

골수를 침범한 다발성 위장관 MALT 림프종

인제대학교 해운대백병원 ¹내과, ²병리과

김형준¹ · 박종하¹ · 주영돈¹ · 이순일¹ · 이은지¹ · 김현태¹ · 김지연²

Multiple Gastrointestinal Tract MALT Lymphomas with Bone Marrow Involvement: A Case Report and Literature Review

Hyung Jun Kim¹, Jongha Park¹, Young-Don Joo¹, Soon Il Lee¹, Eun Ji Lee¹, Hyun Tae Kim¹, and Ji Yeon Kim²

¹Departments of Internal Medicine and ²Pathology, Haeundae Paik Hospital, Inje University College of Medicine, Busan, Korea

The stomach is the most common site of gastrointestinal tract lymphoma, while synchronous mucosa-associated lymphoid tissue (MALT) lymphomas of the stomach and duodenum are very rare. A literature review found no reported case of synchronous gastro-duodenal MALT lymphomas with involvement of the bone marrow and spleen. Here, we describe the case of a 62-year-old male who was diagnosed with synchronous MALT lymphomas of the stomach and duodenum based on upper gastrointestinal endoscopy and pathology. Other staging evaluations, including colonoscopy, abdominopelvic and chest computed tomography (CT), ¹⁸F flu-deoxyglucose-positron emission tomography (FDG-PET), and a bone marrow examination, showed involvement of the bone marrow and spleen. We diagnosed stage EIV MALT lymphoma and began systemic chemotherapy. We report the first case of MALT lymphomas arising synchronously in both the stomach and duodenum with bone marrow involvement and review the literature. (Korean J Med 2014;86:593-597)

Keywords: Marginal zone B cell lymphoma; Bone marrow; Stomach and duodenum

서 론

침묵 관련 림프조직(MALT) 림프종은 1983년 Isaacson과 Wright에 의해 체계화되었고 2008년 WHO에서 extranodal marginal zone B-cell lymphoma of MALT로 분류되었다. 대부분의 MALT 림프종은 위장관에서뿐만 아니라 침샘, 갑상선,

폐, 방광, 피부 등 위장관 이외의 기관에서도 발생한다[1]. 위는 위장관 림프종의 75% 이상을 차지하는 가장 흔한 발생장소로, 이 중 MALT 림프종은 40% 내외이며 진단 당시 골수를 침범하는 비율은 전체 MALT 림프종의 20%밖에 되지 않는다. 위장관 MALT 림프종 중에서 위와 십이지장에서 동시에 발생한 MALT 림프종은 매우 드물다. 또한 문헌 검토 결

Received: 2013. 10. 1

Revised: 2013. 10. 29

Accepted: 2013. 11. 18

Correspondence to Jongha Park, M.D.

Division of Gastroenterology, Department of Internal Medicine, Haeundae Paik Hospital, Inje University College of Medicine, 875 Haeun-daero, Haeundae-gu, Busan 612-896, Korea

Tel: +82-51-797-0221, Fax: +82-51-797-0941, E-mail: neakker@gmail.com

Copyright © 2014 The Korean Association of Internal Medicine

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 noncommercial use, distribution, and reproduction in any medium, provided the original work is properly cited.

과 골수와 비장을 침범한 다발성 위장관 MALT 림프종의 증례는 보고된 적이 없다. 그러므로 저자들은 골수를 침범하고 위와 십이지장에 동시에 발생한 MALT 림프종을 경험하였기에 이를 보고하는 바이다.

증례

환자: 62세 남자

주소: 건강검진

현병력: 야간발한, 발열, 체중감소 등의 전신증상은 없었다.

과거력: 환자는 15년 전 위궤양 천공으로 일차봉합을 시행한 적이 있고 1년 전 비장 종대, 혈소판 감소증을 진단받았으나 혈소판 수치가 감소된 상태로 잘 유지되었고 만성 음주자였기 때문에 혈액내과에서 주의 깊게 경과관찰 중이었다. 당뇨병, 고혈압, 간염, 결핵 등의 만성 질환의 병력은 없었다.

가족력: 형이 전립선암으로 사망하였다.

진찰 소견: 신체 검사상 림프절 비대 등의 이상소견은 없었다. 활력 징후는 혈압 100/60 mmHg, 맥박 75회/분, 호흡 20회/분, 체온 36.5℃로 안정적이었다.

검사실 소견: 백혈구 5,520/mm³, 혈색소 10.9 g/dL, 혈소판 68,000/mm³였으며 그 외 생화학 검사, 소변 검사는 정상이었다.

내시경 소견: 특별한 위장관 증상 없이 건강검진 목적으로 시행한 상부위장관 내시경 검사에서 십이지장 제3부에 점막의 염증 및 점막 주름의 비정상적인 융합이 관찰되어

조직 검사를 시행하였고(Fig. 1A), 근위 전정부에 이전에 시행한 수술 반흔이 관찰되었고 하체부 대만에 약 1.5 cm 크기의 반흔기 궤양이 있어 조직 검사를 시행하였으며(Fig. 1B) 상체부 대만에 1 cm 크기의 용기 미란에서 조직 검사를 시행하였다(Fig. 1C). 전정부 및 체부 소만 측의 위장 점막은 미만성의 위축성 변화를 보였다. 신속 요소분해반응 검사는 음성이었다. 대장 내시경 검사에서는 말단회장부까지 관찰하였고 대장 점막은 하행결장에 용종(항문 연에서 45 cm 상방, 6 mm 크기, Is 형태의 용종) 한 개를 제외하고는 정상 혈관포 소견을 보였다.

병리 조직 소견: 위와 십이지장 점막에서 림프 증식과 림프상피 병변이 관찰되었다. 면역 조직화학염색에서 CD 20 및 B-세포 염색에서는 양성이었지만 CD 2와 T-세포 염색 및 CD 5와 cyclin D1 염색에서는 음성이었으므로 이를 종합하여 MALT 림프종으로 진단하였다(Fig. 2A, 2B). 병기 평가를 위하여 시행한 골수 생검에서 림프종 세포들이 관찰되었다(Fig. 2C).

영상학적 소견: 조직학적 진단 후 비호지킨 림프종의 병기를 평가하기 위하여 흉부 및 복부-골반 전산화 단층촬영을 시행하였고 흉부 전산화 단층촬영에서 작은 크기의 양측 종격동 림프절, 양측 액와 림프절, 양측 내유방 림프절 비대가 관찰되었고 영상학적으로 림프종의 침범을 진단할 수 있었다. 복부 전산화 단층촬영에서는 비장 종대 및 골반강 내에 약간의 복수가 관찰되는 것 외에는 특이소견 없었다. 양성자 방출 단층촬영 검사(FDG-PET/CT)에서는 미만성으로 위벽을 따라 FDG 섭취증가가 관찰되었으며(최대 표준화 섭취값 16.7) 현저한 비장 종대와 동반된 FDG 섭취증가가 양

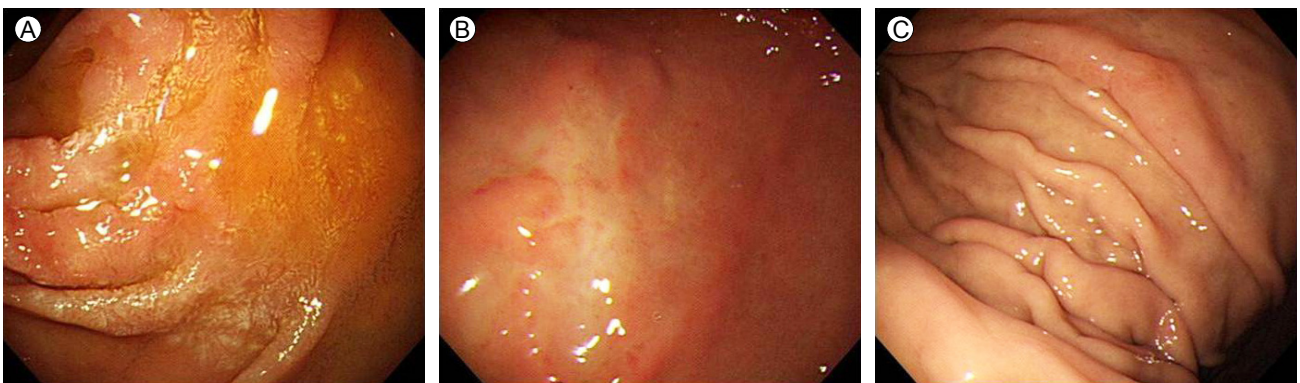


Figure 1. (A) Mucosal inflammation and abnormal fusion of the mucosal folds were observed in the third part of the duodenum. (B) A discoloration type MALT lymphoma with an appearance similar to an ulcer scar was observed at the greater curvature of the lower body of the stomach. (C) A partial-fold swelling type MALT lymphoma with an appearance similar to a raised erosion was observed at the greater curvature of the upper body of the stomach.

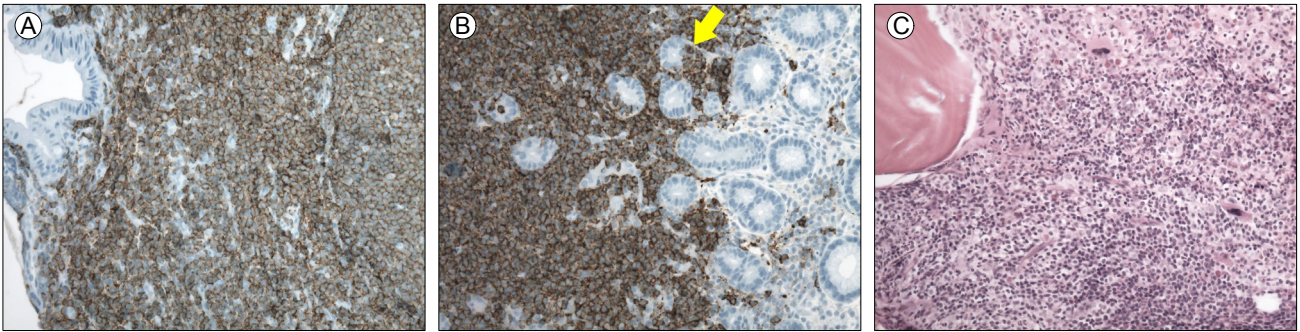


Figure 2. (A) The biopsy of the abnormal fusion of the mucosal folds in the duodenal third part included lymphoid cells positive for CD20 (Immunohistochemical stain, $\times 400$). (B) A biopsy specimen from the discoloration at the greater curvature of lower body of stomach contained lymphoid cells infiltrating the lamina propria and gastric glands (lymphoepithelial lesion, arrow). Immunostaining is positive for CD20 (Immunohistochemical stain, $\times 400$). (C) In the bone marrow biopsy, the bone marrow was filled with lymphoid cells positive for CD20 (H&E, $\times 400$).



Figure 3. FDG-PET shows diffuse FDG uptake along the gastric wall and marked splenomegaly with diffuse FDG uptake.

측 목, 양측 액와, 양측 종격동, 양측 내유방, 좌측 부대동맥, 양측 내측 및 외측 장골주위의 작은 림프절들에서 관찰되었고 척추 및 근위 부속지의 골수에서도 FDG 섭취증가가 관찰되었다(Fig. 3).

치료 및 경과: 위에서 시행한 조직 검사에서 *H. pylori*를 확인할 수 없고 신속 요소분해반응 음성이었다. 위의 진단 과정을 통하여 최종적으로 MALT 림프종 Ann Arbor staging IVA 병기로 진단하여 CHOP (cyclophosphamide, vincristine, prednisone, hydroxydaunomycin) 전신 화학요법을 시작하였다.

위점막 층의 침범정도나 주변 림프절 침범 여부를 보기위해 내시경 초음파를 통상적으로 시행하지만 본 증례에서는 stage IV로 이미 진단되어 내시경 초음파는 시행하지 않았다. 3개월 이후 치료 반응을 평가하기 위해 양성자 방출단층촬영 검사(FDG-PET/CT), 흉부 및 복부-골반 전산화 단층촬영을 시행하였고 부분반응을 보여 전신 화학요법으로 치료 중이다.

고 찰

MALT는 점막에 만성적인 항원의 자극과 관련이 있으며 말단 회장부, 충수돌기, 편도 등에 존재한다. 정상 위와 십이지장 점막에는 MALT가 존재하지 않고 지속적으로 항원이 자극하는 상황에서 만들어진다. MALT 림프종은 림프조직이 없는 위와 십이지장과 같은 장기에서 발생한다.

또한, 일부 자가면역 질환과 *H. pylori* 또는 간염 바이러스 등의 감염 질환이 MALT 림프종의 원인으로 알려져 있다. 대부분의 MALT 림프종은 소화기에서 발생하지만 침샘, 갑상선, 폐, 방광, 피부 및 기타 장기에서도 발생할 수 있다[1]. 위는 위장관 림프종의 75% 이상을 차지하는 가장 흔한 발생 장소로 이 중 MALT 림프종은 40% 내외이다. 그 중 위와 십이지장에서 동시에 발생한 MALT 림프종은 매우 드물다. 문헌고찰에 따르면 1983년부터 2013년까지 위와 십이지장에서 동시에 발생한 MALT 림프종은 4예밖에 보고되지 않았다[2-5] (Table 1). 본 증례는 골수와 비장을 침범하고 위와 십이지장에서 동시에 발생한 MALT 림프종의 첫 증례이다.

저등급 위 MALT 림프종 세포의 특징은 중심세포(centrocyte)

Table 1. Cases of multiple gastrointestinal tract MALT lymphoma

Case	Staging	Endoscopic classification	Prognosis
1 [2]	EII	Stomach: multiple ulcers Duodenum: friable mucosa, erosion Colon: irregularly shaped ulcer	Considering chemotherapy
2 [3]	Not available	Stomach, duodenum, colon: not available	Chemotherapy → relapse
3 [4]	EII	Stomach and duodenum: hypertrophied rugae, multiple mucosal ulcers	Chemotherapy → remission
4 [5]	Not available	Stomach: rough, irregular mucosae Duodenum: polypoid lesion	<i>H. pylori</i> eradication → remission

와 같은 세포의 증식, 형질세포 침윤, 림프상피 병변이다. 본 증례에서도 중심세포와 같은 세포의 증식과 림프상피 세포의 증식이 관찰되었고 CD 20 특수 염색에서 양성이었다.

저등급 B 세포 림프종과 달리 대부분의 MALT 림프종은 진단 당시에 원발병소로 제한된다. 골수로의 전이는 10% 미만으로 드문 것으로 알려져 있다. 골수를 침범한 위 MALT 림프종은 가끔 혈액학적 이상을 유발하지 않는 경우도 보고 되고 있다[6].

H. pylori 감염은 위 MALT 림프종의 잘 알려진 원인으로 보고되고 있다. *H. pylori* 감염이 증명된 경우 *H. pylori*의 제균 요법은 위장관 MALT 림프종의 관해를 유도할 수 있다. 또한, 위뿐만 아니라 직장에서 발생한 MALT 림프종의 경우에도 *H. pylori*의 제균요법을 통해 MALT 림프종이 관해가 된 예도 보고되었다[7]. 뿐만 아니라 *H. pylori* 음성 MALT 림프종의 경우에 *H. pylori*의 제균요법이 먼저 권장된다. 왜냐하면, *H. pylori* 감염의 위음성 및 *H. heilmannii*의 감염의 가능성도 있기 때문인데 *H. heilmannii*에 의해서도 위 MALT 림프종이 발생할 수 있고 제균 이후에는 MALT 림프종이 완전 관해된 보고가 있다[8]. 그러나 *H. pylori* 음성 MALT 림프종의 경우에 *H. pylori*의 제균요법은 여전히 논란이 있다. 일반적으로 *H. pylori*가 양성인 점막 및 점막하에 국한된 위 MALT 림프종(Ann Arbor classification EII)의 초기치료는 *H. pylori*를 제균하는 것이다. *H. pylori*가 음성인 경우 또는 제균 치료에 반응이 없는 경우에는 방사선 치료나 화학요법이 고려될 수 있다. 국한된 위 MALT 림프종(Ann Arbor classification E1, EII1)에서는 방사선 치료와 화학요법 모두 효과적이다. 지역 림프절 이외의 림프절 침윤, 다른 기관으로의 침윤, 고등급 림프절에서는 화학요법이 효과적이다. 본 증례에서는 *H. pylori* 음성 위 MALT 림프종이면서 골수로 침윤이 있었다. Ann Arbor 분류상 EIV병기여서 전신 화학요법을

시작하였다.

Chin 등[9]은 위 MALT 림프종을 표재성 병변, 비후된 점막주름 병변, 궤양침윤형 병변, 궤양종괴 형성 병변으로 분류하였고 이 중에서 표재성 병변이 54%를 차지한다고 보고하였다. 표재성 병변은 만성위염과 내시경적 소견이 비슷하여 감별이 어려운데 Yokoi 등[10]은 표재성 병변을 표면 함몰형, 점막하 종양형, 다발성 미란형, 조약돌 점막형, 부분적 점막주름 비후형, 퇴색형으로 세분하여 감별하기도 하였다. 본 증례에서 상부위장관 내시경 검사에서 하체부 대만에서는 표재성 퇴색형으로 관찰되었고 상체부 대만에서는 부분적 점막주름 비후형으로 관찰되었다.

지금까지 다발성 위장관 MALT 림프종은 4예가 보고되었지만 골수를 침범한 경우는 보고된 적이 없다. 표 1에서는 다발성 위장관 MALT 림프종 4예에 대한 자료를 요약하였다. 모두 4예 중 2예에서는 화학요법이 시행되었고 1예에서는 *H. pylori* 제균 치료가 시행되었다. 각각의 경우에 치료 결과가 일치하지 않고 증례 수가 너무 적어서 일반화하기는 아직 어려운 실정이다. 현재의 가이드라인에 따르면 위장관의 여러 영역을 침범하는 다발성 MALT 림프종에 대한 명확한 치료 전략이 없다. 본 증례에서는 골수 침범이 있어서 진행된 병기의 림프종으로 진단하여 화학요법을 선택하였다.

골수기원 림프종인 lymphoblastic lymphoma와 acute lymphoblastic leukemia의 전신장기 발현인 경우 골수에서 림프모구가 발견되어야 하는데 본 증례에서는 골수에서 림프모구가 발견되지 않아 골수기원 림프종과는 감별할 수 있다.

위장관 MALT 림프종의 5년 및 10년 생존율을 각각 90% 및 75%로 알려져 있다. 그리고 위 MALT 림프종 환자를 대상으로 항암화학요법으로 치료하였을 때 완전 관해율이 75%로 알려져 있다. 일반적으로 위장관 MALT 림프종의 예후는 좋지만, MALT 림프종의 경우 미만성 거대 B세포 림프종으

로의 전환이 가능하므로 조기 진단이 중요하다. 2013년에 개정된 NCCN 가이드라인에 의하면 위 MALT 림프종과 비위 MALT 림프종에서 양성자 방출단층촬영 검사(FDG-PET/CT)와 골수생검 및 흡인은 선택적으로 시행하라고 권고하고 있고 절대적인 적응증은 기술되어 있지 않다. 그렇지만 FDG-PET/CT의 경우 정확한 병기 설정 및 방사선, 항암 치료 전·후의 추적관찰, 치료 완료 후의 질병의 조기 발견 등에서는 유용할 것으로 생각된다.

그리고 EGLIS (European Gastro-Intestinal Lymphoma Study, 유럽 위장관 림프종 연구회) 합의안에 따르면 *H. pylori* 제균 치료에 실패한 경우와 화학요법, 방사선 치료를 시작하기 전 같은 경우의 림프종에서는 골수 생검을 해야 한다고 권고하고 있다. 저자들은 위와 십이지장을 침범한 다발성 위장관 MALT 림프종이 골수와 비장을 침범한 증례를 경험하였으며 앞으로 더 많은 연구가 필요하겠지만 다발성 위장관 MALT 림프종의 경우에 조기 골수 생검 시행을 고려하는 것을 제안하는 바이다.

요 약

위는 위장관 림프종의 75% 이상을 차지하는 가장 흔한 발생 장소이지만 위와 십이지장에서 동시에 발생한 MALT 림프종은 1983년부터 2013년까지 4예밖에 보고되지 않았을 정도로 매우 드물다.

저자들은 위와 십이지장을 침범한 다발성 위장관 MALT 림프종이 골수와 비장을 침범한 증례를 경험하였으며 향후에 다발성 위장관 MALT 림프종의 경우에 골수 생검을 더 적극적으로 해야 할 것을 제안하는 바이다.

중심 단어: MALT 림프종; 골수; 위와 십이지장

REFERENCES

1. Schmid C, Vazquez JJ, Diss TC, Isaacson PG. Primary B-cell mucosa-associated lymphoid tissue lymphoma presenting as a solitary colorectal polyp. *Histopathology* 1994;24:357-362.
2. Gianni L, Tassinari D, Sartori S, Rinaldi P, Ravaioli A. Gastric, duodenal and rectal multifocal MALT lymphoma: the possible co-existence of two different cell populations. *Eur J Cancer* 1998;34:1640-1641.
3. Isomoto H, Yamasaki J, Kusakari C, Ohba K, Nishida Y, Kohno S. Simultaneous MALT lymphoma of stomach, duodenum, and colon. *Gastrointest Endosc* 2003;58:251-252.
4. Hori K, Nishigami T, Chiba T, Matsushima Y, Kojima T. Regression of MALT lymphomas coexisting in the duodenal bulb and the stomach by eradication of *Helicobacter pylori*. *J Gastroenterol* 2002;37:288-292.
5. Peng AP, Chen MK, Shen L, Luo HS, Chen YH. Simultaneous primary low-grade mucosa-associated lymphoid tissue lymphoma of stomach and duodenum. *Digestion* 2010; 81:130-133.
6. Montalbán C, Castrillo JM, Abaira V, et al. Gastric B-cell mucosa-associated lymphoid tissue (MALT) lymphoma: clinicopathological study and evaluation of the prognostic factors in 143 patients. *Ann Oncol* 1995;6:355-362.
7. Matsumoto T, Iida M, Shimizu M. Regression of mucosa-associated lymphoid-tissue lymphoma of rectum after eradication of *Helicobacter pylori*. *Lancet* 1997;350:115-116.
8. Morgner A, Lehn N, Andersen LP, et al. *Helicobacter heilmannii*-associated primary gastric low-grade MALT lymphoma: complete remission after curing the infection. *Gastroenterology* 2000;118:821-828.
9. Chin Y, Chang D, Lee K, et al. Clinicopathologic study of primary gastric lymphoma of B-cell phenotype with special reference to low-grade B-cell lymphoma of MALT. *Korean J Gastroenterol* 1998;31:463-476.
10. Yokoi T, Nakamura T, Nakamura S. Differential diagnosis of gastric MALT lymphomas. *Stomach and Intestine* 2001; 36:13-20.