

## 완전관해 후 중추신경계에 재발한 골수외 형질세포종

강선미<sup>1</sup>, 김성규<sup>1</sup>, 서지호<sup>1</sup>, 김지윤<sup>1</sup>, 성우정<sup>2</sup>, 배성화<sup>1</sup>, 류현모<sup>1</sup>

대구가톨릭대학교 의과대학 <sup>1</sup>내과학교실, <sup>2</sup>병리학교실

### Relapsed plasmacytoma in central nervous system after complete remission of extramedullary plasmacytoma

Sun Mi Kang<sup>1</sup>, Seong Gyu Kim<sup>1</sup>, Ji Ho Seo<sup>1</sup>, Ji Yoon Kim<sup>1</sup>, Woo Jung Sung<sup>2</sup>,  
Sung Hwa Bae<sup>1</sup>, Hun Mo Ryoo<sup>1</sup>

Departments of <sup>1</sup>Internal Medicine and <sup>2</sup>Pathology, Catholic University of Daegu School of Medicine, Daegu, Korea

Extramedullary plasmacytoma (EMP) is a rare disease that occurs in 3% to 5% of patients with plasma cell disorder. It occurs most commonly in the upper respiratory tract and the oral cavity. Very few EMP cases have been reported in the central nervous system (CNS). We report herein an unusual case of EMP in the nasal cavity that recurred in the CNS without systemic involvement. A 67-year-old man visited our hospital due to a month-long bout with exophthalmos. He was diagnosed with EMP in the nasal cavity, paranasal sinus, and orbital cavity. He received radiotherapy to which he had complete responses. After 2 years, he visited our hospital because of a month-long headache. He was diagnosed with EMP recurrence in the CNS via brain magnetic resonance imaging and cerebrospinal fluid analysis. He was treated with whole brain radiotherapy and intrathecal chemotherapy with methotrexate, but he expired due to pneumonia.

**Keywords:** Plasmacytoma; Recurrence; Central nervous system

## 서론

형질세포질환은 단클론 면역글로불린을 생성하는 형질세포의 악성 증식 질환으로 B 세포 계통의 질환이다. 형질세포질환은 다발성 골수종(multiple myeloma), 뼈의 고립형질세포종(solitary plasmacytoma of the bone), 형질세포 백혈병(plasma cell leukemia), 골수외 형질세포종(extramedullary plasmacytoma) 4가지 종류로 분류된다[1].

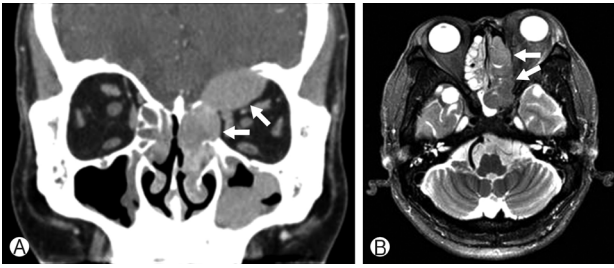
골수외 형질세포종은 전체 형질세포질환의 3-5% 정도를

차지하는 드문 질환으로, 진단 기준이나 자연 경과, 치료 및 예후가 아직 확실히 알려지지 않았다[2,3]. 전체 골수외 형질세포종 중 80%가 상기도, 비강 및 부비동에서 발생하며, 이외에 위장관(특히 위, 소장), 비뇨생식기계, 피부 및 폐 등에서 발생한다. 중추신경계에서 발생하는 골수외 형질세포종은 극히 드문 것으로 알려져 있다[1,4]. 골수외 형질세포종은 방사선 치료 후 60-70%에서 재발 또는 다발성 골수종으로의 전환 없이 완전반응이 유지되는 경과가 양호한 질병으로, 재발하는 경우는 20%, 다발성 골수종으로 진행되는 경우는 15% 정도이다[1].

저자들은 비강의 골수외 형질세포종으로 진단되어 방사선 치료 후 완전관해 상태로 2년 간 유지하다가 골수침범 없이 중추신경계에 재발한 매우 드문 형태의 골수외 형질세포종을 경험하였기에 문헌 고찰과 함께 보고하는 바이다.

Received: July 19, 2013; Revised: September 10, 2013;  
Accepted: September 11, 2013

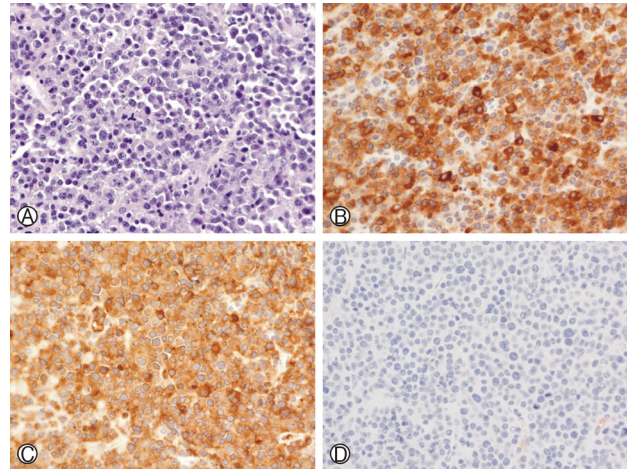
Corresponding Author: Hun Mo Ryoo, Division of Oncology,  
Department of Internal Medicine, Catholic University of  
Daegu, School of Medicine, 33 Duryugongwon-ro 17-gil,  
Nam-gu, Daegu 705-718, Korea  
Tel: +82-53-650-4034, Fax: +82-53-622-6062  
E-mail: rhmrhm@cu.ac.kr



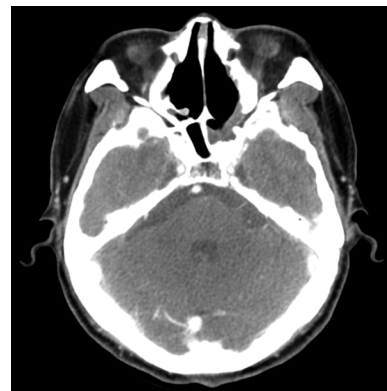
**Fig. 1.** Orbit computed tomography (CT) and magnetic resonance imaging (MRI) at diagnosis. (A) CT shows a 4.9×1.6 cm infiltrative soft-tissue mass in the left upper nasal cavity, ethmoidal, sphenoidal, and frontal sinuses and left orbital roof. (B) MRI shows an enhancing soft-tissue mass in the left upper nasal cavity, ethmoidal, sphenoidal, and frontal sinuses and left orbital roof with intact periorbita.

## 증 례

67세 남자환자가 내원 1개월 전부터 발생한 좌측 안구돌출증을 주소로 내원하였다. 환자는 내원 5년 전 외상으로 인한 뇌출혈 이외 특이병력은 없었다. 내원 당시 신체검사상 좌측 안구돌출증으로 인한 복시, 눈마름이 있었고, 코막힘을 호소하였다. 안과 검사상 시야장애는 없었고, 이비인후과 검사상 좌측 비강 내 종괴가 관찰되었다. 간, 비장은 촉지되지 않았다. 활력징후상 혈압 110/70 mmHg, 맥박 70회/분, 호흡 20회/분, 체온 36.6℃였고, 의식은 명료하였다. 말초혈액 검사상 백혈구 9,000/μL, 혈색소 15.0 g/dL, 혈소판 367,000/μL로 정상소견을 보였다. 생화학 검사상 총단백/알부민 7.3/4.3 (g/dL), aspartate transaminase/alanine transaminase 24/29 (IU/L), 혈액 요소질소/크레아티닌 21.1/0.8 (mg/dL), 젖산탈수소효소 331 IU/L, 칼슘/인 8.9/3.3 (mg/dL)로 정상소견을 보였다. 혈청 면역글로블린은 immunoglobulin G (IgG) 1,185.3 mg/dL (정상: 700-1,700 mg/dL), IgA 276.0 mg/dL (정상: 70-350 mg/dL), IgM 126.3 mg/dL (정상: 50-300 mg/dL)로 정상범위 안에 있었다. β2-미세글로블린은 1,335 mg/L (정상: 1.1-2.4 mg/L)로 증가되어 있었다. 혈청단백 전기영동 검사상 특이적 소견은 없었으나, 소변 면역고정 전기영동검사에서는 lambda lane에 비정상적인 밴드가 관찰되어 monoclonal gammopathy를 의심할 수 있었다. 혈청 kappa와 lambda 유리경쇄(free light chain)가 12.1/754.0 (mg/L)로 lambda 유리경쇄의 상승이 있었다( $\kappa/\lambda=0.01$ ). 안와 전산화단층촬영, 자기공명영상에서 부비동, 비강 및 안와 천정에 종양이 발견되었고(Fig. 1), 흉·복부 전산화단층촬영에서는 이상소견이 없었다. 이비인후과에서 비강 내 종양 조직검사를 시행하였고, lambda 경쇄에 대한 면역조직화학 염색에 양성인 형질세포종을 진단하

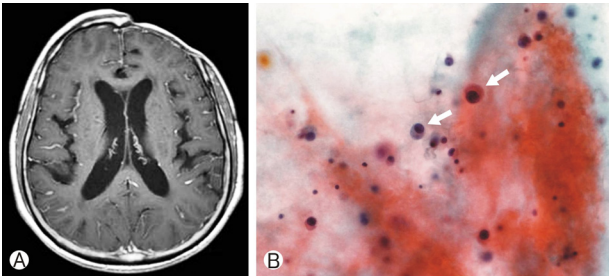


**Fig. 2.** (A) Nasal cavity biopsy reveals diffuse infiltration of atypical plasma cells. Atypical mitoses are present (H&E stain, ×400). The neoplastic plasma cells are positive for CD79a (B) and lambda light chain (C), and negative for kappa light chain (D) (Immunohistochemical stain, ×400).



**Fig. 3.** Orbit computed tomography (CT) after radiotherapy. CT shows tumor regression.

였다(Fig. 2). 골수천자와 생검은 정상이었고, 다발성 골수종을 의심할만한 증상은 없었다. 뇌척수액검사는 시행하지 않았다. 환자는 5주간 병변 부위에 5,040 cGy의 방사선 치료를 받았고, 치료종료 2개월 후 시행한 전산화단층촬영에서 종양은 보이지 않았다(Fig. 3). 치료 후 시행한 혈액검사서 혈청 kappa와 lambda 유리경쇄의 비율이 15.3/45.90 (mg/L)로 정상소견을 보였다( $\kappa/\lambda=0.33$ ). 소변 면역고정 전기영동 검사에서 lambda lane의 비정상적인 밴드는 보이지 않아 완전관해로 판단하였다. 환자는 치료종료 2년까지 외래에서 시행한 검사상 완전관해상태를 유지하였다. 치료종료 2년 후 환자는 두통을 호소하였고, 뇌 자기공명영상 촬영을 시행하여 연수막 암종증을 발견하였다(Fig. 4A). 뇌척수액검사를 시행하였고, 세포병리검사상 lambda 경쇄에 대한 면역조직

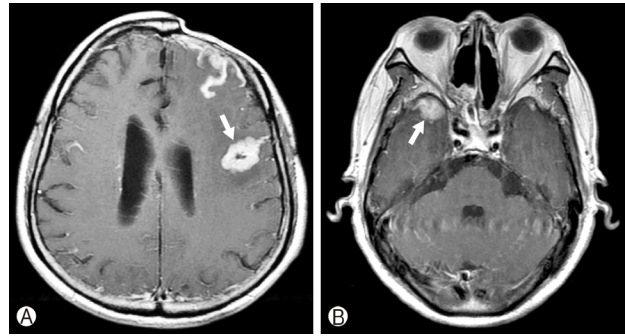


**Fig. 4.** Brain magnetic resonance imaging (MRI) and cerebrospinal fluid (CSF) cytology at relapse. (A) MRI shows diffuse leptomeningeal enhancement in both cerebral and cerebellar hemispheres. (B) CSF cytology shows atypical plasmacytoid cells with hyperchromasia (Papanicolaou stain,  $\times 400$ ).

화학 염색에 양성인 형질세포의 존재가 확인되었다(Fig. 4B). 당시 시행한 골수천자 및 생검은 정상이었고, 경부 전산화단층촬영상 상기도에는 병변이 보이지 않았다. 골수의 형질세포종의 재발로 진단 후 환자는 methotrexate (MTX) (12 mg)를 사용한 척수강 내 항암화학요법, thalidomide (100 mg/day orally) 단독 항암화학요법을 받았다. 6개월 뒤 촬영한 뇌 자기공명영상에서 연수막 암종증의 악화와 새롭게 발견된 뇌 종양 소견을 보여(Fig. 5) 3주간 4,000 cGy의 전뇌 방사선치료, velcade (1.3 mg/m<sup>2</sup>) 단독 항암화학요법을 시행하였다. 2개월 뒤 시행한 뇌 자기공명영상에서 뇌병변은 일부 호전 보였고, 뇌척수액검사에서 백혈구수는 19/ $\mu$ L에서 0/ $\mu$ L로 감소하였으며, 세포병리검사상 plasma cell은 관찰되지 않았다. 하지만 환자는 치료과정에서 뇌병변과 관련된 의식장애, 보행장애 및 연하곤란 등의 합병증이 발생하였고, 흡인성 폐렴이 동반되어 폐렴의 악화로 사망하였다.

## 고 찰

형질세포종은 1891년 Unna에 의해 처음 언급되었고, 1905년 Schridde에 의해 최초로 보고되었다[5]. 이후 지속적으로 다양한 증례들이 보고되고 있지만, 아직까지 진단기준, 치료 및 예후 등이 명확히 확립되어 있지 않다. 골수의 형질세포종은 골수의 조직의 독립적인 악성 형질세포로 이루어진 종양이다. 골수의 형질세포종을 진단하기 위해서는 여러 가지 실험실 검사, 골수천자 및 생검, 영상학적 검사 등을 통해 다발성 골수종, 반응성 형질세포증가증 등을 배제해야 한다 [1,3]. 2003년 International Myeloma Working Group에서 골수의 형질세포종의 진단기준을 제시하였다. 그것은 혈청 또는 소변에서 M 단백이 검출되지 않으면서 단클론성 형질세포로 이루어진 골수의 종양이 존재하고, 골수천자 및 생검,



**Fig. 5.** Brain magnetic resonance imaging shows newly developed masses. (A) Left anterior frontal enhancing mass (2.5 $\times$ 1.7 cm). (B) Right anterior temporal enhancing mass (2.0 $\times$ 1.4 cm).

골격검색은 정상이며, 관련기관이나 조직의 손상이 없는 상태이다. 제시된 진단기준에 혈청 또는 소변에서 M 단백질 검출되지 않아야 한다는 항목이 있으나, 소량의 M 단백질 검출된 증례들이 보고된 바 있다[6]. 골수의 형질세포종은 50-70대에 호발하며 비강, 부비동, 비인두 및 후두를 포함한 상기도에서 80% 정도 발생한다. 상기도 골수의 형질세포종에서는 비출혈, 콧물 및 코막힘이 가장 흔하게 나타나는 증상이다. 상기도 외에 신체 어느 부위에서나 골수의 형질세포종은 발생할 수 있으며, 그 중 위장관, 방광 및 피부 등에서 흔히 발생한다[1,7]. 골수의 형질세포종은 방사선 민감성이 높기 때문에 5-6주에 걸친 40-60 Gy의 방사선 치료에 높은 반응률을 보인다. 주로 수술로 완전히 제거하기 어려운 상기도에 발생하기 때문에 방사선 치료가 우선시된다. 방사선 치료 후 60% 정도는 재발이나 전신 침범 없이 관해 상태가 잘 유지된다. 골수의 형질세포종은 형질세포 질환 중 가장 예후가 좋으며, 중앙생존값이 10년 정도이다[3]. 재발하는 경우는 7% 정도에서 국소 임파선의 재발이 발생하고 13% 정도에서 골수의 형질세포종의 형태로 재발, 15%에서 다발성 골수종으로의 전환이 발생한다. 하지만 이것은 후향적 연구에 따른 결과로 대규모 무작위 전향적 연구를 통한 증명은 이루어지지 않았으며, 재발한 경우 치료나 예후에 관한 연구도 부족한 상태이다[1,8].

다발성 골수종에서 중추신경계의 침범은 300예 이상 보고되어 있으나, 골수의 형질세포종이 중추신경계에 발생하는 경우는 아주 드물어 1999년 Alexiou 등[1]이 보고한 714예 중 1예만이 중추신경계에서 발생한 골수의 형질세포종이었다. Wu 등[9]이 HIV 감염환자에서 발생한 중추신경계의 골수의 형질세포종의 증례를 보고한 바 있으며, 이 외에 Hansen 등[10]과 Au 등[11]이 각각 이식 후 Epstein-Barr virus (EBV) 감염과 관련한 림프구증식성질환이 중추신경계의 골수의 형

질세포종의 형태로 발생한 증례를 보고하였다.

중추신경계에 발생한 골수의 형질세포종의 경우 단독으로 발생하는 경우도 있으나, 비강 또는 부비동에서 발생한 형질세포종이 두개골 내로 침범하여 발생하는 경우도 있다. 본 증례에서도 처음 진단할 당시 비강의 골수의 형질세포종이 전두동 안와까지 침범되어 있었다. 뇌의 자기공명영상에서 중추신경계 침범의 소견이 보이지 않았고, 신경학적 증상이 없어 뇌척수액 검사를 시행하지 않았으나 뇌척수액 검사를 시행하여 중추신경계 침범을 확실히 배제하는 것이 필요했을 것으로 생각되며, 그것이 본 증례가 가지는 한계점으로 생각된다. LEE 등[12]이 보고한 두개내를 침범한 형질세포종 골수종의 증례에서도 환자는 처음 형질세포골수종의 진단 시 두통, 의식저하의 증상이 있었으나, 뇌척수액검사를 통해 중추신경계 침범을 확실히 배제하지 않았다. 중추신경계 침범을 확인하기 위한 검사의 종류, 검사를 시행해야 하는 적응증 등을 명확히 하는 것이 필요하다.

형질세포질환에서 신경학적 증상은 고칼슘혈증, 과다점성증후군 및 요독증 등이 주된 원인이며, 중추신경계 침범이 그 원인인 경우는 아주 드물다[13]. 형질세포질환 중에서도 골수의 형질세포종은 다발성 골수종 등과 달리 관련된 기관이나 조직의 손상이 없는 상태로 고칼슘혈증, 과다점성증후군 등이 나타나는 경우가 드물다. 따라서 골수의 형질세포종에서 신경학적인 증상이 나타나는 경우에는 고칼슘혈증, 과다점성증후군 및 요독증 등을 배제한다면 반드시 중추신경계의 침범을 의심해 보아야 하며, 뇌 자기공명영상 뿐 아니라, 뇌척수액 검사까지 시행해야 할 것으로 생각된다.

중추신경계에 발생한 형질세포종은 거의 보고된 바 없어 증상과 치료법 등이 명확히 확립되어 있지 않고, 그 효과 또한 불분명한 상태이다. Chen 등[14]의 보고에 따르면 중추신경계를 침범한 다발성 골수종의 경우 매우 공격적인 질환으로 중앙 생존값이 4-6개월이었다. 하지만 방사선치료, 척수강내 항암화학요법 및 면역조절인자를 포함한 전신항암화학요법을 시행한 환자들의 경우 중앙 생존값이 17.1개월로 높은 값을 나타내었다. Wu 등[9]이 보고한 중추신경계의 골수의 형질세포종 증례에서 환자는 척수강 내 항암화학요법을 시행하였으나 증상이 호전되지 않아 소생거부(do not resuscitate) 상태로 치료를 중단하였다. Hansen 등[10]이 보고한 이식 후 EBV 감염과 관련한 림프구증식성질환이 중추신경계의 골수의 형질세포종의 형태로 발생한 증례에서 환자는 고용량 스테로이드와 방사선치료를 받았고, 2개월 뒤 시행한 검사에서 완전관해 상태를 보였다. 본 증례에서는 비강의

골수의 형질세포종이 방사선 치료 후 완전관해 상태에서 2년 후 중추신경계의 골수의 형질세포종으로 재발하였고, 방사선 치료, velcade를 포함한 전신항암화학요법, MTX를 사용한 척수강내항암화학요법을 시행하여 영상학적 검사상 호전을 보였으나, 환자는 흡인성 폐렴으로 사망하였다.

다발성 골수종에 비해 아주 드물기는 하지만 골수의 형질세포종도 전신 침범 없이 단독으로, 또는 재발의 형태로 중추신경계에 발생한다. 하지만 보고된 증례가 드물어 골수의 형질세포종의 중추신경계의 침범을 의심할 만한 증상이나 위험요소, 그리고 치료 등이 정립되어 있지 않다. 향후 중추신경계에 발생한 골수의 형질세포종의 임상경과 및 효과적인 치료와 예후인자에 대한 연구가 이루어져야 할 것으로 생각된다.

## REFERENCES

- Alexiou C, Kau RJ, Dietzfelbinger H, Kremer M, Spiess JC, Schratzenstaller B, et al. Extramedullary plasmacytoma: tumor occurrence and therapeutic concepts. *Cancer* 1999;85:2305-14.
- Galièni P, Cavo M, Pulsoni A, Avvisati G, Bigazzi C, Neri S, et al. Clinical outcome of extramedullary plasmacytoma. *Haematologica* 2000;85:47-51.
- Lieboss RH, Ha CS, Cox JD, Weber D, Delasalle K, Alexanian R. Clinical course of solitary extramedullary plasmacytoma. *Radiother Oncol* 1999;52:245-9.
- Bolek TW, Marcus RB Jr, Mendenhall NP. Solitary plasmacytoma of bone and soft tissue. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1996;36:329-33.
- Schridde H. Weitere Untersuchungen über die Kornelungen der Plasmazellen. *Centralbl Allg Pathol Pathol Anat* 1905;16:433-5.
- International Myeloma Working Group. Criteria for the classification of monoclonal gammopathies, multiple myeloma and related disorders: a report of the International Myeloma Working Group. *Br J Haematol* 2003;121:749-57.
- Baumgartner BR, Hartmann TM. Extramedullary plasmacytoma of the colon. *Am J Gastroenterol* 1985;80:1017-9.
- Nolan KD, Mone MC, Nelson EW. Plasma cell neoplasms. review of disease progression and report of a new variant. *Surg Oncol* 2005;14:85-90.
- Wu W, Pasch W, Zhao X, Rezk SA. Extrasosseous plasmacytoma with an aggressive course occurring solely in the CNS. *Neuropathology* 2013;33:320-3.
- Hansen PB, Nielsen SL. Successful treatment of posttransplant EBV-associated lymphoma and plasmacytoma solely localized to the CNS. *Case Rep Hematol* 2012;2012:497614.
- Au WY, Lie AK, Chan EC, Pang A, Ma SK, Choy C, et al. Treatment of postrenal transplantation lymphoproliferative disease manifesting as plasmacytoma with nonmyeloablative

- hematopoietic stem cell transplantation from the same kidney donor. *Am J Hematol* 2003;74:283-6.
12. Lee SH, Chung YY, Lim YJ, Ko SY, Choi YA, Kim YW, et al. A case of intracranial involvement in plasma cell myeloma. *Yeungnam Univ J Med* 2012;29:42-4. Korean.
  13. 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.
  14. Chen CI, Masih-Khan E, Jiang H, Rabea A, Cserti-Gazdewich C, Jimenez-Zepeda VH, et al. Central nervous system involvement with multiple myeloma: long term survival can be achieved with radiation, intrathecal chemotherapy, and immunomodulatory agents. *Br J Haematol* 2013;162:483-8.