

진행성 하반신 불완전마비로 발현한 혈관내 림프종증

연세대학교 의과대학 신경과학교실

이재정 선우일남 박보석 김은혜 고혜선 김승민

Intravascular Lymphomatosis of the Central Nervous System Presenting Progressive Paraparesis

Jae Jung Lee, MD, Il Nam Sunwoo, MD, Bosuk Park, MD, Eun Hye Kim, MD, Hye Sun Koh, MD, Seung Min Kim, MD

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

J Korean Neurol Assoc 28(1):70-72, 2010

Key Words: Intravascular lymphomatosis, Thoracic myelopathy

혈관내 림프종증은 미만성 거대B세포림프종에 속하는 아형으로 병리학적으로는 침범된 장기의 소혈관 내에서 림프구의 종양성 증식과 혈관의 폐색을 보이는 드문 질환이다. 피부나 중추신경계 증상이 가장 흔하며, 신경계 증상의 경우 산발적인 증례보고가 대부분이라 임상적 정립에는 제한점이 많다.¹ 기존의 국내에 보고되었던 혈관내 림프종증^{2,3}은 모두 뇌종의 형태로 발현한 경우로 저자들은 척수침범 증상으로 시작되어 뇌종으로 악화되었고 치료에 반응을 보이지 않아 사망한 환자를 경험하였기에 보고한다.

증례

특이 병력이 없었던 49세 여자가 하반신 불완전마비와 배뇨장애로 내원하였다. 환자는 1개월 전부터 비교적 빠르게 진행되는 양하지 근력저하가 시작되었고 비슷한 시기에 배뇨장애가 동반되었다. 활력징후 및 이학적검사는 정상이었다. 신경학적검사에서 의식은 명료하였고 간이정신상태검사(Mini Mental Status

Examination) 결과 손상된 소견은 없었으며 양하지에서 대칭적으로 영국의학연구 협의회 (Medical Research Council, MRC) 등급3 근력저하와 T6 이하 안장부위까지 통각 및 위치감각 저하를 보였고 심부건반사는 하지에서 향진되었다. 혈액검사에서 ESR 73 mm/hr으로 증가되어 있었고 뇌척수액검사에서 압력 140 mmHg, 백혈구 15/mm³, 단백질 123.3 mg/dL, 당 46 mg/dL였으며 세포검사에서 악성세포는 없었다. 흉부방사선촬영과 심전도검사는 정상이었다. 척수MRI에서 T3-5분절에 고신호음영이 관찰되었고(Fig. A), 조영증강은 뚜렷하지 않았다(Fig. B). 급성파종성뇌척수염과 다발성경화증 등 탈수초질환과의 감별을 위해 뇌MRI를 하였으며 T2 강조영상과 액체감쇠역전회복(fluid attenuated inversion recovery, FLAIR) 영상에서 양측 전두-측두엽의 심부백질과 뇌량, 좌측 소뇌반구에서 다발성의 고신호강도(Fig. C)와 미약한 조영증강 소견이 관찰되었다(Fig. D). 이러한 소견을 근거로 탈수초질환과 중추신경계림프종의 가능성을 생각하였는데, 뇌종의 소견 없이 척수증상만 보이고 조영증강되는 정도가 심하지 않은 점으로 미루어 탈수초질환에 가능성을 더 두고 조직생검 등의 침습적인 검사를 먼저 하기보다는 약물치료를 통해 반응을 지켜보기로 하였다. 메틸프레드니솔론(Methylprednisolone) 1000 mg을 5일간 투여하였고 프레드니솔론(prednisolone) 20 mg을 경구로 유지하였으며 환자의 양하지 근력이 MRC 4등급 수준으로 호전되어 입원 1개월 후 타 병원으로 전원하였다.

Received July 1, 2009 Revised November 16, 2009

Accepted November 16, 2009

* Seung Min Kim, MD

Department of Neurology, Yonsei University College of Medicine

250 Seongsan-ro, Seodaemun-gu, Seoul, 120-752, Korea

Tel: +82-2-2228-1604 Fax: +82-2-393-0705

E-mail: kimsm@yuhs.ac

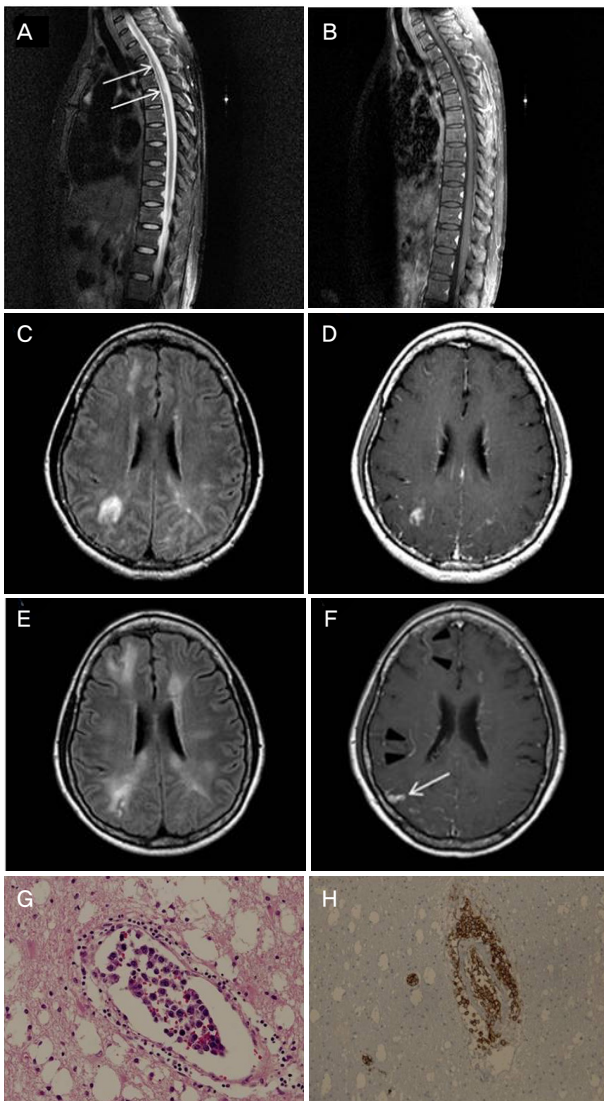


Figure. MRI and biopsy findings of the patient. Sagittal T2-weighted MRI of the thoracic spinal cord shows (A) hyperintense lesion (white arrows) in T3-T5 segments and (B) no enhancement at the same area on gadolinium-enhanced images. Axial FLAIR brain MRI shows (C) bilateral frontal and parietal multifocal subcortical white matter hyperintensities, more prominent on right hemisphere, and mild enhancement on right parietal area through gadolinium-enhanced images (D) on the first admission. Three months later, at the time of presentation with encephalopathy, FLAIR images show (E) aggravation and extension of the previous lesions. Focal enhancement at right parietal cortex (white arrow) and multiple leptomeningeal enhancements (black arrow head) are observed on axial gadolinium-enhanced brain MRI (F) at the same day. Histopathologic findings of capillary in the cerebral white matter show (G) intraluminal large blastic lymphoid cells proliferation in the cerebral capillary (H&E, ×100). Immunohistochemical stain with an antibody against B-cell-associated CD20 indicates (H) positive surface of the intravascular atypical cells (CD20, ×100).

외래에서 추적 관찰하던 중 퇴원 1개월 뒤부터 의식이 흐려지고 의사소통이 저하되는 모습을 보여 재입원하였다. 이 당시 발열, 야간발한, 체중감소 같은 증상은 없었고, 혈액검사서 젖산탈수소효소(Lactate dehydrogenase, LDH) 373 IU/L으로 증가되어 있었다. 뇌척수액검사는 압력 130 mmHg, 백혈구 9/mm³, 단백질 159.3 mg/dL, 당 49 mg/dL로 이전과 비슷하였다. 추적 촬영한 뇌MRI에서는 이전 병변이 더욱 확장되고(Fig. E) 새로이 다발성의 작은 병변이 심부백질에 발생하였으며, 연질뇌척수막의 조영증강이 이전보다 더 뚜렷해졌다(Fig. F). 이에 임상적으로 진행이 빠르고 악화된 영상 소견 등으로 미루어 중추신경계림프종의 가능성을 의심하였고 입원 4일 뒤 뇌조직생검을 하였다. 병리검사서 소혈관 내강에서 악성림프구의 종양성 증식이 관찰되고(Fig. G), CD20 염색을 통해 B림프구 기원을 확인하였으며(Fig. H) 이에 혈관내 림프종증으로 최종 진단하였다. 이후 환자는 혈액종양내과로 전과되어 골수검사를 하였으나 악성림프종 소견은 없었고 MVP (Methotrexate, Vincristine, Prednisolone) 항암화학치료를 2회 시작하였으나 의식저하가 지속되고 욕창, 패혈증이 악화되어 사망하였다.

고 찰

혈관내 림프종증은 병리학적으로 소혈관 내강에서 종양성림프구가 증식하여 장기의 허혈성, 출혈성 또는 괴사성 병변이 관찰된다. 임상적으로는 피부병변을 중심으로 처음 보고되기 시작하였고, 이후 신경계, 호흡기계, 혈액계, 비특이적 신체증상을 비롯하여 다양한 장기를 침범한 예가 보고되었다.⁴ 신경학적 증상은 환자의 2/3 정도에서 관찰되고 아급성뇌증(80~90%),⁵ 뇌혈관질환(약 80%),¹ 척수병증(약 40%),^{1,5} 간질(28%)⁵ 등의 비율로 보고되었다. 뇌MRI에서는 주로 뇌심부백질을 침범하는 소견을 보이고 다발성종괴나 뇌경색양 병변으로 보이기 때문에 탈수초질환, 혈관염, 뇌경색 등으로 종종 오진되기도 한다. 일반적으로 확산강조영상과 T2 강조영상에서 고신호강도를 보이는 허혈 병변의 형태를 보이면서, 추적 관찰 시 기존의 병변이 사라지고 새로운 병변이 나타나기도 하며, 조영 병변의 크기가 수주에서 수개월에 걸쳐 유지되거나 커지는 소견이 흔히 나타난다⁶. 조직생검이 확진에 중요하며, 치료로는 B세포림프종증에 준한 항암화학치료, 방사선치료, 혈장교환술, 조혈모세포이식 등이 있다. 치료를 받지 않았을 경우 생존기간은 평균 5~7개월, 치료받는 경우에도 18개월 정도로 예후는 좋지 못하다.

본 증례는 혈관내 림프종증이 단일 척수증상으로 발현하였고 여는 탈수초질환처럼 스테로이드에 일시적인 증상의 호전을 보였기에 진단에 지연이 있었다고 생각되며 이후 뇌증으로 발현

하여 사망한 경우다. Liu H 등은 기존에 보고된 단일 척수증으로 발현한 혈관내 림프종증 19예를 정리하여 보고하였는데,⁷ 임상적으로 양하지의 감각장애(85%)와 운동마비(60%) 증상이 가장 많았고 배뇨장애(55%)가 뒤를 이었다. MRI에서 병변이 관찰된 경우는 58%로 비교적 적은 비율을 보였고 침범한 부위로는 아래허리부위(41%), 특히 척수원뿔과 말총부위가 가장 많았다. 확진은 사후부검을 통한 진단이 70%로 생검을 통해서 진단한 40%보다 높았고, 그나마 척수생검을 한 4예에서는 확진을 한 경우가 없어 생검의 기술과 충분한 검체를 얻는 것이 진단에 중요함을 시사한다.

본 증례는 전체 혈관내 림프종증 환자에서 척수 침범 소견이 단일 증상으로 발현한 경우는 드물다는 점에서 특이점을 가질 수 있겠다. 특히 기존에 보고된 예의 대부분이 척수원뿔 혹은 말총부위에서 병변이 관찰되었고⁷ 몇몇 저자는 이러한 부위가 척수염의 드문 발현 부위인 점을 들어 중요한 감별점으로 지목하였지만 본 환자의 경우는 흉추 윗부분에서 발견되었으며 이는 혈관내 림프종증이 척수 상위분절에서도 충분히 관찰될 수 있다는 점을 시사한다. 또한 혈관내 림프종증의 병리기전이 악성림프구의 혈관폐색에 의한 척수경색인 점은 중요하지만 본 증례의 경우처럼 앞 및 뒤척수 침범 증상이 모두 관찰된 점은 일반적인 척수경색과는 다른 기전의 존재 가능성을 의미한다.

혈관내 림프종증과 탈수초질환의 임상적 감별은 어렵다. 영상 소견 역시 비특이적이지만 허혈 병변이나 과도한 조영증강이 나타날 경우에는 혈관내림프종증을 고려하여야 하며 이때는 조기 생검이 필수적이다. 추후 뚜렷한 원인 없이 단일 척수증상

을 보이는 환자라도 척수증과 뇌증이 동반되고 탈수초질환과 유사한 경과를 보인다면 혈관내 림프종증의 가능성을 염두에 두어야 할 것이다. 아울러 적극적인 조기 진단과 치료가 이어진다면 예후가 좋아질 수 있을 것으로 생각된다.

REFERENCES

1. Glass J, Hochberg FH, Miller DC. Intravascular lymphomatosis. A systemic disease with neurologic manifestations. *Cancer* 1993;71:3156-3164.
2. Han BI, Bae MC, Hong JM, Huh K, Han JH. Intravascular lymphomatosis in central nervous system. *J Korean Neurol Assoc* 2001;19:413-416.
3. Park HD, Park JW, Kim SH, Kim JH, Kim HT, Kim MH, et al. Intravascular lymphomatosis presenting as demyelinating disease: A case report. *J Korean Neurol Assoc* 2004;22:535-538.
4. Ferreri AJ, Campo E, Seymour JF, Willemze R, Ilariucci F, Ambrosetti A, et al. Intravascular lymphoma: clinical presentation, natural history, management and prognostic factors in a series of 38 cases, with special emphasis on the 'cutaneous variant'. *Br J Haematol* 2004;127:173-183.
5. Smadja D, Mas JL, Fallet-Bianco C, Meyniard O, Sicard D, de Recondo J, et al. Intravascular lymphomatosis (neoplastic angioendotheliosis) of the central nervous system: case report and literature review. *J Neurooncol* 1991;11:171-180.
6. Baehring JM, Henschcliffe C, Ledezma CJ, Fulbright R, Hochberg FH. Intravascular lymphoma: magnetic resonance imaging correlates of disease dynamics within the central nervous system. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2005;76:540-544.
7. Liu H, Koyanagi I, Chiba H, Wanibuchi M, Honmou O, Yamaki T, et al. Spinal cord infarct as the initial clinical presentation of intravascular malignant lymphomatosis. *J Clin Neurosci* 2009;16:570-573.