J Korean Soc Transplant | 2013;27:138-142 | http://dx.doi.org/10.4285/jkstn.2013.27.3.138

Case Report

신장이식 환자에서 소장천공으로 발견된 PTLD 경험

연세대학교 의과대학 외과학교실

김민지 · 심홍진 · 장지영 · 이수형 · 허규하 · 김유선 · 이재길

Posttransplant Lymphoproliferative Disorder without Epstein-Barr Virus Presented as Small Bowel Perforation in Renal Transplant Recipient: A Case Report

Min Jhi Kim, M.D., Hongjin Shim, M.D., Ji Young Jang, M.D., Su Hyung Lee, M.D., Kyu Ha Huh, M.D., Yu Seun Kim, M.D. and Jae Gil Lee, M.D.

Department of Surgery, Yonsei University College of Medicine, Seoul, Korea

Posttransplant lymphoproliferative disorder (PTLD) is documented as one of the serious complications leading to mortality particularly in organ transplant recipients receiving immunosuppressive therapy. Extant literature confirms beyond doubt that the most common site of involvement of PTLD is lymph nodes, and rarely involved is the gastrointestinal tract. It is a well-known fact that Epstein-Barr virus (EBV) is a risk factor for PTLD development. In this study, we report a case of PTLD presented as small bowel perforation without EBV infection after long-term immunosuppressive therapy in a renal transplant recipient.

Key Words: Posttransplant lymphoproliferative disease, Small bowel perforation, Kidney transplantation
중심 단어: 이식 후 림프증식성 질환, 소장 천공, 신장 이식

서 론

이식 후 림프증식성 질환(posttransplant lymphoproliferative disease, PTLD)은 장기이식 후 면역억제제를 복용하는 환자에서 발생하며, 가장 심각하고 치명적인 결과를 유발하는 이식 후 합병증이라고 볼 수 있다. 이식 장기의 종류나 환자의 나이, 면역 억제의 정도에 따라 발생빈도의 차이가 있으나, 이식 환자 1,000명당 1.58～5.72명 정도로 발생하는 것으로 알려졌으며, 전체 발생 빈도는 2% 미만으로 매우 낮다(1-3). 심장-폐이식 후에 가장 높은 발생빈도(10%)를 보이며, 신이식 후에는 가장 낮은 발생빈도(1%)를 보인다(2). 신이식 후 발생하는 악성종양 중에서 피부암이 가장 높은 빈도로 발생하며, 그 다음으로 PTLD가 높은 빈도를 차지하고 있다. 국내에서는 소화기계 암이 가장 많은 것으로 보고되고 있으며 PTLD도 비교적 높은 빈도로 보고되고 있다(4). PTLD는 Starzl 등(5)이 1984년 처음 보고한 이래 이식의 증례가 증가하면서 발병 또한 증가되어 이식 환자의 추적 관찰 시에 많은 관심을 받고 있다. PTLD의 발생 빈도는 심폐 이식 후 9.4%, 폐이식 후 6.2%, 신장-췌장 동시이식 후 5.2%, 심장이식 후 1.8～2%, 신장이식 후 1～2.5%, 간이식 후 1.4～2.2%, 골수이식 후 0.6%로 장기에 따라 다르게 보고되고 있다(6). 신장이식의 경우 누적 발생률은 5년에 1% 정도이며, 10년 후에 약 2% 정도 발병할 수 있으며, 1년 이내에 50% 정도 발생한다(7). PTLD는 일반적으로 이식 후 1년 이내에 가장 많이 발생하며, 그 이후로는 발생 빈도가 감소하는 경향을 보인다(3). 주로 림프절에서 발병하는 것으로 알려졌으나 약 25% 정도에서는 소화기관에서 발생할 수 있다. 한국에서 PTLD의 발생률은 약 0.8% 정도이며, 신장이식 환자에서는 0.42～0.78%에서 발생하였다(8,9). 또한 이식 후 1년 이내에 주로 발생하고, 10년 이후에도 발생이 증가한다. PTLD의 발생과 관련한 원인 인자로 Epstein-Barr virus (EBV)감염, 면역억제제의 사용, 환자의 연령, 이식 장기의 종류 등 여러 가

책임저자 : 이재길, 서울시 서대문구 연세로 50
연세대학교 의과대학 외과학교실, 120-752
Tel: 02-2228-2127, Fax: 02-313-8289
E-mail: jakii@yuhs.ac

접수일 : 2013년 6월 15일, 심사일 : 2013년 8월 10일
게재승인일 : 2013년 8월 29일

지 인자가 연관되어 있다(10). EBV는 PTLD의 발생을 유발하는 중요한 위험인자로 전체 PTLD 환자의 1～20% 정도로 보고하고 있으며, EBV 감염이 있는 환자의 약 50% 정도에서 발생하는 것으로 알려졌다(6,11). 또한 EBV 음성인 경우의 비율도 EBV를 확하기 위해 사용된 방법에 따라 0～50%까지 다양하게 보고되고 있으며, EBV 양성 PTLD에 비해 상대적으로 늦게 발생하는 것으로 알려졌다(4,12). 본 증례는 신장이식 17년 후 소장에서 발생한 천공성, EBV 음성 PTLD로 문헌고찰과 함께 보고하고자 한다.

증 례

복통을 주소로 40세 남자가 지역 병원을 경유하여 내원하였다. 17년 전에 신이식을 받았으며, 이식 후 신부전 또는 거부 반응의 과거력은 없었다. 면역억제제는 cyclosporine A (Sandimmunneoral, Novartis Korea, Seoul, Korea) 150 mg, deflazacort micronized (Prandin, Kuhnil Pharm., Seoul, Korea) 12 mg을 복용 중이었으며, 고혈압, 당뇨, 고지혈증과 요산증으로 약물을 복용하던 중이었다. 내원 7일 전부터 간헐적으로 복통이 시작되었으며, 1일 전부터 심해졌다고 하며, 복부 전반에 걸쳐 복통이 있었다. 의식은 명료하였으나, 노르에피네프린 0.188 μg/kg/min로 투여하면서 혈압은 90/60 mmHg, 맥박수 120회/분, 체온 38.6°C였다. 이학적 검사에서 복부 전반에 걸쳐 압통과 반발통 등 복막자극 증상이 뚜렷하였으며, 경부 및 액와부 림프절 종대는 관찰되지 않았다. 백혈구 11,530/μL, 혈색소 9.5 g/dL, 헤마토크릿 28.9%, 혈소판 244,000/μL, 호중구 분획 61%, 밴드형 호중구 분획 14%, 림프구 분획 14%였다. 혈중 요소질소(blood urea nitrogen) 57.2 mg/dL, 크레아티닌 2.14 mg/dL, 혈중 총 단백 4.5 g/dL, 알부민 2.6 g/dL이었으며, 동맥혈검사에서 pH 7.342, PCO_2 23.4 mmHg, PO_2 95.8 mmHg, $HCO3^-$ 12.8 mmol/L, 염기결핍(base deficit) 11.0 mmol/L, 산소포화도 97.5% 그리고 젖산 농도는 3.2 mmol/L이었다. 내원 직후 시행한 혈액배양검사와 수술 중 시행한 복강 내용물 배양검사에서는 균이 동정되지 않았다. 흉부 X-선 및 복부 X-선검사에서 유리 공기는 보이지 않았으며, 결핵성 폐렴의 후유증에 의한 우측 폐의 섬유성 변화와 무기폐, 흉수가 보였다(Fig. 1A). 복부 전산단층촬영검사에서 장간막의 염증이 광범위하게 있었으며, 다량의 유리 공기가 관찰되었다(Fig. 1B). 장천공에 의한 복막염 진단으로 응급개복술을 시행하였고, Treitz ligament 100 cm 원위부 공장에 1×2 cm 크기의 천공이 발견되었다. 장 내용물의 누출은 많았고, 소장은 전체적으로 부종이 심하였다. 소장 부분절제술을 시행하였으며, 천공 부위 주변으로 약 4×3 cm 크기로 융기된 모양의 종괴가 관찰되었다(Fig. 2). 천공 부위 주변의 장간막에 약 3 cm 크기의 림프절이 촉지되었다. 병리학적 검사에서 이형성의 림프구성 세포가 미만성으로 장벽에 침윤되어 있었고, 특수염색검사에서 CD20 (+), CD10 (+), Bcl-2 (+), MUM1 (+), CD3 (-), Bcl-6 (-), cytokeratin (-)으로 미만성 큰 B 세포 림프종(diffuse large B-cell lymphoma, DLBCL)으로 진단되었으며, EBV-encoded RNA (EBER)에 대한 *in situ* hybridization검사에서 음성으로 판명되었다(Fig. 3). 수술 후 급성 신부전증과 패혈성 쇼크로 고용량의 노르에피네프린과 바소프레신을 사용하였으며, 수술 후 3일째 혈압상승제를 중단하였다. 수술 후 16일 째 문합부 누출로 인해 재개복술을 시행하였으며, 상행결장의 허혈성 경색 및 천공, 가로결장의 천공이 있어 아전대장절제술을 시행하였으며, 소장 문합부의 누출이 있어 부분절제술 및 단단 문합술, 말단 회장루 형성술을 시행하였다. 일차 수술 후 7일째 뇌경색이 발생하여 의식이 소실되었으며, 뇌

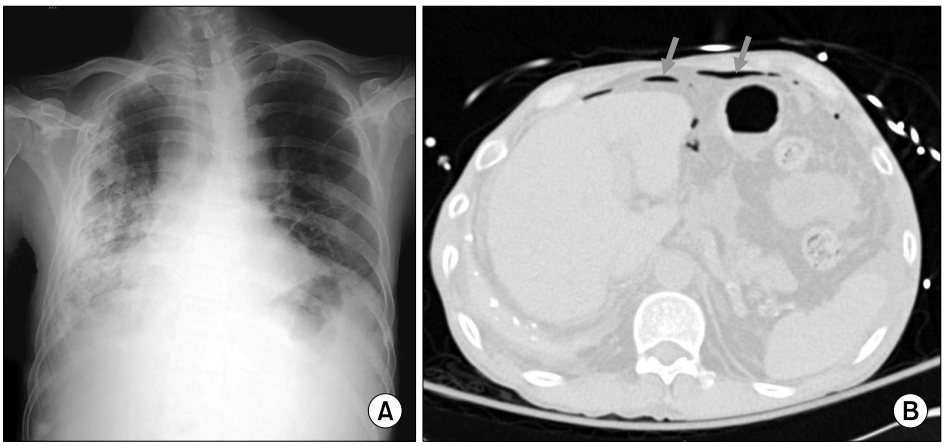

Fig. 1. (A) Chest X-ray and (B) abdominal computed tomography (CT) scan in the emergency room. In chest X-ray did not show the subdiaphragmatic free air representing bowel perforation. Right lung showed the posttuberculosis sequelae with fibrosis and atelectasis combined with pleural effusion. In CT scan showed the intraperitoneal free air (arrows), and the focus of perforation was not defined.

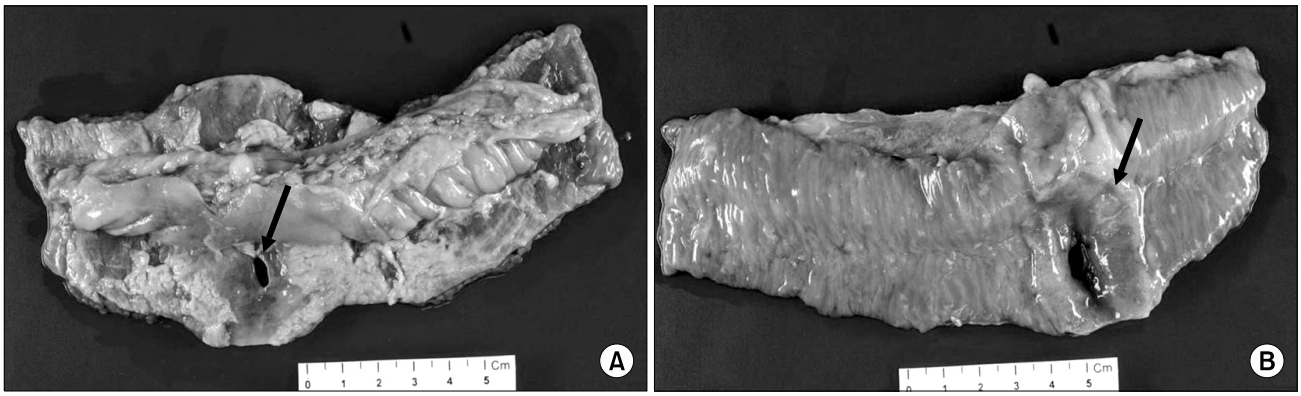

Fig. 2. The perforation site of small intestine were identified by gross pathology (arrows). (A) Extraluminal view. (B) Intraluminal view.

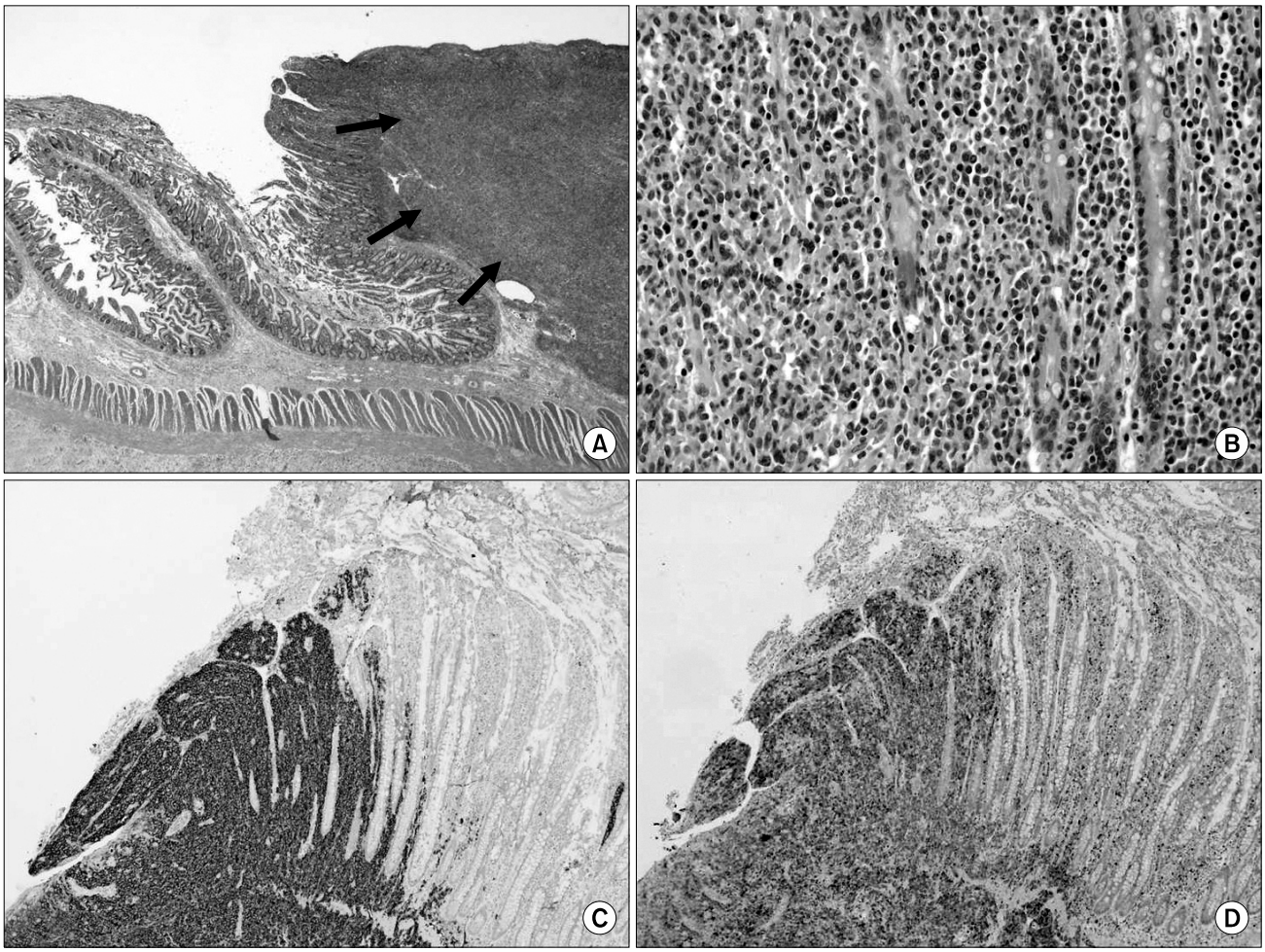

Fig. 3. (A) Transmural involvement of the small bowel by the lesion (black arrows) (HE stain, ×12.5). (B) The mass consists of predominantly large transformed cells containing huge cytoplasm (immunehistochemistry stain, ×200). (C) The large transformed cells were positive for CD20 (immunehistochemistry, ×40). (D) The transformed cells were also positive for blc-2 (immunehistochemistry, ×40).

기능의 지속적인 저하와 함께 자발호흡이 소실되어 입원 21일째 사망하였다.

고 찰

장기 이식이 활발하게 이루어지면서, 새로운 면역억제제의 개발과 치료 방법의 발전으로 급성 거부 반응이 감소하면서, 이식신 생존율과 환자의 생존율이 증가하고 있다. 그러나 면역억제제가 지속적으로 투여되면서, 이식 후 악성종양의 발생이 증가하게 되었으며, 이것은 심혈관계 질환, 감염성 질환과 함께 이식 환자의 주된 사망 원인 중의 하나이다(11).

PTLD의 발생은 면역억제제의 개별적인 사용보다는 면역억제의 정도와 연관성이 더 높은 것으로 발표되었다(13). 그러나 tacrolimus와 OKT-3를 병합하여 사용하였을 때 발생빈도가 높아진다는 보고도 있으며, mycophenolate mofetil와 cyclosporin A를 사용한 군에서 mammalian target of rapamycin inhibitor와 tacrolimus를 사용한 군보다 PTLD 발생의 위험성이 더 낮다는 보고도 있어, 면역억제제의 종류와 PTLD의 연관성은 아직까지는 명확하지 않다(10,13). 면역억제제를 강하게 사용할수록 PTLD의 발생 가능성은 더 높아질 수 있으며, 본 예는 비교적 발생빈도가 낮은 것으로 알려진 cyclosporin A (sandimunneoral)과 steroid를 사용하였으며, 환자가 면역억제제 복용 중 이식신에 대한 거부 반응으로 고강도의 면역억제를 했던 과거력은 없었다.

EBV의 이식 전 또는 이식 후 감염 여부는 PTLD 발생의 중요한 원인으로 알려졌으나, 본 증례에서는 EBV 감염의 증거를 찾을 수 없었으며, *in situ* hybridization검사에서 EBER 음성으로 확인되어, EBV와 연관성이 없는 PTLD였다. PTLD의 임상 분류는 흔히 2008년 World Health Organization 조직학적 분류 체계(histologic classification system)를 기준으로 나누어지는데, 본 증례의 조직학적 결과인 DLBCL은 monomorphic B-cell 아형(subtype)으로 분류된다. 이 monomorphic B-cell 아형은 EBV 상관성에서 EBV 양성 또는 음성 모두를 보이는 subtype이다. EBV 감염 여부가 예후에 영향을 준다는 보고가 있어왔는데, EBV 양성 PTLD가 EBV 음성 PTLD에 비해 나은 예후를 가진다고 알려졌다. 이는 EBV 감염이 있는 경우 면역억제제 용량 감소만으로 임상적인 반응이 있고, EBV 감염이 없는 경우보다 항암 약물치료를 덜 받기 때문인 것으로 생각된다(10). 본 증례의 환자의 경우 이식 후 17년간 면역 억제와 관련된 문제없이 생활하였고, 비교적 늦게 발생한 PTLD라는 점에서 EBV 음성 PTLD의 특징을 잘 보여주는 경우로 볼 수 있다(4,12).

소화기관에서 발생하는 PTLD의 치료는 주로 면역억제제를 조절하거나 약물요법 등이 이용되지만 수술적 치료가 필요한 경우도 있다. Cruz 등(14)은 5,677명의 간이식 환자 중 16명(0.28%)에서 소화기관의 PTLD를 진단하였으며, 이 중 13명에서 수술적 치료를 시행하였다. 발병 부위가 소장이었던 환자가 8명(50%)으로 가장 높은 빈도를 보였으며, 장관 폐쇄증이 가장 흔한 수술의 원인이었으며, 천공이 두 번째 원인이었다(15).

본 예는 PTLD의 발생이 드물게 일어나는 소장에서 천공이 발생한 환자로, 장 천공과 이로 인해 동반된 패혈증으로 인해 외과적 절제가 불가피하였다. 수술 후 환자가 복용하던 cyclosporine A (Sandimmun neoral 150 mg)는 복용을 중단하였으며, 혈중 농도는 치료 기간 동안 25 ng/mL 이하를 유지하였다. EBV *in situ* hybridization에 음성이었고, cytomegalovirus polymerase chain reaction 음성을 보여 항 바이러스 제제는 사용하지 않았다. 또한 신이식 후 17년 이후에 발생하였고, 드물게 일어나는 소장에서 발생하였다는 점, EBV 음성이었다는 점에서 PTLD 중에서도 보기 힘든 드문 증례라고 볼 수 있다.

REFERENCES

1) Sampaio MS, Cho YW, Qazi Y, Bunnapradist S, Hutchinson IV, Shah T. Posttransplant malignancies in solid organ adult recipients: an analysis of the U.S. National Transplant Database. Transplantation 2012;94:990-8.
2) Dharnidharka VR, Tejani AH, Ho PL, Harmon WE. Post-transplant lymphoproliferative disorder in the United States: young Caucasian males are at highest risk. Am J Transplant 2002;2:993-8.
3) Caillard S, Lamy FX, Quelen C, Dantal J, Lebranchu Y, Lang P, et al. Epidemiology of posttransplant lymphoproliferative disorders in adult kidney and kidney pancreas recipients: report of the French registry and analysis of subgroups of lymphomas. Am J Transplant 2012;12:682-93.
4) Ferry JA, Jacobson JO, Conti D, Delmonico F, Harris NL. Lymphoproliferative disorders and hematologic malignancies following organ transplantation. Mod Pathol 1989;2:583-92.
5) Starzl TE, Nalesnik MA, Porter KA, Ho M, Iwatsuki S, Griffith BP, et al. Reversibility of lymphomas and lymphoproliferative lesions developing under cyclosporin-steroid therapy. Lancet 1984;1:583-7.
6) Buell JF, Gross TG, Woodle ES. Malignancy after transplantation. Transplantation 2005;80(2 Suppl):S254-64.
7) Cockfield SM. Identifying the patient at risk for post-transplant lymphoproliferative disorder. Transpl Infect Dis 2001;3:70-8.

8) Shroff R, Rees L. The post-transplant lymphoproliferative disorder: a literature review. Pediatr Nephrol 2004; 19:369-77.
9) Yoon SO, Yu E, Cho YM, Suh C, Kim KM, Han DJ, et al. Post-transplant lymphoproliferative disorders: clinicopathological analysis of 43 cases in a single center, 1990-2009. Clin Transplant 2012;26:67-73.
10) Glotz D, Chapman JR, Dharnidharka VR, Hanto DW, Castro MC, Hirsch HH, et al. The Seville expert workshop for progress in posttransplant lymphoproliferative disorders. Transplantation 2012;94:784-93.
11) Briggs JD. Causes of death after renal transplantation. Nephrol Dial Transplant 2001;16:1545-9.
12) Nelson BP, Nalesnik MA, Bahler DW, Locker J, Fung JJ, Swerdlow SH. Epstein-Barr virus-negative post-transplant lymphoproliferative disorders: a distinct entity? Am J Surg Pathol 2000;24:375-85.
13) Cox KL, Lawrence-Miyasaki LS, Garcia-Kennedy R, Lennette ET, Martinez OM, Krams SM, et al. An increased incidence of Epstein-Barr virus infection and lymphoproliferative disorder in young children on FK506 after liver transplantation. Transplantation 1995;59:524-9.
14) Cruz RJ Jr, Ramachandra S, Sasatomi E, DiMartini A, de Vera M, Fontes P, et al. Surgical management of gastrointestinal posttransplant lymphoproliferative disorders in liver transplant recipients. Transplantation 2012;94:417-23.
15) Opelz G, Daniel V, Naujokat C, Fickenscher H, Döhler B. Effect of cytomegalovirus prophylaxis with immunoglobulin or with antiviral drugs on post-transplant non-Hodgkin lymphoma: a multicentre retrospective analysis. Lancet Oncol 2007;8:212-8.