

B-세포 피부림프과다증식

한가인¹, 김재왕²

¹제주대학교 의학전문대학원, ²제주대학교 의학전문대학원 피부과학교실

(Received May 30, 2016; Revised June 7, 2016; Accepted June 13, 2016)

Abstract

B-cell cutaneous lymphoid hyperplasia: report of two cases and histopathologic differentiation of cutaneous B-cell lymphoma

Ga-In Han¹, Jae-Wang Kim²

¹Jeju National University School of Medicine,

²Department of Dermatology, Jeju National University School of Medicine, Jeju, Korea

B-cell cutaneous lymphoid hyperplasia (B-cell pseudolymphoma) represents a heterogeneous group of benign reactive lymphoproliferative diseases caused by polyclonal B-cell rich lymphocytic infiltrates, simulating the appearance of a cutaneous B-cell lymphoma clinically and/or histologically. A histopathologic differentiation of cutaneous lymphoid hyperplasia with follicular growth pattern from follicle center cell lymphoma is important. However, the differentiation between cutaneous lymphoid hyperplasia and cutaneous lymphoma is somewhat difficult and close long-term follow-up may be necessary. Herein, we present two cases of B-cell cutaneous lymphoid hyperplasia with a clinico-pathologic review of the literature. (*J Med Life Sci* 2016;6(1):67-74)

Key Words : B-cell, Cutaneous lymphoid hyperplasia

서론

B-CLH (B-cell lymphoid hyperplasia)는 다클론(polyclonal) B-세포가 풍부하게 침윤하여 임상적 및 병리학적으로 B-세포피부림프종(cutaneous B-cell lymphoma)을 닮은 반응성 림프증식질환을 지칭하며, 과거에는 B-세포거짓림프종(B-cell pseudolymphoma of Spiegler-Fendt), 피부림프구종(lymphocytoma cutis), 피부림프조직형성(cutaneous lymphoplasia), 피부양성림프절병증(lymphadenosis benigna cutis), Jessner 피부림프구침윤(Jessner's lymphocytic infiltration of the skin) 등으로 불렸었다^{1,2)}. CLH란 용어는 림프증식질환군의 스펙트럼에서 가장 양성인 경우에 적용되며, 한쪽 극단에는 악성에 해당되는 피부림프종이 존재한다고 볼 수 있다³⁾. B-CLH의 대부분은 소포 성장양상(follicular growth pattern)을 보이므로 소포중심세포림프종(follicle center cell lymphoma)과의 조직학적 감별이 가장 중요

하다고 하겠다³⁾. 그러나 여러 진단적 검사법들이 개발된 최근까지도 CLH와 피부림프종을 구분하는 것은 쉽지 않으며, 두 질환을 감별하기 위해 장기간의 추적관찰이 필요할 수 있다. 저자들은 59세 남성과 34세 여성에 발생한 B-CLH 2례를 경험하여 문헌 고찰과 함께 보고하는 바이다.

증례1

59세 남성이 5개월 전부터 오른쪽 뺨에 발생한 무증상의 결절로 내원하였다. 병터는 2.5 x 2 cm 크기의 경계가 명확하고 융기되었으며, 둥글고, 표면이 매끄러운 홍반성 침윤 결절이었다(Fig. 1). 국소 외상, 벌레물림, 주사 등의 유발 인자는 없었다고 한다. 아랫턱, 목, 겨드랑, 살고랑 등의 림프절은 만져지지 않았다. 두경부 컴퓨터단층촬영술에서 림프절이나 침샘의 이상은 없었으며, 근육, 뼈 등 주변 조직으로의 침범도 관찰되지 않았다. 진단을 위해 시행한 피부병리조직검사에서 포피침범은 없고, 위아래 진피와 피하지방층에 걸쳐 반응성 림프조직과 유사한 조밀한 결절모양 침윤이 다수 관찰되었다(Fig. 2A). 진피 전반에 걸쳐 성숙한 소형 림프구, 조직구, 큰 림프구모양세포, 호산구, 호중구, 형질세포 등 다양한 세포의 침윤이 있었다(Fig. 2B). 결절모양 침

Correspondence to : Jae-Wang Kim
Department of Dermatology, Jeju National University School of Medicine, 15, Aran 13gil, Jeju-si, Jeju Special self-governing province, 63241, Republic of Korea
E-mail : rulid@jeju.ac.kr

윤은 림프조직에서 관찰되는 림프소절(lymphoid follicle) 및 발아 중심(germinal center)과 같은 양상으로서 림프소절 내에는 소형 림프구, 조직구, 호염기성 잔유물을 탐식한 가염소체큰포식세포 (tingible-body macrophage), 핵이 함입되거나 쪼개진(cleaved) 중심구모양(centrocyte-like) 림프구, 크고 불규칙하며 창백하고 쪼개지지 않은 물질모양 핵과 뚜렷한 수개의 핵소체를 가진 중심 모세포(centroblast) 및 면역모세포(immunoblast)모양 림프구가 관찰되었다(Fig. 2C). 면역조직화학검사에서는 침윤 세포의 50% 이상이 CD20에 양성반응을 보였으며(Fig. 2D), 일부 세포는 CD3, CD45RO에 양성을 나타냈다. BCL-2, BCL-6, CD30 (Ki-1), CD56는 음성이었으며, Ki-67에는 5% 미만에서 양성반응을 나타냈다. 이상의 소견으로 B-CLL로 진단하고, 4주 간격으로 총 8회에 걸쳐 triamcinolone (5mg/cc) 현탁액으로 병터내주사 (intralesional injection)를 시행하여 병터는 호전 되었으며, 치료 종료 후 1년이 경과한 현재까지 재발 소견은 보이지 않고 있다.



Figure 1. Solitary well-delimited, elevated, rounded, smooth-surfaced, erythematous nodule on his right cheek (case 1).

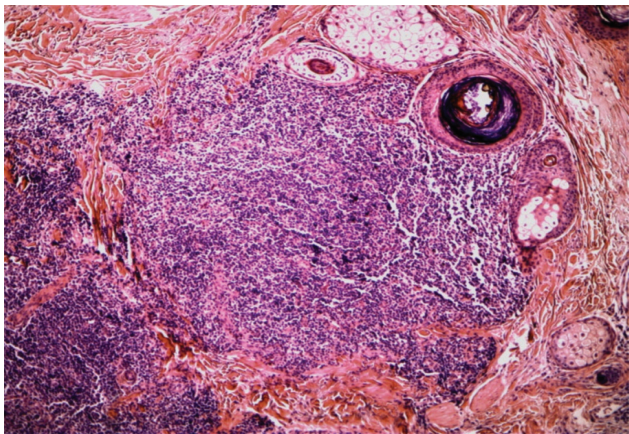


Figure 2. (A) Low-magnification view of cohesive intradermal nodular infiltrates simulating reactive lymphoid tissues in the reticular dermis (case 1) (H & E, ×50).

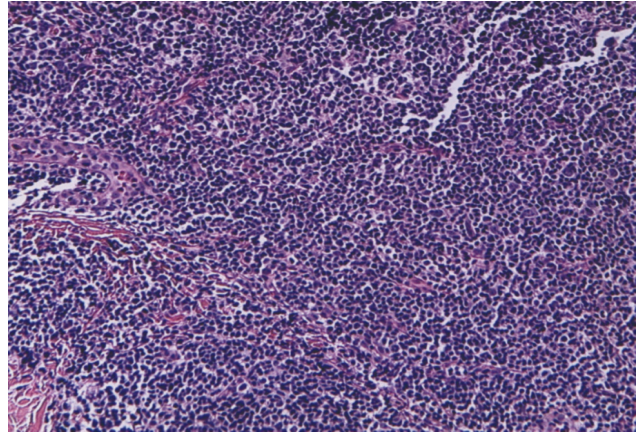


Figure 2. (B) Mixed cellular infiltrates composed of small lymphocytes, histiocytes, large lymphoid cells, eosinophils, neutrophils & plasma cells in the dermis (case 1) (H & E, ×100).

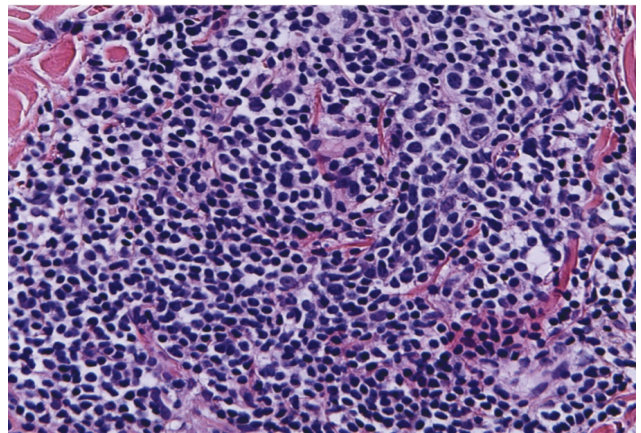


Figure 1. (C) Heterogeneous infiltrates by lymphocytes, histiocytes, medium-sized cleaved centrocytes-like lymphoid cells and non-cleaved centroblast-like cells with large pale-staining vesicular nuclei & prominent nucleoli within the lymphoid follicles (case 1) (H & E, ×200).

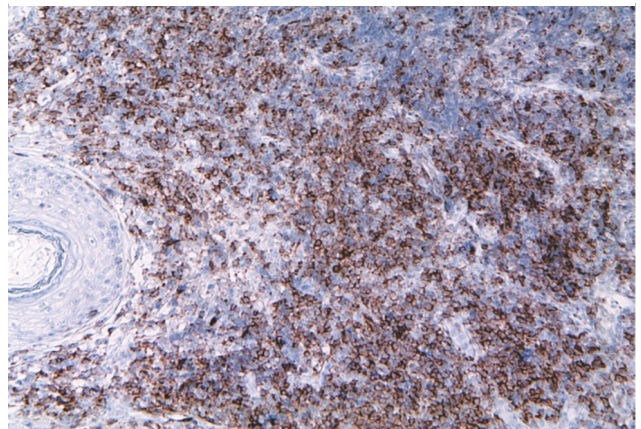


Figure 2. (D) Proliferation of lymphoid cells showing the immunohistochemical positivity to CD20 (case 1) (×100).

증례2

34세 여성이 6개월 전부터 왼쪽 어깨에 발생한 무증상의 결절로 내원하였다. 병터는 경계가 명확하고 융기된 3 x 1.5 cm 크기의 타원형의 홍반성 침윤 결절로 표면에는 얇은 딱지가 형성되어 있었다(Fig. 3). 해당 부위에 외상, 벌레물림, 주사, 접촉 등의 유발 인자가 작용하지는 않았다고 하며, 특별한 약물을 복용한 경력도 없었다. 아랫턱, 목, 겨드랑, 살고랑 등의 림프절은 촉지되지 않았다. 두경부, 가슴 및 골반 컴퓨터단층촬영영상에서 림프절 종창이나 내부 장기의 침윤 소견은 없었다. 진단을 위해 시행한 피부병리조직검사에서 표피는 정도의 과다각화(hyperkeratosis), 유사각화(parakeratosis), 가시세포증(acanthosis)을 동반하였으며, 위아래 진피와 피하지방층에는 경계가 명확하고 조밀한 결절모양 침윤이 관찰되었으며, 이들 침윤의 형태는 림프소절 및 발아 중심에 상응하였다(Fig. 4A). 진피 전반에 걸쳐 소형 림프구, 조직구, 큰 림프구모양세포, 호중구, 호산구, 형질세포 등이 혼재하였다(Fig. 4B). 림프소절 내에는 소형 림프구와 조직구 이외에 중심구모양 림프구나 크기가 큰 중심모세포모양 림프구 등이 관찰되었다(Fig. 4C). 면역조직화학검사에서는 침윤 세포의 50% 이상이 CD20에 양성반응을 나타내었다(Fig. 4D). BCL-2, BCL-6, CD30, CD56 등은 음성이었으며, Ki-67에 5% 미만에서만 양성을 보였다. 이상의 소견으로 B-CLH로 진단하고, 4주 간격으로 총 10회에 걸쳐 triamcinolone (10mg/cc) 현탁액으로 병터내주사를 시행한 결과, 병터는 소멸되었으며, 치료 종료 후 1년이 경과한 현재까지 재발되지 않고 있다.



Figure 3. Solitary elevated, elliptical, erythematous infiltrative nodule bearing superficial crusts on her left shoulder (case 2).

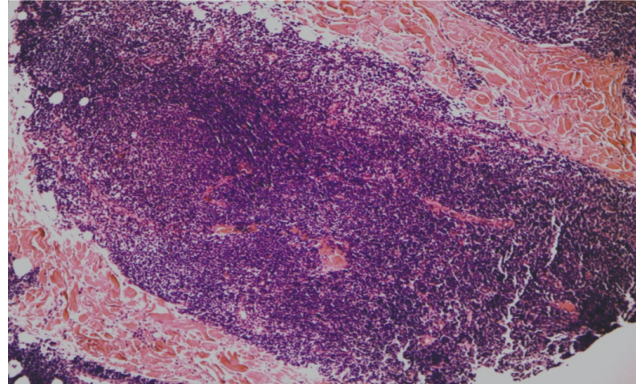


Figure 4. (A) Low-magnification view of intradermal nodular infiltrates forming lymphoid follicles & germinal centers (case 2) (H & E, ×50).

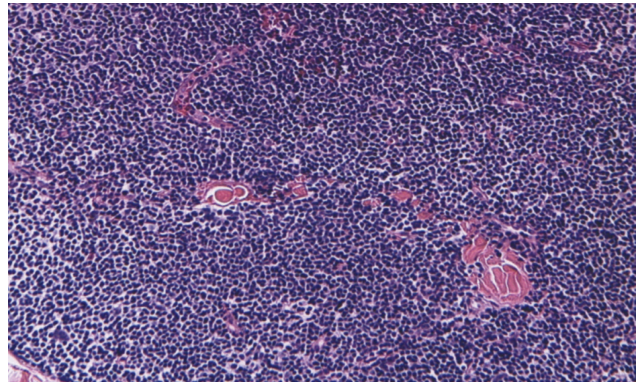


Figure 4. (B) Cellular infiltrates composed of small lymphocytes, histiocytes, large lymphoid cells, eosinophils, neutrophils & plasma cells in the dermis (case 2) (H & E, ×100).

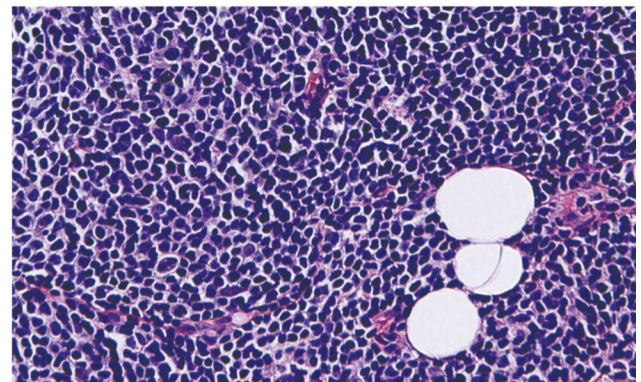


Figure 4. (C) High-magnification view of dermal infiltrates composed of lymphocytes, histiocytes, medium-sized centrocytes-like cells & larger centroblast-like cells in the lymphoid follicles of the subcutaneous fat (case 2) (H & E, ×200).

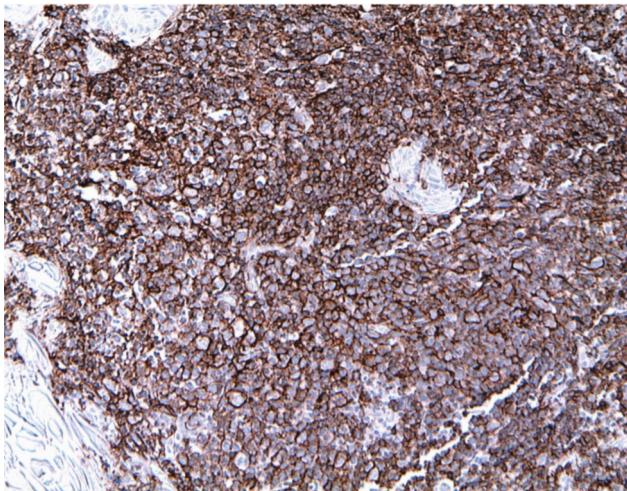


Figure 4. (D) Proliferation of lymphoid cells with the immunohistochemical positivity to CD20 (case 2) (×100).

고 찰

CLH는 다양한 원인에 의해 발생하는 양성 반응성 T 혹은 B-세포 림프증식과정으로서 임상 혹은 병리학적으로 피부림프증을 닮을 경우를 지칭한다⁴⁾. 최근에는 클론성(clonal) CLH라는 중간 형태의 아형이 보고되었는데 소수의 클론성 병태가 잔존하다가 림프종으로 전환될 수 있는 한시적인 상태를 의미한다⁴⁻⁶⁾. 일반적으로 CLH란 용어는 진단 후 5년 동안 전신 침범의 증거가 없을 경우에 적용한다⁷⁾.

CLH는 침윤 세포의 표현형에 따라 B-CLH와 T-CLH로 구분하나 표피침범을 보이는 T-CLH와는 달리 B-CLH가 대부분이고 전형적이므로 CLH는 통상적으로 B-CLH를 지칭한다⁷⁾. 발병 인자에 따라서 구분할 경우 세포 침윤이 결절 양상으로 나타나는 B-CLH에는 특발 피부림프구증, *Borrelia* 피부림프구증, 문신 유발 피부림프구증, 대상포진 후 흉터 피부림프구증, 항원 주입 및 침술에 의한 피부림프구증, 단클론 B-CLH등이 포함되며, 띠모양(band-like) 침윤을 보이는 T-CLH에는 특발 T-CLH, 림프종모양 약물발진(lymphomatoid drug eruption), 림프종모양 접촉피부염(lymphomatoid contact dermatitis), 광선유사그물증(actinic reticuloid), B형 림프종모양구진증(lymphomatoid papulosis), 단클론 T-CLH 등이 포함되고, 결절 모양 침윤을 보이는 T-CLH에는 A형 림프종모양구진증, 항경련제 유발 거짓림프종증후군(anticonvulsant-induced pseudolymphoma syndrome), 결절음(nodular scabies), 지속결절절지동물물림반응(persistent nodular arthropod-bite reaction), 말단거짓림프종모양혈관각화증(acral pseudolymphomatous angiokeratoma) 등이 포함된다⁷⁾.

B-CLH는 주로 40대 이전의 성인 초기에 발병하는데 평균연령은 34세로 보고되었고, 흑인보다 백인이 9배 더 잘 생긴다⁷⁾. 남녀비는 1:2~1:3으로 여성에 많다⁹⁾. 임상적으로는 껍질, 께양 등 표피 침범이 없고, 크기가 4cm 미만인 1개 혹은 수개의 군집

된 무증상의 홍반성 구진, 판 혹은 결절로 나타나는데 색조는 붉은 색 혹은 자줏빛으로 B-세포림프종과 유사한 양상을 보일 수 있으며, 때로 가려움증을 동반하기도 한다^{1,2,5)}. 어느 부위이나 발병하지만 호발 부위는 얼굴, 귀, 목, 어깨, 몸통, 팔 등이다¹⁾. 전신증상이나 피부외침범으로 인한 국소 림프절병 등은 거의 없다⁹⁾. 72%는 국소형이며, 28%는 범발형에 해당된다⁷⁾. 유발 인자가 제거되면 대부분 병태는 없어지지만 병태가 소멸되기까지 수개월~수년이 소요되며, 드물지만 일부에선 낮은 등급의 B-세포림프종으로 이행하기도 있다²⁰⁾. 본 증례들은 59세 남성의 뺨과 34세 여성의 어깨에 발생한 사례들이었다.

B-CLH의 정확한 발병기전은 알 수 없으나 절지동물 물림, 문신, 외상, *Borrelia burgdorferi*, *B. afzelii*, *B. garinii*, 인간면역결핍바이러스(human immunodeficiency virus), 수두대상포진바이러스(varicella-zoster virus) 등의 감염, 옴(scabies), 매독, 백신 접종, 피어싱, 침술, 외부물질 주입, 주사, 접촉물질, 금, 약물(doxepin, clozapine, captopril, atenolol, verapamil, allopurinol, dapsone, phenytoin, carbamazepine 등) 등 외부 자극인자이나 항원에 대한 지속적이고 국소적인 면역반응이 의심된다^{3,6,8)}. 그러나 대부분의 환자들은 외부 자극을 기억하지 못하며⁴⁾, 본 증례의 환자들도 절지동물 물림, 외상, 접종, 문신, 주사 등의 유발 인자들이 없었으며, 특정 약물을 복용하지도 않았다.

조직학적으로 B-CLH는 저배율 시야에서 유두진피에서 깊은 진피 및 윗쪽 피하지방층에 이르는 대칭적이고 경계가 명확한 결절, 반모양(patch pattern) 혹은 미만성(diffuse pattern)의 조밀한 진피 침윤이 특징으로 전반적으로 아랫쪽 진피보다는 윗쪽 진피에 침윤 세포가 우월한 'top-heavy' 양상(75%)을 보인다⁶⁾. 윗쪽 진피에 걸쳐 수평 방향으로 넓게 침윤이 나타나는데 피하지방층 아랫쪽까지 침윤하는 경우는 극히 드물다²⁾. 표피는 거의 침범하지 않으므로 표피 바로 밑에 Grenz zone이 대부분 존재하는데 Grenz zone이 없을 수도 있다⁴⁾. 침윤 세포는 이질성(heterogeneity)을 보인다는 점이 특징인데 작거나 중간 크기의 림프구, Langerhans 세포, 포식세포, CD68 양성 상피세포모양 조직구, factor XIII 양성 진피가지돌기세포(dermal dendritic cell), 형질세포, 호중구 및 호산구가 다양한 비율로 혼재한다^{2,3)}. 그러나 전체 침윤 세포의 대부분은 성숙한 소형 림프구이다⁶⁾. 세포 침윤은 혈관 주변이나 피부부속기 주변에 집중되거나 혈관, 털집 등 피부부속기를 저명하게 파괴하지는 않는다¹⁾. 혈관 내피세포의 부종, 출혈, 섬유소 침착 등 경미한 혈관손상은 동반될 수 있다²⁾. 때로 털집 주변의 B-세포 증식 반응으로 털집이 왜곡되거나 과다증식을 보일 수 있으나(pseudolymphomatous folliculitis) 이는 B-세포림프종에서의 이차적 털집 손상과는 상이하며, 활성화된 털피지단위에 CD1a 양성, S100 양성 T-세포 활성화 가지돌기세포(T-cell associated dendritic cell)가 존재한다^{1,4,6)}. 65% 이상에서 진피 전반에 다수의 저명한 림프소절(소포, 림프여포, lymphoid follicles) 및 종자중심(germinal center)을 형성하고⁷⁾, 림프소절에서 증식하는 세포들의 구성이 다양하다는 점에서 유기적인 면역반응(organized immune response)을 보인다¹⁾. B-CLH의 대표적 특징은 림프소절 형성으로서 크고 작은

성숙된 림프구, 면역모세포(immunoblast), 중심세포(centrocyte, small follicular center lymphocyte), 중심모세포(centroblast), 가염소체큰포식세포(tingible-body macrophage) 등으로 구성되어 다양한 성숙단계를 보인다^{1,3)}. 중심세포는 세포크기가 작고, 세포질이 희박하며, 핵이 함입되거나 분할된 양상을 보인다³⁾. 중심모세포는 세포크기가 크고, 중등도의 호염기 세포질을 가지며, 다수의 핵소체와 핵막이 뚜렷하고, 함입되거나 분할되지 않은(non-cleaved) 크고 창백한 핵과 불규칙적인 물질모양 염색질을 가진다³⁾. 중심모세포 및 면역모세포가 많이 침윤하고 이들 세포가 다형성과 유사분열상을 보이면서 Grenz zone이 보다 명확할 경우를 'large cell lymphocytoma'라 별도로 구분하기도 한다⁷⁾. 가염소체큰포식세포는 림프구의 퇴화 과정 중에 분절된 호염기성 핵 잔유물인 가염소체를 탐식한 세포로 발아중심에서 'starry-sky' 양상으로 관찰된다⁷⁾. 림프소절은 융합하지 않으며, 발아중심 바깥으로는 소형 림프구가 둘러싸는 외투층(mantle zone)이 명확하고 확장되거나 잘 유지된다³⁾. 림프소절 안에서는 활발한 유사분열상을 보이는 중심세포나 세포자멸사 세포(apoptotic cell)가 흔하여 왕성한 면역 활성화를 관찰할 수 있으나 림프소절 이외의 공간에선 유사분열상이나 세포자멸사 세포가 없다^{2,7)}. 과다증식하는 발아중심의 한쪽에선 중심모세포와 가염소체큰포식세포가 밀집하여 어두운 구역(darker-staining region)을 형성하고, 반대편 끝에선 중심세포가 모여 밝은 구역(lighter-staining region)을 이루어 분극 양상(polarization)을 보인다³⁾. 림프소절 안에서 CD21 양성 소포가지돌기세포(follicular dendritic cell)가 균일하고 일정하게 분포한다³⁾. 조직괴사(necrosis en masse)는 드물지만 혈관 증식, 적혈구유출, 간질(stromal) 섬유화, 간질 부종, 다핵거대세포를 포함한 소형 상피세포 육아종 등은 흔한 편이다⁷⁾. 비정상 세포들이 표피 자체를 침범하지는 않으나 때로 표피 해면화(spongiosis), 해면화미세물집(spongiotic microvesiculation), 가시세포증(acanthosis) 등을 동반할 수 있다⁷⁾. 활성화된 림프소절에서는 다클론 B-세포가 다클론 가벼운사슬(polyclonal light chains)을 세포표면에 양산하므로 kappa 및 lambda 가벼운사슬이 비슷한 비율로 발현되며(polytypic light-chain expression), PCR 검사상 면역글로블린 무거운사슬 유전자 재배열(immunoglobulin heavy chain(IgH) gene rearrangement)이나 T-세포 수용체 감마유전자 재배열(T-cell receptor gamma gene rearrangement)은 드물다³⁾. 면역조직화학검사상 조직 전체에 T-세포와 B-세포가 혼재하는 양상을 보이는데 CD20 양성은 주로 조밀한 진피 침윤 안에서 관찰되며, CD20 양성 세포들은 반응성 림프조직처럼 1차 및 2차 림프소절 형태로 결집한다^{2,5)}. 일반적으로 B-CLH에선 B-세포가 T-세포(5~20%)보다 수적으로 우월하다⁷⁾. 크기가 작은 림프구들은 CD3에 자주 양성을 보이며, 크기가 큰 림프구들은 CD20 양성을 자주 나타낸다⁴⁾. CD3 양성 T-세포들은 기억세포 표지자인 CD45RO와 조력세포 표지자인 CD4에 때로 양성을 보이나 CD8에는 음성반응을 나타낸다⁴⁾. CD3 양성 T-세포는 림프소절과 림프소절 사이에 증식하며, 림프소절 안에서 단일세포로 존재하기도 한다³⁾. CD20 양성 B-세포에서 BCL2와 CD43은 음성이며,

발아중심에서 CD45RA (MT2)는 음성을 나타낸다^{1,7)}. CD10 및 BCL-6 발현은 주로 발아중심세포에서 관찰되지만 반응성 소포 바깥을 에워싸는 침윤세포들 사이에 비균집성으로 단일세포로도 관찰된다³⁾. 조직구의 대부분은 CD68에 양성을 보이며, 전체 침윤세포의 5~10%만 Ki-67에 강양성을 나타낸다⁴⁾. Bergman 등³⁾은 CLH의 아형을 조직학적으로 1) 잘 형성된 림프소절을 동반한 발아중심세포군락(germinal center cell clusters)이 있는 CLH, 2) 림프소절을 형성하지 않은 발아중심세포 군락이 있는 CLH, 3) 지속적인 절지동물 손상에 의한 CLH, 4) 현저한 조직구 요소를 동반한 경우, 5) 비특이적으로 혼란된 T-세포 및 B-세포 CLH 등의 다섯가지로 구분한 바 있는데 1)이 가장 많다(42%)고 보고하였다. 저자들은 이 증례들에서 B-세포피부림프종과의 감별을 위해 면역글로블린 무거운사슬 유전자 재배열 검사를 시행하지는 못했다. 그러나 본 환자들에서는 림프소절 및 발아중심 형성, 다양한 침윤세포의 조성 등 B-CLH의 전형적인 조직소견들을 모두 동반하였고, 비정상적 유사분열상이나 조직괴사가 없었으며, 세포형태학적으로 침윤세포의 비정형성이 미미하고, Ki-67과 BCL-2 발현이 유의하지 않았기 때문에 병리조직학적으로 B-CLH로 진단할 수 있었다.

조직학적으로 감별해야 할 가장 중요한 질환은 소포중심세포 림프종 등의 B-세포림프종이다(Table 1). B-세포림프종은 B-CLH와는 대조적으로 'bottom-heavy' 양상(65%)으로서 비정상 림프구들이 미만성으로 진피 아교질섬유를 박리하며 피하지방층과 진피 아랫쪽에 침윤이 집중되는 양상을 보이고, 전반적인 침윤 양상이 보다 조밀하고 경계가 불명확하며 비대칭적이다¹⁾. 단일 형태의 세포 증식이 현저하여(cellular monomorphism) 유기적인 면역반응이 없다¹⁾. 림프구 침윤은 아교질섬유, 민무늬근육, 혈관벽, 피부부속기 및 신경집(nerve sheath)까지 파급된다³⁾. B-CLH에선 비정상 림프구들이 간질 부종으로 인해 서로 떨어져 존재하나, B-세포림프종에선 비정상 림프구들은 줄을 이어 'indian filing'을 현저하게 이루고, 뺨뺨하게 결집된 양상을 보인다⁷⁾. B-CLH는 림프구 침윤의 테두리가 압박 경계(pushing borders)를 보이지만 B-세포림프종은 파고 드는 양상의 침윤 경계(infiltrating borders)를 동반한다⁷⁾. B-세포림프종에선 비정상적 유사분열상이 무수히 관찰되며, 피부부속기의 파괴 및 조직괴사가 흔하다³⁾. B-CLH는 림프소절 이외의 공간에서 세포자멸사 세포가 희박한 반면 B-세포림프종은 세포자멸사 세포가 흔히 관찰된다⁷⁾. 그러나 다핵거대세포를 포함한 상피세포 육아종 증식, 상피세포모양 조직구의 군집, factor XIIIa 양성 조직구, CD68 양성 조직구, 호산구, 혈관 증식 및 간질 섬유화는 드물다¹⁻³⁾. B-세포림프종의 10~20%에서만 발아중심을 형성하며⁷⁾, B-CLH는 외투층이 확장되는 경향을 보이는 반면 림프소절을 자주 형성하는 몇가지 B-세포림프종은 외투층이 소실되거나 얇아지는 성향을 보이고, 가염소체큰포식세포가 없어서 반응성 발아중심에서 보이는 'starry-sky' 양상이 없다¹⁾. B-세포림프종에선 CD21 양성 소포가지돌기세포가 없다는 점도 중요한 차이점이다³⁾. 림프소절들은 융합하는 양상(confluent sheets)으로 보이며³⁾, 밝은 구역 및 어두운 구역의 분극 양상이 없어서(non-polarized germinal

Table 1. Comparison between B-cell cutaneous lymphoid hyperplasia (B-CLH) and cutaneous B-cell lymphoma (CBCL)

	B-CLH	CBCL
Architecture	Symmetric	Asymmetric, more dense, irregular
Infiltration	Top-heavy(75%)	Bottom-heavy(65%)
Cellular composition	Heterogeneity(polymorphous)	Monomorphous
Cellular array	Separated individually	Indian-filing
Borders	Pushing borders	Infiltrating borders
CD68+ histiocytes	+	-
Factor XIII+ dendritic cells	+	-
Clusters of epithelioid histiocytes	+	-
Epithelioid granuloma & multinucleated giant cells	+	-
Eosinophils, neutrophils, plasma cells	+	+/-
Invasion/destruction of skin adnexa, vessels, nerve sheath, smooth muscles	-	+
Lymphoid follicles & germinal centers	+(65%)	10~20%
Organized immune response of lymphoid follicles	+	-
Tingible-body macrophage	+(starry-sky appearance)	-
CD21+ dendritic cells in germinal centers	+	-
Mantle zone	Thickening, expansion	Thinning, extinction
Coalescence of lymphoid follicles	-	+(confluent sheets)
Polarization (polarity) of germinal centers	+	-
Extrafollicular apoptotic cells	-	+
Extrafollicular abnormal mitosis	-	+
Necrosis en masse	-	+
Blood vessels proliferation, RBC extravasation	+	-
Stromal fibrosis, stromal edema	+	-
Spongiosis, spongiotic microvesiculation, acanthosis	+	-
CD1a+S100+ T-cell associated dendritic cells (pilosebaceous units)	+(pseudolymphomatous folliculitis)	-
Light-chain expression	Polytypic (polyclonal)	Monotypic (monoclonal) Kappa/lambda ratio >10:1 or <0.5:1
Immunoglobulin heavy chain gene rearrangement (PCR)	<28%	75%
BCL-2 expression within germinal centers	-	+(20~58%) (follicular center cell lymphoma)
CD45RA(MT2) expression in germinal center, mantle zone & marginal zone	-	+
CD10 & BCL-6 expression within germinal centers & around follicles	Mainly positive within germinal center cells Not clustered positive cells around follicles	Clustered positive cells within/around follicles
Ki67 index (proliferation index)	5~10%	20~60% (follicular center cell lymphoma)
t(14:18)	-	+ (follicular center cell lymphoma)

center cells) 발아중심세포의 극성(polarity)이 소실된다³⁾. 표피에서는 해면화, 해면화미세물집, 가시세포층 등을 동반하지 않는다⁷⁾. 면역조직화학검사에서는 B-세포 표지자인 CD19, CD20, CD79a, PAX5 등에 강양성을 보이며, CD10, BCL6 등 발아중심세포 표지자는 림프소절 내외에서 군집된 양상으로 양성을 보이고¹⁾, 발아중심 내부, 변연부(marginal zone) 혹은 외투층에서 CD45RA가 강양성을 자주 나타낸다⁷⁾. 소포중심세포림프종에선 특징적으로 발아중심 안에서 BCL2가 과발현되며(20~58%), 14번 염색체와 18번 염색체간의 자리옮김인 t(14:18) 소견이 관찰된다⁷⁾. 75%에서 면역글로불린 무거운사슬 유전자 재배열 소견을 수반하며, 단형질(monotypic) B-세포에 의한 가벼운사슬제한(light-chain restriction)을 보여서 kappa/lambda 비율이 10:1 이상이거나 0.5:1 이하로 나타난다⁷⁾. Jessner 피부림프구침윤은 B-CLH의 일종으로 간주하기도 하나 얼굴에 단발 혹은 다발성 무증상의 견고한 홍반성 구진이나 판으로 바깥으로 확산되며 궁모양을 잘 이루고, B-CLH에 비해 침윤이 덜 조밀하면서 혈관주변에 집중되며, 비정형 림프구나 림프소절이 없다는 점에서 B-CLH와 구분해야 하는 독립된 감별질환으로 보는 것이 타당하다⁷⁾.

그러나 B-세포림프종과의 감별이 항상 용이하지는 않다. B-CLH에서 CD20 양성 세포가 다수의 크고 조밀한 판모양(sheet-like) 결집을 보이면 B-세포림프종으로 오인할 수 있다²⁾. 약물에 의해 유발된 일부 B-CLH에서 PCR 검사 상 단클론 T-세포군이 존재할 경우 진단에 혼돈을 초래할 수 있으며, 반응성 B-세포 침윤 부위에서 위양성 반응이 나올 경우도 있다²⁾. B-CLH로 진단된 사례 중 33%가 단클론 면역글로불린 재배열 소견을 보인다는 보고도 있다⁷⁾. 민감도가 높은 PCR 검사를 시행하면 드물게 건선, 편평태선, 태선모양잔비늘증, 림프종모양구진증 등 염증 질환에서도 단클론 T-세포가 검출되므로 침윤 세포의 1% 미만에서 소수의 단클론성(clonality)이 확인되었다 하더라도 이를 림프종으로 판단할 수는 없다⁴⁾. 또한 변연부B-세포림프종(marginal zone lymphoma)는 CD20 양성 중심세포모양(centrocyte-like) 세포의 판모양 혹은 미만성 증식을 보이고, 침윤부위 바깥에서 가벼운사슬제한을 동반한 형질세포가 증식하며, 땀샘 및 피지샘을 침범하는 림프상피세포(lympho-epithelial) 병태가 존재한다는 특징들이 있지만 반응성 림프소절을 자주 동반하므로 활성화된 발아중심이 관찰된다는 점만으로는 B-CLH로 판단할 수 없다⁶⁾. 결론적으로 전술한 여러 가지의 병리소견과 임상적 육안소견 및 경과들을 모두 종합하여 CLH인지 림프종인지를 신중하게 판별해야 한다.

CLH의 대부분은 5년 이내에 자연 소멸되는 경과를 보이며 피부외침범을 보이거나 위중한 합병증을 초래하지는 않는다⁸⁾. 그러나 Nihal 등⁵⁾은 전체 CLH 환자의 61%가 단클론성을 나타냈으며, 2%에서는 뚜렷한 B-세포 피부림프종으로 이환된다고 보고하였다. Arai 등⁶⁾은 CLH로 진단했던 55명의 환자군을 재검한 결과 일부는 변연부B-세포림프종, 미만대형B-세포림프종(diffuse large B-cell lymphoma) 등에 해당되었다고 보고하였다. 단클론성이 반드시 위중한 임상경과나 피부림프종의 발생을 의미하는 것은 아니나 단클론성이 없던 CLH보다는 단클론성을 가진 CLH

가 추후 피부림프종이 발생할 잠재적 위험성은 상존한다⁷⁾. 즉, 시간이 경과하여 피부림프종으로 이환하는 소수의 단클론성 CLH의 사례를 고려할 때에 단클론 CLH가 초진 당시 CLH로 오진된 초기 피부림프종에 상응하는 것인지, 나중에 림프종 변환을 거치는 진성 CLH인지에 대해 확실한 결론이 도출되지 않았기에 더더욱 장기적인 추적관찰이 중요하다고 하겠다. 따라서 CLH도 비정상적인 림프구증식질환으로 피부림프종과 같은 스펙트럼에 있다는 점은 기지의 사실이므로 림프절병 등 피부외침범 소견이 속발하지 않는지 환자의 경과와 추이를 주의 깊게 관찰해야 할 것으로 생각한다.

치료로는 국소 스테로이드, triamcinolone 병태내주사, 국소 tacrolimus, 국소 pimecrolimus, 냉동요법, 외과적 절제술, 국소 interferon- α 주사, 국소 방사선치료, 경구 항생제 등을 시도하며, 광범위한 병태에 대해선 경구 항말라리아제제, 경구 스테로이드, 자외선요법, 경구 세포독성약물(cyclophosphamide, methotrexate) 등을 시도한다⁷⁻⁹⁾. 본 증례들에선 triamcinolone 병태내주사를 수회 시행하여 호전을 나타냈으며, 치료 후 1년이 경과한 현재까지 재발이나 피부림프종으로의 진행 소견은 보이지 않고 있다.

참 고 문 헌

- 1) Morgan EA, Murphy GF. Cutaneous lymphomas and leukemias. In: Elder DE, Elenitsas R, Rubin AI, Rosenbach M, Xu X, Murphy GF, editors. *Lever's histopathology of the skin*. 11th ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins, 2015:1117-1202
- 2) Junkins-Hopkins JM, Busam KJ, Myskowski PL, Pulitzer MP. Hematopoietic neoplasm. In: Busam KJ, Goldblum JR, editors. *Dermatopathology*. 2nd ed. Elsevier: Sanders, 2016:595-653
- 3) Bergan R, Khamaysi K, Khamaysi Z, Ben-Arie Y. A study of histologic and immunophenotypical staining patterns in cutaneous lymphoid hyperplasia. *J Am Acad Dermatol* 2011;65:112-124
- 4) Bergan R, Khamaysi Z, Sahar D, Ben-Arie Y. Cutaneous lymphoid hyperplasia presenting as a solitary facial nodule: clinical, histopathological, immunophenotypical, and molecular studies. *Arch Dermatol* 2006;142:1561-1566
- 5) Nihal M, Mikkola D, Horvath N, Gilliam AC, Stevens SR, Spiro TP, et al. Cutaneous lymphoid hyperplasia: a lymphoproliferative continuum with lymphomatous potential. *Hum Pathol* 2003;34:617-622
- 6) Arai E, Shimizu M, Hirose T. A review of 55 cases of cutaneous lymphoid hyperplasia: reassessment of the histopathologic findings leading to reclassification of 4 lesions as cutaneous marginal zone lymphoma and 19 as pseudolymphomatous folliculitis. *Hum Pathol* 2005;36:505-511
- 7) Ploysangam T, Breneman DL, Mutasim DF. Cutaneous

- pseudolymphomas. *J Am Acad Dermatol* 1998;38:877-905
- 8) Cho SH, Kim MR, Oh SH. A case of cutaneous pseudolymphoma in a clinical appearance of keloid. *Korean J Dermatol* 2012;50:1006-1008
- 9) Kim KJ, Chang SE, Shim UH, Choi JH, Sung KJ, Moon KC, et al. Cutaneous B-cell pseudolymphoma: report of two cases. *Ann Dermatol* 2002;14:110-113