

CASE REPORT

수막종과 병발한 외투막세포 림프종 1예

김의식, 고평곤, 김윤정, 이수윤, 문희석, 성재규, 이병석, 정현용
충남대학교 의학전문대학원 내과학교실

A Case of Mantle Cell Lymphoma with Meningioma

Eui Sik Kim, Pyung Gohn Goh, Yun Jeung Kim, Su Youn Lee, Hee Seok Moon, Jae Kyu Sung, Byung Seok Lee and Hyun Yong Jeong
Department of Internal Medicine, Chungnam National University School of Medicine, Daejeon, Korea

Mantle cell lymphoma (MCL) is an uncommon type of gastrointestinal lymphoma. MCL is a distinct subtype of B-cell non-Hodgkin lymphomas. The major subtype of MCL is characterized by the presence of multiple lymphomatous polyposis (MLP), in which multiple polyps are observed along the gastrointestinal tract. The malignant cells express pan B-cell marker and the T-cell marker cluster of differentiation 5. The chromosomal translocation t(11;14)(q13;q32) that causes cyclin D1 overexpression is commonly observed on the cytogenetic analysis of MCL. Survival improvement has recently been achieved for patient with MCL by the successful introduction of monoclonal antibodies and dose-intensified approaches for treatment, including autologous stem cell transplantation strategies. Some reports suggest that there is an increased incidence of second malignancies in patients with MCL or lymphoma. We report a case of MCL involving the colon; the patient was a 60-year-old man who complained of low abdominal discomfort during defecation. During the workup, a meningioma was unexpectedly discovered. On analysis, the tumor was found to be a t(11;14)-negative and non-MLP-type MCL. (Korean J Gastroenterol 2012;60:56-60)

Key Words: Lymphoma, Mantle cell; Lymphoma, Non-Hodgkin; Meningioma

서 론

원발성 비호치킨성 림프종(non-Hodgkin's lymphoma, NHL) 중 소화기계에 발생하는 암은 1-4% 정도이다.¹ 이 중 외투막세포 림프종(mantle cell lymphoma, MCL)은 2-9% 정도를 차지할 정도로 드문 질환이다. MCL가 소화기계를 침범할 경우 대부분 다발성 용종의 형태로 나타나 다발성 림프종성 용종증(multiple lymphomatous polyposis, MLP)으로도 일컫어진다.² 다발성의 림프절 침범과 골수 침범 등이 진단 당시에 진행된 경우가 많으며, 이 외에도 대퇴부 골격근을 침범한 예³도 보고되고 있다.

NHL의 진단과정 또는 치료과정에서 이차적으로 발생하는 종양에 대한 보고들이 있다.^{4,5} 그 중 NHL와 연관되어 중추신

경계 종양을 포함한 2차 종양의 발생이 보고된 예⁶는 있지만, MCL와 동반되어 수막종(meningioma)이 병발된 증례 보고는 없다.

저자들은 대장에 국한하여 다발성 용종의 형태가 아닌 발적을 띤 결절양의 병변으로 발현하여 조직검사에서 MCL로 진단되고, 검사과정에서 특징적인 염색체 전이가 관찰되지 않으며, 동시에 소뇌의 수막종이 함께 진단된 1예를 경험하였기에 문헌고찰과 함께 보고한다.

증 례

79세 여자가 2개월 전에 시작된 배변 시 통증, 잔변감, 그리고 6 kg의 체중감소를 주소로 내원하였다. 특별히 진단받은

Received March 2, 2011. Revised May 27, 2011. Accepted June 3, 2011.

© 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: 문희석, 301-721, 대전시 중구 문화로 282, 충남대학병원 소화기내과

Correspondence to: Hee Seok Moon, Department of Internal Medicine, Chungnam National University College of Medicine, 282 Munwha-ro, Jung-gu, Daejeon 301-721, Korea. Tel: +82-42-280-8049, Fax: +82-42-257-5753, E-mail: mhs1357@cnuh.co.kr

Financial support: None. Conflict of interest: None.

질환은 없었으며, 내원 1년 전부터 간헐적인 소화불량으로 개인의원에서 처방받은 약물복용 외 특이 과거력은 없었다. 사회력에서 음주나 흡연력은 없었다. 활력징후는 혈압이 110/70 mmHg, 맥박 분당 96회, 호흡 분당 18회, 체온 36.7°C였다. 신장 150 cm, 체중 61 kg으로 급성 병색을 띠고 있었다. 발열, 야간발한이나 체중감소를 호소하지 않았다. 신경학적으로 다른 특이소견을 보이지 않았다. 신체검사서 결막은 창백하지 않았고, 공막에 황달은 관찰되지 않았으며, 경부 림프절은 만져지지 않았다. 흉부와 복부의 신체검사서 특이 사항은 없었다. 서혜부 림프절은 1 cm 가량의 크기로 우측에서 2개, 좌측에서 1개가 촉진되었다. 일반 혈액검사는 백혈구 3,940/

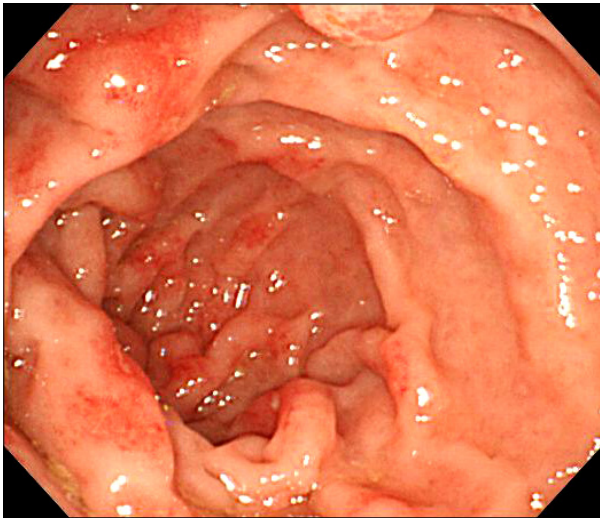


Fig. 1. Endoscopic findings. Inflammatory mucosal changes were noted in the entire large intestine, especially in the rectum. Polypectomy was performed in the rectal region.

mm³ (호중구 41.2%, 림프구 45.9%, 단핵구 10.4%, 호산구 1.5%), 혈색소 11.7 g/dL, 혈소판 121,000/mm³이었고, 생화학검사에서 혈청 총단백 7 g/dL, 알부민 4.1 g/dL, AST 53 IU/L, ALT 23 IU/L, 총빌리루빈 0.76 mg/dL, ALP/GGT 104/23 IU/L, BUN/creatinine 10.2/0.5 mg/dL, LDH 429 IU/L, β 2-microglobulin 5 μ g/mL (정상치 0-3 μ g/mL)로 측정되었다.

본원에서 시행한 대장내시경에서 대장, 특히 상행결장과 직장에 산재해 있는 발적을 띤 표재성의 병변들이 관찰되었으며, 상행결장, 횡행결장, 직장의 병변과 함께 직장의 1×0.6 cm 가량의 용종이 있어 이를 절제하여 조직검사를 시행한 결과 MCL로 진단되었다(Fig. 1). 대장내시경에서 관찰한 말단 회장부위와 상부위장관내시경에서는 특이한 소견은 관찰되지 않았다. 대장에서 시행한 조직검사에서 저배율에서 작거나 중등도 크기의 림프양세포가 고유판(lamina propria)까지 침윤되어 있었으며, 림프상피성 병변(lymphoepithelial lesion)의 형성이 관찰되었다(Fig. 2). 면역화학검사에서 pan-B-cell 항원(CD20)과 Bcl-2가 양성이었으며, T세포 표지자인 CD3에 음성을 보였다. CD5에 양성을 보이며 MCL에 특이적 표지자로 알려진 cyclin D1에 대한 면역염색에서도 양성반응을 보였다(Fig. 3). Fluorescence *in situ* hybridization (FISH) 검사에서는 정상 염색체(46,XX)가 관찰되었다. 골수흡인검사에서 세포충실도는 50% 정도였으며, 비정상적인 종양세포의 침윤은 관찰되지 않았고, 골수절편검사에서도 종양세포의 침윤은 관찰되지 않았다.

복부 전산화단층촬영에서 직장과 맹장 장관벽의 비후소견과 간십이지장, 간문맥, 대동맥, 장간막 및 대퇴부 주위의 림프절 종대가 관찰되었으나, 소장 비후는 관찰되지 않았다. 비장 침범이 의심되는 작은 조영 감소된 병변을 포함한 비장

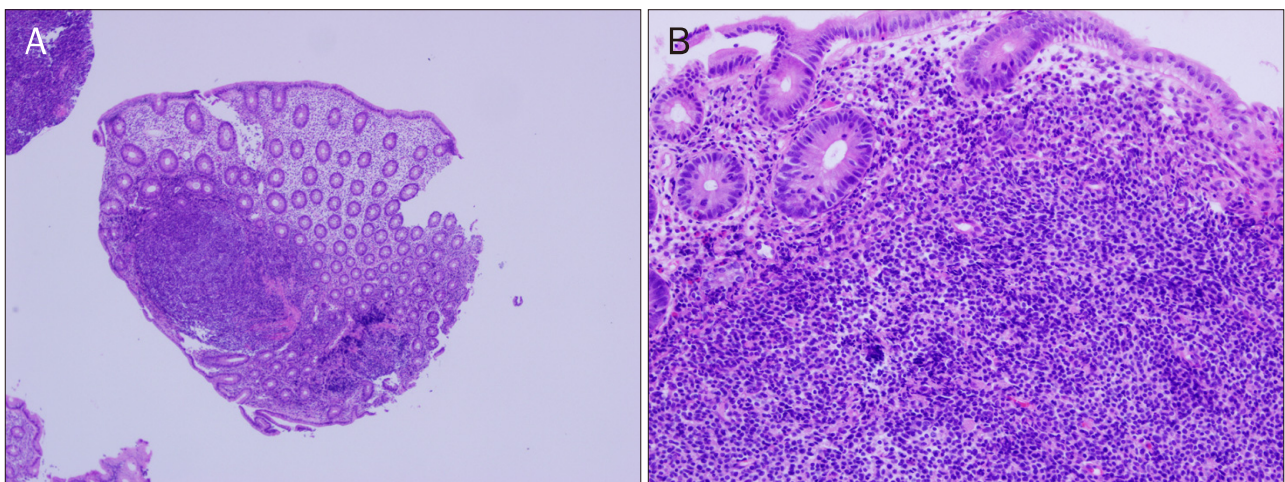


Fig. 2. Microscopic findings (H&E). Neoplastic cells had infiltrated the lamina propria of the colon (A, $\times 40$). Intraepithelial B lymphocytes were forming the lymphoepithelium. The tumor cells were small-to-medium sized (B, $\times 200$).

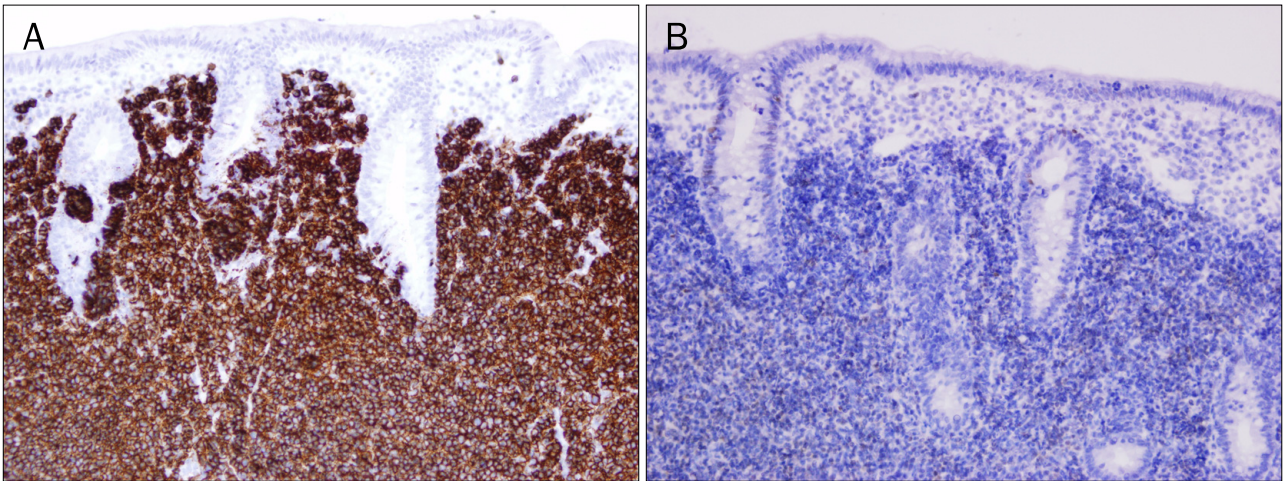


Fig. 3. Immunohistochemical staining. Tumor cells were strongly positive for CD20 and exhibit CD5 coexpression (A, $\times 200$). Weak staining was observed for cyclin D1 in the nuclei of the tumor cells (B, $\times 200$).



Fig. 4. PET image showed multiple hypermetabolic lesions in lymph nodes in the entire body, splenomegaly, and colon of terminal ileum, cecum, and rectum.



Fig. 5. T2-weighted brain MRI scan showed an approximately $2.6 \times 2.5 \times 1.7$ cm meningioma in the right cerebellar convexity.

종대가 관찰되었다.

입원 후 시행한 PET-CT 검사에서 전신의 림프절, 비장, 맹장, 직장 및 갑상선의 섭취가 증가된 것을 확인하였으며, 우측 소뇌에 수막종(meningioma)으로 의심되는 병변이 관찰되었다(Fig. 4). 이에 대해 뇌 MRI를 시행하여 우측소뇌에 $2.5 \times 2.4 \times 1.7$ cm 가량의 수막종을 확인하였다(Fig. 5). 하지만 이로 인한 운동실조증 등의 소뇌증상을 보이지 않았고, 고령으로 인한 수술의 위험성도 있었으므로 경과관찰하기로 하였다.

환자는 Ann Arbor staging의 stage IV로 rituximab, cyclophosphamide, doxorubicin, vincristine, prednisolon (R-CHOP) 병합화학요법을 시행 중이다.

고 찰

MCL은 NHL 중 B세포형의 하나로 분류되고 있으며, 대부분의 경우에 염색체 11번과 14번의 전이와 cyclin D1의 과다 발현을 특징으로 하고 있다.⁷ 처음에는 Kiel 분류에서 centrocytic lymphoma로 불렸으며, 그 외 lymphocytic lymphomas of intermediate differentiation, intermediated cell lymphoma, 또는 mantle zone lymphoma로 불리기도 했다.⁸ 이후 MCL은 형태학적, 면역학적, 분자생물학적 및 임상적으로 독특한 양상을 보여, 1994년 REAL 림프종 분류법에서 림프종의 아형 중 하나로 분류되었다.⁹

많은 연구에 의하면 림프종 환자에서 2차 종양의 발생률이 증가됨을 보고하고 있다. Barista 등⁵은 MCL 환자 156명을 평균 26개월 간 추적하였을 때 32명(21%)에서 다른 종양이 발견되었다고 보고하였으며, 그 중 21명은 진단시기 이전에 발생하였고, 그 중 요로계 암의 발생률이 높음을 보고하였다. Hemminki 등⁴은 28,131명의 NHL 환자에서 병발하는 종양에 대한 연구에서 1.65배의 고형암 발생률을 보이고, 2,290명의 2차 종양을 가진 환자 중 뇌종양은 63예, 갑상선 종양은 14예에서 발생한다고 보고하여 이번 증례의 환자와 같이 NHL와 뇌종양이 함께 발병한 예는 드물었다. 2차 종양의 발생이 정상인들보다 높은 기전으로는 환자의 유전적인 경향이나 동시적 또는 이시적으로 발생하는 종양 사이의 공통적인 유발요인이 제시되고 있다. 그리고 다른 유발요인으로 MCL은 50세 이하에서는 드물다는 특성으로 인하여 환자의 나이도 관여 인자일 것으로 여겨진다.

수막종은 수막의 지주막 세포나 지주막 모세포에서 발생되며 상당수에서 수술에 의한 완전적출로 완치가 가능한 종양이다. 이는 두개강내 종양의 약 20%로 신경교종에 이어 많은 빈도를 차지하고 있다. Tagle 등¹⁰은 영상학적인 진단과 병리적 진단이 다른 예를 통해서 영상학적으로 진단이 가능하지만, 종괴의 외과적 적출과 이를 통한 병리학적인 진단이 확진 및 치료가 될 수 있다고 하였다. 이번 증례는 고령으로 인한 수술적인 위험으로 인하여 수술을 통한 병리적인 진단을 시행하지는 못한 제한점이 있지만, 영상학적으로는 수막종으로 진단이 가능하다.

MCL의 임상특징은 60세 이후(중간연령 65-70세)의 연령층에서 호발하며, 남성에서 2배 내지 4배의 호발빈도를 보인다. 보통, 체중감소, 설사, 혈변 등의 다양한 증상을 보이며, 진단 당시 진행된 경우가 많고(stage IV 70% 내외), 전신적인 림프절 종대(70-80%)로 관찰된다. 그 외 림프절 외 침범으로 골수(60-90%), 비종대(60%), 소화기계(15-20%)를 볼 수 있다.¹¹ 이렇게 소화기계를 침범하는 경우는 위장관의 여러 부위를 침범하며, 2 mm에서 5 cm까지 다양한 크기의 소결절 및 용종의 형태로 발현하여 다발성 림프종성 용종증으로도 불린다. Ruskoné-Fourmestraux 등¹²은 MLP 31명의 증례에 대한 연구에서 위치에 따른 빈도를 위(57%), 십이지장(52%), 소장(87%), 대장(90%), 직장(69%)으로 보고하였으나, 이번 증례는 대장에만 국한되어 발견되었다. MLP는 MCL과 유사한 형태학적, 면역학적 및 분자생물학적 특징을 나타내어 1994년 REAL 림프종 분류법⁹에서 MCL의 한 아형으로 분류되었다.

MCL의 전형적인 세포 형태는 작거나 중간 크기의 림프구성 세포가 미만성으로 분포하는 것으로, 이 세포의 세포질은 약간 창백하고 핵은 불규칙하거나 엷이 져 있는 양상을 보인다. European Lymphoma Task Force는 MCL을 1) 배중심

(germinal center)의 여부와는 상관없는 미만성의 형태 (61%로 가장 많은 빈도를 차지하고, 예후가 불량하다고 함); 2) 배중심이 남아있는 결절양의 형태인 맨틀지역분포형의 경우 (25% 정도를 차지함); 3) 배중심이 없는 결절양의 형태에 느슨하게 배열한 수지상 세포(dendritic cell)의 형태; 그리고 4) 배중심이 없는 결절양의 형태에 단단히 결속한 수지상 세포 형태 등 4개의 병리학적 아형으로 분류하였다.¹³

MCL의 다양한 병리학적 소견에 대한 진단을 위해서는 면역학적 검사 및 유전자 검사가 필요하다. MCL의 면역표현형(immunophenotype)은 성숙한 B 림프구의 표현형(CD10⁺, CD19⁺, CD20⁺, CD22⁺, CD43⁺, CD79a⁺)과 유사하면서 T 림프구의 항원인 CD5를 동시에 발현한다. 만성 림프구성 백혈병(chronic lymphocytic lymphoma)과는 달리 MCL에서는 CD23과 CD200을 발현하지 않는다. 특히 cyclin D1 단백질이 면역조직화학적 염색에서 양성을 보이면 진단적 가치가 높다.¹⁴ MCL의 유전적인 특징은 대부분의 경우(50-70%)에 있어서 11번과 14번 유전자의 전위, 즉 t(11;14)(q13;q32)가 관찰된다. 이는 세포주기를 조절하는 단백질인 cyclin D1 단백질의 과다발현으로 인하여 종양이 발생한다는 것을 시사한다. 하지만 이번 증례처럼 46,XX로 정상 유전자를 띠고 있으며, 드물지만 t(11;14)를 띠지 않는 경우에서도 MCL과 유사한 임상경과를 보인다는 보고도 있다.⁷

MCL의 나쁜 예후와 연관된 임상양상은 진행된 병기, B symptom의 발현, 그리고 일상생활 수행능력의 제한 등이 있으나, 65세 이하의 나이, 정상 LDH 및 정상 β 2-microglobulin은 좋은 예후와 관련이 있다. 최근 450명의 MCL 환자를 대상으로 시행한 전향적 연구에서 새로운 예후 지표인 MCL international prognostic index (MIPI)는 나이, 일상생활 수행능력, LDH, 백혈구치(leukocyte count)를 포함한다. MIPI는 MCL 환자에 대한 첫번째 지표이며, 이를 통해 진행된 병기의 MCL 환자의 치료를 결정하는 데 있어서 중요한 수단을 제공할 것으로 보인다.¹⁵

MCL은 임상적으로 나쁜 예후를 보이는 림프종으로 관해율이 낮고, 완전 관해가 된다 하더라도 관해 유지기간이 짧고 경과가 빨라 평균 생존기간이 3년 이내였다.¹⁶ 그러나 진단법의 향상, 새로운 약제 등을 이용한 적극적인 치료로 최근의 보고에선 5-6년 정도의 생존율 향상을 보고한다. 이런 향상은 단클론 항체의 개발이나 자가조혈모세포이식술과 같은 치료를 통해 이루어졌다. Herrmann 등¹⁷은 Kiel Lymphoma Study Group (1975-1986)와 German Low Grade Lymphoma Study Group (GLSG; 1996-2004) 두 개의 그룹을 비교하였을 때, 지난 30년간의 치료결과 비교를 통해 GLSG 그룹에서 2배의 생존율의 향상이 있었다고 보고하였다. 새롭게 대두되는 프로티아좀 억제제(proteasome inhibitor), 면역조절

약물(immunomodulatory drugs) 및 mammalian target of rapamycin 저해제와 같은 치료방법은 세포 주기 및 아포토시스(apoptosis)에 영향을 미치는 새로운 치료방법으로 알려져 있다.⁷

이번 증례는 배변 시 하복부 통증으로 내원하여 시행한 대장내시경하 조직검사에서 MCL로 진단되었다. 진단과정에서 전신의 림프절과 비장비대를 보이고 있으나, 위장관 내 병변은 대장에만 국한되어 있으며, MCL에서 흔히 관찰되는 골수 침범 및 유전자 전이는 관찰되지 않았다. 그리고 검사과정에서 우연히 소뇌의 수막종이 발견되었다. 이처럼 NHL 혹은 MCL의 경우 진단 및 치료에 있어서 2차 종양의 동시성 혹은 이시성 발생 가능성을 고려해야 하겠으며, 2차 종양에 대한 체계적인 연구도 필요할 것이다.

REFERENCES

- Loehr WJ, Mujahed Z, Zahn FD, Gray GF, Thorbjarnarson B. Primary lymphoma of the gastrointestinal tract: a review of 100 cases. *Ann Surg* 1969;170:232-238.
- Kim DH, Sohn SK, Jung JT, et al. Mantle cell lymphoma presented as multiple lymphomatous polyposis: clinical review of 4 cases. *Korean J Med* 2000;59:413-422.
- Lim HJ, Choi P, Hur JW, et al. A case of mantle cell lymphoma presenting as multiple lymphomatous polyposis involving skeletal muscles. *Korean J Gastrointest Endosc* 2003;27:15-20.
- Hemminki K, Lenner P, Sundquist J, Bermejo JL. Risk of subsequent solid tumors after non-Hodgkin's lymphoma: effect of diagnostic age and time since diagnosis. *J Clin Oncol* 2008;26:1850-1857.
- Barista I, Cabanillas F, Romaguera JE, et al. Is there an increased rate of additional malignancies in patients with mantle cell lymphoma? *Ann Oncol* 2002;13:318-322.
- Lolli E, Matteoni R, Barbieri A, D'Ambrosi M, Archontakis F. Non-Hodgkin's lymphoma, renal carcinoma, and meningioma. A clinical case. *Ann Ital Chir* 1998;69:101-104.
- Dreyling M, Hiddemann W; European MCL Network. Current treatment standards and emerging strategies in mantle cell lymphoma. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program* 2009;542-551.
- Isaacson PG, MacLennan KA, Subbuswamy SG. Multiple lymphomatous polyposis of the gastrointestinal tract. *Histopathology* 1984;8:641-656.
- Harris NL, Jaffe ES, Stein H, et al. A revised European-American classification of lymphoid neoplasms: a proposal from the International Lymphoma Study Group. *Blood* 1994;84:1361-1392.
- Tagle P, Villanueva P, Torrealba G, Huete I. Intracranial metastasis or meningioma? An uncommon clinical diagnostic dilemma. *Surg Neurol* 2002;58:241-245.
- Norton AJ, Matthews J, Pappa V, et al. Mantle cell lymphoma: natural history defined in a serially biopsied population over a 20-year period. *Ann Oncol* 1995;6:249-256.
- Ruskoné-Fourmestreaux A, Delmer A, Lavergne A, et al. Multiple lymphomatous polyposis of the gastrointestinal tract: prospective clinicopathologic study of 31 cases. *Groupe D'étude des Lymphomes Digestifs. Gastroenterology* 1997;112:7-16.
- Zucca E, Stein H, Coiffier B. European Lymphoma Task Force (ELTF): Report of the workshop on mantle cell lymphoma (MCL). *Ann Oncol* 1994;5:507-511.
- Swerdlow SH, Williams ME. From centrocytic to mantle cell lymphoma: a clinicopathologic and molecular review of 3 decades. *Hum Pathol* 2002;33:7-20.
- Hoster E, Dreyling M, Klapper W, et al; German Low Grade Lymphoma Study Group (GLSG); European Mantle Cell Lymphoma Network. A new prognostic index (MIPI) for patients with advanced-stage mantle cell lymphoma. *Blood* 2008;111:558-565.
- Leonard JP, Schattner EJ, Coleman M. Biology and management of mantle cell lymphoma. *Curr Opin Oncol* 2001;13:342-347.
- Herrmann A, Hoster E, Zwingers T, et al. Improvement of overall survival in advanced stage mantle cell lymphoma. *J Clin Oncol* 2009;27:511-518.