

CASE REPORT

베체트장염으로 오인된 말단회장의 자연살해 유사 T 세포 림프종

주용원, 고동희¹, 이강녕, 이항락, 전대원, 윤병철, 최호순, 이오영

한양대학교 의과대학 내과학교실 서울병원 소화기내과, 한림대학교 의과대학 내과학교실 한강성심병원 소화기내과¹

A Case of Natural Killer Like T Cell Lymphoma Misdiagnosed as Behcet's Enteritis of the Terminal Ileum

Yong Won Joo, Dong Hee Koh¹, Kang Nyeong Lee, Hang Lak Lee, Dae Won Jun, Byung Chul Yoon, Ho Soon Choi and Oh Young Lee

Division of Gastroenterology, Department of Internal Medicine, Hanyang University College of Medicine, Division of Gastroenterology, Department of Internal Medicine, Hanyang Sacred Heart Hospital, Hallym University College of Medicine¹, Seoul, Korea

Primary natural killer (NK) cell like T cell lymphoma of the terminal ileum is extremely rare. It most frequently occurs in the nasal or paranasal areas and less frequently in the skin, the soft tissue, and the gastrointestinal tract. NK/T cell lymphoma involving gastrointestinal tract has characteristic endoscopic features of Inflammatory bowel disease. We herein describe a first case of primary NK/T cell lymphoma misdiagnosed as Behcet's enteritis of the terminal ileum colonoscopically and complicated by cecal bleeding and perforation. (**Korean J Gastroenterol 2011;57:365-369**)

Key Words: Natural killer like T cells lymphoma; Behcet's disease; Inflammatory bowel disease

서 론 증 례

NK (natural killer) 세포 혹은 NK like T 세포 림프종은 전 세계적으로 드물지만, 주로 동아시아에 높은 빈도를 보이고, 남성에서 흔하며, 비장 이외에 피부, 위장관, 고환, 비장 등을 침범한다.¹ 장폐색을 동반하는 경우는 크론병과 같은 염증성 장질환과 유사한 내시경 소견이나 조직소견을 보이고, 스테로이드 치료 등에 의해 림프종이 호전되기 때문에 감별진단이 필요하다.² 베체트장염의 경우 비교적 특징적인 내시경 소견으로 크론병과 구분되기 때문에 감별진단이 가능하나,³ 베체트장염의 특징적인 소견이 나타나는 소화관의 NK/T 세포 림프종은 아직까지 보고된 예가 없다. NK/T 세포 림프종은 나쁜 예후로 인해 조기 감별진단 및 치료가 중요하며, 저자들은 진단 초기에 베체트장염으로 오인한 말단회장의 NK/T 세포 림프종을 경험하였기에 문헌고찰과 함께 보고한다.

31세 여자가 내원 20일 전부터 발생한 혈변을 주소로 본원에 입원하였다. 수개월 전부터 간헐적인 복통과 복부 불편감이 있어, 지역병원에서 위내시경과 대장내시경을 시행하였으나 뚜렷한 출혈병소를 발견하지는 못했다. 과거력과 개인력에서 특이사항은 없었다. 환자의 활력징후는 정상이었다. 복부 검진에서 장음은 정상이었고, 복부에 전반적인 통증을 호소하였으나, 국소압통이나 반발통은 없었으며, 종괴는 촉진되지 않았고, 직장 수지검사에서는 혈변이 뚜렷하지는 않았다. 대변잠혈검사에서는 음성반응이었다. 구강궤양이 발견되었으며, 경부, 액와부, 서혜부 림프절 등은 촉진되지 않았다. 입원 당시 말초혈액검사에서 백혈구 6,500/mm³ (중성구; 62.8%), 혈색소는 9.3 g/dL, 헤마토크릿 29.8%로 감소되었으며, 혈소판 352,000/mm³, C-반응단백 0.3 mg/dL, 적혈구 침강속도는

Received August 31, 2010. Revised November 23, 2010. Accepted November 23, 2010.

© This is an open access article distributed under the terms of the Creative Commons Attribution Non-Commercial License (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc/3.0>) which permits unrestricted non-commercial use, distribution, and reproduction in any medium, provided the original work is properly cited.

교신저자: 이오영, 133-792, 서울시 성동구 행당동 17번지, 한양대학교 의과대학 내과학교실 서울병원 소화기내과

Correspondence to: Oh Young Lee, Division of Gastroenterology, Department of Internal Medicine, Hanyang University College of Medicine, 17, Haengdang-dong, Seongdong-gu, Seoul 133-792, Korea. Tel: +82-2-2290-8353, Fax: +82-2-2298-9183, E-mail: leeoy@hanyang.ac.kr

Financial support: None. Conflict of interest: None.

32 mm/hr로 증가되었다. 혈청화학검사에서 총빌리루빈, AST, ALT, ALP, GGT, LDH, BUN/Cr은 정상범위였고 압표지자 검사 및 단순흉부, 복부촬영은 정상소견이었다.

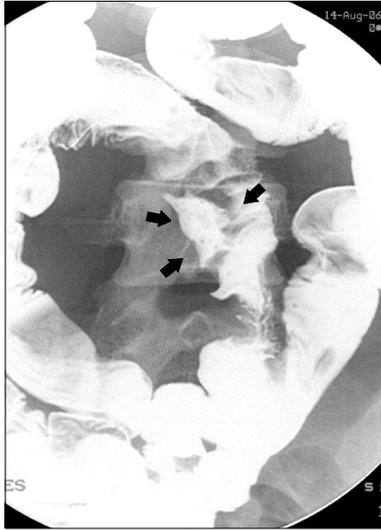


Fig. 1. Barium enema showing a single deep penetrating ulcer (arrows) in the terminal ileum. Converging fold and mucosal thickening were seen around the ulcer.

복부전산화단층촬영에서 말단 회장주변에 부종이 있었으나 궤양은 뚜렷이 관찰되지 않았고, 장관막에 일부 비특이적인 반응성 림프질이 의심되었다. 우측 난소의 기능성 낭종 이외에 특이소견은 없었다. 상부위장관 조영술 검사 및 대장조영술 검사를 시행하였으며, 말단회장에 국한된, 크고 깊은 단일 궤양병변이 관찰되고 있어 베체트장염을 시사하였다(Fig. 1). 상부 위장관 내시경에서는 특이소견은 없었고 대장내시경에서 대장에는 특이소견이 없었으나, 회맹관 직상방에 말단 회장 내부에만 국한된 궤양성 병변이 있었다. 궤양은 경계가 명확하고 넓고 깊었으며, 주변으로 재생상피 등이 관찰되고 있는 활동성 궤양이었다. 궤양 주변으로 협착이나 반흔은 형성되지 않았다(Fig. 2A). 조직검사에서 만성 육아종이 관찰되었으나, 결핵균(AFP)은 검출되지 않았고, 결핵균 polymerase chain reaction (PCR)도 음성이었다. 구강궤양이 있었으나, 포도막염, 성기궤양은 관찰되지 않았고, pathergy 검사는 음성이었다. 베체트장염 또는 크론병으로 생각되어, 프레드니솔론 20 mg/day와 메살라진 1,200 mg/day로 치료를 시작하였다. 치료 2주 뒤 시행한 대장내시경에서 궤양의 변연은 명확해지고 그 경계의 범위가 감소된 것으로 생각하였으며(Fig. 2B), 반복 조직검사에서 단순 궤양으로 진단되었다. 베체트장염이 호전되는 것으로 판단하여 6개월간 스테로이드 치료를

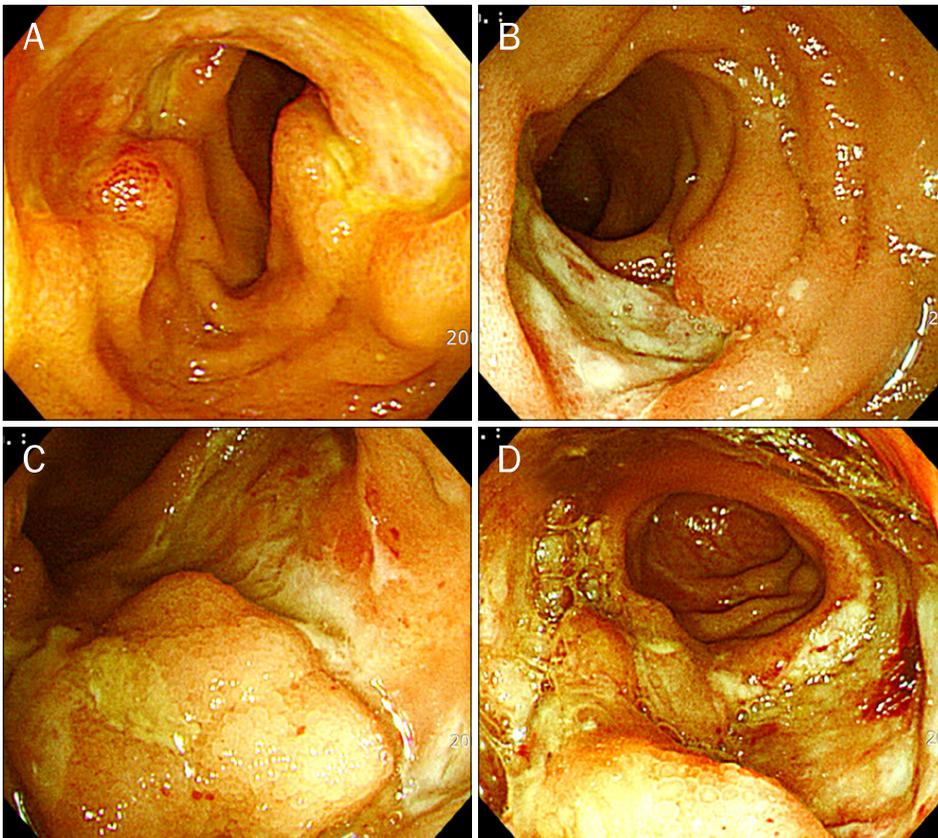


Fig. 2. Endoscopic photographs of the natural killer cell like T cell lymphoma of the terminal ileum. (A) Single deep penetrating ulcers mimicking Behcet's ileitis in the terminal ileum at initial presentation. (B) Somewhat healing changes at the second colonoscopic examination after short term (2 weeks) steroid treatment. (C) Extensive infiltrating ulcerative mass lesion mimicking Crohn's disease with a marginal oozing was observed on 6-month follow-up colonoscopy. (D) Still remained ulcerative mass lesion after short term anti-tuberculosis medication.

유지했다. 치료기간 중 혈변은 간헐적으로 지속되고, 복통은 악화화 호전을 반복하였다. 6개월 뒤 시행한 대장내시경에서 여전히 말단회장 부위에만 국한된 넓고 깊은 침윤성 궤양 종괴로 악화된 소견이 관찰되어 조직검사, AFP, 결핵균 PCR을 다시 시행하였다(Fig. 2C). 말단 회장의 조직검사서 여전히 단순궤양 외에는 특이소견은 없었고, 결핵균 AFP, PCR에서 여전히 음성소견이었다. 진단 및 치료목적으로 Isoniazid, Rifampicin, Ethambutol, Pyrazinamide의 4제 요법을 시작하였고 스테로이드는 중단하였다. 치료 시작 2주 뒤에 추가로 대장내시경을 시행 하였으며(Fig. 2D) 조직검사 결과는 전과 동일하였다. 장결핵인지, 베체트장염인지 또는 비특이적인 크론병인지 구분이 되지 않았기 때문에 결핵치료는 우선 유지하기로 하였고, 호전이 없을 때 다시 스테로이드로 변경하기로 하였다. 결핵치료제 사용 3주 뒤, 고열과 우측 하복부에 복통과 압통, 반발압통이 관찰되었다. 단순복부촬영에서 장막 내 자유공기 음영이 관찰되고, 복부전산화단층촬영에서 말단회장 부위의 천공이 의심되어 말단회장 절제술을 시행하였다. 절제된 조직에서 말단회장의 천공이 관찰되었고(Fig. 3A), 조직소견에서 혈관중심 분포를 하는 중간 이상크기의 비정형 림프구가 궤양저에서 관찰되었다(Fig. 3B). 면역표현형 염색에서 CD3, CD4, CD56, CD8에 양성을 보이고, CD79a, L26, CD30, TIA-1, Epstein Barr virus latent membrane protein (EBV-LMP)는 음성이었다(Figs. 3C, 3D). 말단회장 절제

술 뒤, 환자는 혈액종양 내과로 전과되어 림프종에 대한 항암 치료(CHOP-cyclophosphamide, adriamycin, vincristine, prednisone)를 시행하였다. 항암치료 2주기 시행 후, 이전 시행한 소장절제술 문합 부위의 궤양 혹은 천공 의심부위가 있어 재수술 시행하였고, 문합부 궤양 및 천공으로 진단되었다. 수술 후 급성 신부전이 발생하였으며, 패혈증에 의한 다장기 부전으로 사망하였다.

고 찰

림프종은 주로 림프절에서 기원하는 B 세포와 T 세포의 악성종양으로, 림프절 이외의 장기를 침범할 수 있다. 위장관은 림프절 이외 림프종(extranodal lymphoma)의 가장 흔한 발생장기이며, 전체 림프절 이외 림프종의 약 30-50%를 차지한다.⁴ 그 중 대부분은 미만성 B형 대세포 림프종(diffuse large B-cell type, DLBL)이거나, 점막 연관 림프 조직 림프종(mucosa-associated lymphoid tissue type, MALToma)의 림프종이다.⁴ 위장관의 원발성 T 세포 림프종은 매우 드물며 그 예후 또한 불량하다.⁵ 위장관에서 발생하는 T 세포 림프종은 2008년 개정된 세계보건기구(World Health Organization, WHO) 분류에서 장병변 T 세포 림프종(enteropathy-type T-cell lymphoma, ETL)으로 분류된다.⁶ 위장관의 NK-세포 혹은 NK like T 세포 림프종(NK/T cell lymphoma)은 더욱

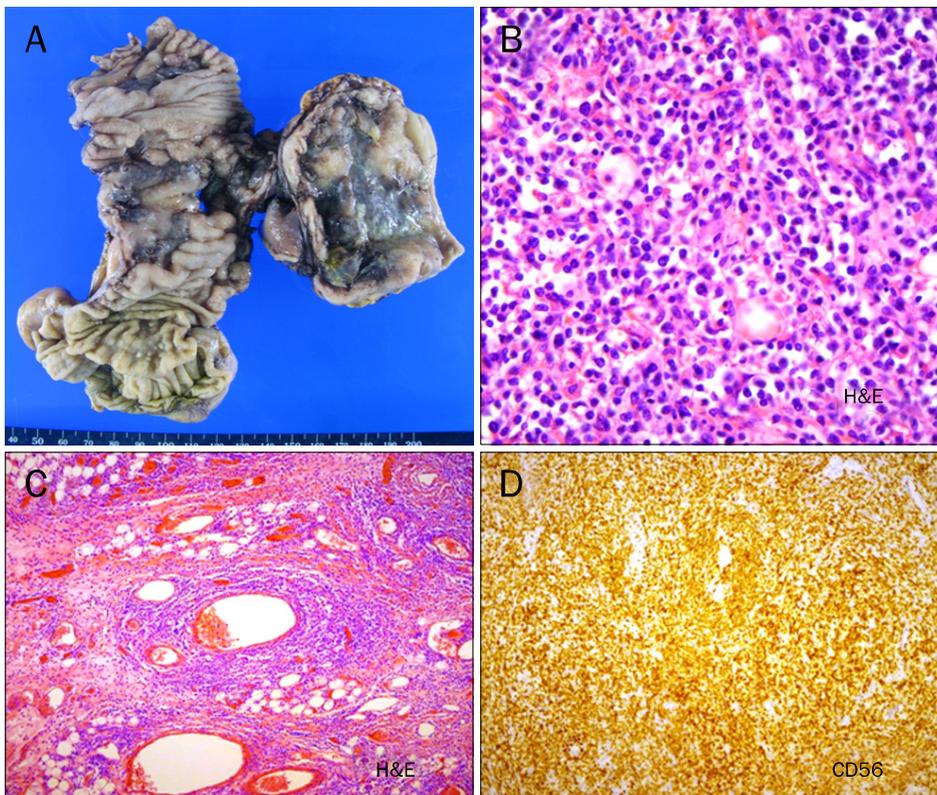


Fig. 3. (A) Gross appearance of the resected terminal ileum, showing hemorrhage and perforation. (B) Medium to large size atypical lymphocyte infiltration was seen, and high mitotic index (72/10 HPF) was noted (H&E, ×400). (C) Angiocentric growth pattern of medium to large lymphoid cells (H&E, ×100). (D) Immunohistochemical staining of the tumor cells, showing strong reactivity to both CD3 and CD56 monoclonal antibody (H&E, ×100).

드물며, 예후가 매우 불량하여 ETL과 유사한 분류일 것으로 생각되고는 있지만, 아직 전세계적으로 보고 수가 적고, 치료도 확립된 바가 없으며 주로 동아시아에서 보고가 많다.^{1,2,7-12} 임상적으로 장천공과 출혈이 많은데, 장관 상피세포 내에 T 세포 혹은 NK 세포, 혹은 NK/T 세포 등이 침범하여 궤양 등을 형성하며, 흔하게 혈관 중심형 성장이나, 혈관침범 등이 발생하기 때문인 것으로 생각된다.⁸ 이번 증례의 환자에서도 출혈을 주 증상으로 발현하였고, 난치성 말단회장 궤양을 형성하였으며, 반복적인 장 천공으로 회장 절제술 및 재수술을 시행한 점 등이 이런 임상적 특징을 잘 보여주었다. 내시경 소견에서 흔하게 궤양병변을 형성하기 때문에, 말단회장이나 대장에 생기는 크론병 등의 염증성 장질환으로 오인이 되는 경우가 있다. 장벽의 혈관에 염증을 일으키는 염증성 장질환과 유사하게 장벽 혈관에 혈관중심성 침윤을 보이는 T 세포 혹은 NK 세포 림프종의 병리학적 특성으로 국소적 궤양과 부종, 궤양성 종괴나, 조약돌상 점막의 내시경소견을 보이게 되기 때문으로 생각된다. 염증성 장질환으로 오인이 된 경우는 스테로이드 치료를 하게 되면 증상의 일시 호전을 보이기 때문에 진단이 늦어진 증례도 보고되었다.^{2,9} 이번 증례의 환자에서는 내시경 소견이 베체트장염으로 생각되는 경우로, 기존에 보고된 증례에서와는 달리 궤양이 넓고 깊으며, 변연이 깨끗한 형태를 보였다. 이러한 내시경 소견은 기존에 보고된 ETL이나, NK 세포, NK/T 세포 림프종에서 관찰되던 크론병과 유사한 궤양병변과는 구분이 되는 특징이다.³ T 세포 혹은 NK 세포 림프종은 종괴를 형성하지 않고, 궤양이나 출혈 등으로 발현되기 때문에,^{2,5,7,8,12} 회장말단의 궤양은 전형적인 크론병등의 염증성 장질환이나, 장결핵 등의 합당한 소견을 보였더라도, 항상 소장 혹은 대장의 림프종을 감별진단을 해야 한다. 그러나 베체트장염 형태를 보이는 림프종의 보고가 없었기에, 이번 증례의 의료진은 초기에 림프종을 감별진단하지 못하였다.

예후와 관련된 인자로 epstein barr virus (EBV)가 있는 경우 예후가 나쁘다고 보고되고 있다.⁷ Ko 등⁷의 연구에서, NK/T 세포 림프종에서 EBV 양성률이 76%라고 밝히고, EBV가 바로 질환의 병인이며 예후인자로서 중요하다고 하였다. 한편 Jaffe 등¹³은 CD56은 pan-NK 세포 표지자지만, CD3+ T 세포 중 5% 이내에서는 CD56에 양성반응을 보인다고 하였으며, 이를 NK 세포와 구분되는 NK like T 세포(NK/T-cell) 림프종이라 명명하였다. Tung 등⁸은 대만에서 장을 침범한 11예의 NK 세포, NK/T 세포 림프종 환자분석을 통해 기존 분류와 다른 분석을 했는데, 기존 비강형 NK 세포 림프종이 비강에만 국한되는 것이 아닌, 장형 NK 세포 림프종을 새로이 제시하면서, CD56에 양성인면서 장을 침범하는 림프종을 두 종류로 구분하였다. 첫째, EBV가 양성인군은 기존의 비강

형 NK 세포 림프종(nasal type NK cell lymphoma)의 원발성 위장관 침범한 군으로 장형 NK 세포 림프종(intestinal type NK cell lymphoma)로 구분하고, 둘째, EBV가 음성인군은 NK like T 세포 림프종으로 ETL 범주에 들어가는 군으로 나누어야 한다고 하였다.⁸ 이와 같은 문헌고찰 후 이번 증례의 환자는 NK 세포기원이 아닌, CD8 양성 T 세포기원에서 CD 56이 동시에 발현된 NK like T 세포 림프종으로 진단할 수 있었다.

이런 병리학, 면역표현연구의 발전에도 불구하고, NK 세포 림프종에서는 아직 표준치료가 정립되어 있지 않고, 항암치료, 조혈모세포 이식 등이 시도되고 있으나 예후는 좋지 못하다. 장관 림프종의 대부분인 B 세포 기원 림프종은 복강 내 종괴를 형성하기 때문에 비교적 조기 진단이 가능하나, T 세포 혹은 NK 세포 림프종은 종괴를 형성하지 않고, 궤양이나 출혈 등으로 발현하기 때문에 조기진단에 어려움이 있다. 기존에 보고된, T 세포 혹은 NK 세포 림프종에서는 내시경 소견에서 심부 궤양반이 조약돌 점막상(cobble stone pattern)을 보이는 크론병과 유사하기 때문에 진단이 늦어지는 경우가 많이 있었다.^{2,9-12} 그러나 이번 증례에서와 같이 베체트장염과 같이 소장의 깊고 넓은 단일 궤양형태를 보이는 병변은 보고된 적이 없다. 따라서 장을 침범한 T 세포 혹은 NK 세포 림프종에서의 내시경 소견은 기존에 알려진 조약돌 점막상이나, 염증성 종괴 등의 크론병의 내시경 소견 이외에, 깊고 넓은 단일 궤양의 형태로도 나타날 수 있으며 감별진단이 필요하다. 아울러 이런 궤양의 치료가 지연되거나 악화될 때, 초기에 면역화학염색 등을 통해 ETL이나, NK 세포, NK/T 세포 림프종의 조기진단을 하려는 노력이 필요하다.

REFERENCES

1. Kwong YL, Anderson BO, Advani R, Kim WS, Levine AM, Lim ST. Management of T-cell and natural-killer-cell neoplasms in Asia: consensus statement from the Asian Oncology Summit 2009. *Lancet Oncol* 2009;10:1093-1101.
2. Kim HS, Lee DK, Baik SK, Kwon SO, Cho MY, Ko YH. Primary CD56+ T/NK cell lymphoma of the colon. *J Gastroenterol* 2002;37:939-946.
3. Evereklioglu C. Diagnostic dilemma between intestinal Behçet disease and inflammatory bowel disease with pyoderma gangrenosum. *World J Gastroenterol* 2006;12:5748-5751.
4. Otter R, Bieger R, Kluin PM, Hermans J, Willemze R. Primary gastrointestinal non-Hodgkin's lymphoma in a population-based registry. *Br J Cancer* 1989;60:745-750.
5. 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* 2000;18:795-803.

6. Vardiman JW, Thiele J, Arber DA, et al. The 2008 revision of the World Health Organization (WHO) classification of myeloid neoplasms and acute leukemia: rationale and important changes. *Blood* 2009;114:937-951.
7. Ko YH, Cho EY, Kim JE, et al. NK and NK-like T-cell lymphoma in extranasal sites: a comparative clinicopathological study according to site and EBV status. *Histopathology* 2004;44:480-489.
8. Tung CL, Hsieh PP, Chang JH, Chen RS, Chen YJ, Wang JS. Intestinal T-cell and natural killer-cell lymphomas in Taiwan with special emphasis on 2 distinct cellular types: natural killer-like cytotoxic T cell and true natural killer cell. *Hum Pathol* 2008;39:1018-1025.
9. Son HJ, Rhee PL, Kim JJ, et al. Primary T-cell lymphoma of the colon. *Korean J Intern Med* 1997;12:238-241.
10. Kim YS, Choi YS, Park JS, et al. Case of small bowel perforation due to enteropathy-type T-cell lymphoma. *Yonsei Med J* 2009;50:859-861.
11. Inagaki N, Asaoka D, Mori KL, et al. Enteropathy-type T-cell lymphoma expressing NK-cell intraepithelial lymphocyte (NK-IEL) phenotype. *Leuk Lymphoma* 2004;45:1471-1474.
12. Chim CS, Au WY, Shek TW, et al. Primary CD56 positive lymphomas of the gastrointestinal tract. *Cancer* 2001;91:525-533.
13. Jaffe ES. Classification of natural killer (NK) cell and NK-like T-cell malignancies. *Blood* 1996;87:1207-1210.