

## 자가면역성 갑상선염의 소견없이 발생한 갑상선 MALT 림프종 1예

부산대학교 의과대학 내과학교실, 병리학교실<sup>1</sup>

공옥녀 · 주상현 · 신선혜 · 나민아 · 안준협 · 강양호 · 박도윤<sup>1</sup> · 손석만 · 김인주 · 김용기

### A Case of Thyroid MALT Lymphoma without Autoimmune Thyroiditis

Ok Nyu Kong, Sang-Hyen Joo, Sun Hye Shin, Min Ah Na, Jun Hyeop An,  
Yang Ho Kang, Do Youn Park<sup>1</sup>, Seok Man Son, In Ju Kim, Yong Ki Kim

Department of Internal Medicine and Pathology<sup>1</sup>, College of Medicine, Pusan National University, Busan, Korea

#### ABSTRACT

A primary thyroid lymphoma is rare among all types of thyroid malignancy. Usually, a thyroid lymphoma is associated with underlying chronic autoimmune thyroiditis. Recently, we experienced a primary thyroid mucosa-associated lymphoid tissue (MALT) lymphoma, with an incidental micropapillary thyroid carcinoma, but lacking evidence of autoimmune thyroiditis. A female patient visited our hospital for further evaluation of a rapidly enlarging, painless thyroid mass which had been stable for 8 years. Lymphocytic thyroiditis or a lymphoma was suspected from fine needle aspiration performed at another hospital. The thyroid function test and other routine laboratory tests were normal. The histopathological findings after a total thyroidectomy revealed a MALT lymphoma with a micropapillary thyroid carcinoma. There was no evidence of chronic autoimmune thyroiditis. This is, to the best of our knowledge, the first case report of a MALT lymphoma arising from the thyroid gland without evidence of chronic autoimmune thyroiditis in Korea (J Kor Soc Endocrinol 20:268~272, 2005).

**Key Words:** MALT lymphoma, Chronic autoimmune thyroiditis

#### 서 론

Mucosa-associated lymphoid tissue (MALT) 림프종은 비호지킨성 림프종의 아형으로 B 세포 기원이면서 WHO 분류에서 extranodal marginal zone B cell lymphoma of musoca-associated lymphoid tissue type으로 명명되고 있다[1]. MALT 림프종은 비호지킨성 림프종의 8% 정도를 차지하며 위, 안와, 장, 폐, 타액선, 갑상선, 피부, 연조직 등 신체 거의 모든 장기에서 발생 가능하다[2]. 갑상선에 발생하는 모든 악성 종양에서 원발성 림프종은 약 5%를 차지하며[3], 갑상선 MALT 림프종은 대부분 만성 자가면역성 갑상선염에서 발생하는 것으로 생각되고 있다.

저자들은 최근 갑상선 결절로 수술을 시행하여 자가면역성 갑상선염의 소견 없이 MALT lymphoma와 미세 갑상선 유두선암이 함께 진단된 예가 있어 문헌고찰과 함께 보고하는 바이다.

#### 증 례

**환 자:** 조 ○ 숙, 여자 52세

**주 소:** 수 주간의 경부 종물의 크기 증가

**현병력:** 환자는 내원 8년 전부터 갑상선 결절이 있어 간헐적으로 병원에 방문하여 치료받다가 최근 경부 종물의 크기가 증가하여 개인 의원에 내원하여 시행한 세침 흡인 검사에서 림프구성 갑상선염 또는 림프종으로 의심되어 본원으로 전원 되었다.

**과거력:** 갑상선 결절 이외에 특이사항 없음

접수일자: 2004년 12월 10일

통과일자: 2005년 3월 10일

책임저자: 김인주, 부산대학교병원 내분비대사내과

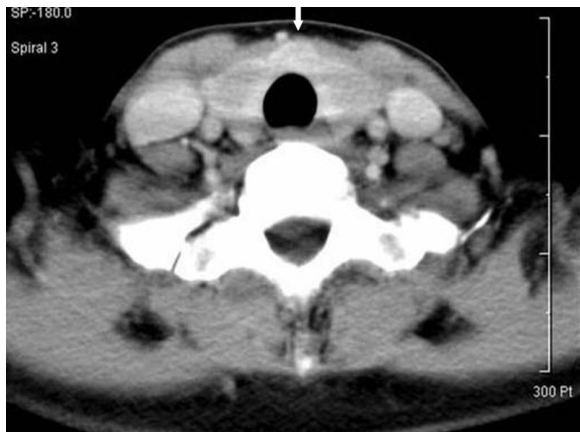


Fig. 1. Computed tomography of the neck shows soft tissue mass in isthmus of thyroid gland (arrow)

**가족력:** 특이사항 없음

**이학적 소견:** 내원당시 혈압 120/70 mmHg, 맥박 분당 76회, 체온 36℃였으며, 의식은 명료하였다. 결막은 창백하지 않았고 공막에 황달 소견은 없었다. 갑상선 협부에 2×1 cm의 단단하고 고정된 결절이 있었다. 흉부 청진에서 특이사항 없었으며, 복부 진찰에서 간종대와 비장종대는 관찰되지 않았고 압통도 없었다.

**검사실 소견:** 말초 혈액 검사에서 백혈구 7,340/mm<sup>3</sup>, 혈색소 12.8 g/dL, 혈소판 251,000/μL였다. 혈청 생화학 검사에서 총단백 7.1 mg/dL, 알부민 4.3 mg/dL, AST 19 IU/L, ALT 5 IU/L, 총빌리루빈 0.49 mg/dL, 직접빌리루빈 0.13 mg/dL, alkaline phosphatase 110 IU/L, LDH 385 IU/L, 칼슘 9.4 mg/dL, 인 3.2 mg/dL, 총 콜레스테롤 182 mg/dL, BUN 11.2 mg/dL, 크레아티닌 0.8 mg/dL였고, 혈청 전해질은 나트륨 144.7 mmol/L, 칼륨 3.78 mmol/L, 클로라이드 105.3 mmol/L였다. 갑상선 기능 검사에서 T3 137 ng/dL, 유리 T4 1.26 ng/dL, TSH 0.75 μIU/mL, anti thyroglobulin antibody 48.6 U/mL, antimicrosomal antibody 3.36 U/mL로 측정되었으며, 소변검사와 대변검사에서 특이소견을 보이지는 않았다.

**방사선 소견:** 경부 전산화 단층 촬영에서 갑상선 협부에 돌출되는 듯한 2×1 cm의 연조직 종괴 병변이 관찰되었다 (Fig. 1).

**치 료:** 갑상선 전절제술을 시행하였다.

**조직학적 소견:** 형태적으로 갑상선 종괴는 비정형의 림프구로 구성된 림프여포의 클론성 성장을 보이며 비정형 림프구는 소세포성이면서 중심세포 형태였으며 이들 비정형 림프구가 갑상선 여포세포로 침윤하는 림프상피성 병변이 관찰되었다 (Fig. 2, 3). 면역조직화학 염색에서 CD20, lambda chain 염색에서 양성 소견으로 보이고 (Fig. 4), T cell, CD5, CD10, kappa chain 염색에서 음성으로 보여 MALT 림프종으로 진단하였다. 또한 동반된 우측엽의 0.5 cm 크기

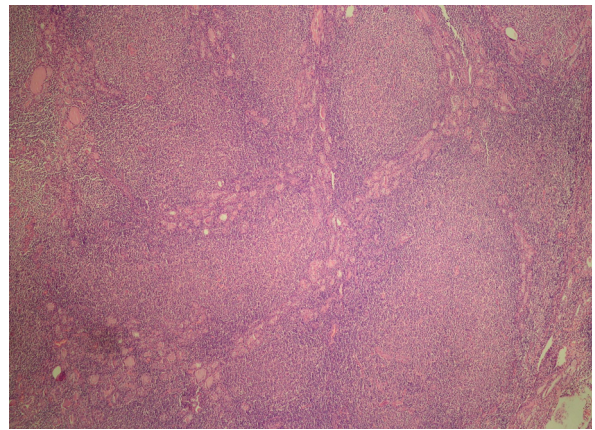


Fig. 2. Sections from thyroid gland showing proliferation of multiple lymphoid follicles with intervening thyroid follicular epithelial cells (H-E, ×40)

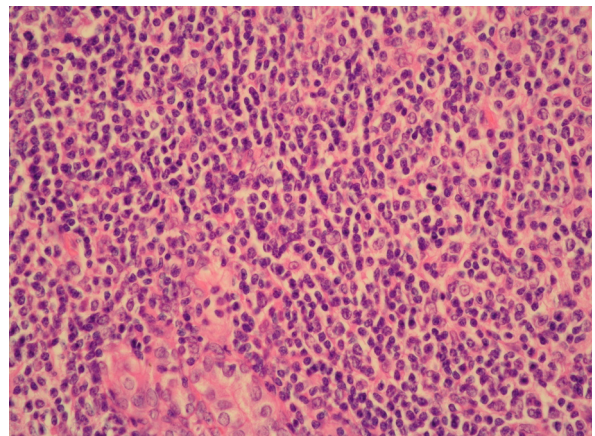


Fig. 3. Atypical lymphoid cells infiltrating thyroid follicular cells, so-called lymphoepithelial lesions are seen (H-E, ×200)

의 결절 부위에서 미세 유두선암을 함께 진단하였다 (Fig. 5). 하지만 병리학적으로 갑상선 조직에서 자가 면역성 갑상선염의 증거는 없었다.

**경 과:** 림프종의 병기를 확인하기 위해 시행한 혈액 검사에서 β2-microglobulin 2.1 μg/mL, 혈청 면역 전기영동 검사에서 이상 소견을 관찰되지 않았으며 이학적 검사 및 흉부 및 복부 전산화 단층촬영에서 다른 장기의 림프종 소견을 관찰되지는 않아 병기는 IE로 진단하였다. 현재 림프종에 대해서는 추가적인 치료 없이 갑상선 호르몬을 투여하면서 외래 경과 관찰 중이다.

## 고 찰

원발성 갑상선 악성 림프종은 갑상선에 발생하는 악성 종양의 1~5%, 전 림프종의 1~2.5%를 구성하는 드문 질환으로 보고되고 있다[3,4]. 60대에 가장 높은 유병률을 보이

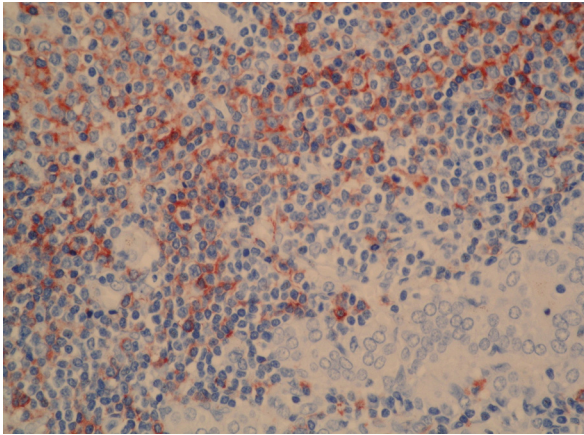


Fig. 4. Atypical lymphoid cells are positive for CD20 (IHC,  $\times 200$ )

며, 여자에서 남자보다 3~8배 많은 것으로 알려져 있다 [5~7]. 갑상선은 근본적으로 림프구성 조직이 없으므로 대부분의 갑상선 림프종은 만성 자가면역성 갑상선염에서 기원하는 것으로 생각되고 있지만 [8], 이는 만성 자가면역성 갑상선염의 아주 드문 합병증이다.

MALT 림프종은 이전에는 만성 염증 또는 가성림프종으로 진단되었으나 1983년 Isaacson과 Wright가 처음 기술하였으며 [9] 이후 MALT 림프종의 임상적, 병리적 그리고 분자 생물학적 특징이 알려지면서 새로운 질병으로 정립되었다. MALT 림프종은 extranodal marginal zone B-cell lymphoma로 Revised European-American Lymphoma (REAL) 분류 [10]와 World Health Organization (WHO) 분류 [1]에서 언급되고 있으며 다양한 해부학적 위치에서 발생하지만 공통적인 특징과 함께 독립된 임상병리적 질환으로 인정되고 있다. MALT 림프종은 B세포 기원이면서 분자생물학적 연구에서 단클론성을 갖는 것으로 보고되고 있다 [2]. MALT 림프종과 연관이 있는 유전자 이상으로는 염색체 전위  $t(11;18)(q21;q21)$ ,  $t(1;14)(p22;q32)$ , trisomy 3 등이 알려져 있다 [2]. 임상적으로는 다른 림프종에 비해 비교적 예후가 좋은 편이다. 갑상선 림프종은 1980년대까지만 해도 MALT 림프종으로 분류되었으나 이후 REAL 분류와 WHO 분류에 따라 diffuse large B-cell lymphoma, marginal zone B-cell lymphoma of mucosa-associated lymphoid tissue type 및 기타로 분류하게 되었으며 현재의 분류에 따르면 diffuse large B-cell lymphoma가 가장 흔한 형으로 보고하고 있다 [11].

MALT 림프종이 가장 호발하는 장기는 위이고, 그 밖에도 안와, 장, 폐, 타액선, 갑상선, 피부, 연조직, 유방, 결막 등 신체 거의 모든 장기에서 발생 가능하다. MALT 림프종 환자의 ~40%에서는 국소적인 병변으로 발병하며 ~30%에서는 인근 림프절을 침범한다 [12]. 또한 다른 자가 면역성

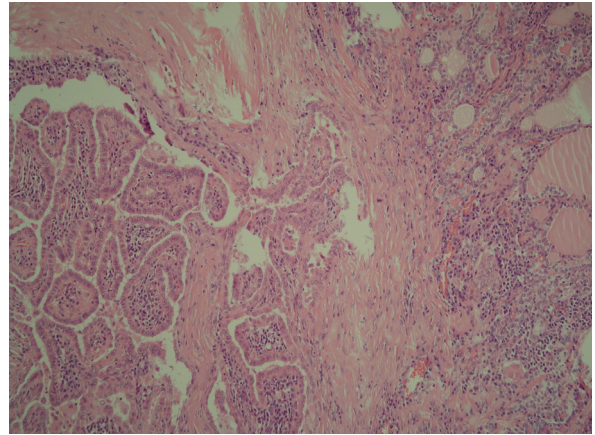


Fig. 5. Sections from thyroid gland showing typical histologic features of papillary carcinoma (H-E,  $\times 100$ )

또는 염증성 질환들과 연관이 있는 것으로 보고되고 있는데, 위에서는 *Helicobacter pylori* 감염, 타액선에서는 쇼그렌 증후군 (Sjögren's syndrome), 갑상선에서는 하시모토씨 갑상선염과 관련이 있다 [12]. 위의 MALT 림프종은 흔한 빈도로 발생하여 많은 연구가 이루어졌으나 아직까지 갑상선 MALT 림프종에 대한 연구는 매우 적은 편이다. 갑상선의 림프종은 하시모토씨 갑상선염을 40~80% 정도에서 동반되고 있다고 보고되었으나 [13], 선행되는 갑상선염 없이도 갑상선 내에서 de novo MALT 림프종이 발생할 수 있다. Matsuzuka 등은 갑상선 림프종 환자의 혈액검사에서 anti-microsomal antibody는 68%에서, antithyroglobulin antibody는 34%에서 양성으로 나타난다고 보고하였다 [5].

국내에서의 갑상선 림프종에 관한 보고 중 MALT type에 관한 보고는 현재까지 2예 [14,15]로 모두 하시모토씨 갑상선염과 동반된 경우이다. 본 증례는 갑상선 결절로 진단되어 수술적 제거에서 갑상선 MALT 림프종으로 진단되었으며 다른 부위에서는 미세 유두성 갑상선암이 동반되었으나 갑상선의 다른 부위에서는 갑상선염의 증거가 없는 예로 갑상선염의 동반 없이 발생한 갑상선 MALT 림프종의 보고된 증례는 아직까지 국내에서는 없어 첫 보고라 할 수 있겠다.

갑상선 림프종의 임상 증상은 경부 종괴를 호소하는 경우가 가장 많으며 이 중 급속히 자라는 경부 종괴를 주소로 하는 경우도 흔하며 이에 동반하여 쉼 목소리, 연하곤란, 열감 등을 호소하기도 한다 [5,7]. 본 증례에서도 수 주 내에 자라는 경부 종괴를 호소하여 비교적 흔한 증상으로 내원하였다. 본 증례는 갑상선 기능이 정상이었으나 Matsuzuka 등은 갑상선 림프종의 갑상선 기능이 진단 당시 58%에서 정상, 14%에서 갑상선 기능저하증, 27%에서 불현성 갑상선 기능저하증, 1%에서 갑상선 기능항진증 소견을 보인다고 하였다 [5].



MALT 림프종의 조직학적 소견으로는 비정형적인 림프구가 존재하는 것이 특징적으로 이들은 림프여포의 가장자리 구역에서 기원하며 여포사이 구역 및 배중심까지 침범할 수 있다[16]. 비정형 림프구가 갑상선 여포 상피세포를 침범하는 림프상피성 병변은 MALT 림프종에서 진단에 확정적이지는 않으나 특징적인 소견으로 본 증례에서도 관찰되고 있다. 그러나 갑상선염과 갑상선 림프종 사이에 조직학적 소견은 혼동되기 쉬우며 따라서 필요에 따라 림프종을 진단하기 위해서 면역화학적 검사, 유전자 재배열 검사, 염색체 검사 등 추가적인 검사가 필요하기도 하다. 갑상선 림프종으로 진단되면 다른 림프종과 같이 병리 결정을 위해 혈액 검사, 간기능검사, 혈청 LDH, 혈청  $\beta_2$ -microglobulin, 혈청 면역 전기영동 검사, 경부, 흉부, 복부 및 골반 전산화 단층 촬영을 시행하여야 한다[6]. 본 증례에서도 이들 검사를 시행하여 갑상선 이외에는 침범 소견이 관찰되지 않아 병기 IE로 진단하였다.

갑상선 MALT 림프종의 치료는 다른 부위의 MALT 림프종과 같이 조직학적 소견, 크기, 병기 및 기타 임상소견 등에 따라 차이가 나지만 국소적인 경우 수술 혹은 방사선 요법으로 완치 가능하며 진행된 병기의 경우에는 항암화학 요법을 시행한다[12]. 갑상선 MALT 림프종의 예후는 양호하며 Laing 등은 갑상선 MALT 림프종 환자를 5년간 추적 관찰하였을 때 90%의 생존율을 보고하였다[17]. 본 증례에서는 전갑상선 절제술로 갑상선 림프종을 제거하였으며 추가 검사에서 다른 부위에서 림프종의 증거가 없는 국소적인 병변으로 수술 외의 추가적인 치료는 없어 갑상선 호르몬을 보충하며 경과 관찰 중이다.

## 요 약

갑상선 MALT 림프종은 갑상선에서 발생하는 비교적 드문 질환으로 대부분 만성 자가면역성 갑상선염과 동반하여 나타난다. 갑상선 림프종은 다른 갑상선암과 치료방법 및 추적관찰에 있어 구분이 되므로 감별진단이 중요하다. 저자들은 갑상선 결절로 내원하여 수술한 결과 선행하는 갑상선염의 증거 없이 갑상선 MALT 림프종과 미세 갑상선 유두 선암이 동반한 예를 경험하였기에 문헌고찰과 함께 보고하는 바이다.

## 참 고 문 헌

- Harris NL, Jaffe ES, Diebold J, Flandrin G, Muller-Hermelink HK, Vardiman J, Lister TA, Bloomfield CD: *The World Health Organization classification of neoplastic disease of the hematopoietic and lymphoid tissue: Report of the Clinical Advisory Committee Meeting, Airlie House, Virginia, November 1997. Histopathology* 36:69-86, 2000
- Cavalli F, Isaacson PG, Gascoyne RD, Zucca E: *MALT lymphomas. Hematology* 1:241-258, 2001
- Ansell SM, Grant CS, Habermann TM: *Primary thyroid lymphoma. Semin Oncol* 26:316-323, 1999
- Sasai K, Yamabe H, Haga H, Tsutsui K, Dodo Y, Ishigaki T, Shibamoto Y, Abe M: *Non-Hodgkin's lymphoma of the thyroid. A clinical study of twenty-two cases. Acta Oncol* 35:457-462, 1996
- Matsuzuka F, Miyauchi A, Katayama S, Narabayashi I, Ikeda H, Kuma K, Sugawara M: *Clinical aspects of primary thyroid lymphoma: diagnosis and treatment based on our experience of 119 cases. Thyroid* 3:93-99, 1993
- Williams R: *Williams textbook of endocrinology 10th ed. pp477, Philadelphia, WB Saunders Co, 2002*
- Anscombe AM, Wright DH: *Primary malignant lymphoma of the thyroid-a tumour of mucosa-associated lymphoid tissue: review of seventy-six cases. Histopathology* 9:81-97, 1985
- Hykek E, Isaacson PG: *Primary B cell lymphoma of the thyroid and its relationship to Hashimoto's thyroiditis. Hum Pathol* 19:1315-1326, 1988
- Isaacson PG, Wright DH: *Malignant lymphoma of mucosa-associated lymphoid tissue. A distinctive type of B cell lymphoma. Cancer* 52:1410-1416, 1983
- Harris NL, Jaffe ES, Stein H, Banks PM, Chan JK, Cleary ML, Delsol G, De Wolf-Peters C, Falini B, Gatter KC: *A revised European-American classification of lymphoid neoplasms: a proposal from the International Lymphoma Study Group. Blood* 84:1361-1392, 1994
- Derringer GA, Thompson LD, Frommelt RA, Bijwaard KE, Heffess CS, Abbondanzo SL: *Malignant lymphoma of the thyroid gland: a clinicopathologic study of 108 cases. Am J Surg Pathol* 24:623-639, 2000
- Kasper DL, Braunwald E, Fauci AS, Hauser SL, Longo DL, Jameson JL: *Harrison's principles of internal medicine. 16th ed. pp649-650, McGraw-Hill, 2004*
- Wirtzfeld DA, Winston JS, Hicks WL Jr, Loree TR: *Clinical presentation and treatment of non-Hodgkin's lymphoma of the thyroid gland. Ann Surg Oncol* 8: 338-341, 2001
- 이태영, 류은상, 남일승, 홍기영, 한찬희, 윤석기, 김철

- 희, 변동원, 김영선, 서교일, 유명희, 진소영: 하시모토씨 갑상선염과 동반된 갑상선 MALT 림프종 1예. 대한내과학회지 61:281-285, 2001
15. 박원철, 이광만, 윤기중: 하시모토씨 갑상선염과 동반된 갑상선 MALT 림프종. 대한외과학회지 62:169-172, 2002
16. Wozniak R, Beckwith L, Ratech H, Surks MI: *Maltoma of the thyroid in a man with Hashimoto's thyroiditis. J Clin Endocrinol Metab* 84:1206-1209, 1999
17. Laing RW, Hoskin P, Hudson BV, Hudson GV, Harmer C, Bennett MH, MacLennan KA: *The significance of MALT histology in thyroid lymphoma: a review of patients from the BNLI and Royal Marsden Hospital. Clin Oncol (R Coll Radiol)* 6:300-304, 1994