

두경부에 발생한 Progressive Transformation of Germinal Centers(PTGC) 환자 2예

고려대학교 의과대학 안산병원 이비인후-두경부외과학교실
한원규 · 김태민 · 윤희철 · 염건휘 · 오경호 · 권순영

= Abstract =

Two Cases of Progressive Transformation of Germinal Centers(PTGC) in Head and Neck Area

Won Gue Han, MD, Tae Min Kim, MD, Hee chul Yoon, MD,
Gun hwee Yum, MD, Kyoung Ho Oh, MD, Soon Young Kwon, MD, PhD

Department of Otolaryngology-Head and Neck Surgery, College of Medicine, Korea University
Ansan Hospital, Ansan, Korea

Progressive transformation of germinal centers(PTGC) is a rare benign lymph node enlargement characterized by chronic lymphadenopathy and the presence of germinal centers with fused and expanded mantles within a lymph node that are 3–5 times the size of a typical reactive follicle. Although PTGC is reported in 3.5–10% of chronic lymphadenopathy, head and neck surgeons do not often experience this condition and its clinical implications. Although PTGC is benign disease, it could not be excluded the association with other malignant lymphoid diseases. Therefore, periodic follow up of PTGC patient could be required. We report two cases at this study ; a 16 years old man who visited out-patient clinic due to palpable mass of right cervical area, several months ago, and a 35 years old man who visited out-patient clinic for evaluating right cervical mass. Both of two patients were diagnosed with PTGC. In this study, we focus on the clinic-pathologic features of this uncommon disease along with other literature reviews.

KEY WORDS : Progressive transformation of germinal centers(PTGC) · Nodular lymphocyte predominant Hodgkin's disease(NLPHD) · T cell rich B cell lymphoma · Nodal marginal zone B cell lymphoma · Mantle cell lymphoma.

서 론

경부에서 발생할 수 있는 종물의 종류는 매우 다양하다. 발생 원인에 따라서는 염증성, 외상성 등으로 분류할 수 있고, 조직병리 결과에 따라서는 양성 혹은 악성 종물로 분류할 수 있다. 경부 종물에 대한 진단을 위해서 초음파 유도 하 세포세

침흡입검사, 컴퓨터 전산화단층촬영, 자기공명촬영 등의 방사선검사 및 기타 이학적검사가 도움이 되지만, 확진을 위해서는 조직병리학적검사가 필요한 경우도 있다.^{1,2)}

Progressive transformation of germinal centers(PTGC)는 림프절의 크기가 커지는 것을 특징으로 하는 만성 림프절병증 중 한 종류이며, 굉장히 드문 양성질환으로 알려져 있다. PTGC는 전형적인 반응성 림프여포(reactive lymphoid follicle)보다 3~5배 정도 크기가 크며, 배중심(germinal center)과 확장된 외투 세포(mantle cell)의 경계가 모호한 것이 특징이며, 방사선 검사 및 이화학적 검사로는 타 질환과의 감별이 쉽지 않으며, 조직병리학적검사를 통해 진단을 내릴 수 있는 질환이다. 만성 림프절병증 중 PTGC가 차지하는 비율은 대략 3.5~10%

Received : March 27, 2015

Accepted : April 29, 2015

교신저자 : 권순영, 425-707 경기도 안산시 단원구 적금로 123

고려대학교 안산병원 이비인후-두경부외과

전화 : (031) 412-5170 · 전송 : (031) 412-5174

E-mail : entkwon@korea.ac.kr

정도로 알려져 있으나 실제로 PTGC로 진단된 증례가 보고된 바가 많지 않기 때문에 저자들은 경부에서 발생한 PTGC 2예를 문헌고찰과 함께 보고하고자 한다.^{3,4)}

증례

1. 증례 1

특이병력 없는 16세 남자가 6개월 전부터 만져지는 우측 경부 종물을 주소로 본원 이비인후과 외래를 방문하였다. 내원 당시 환자는 만져지는 종물 외에는 특이 소견을 호소하지 않았으며, 종물은 우측 쇄골 상방에 약 3 cm의 난원형으로 촉진되었으며, 압통은 없었다.

초진 시에는 염증으로 인한 림프절병증, 림프종이 의심되는 상황이었으며, 이에 대한 평가를 위해 경부 컴퓨터전산화단층촬영을 시행하였으며, 우측 경부 level Vb 부위에 주변부가 조영 증강이 되는 장경 2 cm으로 측정되는 타원형의 종물을 확인할 수 있었다(Fig. 1). 촬영한 경부 컴퓨터전산화단층촬영 및 이학적 검사소견을 바탕으로 림프종, 신경종양, 혹은 염증으로 인한 림프절병증의 가능성을 생각해볼 수 있었고, 이에 대한 조직병리학적 확진을 위하여 절제 생검술을 시행하였다.

전신마취 하 시행한 절제생검술시 2.5×1.5×1 cm 크기를 가진 유동성의 단단한 비교적 주변 조직과 박리가 잘되는 림프절로 판단되었으며, 동결절편조직검사상 림프종의 가능성이 높을 것이라는 판독 소견을 들을 수 있었다(Fig. 2A).

최종 조직검사 시 본원 병리과에서 시행한 현미경 소견상 림프절은 병변의 중심부에는 크기가 큰 림프여포(lymphoid follicle)가 다수 관찰되나, 변연부에는 위축(atrophied)된 림프여포도 소수 관찰되었다. Ki-67, CD3, CD79a, CD56에 대한 면역조직화학검사상 반응성 소견을 보여 PTGC의 소견에 부합하나, 일부 혈관여포양 임파선 증식증(Castleman's disease)과 비슷한 양상도 보였다. 그러나 CD21 검사상 소포성 수상

세포(follicular dendritic cell) network이 증가되었고 CD34 검사상 혈관 증식이 없어 PTGC에 해당되는 소견임을 확인하였다. 추가적으로 Bcl-2, Bcl-6, HHV8 염색을 시행하여 BCL2-음성 B세포를 갖는 반응성 배증심으로 넓어진 외투 세포가 침투한 소견을 확인하였으며, 상기 소견을 종합하여 PTGC로 진단할 수 있었다(Fig. 2B-2D).

환자는 절제생검술 시행 이후 특별한 합병증 없이 경부초음파 및 혈청 LDH를 측정하며 외래 추적 관찰 중이며, PTGC 진단 후 9개월 동안 합병증이나 재발 소견 없으며, 악성 림프종에서 증가할 수 있는 혈청 LDH 수치 또한 정상으로 측정되었다.

2. 증례 2

특이병력 없는 35세 남자가 4개월 전부터 우측 경부의 종물 촉진되어 본원 이비인후과 외래를 방문하였다. 종물은 우측 하악각 부근에서 압통은 동반되지 않은 단단하게 고정된 4 cm 크기로 촉진되었다. 본과 진료 후 우측 악하선종물 의심하에 경부 전산화단층촬영을 시행하였고, 우측 경부 level Ib 부위에 약 3 cm 정도 크기의 균일하게 조영증강되는 림프절 2개가 관찰되었다. 이 병변은 림프절 밖으로의 침윤은 관찰되지 않으며, 림프절염, 혈관여포양 임파선증식증, 혹은 림프종이 의심되는 상황이었다(Fig. 3).

이 후 병변부의 평가 위해 경부 초음파를 시행하였으며, 우측 경부 level Ib 부위에 주변부의 침윤이 없는 주변부와 동일한 음영을 가지는 림프절 2개가 관찰되었으며, 이에 대해 초음파 유도 하 조직검사를 시행하였다. 여러 개의 조직 분절을 획득하였고, 가장 큰 조직 분절의 크기는 0.5 cm였다. 조직소견상 반응성 림프절염이 의심이 되는 상황이나 CD3, CD20, CD79a 면역조직화학검사상 양성 소견을 보였으며, 혈관여포양 임파선 증식증을 감별하기 위해 절제생검술이 필요할 것으로 판단하였다.

조직학적 확진 위하여 전신마취 하 절제생검술을 시행하였으며, 주변 조직과의 유착은 없었으며, 둥근 형태의 3.5×2.5×

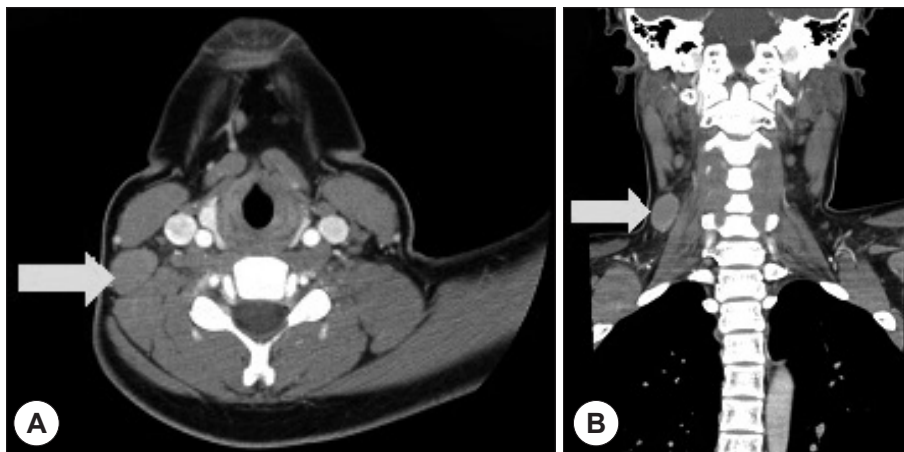


Fig. 1. A and B : About 2 cm oval shape mass with peripheral enhancement at right level Vb(arrows) and several small lymph nodes at bilateral level I and II.

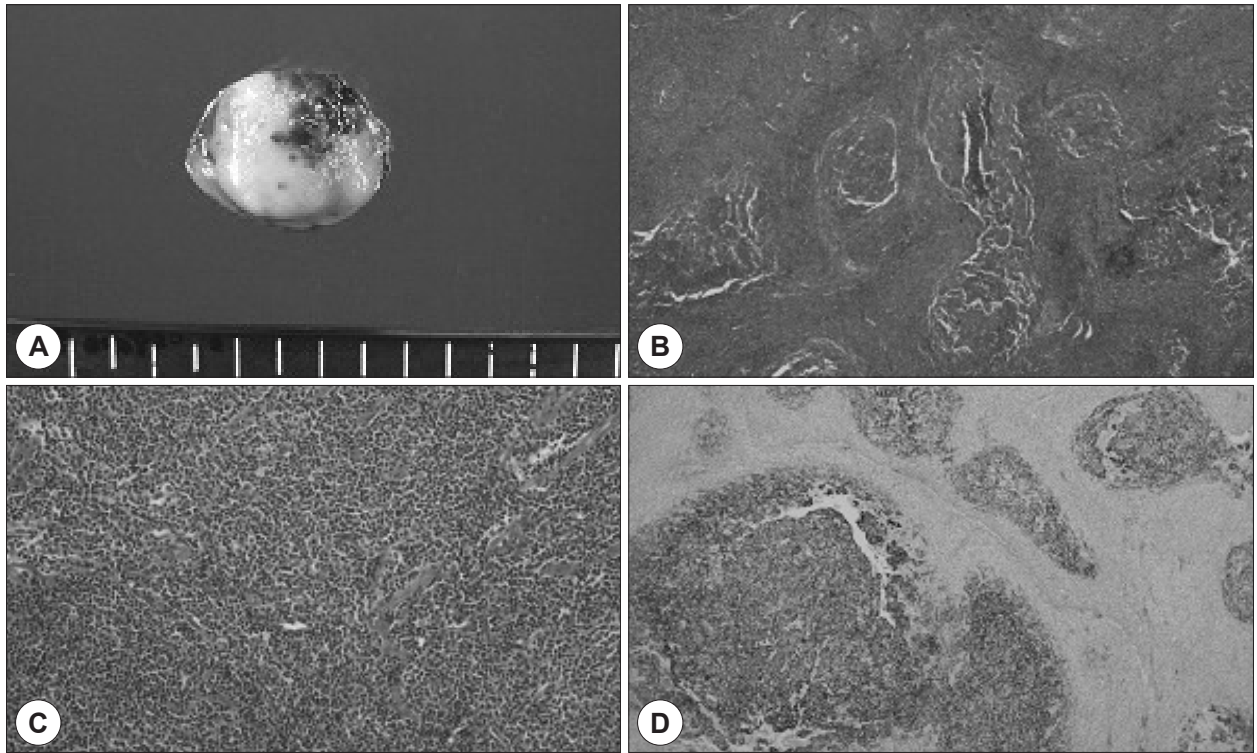


Fig. 2. A : Gross findings of specimen shows that well-defined, hard, cystic nodular lesion was located on level Vb. B : H&E($\times 40$) : Low power slide shows enlarged lymph node with larger and less well defined lymphoid follicles. C : H&E($\times 200$) : High power slide shows a predominance of small lymphocytes with rare centroblasts and centrocytes which are dissimilar from that of ordinary hyperplastic follicles. D : CD21 stain reveals increased network of follicular dendritic cells.

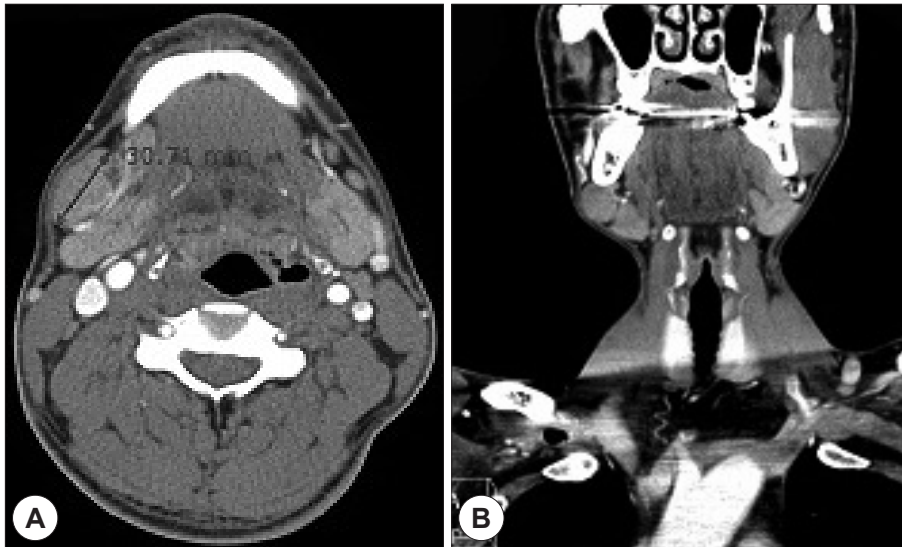


Fig. 3. A and B : About 3 cm sized two enlarged, homogenously enhancing LNs without perinodal infiltration at level IB.

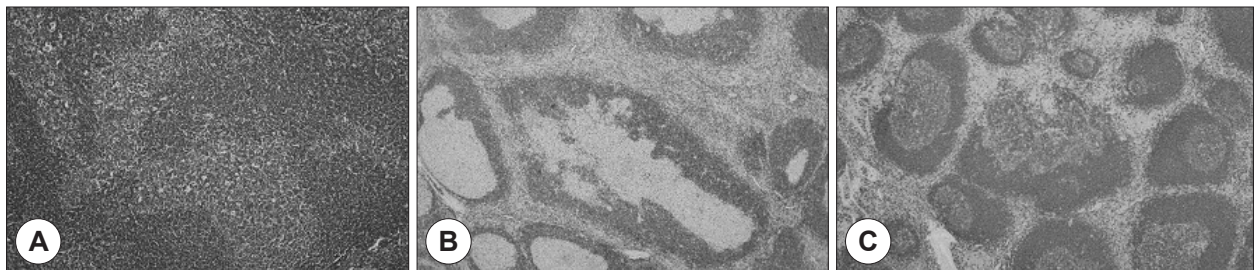


Fig. 4. A : H&E($\times 100$) : High power slide shows reactive hyperplasia of different sized lymphoid follicles. B : Bcl-2 immunohistain : Reactive patterns was observed. C : CD 20 immunohistain : CD 20 positive well-circumscribed B cells were observed.

2 cm 크기의 림프절을 제거하였다. 수술실 내에서 동결절편 조직검사는 시행하지 않았다. 본원 병리과에서 확인한 최종 조직소견상 다양한 크기의 림프세포들이 증식되어 있고, Ki-67, CD3, CD20, CD21, Bcl-2 검사상 반응성 소견을 보이는 것을 확인하였다. 림프절의 반응성 과증식증을 보일 수 있는 질환 중 PTGC와 혈관여포양 임파선 증식증을 감별하여야 하는데 유리화된(hyalinized) 혈관들이 잘 보이지 않아 PTGC의 가능성이 더 높은 것으로 판단되어 PTGC로 확진된 경우였다(Fig. 4).

환자는 절제생검술 시행 이후 특별한 합병증은 발생하지 않았고, 퇴원 후 한차례 외래 방문 이후 정기적인 외래 추적 관찰에 대해 권유하였으나 이후 외래 추적이 소실되었다.

고 찰

PTGC 환자의 경우, 무통성의 말초 림프절의 비대를 호소하는 경우가 가장 흔하며, 이 외의 특이 증상을 호소하는 경우는 거의 없다. PTGC는 주로 젊은 성인에서 단독성 또는 다발성으로 발생하는 경우가 흔하다. 통상 환자는 급성 혹은 만성 림프절염 진단 하에 경구 및 정맥항생제 치료를 유지하더라도 지속되거나 재발하는 림프절비대를 호소하여 외래를 방문하는 경우가 많다.⁵⁾ PTGC는 소아와 성인에서 모두 나타날 수 있지만, 성인에서 4배 가량 더 흔하며 남성에서 더 호발하는 것으로 알려져 있다. 호발 부위를 살펴보면, 경부에서 약 50%정도 호발하고, 서혜부(25%), 액와부(22%)의 순으로 호발한다.^{6,7)}

림프절의 면역, 병리조직학적소견상 반응성 림프세포 과다 증식 및 배중심과 확장된 외투 세포의 경계가 명확히 관찰되지 않는 것이 특징이며, PTGC의 경우, 면역염색에서 CD20(+), CD5(+), CDw75(+) 소견을 가진다. PTGC는 영상학적 검사 및 이화학적 검사상 특이 소견을 보이지 않기 때문에 병리학적, 면역조직화학검사가 진단에 있어 무엇보다 중요하다고 할 수 있다.⁴⁾

PTGC와 감별해야 될 질환으로는 결절림프구우세호지킨병(nodular lymphocyte predominant Hodgkin's disease ; NLPHD), T세포 과다 B세포 림프종(T cell rich B cell lymphoma), 림프절 변연부 B세포 림프종(nodal marginal zone B cell lymphoma), 외투막세포 림프종(mantle cell lymphoma) 등이 있다.⁸⁾ 이 질환을 진단하는 데에는 절제생검술이 필요하며, 조직면역학적검사를 이용한 정확한 진단을 통해서 악성의 가능성을 배제하는 것이 중요하다.

NLPHD에서는 L&H 세포(lymphocyte-predominant Hodgkin's cell) 및 파괴된 림프절의 소견이 관찰되어 PTGC와 구별할 수 있으나 NLPHD의 림프소절 내부에 존재하는 L&H 세포의 변이 가능성 및 PTGC에서 관찰되는 소량의 중심모세포와 면역모세포들이 L&H 세포과 유사한 형태를 가지는 경우가 있어 조직학적 소견만으로는 감별이 힘들 수 있다. 그러므로

조직면역학적검사를 통한 감별이 중요하며, NLPHD의 경우, CD20 면역염색에서 양성 소견과 함께 B세포의 불규칙적인 분포를 확인할 수 있을 뿐 아니라 CD3 면역염색에서 L & H 세포 주위로 T세포의 큰 결집들을 확인할 수 있다. PTGC의 경우, CD20 양성 B세포가 비교적 경계가 명확한 모습을 관찰할 수 있으며, T세포가 결집을 이루는 것이 아니라, 소량으로 산재된 모습을 관찰할 수 있다.^{5,9)}

NLPHD의 전구체의 역할로 PTGC가 보고된 적은 있으나¹⁰⁾ 현재까지 PTGC의 악성 변형이 있었다는 보고는 없다. 따라서 PTGC는 양성 질환으로 생각할 수 있으나 NLPHD와의 연관성에 대한 연구는 끊임없이 발표되고 있다.¹⁰⁻¹²⁾

Burns BF 등이 발표한 연구에서는 NLPHD를 진단받은 171명을 대상으로 조직학적 검사를 시행하였으며, PTGC와의 연관성에 대해 조사하였다. PTGC는 조직학적으로 NLPHD와 상당히 닮아있음을 알 수 있었고, 조사한 환자 중 18%에서는 같은 림프절에서 PTGC와 NLPHD의 소견 둘 다 확인할 수 있었다. 게다가 2명의 환자는 NLPHD를 진단받기 전 이미 PTGC를 진단받았고, 3명의 NLPHD를 진단받은 환자에서는 추후 추가적으로 PTGC를 조직학적으로 확인할 수 있었다. 이 3명의 NLPHD로 진단받은 조직을 면역학적으로 분석하였더니, 수지상 세망 세포(dendritic reticulum cells)와 흩어진 T 세포와 B세포가 좀 더 풍부한 것으로 생각되었다. 이 소견은 NLPHD와 PTGC 간의 연관성이 있다고 생각되는 부분이다.¹¹⁾ 하지만 PTGC와 NLPHD뿐 아니라 여포성 림프종 및 다른 Hodgkin 림프종과의 명확한 연관성은 아직까지 밝혀진 바가 없다.^{3,12)}

한 연구에서는 66명 중 55명의 환자들은 PTGC와 호지킨병과의 연관성은 없는 것으로 판단되었다. 나머지 11명에서는 PTGC와 결절성 부육아종(nodular paragranuloma ; 호지킨병의 림프구 우세 아형)과 연관성이 있는 것으로 나왔으며, 이 중 3명은 호지킨병이 부육아종이 진단되기 전, 4명은 동시에, 4명은 부육아종이 진단된 후 PTGC가 진단된 환자들이었다. 이 11명에 있어서 PTGC의 발생은 결절성 부육아종과 비슷한 기전으로 발생했을 것으로 생각될 뿐 아니라 결절 경화증(nodular sclerosis), 호지킨병의 혼합형의 발병과 관련이 있는 다른 기전에 의해서 발생되었을 가능성도 있다.³⁾ 이와 같이 PTGC는 이와 비슷한 타 악성질환과의 감별이 무엇보다 중요하다는 것을 알 수 있다.

본 저자들은 16세와 35세 남자 환자의 우측 경부 및 악하부에서 발생한 단독성 혹은 다발성 종물에 대해 영상학적 검사 및 이화학적 검사를 시행하였으며, 수술적절제술 및 생검술을 통해 조직을 얻어 조직병리학적검사 및 면역화학적검사를 통해 PTGC로 확진하였다. PTGC의 대부분의 경우, 환자들이 경부 종물을 호소하는 것 이외에는 다른 호소 증상이 없는 경우가 많으므로, 경부 종물의 재발생 여부에 대해 주기적인 추

적관찰이 필요하다. 또한 NLPHD의 전구체의 역할로 PTGC가 보고된 적은 있었고,¹⁰⁾ 현재까지 PTGC의 악성 변형이 있었다는 보고는 없으나 NLPHD와의 연관성은 지속적으로 보고되고 있는 상황으로 주기적인 추적관찰을 통해 재발시 절제생검술을 다시 시행하는 등의 처치 또한 필요할 수 있다.

PTGC는 국내 두경부영역에서는 상대적으로 잘 알려져 있지 않아 확진된 2예를 문헌 고찰과 함께 보고하고자 한다.

중심 단어 : 배중심 진행성변이 · 호즈킨병 · T세포 풍부 B세포 림프종 · 결절성 변연부 B세포 림프종 · 외투세포림프종.

References

- 1) Pollina L, PaciBiswas G, Das A, Haldar D, Mukherjee A, Dutta S, Sinha R, et al. *Clinico-pathological correlates of cervical lymphadenopathy: A hospital based study. Indian journal of otolaryngology and head and neck surgery: Official publication of the Association of Otolaryngologists of India.* 2013;65:42-47.
- 2) Jeong WJ, Park MW, Park SJ, Ahn SH. *Initial work-up for cervical lymphadenopathy: Back to basics. European archives of oto-rhino-laryngology: Official journal of the European Federation of Oto-Rhino-Laryngological Societies.* 2012;269:2255-2263.
- 3) Hansmann ML, Fellbaum C, Hui PK, Moubayed P. *Progressive transformation of germinal centers with and without association to Hodgkin's disease. American Journal of Clinical Pathology.* 1990;93:219-226.
- 4) Li CM, Yang RF, Shen WY, Gong QX, Chen LJ, Xu W, et al. *[Progressive transformation of lymph node germinal centers: A case report and literature review]. Zhonghua Xue Ye Xue Za Zhi.* 2010;31:253-256.
- 5) Verma A, Stock W, Norohna S, Shah R, Bradlow B, Platanias LC, et al. *Progressive transformation of germinal centers. Report of 2 cases and review of the literature. ActaHaematol* 2002;108:33-38.
- 6) Hicks J, Flaitz C. *Progressive transformation of germinal centers: Review of histopathologic and clinical features. International Journal of Pediatric Otorhinolaryngology.* 2002;65:195-202.
- 7) Osborne BM, Butler JJ, Gresik MV. *Progressive transformation of germinal centers: Comparison of 23 pediatric patients to the adult population. Mod Pathol.* 1992;5:135-140.
- 8) Kojima M, Nakamura S, Motoori T, Itoh H, Shimizu K, Yamane N, et al. *Progressive transformation of germinal centers: A clinicopathological study of 42 Japanese patients. Int J Surg Pathol.* 2003;11(2):101-107.
- 9) Nguyen PL, Ferry JA, Harris NL. *Progressive transformation of germinal centers and nodular lymphocyte predominance Hodgkin's disease: A Comparative immunohistochemical study. Am J Surg Pathol.* 1999;23:27-33.
- 10) Poppema S, Kaiserling E, Lennert K. *Nodular paraganuloma and progressively transformed germinal centers. Ultrastructural and immunohistologic findings. Virchows Arch B Cell Pathol Incl Mol Pathol.* 1979;31:211-225.
- 11) Burns BF, Colby TV, Dorfman RF. *Differential diagnostic features of nodular L & H Hodgkin's disease, including progressive transformation of germinal centers. The American Journal of Surgical Pathology.* 1984;8:253-261.
- 12) Sweetenham JW, Polliack A. *Progressive transformation of germinal centers and Hodgkin lymphoma: More insights but maybe more confusion? Leukemia & Lymphoma.* 2011;52:2041-2042.