ISSN 2093-2952
Journal of Multiple Sclerosis 4(1):19-23, 2013

CASE REPORT

중추신경계 탈수초질환으로 오인된 림프종 3예

연세대학교 의과대학 신경과학교실

박형준 신하영 이형석 유한수 김승민

Three Cases of Lymphoma Mimicking Central Nervous System Demyelinating Disease

Hyung Jun Park, MD, Ha Young Shin, MD, Hyung Seok Lee, MD, Han Soo Yoo, MD, Seung Min Kim, MD

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

ABSTRACT

Primary central nervous system (CNS) lymphoma is a rare and aggressive brain tumor with unsatisfactory outcome. However, early diagnosis and treatment can positively affect prognosis. Primary CNS lymphoma occasionally was indistinguishable from demyelinating diseases, such as acute disseminated encephalomyelitis or multiple sclerosis. We present three patients who were misdiagnosed with CNS demyelinating diseases by neuroradiological and pathological studies.
Journal of Multiple Sclerosis 4(1):19-23, 2013

Key Words: Lymphoma, Multiple sclerosis, Acute disseminated encephalomyelitis

▌서 론

원발성 중추신경계 림프종(primary central nervous system lymphoma)은 결절외 비호즈킨성 림프종(extranodal non-Hodgkin's lymphoma)의 드문 형태로 약 90%는 미만성 대세포성 B형 림프종(diffuse large B cell lymphoma)에 해당된다.[1] 원발성 중추신경계 림프종은 뇌실질, 척수, 눈, 그리고 연수막(leptomeninges)에서 시작하는 림프종으로 연간발병률이 인구 1,000,000명당 0.43명으로 매우 낮지만 점차 증가하고 있다.[2,3] 치료 없이는 중앙 생존기간(median survival time)이 2-3개월로 예후가 불량하지만 항암 및 방사선 병용치료에 반응이 좋아서 조기진단 및 치료가 중요하다.[4] 그러나 임상 증상 및 영상의학적 소견만으로 원발성 중추신경계 림프종을 진단하기 어렵고, 뇌조직검사 후에도 중추신경계 탈수초성 질환 등과 감별이 힘들어서 진단이 늦어지는 경우가 있다. 저자들은 원발성 중추신경계 림프종 환자에서 초기 영상학적 소견 때문에 급성 파종성 뇌척수염과 다발성경화증으로 오인하였던 두 예와 초기 조직검사소견 때문에 진단에 어려움을 겪은 예를 경험하였기에 이를 보고하는 바이다.

▌증 례

증례 1

45세의 여자환자가 양안의 시력저하 및 의식저하로 내원하였다. 다른 과거력은 없던 분으로 처음 좌측 눈의 시력이 감소하고 15일 후에는 우측 눈의 시력이 감소하였다. 타 병원에 입원하여 시행한 뇌MRI에서 좌측 중뇌의 조영 증강되는 종괴와 광범위한 피질하 지역의 T2고신호 강도를 확인하였다(Fig. 1A). 이를 토대로 급성 파종성 뇌척수염(acute disseminated encephalomyelitis, ADEM)으로 진단하고 5일간 고용량의 메틸프레드니솔론을 정맥으로 투여한 후 경구로 프레드니솔론을 유지하였다.

Received October 22, 2012 / Revised November 16, 2012 / Accepted November 20, 2012

Address for correspondence: Seung Min Kim
Department of Neurology, Yonsei University College of Medicine, 50 Yonsei-ro, Seodaemun-gu, Seoul 120-752, Korea
Tel: +82-2-2228-1604, Fax: +82-2-393-0705, E-mail: kimsm@yuhs.ac

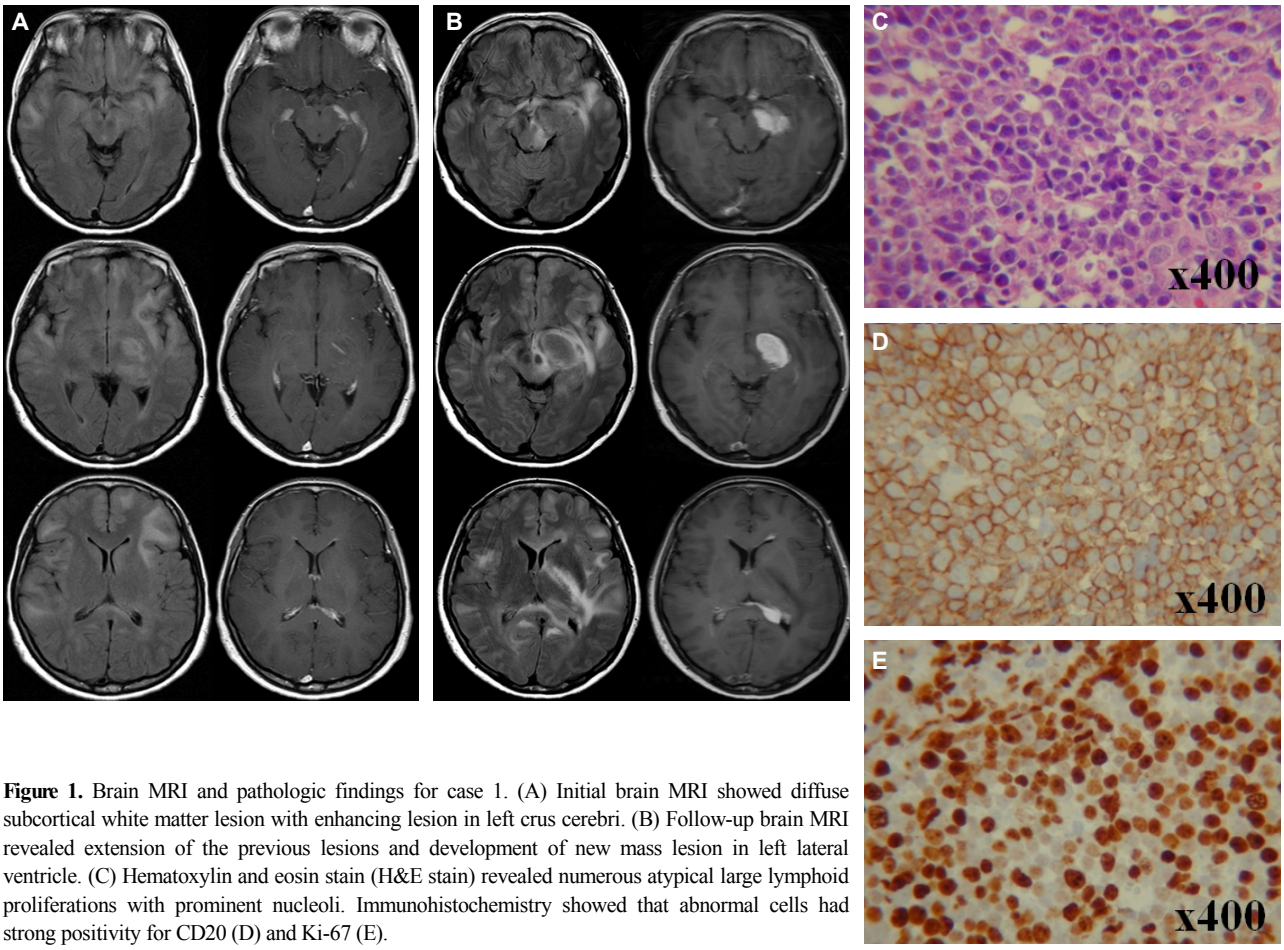

Figure 1. Brain MRI and pathologic findings for case 1. (A) Initial brain MRI showed diffuse subcortical white matter lesion with enhancing lesion in left crus cerebri. (B) Follow-up brain MRI revealed extension of the previous lesions and development of new mass lesion in left lateral ventricle. (C) Hematoxylin and eosin stain (H&E stain) revealed numerous atypical large lymphoid proliferations with prominent nucleoli. Immunohistochemistry showed that abnormal cells had strong positivity for CD20 (D) and Ki-67 (E).

그러나 두 눈의 시력은 호전되지 않았고 증상발현 1달 후 시력은 다시 악화되었다. 5일간 면역글로불린정맥주사를 사용하였으나 임상적 호전없이 퇴원하였다. 증상발현 45일 후 환자는 심한 두통과 우측 편마비가 발생하여 본원으로 재내원하였다. 신경학적 진찰상 환자는 깊은 기면 상태로 양측 동공은 동공반사 없이 5 mm로 확장되어 있었다. 우측으로 안면마비, 상하지의 근력약화 및 감각저하, 그리고 건반사의 항진이 있었다. 뇌척수액검사상 적혈구 0개/μL, 백혈구 5개/μL 및 단백 43.7 mg/dL이었고, 세포진검사(cytology)에서 악성 세포의 증거는 없었다. 추적 검사한 뇌MRI에서 피질하 지역의 병변과 중뇌의 종괴가 커지고, 양측 시신경에 조영이 증가되었다(Fig. 1B). 중추신경계 림프종의 감별을 위해서 좌측 중뇌의 병변에서 정위고정조직검사(stereotaxic biopsy)를 시행하였고 미만성 대세포성 B형 림프종이 확인되었다(Fig. 1C-E). 이후 항암요법(methotrexate, vincristine, dexamethasone)과 방사선치료를 받으면서 환자의 의식은 명료해지며 뇌MRI 상의 병변도 감소하였다. 그러나 환자는 패혈증과 이에 따른 다발성 장기부전으로 최초 증상발현 5개월 후에 사망하였다.

증례 2

62세의 남자환자가 복시, 현훈과 이명을 주소로 내원하였다. 과거력 상 좌측 중뇌동맥류를 결찰받은 병력이 있었다. 근무 중 갑자기 생긴 복시, 현훈과 이명으로 타 병원에 입원하였다. 뇌MRI에서 양측 피질하 지역의 T2 고신호 다발성 국소병변이 확인되었다(Fig. 2A). 증상발현 14일 후 추적 검사한 뇌MRI에서 우측 소뇌와 좌측 뇌량에 새로운 조영증강의 병변이 있어서 환자는 다발성경화증으로 진단되었다(Fig. 2B). 환자는 경구 프레드니솔론을 사용 후 임상증상이 호전되었으나 증상발현 1달 후 현훈과 복시가 악화되어서 본원으로 내원하였다. 신경학적 진찰에서 핵간안근마비(internuclear ophthalmoplegia)와 우측 안면마비가 관찰되었다. 뇌척수액검사상 적혈구 0개/μL, 백혈구 0개/μL 및 단백 60.3 mg/dL이었고,

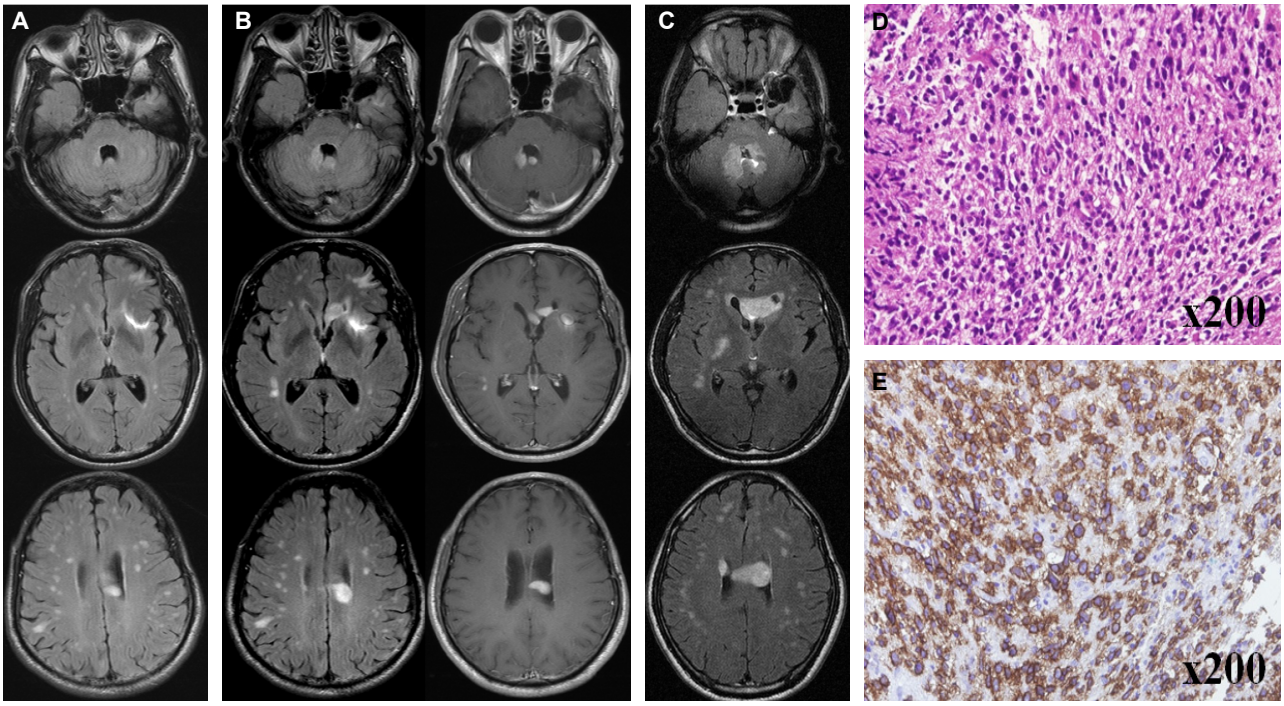

Figure 2. Brain MRI and pathologic findings for case 2. (A) Initial brain MRI showed multifocal lesions of T2 high signal intensity in the subcortical white matter. (B) Follow-up MRI showed multiple small enhancing lesions in right cerebellum, right temporal subcortex and left corpus callosum. (C) The third scan demonstrated extension of the previous lesions. (D) H&E stain revealed atypical lymphoid cell proliferations. (E) The lymphocytes have strong positivity for CD20.

세포진검사에서 악성 세포의 증거는 없었다. 첫 증상발현 두 달 후 시행한 뇌MRI에서 기존 병변의 크기가 증가되었고 새로운 병변을 관찰되지 않았다(Fig. 2C). 중추신경계 악성 종양의 감별을 위하여 좌측 뇌량에서 정위고정조직검사를 시행하였고 미만성 대세포성 B형 림프종의 침윤이 확인되었다(Fig. 2D, E). 환자는 항암요법(methotrexate, vincristine, dexamethasone)을 시작하였으나 상부위장관 출혈과 급성 신부전으로 첫 증상발현 4개월 후 사망하였다.

증례 3

58세의 여자환자가 복시와 하지의 근력약화로 내원하였다. 과거력에서 고혈압만 있던 분으로 한 달에 걸쳐서 서서히 복시와 좌측 다리의 근력약화가 나타났다. 타병원에서 시행한 뇌MRI에서 부분적으로 조영 증강되는 우측의 중뇌, 기저핵, 시상 및 피질하 지역의 거대종괴가 관찰되었다(Fig. 3A). 뇌의 원발성 종양을 의심하여서 정위고정조직검사를 시행하였으나 탈수초성질환을 시사하는 소견인 림프세포와 거식세포들의 혈관주변으로 침투한 소견만 관찰되었다. 종양성탈수초질환(tumefactive demyelinating disease) 진단 하에 덱사메타손을 사용한 후 프레드니솔론을 유지하였다. 환자는 걸을 정도로 근력이 회복되었으나 증상발현 2개월 후 다리의 근력저하 및 구음장애가 악화되었다. 추적검사한 뇌MRI에서 우측 병변은 커지고 좌측 내포(internal capsule)에서 새로운 병변이 나타났다. 5일간 고용량의 메틸프레드니솔론을 정맥으로 투여하였으나 근력은 점차 약화되었다. 첫 증상발현 3개월 후에는 보행이 불가능해져서 본원을 방문하였다. 신경학적 검사에서 촉각실인증(tactile extinction)과 사지 근력약화와 감각둔화를 보였다. 스테로이드 고용량 치료와 면역글로불린정맥주사를 각각 5일간 사용 후 환자의 근력이 조금 호전되었다. 그러나 첫 증상발현 4개월쯤부터 환자의 의식은 서서히 떨어져서 깊은 기면상태가 되었다. 추적 뇌MRI에서 기존의 병변이 이전보다 더욱 커졌다(Fig. 3B). 결국, 첫 증상발현 4개월 반 후 환자는 패혈증과 다발성 장기부전으로 사망하였다. 부검을 시행하였고 우측 기저핵의 종괴에서 혈관주변으로 미만성 대세포성 B형 림프종의 침윤이 확인되었다(Fig. 3C-E).

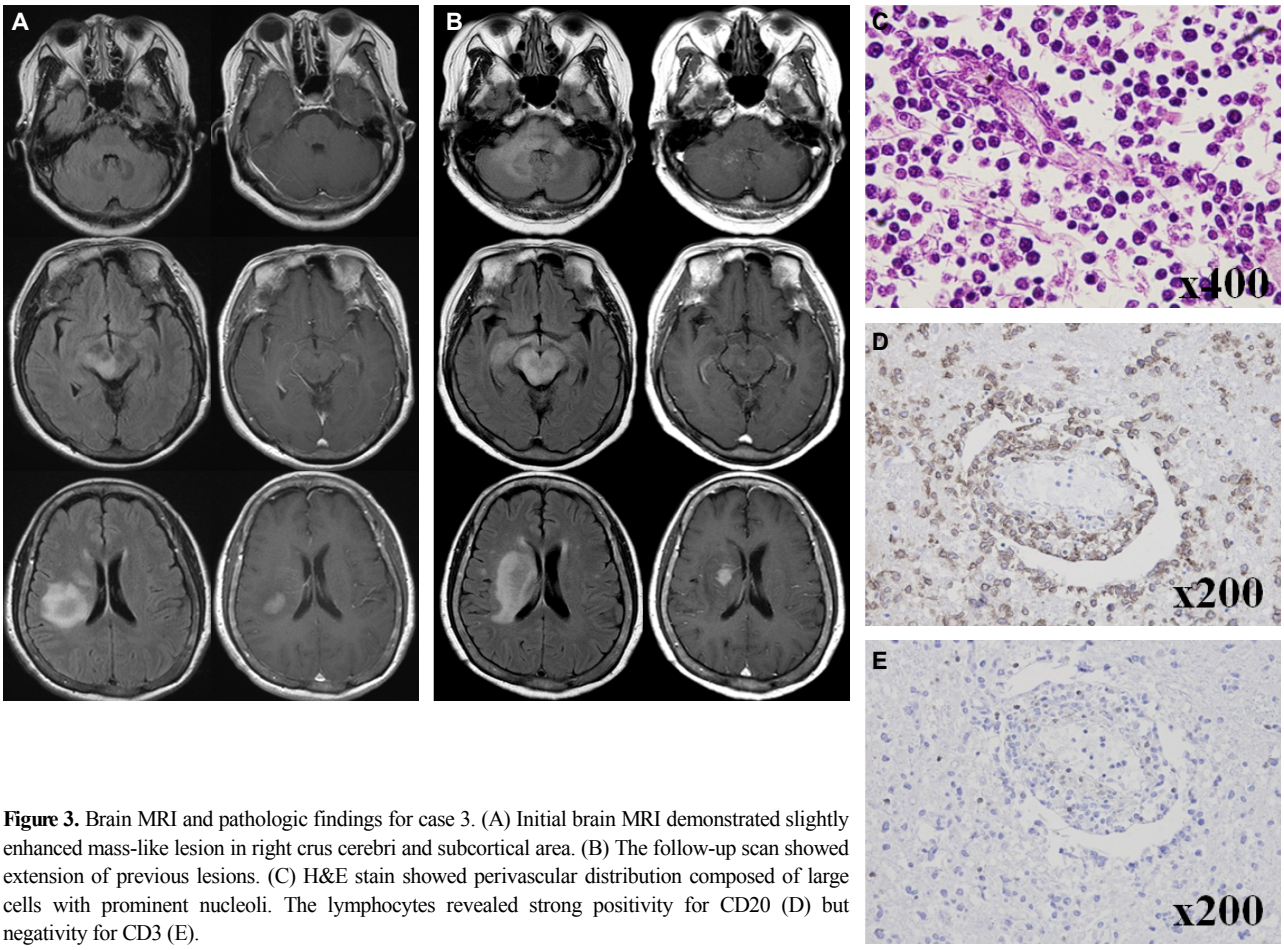

Figure 3. Brain MRI and pathologic findings for case 3. (A) Initial brain MRI demonstrated slightly enhanced mass-like lesion in right crus cerebri and subcortical area. (B) The follow-up scan showed extension of previous lesions. (C) H&E stain showed perivascular distribution composed of large cells with prominent nucleoli. The lymphocytes revealed strong positivity for CD20 (D) but negativity for CD3 (E).

▌고 찰

원발성 중추신경계 림프종의 유병률은 전체 원발성 뇌종양의 5% 미만으로 매우 낮지만 면역결핍환자(immunodeficien patient)뿐만 아니라 면역적격환자(immunocompetent patient)에서도 발병한다. 면역적격환자에서 원발성 중추신경계 림프종은 보통 53-57세에 발생하며 남자가 여자보다 1.2-1.7배 많다. 발병나이는 중추신경계 탈수초성 질환과의 감별에 중요한 단서로 증례 2와 3의 경우에도 해당된다. 환자들은 전신의 B 증상(발열, 체중감소, 야간 발한) 보다는 신경학적 장애로 병원을 찾게 된다. 원발성 중추신경계 림프종이 있는 248명의 면역적격환자를 대상으로 조사한 보고에 따르면 70%의 환자는 국소 신경학적 장애, 43%의 환자는 신경정신행동 이상, 33%의 환자는 뇌압상승에 의한 증상, 14%의 환자는 경련, 4%의 환자는 눈 증상을 호소하였다.[5] 다만 눈 증상의 호소는 10% 이하로 낮지만, 실제로 림프종이 눈을 침범하는 경우는 약 20%로 높다.[6] 따라서 안구에 대한 세극등검사(slit-lamp examination)는 원발성 중추신경계 림프종의 진단의 중요한 단서가 될 수 있다. 이런 점에서 증례 1의 경우 초기부터 시력저하가 있었음에도 검사를 시행하지 않은 것은 아쉬움이 남는다. 원발성 중추신경계 림프종의 뇌 영상은 주로 부종을 동반하고 고르게 조영증강되는 종괴가 특징이다. 단일 종괴인 경우가 60-70%로 다수이나, 나머지는 다발성 종괴를 보인다.[7] 면역결핍환자들에서는 주로 다발성 종괴가 관찰되며, 면역적격환자들의 65%에서는 단일 종괴가 관찰된다. 100명의 원발성 중추신경계 림프종 환자를 관찰한 연구에 따르면 종괴의 37%는 대뇌 반구, 16%는 시상 및 기저핵, 14%는 뇌량, 12%는 뇌실 주변, 9%는 소뇌에 위치하였다.[7] 다발성 종괴인 경우는 증례 2에서와 같이 다발성경화증과의 감별진단이 필요하다. 그러나 증례 2의 뇌MRI 소견은 비록 T2 고신호 다발성 병변이었지만, 대부분의 병변들이 다발성경화증에서 전형적으로 관찰되는 뇌실주변 병변이나 측뇌실(lateral ventricle)에 수직인 병변이 아니었다. 또한 T2 고신호 강도가 균질하고 여러 병변이

동시에 조영되는 것도 비전형적인 소견이었다. 뇌척수액 검사는 많은 경우 백혈구는 7개/μL 이상 단백은 69 mg/dL 이상 증가하며, 포도당은 감소한다.[8] 세포진검사에서 비정형 림프양세포가 발견되는 경우는 26-31%로 낮았고, 그중 첫 번째 검사에서 발견되는 경우는 더욱 낮아서 진단율은 약 15% 정도였다.[9] 실제로 뇌척수액검사는 증례 1과 2에서도 진단에 도움을 주지 못했다.

그러나 원발성 중추신경계 림프종을 다른 종양 및 중추신경계 탈수초질환과 감별하는 것은 쉽지 않다. 원발성 중추신경계 림프종은 스테로이드치료에 반응하여 중추신경계 탈수초질환으로 오인될 수 있다. 이러한 현상은 본 증례 2와 3에서도 확인할 수 있다. 원발성 중추신경계 림프종이 뇌MRI에서 여러 개의 피질하 T2 고신호강도의 병변과 함께 다발성 종괴로 보이면 중추신경계 탈수초성 질환과 감별이 힘들다. 더욱이 중추신경계의 탈수초성 질환도 2 cm 이상의 큰 종괴모양의 병변으로 보일 수 있다.[10] 이러한 이유로 림프종이 의심되는 환자에서는 조직검사를 통해 악성세포를 확인하는 것이 중요하다. 그러나 조직검사를 시행하여도 원인 질환을 확인하지 못할 수 있다. 그 이유는 다음과 같다. 첫째, 조직검사를 위해 가장 많이 사용되는 정위고정조직검사로는 목표로 한 부위의 조직을 얻지 못할 수도 있다. 둘째, 목표한 조직을 얻더라도 모두 괴사된 조직이어서 의미 없는 결과만 얻을 수 있다. 마지막으로 스테로이드를 조직검사 전에 사용한 경우 림프종이 일시적으로 퇴행되어 악성세포를 찾지 못할 수 있다.[1] 조직검사는 매우 침습적인 검사로 증례 3에서와 같이 첫 번째 시도에서 악성세포를 찾지 못한다면 재검사를 시행하기 어려워서 가능한 스테로이드를 사용하기 전에 조영 증강되는 종괴를 대상으로 이루어져야 한다. 또한 충분한 조직을 얻기 힘들 것으로 예상되는 경우에는 개방생검(open biopsy)도 고려해야 한다.

저자들은 영상학적 소견과 조직검사로 인해 진단에 어려움을 겪었던 세 명의 원발성 중추신경계 림프종 환자들을 경험하였기에 이를 보고하는 바이다.

REFERENCES

1. Gerstner ER, Batchelor TT. Primary central nervous system lymphoma. *Arch Neurol* 2010;67:291-297.
2. Surawicz TS, McCarthy BJ, Kupelian V, Jukich PJ, Bruner JM, Davis FG. Descriptive epidemiology of primary brain and CNS tumors: results from the Central Brain Tumor Registry of the United States, 1990-1994. *Neuro Oncol* 1999;1:14-25.
3. Eby NL, Grufferman S, Flannelly CM, Schold SC Jr, Vogel FS, Burger PC. Increasing incidence of primary brain lymphoma in the US. *Cancer* 1988;62:2461-2465.
4. Mead GM, Bleehen NM, Gregor A, Bullimore J, Shirley D, Rampling RP, et al. A medical research council randomized trial in patients with primary cerebral non-Hodgkin lymphoma: cerebral radiotherapy with and without cyclophosphamide, doxorubicin, vincristine, and prednisone chemotherapy. *Cancer* 2000; 89:1359-1370.
5. Bataille B, Delwail V, Menet E, Vandermarcq P, Ingrand P, Wager M, et al. Primary intracerebral malignant lymphoma: report of 248 cases. *J Neurosurg* 2000;92:261-266.
6. Jahnke K, Korfel A, Komm J, Bechrakis NE, Stein H, Thiel E, et al. Intraocular lymphoma 2000-2005: Results of a retrospective multicentre trial. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 2006;244: 663-669.
7. Kuker W, Nagele T, Korfel A, Heckl S, Thiel E, Bamberg M, et al. Primary central nervous system lymphomas (PCNSL): MRI features at presentation in 100 patients. *J Neurooncol* 2005;72: 169-177.
8. Batchelor T, Loeffler JS. Primary CNS lymphoma. *J Clin Oncol* 2006;24:1281-1288.
9. Fitzsimmons A, Upchurch K, Batchelor T. Clinical features and diagnosis of primary central nervous system lymphoma. *Hematol Oncol Clin North Am* 2005;19:689-703, vii.
10. Given CA, 2nd, Stevens BS, Lee C. The MRI appearance of tumefactive demyelinating lesions. *Am J Roentgenol* 2004;182: 195-199.