

전완 피부 신경을 침범한 신경림프종증

정유훈 · 송우석[✉] · 박섭리 · 백소야*

분당제생병원 정형외과, *병리과

Neurolymphomatosis Involving Antebrachial Cutaneous Nerve

Yu-Hun Jung, M.D., Woo-Suk Song, M.D.[✉], Sub-Ri Park, M.D., and So-Ya Paik, M.D.*

Departments of Orthopedic Surgery and *Pathology, Bundang Jesaeng General Hospital, Seongnam, Korea

The term neurolymphomatosis has included infiltration of the peripheral nervous system by lymphoma. In generally, direct invasion of the peripheral nervous system is rare. The difficulty in treatment of neurolymphomatosis is due to unclassified characteristic symptoms and diagnosis. We performed excision of mass on the antebrachial cutaneous nerve with no specific symptoms. After diagnosis of diffuse large B cell lymphoma, further treatment and observation were followed. However, recurrence of the lymphoma was found in the ipsilateral forearm ulnar nerve, therefore we described a case of neurolymphomatosis with a brief review of the literature.

Key words: neurolymphomatosis, diffuse large B cell lymphoma, antebrachial cutaneous nerve, ulnar nerve

림프종세포가 말초 신경계를 침범하는 것을 일컫는 신경림프종증(neurolymphomatosis)은 드문 발생 빈도를 보이며 비특이적인 증상 및 명확하게 정립된 진단 기준이 없어 치료하는 데에도 어려움이 많은 질환이다. 저자들은 특별한 증상 없이 전완 피부신경에 발생한 종괴에 대해 적출술을 시행하고 미만성 큰 B세포 림프종 진단 후 추가 치료하면서 경과관찰하였으나 동측 전완부 척골 신경에 재발한 림프종 1예를 경험하여 문헌 고찰과 함께 이를 보고하는 바이다.

증례보고

50세 남자 환자로 2개월 전부터 특별한 기왕력 없이 우측 전완부 장측에 3×5 cm 크기의 종괴가 발생하여 경과관찰하였으나 점차 크기가 증가하여 내원하였다. 이학적 검사상 우측 전완부 요측으로 7/10점의 감각저하 외에는 다른 신경학적 소견은 보이지 않았다. 시행한 자기공명영상(magnetic resonance imaging, MRI)상 피

하지방 심층부에 경계가 명확한 종괴가 관찰되었고, 종괴의 장축을 따라 저신호 강도(low signal)의 전완 피부 신경(antebrachial cutaneous nerve)이 관통하는 소견을 보였다. T1 및 T2 강조 영상에서 비균질(heterogeneous) 하고, 중간 정도(intermediate)의 강도로 보였으며, 조영 증가 영상에서도 고신호 강도를 보여 신경성 종양(neurogenic tumor)을 시사하였다(Fig. 1).

내원 2일째 전신마취하에 우측 전완부에 발생한 종괴를 절제하는 수술을 시행하였다. 수술 소견에서 주변 피하층과 경계가 불분명한 종괴 사이로 관통하는 전완 피부 신경이 관찰되었고, 신경과 경계는 불분명하였으나 유착(adhesion)이 심하지 않아 분리되었다. 수술 후 1주일 뒤 면역 조직 검사상 CD 20, CD 79a, Bcl-2에 면역 활성을 보였고, 조직 검사 결과에서 미만성 큰 B세포 림프종이 확진되었다(Fig. 2, 3).

이후 환자는 타 병원에서 rituximab-cyclophosphamide/doxorubicin/vincristine/prednisolone (R-CHOP) 요법을 이용한 항암 유도 치료를 4개월간, 총 6회 시행 받고 증상이 호전되어 경과 관찰하였다. 그러나 수술 후 2년 1개월만에 다시 좌측 주관절 부위에 종괴가 발생하여 해당 병원에서 종괴를 절제하고 4개월간, methotrexate 2회 및 etoposide/methylprednisolone/cytarabine/cisplatin (ESAHP) 항암 유도 치료 4회 시행 받았고, 이후 자가 조혈모 세포 이식 수술을 시행 받았다. 그러나 조혈모 세포 이식을 시

Received October 5, 2015 Revised November 23, 2015

Accepted December 30, 2015

✉Correspondence to: Woo-Suk Song, M.D.

Department of Orthopedic Surgery, Bundang Jesaeng General Hospital, 20 Seohyeon-ro 180beon-gil, Bundang-gu, Seongnam 13590, Korea

TEL: +82-31-779-0175 FAX: +82-31-779-0179 E-mail: ncd1896@naver.com

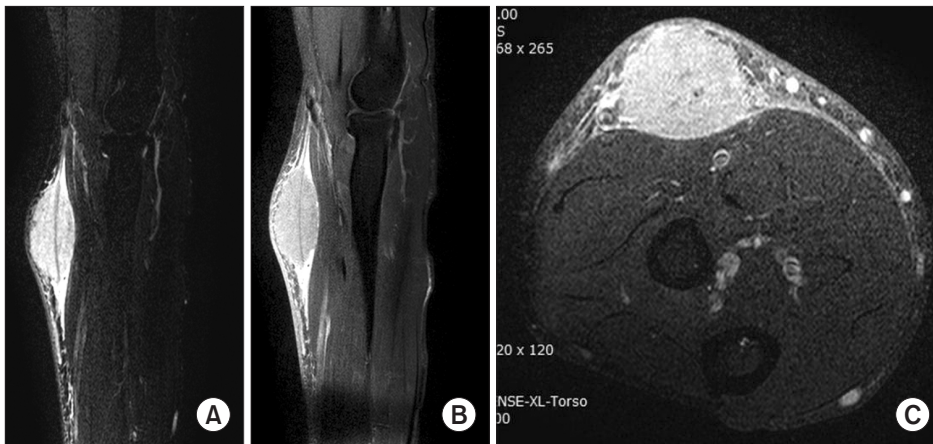


Figure 1. Intermediate/heterogeneous high signal in T2 weighted (A), contrast enhanced (B), T1 weighted (C) magnetic resonance imaging of the right forearm volar side shows that a well margined ovoid mass passes through the anterior or lateral antebrachial cutaneous nerve.

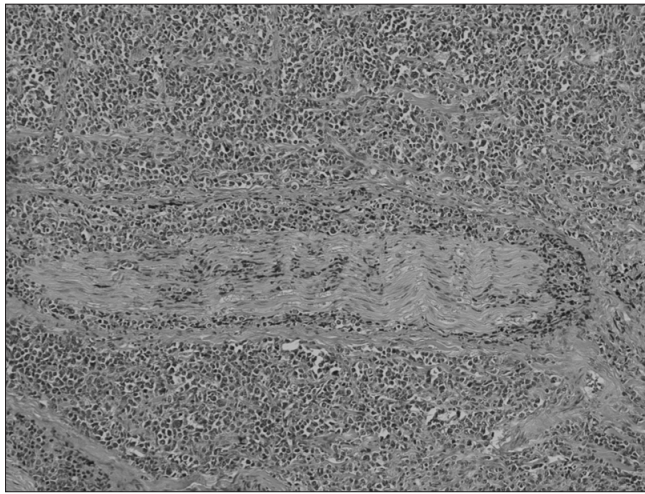


Figure 2. Diffuse infiltration of large to medium sized neoplastic lymphoid cells. Note lymphoma cells invading a large nerve bundle (H&E, $\times 200$).

행한 지 2개월 후에 우측 척골 근위부에 종괴가 발견되었고, 점차 크기가 증가하면서 신경학적 증상을 유발하여 대증적 방사선 치료(palliative radiation therapy)를 권유 받았으나 환자 스스로 수술적 치료를 위하여 다시 본원에 내원하였다. 이학적 검사상 우측 전완부 척골 부위 및 4, 5번째 손가락으로 저린감과 3/10점의 감각 저하가 있었고, Tinnel 검사, direct compression 검사, Froment 검사 모두 양성이었다. 또한 우측 손가락의 외전 근력이 감소해 있었고(manual muscle testing grade IV) 첫 번째 골간근에도 위축 소견이 관찰되었다. 이에 시행한 MRI 촬영 결과, 척골 신경 통로를 따라 근육 내로 $1.5 \times 1.5 \times 18.0$ cm 크기의 신호가 증가된 종괴가 관찰되었다(Fig. 4).

전신마취하에 우측 척골 근위부에 발생한 림프종에 대한 절제술을 시행하였다. 수술 소견에서 주관절 내측 원위부로 5×10 cm 크기의 불균일한 림프종이 피부와 굴곡근 근막까지 침범해 있어 동반 절제를 시행하였고 척골 신경 주행을 따라 약 20 cm 가량 신

경 주위로 림프종이 관찰되었다. 원위부는 신경 외막(epineurium) 주변으로 경계가 비교적 명확해 종괴를 제거하고 감압하였으나 근위부는 약 10 cm 가량 경계가 불명확한 림프종이 신경을 압박하고 있고, 이 곳에서 원위부로 약 5 cm 가량은 척골 신경에 부종 및 색 변화가 관찰되었다. 해당 부위에 대해서도 최대한 종괴를 제거하여 감압하였다.

수술 이후 환자가 호소하던 통증은 없어졌고, 저린 증상은 30% 호전되었으나 피부가 지속적으로 괴사되는 소견을 보였다. 이에 수술 후 11일째 괴사된 피부 조직에 대해 변연 절제술을 시행하였고, 이후 외래에서 경과를 지켜보기로 하였다. 수술한 지 5주 후부터 다시 저린 증상이 악화되고 수술 부위가 벌어지면서 삼출액이 나왔으며 이학적 검사상 종괴가 다시 만져졌다. 수술한 지 7주 후에는 종괴가 급속도로 커지는 양상이 관찰되어 추가적인 항암 및 방사선 치료를 위해 이전에 치료받은 병원을 방문하였으나 사망하였다.

고 찰

림프종은 크게 주로 림프절을 침범하는 호지킨성 림프종과 림프절 이외에도 전신에 나타날 수 있는 비호지킨성 림프종으로 나눌 수 있다. 비호지킨성 림프종의 경우, 앤 아버(Ann Arbor) 병기법에 의해 진행단계를 분류하고, 악성도가 높을수록 수술적 제거 또는 방사선 치료만으로는 충분치 않아 여러 약제를 조합하는 복합 항암 화학요법을 시행한다. 최근 들어서 비호지킨성 림프종 중 가장 큰 비중을 차지하는 미만성 대 B세포 림프종에서는 리툭시맵(rituximab)을 추가한 R-CHOP 요법이 생존율을 향상시켜 표준 치료로 알려져 있다. 2014년도 국가 암 등록 통계에 따르면, R-CHOP 요법을 통한 10년 추적 관찰 결과, 중앙 생존 기간(mean survival rate)이 8.4년으로 기존 CHOP 요법의 3.5년보다 향상된 것으로 나타나 있다. 1년 이내에 재발한 경우에는 통상적인 추가 항암 화학요법에는 잘 반응하지 않으며 자가 조혈모세포 이식으로 25%~50%에서 완치가 되는 것으로 알려져 있고, 1년

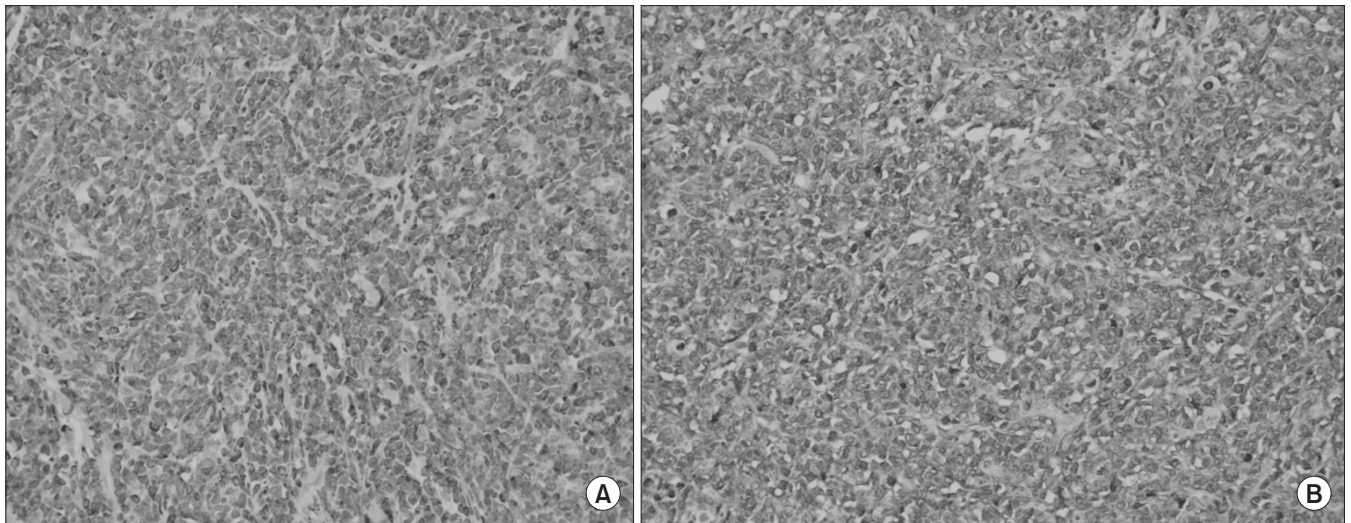


Figure 3. Immunohistochemical stains showed the tumor cells to be diffusely positive to CD20 (A) and Bcl-2 (B) (A, B: $\times 200$).

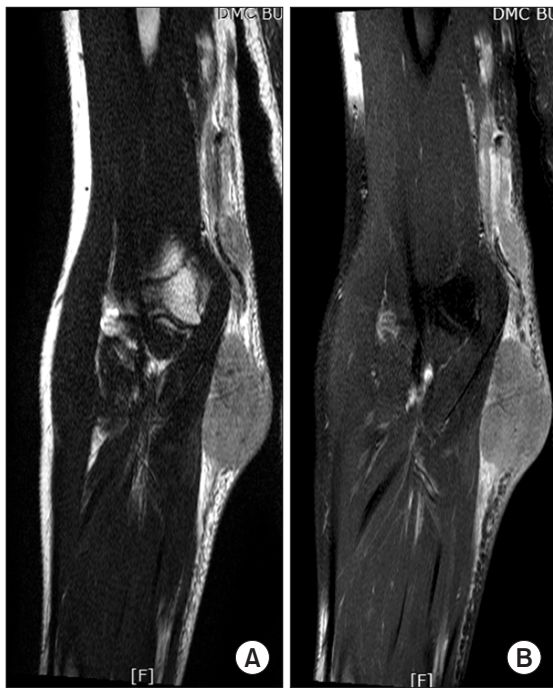


Figure 4. T2 weighted (A) and contrast enhanced (B) magnetic resonance imaging of the right medial elbow side shows that the lobulated enhancing mass passes through the ulnar nerve course.

이후 재발한 경우에는 통상적인 추가 항암 요법에도 관해를 얻고 장기적 재발을 예방하기 위해 자가 조혈모 세포 이식을 추천하기도 한다. 이러한 림프종 세포가 말초 신경계를 침범하는 것을 신경림프종증이라 정의하며, Baehring 등¹⁾에 의하면 B세포 림프종이 가장 많은 원인을 차지하고 있는 것으로 알려져 있다. 그러나 일반적으로 림프종이 말초 신경계를 침범한 경우는 매우 드문 것으로 알려져 있다. Currie와 Henson²⁾의 연구에 의하면 비호지킨

성 림프종 환자 228명 중에서 1명만이 말초 신경계를 침범하였다고 보고하였고, Richmond 등³⁾의 연구에서도 조사한 전체 환자들 중 1%에서만 말초 신경계를 침범하였다고 보고하였다. 지금까지 보고된 문헌에 따르면 총 15예에서 말초 신경계에 일차적으로 림프종이 발생하였다. 이 중 10예는 좌골 신경, 2예는 요골 신경, 1예는 정중 신경, 나머지 1예는 척골 신경에 발생하였다. 이들 중 13예는 모두 B세포 기원 림프종이었고 2예에서만 T세포 기원 림프종이었다.^{4,5)}

신경림프종증의 임상양상은 크게 네 가지로 구분할 수 있고, (1) 신경이나 신경근을 침범한 동통(painful involvement of nerves or roots); (2) 동통이 있거나 없는 중추 신경계의 뇌신경병증(cranial neuropathy with or without pain); (3) 말초 신경의 동통이 없는 침범(painless involvement of peripheral nerves); (4) 동통이 있거나 없으면서 한 개의 말초 신경을 침범한 경우(painful or painless involvement of a single peripheral nerve)로 알려져 있다.^{1,6)}

본 증례의 경우에는 처음 외래 방문 시 경미한 동통을 동반한 말초 단발 신경병증 외에는 림프절의 종대 및 기타 전신 증상이 발생하지 않아 처음부터 림프종을 진단하기 어려웠다. 영상의학적 검사가 진단 시 가장 높은 유용성을 보이거나 확실한 방법은 알려져 있지 않다. MRI 촬영에서 신경이나 신경근의 비대나 조영 증강이 특징적이나 말초 병변은 찾기가 어려우며, 이러한 병변들은 관상면 촬영상 가장 잘 보인다. Byun 등⁷⁾의 연구에서 MRI에서 신경 조직이 두꺼워져 있거나 미만성 비대 또는 결절성으로 굽어져 있는 소견을 통해 신경림프종증을 감별하는 데 도움이 될 수 있지만 이러한 영상 소견은 신경림프종증에만 특이적인 것이 아니며 급성 또는 만성 신경병증과 말초신경 초막의 종양 등에서도 보일 수 있다고 하였다. Lin 등⁸⁾의 연구에서도 MRI, 뇌척수액 검사, 골수 검사는 음성으로 결과가 나올 수 있다고 보고하였다. Baehring 등¹⁾의 연구에서도 신경 생검의 민감도는 80%, MRI는

40%, 그리고 뇌척수액 검사는 21%로 보고하였다. 최근 들어 양전자 단층 촬영(^{18}F fluorodeoxyglucose positron emission tomography [PET])을 이용한 신경림프종증 진단이 연구되고 있으나 아직 진단적 가치와 관련하여서는 불분명하다. Salm 등⁹⁾의 연구에 따르면 컴퓨터 단층촬영 이용 유무와 상관없이 PET를 시행한 환자의 91%에서 진단적 가치가 있다고 보고하였고, 다른 연구에서도 PET의 민감도는 89%–100%, 특이도는 72%–95%, 양성 예측도는 71%–87%, 그리고 음성 예측도는 95%–100%로 보고하였다. 본 증례에서는 PET를 시행하지 않아 기존에 보고된 연구들과 대조해 볼 수가 없었고, 내원 당시 환자의 증상 및 영상 소견을 종합하였을 때 처음부터 양성 종양을 배제하기 어려웠기 때문에 조직검사를 시행하지 않고 수술적 절제를 시행하였다.

신경림프종증의 치료는 진단과 마찬가지로 어렵다. Habermann 등¹⁰⁾의 연구에서는 리툽시맙이 화학 치료에 추가되면서 미만성 대 세포 림프종 환자의 생존율이 유의미하게 증가하였다고 보고하였고, 병합 치료(combination therapy)가 기본 치료법으로 자리잡고 있다. 그러나 Gan 등⁶⁾의 보고에 따르면 리툽시맙을 이용하여 치료한 네 명의 신경림프종증 환자 모두 진단 후 4개월 내에 사망한 것으로 보아 리툽시맙이 치료 결과를 개선시켜 주지 못했다고 하였고, 다른 연구에서도 혈액-신경 장벽(blood-nerve barrier)이 장벽(barrier)으로 작용하여 리툽시맙 외에도 cyclophosphamide, doxorubicin, vincristine 등 고분자량의 물질들이 들어가기 어렵다고 하였다. 척골 신경을 침범한 신경림프종증을 보고한 Teissier⁴⁾에 따르면 병변에 대해 부분절제를 시행하고 화학 치료를 시행하여 2년 7개월간 재발이 없었다고 하였다.

본 증례에서는 첫 번째 종괴가 발생한 지 2개월 후 수술적 절제를 시행하고, 항암 화학 치료(R-CHOP, methotrexate, ESAHP) 시행 후 2년 1개월 동안 재발이 없었다. 그러나 이후 림프종이 반대측에 발생하여 절제 및 항암 화학 치료, 조혈모 세포 이식까지 시행 받았음에도 불구하고, 첫 번째 종괴가 발생한 지 3년만에 다시 림프종이 척골 신경에 재발하여 점차 악화되었고, 이에 대한 수술적 치료를 시행한 지 2개월 후 환자는 사망하였다.

본 증례를 통해 신경림프종증은 증상이 비특이적이고, 진단 기준이 명확하게 정립되어 있지 않기 때문에 영상학적 검사 및 임상증상과 실험실 검사를 병행하여 주의깊게 접근해야 할 것이다. 또한 치료와 예후에 있어서도 명확하게 정립되어 있는 치료법은 없으나 초기에 적극적으로 치료를 한다면 생존율 향상에도 도움

이 될 것이다.

CONFLICTS OF INTEREST

The authors have nothing to disclose.

REFERENCES

1. Baehring JM, Damek D, Martin EC, Betensky RA, Hochberg FH. Neurolymphomatosis. *Neuro Oncol.* 2003;5:104-15.
2. Currie S, Henson RA. Neurological syndromes in the reticuloles. *Brain.* 1971;94:307-20.
3. Richmond J, Sherman RS, Diamond HD, Craver LF. Renal lesions associated with malignant lymphomas. *Am J Med.* 1962;32:184-207.
4. Teissier J. Primary malignant lymphoma localized in the trunk of the ulnar nerve at the elbow. A case report. *Ann Chir Main Memb Super.* 1992;11:170-2.
5. Gonzalvo A, McKenzie C, Harris M, Biggs M. Primary non-Hodgkin's lymphoma of the radial nerve: case report. *Neurosurgery.* 2010;67:E872-3.
6. Gan HK, Azad A, Cher L, Mitchell PL. Neurolymphomatosis: diagnosis, management, and outcomes in patients treated with rituximab. *Neuro Oncol.* 2010;12:212-5.
7. Byun WM, Park WK, Park BH, Ahn SH, Hwang MS, Chang JC. Guillain-Barré syndrome: MR imaging findings of the spine in eight patients. *Radiology.* 1998;208:137-41.
8. Lin M, Kilanowska J, Taper J, Chu J. Neurolymphomatosis: diagnosis and assessment of treatment response by FDG PET-CT. *Hematol Oncol.* 2008;26:43-5.
9. Salm LP, Van der Hiel B, Stokkel MP. Increasing importance of ^{18}F -FDG PET in the diagnosis of neurolymphomatosis. *Nucl Med Commun.* 2012;33:907-16.
10. Habermann TM, Weller EA, Morrison VA, et al. Rituximab-CHOP versus CHOP alone or with maintenance rituximab in older patients with diffuse large B-cell lymphoma. *J Clin Oncol.* 2006;24:3121-7.

전완 피부 신경을 침범한 신경림프종증

정유훈 • 송우석[✉] • 박섭리 • 백소야*

분당제생병원 정형외과, *병리과

신경 림프종증(neurolymphomatosis)은 림프종세포가 말초 신경계를 침범하는 것을 일컫는다. 일반적으로 림프종은 여러 연구에서 보고된 것처럼 말초 신경계를 침범하는 경우는 드문 것으로 알려져 있다. 신경 림프종증은 그 증상이 비특이적이고, 진단하는 데 있어서도 명확하게 정립된 바가 없어 치료하는 데에도 어려움이 많다. 특별한 증상 없이 전완 피부신경에 발생한 종괴에 대해 적출술을 시행하고 미만성 큰 B세포 림프종 진단 후 추가 치료하면서 경과관찰하였으나 동측 전완부 척골 신경에 재발한 림프종 1예를 경험하여 문헌 고찰과 함께 이를 보고하는 바이다.

색인단어: 신경림프종증, 미만성 큰 B세포 림프종, 전완 피부신경, 척골 신경

접수일 2015년 10월 5일 수정일 2015년 11월 23일 게재확정일 2015년 12월 30일

[✉]책임저자 송우석

13590, 성남시 분당구 서현로180번길 20, 분당제생병원 정형외과

TEL 031-779-0175, FAX 031-779-0179, E-mail ncd1896@naver.com