

만성 난치성 어지럼과 청각장애로 발현된 전신홍반루푸스 환자의 일차증후신경계림프종

양하린 조성호 박양미 김예슬^a 이지영^b 이영준^b 김현영

한양대학교 의과대학 신경과학교실, 병리학교실^a, 영상의학교실^b

Chronic Intractable Dizziness and Hearing Loss in Patient with Systemic Lupus Erythematosus as a Sign of Primary Central Nervous System Lymphoma

Ha-rin Yang, MD, Sung Ho Jo, MD, Yangmi Park, MD, Yeseul Kim, MD^a, Ji Young Lee, MD^b, Young-Jun Lee, MD^b, Hyun Young Kim, MD

Departments of Neurology, Pathology^a, and Radiology^b, Hanyang University College of Medicine, Seoul, Korea

J Korean Neurol Assoc 38(3):234-236, 2020

Key Words: Systemic lupus erythematosus, Central nervous system neoplasms, Hearing loss

일차증후신경계림프종(primary central nervous system lymphoma, PCNSL)은 진단 시 다른 신체에 침범 없이 중추신경계에 국한되어 발생하는 드문 림프종으로 전체 비호지킨림프종 중 약 1%, 일차뇌종양에서는 약 2%를 차지한다고 알려져 있다. 그러나 후천면역결핍증후군(acquired immune deficiency syndrome), 선천적인 면역결핍 또는 장기이식 관련 면역억제제 사용으로 면역이 저하된 환자들에서는 그 발생 빈도가 높게 보고된다.¹ PCNSL은 단일종괴가 66% 정도이며, 87%에서 천막상에서 발견된다.² 드물게 천막하와 척수에서 발견되기도 하며 항암화학 치료를 받은 대장암 환자의 내이도에서 PCNSL이 발생한 예도 있다.³ 내이도에 병변이 생기면 어지럼, 청력저하, 안면마비와 같은 신경학적 증상 및 징후가 생길 수 있으며, 뇌 실질에서 발생하는 종괴보다 영상학적 조기발견이 어렵다. 저자들은 전신홍반루푸스(이하 루푸스) 환자에서 내이도를 침범한 PCNSL에 의해 난치성 어지럼, 청각장애, 안면마비가 발생한 증례를 보고한다.

증례

61세 여자가 열흘 전부터 시작된 안면마비 및 2년 전부터 있었던 청력장애와 어지럼의 악화를 주소로 의뢰되었다. 환자는 본원 이비인후과에 양쪽 청력감소, 어지럼 및 불균형으로 2년 전 방문하였었다. 당시 안진은 없었으며 비디오안진검사는 정상이었지만 온도안진검사에서는 양측 전정기능이상이 있었고, 순음청력검사에서 오른쪽 44 dB, 왼쪽 45 dB 결과를 얻어 감각신경성난청을 의심하였다. 증상이 지속되어 의뢰 6개월 전 뇌 자기공명영상검사를 시행하였으나 당시 내이도 및 소뇌각을 포함한 전체 뇌에서 조영증강되는 종괴는 보이지 않아(Fig. A, B) 이후로 추적 관찰 중이었다. 환자는 25년 전 루푸스 진단을 받았으며 최근 3년간 다른 면역억제제 복용 없이 하루 10 mg의 프레드니솔론을 유지 중이었다.

의뢰 당시 환자는 불안정한 걸음걸이와 오른쪽 완전 안면마비를 보였다. 오른쪽 눈둘레근의 위약으로 눈이 감기지 않았고 안면과 이마근육의 악화로 입술 주름과 이마 주름을 잡을 수 없었다. 안진은 없었으며 비디오 안진검사는 정상이었지만 2년 전 순음청력검사에서 오른쪽 44 dB의 부분난청은 완전난청로, 왼쪽 45 dB의 부분난청은 65 dB로 악화되었다. 항카디오리핀항체(anticardiolipin antibody)에서 양성, C3 (78 mg/dL), C4 (14 mg/dL) 역기는 낮았으며 CH50과 항이중기탁DNA항체(anti-dsDNA antibody) 역기는 정상 수준이었

Received March 5, 2020 Revised May 4, 2020

Accepted May 4, 2020

Address for correspondence: Hyun Young Kim, MD
Department of Neurology, Hanyang University College of Medicine,
222 Wangsimni-ro, Seongdong-gu, Seoul 04763, Korea
Tel: +82-2-2290-8367 Fax: +82-2-2299-2391
E-mail: hyoungkim1@hanyang.ac.kr

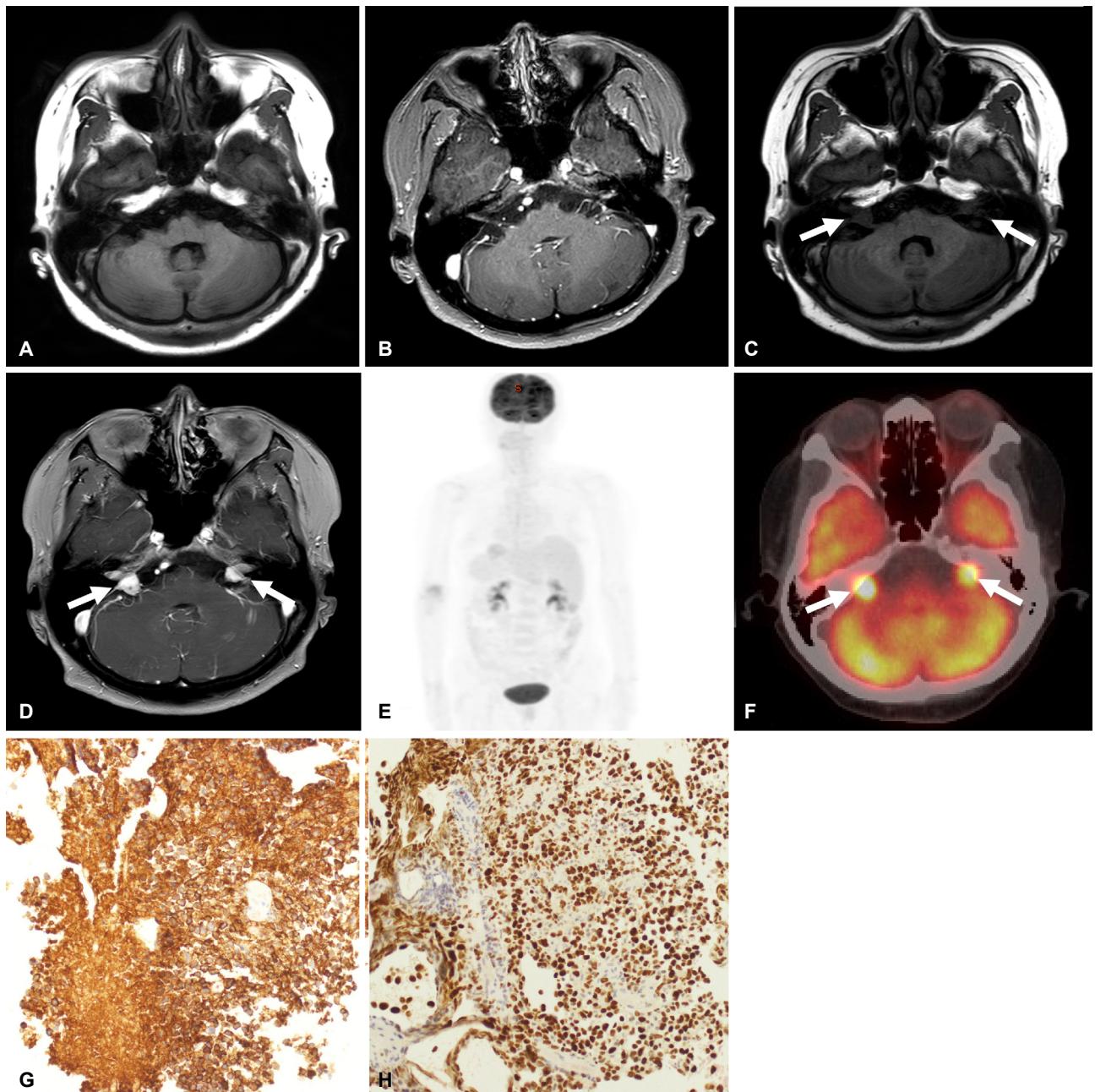


Figure. MRI, PET, and pathologic imaging of the primary central nervous lymphoma at the bilateral IAC. (A) Pre-contrast T1-weighted image and (B) post-contrast T1-enhanced image 2 years before the patient was diagnosed with lymphoma show minimal enhancing lesions at the bilateral IAC that was previously missed. (C) Pre-contrast T1-weighted image, (D) post-contrast T1-enhanced image, and (E, F) whole-body PET-CT image at diagnosis reveal a newly developed enhancing mass lesion in the bilateral IAC (arrows). Pathological findings in the tumor tissue (G) CD20 immunostain, $\times 400$ magnification, (H) Ki-67 immunostain, $\times 400$ magnification from brain biopsy. MRI; magnetic resonance imaging, PET; positron emission tomography, IAC; internal auditory canal, CT; computed tomography.

다. 뇌척수액검사에서 다수의 유사분열상을 보이는 큰 비정형 림프구를 관찰하였고, 세포표지자검사에서 LCA(+), CD20(+), CD3(국소+)

CK(-) 소견을 보였다. 그러나 반복검사에서는 세포수($40-68/\text{mm}^3$) 및 단백질 수치($274-295 \text{ mg/dL}$) 증가 그리고 포도당의 현저한 감소

(15-17 mg/dL)가 관찰되었을 뿐, 비정형세포는 보이지 않았다.

다시 시행한 뇌 자기공명영상검사에서 양쪽 내이도에 조영증강 종괴를 발견하였고, 대뇌반구 및 소뇌반구의 연수막에도 역시 전반적으로 조영증강이 관찰되었다(Fig. C, D). 또한 재검토시 정상이라고 여겼던 6개월 전의 뇌 자기공명영상에서도 미미한 조영증강이 있는 것으로 재확인되었다. 복부와 가슴 컴퓨터단층촬영에서 종괴는 보이지 않았다. 일차종양탐색을 위해 전신 양전자단층촬영(positron emission tomography)을 하였고, 양쪽 내이도에서 대사섭취의 증가를 관찰하였으며, 그 외 다른 부위는 정상이었다(Fig. E, F). 확진을 위해 오른쪽 소뇌각에서 뇌 조직검사를 시행하였고, 광범위 B형 대세포림프종(diffuse large B cell lymphoma)을 확진하였다(Fig. G, H).

환자는 화학요법(methotrexate, cytarabine, hydrocortisone) 4회 및 경막내 고농도 메토트렉세이트치료를 6회 시행받았고, 이후 2주간 전두부 방사선조사(whole brain radiotherapy)를 진행하였으나 진단 6개월 후 사망하였다.

고 찰

본 증례는 PCNSL이 양쪽 내이도에 발생한 첫 번째 루푸스 환자 증례라는 점에 의의가 있다. 루푸스 환자에게서 발생한 PCNSL의 이전 보고는 azathioprine, cyclophosphamide, cyclosporine A 또는 mycophenolate mofetil과 같은 강한 면역억제제와 관련되어 있었다. 따라서 우리 환자는 저용량의 단독 프레드니솔론 치료에 병발한 립프종이 특이한 점이다.

최근의 메타연구에 따르면 루푸스 환자에서 뇌종양 발병의 위험은 일반인에 비해서 높지 않았다. 하지만 립프종과 특히, 비호지킨 립프종의 발생과 일반인보다 강한 상관관계를 가졌다.⁴ 현재까지 루푸스 환자에게서 발생한 PCNSL 사례는 총 16개로, 그중 12개는 천막상부에서, 2개는 소뇌와 중소뇌각을 포함한 천막하부에서 립프종이 발생한 사례였다.^{5,6} 내이도에 발생한 증례는 없었으며 오로지 화학 요법을 받은 대장암 환자에게서 발생한 한 건이 전부였다.³

여러 연구들을 통해 류마티스관절염, 쇠그렌증후군, 중증근무력증, 크론병 그리고 루푸스와 같이 만성 염증 혹은 자가면역질환에서의 면역억제제 사용이 립프종과 연관성이 높음이 알려져 있다.⁷ 보고된 16개 사례 중 12개 사례에서 앞서 언급된 강한 면역억제제가 사용되었다.

상기 환자는 치료에도 불구하고 진단된 지 6개월 뒤에 사망하였다. 2년 전 촬영한 뇌 자기공명영상에서는 종양이 보이지 않는다고 판단하였지만 환자는 지속적 청력저하와 어지럼을 호소하였다. 일반적으로 이와 같은 증상들은 소뇌각이나 내이도에 병변이 생겼을 때 나타날 수 있는 증상이다. 하지만 내이도와 같은 부위는 종양 침범의 초기 발견이 늦어질 수도 있다. 따라서, 루푸스와 같은 기저질환이 있거나, 강한 면역억제제가 아니더라도 스테로이드와 같은 약을 복용하고 있는 환자에게서 난치성 어지럼, 청력저하가 있을 경우, 반복 영상학적 검사가 시행되어야 할 것이다.

REFERENCES

1. Grommes C, DeAngelis LM. Primary CNS lymphoma. *J Clin Oncol* 2017;35:2410-2418.
2. Bataille B, Delvail V, Menet E, Vandermarcq P, Ingrand P, Wager M, et al. Primary intracerebral malignant lymphoma: report of 248 cases. *J Neurosurg*. 2009;92:261-266.
3. Lenarz M, Durisin M, Becker H, Lenarz T, Nejadkazem M. Primary central nervous system lymphoma presenting as bilateral tumors of the internal auditory canal. *Skull Base* 2007;17:409-412.
4. Song L, Wang Y, Zhang J, Song N, Xu X, Lu Y. The risks of cancer development in systemic lupus erythematosus (SLE) patients: a systematic review and meta-analysis. *Arthritis Res Ther* 2018;20:1-13.
5. Finelli PF, Naik K, DiGiuseppe JA, Prasad A. Primary lymphoma of CNS, mycophenolate mofetil and lupus. *Lupus* 2006;15:886-888.
6. Bae SH, Kwon MH, Kim MH, Lee SA, Lee JL, Han MH, et al. A case of cerebellopontine angle diffuse large B cell lymphoma in a systemic lupus erythematosus patient. *Korean J Med* 2014;86:89.
7. Balci MA, Pamuk GE, Unlu E, Usta U, Pamuk ON. Development of primary central nervous system lymphoma in a systemic lupus erythematosus patient after treatment with mycophenolate mofetil and review of the literature. *Lupus* 2017;26:1224-1227.