

비열대성 스프루(Celiac disease)와 감별이 어려웠던 장병증-형태 장관 T-세포 악성 림프종 1예

연세대학교 의과대학 내과학교실, 병리학교실*, Division of Gastroenterology, Mayo Clinic[†]

이재성 · 박효진 · 정연수 · 이정일 · 이상인 · 박찬일* · Joseph A. Murray[†]

=Abstract=

A case of enteropathy-type intestinal T-cell lymphoma, confused with celiac disease

Jae Sung Lee, M.D., Hyo Jin Park, M.D., Yon Soo Jeong, M.D., Jeong Il Lee, M.D.,
Sang In Lee, M.D., Chan Il Park, M.D.* and Joseph A. Murray, M.D.[†]

Departments of Internal Medicine and Pathology*, Yonsei University College of Medicine,
Seoul, Korea; Division of Gastroenterology, Mayo Clinic, Rochester, USA[†]

Primary gastrointestinal lymphomas are commonly B-cell type, in contrast to the rare T-cell type, which has been noted as a complication of celiac disease that has not been reported in Korea so far. Primary T-cell lymphoma is commonly associated with enteropathy, and we report a case of small bowel T-cell lymphoma associated with enteropathy, with minimal mucosal lesion such as flattening of folds, which was difficult to differentiate with celiac disease clinically and pathologically. (Korean J Med 66:538-542, 2004)

Key Words : Small bowel, T-cell lymphoma, Celiac disease

서 론

림프절 이외에서 발생하는 악성 림프종이 가장 흔히 침범하는 곳은 위장관으로 전체 비호지킨 림프종의 4~12%를 차지하며 위장관에서 생기는 모든 종양의 1~4% 정도를 차지하고 있다. 이러한 원발성 위장관 악성 림프종은 주로 B-세포성이며 T-세포 악성 림프종의 빈도는 더욱 낮다²⁾. 국내에서는 비교적 드문 여러 흡수장애질환과 악성 림프종과의 연관성은 오래 전부터 제기되어 왔으며¹³⁾, 특히 국내에서는 보고된 바 없는 비열대성 스프루(celiac disease)와 같은 질환의 합병증으로 T-세포 악성 림프종이 생기는 것은 잘 알려져 있다. 또한 원

발성 위장관 T-세포 악성 림프종이 이러한 장병증과 연관이 없이 발생하는 경우는 매우 드문 것으로 알려져 있다¹⁾. 이런 배경으로 악성 림프종에 대한 이전의 REAL 분류나 최근에 제창되고 있는 WHO 분류에서는 비교적 독립적인 임상-병리학적 질환군으로 '장병증과 연관된 장관 T-세포 악성 림프종(Enteropathy associated intestinal T-cell lymphoma)'이나 '장병증 형태 장관 T-세포 악성 림프종(Enteropathy-type intestinal T-cell lymphoma)'이란 분류를 사용하고 있다^{4, 6-8)}.

저자들은 최근 장병증으로 내원한 환자에서 임상적, 병리학적으로 비열대성 스프루와 감별이 힘들었던 소장

• 접수 : 2003년 10월 13일

• 통과 : 2003년 11월 20일

• 교신저자 : 박효진, 서울시 강남구 도곡동 146-92, 영동세브란스 병원 내과(135-270)

E-mail : HJPARK21@yumc.yonsei.ac.kr

의 T-세포 악성 림프종을 경험하였기에 이를 보고하는 바이다.

증 례

61세 여자 환자가 내원 4개월 전부터 하루 수 차례의 수양성 설사와 4개월 동안 14 kg의 체중 감소를 주소로 내원하였다. 환자는 과거력 및 가족력에서 특이사항 없었으며, 내원 당시 문진상 열감이나 오한, 복통 등은 없었으며, 전신 진찰 소견에서도 창백한 결막 이외에 특이소견은 없었다. 말초 혈액 검사상 백혈구 $6,150/\text{mm}^3$ (중성구 83.8%, 림프구 10.1%, 단핵구 4.2%, 호산구 1.6%), 혈색소 9.9 g/dL (MCV 84.0 fl, MCH 28.9 pg/cell, MCHC 34.4 g/dL), 혈소판 $159,000/\text{mm}^3$ 였으며, 혈청 철은 38 g/dL, TIBC 42 g/dL, ferritin $396.4 \mu\text{g/L}$ 로 만성 질환시 동반되는 빈혈의 양상이었으며, 적혈구 침강속도(Wintrobe index)는 6 mm/hr였고, 말초 혈액 도말 검사는 빈혈 소견 외에 다른 특이소견은 없었다. 혈청 생화학 검사상 총단백 4.7 g/dL, 알부민 1.2 g/dL으로 저 알부민 혈증을 보이고 있었으며, LDH 889 U/dL (참고치:225~455 U/dL)로 증가되어 있었다. 혈청 종양 인자 검사상 CA125가 357.3 U/mL (참고치:0~35 U/mL)로 증가되었다. 혈청 단백 전기영동 검사상 혈청 알부민과 글로불린 모두 감소되어 있었다. 소변 검사에서 단백뇨는 없었다. 단순 흉부 방사선 촬영에서는 특이소견 보이지 않았고, 복부 전산화 단

층 촬영상 장간막 지방 침윤(omental fat infiltration)과 함께 복수가 관찰되었으며, 장간막 이외에 간의 형태학적 이상이나 간내 병변은 발견되지 않았다. 대변 지방 검사상 양성 소견이었으며, 복수천자 시행결과 백혈구 $220/\text{mm}^3$ (중성구 2%, 림프구 36%, 단핵구 62%), pH 8.0, LDH 236 U/dL, 총단백 1.6 g/dL, 알부민 0.8 g/dL (혈청 알부민 1.8 g/dL), Serum-ascites albumin gradient=1.0, ADA 16.9 U/L였고, 미생물 검사 및 세포 검사에서 이상소견은 없었다.

임상적, 검사실 및 방사선학적인 소견으로 위장관 결핵이나 단백소실 창자병증과 같은 장병증을 우선 고려해야 되었기 때문에 시행한 상부 및 하부 위장관 내시경상 육안적으로는 뚜렷한 점막 병변을 찾을 수 없었고, 십이지장의 제2부 역시 점막 주름 평평화로 인한 경도의 점막 부종이 의심되는 것 이외에 특이한 이상소견은 보이지 않았으나(그림 1, 2), 현미경적 장염을 배제하기 위하여 위, 십이지장 및 전 대장에 걸친 조직 검사를 시행하였다. 또한 결핵성 복막염이나 암종증과 같은 다른 복강내 질환을 배제할 수가 없었기 때문에 개복 복막 생검술을 시행하였다. 개복시 복강내에 비정상적으로 커진 림프절들은 관찰되지 않았으며 소장 역시 육안적으로 정상이었다. 병리학적 검사 결과, 위, 대장 및 복막의 조직 검사는 비특이적인 염증만을 보였으나, 십이지장에서는 용모의 위축과 함께 점막 고유판에 림프구의 침윤이 심하게 관찰

되어 비열대성 스프루의 가능성이 제시되었다(그림 3). 이후 환자는 추가적으로 소장 조영술을 시행하였고 역시 궤양이나 결절 등은 관찰되지 않았고, 전체적인 소장 점막의 부종과 함께 다소 두꺼워진 점막 주름만이 관찰되었다.

비열대성 스프루의 감별을 위하여 시행한 혈청 IgA endomysial Ab 및 IgA, IgG gliadin Ab는 음성이었다. 하지만 임상적으로 단백소실창자병증과 같은 장병증의 양상을 보이면서 상하부위장관 내시경과 소장 조영술상 뚜렷한 종양성 병변이 없었기 때문에 글루텐 식이 제한 및 부신피질호르몬 등으로 보존적 치료를 시작하였다. 그러나 이후로도 환자는 복수로 인한 복부 팽만이 지속되는 등 임상 증상의 호전 없이 전신 상태가 빠르게 악화되는 소견을 보여 악성 림프종 등 악성 종양의 가능성을 배제하기 위하여 조직 검사 결과에 대한 재고찰 및 상의 후에 면역조직화학 염색을 추가 시행하였고, T-림프구 표지자인 CD3에 양성, B-림프구 표지자인 CD20에 음성으로 침윤된 림프구가 대개 T세포임을 알 수 있었고, 특히 표층 상피의 침윤이 심한 점으로 미루어 T-세포 악성 림프종으로 최종 진단하였다(그림 4). 환자는 T-세포 악성 림프종에 대한 치료를 계획하던 중 급격히 진행된 패혈증 및 패혈성 쇼크로 사망하였다.

고 찰

비열대성 스프루 환자들에게서 악성 종양의 발생률 증가는 오랫동안 보고 되어 왔다. 전체 위장관 내에서의 선암 발생률 증가는 물론, 드문 것으로 알려진 소장의 선암 발생 빈도도 현저히 증가하는 것으로 알려져 있다. 무엇보다 비열대성 스프루 환자들에서 유의할 만한 위장관 악성 림프종의 발생은 일반적으로 위장관 내에서 흔히 생기는 것으로 알려진 B세포 악성 림프종과는 달리 T세포 악성 림프종이 대부분인 것으로 알려져 있다. T세포 악성 림프종을 이전에는 '악성 조직구 증식증'이라는 용어로 표현하였는데, 이는 글루텐에 대한 민감도가 장관 점막에서의 활성화된 T세포의 수를 증가시키고 어느 시점에서 T세포 악성 림프종이 발생된다는 것을 가정한 표현이라 하겠다¹⁰⁾. 비열대성 스프루가 있는 환자에서 림프종 발생의 위험도는 다소의 논쟁이 있지만 비열대성 스프루가 없는 환자에 비해 40~100배 정도로 높은 것으로 추정된다^{11, 13)}.

악성 림프종은 만성적인 염증상태의 합병증으로서 발생하는 것으로 생각하고 있으며, 그 중 T세포 표현형은 비열대성 스프루와 연관되어 나타나는 것으로 이미 기술한 바 있다. 그러므로 원발성 악성 림프종은 결장 및 직장의 염증성 장질환의 중요한 합병증으로서 발생한다고 생각할 수 있겠다¹⁴⁾. 대부분의 장병증 연관 T세포 악성

림프종에서 발현하는 세포 표지자는 CD3, CD7에 양성, CD4, CD8에 음성인 것으로 보고 되고 있지만 CD8에 양성인 예도 상당수 보고 되고 있다¹⁴⁾.

원발성 소장 악성 림프종 및 위장관 T세포 악성 림프종의 중요한 임상양상으로는 체중감소, 복통, 설사 등이 있으며, 소장 폐색이나 천공, B증상을 나타낼 수도 있다^{3, 4)}. 증상의 발현 기간은 짧게는 1주일부터 길게는 5년 정도 까지 다양하다. 원발성 소장 악성 림프종의 소장내에서의 발생빈도를 살펴보면 회장이 가장 빈번하고 십이지장이 가장 드물게 발생하며 진단시 크기가 70%에서 5 cm 이상이나 위장관 T세포 악성 림프종은 공장에서의 발생이 가장 흔하며 병변은 주로 장간막 림프절, 간, 비장 또는 골수로 파종성 전이되어 발견되거나 소장의 여러 분절에서 발견되며 결절(nodule), 반(plaque) 또는 협착의 형태로 관찰될 수 있으나, 큰 종괴의 형태로 나타나는 경우는 드문 것으로 되어 있다^{3, 4)}. 본 증례에서도 4개월 전부터 체중감소와 설사증상을 보였지만, 발생 위치는 드문 것으로 알려진 십이지장이었으며 명확한 종괴를 관찰할 수는 없었다.

Halphen 등¹²⁾은 위장관 림프종의 내시경적 소견을 점막주름 비후형(mucosal fold thickening), 결절형(nodular pattern), 침윤형(infiltrative pattern), 궤양형(ulcerative pattern), 혼합형(mixed pattern)으로 분류하였는데 본 증례의 경우에는 소장 조영술에서 공장 점막 주름의 비후는 있었지만 내시경적으로 병변은 확인되지 않았다.

일단 T세포 악성 림프종을 진단하게 되면, 모든 환자에게 있어 항암 화학요법의 시행을 고려하여야 하며, 중등도 이상의 병기를 보이는 악성 림프종에서 활성도가 높은 약물들의 병용투여를 고려하여야 한다. CHOP (cyclophosphamide, doxorubicin, vincristine, prednisone)을 포함한 다양한 약제가 사용되어 왔지만, 이 질환의 불량한 예후를 향상시키기 위한 다양한 항암제 병용요법에 대한 연구가 아직 더 필요한 상태이다⁴⁾.

불량한 예후는 부분적으로는 조기 진단의 어려움과 진단시의 불량한 전신상태에 기인하며, 치료와 연관된 합병증으로서 위장관 출혈과 천공 그리고 동반되는 흡수장애와 영양불량으로 인한 항암 화학요법에 대한 순응도 저하 등이 예후의 악화 요인으로 작용한다⁴⁾. 그러므로 비경구 또는 경구적 방법을 통한 충분한 영양 공급을 항상 고려하여야 한다. 본 증례에서도 비열대성 스프루와 혼동됨으로 인한 늦은 진단과 진단시 동반된 장기간의 영양불

량과 면역력 저하로 패혈증이 병발되면서 치료 시기를 놓쳤다고 할 수 있겠다.

결론적으로 비록 위장관 T-세포 악성 림프종은 상당히 드문 질환이며 또한 외국에서 이와 많이 연관되어 있는 비열대성 스프루와 같은 장관병들이 국내에는 상당히 드물 것으로 생각되지만, 비특이적이고 빠른 임상 경과를 취하는 장관병증을 보이는 환자가 있다면 비록 상하부 내시경상 특이한 점막 소견이 없더라도 십이지장 제2부를 포함한 위장관 각 부위의 점막 생검은 감별 진단을 위하여 꼭 필요하며 경우에 따라서는 보다 적극적으로 개복 소장 생검술 등도 고려해야 할 것으로 생각된다.

요 약

저자들은 최근 장병증으로 내원한 환자에서 임상적, 병리학적으로 비열대성 스프루와 감별이 힘들었던 소장의 T-세포 악성 림프종을 경험하였기에 이를 보고하는 바이다. 위장관 T-세포 림프종은 상당히 드물지만, 예후가 극히 불량하므로 비특이적이고 빠른 임상 경과를 취하는 장관병증을 보이는 환자가 있다면 비록 상하부 내시경상 특이한 점막 소견이 없더라도 십이지장 제2부를 포함한 위장관 각 부위의 점막 생검은 감별 진단을 위하여 꼭 필요하며 경우에 따라서는 보다 적극적으로 개복 소장 생검술 등도 고려해야 할 것으로 생각된다.

REFERENCES

- 1) 장은정, 김주성, 김철우, 김찬규, 김지원, 강남용, 정현채, 송인성. 원발성 장림프종의 세포형에 따른 임상양상 및 예후 인자. 대한소화기학회지 40:32-40, 2002
- 2) 이진혁, 변정식, 신경한, 박민정, 차성덕, 정준오, 김정아, 김주성, 정현채, 송인성, 김정룡, 김철우. 대장에 생긴 혈관중심성 T세포 림프종 2예. 대한소화기학회지 33:292-297, 1999
- 3) 정현, 임효영, 유기동, 조세현, 박수현, 최명규, 한준열, 정규원, 선희식. 장중첩증을 초발증세로 한 회장의 원발성 림프종 1예. 대한소화기내시경학회지 14:100-104, 1994
- 4) Gale J, Simmonds PD, Mead GM, Sweetenham JW, Wright DH. Enteropathy-type intestinal T-cell lymphoma: clinical features and treatment of 31 patients in a single center. J Clin Oncol 18:795-803, 2000
- 5) Rostami K, Kerckhaert J, Tiemessen R, von Blomberg BM, Meijer JW, Mulder CJ. Sensitivity of antiendomysium and antigliadin antibodies in untreated celiac disease: disappointing in clinical practice. Am J Gastroenterol 94:888-894, 1999
- 6) Pileri SA, Milani M, Fraternali-Orcioni G, Sabattini E.

- From the R.E.A.L. classification to the upcoming WHO scheme: a step toward universal categorization of lymphoma entities? Ann Oncol 9:607-612, 1998*
- 7) International Lymphoma Study Group. *A clinical evaluation of the International Lymphoma Study Group classification of non-Hodgkin's lymphoma. Blood 89:3909-3918, 1997*
 - 8) Lopez-Guillermo A, Cid J, Salar A, Lopez A, Montalban C, Castrillo JM, Gonzalez M, Ribera JM, Brunet S, Garcia-Conde J, Fernandez de Sevilla A, Bosch F, Montserrat E. *Peripheral T-cell lymphomas: initial features, natural history, and prognostic factors in a series of 174 patients diagnosed according to the REAL classification. Ann Oncol 9:849-855, 1998*
 - 9) Isaacson PG. *The pathology and biology of non-Hodgkin's lymphoma. In: Peckman M, Pinedo HB, Veronisi U, eds. Oxford textbook of oncology. p. 1768-1788, Oxford, Oxford University Press, 1995*
 - 10) Isaacson PG, O'Connor NT, Spencer J, Bevan DH, Connolly CE, Kirkham N, Pollock DJ, Wainscoat JS, Stein H, Mason DY. *Malignant histiocytosis of the intestine: a T-cell lymphoma. Lancet 2:688-691, 1985*
 - 11) Leonard JN, Tucker WF, Fry JS, Coulter CA, Boylston AW, McMinn RM, Haffenden GP, Swain AF, Fry L. *Increased incidence of malignancy in dermatitis herpetiformis. Br Med J 286:16-18, 1983*
 - 12) Halphen M, Najjar T, Jaafoura H, Cammoun M, Tufrali G. *Diagnostic value of upper intestinal fiber endoscopy in primary small intestinal lymphoma. Cancer 58:2140-2145, 1986*
 - 13) Epstein A, Graeme-Cook FM. *Case records of the Massachusetts General Hospital, case 15-1996: a 79-year-old woman with anorexia, weight loss, and diarrhea after treatment for celiac disease. N Engl J Med 334:1316-1322, 1996*
 - 14) Kitamura Y, Ohta T, Terada T. *Primary T-cell non-Hodgkin's malignant lymphoma of the appendix. Pathol Int 50:313-317, 2000*