

A Case of Central Nervous System Myelomatosis with Complex Chromosome Aberrations

Hae In Bang, M.D.¹, Jin Young Yoo, M.D.², Kyoung Ha Kim, M.D.², Rojin Park, M.D.¹, Jeong Won Shin, M.D.¹,
Tae Youn Choi, M.D.¹, Sang-Cheol Lee, M.D.², Hee-Sook Park, M.D.², and Jong-Ho Won, M.D.²

Departments of Laboratory Medicine¹ and Internal Medicine², Soonchunhyang University Hospital, Seoul, Korea

Involvement of the central nervous system is very uncommon in multiple myeloma, observed in approximately 1% of the multiple myeloma patients. We report a case of central nervous system myelomatosis with complex chromosome aberrations in a 62-yr-old female patient, who had previously been diagnosed as multiple myeloma. Fluorescent in situ hybridization revealed 13q deletion, p53 gene deletion and *IGH/FGFR3* rearrangement and chromosomal study showed complex chromosome aberrations. After four cycles of chemotherapy, the patient was admitted to the hematology department with severe headache. Plasma cells were found in the cerebrospinal fluid (CSF), and CSF immunoelectrophoresis revealed abnormal precipitin arcs against anti-IgG and anti-lambda antisera. She was given systemic chemotherapy and eight courses of intrathecal chemotherapy, which cleared plasma cells in the CSF. Two months later, she was given autologous stem cell transplantation. Three months after stem cell transplantation, central nervous system myelomatosis progressed to plasma cell leukemia and two months later, the patient expired. (*Korean J Lab Med* 2010;30:334-8)

Key Words : Cerebrospinal fluid, Plasma cells, Immunoelectrophoresis, Chromosome aberrations

서 론

다발성골수종의 골수 외 침범은 5% 미만에서 관찰되며, 특히 중추신경계를 침범하는 경우는 1% 정도로 매우 드물다[1, 2]. 중추신경계 전이는 뇌실질 또는 뇌수막에 발생하는 두개내 수 외 형질세포종과 뇌척수액에서 단클론성 형질세포가 존재하는 중추신경계 골수종증의 형태로 나타난다[2].

국내에서는 두개내 수 외 형질세포종은 2예가 보고 되었으나 [3, 4], 중추신경계 골수종증은 증례보고 1예와 1,438예의 뇌척수액에 대한 세포학적 검사 중 1예에서 골수종세포가 발견되었

다는 보고만 있는 정도이다. 후자의 보고는 환자의 예후를 평가 할만한 임상적 정보나 검사 정보가 소개되어 있지 않으며 모두 고식적 핵형 분석(conventional karyotyping) 및 형광동소제 자리부합법(FISH)을 이용한 염색체 분석은 이루어지지 않았다 [1, 5].

기존에 보고된 중추신경계로의 전이 위험 인자로는 염색체 13, 17p 결손 등의 염색체 이상, 종양의 크기가 큰 경우, 다른 형태의 골수와 골수종이 있는 경우, 말초혈액 내 형질세포 수가 많은 경우 등이 있다[6, 7]. 그 중에서도 세포, 분자 유전학 검사 방법이 발전하면서 특정 염색체 이상, 유전자 이상 유무가 예후 결정에 중요한 부분을 차지하게 되었으며, 다발성골수종에서 염색체 이상 빈도가 한국인과 백인과는 다르다는 보고들이 있어 한국인에서의 염색체 이상에 대한 연구가 필요하다[8].

이에 저자들은 다발성골수종 진단 시 복잡한 염색체 이상을 보였던 환자가 치료를 받던 중에 중추신경계 골수종증으로 진행하고 이후 형질세포성 백혈병으로 진행, 사망한 증례를 경험 하였기에 이를 문헌 고찰과 함께 보고하는 바이다.

Received : July 16, 2009

Manuscript No : KJLM09-094

Revision received : June 10, 2010

Accepted : June 16, 2010

Corresponding author : Jong-Ho Won, M.D.

Department of Internal Medicine, Soonchunhyang University
Hospital, 657 Hannam-dong, Yongsan-gu, Seoul 140-887, Korea
Tel : +82-2-709-9203, Fax : +82-2-790-9200
E-mail : jhwon@hosp.sch.ac.kr

ISSN 1598-6535 © The Korean Society for Laboratory Medicine

증 례

주소 및 현병력: 62세 여자 환자가 1주일 전부터 시작된 두통을 주소로 내원하였다. 두통은 간헐적이며 10분 정도 지속되었고 앞 이마를 찌르는 듯한 양상이었다. 환자는 5개월 전 다발성 골수종으로 진단 받고 치료 중이었다.

과거력 및 검사소견: 환자는 5개월 전 하부 척추 통증을 주소로 내원하였다. 내원 당시 시행한 요추 자기공명촬영에서 두 번째 요추체에 골과괴 병변이 있었으며 이를 둘러싼 6.2×3.1×8.4 cm 크기의 연부 종양이 발견되었고 이 종양은 좌측 허리근(psoas muscle), 두 번째 요추체, 경막을 침범하고 있었다. 전체혈구계산에서 혈색소 10.5 g/dL, 헤마토크리트 29.1%, 백혈구 5,400/ μ L (호중구 3,000/ μ L), 혈소판 273,000/ μ L이었다. 생화학검사에서 칼슘 8.5 mg/dL (8.4–10.2 mg/dL), 인 5.1 mg/dL (2.5–4.5 mg/dL), 혈액요소질소 13 mg/dL (8–20 mg/dL), 크레아티닌 0.7 mg/dL (0.6–1.4 mg/dL), 총단백 10.3 g/dL (5.8–8.1 g/dL), 알부민 3.3 g/dL (3.1–5.2 g/dL), alkaline phosphatase (ALP) 82 IU/L (42–98 IU/L), lactate dehydrogenase (LD) 433 IU/L (100–450 IU/L), IgG 6,050 mg/dL (870–1,700 mg/dL), IgA 70 mg/dL (110–410 mg/dL), IgM 22 mg/dL (35–220 mg/dL), β_2 -microglobulin 3,240.91 ng/mL (1,000–2,400 ng/mL)였다. 혈청과 소변 단백전기영동에서 M단백이 확인되었으며 면역전기영동검사에서 IgG와 램다경쇄 양성으로 나타났다. 골수검사에서 세포침윤

도는 80%였고, 형질세포는 전체 골수세포들 중 59.8%를 차지하였다. 형광동소제자리부합법에서 *IGH-FGFR3* 유전자 재배열은 49.8%, p53 유전자 결실은 46.7%의 클론에서 관찰되었고, 30.4%의 클론에서 13q 소실을 보였으며 염색체 검사에서 13q 결손, 17p 결손, t(4;14)(p16;q32)을 보였다. 환자는 다발성 골수종(Salmon-Durie 병기IIA, international staging system (ISS) 병기II)으로 진단되었으며, 이후 4개월간 VAD (vincristine, doxorubicin, dexamethasone) 화학요법을 4회 시행 받았고 IgG는 2,267 mg/dL로 감소하였다. VAD 화학요법 4회 시행 후 반응 평가시 부분관해(partial response) 소견을 보였으며 고용량 항암화학요법 및 자가조혈모세포이식을 준비하고 있던 중 극심한 두통을 주소로 내원하였다. 내원하여 시행한 전체혈구계산에서 혈색소 10.5 g/dL, 헤마토크리트 30.5%, 백혈구 3,400/ μ L (호중구 1,800/ μ L), 혈소판 312,000/ μ L였다. 생화학검사에서 칼슘 8.8 mg/dL, 인 4.1 mg/dL, 혈액요소질소 9 mg/dL, 크레아티닌 0.5 mg/dL, 총단백 7.8 g/dL, 알부민 4.1 g/dL, ALP 731 IU/L, LD 482 IU/L, IgG 3,145 mg/dL, β_2 -microglobulin 1,897.30 ng/mL였다. 뇌척수액 검사에서는 적혈구 2/ μ L, 백혈구 100/ μ L, 총단백 551 mg/dL (15–45 mg/dL), 당 69 mg/dL (45–80 mg/dL), 개방압력은 29 cmH₂O였고 혈청과 뇌척수액의 면역전기영동검사에서 IgG와 램다경쇄 밴드의 이상 소견을 보였다(Fig. 1). 골수검사에서 형질세포는 전체 골수세포 중 12.3%를 차지하였다. 두 부 자기공명촬영에서는 정상 소견을 보였으나 뇌척수액을 세포

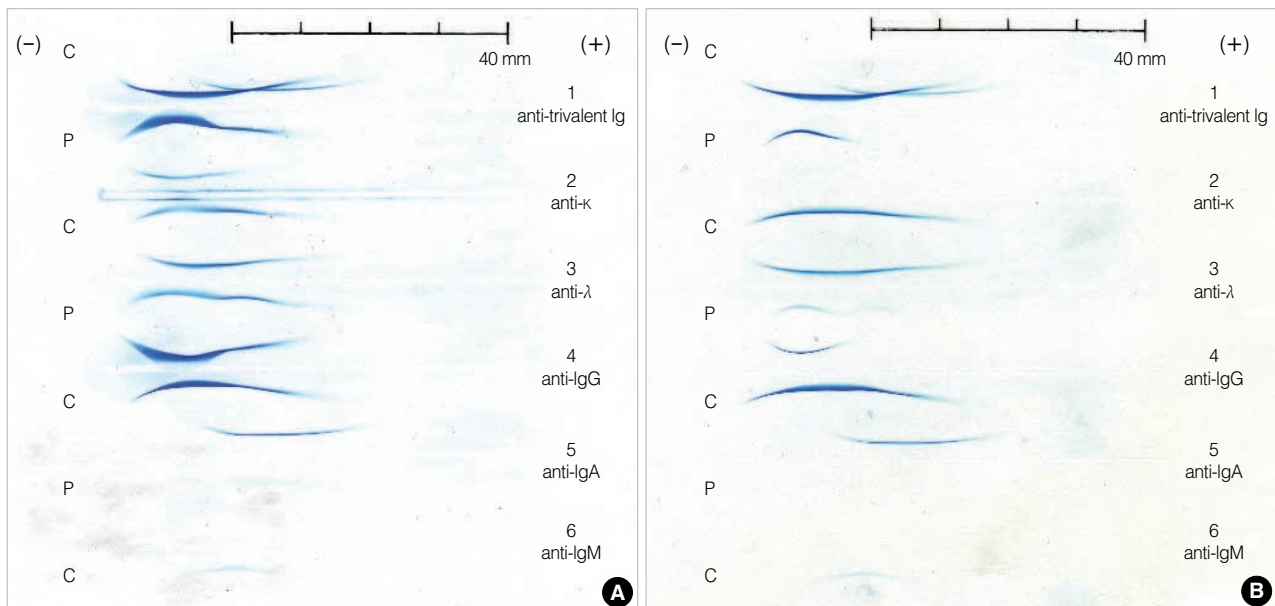


Fig. 1. Serum (A) and cerebrospinal fluid (B) protein immunoelectrophoresis showing abnormal precipitin arcs against anti-IgG and anti-lambda antisera.

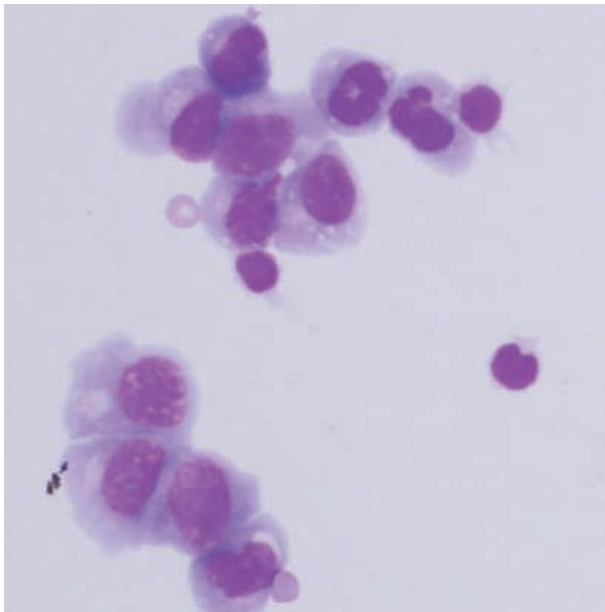


Fig. 2. Cyto-centrifuge preparation of cerebrospinal fluid showing myeloma cells (Wright-Giemsa stain, $\times 400$).

원침한 후 Wright-Giemsa 염색을 시행한 결과, 관찰된 백혈구 중 64%가 형질세포였다(Fig. 2). 이상의 검사소견에 따라 환자는 중추신경계 골수종증으로 진단되었다.

치료 및 경과: 환자는 중추신경계 골수종증 진단 후, bortezomib (1.3 mg/m^2 , D1, D4, D8, D11), thalidomide (100 mg/day , D1-D21), dexamethasone (40 mg , D1-D4, D9-D12)의 VTD 화학요법과 methotrexate (12 mg/m^2), cytarabine (30 mg/m^2), hydrocortisone (15 mg/m^2)을 1주일에 2회 척수강 내에 주입하는 척수강 내 항암화학요법을 병합하여 치료하였으며 4회의 척수강 내 항암화학요법 시행 당시부터 뇌척수액에서 형질세포는 더 이상 검출되지 않았다. 2회의 VTD 화학요법과 8회의 척수강 내 항암화학요법 시행 후 증상은 소실되었으며 골수검사에서 형질세포의 비율은 2%, IgG 825 mg/dL 로 감소하였다. 혈청 면역전기영동에서는 IgG와 람다경쇄 밴드의 이상 소견을 보여 반응평가는 부분관해에 해당되었다. 환자는 고용량 항암화학요법 및 자가조혈모세포이식을 받았으며 환자는 자가조혈모세포이식을 받고 나서 3개월 후 형질세포성 백혈병으로 진행하였고 그 후 2개월 뒤 사망하였다.

고 찰

다발성골수종이 중추신경계에 전이된 경우 대표적인 것으로 두개내 수의 형질세포종과 중추신경계 골수종증이 있다[2]. 수

외 형질세포종은 골수의 침범이 없이 골수 이외의 조직에 형질세포로 이루어진 종양을 형성하는 질환으로 주로 비인강 또는 부비동의 점막하 림프조직을 침범한다[3]. 중추신경계 골수종증은 다발성골수종 환자의 뇌척수액 내 단클론성 형질세포가 존재하는 것으로 정의할 수 있는데 형질세포의 증가는 뇌수막염, 매독, 유구낭충증(cysticercosis), 전신홍반루푸스(systemic lupus erythematosus), 다발성경화증 등에서도 관찰할 수 있으므로 중추신경계 골수종증을 진단하려면 형질세포의 단클론성에 대한 증거가 있어야 한다[9, 10].

중추신경계 골수종증의 증상으로는 의식의 변화, 사지 약화, 두통, 시력장애, 보행장애, 언어장애, 구토, 뇌신경 마비증상, 열, 경련 등이 있으며 이는 다른 연수막에 생긴 악성 종양과 유사하다. 뇌척수액 검사에서는 형질세포가 다수 포함된 백혈구 증가증을 보이며 보통 뇌척수액 당 수치는 정상이고 총 단백은 증가되어 있다[5]. 본 증례의 환자 또한 두통을 호소하였으며 백혈구는 $100/\mu\text{L}$ 로 증가, 당은 69 mg/dL 로 정상, 총 단백질은 551 mg/dL 로 증가한 소견을 보였다.

중추신경계 골수종증에서 전산화단층촬영 및 자기공명촬영은 정상 소견을 보일 수도 있으나 골파괴 병변, 뇌내 종양, 뇌수종이 보이기도 한다. 이 중 자기공명촬영은 비교적 민감한 검사로 뇌신경이나 연수막 침윤 부위에 고강도 신호를 보이기도 한다. 이는 감염에 의한 뇌수막염과 감별하기 어려울 수 있어 임상양상과 검사실 소견을 종합하여 판단해야 한다[11]. 본 증례의 환자는 두통을 호소하였으며 뇌척수액 검사에서 백혈구 증가, 총단백 증가 소견을 보였는데 이는 뇌수막염에서도 보일 수 있는 소견이라 뇌척수액 내의 형질세포와 면역전기영동검사의 결과를 확인한 후 진단할 수 있었다.

Kyle 등[12]은 1,027명의 다발성골수종 환자들을 대상으로 한 연구에서 환자의 50% 이상이 IgG형이었고 20%는 IgA형이었으며 16%는 경쇄만 보였고 IgD 또는 두 종류의 면역글로불린을 분비하는 경우는 각각 2% 정도였다고 보고하였다. 반면 Nieuwenhuizen과 Biesma [2]는 109명의 중추신경계 골수종 환자들을 대상으로 한 연구에서는 IgD가 8.3%, 두 가지 면역글로불린을 분비하는 경우는 7.3%로 다발성골수종 환자군에 비해서 높은 비율을 나타내었다. 람다경쇄와 카파경쇄를 비교해 보았을 때 다발성골수종 환자에서는 카파경쇄가 2배 더 발현 비율이 높았으나(카파경쇄/람다경쇄 비=2.0) 중추신경계 골수종 환자에서는 람다경쇄가 조금 더 발현비율이 높았다(카파경쇄/람다경쇄 비=0.9)[2, 10]. 본 증례 환자 역시 단클론의 IgG와 람다경쇄를 보였다. 따라서 앞으로 람다경쇄 양성인 다발성골수종 환자의 중추신경계 골수종증으로의 진행 위험이나 예후

에 대한 추가 연구가 필요할 것으로 생각되었다.

기준에 보고된 다발성골수종의 예후가 나쁜 염색체 이상에는 13번 염색체 결손, IgH 전좌인 t(4;14), t(14;16), t(14;20)과 17p13 결손 등이 있다[13]. 그 중 13번 염색체의 결손이 중추신경계 골수종증과 관련이 있다는 보고가 있다[6]. 이와는 반대로 IgH 전좌와 13q 결손은 중추신경계 골수종증과 관련이 없으며 염색체 17p13.1 결손, 즉 p53 유전자 결실이 관련이 있다는 보고도 있다[7]. 본 증례 환자도 처음 다발성골수종 진단 시 예후가 나쁜 염색체 이상인 13q 결손, 17p 결손, t(4;14)이 관찰되었고 다발성골수종 진단 후 5개월 뒤 중추신경계 골수종증으로 진행되었다. 이 환자의 경우 13q 결손과 17p 결손을 모두 가지고 있었기 때문에 어떤 염색체 이상이 중추신경계 전이에 더 영향을 주었을지는 예측해 볼 수 없었다. 앞으로 이 부분에 대해 더 많은 연구가 이루어져야 할 필요가 있겠다.

중추신경계 골수종증은 표준적인 치료지침이 제시되어 있지 않으나 일반적으로 melphalan, vincristine, doxorubicin, 스테로이드, bortezomib 등의 약물을 이용한 전신적인 항암화학요법과 methotrexate, cytarabine, 스테로이드 등의 약물을 척수강 내에 직접 넣어주는 척수강 내 항암화학요법을 조합하여 치료한다[11, 14].

2008년에 발표된 한국중앙암등록본부 자료에 의하면 국내 다발성골수종 환자가 연 평균 679명이고 다발성골수종 환자의 1%는 중추신경계 전이가 있다고 보고되었다[2, 15]. 그러나 국내에 발표된 증례 보고가 드물고 표준적인 치료방침이 없어 향후 중추신경계 전이에 대한 추가적인 연구가 필요하다. 다발성골수종 환자는 진단 시 염색체 검사를 통해 나쁜 예후인자의 유무를 확인할 필요가 있으며 나쁜 예후를 보이는 염색체 이상, 그 중 특히 중추신경계 전이 위험 인자로 보고된 염색체 13, 17p 결손이 있다면 적절한 시기에 뇌척수액 검사를 실시하여 중추신경계 전이에 주의를 기울여야 할 것으로 생각된다.

요 약

다발성골수종이 중추신경계를 침범하는 경우는 매우 드물어 다발성골수종 환자의 약 1%에서 관찰되는 것으로 알려졌다. 저자들은 복잡한 염색체 이상을 보인 중추신경계 골수종증 1예를 보고하고자 한다. 다발성골수종으로 진단받은 62세 여자환자의 형광동소제자리부합법 검사에서 13q 소실, p53 유전자 결실, IGH-FGFR3 유전자 재배열이 관찰되었고 염색체 검사에서 복잡한 염색체 이상을 보였다. 4회의 항암화학요법 후 환자는 5개월 뒤 심한 두통을 호소하면서 내원하였다. 뇌척수액 세포원침

검사서 형질세포가 관찰되었으며, 뇌척수액 면역전기영동에서 IgG와 램다경쇄 항혈청에 대한 비정상 침강 아크가 관찰되어 중추신경계 골수종증으로 진단받았다. 이에 전신 및 척수강 내 항암화학요법을 시행하였고 치료 후 더 이상 뇌척수액 내에 형질세포를 찾아볼 수 없었다. 그 후 2개월 뒤 자가조혈모세포 이식을 받았고 이식 3개월 뒤 환자는 형질세포성 백혈병으로 진행되어 2개월 후 사망하였다.

참고문헌

1. Yun GW, Song IC, Jin SA, Yang YJ, Park NH, Lee HJ, et al. A case of central nervous system myelomatosis developing after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation. *Korean J Hematol* 2008; 43:194-7. (윤각원, 송익찬, 진선아, 양영준, 박남환, 이효진 등. 동종 조혈모세포이식 후 발생한 중추신경계 골수종증. *Korean J Hematol* 2008;43:194-7.)
2. Nieuwenhuizen L and Biesma DH. Central nervous system myelomatosis: review of the literature. *Eur J Haematol* 2008;80:1-9.
3. Ko HS, Park JK, Jo JS, Kim KS, Kim JG, Woo ST, et al. A case of multiple myeloma presented simultaneously with intracranial extramedullary plasmacytoma. *J Korean Cancer Assoc* 1996;28:936-41. (고홍석, 박정근, 조진수, 김경석, 김진구, 우상태 등. 두개내 수의 형질세포종을 동반한 다발성 골수종 1예. *대한암학회지* 1996;28: 936-41.)
4. Hyun DW, Baik JH, Kim DH, Jung JT, Sohn SK, Lee JT, et al. A case of relapsed multiple myeloma presented as intracranial extramedullary plasmacytoma. *Korean J Hematol* 1998;33:460-5. (현동우, 백진호, 김동환, 정진태, 손상균, 이재태 등. 두개내 수의 형질세포종의 임상 상으로 재발한 다발성 골수종 1례. *대한혈액학회지* 1998;33:460-5.)
5. Kim YM, Jeon MY, Chi JG. Cytologic features and distribution of primary sites of malignant cells in cerebrospinal fluid: analysis of 1,438 specimens. *Korean J Cytopathol* 2000;11:65-73. (김연미, 전미영, 지계근. 뇌척수액내 종양세포의 원발부위 분석 및 세포학적 특징: 총 1,438예 분석. *대한세포병리학회지* 2000;11:65-73.)
6. Fassas AB, Muwalla F, Berryman T, Benramdane R, Joseph L, Anaissie E, 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.
7. Chang H, Sloan S, Li D, Keith Stewart A. Multiple myeloma involving central nervous system: high frequency of chromosome 17p13.1

- (p53) deletions. *Br J Haematol* 2004;127:280-4.
8. Lee JW, Lee JK, Hong YJ, Hong SI, Chang YH. Correlation of chromosomal aberrations with prognostic markers in multiple myeloma patients--a single institution study. *Korean J Lab Med* 2008;28:413-8. (이지원, 이진경, 홍영준, 홍석일, 장윤환. 다발골수종 환자의 염색체 이상과 예후관련 검사항목과의 연관성-단일 기관 연구. *Korean J Lab Med* 2008;28:413-8.)
9. Péter A. The plasma cells of the cerebrospinal fluid. *J Neurol Sci* 1967;4:227-39.
10. Sasser RL, Yam LT, Li CY. Myeloma with involvement of the serous cavities. Cytologic and immunochemical diagnosis and literature review. *Acta Cytol* 1990;34:479-85.
11. Patriarca F, Zaja F, Silvestri F, Sperotto A, Scalise A, Gigli G, et al. Meningeal and cerebral involvement in multiple myeloma patients. *Ann Hematol* 2001;80:758-62.
12. Kyle RA, Gertz MA, Witzig TE, Lust JA, Lacy MQ, Dispenzieri A, et al. Review of 1027 patients with newly diagnosed multiple myeloma. *Mayo Clin Proc* 2003;78:21-33.
13. Shaughnessy JD Jr, Zhan F, Burington BE, Huang Y, Colla S, Hanamura I, et al. A validated gene expression model of high-risk multiple myeloma is defined by deregulated expression of genes mapping to chromosome 1. *Blood* 2007;109:2276-84.
14. 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;40:571-5.
15. Ministry for Health, Welfare and Family Affairs. Annual Report of cancer incidence (2007), cancer prevalence (2007) and survival (1993-2007) in Korea. 2009. (보건복지가족부. 국가암등록사업 연례 보고서[2007년 암발생, 2007년 암유병자수, 1993-2007년 암생존 현황]. 2009.)