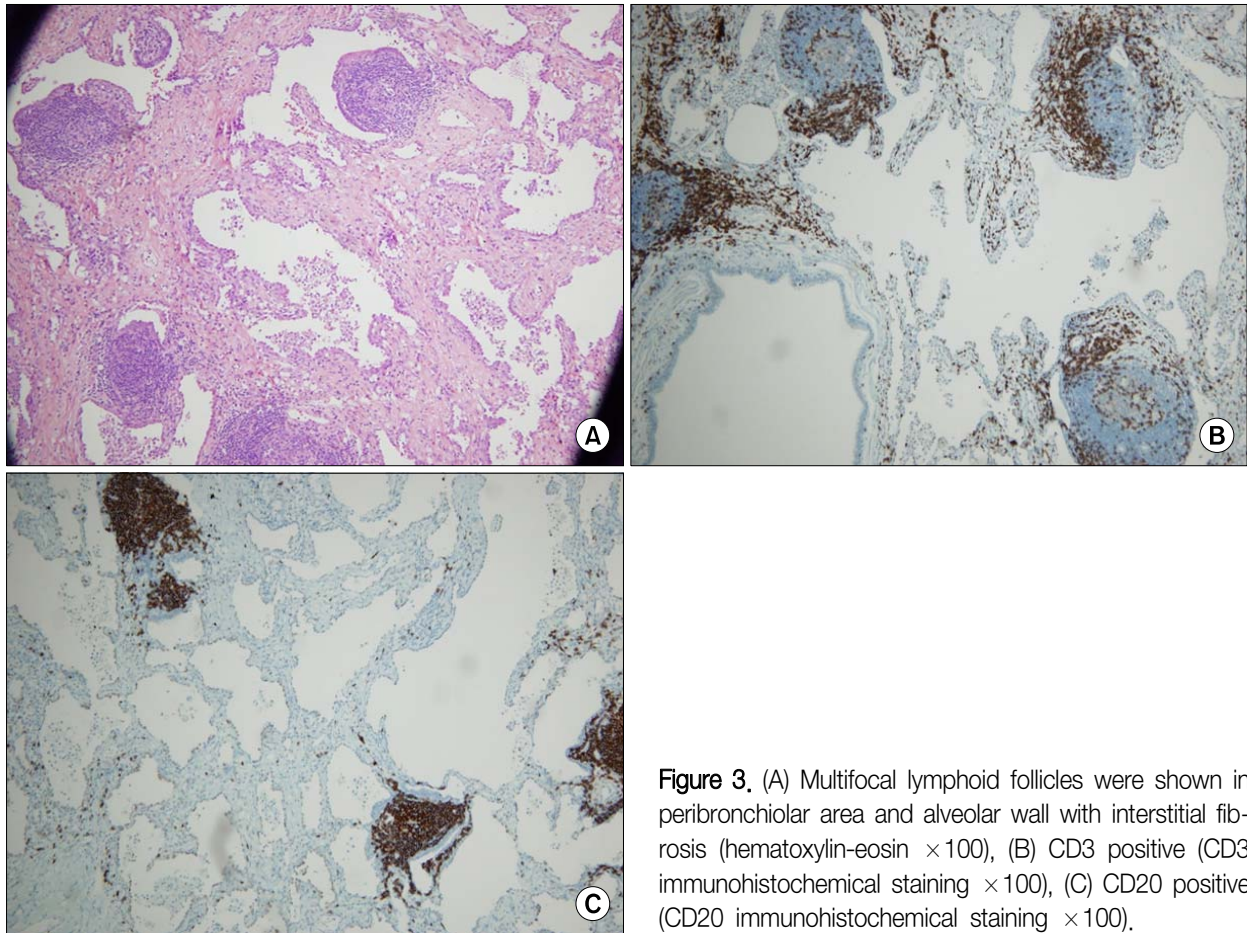


**Figure 2.** Multifocal homogenous ground glass opacities and consolidations with air-bronchogram at right middle lobe and right lower lobe were shown at preoperative chest CT (June 25, 2008).

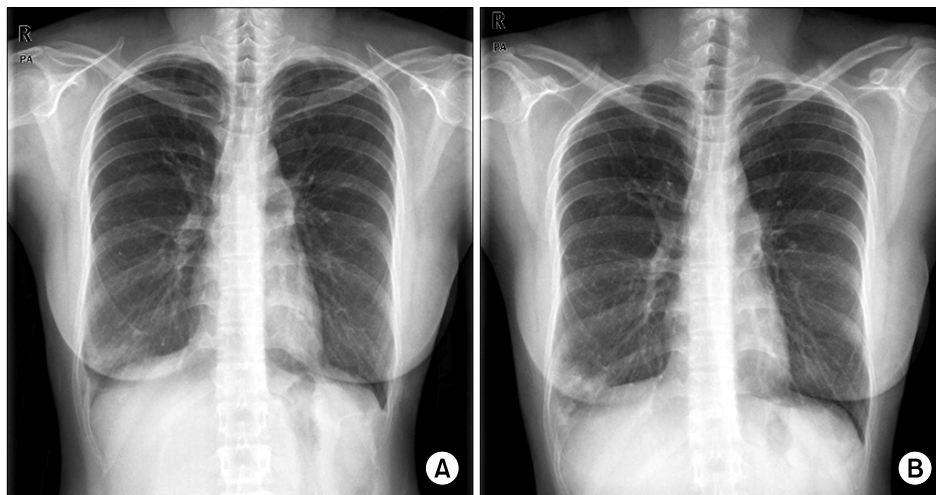
결과에서 암 조직은 보이지 않았지만 림프구가 군집되어 있는 양상을 보였다. 이에 세침흡입 검사로 충분한 조직학적 진단이 어려울 것으로 판단하여 악성 종양의 가능성을 배제하기 위해 진단 목적의 비디오 흉강경 하 조직검사 (video-assisted thoracoscopic surgical biopsy)를 시행하기로 하였다. 그러나, 수술장 소견상 우폐 중엽의 심한 경화로 조직 검사가 어려워, 흉강경하 흉막 박피술 시행 후 우중엽 절제술을 시행하였다.

육안 검사상 9×8×3.5 cm의 절제된 폐 조직의 대부분을 침윤하는 갈색의 병변을 관찰할 수 있었고, 광학 현미경 검사에서 기관지 주변 및 폐포벽에 다발성 림프소포 (lymphoid follicle) 및 폐포 실질간 반흔이 발견되었다.

면역 조직 화학 검사 시 세기관지 및 폐포 벽 주위의 종자 중심(germinal center)에 CD20, CD3이 발현되어 있어 B 세포와 T세포의 증식이 있음을 알 수 있었고, CEA, cyclin D1이 발현되는 반응성 2형 호흡상피세포가 관찰되었다 (Figure 3). 형광 직접보합법(fluorescent *in situ* hybridization) 검사에서 MALT1 chromosomal translocation study는 음성 소견이었으며, 분자 유전학 검사에서 면역글로불린 중쇄 유전자의 재배열 검사(immunoglobulin heavy chain gene rearrangement)에서도 음성을 보여서 결절성 림프구양 증식증을 진단할 수 있었다. 수술 후 환자는 특별한 다른 문제없이 회복하였고, 재발 없이 2년 동안 외래에서 추적 관찰 중이다.

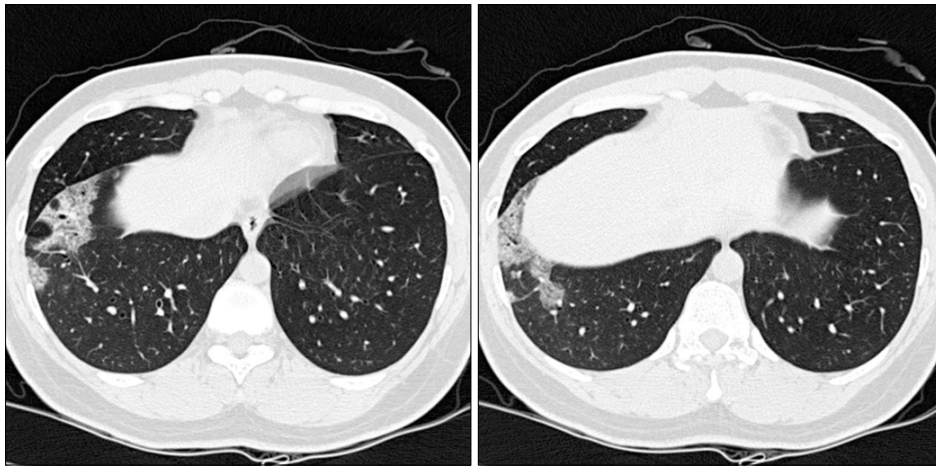


**Figure 3.** (A) Multifocal lymphoid follicles were shown in peribronchiolar area and alveolar wall with interstitial fibrosis (hematoxylin-eosin  $\times 100$ ), (B) CD3 positive (CD3 immunohistochemical staining  $\times 100$ ), (C) CD20 positive (CD20 immunohistochemical staining  $\times 100$ ).

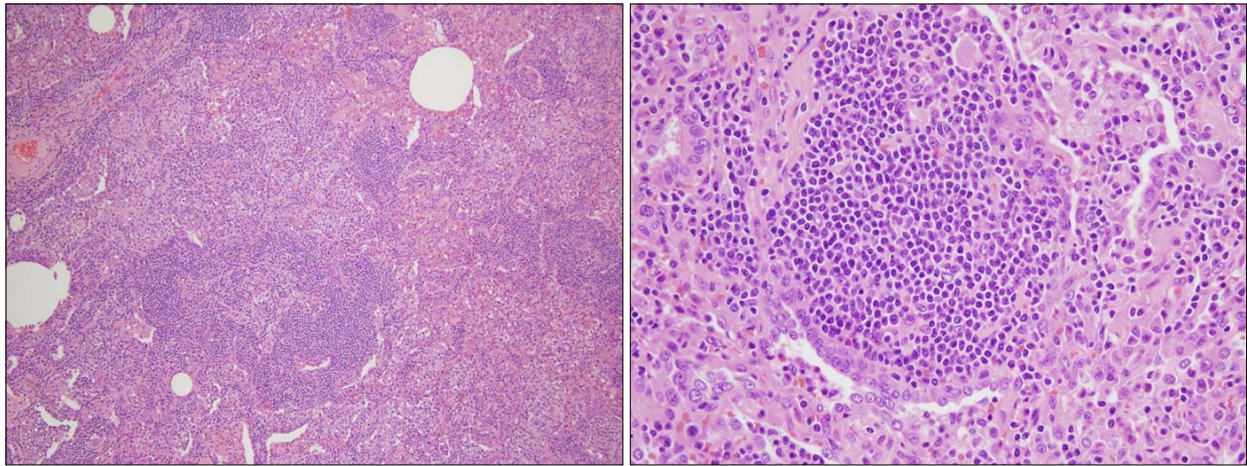


**Figure 4.** Preoperative chest X-ray. Right lower lobe infiltration had increased after 1 year later. (A) July 30, 2009. (B) June 1, 2010.





**Figure 5.** Multifocal homogenous ground glass opacities and consolidations at right lower lobe were shown at pre-operative chest CT (June 1, 2010).



**Figure 6.** Multifocal lymphoid follicles were shown in peribronchiolar area and alveolar wall (A, H&E stain,  $\times 100$ ; B, H&E stain,  $\times 200$ ).

## 증례 2

28세 여자 환자가 미열, 피로감, 가래가 지속되어 타 병원에서 폐렴 진단 받고 3개월 간 치료 받았으나 호전 없어 본원 내원하였다. 환자는 특이 병력 없던 건강한 비 흡연가로 단순 흉부 X선 및 흉부 전산화 단층 촬영은 우측 하엽의 경화 소견으로 폐렴에 합당하였다(Figures 4, 5). 추적 관찰하며 항생제 치료를 하였으나 단순 흉부 X선 소견에서 호전과 악화를 반복하며 상부 호흡기 감염 증상 지속되었다. 그러나 혈액 검사상 백혈구 및 CRP는 정상 수치를 보여 특발성 기질화 폐렴(cryptogenic organizing pneumonia)을 감별하기 위해 기관지 내시경을 시

행하였다. 기관지 폐포 세척(bronchoalveolar lavage)과 경기관지 폐생검 시행하였으나 특이 소견이 발견되지 않았다. 결핵균 배양 검사 및 결핵균 중합효소 연쇄반응 음성 소견으로 경과 관찰하였으나 6개월 후 다시 기침 심해지고 단순 흉부 X선 검사에도 호전되는 소견이 보이지 않아, 간질성 폐질환을 감별하기 위해 진단적 비디오 흉강경 하 췌기 절제술(VATS wedge resection)을 시행하였다. 동결 절편상에서 림프구양 세포가 군집되어 있어서 림프종과 감별이 되지 않았으나 이 후 최종 병리 검사 결과 결절성 림프구양 증식증이 진단되었다(Figure 6).

## 고찰

결절성 림프구양 증식증은 반응성 림프구성 세포의 증식에 의한 경결이나 폐침윤을 보이는 양성 질환으로 방사선학 소견으로는 폐렴이나 선암과 유사하게 보이며, 병리학적으로는 점막 관련 림프종(MALT lymphoma)과의 감별이 중요한 병이다. 이전에 Salzstein에 의해 가성림프종(pseudolymphoma)이라 명명되었던 병이며<sup>1,3</sup>, Abbondanzo 등<sup>1</sup>의 보고에 의하면 많은 경우 무증상인 상태에서 흉부 X선 이상으로 발견 되고, 증상이 있는 경우는 호흡 곤란, 기침, 객담, 흉막성 흉통, 발열을 보일 수 있다. 원인은 밝혀진 것이 없으나 면역성 자극에 의해 발생하는 것으로 추측하고 있으며, Sjögren syndrome 환자에서 진단된 적이 있으나 관련성은 명확하지 않다<sup>1,6</sup>.

흉부 방사선 소견은 경계가 분명하거나 불분명한 결절 또는 결절성 혼탁이 관찰되며 흔히 흉막 하 경계가 좋은 결절로 존재하며<sup>1</sup>, 전산화 단층 촬영상 간유리 혼탁화를 보이기도 한다. 단일성 또는 다발성 병변을 보일 수 있으나 다수의 병변이 양측성으로 존재하는 경우는 매우 드물다. 방사선학적으로 선암, 세기관지 세포암종(bronchioalveolar carcinoma)과 점막 관련 림프종(MALT lymphoma)이 유사한 소견을 보이나 영상 소견만으로는 감별이 어려우며, 많은 경우 수술 전에 조직학적 진단이 어렵기 때문에 수술적 진단이 필요하게 된다. 이 증례들에서도 방사선학적 검사로는 악성 질환이나 간질성 폐질환을 배제할 수 없어 수술적 진단을 시행하게 되었다.

병리학적으로 림프구 조직 내 다수의 반응성 종자 중심(germinal center)과 여포 사이 공간에 형질 세포(plasma cell)들이 관찰되며, 림프 상피 병변(lymphoepithelial lesion), 흉막의 판상(plaque like) 침범, 기관지 연골 침범(bronchial cartilage invasion) 등은 보이지 않는 것으로 알려져 있다<sup>1</sup>. 면역조직화학 검사상 종자 중심에서 CD20을 발현하는 B세포와 CD43, CD3, CD5를 발현하는 여포 간 림프구의 증식을 볼 수 있고, 대부분 면역글로불린 경쇄 반응이 다클론 반응(polyclonal reactivity)을 보이는 것으로 알려져 있으며 이 점이 MALT 림프종과의 감별점이다<sup>1,4</sup>. 종자 중심에서의 Bcl-2는 염색되지 않고 분자유전학적 검사 시 면역글로불린 중쇄 유전자 재배열은 보이지 않아야 한다. 조직 판독 시에는 림프구 사이질 폐렴(lymphocytic interstitial pneumonia), MALT 림프종과의 감별

이 중요하다<sup>1,6</sup>. 감별해야 할 질환 중, 림프구 사이질 폐렴이나 소포성 세기관지염(follicular bronchiolitis)은 결절을 만들기 보다는 폐 전체를 미만성으로 침범하며<sup>1</sup>, MALT 림프종은 양측성 다발성 결절, 림프행성 진이 양상을 보이기도 하며, 흉막의 판상 침범, 기관지 연골 침범의 양상을 보인다<sup>5</sup>. MALT 림프종의 40%에서 면역글로불린 경쇄 반응이 단클론 반응(monoclonal reactivity)을 보이며 대다수의 경우 면역글로불린 중쇄 유전자의 재배열을 보인다<sup>1,5</sup>.

치료는 수술적 절제이며 수술 후 재발의 가능성은 매우 낮은 것으로 보고되고 있으나<sup>4</sup> MALT 림프종을 완전히 배제하기 어렵기 때문에 주의 깊은 추적 관찰이 필요하며 양측에 다발성 결절이 점점 커져 가고 있는 경우에는 특히 의심해야 한다.

본 증례들에서는 지역사회획득 폐렴에 합당한 증상과 방사선 이상 소견으로 내원하였던 환자들이 지속되는 증상 및 흉부 엑스선 이상으로 악성 질환 및 간질성 폐렴을 배제하기 위해 시행한 수술적 조직검사에서 결절성 림프구양 증식증을 진단할 수 있었다.

조직 검사를 시행하더라도 추가 염색을 하지 않으면 정확한 진단이 되지 않아 MALT 림프종으로 오인하고 잘못된 치료를 할 수 있으므로, 드문 질환이지만 염두하고 있어야 하겠다.

## 참고 문헌

1. Abbondanzo SL, Rush W, Bijwaard KE, Koss MN. Nodular lymphoid hyperplasia of the lung: a clinicopathologic study of 14 cases. *Am J Surg Pathol* 2000; 24:587-97.
2. Nicholson AG. Pulmonary lymphoproliferative disorders. *Curr Diagn Pathol* 2000;6:130-9.
3. Saltzstein SL. Pulmonary malignant lymphomas and pseudolymphomas: classification, therapy, and prognosis. *Cancer* 1963;16:928-55.
4. Koss MN. Pulmonary lymphoid disorders. *Semin Diagn Pathol* 1995;12:158-71.
5. Li G, Hansmann ML, Zwingers T, Lennert K. Primary lymphomas of the lung: morphological, immunohistochemical and clinical features. *Histopathology* 1990;16: 519-31.
6. Guinee DG Jr. Update on nonneoplastic pulmonary lymphoproliferative disorders and related entities. *Arch Pathol Lab Med* 2010;134:691-701.