

신증후군 환자에서 스테로이드 충격요법과 경구용 면역억제제 치료 중 발생한 가역성 후백질뇌병증 1례

연세대학교 의과대학 소아과학교실, 진단방사선과학교실* 및 신장질환연구소

서주희 · 신정욱 · 김지홍 · 윤춘식*

= Abstract =

A Case of Reversible Posterior Leukoencephalopathy Syndrome during Methylprednisolone Pulse and Cyclophosphamide Therapy in a Child with Nephrotic Syndrome

Joo Hee Seo, M.D., Jung Wook Shin, M.D.
Ji Hong Kim, M.D. and Choon Sik Yoon, M.D.*

Departments of Pediatrics, Diagnostic Radiology and The Institute of Kidney Disease, Yonsei University, College of Medicine, Seoul, Korea*

The syndrome of reversible posterior leukoencephalopathy syndrome(RPLS) is characterized clinically by acute neurologic signs such as headache, vomiting, confusion, seizures, and visual abnormalities. Radiologically, abnormalities consistent with reversible white matter edema in the occipital and parietal lobes are characteristic. RPLS has often been associated with various systemic disorders, such as hypertensive encephalopathy, eclampsia, and the use of intravenous or intrathecal immunosuppressive drugs. We report a case of RPLS that occurred after intravenous steroid pulse therapy and treatment with oral cyclophosphamide in a child with nephrotic syndrome, and we emphasize the importance of early recognition of RPLS in the treatment of nephrotic syndrome and appropriate management to prevent permanent neurologic disability. (*J Korean Soc Pediatr Nephrol* 2005;9:245-250)

Key Words : Reversible posterior leukoencephalopathy syndrome, Nephrotic syndrome, Steroid pulse therapy, Cyclophosphamide

서 론

가역성 후백질뇌병증(Reversible Posterior Leukoencephalopathy Syndrome, RPLS)은 두통, 구토, 경련, 혼수, 시각장애 등 주로 뇌후두부와 연관된 급성 뇌증 증상과 함께 영상검사상 뇌

후두부의 특징적인 뇌변성을 나타내는 가역성 증후군이며[1], 고혈압, 자간증, 스테로이드, 항암 치료를 위한 고용량의 면역억제제, 수혈 등 다양한 원인에 의해 유발되는 것으로 알려져 있다 [2-4]. 이 질환은 주로 혈액 종양환자에서 주사용 면역억제제 치료 후 발생한 예가 여러 차례 보고 된 바 있으나[5-9], 신장 질환의 치료 중 발병은 매우 드물게 보고되고 있으며[10, 11], 국내에서는 신증후군의 스테로이드 충격요법 치료 후 발생한 1례가 보고되었을 뿐이다[11]. 저자들

접수 : 2005년 9월 15일, 승인 : 2005년 9월 26일
책임저자 : 김지홍, 서울시 강남구 도곡1동 146-92
연세의대 영동세브란스병원 소아과
Tel : (02)2019-3350 Fax : (02)3461-9473
E-mail : kkkjhd@yumc.yonsei.ac.kr

서주희 외 3인 : 가역성 후백질뇌병증 1례

은 경구용 스테로이드제에 저항성을 보인 신증후군 환자에서 정맥 주사용 스테로이드 충격요법과 경구용 면역억제제 치료를 시행하던 중 급성으로 발생한 가역성 후백질뇌병증 1례를 경험하였기에 보고하는 바이다.

증 례

환 아 : 이○○, 여아, 12세

주 소 : 내원 7일 전부터의 심한 전신부종

출생력, 과거력 및 가족력 : 특이 사항 없었음.

현병력 : 환아는 내원 10개월 전 육안적 혈뇨로 외부병원에 입원하여 급성사구체신염으로 치료받았고, 5개월 전부터 간헐적인 육안적 혈뇨와 단백뇨가 지속되었으나 특별한 증상이 없어 자의로 더 이상의 진단과 치료를 받지 않고 지내던 중 내원 7일 전부터 육안적 혈뇨와 전신부종이 악화되어 본원에 입원하였다.

이학적 소견 및 검사 소견 : 내원 당시 혈압 130/80 mmHg, 맥박 80회/분이었고, 체중증가와 심한 전신부종을 보였으며, 혈액검사상 혈색소 11.6 g/dL, 헤마토크리트 33% 생화학검사상 요소질소/크레아티닌 16.5/1.5 mg/dL, 총단백/알부

민 3.8/1.7 g/dL 소변검사상 24시간 소변검사 요단백 11.0 gm/day, 크레아티닌 청소율 23.2 mL/min/1.73m²으로 신증후군과 급성 신부전의 소견을 보였다.

신증후군의 진단 및 치료 : 조직검사상 메산지움과 혈관 내피세포의 심한 증식을 동반한 심한 메산지움 증식성 사구체신염으로 진단되었고, 경구 스테로이드를 최대용량으로 복용하였으나 반응이 나타나지 않고 단백뇨, 부종 및 신기능의 악화가 진행되어 스테로이드 충격요법을 시행하면서 경구 cyclophosphamide를 병행 투여하였다.

급성 뇌증의 발병 및 경과 : 6회의 스테로이드 충격요법 후 cyclophosphamide를 경구 투여하였으며, 경구 투여 2일째 갑자기 시각장애, 두통, 의식혼탁을 보였고 신경학적 검사에서도 급성 뇌증의 양상을 나타내었다. 뇌 자기공명영상에서 양측 후두엽 피질하 백색질의 신호강도 증가를 동반한 뇌변성 부위가 발견되어(Fig. 1) 혈전증에 의한 뇌경색이 아닌 가역성 후백질뇌병증의 특징적인 소견을 보였고, 뇌증의 발병 당시 고혈압, 요독증 등 다른 발병 요인이 뚜렷하지 않아 스테로이드 충격요법 혹은 경구 cyclophosphamide에 의한 약물성 원인이 의심되었다.

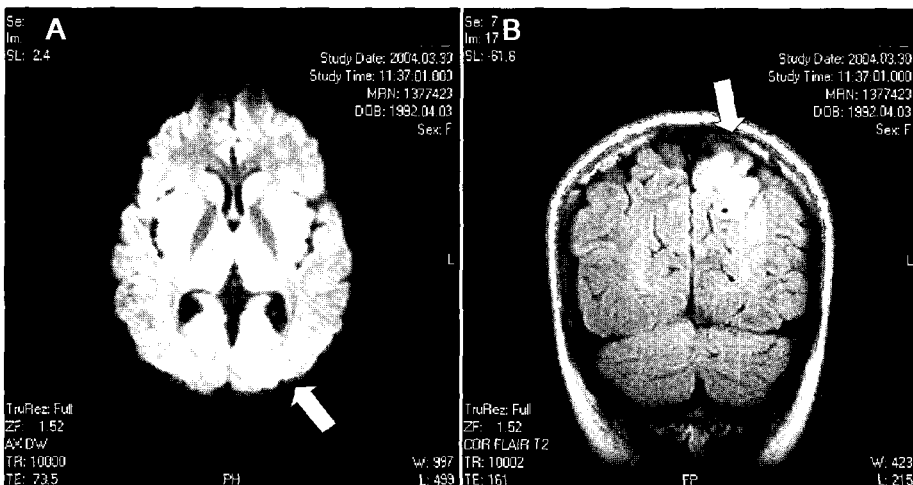


Fig. 1. Initial T2-weighted MRI scans. Areas of hyper-intense signals(arrow) were seen on T2-weighted fluid-attenuated inversion-recovery images involving occipital lobes bilaterally.

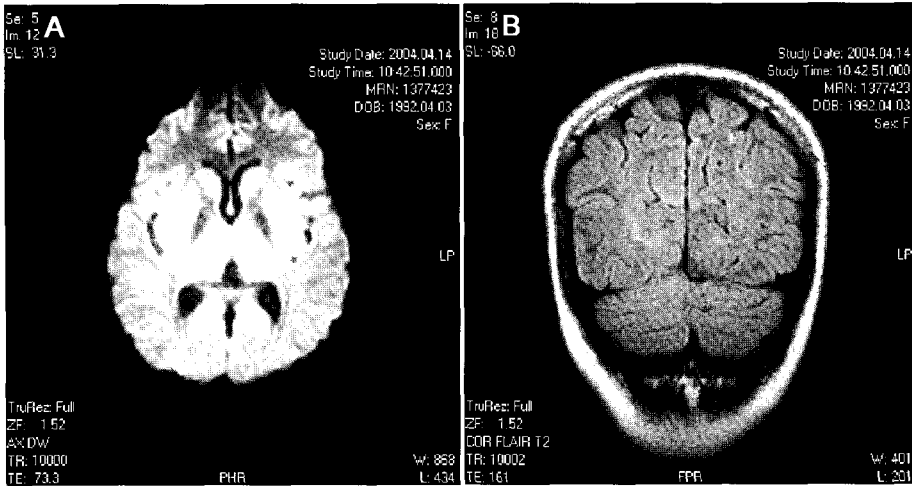


Fig. 2. Follow-up brain MRI which was checked 2 weeks after stopping steroid and cyclophosphamide showed a nearly complete resolution of the signal intensity abnormalities indicative of reversible posterior leukoencephalopathy syndrome.

치료 및 경과 : 주사용 스테로이드와 cyclophosphamide 투여를 중단하고 혈압 및 뇌압 조절 후 의식 상태가 정상화되었으며, 신경학적 후유 장애 없이 2주 후 시행한 추적 뇌 자기공명영상에서도 양측 후두엽의 신호증가 소견이 현저하게 호전되었다(Fig. 2). 이후 경구 cyclophosphamide와 경구 스테로이드를 다시 투여하였으나 뇌기능장애의 재발은 없었고, 단백뇨 감소 및 신기능의 호전을 보였으며, 현재 요단백(1+)은 남아있으나 신기능은 정상으로 유지되며 부종과 저알부민혈증이 소실된 부분적 관해 상태로 외래 추적관찰 중이다.

고 찰

가역성 후백질뇌병증[Reversible Posterior Leukoencephalopathy Syndrome(RPLS)]은 reversible posterior cerebral edema syndrome 혹은 posterior reversible encephalopathy syndrome(PRES)으로 명명되기도 하는데 두통, 구토, 의식변화, 경련, 그리고 시력장애 등의 임상 증상과 함께 뇌 자기공명영상에서 특징적인 후두부의 가역성 백질 변화 소견을 나타내는 질환이

다. 임상경과는 양호하여 적절한 대증치료를 하였을 경우 환자의 대부분은 임상증상과 뇌 영상 검사에서 나타난 변화 소견이 수일에서 수주 이내에 완전한 회복을 보이는 것으로 보고되고 있다[1, 2].

가역성 후백질뇌병증은 전형적으로 고혈압성 뇌증, 전자간증, 말기 신부전증, 그리고 항암치료 목적으로 면역억제제를 사용한 환자들에서 관찰되며[2], 이외에도 드물지만 미세혈관병증, 겸상적혈구빈혈증, 정맥 주사용 면역글로불린의 사용, 수혈, 또는 스테로이드 등이 다양한 원인으로 보고된 바 있다[2-4, 10, 12].

소아 혈액 종양학 분야에서는 항암 치료 중 합병증으로 나타날 수 있는 이 증후군에 대하여 최근 많은 증례들이 보고되어 왔다. 특히 기존의 문헌들은 adriamycin, cyclophosphamide, vincristine, corticosteroids, ifosfamide, etoposide, cytarabine 등을 사용한 복합 항암 요법과 척수강내 methotrexate, cytarabine의 투여를 병합하였을 때 발생할 수 있는 것으로 보고하였다[5-8]. 그러나 Tam 등[9]은 혈액암 환자에서 항암제의 정맥 투여만으로 가역성 후백질뇌병증이 발생한 증례를 보고하였으며, Shin 등[6]은 척수강내 항

암제 투여가 포함된 초기 항암제 병합요법을 사용한 환자들에서 합병증으로 가역성 후백질뇌병증이 발생하였으며, 신경학적 증후가 소실된 후 다시 척수강내 항암제 투여를 시행하였을 때 재발 없이 항암치료를 유지할 수 있었다고 보고하면서 척수강내로 항암제를 투여하는 방법 자체가 이 증후군의 발병을 촉진한다는 근거는 없다고 주장하였고, 항암제 사용 자체로 가역성 후백질뇌병증이 유발되고 투여 경로와는 무관할 가능성을 시사하였다.

신증후군의 치료 중 합병증으로 발생한 가역성 후백질뇌병증에 대한 증례들은 악성 고혈압, 주사용 면역억제제, cyclosporine 등에 의해 발생된 경우가 대부분이었으나[10-12], 경구용 cyclophosphamide 사용 후 발병한 보고는 이제까지 없었다. Kim 등[10]은 신증후군이 동반된 다운 증후군 환자에서 정맥 주사용 스테로이드 충격요법 시행 후 발생한 가역성 후백질뇌병증을 보고하여 드물지만 스테로이드가 가역성 후백질뇌병증의 직접적인 원인이 될 수 있음을 시사하였다. 본 증례에서도 경구용 스테로이드에 저항성인 신증후군의 치료제로 일반적으로 많이 사용되고 있는 정맥 주사용 스테로이드(스테로이드 충격요법)와 경구용 cyclophosphamide가 가역성 후백질뇌병증의 원인 약물로 의심되었는데, 이는 대개 면역억제제 정맥주사 혹은 cyclosporine 등에 의해 유발된 혈액종양 혹은 신장질환 환자들의 기존 보고들[5-8, 10]과는 달리 매우 보기 드문 원인에 의해 발생한 경우였다.

가역성 후백질뇌병증의 증례 보고들에서[2, 3, 5-8, 10, 11] 자주 나타나는 특징은 고혈압의 동반이다. 약물투여, 요독증 등의 다른 동반 원인 없이 악성 고혈압(수축기 혈압 >200 mmHg) 자체만으로 가역성 후백질뇌병증이 발생한 보고[13]도 있으나, 다른 동반 원인이 존재하는 증례들에서도 수축기 혈압 130-200 mmHg, 이완기 혈압 >90 mmHg 정도의 중등도 고혈압 소견을 보이고 있었다[5, 7, 14]. 이러한 현상에 대하여 뇌

혈관의 자동조절능 부전을 가역성 후백질뇌병증의 병태생리로 설명하는 가설이 있다[14-16]. 정상 상태에서는 교감신경의 영향을 받는 뇌혈관은 체내 혈압의 변화에 따라 대뇌 혈류량을 조절하게 되지만, 가역성 후백질뇌병증의 상태에서는 알 수 없는 이유로 자동조절능 부전상태가 되어 중등도의 혈압 상승에도 대뇌 혈류량을 고도로 증가시키게 되며, 이로 인해 뇌-혈관 장벽의 파괴와 뇌부종이 초래된다는 가설이다. 특징적으로 뇌후두부를 침범하는 이유 역시 교감신경분포가 가장 감소되어 있는 부위가 이 부위라는 점으로 설명하고 있다[14]. 본 증례에서도 급성 뇌증의 발생 당시 수축기 혈압 130 mmHg 수준으로 심한 고혈압은 동반되지 않은 상태였으므로, 고혈압만을 뇌증의 원인으로 생각하기에는 부족하나, 혈압상승이 투여된 약물과 함께 악화 요인으로 작용했을 가능성을 생각할 수 있다.

가역성 후백질뇌병증의 진단은 특징적인 임상 증상과 함께 뇌 자기공명 영상을 이용한 진단이 중요하다. 특히 T2 강조 영상이나 fluid-attenuated inversion recovery (FLAIR) 영상에서 뇌후두부 백질 부위에 신호 증가되는 특징적인 소견이 나타나며[2, 17], 이는 가역성 후백질뇌병증이 혈관성 부종에 의해 발생한다는 상기 가설을 뒷받침하는 소견이다[14-16]. 대부분의 증례들에서는 원인이 되는 선행요인을 제거하고, 고혈압을 조절하면 수일에서 수주 이내에 임상증상이 가역적으로 호전되고, 뇌 자기공명영상 소견에서도 가역적으로 정상화되는 것을 관찰할 수 있었다. 그러나 일부에서는 동반된 뇌출혈이나 뇌경색으로 인해 영구적인 신경학적 손상을 남긴 증례도 보고되고 있다[18]. 본 레에서도 초기의 급성 뇌증 증상과 뇌 자기공명영상에서 특징적인 후두부의 신호 증가 소견이 나타났으며, 투여 약물 중단과 대증적 치료만으로 3일 후 임상증상이 호전되었으며, 14일 후 시행한 뇌 자기공명영상에서 양측 후두엽의 신호증가 소견이 현저히 호전된 것을 관찰할 수 있었다.

저자들은 주사용 스테로이드제 충격 요법과 경구 cyclophosphamide 치료를 받던 스테로이드 저항성 신증후군 환자에서 급성 뇌증을 동반한 가역성 후백질뇌병증 1례를 경험하였으며, 본 증례와 같이 정맥 주사용 스테로이드 혹은 경구용 면역억제제 치료를 받고 있는 신증후군 환자에서 치료중 갑작스런 의식 혼탁, 지남력 장애, 두통, 경련, 시력장애 등의 급성 신경학적 징후가 나타나면 혈전에 의한 뇌경색 뿐만 아니라 가역성 후백질뇌병증의 가능성도 의심해야 하며, 뇌 자기 공명영상을 이용한 정확한 감별진단과 약물중단 등의 원인에 따른 적합한 대증 치료로 영구적인 신경학적 손상을 예방하는 것이 필요할 것으로 사료된다.

한 글 요 약

저자들은 정맥 주사용 스테로이드 충격요법과 경구 cyclophosphamide 치료를 받던 신증후군 환자에서 가역성 후백질뇌병증 1례를 경험하였기에 문헌 고찰과 함께 보고하는 바이다.

참 고 문 헌

- 1) Hinchey J, Chaves C, Appignani B, Breen J, Pao L, Wang A, et al. A reversible posterior leukoencephalopathy syndrome. *N Engl J Med* 1996;334:494-500.
- 2) Lamy C, Oppenheim C, Meder JF, Mas JL. Neuroimaging in posterior reversible encephalopathy syndrome. *J Neuroimaging* 2004;14:89-96.
- 3) Heo K, Park SA, Lee JY, Lee BI, Lee SK. Post-transfusion posterior leukoencephalopathy with cytotoxic and vasogenic edema precipitated by vasospasm. *Cerebrovasc Dis* 2003;15:230-3.
- 4) Doss-Esper CE, Singhal AB, Smith MS, Henderson GV. Reversible posterior leukoencephalopathy, cerebral vasoconstriction, and strokes after intravenous immune globulin therapy in guillain-barre syndrome. *J*

- Neuroimaging* 2005;15:188-92.
- 5) Sanchez-Carpintero R, Narbona J, Lopez de Mesa R, Arbizu J, Sierrasesumaga L. Transient posterior encephalopathy induced by chemotherapy in children. *Pediatr Neurol* 2001;24:145-8.
- 6) Shin RK, Stern JW, Janss AJ, Hunter JV, Liu GT. Reversible posterior leukoencephalopathy during the treatment of acute lymphoblastic leukemia. *Neurology* 2001;56:388-91.
- 7) Suminoe A, Matsuzaki A, Kira R, Fukunaga N, Nishio T, Hoshina T, et al. Reversible posterior leukoencephalopathy syndrome in children with cancers. *J Pediatr Hematol Oncol* 2003;25:236-9.
- 8) Honkaniemi J, Kahara V, Dastidar P, Latvala M, Hietaharju A, Salonen T, et al. Reversible posterior leukoencephalopathy after combination chemotherapy. *Neuroradiology* 2000;42:895-9.
- 9) Tam CS, Galanos J, Seymour JF, Pitman AG, Stark RJ, Prince HM. Reversible posterior leukoencephalopathy syndrome complicating cytotoxic chemotherapy for hematologic malignancies. *Am J Hematol* 2004; 77:72-6.
- 10) Shimizu C, Kimura S, Yoshida Y, Nezu A, Saitoh K, Osaka H, et al. Acute leukoencephalopathy during cyclosporine A therapy in a patient with nephritic syndrome. *Pediatr Neurol* 1994;8:483-5.
- 11) Kim BS, Lee SH, Lee JE, Chung SW, Kim YO, Choi KB, et al. Posterior leukoencephalopathy syndrome during steroid therapy in a down syndrome patient with nephrotic syndrome. *Nephron* 2001;87:289-90.
- 12) Ohta T, Sakano T, Shiotsu M, Furue T, Ohtani H, Kinoshita Y, et al. Reversible posterior leukoencephalopathy in a patient with Wegener granulomatosis. *Pediatr Nephrol* 2004;19:442-4.
- 13) Ozcakar ZB, Ekim M, Fitoz S, Teber S, Hizel S, Acar B, et al. Hypertension induced reversible posterior leukoencephalopathy syndrome: a report of two cases. *Eur J Pediatr* 2004;163:728-30.

- 14) Ay H, Buonanno FS, Schaefer PW, Le DA, Wang B, Gonzalez RG, et al. Posterior leukoencephalopathy without severe hypertension : utility of diffusion-weighted MRI. *Neurology* 1998;51:1369-76.
- 15) Port JD, Beauchamp NJ Jr. Reversible intracerebral pathologic entities mediated by vascular autoregulatory dysfunction. *Radiographics* 1998;18:353-67.
- 16) Ito Y, Niwa H, Iida T, Nagamatsu M, Yasuda T, Yanagi T, et al. Post-transfusion reversible posterior leukoencephalopathy syndrome with cerebral vasoconstriction. *Neurology* 1997;49:1174-5.
- 17) Stott VL, Hurrell MA, Anderson TJ. Reversible posterior leukoencephalopathy syndrome : a misnomer reviewed. *Intern Med J* 2005;35:83-90.
- 18) Antunes NL, Small TN, George D, Boulad F, Lis E. Posterior leukoencephalopathy syndrome may not be reversible. *Pediatr Neurol* 1999;20:241-3.