

## 카파 및 람다 면역글로불린 경쇄 유전자의 클론성 재배열을 동시에 보이는 람다 경쇄 표현 폐 MALT 림프종 1예

오혜룡<sup>1</sup> · 이미자<sup>2</sup> · 박 건<sup>1</sup> · 문대수<sup>1</sup> · 박영진<sup>1</sup> · 장숙진<sup>1,3</sup>

조선대학교 의과대학 진단검사의학교실<sup>1</sup> · 병리학교실<sup>2</sup> · 내성세포연구센터<sup>3</sup>

### A Case of Lambda-expressing Pulmonary MALT Lymphoma with Dual Clonal Rearrangements of Kappa and Lambda Immunoglobulin Light Chain Gene

Hye Ryong Oh, M.D.<sup>1</sup>, Mi Ja Lee, M.D.<sup>2</sup>, Geon Park, M.D.<sup>1</sup>, Dae Soo Moon, M.D.<sup>1</sup>, Young Jin Park, M.D.<sup>1</sup>, and Sook Jin Jang, M.D.<sup>1,3</sup>

Departments of Laboratory Medicine<sup>1</sup>, Pathology<sup>2</sup>, and Research Center for Resistant Cells<sup>3</sup>, Chosun University Medical School, Gwangju, Korea

A 70-yr-old woman was hospitalized with a history of dry cough. Bronchial endoscopy and trans-bronchial lung biopsy were performed. However, the findings of histopathology and immunohistochemistry were not sufficient to decide whether the lesion was benign or malignant, because of the presence of crush artifacts in the biopsy specimens. We performed B-cell clonality studies using BIOMED-2 multiplex PCR (InVivoScribe Technologies, USA) to detect clonal rearrangements in the immunoglobulin gene. The results of multiplex PCR showed clonal rearrangements of both kappa and lambda immunoglobulin light chain genes. The findings of immunochemistry revealed that the lesion expressed lambda light chain, but not kappa light chain. Based on the clinical, pathologic, and molecular findings, this case was diagnosed as pulmonary MALT lymphoma. We report the first case in Korea of lambda-expressing MALT lymphoma that is shown to have dual clonal rearrangements of kappa and lambda immunoglobulin light chain gene by multiplex PCR. (*Korean J Lab Med* 2009;29:256-61)

**Key Words :** BIOMED-2, PCR clonality analysis, MALT lymphoma, Immunoglobulin light chains

## 서 론

림프증식성 질환의 대부분은 조직 검사, 면역조직화학염색 그리고 유세포 면역표현형 검사 등을 통해 진단할 수 있다. 그

러나 이와 같은 검사법들로 반응성 병변과 악성 세포 증식 병변의 감별을 할 수 없는 어려운 증례들이 존재한다[1]. 대부분의 악성 림프구증식질환은 면역글로불린 유전자 또는 T세포 수용체(TCR) 유전자의 재배열을 보인다고 알려져 있다[2]. 그렇기 때문에 분자적 클론성 분석법에 기초한 면역글로불린 유전자와 TCR 유전자의 재배열 여부를 평가하는 검사를 시행하면 반응성 병변과 악성 세포 증식 병변을 감별하는데 많은 도움이 된다[3]. 이러한 클론성 재배열을 확인하기 위해 서던블롯 분석법이 오래 전부터 표준 검사법으로 사용되어 왔다. 서던블롯 분석법은 높은 신뢰도를 가졌지만 노동력과 검사 시간이 많이 소요되고 파라핀 포매 조직에서 얻은 DNA는 주형으로 사용할 수 없

Received : November 21, 2008      Manuscript No : KJLM2200  
Revision received : April 22, 2009  
Accepted : May 6, 2009  
Corresponding author : Sook Jin Jang, M.D.  
Department of Laboratory Medicine, College of Medicine,  
Chosun University, 588 Seoseok-dong, Dong-gu, Gwangju  
501-717, Korea  
Tel : +82-62-220-3272, Fax : +82-62-232-2063  
E-mail : sjbjang@chosun.ac.kr

\*본 논문은 2005년도 조선대학교 연구보조비 지원에 의하여 연구되었음.

며 검체의 양이 적으면 클론성 재배열을 검출할 수 없는 단점이 있다. 이러한 단점을 극복하기 위해 PCR을 이용하려는 시도들이 계속되어 왔으나 적절치 못한 시발체와 체세포 과돌연변이의 존재로 인한 위음성이 문제가 될 수 있기 때문에 서던블롯 분석법을 완전히 대체하지는 못하고 있다[4]. 최근 BIOMED-2 다중 중합효소연쇄반응 검사법(InVivoScribe Technologies, San Diego, CA, USA)이 소개되어 면역글로불린 유전자와 TCR 유전자의 클론성 재배열을 검출하는데 있어 기존 검사법들을 대체할 만큼 신뢰할 만한 방법으로 인정받고 있다[5-7]. 저자들은 BIOMED-2 다중 중합효소연쇄반응 검사법을 이용하여 람다 경쇄를 표현하는 폐 점막관련림프조직(mucosa-associated lymphoid tissue, MALT) 림프종에서 카파 면역글로불린 경쇄(IGK)와 람다 면역글로불린 경쇄(IGL) 유전자의 클론성 재배열

을 보인 증례를 경험하여 문헌 고찰과 함께 보고하고자 한다.

## 증 례

70세 여자 환자가 2008년 3월부터 발생한 마른 기침을 주요 호소증상으로 2008년 4월 16일에 내원하였다. 내원 당시 유의한 간비장비대, 림프절병증은 없었으며 총혈구계수는 백혈구  $4.3 \times 10^9/L$ , 혈색소 11.1 g/dL, 혈소판  $194 \times 10^9/L$ , 백혈구감별계수는 중성구 53%, 림프구 34%, 단구 7%, 호산구 5%, 호염기구 1%였다. 혈청 lactate dehydrogenase 400 U/L, C-reactive protein 0.3 mg/dL을 포함한 생화학, 면역학적 검사 결과는 정상 범위였고 객담 배양 검사에서 병원균이 자라지 않았으며 *Mycobacterium tuberculosis* PCR 검사 결과도 음성이었다. 입원 당시 시행한 흉부 방사선과 전산화단층촬영술에서 우중엽 증후군 소견을 보였다. 우중엽 증후군의 원인이 되는 질환들을 감별하기 위해 기관지 내시경 검사를 시행하였고 폐 우중엽의 기관지 입구에 종괴가 발견되어 경기관지폐생검을 시행하였다. 폐생검 조직 검사 결과 림프증식성 병변이 관찰되었고 면역조직화학 염색에서 CD3 (-), CD20 (+), cytokeratin (-), UC-HL-1 (-), kappa (-), lambda (+)를 보였다(Fig. 1, 2). 이러한 소견들을 중심으로, B세포 악성 림프종을 의심해 볼 수 있었다. 그러나 채취한 조직이 crush artifact 등으로 인해 조직 본래의 구조가 파괴되어 조직학적 판단이 어려웠다.

B세포 림프증식성 질환의 클론성을 검출하기 위해 BIOMED-2 기반의 IdentiClone™ IGH Gene Clonality Assay kit (InVivoScribe Technologies), IdentiClone™ IGK Gene Clonality Assay kit (InVivoScribe Technologies), IdentiClone™

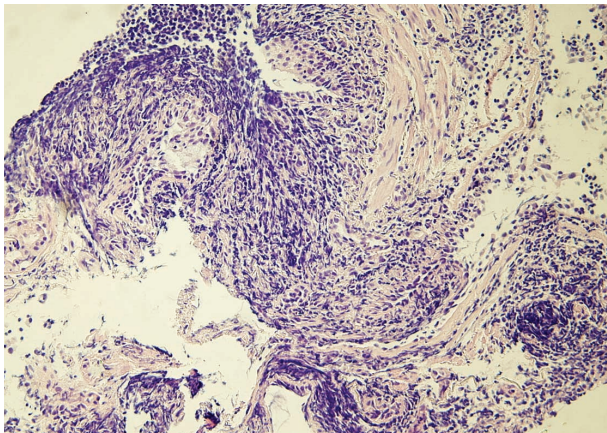


Fig. 1. Histologic section of lung biopsy from this case. The section demonstrates diffuse infiltration of lymphoid cells with crush artifact (Hematoxylin and eosin, original magnification,  $\times 100$ ).

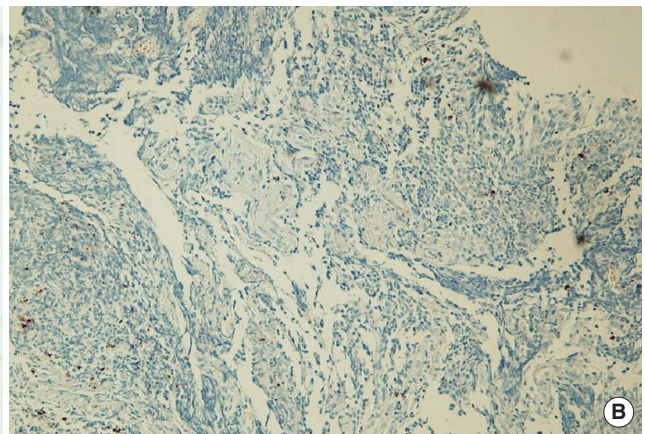
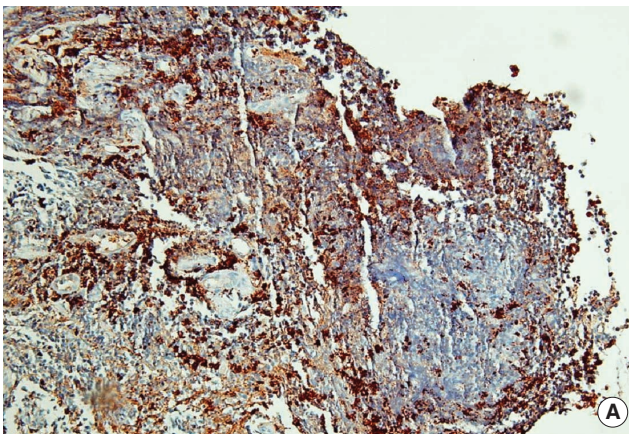


Fig. 2. Immunohistochemical stain for lambda immunoglobulin light chain is strongly positive within the lesion (A), but stain for kappa light chain is negative (B) ( $\times 100$ ).

IGL Gene Clonality Assay kit (InVivoScribe Technologies)를 사용하였다. 파라핀 포매 폐 조직 절편에서 QIAamp DNA mini kit (Qiagen, Valencia, CA, USA)를 이용하여 유전체 DNA를 추출하였다. 본 증례의 DNA를 검체 대조 크기 표지자 (size marker)로 증폭하여 DNA의 질을 평가하였고 환자 DNA와 함께 단클론성 양성 대조 DNA와 다클론성 음성 대조 DNA를 검사하였다. 회사에서 제공한 BIOMED-2 검사 지침에 따라 PCR을 시행하였다[4]. 각각의 증폭 산물 20  $\mu$ L를 30% polyacrylamide 젤에 분주하여 110 V로 2시간 동안 전기영동을 시행하였고 ethidium bromide로 염색 후 자외선 조사기 상에서 관찰하였다(Fig. 3). 본 증례의 DNA는 검체 대조 크기 표지자 상 600 bp까지 밴드가 관찰되어 BIOMED-2 검사에 적합한 질을 가지고 있는 것으로 판단하였다. BIOMED-2 검사 결과 *IGH*는 클론성 재배열을 보이지 않았으나 *IGK*와 *IGL*은 모두 단클론성 재배열 소견을 보였다. 추가적으로 시행한 Vysis LSI MA-LT1 (18q21) dual color, break apart rearrangement probe (Abbott Laboratories, Des Plaines, IL, USA)를 이용한 FISH 검사에서 *MALT1*의 재배열이 관찰되지 않았다. 환자는 조직 검사 결과와 BIOMED-2 결과 그리고 임상소견에 따라 폐 MALT 림프종으로 진단되었다.

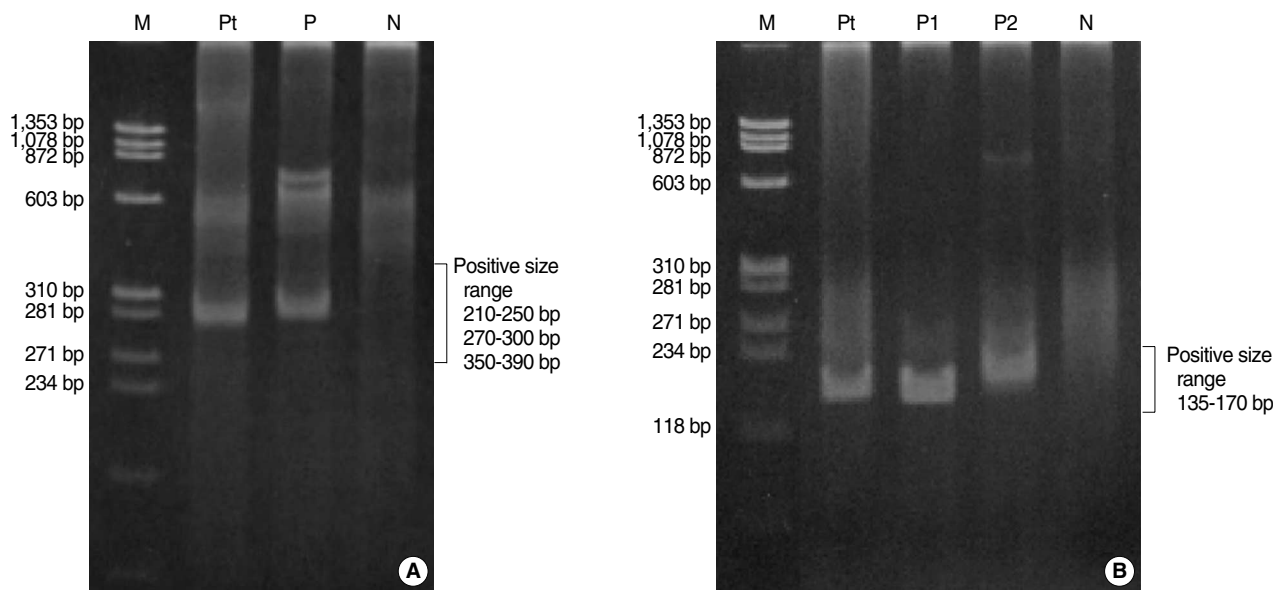
병변의 전이 여부를 확인하기 위해 양전자방출단층촬영술/전산화단층촬영술을 시행하였고, 상기 병변에서 과대사 소견을 보인 것 외에 다른 전이가 의심되는 소견은 보이지 않았다. 2008

년 5월부터 약 3개월 동안 항암화학요법을 3차례 시행한 후 실시된 양전자방출단층촬영술/전산화단층촬영술에서 기존의 과대사 병변이 보이지 않아 치료에 반응을 보이는 것으로 판단하고 현재 항암화학요법 치료와 추적 관찰 중이다.

## 고 찰

MALT 림프종은 위, 폐, 갑상샘, 피부 등 림프절이 아닌 어느 부위에서도 발생할 수 있는 B세포 비호지킨림프종의 아형으로, 주로 *Helicobacter pylori*에 의한 지속적인 감염 또는 자가면역성 질환과 같은 만성 항원성 자극이 있을 때 발생하는 것으로 여겨지고 있다[8]. 조직학적으로 봤을 때, 악성 변연부 관련 세포들이 증식하여 상피 조직과 조직 구조를 침범해 림프상피성 병변을 생성하게 된다[9]. MALT 림프종은 B세포 림프종의 7-8%를 차지한다고 알려졌는데, 한국의 한 단일기관 보고에서 B세포 림프종 중 MALT 림프종이 7.4%를 차지하여 서양과 빈도의 차이가 없었다[8, 10].

MALT 림프종을 포함한 악성 림프종의 진단에 있어서 반응성 림프증식을 감별하는 것은 매우 중요하다. 조직학적으로 단형성 침윤 세포와 비정형성 세포 형태를 보이고 종자중심이 드문 경우에 악성 림프종으로 판단하지만[11], 다형성 침윤 세포로 구성된 말초 T세포 림프종이나 성숙 림프구처럼 보이는 세포들로 구성된 소림프구성 림프종 그리고 침윤 세포들에 의한 조직 구



**Fig. 3.** The results of BIOMED-2 multiplex PCR. (A) The result of IdentiClone™ IGH Gene Clonality Assay (InVivoScribe Technologies). The PCR product of this patient shows a clonal band within positive size range. (B) The result of IdentiClone™ IGL Gene Clonality Assay (InVivoScribe Technologies). The PCR products of this patient show a clonal band within positive size range. Lane M,  $\phi$  × 174/HindIII DNA size marker (TaKaRa, Siga, Japan); Pt, patient; P, P1, and P2, positive controls; N, negative control.



조와 상피의 파괴 정도가 다양한 반응성 증식 등의 경우는 조직학적 소견만으로 진단하기 어려울 수 있다. 또한 검체의 양이 적은 경우와 본 증례와 같이 검체 조작 과정에서 생기는 crush artifact와 smudging과 같은 문제들로 인해 악성 여부를 판정하는데 어려움이 발생할 수 있다[12]. 이러한 문제점들이 있는 경우 클론성을 평가할 수 있는 세포유전학, 서던블롯분석, PCR, 염기서열분석 등의 검사가 도움이 될 수 있다[3, 13, 14].

본 증례에서는 악성 림프종과 반응성 병변과의 감별을 위해 BIOMED-2 collaborative study group에 의해서 개발되고 표준화가 이루어진 BIOMED-2 다중 중합효소연쇄반응 검사법을 시행하였다. 반응성 림프증식성 병변 106예를 대상으로 하여 BIOMED-2를 평가한 문헌에 따르면, 대부분의 반응성 림프증식성 병변에서 면역글로불린 또는 TCR 유전자의 다클론성을 보였으나 11예(10%)에서 예상치 않은 클론성 재배열을 보여 그들에 대해 면밀한 재검토를 해 본 결과 4예는 가성림프종, 큰 종자중심, 형질전환 종자중심과 같이 양성에서 클론성을 보일수 있는 알려진 예였으나 2예는 림프종의 부분 침범을 확인할 수 있었고 나머지는 조직학적 진단 기준에 의해 림프종으로 진단되지는 않았으나 추가 검사와 조사를 통해 악성의 가능성을 배제할 수 없었다고 한다[1]. 또한 조직학적으로 악성 세포와 구별하기 힘든 반응성 림프증식성 병변, 가성림프종과 큰 종자중심과 같은 양성 병변에서도 면역글로불린 유전자의 클론성 재배열 또는 염색체 이상이 보고된 바 있어 주의해야 한다[1, 15, 16]. 양성 림프증식성 질환에서 면역글로불린의 클론성 재배열을 보였고 그 후 1년 동안 추적 관찰을 했으나 악성 림프종의 단서를 발견할 수 없던 예가 보고된 문헌도 있다[17]. 이와 같이 클론성 재배열을 보였다고 해서 악성 림프종으로 단정할 수 없으며, 반대로 악성 림프종의 대부분에서 클론성 재배열이 관찰되지만 그 검출률이 100%는 아니기 때문에 진단이 불분명한 경우에는 증례에 대한 임상적 판단의 재검토, 새로운 검체로 재검, 장기간 추적 관찰 등이 필요하다고 여겨진다[1, 5]. 본 증례의 경우 면역조직화학염색을 포함한 조직학적 검사, BIOMED-2 검사 결과 및 임상적 소견을 종합해 봤을 때 MALT 림프종으로 생각할 수 있었다.

본 증례의 흥미로운 점은, *IGH*는 클론성 재배열을 보이지 않았으나 *IGK*와 *IGL*의 클론성 재배열이 동시에 존재했다는 점과 면역조직화학염색에서 *IGL*만 발현되었던 점이다. 일반적인 B 세포 발달 단계에서는 대립유전자배제(allelic exclusion)에 의해 한 종류씩의 면역글로불린 중쇄와 경쇄를 발현하는데, 보통 두 가지 형태로 발현한다고 알려졌다[5]. *IGH*와 *IGK*가 발현된 경우는 *IGH*, *IGK* 유전자 순서로 재배열이 일어난 결과이고,

*IGH*와 *IGL*가 발현된 경우는 *IGH*, *IGK* 유전자 재배열, *IGK* 유전자 결손, *IGL* 유전자 재배열이 순서대로 일어난 결과이다. 그러나 *IGH* 재배열 없이 *IGK* 재배열을 보이는 예를 보면, *IGK* 또는 *IGL* 재배열과 발현이 일어나기 위해 *IGH* 재배열과 발현이 꼭 필요한 조건은 아닌 것으로 여겨진다[18]. 면역글로불린 경쇄 유전자의 동시 재배열을 보이는 경우도 드물게 보고되어 왔는데, 그 원인에 대한 여러 가설이 있으나 그 기전이 확실히 밝혀지지는 않았다[19, 20]. 한 예로, 림프구 분화 과정에서 *IGK* 재배열이 일어난 후에 자가항원성으로 인한 수용체 교정(receptor editing)이 일어나 *IGL* 재배열이 진행되어 *IGL*을 발현하고 또 다른 VJ 조합을 갖는 *IGK* 재배열이 진행되어 *IGK*와 *IGL*이 동시에 발현될 가능성 등을 생각해 볼 수 있다[21]. 본 증례와 같이 *IGK*와 *IGL* 유전자의 클론성 재배열과 그 경쇄들의 발현이 서로 일치하지 않는 소견은 B세포 만성림프구성백혈병, 비호지킨 림프종 등에서 매우 드물게 보고되었다[22, 23]. 이러한 현상에 대한 원인으로 *IGK*, *IGL* 유전자가 서로 다른 전사인자에 의해 조절을 받아 각 세포별로 *IGK* 또는 *IGL*이 선택적으로 발현되는 등의 가능성을 생각해 볼 수 있는데, 정확한 원인을 알기 위해서는 전사 과정의 이상, 전령 RNA의 파괴, 단백질의 합성 또는 세포 표면으로 전달 과정의 이상 등의 전반적인 유전자 발현 과정 이상에 대해 다양한 연구가 필요할 것으로 보인다[23].

MALT 림프종의 약 50%에서 t(11;18), t(14;18), t(1;14), 3번 세염색체, 18번 세염색체과 같은 염색체 이상과 그에 따른 *API2-MALT1*, *IGH-MALT1*, *IGH-BCL10* 융합 유전자가 존재하는데, 폐 MALT 림프종에서는 *API2-MALT1*, 위 MALT 림프종에서는 3번 세염색체 또는 18번 세염색체가 흔하게 보이는 등 장기에 따른 차이가 나타나며 MALT 림프종의 발병 기전에 이러한 돌연변이들이 중요한 역할을 하는 것으로 생각되고 있다[13, 24]. 본 환자에서는 *MALT1*의 재배열은 관찰되지 않았는데, 기존 보고에 의하면 폐 MALT 림프종의 약 60%에서 *MALT1*의 재배열을 보이므로 본 증례를 MALT 림프종으로 진단하는 데 큰 영향을 주지는 못했다[13].

본 증례는 저자들이 알고 있는 한, *IGK*와 *IGL* 유전자의 클론성 재배열을 동시에 보이지만 람다 경쇄만을 분비하는 MALT 림프종의 국내 첫 증례를 보고하는 바이다.

## 요 약

70세 여자 환자가 마른 기침을 주소로 내원하였다. 기관지 내시경 검사와 경기관지 폐생검을 실시하여 조직 검사와 면역조직화학염색을 시행하였으나 검체의 crush artifact로 인해 그 병

변이 반응성 또는 악성인지 판단하기 어려웠다. 면역글로불린 유전자의 클론성 재배열의 검출을 위해 BIOMED-2 다중 중합 효소연쇄반응을 이용해 B세포 클론성 검사를 시행하였다. 그 결과 카파와 람다 경쇄 모두에서 클론성 재배열을 보였다. 그러나 면역조직화학염색에서 카파 경쇄는 발현되지 않고 람다 경쇄만 발현되었다. 본 증례는 임상 소견 및 검사 결과들에 준하여 폐 MALT 림프종으로 진단되었다. 저자들은 다중 중합효소연쇄반응 검사법을 사용하여 카파 및 람다 면역글로불린 경쇄 유전자의 클론성 재배열을 동시에 보이지만 람다 경쇄 만을 분비하는 MALT 림프종의 국내 첫 증례를 보고하는 바이다.

### 참고문헌

- Langerak AW, Molina TJ, Lavender FL, Pearson D, Flohr T, Sambade C, et al. Polymerase chain reaction-based clonality testing in tissue samples with reactive lymphoproliferations: usefulness and pitfalls. A report of the BIOMED-2 Concerted Action BMH4-CT98-3936. *Leukemia* 2007;21:222-9.
- Arnold A, Cossman J, Bakhshi A, Jaffe ES, Waldmann TA, Korsmeyer SJ. Immunoglobulin-gene rearrangements as unique clonal markers in human lymphoid neoplasms. *N Engl J Med* 1983;309:1593-9.
- van Dongen JJ and Wolvers-Tettero IL. Analysis of immunoglobulin and T cell receptor genes. Part II: Possibilities and limitations in the diagnosis and management of lymphoproliferative diseases and related disorders. *Clin Chim Acta* 1991;198:93-174.
- Bourguin A, Tung R, Galili N, Sklar J. Rapid, nonradioactive detection of clonal T-cell receptor gene rearrangements in lymphoid neoplasms. *Proc Natl Acad Sci U S A* 1990;87:8536-40.
- van Dongen JJ, Langerak AW, Bruggemann M, Evans PA, Hummel M, Lavender FL, et al. Design and standardization of PCR primers and protocols for detection of clonal immunoglobulin and T-cell receptor gene recombinations in suspect lymphoproliferations: report of the BIOMED-2 Concerted Action BMH4-CT98-3936. *Leukemia* 2003;17:2257-317.
- van Krieken JH, Langerak AW, Macintyre EA, Kneba M, Hodges E, Sanz RG, et al. Improved reliability of lymphoma diagnostics via PCR-based clonality testing: report of the BIOMED-2 Concerted Action BHM4-CT98-3936. *Leukemia* 2007;21:201-6.
- Sandberg Y, van Gastel-Mol EJ, Verhaaf B, Lam KH, van Dongen JJ, Langerak AW. BIOMED-2 multiplex immunoglobulin/T-cell receptor polymerase chain reaction protocols can reliably replace Southern blot analysis in routine clonality diagnostics. *J Mol Diagn* 2005;7:495-503.
- Isaacson PG, Muller-Hermelink HK, Piris MA, Berger F, Nathwani BN, Swerdlow SH, et al. Extranodal marginal zone B-cell lymphoma of mucosa-associated lymphoid tissue (MALT lymphoma). In: Jaffe ES, Harris NL, et al. eds. World Health Organization classification of tumours. Pathology and genetics of tumours of haematopoietic and lymphoid tissues. Lyon: IARC Press, 2001;157-60.
- Schmid C and Isaacson PG. Proliferation centres in B-cell malignant lymphoma, lymphocytic (B-CLL): an immunophenotypic study. *Histopathology* 1994;24:445-51.
- Jeong SY, Chang YH, Lee JK, Hong YJ, Hong SI, Lee SS. Incidence and histologic patterns of bone marrow involvement of malignant lymphoma based on the World Health Organization classification-a single institution study. *Korean J Lab Med* 2007;27:383-7. (정소연, 장윤환, 이진경, 홍영준, 홍석일, 이승숙. 세계보건기구 분류에 근거한 악성림프종의 골수침습 빈도 및 양상 - 단일 기관 연구. 대한진단검사의학회지 2007;27:383-7.)
- Saltzstein SL. Extranodal malignant lymphomas and pseudolymphomas. *Pathol Annu* 1969;4:159-84.
- Burke JS. Extranodal lymphoid proliferations: general principles and differential diagnosis. In: Knowles DM, ed. Neoplastic hematopathology. 2nd ed. New York: Lippincott, Williams & Wilkins, 2001;1165-82.
- Streubel B, Simonitsch-Klupp I, Mullauer L, Lamprecht A, Huber D, Siebert R, et al. Variable frequencies of MALT lymphoma-associated genetic aberrations in MALT lymphomas of different sites. *Leukemia* 2004;18:1722-6.
- Rassenti LZ and Kipps TJ. Lack of allelic exclusion in B cell chronic lymphocytic leukemia. *J Exp Med* 1997;185:1435-45.
- Greiner T, Armitage JO, Gross TG. Atypical lymphoproliferative diseases. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program* 2000;133-46.
- Zhang Y, Schlegelberger B, Plendl H, Sonnen R, Kuse R, Feller AC, et al. Clonal t(8;14)(p11;q31) in a case of reactive lymphoproliferation. *Genes Chromosomes Cancer* 1993;7:165-8.
- Morales AV, Arber DA, Seo K, Kohler S, Kim YH, Sundram UN. Evaluation of B-cell clonality using the BIOMED-2 PCR method effectively distinguishes cutaneous B-cell lymphoma from benign lymphoid infiltrates. *Am J Dermatopathol* 2008;30:425-30.
- Kubagawa H, Cooper MD, Carroll AJ, Burrows PD. Light-chain gene expression before heavy-chain gene rearrangement in pre-B cells transformed by Epstein-Barr virus. *Proc Natl Acad Sci USA* 1989;86:

- 2356-60.
19. Giachino C, Padovan E, Lanzavecchia A. kappa+lambda+ dual receptor B cells are present in the human peripheral repertoire. *J Exp Med* 1995;181:1245-50.
  20. Fujiwara T, Ishizawa K, Kohata K, Yamamoto J, Yamada MF, Kameoka J, et al. Aggressive B-cell lymphoma with dual surface immunoglobulin light-chain expression. *Intern Med* 2007;46:1458-61.
  21. Gerdes T and Wabl M. Autoreactivity and allelic inclusion in a B cell nuclear transfer mouse. *Nat Immunol* 2004;5:1282-7.
  22. Peltomaki P, Bianchi NO, Knuutila S, Teerenhovi L, Elonen E, Leskinen R, et al. Immunoglobulin kappa and lambda light chain dual genotype rearrangement in a patient with kappa-secreting B-CLL. *Eur J Cancer Clin Oncol* 1988;24:1233-8.
  23. Kaleem Z, Zehnbaue BA, White G, Zutter MM. Lack of expression of surface immunoglobulin light chains in B-cell non-Hodgkin lymphomas. *Am J Clin Pathol* 2000;113:399-405.
  24. Nakagawa M, Seto M, Hosokawa Y. Molecular pathogenesis of MALT lymphoma: two signaling pathways underlying the antiapoptotic effect of API2-MALT1 fusion protein. *Leukemia* 2006;20:929-36.