

완전관해 후 다발성 단신경병으로 재발한 신경림프종증례

연세대학교 의과대학 신경과학교실

이동현 서범천 원요섭 송동범 김진권 선우일남 김승민

A Case of Neurolymphomatosis Relapsed as Mononeuropathy Multiplex after Hematologic Remission

Dong Hyun Lee, M.D., Bum Chun Suh, M.D., Yoseob Won, M.D., Dong-Bum Song, M.D., Jinkwon Kim, M.D., Il Nam Sunwoo, M.D., Seung Min Kim, M.D.

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

Neurolymphomatosis, which is defined as a peripheral nerve infiltration of lymphoma, is an infrequent complication of systemic lymphoma and the isolated involvement of the peripheral nerve as a sign of recurrence is very rare. Here, we report a case with neurolymphomatosis presented as a mononeuropathy multiplex and is the first reported case in Korea. With potent chemotherapy, the blood-nerve barrier may have a critical role in the isolated recurrence of lymphoma in the peripheral nervous system.

J Korean Neurol Assoc 24(6):601-604, 2006

Key Words: Neurolymphomatosis, B cell lymphoma, Mononeuropathy multiplex

신경림프종증은 악성 림프종에 의한 말초신경, 신경총 혹은 신경근의 침범과 이로 인한 신경학적 결손이 나타난 경우로 정의되는데, 대개 말기 림프종 환자에서 대칭성 감각운동성 다발신경병증으로 발현하며, 조직 생검이나 부검으로 이들 부위에 대한 림프종의 침범이 확인되면 확진할 수 있다.^{1,2} 근래 영상 의학 기술의 발전에 힘입어 자기공명영상, 양전자 방출 단층촬영(PET), 양전자 방출 전산화 단층촬영(PET-CT) 등에 의해 임상적으로 의심되는 신경에서 비후, 조영 증강, 신호 증가 등의 변화를 포착할 수 있게 되어서 병변의 분포 파악과 조직검사 부위의 결정에 많은 도움을 주지만,^{3,4} 병소의 위치가 조직검사가 어렵거나 위험한 경우가 많아서 림프종의 신경계 침범을 증명하기는 어려운 경우가 많다. 저자 등은 항암 치료후 완전 관해

관정을 받은 악성 B형 림프종 환자에게 다발성 단신경병으로 발현한 신경림프종증을 신경조직 검사로 확인하였기에 문헌 고찰과 함께 보고하는 바이다.

증례

70세 여자가 2달 전부터 시작된 오른쪽 다리와 왼손의 근력 약화 및 통증으로 내원하였다. 환자는 과거력상 약물 복용력, 가족력은 없었으나, 약 1년 전부터 미만성 대세포 B형 림프종으로 진단받고 총 6차례의 항암치료를 받았고, 이후 종양내과 의사로부터 완전 관해 판정을 받았다. 오른쪽 다리는 허벅지가 저리고, 하퇴(lower leg)의 내측면이 딱딱한 감각이 있었으며, 2주 경과 후 왼손바닥이 저리고, 무엇인가 찌르는 듯한 양상의 통증이 생겼으며, 왼손가락들에서 부종과 열감이 간간히 생겼다. 곧 이어서 왼손의 쥐는 힘과 오른쪽 다리 힘이 빠진 것을 느꼈다. 시간이 갈수록 왼쪽 손가락의 부종과 통증은 더 심해졌고, 내원 1개월 전부터는 길을 걸어가다가 넘어지는 일이 빈번하게 있었고, 계단을 혼자서 올라가지 못할 정도로 다리의 근력

Received May 22, 2006 Accepted July 11, 2006

* Seung Min Kim, M.D.

Department of Neurology, Yonsei University College of Medicine
134 Sinchon-dong, Seodaemun-gu, Seoul, 120-752, Korea
Tel: +82-2-2228-1604 Fax: +82-2-393-0705
E-mail: kimsm@yumc.yonsei.ac.kr

약화는 진행되었다. 내원 당시 문진상 체중감소는 없었고, 이학적 검사상 환자는 만성병색에, 경부에 촉지되는 이상 종괴는 없었다. 왼쪽 손가락들의 운동제한(limitation of movement)이 있었으며, 왼쪽 전주와(antecubital fossa)와 양측 척골고랑(ulnar groove)에서 두꺼워진 신경이 만져졌고, 틴넬징후(Tinel sign)가 나타났다. 또한 환자의 오른쪽 대퇴동맥의 외측 서혜부에 압통이 있었다. 신경학적 검사상 의식은 명료하였고, 협조적인 자세를 보였으며, 고위피질기능 및 뇌신경기능은 정상이었다. 운동 기능 검사상 상지에서는 왼손 파악력이 현저히 감소되었으며, 특히 2, 3번째 중수지절 관절의 굴곡력이 4, 5번째에 비해서 뚜렷하게 감소되어 있었고, 2, 3, 4, 5번째의 근위 지간관절(proximal interphalangeal joint)의 굴곡력이 오른손에 비하여 감소된 상태였다. 하지에서는 오른쪽 무릎 신전이 MRC (medical research council) grade II로 감소되어 있었다. 감각 기능 검사상 통각 및 촉각이 왼손 정중신경 분포부위에 70% 정도로 저하되어 있었고, 오른쪽 하퇴 두명신경(saphenous nerve) 분포부위에 50% 정도로 저하되어 있었다. 심부 건반사에서는 우측 슬개반사가 나오지 않았고, 좌측 슬개반사와 양측 아킬레스건 반사는 감소되어 있었으나 그 이외의 부분에서는 정상 소견이었다. 환자의 문진 및 이학적 검사와 신경학적 검사를 토대로 좌상지 정중신경과 우하지 대퇴신경의 이상이 의심

되었으며, 전기 생리학적 검사상 좌측 정중신경의 전주주름(antecubital crease) 근위부 2 cm 상방에서 전도차단을 확인하였고, 양측 척골신경과 우측 대퇴신경의 이상도 확인하였다. 이외에 경미한 대칭성 감각운동성 다발신경병도 관찰되었으며 이전의 항암치료와 관련이 있을 것으로 생각되었다. 환자가 비록 완전 관해 판정을 받았다고는 하나 림프종의 재발에 의한 병변의 가능성을 배제할 수 없었고, 신체 다른 부위의 전이 여부를 확인하기 위하여 상기 검사로 국제화된 부위인 왼쪽 팔꿈치와 오른쪽 대퇴부의 자기공명영상을 시행하였고, 전신 양전자방출 단층촬영을 이어서 시행하였다. 왼쪽 팔 자기공명영상에서는 전체적으로 정중신경과 척골신경이 두꺼워져 있고, 전주와 중심으로 길이 10 cm, 직경 1.3×1 cm 크기의 조영 증강되는 종괴가 정중신경을 따라 관찰되었다(Fig. 1). 오른쪽 다리 자기공명영상에서는 치골결합 하방 3 cm 정도에서 대퇴신경이 두꺼워져 있었다. 전신 양전자방출 단층촬영에서도 왼쪽 상완의 내측부위와 오른쪽 장요근(iliopsoas muscle) 주행방향을 따라 방사성 동위원소의 섭취가 선형으로 증가되어 있어서 자기공명영상과 동일한 소견을 얻을 수 있었다(Fig. 2). 정중신경이 현저하게 두꺼워져있는 부위인 좌측 전주와에서 신경조직검사를 시행하여 림프종의 정중신경 침윤을 확인하였고(Fig. 3), 미만성 대세포성 B형 림프종에 의한 신경 림프종증이 다발성

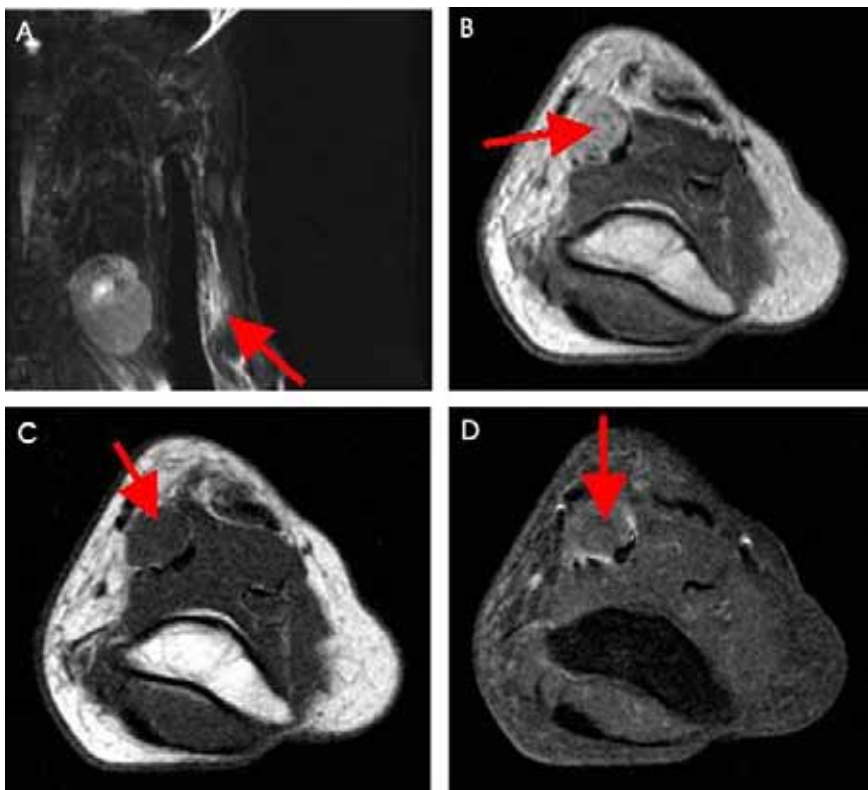


Figure 1. MR images of the left arm around the elbow area. The coronal T2 weighted image reveals that there is a focal thickened mass along the course of the median nerve above the elbow, which suggests the focal invasion of mass lesion into the median nerve. (see red arrows, A) The radiological character of this lesion is increased T2 (B) and iso T1 (C) signal intensities compared with those of normal muscles. The lesion is also enhanced slightly around the border of mass in the T1 gadolinium enhancement with fat suppression image (D).

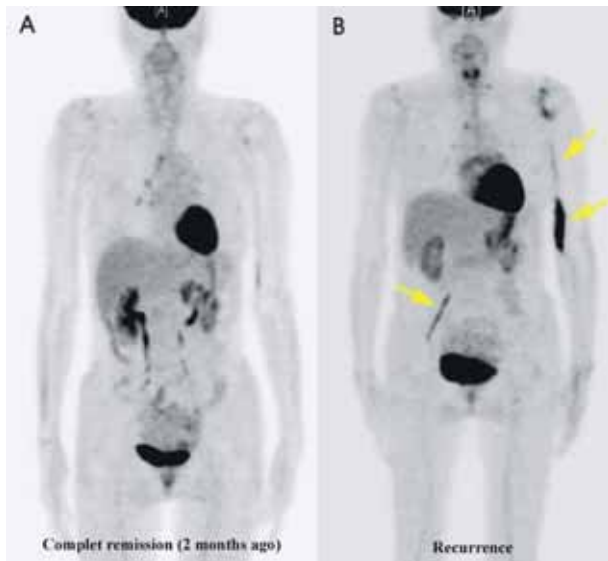


Figure 2. Whole body PET. These figures show that there are dense linear increased 18F-FDG (fluorodeoxyglucose) uptakes on left median nerve and right femoral nerve (see yellow arrows, B) compared to the previous complete remission state (A)

단신경병으로 발현한 것으로 진단하였다. 이후 환자는 방사선 치료와 5차례의 화학요법을 받았지만 증세는 계속 악화되었고, 패혈증으로 약 6개월 후에 사망하였다.

고 찰

림프종에서 생기는 말초신경병은 대개 상당히 진행된 림프종

에 악액질(cachexia)이 동반되었거나 항암치료의 부작용 혹은 면역 매개에 의한 부종양성 과정으로 종종 나타나지만,⁵ 림프종의 신경내 침범에 의한 말초신경병은 드물기 때문에 아직도 많은 연구가 필요한 부분이다. 신경림프종증은 대개 60세 전후의 연령에서 발생하며, 비호지킨형, 특히 B세포형이 대부분인 것으로 알려져 있다.^{6,7}

신경림프종증이 나타나는 양상은 크게 3가지가 있다. 첫째로 전신에 전이된 림프종이 말초신경에도 연수막(leptomeninges)을 통해서 혈행성(hematogenous) 혹은 신경내(intraneural) 전이가 이루어진 경우이고, 둘째로 국재화된 림프종이 이전에 전신에 전이된 병력없이 지배적으로 또는 오직 말초신경에만 침범한 경우이며, 마지막으로 혈액 중양학적으로는 관해된 상태의 전신성 림프종에서 말초신경병증으로 재발한 경우로 나눌 수 있다.^{1,5} 본 증례는 마지막 경우에 해당하는데 완전 관해된 후에 말초신경에서 재발한 기전에 대해서는 아직 분명치 않으나, 모세혈관 내피세포의 폐쇄막(tight junction)에 의해 형성된 혈관-신경 장벽(blood-nerve barrier)이 항암제의 신경내막 투과를 감소시켜서 신경 내에 중양세포가 남겨졌다가 신경계 혹은 전신을 따라 진행하여 재발한다는 가설이 설득력이 있다.^{1,5} 따라서 이러한 기전에 의해 신경림프종증이 생긴 경우 항암제에 대한 반응이 좋지 않아 림프종 중에서도 예후가 나쁠 것으로 생각하고 있다. 근래에 혈액 중양학적으로 완전 관해 판정을 받은 림프종 환자가 신경림프종증으로 재발하여 적극적인 치료에도 불구하고 별다른 호전이 없거나 불량한 예후를 보였던 사례^{5,8}들이 이를 뒷받침한다. 본 환자도 6차례의 전신항암요법을 받은 후 완전 관해 판정을 받았으나 약 1개월이 경과한 후

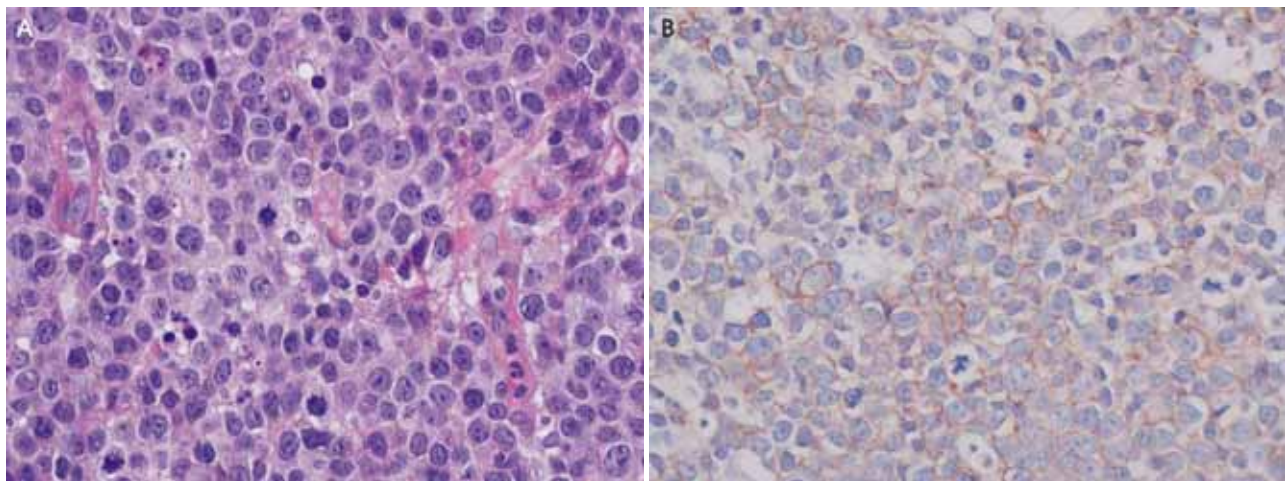


Figure 3. Biopsy findings of the median nerve mass. Numerous atypical large lymphoid cells with prominent nucleoli diffusely infiltrate the median nerve tissues (H&E stain $\times 400$, A). The lymphocytes have strong positivity for B cell marker CD 20 (CD20 stain, $\times 400$, B) but negativity for T cell marker CD 3, which confirms the diffuse large B cell lymphoma.

부터 신경병증의 증상이 새로이 나타났고 이후 변경된 화학요법과 보조적 방사선 치료를 병행했음에도 불구하고 증세가 더욱 악화되었던 점도 이 가설을 뒷받침하고 있다.

자기공명영상은 신경림프종증에서 말초신경 또는 신경근의 비후나 조영증강을 39% (29/75)에서만 보인다고 알려져 있고,⁷ 이러한 방사선학적 소견이 신경림프종증에 특이적이지 않기 때문에 양전자 방출 단층촬영 혹은 양전자 방출 전산화 단층촬영을 시행하여 진단율을 높일 수 있다고 알려져 있다.^{3,4} 본 증례에서는 문진과 이학적 검사상에서 말초신경(좌측 정중신경, 우측 대퇴신경)의 병변을 의심하여 전기생리학적 검사로 병소를 정확히 국재화했으며, 국재화된 부위에 대한 자기공명영상과 양전자 방출 단층촬영을 통해서 병소의 특성을 확인할 수 있었다.

신경림프종증에서 신경 조직 생검은 임상적으로 가장 의심이 되는 부위에서 시행해야 한다. 신경 생검으로 신경침범이 확인된 경우는 약 1/3에 지나지 않을 뿐더러⁷ 본 증례에서처럼 신경림프종증이 신경 내에서도 부분적으로 침범을 하므로 일반적으로 시행하는 비복신경 생검에서는 음성으로 나오는 경우가 많기 때문이다.⁹ 신경림프종증에 대한 국내 보고¹⁰는 통증성 다발신경병증을 보인 NK/T 세포 림프종 1예가 있으며, 앞서 언급한 신경림프종증의 발생 기전 중에서는 첫 번째에 해당한다. 하지만 본 증례와는 달리 신경 생검에서 림프종을 직접 확인하지 못했고, 위점막 조직에서 간접적으로 확인하였으며, 부수종양 증후군이나 항체매개성 신경손상의 가능성도 배제할 수 없다고 생각한다.

저자 등은 다발성 단신경병으로 발현한 신경림프종증을 신경 생검을 통해 국내에서 처음으로 확인하였기에 보고하는 바이며, 전신성 림프종 환자에서 항암치료 등으로 인해 완전 관해

판정을 받은 경우라도 새로운 신경학적 결손이 나타나면 신경계에 국한된 림프종의 재발을 반드시 고려해야 하고 적극적인 진단적 접근이 필요하다고 생각한다.

REFERENCES

1. Bosch EP, Habermann TM, Tefferi A. Peripheral neuropathy associated with lymphoma, leukemia, and myeloproliferative disorders. In: Dyck PJ, Thomas PK. *Peripheral neuropathy*, 4th ed. Philadelphia, PA: W.B. Saunders, 2005; 2491-2493.
2. Kelly JJ, Karcher DS. Lymphoma and peripheral neuropathy: a clinical review. *Muscle Nerve* 2005;31:301-313.
3. Trojan A, Jermann M, Taverna C, Hany TF. Fusion PET-CT imaging of neurolymphomatosis. *Ann Oncol* 2002;13:802-805.
4. Kanter P, Zeidman A, Streifler J, Marmelstein V, Even-Sapir E, Metser U, et al. PET-CT imaging of combined brachial and lumbosacral neurolymphomatosis. *Eur J Hematol* 2005;74: 6-69.
5. Walk D, Handelsman A, Beckmann E, Kozloff M, Shapiro C. Mononeuropathy multiplex due to infiltration of lymphoma in hematologic remission. *Muscle Nerve* 1998;21:823-826.
6. Diaz-Arrastia R, Younger DS, Hair L, Inghirami G, Hays AP, Knowles DM, et al. Neurolymphomatosis: a clinicopathologic syndrome re-emerges. *Neurology* 1992;42:1136-1141.
7. Shenker TN. Unusual variants of primary central nervous system lymphoma. *Hematol Oncol Clin North Am* 2005;19:651-664.
8. Van den Bent MJ, de Bruin HG, Beun GD, Vecht CJ. Neurolymphomatosis of the median nerve. *Neurology* 1995;45: 1403-1405.
9. Van den Bent MJ, de Bruin HG, Bos GM, Brutel de la Riviere G, Sillevs Smitt PA. Negative sural nerve biopsy in neurolymphomatosis. *J Neurol* 1999;246:1159-1163.
10. Chang YH, Hwang SY, Roh H, Ahn MY, Jin SY, Sunwoo IN. A case of neurolymphomatosis originated from nasal type CD56+ NK/T cell lymphoma. *J Korean Neurol Assoc* 2004;22:532-534.