

CASE REPORT

Tumor Necrosis Factor 길항제 치료 실패 후 Methotrexate로 관해 유도과 유지 치료가 가능했던 크론병 1예

최정란¹, 윤각원¹, 박유미^{1,2}, 김지현¹, 윤영훈¹, 박효진¹, 박재준¹

연세대학교 의과대학 강남세브란스병원 내과학교실¹, 연세대학교 대학원 의학과²

A Case of Crohn's Disease Showing Favorable Response to Induction and Maintenance Therapy with Methotrexate after Failure of Anti-tumor Necrosis Factor Therapy

Jungran Choi¹, Gak Won Yun¹, Yoo Mi Park^{1,2}, Jie-Hyun Kim¹, Young Hoon Youn¹, Hyojin Park¹, and Jae Jun Park¹

Department of Internal Medicine, Gangnam Severance Hospital, Yonsei University College of Medicine¹, Department of Medicine, Yonsei University Graduate School², Seoul, Korea

Thanks to the introduction of immunomodulators and biologics, therapeutic approaches in Crohn's disease have changed significantly during the past decade. Although new biologic therapy has dramatically improved the treatment of Crohn's disease, a substantial number of patients are refractory to these therapies or lose their initial response. Methotrexate (MTX) is a structural analogue of folic acid that can competitively inhibit the binding of dihydrofolic acid to the enzyme dihydrofolate reductase and has been widely used as immunomodulator in rheumatology area for patients with rheumatoid arthritis and psoriasis. Although MTX has also been shown to be an effective agent for remission induction and maintenance of remission in Crohn's disease, the use of MTX in Crohn's disease has not yet been reported in Korea. Herein, we report a case of Crohn's disease patient who was successfully treated with MTX after treatment failure with thiopurine and anti-tumor necrosis factor. (**Korean J Gastroenterol 2015;66:231-236**)

Key Words: Methotrexate; Maintenance; Crohn disease; Remission induction

서 론

크론병은 소화관 및 일부 결체조직에 염증을 나타내는 원인 불명의 만성 난치성 염증성 장질환이다. 과거에 크론병은 서양에 비해 국내에서는 매우 드문 질환으로 알려져 있었지만 근래에는 국내에서도 그 환자수가 꾸준히 증가하고 있다.¹ 크론병은 다양한 임상 양상을 보이고 장기간에 걸쳐 여러 합병증과 재발이 쉽게 발생하는 만성적인 질병의 경과를 보여 초기의 관해 유도 후 적절한 관해 유지 치료가 필요하다. Methotrexate (MTX)는 엽산 유도체로서 전통적으로 류마티

스 영역에서 류마티스 관절염과 건선 등의 질환의 치료를 위해 널리 사용된 약제이다. 여러 연구에 의하여 MTX가 크론병에서도 관해 유도과 유지 치료에 효과가 있음이 알려져 있으나² 상대적으로 thiopurine에 비해서 적게 사용되어 왔으며 근래에 생물학적 제제가 크론병에 도입되어 사용되면서 MTX는 크론병에서 더욱 사용빈도가 적어졌다.

중등도 또는 중증 크론병의 치료에서 상당수의 환자들이 thiopurine과 tumor necrosis factor (TNF) 길항제 같은 약제에 치료반응을 보이지만 일부 환자들은 초기부터 불응하거나 이 약제들의 유지 치료 중에 임상적으로 재발하게 된다.

Received May 11, 2015. Revised May 24, 2015. Accepted May 28, 2015.

© This is an open access article distributed under the terms of the Creative Commons Attribution Non-Commercial License (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc/4.0>) which permits unrestricted non-commercial use, distribution, and reproduction in any medium, provided the original work is properly cited. Copyright © 2015. Korean Society of Gastroenterology.

교신저자: 박재준, 06273, 서울시 강남구 언주로 211, 강남세브란스병원 소화기내과

Correspondence to: Jae Jun Park, Division of Gastroenterology, Department of Internal Medicine, Gangnam Severance Hospital, Yonsei University College of Medicine, 211 Eonju-ro, Gangnam-gu, Seoul 06273, Korea. Tel: +82-2-2019-4371, Fax: +82-2-3463-3882, E-mail: jaejpark@yush.ac

Financial support: None. Conflict of interest: None.

서양의 연구 보고에 의하면 이러한 환자에서 MTX가 효과적인 구조약제가 될 수 있다고 알려져 있으나,^{3,4} 아직까지 thiopurine 또는 TNF 길항제 치료에 불응하거나 치료반응을 소실한 크론병 환자에서 MTX를 사용하였던 국내 보고는 없는 실정이다. 이에 저자들은 thiopurine과 TNF 길항제인 infliximab과 adalimumab 치료에 실패한 난치성 크론병 환자에서 MTX를 사용하여 관해 유도 및 유지 치료가 가능하였던 증례 1예를 보고하는 바이다.

증 례

25세 남자가 2개월 전부터 시작된 복통과 하루 3-4회의 설사 증상을 주소로 내원하였다. 환자는 과거력에서 2년 5개월 전 치루와 항문 주위 농양으로 두 차례 수술받은 병력이 있었으며 당시 항문 주위 조직 소견에서 육아종 소견으로 크론병 의심하에 전원되었다. 전원되어 시행한 대장내시경검사서 말단 회장과 전 대장에 다수의 아프타성 병변들이 관찰되었다(Fig. 1). 치루를 동반한 조기 크론병으로 진단하여 metronidazole (1.5 g/day), mesalazine (3 g/day)을 투약하였으며, 당시에 주로 호소하던 항문 병변은 호전되었으나 이후 추적 소실되었다. 가족력에서 특이 사항은 없었고 음주 및 흡연력

은 없었다. 내원 당시 활력 징후는 혈압 110/80 mmHg, 체온 36.5°C, 맥박수 70회/분, 호흡수 18회/분으로 정상이었다. 전신 진찰에서 흉부 소견은 정상이었으며 복부 소견에서는 항진된 장음이 청진되었다.

내원 시 말초혈액검사에서 백혈구 8,600/mm³, 혈색소 14.9 g/dL, 혈소판 282,000/mm³였고, CRP 1.99 mg/dL, 생화학검사에서 Na/K/Cl 135/3.7/101 mmol/L, 혈액요소질소 7.0 mg/dL, 크레아티닌 1.1 mg/dL, AST/ALT 18/21 IU/L, 총빌리루빈 0.8 mg/dL였다. 흉부 X선 검사에서 특이 소견은 없었고 대장내시경에서 회맹부에 중주 주행방향의 활동성 궤양이 관찰되었으며 대장의 모든 분절과 직장에는 비교적 깊은 비정형 또는 중주 형태의 다발성 활동성 궤양과 삼출물이 비연속적으로 관찰되었다(Fig. 2). 소장외 침범 여부를 확인하기 위해 시행한 전산화단층촬영 소장조영술(CT enterography)에서는 말단 회장의 장벽이 비후된 소견과 대장 분절의 비후와 점막의 조영 증강 소견이 관찰되었다(Fig. 3). 환자의 크론병 활동지수(Crohn's Disease Activity Index, CDAI)는 260점으로 중등도 활동성 크론병으로 판단하여 관해 유도를 위해 프레드니솔론(prednisolone, 40 mg/day)을 경구 투여하였다. 하지만, 투여 4주 후에도 크론병 활동지수는 40점 정도만 감소되는 불충분한 반응 소견을 보여 스테로이드 감량이 어려웠



Fig. 1. Endoscopic findings at the time of first presentation 2 years ago. Multiple aphthae lesions are noted in the terminal ileum (A) and the entire colorectum (B, C).



Fig. 2. Endoscopic findings. (A) Longitudinal ulcer with inflammatory exudates and erythematous mucosa is observed on terminal ileum. 'Cobble stone' appearance (B) and narrowed lumen with inflammatory polyps (C) are also found on ascending and transverse colon.



Fig. 3. Abdomen-pelvis CT findings. Segmental wall thickening with mucosal enhancement and pericolic fat stranding are noted at hepatic flexure and descending colon.

으며 투여 6주 후 azathioprine (최대 2.3 mg/kg/day)도 추가하였다. 이후 환자는 스테로이드와 azathioprine 병합치료 중에도 호전 없이 CDAI 310 이상으로 증상이 악화되는 소견을 보여 azathioprine 투여 16주에 infliximab 5 mg/kg을 정맥내 투여하였으며 azathioprine은 중단하였다. Infliximab 투여 시작 4주 후 CRP는 정상 소견을 보였고 CDAI는 140점대로 감소하여 관해가 유도되었으며 infliximab 유지 치료를 지속하였다. 그러나 infliximab 투여 7개월 후부터 CDAI가 170 점 정도로 정도의 증가 및 CRP도 6 mg/dL로 다시 상승하는 소견이 관찰되었으며, infliximab 투여 후의 임상적 치료반응은 2-3주 정도만 유지되었다. 이후 infliximab 투여 10개월에 CDAI가 320점까지 상승하여 infliximab에 치료반응 소실로 판단하고 adalimumab으로 교체하였다. Adalimumab으로 변경하여 8주간 유지(160 mg, 80 mg 관해 유도 피하 투여 후 2주 간격으로 40 mg 피하 투여)하였음에도 불구하고 증상의 호전이 없었으며 CDAI 및 CRP가 지속적으로 증가하여 프레드니솔론(prednisolone) 40 mg과 진통제, 지사제의 대증적 약제도 함께 투여하였다. 이후 adalimumab 투여 11주에 치료반응이 없는 것으로 판단하여 이 약제는 중단하고 MTX 25 mg/week를 피하 투여하였으며, MTX로 인한 위장관계 부작용 발생을 예방하기 위해 엽산(folic acid) 1 mg/day도 경구 투여하였다. MTX 투여 후 환자는 증상의 호전을 보였고 투여 9주에 임상적 관해와 함께 증가되었던 CRP 수치가 정상 범위 내로 감소하였으며, corticosteroid도 감량하여 중단하였다. 이후 MTX 25 mg 매주 피하 투여로 임상적 관해가 안정적으로 유지되었고, 투약법의 편의를 위해 MTX 피하 투여 1년 후 동일 용량의 MTX 매주 경구 투여로 전환하였으며,

경구 MTX 투여 6개월 후까지 환자는 임상적 관해가 유지되었다. 하지만 환자는 이후 중등도의 복통과 하루 2-3회의 설사를 호소하였으며 CDAI 267점으로 중등도의 재발 소견을 보였다. 증상 재발에 대하여 경구 투여 중인 MTX를 다시 피하로 투여하는 것도 고려하였으나 투약법의 불편으로 시행하지 않았고, 당시에 infliximab 치료반응 소실 환자에게 약제를 증량 투여하는 것에 대해 건강보험 급여가 인정되었으므로 infliximab 10 mg/kg으로 증량 투여하였고 azathioprine도 함께 투여하였다. Infliximab 증량 투여 후 2주 내에 임상적 관해가 유도되었고 이후 관해가 유지되었으나 7개월에 CRP 수치 증가와 함께 임상적 재발 소견을 보여, azathioprine을 MTX 매주 25 mg 경구 투여로 변경하였다. 이후 증상은 다소 호전 추세로 외래 추적 관찰 중이다(Fig. 4).

고 찰

MTX는 folate analogue로서 dihydrofolatereductase를 억제한다. 감소된 folate는 polyamine의 형성의 purine과 pyrimidine의 *de-novo* 합성 경로와 인지질과 단백질의 transmethylation의 여러 반응에 관여하는 것으로 MTX가 항암치료로 이용되는 근거는 암세포의 증식에 필요한 DNA와 RNA의 전구 물질인 purine과 pyrimidine을 결핍시키는 것이다. 반면 건선, 류마티스 관절염, 염증성 장질환 같은 염증성 질환에서의 MTX 저용량 치료의 생물학적 기전은 아직 불분명하지만, MTX가 adenosine deaminase을 억제하여 adenosine과 여러 cytokine이 interleukin이나 eicosanoid 같은 염증매개물질을 감소시킴으로써 항염증 작용을 나타내는 것으로 생각되고 있다.^{5,6}

2012년에 개정된 크론병의 국내 치료 가이드라인⁷에는 MTX는 thiopurine에 대한 내약성이 없는 경우나 스테로이드 의존성 크론병인 경우에 사용을 고려한다고 명시되어 있지만, 아직까지 국내에서 크론병의 치료를 위해 MTX를 사용하였던 보고는 없는 실정이다. 반면 서구에서는 1989년에 MTX가 크론병의 치료에 효과가 있음이 처음으로 보고되었으며,⁸ 이후 141명의 만성 활동성 크론병 환자에서 시행된 위약 대조군 연구에서 MTX를 매주 25 mg 근육주사로 투여받은 환자들이 위약 투여군에 비해 치료 4개월에 의미 있게 더 많은 임상적 관해가 유도되었다고(39.4% 대 19.1%) 보고되었다.³ 이 외에도 여러 연구에서 MTX는 크론병 환자에서 관해 유도와 유지에 효과가 있다고 보고되었다.^{4,9,10}

MTX의 투여 경로와 관련하여 관해 유도를 검증한 무작위 위약 대조군 연구에서는 비경구 투여법이 사용되었지만 일부 후향적 연구에서는 경구 투여도 효과가 있음을 보고하고 있다.⁴ 하지만 크론병에서 MTX의 투여 경로에 따른 효과와 관

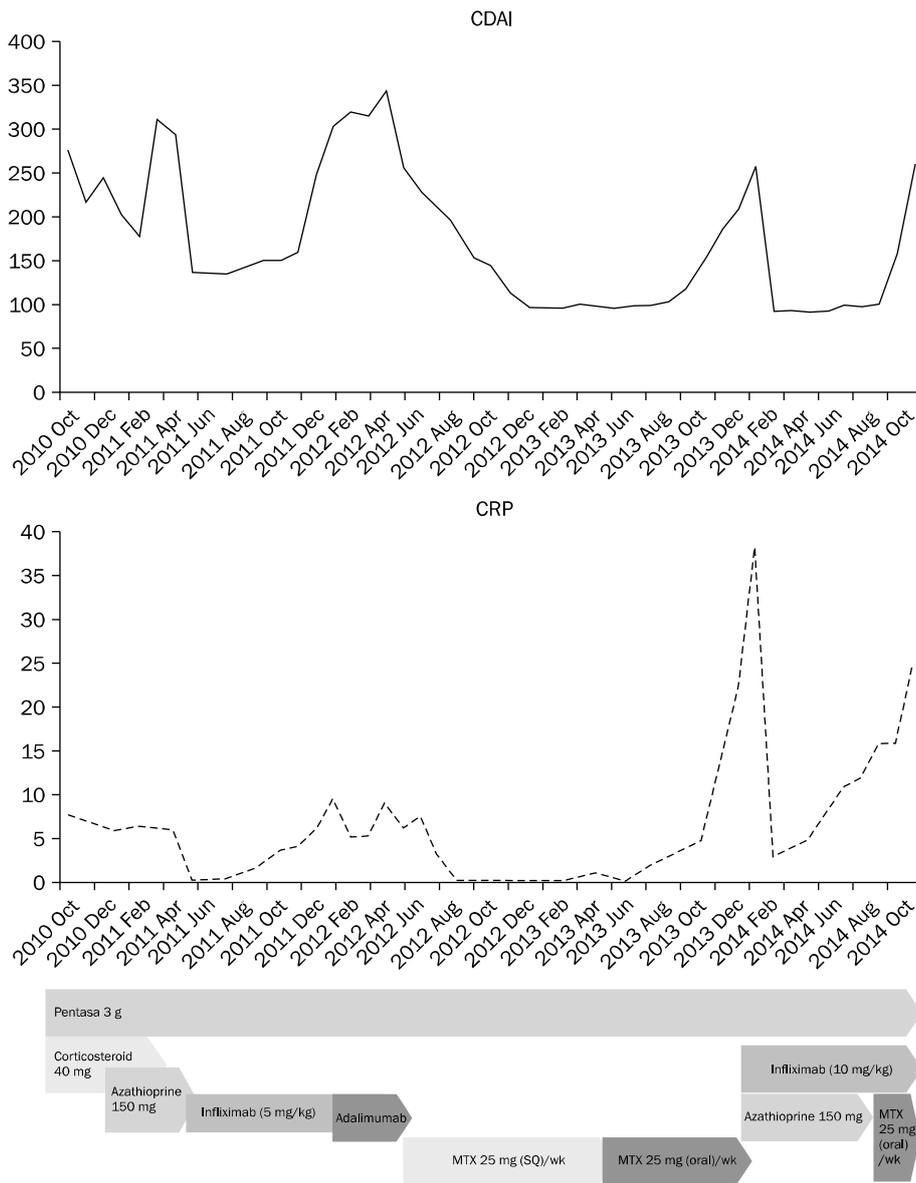


Fig. 4. Clinical courses during medical therapy. CDAI, Crohn's Disease Activity Index; MTX, methotrexate; SQ, subcutaneous.

련하여 비경구 투여와 경구 투여법의 비교연구는 아직까지 없으며 향후 경구 투여법의 효과와 관련한 전향적 연구가 필요할 것이다. 한편 Jundt 등¹¹은 류마티스 관절염 환자에서 MTX의 투여 경로에 따른 생체이용률(bioavailability)을 비교하였고 비경구 투여가 경구 투여보다 생체이용률 면에서 더 우수함을 보여주었으나, 최근 Wilson 등¹²은 크론병 환자에 있어 MTX의 비경구 투여인 피하 내 주사와 경구 투여의 약동학적 프로파일을 비교한 연구에서 비경구 투여인 피하 내 주사가 약동학적 면에서 경구 투여보다 더 우월하지만 경구 투여와 비경구 투여 모두에서 MTX 생체이용률이 미국 식품의약국(US Food and Drug Administration)의 생물학적 동등성 표준(bioequivalence standard)에 거의 근접하므로 환자가 선호하는 경우에는 경구 투여가 고려될 수 있다고 보고하

였다. 이번 증례에서는 MTX 비경구 투여인 피하 내 주사로 관해 유도 및 유지가 되었고, 이후 투여법의 편의성을 고려하여 경구 투여로 전환하였지만 전환 6개월 후 증상의 재발 소견을 보였으므로 경구 MTX의 효과가 실제로 적절히 나타났는지 확실히 판단하기는 어렵지만, 이 환자에서 당시 경구 MTX의 흡수가 저하될 만한 다른 이유는 없었고 경구 투여가 피하 투여보다 효과가 낮았을 것으로 추정된다. 당시에 MTX를 피하로 전환하여 지속 투여하는 것은 MTX 누적 용량에 따른 간독성을 우려하여 시행하지 않았고 infliximab 증량과 함께 azathioprine으로 변경 투여하였다.

MTX의 투여의 부작용으로 초기에서는 구역, 구토, 설사, 구내염 등의 위장관 증상이 주가 되며 이는 MTX의 항증식 효과(antiproliferative effect) 때문인 것으로 알려져 있다. 투

여 후기에는 간질환 및 골수 억제, 폐 과민반응, 기회감염 등이 주로 발생할 수 있다.^{2,9} 보고에 의하면 이러한 부작용으로 인해 10-18%의 환자들이 약제를 중단한다고 알려져 있다.^{4,9,10} 한편, MTX 투여 중에 엽산을 보충해 주면 치료효과의 감소 없이 위장관 부작용을 감소시키는 것으로 알려져 있어^{13,14} MTX를 투여할 때는 엽산도 함께 투여하는 것이 권장된다. MTX에 의한 간 부작용으로 투여 초기에 30%에서 정도의 간수치 증가가 발생할 수 있지만 대부분 호전된다고 알려져 있다. 반면에 MTX를 장기간 투여하면 누적 용량의 증가에 의해 좀 더 심각한 부작용인 간섬유화가 발생할 수 있어 이에 대한 모니터링이 권장되기도 하는데, Said 등¹⁵은 건선 환자에서 MTX의 누적 용량이 1,500 mg 이상일 때 간 조직검사를 시행하고 결과가 정상이라도 1,000에서 1,500 mg 누적될 때마다 간 조직검사를 권고하였다. 한편, MTX 치료를 받는 류마티스 관절염 환자에서의 미국 류마티스내과학회 지침¹⁶에는 간섬유화를 감시하기 위해 누적 용량 등에 따른 정기적인 간조직 생검을 권고하고 있지 않으며 다만 환자가 지속적으로 간수치가 증가하는 경우에만 고려할 것을 제안하고 있다. 염증성 장질환 환자에 대한 Te 등¹⁷의 보고에 의하면 MTX 투여 시 간 화학검사의 이상이 MTX의 누적 용량이나 간 조직검사 소견과 무관하였으며 다만 환자에게 비만, 당뇨, 음주력 등의 위험 인자가 있을 경우에 간 조직검사를 고려할 것을 제안하였다. 현재까지 MTX를 장기간 투여받은 환자의 간섬유화 발생 정도와 이의 모니터링 방법은 확실히 알려져 있지 않지만 질환별로 다소 차이가 있을 것으로 추정되며, 제한적이지만 현재까지의 문헌 보고를 참고할 때 염증성 장질환 환자에서는 침습적 간생검은 선별적으로 시행할 수 있을 것으로 생각된다. 이번 증례에서는 약 18개월 동안 대략 1,800 mg의 MTX가 투여되었고 주기적으로 간수치 검사를 시행하였으며 이상 소견은 관찰되지 않았다.

이번 증례에서는 infliximab 투여 후 나타난 치료반응의 소실에 대하여 치료 당시에는 infliximab의 증량 투여에 대한 보험 급여가 마련되어 있지 않아 infliximab의 증량 대신 adalimumab으로 변경하여 투여하였다. 이후 2013년도부터 infliximab에 대한 치료반응이 소실된 크론병 환자에서 infliximab의 증량 투여에 대한 건강보험 급여가 인정되어 이 환자에서 MTX 유지 치료 중 재발하였을 때 infliximab을 증량 투여하였으며, 환자는 좋은 임상적 반응을 보였다. 한편, 이 환자에서 infliximab을 처음 투여할 때 투여 중인 azathioprine은 효과가 없는 것으로 판단하여 중단하였지만, 최근에 몇몇 연구에서 immunomodulator를 병용하는 것이 TNF 길항제의 치료반응 소실을 막는 데 도움이 된다고 보고되었다. 따라서 이 환자에서 infliximab 투여 때에 azathioprine을 중단 없이 병용하였다면 좀 더 치료반응이 오래 유지되었을 가

능성이 있었겠지만, 두 번째 infliximab 증량 투여 시에 azathioprine을 함께 유지하였음에도 결국 infliximab의 치료반응 소실을 보여 immunomodulator 병용이 TNF 길항제 치료반응 소실을 효과적으로 막아주지는 못하였다. 최근에 TNF 길항제 사용과 관련하여, 약제의 최저 혈중농도(blood trough level)와 약제에 대한 항체(anti-drug antibody) 유무 등의 지표를 측정하여 개별 환자마다 TNF 길항제를 최적화하여 사용하는 치료제 모니터링(therapeutic drug monitoring, TDM)의 개념이 임상에 도입되어 사용되고 있으나¹⁸ 아직 국내에서는 사용이 불가능한 실정이다. 이번 환자와 같이 빈번히 TNF 길항제에 대한 치료반응 소실을 보이는 경우에 TDM이 가능했다면 이에 따른 효과적인 TNF 길항제의 조절과 약제 최적화에 도움이 되었을 것으로 생각된다.

한편, 이 환자와 같은 젊은 남자 환자에서 thiopurine과 TNF 길항제를 함께 장기간 투여하는 경우에 드물지만 치명적인 부작용인 hepatosplenic T cell lymphoma의 발병이 증가한다는 보고가 있어 임상에서는 이에 대해서도 주지하고 있어야 할 것이다.¹⁹

이번 증례는 thiopurine과 생물학적 제제에 실패한 난치성 크론병에서 MTX를 투여하여 성공적으로 관해를 유도한 후 15개월간의 관해 유지를 보인 첫 국내 보고로, 아직 1예에 불과하지만 MTX가 불응성 크론병 환자의 또 다른 치료 대안이 될 수 있음을 시사하는 증례라 하겠다. 결론으로 MTX는 활동성 크론병의 치료에 있어서 효과가 입증된 약물이나 아직까지 국내 소화기 의사들에게 사용 빈도가 매우 낮은 약제로, 저자들은 TNF 길항제에 실패한 난치성 크론병 환자에서 MTX로 관해 유도 후 관해 유지가 가능하였던 1예를 경험하였기에 문헌 고찰과 함께 보고하는 바이다.

REFERENCES

1. Yang SK. Current status and clinical characteristics of inflammatory bowel disease in Korea. *Korean J Gastroenterol* 2002;40:1-14.
2. Fraser AG. Methotrexate: first-line or second-line immunomodulator? *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2003;15:225-231.
3. Feagan BG, Rochon J, Fedorak RN, et al; The North American Crohn's Study Group Investigators. Methotrexate for the treatment of Crohn's disease. *N Engl J Med* 1995;332:292-297.
4. Chong RY, Hanauer SB, Cohen RD. Efficacy of parenteral methotrexate in refractory Crohn's disease. *Aliment Pharmacol Ther* 2001;15:35-44.
5. Cronstein BN. The mechanism of action of methotrexate. *Rheum Dis Clin North Am* 1997;23:739-755.
6. Barrera P, Haagsma CJ, Boerbooms AM, et al. Effect of methotrexate alone or in combination with sulphasalazine on the production and circulating concentrations of cytokines and their

- antagonists. Longitudinal evaluation in patients with rheumatoid arthritis. *Br J Rheumatol* 1995;34:747-755.
7. Ye BD, Yang SK, Shin SJ, et al; IBD Study Group of the Korean Association for the Study of the Intestinal Diseases. Guidelines for the management of Crohn's disease. *Korean J Gastroenterol* 2012;59:141-179.
 8. Kozarek RA, Patterson DJ, Gelfand MD, Botoman VA, Ball TJ, Wilske KR. Methotrexate induces clinical and histologic remission in patients with refractory inflammatory bowel disease. *Ann Intern Med* 1989;110:353-356.
 9. Lémann M, Zenjari T, Bouhnik Y, et al. Methotrexate in Crohn's disease: long-term efficacy and toxicity. *Am J Gastroenterol* 2000;95:1730-1734.
 10. Fraser AG, Morton D, McGovern D, Travis S, Jewell DP. The efficacy of methotrexate for maintaining remission in inflammatory bowel disease. *Aliment Pharmacol Ther* 2002;16:693-697.
 11. Jundt JW, Browne BA, Fiocco GP, Steele AD, Mock D. A comparison of low dose methotrexate bioavailability: oral solution, oral tablet, subcutaneous and intramuscular dosing. *J Rheumatol* 1993;20:1845-1849.
 12. Wilson A, Patel V, Chande N, et al. Pharmacokinetic profiles for oral and subcutaneous methotrexate in patients with Crohn's disease. *Aliment Pharmacol Ther* 2013;37:340-345.
 13. Morgan SL, Baggott JE, Vaughn WH, et al. Supplementation with folic acid during methotrexate therapy for rheumatoid arthritis. A double-blind, placebo-controlled trial. *Ann Intern Med* 1994; 121:833-841.
 14. van Ede AE, Laan RF, Rood MJ, et al. Effect of folic or folinic acid supplementation on the toxicity and efficacy of methotrexate in rheumatoid arthritis: a forty-eight week, multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled study. *Arthritis Rheum* 2001;44:1515-1524.
 15. Said S, Jeffes EW, Weinstein GD. Methotrexate. *Clin Dermatol* 1997;15:781-797.
 16. Kremer JM, Alarcón GS, Lightfoot RW Jr, et al. Methotrexate for rheumatoid arthritis. Suggested guidelines for monitoring liver toxicity. American College of Rheumatology. *Arthritis Rheum* 1994;37:316-328.
 17. Te HS, Schiano TD, Kuan SF, Hanauer SB, Conjeevaram HS, Baker AL. Hepatic effects of long-term methotrexate use in the treatment of inflammatory bowel disease. *Am J Gastroenterol* 2000;95:3150-3156.
 18. Khanna R, Feagan BG. Current and future status of therapeutic drug monitoring in the treatment of IBD. *Curr Treat Options Gastroenterol* 2014;12:76-89.
 19. Kotlyar DS, Osterman MT, Diamond RH, et al. A systematic review of factors that contribute to hepatosplenic T-cell lymphoma in patients with inflammatory bowel disease. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2011;9:36-41.