

루푸스 신염 치료로 Cyclosporine 투여 후 발생한 가역성후백질뇌병증 증후군

건양대학교 의과대학 신경과학교실

나상준 · 이기욱

A case of Reversible Posterior Leukoencephalopathy Syndrome in Lupus Nephritis Treated with Cyclosporine

Sang-Jun Na, M.D., Kee Ook Lee, M.D.

Department of Neurology, Konyang University College of Medicine, Daejeon, Korea

Received 27 May 2008; received in revised form 24 September 2008 accepted 25 November 2008.

Reversible posterior leukoencephalopathy syndrome (RPLS) is an acute encephalopathy, usually characterized by seizures, visual disorder, mental change and reversible posterior white and gray matter lesions on brain magnetic resonance imaging (MRI). Conditions commonly associated with RPLS include acute renal failure, eclampsia, hypertension, immunosuppression state, and use of intravenous immunoglobulin or chemotherapy, and additional contributing factors. We report the case of RPLS associated with cyclosporine use in lupus nephritis. In this case, it was not clearly elucidated which was main cause of RPLS. We could think RPLS developed maybe due to combined effect of cyclosporine and lupus nephritis.

Key Words: Reversible posterior leukoencephalopathy syndrome, Lupus nephritis, Cyclosporine

가역성 후백질뇌병증(reversible posterior leukoencephalopathy syndrome; RPLS)은 두통, 의식 저하, 경련, 시력 손실 등의 임상 증상에 동반되어 뇌자기공명영상에서 후방 두정엽, 측두엽, 후두엽 백질에 부종을 시사하는 소견을 보이는 임상적, 방사선학적 증후군이다.¹ RPLS는 주로 고혈압성 뇌병증, 자간증, 사구체신염, 신부전, 임신중독증 등과 연관되어 나타나는 것으로 알려져 있으며 그 밖의 원인으로는 cyclosporine과 tacrolimus 등의 면역억제제나 간이식 후나 급성 자가면역질환에서도 병발하

는 것으로 알려져 있다.¹ RPLS는 1996년 Hinchey 등이 2예를 처음으로 보고한 이후 지속적으로 보고되고 있으나 아직 발생기전에 대한 명확한 이론은 제시되지 않고 있다.¹⁻⁶

저자들은 전신성 홍반성 루푸스(systemic lupus erythematosus; SLE) 환자에서 발병한 루푸스 신염에 대하여 cyclosporine을 사용하던 중 발생한 RPLS 1예를 경험하였기에 보고하는 바이다.

증 례

31세 여자 환자가 수면 중 발생한 3분간의 전신성 긴장성 간대성 경련과 의식 변화를 주소로 응급실에 내원하였다. 환자는 내원 2일전부터 점점 심해지는 두통, 오심, 구토 및 양안의 흐릿한 시각 증상(blurred vision)을 호소하였다. 과거력상 환자는 6개월 전 발열, 오심, 구토증세가

Address for correspondence;
Kee Ook Lee, M.D.
Department of Neurology,
Konyang University Hospital,
685 Gasuwon-dong, Seo-gu, Daejeon-city 302-718, Korea
Tel: +82-42-600-8814 Fax: +82-42-545-0050
E-mail: niceiatros@naver.com

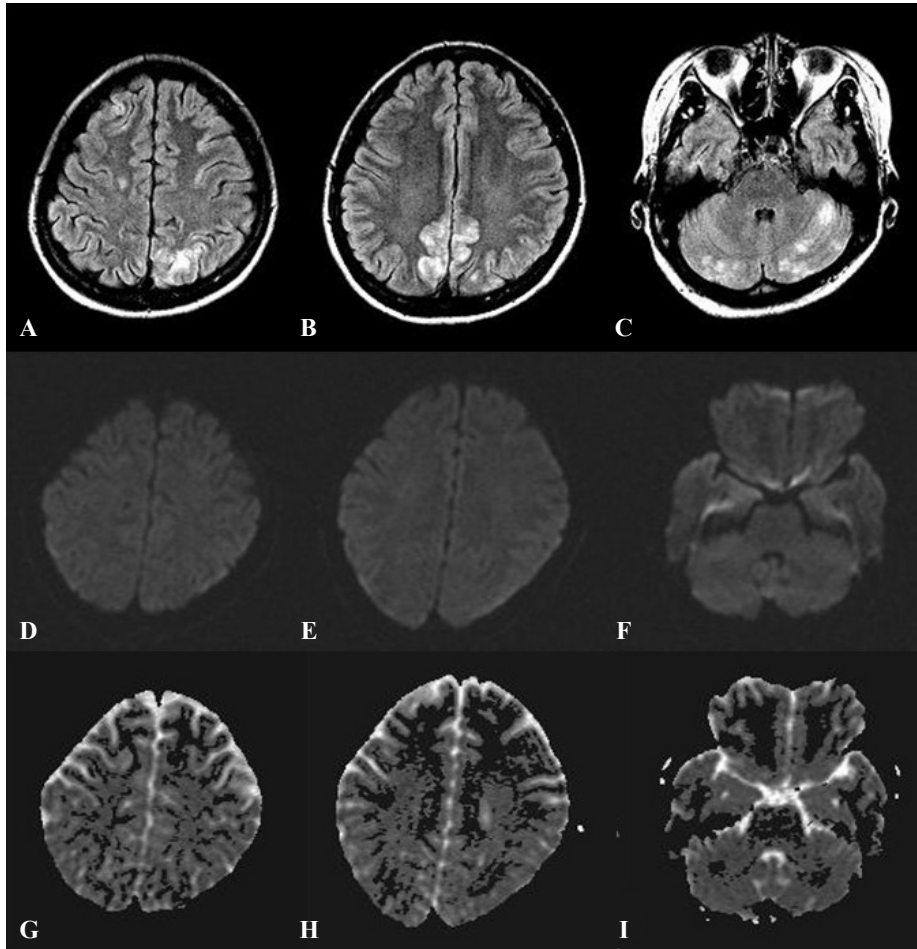


Figure 1. Brain MRI of the patient. (A-C) FLAIR image shows high signal intensity lesions of the bilateral occipital and cerebellar area. (D-F) Diffusion-weighted image does not show high signal intensity lesions of these area. (G-I) ADC image shows high and isodense signal intensity lesions of these coincidental lesions.

있어 시행한 혈액검사결과 혈소판 감소증, 단백뇨, 항핵항체 양성, 항dsDNA 항체 양성 소견으로 SLE로 진단받았으며 고혈압, 당뇨 등 그 밖의 과거력은 없었다. 내원 2개월 전 오심, 구토, 혼탁도가 심해져 내원하여 신장 조직검사를 시행하였고 막성 루푸스 신염(membranous lupus nephritis)으로 진단되어 prednisolone (60 mg/day), azathioprine (100 mg/day)를 경구 투여하였으며 혈소판 감소증(thrombocytopenia)이 동반되어 유지요법으로 cyclosporine (100 mg/day)을 내원 1주일 전부터 추가하여 투여하던 중이었다. 내원 당시 이학적 검사상 혈압 170/115 mmHg, 체온 36.8도, 맥박수 120회/분, 호흡수 20회/분이었다. 신경학적 검사상 30 cm 거리에서 손가락 세기(finger counting)가 가능한 정도의 시력을 보였으나 그 이외의 국소신경학적 징후는 발견되지 않았다. 일반혈

액검사상 혈소판 감소증($92,000/\text{mm}^3$)을 보였고, 적혈구 침강속도는 43 mm/hr로 연장되어 있었다(정상 20 mm/hr 이하). 전해질검사, 일반화학검사, 혈액응고검사, 갑상선기능검사는 정상이었다. 혈청학적검사에서 항핵항체는 1:1,280에서 양성, 항dsDNA항체도 양성, 항카디오리핀 항체IgM 양성, 항카디오리핀 항체 IgG가 음성이었다. VDRL, 항Sm항체, 항Ro항체, 항Ra항체, 항RNP항체, 항인지질항체, 루푸스 항응고인자, 류마티스인자, LE 세포 검사는 모두 음성이었다. C3/C4는 정상이었고 C-반응단백은 0.34 mg/dL이었다. 소변 검사에서 단백뇨가 2+ 검출되었다. 뇌척수액 검사에서 뇌척수압은 10 cmH₂O, 백혈구 0개/ μL , 적혈구 0개/ μL , 단백질 30 mg/dL, 당 52 mg/dL (혈청 혈당은 97 mg/dL)이었으며, IgG index는 0.62이었고, 올리고 클론띠는 관찰되지 않았다. 뇌척수액

의 항산균도말, KOH 표본, 세균도말 및 세균배양검사는 음성이었고 단순헤르페스바이러스의 IgM 항체와 종합효소연쇄반응은 음성이었으며 수두 대상포진 바이러스의 IgM 항체도 음성이었다.

내원 당일 시행한 뇌자기공명촬영(magnetic resonance imaging; MRI)상 fluid attenuated inversion recovery (FLAIR) 영상에서 후두엽, 두정엽과 소뇌에 대칭적인 고신호 강도가 관찰되었다(Fig. 1A-C). 확산강조영상에서는 동일 부위에 고신호 강도가 관찰되지 않았으며 현성확산계수(apparent diffusion coefficient) 지도에서는 FLAIR에서 고신호 강도가 관찰되었던 부분에 고신호 강도와 동등 신호 강도가 섞여서 관찰되었다(Fig. 1D-I). 두통, 시력 저하, 경련의 임상 양상과 뇌 MRI를 통해 RPLS로 진단하였으며 cyclosporine의 투여를 중지하고 혈압 조절과 함께 항간질제(diphenylhydantoin 300 mg/day)를 계속 사용하였다. 항간질제 사용 후 경련은 더 이상 나타나지 않았으며 RPLS 발생 2일째부터 두통과 시각 증상은 호전되기 시작하였으며 발생 5일째에는 완전히 호전되었다. 내원 7일 뒤 시행한 뇌MRI FLAIR 영상에서 이전에 보이던 고신호강도의 병변은 더 이상 관찰되지 않았다. 환자는 prednisolone, azathioprine과 항고혈압약제를 경구투여하고 퇴원 후 외래에서 추적관찰 중이다.

고 찰

RPLS의 정확한 병태생리는 알려지지 않았지만 지금까지 크게 두 가지 가설이 제시되고 있다. 첫째는 갑작스러운 고혈압이 발생할 경우 뇌혈류의 자가조절기능이 파괴되고 이차적으로 세동맥이 확장되어 모세혈관의 투과성이 증가되므로 혈관성부종이 발생할 수 있다는 것이다. 두 번째는 심한 고혈압 없이 RPLS가 발생하는 경우로 대부분 약물이나 기저질환의 세포독성에 의한 것으로 생각되고 있다.¹ 뇌혈관에서는 교감신경의 신경지배가 전방순환에 비해 후방순환 특히 후대뇌동맥에 빈약하기 때문에 뇌의 후방부에 부종이 더 흔하게 발생하는 것으로 생각되고 있다.⁷

SLE의 중추신경계 발현은 뇌혈관 질환, 척수병, 시신경염, 수막염, 경련, 인지장애, 정신병, 치매, 불안증 및 우울증 등 다양한 양상으로 나타난다.⁸ RPLS 또한 SLE 환자의 중추신경계 발현의 한 양상으로 다양하게 보고되고 있다.¹⁻⁵ 그러나, SLE 자체가 RPLS의 발병에 어떠한 영향을 미치는지는 아직까지 명확하지 않다. 다만, 임상적인 증상들과 방사선학적 소견들을 고찰해 볼 때, SLE 환자에

게서 발병한 RPLS는 특별히 고용량의 스테로이드나 cyclophosphamide 치료에 따른 고혈압이나 신부전의 합병증일 가능성이 높은 것으로 알려져 있다.³⁻⁵ 아직까지 뇌혈관 내피 손상이 루푸스와 연관된 자가면역 매개 손상의 직접적인 결과임을 제시하는 보고가 없으며 이런 이유로 Magnano 등은 SLE의 직접적인 효과보다는 병의 이차적 합병증이나 치료약제에 의해 RPLS가 유발된다고 추정하였다.⁵ 현재까지 보고된 46명의 RPLS가 발병한 SLE 환자의 자료를 종합해 보면 대부분의 경우가 고혈압이나 루푸스 신염, 면역 억제제의 사용, 고용량의 스테로이드 정주 등과 연관되어 나타나는 것을 알 수 있다.⁹

SLE와 연관된 RPLS의 병변은 SLE의 또다른 중추신경계 합병증인 세포독성부종을 동반한 허혈성 뇌졸중과 매우 비슷하여 오진하는 경우가 있으므로 신속한 감별이 중요하다. RPLS의 치료로는 즉각적인 고혈압치료가 필요하지만 허혈성 뇌졸중의 경우 뇌혈류량의 개선을 위해 혈압을 약간 상승시켜야 증상악화를 막을 수 있으므로 RPLS와는 치료 방향이 달라지기 때문이다. 뇌MRI의 확산강조영상은 RPLS의 병변과 허혈성 뇌졸중의 병변을 감별하는데 도움이 된다. 허혈성 뇌졸중은 확산강조영상에서 고신호강도를 보이며 현성확산계수 지도에서는 저신호강도를 보인다. 반면에 RPLS의 병변은 확산강조영상에서 저신호강도나 동등신호강도를 보이며 현성확산계수 지도에서 고신호강도를 보인다. 또한 허혈성 뇌졸중 병변은 항상 혈관 분포에 따르며 보통 대칭적이지 않다. 감별진단이 필요한 양측성 후방대뇌동맥 영역의 뇌경색은 새발톱(calcarine)을 침범하고 RPLS에서는 침범하지 않는 차이를 보인다.^{6,10}

SLE 환자에서 RPLS와 중추성 혈관염 사이의 감별도 또한 중요하다. RPLS에서는 축진요인인 면역억제제를 끊어야 하며 중추성 혈관염인 경우에는 면역억제제를 사용해야 하기 때문이다. 중추성 혈관염은 RPLS에서 보이는 뇌MRI상의 특징적인 소견이 보이지 않으며 뇌척수액검사 소견, 뇌혈관 조영술 및 관류 MRI 등에 의하여 진단할 수 있으며 뇌조직생검에 의해 확진할 수 있다.⁶

본 증례는 SLE 환자에서 발병한 루푸스 신염에 cyclosporine과 같은 면역 억제제를 사용하여 RPLS가 나타났다. 본 증례에서는 cyclosporine과 azathioprine을 병용 투여하고 있었으나 cyclosporine의 투여 이후에 증상이 나타났고 cyclosporine을 중단하고 고혈압을 조절한 후에 증상이 호전되었으므로 cyclosporine 투여가 RPLS의 발생과 연관된 것으로 생각된다. Cyclosporine은 혈관내피세포에 직접 작용하여 endothelin, prostacyclin 및

thromboxane A2를 분비시킴으로써 혈관 수축과 혈관내 미세혈전 형성을 유발하며, 이로 인해 혈액-뇌 장벽에 손상이 생겨 가역성후백질뇌병증 증후군이 발생하는 것으로 추정된다.¹ 본 증례의 경우에는 루푸스 신염으로 인해 혈관 내피 기능장애(endothelial dysfunction)가 발생하게 되고 이로 인해 혈액-뇌 장벽이 약화되어 있는 상태에서 cyclosporine의 사용이 혈액-뇌 장벽의 붕괴를 가속화하여 생긴 것으로 사료된다.

본 증례에서는 뇌척수액검사에서 특이소견이 관찰되지 않았고 병변이 새발톱을 침범하지 않았으며 대칭적으로 발생한 점과 확산강조영상에서 병변에 고신호강도가 보이지 않았으며 현성확산계수지도에서 고신호강도와 동등신호강도가 관찰된 점 등으로 허혈성 뇌졸중과 중추성 혈관염을 감별할 수 있었다.

또한, 본 증례는 뇌자기공명영상의 FLAIR 영상에서는 신호강도가 증가되었지만 확산강조영상에서는 신호강도가 증가되지 않았고 현성확산계수 지도에서는 고신호강도와 동등신호강도로 관찰되므로, RPLS의 발생기전으로 일시적인 혈관수축에 의해 초래되는 세포독성부종보다 혈액-뇌 장벽에 손상이 유발되어 발생한 혈관성 부종과 연관된 것으로 추정된다.

루푸스 신염에서 발생한 RPLS는 영구적인 뇌손상을 막기 위해 즉각적인 치료를 요하므로 빠르게 혈압을 조절하고, 원인이 되는 약물을 감량 혹은 중단하여야 하며, 경련이 있는 경우 항경련제의 투여가 필요하다.⁶ 적절한 치료가 시행되면 대부분의 환자에서 2주일 이내에 신경학적 증상이 호전되고 방사선학적인 병변도 호전되는 것으로 알려져 있다.⁶

결론적으로 루푸스 신염 환자에서 중추신경계 발현이 의심되는 상황에서는 반드시 감별진단으로 RPLS의 가능성을 염두해 두어야 하며, 만일 RPLS가 의심된다면 신속한 진단 및 영구적인 뇌손상을 방지하기 위해 뇌MRI 시행이 필요하다. 또한 본 증례의 경우에는 RPLS의 발생기전으로 혈관-뇌 장벽의 손상으로 인한 혈관성 부종이 연관

된 것으로 추정하지만 향후 발생기전에 대한 더 많은 연구가 필요할 것으로 생각된다.

REFERENCES

1. Hinchey J, Chaves C, Appignani B, et al. A reversible posterior leukoencephalopathy syndrome. *N Engl J Med* 1996;334:494-500.
2. Primavera A, Audenino D, Mavilio N, Cocito L. Reversible posterior leukoencephalopathy syndrome in systemic lupus and vasculitis. *Ann Rheum Dis* 2001;60:534-537.
3. Park MC, Park YB, Moon JY, et al. Reversible Posterior Leukoencephalopathy Syndrome in a Patient with Systemic Lupus Erythematosus. *J Korean Rheum Assoc* 2002;9:335-340.
4. Shin KC, Choi HJ, Bae YD, Lee JC, Lee EB, Song YW. Reversible posterior leukoencephalopathy syndrome in systemic lupus erythematosus with thrombocytopenia treated with cyclosporine. *J Clin Rheumatol* 2005;11:164-166.
5. Magnano MD, Bush TM, Herrera I, Altman RD. Reversible posterior leukoencephalopathy in patients with systemic lupus erythematosus. *Semin Arthritis Rheum* 2006;35:396-402.
6. Min L, Zwerling J, Ocava LC, Chen IH, Putterman C. Reversible posterior leukoencephalopathy in connective tissue diseases. *Semin Arthritis Rheum* 2006;35:385-395.
7. Sheth RD, Riggs JE, Bodenstener JB, Gutierrez AR, Ketonen LM, Ortiz OA. Parietal occipital edema in hypertensive encephalopathy: a pathogenic mechanism. *Eur Neurol* 1996;36:25-28.
8. Jennekens FG, Kater L. The central nervous system in systemic lupus erythematosus. Part 1. Clinical syndromes: a literature investigation. *Rheumatology (Oxford)* 2002;41:605-618.
9. Leroux G, Sellam J, Costedoat-Chalumeau N, Le Thi Huong D, Combes A, Tieulié N, Haroche J, Amoura Z, Nieszowska A, Chastre J, Dormont D, Piette JC. Posterior reversible encephalopathy syndrome during systemic lupus erythematosus: four new cases and review of the literature. *Lupus* 2008;17:139-147.
10. Covarrubias DJ, Luetmer PH, Campeau NG. Posterior reversible encephalopathy syndrome: prognostic utility of quantitative diffusion-weighted MR images. *AJNR Am J Neuroradiol* 2002;23:1038-1048.