

뇌의 원발성 B세포 림프종

— 난해한 임상 및 방사선 소견의 1예 보고 —

인제의대 상계백병원 병리과, 신경외과, 진단방사선과 및 치료방사선과

조 혜 제 · 심 정 원 · 박 상 근
송 준 석 · 허 감 · 서 현 숙

서 론

증 례 보 고

뇌의 원발성 비호지킨 림프종은 모든 두뇌종양의 0.3~1.5%^{1,2)}, 모든 악성 림프종의 2%³⁾를 차지하는 비교적 드문 종양으로 한국에서의 보고는 과거 10년간 대략 19종을 찾아 볼 수 있었다^{4,5)}. 이 종양의 원인은 아직까지 밝혀지고 있지 않으나 일부 면역계의 선천성 혹은 후천성 질환을 가진 환자에게 보고되고 있고 이는 면역감소 상태가 중요원인 요소가 될 수 있음을 시사해 주고 있다⁶⁻⁸⁾. 최근 이 질환의 본질을 알아내기 위해 광범위한 임상적, 방사선적 또 세포학적, 조직학적 및 면역조직학적 연구를 통하여 진단 및 이 종양의 특성에 기여를 많이 하고 있다. 원발성 비림프계 림프종은 위장관, 갑상선, 피부, 안와, 폐, 유방, 고환등 여러부위에서 발병되고 있으나, 뇌림프종은 림프계 림프종에서 속발성으로 침범되는 경우는 빈번하나 원발성 질환은 비교적 희유하여 대조를 이루고 있다⁹⁾. 저자들은 신체 다른 부위의 림프절, 간과 비장의 이상소견없이 22세 남자의 대뇌에서 다발성으로 나타난 원발성 림프종을 경험하였고, 이는 난해한 임상양상과 방사선소견으로 진단이 어려웠던 예로 정위적(stereotaxic) 수술방법으로 생검된 조직의 전자현미경 관찰과 면역세포화학 염색으로 B세포 림프종으로 진단이 확인된 1예를 보고하고자 한다.

1. 임상 소견

환자는 22세된 남자로 내원 약 3개월 전 두통과 현훈으로 모 병원에 입원하여 시행한 뇌 전산화 단층촬영 및 뇌척수액검사 결과 결핵성 뇌막염 소견을 보여 치료를 받았으며 별 임상적 증세 호전없이 퇴원후 약물요법을 받던 중 두통이 심해지고 구역과 의식 장애소견을 보여 본원에 입원하였다.

이학적 및 신경학적 소견상 전신상태는 최약하였고 의식상태는 비교적 명료하였으나 자발적 운동력이 둔마되었고 상하지 운동력의 약화를 보였으며 하지가 더 심하였다. 입원 첫날 뇌전산화 단층촬영을 하였고 이때 뇌척수액 검사소견은 압력이 180 mm₂O, 당이 56 mg/dl, 단백이 75 mg/dl, 적혈구는 보이지 않았으며 백혈구는 11/ml 이었고 모두가 임파구이었다. 입원 3일째 환자는 갑자기 의식혼수 상태로 되고 편측 동공산대소견 및 호흡곤란으로 호흡기 부착하고 약물요법(스테로이드, 항경련제 등)을 시행하였다. 이 당시 뇌전산화 단층촬영에서 제 3뇌실 후방에 조영제 착상을 보이는 종괴가 보였다. 환자의 상태는 점차 호전되어 의식을 회복하였으며, 입원 10일째 시행한 뇌전산화 단층촬영에서는 전에 보이던 종괴는 나타나지 않았다. 그후 환자의 전반적인 신경학적 소견은 호전되었으나 세 차례에 걸친 뇌척수액의 세포학적 소견상 악성 종양세포가 계속적으로 나타나서, 입원 약 3개월에 재시행한 뇌전산화 단층촬영상 전에 보였다가 사라졌던 종괴가 다시 더 커진 상태로 뚜렷이 나타났다. 자기공명 영상촬영에서도 뇌의 다발성 종괴소견이 뚜렷하여 정위적 수술방법으로 종양을 생검하

접수 : 1990년 8월 30일, 게재승인 : 1990년 11월 21일
주소 : 서울 노원구 상계동 210번지, 우편번호 139-201
인제의대 상계백병원 병리과, 조 혜 제

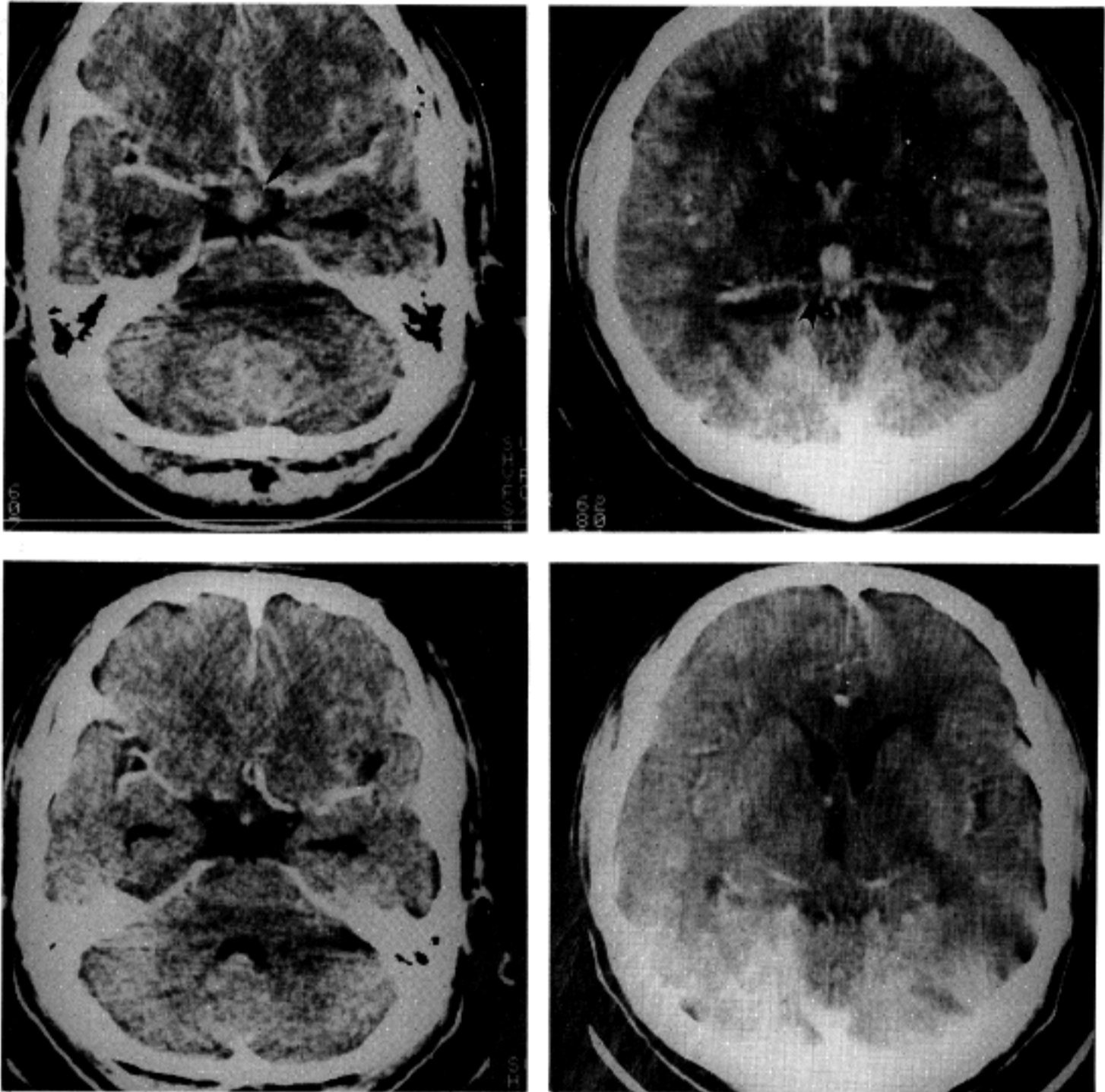


Fig. 1. upper: Note two round enhancing lesions in the suprasella cistern (arrow head) and pineal gland (2 arrow heads). Lower: The two lesions were completely disappeared after 7 days.

였다. 병리조직검사 소견상 림프종으로 판명되어 뇌와 척수에 각각 5500 Gy와 3450 Gy 방사선 치료후 환자상태가 호전되어 입원후 약 5개월만에 퇴원하였다. 방사선 치료 종료 후 약 5개월에 시행한 뇌전산화 단층촬영소견상 종괴는 보이지 않았다.

2. 방사선 소견

입원 첫 날과 2일후에 시행한 전산화 단층촬영검사에서 두개의 유사한 소견을 보이는 약 1.2cm되는 둥글고 조영제 착상을 보이는 종괴가 터키안상방(suprasella)과 송과체 부위에서 관찰되었고(Fig. 1 upper), 7일 후

에 재시행하였을 때에는 병소 모두가 완전히 소실되었다(Fig. 1 lower). 약 3개월 후에 실시한 전산화 단층촬영검사에서 첫 번째 병소 부위와 완전히 다른 뇌량(corpus callosum)과 뇌궁(fornix)에 처음 병소와 유사하게 조영제 착상을 보이는 병소들이 나타났고(Fig. 2 left)이로부터 12일 후에 실시한 자기공명 영상촬영에서 또 다른 작은 병소가 좌측 대뇌각(left cerebral peduncle)에서 관찰되었다(Fig. 2 right).

3. 병리학적 소견

1) 세포학적 검사 : 무균 유리관에 1 cc 정도의 뇌척수



Fig. 2. Left: Enhancing new lesion are seen in corpus callosum and fornix on CT. Right: And third small enhancing lesion is noted in the Lt. cerebral peduncle on T₁ weighted image with contrast (Gd-DTPA).

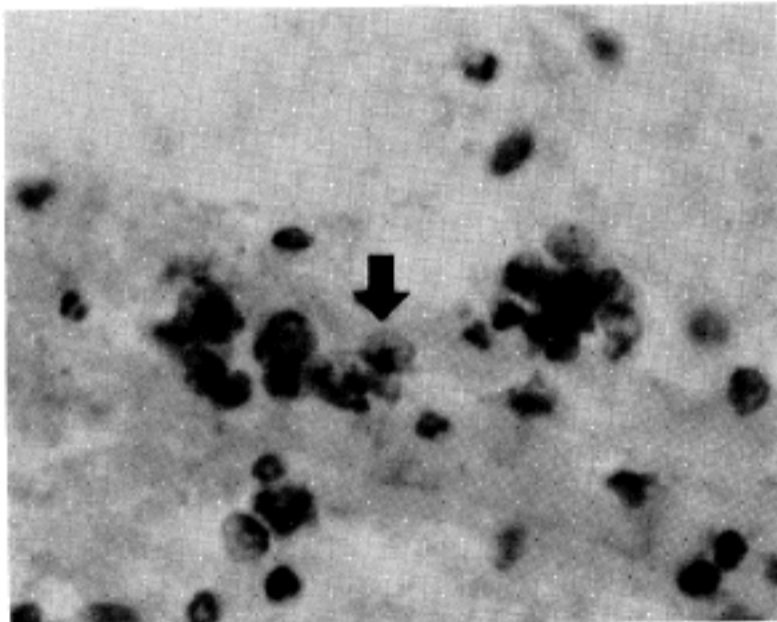


Fig. 3. The cytologic smears of cerebrospinal fluid revealed scattered neoplastic lymphocytes (Immunocytochemical stain).

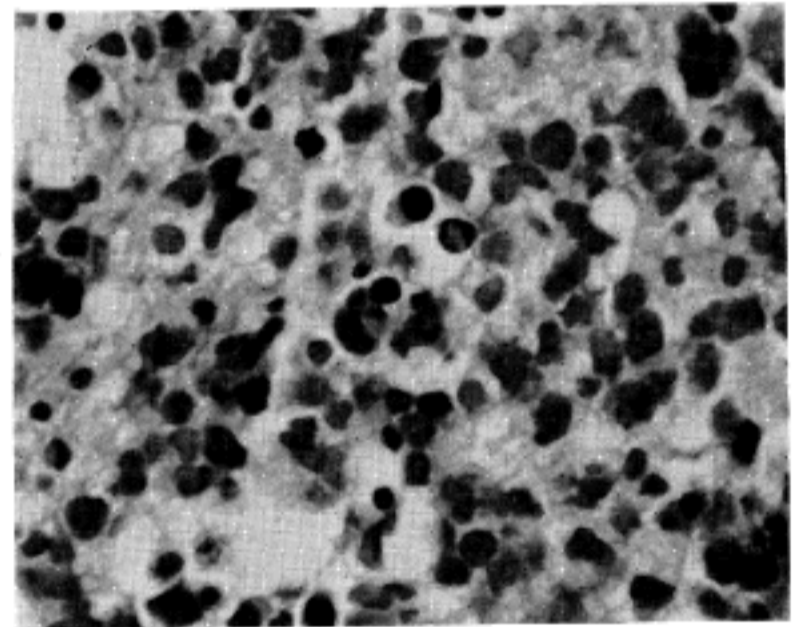


Fig. 4. The biopsied tissue is showing diffusely infiltrating large noncleaved lymphocytes.

액이 3차례에 걸쳐 병리과에 보내졌는데 각 검체는 침강 (1500 rpm, 10분간)시킨 후 침전된 부위의 0.3~5cc를 cytospin(1500 rpm, 10분)에 돌린 후 자동염색기에서 PAP 염색을 하였다.

각 세포도말검사에서 소수의 정상 림프구세포와 더불어 이보다 3~4배 보다 큰 종양 림프구세포들이 산재하여 있었는데 각 종양 세포는 불규칙한 핵막을 가지며 핵분열이 뚜렷하지 않는 고염도의 큰 핵과 불분명한 세포

질을 가지고 있었다(Fig. 3).

2) 조직 및 면역세포화학염색 검사 : 정위적 수술방법으로 생검된 조직은 최대직경이 0.3 cm 크기의 부드러운 연적색의 여러 조직들로 일부는 전자현미경 검사를 위해 glutaldehyde 용액에 고정하였고 나머지는 광학현미경 및 면역세포화학 염색을 위해 10% 중성 포르말린 용액에 고정되었다. 일반적인 조직 제작과정을 거쳐 파라핀 포매된 블록을 4 um 두께로 연속절편을 만들어

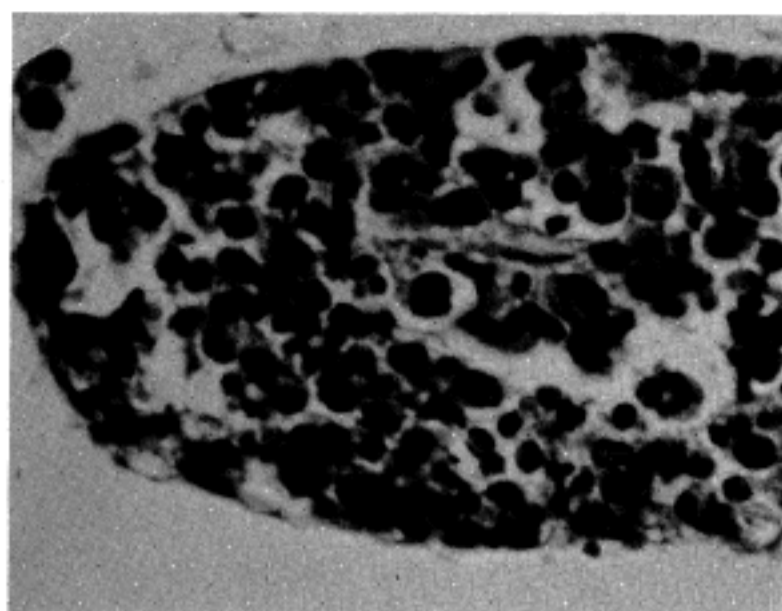


Fig. 5. The characteristic perivascular infiltration of Virchow-Robin space.

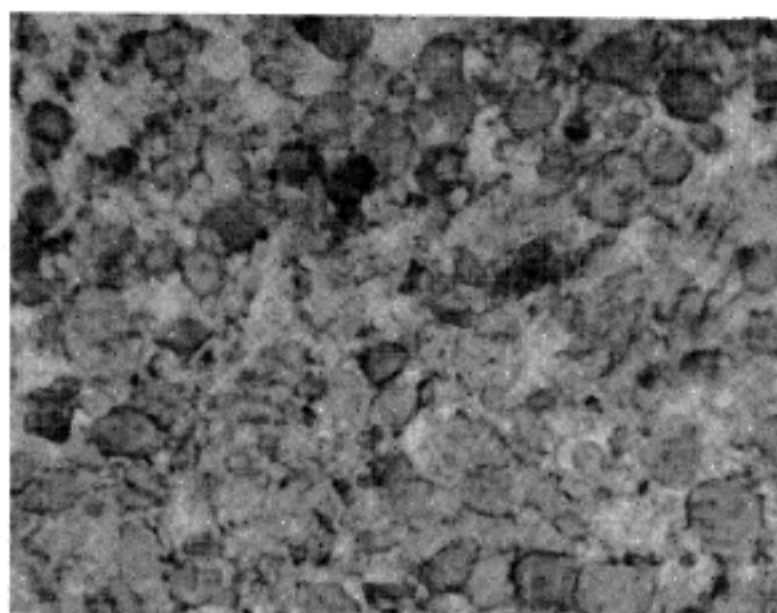


Fig. 6. The negative reaction for Glial Fibrillary Acid Protein (Immunocytochemical stain).

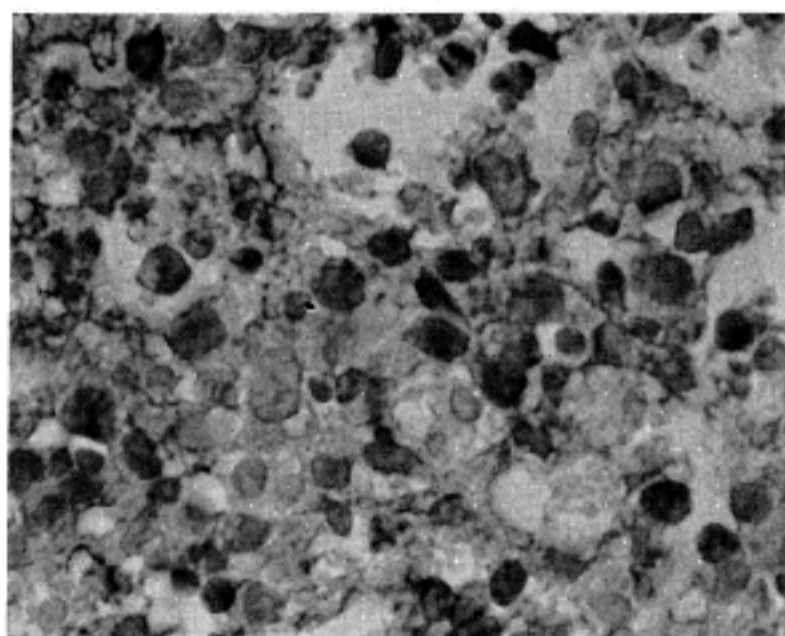


Fig. 7. The diffuse positivity for Leukocyte Common Antigen (Immunocytochemical stain).

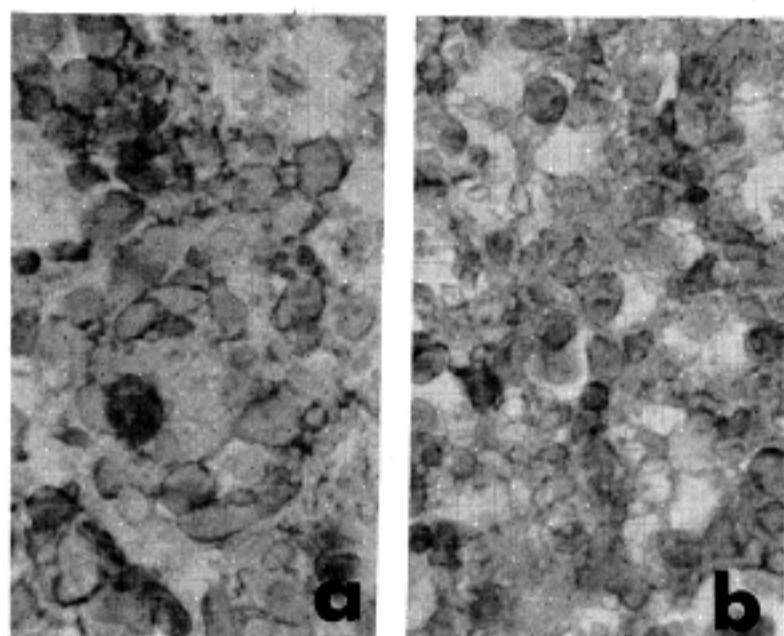


Fig. 8. The positive reaction for MB₂(a) and negative for MT₁(b) (Immunocytochemical stain).

Hematoxylin & Eosin 염색과 면역세포화학 염색을 시행하였다. 후자는 Biotin-Strep Avidin Amplified kit (B-SA kit, Biogenex Lab. Calif. USA)을 이용하여 Glial fibrillary acid protein (GFAP로 약함), Leukocyte common antigen (LCA로 약함) 염색을 하였고, T & B 림프구 감별을 위해 Clonab MT₁과 MB₂ (Biotest Ag. Frankfurt, West Germany)을 사용하였다.

생검된 조직의 H & E 염색소견상 작은 조직등의 뇌 조직에 종양 림프구세포들이 밀집하게 침윤되어 있었고 (Fig. 4) Virchow-Robin space에 특징적인 혈관주위의 분포양상이 관찰되었다(Fig. 5). 각 세포들은 뇌척수

액에서 관찰된 세포들과 유사한 고염도이면서 핵분열이 잘 보이지 않는 large noncleaved 림프구로 주로 구성되어 있었다.

면역세포화학 염색인 GFAP 염색에서는 일부 남아있는 정상 뇌조직에서는 양성 반응을 보였으나 종양세포에서는 전반적으로 음성이었다(Fig. 6) LCA에는 특징적으로 종양세포의 핵막을 따라서 강양성을 보여 주었으며 (Fig. 7) MB₂에 미약한 양성과 MT₁에 음성반응을 나타내었다(Fig. 8). 그러므로 B 림프구의 비호지킨 림프종임을 알 수 있었다.

3) 전자현미경 소견 : 조직을 1 mm³ 정도로 세절하여 2.5% glutaldehyde/0.1M phosphate buffer, pH7.4

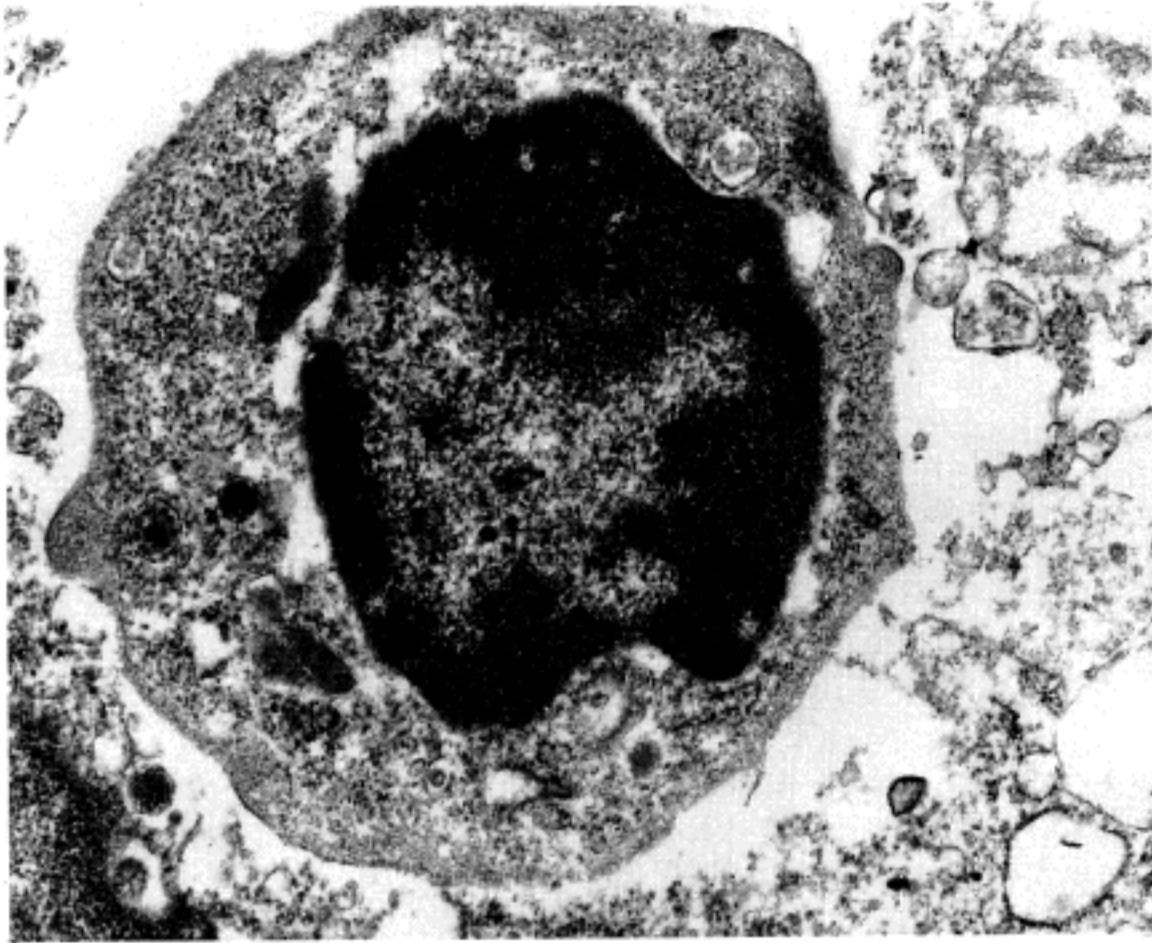


Fig. 9. Electron microscopic finding of the neoplastic lymphoid cells. (uranyl acetate & lead citrate stain, $\times 26,000$)

용액에 2시간 이상 고정시킨 후 1% osmium tetroxide 용액에 2시간 후고정하였다. 통상적인 방법에 따라서 epon 블록을 만든 후 초박절편기로 약 50~60 nm 두께로 절편을 만들어 uranyl acetate와 lead citrate로 이중염색하여 투과형 전자현미경(Akashi LEM-200)으로 관찰하였다.

종양세포들은 각각 세포들이 분리되어 특정한 배열양상없이 산재하여 있었고 각 세포들은 고염도의 핵과 약간의 세포질을 가지고 있었는데 세포질내에는 소수의 미토콘드리아와 리보솜만이 존재하였고 세포접합구는 관찰되지 않아 종양 림프구세포로 사료되었다(Fig. 9).

고 찰

뇌의 림프종에 대한 첫 논문은 1929년에 Bailey에 의해 발표되었고¹⁰⁾ 그후 perithelial sarcoma, reticulum cell sarcoma, microglioma 등의 다양한 명칭으로 불리워져 왔고⁹⁾ 이 종양의 가설적인 근원은 세망세포(reticular cell) 혹은 소신경교세포(microglia)라고 인식되었으며^{11,12)} 소신경교세포는 metallophilia의 특성으로 세망세포와 구분되어지는 탐식구세포에 속하는 신경계 조직세포로 추정되었으나 최근 견해는 소신경교 세포가

속하는 신경계 조직 세포로 추정되었으나 최근 견해는 소신경교세포가 탐식구세포로 진행되지 않으며 임상적, 형태학 및 면역세포화학 검사로 이 종양은 신체의 림프계와 비림프계의 비호지킨 림프종과 다르지 않음이 입증되고 있다¹³⁻¹⁵⁾. 또한 예후와 치료가 조직학적 아형과 관련되므로 이 종양은 최근의 림프종 분류에 준하여 분류되고 있다¹⁶⁾. 뇌의 원발성 림프종에 관하여 이미 여러 저자들에게 의한 보고들이 있는데¹⁷⁻²⁰⁾ 환자의 발병 성별은 모두 남자에서 호발하였고, 한국의 보고에서도 이와 마찬가지로이다¹⁵⁾. 연령은 40~60대에서 빈번하였는데 반하여 본 예에서는 비교적 젊은 나이에 발병되었고, 세포면역계의 유전적 혹은 후천적 결손에 있는 장기이식 환자나 후천적면역 결핍증의 면역감소 환자에서 일부 더욱 호발하는 경향이 있는 것으로 알려지고 있으나⁶⁻⁸⁾, 본 환자는 면역결손 상태가 없으면서 발병되었다.

종양의 호발부위는 원발성인 경우에는 기저핵, 뇌량(corpus callosum), 시상, 뇌실질, 뇌연막, 뇌경막과 상의조직(ependymal 조직)을 주로 침범하는 것으로 알려져 있고, 다발성 병변은 비교적 높은 율에서(20~54%) 발병되고 있다^{4,13,17,21,22)}

대부분의 환자의 임상양상이 아주 다양하고 복잡하며 또한 방사선 소견상, 이 종양만이 나타내는 특이 양상이

없으므로 수술전이나 수술중에 진단하기 어려운 것이 제일 큰 문제점이다. 그러나 일부환자에서는 뇌염증후군으로 나타날 수 있고 국소적인 신경성결손 혹은 두뇌압증상이 질환의 후기에 나타날수도 있다고 한다⁹⁾.

본 예에서도 비특이적인 임상 및 방사선소견을 보이며 종괴가 발견되었다가 사라지고 또 다시 출현하는 임상양상을 보인 점은, 이를 일전에 "Ghost tumor"라고 발표했던 예와¹⁹⁾ 아주 유사한 임상양상을 보이고 있고 종양의 임시소실은 스테로이드의 치료로 인한 일시적인 호전형태로 해석되어지고 이를 밀박침하는 설명은 1982년 Singh²³⁾과 1985년 Woodman의²⁰⁾ 경험을 통해 스테로이드 치료가 때때로 임상증상과 방사선소견의 호전을 보여주며 일부에서는 종양의 완전소실도 일어날 수 있으나 스테로이드 약물을 중단하면 재발된다고 한다. 또한 이 종양은 본 증례에서와 같이 임상적으로 그 진단접근이 어렵지만 방사선 치료에 좋은 효과를 보여주므로 정확한 진단이 중요하다. 그러므로 이 병의 진단을 위하여서는 뇌척수액의 세포도말검사와 조직검사가 필수적이어야 하고 확진을 위하여서는 Monoclonal Ig을 이용한 면역세포화학 염색이 강조되고 있다.

대부분의 원발성 뇌림프종은 Henry등의 발표만¹⁷⁾ 제외하고는 대개가 large cell 림프구 아형에 속하고 있으나 미만성인 small and large cell 림프구아형도 드물지 않으며, 타부위에서와 같이 B세포 림프종이 우세하고²⁴⁾ T세포 림프종이 적은 것은 동일하나^{9,25)} 원발성 뇌 T세포 림프종도 보고된 바는 있다²⁶⁾.

본 예에서는 뇌척수액의 세포도말 검사와 생검된 조직에서 균질적으로 어떠한 기질화 형태없이 고염도의 둥근 종양세포가 미만성으로 침윤되고 있고 국소적으로 작은 혈관주위의 Virchow-Robin space에 종양세포의 군집양상이 관찰되어 이는 퇴행성 신경교종(anaplastic glioma)과 전이성 미분화상피암(undifferentiated carcinoma)과 감별을 요하였는데 면역세포화학 염색을 통하여 GFAP에 음성이고 LCA에 양성인면서 MB₂에 약양성 MT₁에 음성이던 점이 B 세포에서 기원한 비호지킨 림프종을 진단하는데 도움을 주었고, 또한 전자현미경 관찰을 통하여 다른 종양을 감별진단하고 종양 림프구 세포로 구성되어 있음을 확진할 수 있었다.

결 론

22세 남자 환자가 2개월전부터 시작된 두통, 현훈, 보행장애 등의 증상으로 본원에 입원한 후 전산화 단층촬영과 자기공명 영상촬영에서 터키안상부(suprasella), 송과체, 제 3뇌실, 뇌량, 좌측 대뇌각등에 다발성 병변을 보이면서 임상경과가 악화와 호전으로 거듭하였다. 진단을 위해 시행된 뇌척수액의 세포도말검사와 정위적 수술방법으로 생검된 뇌량조직에서 미만성으로 침윤된 large noncleaved 종양 림프구 세포들이 관찰되었고 면역 세포화학 염색을 통해 GFAP에 음성, LCA에 강양성, MB₂에 약양성, MT₁에 음성을 보여 B large noncleaved 림프구로 구성된 비호지킨 림프종으로 진단되었고 신체 타부의 림프절이나 간, 비장 및 말초혈액에 이상소견이 발견되지 않아 원발성 병변으로 사료되었다. 전자현미경 관찰에서도 종양세포는 비교적 크고 둥근 핵과 소수의 미토콘드리아와 리보솜을 가진 세포질로 구성되어면서 세포 접합구가 없는 종양 림프구 세포를 확인할 수 있었다. 환자는 방사선치료 후 종괴의 완전 소실과 임상증상의 호전으로 퇴원하였다.

참 고 문 헌

- 1) Jellinger K, Radaszkiewicz TH, Slowik F: *primary malignant lymphoma of the central nervous system in man. Acta Neuropathol [Berl] 6 (suppl):98:1975*
- 2) Zimmerman HM: *Malignant lymphomas of the nervous system. Acta Neuropathol (Berl) 6 (Suppl): 69, 1975*
- 3) Berry MP, Simpson WJ: *Radiation therapy in the management of primary malignant lymphoma. Int J Rad Oncol Biol Phys 7:55, 1981*
- 4) 박중호, 서정호, 김동익, 정태섭: 중추신경계 악성임파종의 CT 관찰. *대한방사선의학회지 24:678-686, 1986*
- 5) 정희원, 왕규창, 김하영, 이선호, 한대회, 지제근, 심보성, 최길수: 원발성 악성뇌임파종. *대한신경외과학회지 16:607-619, 1987*
- 6) Cleary ML, Warnke R, Sklar J: *Monoclonality of lymphoproliferative lesions in cardiac transplant recipients: clonal analysis based on immunoglobulin-gene rearrangements. N Engl J Med 310:477-482, 1984*

- 7) Ioachim HL, Cooper MC, Hellman GC: *Lymphomas in men at high risk for acquired immune deficiency syndrome (AIDS)*. *Cancer* 56:2831-2842, 1985
- 8) Sullivan JL, Byron KS, BREWSTER FE, Bauer SM, Ochs MD: *X-linked lymphoproliferative syndrome: natural history of the immunodeficiency*. *J Clin Invest* 71:1765-1788, 1983
- 9) Bonnin JM, Garcia JH: *Primary malignant non-Hodgkin's lymphoma of the central nervous system. Primary malignant non-Hodgkin's lymphoma of the central nervous system*. *Path Ann* 1987, p353-375
- 10) Bailey P: *Intracranial sarcomatous tumors of leptomeningeal origin*. *Arch Surg* 18:1359, 1929
- 11) Dolman CL: *Microglia*, In Davis RL, Robertson DM(eds): *Textbook of Neuropathology*. Baltimore, Williams and Wilkins, 1985, pp117-137
- 12) Reichert CM, O'Leary TJ, Levens DC, et al: *Autopsy pathology in the acquired immune deficiency syndrome*. *Am J Pathol* 112:357, 1983
- 13) Helle TL, Britt RM, Colby RV: *Primary lymphoma of the central nervous system: clinico-pathological study of experience at Stanford*. *J Neurosurg* 60:90-103, 1984
- 14) Grant JW, Gallagher PJ, Jones DB: *Primary cerebral lymphoma: a histologic and immunohistochemical study of 6 cases*. *Arch Pathol Lab Med* 110:897-901, 1986
- 15) Oehmichen M, Wietholter H, Greaves MF: *Immunological analysis of human microglia: lack of monocytic and lymphoid membrane differentiation antigens*. *J Neuropathol Exp Neurol* 38:99, 1979
- 16) Bogdahn V, Bogdahn S, Mertens HG, et al: *Primary non-Hodgkin's lymphoma of the CNS*. *Acta Neurol Scand* 73:602-614, 1986
- 17) Henry JM, Heffner RR, Dillard SH, et al: *Primary malignant lymphomas of the central nervous system*. *Cancer* 34:1293-1302, 1974
- 18) Mackintosh FR, Colby TV, Podolsky NJ, et al: *Central nervous system involvement in Non-Hodgkin's lymphoma: an analysis of 105 cases*. *Cancer* 49:586-595, 1982
- 19) Vaquero J, Martinez, Rossi E, et al: *Primary cerebral lymphoma: the "ghost tumor" case report*. *J Neurosurg* 60:174-176, 1984
- 20) Woodman R, Shin K, Pineo G: *Primary non-Hodgkin's lymphoma of the Brain. A review*. *Medicine* 64:425-430, 1985
- 21) Burstein SD, Kernohan JW, Uhlein A: *Neoplasms of the reticuloendothelial system of the brain*. *Cancer* 16:289, 1963
- 22) Schaumburg HH, Plank CR, Adams RD: *The reticulum cell sarcoma-microglioma group of brain tumors*. *Brain* 95:199, 1972
- 23) Singh A, Strobos RJ, Singh BM, et al: *Steroid-induced remissions of CNS lymphoma*. *Neurology (NY)* 32:1267, 1982
- 24) Jellinger K: *Primary lymphomas of the CNS*. *Arch Neurol* 39:458, 1982
- 25) Allegranza A, Mariani C, Giardini R, et al: *Primary malignant lymphomas of the central nervous system: a histological and immunological study of 12 cases*. *Histopathology* 8:781-791, 1984
- 26) Grant JW, Deimling A: *Primary T-cell lymphoma of the central nervous system*. *Arch Pathol Lab Med* 114:24-27, 1990

— Abstract —

Primary Cerebral B Cell Lymphoma

— A "ghost tumor" case report —

Hyejae Cho, M.D., Jungwon Shim, M.D.
Sangkeun Park*, M.D., Joonsuk Song*, M.D.
Gham Hur**, M.D. and Hyunsook Seo***, M.D.

Department of Pathology, Neurosurgery*,
Radiology** and Radiotherapy***

Primary non-Hodgkin's lymphoma of the brain is a rare malignancy and there are known to occur almost exclusively in brain parenchyme. Recent immunological advances and immunohistochemical techniques have provided new insights into the pathogenesis and diagnosis of the malignant lymphoma even in the small biopsied tissue and the majority of these CNS tumors is thought to be derived from B lymphocytes.

A 22-year old man was admitted due to headack, dizziness and walking difficulty for 2 months. On the initial CT scan, there were two enhancing lesion in the suprasellar area and pineal gland which were completely disappeared with steroid therapy and three new lesions appeared on the follow-up CT and MRI studies in corpus callosum, third ventricle and left cerebral peduncle. The serial cytologic smears of cerebrospinal fluid and a stereotaxic biopsy tissue from the corpus callosum mass showed diffusely homogenous infiltration of neoplastic large noncleaved lymphocytes with

focal perivascular arrangement.

On the immunocytochemical stains, the reaction was negative for GFAP, positive for LCA and MB₂, and negative for MT₁.

After radiation therapy, the masses completely

disappeared on the follow-up CT scan and the patient was discharged free of all the clinical symptoms.

Key Words: Brain, non-Hodgkin's lymphoma, B-cell, Multiple lesion, Immunocytochemical stains