

동종조혈모세포이식 후 발생한 중추신경계 골수종증

충남대학교 의과대학 내과학교실

윤각원 · 송익찬 · 진선아 · 양영준 · 박남환 · 이호진 · 윤환중 · 김삼용 · 조덕연

A Case of Central Nervous System Myelomatosis Developing after Allogeneic Hematopoietic Stem Cell Transplantation

Gak-Won Yun, M.D., Ik-Chan Song, M.D., Seon-Ah Jin, M.D., Young-Joon Yang, M.D., Nam-Hwan Park, M.D., Hyo-Jin Lee, M.D., Hwan-Jung Yun, M.D., Samyong Kim, M.D. and Deog-Yeon Jo, M.D.

Department of Internal Medicine, College of Medicine, Chungnam National University, Daejeon, Korea

Central nervous system (CNS) myelomatosis, which is the presence of monoclonal plasma cells in the cerebrospinal fluid (CSF), is extremely rare. We report a case of CNS myelomatosis developed in a 45-year-old woman with multiple myeloma in complete response, which was achieved by allogeneic peripheral blood stem cell transplantation using a reduced-intensity conditioning regimen consisting of melphalan, fludarabine, and antithymocyte globulin. Two months after the transplant, she developed a moderate motor and sensory weakness in both lower extremities. Atypical plasma cells were found in the CSF, and immunofixation revealed monoclonal light chain in the CSF. She was given three courses of weekly intra-thecal chemotherapy consisting of methotrexate, cytarabine, and dexamethasone, which cleared the CSF. This case indicates that the allogeneic transplantation could not control CNS myelomatosis, despite successfully treating the bone marrow myeloma. (*Korean J Hematol* 2008;43:194-197.)

Key Words: Multiple myeloma, CNS myelomatosis, Allogeneic stem cell transplantation, Intra-thecal chemotherapy

서 론

다발성골수종은 단일 클론 기원의 형질세포 증식으로 발생하는 혈액학적 악성종양이다. 대부분의 경우 다발성골수종은 골수에 국한되며, 상기도, 피부, 간, 위장관, 인두, 림프절, 내분비샘 등의 골수 외 침범은 5% 미만에서 관찰된다.¹⁾ 다발성골수종이 중추신경계(central nervous system, CNS)를 침범하는 경우는 매우 드물어 약 1% 정도에서 발생하는 것으로 보고되고 있는데, 형질세포종이 뇌실질 또는 뇌수막에 발생하거나

뇌척수액에서 골수종세포가 발견되는 형태로 나타날 수 있다.²⁾ 이 중 뇌척수액에서 골수종세포가 존재하는 것으로 정의되는 중추신경계 골수종증(CNS myelomatosis)은 더욱 드물다. 저자들의 문헌고찰에 따르면 국내에서는 종양의 중추신경계 침범 여부를 확인하게 위하여 시행한 1,438예의 뇌척수액에 대한 세포학적 검사에서 1예에서 골수종세포가 발견되었다는 보고³⁾ 이외에는 중추신경계 골수종증의 증례가 보고된 적이 없는 것으로 보인다. 중추신경계 골수종증에 대한 표준적인 치료 방침은 없는 상태이며, 예후도 평균 생존기간이 2개월 내외로 매우 불량한 것으로 알려져 있다.⁴⁾

접수 : 2008년 4월 16일, 수정 : 2008년 8월 13일

승인 : 2008년 8월 18일

교신저자 : 조덕연, 대전시 중구 대사동 640

☎ 301-721, 충남대학교병원 혈액종양내과

Tel: 042-280-7162, Fax: 042-257-5753

E-mail: deogyeon@cnu.ac.kr

Correspondence to : Deog-Yeon Jo, M.D.

Department of Internal Medicine, Chungnam National University Hospital

640, Daesa-dong, Jung-gu, Daejeon 301-721, Korea

Tel: +82-42-280-7162, Fax: +82-42-257-5753

E-mail: deogyeon@cnu.ac.kr

저자들은 저강도 전처치 동종조혈모세포이식 후 골수검사와 면역고정검사(immunofixation)에서 완전반응을 보인 환자에서 발생한 중추신경계 골수종증을 경험하였기에 문헌고찰과 함께 보고하는 바이다.

증 례

환 자: 이○○, 45세, 여자

주 소: 양하지 위약감

현병력: 다발성골수종으로 저강도 전처치 동종조혈모세포이식을 시행 받았던 환자로 이식 후 50일경에 양하지 위약감이 발생하여 내원하였다. 두통, 진전 또는 발작은 없었다. 환자는 내원 3년 4개월 전에 다발성골수종(Salmon-Durie 병기 IIIB, 램다 경쇄 분비)으로 진단되었다. 4회의 VAD (vincristine, doxorubicin, dexamethasone) 치료 후 완전반응 상태에서 자가말초혈액조혈모세포이식을 시행받았고, 유지요법으로 약 1년간 탈리도마이드(thalidomide)를 1일 100mg씩 복용하였다. 내원 1년 6개월 전 질병의 진행이 확인되어 bortezomib+dexamethasone 치료를 시행하였다. 초기에는 부분반응이 있었으나 6주기 시행 후 질병의 진행으로 치료를 중단하였다. 이후 VAD 치료를 시행하였으며 안정상태(stable disease)에서 동종조혈모세포이식을 계획하였다. 조직적합성이 일치하는 형제가 없어 타인 이식을 준비하던 중 내원 약 3개월 전에 좌측 안면의 감각 둔화가 있어 시행한 자기공명촬영에서 두개골저부의 좌측 날개입천장와(ptyerygopalatine fossa)에 연부

종양이 발견되었다(Fig. 1). 골수종의 골수 외 침범으로 판단하여 2,250cGy의 방사선을 조사한 후 증상은 호전되었고 추적 자기공명촬영에서 종양은 소실되었다. 내원 2개월 전 fludarabine (30mg/m²/일, -8일~-3일), melphalan (100mg/m²/일, -2일), ATG (2.5mg/kg/일, -2일~-1일) 등으로 저강도 전처치를 시행한 후 조직적합성이 일치하는 타인을 공여자로 하여 말초혈액조혈모세포이식을 시행하였다. 이식편대 숙주병 예방에는 tacrolimus와 methotrexate을 사용하였다. 이식 후 21일째 생착이 확인되었고, STR locus 분석에서 완전공여자 키메리즘이 확인되었다. 이식 후 41일째 시행한 골수검사에서는 세포충실도 70%, 형질세포는 3%였다. 혈액과 소변의 면역고정검사서 M 단백질은 검출되지 않아 완전반응으로 판단된 상태에서 퇴원하였다.

과거력과 가족력: 특이소견 없음.

진찰 소견: 활력지수는 안정적이었고 의식은 명료하였다. 피부병변은 없었다. 신경학적 진찰에서 뇌신경장애는 없었고 유두 직하방 이하에서 중등도의 감각둔화와 양 하지의 3등급의 운동장애가 있어 4번 흉추 수준의 척수병증(myelopathy)이 의심되었다.

검사실 소견: 완전혈구계산에서 혈색소 9.8g/dL, 헤마토크리트 29.9%, 백혈구 4,620/μL (호중구 2,500/μL), 혈소판 21,000/μL였다. 요검사에서 이상 소견은 없었다. 생화학검사에서 칼슘 9.5mg/dL, 인 4.7mg/dL, 혈액노소질소 16.6mg/dL, 크레아티닌 1.18mg/dL, 총단백 6.7g/dL, 알부민 4.1g/dL, ALP 67IU/L, AST 34IU/L, ALT 44IU/L, 빌리루빈 1.4mg/dL, LDH 891 IU/L였다. 뇌척수액 검사에서는 적혈구 620/μL, 백혈구 6/μL, 총 단백질 38.1g/dL, glucose 59mg/dL였다. 뇌척수액을 대상으로 한 면역고정검사서 램다 경쇄 양성이었다.

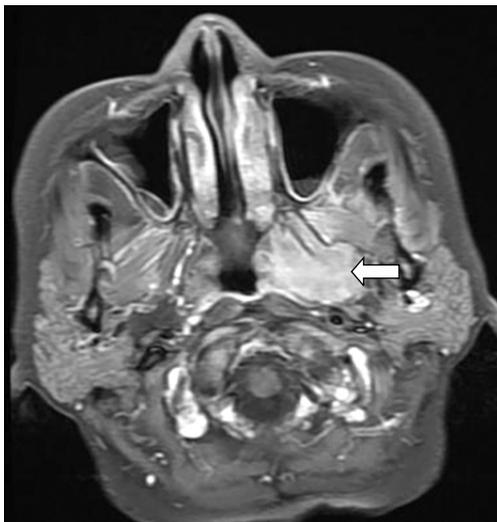


Fig. 1. A brain MR image showing a soft tissue mass in the left pterygopalatine fossa (arrow).



Fig. 2. Spine T1-weighted MR images showing subtle diffuse leptomeningeal enhancement of thoracic spine (small arrows in the right figure).

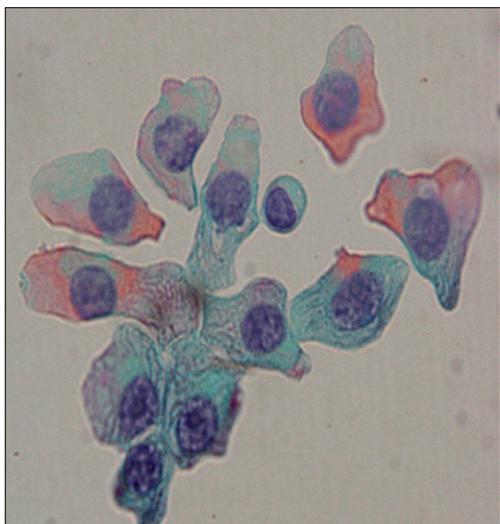


Fig. 3. Cyto-centrifuge preparation of cerebrospinal fluid showing atypical plasma cells (Papanicolaou stain, ×400).

근전도 및 신경전도 검사: 양 하지에서 경한 다발성 신경병증 소견을 보였다.

방사선 검사: 두부 자기공명촬영에서는 이전의 형질 세포종이 거의 소실된 것 외에는 특이소견은 없었다. 척추 자기공명촬영에서는 조영증강제를 사용한 T1 강조영상에서 흉추부의 척수 뇌수막에 미약하지만 전반적인 조영증강이 관찰되었다(Fig. 2).

병리소견: 뇌척수액을 세포원침한 후 Papanicolaou 염색을 시행한 결과 보이는 백혈구는 모두 비전형적인 형질세포로 확인되었다(Fig. 3).

치료 및 경과: 면역억제제 투여를 중지하고 methotrexate (15mg), cytarabine (40mg) 및 dexamethasone (4mg)을 1주일 간격으로 척수강 내에 주입하였다. 동시에 두개골저부의 좌측 날개입천장와의 연부종양에 추가로 1,750cGy의 방사선을 조사하였다. 척수강내 치료를 3회 시행한 후 뇌척수액에서 형질세포는 더 이상 검출되지 않았고 양하지 위약감은 호전되는 양상을 보였다.

고 찰

중추신경계 골수종증은 뇌척수액에 단클론성 골수종 세포가 존재하는 상태로 정의되며, 단지 뇌척수액에 형질세포가 존재하는 것으로는 진단이 충분하지 않다.^{4,5)} 뇌수막염, 신경매독, 유구낭충증(cysticercosis) 등의 감염성 질환이나 다발성경화증, 전신홍반성낭창 같은 비감염성 질환에서도 뇌척수액 내 형질세포가 발

견될 수 있기 때문이다.⁶⁾ 중추신경계 골수종증의 흔한 증상은 의식의 변화, 보행장애, 두통, 뇌신경 마비증상 등이고, 혈액학적 검사 소견은 비특이적이며, 뇌척수액의 당 수치는 정상이고 대개 총 단백질은 증가되어 있는 것으로 보고되고 있다.⁴⁾ 영상학적 검사로는 전산화 단층촬영 및 자기공명촬영이 도움이 될 수 있으나 대개는 정상 소견을 보이며, 자기공명촬영이 비교적 민감한 검사로, 뇌수막에 골수종 세포가 침윤되어 있는 경우에는 고강도 신호를 보일 수 있다고 한다.⁷⁾ 동종 조혈모세포이식 후에는 감염성 질환 이외에도 각종 약제⁸⁾에 의해서도 중추신경계 장애가 있을 수 있기 때문에 감별진단에 어려움이 있을 수 있다. 본 증례에서도 처음에는 사용 중인 FK506에 의한 신경 증상을 원인으로 지목했었다. 그러나 뇌척수액에서 검출된 세포 대부분이 비전형적인 형질세포이고 뇌척수액을 대상으로 한 면역고정검사에서 램다 경쇄가 양성이어서 중추신경계 골수종증으로 진단할 수 있었다.

중추신경계 골수종증의 발병 기전은 아직까지 정확히 밝혀지지 않고 있다. 골수종세포가 중추신경계를 침범하는 경로에 대한 설명으로는 두개골의 파괴성 병변으로부터 직접 파종된다는 설⁹⁾과 형질세포의 전구 세포로 작용하는 림프구가 혈행성으로 중추신경계에 이동을 하고 다발성골수종으로 진행된다는 설^{2,10,11)} 등이 제시된 바 있다. 본 증례에서는 이식 직전 두개골저부의 좌측 날개입천장와의 형질세포종으로 판단되는 연부종양이 있었는데 이 병변이 중추신경계 골수종증의 발생에 기여했을 가능성을 배제할 수 없을 것으로 생각된다. 대부분의 항암제가 혈액뇌장벽(blood brain barrier)을 통과하지 못하기 때문에 다발성골수종을 치료하는 중에도 중추신경계에서는 골수종세포가 서서히 증식할 수 있다는 설명도 있다.¹²⁾ 본 증례의 경우 이식 후 혈청과 소변의 면역고정과 골수검사에서는 완전반응이 유도되었지만 빠른 시일 내에 중추신경계 골수종증이 발견된 것을 보면 이러한 설명이 설득력이 있는 것으로 생각된다. 대개 병기가 높을수록, 다른 형태의 골수외골수종이 있는 경우, 순환 혈액 내 M 단백질 수치가 높을수록, 혈중 LDH치가 높을수록, 그리고 염색체 이상이 동반되어 있을수록 중추신경계 침범이 흔한 것으로 알려져 있다.^{2,4)} 보고에 의하면, 다발성골수종으로 진단 시점으로부터 중추신경계 골수종증으로 진행하는데까지 기간은 평균 17.8개월(0~120개월)이고 매우 드물게는 다발성골수종의 병력 없이 중추신경계 골수종증이 발생하기도 한다.⁴⁾

중추신경계 골수종증의 예후는 불량하여 평균 생존

기간이 2개월에 불과하며, 표준적인 치료 지침도 제시되어 있지 않다.⁴⁾ 그동안 시도되었던 치료로는 cyclophosphamide, melphalan, vincristine, doxorubicin, 스테로이드, bortezomib 등의 약물을 이용한 전신적인 항암화학요법, 두개 방사선 조사, 척수강내 항암화학요법 또는 이들의 조합 등이 있다. Patriarca 등¹³⁾은 두개 방사선 조사를 포함시킨 경우가 유의하게 생존기간을 연장시킨다고 보고하였다. 본 증례에서는 척수강 내 항암화학요법을 시행하여 뇌척수액 검사상 형질세포는 더 이상 검출되지 않았고, 환자의 증상도 호전되는 추세이나 추적관찰이 필요할 것으로 생각한다.

요 약

뇌척수액에서 단일 클론성 형질세포의 존재로 정의되는 중추신경계 골수종증은 매우 드물며 예후가 극히 불량한 것으로 알려져 있다. 저자들은 저강도 전처치 동종조혈모세포이식으로 혈액과 소변의 면역고정검사와 골수검사에서는 완전반응을 보인 다발성골수종 환자에서 척수병증에 대한 원인 규명 중 척수액 세포원침검사와 면역고정검사를 통해 중추신경계 골수종증을 진단하였다. 척수강 내 항암화학요법으로 경과가 호전되었으나 추적관찰이 필요할 것으로 생각한다.

참 고 문 헌

- 1) Brenner B, Carter A, Tatarsky I, Gruszkiewicz J, Peyser E. Incidence, prognostic significance and therapeutic modalities of central nervous system involvement in multiple myeloma. *Acta Haematol* 1982;68:77-83.
- 2) Fassas ABT, Muwalla F, Berryman T, et al. Myeloma of the central nervous system: association with high-risk chromosomal abnormalities, plasmablastic morphology and extramedullary manifestations. *Br J Haematol* 2002;117:103-8.
- 3) Kim YM, Jeon MY, Chi JG. Cytologic features and distribution of primary sites of malignant cells in cerebrospinal fluid. *Korean J Cytopathol* 2000;11:65-73.
- 4) Nieuwenhuizen L, Biesma DH. Central nervous system myelomatosis: review of the literature. *Eur J Haematol* 2008;80:1-9.
- 5) Sasser RL, Yam LT, Li C. Myeloma with involvement of the serous cavities. Cytologic and immunohistochemical diagnosis and literature review. *Acta Cytol* 1990;34:479-85.
- 6) Péter A. The plasma cells of the cerebrospinal fluid. *J Neurol Sci* 1967;4:227-39.
- 7) Mouloupoulos LA, Granfield CA, Dimopoulos MA, Kim EE, Alexanian R, Libshitz HI. Extracerebral multiple myeloma: imaging features. *AJR Am J Roentgenol* 1994;161:1083-7.
- 8) Umaphathi T, Chaudhry V. Toxic neuropathy. *Curr Opin Neurol* 2005;18:574-80.
- 9) de la Fuente J, Prieto I, Albo C, Sopena B, Somolinos N, Martinez C. Plasma cell myeloma presented as myelomatous meningitis. *Eur J Haematol* 1994;53:244-5.
- 10) Cavanna L, Invernizzi R, Berte R, Vallisa D, Buscarini L. Meningeal involvement in multiple myeloma: report of a case with cytologic and immunocytochemical diagnosis. *Acta Cytol* 1996;40:571-75.
- 11) Spiers AS, Halpern R, Ross SC, Neiman RS, Harawi S, Zipoli TE. Meningeal myelomatosis. *Arch Intern Med* 1980;140:256-9.
- 12) Patriarca F, Zaja F, Silvestri F, et al. Meningeal and cerebral involvement in multiple myeloma patients. *Ann Hematol* 2001;80:758-62.
- 13) Patriarca F, Prosdocimo S, Tomadini V, Vasciaveo A, Bruno B, Fanin R. Efficacy of bortezomib therapy for extramedullary relapse of myeloma after autologous and non-myeloablative allogeneic transplantation. *Haematologica* 2005;90:278-9.