

소아에서 가역성 후두부 백질 뇌증 증후군의 임상적, 방사선학적 특성에 대한 고찰

경북대학교 의과대학 소아과학교실

임해리 · 서혜은 · 권순학

Clinical and Radiological Analysis of Reversible Posterior Leukoencephalopathy Syndrome in Children

Hae-Ri Lim, M.D., Hye-Eun Seo, M.D. and Sun-Hak Kwon, M.D.

Department of Pediatrics, college of Medicine, Kyungpook National University, Daegu, Korea

Purpose : Reversible posterior leukoencephalopathy syndrome is a complex disorder with characteristic clinical and radiologic findings that mainly involve the white/gray matter of the parieto-occipital lobes. The purpose of this study was to determine its clinical and radiological characteristics.

Methods : A total of 15 pateints were involved in the study. Their medical records and radiological features of brain MRI were retrospectively reviewed and analyzed.

Results : Fifteen pateints were involved. (9 males and 5 females). The patients' ages ranged from 2-20 years (mean age:10 years). The brain MRI revealed fairly symmetric areas of increased T2 signal involving both white and gray matter of parieto-occipital regions. The condition seemed to be associated with cyclosporin A and steroid therapy or a variety of other conditions in which blood pressure rises acutely.

Conclusion : Reversible posterior leukoencephalopathy syndrome is a complicated neurological condition, but a better understanding of this complex syndrome may obviate unnecessary investigations and lead to prompt and appropriate management of the associated problems. (*Korean J Pediatr* 2007;50:901-904)

Key Words : Leukoencephalopathy, Seizure, Cyclosporin, Steroid

서 론

가역성 후두부 백질 뇌증 증후군은 다양한 원인에 의해 초래되는 복합 증후군이다. 특히 급성 고혈압 혹은 면역 억제 치료를 받고 있는 환아에서 흔히 일어나며 대개 경련, 시력장애, 두통, 구토, 의식 상태 변화 등의 신경학적 증상을 동반한다¹⁻³⁾. 이 증후군의 병태 생리는 아직 명확하게 밝혀지지 않았으며, 아마도 혈관 내로부터 수액의 이동 및 혈관-뇌 장벽의 국소적인 파괴와 관련이 있다고 여겨진다^{2, 4)}. 이 질환의 특징은 급성기에 뇌 자기 공명 영상에 나타났던 대뇌 피질 및 피질 하 백질의 부종이 혈압이 정상화되거나 면역억제제를 끊은 후에는 저절로 호전된다는 점이다⁴⁾. 이 질환에 대한 보고가 점차 많아지고 있으나 소아

에서의 경험은 아직 극히 제한적이다³⁾. 이에 저자들은 이 질환을 가진 소아 환자를 대상으로 임상적, 방사선학적 특성을 분석하였다.

대상 및 방법

1998년 1월부터 2006년 5월까지 동안 경북대학교 병원 소아과에 입원하였던 환자 중 임상적, 방사선학적 소견이 가역성 후두부 백질 뇌증 증후군을 시사하는 총 15명의 환아를 대상으로 하였다. 대상 환아는 급성 고혈압을 가지고 있거나 싸이클로스포린이나 스테로이드 복용 등 면역 억제 치료를 받고 있었고, 여러 가지 범주의 신경학적 증상 즉 경련, 시력 장애, 두통, 구토, 행동 변화 등의 증상을 보였다.

각 환아에서 급성기 동안의 평균 동맥압을 측정하였으며 신경학적 사건이 발생하기 수일에서 수주 전 안정 상태의 평균 동맥압을 조사하여 비교하였다.

신경학적 증상 혹은 징후가 생긴 지 수 시간에서 수일 이내

접수 : 2007년 6월 22일, 승인 : 2007년 7월 12일
책임저자 : 권순학, 경북대학교 의과대학 소아과학교실
Correspondence : Sun-Hak Kwon, M.D
Tel : 053)420-5704 Fax : 053)425-6683
E-mail : shkwon@knu.ac.kr

에 모든 환아들에서 뇌 자기공명 영상을 시행하였으며, 조영 전과 후, T1-weighted image 및 T2-weighted fast spin echo image, FLAIR image 모두를 시행하였다. 총 15명의 환아 중 4명에서는 신경학적 사건 동안에 핵자기공명 분광 영상을 시행하였다. 모든 환아에서 증상이 호전된 후 수주 이내에 추적 뇌자기공명 영상을 시행하였으며 3명에서는 추적 핵자기공명 분광 영상을 시행하였다.

결 과

대상 환아 총 15명 가운데 남자 9명, 여자 6명이었고, 연령군은 2-20세(평균: 10.2세)였다. 원인으로서는 총 15명 중 8명이 골수 이식이나 신 이식 시행 후 혹은 신증후군으로 사이클로스포린이나 스테로이드를 복용 중이었으며, 3명이 복강 내 신경인성 종양이 있었다. 그 외 용혈성 요독 증후군이 2명, 심장 시술 중이 1명, 간질 중첩증 환아가 1명이었다.

첫 신경학적 증상은 경련발작 8명(53%), 시력 변화 6명(40%), 두통 4명(3%), 의식 변화 1명(6%) 등 있었으며 이들 중 일부는 두 가지 이상의 증상을 나타내었다.

각각의 환아에서 신경학적 사건 전과 당시의 평균 동맥압을 비교한 결과 이전의 평균 동맥압에 비해 급격하게(18-111%, 평균 57%) 상승하였다. 거의 모든 환아에서 즉각적인 조치 후 신경학적 증상이 호전되었지만, 그 중 한 명은 시력 장애가 지속되었다(Table 1).

신경학적 사건 당시의 뇌자기 공명 영상 소견은 다수의 환아에서 대뇌 두정-후두엽에 대칭적으로 T2-weighted image에서 피질하 백질 및 피질의 신호 강도가 증가하였다(Fig. 1). 반면에 4명에서는 소뇌, 2명은 기저핵, 1명은 전부 두정엽, 1명은 전두

엽에서 신호 강도가 증가하였다(Table 2). 피질이 우세하게 침범된 환아가 전체 중 4명, 피질 만 침범된 환아는 2명이었다. 이런 변화는 치료 후 추적 뇌자기 공명 영상에서 거의 완전하게 호전되었으나 1명에서는 두정-후두엽에 소량의 혈철색소(hemosiderin) 침착이 추적 뇌자기 공명 영상에서 관찰되었다.

Table 2. Affected Areas in Brain MRI

Region	No.
Parieto-occipital lobe	7
Cerebellum	4
Basal ganglia	2
Anterior parietal lobe	1
Frontal lobe	1

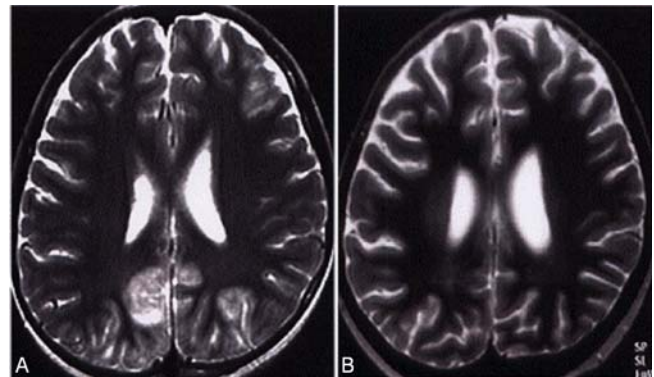


Fig. 1. Reversible posterior leukoencephalopathy syndrome in a 7-year-old male (patient 2). Axial T2-weighted fast spin-echo image (TR=2900/TE=102) demonstrates high signal intensity in both occipital regions (A). Follow up MRI shows complete resolution on the affected areas (B).

Table 1. Clinical Features of Subjects

No/sex/age (yrs)	Sympton/sign	Underlying cause	MAP max/bas
1/M/2	seizure	ganglioneuroma	137/70
2/M/7	headache, N/V	steroid/CSA for NS	153/83
3/F/7	visual change	steroid for ALL	112/87
4/F/20	headache, visual change	CSA for BMT	117/87
5/M/1	visual change	cardiac procedure	106/53
6/M/11	headache, visual change	pheochromocytoma	143/93
7/M/14	headache, visual change	paraganglioma	190/90
8/M/13	seizure	CSA for KT	113/77
9/M/11	seizure	steroid for NS	123/93
10/M/10	seizure	HUS	120/83
11/F/17	seizure, behavioral change	CSA for BMT	133/87
12/F/4	obtundation	HUS	97/82
13/M/10	seizure, visual change	CSA for KT	120/83
14/F/14	seizure	steroid/HD, ESRD	150/80
15/F/12	staus epilepticus	?	110/82

Abbreviations: ALL, acute lymphocytic leukemia; BMT, bone marrow transplantation; CSA, cyclosporin A; HUS, hemolytic uremic syndrome; KT, kidney transplantation; MAP, mean arterial pressure; N/V, nausea/vomiting; NS, nephrotic syndrome; HD, hemodialysis; ESRD, end stage renal disease; max/bas; maximal/base

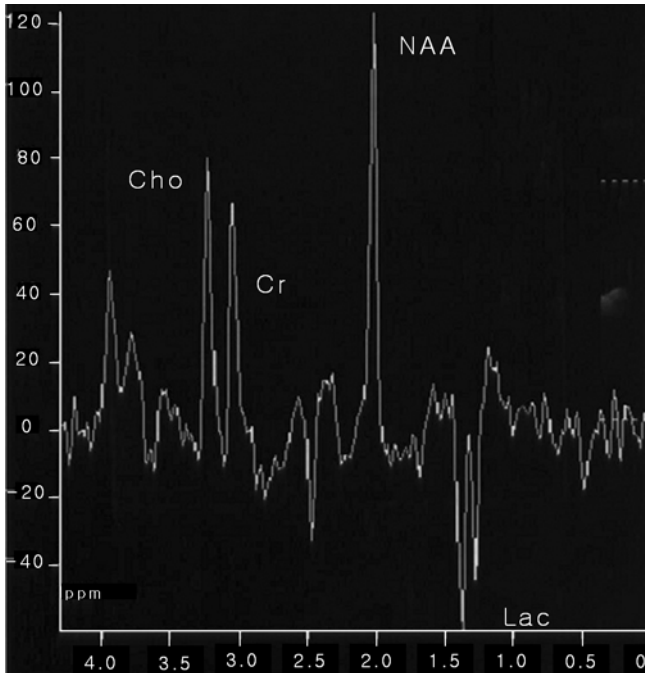


Fig. 2. Proton Magnetic Resonance Spectroscopy (TR=1500/TE=135) obtained from the region reveals inverted lactate (Lac) peak at 1.33 ppm with normal N-acetyl aspartate (NAA), creatine (Cr), and choline (Cho) peaks.

전체 중 4명에서 핵자기공명 분광 영상을 시행하였는데 이중 2명은 lactate peak가 1.33 ppm에서 증가되어 있었고, N-acetyl aspartate(NAA), choline, creatine peak는 정상이었다(Fig. 2). 신경학적 증상이 호전된 후 추적 핵자기공명 분광 영상에서는 모든 peak가 정상으로 회복되었다.

고찰

자기 공명 영상이 널리 사용됨에 따라 가역성 후두부 백질 뇌증 증후군은 전 세계적으로 그 보고가 많아지고 있으나 소아에서의 종합적인 연구는 아직도 제한적이다³⁾. 처음에 가역성 후두부 백질 뇌증 증후군이 알려질 때는 고혈압, 신질환 등에 의하거나 싸이클로스포린, 스테로이드와 같은 면역 억제 치료에 의해 2차적으로 발생하는 질병이라고 생각하였다^{1, 2, 6, 11-15)}. 그러나 최근에는 보다 광범위한 원인 즉 자간증, 용혈성 요독 증후군, 항암 요법, 수혈, 인체 면역 결핍 바이러스 감염, 면역 글로불린 정맥주사, 혈관염, erythropoietin 주사 등에 의해서도 생긴다고 보고되어 있다^{5, 7, 10, 16-23)}. 본 연구에서는 싸이클로스포린 및 스테로이드 복용과 관련된 경우가 8례, 용혈성 요독 증후군이 2례, 심장 시술이 1례였다. 흥미로운 점은 총 15명 중 3명이 비교적 드문 질환인 복강 내 신경인성 종양과 관련되었다는 점이며²³⁾, 이 환아들이 만일 가역성 후두부 백질 뇌증 증후군의 증상을 보이지 않았다면 진단이 늦어졌을 가능성이 높다.

이 연구에서 저자는 급성기 동안의 평균 동맥압과 급성기 수일에서 수주 전의 평균 동맥압을 조사했다. 급성기에 이전보다 평균동맥압이 18-111%(평균 57%) 증가하였으며 이 신경학적 사건 동안 경련 발작이 53%, 시력 변화가 40%, 두통이 27%, 6% 환자에서 의식 변화를 보였다. 거의 모든 환아가 즉각적인 치료 후 신경학적 증상이 호전되었으나 단 한명은 시력 장애가 지속되었다.

가역성 후두부 백질 뇌증 증후군의 급성기에 시행한 뇌 자기공명 영상은 회질 및 백질 모두에 전반적으로 이상이 나타나며, 두정-후두엽이 우세하고 회질 보다는 백질이 더 우세하다고 알려져 있다^{2, 10)}. 이번 연구에서도 다수의 환아에서 뇌 자기공명 영상의 처음 소견은 가역성 후두부 백질 뇌증 증후군의 특징적인 방사선학적 소견에 부합하였지만 4명은 소뇌, 2명은 기저핵, 1명이 전부 두정엽, 1명이 전두엽에 이상 소견이 나타났다. 그리고 대뇌 피질이 우세하게 침범된 경우가 4례, 대뇌 피질만 침범된 경우가 2례였다. 본 연구 결과 이 증후군에서 병변이 후부 두정-후두엽 외에 존재하는 경우가 종종 있어서 가역성 후두부 백질 뇌증 증후군라는 용어는 지나치게 제한적일 수 있겠다.

이 증후군은 때로 비가역적인 신경학적 손상을 남기는데^{2, 8, 26)}, 저자들의 연구 환아 중 두정-후두엽에 소량의 출혈을 보였던 갈색 세포종을 가진 환아는 종양의 수술적 절제 이후 추적 자기공명 영상에서도 작은 혈철색소 침착이 관찰되었고 신경학적 후유증이 동반되었던 경우였다. 그러나 대다수의 환아에서 혈압이 조절되거나 원인 약제를 끊은 이후 뇌 자기공명 영상은 호전되었다.

가역성 후두부 백질 뇌증 증후군에서 핵자기공명 분광 영상 소견은 지금까지 거의 보고된 바가 없었다²⁵⁾. 본 연구에서 일부 이긴 하지만 lactate peak가 증가된 소견이 관찰되었고 그 외 NAA, choline, creatine peak는 정상 범위였다. 이런 결과는 일과성 에너지 대사 장애로 인하여 lactate가 증가하며, NAA peak가 정상 범위인 것은 이 증후군에서 신경학적 손상이 비교적 적은 것으로 해석할 수 있으며, 이것이 가역성 후두부 백질 뇌증 증후군의 좋은 예후와 관계가 있다고 생각한다. 이 증후군의 가역성은 추적 핵자기공명 분광 영상에서 모두 회복되는 것으로도 설명이 된다. 앞으로 더 많은 연구 결과를 필요로 하긴 하지만, 핵자기공명 분광 영상이 가역성 후두부 백질 뇌증 증후군의 예후를 예측하는데 중요한 역할을 할 것으로 생각한다.

우리는 아직 가역성 후두부 백질 뇌증 증후군에 대해 제한적인 연구 결과만 가지고 있으며 추후 더 많은 연구와 노력이 필요하다. 결론적으로 이 복합적인 증후군에 대해 더 많은 이해를 함으로써, 불필요한 검사를 줄이고, 즉각적이고 합당한 치료를 환아에게 행할 수 있을 것으로 생각한다.

요약

목적 : 가역성 후두부 백질 뇌증 증후군은 두정-후두엽의 백

질 혹은 회질을 침범하는 특징을 가지는 복합 증후군이다. 이번 연구에서는 이 증후군의 임상적, 방사선학적 특징을 분석하였다.

방법 : 총 15명의 환아를 대상으로 하였으며, 각 환아에서 급성기 동안의 평균 동맥압을 측정하고 신경학적 사건이 발생하기 수일에서 수주 전 안정 상태의 평균 동맥압을 조사하여 비교하였다. 그리고 이들의 뇌자기 공명 영상을 분석 비교하였으며 모든 연구는 후향적으로 이루어졌다.

결과 : 15명의 환아(남아:9명, 여아:6명)의 연령은 2-20세(평균 연령:10세)였다. 뇌 자기공명 영상은 두정-후두엽의 백질 및 피질에 T2-weighted image에서 신호 강도의 증가를 보였다. 대개의 경우에서 스테로이드나 싸이클로스포린 복용 혹은 급격하게 혈압이 증가하는 사건과 관련성을 보였다.

결론 : 가역성 후두부 백질 뇌증 증후군은 복합적인 신경학적 질환으로 이 복합 증후군에 대한 더 많은 연구를 함으로써 불필요한 검사를 줄이고 즉각적이고 합당한 치료를 환아에게 행할 수 있을 것으로 생각한다.

References

- 1) Yokobori S, Yokota H, Yamamoto Y. Pediatric Posterior Reversible Leukoencephalopathy Syndrome and NSAID-induced acute tubular interstitial nephritis. *Pediatr Neurol* 2006; 34:245-7.
- 2) 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.
- 3) Kwon S, Koo J, Lee S. Clinical spectrum of reversible posterior leukoencephalopathy syndrome. *Pediatr Neurol* 2001; 24:361-4.
- 4) Ishikura K, Ikeda M, Hamasaki Y, Hataya H, Shishido S, Asanuma H, et al. Posterior reversible encephalopathy syndrome in children: Its high prevalence and more extensive imaging findings. *Am J of Kidney Dis* 2006;48:231-8.
- 5) Henderson RD, Rajah T, Nicol AJ, Read SJ. Posterior leukoencephalopathy following intrathecal chemotherapy with MRA documented vasospasm. *Neurology* 2003;60:326-8.
- 6) Catherine M, David A, Manoj K, James M. Tacrolimus leukoencephalopathy: A neuropathologic confirmation. *Neurology* 2004;63:1132-3.
- 7) Maryam P, Iris D, Jeannie Y, Katrina J, Paul R. Posterior reversible leukoencephalopathy in a case of postpartum eclampsia. *Am J of Obstetrics and Gynecology* 2000;193:885-6.
- 8) Antunes NL, Small TN, George D, Boulad F, Lis E. Posterior leukoencephalopathy syndrome may not be reversible. *Pediatr Neurol* 1999;20:241-3.
- 9) Schwarz RB, Mulkern RV, Gudbjartsson H, Jolesz F. Diffusion-weighted MR imaging in hypertensive encephalopathy: Clues to pathogenesis. *Am J Neuroradiol* 1998;19:859-62.
- 10) Pavlakis SG, Frank Y, Chusid R. Hypertensive encephalopathy, reversible occipitoparietal encephalopathy, or reversible posterior leukoencephalopathy: Three names for an old syndrome. *J Child Neurol* 1999;14:277-81.
- 11) Truwit CL, Denarco CP, Lake JR, Demarco T. MR imaging of reversible cyclosporine A induced neurotoxicity. *Am J Neuroradiol* 1991;12:651-9.
- 12) Schwartz RB, Bravo SM, Klufas RA, et al. Cyclosporine neurotoxicity and its relationship to hypertensive encephalopathy: CT and MR findings in 16 cases. *Am J Radiol* 1995;165:627-31.
- 13) Wright RR, Mathews HD. Hypertensive encephalopathy in childhood. *J Child Neurol* 1996;11:193-6.
- 14) Jones BV, Egelhoff JC, Petterson J. Hypertensive encephalopathy in children. *Am J Neuroradiol* 1997;18:101-6.
- 15) Gleeson JG, Duplessis AJ, Marnes PD, Riviello JJ Jr. Cyclosporin A acute encephalopathy and seizure syndrome in childhood: Clinical features and risk of seizure recurrence. *J Child Neurol* 1998;13:336-44.
- 16) Sanders TG, Clayman DA, Sanchez-Ramos L, Vines FS, Russo L. Brain in eclampsia: MR imaging with clinical correlation. *Radiology* 1991;180:475-8.
- 17) Taylor MB, Jackson A, Weller JM. Dynamic susceptibility contrast enhanced MRI in reversible posterior leukoencephalopathy syndrome associated hemolytic uremic syndrome. *Br J radiol* 2000;73:438-42.
- 18) Mathy I, Gille M, Van Raemdonck F, Delbecq J, Depre A. Neurological complication of intravenous immunoglobulin (IVIg) therapy: An illustrative case of acute encephalopathy following IVIg therapy and review of the literature. *Acta neurol Belg* 1998;98:347-51.
- 19) Ito Y, Arahata Y, Goto Y, M Hirayama, M Nagamatsu, T Yasuda, et al. Cisplatin neurotoxicity presenting as reversible posterior leukoencephalopathy syndrome. *Am J Neuroradiol* 1998;19:415-7.
- 20) Laguna P, Martin T, Marchena MJ, Moya M. Posterior leukoencephalopathy reversible syndrome secondary to panarteritis nodosa. *Med Clin(Barc)* 1997;37:64-6.
- 21) Arai M, Shigeno K, Wada M. A reversible posterior leukoencephalopathy syndrome in a patient with classical polyarteritis nodosa. *Rinsho Shinkeigaku* 1997;37:64-6.
- 22) Ito Y, Niwa H, Iida T, Nagamatsu M, Yasuda T, Uanagi T, et al. Post-transfusion reversible posterior leukoencephalopathy syndrome with cerebral vasoconstriction. *Neurology* 1997;49:1174-5.
- 23) Delanty N, Vaughan C, Frucht S, Stubgen P. Erythropoietin associated hypertensive posterior leukoencephalopathy. *Neurology* 1997;49:636-9.
- 24) Phillips DJ, Davies AH, Bliss BP. Hypertensive encephalopathy secondary to pheochromocytoma: The cause of death after carotid endarterectomy. *J Cardiovasc Surg(torino)* 1994;35:533-5.
- 25) Pavlakis SG, Frank Y, Kalina P, Chandra M, Lu D. Occipital-parietal encephalopathy: A new name for an old syndrome. *Pediatr Neurol* 1997;16:145-8.
- 26) Cooney MJ, Bradley WG, Symko SC, Patel ST, Groncy PK. Hypertensive encephalopathy: Complication in children treated for myeloproliferative disorders-report of three cases. *Radiology* 2000;214:711-6.