CASE REPORT

장천공으로 수술 후 단기간에 악화되어 사망한 단일형 상피친화성 T-세포 림프종 2예

고상욱, 박상형

울산대학교 의과대학 서울아산병원 소화기내과

Two Lethal Cases of Monomorphic Epitheliotropic Intestinal T-cell Lymphoma Deteriorated Rapidly After Emergency Surgery for Intestinal Perforation

Sanguk Ko and Sang Hyoung Park

Department of Gastroenterology, Asan Medical Center, University of Ulsan College of Medicine, Seoul, Korea

Monomorphic epitheliotropic intestinal T-cell lymphoma (MEITL) is a rare and aggressive form of primary gastrointestinal T-cell lymphoma. Symptoms can vary but often include fever, abdominal pain, weight loss, diarrhea, obstruction, and perforation. Disease-specific symptoms rarely present before patients reach an advanced stage, which contributes to delayed diagnosis and poor survival outcomes. Approximately half of the patients with MEITL undergo emergency surgery for acute intestinal obstruction or perforation, leading to peritonitis, septic shock, and multiple organ failure. These factors contribute to treatment delays, which are associated with a worse prognosis, particularly in the case of chemotherapy. This paper reports two fatal cases of patients with MEITL who deteriorated rapidly after emergency surgery for intestinal perforation. Patient 1 complained of persistent diarrhea, but a delayed diagnosis led to bowel perforation, and the subsequent chemotherapy treatment was canceled. Patient 2 was diagnosed relatively early, but treatment was delayed due to intestinal perforation. Despite its rarity, MEITL should be considered through a “high index of suspicion” approach when a patient complains of unexplained abdominal pain and diarrhea. This is expected to improve early diagnosis and ultimately patient prognosis. (*Korean J Gastroenterol* 2021;78:53-58)

Key Words: Monomorphic epitheliotropic intestinal T-cell lymphoma; Lymphoma, T-cell, peripheral; Diarrhea; Intestinal perforation

서론

장병 연관성 T-세포 림프종(enteropathy-associated T-cell lymphoma)은 장의 상피 내 림프구에서 기원하는 드문 질환이다.¹ 원래 장병 연관성 T-세포 림프종은 제1형과 제2형으로 분류하였으나,² 2017년 개정된 World Health Organization 분류에서 제1형은 장병 연관성 T-세포 림프종으로, 제2형은 단일형 상피친화성 T-세포 림프종(monomorphic epitheliotropic intestinal T-cell lymphoma, MEITL)으로 명칭이 변경

되었다.¹ 장병 연관성 T-세포 림프종은 셀리악병과 연관이 있으며 아시아에서 드물고 미국과 유럽에서 비교적 흔한 반면 MEITL은 셀리악병과 연관이 없고 아시아에서 가장 흔한 원발 위장관 T-세포 림프종이다.³ MEITL은 보통, 설사부터 폐색 및 천공까지 매우 다양한 증상으로 나타나는데, 특징적인 증상이 없어 진단이 어렵고, 이로 인해 대부분의 환자들이 병이 진행된 상태에서 진단되는 경우가 많다.⁴ 또한 발생률이 낮고 증상이 다양하여 임상 연구 진행이나 치료법의 정형화도 어려울 뿐만 아니라, 치료 반응률이 낮고 전체 생존율은 7개월로 예후가

Received March 18, 2021. Revised May 1, 2021. Accepted May 2, 2021.

© 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 © 2021. Korean Society of Gastroenterology.

교신저자: 박상형, 05505, 서울시 송파구 올림픽로 43길 88, 울산대학교 의과대학 서울아산병원 소화기내과

Correspondence to: Sang Hyoung Park, Department of Gastroenterology, Asan Medical Center, University of Ulsan College of Medicine, 88 Olympic-ro 43-gil, Songpa-gu, Seoul 05505, Korea. Tel: +82-2-3010-5768, Fax: +82-2-476-0824, E-mail: umdalpin@hanmail.net, ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5366-5749>

Financial support: None. Conflict of interest: None.

매우 좋지 않은 것으로 알려져 있다.⁵ 저자들은 장천공으로 수술 후 단기간에 사망하였던 METTL 환자 2예를 경험하였기에 보고하는 바이다.

증 례

1. 증례 1

55세 여자 환자가 10개월 동안 지속되는 설사와 체중감소를 주소로 내원하였다. 설사는 6개월 전부터 심해졌으며 하루

Fig. 1. Colonoscopy showed a focal irregular mucosal thickening in the sigmoid colon.

에 10회 이상이었고, 주로 식후에 심해지는 양상이었으며 체중은 10개월간 9 kg의 감소가 있었다. 특히 과거력, 약물 복용력, 특히 가족력은 없었고, 신체 활력징후는 혈압 99/71 mmHg, 맥박수 75회/분, 호흡수 18회/분, 체온 36.6℃였으며, 신체검진상 복부는 부드러웠고 장음은 항진되었으나 특별한 압통은 관찰되지 않았다. 내원 1달 전 건강검진에서 시행하였던 복부 전산화단층촬영 및 상부위장관 내시경에서는 특이 소견을 보이지 않았으나, 하부위장관 내시경에서 구불결장에 불균일한 점막 비후가 관찰되어(Fig. 1), 조직 검사를 시행하였고 술잔세포 소실이 동반된 만성 비특이적 장염 소견이었다. 과민성 장증후군을 의심하여 시행한 수소 호기 검사 결과는 양성으로 소장 세균 과증식에 대하여 항생제를 투여하였으나 오히려 증상이 악화되어 입원하였다. 이때 시행한 대변 세균 검사 결과에서 모두 음성이었으며 분변 칼프로텍틴은 655 µg/g으로 증가 관찰되었다. 다시 현미경적 장염을 의심하여 스테로이드 투여 후 설사가 하루에 5회 정도로 조절되어 퇴원하였으나, 1달 후 다시 증상이 악화되어 응급실로 내원하였고, 이때 시행한 복부 전산화단층촬영에서 소장과 구불결장의 분절형 벽 비후가 관찰되어 림프종 침윤이 의심되었고, 구불결장의 국소 괴사 및 임박파열 등 복막염을 시사하는 소견으로(Fig. 2), 시험적 개복술을 시행하였다. 구불결장과 소장의 유착이 관찰되고, 이외 소장에 두 개의 종양성 병변이 있어 하트만 수술과 소장 절제술을 시행하였다. 병리조직 검사 소견에서는 종양에 인접한 점막의 상피세포에 단일한 모양의 작

Fig. 2. Abdominal computed tomography demonstrated segmental thickening of the small intestine and sigmoid colon walls.

은 크기의 림프구 침윤이 증가되어 있었고 상피 내에 T-림프구의 증가가 관찰되었다(Fig. 3). 또한 면역염색 검사에서

CD3 (+), CD20 (-)로 침윤된 림프구가 T-세포임을 알 수 있었고 CD4 (-), CD8 (+), CD56 (+), Ki-67가 45%로 증가한 소견

Fig. 3. (A) Microscopically, there was intraepithelial infiltration by small-sized atypical lymphocytes in peripheral zone ($\times 200$, H&E). Immunohistochemistry reveals cell wall positivity for the following markers: (B) CD3 ($\times 200$), (D) CD8 ($\times 200$), (E) CD56 ($\times 200$), (F) Ki-67 ($\times 200$) while CD20 (not presented), (C) CD4 are negative ($\times 200$).

Fig. 4. Abdominal computed tomography showed segmental wall thickening of the small intestine and lymph node thickening in the peritoneum.

으로 MEITL으로 진단하였다(Fig. 3). 이후 환자는 수술 후 발생한 다발성 장기 부전으로 중환자실 치료를 유지하였으나 상태가 급격히 악화되어 수술 후 6일 뒤 사망하였다.

2. 증례 2

56세 여자 환자가 1달 전부터 시작된 복부 전반에 걸친 찢어지는 듯한 양상의 통증과 복부팽만감으로 내원하였다. 10일

Fig. 5. Colonoscopy showed an ulceroinfiltrative mucosal lesion surrounding half of the cavity in the ileum.

전 건강검진 목적으로 시행한 하부위장관 내시경에서는 특이 소견을 보이지 않았으나, 복부 전산화단층촬영에서 소장의 분절형 벽 비후와 복막강내 림프절 비후가 관찰되었다(Fig. 4). 상기 소견으로 서울아산병원 소화기내과 외래로 내원하였으며 복부 전산화단층촬영 결과를 다시 검토하였을 때 소장병변에 대해 하부위장관 내시경으로 접근이 가능할 것으로 판단하여 다시 검사하여 말단회장으로 최대한 깊게 삽입하였고, 회맹관 상방 15 cm 부위에 관강의 절반을 둘러싸는 궤양-침윤형 병변이 관찰되어 조직 검사를 시행하였다(Fig. 5). 조직 검사 결과 용모 선와 내부의 상피세포에 작은 단일한 크기의 림프구 침윤이 확인되고, CD3 (+), CD20 (-), CD4 (-), CD8 (+), CD56 (+), Ki-67 >90%의 소견으로 MEITL으로 진단하였다(Fig. 6). 환자는 항암 치료를 위해 혈액종양내과로 전과 되었으나 림프종에 의한 소장 천공이 발생하여 응급 장절제술을 시행하였다. 수술 후 13일째 cyclophosphamide, doxorubicin, vincristine, prednisone (CHOP)을 시행하였으나 급성 하부위장관 출혈 악화 및 파종성 혈관 내 응고 진행으로 다발성 장기 부전이 발생하여 수술 후 21일 뒤 사망하였다.

고 찰

과거 제2형 장병 연관성 T-세포 림프종으로 분류되었던 MEITL은 위장관 전역에 걸쳐 발생하며 매우 드물고 공격적인

Fig. 6. (A) Microscopically, the biopsy showed infiltration of crypt epithelium by small-sized monomorphic lymphocytes (×400, H&E). Immunohistochemically, the cells were (B) CD3⁺ (×200), (C) CD20⁻ (×200), CD4⁻ (not presented) (D) CD8⁺ (×200), (E) CD56⁺ (×200) and (F) Ki-67 index was over 90% (×200).

형태의 말초 T-세포 림프종이다.³ 전체 소화기암 중 악성 림프종은 1-4% 정도로 드물게 발생하는데,⁶ 그중에서도 MEITL은 전체 위장관 림프종에서 5% 미만으로 발생하는 매우 드문 림프종이다.⁷

MEITL은 켈리악병과의 연관성이 없는 것으로 알려져 있으며, 켈리악병의 발병이 적은 아시아에서 주로 발생하는 것으로 알려져 있다.⁶ Tse 등⁸의 보고에 따르면 23-89세 등 다양한 나이에서 발생하며 중위연령은 59세이고, 남녀 비는 2 : 1로 남자에서 더 흔하게 발생하는 것으로 알려져 있다. 소장, 특히 공장이 이 질환의 가장 흔한 원발 병소이며, 드물게 십이지장, 위, 대장에 침범하고 이 외에도 식도, 충수돌기 등에 침범하였던 보고들이 있다.^{6,9} 본고의 두 번째 증례처럼 장간막 림프절에 주로 전이되며, 드물게 피부, 폐 혹은 뇌에 전이되기도 한다.^{10,11}

복통, 체중감소, 설사부터 출혈, 천공, 폐색 등 심각한 증상까지 매우 다양한 위장관 증상으로 나타나고 특징적인 임상증상은 없다.^{8,11} 심지어 소장의 침범이 있어도 장병 증상이 없거나,¹² 무증상으로 우연히 발견되는 경우도 있다.¹³ 처음 내시경으로 진단되는 경우가 전체의 약 10%밖에 되지 않으며, 대부분 수술을 통해 발견되는데,¹⁴ 본고의 첫 번째 증례처럼 만성 설사 외 특이 증상이 없고, 각종 검사에서 특이 소견이 보이지 않아 초기에 진단이 되지 않거나 두 번째 증례처럼 이미 병이 진행된 상태에서 진단되는 경우가 흔하다.⁶ 실제로 병이 발생하는 위치와 비특이적인 임상증상으로 인해 대부분의 환자들이 이 증상 발현 시점에 수술적 절제가 필요하며,^{8,14} 약 절반의 환자들이 장천공이나 폐색으로 인해 응급 수술을 받게 된다.^{8,14} 장천공이 발생하는 경우 복막염, 패혈성 쇼크, 다발성 장기 부전 등으로 인해 항암 치료가 지연되어,¹⁵ 예후가 보다 좋지 않을 것으로 예상되는데, 본고의 첫 번째 증례의 경우 진단 당시 장 천공으로 응급 수술 후 다발성 장기 부전으로 사망하였으며, 두 번째 증례에서도 항암 치료 전 발생한 장 천공으로 인해 치료가 지연되어 급격히 악화된 것으로 생각된다.

MEITL의 내시경 소견을 제시하는 논문이 많지는 않으나, Halphen 등¹⁶은 소장 림프종의 내시경 소견을 크게 점막주름 비후형(mucosal fold thickening), 결절형(nodular pattern), 침윤형(infiltrative pattern), 궤양형(ulcerative pattern), 모자이크형(mosaic pattern)인 5가지로 분류하고 있으며, Tian 등⁴은 이 질환의 내시경 소견으로 수많은 미세 과립 및 점막 비후와 동반된 반원형의 얇은 궤양으로 보고하였는데, 이는 본고의 두 번째 증례 환자의 내시경 소견과 유사하였다. 병리적으로 MEITL은 동일한 모양을 갖는 중소형 크기의 창백한 세포질을 갖고 다염색성 핵을 갖는 림프구들이 상피침화성을 보이고, 주로 염증이나 괴사의 소견은 동반되지 않으며,⁴ 면역조

직화학염색에서는 대부분의 세포들이 CD2 (+), CD3 (+), CD7 (+), CD8 (+), CD56 (+), CD4 (-), CD5 (-), CD 30 (-)를 보인다.¹⁷

Anthracycline을 기반으로 하는 CHOP 혹은 CHOP plus etoposide를 시행하고 동종 조혈모세포 이식을 시행하는 것이 추천된다.^{8,14} 하지만 아직 표준화된 치료가 없고 항암 치료 반응률이 약 36-58% 정도로 낮으며 항암 치료와 조혈모세포 이식 등 최선의 치료에도 80% 이상의 환자들은 결국 재발하거나 사망하는 것으로 알려져 있다.^{5,8,14,17} 또한 중위 생존기간은 진단 후 7개월로 짧고, 1년 생존률은 36%로 예후가 매우 나쁘다.⁸ De Baaij 등¹⁸은 B증상과 international prognostic index 점수를 이용해 위험성에 따라 고위험군, 중간위험군 그리고 저위험군으로 나누어 enteropathy-associated T-cell lymphoma prognostic index를 장병 연관성 T-세포 림프종의 예후 예측인자를 제시하고 있는데, 이는 MEITL 환자들을 제외한 연구이기 때문에 바로 적용하는 데는 한계가 있을 것으로 생각된다. 또한 최근 저널들에 따르면 SETD2 변이와 SYK 발현이 이 질환에서 증가하는 것으로 알려져 추후 진단적인 부분에서 도움을 받을 수 있을 것으로 생각되며,^{19,20} 향후 보다 효과적인 신규 치료법의 발견으로 이 희귀병의 예후 향상에 도움을 줄 수 있을 것이다.

많은 임상 의와 조직병리학자들이 이 질환에 대한 인식이 없거나 부족하기 때문에 MEITL은 때로 “잊혀진 진단”이 되기도 한다. 이 때문에 비슷한 증상이나 내시경적 소견을 갖는 염증성 장질환 등으로 오인되는 경우도 있는데,⁴ 본고의 첫 번째 증례에서도 모든 검사에서 특이 소견이 보이지 않아 과민성 장증후군이나 현미경적 장염으로 오인되어 MEITL으로 바로 진단하지 못하였다. 두 번째 증례에서는 처음 대장 내시경에서 말단회장까지 확인하였음에도 특이 소견을 보이지 않았으나 복부 전산화단층촬영에서 병변이 확인되어 회맹판 상부로 깊이 재검사하여 병변이 확인되었다. 항상 말단회장을 깊게 관찰할 필요는 없지만 이러한 복부 증상이 있을 때는 최대한 깊게 관찰을 하는 것이 필요하리라 생각된다. MEITL이 불량한 예후를 보이는 중요한 이유가 진단이 늦어지고 증상이 발현되는 시기에 환자의 전신 상태가 불량하고, 위장관 출혈과 천공 발생 시 항암 치료가 지연되기 때문이다.^{6,15} MEITL은 드문 병이나 원인 미상의 복통 및 설사 증상을 보일 때 항상 의심(high index of suspicion)을 갖고 접근하면 보다 빠른 진단으로 출혈이나 천공 발생 전 치료를 시작하여 병의 예후의 향상을 기대할 수 있을 것으로 생각한다. 저자들은 장 천공으로 수술 후 단기간에 사망하였던 MEITL 환자 2예를 경험하였기에 문헌고찰과 함께 보고하는 바이다.

REFERENCES

1. Choi SM, O'Malley DP. Diagnostically relevant updates to the 2017 WHO classification of lymphoid neoplasms. *Ann Diagn Pathol* 2018;37:67-74.
2. Jaffe ES. The 2008 WHO classification of lymphomas: implications for clinical practice and translational research. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program* 2009:523-31.
3. Swerdlow SH, Campo E, Pileri SA, et al. The 2016 revision of the World Health Organization classification of lymphoid neoplasms. *Blood* 2016;127:2375-2390.
4. Tian S, Xiao SY, Chen Q, Liu H, Ping J. Monomorphic epitheliotropic intestinal T-cell lymphoma may mimic intestinal inflammatory disorders. *Int J Immunopathol Pharmacol* 2019;33:2058738419829387.
5. Ondrejka S, Jagadeesh D. Enteropathy-associated T-cell lymphoma. *Curr Hematol Malig Rep* 2016;11:504-513.
6. Soardo G, Castaldo V, Donnini D, Uzzau A, Pizzolitto S, Sechi LA. Monomorphic epitheliotropic intestinal T cell lymphoma of the appendix: a case report and review of literature. *J Gastrointest Cancer* 2020;51:688-694.
7. Kasinathan G. Monomorphic epitheliotropic intestinal T-cell lymphoma of the duodenum: an aggressive disease. *Hematol Transfus Cell Ther* 2020 Jun 6. [Epub ahead of print]
8. Tse E, Gill H, Loong F, et al. Type II enteropathy-associated T-cell lymphoma: a multicenter analysis from the Asia Lymphoma Study Group. *Am J Hematol* 2012;87:663-668.
9. Fontaine Kent L, Rodgers DL, McGhee JA, Patel VG. Monomorphic epitheliotropic intestinal T-cell lymphoma (MEITL) within a Meckel's diverticulum. *Am Surg* 2021;87:101-102.
10. Suzuki Y, Minemura H, Tomita H, et al. Monomorphic epitheliotropic intestinal T-cell lymphoma involving the lung and brain: a rare case study. *Intern Med* 2020;59:2559-2563.
11. Olmos-Alpiste F, Vázquez I, Gallardo F, Sánchez-Gonzalez B, Colomo L, Pujol RM. Monomorphic epitheliotropic intestinal T-cell lymphoma with secondary cutaneous involvement: a diagnostic challenge. *Am J Dermatopathol* 2021;43:300-304.
12. Akiyama T, Okino T, Konishi H, et al. CD8+, CD56+ (natural killer-like) T-cell lymphoma involving the small intestine with no evidence of enteropathy: clinicopathology and molecular study of five Japanese patients. *Pathol Int* 2008;58:626-634.
13. Gopalakrishna H, Al-Abdoun A, Nair G, Bekele A. Incidental diagnosis of monomorphic epitheliotropic intestinal T-cell lymphoma: a case report. *Cureus* 2020;12:e10084.
14. Sieniawski M, Angamuthu N, Boyd K, et al. Evaluation of enteropathy-associated T-cell lymphoma comparing standard therapies with a novel regimen including autologous stem cell transplantation. *Blood* 2010;115:3664-3670.
15. Chin CK, Tsang E, Mediawake H, et al. Frequency of bowel perforation and impact of bowel rest in aggressive non-Hodgkin lymphoma with gastrointestinal involvement. *Br J Haematol* 2019;184:826-828.
16. Halphen M, Najjar T, Jaafoura H, Cammoun M, Tufrali G. Diagnostic value of upper intestinal fiber endoscopy in primary small intestinal lymphoma. A prospective study by the Tunisian-French Intestinal Lymphoma Group. *Cancer* 1986;58:2140-2145.
17. van de Water JM, Cillessen SA, Visser OJ, Verbeek WH, Meijer CJ, Mulder CJ. Enteropathy associated T-cell lymphoma and its precursor lesions. *Best Pract Res Clin Gastroenterol* 2010;24:43-56.
18. de Baaij LR, Berkhof J, van de Water JM, et al. A new and validated clinical prognostic model (EPI) for enteropathy-associated T-cell lymphoma. *Clin Cancer Res* 2015;21:3013-3019.
19. Mutzbauer G, Maurus K, Buszello C, et al. SYK expression in monomorphic epitheliotropic intestinal T-cell lymphoma. *Mod Pathol* 2018;31:505-516.
20. Tomita S, Kikuti YY, Carreras J, et al. Monomorphic epitheliotropic intestinal T-cell lymphoma in Asia frequently shows SETD2 alterations. *Cancers (Basel)* 2020;12:3539.