

# 귀밑샘의 형질세포와 호산성 조직구를 다량 함유한 림프절외 변연부 B-세포 림프종의 세침흡인 세포검사 소견

## -1예 보고-

고려대학교 안암병원 병리과

이 영 석 · 안 정 석 · 채 양 석 · 염 범 우 · 최 종 상 · 김 철 환

### Fine Needle Aspiration Cytology of Extranodal Marginal Zone B cell Lymphoma with Abundant Plasma Cells and Eosinophilic Histiocytes in Parotid Gland

Youngseok Lee, M.D., Jungsuk An, M.D.,  
Yang-Seok Chae, M.D., Bom Woo Yeom, M.D.,  
Jong Sang Choi, M.D., and Chul Hwan Kim, M.D.

Department of Pathology, Korea University Anam Hospital, Seoul, Korea

논문접수 : 2007 년 7월 23일  
게재승인 : 2007 년 9월 5일

책임저자 : 김 철 환  
(136-705) 서울특별시 성북구 안암동 5가 126-1,  
고려대학교 안암병원 병리과  
전 화 : 02-920-5991  
팩 스 : 02-920-6576  
E-mail address: chkap@korea.ac.kr

The authors present the fine needle aspiration cytology (FNAC) cytologic findings of a case of extranodal marginal zone B cell lymphoma (MZBCL), which featured abundant plasma cells and eosinophilic histiocytes arising in both parotid glands. A 49-year-old female presented with palpable masses in both parotid glands. She had been suffering from systemic lupus erythematosus and rheumatoid arthritis. The lesions were evaluated by FNAC and smears showed a small number of clusters of oncocytic cells with abundant eosinophilic granular cytoplasm and small nuclei, intermixed with small to medium-sized lymphoid cells containing round to lobulated nuclei, which suggested Warthin's tumor. Some of lymphoid cells had a plasmacytoid appearance, and some scattered large cells contained a large amount of eosinophilic cytoplasm. Bilateral superficial parotidectomy was performed and a histopathologic study indicated MZBCL with abundant plasma cells, intermixed with eosinophilic histiocytes. The presence of oncocytic cells and a mixture of lymphoid and plasma cells indicates Warthin's tumor, but the cytologic features of a relatively monotonous small to medium-sized lymphoid infiltrate suggest the possibility of MZBCL in the clinical setting of an FNAC study performed on a patient suffering from a connective tissue disease.

(*Korean J Cytopathol* 2007;8(2):165-169)

**Key Words :** Extranodal marginal zone B cell lymphoma,  
Parotid gland, FNAC

## 서 론

쇼그렌 증후군과 같은 자가 면역질환이 있는 환자들에게서는 침샘에서 양성 림프상피성 병소가 발생하기 쉽다. 예전에는 림프구의 침윤이 근상피세포에 발생하여 근상피 침샘염 (myoepithelial sialadenitis; MESA)라고 하였으나 최근에는 근상피세포가 아니라 기저상피세포라고 알려져

림프상피 침샘염 (lymphoepithelial sialadenitis; LESA)라는 용어를 제안하여 상용되고 있다.<sup>1</sup> 이 질환의 초기에는 만성염증의 결과로 확장된 침샘의 관 주위로 많은 수의 림프여포를 형성하는 림프구의 침윤과 함께 특징적으로 관상피세포를 침윤하는 B 세포와 형질세포가 관찰된다. 병변이 진행하게 되면 관내부는 림프상피성 병변에 의해 막히게 되고 침샘은 침윤되는 림프조직에 의해 대체되고 크

기가 커지게 된다.

침샘에서 발생한 림프절외 변연부 B-세포 림프종은 대부분 50세 이상의 성인에서 발생하며 주로 여성에서 호발한다.<sup>2</sup> 대부분은 쇼그렌 증후군과 같은 자가면역성 질환과 연관된 림프상피 침샘염의 과거력이 있는 환자에서 발생한다. 쇼그렌 증후군 뿐 아니라 류마티스성 관절염이 있는 환자에서 약물 치료도중에도 림프구증식성 병변이 발생할 수 있는데, 특히 림프절외 변연부 B-세포 림프종 같은 악성 림프종도 발생할 수 있다.<sup>3,4</sup> 저자들은 전신성 홍반성 루푸스와 류마티스성 관절염을 앓고 있는 환자에서 발생한 호산성 세포질을 가지는 조직구가 많아서 와르틴 종양으로 오인한 림프절외 변연부 B-세포 림프종을 세침흡인 검사에서 1례를 경험하였기에 문헌 고찰과 함께 보고하고자 한다.

## 종 례

### 임상 소견

전신성 홍반성 루푸스와 류마티스성 관절염을 앓고 있던 49세 여자 환자가 최근 3개월 전부터 동통이 없는 만져지는 양측의 귀밑샘 종괴를 주소로 내원하였다. 선별검사로 시행한 침샘 전산화 단층촬영상 양측의 귀밑샘에 경계가 비교적 좋으면서 조영증강이 잘 되는 여러 개의 종괴가 발견되었고 이들 중 가장 큰 종괴는 크기가 3.3cm이었다 (Fig. 1). 외부 조직으로의 침범은 관찰되지 않았고, 또한



Fig. 1. CT scan showed multiple, relatively defined, enhancing masses in both parotid glands, measuring 3.3cm of the largest one.

다른 장기의 이상이나 주변 림프절의 종대 또한 발견되지 않았다.

### 세포 소견

선별검사로 시행한 세침흡인 검사에서 저배율상 많은 수의 흩어져 있는 림프구들이 관찰되었고 소수의 호산성 세포질을 갖는 상피세포의 군집들이 관찰되었다(Fig. 2A). 림프구들은 대부분 핵이 둥글거나 소엽상인 크기가 작거나 중간 크기의 림프구들이었고 형질세포와 혼재되어 있었으며, 소수의 림프구들은 핵이 가장자리로 치우치면서 세포질이 다소 풍부한 형질세포양 모습을 보였다. 소수의 흩어져 있는 큰 세포는 호산성의 풍부한 세포질을 가지면서 하나의 둥근 작은 핵을 가지는 모습을 보여서 탈락된 호산성 상피세포로 생각되었다(Fig. 2B). 단핵구와 비슷한 림프구(monocytoid lymphocyte)나 변형 대림프구(transformed large lymphocyte) 및 가염소체 포식세포는 관찰되지 않았다. 소수의 흩어져 있는 정상 샘파리 세포의 군집은 관찰되었지만 림프상피성 병변은 관찰되지 않았다. 호산성 세포질을 가지는 상피세포와 다수의 림프구의 침윤이 와르틴 종양과 비슷한 세포학적 모습을 보였다.

### 조직 소견

양측 귀밑샘 모두 절제술을 시행하였다. 귀밑샘은 양측 모두 커져 있었고 단면의 모습은 여러 개의 회색의 경계가 비교적 좋은 종괴들이 관찰되었다. 정상의 귀밑샘 구조는 파괴되어 있으면서 다수의 작은 림프구가 침윤되어 있었다. 소수의 남아 있는 관구조의 주변에는 단핵구와 비슷한 림프구들이 원형이나 난원형으로 침윤되어 있었고 관상피 세포에 침윤하고 있어서 림프상피성 병변의 모습을 보였다(Fig. 3A). 다수의 림프구들은 형질세포와 혼재되어 있었고 소수의 림프구는 핵이 가장자리로 치우쳐 있고 세포질은 비교적 풍부한 형질세포와 비슷한 모습을 띠고 있었고, 또한 종양세포 사이에 흩어져 있거나 뭉쳐서 기둥모양으로 배열되어 있는 큰 세포들은 작고 둥근 핵을 가지고 있으면서 호산성으로 염색되는 풍부한 세포질을 가지고 있었다(Fig. 3B). 호산성의 큰 세포들은 호산성 세포와 조직구의 감별을 위해 시행한 면역염색상 pancytokeratin과 anti-mitochondrial antibody에는 음성이었으며, CD68에 양성 소견을 보여 조직구임을 확인하였다. 종양성 림프구는 귀

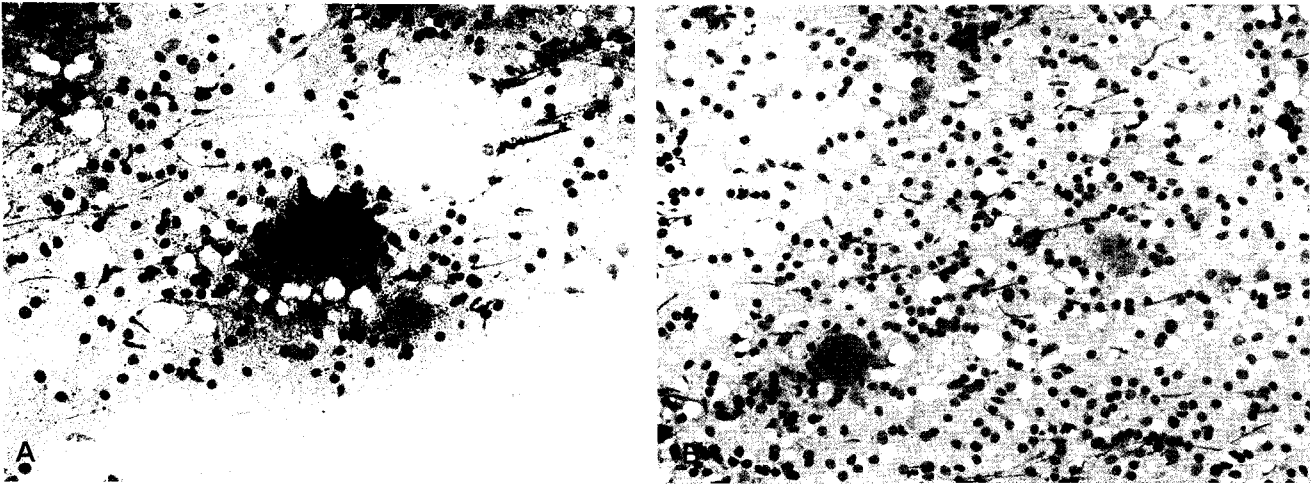


Fig. 2. Cytologic findings. (A) The smears showed a few clusters or epithelial cells with eosinophilic granular cytoplasm in background of small to medium-sized lymphoid cells containing round to lobulated nuclei, (H&E). (B) Some of lymphoid cells frequently showed plasmacytoid appearance and intracytoplasmic globular droplets, (H&E).

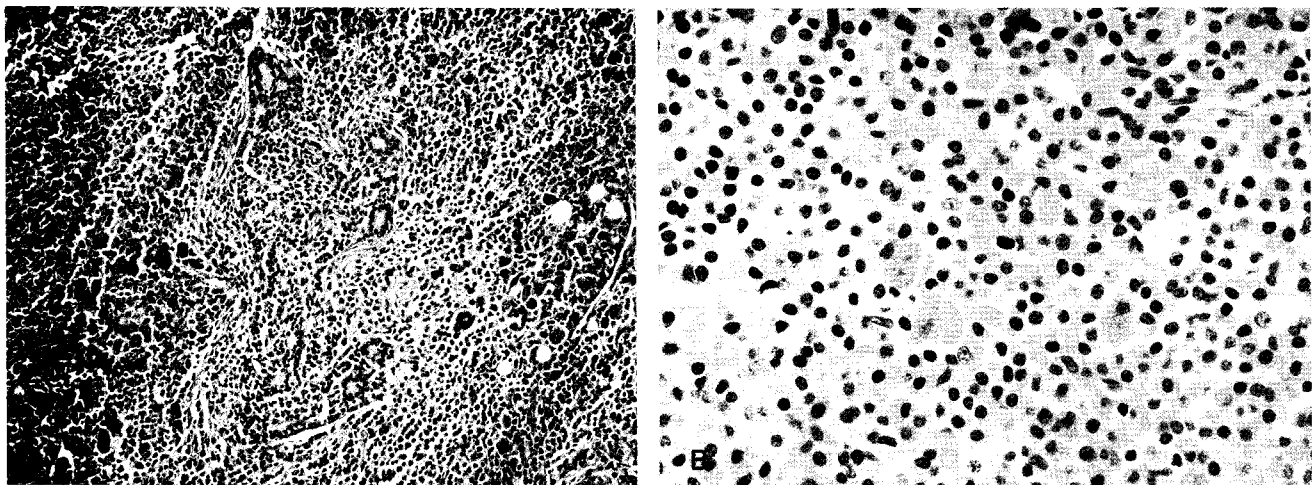


Fig. 3. Histologic findings. (A) The monocytoid lymphoid cells surrounded and invaded to the myoepithelial islands, (H&E). (B) The lymphoid population was mainly composed of lymphocytes with plasmacytoid appearance and occasionally scattered and loosely clustered eosinophilic histiocytes, (H&E).

밑샘 내에만 존재하였고 외부의 피막의 침범은 관찰되지 않았다. 면역조직화학 염색상 림프구들은 대부분 CD79a, CD138과 VS38에 양성하였고 CD3와 CD5에는 음성이었으며, pancytokeratin 염색에서 림프상피성 병변이 잘 관찰되었다. 또한 kappa와 lambda 경쇄 염색상 lambda 경쇄에만 염색되고, 면역글로불린 중쇄 염색에서도 IgA, IgM과 IgD에는 음성이고 IgG에만 양성 소견인 제한적인 염색상을 보였다. 병변의 주위에 약호산성 상피세포를 관찰할 수 있었으며 그 세포들은 anti-mitochondria antibody 염색에서도 양성으로 염색되어 이들의 상피세포 군집에 세포 검사에서 호산성 상피세포 군집으로 관찰된 것으로 사료된다.

## 고 찰

1971년 Azzopardi 등에 의해 미쿨리즈 질환에 연관된 귀밑샘의 악성림프종을 처음 발표하였다.<sup>5</sup> 이후 Zulman 등은 쇼그렌 증후군과 연관된 악성 림프종에 대해 연구하였고 양성 침샘 질환이 선행하는 것을 발견하였다.<sup>6</sup> 또한 면역조직화학염색을 이용하여 양성질환은 kappa와 lambda 경쇄의 다클론 확장이 보이는 반면 악성 림프종의 대부분은 단클론의 B 세포의 확장이 보이는 것을 발견하였다.<sup>6</sup> Isaacson 등은 점막과 연관된 림프조직 (mucosa-associated lymphoid tissue; MALT)에서 발생한 악성림프

종에 대해 보고하였다.<sup>7-9</sup> MALT에서 발생한 악성 림프종은 일반적으로 위장에서의 *Helicobacter pylori*와 갑상샘에서의 하시모토 갑상샘염 그리고 쇼그렌 증후군에서 침샘의 LESA 등과 같은 감염이나 자가면역질환에서 이차적으로 발생한다. 자가면역질환의 과정에서 이차적으로 발생한 악성 림프종의 존재는 MALT에서 저등급의 B-세포 림프종이 발생한다는 것을 시사한다. 림프상피 침샘염에서 악성 림프종으로 발전하는 시기는 보고들마다 다른데 6개월에서 29년까지 다양하다.<sup>10-12</sup> 또한 대부분은 국소적인 침샘 병변으로 나타나고 다른 장기로의 파종은 매우 드물게 나타난다.

양성의 림프상피성 병변과 림프절의 변연부 B-세포 림프종과의 감별은 임상 소견이나 병리 소견만으로 감별이 어렵다. 일반적으로 림프절의 변연부 B-세포 림프종은 정상적인 샘구조가 파괴되면서 중심세포와 비슷한 세포와 단핵구와 비슷한 B-세포, 작은 림프구와 형질세포로 이루어진 확장된 이질적인 세포군의 침윤이 관찰되고 가끔 크게 변형된 B-세포가 관찰되면서 종양성의 변연부 세포가 상피 세포에 침윤하는 소위 림프상피성 병변이 특징적이다. 림프상피 침샘염에서 발생한 림프절의 변연부 B-세포 림프종은 림프상피성 병변을 둘러싼 원형의 중심세포와 비슷한 혹은 단핵구와 비슷한 B-세포의 침윤이 특징이다.<sup>13</sup> 원형의 침윤된 B-세포 군집들이 융합하여 넓은 연결된 판상 구조를 가지게 되기도 한다.<sup>14</sup> 림프상피성 병변을 둘러싼 원형의 단핵구와 비슷한 림프구의 침윤이나 판상 혹은 띠 모양의 연결된 단핵구와 비슷한 림프구의 침윤이 관찰되지 않으면 악성 림프종보다는 림프상피 침샘염의 가능성이 더 높아서 감별 진단에 도움을 준다.<sup>2,15</sup> 또한 형질세포는 부분적 혹은 대부분의 병변에서 관찰될 수 있고, 이들 형질세포는 대부분의 경우 단일한 경색을 표지한다.<sup>1</sup> 단일한 경색의 제한적 표지가 관찰되면 이는 반응성 병변보다는 종양성 병변의 가능성을 내포하게 된다.<sup>14-17</sup> 림프절의 변연부 B-세포 림프종의 진단에 도움이 되는 특징으로는 종양성 변연부 B-세포가 주변조직을 침윤하면서 증식하면서 림프상피성 병변에 공동을 형성하고, 점차적인 반응성 림프소절을 대치하는 것 등이 있다.<sup>2,15</sup>

림프절의 변연부 B-세포 림프종의 진단에 필수적인 림프상피성 병변은 세포 검사에서 대부분 보이지 않기 때문에 감별이 어렵다.<sup>18,19</sup> 또한 형질세포가 만성 염증세포와 함께 나오는 경우에는 골수의 형질세포종과의 감별도 필요하다.<sup>20</sup> 이 경우에는 아밀로이드의 침착이 감별에 도움이

될 수 있다. 악성 림프종에서 조직구가 발견되는 경우는 비교적 흔하다. 상피모양 육아종이 나오는 경우에는 양성의 반응성 병변과의 감별이 어렵다. 특히 림프절의 변연부 B-세포 림프종에서도 소수에서 상피모양 육아종을 동반하는 경우는 소수의 보고가 있다.<sup>20,21</sup> Crapanzano 등은 또한 11명 환자에서 14증례의 세포 흡인 검사를 검토하였는데, 이 중 6증례에서 단핵구와 비슷한 림프구의 침윤이 확인되었으며, 모든 증례에서 림프상피성 병변을 확인할 수 없었다. 그리고 세 증례의 경우를 제외한 11증례에서 림프조직구의 군집이 있음을 확인하였지만, 이들 림프조직구의 군집에서 조직구의 형태학적 특이성은 밝히고 있지 않다. 특징적인 많은 수의 비정형적인 중간크기의 림프구들과 섞여 있는 형질세포양 림프구, 가끔 보이는 단핵구 같은 세포들이 작은 림프구들의 배경하에 관찰되면 진단의 근거가 될 수 있지만, 다른 여러가지 악성 림프종이나 반응성 병변과 형태학적 특징을 공유하고 또한 약 절반의 경우에서 단핵구와 비슷한 림프구의 침윤이 발견되지 않았고 림프상피성 병변이 세침흡인 검사에서 발견되는 경우는 드물기 때문에 추가적인 검사 없이 세포학적 검사만으로 림프절의 변연부 B-세포 림프종을 진단하는 것은 매우 어렵고, 세포학적 검사 이외에 흐름세포측정이 도움이 되기 때문에 가능한 한 같이 시행하는 것이 도움이 된다고 주장했다.<sup>18</sup>

이 증례는 작은 성숙한 림프구와는 다르게 작거나 중간 크기의 소엽상의 핵을 가지는 림프구들로 이루어져 있으면서 형질세포와 형질세포양 림프구가 관찰되어 림프절의 변연부 B-세포 림프종의 가능성을 시사하는 세포학적 특징이 있었으나, 호산성 상피세포의 군집과 함께 호산성 세포질을 가지는 조직구를 호산성 세포로 오인하여 감별진단이 어려웠다. 림프절의 변연부 B-세포 림프종은 세포학적으로 림프조직구의 군집이 거의 대부분에서 발견되지만,<sup>18</sup> 조직구가 양염색성 아닌 호산성의 세포질을 가지게 되어 감별이 어려웠고 와르틴 종양으로 오인하게 되었다. 림프절의 변연부 B-세포 림프종의 세포 검사의 보고들에서 대부분 조직구의 침윤이 동반되었다고 하였지만,<sup>18,20,21</sup> 강한 호산성의 세포질을 갖는 조직구의 침윤을 언급한 예는 없었다.

와르틴 종양은 40대와 50대에서 호발하는 비교적 흔한 침샘 종양으로 귀밀샘에서 호발하고 가끔 양측성일 수 있다.<sup>22</sup> 세침흡인 검사상 와르틴 종양은 탁하고 흐린 점액성 배경에 호산성의 풍부한 세포질을 갖는 상피세포의 군집과 상대적으로 균일하거나 다양한 림프구와 함께 과립상의 부스러기가 특징적이다. 보통 호산성의 상피세포는 세포막이

뚜렷하고 가운데 위치하는 등근 핵과 뚜렷한 핵소체가 나타난다. 하지만 점액성 배경의 양이나 과립상의 부스러기 그리고 호산성의 상피세포의 양은 환자마다 다를 수 있고, 특히 상피세포의 화생이나 림프조직의 증식된 정도에 따라 세포검사서 관찰되는 세포의 조성이 차이가 날 수 있다. 조직학적 검사에서도 양성의 림프표피낭종, 후천성 면역 결핍증과 연관된 양성 림프 증식증과 양성으로 확장된 관을 가지는 림프절의 변연부 B-세포 림프종 등과의 감별이 어려울 수 있다.<sup>23</sup>

결론적으로 림프절의 변연부 B-세포 림프종에서 양염색상의 조직구는 흔히 관찰할 수 있지만 호산성의 세포질을 가지는 조직구는 매우 드물다. 와르틴 증양의 호산성 상피세포는 보통 군집으로 나타나고 날개로 흩어져서 나타나는 경우는 거의 없기 때문에 호산성의 크기가 큰 흩어진 세포들이 관찰될 때에는 상피세포보다는 조직구의 가능성이 높다는 것을 염두하여야 한다. 그리고 호산성의 상피세포가 매우 드물게 나타나더라도, 결체조직 질환이 있는 환자에서는 림프구의 크기가 대부분 중간 크기이면서 중심세포나 단핵구와 비슷하고, 특히 형질세포양 림프구나 형질세포가 보이는 경우에는 림프절의 변연부 B-세포 림프종과 같은 악성 림프종을 감별진단에 포함시켜야 한다.

## 참 고 문 헌

- Harris NL. Lymphoid proliferations of the salivary glands. *Am J Clin Pathol* 1999;111:S94-103.
- Abbondanzo SL. Extranodal marginal-zone B-cell lymphoma of the salivary gland. *Ann Diagn Pathol* 2001;5:246-54.
- Georgescu L, Quinn GC, Schwartzman S, Paget SA. Lymphoma in patients with rheumatoid arthritis: association with the disease state or methotrexate treatment. *Semin Arthritis Rheum* 1997;26:794-804.
- Thomas E, Brewster DH, Black RJ, Macfarlane GJ. Risk of malignancy among patients with rheumatic conditions. *Int J Cancer* 2000;88:497-502.
- Azzopardi JG, Evans DJ. Malignant lymphoma of parotid associated with Mikulicz disease (benign lymphoepithelial lesion). *J Clin Pathol* 1971;24:744-52.
- Zulman J, Jaffe R, Talal N. Evidence that the malignant lymphoma of Sjogren's syndrome is a monoclonal B-cell neoplasm. *N Engl J Med* 1978;299:1215-20.
- Isaacson P, Wright DH. Malignant lymphoma of mucosa-associated lymphoid tissue. A distinctive type of B-cell lymphoma. *Cancer* 1983;52:1410-6.
- Isaacson P, Wright DH. Extranodal malignant lymphoma arising from mucosa-associated lymphoid tissue. *Cancer* 1984;53:2515-24.
- Isaacson PG, Spencer J. Malignant lymphoma of mucosa-associated lymphoid tissue. *Histopathology* 1987;11:445-62.
- Schmid U, Helbron D, Lennert K. Development of malignant lymphoma in myoepithelial sialadenitis (Sjogren's syndrome). *Virchows Arch A Pathol Anat Histol* 1982;395:11-43.
- Falzon M, Isaacson PG. The natural history of benign lymphoepithelial lesion of the salivary gland in which there is a monoclonal population of B cells. A report of two cases. *Am J Surg Pathol* 1991;15:59-65.
- Dunphy CH, Grosso LE, Rodriguez JJ, Dunphy FR. Bilateral mucosa-associated lymphoid tissue lymphomas of parotid glands: a 13-year interval. *Mod Pathol* 1996;9:560-5.
- Hyjek E, Smith WJ, Isaacson PG. Primary B-cell lymphoma of salivary glands and its relationship to myoepithelial sialadenitis. *Hum Pathol* 1988;19:766-76.
- Hsi ED, Zukerberg LR, Schnitzer B, Harris NL. Development of extrasalivary gland lymphoma in myoepithelial sialadenitis. *Mod Pathol* 1995;8:817-24.
- Bacon CM, Du MQ, Dogan A. Mucosa-associated lymphoid tissue (MALT) lymphoma: a practical guide for pathologists. *J Clin Pathol* 2007;60:361-72.
- Harris NL, Jaffe ES, Stein H, et al. A revised European-American classification of lymphoid neoplasms: a proposal from the International Lymphoma Study Group. *Blood* 1994;84:1361-92.
- Quintana PG, Kapadia SB, Bahler DW, Johnson JT, Swerdlow SH. Salivary gland lymphoid infiltrates associated with lymphoepithelial lesions: a clinicopathologic, immunophenotypic, and genotypic study. *Hum Pathol* 1997;28:850-61.
- Crapanzano JP, Lin O. Cytologic findings of marginal zone lymphoma. *Cancer* 2003;99:301-9.
- Wakely PE, Jr. Fine-needle aspiration cytopathology in diagnosis and classification of malignant lymphoma: accurate and reliable? *Diagn Cytopathol* 2000;22:120-5.
- Ustun MO, Ekinci N, Payzin B. Extramedullary plasmacytoma of the parotid gland. Report of a case with extensive amyloid deposition masking the cytologic and histopathologic picture. *Acta Cytol* 2001;45:449-53.
- Vaillo A, Gutierrez-Martin A, Ballestin C, Ruiz-Liso JM. Marginal zone B-cell lymphoma of the parotid gland associated with epithelioid granulomas. Report of a case with fine needle aspiration. *Acta Cytol* 2004;48:420-4.
- Zarka MA. Epithelioid cell clusters with an extensive lymphoid background. *Arch Pathol Lab Med* 2007;131:424-33.
- Simpson RHW, Sarsfield PTL. Benign and malignant lymphoid lesions of the salivary glands. *Curr Diagn Pathol* 1997;4:91-9.