

소뇌교각의 악성 림프종 : 돌발성 난청의 드문 원인 1예

대구파티마병원 이비인후과

임은정 · 김태훈 · 박준호 · 김성희

Cerebellopontine Angle Lymphoma : A Rare Cause of Sudden Deafness

Eun-Jung Lim, MD, Tae Hoon Kim, MD, Jun Ho Park, MD, PhD and SungHee Kim, MD, PhD

Department of Otolaryngology-Head and Neck Surgery, Daegu Fatima Hospital, Daegu, Korea

— ABSTRACT —

Cerebellopontine angle (CPA) tumor is a rare cause of sudden deafness, with the probability of 0.8–4.0%, and mostly acoustic neurinoma. Autoimmune inflammatory rheumatic diseases can increase the risk of malignant lymphoma. As a consequence of increasing life expectancy of immune-mediated disease patients and growing prevalence of those disease among average population, the incidence of malignant lymphoma is expected to increase. However, central nervous system (CNS) lymphoma either primary or secondary is very rare moreover when locating in the CPA. Therefore, it is very difficult to speculate malignant lymphoma in sudden deafness. We present a rare case that 45-year-old man, who has taken immunosuppressant for systemic lupus erythematosus and systemic sclerosis suffered sudden hearing loss in his right ear due to CPA malignant lymphoma. (J Clinical Otolaryngol 2016;27:316-321)

KEY WORDS : Cerebellopontine angle · Diffuse large-cell lymphoma · Sudden hearing loss · Systemic lupus erythematosus.

서 론

중추신경계 림프종은 전체 두개 내 종양의 1% 미만을 차지하는 드문 질환으로 특히 소뇌교각 부위에 발생하는 경우는 매우 드물다.^{1,2)}

그러나 자가면역 염증성 류마티스 질환은 악성 종양과 림프세포증식질환의 발생률을 증가시키는 것으로 알려져 있으며 특히 이들 환자군에서 B세포 림프종의 유병률이 높은 것으로 보고된다.^{3,4)} 인체 면역 결핍 바이러스

(human immunodeficiency virus, HIV) 감염자 및 자가 면역 질환자의 수가 증가하고 평균 수명이 연장됨에 따라 악성 림프종의 발생은 증가할 것으로 예상되며 상대적으로 두개내 림프종의 발생도 증가되어 보고될 것으로 생각된다. 특히 소뇌교각부에 발생하는 경우 돌발성 난청, 어지럼증과 같은 증상을 유발할 수 있어 이비인후과 의사의 관심이 필요하다.

저자들은 수년간 전신성 홍반성 루푸스와 전신경화증으로 면역억제제 치료를 받고 있는 환자에서 소뇌교각의 악성 림프종으로 인한 돌발성 난청을 경험하였기에 문헌보고와 함께 보고하는 바이다.

논문접수일 : 2016년 8월 3일
논문수정일 : 2016년 9월 21일
심사완료일 : 2016년 10월 27일
교신저자 : 김성희, 41199 대구광역시 동구 아양로 99
대구파티마병원 이비인후과
전화 : (053) 940-7350 · 전송 : (053) 940-7352
E-mail : sungheekim@fatima.or.kr

증 례

45세 남자 환자가 2012년 5월, 내원 약 12일 전부터 갑

자기 시작된 우측 이충만감, 이명 및 청력 감소를 주소로 내원하였다. 내원 10일 전부터 경도의 어지러움이 있었으며 5일 전부터 이상미각 및 미각저하와 반복되는 흡인을 호소하였다. 과거력 상 2006년 타 병원에서 레이노 증후군(Raynaud syndrome)으로 진단 하에 불규칙하게 치료하던 중, 2009년 9월 호흡곤란으로 본원 호흡기 내과에 입원하여 흉막 삼출 및 심낭 삼출 소견을 동반한 전신성 홍반성 루푸스와 전신경화증의 중복증후군(overlap syndrome)으로 진단받아 스테로이드와 Azathioprine(Immuthera®, 셸트리온)으로 치료하였으며, 이

후 Azathioprine 100 mg/day 유지요법으로 복용하고 있었다.

내원시 양측 고막은 정상 소견이었으며 신경학적 검사에서 우측의 구역반사의 저하 외에 특이 소견은 관찰되지 않았다. 순음청력검사 상 우측은 농이였으며, 좌측은 33 dB HL의 고주파수 감각신경성 난청이었으며(Fig. 1A) 등골반사검사에서 우측 동측 및 좌측 반대측에서 등골반사 반응이 나타나지 않았다(Fig. 1B). 자발 안진은 관찰되지 않았으며, 두위 안진 검사, Dix-Hallpike 검사 및 두부회전검사에서 안진이 유발되지 않았다. 그러나,

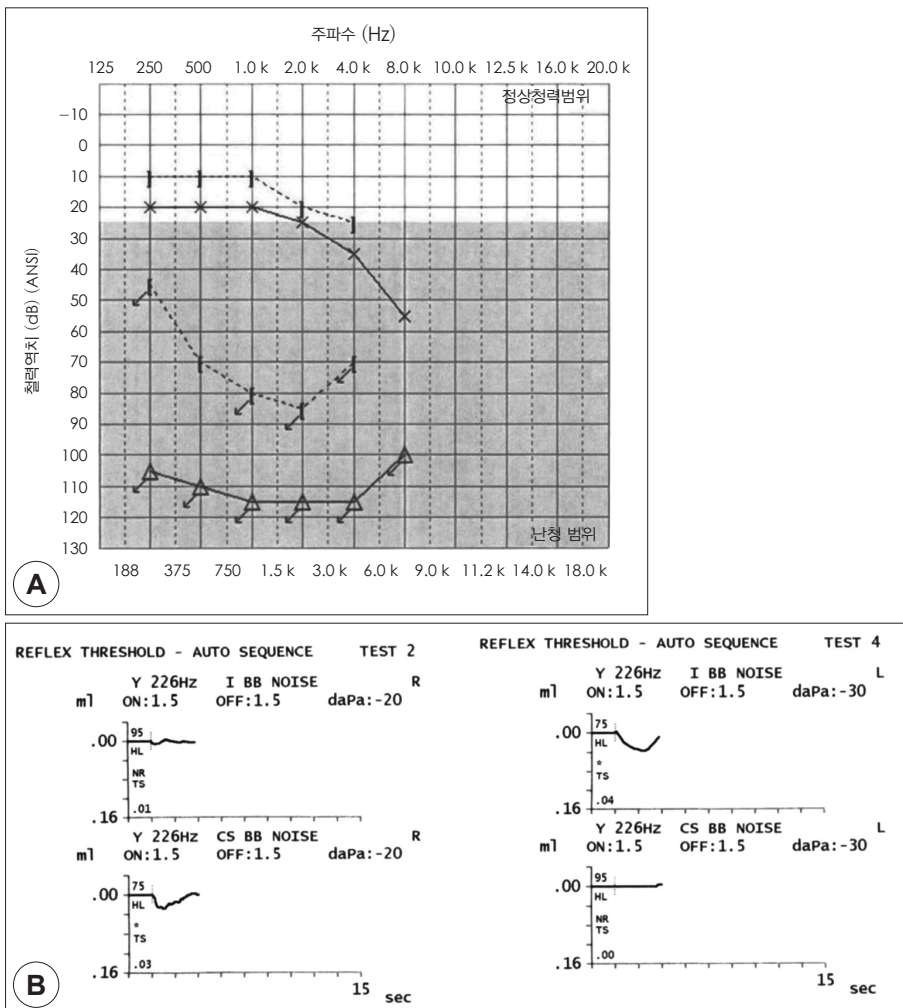


Fig. 1. A : Pure tone audiometry shows profound sensorineural hearing loss on the right ear. B : Acoustic reflex test shows that right ipsilateral and left contralateral middle ear muscle reflexes are absent.

온도 안진 검사에서 빙수 10 mL을 각각 주입하였을 때 양측 귀에서 반응을 보이지 않아 양측 전정기능소실이 의심되었다. 우측 귀의 돌발성 난청으로 입원하여 시행한 두부자기공명영상에서 우측 소뇌교각부위에서 균질하게 조영 증강되는 약 2.0×1.8×2.1 cm 크기의 종물이 확인되었다. 이 종물은 T2 영상에서 신호 증강되는 소견을 보이고 T1 영상에서 등신호강도 소견을 보였으며 일부 내이도 안으로 확장되는 소견을 보였으며 주위 소뇌와 뇌교에 혈관성 부종(vasogenic edema) 소견을 보였다 (Fig. 2).

2012년 5월 29일 신경외과 협진 하에 후두하 접근법을 통하여 동결조직 생검 및 종양 제거를 계획하였다. 동결조직 생검에서 악성림프종이 예상되어 확진을 위한 생검만을 시행하였다. 술중에 확인된 종물은 우측 소뇌교각에서 내이도로 확장된 경계가 명확한 소견을 보였으며 육안상 회색-백색의 조직이었다. 병리조직학적 소견에서 현미경상으로 불규칙적인 핵과 광범위한 세포질을 포함한 거대 역형성 세포(large anaplastic cell)의 광범위한 침윤을 확인할 수 있었으며 면역 화학 염색상 CD20, CD10에 양성이었으며 CD3, CD30, EBV, EMA,

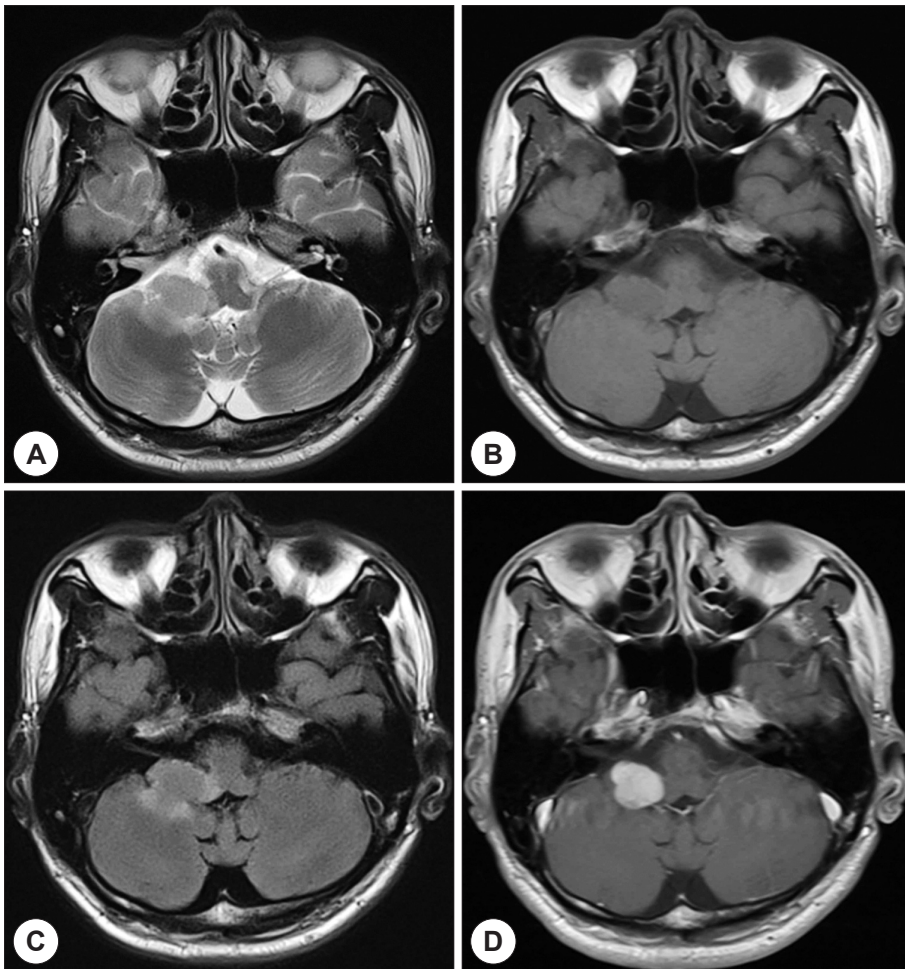


Fig. 2. A : Axial T2-weighted magnetic resonance imaging shows homogeneous mass of slightly high signal intensity in the right side cerebellopontine angle region. B : Axial T1-weighted imaging shows homogeneous iso-signal mass. C : Axial FLAIR (fluid attenuation inversion recovery) image reveals an iso-signal mass with surrounding vasogenic edema. D : Axial gadolinium-enhanced T1-weighted imaging shows marked contrast enhancement of the lesion.

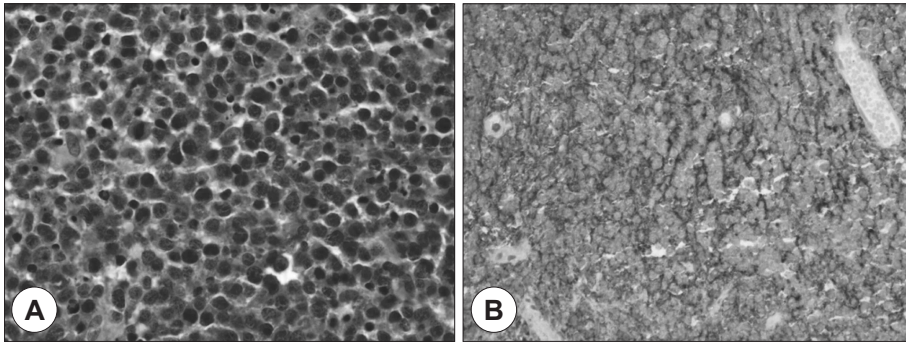


Fig. 3. A : Discohesive tumor cells with large oval to round and irregular nuclei, and moderately abundant cytoplasm, arrange in an infiltrative pattern (hematoxylin & eosin, ×400). B : Immunohistochemical stain reveals that the lymphocytes express CD 20 positivity (Immunohistochemistry CD20, ×200).

bc16 및 ALK에는 음성으로 미만성 거대 B세포 림프종 (Diffuse Large B-cell Lymphoma)으로 확진되었다(Fig. 3). F-18FDG(fluorodeoxyglucose) 양전자 방출 단층 전신스캔(PET/CT whole body scan)에서 우측 쇄골상 림프절, 우측 종격 림프절, 우측 후복막 림프절의 국소대사활성화 소견이 관찰되었으나, 뇌척수액세포검사 및 골수 생검, 뼈 스캔(bone scan) 상 특이 소견은 관찰되지 않았다.

환자는 수술 이후 흡인의 악화 및 애성을 호소하였으며, 우측 성대마비가 추가로 발생하였다. 2012년 6월 9일부터 오한 및 발열이 있었으며, 조절되지 않는 재발성 흡인성 폐렴으로 양전자 방출 단층 전신스캔에서 병변이 의심되었던 우측 쇄골상 림프절, 우측 종격 림프절, 우측 후복막 림프절의 조직 생검이 이루어지지 않았다. 2012년 6월 22일 추적 두부자기공명 영상 촬영에서 소뇌교각의 악성림프종의 크기가 빠르게 증가하는 것을 확인하여, 2012년 6월 27일부터 2012년 7월 13일까지 12회에 걸쳐 30 Gy의 두부 방사선 치료를 시행하였으며 항암치료(Rituximab, Cyclophosphamide, Adriamycin, Vincristine, Prednisolone, R-CHOP) 한차례 시행 후 폐렴이 갑자기 악화되어 더 이상의 항암치료를 시도할 수 없었다. 경피내시경적 위루조성술(percutaneous endoscopic gastrostomy)을 시행하여 흡인성 폐렴의 치료 및 전신상태 회복을 꾀하였다. 2012년 9월 시행한 두부자기공명 영상 촬영 및 양전자 방출 단층 전신스캔에서 소뇌교각의 병변이 소실되었으며 이전에 관찰된 전신림프절의 국소대사활성화 소견도 소실되었으나 2012년

10월 두피에 종물 발견되어 시행한 조직 생검상 악성 림프종으로 확인되었으며 2013년 3월 새로이 발견된 폐 실질의 종물에 대한 경피적 조직 생검상 역시 악성 림프종으로 확인되었다. 반복되는 폐렴과 환자의 전신상태 악화로 항암치료 불규칙하게 진행되었으며 환자는 급성 심정지로 2014년 사망하였다.

고 찰

소뇌교각에 생기는 질환은 두개내 종양의 약 6~10%를 차지하며 이중 신경초종(schwannoma)과 뇌수막종(meningioma)이 전체 소뇌교각 질환의 89~90%를 차지한다.⁵⁾ 그러나 이외에도 드문 질환들이 소뇌교각에 발생할 수 있다.^{2,6)}

원발성 중추신경계 림프종은 전신 장기의 침범이 없으면서 두개척수에 발생한 림프종으로 전체 악성 림프종의 0.7~0.9%, 뇌종양의 0.3~1.5%로, 아주 드문 것으로 알려져 있으며 타 부위의 악성 림프종이 두개 내 전이를 하였을 경우 이차성 중추신경계 림프종이라 한다.^{1,2,7,8)} 중추신경계 림프종은 주로 기저핵(basal ganglia), 시상(thalamus), 뇌들보(corpus callosum)와 같은 천막상 부위(supratentorial area)에 발생하나 약 25%에서 천막하 부위(infratentorial area) 특히 소뇌에 발생한다.⁵⁾ 그 중 소뇌교각에 발생하는 림프종은 극히 드물다.^{5,8,9)} 원발성 중추신경계 림프종의 경우는 HIV 감염이나 장기 이식 등으로 장기간 면역억제제를 복용한 사람에게 발생하는 것으로 보고되나 최근 특이 병력이 없는 일반인에서도

원발성 중추 신경계 림프종 발생이 증가하는 것으로 보고가 되며^{2,10,11)} 전신적으로 병변이 있는 이차성 중추신경계 림프종에 비해 예후가 좋은 것으로 보고된다.¹²⁾

중추 신경계 악성 림프종은 병변 부위에 따라 다양한 신경학적 증상을 나타내는데 소뇌교각에 발생하는 악성 림프종의 경우 초기증상으로 청력저하가 가장 흔하게 보고되며 불안정한 보행 및 운동실조(ataxia)와 같은 소뇌증상이 그 다음으로 흔하게 보고되나 안면신경마비는 드물게 확인된다.⁵⁾ 일반적으로 소뇌교각에 발생하는 청신경 종양과는 달리 악성 림프종은 드물게 골성 내이도를 미란 시키는 것으로 보고되며 소뇌교각에 병변이 발현되는 양상은 축 내 소뇌교각 림프종(intra-axial), 축 외 소뇌교각 림프종(extra-axial), 연수막 림프종(leptomeningeal lymphoma)으로 설명이 된다.⁵⁾

상기 환자의 경우 첫 진단을 소뇌교각부의 종물에서 시행한 조직검사를 통해 확인한 경우로 양전자 방출 단층 전신스캔에서 나타난 우측 쇄골상 림프절, 우측 종격 림프절, 우측 후복막 림프절의 국소대사활성화 소견이 악성 림프종의 소견인지 전신성 홍반성 루푸스 임파선증(SLE-related lymphadenopathy)인지 조직학적 진단이 이루어지지 않아 상기 병인이 원발성인지 이차성인지 확인되지 않았다. 전신성 홍반성 루푸스 환자에서 다발성 림프절 종대가 흔히 동반이 되어⁴⁾ 조직학적 검사 없이는 정확한 병의 발생을 알기는 어려우나 추후 치료 과정에서 두피 및 폐 실질에 발생한 종물에 대한 조직검사상 림프종으로 확인이 되었으며 원발성 중추신경계 림프종의 진단 시 악성 림프종의 전신침습이 동반되는 경우는 5% 정도로 매우 드문 것으로 알려져 있어¹³⁾ 이차성 림프종의 가능성이 높을 것으로 사료된다.

악성 림프종의 경우 면역기능이 정상인 사람에서 균질하게 조영 증강되는 큰 종물로 발견되는 반면 면역 억제자에서는 두개의 심부에 단일 혹은 다발의 병변이 불규칙하고 불균질한 테두리 증강과 함께 관찰된다.⁸⁾ 고강도, 밀집한 세포성(dense cellularity)과 증가된 핵과 세포질 비율(high nuclear to cytoplasmic ratio)로 인해 두부 자기 공명 T2 영상 상 저강도 신호를 보이며 청신경종양과는 다르게 종양이 빠르게 커지면서 주변 조직을 눌러서 생기는 혈관성부종이 특징적이다.^{5,8,10)} 신경초종은 보통 T1, T2 영상에서 뇌조직과 등균질하며 악성 림프종

과 수막종은 밀집한 세포로 인해 T2 영상에서 저신호 강도를 보이는 것이 일반적이다. 또한 림프종과 수막종은 균일하게 조영 증강되는 소견을 보이는 반면 신경초종의 경우 크기가 커지면 종물내 낭과 조직괴사로 인해 불균일(heterogenous)한 소견을 띄는 경우가 많다.⁸⁾ 하지만 악성 림프종의 영상학적 소견은 수막종이나 신경초종과 비슷할 수 있으며 지극히 드물게 발생하여 술전에 이를 진단하기는 쉽지 않다. 특히 원발성 중추신경계 악성 림프종 같은 경우 비전형적인 종물이 영상의학적 검사상 확인이 되더라도 진단을 위해 조직검사가 필요한데 근치적 절제술 보다는 동결 생검을 통한 병의 진단이 우선이며 항암방사선 치료가 주가 되므로 불필요한 수술이 진행되지 않도록 해야 할 것이다. 이차성 중추신경계 악성 림프종의 경우 전신에 걸쳐 다발성의 병변이 확인되므로 좀더 조직 생검이 용이한 부위에서 확진을 한 후 항암방사선 치료를 하며 중추성 병변의 호전유무를 확인하는 것도 한 방법일 것이다.

류마티스 관절염(rheumatoid arthritis), 쇼그렌 증후군(Sjögren syndrome), 전신성 홍반성 루푸스(systemic lupus erythematosus, SLE), 피부근염(dermatomyositis), 전신경화증(systemic sclerosis, SSc)과 같은 자가면역 염증성 류마티스 질환은 악성 종양과 림프세포증식질환의 발생률을 증가시키는 것으로 알려져 있다.^{3,4,14,15)} 특히 유전적 소인, 만성항원자극, 면역반응의 불균형과 장기간의 면역억제 약제의 사용 등이 관련이 되어 악성종양의 발병이 증가되는 것으로 보고되며 불균형적인 체액 자가면역 반응으로 과잉된 B-세포(B-cell) 반응을 일으켜 마치 B-cell malignancy와 같은 역할을 한다.⁴⁾ 이에 악성 종양 중에서도 대표적으로 비호지킨 림프종(non-Hodgkin's lymphoma)이 호발하며 일반 인구군에 비해 질환률이 3~4배가 높은 것으로 보고가 된다.³⁾ 그러나 루푸스와 악성 림프종은 병의 경과중에 림프절 종대, 발열, 체중감소, 간 및 비장 종대가 비슷하게 나타날 수 있어 악성 림프종의 발견에 어려움이 있다.⁴⁾

저자들의 증례는 수년 동안 전신성 홍반성 루푸스와 전신경화증으로 장기간의 면역 억제제를 사용하던 환자로 소뇌교각의 악성 림프종이 진단되었으며, 돌발성 난청을 첫 증상으로 호소하였다. 소뇌교각의 경우 림프종이 아주 드물고 조직학적 생검이 용이하지 않으며 림프

중에서는 근치적 절제술 보다는 항암방사선 치료가 우선시 되므로 동결생검을 통한 병의 확인이 중요하다.^{5,12)} 이에 돌발성 난청을 주소로 내원한 경우 류마티스 질환의 병력과 장기간의 면역억제제 복용력이 있는 환자군에서 철저한 추적과 정기적인 평가가 매우 중요하며, 비전형적인 모양의 종물 확인시 돌발성 난청의 감별진단으로 림프종을 고려하여 동결생검을 시행하여 종물의 완전 제거시 발생할 수 있는 신경학적 후유증을 예방하도록 해야 하며 불필요한 수술이 진행되지 않도록 해야 할 것이다.

중심 단어 : 돌발성 난청 · 전신홍반루푸스 · 림프종 · 소뇌교각.

REFERENCES

- 1) Jellinger K, Radaskiewicz T, Slowik F. *Primary malignant lymphomas of the central nervous system in man. Acta Neuropathol (Suppl) 1975;6:95-102.*
- 2) Wang YT, Su HH, Hou Y, Chu ST, Lai PH, Tseng HH, et al. *Diffuse large B-cell lymphoma of the cerebellopontine angle in a patient with sudden hearing loss and facial palsy. J Chin Med Assoc 2007;70(7):294-7.*
- 3) Bernatsky S, Kale M, Ramsey-Goldman R, Gordon C, Clarke AE. *Systemic lupus and malignancies. Curr Opin Rheumatol 2012;24(2):177-81.*
- 4) Kiss E, Kovacs L, Szodoray P. *Malignancies in systemic lupus erythematosus. Autoimm Rev 2010;9(4):195-9.*
- 5) Nishimura T, Uchida Y, Fukuoka M, Ono Y, Kurisaka M, Mori K. *Cerebellopontine angle lymphoma: a case report and review of the literature. Surg Neurol 1998;50(5):480-6.*
- 6) Brackmann DE, Bartels LJ. *Rare tumors of the cerebellopontine angle. Otolaryngol Head Neck Surg 1980;88(5):555-9.*
- 7) Henry JM, Heffner RR Jr, Dillard SH, Earle KM, Davis RL. *Primary malignant lymphoma of the central nervous system. Cancer 1974;34(4):1293-302.*
- 8) Danchaivijitr N, Hesselink JR, Aryan HE, Herndier B. *Cerebello-pontine angle (CPA) lymphoma with perineural extension into the middle fossa: case report. Surg Neurol 2004;62(1):80-5.*
- 9) Berciano J, Jimenez C, Figols J, Ferreres JC, Combarros O, Arjona R, et al. *Primary leptomeningeal lymphoma presenting as a cerebellopontine angle lesion. Neuroradiology 1994;36(5):369-71.*
- 10) Erdag N, Borade RM, Alberico RA, Yousuf N, Patel MR. *Primary lymphoma of the central nervous system: typical and atypical CT and MR imaging appearances. AJR 2001;176(5):1319-26.*
- 11) Hochberg FH, Miller DC. *Primary central nervous system lymphoma. J Neurosurg 1988;68(6):835-53.*
- 12) Jaiswai AK, Mahapatra AK, Shama MC. *Primary central nervous lymphoma presenting as bilateral cerebellopontine angle lesions: a rare case report. J Clin Neurosci 2004;11(3):328-31.*
- 13) Richard D, Idhah A, Ducray F, Lahutte M, Hoang-xuab K, Delattre J-Y. *Primary brain tumours in adults. Lancet 2012;379(9830):1984-96.*
- 14) Siau K, Laversuch CJ, Creamer P, O'Rourke KP. *Malignancy in scleroderma patients from south west England: a population-based cohort study. Rheumatol Int 2011;31(5):641-5.*
- 15) Chakravarty E, Genovese MC. *Rheumatic syndromes associated with malignancy. Curr Opin Rheumatol 2003;15(1):35-43.*