

---

## 갑상선 림프종의 세침흡인 세포학적 소견

-2 예 보고-

가톨릭대학교 의과대학 대전성모병원 임상병리과 및 내과<sup>1</sup>, 성모병원 임상병리과<sup>2</sup>

이혜경·이종민<sup>1</sup>·강창석<sup>2</sup>

---

= Abstract =

### Fine Needle Aspiration Cytologic Findings of Thyroid Lymphoma -Report of Two Cases-

Hye Kyung Lee, M.D., Jong Min Lee, M.D.<sup>1</sup>, and Chang Suk Kang, M.D.<sup>2</sup>

Department of Clinical Pathology and Internal Medicine<sup>1</sup>,  
Catholic University Medical College, Daejeon St. Mary's Hospital,  
Department of Clinical Pathology, St. Mary's Hospital<sup>2</sup>, Daejeon, Korea

We report two different types of thyroid lymphoma associated with Hashimoto's thyroiditis. Both showed autoantibodies and were compatible with Hashimoto's thyroiditis according to their clinical backgrounds.

A 76-year-old female noted a painless, rapidly growing mass in her neck which was diagnosed as diffuse non-Hodgkin's lymphoma, large cell type, after the fine needle aspiration cytology of the thyroid. She underwent chemo-radiotherapy and is free of the disease 10 months after diagnosis.

The other patient, a 73-year-old female with a diffuse goiter, was diagnosed on fine needle aspiration cytology as having Hashimoto's thyroiditis. Three years later she developed a hard nodular growth in the both lobes of the thyroid. This was subjected to fine needle aspiration cytology and needle biopsy and was diagnosed as a MALT lymphoma. She refused any treatment and died 12 months after the diagnosis.

---

**Key words:** Thyroid, MALT lymphoma, Fine needle aspiration cytology

---

책임저자 : 이혜경

주 소 : (301-723) 대전시 중구 대흥 2동, 가톨릭대학교 의과대학 대전성모병원 임상병리과

전 화 : 042-220-9610

팩 스 : 042-252-9722

E-mail address : apw01@hanmail.net

## 서 론

갑상선에 발생하는 림프종은 비교적 드문 병변으로 하시모토 갑상선염과의 연관성 및 MALT(mucosa associated lymphoid tissue)가 그의 기원이라는 점에서 많은 관심의 대상이 되고 있다.<sup>1-11)</sup> 같은 MALT세포에서 기원했다라도 림프종 분류시 그의 세포 조직학적 소견에 따라 다양하게 분류되는데 비교적 흔한 미만성 대세포 림프종인 경우에는 단지 세포학적 검사로도 진단이 용이하나, 저등급 경계영역 림프종인 경우에는 동반하는 하시모토 갑상선염과 소견이 비슷하여 진단이 어렵다.<sup>12-15)</sup> 이에 저자들은 서로 상이한 세포학적 소견을 보였던 미만성 대세포 림프종 1예와 3년간격으로 두차례의 세침흡인 세포검사와 조직 생검을 실시 하였던 MALT 림프종 1예를 보고하며 그의 세포학적 소견의 차이를 알아보고자 하였다.

## 증 례

### 1. 임상적 소견

증례 1: 환자는 76세 여자로서 최근에 갑자기 커진 경부 종괴를 주소로 내원하였다. 환자는 5년 전부터 고혈압으로 치료를 받고 있었으며 내원 당시 혈압은 160/70mmHg으로 높아져 있었다. 가족력상 남동생이 갑상선의 병을 앓았다고 하였으나 정확한 정보는 알 수 없었다. 검사실 소견상 T3 RIA: 2.38ng/ml(정상치: 0.78~1.82), TSH: 0.10  $\mu$ IU/ml(정상치: 0.17~4.05), Free T4: 1.67ng/dl(정상치: 0.89~1.78), 항 마이크로솜 항체가 1:100이상에서 양성(정상: 음성)이었다. 경부 단층 전산화 촬영상 우측 갑상선에 6.2×5.0×9.6cm 크기의 균질한 음영의 종괴가 관찰되었다(Fig. 1). 갑상선 암종 의진하에 세침흡인 세포학적 검사를 시행하였으며 미만성 대세포 림프종으로 진단하였다. 환자는 타 병원으로 전원되었으며 화학 요법 및 방사선 조사 후 종양 크기는 거의 정상으로 환원되었다.

증례 2: 환자는 73세 여자로서 93년에 갑상선 저하증으로 내원하였다. 내원 당시 혈압 110/70mmHg, 체중 47.5Kg 이었으며 매일 T4를 50  $\mu$ g씩 경구 복용하고 있었다. 갑상선 기능 검사상 T3 RIA: 1.51ng/ml(정상치: 0.78~1.82), T4 RIA: 6.71  $\mu$ g/dl(정상치: 4.7~12.5), TSH: 9.2  $\mu$ IU/ml(정상치: 0.17~4.05), 항 마이크로솜 항체: 1:100이상에서 양성(정상: 음성), 항 갑상선글로

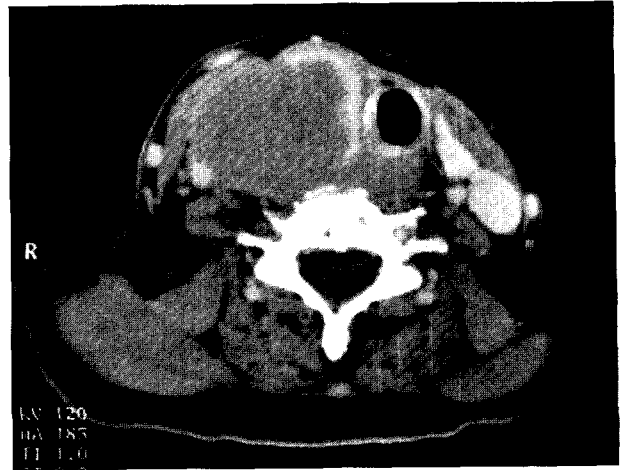


Fig. 1. Neck computerized tomography: An intrathyroidal homogenous mass is noted in the right lobe.

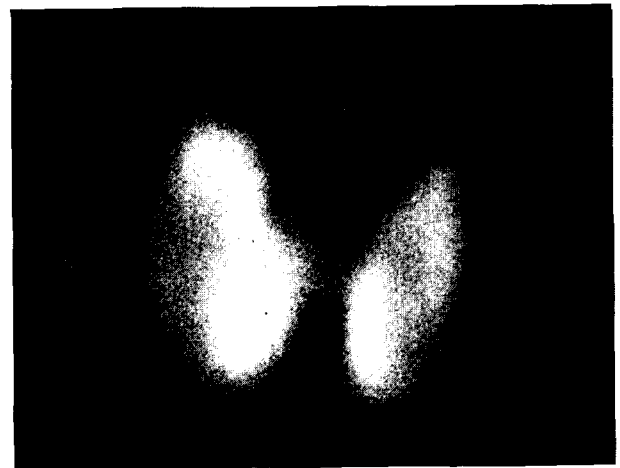


Fig. 2. <sup>99</sup>Tc Thyroid scan: Large and small irregular areas of photon deficiency in both lobes.

불린 항체: 1:100이상에서 양성(정상: 음성)이었고 갑상선 스캔 촬영상 양측 갑상선에 저 섭취 결절이 관찰되었다(Fig. 2). 94년 7월 세침흡인 세포검사 시행 후 하시모토 갑상선염 진단 후 지속적으로 T4를 경구 투여 받았다. 95년부터 경부 종양이 만져졌으며 97년에 경부 종괴는 점점 커지면서 단단해져 세침흡인 세포검사를 시행하였다. 이때 갑상선 기능 검사상 T3 RIA: 1.25ng/ml (정상치:0.78~1.82), T4 RIA: 6.70  $\mu$ g/dl (정상치 : 4.7~12.5), TSH: 6.30  $\mu$ IU/ml (정상치:0.17~4.05), 항 마이크로솜 항체: 음성, 항 갑상선글로불린 항체: 음성이었다. 세침흡인 세포검사상 저등급 림프종 의진 하에 생검을 실시하였으며 MALT림프종으로

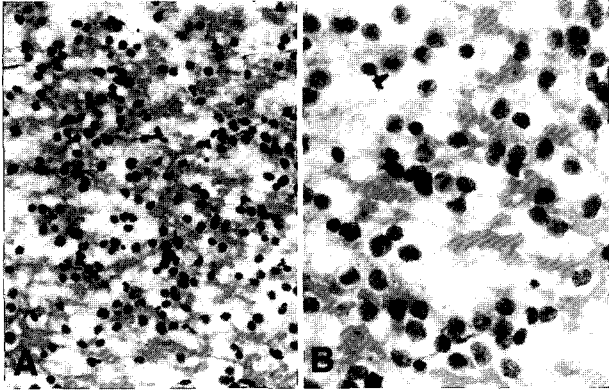


Fig. 3. Cytologic findings of Case 1: Diffuse monotonous hyperchromatic lymphoid cells are present(A). Higher magnification shows monotonous round hyperchromatic nuclei without nucleoli and chromatin clumping(B).(A&B: Papanicolaou).

진단하였다. 환자는 또한 양측 폐에 미만성 침윤성 병변이 시작되었으며 폐렴 증세는 호전과 악화를 반복하였다.

MALT 림프종 진단 후 어떤 치료도 받지 않았으며 2000년 12월 사망한 상태로 응급실에 도착하였고 부검은 시행하지 않았다.

## 2. 세포학적 소견

세포도말 표본에서 증례 1, 증례 2 모두 세포 밀도가 높은 것을 제외하고는 서로 상이한 세포학적 소견을 보였다.

증례 1: Hurthle 세포를 닮은 갑상선 여포 세포나 성숙 림프구가 아주 드물고 거의 균일한 비정형 림프구만이 관찰되었다. 비정형 림프구의 핵은 둥글었으며 핵막의 소열(indentation)이 없이 핵과 세포질의 비는 높았다. 염색질은 고염색질이며 미세 과립형태로 균질 하였고 핵소체와 유사분열은 거의 관찰할 수 없었다. 세포질은 소량이었으며 이러한 비정형 림프구 사이에 가염소체 대식세포와 과밀도 핵의 압괴 인공산물이 관찰되었다(Fig. 3A-B). 면역세포화학적 검사 상 CD45(leukocyte common antigen)에 양성이었다.

증례 2: 94년과 97년에 도말된 표본의 세포학적 소견은 비슷하였는데 성숙 림프구와 함께 다양한 크기의 비정형 림프구들이 섞여 있는 점이 주 소견으로

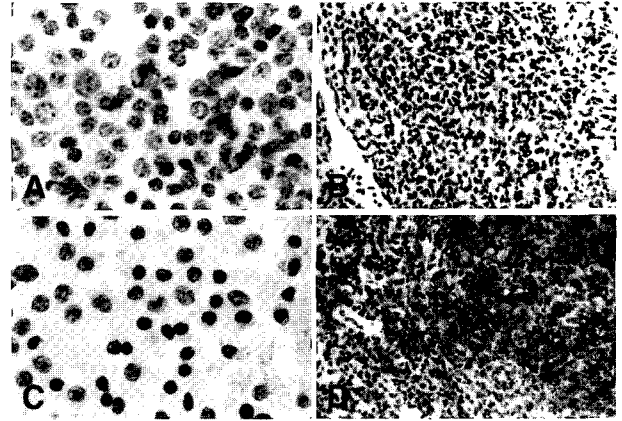


Fig. 4. Cytologic and histologic findings of Case 2: The lymphocytes show large round to slightly irregular nuclei with clumped chromatin(A). Some medium sized lymphocytes show irregular nuclear membrane indentation(B). (A&B: Papanicolaou).

The biopsy specimen shows diffuse atypical lymphocyte infiltrate without thyroid parenchymal tissue(C). The lymphoid tissue express the CD20(D: Immunohistochemistry).

간혹 Hurthle 세포, 형질세포들을 관찰 할 수 있었다.

97년에 도말된 표본은 94년 표본과 비교하였을 때 비정형 림프구의 수적 증가와 형태의 변화가 관찰되었는데 비정형 림프구는 정상 림프구의 2~2.5배 정도의 것과 1.5배 정도 되는 조금 작은 세포들로 구성되어 있었다. 2~2.5배 되는 좀 더 큰 림프구의 핵은 둥글었으며 염색질은 불규칙하고 과립상이었다. 핵소체는 뚜렷하지 않았지만 1~3개의 염색질중심을 관찰할 수 있었으며 핵막의 소열은 뚜렷하지 않았고 핵과 세포질의 비는 높았다. 이에 비해 정상 림프구의 1.5배 정도 되는 약간 큰 림프구는 미세과립 양의 염색질을 가지며 핵소체나 염색질중심은 뚜렷하지 않았고 특징적으로 핵막의 소열이 관찰되었다. 세침 생검 조직 소견상 갑상선 여포 세포없이 미만성의 비정형 림프구의 병변이 관찰되었으며 면역조직화학적 검사상 CD20(L26)에 양성, CD45RO (UCHL-1)에 음성이었다(Fig. 4A-D).

## 고 찰

갑상선의 원발성 림프종은 모든 림프절의 림프종의 2.2~2.5%, 갑상선 원발성 암종의 1~5%를 차지하는 병변으로 주로 고령의 여성에 호발하며 약 75%에서 하시모토 갑상선염과 동반하는 임상적 특징을 가지고

있다.<sup>1,4)</sup> 림프종과 하시모토 갑상선염과의 상관관계는 역학적 조사뿐 아니라 림프종 발생과정시 분자생물학적 변화에 근거하여 정설로 받아들여지고 있는데 Holm 등<sup>4)</sup>은 만성 자가면역성 갑상선염이 있을 때 악성 림프종의 발병율이 대조군에 비해 약 67배 높다고 보고하였다. 갑상선은 정상상태에서는 림프절이 존재하지 않는 장기로서 만성 하시모토 갑상선염과 같은 자가면역 반응시 지속적인 항원 자극에 의한 획득성 림프구의 병변으로 B 림프종이 발병할 수 있다. 이와 같은 반응성 림프절의 증식 기전이 아직 완전히 설명되지는 않고 있지만 지속적인 항원 자극이 T 림프구의 gp39를 활성화 시키고 이 gp39는 순환하고 있는 B 림프구의 CD40과 반응하여 B 림프구의 증식을 유발하여 림프종 발병과 연관이 있을 것으로 알려져 있다.<sup>7)</sup> 원발성 림프종의 병리학적 소견에 따른 빈도는 경계 영역 B 림프종이 가장 흔한데 MALT의 개념이 도입된 후 림프절 이외의 장기에서 생긴 림프종의 기원세포가 대부분 림프여포 중심세포가 아닌 여포 주위 경계영역 림프구로 알려져 있다. Hyjek과 Isaacson<sup>7)</sup>은 수술로 적출된 림프구와 형질세포의 침윤이 심한 하시모토 갑상선염 18예를 대상으로 면역글로불린 경쇄제한(light chain restriction)을 검사하여 5예에서 kappa 경쇄제한을 보여 저등급의 림프종으로 진단을 수정한 바 있는데 이때 다른 장기의 MALT 림프종에서와 같이 림프상피성 병변(lymphoepithelial lesion)을 보이며 비정형 림프구는 풍부한 세포질을 가지는 단핵구양 B 세포 혹은 방여포("centrocyte-like") B 세포의 형태를 가진다고 하였다. 이와 같이 충분한 조직이 유용한 상태인 조직학적 소견에 의해서도 쉽지 않은 저등급의 림프종 진단을 세침흡인 세포검사로 얼마나 정확하게 진단할 수 있을 지에 대해서는 아직 저자마다 의견이 다양하다.<sup>12-15)</sup> 특히 미만성 대세포 림프종인 경우 세침흡인 세포검사에 의한 진단이 어렵지 않으나 MALT 림프종과 하시모토 갑상선염의 공존과 같이 병변 자체가 갑상선의 일부에만 존재하는 경우 반응성 병변과 종양성 병변의 공존으로 세포학적 검사나 조직학적 검사에 의한 진단이 쉽지 않을 수 있다. 본 예에서도 증례 1의 경우는 미만성 대세포 림프종으로 진단하기 쉬웠으나, 증례 2의 경우는 높은 세포밀도의 비정형 림프구, 성숙된 림프구, 간혹 관찰되는 Hurthle 세포형태의 갑상선 여포 세포, 형질세포 등이 혼재되어 있는 양상은 하시모토 갑상선염과 감별진단이 어려웠다. 통상의 하시모토 갑상선염보다 과염색질의

핵, 핵막의 소엽 형성과 같은 비정형성이 뚜렷한 림프구가 많이 도말되는 점 등이 하시모토 갑상선염과 다른 저등급 림프종에 가까운 소견이었다. 그러나 세포도말 표본상 비정형 림프구의 증식으로 저등급의 림프종이 시사된다고 하더라도 생김 조직 없이는 림프종 진단이 쉽지 않을 것으로 생각한다.

Matsuzuka 등<sup>5)</sup>은 만성 염증성 병변이나 자가면역 병변에서 갑상선 림프종의 세침흡인 세포학적 검사의 진단율을 약 50~80%로 기술한 바 있고 Sangalli 등<sup>14)</sup>은 세포밀도가 높은 림프구의 도말표본에서 가염소체 대식세포 없이 경도의 비정형 소견을 동반한 중간 크기의 림프구의 소견이 관찰될 때 MALT림프종의 가능성을 시사한다고 하였으며, 위음성의 경우는 대부분이 검체 채취 부위의 문제라고 언급하였다. Tani와 Skoog<sup>13)</sup>은 세침흡인 세포검사가 하시모토 갑상선염과 갑상선 림프종 진단에 충분하다고 하였으나 아직 많은 저자들이 확진을 위해 병리조직학적 검사와 면역조직화학적 검사의 필요성을 인정하고 있다. 특히 최근 저등급 림프종 진단시 유세포분석이나 림프구 표면 경쇄 제한, IgH/IgL 유전자 재배열 검사의 유용성이 강조되고 있어, 림프종이 의심되는 경우 검체를 고정하지 않은 상태로 바로 검사실에 보내야 하므로 세포학적 검사 전 미리 주지시켜 진단에 도움을 받을 수 있다.

## 참 고 문 헌

1. Hahn JS, Chung HC, Min YH, et al.: Primary lymphoma of the thyroid. *Yonsei Med J* 36:315-321, 1995
2. Butler JS Jr, Brady LW, Amendola BE: Lymphoma of the thyroid. Report of five cases and review. *Am J Clin Oncol* 13:64-69, 1990
3. Honing MLH, Seldenrijk CA, de Maat CEM: Primary thyroid lymphoma. *Neth J Med* 52:75-78, 1998
4. Holm LE, Blomgren H, Lowhagen T: Cancer risks in patients with chronic lymphocytic thyroiditis. *N Engl J Med* 312:601-604, 1985
5. Matsuzuka F, Miyauchi A, Katayama S, et al.: Clinical aspects of primary thyroid lymphoma: Diagnosis and treatment based on our experience of 119 cases. *Thyroid* 3:93-99, 1993
6. Aozasa K: Hashimoto's thyroiditis as a risk factor of thyroid lymphoma. *Acta Pathol Jpn* 40:459-468, 1990
7. Hyjek E, Isaacson PG: Primary B cell lymphoma of the thyroid and its relationship to Hashimoto's thyroiditis. *Hum Pathol* 19:1315-1326, 1988

8. Burke JS, Butler JJ, Fuller LM: Malignant lymphomas of the thyroid. A clinical pathologic study of 35 patients including ultrastructural observations. *Cancer* 39:1587-1602, 1977
9. 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.
10. Kossev P, Livolsi V: Lymphoid lesions of the thyroid: Review in light of the revised European-American lymphoma classification and upcoming World Health Organization classification. *Thyroid* 9:1273-1280, 1999
11. Heimann R, Vannineuse A, De Sloover C, et al.: Malignant lymphomas and undifferentiated small cell carcinoma of the thyroid: A clinicopathological review in the light of the Kiel classification for malignant lymphomas. *Histopathology* 2:201-213, 1978
12. 권미선, 이승숙, 고재수, 정진형, 이교영: 원발성 갑상선 림프종의 세침흡인 세포학적 소견. -1예 보고-. 대한세포병리학회지 12:67-71, 2001
13. Tani E, Skoog L: Fine needle aspiration cytology and immunohistochemistry in the diagnosis of lymphoid lesions of the thyroid gland. *Acta Cytol* 33:48-52, 1989
14. Sangalli G, Serio G, Zampatti C, Lomuscio G, Colombo L: Fine needle aspiration cytology of primary lymphoma of the thyroid: A report of 17 cases. *Cytopathology* 12:257-263, 2001
15. Jayaram G, Rani S, Raina V, Singh CH, Chandra M, Marwaha RK: B cell lymphoma of the thyroid in Hashimoto's thyroiditis monitored by fine-needle aspiration cytology. *Diagn Cytopathol* 6:130-133, 1990