

림프종에 의한 신생물말림증후군으로 발현한 MOG항체양성척수병

길소담 석정임 김요셉

대구가톨릭대학교 의과대학 신경과학교실

MOG Antibody-Positive Myelopathy as a Paraneoplastic Manifestation of Lymphoma

So Dam Gil, MD, Jung Im Seok, MD, Yo Sep Kim, MD

Department of Neurology, Catholic University of Daegu School of Medicine, Daegu, Korea

Although myelin oligodendrocyte glycoprotein antibody-associated disease (MOGAD) is an autoimmune demyelinating disease, it may occur as a paraneoplastic syndrome in rare instances. A 80-year-old woman presented with paresthesia and weakness of four extremities for 10 days. Spine magnetic resonance imaging showed longitudinally extensive transverse myelitis. Laboratory tests revealed positive MOG antibodies. Both high-dose intravenous methylprednisolone and plasma exchange were not effective and further evaluation showed lymphoma. Herein, we reported a case of MOG-positive paraneoplastic myelopathy with lymphoma.

J Korean Neurol Assoc 40(4):331-333, 2022

Key Words: Paraneoplastic syndromes, Myelin oligodendrocyte glycoprotein, Myelitis

말이집희소돌기아교세포당단백질(myelin oligodendrocyte glycoprotein, MOG) 항체관련질환은 다발경화증(multiple sclerosis) 및 시신경척수염범주질환(neuromyelitis optica spectrum disorders, NMOSD)과 구분되는 독립적인 중추신경계말이집탈락질환으로 인지되고 있다.^{1,2} 임상 증상은 주로 시신경염, 급성파종뇌척수염, 척수염 양상으로 발현되며, 평균 발병 연령은 30대 초-중반이다. 유사한 척수염 소견을 보이는 아쿠아포린4 (aquaporin-4, AQP4) 항체양성 NMOSD는 신생물과의 연관성에 대한 연구가 다수 있으나,³ MOG항체관련질환에서는 연관성 보고가 아주 드물다. 저자들은 림프종과 연관된 MOG항체양성신생물말림척수염이 80세에 발병한 증례를 보고하고자 한다.

증례

80세 여자가 10일 전에 발생한 양측 상하지의 이상감각과 근력 저하로 병원에 왔다. 증상은 점차 진행하여 보행이 어려워지고 배뇨장애도 동반되었다. 발열, 오한, 피부발진, 체중 감소 등은 동반되지 않았다. 과거력에서 10년 전에 갑상샘암과 대장암 수술을 하고 완치판정을 받았고, 4년 전에 간암이 발병하여 동맥경유화학색전술을 시행하고 재발 없이 경과 관찰 중이다. 현재는 항고혈압제와 갑상샘호르몬을 복용 중이다. 가족력과 사회력에서 특이 사항은 없었다.

신경계진찰에서 의식은 명료하였고 뇌신경기능은 정상이었다. 우측 상하지근력은 Medical Research Council (MRC)등급 4이고, 좌측은 근력저하가 더 심해서 MRC등급이 3이었다. 감각기능검사에서 흉추 3번 피부분절 이하로 통증, 온도에 대한 감각저하가 보였다. 깊은힘줄반사는 상지에서는 정상, 하지에서는 양측에서 감소되었고, 바벡스키(Babinski)징후가 양측에서 양성이었다. 병원 방문 전에 타병원에서 한 뇌 자기공명영상검사는 정상이었다. 신경계진찰 결과 척수병변이 의심되어 척추 자기공명영상검사를 하였고, 경수와 상부 흉수(C1-T3)에 걸친 광범위한 척수염(Fig. 1-A)

Received June 20, 2022 Revised August 30, 2022

Accepted August 30, 2022

Address for correspondence: Jung Im Seok, MD

Department of Neurology, Catholic University of Daegu School of Medicine, 33 Duryugongwon-ro 17-gil, Nam-gu, Daegu 42472, Korea
Tel: +82-53-650-3440 Fax: +82-53-654-9786

E-mail: ji-helpgod@hanmail.net

조영증강이 관찰되었다(mm^3 (Fig. 1-B, C). 뇌척수액검사에서 경미한 세포증가증(백혈구 $13/\text{mm}^3$)과 단백질(105.6 mg/dL , 참고치, $<45 \text{ mg/dL}$)의 증가가 보였고, 올리고클론띠(oligoclonal band)는 음성이었다. 면역글로불린G 지수는 0.66 (참고치, <0.85)으로 정상이었고 세포진단검사에서 악성세포는 없었다. AQP4항체는 음성이었으나 형광 활성화세포분석(FACS live cell assay)으로 시행한 MOG항체 검사는 양성이었다(평균 형광강도비: 4.29 ; 참고치, <2.60 , 양성세포비: 0.574 ; 참고치, <0.141). 혈액검사에서 전체혈구계산검사, 전해질검사, 생화학검사, 갑상샘기능검사, 적혈구침강속도, 종양표지자 및 자가면역질환 관련 인자들은 정상이었다.

MOG항체양성척수염으로 진단하고, 고용량(1 g/일 , 3일간) 스테로이드 정맥주사 치료를 하였다. 치료 시작 당시의 확장장애상태척도(extended disability status scale, EDSS)는 7.5 점이었으며, 스테로이드 치료 중에 양측 하지의 근력이 4등급으로 약간의 호전을 보였다. 하지만 정맥주사 종료 후 3일째에 양하지 근력이 다시

악화되어 MRC 등급 1까지 감소하였고 EDSS가 8.5 로 악화되었다. 고용량(1 g/일 , 4일간) 스테로이드 정맥주사를 다시 사용하였으나 뚜렷한 호전을 보이지 않았고 혈장분리교환 3회를 하였으나 효과가 없었다. 환자의 나이가 고령이고 치료반응이 없어서 신생물검사를 위해 양전자방출단층촬영을 하였고 좌측 겨드랑 림프절에서 대사과다병태가 보였다(Fig. 2-A). 겨드랑 림프절조직검사에서 광범위가 큰 B세포림프종을 진단하였으나(Fig. 2-B, C) 환자의 전신상태가 점차 악화되어 더 이상의 치료를 하지 못 하였고 증상 발생 2개월 후에 사망하였다.

고 찰

NMOSD는 척수, 시신경, 뇌줄기를 주로 침범하는 중추신경계의 염증질환 중에 하나이다. 초기에는 다발경화증과의 감별이 쉽지 않았지만, AQP4에 대한 항체가 발견되면서 NMOSD로 분리되

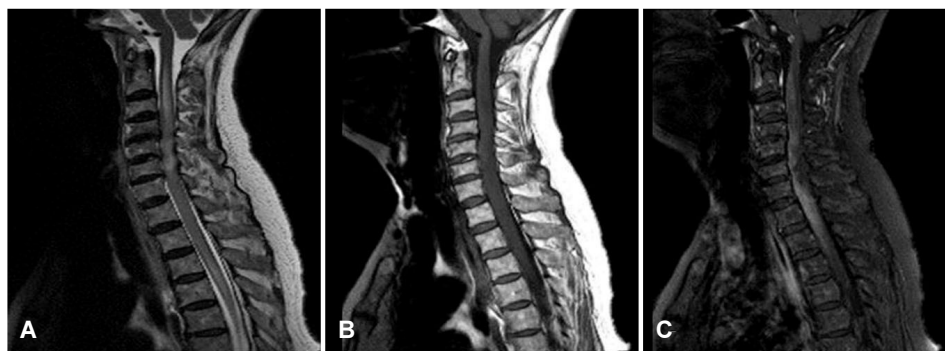


Figure 1. Spinal magnetic resonance imaging of the patient. (A) T2-weighted sagittal image shows a diffuse high signal intensity lesion at the spinal cord of C1-T3 level. (B, C) T1-weighted images (pre and post enhancement) show an abnormal enhancement.

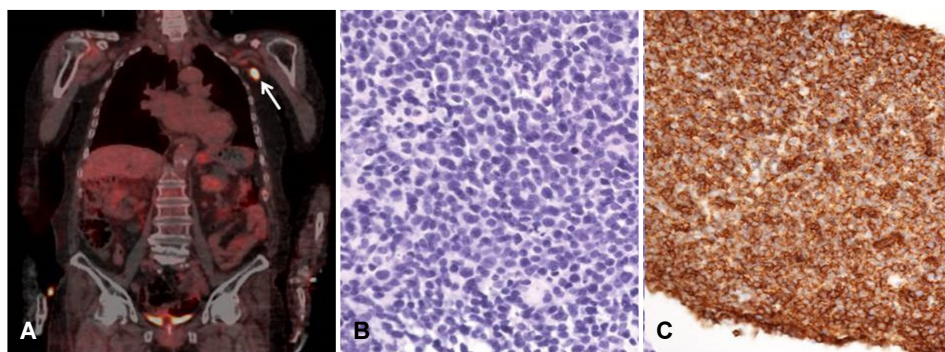


Figure 2. (A) Fluorine-18-fluorodeoxyglucose positron emission tomography/computed tomography showing hypermetabolic nodes in the left axilla (white arrow). (B, C) Hematoxylin and eosin stain ($\times 400$) of the lymph node showing large B cells and immunochemistry ($\times 200$) showing CD20 positive cells. CD; cluster of differentiation.

었다. 최근에 NMOSD의 임상 증상을 보이면서 AQP4 항체가 음성인 환자의 20% 정도에서 MOG에 대한 항체가 확인되어 MOG 항체관련질환(MOG-associated disease, MOGAD)으로 분리하였고, 다발경화증이나 NMOSD와는 독립된 다른 질환으로 보고 있다.^{1,2}

MOGAD 환자의 증위발병연령은 30대 초·중반으로 NMOSD에 비해 발병 연령이 빠르다. 시신경염으로 발현하는 경우가 50% 이상으로 가장 흔하고, 척수염으로 발현하는 경우는 두 번째로 흔하다. MOG양성척수염은 척수분절 3개 이상의 길이를 침범하는 척수병변이 특징으로 이는 NMOSD에서도 유사하지만, NMOSD가 경추 부위에 잘 발생하는 데 반해, MOG양성척수염은 척수원뿔(medullary cone)을 포함하여 흉요추 부위에 잘 침범한다.^{2,4} 하지만 중추신경계의 다른 염증질환과 감별하여 MOGAD를 진단할 수 있는 특징적인 영상 소견 또는 임상 증상이 존재하지 않기 때문에 MOG항체검사가 진단에 중요하다.¹

AQP4항체양성 NMOSD는 자가면역기 전에 의해 주로 발생하지만 악성종양과 동반되어 발생하기도 한다.⁵ 종양의 빈도는 연구에 따라 5-12%로 다양하게 관찰되었고, 여자에서 흔히 발견되는 종양은 유방암(22.5%)과 생식기암(22.5%)이고, 남자에서는 폐암(23.1%), 생식기암(23.1%), 혈액암(23.1%)이었다.⁵ 종양과 관련 없이 발생하는 일반적인 NMOSD와의 가장 큰 차이점은 발병 나이였다. 연구에 따라 약간의 차이가 있었지만 평균 연령이 40대 후반에서 50대로, 고령에서 발병하였다.^{5,6} 이러한 이유로 고령에서 발병한 경우 신생물발림증후군의 가능성을 고려하는 것이 필요하다. 스테로이드와 혈장분리교환에 대한 반응은 일반적인 NMOSD와 비슷하였고, 종양을 제거한 경우 예후가 좋았다.⁵ MOGAD가 악성종양과 동반된 경우는 아주 드물게 증례가 보고되었고, 동반된 종양은 폐암, 유방암, 난소암, 림프종이었다.⁷⁻¹⁰ 악성종양과 동반된 NMOSD 연구에서 종양세포에 AQP4가 존재하는 것을 다수의 증례에서 확인하였고 이로 인해 형성된 AQP4항체가 NMOSD를 유발하는 것으로 보고 있다.⁵ 마찬가지로, 난소 기형종과 동반된 MOGAD 증례에서도 종양조직에서 MOG의 존재를 확인하였고, 종양절제 후 MOG항체가 음성이 되고 더 이상의 재발도 보이지 않았기 때문에 종양과 MOGAD의 인과관계가 설명이 된다.⁹ 하지만 MOGAD와 악성종양의 관련성에 대해서는 향후에 추가적인 연구

가 필요할 것으로 보인다.

본 증례의 환자는 MOGAD의 평균 발병 연령이 30대 초·중반임을 고려할 때 이례적으로 늦은 나이에 발병하였고, 동반된 종양으로 악성림프종이 확인되었다. AQP4항체양성 NMOSD와 마찬가지로 MOGAD에서도 환자의 발병 연령이 고령인 경우에는 악성종양에 대한 관심과 선별검사가 필요하다.

REFERENCES

1. Ambrosius W, Michalak S, Kozubski W, Kalinowska A. Myelin oligodendrocyte glycoprotein antibody-associated disease: current insights into the disease pathophysiology, diagnosis and management. *Int J Mol Sci* 2020;22:100.
2. Sato DK, Callegaro D, Lana-Peixoto MA, Waters PJ, de Haidar Jorge FM, Takahashi T, et al. Distinction between MOG antibody-positive and AQP4 antibody-positive NMO spectrum disorders. *Neurology* 2014; 82:474-481.
3. Annus Á, Bencsik K, Obál I, Kincses ZT, Tiszlavicz L, Höftberger R, et al. Paraneoplastic neuromyelitis optica spectrum disorder: a case report and review of the literature. *J Clin Neurosci* 2018;48:7-10.
4. Jarius S, Ruprecht K, Kleiter I, Borisow N, Asgari N, Pitarokoi K, et al. MOG-IgG in NMO and related disorders: a multicenter study of 50 patients. Part 2: epidemiology, clinical presentation, radiological and laboratory features, treatment responses, and long-term outcome. *J Neuroinflammation* 2016;13:280.
5. Shahmohammadi S, Doosti R, Shahmohammadi A, Azimi A, Sahraian MA, Fattahi MR, et al. Neuromyelitis optica spectrum disorder (NMOSD) associated with cancer: a systemic review. *Mult Scler Relat Disord* 2021;56:103227.
6. Ontaneda D, Fox RJ. Is neuromyelitis optica with advanced age of onset a paraneoplastic disorder? *Int J Neurosci* 2014;124:509-511.
7. Li K, Zhan Y, Shen X. Multiple intracranial lesions with lung adenocarcinoma: a rare case of MOG-IgG-associated encephalomyelitis. *Mult Scler Relat Disord* 2020;42:102064.
8. Cherian A, Shetty SC, Divya KP, Prabhakaran PK, Pavuluri H, Paramasivan NK. MOG antibody-positive paraneoplastic myelopathy in breast carcinoma: the new culprit. [online] [cited 2021 Feb 17]. Available from: URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33595831/>.
9. Wildemann B, Jarius S, Franz J, Ruprecht K, Reindl M, Stadelmann C. MOG-expressing teratoma followed by MOG-IgG-positive optic neuritis. *Acta Neuropathol* 2021;141:127-131.
10. Kwon YN, Koh J, Jeon YK, Sung JJ, Park SH, Kim SM. A case of MOG encephalomyelitis with T- cell lymphoma. *Mult Scler Relat Disord* 2020;41:102038.