

십이지장 궤양 출혈로 발현한 CD 56+ NK/T 세포 림프종 1예

울산대학교 의과대학 서울아산병원 내과학교실, 병리학교실*

유지희 · 최기돈 · 고영화* · 최원정 · 송호준 · 이진혁 · 정훈용 · 김진호

A Case of CD56+ Extranodal NK/T-cell Lymphoma, Nasal Type, Presenting as a Duodenal Ulcer Bleeding

Ji Hee Yu, M.D., Kee Don Choi, M.D., Young Wha Koh, M.D.*, Won Jung Choi, M.D.,
Ho June Song, M.D., Gin Hyug Lee, M.D., Hwoon Yong Jung, M.D., and Jin Ho Kim, M.D.

Departments of Internal Medicine and Pathology*, Asan Medical Center, University of Ulsan College of Medicine, Seoul, Korea

Extranodal NK/T-cell lymphoma is a recently recognized distinct entity within the World Health Organization classification of lymphoid tumors. It is relatively prevalent in Asian and South American populations. It most commonly occurs in the nasal or paranasal areas and less frequently in the skin, the soft tissue, and the gastrointestinal tract. Among these, extranodal NK/T-cell lymphoma of the gastrointestinal tract has shown an aggressive clinical course. We report a case of CD56+ extranodal NK/T-cell lymphoma presenting as a duodenal ulcer bleeding. A 62-year-old male patient presented with melena and abdominal pain. Endoscopic examination of the upper gastrointestinal tract showed the duodenal ulcer covered by blood clot. Pathologic examination revealed the diffuse infiltration of atypical lymphocytes with an angiocentric growth pattern, which was positive for CD3, CD56, and granzyme. The patient showed rapid deteriorating clinical course and died on day 14 after admission. Thus, we report this case with the review of literatures. (Korean J Gastroenterol 2009;54:174-179)

Key Words: NK/T-cell lymphoma; Duodenum; Bleeding

서 론

NK/T 세포 림프종은 비호지킨 림프종 중 비교적 드문 형으로,¹ WHO 분류에 따르면 NK 세포 종양(natural killer cell neoplasm)은 3가지 조직 형태인 아구 NK 세포 림프종(blastic NK-cell lymphoma), 공격 NK 세포 백혈병(aggressive NK-cell leukemia), 비강형 림프절 외 NK/T 세포 림프종(extranodal NK/T-cell lymphoma, nasal type)으로 분류된다.²

이 중 비강형 림프절 외 NK/T 세포 림프종은 주로 림프절을 제외한 비강 및 부비동을 침범하는 질환으로³ 중년 남

성에서 호발하고, 서구에 비해 동아시아와 라틴아메리카에서 상대적으로 발생빈도가 높다.² 국내에서의 발생 빈도는 Ko 등⁴의 연구에 의하면 한국인 비호지킨 림프종의 8.7%, 비강 및 부비동에서 발생하는 림프종의 74.1%를 차지한다. 비강 외의 발생 부위로는 피부, 위장관, 침샘, 비장, 고환 등이 있으며, 아주 드물게 근육과 자궁을 침범한 경우도 있다.⁵ 위장관에 발생하는 경우 대장, 소장 순으로 그 발생빈도가 높고 예후가 좋지 않아 진단 후 수개월 내에 사망하는 경우가 많은 것으로 알려져 있다.⁶

그중 십이지장을 침범한 NK/T 세포 림프종은 매우 드물

접수: 2009년 1월 21일, 승인: 2009년 3월 29일
연락처: 최기돈, 138-736, 서울시 송파구 풍납동 388-1
울산대학교 의과대학 서울아산병원 소화기내과
Tel: (02) 3010-5813, Fax: (02) 3010-8043
E-mail: keedon@amc.seoul.kr

Correspondence to: Kee Don Choi, M.D.
Division of Gastroenterology, Department of Internal Medicine,
Asan Medical Center, University of Ulsan College of Medicine,
388-1, Pungnap-dong, Songpa-gu, Seoul 138-736, Korea
Tel: +82-2-3010-5813, Fax: +82-2-3010-8043
E-mail: keedon@amc.seoul.kr

어 국내외 문헌 고찰 결과 몇몇 증례 보고에 불과하였다.⁷⁻¹¹ 이에 저자 등은 십이지장 궤양 출혈로 발현하여 급속히 진행되는 임상 경과를 보인 NK/T 세포 림프종 1예를 경험하였기에 문헌 고찰과 함께 기술하고자 한다.

증 례

62세 남자가 복통과 흑색변을 주소로 내원하였다. 환자는 과거에 특이 병력 없던 분으로 내원 1개월 전부터 상복부 통증이 지속되고 내원 2주 전부터 간헐적으로 흑색변을 보았으며, 내원 당일 200 mL 정도의 흑색변을 본 이후 어지럼증 발생하여 타 병원을 방문하였다. 타원에서 시행한 말초 혈액검사에서 혈색소가 6.6 g/dL로 감소되어 있어 적혈구 수혈 후 본원으로 전원되었다. 본원 내원 당시 활력징후는 혈압 109/82 mmHg, 맥박수 97회/분, 호흡수 20회/분, 체온 36.3°C였다. 환자는 급성 병색을 보였고 결막은 창백하였으며, 경부에서 만져지는 림프절은 없었다. 복부 검사에서 장음은 정상이었고 압통이나 반동압통은 없었으며 촉진되는

종괴나 비종괴의 소견은 없었다. 직장수지검사에서 흑색변이 관찰되었고 종괴 등은 촉진되지 않았다. 말초 혈액검사에서 백혈구 10,400/mm³, 혈색소 7.5 g/dL, 혈소판 196,000/mm³이었다. 혈청 생화학검사에서 알부민 2.4 g/dL, 총 단백 4.6 g/dL, 총 빌리루빈 0.7 mg/dL, AST 122 IU/L, ALT 23 IU/L, ALP 113 IU/L, LDH 653 IU/L이었다. HBs-Ag 음성, anti-HBs 양성, anti-HCV 음성이었고, 혈액응고검사 및 요검사는 정상 범위였다.

내원 당일 시행한 상부 위장관 내시경 검사에서 십이지장 구부에 혈병으로 덮인 궤양으로부터 삼출 출혈소견이 관찰되었고(Fig. 1A), 에피네프린 용액(1:10,000)을 8 mL 주입하여 지혈하였다. 제3병일에 시행한 추적 내시경 검사에서 궤양저는 노란색의 삼출물로 덮여 있었으며 활동 출혈소견은 관찰되지 않았다(Fig. 1B).

십이지장 궤양의 조직검사 결과 점막의 궤양과 함께 광범위한 비정형 림프구의 침윤이 관찰되었고(Fig. 2A), 고배율 소견에서 다양한 크기의 비정형 림프구에 의한 혈관 침윤 소견이 관찰되었다(Fig. 2B). 면역조직화학 검사에서 CD3 (Fig.

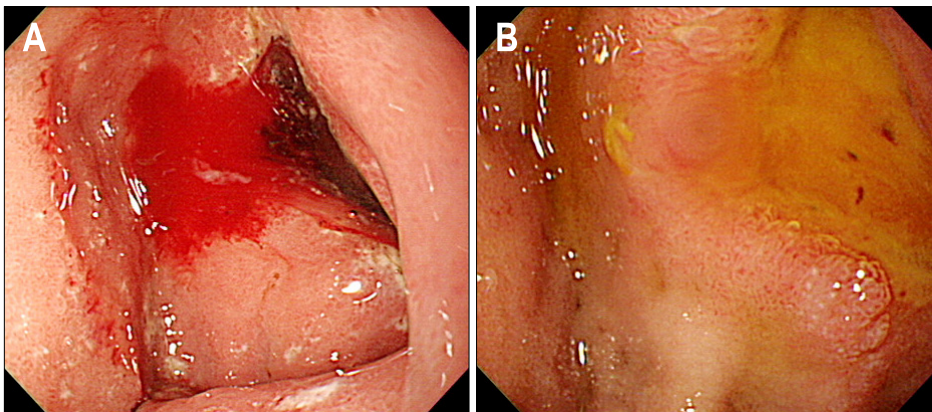


Fig. 1. Endoscopic findings of duodenal NK/T-cell lymphoma. (A) At the duodenal bulb, A large sized ulcer with bleeding was noted, (B) After 3 days, the duodenal ulcer was covered by yellowish exudate without sign of active bleeding.

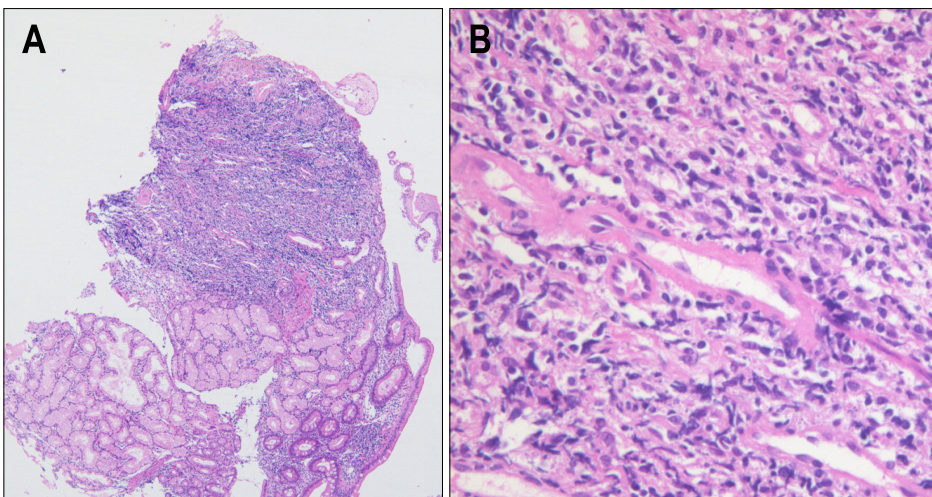


Fig. 2. Pathologic findings of NK/T-cell lymphoma. (A) Duodenal mucosa showing diffuse subepithelial infiltration atypical lymphocytes into the lamina propria (H&E stain, $\times 40$), (B) Angio-centric invasion of atypical lymphoid cells (H&E stain, $\times 400$).

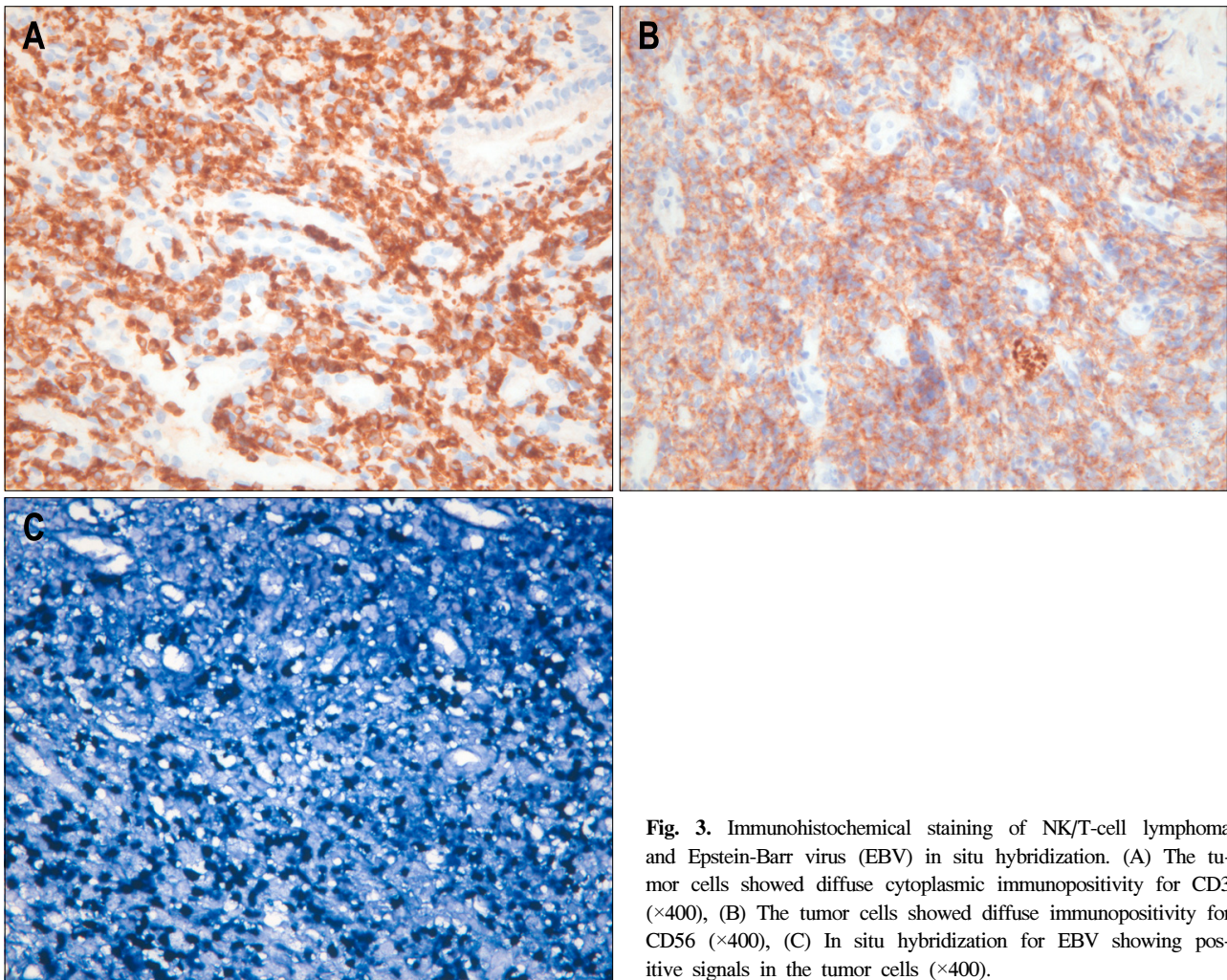


Fig. 3. Immunohistochemical staining of NK/T-cell lymphoma and Epstein-Barr virus (EBV) in situ hybridization. (A) The tumor cells showed diffuse cytoplasmic immunopositivity for CD3 ($\times 400$), (B) The tumor cells showed diffuse immunopositivity for CD56 ($\times 400$), (C) In situ hybridization for EBV showing positive signals in the tumor cells ($\times 400$).

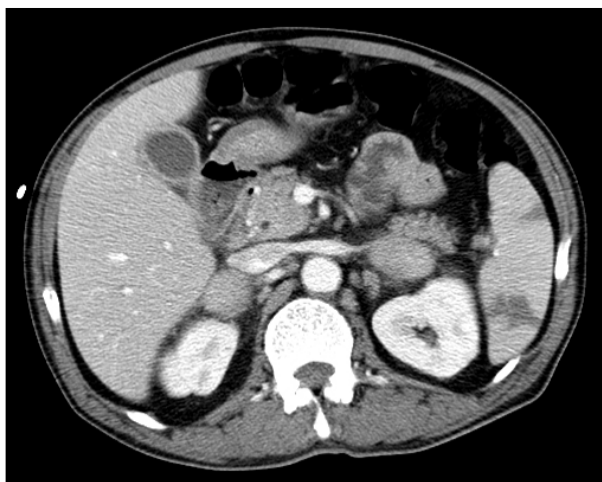


Fig. 4. Abdominal CT finding showed enlarged pancreas head and bilateral adrenal mass.

3A), CD56 (Fig. 3B)에 대해서는 양성반응을 보였고, CD4, CD8, CD20, CD5에 대해서는 음성반응을 나타내었다. TCR

BF1-, granzyme B+, TIA-1+, BCL-6-, CD10-, mum-1-이었다. Ki-67 염색을 이용한 세포의 증식지수는 80%였다. Epstein-Barr virus (EBV)에 대한 제자리 부합법 반응(in situ hybridization)에서 종양세포는 양성반응을 보였다(Fig. 3C). T 세포와 NK 세포의 감별을 목적으로 시행한 T세포 수용체(TCR) 유전자에 대한 검사 결과 배아선상(germline) 형태를 보여 최종적으로 NK/T 세포 림프종으로 진단하였다.

복부 전산화단층촬영(Fig. 4) 결과 간비종대 소견 및 췌장 두부의 비대와 양측 부신의 종괴가 관찰되었고 왼쪽 위동맥, 간십이지장 인대, 대동맥을 따른 림프절 비대 소견이 관찰되었다. 흉부 전산화단층촬영에서 우측 빗장위 림프절, 좌측 허파문 림프절의 비대 소견 및 다수의 작은 우측 흉막 결절 소견이 관찰되었다. 경부 전산화단층촬영에서는 3 cm 크기의 우측 하부 경정맥 림프절 비대 소견 외에 다른 소견은 보이지 않았다. 추가로 시행한 이비인후과 검진에서 비인두강에 특이 소견 관찰되지 않았다.

양측 장골능선에서 골수검사를 시행한 결과 종양 림프계

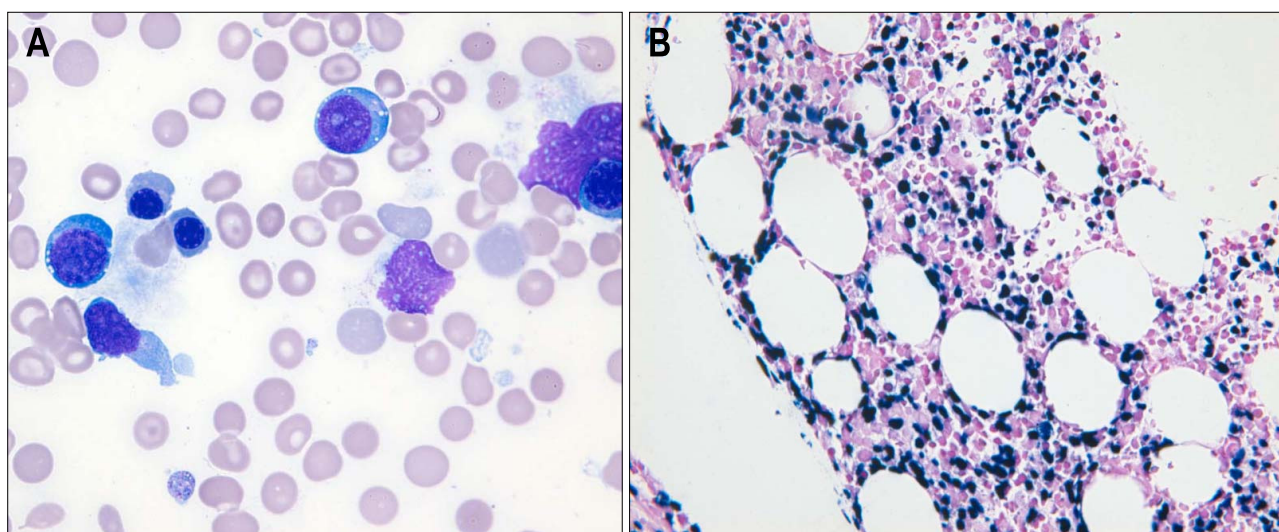


Fig. 5. Bone marrow biopsy. (A) The neoplastic lymphoid cells showed small to medium size, round or irregular shape, clumped nuclear chromatin, small amount of deep blue cytoplasm, and a few coarse cytoplasmic granules of some cells in the bone marrow aspirate (Wright stain, $\times 1,000$), (B) Bone marrow biopsy showed numerous positive cells on EBV in situ hybridization ($\times 400$).

세포의 침윤이 관찰되었으며(Fig. 5A) 면역조직화학 검사를 시행한 결과 CD3, CD56, granzyme B에 양성반응을 보였고, EBV에 대한 제자리 부합법 반응에서 대부분의 종양세포는 강한 양성반응을 보였다. 혈청에서 시행한 EBV 중합효소 연쇄 반응 정량검사에서 640,000 copies/mL로 높게 측정되었다(Fig. 5B).

환자는 내원 후 더 이상의 출혈은 없었으나 발열이 지속되어 항생제를 사용하였다. 제9병일에 조직검사 결과가 보고되어 제10병일에 골수검사 시행 후 항암치료를 계획하였으나 제9병일부터 총 빌리루빈 2.9 mg/dL, AST 201 IU/L, ALT 73 IU/L로 증가하고 이후 총 빌리루빈이 지속적으로 상승하여 항암치료를 보류하였다. 그러나 제 14병일에 환자는 급격히 진행되는 간부전 및 유산산증으로 사망하였다.

고 찰

림프종은 크게 B 세포 종양, NK/T 세포 종양, 호지킨 림프종 3형태로 분류된다. 그중 the Revised European American classification of Lymphoid neoplasms (REAL) 분류에서 혈관 중심성 T 세포 림프종(angiocentric T-cell lymphoma)으로 분류되었던 NK/T 세포 종양은 REAL 분류를 일부 수정한 2001 new WHO 분류에서는 비강형 림프절 외 NK/T 세포 림프종(extranodal NK/T-cell lymphoma, nasal type)으로 새롭게 명명되었다.¹² 이는 본래 1992년 Kern 등과 Wong 등이 비강 외의 다른 부위에 발생한 NK/T 세포 림프종이 비강에서 원발한 NK/T 세포 림프종과 형태학, 면역화학적으로 유사하여 처음으로 비강형 림프종으로 기술하였다.^{13,14}

비강형 림프절 외 NK/T 세포 림프종은 서양인에서는 그 발생빈도가 매우 낮고, 한국인을 비롯한 아시아인과 중남미의 인디언에서 상대적으로 발생빈도가 높다. 아시아 국가별 발생률을 조사한 결과 일본에서 3.3%, 태국에서 5%, 홍콩에서 6%, 한국에서 8%의 비율로 아시아 국가들 중 한국에서 비교적 높은 발생률을 보였다.^{3,15} 보통 비강과 부비동에서 발생하며 드물게 피부, 위장관계, 고환, 중추신경계, 폐, 침샘, 골수, 후두에서 발생하기도 한다.⁶ 비강 외에서 발생한 NK/T 세포 림프종은 보다 급속한 임상 경과를 보이며 치료에 잘 반응하지 않아 생존기간이 더 짧다.⁸

NK/T 세포 림프종의 조직병리 소견의 특징은 비정형의 림프구가 혈관중심 성장 패턴을 보여 혈관침윤과 파괴를 잘 일으키고 이로 인한 혈관의 폐쇄를 일으켜 조직의 괴사 및 궤양을 잘 유발하는 특징이 있다.^{3,12} 이러한 병리적인 특성으로 인하여 위장관계에 발생한 NK/T 세포 림프종의 경우 장벽의 허혈 및 괴사를 유발하고 심한 경우 다수의 궤양, 출혈 및 천공을 일으킬 수 있다.

NK 세포는 전체 말초혈액 림프구의 5% 이내를 차지하며, 골수에서 조혈모세포로부터 분화된 NK/T 전구세포 또는 NK 전구세포를 통해 생성된다.¹⁶ 따라서 면역조직화학적으로 T 세포계열 항원인 CD2와 때때로 CD7을 발현하고, 표면형 CD3는 발현하지 않지만 세포질 내 CD3를 발현한다. 또한 NK 세포계열 항원인 CD16, CD56, CD57을 발현하고,⁵ 그 외 세포독성 과립(cytotoxic granule), 즉 granzyme B, TIA-1 (T-cell intracellular antigen-1), perforin 등이 양성이다. 이 중 CD56은 신경 접착 분자(neural cell adhesion molecule, NCAM)로서 동종 결합을 통한 부착을 매개하는 역할을 한다.² 이는 가장

일관되게 발견되어 마치 NK 세포의 표지자인 것처럼 간주되었으나 실제로 CD56은 NK 세포뿐 아니라 NK 비슷한 T 세포, 신경 및 신경내분비 세포, 때로는 골격근 세포에서도 발견된다.⁵

NK/T 세포 림프종은 EBV 감염과 강한 연관이 있는 것으로 알려져 있다. 제자리 부합법 반응(in situ hybridization) 검사 시행 시 종양세포에서 RNA를 인코딩하는 EBV 검출이 가능하고, 서던블롯분석(Southern blot analysis)을 통해서도 EBV의 단일클론 증식을 발견할 수 있다.² 일본에서 시행된 Oshimi 등¹⁷의 연구에 의하면 101명의 비강 NK/T 세포 림프종 환자 중 101명 모두 EBV가 검출되었고, 비강의 NK/T 세포 림프종 환자 25명 중 22명에서 EBV가 검출되었다. 이러한 연구 결과들은 NK/T 세포 림프종 발생에 있어 EBV 감염이 주요 병인으로 작용함을 뒷받침한다. 이번 증례에서도 십이지장의 림프종 조직 및 골수에서 EBV에 대한 제자리 부합법 반응(in situ hybridization) 검사 결과 종양세포 대부분에서 강한 양성반응을 보였다. 혈청에서 시행한 EBV 중합효소 연쇄 반응 정량검사에서도 640,000 copies/mL로 높게 측정되었다.

NK/T 세포 림프종은 매우 빠르게 진행되는 임상경과를 보여 Ann-Arbor 병기만으로 예후를 평가하는 데 한계가 있다. 따라서 낮은 병기일지라도 종양의 크기와 인접한 주변 조직의 침범 정도에 따라, 그리고 나이, 젖산 탈수소효소 수치(lactate dehydrogenase level), 활동도(performance status), 림프절 외 병변 유무를 포함한 International Prognostic Index (IPI) score에 따라 예후가 다를 수 있으므로 종합적인 평가가 필요하다.^{5,15} 이번 증례의 경우 진단 당시 이미 다수의 림프절, 간 및 골수 침범이 동반되어 있는 매우 진행된 병기(advanced stage)의 상태로 Ann-Arbor 병기로는 stage IVB에 해당하고 IPI score는 5점이었다. Musshoff와 Schmidt-Vollmer¹⁸에 의해 제안된 Ann-Arbor 병기를 변형한 림프절 외 림프종에 대한 병기를 적용하였을 때에도 IVE의 병기에 해당하였다.

비강형 림프절 외 NK/T 세포 림프종은 매우 공격적인 임상 경과를 보여 예후가 나쁜 것으로 잘 알려져 있다. 이 때 침범 부위는 매우 중요한 예후 인자의 하나로, 위장관 조직을 침범하는 경우 종종 광범위한 괴사와 천공을 동반하기 때문에 가장 낮은 생존율을 보인다. 위장관의 원발 NK/T 세포 림프종은 다양한 임상 증상으로 나타나는데 Kim 등¹⁰의 연구에 의하면 대부분 위장관 출혈로 발현하며, 진단 당시 이미 매우 진행된 병기인 경우가 많아 초반의 집중적인 치료에도 불구하고 예후는 매우 나쁘다. 또한 이번 증례에서 처럼 진단 당시 Ann Arbor stage IVB에 해당하는 파종 병기(disseminated stage)의 경우 원발 기시부(primary origin)를 알기 어려운 경우가 많다.

과거에는 위장관계 림프종 진단이 수술 전에는 진단이 어려웠으나 내시경과 영상의학 기술의 발달로 최근 몇 년 사이 수술 전 진단이 용이해졌다. 원발 위의 림프종의 경우 내시경 소견은 크게 3가지로 분류할 수 있는데 폴립형(poly-poid type), 궤양형(ulcerative type), 미만 침윤형(diffuse infiltrative type)이 그것이다. 가장 흔한 형태는 궤양형이며 그 다음은 폴립형이 많은 것으로 보고되어 있으나, 이는 대부분 B 세포 계열 림프종에서의 보고들이다.¹⁰ Kim 등¹⁹의 최근 보고에 의하면 원발 결장직장 림프종은 그들의 세포 기원에 따라 다른 대장내시경 소견을 보이는데 그 중 원발 T 세포 결장직장 림프종의 경우는 미란형(superficial) 또는 궤양형(ulcerative) 병변을 특징으로 하였다. 요약하면 원발 위장관 NK/T 세포 림프종의 주요 내시경 소견은 폴립형보다는 미란형, 궤양형 또는 궤양침윤형을 보이는 것이 일반적이다.¹⁰

이번 증례에서는 십이지장 궤양 출혈로 발현하여 입원 후 비교적 빠르게 조직 진단이 되었으나, 진단 당시 이미 진행된 병기로 빠른 임상적인 악화를 보여 결국 사망에 이른 NK/T 세포 림프종 1예를 경험하였기에 문헌 고찰과 함께 보고한다.

참고문헌

1. Nava VE, Jaffe ES. The pathology of NK-cell lymphomas and leukemias. *Adv Anat Pathol* 2005;12:27-34.
2. Oshimi K. Progress in understanding and managing natural killer-cell malignancies. *Br J Haematol* 2007;139:532-544.
3. Suzuki R, Takeuchi K, Ohshima K, Nakamura S. Extranodal NK/T-cell lymphoma: diagnosis and treatment cues. *Hematol Oncol* 2008;26:66-72.
4. Ko YH, Ree HJ, Kim WS, Choi WH, Moon WS, Kim SW. Clinicopathologic and genotypic study of extranodal nasal-type natural killer/T-cell lymphoma and natural killer precursor lymphoma among Koreans. *Cancer* 2000;89:2106-2116.
5. Kwong YL. Natural killer-cell malignancies: diagnosis and treatment. *Leukemia* 2005;19:2186-2194.
6. Al-Hakeem DA, Fedele S, Carlos R, Porter S. Extranodal NK/T-cell lymphoma, nasal type. *Oral Oncol* 2007;43:4-14.
7. Kim KJ, Lee GH, Hong SS, et al. A case of duodenal relapse of Epstein-Barr virus-positive, CD56-negative extranodal NK/T-cell lymphoma, nasal type. *Korean J Gastrointest Endosc* 2005;30:204-209.
8. Sumi M, Tauchi T, Sashida G, et al. Natural killer cell lymphoma in the duodenum. *Leukemia and Lymphoma* 2003;44:201-204.
9. Tsuzuki Y, Okamoto S, Takayama N, et al. Natural killer-like

- T-cell lymphoma appearing in the duodenum with recurrence in a variety of extranodal organs. *Rinsho Ketsueki* 1999;40:494-498.
10. Kim JH, Lee JH, Lee J, et al. Primary NK-/T-cell lymphoma of the gastrointestinal tract: clinical characteristics and endoscopic findings. *Endoscopy* 2007;39:156-160.
 11. 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.
 12. Cogliatti SB, Schmid U. Who is WHO and what was REAL? *Swiss Med Wkly* 2002;132:607-617.
 13. Kern WF, Spier CM, Hanneman EH, Miller TP, Matzner M, Grogan TM. Neural cell adhesion molecule-positive peripheral T-cell lymphoma: a rare variant with a propensity for unusual sites of involvement. *Blood* 1992;79:2432-2437.
 14. Wong KF, Chan JK, Ng CS, Lee KC, Tsang WY, Cheung MM. CD56 (NKH1)-positive hematolymphoid malignancies: an aggressive neoplasm featuring frequent cutaneous/mucosal involvement, cytoplasmic azurophilic granules, and angiocentricity. *Hum Pathol* 1992;23:798-804.
 15. Kim TM, Lee SY, Jeon YK, et al. Clinical heterogeneity of extranodal NK/T-cell lymphoma, nasal type: a national survey of the Korean Cancer Study Group. *Ann Oncol* 2008;19:1477-1484.
 16. Liang X, Graham DK. Natural killer cell neoplasms. *Cancer* 2008;112:1425-1436.
 17. Oshimi K, Kawa K, Nakamura S, et al. NK-cell neoplasms in Japan. *Hematology* 2005;10:237-245.
 18. Musshoff K, Schmidt-Vollmer H. Proceedings: prognosis of non-Hodgkin's lymphomas with special emphasis on the staging classification. *Z Krebsforsch Klin Onkol Cancer Res Clin Oncol* 1975;83:323-341.
 19. Kim YH, Lee JH, Yang SK, et al. Primary colon lymphoma in Korea: a KASID (Korean Association for the Study of Intestinal Diseases) study. *Dig Dis Sci* 2005;50:2243-2247.