

딸기코종형 주사로 오인된 원발 피부 소포중심 림프종 1예

계명대학교 의과대학 피부과학교실

김원오 · 정진웅 · 김성애 · 류영욱

A Case of Primary Cutaneous Follicle Center Lymphoma (PCFCL) Misdiagnosed as Phymatous Rosacea

Won-Oh Kim, M.D., Jin-Woong Jung, M.D., Sung-Ae Kim, M.D., Young-Wook Ryoo, M.D.

Department of Dermatology, School of Medicine, Keimyung University, Daegu, Korea

PCFCL is a subtype of primary cutaneous B-cell lymphoma (PCBCL), which is defined as a neoplasm of the centrocytes and centroblasts with or without the formation of follicles. It is rare in Asians and shows considerable variability in terms of clinical presentation and histological features, which makes it difficult to diagnose. A 77-year-old man visited our clinic with a 2-month history of erythematous telangiectatic patches and plaques on the face. Under the suspicion of phymatous rosacea, he received two pulsed dye-laser treatments at a local medical center and four pulsed dye-laser treatments at our outpatient clinic, but showed no improvement. Skin biopsy and immunohistochemical findings were compatible with PCFCL. Computed tomography (CT), positron emission tomography-computed tomography (PET-CT) and bone marrow biopsy revealed no evidence of extracutaneous involvement. Skin lesions improved after four cycles of chemotherapy with cyclophosphamide, vincristine, and prednisolone. Herein, we report an educational case of PCFCL misdiagnosed as phymatous rosacea. (**Korean J Dermatol 2019;57(2):84~88**)

Key Words: Phymatous rosacea, Primary cutaneous B-cell lymphoma, Primary cutaneous follicle center lymphoma

서론

원발 피부 소포 중심 림프종(Primary cutaneous follicle center lymphoma, PCFCL)은 원발 피부 B 세포 림프종(Primary cutaneous B-cell lymphoma, PCBCL)의 아형으로 중심세포와 중심모세포로 이루어진 종양이다. 아시아 국가에서는 매우 드물며, 임상양상 및 조직학적 양상이 상당히 다양하여 진단이 어렵다. 특히 이마와 안면에 발생한 홍반성 구진 및 판의 형태로 발생하는 피부병변은 여드름, 주사 등으로 오인되는 경우가 많다. 저자들은 딸기코종형 주사로 오인하여 pulsed dye laser 치료 중 조직검사를 통해 원발 피부 소포 중심 림프종을 확진한 증례를 경험하고, 경각심을 일깨우는 교육적인 증례라 생각되어 보고한다.

증례

환자: 김○○, 남자, 77세

주소: 안면에 발생한 홍반성 혈관확장성 반과 판

현병력: 환자는 내원 2개월 전 코와 뺨, 이마주위에 홍반성 혈관확장성 반과 판이 발생하여, 개인의원에서 주사의 증으로 pulsed dye laser 치료를 2회 시행하였다. 이후 홍반 다소 호전되어 경과관찰 하던 중 증상 재발생하여 본원 피부과에 내원하였다. 딸기코종형 주사 의증 하에 pulsed dye laser 치료를 4회 추가로 시행하였으나, 병변 호전 없어 조직검사 시행하였다.

과거력 및 가족력: 고혈압 외 특이 사항 없음.

피부 및 이학적 소견: 코와 뺨, 이마 주위에 홍반성 혈관확장성 반과 판이 관찰되었다(Fig. 1).

병리 조직학적 소견: 코의 홍반성 반 부위 조직검사 시행하였고, H&E 40배에서 표피는 특이소견 보이지 않으며, 진피 하부에 비교적 경계가 잘 지어지는 결절을 형성하는 림프구의 침윤이 관찰되었다(Fig. 2A). H&E 400배에서 중심세포와 중심모세포가 혼재된 양상이 관찰되었다(Fig.

<접수: 2017. 11. 1, 수정: 2018. 5. 10, 게재허가: 2018. 5. 11.>

교신저자: 류영욱

주소: 41931 대구시 중구 달성로 56

계명대학교 동산의료원 피부과

전화: 053)250-7624, Fax: 053)250-7626

E-mail: ryoo111@dsmc.or.kr

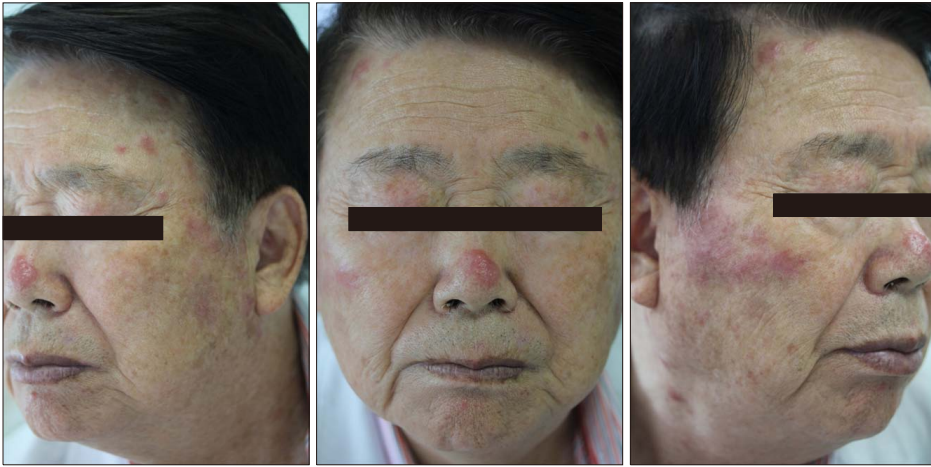


Fig. 1. Several erythematous telangiectatic patches and plaques on nose, both cheek and forehead.

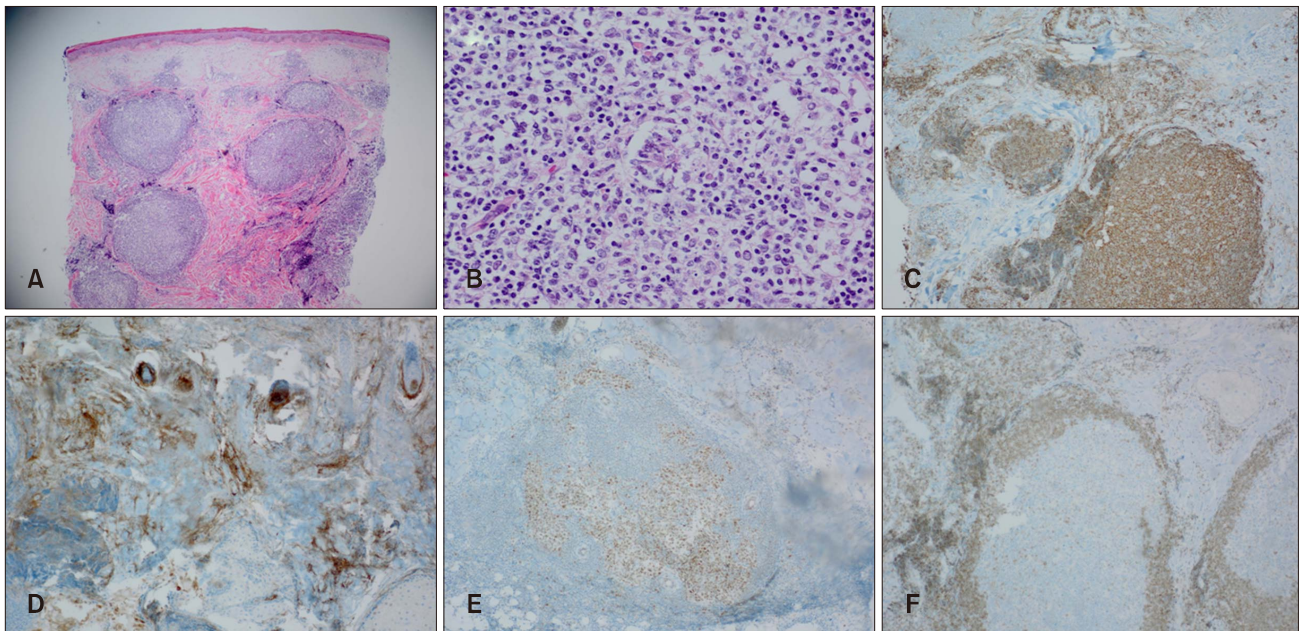


Fig. 2. (A) Histopathologic finding shows normal epidermis, nodular lymphocytic infiltration on dermis (H&E, $\times 40$). (B) Mixed centrocytes and centroblasts on dermis (H&E, $\times 400$). (C~F) Immunohistochemistry shows positive for CD20, CD10, Bcl-6, negative for Bcl-2 ($\times 100$).

2B). 면역조직화학염색에서 CD10, CD20, Bcl-6에 양성, Bcl-2에 음성소견 보였다(Fig. 2C~F).

치료 및 경과: 피부 소견과 조직검사 소견을 종합하여 피부 소포 중심 림프종으로 진단하였다. 원발 부위 확인 및 전신 침범 여부를 확인하기 위해 시행한 골수검사, CT, PET-CT에서 이상 소견 보이지 않아, 원발 피부 소포 중심 림프종으로 최종 진단받았다. 이후 본원 혈액종양내과에 입원하여 cyclophosphamide, vincristine, prednisone을 사용하며, 총 4회의 복합항암화학요법을 시행하였다. 치료 후 병변 부위 부분적 관해를 보이며, 현재까지 본원 혈액종양

내과 외래에서 주기적으로 경과관찰 중이다(Fig. 3).

고 찰

피부에 발생한 림프종은 아시아에서는 드문 질환으로, 1970년대에 전체 피부 악성 종양의 2%에 불과했으나 이후 급격한 증가를 보이며 1990년대에 20%로 증가하여, 기저 세포암에 이어 두 번째로 흔한 피부 악성 종양으로 보고되었다^{1,2}. 원발 피부 림프종은 크게 두 가지로 구분하며, 림프종을 이루는 세포에 따라 NK/T 세포 림프종과 B세포 림



Fig. 3. Improved skin lesions on nose, both cheek and forehead after 4 cycles of chemotherapy.

프종으로 분류할 수 있는데, T세포 종양과 다르게, B세포 림프증식성 질환이 피부를 침범하는 형태는 많지 않다¹¹. 피부에 발생하는 B세포 종양은 피부 원발 림프종, 또는 림프절내, 절외 림프종이나 백혈병의 피부 침범 형태로 나타난다¹¹.

원발 피부 B세포 림프종은 3가지 주요 아형으로 구분하는데, 원발 피부 소포 중심 림프종(Primary Cutaneous Follicle Center Lymphoma), 원발 피부 변연부 B세포 림프종(Primary Cutaneous Marginal Zone B cell Lymphoma), 원발 피부 미만 B대세포 림프종, 다리형(Primary Cutaneous Diffuse Large B Cell Lymphoma-Leg Type)으로 분류한다³. 원발 피부 소포중심 림프종은 원발 피부 B세포 림프종 중에서는 가장 흔한 유형이지만, 일반적이지 않은 형태학적 특징을 가진 드문 질환이다¹. 임상적으로 주로 두경부 혹은 일부는 체간에 홍반성 구진, 판 그리고 종양 형태로 발생한다¹⁰. 임상 형태가 매우 다양하게 나타날 수 있어 진단 시, 주사, 모낭염, 여드름, 곤충교상, 기저세포암, 안면 파종상 속립성 루푸스(Lupus miliaris disseminatus faciei) 등과 감별해야 한다¹⁴.

원발 피부 소포중심 림프종(PCFCL)은 여포 중심세포의 증식성 종양으로, 병리조직 소견 상, 중심세포와 중심모세포의 혼합을 보이고, 여포성 혹은 미만성의 성장유형이 관찰된다¹⁵. 진피와 진피 하층으로 풍부한 세포질과 불규칙한 핵을 가진 중간크기 또는 작은 림프구들로 구성된 비정형 림프구들의 광범위한 침윤이 특징적이다^{1,15}. 작거나 초기 병변에서는 여포성 성장유형이 관찰되는데, 중심세포들과 함께 비교적 적은 수의 중심모세포 및 많은 반응성 T 세포가 혼합되어 있다¹⁷. 미만성 성장유형으로 진행됨에 따라 종양성 B세포의 수와 크기가 증가하는 반면, 반응성 T 세포의 수는 꾸준히 감소한다. 흔히 거대한 다엽성의 여포 중심세포들로 구성되어 있으며, 드물게 전형적인 중심모세포와 면역모세포(Immunoblast)들로 이루어져 있다¹⁸. 면역조직화학검사 소견으로, Bcl-2를 발현하는 경우는 드물며,

진피에 치밀한 B세포 침착으로 인해 CD20에 대한 발현이 두드러지며, 여포에서 여포사이 공간으로 여포세포가 활발히 이동하여 CD10과 Bcl-6 양성 소견을 보이기도 한다^{7,8}.

피부의 정상 lymphoid follicle과 원발 피부 소포중심 림프종의 follicular pattern은 조직학적 구조에 차이가 있다. 항원 자극 시, 정상 림프절의 primary follicle은 B 림프구로 둘러싸인 Germinal center로 구성된 secondary follicle로 진행된다¹⁷. Germinal center에서 B 림프구는 면역모세포가 되어 면역글로불린을 분비하는 형질 세포로 성숙하는 딸 세포들을 생성한다¹⁷. 이러한 현상은 림프절에서 가장 흔하게 발생하지만 피부에 국소적으로 침투된 항원에 의해 진피에서도 나타난다¹⁷. 일부 곤충 교상 및 피부 반응성 B 세포 증식증에서는 lymphoid follicle이 유두 진피 또는 표피의 구조적 변형없이 진피내 혈관 주위에 침윤되어 Grenz 구역을 생성한다¹⁷. 반면, 원발 피부 소포중심 림프종의 follicular pattern은 전형적으로 간질 침윤 형태를 보이며, 망상 진피 내의 교원질 및 털세움근의 평활근 세포와 같은 중간엽 세포 구조를 변형시킨다¹⁷. 악성 B 세포 결절은 부속기 상피를 대체하는 경향이 있으며, 이로 인해 구조적 왜곡이 유발되고 그 과정에서 허혈성 파괴가 일어나기도 한다¹⁷.

치료 시 재발률은 높지만, 완전 관해에 도달하는 경우가 많으며, 국소제제 도포, 방사선치료, 수술, 항암화학요법 등의 치료를 통해, 5년 생존율이 95% 이상으로 예후가 좋다^{1,3}. 전신 침범은 매우 드물지만, 약 5~10%에서 발생할 수 있다¹⁶. 또한 c-MYC Translocation, CDKN2A (9p21) 결손 등의 유전자 이상을 동반한 매우 공격적인 형태도 보고되어 있다⁹.

원발 피부 소포중심 림프종 진단의 첫 단계는 홍반성 혹은 자색을 띤 구진 혹은 결절성 병변이 가장 두드러진 곳에서 진피와 진피하부를 포함하여 조직생검을 하는 것이다. 또한, National Comprehensive Cancer Network에서는 온혈구검사, LDH, $\beta 2$ -microglobulin, 혈청 전기영동 검사

Table 1. Case reports of primary cutaneous follicle-center lymphoma in Korean literatures

Authors	Sex/age	Skin lesions	Site	Extracutaneous involvement	Laboratory findings
Kim KH et al., 1994 ¹⁹	M/12	Violaceous, smooth surfaced plaque	Left arm	×	Normal
Lee HK et al., 1995 ²⁰	F/7	Dark red colored tumor Erythematous macules	Left elbow Face, both extremities	×	Normal
Lee MW et al., 2003 ⁵	Mean age 69 & M : F ratio=1 : 1	Serpentine plaque Erythematous plaque	Trunk Trunk	×	LDH ↑ Normal
Choi SI et al., 2011 ¹	M/79	Erythematous irregular surfaced tumor	Scalp	×	LDH ↑
Present case	M/77	Erythematous telangiectatic patches and plaques	Face	×	Normal

등을 포함한 전체적인 혈액검사를 시행하도록 권유하고 있다^{4,6}. Rituximab, 전신 스테로이드 등의 면역조절제를 사용하는 경우 B형 간염, C형 간염, *Borrelia burgdorferi* 혈청 검사 등을 시행해야 한다. 또한, PET-CT, CT 등의 영상학적 검사와 골수검사 등을 통해 타 장기의 병변 유무 확인이 진단에 필요하다¹⁶.

원발 피부 소포중심 림프종의 임상양상으로 얼굴에 홍반, 혈관확장성 구진, 판, 결절 형태를 보이는 경우, 염증성 피부질환과 오인될 수 있다. 이 경우, 항생제 혹은 레이저 치료에 반응이 없고, 조직검사를 시행하기 전까지는 진단이 늦어지는 경우가 많다. 실제로 Aviv Barzilai 등¹¹은 코와 뺨, 눈 주위에 작은 홍반성 구진 양상의 피부병변을 보며, 육아종성 주사, 딸기코종형 주사로 오인하여 치료한 B-림프구증식성 종양 환자 12명을 보고하였다. 12명 중 3명은 기존에 홍반혈관확장성 주사를 가지고 있었고, 1명은 딸기코종을 가지고 있어 B-림프구증식성 종양 진단에 더욱 어려움을 보였다. Christopher W. M. Soon 등¹²은 여드름양 피부병변을 보인 환자에서 여드름의 전형적인 치료에 반응하지 않아, 뒤늦게 조직검사 후 피부 원발 소포중심 림프종을 진단받은 1례를 보고하였다. 국내 문헌에 보고된 원발 피부 소포중심 림프종은 총 5례이며(Table 1), 이 중 주사로 오인하여 항생제 치료를 하였으나, 반응이 없어 조직검사를 통해, 전구 B세포 림프모구성 림프종으로 진단받은 사례가 보고된 바 있다¹³.

본 증례에서는 환자가 코와 뺨, 이마주위에 홍반성의, 혈관이 확장된 반과 판이 발생하여 내원하였고, 딸기코종형 주사로 의심하여 pulsed dye laser 치료를 총 6회 시행하였고, 피부병변이 호전되지 않았다. 이를 통해 다른 염증성 피부질환 및 피부에 발생한 림프종으로 의심하여 조직검사 시행하였고, 원발 피부 소포중심 림프종으로 최종 진단받았다.

안면의 홍반성 구진, 반 및 판이 관찰될 경우, 감별해야 할 질환들은 매우 광범위하며, 대부분 주사나 여드름 등의 다른 염증성 피부질환을 초기 진단으로 생각하여 치료하

는 경우가 흔히 보고되어 있다^{10,13}. 하지만 피부에 발생한 피부 소포중심 림프종은 염증성 피부질환과 형태학적으로 유사한 임상양상을 보일 수 있으므로, 가능성이 낮으나 반드시 감별해야 할 질환이다^{9,11,12}. 저자들은 주사로 오인하여 원발 피부 소포 중심 림프종 진단이 늦어진 증례를 경험하였다. 따라서 주사, 여드름, 모낭염 등과 유사한 피부 증상을 보이는 경우, 반드시 원발 피부 림프종을 염두에 두어, 치료에 반응이 없는 경우, 조직검사를 통해 타 질환을 감별해야 함을 시사하는 교육적인 증례라 생각되어 문헌고찰과 함께 보고한다.

ORCID

Won-Oh Kim, <https://orcid.org/0000-0001-6826-6444>

Jin-Woong Jung, <https://orcid.org/0000-0001-7592-3035>

Sung-Ae Kim, <https://orcid.org/0000-0002-6040-6630>

Young-Wook Ryoo, <https://orcid.org/0000-0002-2477-6263>

REFERENCES

- Choi SI, Shin JW, Kim HD, Park YL, Lee SY, Whang KU. Primary cutaneous follicular B cell lymphoma that arose on the scalp. *Korean J Dermatol* 2011;49:506-510
- Moon SE, Cho KH, Hwang JH, Kim JA, Youn JI. A statistical study of cutaneous malignant tumors. *Korean J Dermatol* 1998;36:7-15
- Andrea Luisa Suarez, Christiane Querfeld, Steven Horwitz, Melissa Pulitzer, Alison Moskowitz, Patricia L. Myskowski. Primary cutaneous B-cell lymphomas part II. Therapy and future directions. *J Am Acad Dermatol* 2013;69:343:1-13
- Mirza I, Macpherson N, Paproski S, Gascoyne RD, Yang B, Finn WG, et al. Primary cutaneous follicular lymphoma: an assessment of clinical, histopathologic, immunophenotypic, and molecular features. *J Clin Oncol* 2002;20:647-655

5. Lee MW, Koh JK, Kwon KS, Kim NI, Kim SW, Kim SN, et al. Clinical and histopathological study of cutaneous lymphomas in Korea. *Korean J Dermatol* 2003;41:48-57
6. Zelenetz AD. Guidelines for NHL: updates to the management of diffuse large B-cell lymphoma and new guidelines for primary cutaneous CD301 T-cell lymphoproliferative disorders and T-cell large granular lymphocytic leukemia. *J Natl Compr Canc Netw* 2014;12:797-800
7. Wada DA, Agarwal N, Florell SR, Lim MS. Recurrent squamous cell carcinoma and follicular lymphoma arising in the scalp after treatment for lymphoma. *Pathology* 2008; 40:316-320
8. Cerroni L, Kerl H. Primary cutaneous follicular lymphoma. *Arch Dermatol* 2001;137:489-490
9. Tsang HC, Mathew S, Magro CM. An aggressive primary cutaneous follicle center lymphoma with c-MYC translocation and CDKN2A (9p21) deletion. *Am J Dermatopathol* 2017;39:44-49
10. Cesare Massone. Miliary and agminated-type primary cutaneous follicle center lymphoma. *J Am Acad Dermatol* 2011; 65:749-755
11. Aviv Barzilai, Hana Feuerman, Pietro Quaglino, Michael David, Meora Feinmesser, Marisa Halpern, et al. Cutaneous B-Cell neoplasms mimicking granulomatous rosacea or rhinophyma. *Arch Dermatol* 2012;7:824-831
12. Christopher WM Soon, Laura B Pincus, Weiyun Z Ai, Timothy H McCalmont. Acneiform presentation of primary cutaneous follicle center lymphoma. *J Am Acad Dermatol* 2011;65:887-889
13. Han EC, Kim DY, Chung JY, Chung HJ, Chung KY. A case of precursor B-cell lymphoblastic lymphoma misdiagnosed as rosacea. *Korean J Dermatol* 2008;46:264-267
14. Ahearn IM, Hu SW, Meehan SA, Latkowski JA. Primary cutaneous follicle-center lymphoma. *Dermatol Online J* 2014;20
15. Gulia A, Saggini A, Wiesner T, Fink-Puches R, Argenyi Z, Ferrara G, et al. Clinicopathologic features of early lesions of primary cutaneous follicle center lymphoma, diffuse type: implications for early diagnosis and treatment. *J Am Acad Dermatol* 2011;65:991-1000
16. Senff NJ, Noordijk EM, Kim YH, Bagot M, Berti E, Cerroni L, et al. European organization for research and treatment of cancer and international society for cutaneous lymphoma consensus recommendations for the management of cutaneous B-cell lymphomas. *Blood* 2008;112:1600-1609
17. David EE, Rosalie E, Misha R, George FM, Adam IR, Xiaowei X. *Lever's histopathology of the skin*. 11th ed. Philadelphia: Wolters Kluwer 2015:1116-1157
18. Willemze R, Jaffe ES, Burg G, et al. WHO-EORTC classification for cutaneous lymphomas. *Blood* 2005;105:3768-3785
19. Kim KH, Nam JT, Joh GY, Lee YH, Hong SH, Kim CW, et al. Primary cutaneous B cell lymphoma. *Ann Dermatol* 1994;6:249-255
20. Lee HK, Cho YW, Song KY, Yoo BH, Ro BI. Primary cutaneous B cell lymphoma. *Ann Dermatol* 1995;7:58-61