

## 단일클론성 감마병증과 함께 발견된 *Helicobacter Pylori* 음성 위장 MALT림프종 1예

아주대학교 의과대학 <sup>1</sup>종양혈액내과학교실, <sup>2</sup>병리학교실, <sup>3</sup>외과학교실, <sup>4</sup>소화기내과학교실

황의경<sup>1</sup> · 장은정<sup>1</sup> · 김선미<sup>1</sup> · 정성현<sup>1</sup> · 이현우<sup>1</sup> · 강석윤<sup>1</sup> · 최진혁<sup>1</sup>  
한재호<sup>2</sup> · 김장희<sup>2</sup> · 김명욱<sup>3</sup> · 유병무<sup>4</sup> · 박준성<sup>1</sup>

### A Case Report of *Helicobacter Pylori* Negative Gastric MALT Lymphoma with Monoclonal Gammopathy

Eui Kyung Hwang, M.D.<sup>1</sup>, Eun Jung Jang, M.D.<sup>1</sup>, Sun Mi Kim, M.D.<sup>1</sup>, Seong Hyun Jeong, M.D.<sup>1</sup>, Hyun Woo Lee, M.D.<sup>1</sup>, Seok Yun Kang, M.D.<sup>1</sup>, Jin Hyuk Choi, M.D.<sup>1</sup>, Jae Ho Han, M.D.<sup>2</sup>, Jang Hee Kim, M.D.<sup>2</sup>, Myung Wook Kim, M.D.<sup>3</sup>, Byun Moo Yoo, M.D.<sup>4</sup> and Joon Seong Park, M.D.<sup>1</sup>

Departments of <sup>1</sup>Hematology-Oncology, <sup>2</sup>Pathology, <sup>3</sup>Surgery, <sup>4</sup>Gastroenterology, Ajou University School of Medicine, Suwon, Korea

Lymphomas of mucosa-associated lymphoid tissue (MALT) comprise 7% of all newly diagnosed non-Hodgkin's lymphomas. *Helicobacter pylori* (*H. pylori*) negative gastric MALT lymphomas account for 28 to 45% of gastric MALT lymphomas. *H. pylori* infection has a close relationship with most gastric low-grade B cell lymphomas of the MALT type. Monoclonal gammopathy can be seen in 36% of the patients and negatively associated with responses to eradication of *H. pylori* in gastric MALT lymphoma. Here, we describe a case of *H. pylori* negative MALT lymphoma that arose from the stomach with massive plasmacytic differentiation mimicking an extramedullary plasmacytoma with monoclonal gammopathy, and that was cured by total gastrectomy, chemotherapy and radiotherapy. (Korean J Hematol 2009;44:261-267.)

**Key Words:** *Helicobacter pylori* negative, Gastric B cell lymphoma of mucosa-associated lymphoid tissue type, Monoclonal gammopathy

#### 서 론

*Helicobacter pylori* (*H. pylori*) 음성 위장 Lymphoma of mucosa-associated lymphoid tissue (MALT)림프종의 유병률은 28~45% 정도로 조직의 분화도에 따라 다양하다.<sup>1)</sup> MALT림프종에서 serum monoclonal component 가 나타나는 예는 1990년 이전까지 1예만 보고될 정도로 드물었고, Wöhrer 등 MALT림프종을 대상으로 한 전향적 연구에서 52예 중 19예(36%)가 paraprotein이

접수 : 2009년 6월 12일, 수정 : 2009년 11월 15일

승인 : 2009년 11월 18일

교신저자 : 박준성, 경기도 수원시 영통구 원천동 산 5번지

⑨ 443-721, 아주대학교병원 종양혈액내과

Tel: 031-219-5989, Fax: 031-219-5983

E-mail: jspark65@ajou.ac.kr

증가되었다고 보고하였다.<sup>2)</sup>

다양의 형질 세포적 분화를 보이고 단일클론성 감마 혈증을 동반한 *H. pylori* 음성 위장 MALT림프종 1예를 경험하였기에 보고하고자 한다.

#### 증례

**환자:** 21세 여자

**주소:** 2개월 동안의 공복시 복부 통증과 흑색변

**현병력:** 상기 여환은 내원 2개월 전부터 소화불량을

Correspondence to : Joon Seong Park, M.D.

Department of Hematology-Oncology, Ajou University Hospital, San 5, Wonchon-dong, Yeongtong-gu, Suwon 443-721 Korea

Tel: +82-31-219-5989, Fax: +82-31-219-5983

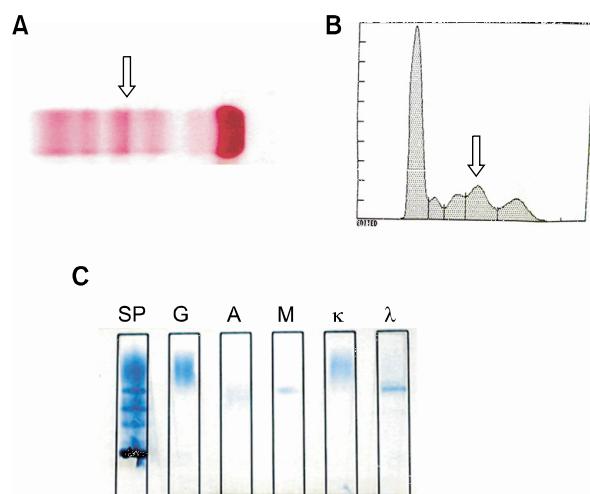
E-mail: jspark65@ajou.ac.kr

주소로 지역 병원 내원하여 위내시경 검사 후 아주대학교병원으로 전원되었다. 2001년 8월 아주대학교병원에서 시행한 위내시경에서 다발성 위궤양 소견 보이고 조직 검사 결과 형질세포종 의심되어 이에 대한 정밀검사 위하여 입원하였다.

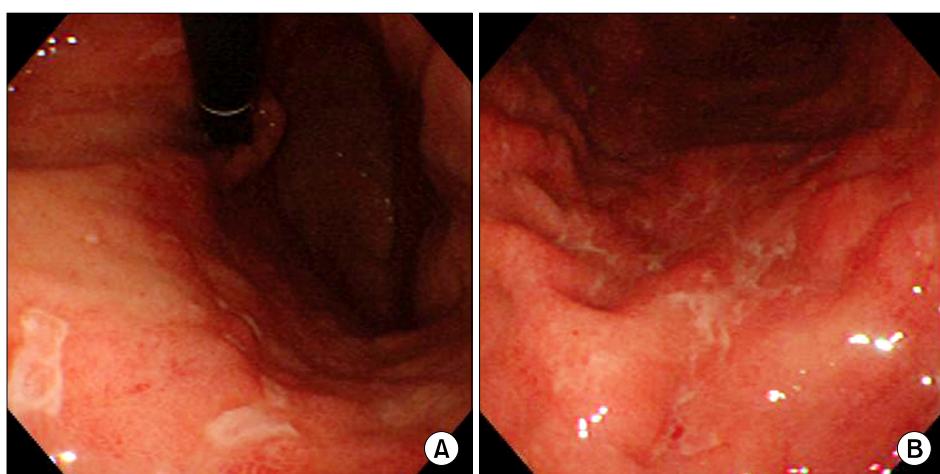
**과거력:** 특이사항 없었다.

**사회력:** 1주일에 2회 정도의 음주력 있었고, 3~4갑년의 흡연력 있었다.

**신체검사 소견:** 입원 당시 혈압은 110/60 mmHg, 맥박은 78회/분, 호흡은 20회/분, 체온은 36.8°C이었다. 의식은 명료하였으며 병색은 보이지 않았으며 피부 긴장도는 정상이었고 색소침착이나 발진 등은 관찰되지



**Fig. 1.** Results of serum protein electrophoresis showed an abnormal band of protein between  $\beta$  and  $\gamma$  fractions (arrows, panel A & B). The band was identified by immunoelectrophoresis as an IgM lambda light chain component (panel C).



**Fig. 2.** Esophago-Gastro-Duodenoscopic findings revealed multiple shallow ulcerations spread on entire stomach. (A, gastric fundus; B, gastric mid-body).

않았다. 갑상선 비대는 촉진되지 않았으며 경부 또는 전신 림프절의 비대소견도 관찰되지 않았다. 흉부 청진상 정상소견 보였으며 복부는 부드럽고 정상 장음 청진되었으며 복부 압통은 없었다. 신경학적 검사상 이상소견은 없었다.

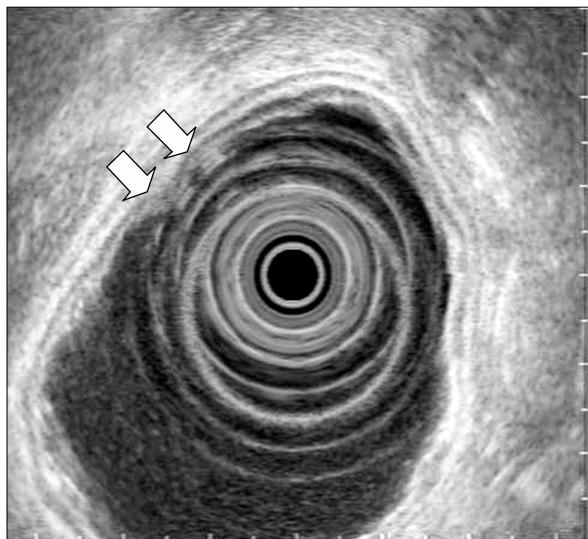
**검사소견:** 일반 혈액 검사에서 혈색소 12.7 g/dL, 적혈구 용적률 39.4%, 백혈구 7,080/mm<sup>3</sup>, 혈소판 321,000/mm<sup>3</sup>이었고, 혈청 생화학검사상 BUN 10.1 mg/dL, Creatinine 0.6 mg/dL, Sodium 139 mEq/L, Potassium 4.2 mEq/L, Chloride 105 mEq/L, tCO<sub>2</sub> 23 mEq/L, Calcium 10.8 mg/dL (정상 8.4~10.2 mg/dL), Ionized Calcium 4.9 mg/dL (정상 4.2~5.4 mg/dL), Phosphate 4.5 mg/dL (정상 2.7~4.5 mg/dL), Total Protein 7.5 g/dL, Albumin 4.2 g/dL, ALP (alkaline phosphatase) 45 U/L, AST (aspartate transaminase) 27 U/L, ALT (alanine transaminase) 14 U/L, Lactate Dehydrogenase 241 U/L (정상 100~200 U/L)이었으며,  $\beta_2$  microglobulin 역시 1.33 mg/L으로 정상이었다. 골수 검사 결과 경도의 반응성 형질세포 증가증 외에는 특이소견 없었으며 골수에서 trisomy 3은 발견되지 않았다. 혈청 단백질 전기영동 검사 결과 단일클론성 감마壑증이 관찰되었고, 그것은 면역 전기영동검사 결과 IgM,  $\lambda$  light chain으로 판명되었다(Fig. 1).

**방사선 소견:** 상부 위장관 촬영을 시행한 결과 특이소견 없었으며, 전신 PET CT 결과 위장의 형질세포종으로 의심되는 종괴와 갑상선에서 FDG의 섭취 증가 보였으며 복부 단층촬영에서는 위장의 형질세포로 보이는 부분의 벽이 두꺼워져 있었으며 비정상적인 복강내 림프절 종대는 없었다.

**내시경 소견:** 위내시경 검사 결과 위장의 전벽과 후

벽, 대만에서 여러 개의 미란과 케양 관찰되었으며 그 부위의 점막은 붉어져 있었다(Fig. 2). 내시경적 초음파 검사에서는 형질세포종으로 의심되는 종양이 위장의 위쪽 후벽의 두번째 층이 두꺼워져 있는 모습이 보였다(Fig. 3).

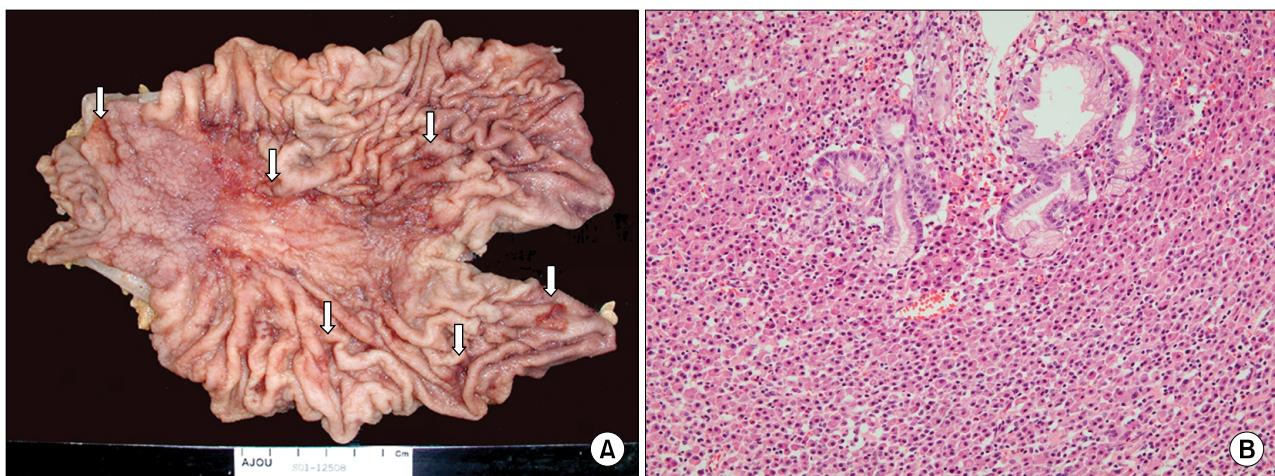
**병리 소견:** 위내시경으로 얻은 8개의 검체에서 미성숙한 형질세포들이 광범위하고 시트처럼 퍼져있는 모습이었고 형질세포종에 합당한 소견이었다. 이 검체에서 모두 *H. pylori*는 관찰되지 않았다. 외과로 전과되어



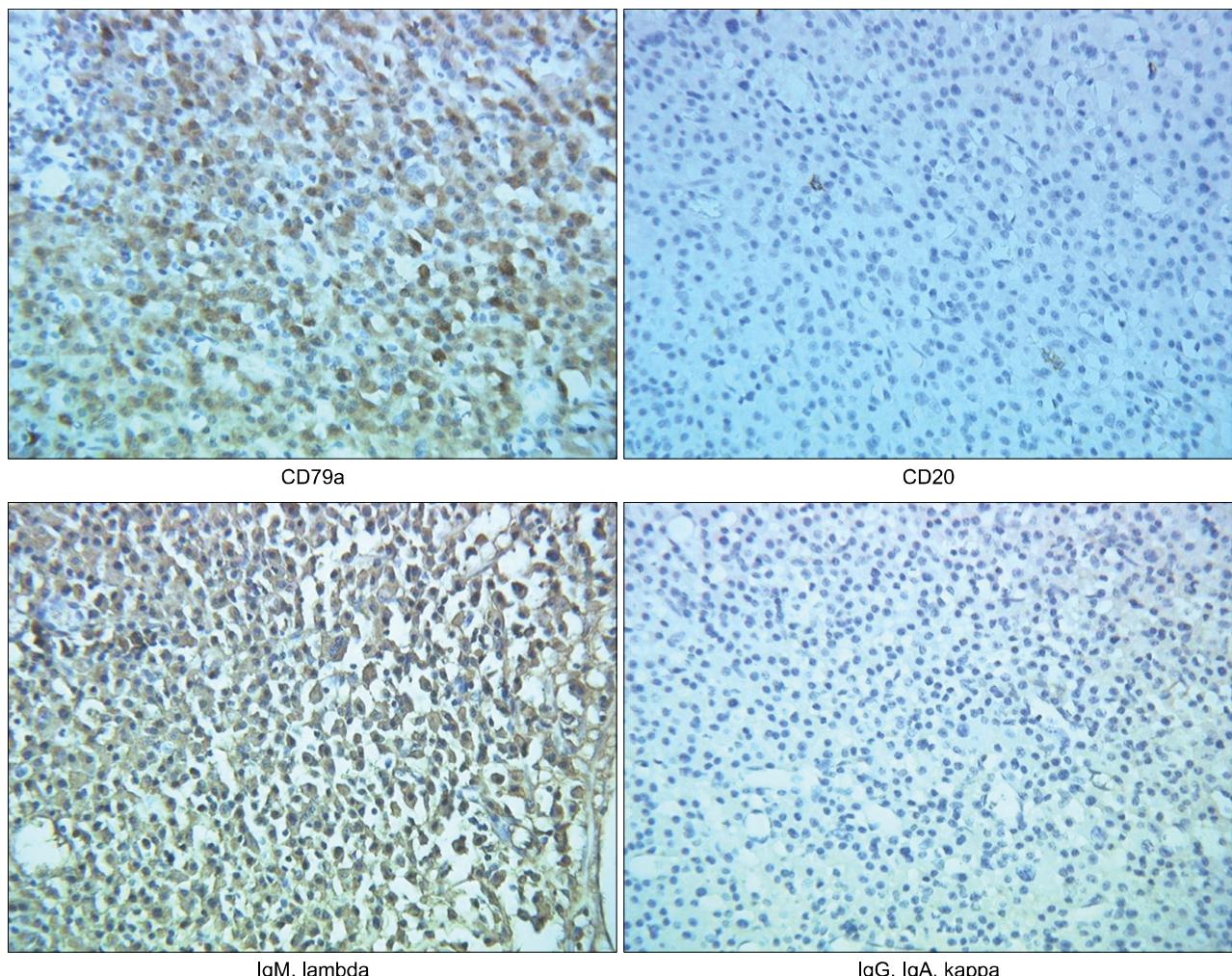
**Fig. 3.** Endoscopic Ultrasonographic finding showed that the gastric lesions were usually limited only to mucosa and submucosa. However, some focal area (arrows) showed infiltrations reached up to lamina propria.

근치적 전 위장 절제술 받았고, 검체에서 시행한 조직 검사의 결과 위장 병변은 성숙된 형질 세포와 미성숙 형질 세포들이 점막과 점막하층에 밀집해 있어 형질세포종과 유사한 소견이었고 MALT림프종에서 전형적으로 보이는 림프구성 상피화나 중심세포와 닮은 모양은 관찰되지 않았다(Fig. 4). 하지만 림프절 40개 중 1개에서는 부분적으로 커다란 림프계 세포들이 변연대로 확장하면서 형질세포적 분화를 보였고 이 림프계 세포들은 양염색성의 세포질과 소포를 갖는 핵, 그리고 여러 개의 뚜렷한 핵소체를 갖고 있었고 전체적으로 CD19, CD20, CD22, CD79a 양성이었고 부분적으로는 CD43 양성이었다. 위장 병변에서 축출한 형질세포에서는 IgM,  $\lambda$  light chain 면역염색을 보였고 CD20이 아닌 CD79a에 양성 소견을 보여 MALT 림프종의 형질세포적 분화로 진단할 수 있었다(Fig. 5, 6).

**진단 및 치료경과:** 내시경 및 병리학적 검사 시행한 결과 골수외 형질세포종을 완전히 배제할 수 없었고 병변이 전 위장관내 퍼져 있었기 때문에 우선적으로 근치적 전위장관 절제술을 시행하였다. 이후 림프절 한 개에서 MALT림프종으로 판명되어 진행된 MALT 림프종으로 진단하고 항암화학요법을 시행하였다. Cyclophosphamide, adriamycin, vincristine and prednisone (CHOP)으로 약물치료를 1 cycle 하였으나 심한 구토 증상으로 환자 더 이상의 약물치료 거부하여 방사선 치료로 대체하였다(Total 2,720 cGy, 15 fractions). 수술 및 항암, 방사선요법 후 6개월, 환자는 완전관해에 도달하였고 추적 수행한 혈청 면역고정검사 (immunofixation)에서 단일클론성 단백이 관찰되지 않



**Fig. 4.** The pathology of total gastrectomy specimen. (A) Pathologic gross findings of the stomach showed multiple ulcerations (arrows) similar to endoscopic findings. (B) H&E stain ( $\times 200$ ) of the stomach shows differentiated or undifferentiated plasma cells packed in mucosa and submucosa layer just like plasmacytoma.



**Fig. 5.** Immunohistochemical stains ( $\times 200$ ) in stomach showed that the putative cells expressed CD79a and Ig M, lambda, but did not express CD20. According to strong expression of CD79a, common marker of plasma cells, these findings suggest rather extramedullary plasmacytoma of the stomach than gastric MALT lymphoma.

았다. 이후 외래 추적관찰하며 위장관 내시경(Fig. 7) 시행하였으나 이상소견 없었고 현재 완전관해 상태로 외래 추적관찰 중이다.

### 고 찰

MALT림프종은 Isaacson 등이 1983년 위의 림프절 여포 중심에서 유사한 림프구들이 띠형태로 점막하에 침윤하면서 상피세포 내로 침윤하여 소위 '림프상피성 병변(lymphoepithelial lesion)'을 이루고 단클론성을 보이는 형질세포들이 관찰되는 림프종을 보고하면서 'malignant lymphoma of mucosa-associated lymphoid tissue'라고 최초로 명명되었으며,<sup>3)</sup> 1994년 R.E.A.L 분류에 의해 extranodal marginal-zone B-cell lymphoma의 특정

subtype으로 분류되었다.<sup>4)</sup> MALT림프종은 점막이 있는 부위에서 발생할 수 있는데 주로 위가 가장 많고 그 외 외국의 경우는 피부, 폐, 또는 결막에서, 우리나라의 경우는 결막, 폐에서의 발생빈도가 높은 것으로 알려져 있다.<sup>5)</sup>

MALT 림프종의 병인으로는 지속적인 항원 자극에 의한 T세포의 활성화에 따른 림프구 증식으로 설명할 수 있는데, 항원으로 위에서는 *H. pylori*, 그 외 자가면 역질환 및 감염을 들 수 있는데,<sup>6)</sup> 자가면역질환에는 하시모토 갑상선염, Sjögren 증후군 등이 있다. MALT 림프종은 질병 자체의 진행이 느리고 증상이 적으며 국소부위에 국한되어 전신으로 파급되는 경우가 많지 않아 치료 없이도 오랫동안 생존한다.<sup>7)</sup> 따라서 진단 당시 병기는 대부분의 초기의 병변(I, II)으로 골수침범

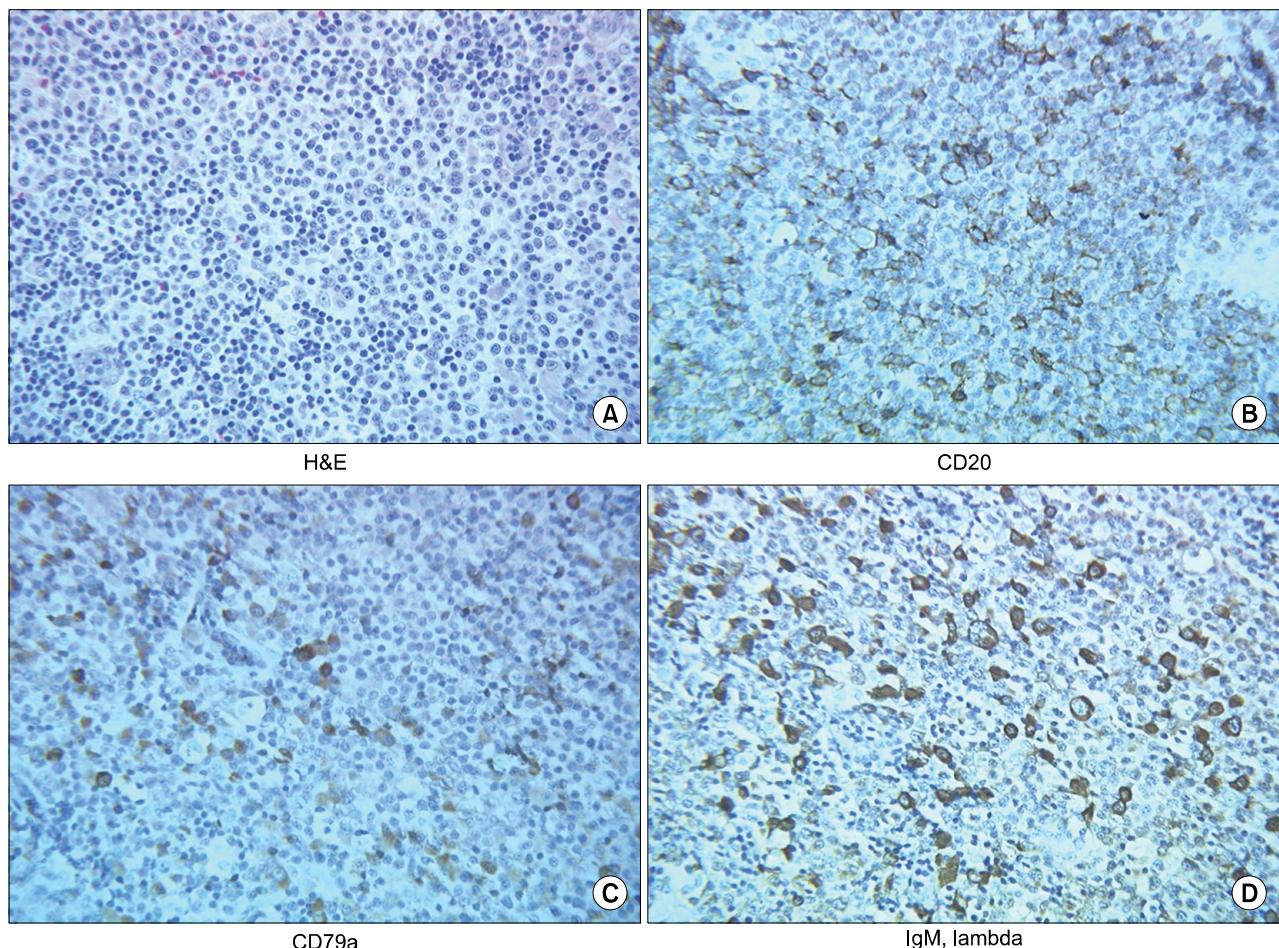


Fig. 6. Results of immunohistochemical stains ( $\times 200$ ) in lymph node. Unlike to the stomach, the infiltrated cells expressed CD20 strongly in the lymph node.

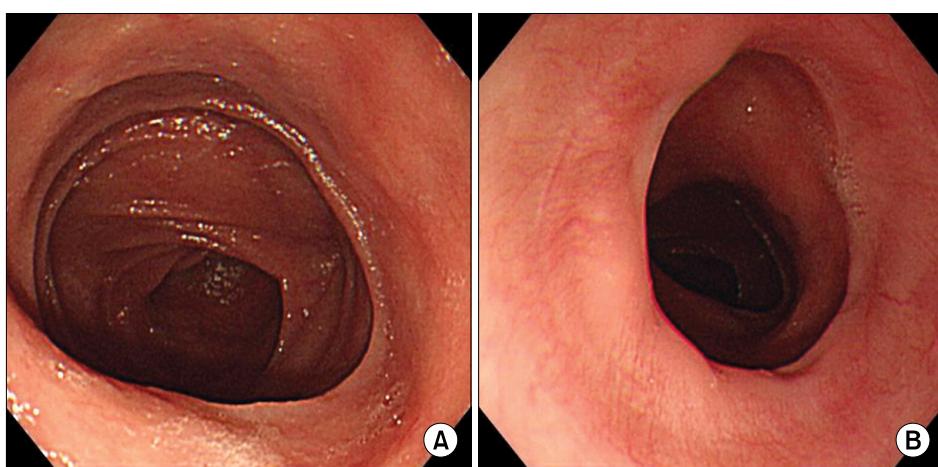


Fig. 7. Esophago-Gastro-Duodenoscopic findings revealed post total gastrectomy with Billroth I anastomosis status, not remarkable multiple shallow ulcerations spread on entire stomach. (A, gastric fundus; B, gastric mid-body).

은 흔하지 않다고 하며 Tieblemount 등은 외국의 경우 9.7%, 우리나라의 경우 7.8% 정도의 빈도를 보인다고 보고하였다.<sup>5,8)</sup>

저도 MALT림프종은 lymphoid B cell로 구성된 종양 세포들이 marginal zone 근처 부위를 침윤한다. 이들 세포는 centrocyte-like 세포라고 불리우며, 점막상피를

침범하여 특징적인 림프상피성 병변을 형성한다. 면역 조직염색상 monotypic surface immunoglobulin (대개 IgM)과 pan B cell 항원에 음성이고, CD5, CD10은 음성이다. Waldenström's 마크로글로불린혈증의 B cell도 유사한 양상이므로, 면역조직염색만으로는 구분이 불가능하다. Small lymphoid cell에서 형질세포로 성숙되는 것이 Waldenström's 마크로글로불린혈증의 특징적인 소견이지만, 저도 MALT림프종에서도 이런 현상이 약 30~40%에서 나타난다. 타장기 침범을 동반한 Waldenström's 마크로글로불린혈증의 경우 실질적으로 파종성 저도 MALT림프종의 다른 한가지 형일 수도 있다는 의견도 있다.<sup>9)</sup> MALT림프종에서 혈청내 단일클론성 감마병증이 나타나는 예는 1990년 이전까지 1예만 보고될 정도로 매우 드물었고, nodal marginal-zone B-cell lymphoma에서는 이보다 훨씬 흔하다. 이후 Wöhrer 등은 이전에 치료 받은 적이 없는 MALT림프종을 대상으로 한 전향적 연구에서 52예 중 19예(36%)가 paraprotein이 증가되었다고 보고하였다.<sup>2)</sup>

국내에서도 골반강내 미만성 미분화 림프종 환자로서 IgM,  $\lambda$  형의 단일클론성 감마병증 소견과 혈액의 고점도로 인한 안저출혈 소견이 동반된 예를 보고한 적이 있다.<sup>10)</sup> 또한 Waldenström's 마크로글로불린혈증의 임상소견을 보이는 저도 종격동 MALT림프종에 대한 보고도 있다.<sup>11)</sup> 형질세포성 분화는 위장관 외의 MALT림프종에서 주로 발견되지만 임상적인 경과와 예후에는 연관이 없는 것으로 알려져 있다.<sup>12)</sup>

*H. pylori* 음성인 위 MALT림프종의 유병률은 28~45%까지 다양한데,<sup>1)</sup> 이 같은 경우 원인은 *H. pylori* 외의 다른 미생물, 혹은 HCV 감염일 수도 있고, t(11;18)(q21;q21)가 있을 경우에는 *H. pylori* 없이 위 MALT림프종이 발생할 수 있다. 또한 자가면역질환, 과거에 *H. pylori*에 감염되었다가 소실된 경우 또는 림프종이 진행 경우에 *H. pylori* 감염률은 음전되는 것으로 알려져 있다.<sup>1)</sup>

*H. pylori* 음성인 위 MALT림프종의 내시경 소견은 점막하 종양이나 조약돌 모양 혹은 돌출된 융기 병변이 특징적이다. *H. pylori* 음성인 위 MALT림프종은 치료에 앞서 우선 진단이 올바른지 다시 살펴보아야 하며 민감도를 높이기 위해서는 조직검사, 요소호기검사, 신속요소분해검사, 배양검사 등을 병행하여 시행해 볼 수 있다.<sup>13)</sup>

치료는 *H. pylori*가 발견되지 않더라도 간단하고, 저렴하며, 부작용이 거의 없는 제균 요법을 시도해 본다. *H. pylori* 음성인 위 MALT림프종 5예에 대해 제균 요

법을 시행한 후 모두 관해를 보였다는 보고도 있으나,<sup>14)</sup> 그 외 대부분의 보고는 비판적이다. 경과는 비교적 완만하여 *H. pylori* 양성인 위 MALT림프종에 비해 예후가 나쁘지 않은 것으로 알려져 있다. 본 환자의 경우도 한차례의 항암치료 및 방사선 요법으로 5년간 완전관해 상태를 유지하고 있다.

## 요약

MALT림프종은 새로이 진단된 비호지킨 림프종의 약 7%를 차지하며 그 중에서도 *H. pylori* 음성 위 MALT림프종은 28~45% 정도로 알려져 있다. *H. pylori* 감염은 진행된 MALT림프종보다는 조기 MALT림프종과 연관성이 있다고 알려져 있다. MALT림프종에서의 단일클론성 감마병증에 대해서는 한 전향적 연구에서 52예 중 19예(36%)가 paraprotein이 증가되었고 이는 *H. pylori*에 대한 제균요법에 대한 저항성과 관련 있다고 보고하였다. 저자 등은 단일클론성 감마병증과 함께 볼 수 있는 형질세포증과 유사한 *H. pylori* 음성의 진행된 MALT림프종을 진단하여 전위장관 절제술, 항암요법 및 방사선 치료로 완치한 1예를 경험하여 문헌고찰과 함께 보고하는 바이다.

## 참고문헌

- 1) Nakamura S, Yao T, Aoyagi K, Iida M, Fujishima M, Tsuneyoshi M. Helicobacter pylori and primary gastric lymphoma. A histopathologic and immunohistochemical analysis of 237 patients. Cancer 1997; 79:3-11.
- 2) Wöhrer S, Streubel B, Bartsch R, Chott A, Raderer M. Monoclonal immunoglobulin production is a frequent event in patients with mucosa-associated lymphoid tissue lymphoma. Clin Cancer Res 2004;10: 7179-81.
- 3) Isaacson P, Wright DH. Malignant lymphoma of mucosa-associated lymphoid tissue. A distinctive type of B-cell lymphoma. Cancer 1983;52:1410-6.
- 4) The Non-Hodgkin's Lymphoma Classification Project. A clinical evaluation of the international lymphoma study group classification of non-Hodgkin's lymphoma. Blood 1997;89:3909-18.
- 5) Oh SY, Kim WS, Kim JH, et al. Extra-gastric MALT lymphoma: analysis of 50 cases. Korean J Med 2000;59:261-7.
- 6) Isaacson PG. Gastrointestinal lymphoma. Hum Pathol 1994;25:1020-9.

- 
- 7) Zucca E, Roggero E. Biology and treatment of lymphoma: the state of the art in 1996. A workshop at the 6<sup>th</sup> international conference on malignant lymphoma mucosa-associated lymphoid tissue. *Ann Oncol* 1996;7:782-92.
- 8) Tieblemount C, Bastion Y, Berger F, et al. Mucosa-associated lymphoid tissue gastrointestinal and non gastrointestinal lymphoma behavior: analysis of 108 patients. *J Clin Oncol* 1997;15:1624-30.
- 9) Allez M, Mariette X, Linares G, Bertheau P, Jian R, Brouet JC. Low-grade MALT lymphoma mimicking Waldenström's macroglobulinemia. *Leukemia* 1999; 13:484-5.
- 10) Kim GL, Son SH, Song HS, Kwon KY, Jeon DS, Kim JR. Case of malignant lymphoma with monoclonal gammopathy of IgM, lambda type. *Korean J Hematol* 1992;27:155-60.
- 11) Joo YD, Lee WS, Kim YJ, et al. A case of low grade MALT lymphoma in the mediastinum with clinical appearance of Waldenström's macroglobulinemia. *Korean J Hematol* 2004;39:172-6.
- 12) Wöhrer S, Troch M, Streubel B, et al. Pathology and clinical course of MALT lymphoma with plasmacytic differentiation. *Ann Oncol* 2007;18:2020-4.
- 13) Morgner A, Lehn N, Andersen LP, et al. *Helicobacter heilmannii*-associated primary gastric low-grade MALT lymphoma: complete remission after curing the infection. *Gastroenterology* 2000;118:821-8.
- 14) Schechter NR, Portlock CS, Yahalom J. Treatment of mucosa-associated lymphoid tissue lymphoma of the stomach with radiation alone. *J Clin Oncol* 1998; 16:1916-21.