

류마티스 관절염 환자에서 발생한 안와 점막연관 림프조직형 림프종 1예

A Case of Orbital MALT Lymphoma in a Patient with Rheumatoid Arthritis

안찬주¹ · 김남주^{1,2}

Chan Joo Ahn, MD¹, Nam Ju Kim, MD^{1,2}

서울대학교 의과대학 서울대학교병원 안과학교실¹, 서울대학교 의과대학 분당서울대학교병원 안과학교실²

Department of Ophthalmology, Seoul National University Hospital, Seoul National University College of Medicine¹, Seoul, Korea

Department of Ophthalmology, Seoul National University Bundang Hospital, Seoul National University College of Medicine², Seongnam, Korea

Purpose: To report a case of orbital mucosa-associated lymphoid tissue (MALT) lymphoma that occurred in a patient with rheumatoid arthritis (RA).

Case summary: A 70-year-old male with alleged RA presented with a 3-month history of spontaneous and painless upper and lower eyelid swelling in the right eye. On initial examination, palpable nodules were observed at the right upper and lower eyelids and orbital computed tomography (CT) revealed a contrast-enhancing nodule just inferior to the lacrimal gland, thus an incisional biopsy was performed. The pathological report showed malignant orbital lymphoma (low grade extranodal marginal zone B cell lymphoma of MALT). Since distant metastases were not detected on whole-body CT and positron emission tomography, the patient was advised to keep previous medication and regular follow-up examinations.

Conclusions: The possibility of MALT lymphoma should be considered as a differential diagnosis in patients with eyelid swelling and autoimmune diseases such as RA.

J Korean Ophthalmol Soc 2015;56(5):780-783

Key Words: Autoimmune disease, Eyelid swelling, MALT lymphoma, Rheumatoid arthritis

류마티스 관절염이나 쇼그렌 증후군, 전신 홍반성 낭창 (Systemic lupus erythematosus, SLE)과 같은 자가면역질환이나 염증성 질환이 있는 환자에서 림프종의 발생 위험도가 증가한다고 알려졌다.¹⁻⁸ 이 중 안와 및 안부속기에 발생한 림프종으로는 류마티스 관절염 환자에서 2예, 쇼그렌 증후군 및 하시모토 갑상선염 환자에서 5예 보고되었고 모두

눈물샘에 발생한 림프종이었으며,⁹⁻¹³ B세포 점막연관 림프조직형 림프종(B-cell mucosa-associated lymphoid tissue [MALT] lymphoma) 4예, 비호지킨 변연 B세포 림프종(non-Hodgkin's marginal B-cell lymphoma) 1예, 미만성 단핵구모양 B세포 비호지킨 림프종(diffuse monocytoïd B cell non-Hodgkin lymphoma) 1예, 미만성 거대 B세포 림프종(diffuse large B cell lymphoma)이 1예였다.

그러나 아직 국내에서 류마티스 관절염 등 자가면역질환을 가진 환자에서 안와 및 안부속기에 림프종이 발생한 증례는 보고된 바 없다. 이에 저자들은 류마티스 관절염으로 진단받고 우안 윗눈꺼풀 및 아래눈꺼풀 부종을 주소로 내원한 70세 남자 환자에서 악성 점막연관 림프조직형 림프종을 진단하였기에 이를 보고하고자 한다.

■ Received: 2014. 11. 21. ■ Revised: 2015. 1. 5.

■ Accepted: 2015. 4. 1.

■ Address reprint requests to **Nam Ju Kim, MD**
Department of Ophthalmology, Seoul National University
Bundang Hospital, #82 Gumi-ro 173beon-gil, Bundang-gu,
Seongnam 463-707, Korea
Tel: 82-31-787-7376, Fax: 82-31-787-4020
E-mail: resourceful@hanmail.net

© 2015 The Korean Ophthalmological Society

This is an Open Access article distributed under the terms of the Creative Commons Attribution Non-Commercial License (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc/3.0/>) which permits unrestricted non-commercial use, distribution, and reproduction in any medium, provided the original work is properly cited.

증례보고

15년 전 류마티스 관절염으로 진단 받은 70세 남자 환자가 3개월 전부터 발생한 우안 윗눈꺼풀 및 아래눈꺼풀의 무통성 부종을 주소로 내원하였다. 류마티스 관절염의 약물 치료로 3년 전부터 타크로리무스(PROGRAF, Astellas Pharma, Dublin, Ireland)를 복용하고 있으며, 기존에 진단받은 당뇨와 고혈압은 잘 조절되고 있는 상태였다.

우안 윗눈꺼풀 및 아래눈꺼풀에 눈꺼풀판 위아래로 결절이 축적되었고 (Fig. 1), 안구 돌출계 검사에서 우안 16.5 mm, 좌안 15.5 mm였다. 조영증강 안와 컴퓨터단층촬영에서 우안 눈물샘(lacrimal gland) 바로 아래에 직경 0.6 cm 크기의 조

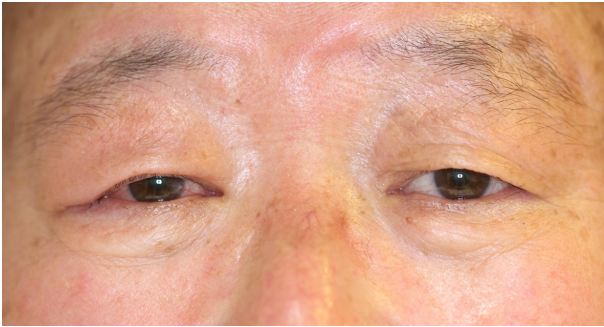


Figure 1. External photography shows upper and lower eyelid swelling in the right eye.

영증강되는 종괴 및 아래가쪽 안와에서 직경 0.9 cm 크기의 조영증강되는 종괴를 확인하였다(Fig. 2)

우안 윗눈꺼풀 및 아래눈꺼풀 종괴 조직 검사를 시행하였고, 조직 검사 시에 눈으로 확인할 수 있는 종괴나 병변은 남지 않음을 확인하였다. 일반 염색 결과 비정형세포의 증식 소견을 보여 악성 점막연관 림프조직형 림프종(Low grade extranodal marginal zone B cell lymphoma of MALT with plasmacytic differentiation)으로 진단되었으며 CD20, Ki-67, Kappa, MUM-1에 대한 조직면역염색에서 양성 소견을 보이고 IgG4에 대해서는 음성 소견을 보였다.

전신 검사 및 치료를 위해 혈액종양내과로 의뢰하였고 내과에서 시행한 전신 컴퓨터단층촬영 및 전신 양전자방출 단층촬영술에서 전신침범은 관찰되지 않았으며, 이에 내과에서는 타크로리무스(PROGRAF, Astellas Pharma) 복용을 유지시키면서 림프종에 대한 치료 계획을 수립하고 있는 중이다.

고 찰

류마티스 관절염 및 쇼그렌 증후군, 전신 홍반성 낭창(SLE), 하시모토 갑상선염 등 염증 질환이나 자가면역질환을 가진 환자에서 림프종이 발병할 위험이 유의하게 높다고 알려졌다.^{1-3,14} 여러 연구에서 자가면역 질환 환자군의

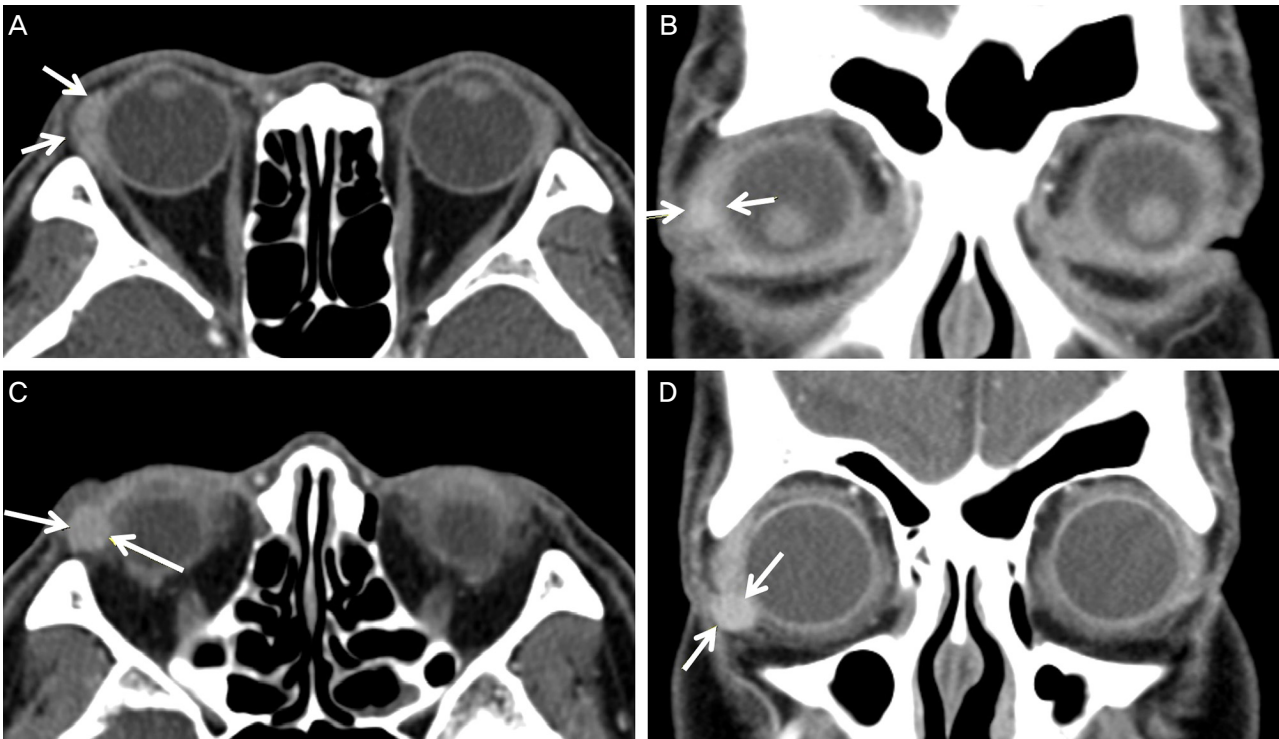


Figure 2. Orbital computed tomographic scans. (A, B) 0.6 cm sized homogeneously enhancing mass was found just inferior to the right lacrimal gland (arrows). (C, D) 0.9 cm sized homogeneously enhancing mass was also found in the inferolateral orbit (arrows).

림프종 발생의 오즈비(Odds ratio)가 1.2-3.8로 유의하게 높다고 보고하였고, 이 중 류마티스 관절염 환자에 대해서는 Baecklund et al^{15,16}이 스웨덴 환자군 연구를 통해 전체 인구에 비해서 류마티스 관절염 환자의 림프종 발병률이 약 2배 높다고 보고하였다. 자가면역질환자에서 호발하는 림프종의 유형은 아직 명확하게 정립된 바는 없는데, 이제까지 보고된 연구들은 호지킨 림프종, 비호지킨 림프종 등 넓은 범위의 림프종에 대해 기술하였고, 특별한 아형으로는 미만성 거대 B세포 림프종(diffuse large B cell lymphoma)에 대해서 주로 보고하였다.¹⁴

안와 및 안부속기에 발생하는 림프종 중 가장 많은 종류는 점막연관 림프조직형 림프종이다.^{17,18} 특히 한국인은 서양인에 비해 점막연관 림프조직형 림프종의 발생 빈도가 현저히 높다.^{6,8} 자가면역 질환자의 안와 및 안부속기에서 발생하는 림프종에 대한 대규모 연구는 아직 없으나, 이제까지 보고된 증례 중에 점막연관 림프조직형 림프종이 7예 중 4예인 것으로부터 미루어 볼 때, 전체 안와림프종과 마찬가지로 점막연관 림프조직형 림프종이 가장 흔할 것으로 추정해 볼 수 있다.¹⁹

자가면역질환이 가진 어떤 요소가 림프종을 일으키는지에 관해서는 아직 명확하지 않으나, 자가면역질환 증세가 심하고 활성도가 높을수록 림프종 발병 위험도가 높으며, Swedish case-control study에서는 림프종이 발병한 류마티스 관절염 환자군을 연구한 결과, 가장 높은 질병 활성도를 가진 류마티스 관절염 환자군은 가장 낮은 활성도를 나타낸 군에 비해 70배나 림프종 발병률이 높았다는 보고로 미루어 볼 때 자가면역질환 자체가 림프종의 발병 위험을 높이는 것으로 생각한다.¹⁵ 면역조절제가 림프종 발생에 기여한다는 의견도 있으나 azathioprine이나 methotrexate와 같은 면역조절제 사용과 림프종 발생의 연관성은 연구마다 다른 결과를 나타내어 그 관련성이 아직 분명하지 않다.^{20,21} 질병의 만성적인 염증이 림프종 발생을 일으킨다고 설명하는 견해도 있는데, 자가항원을 비롯한 다양한 항원에 대한 노출이 B 세포 또는 T 세포 활성을 일으키고, B 세포 수용체 신호 전달체계(B-cell receptor signal pathway)가 활성화되어 이 신호 전달체계의 활성화가 림프종생성(lymphomagenesis)에 핵심적인 역할을 한다고 생각한다.²² 이와 같은 염증 개념으로 설명하면, 자가면역질환 중 일차성 쇼그렌 증후군이나 하시모토 갑상샘염과 같은 질병은 국소적인 염증 반응이 림프종을 발생시키는 모델이 되고,^{20,23} 본 증례와 같은 류마티스 관절염은 전신적인 염증이 림프종 발생을 설명하는 모델이 된다고 할 수 있다.²⁴

즉, 자가면역항체 등의 직접항체, 만성 염증과 연관된 간접항체에 대한 노출과 B 세포와 T 세포 활성화와 관련된 분

자유전학적 원인이 복합적으로 작용하여 만성면역을 자극하고, 이로 인해 림프종이 발생할 수 있다. 따라서 자가면역질환의 하나인 류마티스 관절염은 림프종 발병과 강한 연관성을 가진다고 할 수 있겠다.²⁵

본 증례의 환자는 기저질환으로 류마티스 관절염을 가지고 있었으며, 우안 안와 조직 생검 후 시행한 조직면역염색에서 점막연관 림프조직형 림프종으로 진단 받은 경우이다. 따라서, 류마티스 관절염 등 자가면역 질환이 있는 환자에서 안와 종괴가 촉진되는 경우에는 점막연관 림프조직형 림프종(MALT lymphoma) 가능성을 감별진단으로 고려하여야 하겠다.

REFERENCES

- 1) Smedby KE, Baecklund E, Askling J. Malignant lymphomas in autoimmunity and inflammation: a review of risks, risk factors, and lymphoma characteristics. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2006;15:2069-77.
- 2) Smedby KE, Askling J, Mariette X, Baecklund E. Autoimmune and inflammatory disorders and risk of malignant lymphomas-an update. *J Intern Med* 2008;264:514-27.
- 3) Dias C, Isenberg DA. Susceptibility of patients with rheumatic diseases to B-cell non-Hodgkin lymphoma. *Nat Rev Rheumatol* 2011;7:360-8.
- 4) Johnson TE, Tse DT, Byrne GE Jr, et al. Ocular-adnexal lymphoid tumors: a clinicopathologic and molecular genetic study of 77 patients. *Ophthal Plast Reconstr Surg* 1999;15:171-9.
- 5) Sullivan TJ, Valenzuela AA. Imaging features of ocular adnexal lymphoproliferative disease. *Eye (Lond)* 2006;20:1189-95.
- 6) Cho EY, Han JJ, Ree HJ, et al. Clinicopathologic analysis of ocular adnexal lymphomas: extranodal marginal zone b-cell lymphoma constitutes the vast majority of ocular lymphomas among Koreans and affects younger patients. *Am J Hematol* 2003;73:87-96.
- 7) Jenkins C, Rose GE, Bunce C, et al. Histological features of ocular adnexal lymphoma (REAL classification) and their association with patient morbidity and survival. *Br J Ophthalmol* 2000;84:907-13.
- 8) Ji JY, Ahn YC, Kim YD. Radiotherapy for malignant lymphoma of orbit and ocular adnexa. *J Korean Ophthalmol Soc* 2005;46:201-14.
- 9) Cassidy DT, McKelvie P, Harris GJ, et al. Lacrimal gland orbital lobe cysts associated with MALT lymphoma and primary Sjögren's syndrome. *Orbit* 2005;24:257-63.
- 10) Nagaki Y, Hayasaka S, Kitagawa K, Maeda Y. Orbital lymphoma of mucosa-associated lymphoid tissue in a patient with rheumatoid arthritis. *Jpn J Ophthalmol* 1998;42:223-6.
- 11) Ko GT, Chow CC, Yeung VT, et al. Hashimoto's thyroiditis, Sjögren's syndrome and orbital lymphoma. *Postgrad Med J* 1994;70:448-51.
- 12) Rasquin F, Hamels J, Cordonnier M, et al. Primary orbital lymphoma within the context of Sjögren's syndrome secondary to rheumatoid arthritis. *Bull Soc Belge Ophtalmol* 1994;254:125-32.
- 13) Ohshima K, Matsuo N, Yokoe S, et al. A case of lacrimal gland malignant lymphoma, associated with Sjögren's syndrome. *Nihon Ganka Gakkai Zasshi* 1991;95:386-92.

- 14) Stefanovic A, Lossos IS. Extranodal marginal zone lymphoma of the ocular adnexa. Blood 2009;114:501-10.
- 15) Baecklund E, Iliadou A, Askling J, et al. Association of chronic inflammation, not its treatment, with increased lymphoma risk in rheumatoid arthritis. Arthritis Rheum 2006;54:692-701.
- 16) Baecklund E, Smedby KE, Sutton LA, et al. Lymphoma development in patients with autoimmune and inflammatory disorders--what are the driving forces? Semin Cancer Biol 2014;24:61-70.
- 17) Carbone PP, Kaplan HS, Musshoff K, et al. Report of the Committee on Hodgkin's Disease Staging Classification. Cancer Res 1971;31:1860-1.
- 18) Liesegang TJ. Ocular adnexal lymphoproliferative lesions. Mayo Clin Proc 1993;68:1003-10.
- 19) Jaffe ES, Harris NL, Diebold J, Muller-Hermelink HK. World Health Organization classification of neoplastic diseases of the hematopoietic and lymphoid tissues. A progress report. Am J Clin Pathol 1999;111(1 Suppl 1):S8-12.
- 20) Voulgarelis M, Dafni UG, Isenberg DA, Moutsopoulos HM. Malignant lymphoma in primary Sjögren's syndrome: a multicenter, retrospective, clinical study by the European Concerted Action on Sjögren's Syndrome. Arthritis Rheum 1999;42:1765-72.
- 21) Theander E, Henriksson G, Ljungberg O, et al. Lymphoma and other malignancies in primary Sjögren's syndrome: a cohort study on cancer incidence and lymphoma predictors. Ann Rheum Dis 2006;65:796-803.
- 22) Niemann CU, Wiestner A. B-cell receptor signaling as a driver of lymphoma development and evolution. Semin Cancer Biol 2013;23:410-21.
- 23) Ekström Smedby K, Vajdic CM, Falster M, et al. Autoimmune disorders and risk of non-Hodgkin lymphoma subtypes: a pooled analysis within the InterLymph Consortium. Blood 2008;111:4029-38.
- 24) Stein SA, Wartofsky L. Primary thyroid lymphoma: a clinical review. J Clin Endocrinol Metab 2013;98:3131-8.
- 25) Hellgren K, Smedby KE, Feltelius N, et al. Do rheumatoid arthritis and lymphoma share risk factors?: a comparison of lymphoma and cancer risks before and after diagnosis of rheumatoid arthritis. Arthritis Rheum 2010;62:1252-8.

= 국문초록 =

류마티스 관절염 환자에서 발생한 안와 점막연관 림프조직형 림프종 1예

목적: 자가면역질환 환자에서 림프종이 높은 빈도로 발생함이 알려졌다나 아직 국내에서 보고된 적이 없다. 저자들은 류마티스 관절염 환자에서 발생한 안와의 점막연관 림프조직형 림프종(Mucosa-associated lymphoid tissue [MALT] lymphoma) 1예를 보고하고자 한다.

증례요약: 류마티스 관절염으로 진단받은 70세 남자 환자가 내과에서 경과관찰 중 3개월 전부터 발생한 우안 윗눈꺼풀 부종을 주소로 내원하였다. 기저질환으로 당뇨와 고혈압이 있었고, 류마티스 관절염 치료를 위해 3년 전부터 타크로리무스(Tacrolimus)를 복용하고 있었다. 우안 윗눈꺼풀 및 아래눈꺼풀 하안검에서 결절이 촉지되었고, 조영증강 안와 컴퓨터 단층촬영 검사에서 우안 눈물샘 아래에 조영 증강되는 종괴 소견을 보여 절개 생검을 시행하였으며, 악성 점막연관 림프조직형 림프종(Low grade extranodal marginal zone B cell lymphoma of MALT)으로 진단되었다. 전신 전산화 단층촬영 및 전신 양전자방출단층촬영술에서 전신침범은 관찰되지 않아 내과에서 경과관찰 중이다.

결론: 류마티스 관절염 등 자가면역 질환이 있는 환자에서 안와 종괴가 생기는 경우, 드물지만 점막연관 림프조직형 림프종(MALT lymphoma)의 가능성을 고려해야 한다.

〈대한안과학회지 2015;56(5):780-783〉