

# 전신성 홍반성 루푸스에서 F-18 FDG PET상 기저핵 포도당대사 증가 소견을 보이는 무도병 1예

울산대학교 의과대학 서울아산병원 내과<sup>1</sup>, 핵의학과<sup>2</sup>, 신경과<sup>3</sup>

서욱장<sup>1</sup>, 정선미<sup>1</sup>, 고수진<sup>1</sup>, 이창근<sup>1</sup>, 김재승<sup>2</sup>, 임주혁<sup>3</sup>, 유빈<sup>1</sup>, 문희범<sup>1</sup>

## Chorea in Systemic Lupus Erythematosus: Evidence for Bilateral Putaminal Hypermetabolism on F-18 FDG PET

Wook Jang Seo, M.D.<sup>1</sup>, Son Mi Chung, M.D.<sup>1</sup>, Su-Jin Koh, M.D.<sup>1</sup>, Chang-Keun Lee, M.D.<sup>1</sup>, Jae Seung Kim, M.D.<sup>2</sup>, Joo-Hyuk Im, M.D.<sup>3</sup>, Bin Yoo, M.D.<sup>1</sup>, and Hee-Bom Moon, M.D.<sup>1</sup>

Department of Internal Medicine<sup>1</sup>, Nuclear Medicine<sup>2</sup> and Neurology<sup>3</sup> University of Ulsan College of Medicine, Asan Medical Center, Seoul, Korea

### Abstract

**Purpose:** We describe a 54-year-old woman with systemic lupus erythematosus (SLE) who suddenly presented with chorea and had positive antiphospholipid antibodies. F-18 FDG PET showed abnormally increased glucose metabolism in bilateral putamen and primary motor cortex. Tc-99m ECD SPECT also showed abnormally increased regional cerebral blood flow in bilateral putamen. She was treated with corticosteroid and aspirin after which the symptoms improved. Four months later, follow up F-18 FDG PET showed improvement with resolution of hypermetabolism in bilateral putamen. This case suggests that striatal hypermetabolism is associated with chorea in SLE.

**Key Words:** Systemic lupus erythematosus, Chorea, F-18 FDG, PET

### 서 론

전신성 홍반성 루푸스에서 신경계 침범은 비교적 흔한 합병증으로 알려져 있으나 무도병으로 발현하는 경우는 매우 드물게 보고되고 있다.<sup>1,2)</sup> 이러한 무도병의 발생에는 항인지질항체와 깊은 관련이 있는

것으로 알려져 있다.<sup>3,4)</sup> F-18 fluorodeoxyglucose positron emission tomography (F-18 FDG PET) 검사상 뇌 포도당대사의 감소를 보이는 다른 무도병과는 달리 전신성 홍반성 루푸스와 동반된 무도병에서는 증상이 나타나는 반대편 기저핵의 포도당대사 증가를 나타낸다는 보고가 있어 F-18 FDG PET의 중요성이 대두되고 있다.<sup>5,6)</sup>

국내에서는 전신성 홍반성 루푸스와 관련된 무도병 5예가 보고된 바 있으나,<sup>7-11)</sup> F-18 FDG PET을 시행한 보고는 없었다. 저자들은 전신의 불수의적 운동을 주소로 내원한 54세 여자 환자에서 F-18 FDG PET 검사상 기저핵 포도당대사 증가를 보이는 무도병으로 발현한 전신성 홍반성 루푸스 1예를

Received August 7, 2003; Accepted September 3, 2003  
Corresponding author: Bin Yoo, Division of Allergy and Rheumatology, Department of Internal Medicine, University of Ulsan College of Medicine, Asan Medical Center, 388-1 Pungnap-dong, Songpa-gu, Seoul, 138-736, Korea.  
Tel: 02-3010-3282  
Fax: 02-3010-6969  
E-mail: byoo@amc.seoul.kr

경험하였기에 이를 문헌고찰과 함께 보고하는 바이다.

### 증 례

평소 잦은 구강궤양, 레이노현상 및 광과민성 소견을 보이던 54세 여자 환자가 내원 1개월 전부터 갑자기 시작된 우측상지의 불수의적 운동을 주소로 외부 병원에 입원하여 치료하였으나 점차 구음장애와 보행장애를 동반한 전신의 불수의적 운동으로 진행하여 정밀진단을 위해 본원으로 전원되었다. 환자의 과거력과 가족력상 특이 소견은 없었다. 내원 당시 혈압 130/60 mmHg, 맥박수 80회/분, 호흡수 18회/분, 체온 36.5℃였다. 의식은 명료하였으며 안면, 두경부 및 흉복부 진찰상 특이 소견은 없었다. 신경학적 검사상 뇌신경을 비롯하여 사지의 감각 및 심부건반사는 정상이었다. 전신의 불수의적 운동은 좌우 대칭성이었고 보행은 불안정하였으며 구음장애를 동반하였다. 말초혈액검사상 혈색소 112 g/L (11.2 g/dL), 백혈구  $5.2 \times 10^9/L$  ( $5,200/mm^3$ ), 혈소판  $56 \times 10^9/L$  ( $56,000/mm^3$ ), 적혈구침강속도 56 mm/h

(정상범위 0-20 mm/h), C-반응단백 0.75 mg/dL (정상범위 0-6 mg/dL), prothrombin time (PT) 89% (INR (international normalized ratio) 1.08), activated partial thromboplastin time (APTT) 42.4초였다. 생화학 검사상 혈액요소질소(BUN) 11 mg/dL, 혈청크레아티닌(creatinine) 0.6 mg/dL, 공복시 혈당 85 mg/dL, 칼슘 8.4 mg/dL, 총단백 6.6 g/dL, 알부민 3.3 g/dL, AST (aspartate aminotransferase) 19 IU/L, ALT (alanine aminotransferase) 10 IU/L, 알칼리성 포스파타제(alkaline phosphatase) 83 IU/L, 총빌리루빈 1.0 mg/dL로 모두 정상 범위 내에 있었다. 혈중 전해질과 소변검사는 정상이었다. 면역학적 검사상 항핵항체 양성(1: 1280, speckled type), 항ds-DNA항체 음성, VDRL 음성, 항sm항체 음성, 항RNP항체 양성, 항Ro항체 양성, 항La항체 음성, ANCA (antineutrophil cytoplasmic antibody) 음성이었고 혈청보체활성도는 정상이었다. 항인지질항체검사서 루푸스 항응고인자(lupus anticoagulant) 양성, 항카디오리핀(auticardiolipin)항체 IgG 양성(49.9 GPL/ml, 정상범위 <18 GPL/ml)이었고, 항카디오리핀항체 IgM과 항Beta2 GP1항체는 음성이었다. 뇌척수액

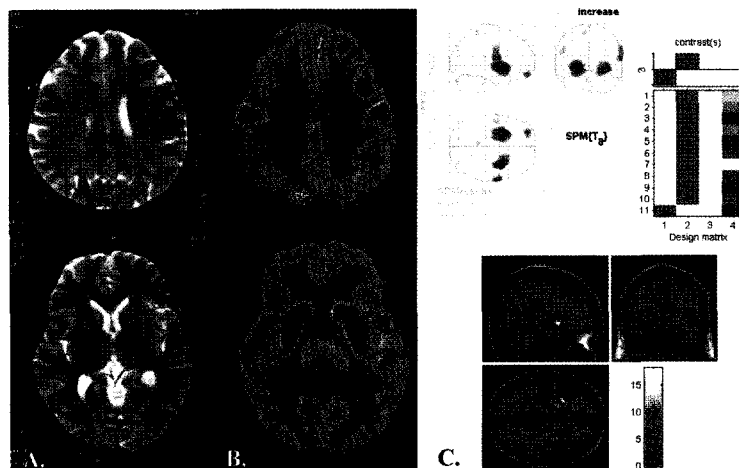


Fig. 1. (A) T2-weighted MR image at admission shows no abnormal finding. (B) F-18 FDG PET image and (C) SPM result image at admission reveal hypermetabolism of bilateral basal ganglia and primary motor cortex. Note focal hypometabolism of right superior parietal cortex (arrow). SPM result was obtained by comparing 10 age matched normal controls (uncorrected  $p < 0.01$ , voxel extent  $> 50$ ).

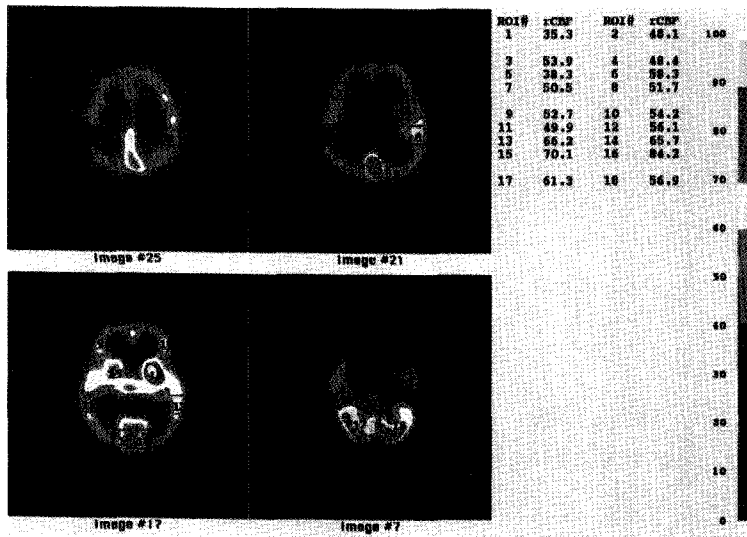


Fig. 2. Five days after the initial PET scan, Tc-99m ECD SPECT was performed and it shows abnormal increase of regional cerebral blood flow in bilateral basal ganglia, especially the left side. But right superior parietal cortex shows focal hypoperfusion. Note no abnormally increased perfusion of bilateral primary motor cortex.

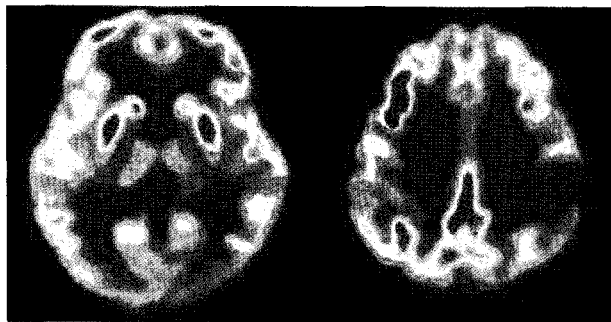


Fig. 3. Four months after the initial PET scan, follow-up F-18 FDG PET was performed and it shows normalization of regional glucose metabolism of bilateral basal ganglia and primary motor cortex. Note that regional glucose metabolism of right superior parietal cortex is irreversibly decreased.

검사에서는 외관상 무색 투명하였으며, 세포 및 화학 검사상 적혈구 0/HPF, 백혈구 2/HPF, 당 65 mg/dL, 단백 24.3 mg/dL이었다. 그림염색 및 배양 검사에서 세균은 검출되지 않았다. 결핵균과 진균염색은 음성이었고 배양검사에서 자라는 균은 없었다. 뇌파 검사는 정상소견이었고, 뇌전산화단층촬영 (brain CT) 및 뇌자기공명영상(brain MRI) 촬영상

정상소견이었다(Fig. 1A). F-18 FDG PET 검사를 시행하였고 F-18 FDG PET 영상은 370 MBq의 F-18 FDG를 정맥내 주사하고 40분 후에 Siemens ECAT HR+ scanner (Siemens, Knoxville, TN)를 이용하여 3차원 영상획득방법(3D mode)으로 촬영하였다. 투과영상(5분)과 방출영상(15분)을 얻은 후 OSEM (ordered subset expectation maximization)을 이용하

여 감쇄보정 영상을 재구성하였다. F-18 FDG PET 상 특히 양측 조가비핵(putamen)을 포함한 기저핵과 양측 대뇌 운동피질(primary motor cortex)에서 포도당대사 증가 소견이 관찰되었고 우측 두정엽에서 국소적인 포도당대사 감소 소견이 관찰되었다(Fig. 1B). SPM 99 (Statistical parametric mapping 99, Wellcome Department of Neurology, University College of London, UK)을 이용하여 10명의 정상 성인(평균연령:  $55.2 \pm 2.4$ 세)의 F-18 FDG PET 영상과 독립이표본 t-검정(non-paired T-test) 분석( $p < 0.01$ , voxel extent  $> 50$ )을 하였고, SPM 결과에서도 양측 기저핵에서 유의한 대사 증가 소견이 관찰되었다.

무도병으로 발현된 전신성 홍반성 루푸스로 진단하고 메틸프레드니솔론(methylprednisolone) 강압요법(1 g/일 $\times$ 3일)을 시행한 후 프레드니솔론(prednisolone, 1 mg/kg/일)을 경구 투여하였으며 아스피린을 추가하였다. F-18 FDG PET 시행후 5일째 Tc-99m ECD (ethyl cysteinate dimmer) single photon emission computed tomography (SPECT)를 시행하였다. Tc-99m ECD 740 MBq를 일시에 정맥내 주사하고 2분 동안 대뇌와 대동맥궁을 포함한 전면상의 동적 영상을 얻은 후 10분 뒤 이중헤드 SPECT 카메라(ECAMplus, Siemens, Germany)로 SPECT 영상(45 angle, 30초/angle)을 촬영하였다. SPECT 영상은 Butterworth 여과기를 사용하여 여과 후 역투사방법으로 재구성하고 Chang's method를 이용하여 감쇄보정을 하였다. 얻어진 동적영상에서 대동맥궁과 대뇌반구에 관심영역을 설정한 후 Patlak plot 분석으로 뇌관류지수(brain perfusion index)와 대뇌반구의 뇌혈류(hemispheric cerebral flow)를 측정하였고 라센의 선형보정법(Lassen's linearization correction)으로 감쇄보정 SPECT 영상을 변환하여 정량적 뇌혈류(quantitative cerebral blood flow) 영상을 얻었다.<sup>12)</sup> Tc-99m ECD SPECT 검사에서도 양측 기저핵에서 국소적인 절대뇌혈류 증가 소견이 보였고, 특히 좌측에서 현저한 증가 소견이 관찰되었다. 한편 우측 두정엽에서 국소적인 혈류감소 소견이 관찰되었으나 양측 대뇌 운동피질의 혈류증가 소견은 보이지 않았다(Fig. 2). 치료시

작 2일 후부터 무도병은 점차 호전되었고 입원 20병일에 퇴원하였다. 이후 프레드니솔론을 감량하면서 외래에서 추적 관찰중 4개월째 시행한 F-18 FDG PET 검사상 양측 조가비핵 및 양측 대뇌 운동피질에서 포도당대사 증가는 이전에 비해서 호전되었으나 우측 두정엽의 국소 포도당대사 감소는 더욱 심해졌다(Fig. 3). 1년 후 프레드니솔론을 중단한 후에도 무도병은 재발하지 않았으며 현재 외래에서 추적 관찰중이다.

## 고 찰

전신성 홍반성 루푸스 환자의 25-75%에서 신경정신학적인 증상이 나타나지만 이중 운동장애는 4%미만이고 대개 다른 신경정신학적인 증상과 동반한다.<sup>1,2)</sup> 전신성 홍반성 루푸스 환자에서 관찰되는 무도병은 대부분 발병이 급격하며 본 증례에서처럼 질환의 초기 주요 증상으로 나타나거나 질환의 이환중에도 발생할 수 있다. 무도병은 흔히 양측으로 발병하지만 편측에서 발병하고 이후 반대측에서 재발하는 경우도 있다.

전신성 홍반성 루푸스 환자에서 무도병의 발생 기전은 확실히 밝혀지지 않았지만 항인지질항체와의 강한 연관성이 보고되고 있으며 다음의 세가지 기전이 제시되고 있다.<sup>13,14)</sup> 1) 항체들로 인하여 뇌혈관에 염증성 혈관병증(vasculopathy)이 발생함에 따라 대뇌 기저핵에 일시적 또는 영구적인 허혈성 손상을 일으킨다. 2) 항체와 뇌세포와의 결합, 염증반응을 동반한 면역복합체 형성 및 각종 사이토카인(cytokines)들의 작용으로 신경학적인 기능장애가 발생한다. 3) 감염, 독성물질과 대사장애로 인하여 면역역 및 비면역적 반응이 유발된다. 현재까지의 연구 결과로는 이러한 기전들이 복합적으로 작용한다고 가정되고 있다. 하지만 전신성 홍반성 루푸스 환자에서 무도병 발생시 본 증례에서처럼 뇌자기공명영상에서 대부분 정상소견을 보이며, 무도병은 없지만 신경계침범이 있는 경우에 뇌자기공명영상에서 오히려 비정상소견을 보이는 경우도 있다. 이러한 소견은 무도병의 원인이 혈관폐쇄증(vascular occlusive disease)으로 인한 허혈성 손상보다는 면

역기전이 더욱 관여함을 시사한다.<sup>15,16)</sup>

Guttman 등<sup>6)</sup>은 F-18 FDG PET에서 기저핵의 포도당대사 감소를 보이는 헌팅턴씨 무도병과 기타 다른 양성 유전성 무도병과는 달리 전신성 홍반성 루푸스 환자의 무도병에서는 포도당대사 감소를 보이지 않았다고 보고하였다. Furie 등<sup>17)</sup>은 무도병이 오른쪽 및 왼쪽에서 교대로 나타나는 원발성항인지질항체증후군(primary antiphospholipid syndrome) 환자에서 시행한 일련의 F-18 FDG PET 검사에서 무도병이 나타나는 반대편의 기저핵의 포도당대사 증가 소견이 관찰되었음을 보고하였다. 또한 그들은 기존의 보고<sup>18,19)</sup>와 자신들의 결과를 종합하여, 인지질이 풍부한 기저핵에 항인지질항체가 결합함으로써 선조체(corpus striatum)의 기능장애, 특히 대사항진적인 기능장애(hypermetabolic dysfunction)가 발생하게 되고, 조가비핵의 억제신호가 담창구(globus pallidus)에 잘 전달되지 않음에 따라 시상하부핵(subthalamic nucleus)의 과억제 및 동반되는 담창구 시상(pallidothalamic)의 억제신호 감소가 유발되어 결과적으로 시상피질의 흥분 전달이 과도하게 일어나게 되면서 그 결과 운동 항진이 발생하게 된다고 주장하였다. 본 증례에서도 F-18 FDG PET에서 양측의 조가비핵을 포함한 기저핵과 대뇌운동피질의 포도당대사 증가 소견이 관찰되어 상기의 주장과 일치하는 소견을 보였다.

본 증례에서 시행한 F-18 FDG PET은 육안적 분석상 양측 기저핵의 포도당대사 증가가 주요 소견이었는데 절대포도당대사량을 측정하지 않았기 때문에 이러한 소견이 실질적인 기저핵 자체의 포도당대사 증가인지 혹은 주변 구조의 대사 감소로 인한 상대적인 증가 소견인지를 정확히 구별하기 어려울 수 있다. 따라서 저자들은 이를 감별하기 위해 10명의 정상 F-18 FDG PET 영상을 이용하여 SPM 분석을 시행하였고 Tc-99m ECD SPECT로 절대국소뇌혈류를 측정하였다. SPM 분석상 F-18 FDG PET은 육안적 분석과 동일한 소견을 보였고, Tc-99m ECD SPECT 검사에서도 양측 기저핵(특히 좌측)에서 국소뇌혈류가 증가되어 있어, F-18 FDG PET 영상에서의 양측 기저핵 포도당대사 증가가 실질적인 기저핵 자체의 증가 소견임을 알 수 있었다.

또한 퇴원 4개월 후 시행한 추적 F-18 FDG PET 검사에서 양측 기저핵의 포도당대사 증가 소견이 이전에 비하여 호전되는 양상을 보여 전신성 홍반성 루푸스 환자에서 발생한 무도병과 기저핵의 포도당대사 증가와 관련이 있다는 기존의 보고<sup>6,17)</sup>와 일치함을 알 수 있었다.

한편 본 증례에서 시행한 Tc-99m ECD SPECT 검사상 좌측 기저핵에서 혈류증가 소견이 더 현저하게 보이는 것은, F-18 FDG PET 검사를 시행한 지 5일 후 환자의 무도병 증세가 호전되고 있는 상태에서 Tc-99m ECD SPECT 검사를 시행하였기 때문에 나타나는 양측 기저핵의 호전정도의 차이로 생각되며 우측 두정엽의 국소포도당대사와 뇌혈류가 비가역적으로 감소된 것은 루푸스의 신경계침범에 의한 허혈성 변화로 생각된다.

## 참고문헌

- 1) Bannahum DA, Messner RP. Recent observation on central nervous system lupus erythematosus. *Semin Arthr Rheum* 1975;4: 253-66.
- 2) Giger R, Edmonds J, Lewkonja R, Bresnihan B, Hughes GRV. Systemic lupus erythematosus. A prospective analysis. *Ann Rheum Dis* 1978;37: 121-8.
- 3) Asherson RA, Derksen RHW, Harris EN, Bouman BN, Gharavi AE, Kater L, et al. Chorea in systemic lupus erythematosus and "lupus-like" disease: Association with antiphospholipid antibodies. *Semin Arthritis Rheum* 1987;16: 253-9.
- 4) Khamashta MA, Gil A, Anciones B, Lavilla P, Valencia ME, Pinato V, et al. Chorea in systemic lupus erythematosus: Association with antiphospholipid antibodies. *Ann Rheum Dis* 1988;46: 681-3.
- 5) Grafton ST, Mazziotto JC, Pahl JJ. Serial changes of cerebral glucose metabolism and caudate size in persons at risk for Huntington's disease. *Arch Neurol* 1992;49: 1161-7.
- 6) Guttman M, Lang AE, Garnett ES. Regional cerebral glucose metabolism in SLE chorea: Further evidence that striatal hypometabolism is not correlate of chorea. *Mov Disord* 1987;2: 201-10.

- 7) Jeon KY, Lee CH, Choi YS, Rhee HS. Chorea movement with transient paraplegia in systemic lupus erythematosus. *Korean J Intern Med* 1990;39: 563-8.
  - 8) Cho YS, Choi BS, Yoh KA, Yang HI, Park SH, Lee SH, *et al.* A case of chorea with antiphospholipid antibodies in patients with systemic lupus erythematosus. *J Korean Rheum Assoc* 1995;2: 207-11.
  - 9) Park JW, Park TH, Kim DH, Kwon OS. A patient with chorea associated with hyperthyroidism and primary antiphospholipid antibody syndrome. *J Korean Neurol Assoc* 1998;16: 233-6.
  - 10) Jung SJ, Kim SH, Kim HT. A case of systemic lupus erythematosus with chorea as an initial manifestation. *J Korean Neurol Assoc* 2000;18: 365-7.
  - 11) Shim KS, Back JE, Kim SH, Park KJ, Lee YJ. Recurrent chorea in two patients with systemic lupus erythematosus and secondary antiphospholipid syndrome. *J Korean Rheum Assoc* 2003;10: 181-8.
  - 12) Takeuchi R, Matsuda H, Yonekura Y, Sakahara H, Konishi J. Noninvasive quantitative measurements of regional cerebral blood flow using technetium-99m-L,L-ECD SPECT activated with acetazolamide: Quantification analysis by equal volume-split 99mTc-ECD consecutive SPECT method. *J Cereb Blood Flow Meta* 1997;17: 1020-32.
  - 13) Bruyn GW, Padberg G. Chorea and systemic lupus erythematosus. *Eur Neurol* 1984;23: 278-90.
  - 14) Moore PM, Lsak RP. Systemic lupus erythematosus: Immunogenesis of neurologic dysfunction. *Springer Semin Immunopathol* 1995;76: 203-12.
  - 15) Janavas JL, Aminoff MJ. Dystonia and chorea in acquired systemic disorders. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1998;65: 436-45.
  - 16) Cervera R, Asherson RA, Font J, Tilky M, Pallares L, Chamorro A, *et al.* Chorea in the antiphospholipid syndrome: Clinical, radiologic, and immunologic characteristics of 50 patients from our own clinics and the recent literature. *Medicine* 1997;76: 203-12.
  - 17) Furie R, Ishkawa T, Dhawan V, Eidelberg D. Alternating hemichorea in primary antiphospholipid syndrome: Evidence for contralateral striatal hypermetabolism. *Neurology* 1994;44: 2197-9.
  - 18) Asherson RA, Khamahtha MA, Ordi-Ros J. The "primary" antiphospholipid syndrome: Major clinical and serological feature. *Medicine* 1989;68: 366-74.
  - 19) Husby G, Van de Rijn I, Zabriskie JB. Antibodies reacting with cytoplasm of subthalamic and caudate nuclei neurons in chorea and acute rheumatic fever. *J Exp Med* 1976;144: 1094-110.
-