A형 림프종모양구진증

문가원[1], 김재왕[2]

[1]제주대학교 의학전문대학원, [2]제주대학교 의학전문대학원 피부과학교실

(Received May 16, 2016; Revised May 23, 2016; Accepted May 30, 2016)

Abstract

Type A lymphomatoid papulosis: subclassification of lymphomatoid papulosis and histopathologic differential diagnosis of anaplastic large cell lymphoma

Gawon Mun[1], Jae-Wang Kim[2]

[1]Jeju National University School of Medicine,

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

Lymphomatoid papulosis is a chronic self-regressing papulonecrotic or papulonodular skin disease with histologic features suggestive of a malignant lymphoma. It is part of a spectrum of CD30-positive cutaneous lymphoproliferative diseases, is considered as one of indolent cutaneous T-cell lymphomas. The disease is characterized by recurrent crops of pruritic papules at different stages of development that predominantly arise on the trunk and proximal extremities. Clinicopathologically, lymphomatoid papulosis should be differentiated from anaplastic large cell lymphoma. Continued observation of all patients is essential because lymphomas develop in 20% of the patients with lymphomatoid papulosis. Herein, we present two cases of type A lymphomatoid papulosis proven by the histopathologic examination.
(J Med Life Sci 2016;6(1):30-39)

Key Words : Lymphomatoid papulosis, Type A

서 론

림프종모양구진증(lymphomatoid papulosis, LyP)은 자연호전과 재발을 반복하며 만성적인 구진괴사 혹은 구진결절을 보이고, 조직학적 소견이 악성림프종과 유사한 질환이다[1]. 현재는 본 질환을 CD30+ 피부림프증식질환 중의 하나로 포함시키며, 양성(indolent) 피부 T-세포 림프종의 일종으로 보는 견해가 지배적이다[2]. LyP는 다양한 병기의 가려운 구진들이 군락을 지어 몸통이나 몸쪽 팔다리에 호발한다[3]. LyP는 조직학적 유사점 때문에 역형성큰세포림프종(anaplastic large cell lymphoma, ALCL)와의 임상 및 병리학적 감별이 중요하다[4]. 또한 LyP 환자의 20% 미만에서 다른 종류의 림프종을 동반하므로 지속적이고 주의 깊은 관찰이 요구된다[1-3]. 저자들은 피부병리조직검사를 통해 진단된 A형 LyP 2례를 경험하여 문헌 고찰과 함께 보고하는 바이다.

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@jejunu.ac.kr

증 례1

44세 여성이 3개월 전부터 전신에 걸쳐 호전과 재발을 반복하고 가려운 다발성 구진과 결절로 내원하였다. 병터들은 1 x 2 cm 크기의 경계가 명확하고 융기되었으며, 둥글고, 표면에 마른 딱지를 수반한 홍반성 침윤 결절들로 왼쪽 팔, 왼쪽 허벅지, 양쪽 옆구리, 가슴, 얼굴 등에 걸쳐 수십여개에 달했다(Fig. 1). 최근 3개월 이내에 체중감소, 발열, 야간 식은땀 등 전신증상은 없었다. 턱, 목, 겨드랑, 샅고랑 등의 림프절 종창은 없었으며, 흉부, 복부 및 골반 컴퓨터단층촬영술 등에서도 장기 침범이나 말초 림프절 이상은 관찰되지 않았다. 혈액검사, 간기능검사, BUN/Cr, 전해질검사, 항핵항체, 항HIV, RPR, LDH 등도 정상 범위이거나 음성이었다. 진단을 위해 왼쪽 팔에서 시행한 피부병리조직검사에서는 저배율 시야에서 상하부 진피에 걸쳐 다형성 혼합 침윤에 의한 쐐기 형태의 조밀한 침윤이 관찰되었다(Fig. 2A). 침윤세포들은 큰 비정형 림프구, 성숙 림프구, 조직구, 호중구, 호산구 등으로 구성되었다(Fig. 2B). 비정형 세포는 현저한 핵소체, 단일 혹은 수개의 불규칙하고 거친 과다염색핵, 창백하고 풍부한 세포질을 가진 조직구모양 세포들로 흩어져 존재하였다

(Fig. 2C). 비정상적 유사분열상과 함께 유두진피 부종, 혈관 내피세포 부종, 섬유소 침착, 적혈구 유출 등이 관찰되었다. 표피는 경도의 과다각화, 유사각화, 세포외유출, 국소 괴사 등을 나타냈다. 면역조직화학검사에서는 침윤 세포의 20% 이상이 CD30 (Ki-1)에 양성반응을 보였으며(Fig. 2D), 일부 세포는 CD45RO와 CD4에 양성을 나타냈으나 CD3, CD5, CD8, CD43, CD45RA (LCA), CD56, CD20, BCL-2, ALK1 (anaplastic lymphoma kinase-1) 등은 음성이었다. 이상의 소견으로 A형 LyP로 진단하고 경구 methotrexate를 7.5 mg/week로 매주 1회씩 투여하고 협파장 자외선-B 요법을 병행하여 3주 후 대부분의 병터가 소실되었으며, 새로운 병터의 출현이 중단되었다. 초진 후 5개월 째인 현재까지 경구 methotrexate (7.5 mg/week) 투여 및 자외선 요법을 지속하여 관해상태를 유지하고 있으며, 말초림프절병, 발열 등 유의한 전신증상은 나타나지 않았고, 다른 림프종의 출현을 의심할만한 피부소견도 발견되지 않고 있다.

Figure 1. Multiple, well-delineated, elevated, rounded erythematous infiltrative nodules bearing superficial dry crusts on her left upper arm and left thigh (case 1).

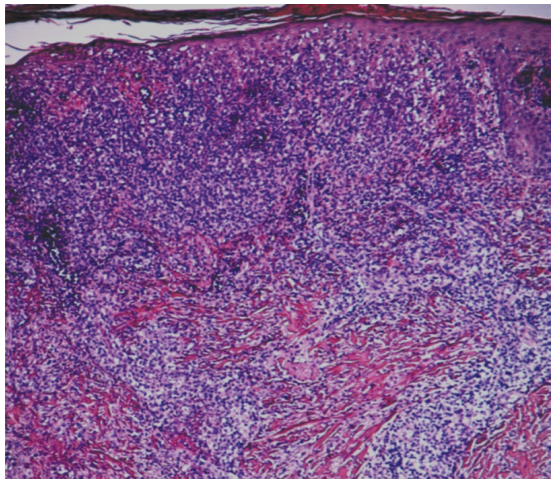

Figure 2. (A) Low-magnification view of a wedge-shaped, dense dermal infiltrate in the whole dermis (case 1) (H & E, ×50).

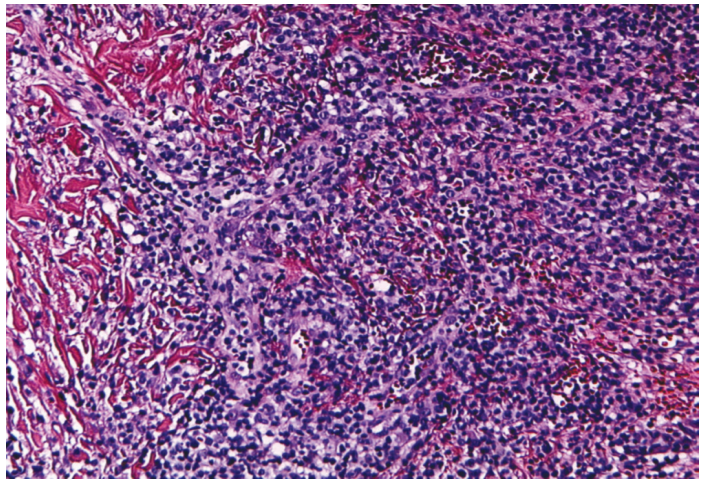

Figure 2. (B) Mixed cellular infiltrates composed of larger atypical lymphoid cells, small lymphocytes, histiocytes, eosinophils and neutrophils (case 1) (H & E, ×100).

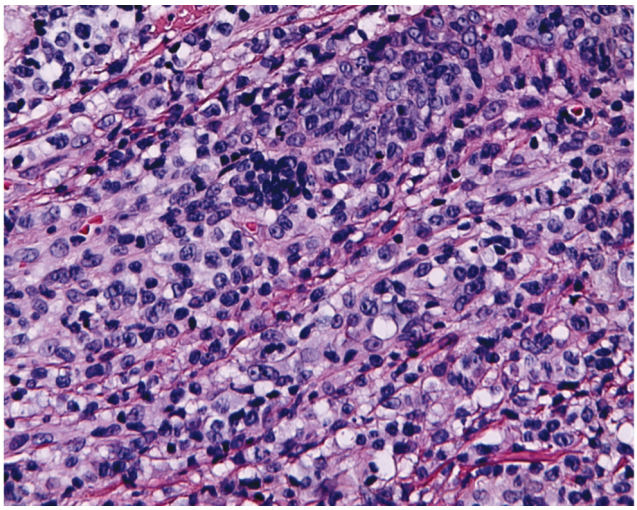

Figure 2. (C) Scattered anaplastic large transformed histiocyte-like cells with prominent nucleoli, singular or several irregular hyperchromatic vesicular nuclei & ample pale cytoplasms (case 1) (H & E, ×200).

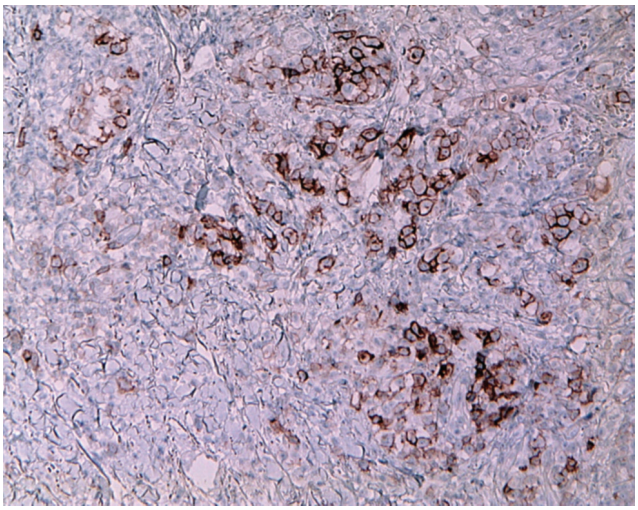

Figure 2. (D) Immunohistochemistry representing CD30-positive multiple large atypical lymphoid cells (case 1) (×100).

증 례2

52세 여성이 6개월 전부터 자연호전과 재발을 반복하는 다발성 병터로 내원하였다. 양쪽 팔, 등 아랫쪽, 엉덩이 및 양쪽 넓적다리에 걸쳐 1 x 1 cm 크기의 중심부 궤양을 수반하며 쯔쯔가무쉬병(scrub typhus)에서의 괴사딱지(eschar)를 닮은 십여개의 둥근 홍반성 침윤 구진들이 관찰되었다(Fig. 3). 최근 3개월 이내에 체중감소, 발열 등의 전신증상은 없었다. 신체검진에서 말초림프절병은 없었다. 혈액검사, 간기능검사, 전해질검사, X-선검사, 전신 컴퓨터단층촬영술 등에서도 유의한 소견은 없었다. 진단을 위해 왼쪽 윗팔의 괴사구진에서 피부병리조직검사를 시행한 결과, 저배율 시야에서 상하부 진피에 걸쳐 쐐기 형태의 조밀한 침윤이 관찰되었으며(Fig. 4A), 큰 비정형 림프구, 성숙 림프구, 조직구, 호중구, 호산구 등 다형성 혼합 침윤으로 구성되어 있었다(Fig. 4B). 큰 비정형 세포는 현저한 핵소체, 단일 혹은 수개의 불규칙한 물집모양 과다염색핵, 풍부한 세포질을 가진 역형성 림프구모양세포들로 흩어져 증식하였다(Fig. 4C). 비정상적 유사분열상, 유두진피 부종, 혈관 밖 적혈구 유출 등이 관찰되었고, 표피는 가시세포증, 과다각화, 유사각화, 세포외유출 등이 나타냈다. 면역조직화학검사에서 침윤 세포의 20~50%에서 CD30에 양성반응을 보였으며(Fig. 4D), CD4에는 부분적 양성을, CD3, CD5, CD8, CD56, CD20, ALK1 등에는 음성을 나타냈다. 이상의 소견으로 A형 LyP로 진단하고 경구 methotrexate를 7.5~10 mg/week로 투여하면서 자외선요법을 병행한 결과, 4주 후 모든 병터가 소멸되었다. 초진 후 8개월 째인 현재 경구 methotrexate (5 mg/week)를 2주 간격으로 유지하고 있으며, 전신증상이나 다른 림프종은 발생하지 않고 있다.

Figure 3. Scattered multiple, round, erythematous infiltrative nodules with central ulcer masquerading as eschar of scrub typhus on her left upper arm and left thigh (case 2).

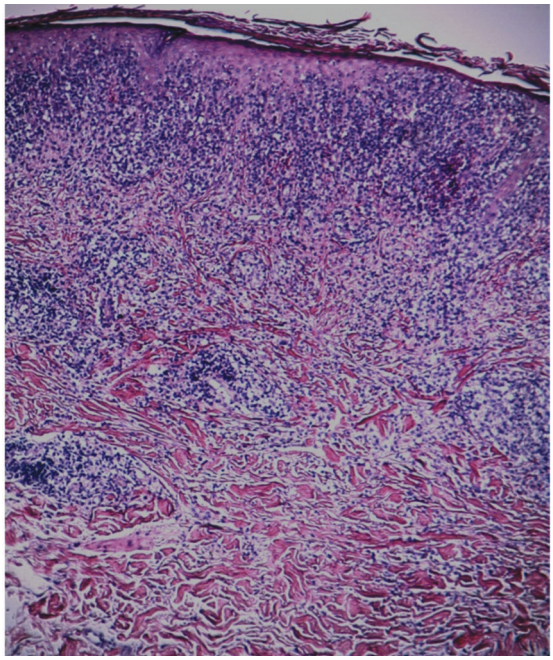

Figure 4. (A) Low-magnification view of a wedge-shaped intradermal infiltrate in the dermis (case 2) (H & E, ×50).

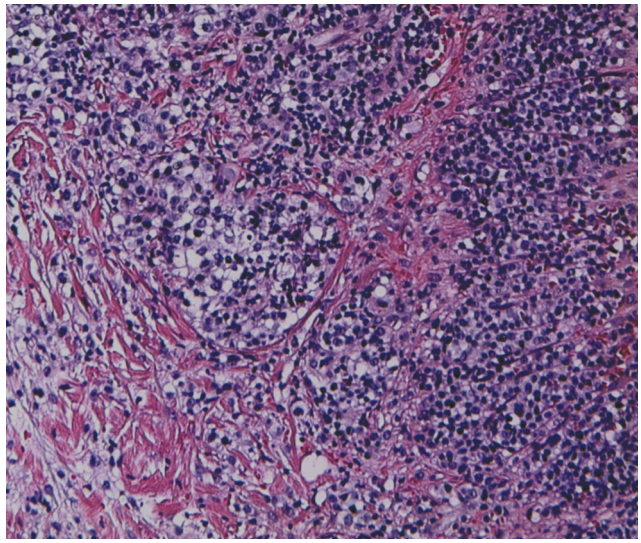

Figure 4. (B) Polymorphous mixed infiltrates consisted of larger atypical lymphoid cells, small lymphocytes, histiocytes, eosinophils and neutrophils in the dermis (case 2) (H & E, ×100).

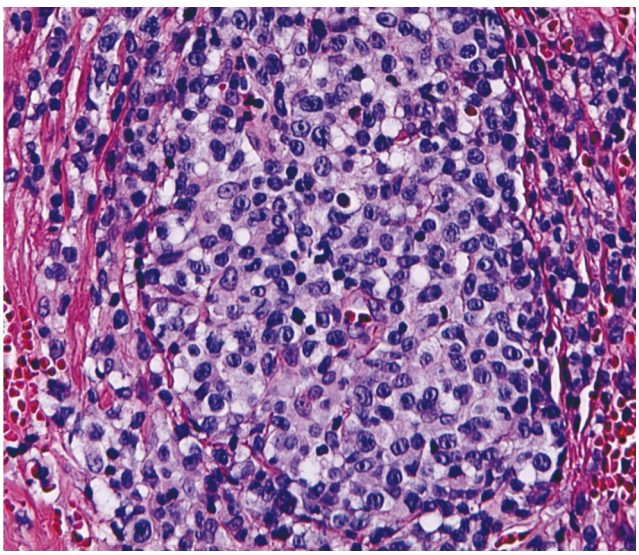

Figure 4. (C) Clusters of anaplastic large atypical cells with prominent nucleoli, singular or multiple irregular hyperchromatic vesicular nuclei & ample cytoplasms, within heterogeneous mixed inflammatory infiltrates (case 2) (H & E, ×200).

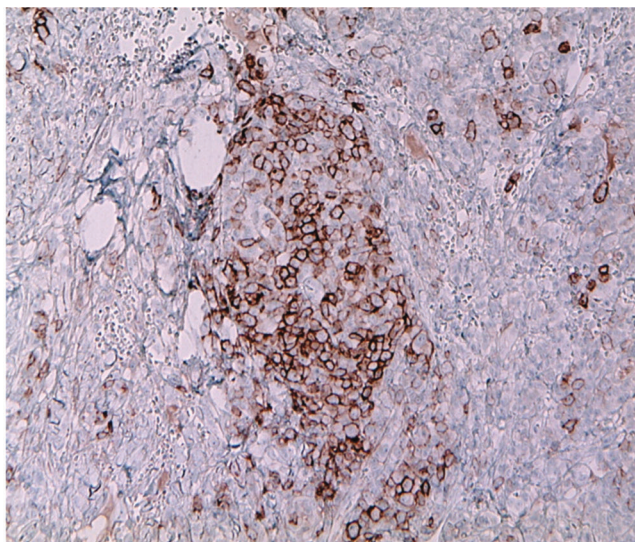

Figure 4. (D) Immunohistochemistry shows atypical lymphoid cells with the positivity to CD30 (case 2) (×100).

고 찰

Lyp는 T-세포림프종 중 피부원발역형성큰세포림프종(primary cutaneous anaplastic large cell lymphoma, PCALCL) 등을 포함한 피부원발 CD30+ T-세포림프증식질환(primary cutaneous CD30+ T-cell lymphoproliferative disorders)에서 가장 양성인 림프종으로 CD30+ 비정형 T-세포가 가장 적게 존재하는 경우이다[1-3]. CD30+ T-세포림프증식질환은 균상식육종(mycosis fungoides) 다음으로 흔한 피부림프종으로 전체 피부림프종의 25%를 차지한다[2-4]. LyP는 양성 경과를 나타내고 예후가 좋기 때문에 일부에선 LyP를 T-세포 거짓림프종(pseudolymphoma)의 범주로 포함시키기도 한다[4]. LyP 환자의 40~60%에서 T-세포수용체 유전자의 단클론 재배열 소견이 확인되었지만 현재까지는 LyP를 임상 및 병리학적으로 양성 림프종 질환으로 간주하고 있는 추세이다[3].

인구 100만명 당 1.2~1.9명 정도로 발생하는데 흑인에선 드물다[1]. 30~50대 성인에 많고 소아에는 극히 드물다[1]. 남녀비는 1.5~3:1로 남성에 많다[1,3]. 본 증례들은 독특하게도 각각 44세 및 52세의 중년 여성들이었다.

발병기전으로는 단순포진바이러스(herpes simplex virus), 인간 T-세포백혈병바이러스(human T-cell leukemia/lymphotrophic virus, HTLV-1) 등 바이러스 감염, 만성 항원 자극, 면역억제 등이 관련될 것으로 추정한다[1]. CD30 (Ki-1) 항원은 제1형 막투과 당단백의 일종으로 세포외구역(extracellular domain)이 TNF-α 및 NGF 수용체 superfamily이며, 활성화된 B-세포나 T-세포에서 발현되는데 Hodgkin 림프종, ALCL, 큰세포변환(large cell transformation)을 보이는 균상식육종, 일부 자연살해세포/T-세포림프종 등에서 강하게 표현되며, CD30 신호전달체계가 림프구의 성장과 생존에 영향을 줄 것으로 추정한다[5]. 유전자 불안정성, 세포자멸사단백의 이상 발현, TGF-β 등 면역조절물질의 분비 이상, 누적된 유전자 결손 등이 LyP의 발생과 관련될 것으로 보이는데 AP-1 전사인자복합체의 하나인 JunB의 과다발현이 세포증식과 세포자멸사에 영향을 주며, CD30 작동인자 미세위성 억제요소(CD30-promotor microsatellite repressive element) 중 30M377 대립유전자가 LyP의 발병에, 30M362 대립유전자가 LyP의 다른 림프종 전환에 관련될 것으로 추정한다[5].

임상적으로 직경 1~2cm 이하의 홍반성(juicy-red) 혹은 자줏빛의 다발성 구진, 판, 결절, 구진물집, 구진고름물집들이 군집되어 나타나며, 표면에 엷은 궤양, 괴사, 딱지, 껍질 등을 수반한다[1,3]. 다양한 진행 단계에서 내원하므로 한 환자에서 다양한 시기의 병터들이 혼재하는 양상을 보인다[3,6,7]. 주로 가슴, 배, 등의 몸통이나 몸쪽 팔다리에 호발하지만 손발바닥, 얼굴, 머리덮개, 입점막, 항문, 성기 등에도 드물게 침범한다[4,6]. 55% 이상에서 가려워하며, 병터는 수십개에서 수백개에 달하는데 51.6%에서 12개 미만, 27.3%에서 12~50개, 21%는 50개 이상에 이른다[6]. 70%는 전신에 광범위하게 발생하나 30%는 소위 국소형 LyP로서 특정 부위에 국소적으로 나타난다[8]. 대체로 갑자기 나타나기보다는 점진적으로 병터가 발생하는데 초기엔 매끈한 홍반성 구진으로 시작하여 수주에 걸쳐 출혈, 잔물집, 고름물집, 구진물집, 구진고름물집, 괴사구진, 짓무름, 궤양, 괴사딱지 등으로 진행한다[2,4]. 그러나 여러 위치에 동시다발적으로 새로운 병터가 출현하기도 하며, 오래된 병터가 소멸되면서 새 병터가 발생하기도 한다[1]. 피부확대경으로 관찰하면 초기 구진 병터는 중심에서 방사하는 구불구불한 혈관양상(vascular pattern)과 혈관 주변의 백색 구역이 관찰되며, 병터가 성숙하여 궤양으로 진행할수록 혈관양상은 테두리에서만 보이며 병터 중심은 회갈색 구조로 바뀐다[1]. 개별 병터들은 대개 수두모양 흉터, 함몰, 색소침착저하, 과다색소침착 등을 동반하면서 2~8주 혹은 3~12주 이내에 자연소멸되나 호전과 재발을 반복하면서 10~20년 혹은 최대 40년까지도 지속된다[1,2,7]. 50%는 영구적인 흉터가 남는다[6]. 큰 결절이나 판일수록 자연치유까지 수개월 이상의 시간이 소요된다[8]. 임상적으로는 급성수두모양태선모양잔비늘증(pityriasis lichenoides et varioliformis acuta), 털집염(folliculitis), 벌레물림, 결절가려움발진(prurigo nodularis) 등으로 오인할 수 있다[7]. 일반적으로 LyP가 의심되려면 1) 다수의 홍반성 구진이나 결절이 존재하고, 2) 수주 간격으로 자연치유와 재발을 반복하며, 3) 치료를 개시하지 않은 상태에서 진단 3개월 이내에 3cm 이상의 크기로 성장하지 말아야 하고, 4) 발병 시점이나 이전에 동반된 림프종으로 인한 전신증상과 말초림프절병이 없어야 한다[4,9].

병리조직학적으로 LyP는 Willemze의 분류방식에 의거하여 A형, B형 두가지로만 구분해왔으나 현재는 LyP의 아형을 A형부터 F형까지 여섯 가지로 구분한다(Table 1). 그러나 동일 환자에서 한가지 이상의 아형이 중복될 수 있으며 이러한 혼합형이 4.4%를 차지한다[2,6]. 때로 A형에서 B형으로, B형에서 C형으로 아형 간의 변동이 생기기도 한다[9]. 먼저 A형(nodular type, Hodgkin's lymphoma-like pattern)은 전체 LyP의 47~75%를 차지하는 대표적인 형태이며 통상적으로 LyP의 조직소견은 A형의 소견을 지칭한다[3]. 저배율 소견상 상부 진피에서 깊은 진피에 이르기까지 중형 혹은 대형 T-세포와 다형성 혼합 침윤에 의한 쐐기 형태 혹은 띠모양의 조밀한 진피 침윤이 특징으로 쐐기 모양 침윤의 넓은 바닥은 표피와 평행하게 존재한다[2]. 세포 침윤은 중형 혹은 대형 비정형 림프구, 다형성(polymorphic) 염증세포 등으로 구성된 혼합 침윤이 특징이다[7]. 상부 진피에서 하부 진피까지 호중구, 호산구, 형질세포, 조직구, 성숙 림프구 등 여러 염증세포들이 다양한 비율로 침윤한다[1]. 25~40μm의 큰 CD30+ 역형성 비정형세포가 진단적인데 조직구모양으로 1개 이상의 현저한 핵소체, 불규칙하고 거친 과다염색핵(hyperchromatic nuclei), 물집모양 염색질(open vesicular chromatin), 불규칙한 핵막, 곱슬모양으로 만곡된(convoluted) 다형성 핵, 이분화(binucleate) 핵 혹은 다핵(multinucleated, anaplastic large-cell pattern), 창백하거나 호산성의 풍부한 세포질을 가져 Hodgkin 림프종에서의 Reed-Sternberg 세포를 닮았는데 전체 침윤세포의 20~50%를 차지하며 대체로 흩어져 존재한다[2,7]. 이들 세포는 때로 단형성 면역모세포(immunoblast)를 닮기도 한다[3]. 이 CD30+ 역형성 큰세포는 형태학적으로 A형에서부터 E형까지 모두 동일하다[7]. 성숙한 림프구나 호중구의 침윤은 진피와 표피 모두에서 관찰된다[2]. 비정상적

유사분열상이 흔히 관찰되나 ALCL에 비해 덜 현저하다[2,3]. 진피에서는 경도 내지 중등도의 유두진피 부종, 혈관 내피세포 부종, 섬유소 침착, 적혈구 유출 등이 관찰된다[4]. 표피는 때로 가시세포증, 궤양, 과다각화, 유사각화, 세포외유출, 국소 괴사 등을 보인다[1,2]. 본 증례들은 위아래 진피에 걸친 쐐기모양 침윤 양상, 풍부한 다형성 염증세포의 존재, CD30+ 역형성 비정형 세포들이 침윤세포의 20%를 차지하면서 큰 결절이나 판모양을 이루지 않고 흩어져 증식한 점, 비표피침범(non-epidermotropism) 등의 병리학적 소견을 통해 A형 LyP로 진단할 수 있었다.

Table 1. Histopathologic subtypes of lymphomatoid papulosis

	Atypical cells	CD30 positivity	CD8 positivity	Inflammatory infiltrates	Epidermotropism	TCRβ F1, TIA-1, Granzyme-B	Lichenoid infiltrates	Angioinvasion	Surface ulceration	Folliculotropism
Type A	Anaplastic large cells (20~50%)	+	−	++	−	−	−	−	−	−
Type B	Small cerebriform hyperchromatic cells (Lutzner cells)	−	−	+	++	−	+	−	−	−
Type C	Anaplastic large cells (50~75%)	+	−	+/−	−	−	−	−	−	−
Type D	Small/medium -sized	+	+	+	++	++	+	−	++	−
Type E	Small/medium -sized	+	+	+	−	−	−	++	++	−
Type F	Anaplastic large cells	+	−	+	−	−	−	−	−	++

B형(mycosis fungoides-like, band-like)은 전체 LyP의 10~17%를 차지한다[1]. 균상식육종과 유사하게 불규칙한 대뇌모양의(cerebriform) 과다염색핵과 희박한 세포질을 가진 소형(8~15㎛) 혹은 중형 CD30- 비정형 림프구(Lutzner cells)들이 진피-표피 경계부를 따라 띠모양으로 상부 진피에서 증식하며, 표피친화성(epidermotropism)이 현저하여 표피에 이들 비정형 림프구의 침윤이 발견된다[1,2]. 소형 비정형 림프구 이외에 성숙한 정상 림프구 및 조직구에 의한 깊은 진피, 혈관 주변 및 간질 침윤도 관찰된다[4]. A형이나 C형에 비해 유사분열상은 흔하지 않으며, 호산구 및 호중구의 침윤도 덜 하다[3]. B형은 나머지 아형들과는 달리 CD30+ 큰세포는 희박하다[1,2]. 그러나 최근에는 CD30 반응액 및 염색기술의 발달로 B형에서 CD30 음성으로 알려진 비정형 림프구들이 사실은 CD30 양성 세포라는 주장도 제기되었다[2]. MF와 흡사하므로 구진모양 MF와의 구분이 어려우나 MF와는 달리 병터들은 자연소멸 된다.

C형(diffuse large cell type, borderline type, Ki-1+ lymphoma pattern)은 22.8%를 차지하는데 핵비정형성(nuclear atypicality)을 가진 CD30+ 역형성 큰세포가 침윤세포의 50~75%를 차지하며, 이들 세포들이 진피 전반에 걸쳐 조밀한 단형성 판(monotonous sheet), 결절 혹은 군집(cluster)을 형성하나 피하지방은 미미하게 침범한다[1,7]. 궤양은 있을 수 있으나 비정형 세포에 의한 표피침범은 거의 없으며, 림프구는 병터의 가장자리에 제한된다[3]. 유사분열상은 A형보다 더 완연하다[3]. 침윤 배경에 호중구, 호산구, 림프구 등 다양한 염증세포가 희박하고, 큰세포의 단형성 침윤이 특징적이므로 ALCL와의 구분이 거의 불가능하다[2]. 다만 일반적으로 ALCL는 침윤세포의 75% 이상에서 역형성 큰세포가 관찰되고, 전 진피층에 걸쳐 침윤세포들이 거대한 결절이나 미만성 판을 형성하며 융합할 경우로 진단하며, C형에선 병터들이 자연 소멸되고 악성경과를 보이지 않아 LyP의 일종으로 간주한다[3,7]. 일부에서는 C형을 ALCL와 구분되지 않는 경계형 ALCL로 부르기도 하며, C형과는 별개로 림프종과 LyP의 구분이 모호한 경우를 묶어 경계형 CD30+ 질환(borderline CD30+ lesions, regressing atypical histiocytosis, regressing-phase anaplastic lymphoma)으로 별칭하기도 한다[7].

D형(epidermotropic CD8+ type, lichenoid & epidermotropic form)은 7.8%를 차지하며, B형처럼 표피친화성이 강하여 파제트병모양그물증(pagetoid reticulosis)와 닮았으며, 피부원발침습표피친화 CD8+ 세포독성T-세포림프종(primary cutaneous aggressive epidermotropic CD8+ cytotoxic T-cell lymphoma)와도 유사하다[1,2]. CD8+ CD30+ TCRβF1+ TIA-1+ granzyme-B+ 비정형 T-세포가 표피를 침범한다[1,2]. 태선모양 진피 침윤과 표피친화성이 특징이다[2]. D형은 CD30에 일관적으로 강양성을 나타내고, 일반적인 LyP의 임상경과를 수반하므로 세포독성표지자에 양성을 보이는 다른 표피친화 림프종과 감별이 가능하다[3]. 임상적으로 E형과 마찬가지로 급속히 진행하는 궤양구진이나 궤양결절이 흔하다.

E형(angioinvastive type)은 가장 드문 형태로(0.6%) 소형 혹은 중형 비정형 CD8+ CD30+ 림프구에 의한 혈관파괴

(angiodestruction), 혈관중심성(angiocentricity), 혈관투과(angiopermeation)가 특징이다[2]. D형과 마찬가지로 궤양을 자주 형성하며, 소수의 커다란 괴사딱지가 특징이나 천천히 소멸된다[2].

F형은 최근에 추가된 마지막 아형으로 CD30+ 비정형 세포들은 털집친화성(folliculotropism)이 강하여 털집 주변에 주로 침윤을 보인다[1,6].

면역조직화학검사에서는 각 아형에 따라 상이하게 나타나는데 CD30+ 세포가 희박한 B형을 제외하고 나머지 A, C, D, E형은 CD30 양성을 나타낸다. CD2, 3, 5, 7 등 범T-세포 표지자에 음성을 나타내는 T-세포 표지자 이상 발현 면역표현형(aberrant T-cell immunophenotype)은 다양하게 나타나는데 이 중 CD7은 가장 흔히 음성을 나타내며, CD2, 3, 5도 자주 음성을 보인다[1,3]. CD4, HLA-DR, CD25 (IL-2 receptor), transferrin 수용체에는 대부분 양성을 나타내며, 특히 소형 및 중형 림프구들은 압도적으로 CD4에 양성을 보인다[2]. CD8은 D형과 E형에서만 양성을 나타내며, 드물게 소아 환자에서 양성을 보인다[1,3]. CD56, TIA-1, perforin, granzyme-B, CXCR3 (Th1 cell marker) 등은 다양하게 반응을 나타내나 특히 D형에서 강양성을 자주 나타낸다[2]. ALK1, EMA, CCR4 (Th2 marker), t(2;5)(p23;q35), CLA (HECA452) 등은 항상 음성이다[2,3]. T-세포 수용체 유전자의 단클론 재배열은 40~60%에서만 관찰되며, 중증 환자의 말초 혈액 세포에서도 동일한 클론이 검출될 수 있다[1]. 일부 연구에서는 LyP의 침윤 세포는 다클론 CD30+ 비정형 큰세포와 소형 단클론 CD30- T-세포가 혼재한 것이라고 주장하였다[1]. MUM1 단백 발현과 관련된 IRF4/DUSP22 염색체자리옮김(6p25.3 재배열)은 PCALCL의 비교적 특이적인 소견(25%)으로 알려져 왔으나 극히 드물게 노인 LyP 환자에서 양성을 보여 LyP도 PCALCL와 더불어 동류의 피부원발 CD30+ T-세포림프증식질환이라는 근거가 된다[3].

감별질환으로는 급성수두모양태선모양잔비늘증, ALCL, 균상식육종, Hodgkin 림프종 등이 있으나 그 중 ALCL가 가장 중요하며, 특히 A형과 C형은 ALCL와의 조직학적 감별이 필요하다 (Table 2).

Table 2. Comparison of lymphomatoid papulopsis (LyP) and anaplastic large cell lymphoma (ALCL)

	LyP	ALCL
Lesions	Multiple smaller papulo-nodules	Solitary to clustered several rapidly growing ulcerative larger nodules
Natural history	Almost regress	Regressed in 〈25~40%
Recurrence	+	+ (42%)
Nodal invasion	5~10%	Sometimes
Systemic (extracutaneous) involvement	-	10~30%
Architecture	Wedge-shaped infiltrates	Nodular or diffuse infiltrates
Subcutaneous invasion	Rare	+
Cytomorphology	Large atypical T-cell	Large atypical T-cell(hallmark cell) Multinucleated horseshoe-shaped Pleomorphic, anaplastic, immunoblastic
CD30 positivity	Type A〉20%, Type C〉50%	〉75%
Large CD30+ cells array pattern	Scattered	Diffuse cohesive sheets or clusters
Polymorphous background infiltrate	Prominent	Rare
Angioinvasion, tissue necrosis	Angioinvasion in type E	+
Mitotic figures	+/- (type A, type C)	++
Epidermal hyperplasia	+	+/-
Bax (proapoptotic protein) expression	++	+/-
TIA-1, granzyme-B, TCRβF1	Rare (type D)	+/-
Clonal T-cell receptor gene rearrangement	40~60%	〉90%
CCR4	-	PCALCL-SALCL+
ALK1	-	PCALCL-SALCL+
EMA	-	PCACL-SALCL+
t(2:5)(p23:q35)	-	PCACL-SALCL+
IRF4/DUSP22 translocation (6p25.3 rearrangement)	-	PCALCL+ (25%) SALCL-
CLA (HECA-452)	-	PCALCL+ SALCL-
10-year survival rate	100%	PCALCL 50~90% SALCL 35%

*PCALCL: primary cutaneous anaplastic large cell lymphoma, SALCL: systemic anaplastic large cell lymphoma

LyP는 무수히 많은 크기가 작은 구진들로 자연 소멸이 되지만 ALCL는 군집되거나 단발성의 암갈색 침윤 종괴로 크기가 크고 (>3 cm), 빠르게 성장하며, 궤양을 자주 동반하고, 25~40% 미만에서만 호전되며 LyP에서와 같은 완전한 자연소멸은 거의 없다[2,3]. ALCL는 림프절이나 내부 장기 등 피부외침범(10~30%)으로 인한 전신증상이 때로 있으나 LyP는 거의 없다[2]. ALCL 중 PCALCL는 LyP처럼 40~50대 장년층에 많으나 전신성 ALCL은 젊은 층과 노년층 모두에 발생한다[2]. 조직소견상 LyP는 상부 진피에서부터 쐐기 모양 침윤을 보이고 CD30+ 세포는 흩어져 존재하는 반면 ALCL는 CD30+ 큰세포가 보다 견고하고 치밀한 판모양, 결절모양, 미만성 침윤을 보이며, 그 침윤 결절은 깊은 진피, 피하지방, 종괴 내 혈관 주변 및 혈관 내강에까지도 증식한다[2,7]. ALCL에서 CD30+ 비정형 큰세포는 일명 hallmark cell로서 전체 침윤 세포의 75% 이상을 차지하며, 크고 불규칙한 물집모양 과다염색핵, 말굽, 콩팥 혹은 콩모양 핵, 이분화핵 혹은 다핵, 현저한 1개 이상의 핵소체, 핵내 돌출(intranuclear protrusions), 풍부한 세포질 등을 동반하여 LyP에서의 비정형 큰세포와 차이가 없다[3,4,7]. Hallmark cell은 Reed-Sternberg 세포 이외에 역형성, 면역모세포, 다형성 다핵세포로 보이기도 한다[3]. ALCL는 LyP처럼 침윤 배경에 풍부한 염증세포의 침윤을 동반하지 않으며, 호산구, 호중구 등은 주된 침윤 위치의 가장자리에서 드물게 발견될 수 있다[2]. 혈관 침범은 E형을 제외하고 LyP에서 드문 편이나 ALCL에선 혈관침범 및 조직 괴사가 흔하다[3]. 유사분열상은 A형 및 C형 LyP에서 자주 관찰되나 ALCL에서 보다 현저하다[3]. 표피에는 세포외유출, 궤양, 가시세포증, 과다각화, 거짓상피종증식(pseudoepitheliomatous hyperplasia) 등 이차적 변화를 보일 수 있으나 LyP에 비해 표피 침범은 덜 흔하다[2]. LyP처럼 범T-세포 표지자 소실 반응이 나타나서 CD2, CD3, CD5, CD7, CD45RO, CD45RA (LCA) 등에 자주 음성을 나타낸다[2]. LyP와 동일하게 CD4는 거의 양성을 나타내지만 LyP와는 달리 TIA-1, granzyme-B 등 세포독성표피자에 자주 양성을 보인다[3]. T-세포 수용체 단클론 재배열 소견은 LyP의 40~60%에서, ALCL의 90%에서 관찰된다[1]. ALK1, EMA, CCR4 (Th2 marker), t(2;5)(p23;q35) 등은 LyP는 항상 음성을 나타내지만 전신 ALCL에서 자주 양성을 나타낸다[3]. MUM1 단백 발현과 관련된 IRF4/DUSP22 염색체자리옮김(6p25.3 재배열)과 HECA452 (CLA)는 PCALCL의 특이적 소견으로 LyP나 전신 ALCL에선 거의 음성이다[2]. 본 증례들에서는 3cm 이상의 국소적 궤양성 결절 등 임상적으로 ALCL를 의심할만한 육안소견을 보이지 않았고, 조직소견에서 진피 전반에서 역형성세포의 증식은 확인했으나 쐐기모양 침윤 양상, 다양한 염증세포의 혼합 침윤, 피하지방 침범이 미미한 점, 비정형세포의 비율이 75%를 초과하지 않은 점, ALCL에서와 같은 현저한 혈관침범, 조직 괴사, 비정형 유사분열상 등이 저명하지 않았던 점을 통해 ALCL의 가능성을 배제할 수 있었다.

감별 진단에 있어서 몇가지 문제점들이 상존한다. 첫째, 균상식육종에 의한 반이나 판 안에 LyP 의심병터가 생긴 경우 균상식육종이 큰세포변환을 보인 것인지, 균상식육종에서 LyP가 발생한 것인지의 구분이 필요하다. 큰세포변환을 보이는 균상식육종은 특히 예후가 불량하고 침습적 경과를 보여 집중적 화학요법을 필요로 한다[7]. 즉 균상식육종 이외에 LyP의 병력이 있었거나 다수의 LyP 병터가 따로 존재한다면 지속성 경과를 보이지 않을 경우 균상식육종에서 LyP가 생긴 것으로 봐야 하고 균상식육종의 큰세포변환으로 오인하지 말아야 한다[2]. 둘째, 1~3 cm 정도의 중등도 크기의 소수 병터가 존재할 경우 조직생검 후 수개월 지나서 천천히 소멸된다면 혹자는 LyP로 간주할 수도 있으나 PCALCL의 25~40%에선 부분 호전을 보이므로 경계형 질환으로 판단할 수도 있다[2]. 또한 LyP의 각 아형에 따라 B형은 구진모양 균상식육종, C형은 ALCL, D형은 피부원발침습표피친화 CD8+ 세포독성 T-세포림프종, E형은 자연살해세포/T-세포림프종과의 감별이 필요하며 조직소견만으로는 구분이 어려울 수 있으므로 임상적 경과와 진행 양상을 고려해야 한다. 셋째, 일부에선 CD30+ 피부림프증식질환 안에 경계형 CD30+ 질환을 별도로 포함하기도 하는데 이는 조직소견은 LyP에 해당되나 임상적으로 림프종의 경과를 보이거나, 반대로 조직소견은 PCALCL이지만 임상적으로는 LyP를 보이는 경우로 정의한다[7]. 문제는 아직도 이 경계형 CD30+ 질환의 개념이 불명확하기 때문에 경우에 따라 혹자는 LyP로 혹자는 PCALCL로 볼 수 있어 진단에 혼선이 가중될 수 있으므로 개념적 재정립이 필요하다[7].

LyP의 경과는 대체로 양호하여 5년 생존률이 100%, 10년 생존률이 92%에 달하며[7], 일부 연구에서는 평균 4년 관찰기간 동안의 사망률을 4~6%로 보고하였다[6]. Liu 등[7]은 LyP를 포함한 56명의 CD30+ 피부림프증식질환자를 대상으로 후향코호트조사를 한 결과, 5년 및 10년 질환특이생존률을 85%로 보고하였다. 최근의 추적연구에서는 LyP 환자 중 진단 후 10년 이내에 LyP 질환 자체로 인한 사망자가 없었다고 했다[1]. LyP 환자의 5~10%에선 소속림프절을 침범할 수 있다[3]. 그러나 전신 림프종을 동반하지 않는다면 전신 증상은 거의 없고, 피부 이외의 다른 장기 침범 소견도 없다[4]. LyP 환자의 15~20%에서는 10~20년 이내에 균상식육종, ALCL, Hodgkin 림프종, 면역모세포림프종(immunoblastic lymphoma), 자연살해세포/T-세포림프종, 림프구림프종(lymphocytic lymphoma) 등 다른 종류의 림프종으로 변환된다[2-4,7]. 기타 다발골수종, 급성골수세포백혈병, 급성림프모세포백혈병, 만성림프구백혈병, 대형과립림프구백혈병, 바닥세포암종, 편평세포암, 흑색종, 유방암 등이 동반되기도 한다[6]. 그러나 최근 LyP 환자 180명을 장기간 추적 관찰한 대규모 코호트 연구에서는 52%에서 다른 림프종이 진단되었다고 하였고[6], 31명의 LyP 환자 중 61%에서 1개 이상의 혈액림프계 악성종양이 병존한다고 하여[7] 과거에 보고되어왔던 수준보다 동발 질환의 발병률이 높은 것으로 짐작된다. Cabanillas 등[9]은 시간함수로 LyP 환자들의 경과를 보정한 결과, 진단 5년 후 다른 림프종으로의 변환 위험률이 증가하기 시작하여 15년 후 악성림프종으로 변환할 누적위험률(cumulative risk frequency)은 80%에 달한다고 보고하였다. 반면 최근 대만에서 시행한 추적연구에서는 총 34명의 LyP 환자 중 3년 관찰기간 동안 3%에서만 다른 림프종이 발병하였다고 하여 인종적 차이가 있을 가능성이 있다[8]. 동반된 림프종으로 균상식육종이

38~61.4%로 가장 많았고, ALCL가 26.3~32%, Hodgkin 림프종이 24%를 차지했다[4,6]. LyP 진단 후 다른 림프종으로 전환되는 데에 걸리는 기간은 평균 70.87개월이며, 이차 림프종 발병으로부터 사망까지는 27.6개월이 소요되었다[6]. Cabanillas 등[9]은 LyP가 생기고 5~18년 후(평균 12년) 림프종이 발병한다고 하였으며, Liu 등[7]은 LyP 진단 후 평균 148개월 후 PCALCL가 발생한다고 보고했다. 41%에선 LyP가 선행한 후 다른 림프종이 생기지만 24.6%에선 LyP와 다른 림프종이 같은 시점에 발견되며, 34%에선 다른 림프종이 선행한 후 LyP가 진단되기도 한다[1,6]. 그러나 균상식육종이 생긴 후에 LyP가 발견되는 경우가 더 많다는 보고도 있고, 1/3은 LyP가 균상식육종보다 먼저 발생하고, 1/3은 동시에, 나머지 1/3은 균상식육종이 먼저 발견된다는 보고도 있어[7] 동반 림프종의 발병시점은 일정하지 않고 다양한 것으로 보인다. LyP 환자에서 큰 궤양결절이나 판이 발견되거나, 기존 병터가 확장되고(>3 cm), 지속적이며, 말초림프절병을 동반하거나, 혈액도말검사에서 비정형세포들이 출현하는 경우, 자외선치료에 불응하는 경우, 염증세포 대비 비정형 침윤세포 비율의 증가, 비정형세포의 피하지방 침범, 범T-세포항원 소실 등 면역표현형의 변화 등은 ALCL로의 변환을 강력하게 시사한다[1,2,9]. 다른 림프종으로의 전환과 연관된 위험인자로는 성별과 조직학적 아형이 있으나 병터의 숫자, 증상의 중증도, 초기 치료반응, T-세포수용체유전자 재배열 소견, 인종, 연령, LDH 수치, Epstein-Barr 바이러스 감염여부 등은 연관이 없었다[6]. 여성에 비해 남성은 2.85배 림프종이 잘 생기며, 조직학적 아형 중 B형과 C형은 각각 2.66배, 2.83배 정도 타 아형에 비해 림프종이 잘 발생하는 반면 반면 D형과 A형은 다른 림프종이 발생하지 않는 성향이 있다[6]. 그러나 조직학적 아형과 성별은 생존률이나 장기적 예후와 관련이 없다는 반론도 존재한다[7]. 다른 림프종으로의 악성변환은 단순히 임상소견, T-세포수용체유전자 재배열 소견, DNA 흐름세포측정(flow cytometry) 등으로도 예견할 수 없다[4]. 균상식육종 단독으로 발생한 경우보다 균상식육종과 LyP가 병존하는 경우 경과가 가벼워지고, 진행이 더디며, 생존률이 상승한다는 보고도 있다[6]. LyP에서 발병한 PCALCL는 LyP 없이 생긴 PCALCL와 마찬가지로 양호한 예후를 나타낸다[8]. 본 증례들의 경우 시간이 경과한 후 어떤 림프종이 속발할지는 현재의 상태에서 전혀 파악할 수 없으므로 병터의 변화, 말초림프절병 여부 등 제반 증상에 대해 정기적 간격으로 주의 깊게 진찰하고, 이차적 림프종이 발생한 것으로 의심될 경우 적시에 말초혈액도말검사, 림프절 조직생검, 컴퓨터단층촬영술 등의 검사들을 시행해야 한다고 생각한다.

LyP의 효과적인 선택적 치료제는 아직 없다. LyP를 억제시키는 어떤 치료법도 추후에 다른 림프종이 발병할 것을 방지하지 못한다[6]. 더구나 현재까지 화학요법제를 포함하여 어떠한 치료제들도 LyP의 자연 경과를 바꾸지 못한다[2,9]. 특히 LyP 환자의 6.4%에서는 화학요법을 먼저 받기도 하는데 모든 화학요법 시행 후 재발이 관찰되었고, 초기 병터의 유의한 호전이 일관적이지 않았으며, 장기적 예후에 영향을 주지 못했다[7]. 따라서 특정 치료제 보다는 다른 림프종으로의 변환이 나타나는지 추적하는 면밀한 경과 관찰이 더 중요하다[1]. LyP에서 특별한 치료를 요하지 않는 경우도 많고 불필요한 화학요법이 환자에게 위해를 줄 수도 있으나 증상 완화 및 자연 퇴행을 촉진시키는 목적에서 치료제를 선택할 수 있다[6]. 국소 스테로이드, 국소 항생제, 국소 화학요법(mechlorethamine, nitrogen mustard, methotrexate, carmustine), 국소 imiquimod, 국소 bexarotene, 병터내 스테로이드 주사, 병터내 interferone-α2a 혹은 interferone-γ, 자외선치료(UVB, UVA-1 혹은 PUVA), 엑시머레이저, 광역동요법(photodynamic therapy), 방사선치료, 경구 methotrexate, cyclophosphamide, chlorambucil, bexarotene, acitretin, isotretinoin, tetracycline, doxycycline, dapsone, cyclosporin, 스테로이드, brentuximab vedotin(변형 항CD30 항체), acyclovir, valaciclovir 등을 시도한다[6,7]. 국소 imiquimod는 치료에 반응하지 않는 치료 무반응률이 무려 91%로 가장 효과가 떨어지며, 국소 항생제 및 경구 항생제는 76%, 경구 항바이러스제 67%, 경구 스테로이드 61%, acitretin 63%, bexarotene 64%로 효과가 극히 낮다[6]. 경구 항바이러스제는 단순포진바이러스가 LyP의 발병을 유발한다는 전제에서 투여하며, 구강 단순포진을 수반한 LyP 환자에서 병터의 숫자를 줄이고 중증도를 낮추는 효과가 있다[6]. 가벼운 정도의 병터에 대해선 중등도 혹은 고강도 국소 스테로이드가 효과적으로 병터의 빠른 소실을 유도한다[2]. 전신 치료제는 심한 가려움증, 많은 활성병터, 흉터 등을 호소할 경우 시도한다[6]. 일반적으로 광범위한 병터에 대해서는 자외선치료나 경구 methotrexate를 가장 많이 시행한다. 저용량 methotrexate (5~25mg/week)는 단일 화학요법제로는 가장 많이 시도하는 치료제이며, CD30+ 피부림프증식질환 환자의 43%에서 사용하고 있다[10,11]. Methotrexate는 비교적 효과적이고 안전한 치료법으로 후향연구에서 완전 쾌유 20~44%를 포함하여 75~90%에서 기존 병터를 유의하게 소멸시키고, 새 병터의 발생을 억제시키는 것으로 평가되고 있다[6,7,9]. 초기에 15~20 mg/week 용량으로 1주 1회 경구 혹은 근주하는데 투여 4주 이내에 치료반응이 나타난다[11]. Methotrexate 투약자의 평균 투여 기간은 총 39개월이나 일반적인 연속 투여 기간은 6개월로 투여를 중단하면 2주~6개월 이내에 30~63%에서 재발되는 성향이 있으므로 장기 유지요법을 필요로 할 수 있다[6,10]. 장기 유지요법은 10~25 mg/week 용량으로 2주 내지 4주 간격으로 투여하는 것인데 일단 관해 상태가 수개월 간 이루어지면 투여 간격을 점차 넓히면서 환자에 따라 재발을 억제시키는 최저용량에 도달하도록 하여 전신 부작용을 피하면서 장기간 조절할 수 있다[11]. Methotrexate 투여 중단 6개월 이내에 재발 혹은 악화되거나, 재발 혹은 악화를 막기 위해 5 mg/week 이하의 용량으로 줄일 수 없는 경우를 methotrexate 의존성(dependence)으로 규정할 수 있는데 전체 methotrexate 투약자 중 64%는 의존성을 보였으며, 24%는 중단이 가능했고, 12%는 효과가 없었으며, 의존성을 보일 지의 여부를 예측할 수 있는 인자는 없었다[10]. 20년간의 추적연구에 따르면 22%의 환자는 methotrexate 투약 중단 후 평균 127개월간 쾌유를 보였으며, 11%는 2~5개월 투약 후 장기간 관해 상태를 유지하여 장기 유지요법을 필요로 하지 않았다[11]. 부작용으로는 피로(47%), 간 transaminase 상승(27%), 구역(22%), 체중감소(13%), 설사 및 복

통(10%), 빈혈(11%), 백혈구감소, 혈소판감소 등이 나타났으며, 3년 이상 투여한 사람의 50%는 조기 간섬유화가 발견되었다[11]. 경구 isotretinoin은 20~30 mg/day 용량으로 3~4개월 투여하여 90%에서 현격한 호전을 나타냈는데 세포분화와 세포자멸사를 유도하는 것으로 추정되나 투여 중단 후 재발률이 66%나 되어 경과를 바꾸지는 못한다[9]. 본 증례들에선 경구 methotrexate (7.5~10 mg/week)를 시도하여 모두 현격한 호전을 나타냈으며, 재발 방지를 위해 현재까지 methotrexte를 유지하고 있으나 전신 림프종이나 다른 피부림프종으로의 진행 소견은 관찰되지 않고 있다. 이 환자들도 methotrexate 투여 중단 후에는 재발을 보일 것으로 충분히 예상되므로 투여 간격을 점진적으로 넓히면서 주당 5mg 내외의 최저용량으로 유지하다가 6개월 이후에는 휴약하고 재발 여부를 관찰할 계획이다. 하지만 LyP의 가장 중요한 치료 원칙은 특정 약제의 투여보다는 면밀한 경과 관찰이며, LyP 질환 자체가 양호한 경과를 보인다고 하더라도 환자의 일정 비율에서 다른 림프종이 수년 후에 속발하는 것은 증명된 사실이기 때문에 본 환자들에서도 지속적인 추적 관찰이 필요하다고 생각한다.

참 고 문 헌

1) Cassarino D, Auerbach A, Ko CJ, Montgomery EA, Billings SD, Fisher C, et al. Diagnostic pathology: neoplastic dermatopathology. 1st ed. Amirsys, 2012:12:66-77
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) 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
4) Ploysangam T, Breneman DL, Mutasim DF. Cutaneous pseudolymphomas. J Am Acad Dermatol 1998;38:877-905
5) Franchina M, Kadin ME, Abraham LJ. Polymorphism of the CD30 promoter microsatellite repressive element is associated with development of primary cutaneous lymphoproliferative disorders. Cancer Epidemiol Biomarkers Prev 2005;14:1322-1325
6) Wieser I, Oh CW, Talpur R, Duvic M. Lymphomatoid papulosis: Treatment response and associated lymphomas in a study of 180 patients. J Am Acad Dermatol 2016;74:59-67
7) Liu HL, Hoppe RT, Kohler S, Harvell JD, Reddy S, Kim YH. CD30+ cutaneous lymphoproliferative disorders: the Stanford experience in lymphomatoid papulosis and primary cutaneous anaplastic large cell lymphoma. J Am Acad Dermatol 2003;49:1049-1058
8) Lin JW, Shiau WJ, Lu CI, Tsai CY, Wong WR. Hui RCY. Lymphomatoid papulosis: a clinical and histopathologic review and follow-up study of 34 cases in Taiwan. Dermatol Sin 2011;29:8-12
9) Cabanillas F, Armitage J, Pugh WC, Weisenburger D, Duvic M. Lymphomatoid papulosis: a T-cell dyscrasia with a propensity to transform into malignant lymphoma. Ann Intern Med 1995;122:210-217
10) Newland KM, McCormack CJ, Twigger R, Buelens O, Hughes CF, Lade S, et al. The efficacy of methotrexate for lymphomatoid papulosis. J Am Acad Dermatol 2015;72:1088-1090
11) Vonderheid EC, Sajjadian A, Kadin ME. Methotrexate is effective therapy for lymphomatoid papulosis and other primary cutaneous CD30-positive lymphoproliferative disorders. J Am Acad Dermatol 1996;34:470-481