

골수 검사에서 진단된 간비장T세포림프종 1예

A Case of Hepatosplenic T-cell Lymphoma Diagnosed by Bone Marrow Examination

소희진¹ · 이진경¹ · 홍영준¹ · 홍석일¹ · 강혜진² · 이승숙³ · 장윤희¹

Hee Jin So, M.D.¹, Jin Kyung Lee, M.D.¹, Young Jun Hong, M.D.¹, Seok-Il Hong, M.D.¹, Hye Jin Kang, M.D.², Seung-Sook Lee, M.D.³, Yoon Hwan Chang, M.D.¹

한국원자력의학원 원자력병원 진단검사의학과¹, 내과², 병리과³

Departments of Laboratory Medicine¹, Internal Medicine², and Pathology³, Korea Cancer Center Hospital, Korea Institute of Radiological & Medical Sciences, Seoul, Korea

Hepatosplenic T-cell lymphoma (HSTL) is a condition in which lymphoma cells infiltrate the sinusoids of the liver, spleen, and bone marrow, without lymph node involvement. We encountered a case of hepatosplenic T-cell lymphoma in a Vietnamese woman. The patient was hospitalized with epigastric pain and nausea. Splenomegaly and multiple poorly defined, low-attenuating nodular lesions in the liver were visualized on computed tomography (CT), and thrombocytopenia was noted. The lymph nodes were not significantly enlarged. Splenic biopsy could not be performed because of severe thrombocytopenia. Neoplastic lymphoid cells were present in bone marrow aspirates. Bone marrow sections revealed infiltration of CD3(+) and CD20(-) neoplastic lymphoid cells in the sinusoids. A clonality assay (IdentiClone T-Cell Receptor Delta Gene Clonality Assay; Invivoscribe Technologies, USA) showed gene rearrangements in the T-cell receptor delta gene. Thus, we made a confirmatory diagnosis of HSTL. When splenic biopsy is not available, bone marrow aspirates and clonality assessment may become useful diagnostic tools.

Key Words: Hepatosplenic T-cell lymphoma, bone marrow examination, TCR gene rearrangement

서론

간비장T세포림프종은 매우 드문 질환으로, 전체 비호지킨림프종의 1% 미만을 차지하며 주로 젊은 성인, 남자에서 호발한다[1]. 본 질환은 간과 비장의 동모양혈관(sinusoid)을 침범하는 T세포림프종으로, 림프절비대는 보이지 않고, 대부분 $\gamma\delta$ T세포 수용체를 표현하며, 특징적인 세포유전학적 이상을 가지기도 한다[2-4]. 간비장T세포림프종은 림프절비대가 보이지 않고 장기에 광범위하게 침범하여 진단에 어려움이 있다[5]. 국내에서도 몇 예의 보고가 있었

으나[6-11], 이는 거의 간, 비장 조직 생검에서 진단된 경우였다. 저자들은 좌상복부 통증과 극심한 혈소판감소증을 주소로 내원한 베트남 여성환자에서 간, 비장 조직 생검없이 골수검사만으로 진단된 간비장T세포림프종 1예를 경험하였기에 문헌고찰과 함께 보고하는 바이다.

증례

환자는 34세 베트남인 여자, 내원 2개월 전 좌상복부 통증을 주소로 베트남 현지병원 진료 후, 백혈병 추정진단 하에 methylprednisolone, 6-mercaptopurine (6-MP)을 복용하던 중, 국내 입국하여 본원 혈액종양 내과 외래로 방문하였다. 내원 당시 환자는 오심, 좌상복부 통증, 두통을 호소하였고, 진찰 소견상 의식은 명료하였으나 만성 병색을 보였으며, 체온은 37.2°C였다. 복부 진찰에서 간은 우측 늑골 아래로 1 cm, 비장은 좌측 늑골 아래로 7-8 cm 만져졌다. 그러나 경부, 액와부 및 서혜부 림프절비대는 관찰되지 않았다. 일반혈액 검사에서 백혈구수 $5.22 \times 10^9/L$, 헤모글로빈 12.7 g/dL, 혈소판수 $30 \times 10^9/L$ 로 극심한 혈소판감소증을 보였으며, 프로트롬빈시간(prothrombin time, PT) 15.2초, 활성화부분트롬보플라스틴시간(activated partial thromboplastin time, aPTT) 43.5초

Corresponding author: Yoon Hwan Chang, M.D.

Korea Cancer Center Hospital, Korea Institute of Radiological & Medical Sciences, 75 Nowon-ro, Nowon-gu, Seoul 139-706, Korea
Tel: +82-2-970-2492, Fax: +82-2-973-7143, E-mail: hicyh@paran.com

Received: July 17, 2012

Revision received: August 3, 2012

Accepted: August 10, 2012

This article is available from <http://www.labmedonline.org>

© 2013, Laboratory Medicine Online

© 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.

였다. 혈청 생화학검사에서 AST 30 U/L, ALT 22 U/L, 총빌리루빈 0.4 mg/dL 였고, 젖산탈수소효소(lactate dehydrogenase, LD, 참고치: 240-480 U/L) 643 U/L이었다. 전산화 단층촬영(computed tomography, CT)에서 비장비대, 경간 간비대 및 간의 다발성 저음영 결절이 관찰되었고(Fig. 1A), 오른쪽 신장이 보이지 않았으며, 복강 내 림프절비대는 없었다. 말초혈액도말검사에서 비정형림프구 3%와 적혈구부동증이 관찰되었다. 골수흡인검사에서 중간 크기의 악성 림프종 세포들이 13.2%를 차지하고 있었으며, 적혈구이형성이 다소 관찰되었다(Fig. 2A). 악성림프종 세포들은 둥글거나 접힌 모양의 핵을 가지고 있었으며, 응축된 염색질과 중등도의 청색 세포질을 보였다. 골수생검 조직의 면역조직화학 염색에서 악성림프종 세포들은 CD3에 양성이었으며 동모양혈관에 분포하는 양상을 보였

다(Fig. 3A). CD8은 일부 세포에서만 양성이었으며, CD4, CD56, CD34, CD20에 음성이었다. 골수흡인검체로 시행한 염색체 검사에서는 20개의 세포 모두에서 정상 여성 핵형이 관찰되었다. 환자는 극심한 혈소판감소증으로 인하여 비장절제술 및 비장 조직생검을 시행하지 못하였으나, IdentiClone™ TCR Gene Clonality Assay (InVivoScribe Technology, San Diego, CA, USA)을 이용한 골수 검체의 T세포 수용체(T-cell receptor, TCR) 델타쇄(δ) 유전자(*TRD@*) 재배열 검사와 베타쇄(β) 유전자(*TRB@*) 재배열 검사를 시행하였고, 델타쇄(δ) 유전자(*TRD@*) 재배열 검사에서 단클론성 재배열이 관찰되었으므로(Fig. 4A), 골수의 TCR 유전자 재배열 검사와 면역조직화학염색검사 결과를 바탕으로 간비장T세포림프종으로 진단하였다. 환자는 hyperCVAD (Cyclophosphamide, Vincristine,

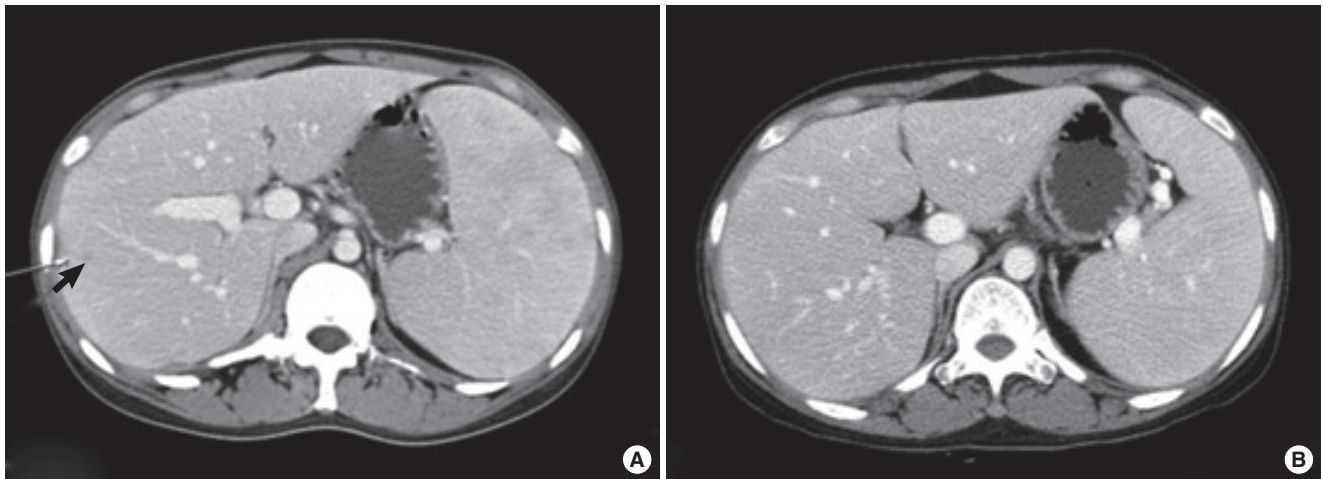


Fig. 1. Abdominal computed tomography (CT) scan showing splenomegaly and multiple poorly margined nodules at diagnosis (A), and a slight decrease in splenomegaly can be noted after chemotherapy (B). (A) Initial CT scan showing splenomegaly. (B) Post-chemotherapy CT scan showing a slight decrease in splenomegaly.

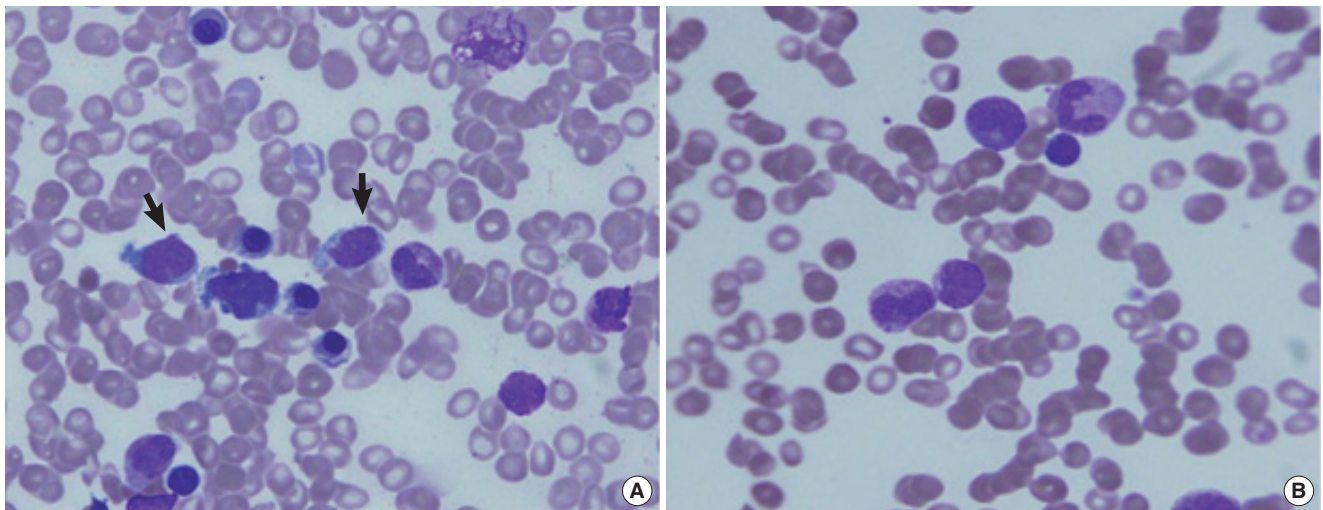


Fig. 2. Bone marrow aspirates showing 13.2% neoplastic lymphoid cells at diagnosis (A; Wright stain, $\times 1,000$). After chemotherapy, very few neoplastic cells remained (B).

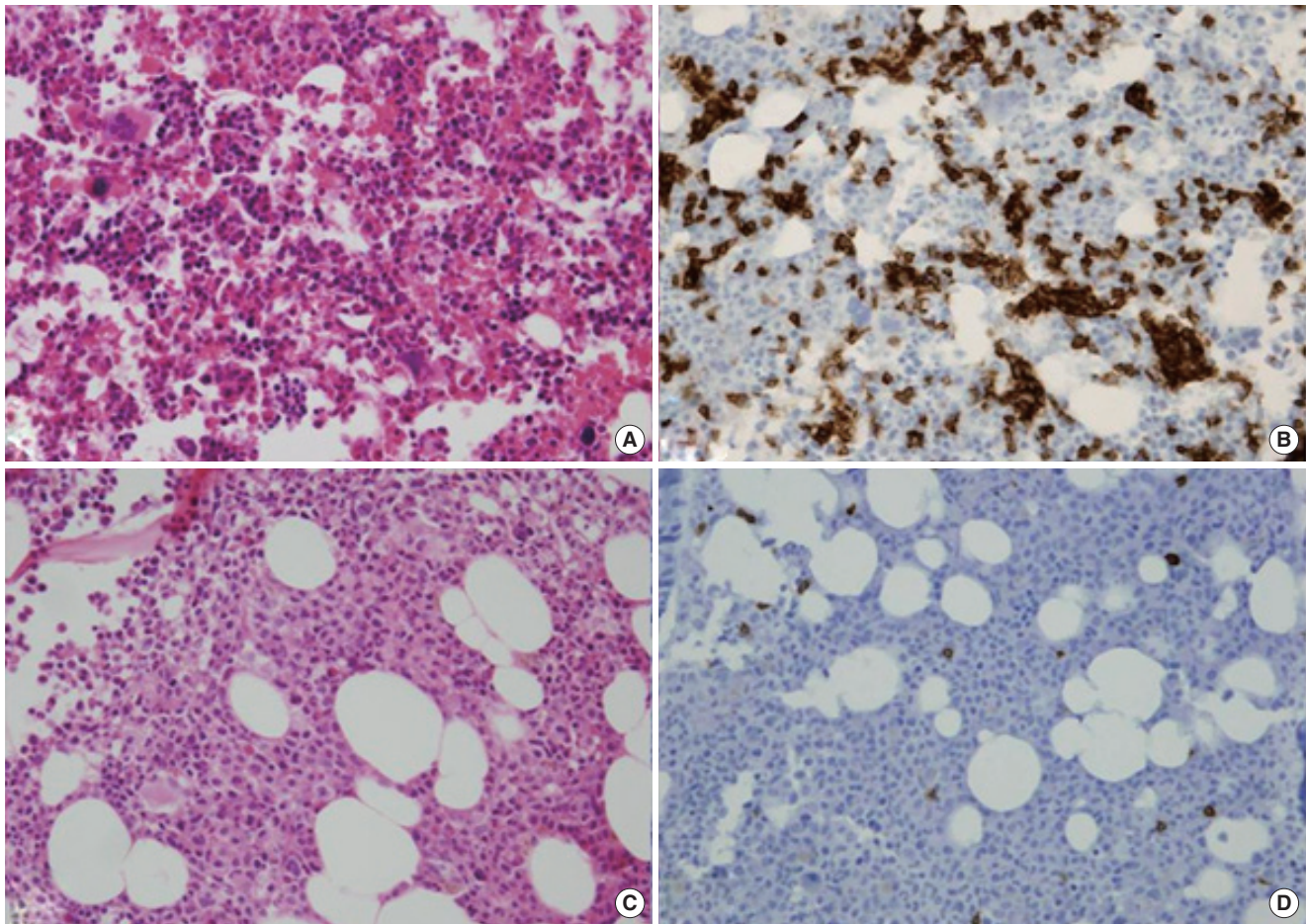


Fig. 3. Hematoxylin and eosin (H&E) staining (A and C) and immunohistochemical staining for CD3 (B and D) in bone marrow biopsy specimens obtained before chemotherapy (A and B) and after chemotherapy (C and D). Magnification: $\times 400$. (A) Bone marrow was infiltrated with a monotonous population of neoplastic lymphoid cells. (B) Immunohistochemical staining for CD3 highlights lymphoid cells within sinusoids. (C) Very few neoplastic lymphoid cells can be observed. (D) CD3-positive neoplastic lymphoid cells are almost absent.

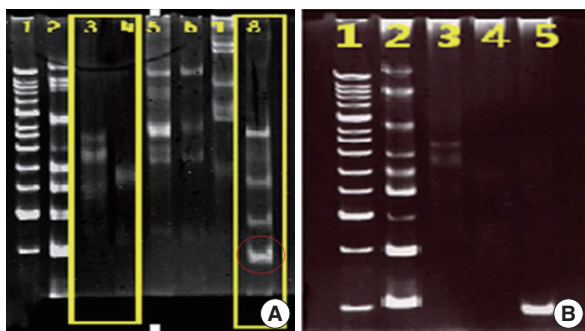


Fig. 4. T-cell receptor (TCR) gene rearrangement results. Lane 1: 100 bp ladder; lane 2: specimen control size ladder; lanes 3 and 4: *TCRG* gene (V, J region). (A) Lane 8: *TCRD* gene before chemotherapy (V, D, J region). (B) Lane 5: *TCRD* gene after chemotherapy (V, D, J region).

Doxorubicin, Dexamethasone)와 Methotrexate/Cytarabine 복합 화학요법을 교대로 3주마다 투여하여 총 8주기와 중추신경계 예방적 척추강내 요법 8회를 시행하였다. 2주기 복합화학요법 후 시행

한 말초혈액도말검사에서 비정형림프구는 3% 관찰되었고, 혈소판 수 $55 \times 10^9/L$ 로 초진 때보다는 약간 증가하였다. 골수 검사에서 악성림프종 세포들의 증거는 보이지 않았으며(Fig. 2B), 면역조직화학 염색에서도 CD3 양성을 나타내었던 악성림프종세포들은 관찰되지 않았다(Fig. 3B). 또한 골수검체의 TCR 델타쇄(δ) 유전자 (*TRD@*) 재배열 검사에서도 TCR의 단클론성 재배열은 관찰되지 않았다(Fig. 4B). 3주기 복합화학요법 후 시행한 복부 전산화단층 촬영에서 비장비대가 감소하였고, 간의 다발성 저음영 결절의 크기도 감소하였다(Fig. 1B). 환자는 hyper-CVAD 8주기 완료 후, 6-MP와 MTX 유지요법을 시행하던 중 지속적인 비장비대로 좌상 복부 불편감을 호소하여 잔존암을 배제하기 위해 비장절제술을 시행하였다. 비장 조직 생검에서 림프종은 관찰되지 않았으며, 혈소판수도 $215 \times 10^9/L$ 로 회복되었다. 복부 전산화단층촬영상 간, 담낭, 췌장, 왼쪽 신장 모두 정상이었고, 복부 림프절비대도 보이지 않았으며, 현재 외래 추적관찰 중이다.

고찰

간비장T세포림프종은 환자 대부분이 발열, 야간발한, 체중감소, 피로감 등과 같은 전신 증상과 함께 간비장비대, 혈소판감소증이나 빈혈, LD 증가 등이 동반된다. 이러한 전신 소견들을 보이면 림프절비대는 관찰되지 않으므로 간비장T세포림프종은 면역혈소판감소자색반, 급성림프모구백혈병 또는 바이러스감염과의 감별진단이 어렵다[12, 13]. 본 증례를 포함하여 국내에서 보고된 간비장T세포림프종 7예[6-11]에 대한 임상적 특성을 Table 1에 요약하였다. 국내에서 보고된 간비장T세포림프종 환자의 중앙연령은 21세이며(범위: 17-61세), 남녀 비율은 3:4였다. 간비장T세포림프종 세포들의 면역표현형은 CD3+, TCRδ+, TCRαβ-, CD4-, CD5-, CD56+/-, CD8-/4로 나타난다[1]. 본 증례를 포함한 2예[7]에서 면역조직화학염색과 TCR 유전자 재배열검사를 이용하여 골수조직에

서 진단하였고, 나머지 5예[6, 8-11]에서는 간, 비장 조직에서 진단하였다. 모든 증례에서 간 또는 비장비대를 보였고, 말초림프절비대는 보이지 않았다. 1예를 제외한[11] 모든 증례에서 혈소판감소가 보였으며, 모든 증례에서 빈혈이 보였다. Weidmann [3]에 따르면 간비장γδT세포림프종으로 진단된 환자의 3분의 2에서 골수침범을 보였는데 국내 증례들에서는 7예 중 5예(71%)에서 골수침범 소견을 보였다. 골수를 침범한 5예 중 4예에서 시행한 골수 염색체 검사결과, 1예[7]에서 간비장T세포림프종에 특징적인 7번 염색체 단완의 등원염색체 이상[14-16]이 관찰되었으나, 나머지 3예에서는 정상 핵형을 보였다. 모든 증례에서 선행하는 기저 질환은 없었으며, 항암화학요법치료가 시행되었다. 이와 더불어 4예에서 비장절제술이 시행되었고, 1예[9]에서 항암화학요법 후 동종조혈모세포 이식을 실시하였다. 타 병원으로 전원되어 추적 관찰이 불가능했던 1예[7]를 제외하고, 6예 중 4예에서 치료 후 관해를 유지하고 있

Table 1. Clinical and laboratory characteristics of reported hepatosplenic T-cell lymphoma patients in Korea

Case no.	1	2	3	4	5	6	7
Reference	Park IG et al. (2001)[6]	Lee SK et al. (2002)[7]	Lee YS et al. (2006)[8]	Kim SB et al. (2009)[9]	Jeon BS et al. (2010)[10]	Choi JY et al. (2011)[11]	Present case
Sex/age	F/19	F/21	M/17	F/44	M/17	M/61	F/34*
Previous history of inflammatory bowel disease	None	None	None	None	None	None	None
Clinical symptoms	Fever, chills, splenomegaly, LNE(-)	Fever, chills splenomegaly, LNE(-)	Fever, night sweats, hepatosplenomegaly, LNE(-)	LUQ pain, hepatosplenomegaly, LNE(-)	Fever, weight loss, multiple petechiae, hepatosplenomegaly, LNE(-)	Fever, chills, abdominal distention, hepatosplenomegaly, LNE(-)	LUQ pain, fever, chills, nausea, hepatosplenomegaly, LNE(-)
BM involvement	None	Involvement (16.8%) [†]	Involvement	Involvement	Involvement	None	Involvement (13.2%) [†]
Laboratory findings	Pancytopenia	Pancytopenia, leukoerythroblastic reaction, LD 1119 U/L	Thrombocytopenia, anemia, LD 3988 IU/L	Thrombocytopenia, anemia	Thrombocytopenia, anemia, leukoerythroblastic reaction, LD 3411 IU/L	Anemia	Thrombocytopenia, LD 643 U/L
Immunohistochemical stain/Immunophenotype	Spleen: CD3, CD45RO, TIA-1 (+), CD4, CD8, CD79α, CD56 (-)	BM: CD2, CD3, CD16/56 (+), CD4, CD8, CD5, CD7, TdT, CD34 (-)	Liver: CD3, TIA-1 (+), CD4, CD8, CD56 (-)	Liver and spleen: CD3, βF-1, TIA-1 (+), CD4, CD8, CD20 (-), BM: CD3 (+)	BM: CD3 (+), CD20, CD56 (-), Spleen: CD3, CD45RO, CD8 (+), CD4, CD5, CD56, CD20, CD30 (-)	Liver: CD3, CD45RO, CD30, granzyme B (+), CD20, D79a, ALK-1, TdT: (-)	BM: CD3 (+), CD8 (some +), CD4, CD56, CD34, CD20 (-)
TCR gene rearrangements	Spleen: γ (+)	BM: γ (+)	NT	NT	Spleen and BM: γ (+)	Liver and spleen: (-)	BM: δ (+)
Chromosome	BM: 46,XX	BM: 47,XX, i(7)(q10),+i(7)(q10),del(10)(q24)[3]/46,XX[17]	BM: 46,XY	NT	NT	NT	BM: 46,XX
Treatment	Splenectomy, chemotherapy	Chemotherapy (CHOP)	Chemotherapy	Splenectomy, post-chemotherapy allogeneic stem cell transplantation	Splenectomy, chemotherapy (HyperCVAD and MTX/C)	Chemotherapy	Splenectomy, chemotherapy (HyperCVAD and MTX/C)
Follow-up	Death	Follow-up loss	Remission	CR	CR	Death	CR

*Vietnamese; IProportion of neoplastic lymphoid cells in bone marrow.

Abbreviations: LNE, lymph node enlargement; LD, lactate dehydrogenase; LUQ, left upper quadrant; BM, bone marrow; NT, not tested; CHOP, cyclophosphamide, adriamycin, vincristine, prednisone; MTX, methotrexate; CVAD, cyclophosphamide, vincristine, doxorubicin, and dexamethasone; C, cytarabine; CR, complete remission.

으며, 2예에서는 항암화학요법 후에도 불구하고 사망하였다. 최근 보고된 북부 캘리포니아 인구를 대상으로 한 간비장T세포림프종의 발생률은 백만 명당 0.3명 (95% CI, 0.11-0.65)이다[17]. 간비장T세포림프종은 장기이식환자에서 장기간 면역억제제 사용 또는 항원자극된 경우에서 가장 흔하게 발생된다[1]. 최근에 염증성장질환의 치료제로 사용되는 azathioprine 또는 6-MP와 항종양괴사억제제인 infliximab 등의 사용으로 림프종이 증가한다고 보고되고 있으나[18-20], 지금까지 국내에 보고된 6예 모두에서 발병 전 염증성장질환을 앓았던 환자는 없었고, 면역억제제를 포함한 어떤 약제도 복용하지 않았다. 본 베트남 환자 증례에서는 내원 전 베트남 현지 병원에서 6-MP를 처방 받아 복용한 이력이 있으나, 이 사실이 진단된 간비장T세포림프종에 영향을 끼쳤을 가능성은 선후 관계가 확실하지 않다. 또한, 임신 초기와 분만 후에 간비장 $\gamma\delta$ T세포림프종이 발병된 보고도 있으나[21, 22], 본 증례에서는 임신력과 관련은 없었다. $\gamma\delta$ 기원의 간비장T세포림프종에서는 *TRG@* 유전자 재배열을 보이며, 간비장 $\alpha\beta$ T세포림프종에서는 *TRB@* 유전자 재배열을 보인다[1]. 본 증례는 골수 검체를 이용한 면역조직화학염색과 TCR 델타쇄(δ) 유전자(*TRD@*) 재배열 검사에서 TCR의 단클론성 재배열을 보여 간, 비장 조직생검 진단 없이 골수검사만으로 진단된 예이다. 간, 비장 조직생검 없이 골수만으로 간비장T세포림프종이 진단된 1예가 있으나[7], γ 쇄에 대한 단클론성 재배열만 입증하였고 β 쇄에 대한 검사는 시행하지 못하였기 때문에 간비장 $\gamma\delta$ T세포림프종으로 확진하는 데는 한계가 있었다. 그러나 본 증례에서는 $\gamma\delta$ 쇄는 물론 β 쇄에 대한 검사도 시행하여 확실한 단클론성을 증명할 수 있었다. 따라서 범혈구감소증과 림프절비대 소견 없이 간, 비장비대를 보이는 경우에는 골수 침범을 동반한 일차성 간비장림프종의 가능성을 배제하기 위하여 좀 더 주의 깊은 평가가 필요하다[23]. 본 증례는 혈소판감소증으로 인해 간, 비장조직 생검을 할 수 없는 경우에는 골수 조직 검사와 이를 이용한 TCR 유전자 재배열 검사가 진단에 유용할 수 있다는 점을 보여준 예이다.

요 약

간비장T세포림프종은 간, 비장 그리고 골수의 동모양혈관에 림프종세포가 침범하며 림프절 비대는 없다. 본 증례는 좌상복부 통증과 오심을 주소로 내원한 베트남인 여자 환자에서 골수 검사로 간비장T세포림프종이 진단된 예이다. 전산화단층촬영에서 비장비대와 간에 다발성 저음영 결절이 관찰되었고, 혈소판 감소가 보였다. 림프절비대는 관찰되지 않았다. 극심한 혈소판감소증으로 인하여 비장 조직생검을 시행하지 못하였다. 골수흡인도말에서 림프종세포가 보였고, 골수 조직에서 동모양혈관주위에 있는 림프종세포는 CD3(+), CD20(-) 면역조직화학염색 결과를 보였다. 골수 검체

를 이용한 T세포 수용체(T-cell receptor, TCR) 델타쇄(δ) 유전자(*TRD@*) 재배열 검사에서 TCR의 단클론성 재배열을 보여 간비장T세포림프종으로 진단할 수 있었다. 간, 비장 조직 생검을 할 수 없는 경우에는 골수 조직 검사와 이를 이용한 TCR 유전자 재배열 검사가 진단에 유용할 수 있다.

참고문헌

1. Swerdlow SH, Campo E, et al, eds. WHO classification of tumours of haematopoietic and lymphoid tissues. 4th ed. Lyon, France: IARC Press, 2008:292-3.
2. Cooke CB, Krenacs L, Stetler-Stevenson M, Greiner TC, Raffeld M, Kingma DW, et al. Hepatosplenic T-cell lymphoma: a distinct clinicopathologic entity of cytotoxic gamma delta T-cell origin. *Blood* 1996; 88:4265-74.
3. Weidmann E. Hepatosplenic T cell lymphoma. A review on 45 cases since the first report describing the disease as a distinct lymphoma entity in 1990. *Leukemia* 2000;14:991-7.
4. Harris NL, Jaffe ES, Stein H, Banks PM, Chan JK, Cleary ML, et al. A revised European-American classification of lymphoid neoplasms: a proposal from the International Lymphoma Study Group. *Blood* 1994; 84:1361-92.
5. Armitage JO. The aggressive peripheral T-cell lymphomas: 2012 Update on diagnosis, risk stratification, and management. *Am J Hematol* 2012;87:511-9.
6. Park IG, Suh CW, Hur JR, Kim SJ, Park KU, Park SJ, et al. A case of a young woman with hepatosplenic gamma delta T-cell lymphoma. *Cancer Res Treat* 2001;33:264-8.
7. Lee SK, Woo HY, Park Q, Kim SH, Lee HG, Ko YH. A case of bone marrow involvement hepatosplenic $\gamma\delta$ T-cell lymphoma. *Korean J Hematol* 2002;37:134-7.
8. Lee YS, Kim HJ, Park SH, Cho YK, Jeon WK, Kim BI, et al. A case of hepatosplenic T-cell lymphoma mimicking a hemochromatosis. *Korean J Med* 2006;70:151-5.
9. Kim SB, Jeong SH, Park JH, Kim HS, Kim B, Lee HS, et al. A Case of successful allogeneic stem cell transplantation for chemotherapy-refractory hepatosplenic $\gamma\delta$ -T cell lymphoma. *Korean J Hematol* 2009; 44:284-8.
10. Jeon BS, Lee YJ, Jeon SE, Park SS, Lim YT, Lee EY, et al. An adolescent case of hepatosplenic T-cell lymphoma. *Clinical Pediatric Hematology-Oncology* 2010;17:204-8.
11. Choi JY, Park HS, Han DS, Kim JS, Hyun YS, Bae JH, et al. A case of

- hepatosplenic T-cell lymphoma with colonic involvement. *Intest Res* 2011;9:51-6.
12. Belhadj K, Reyes F, Farcet JP, Tilly H, Bastard C, Angonin R, et al. Hepatosplenic $\gamma\delta$ T-cell lymphoma is a rare clinicopathologic entity with poor outcome: report on a series of 21 patients. *Blood* 2003;102:4261-9.
13. Farcet JP, Gaulard P, Marolleau JP, Le Couedic JP, Henni T, Gourdin MF, et al. Hepatosplenic T-cell lymphoma: sinusal/sinusoidal localization of malignant cells expressing the T-cell receptor $\gamma\delta$. *Blood* 1990;75:2213-9.
14. Wang CC, Tien HF, Lin MT, Su IJ, Wang CH, Chuang SM et al. Consistent presence of isochromosome 7q in hepatosplenic T gamma/delta lymphoma: a new cytogenetic-clinicopathologic entity. *Genes Chromosomes Cancer* 1995;12:161-4.
15. Jonveaux P, Daniel MT, Martel V, Maarek O, Berger R. Isochromosome 7q and trisomy 8 are consistent primary, non-random chromosomal abnormalities associated with hepatosplenic T gamma/delta lymphoma. *Leukemia* 1996;10:1453-5.
16. Alonsozana EL, Stamberg J, Kumar D, Jaffe ES, Medeiros LJ, Frantz C et al. Isochromosome 7q: the primary cytogenetic abnormality in hepatosplenic gammadelta T cell lymphoma. *Leukemia* 1997;11:1367-72.
17. Herrinton LJ, Liu L, Abramson O, Jaffe ES. The incidence of hepatosplenic T-cell lymphoma in a large managed care organization, with reference to anti-tumor necrosis factor therapy, Northern California, 2000-2006. *pharmacoepidemiol Drug Saf.* 2012; 21:49-52.
18. Beigel F, Jürgens M, Tillack C, Subklewe M, Mayr D, Göke B, et al. Hepatosplenic T-cell lymphoma in a patient with Crohn's disease. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol* 2009;6:433-6.
19. Kandiel A, Fraser AG, Korelitz BI, Brensinger C, Lewis JD. Increased risk of lymphoma among inflammatory bowel disease patients treated with azathioprine and 6-mercaptopurine. *Gut* 2005;54:1121-5.
20. Mackey AC, Green L, Liang LC, Dinndorf P, Avigan M. Hepatosplenic T cell lymphoma associated with infliximab use in young patients treated for inflammatory bowel disease. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2007;44:265-7.
21. Niitsu N, Kohri M, Togano T, Nakamine H, Nakamura S, Iwabuchi K, et al. Development of hepatosplenic $\gamma\delta$ T-cell lymphoma with pancytopenia during early pregnancy: a case report and review of the literature. *Eur J Haematol* 2004;73:367-71.
22. Glaser M, Goropevšek A, Kavalari R, Glaser A. Hepatosplenic gamma-delta T-cell lymphoma in a female patient after delivery. *Hematology Reports* 2012;4:e4.
23. Das R, Sachdeva MU, Malhotra P, Das A, Ahluwalia J, Bal A, et al. Diagnostic Difficulties of Pure Intrasinusoidal bone marrow infiltration of non-Hodgkin's lymphoma: A report of eight cases from India. *Jpn J Clin Oncol* 2011;41:1303-7.