

양극성장애로 오인된 LGI1 자가면역성뇌염

성균관대학교 의과대학 강북삼성병원 정신건강의학교실,¹ 강북삼성병원 기업정신건강연구소²

김은수¹ · 이희준¹ · 전상원^{1,2} · 조성준^{1,2}

Anti-LGI1 Antibody Encephalitis

Eun Soo Kim, MD,¹ HeeJun Lee, MD,¹ Sang Won Jeon, MD,^{1,2} Sung Joon Cho, MD^{1,2}

¹Department of Psychiatry, Kangbuk Samsung Hospital, Sungkyunkwan University School of Medicine, Seoul, Korea

²Workplace Mental Health Institute, Kangbuk Samsung Hospital, Seoul, Korea

Leucine rich glioma inactivated (LGI1) encephalitis is an uncommon neurological disorder rarely encountered in clinical practice. However, it is a potentially fatal autoimmune syndrome that can decrease the level of consciousness, possibly progressing to coma. Additionally, unless diagnosed and promptly treated, it can cause permanent cognitive impairment. Since LGI1 encephalitis can initially present with psychiatric symptoms, there can be delays in reaching a proper diagnosis. This report describes a case of a 47-year-old woman with LGI1 antibodies-associated limbic encephalitis who initially presented with psychosis. Her blood tests were normal and no MRI and EEG abnormalities were found. Cerebrospinal fluid analysis was negative for other possible infectious causes. Three months after admission, she was found to be LGI1 antibody positive. LGI1 encephalitis should be suspected in patients with symptoms such as memory loss, confusion, seizures, and psychiatric symptoms. Prompt diagnosis and treatment of LGI1 encephalitis are warranted because prognosis becomes worse when such actions are delayed.

Key Words LGI1 encephalitis · Autoimmune encephalitis · Bipolar disorder.

Received: March 5, 2020 / Revised: June 10, 2020 / Accepted: July 8, 2020

Address for correspondence: Sung Joon Cho, MD

Department of Psychiatry, Kangbuk Samsung Hospital, Sungkyunkwan University School of Medicine, 29 Saemunan-ro, Jongno-gu, Seoul 03181, Korea

Tel: +82-2-2001-2214, Fax: +82-2-2001-2211, E-mail: Sungjoon.cho@samsung.com

서 론

변연계 뇌염(limbic encephalitis)은 1960년 대에 처음 기술되었으며 아급성적인 기억력 손실, 의식저하, 불안 등의 증상을 보이는 질환을 지칭한다.¹⁾ 변연계 뇌염은 빈번하게 환각, 경련, 수면 이상, 내측 측두엽 및 해마 신호강도 이상을 동반한다.^{2,3)} 변연계 뇌염은 고전적으로 부종양성(paraneoplastic)으로 기술되었고 이는 종양신경성 세포 내 항원에 대항하는 항체가 폐암이나 고환암과 같은 특정한 악성종양과 연관되어 있다.¹⁾ 반면, 자가면역성 뇌염(autoimmune encephalitis)은 인체의 면역 시스템이 착오적으로 뇌세포를 공격하여 뇌에 염증

을 야기시키는 상태를 지칭하며 신경세포 표면의 항원 결정기에 대항하는 자가면역 항체가 존재하는 경우이다. 자가면역성 뇌염의 항원들은 시냅스 전달과정과 가소성에 관련된 수용체나 시냅스 단백질 복합체로서 leucine rich glioma inactivated(LGI1), contacin-associated protein-like 2(Casp2), N-methyl-d-aspartate receptor(NMDAR) 등과 같은 같은 전압 작동 칼륨 통로(voltage gated potassium channel complex, VGKC)의 일부로 보고 되었다.⁴⁻⁶⁾

미국 Olmsted county에서 시행한 유병률 연구에 따르면, 자가면역성 뇌염의 유병률은 10만명 중 13.2명이 보고 되었으며(감염성 뇌염은 10만명 중 11.6명 보고됨), 이 중 LGI1 자가면역성 뇌염은 10만명 중 0.7명에 해당하였다. 1995~2015년 동안 LGI1 자가면역성 뇌염의 발생률은 10만명 중 0.8명 수준에 해당하였다.⁷⁾

© This is an Open Access article distributed under the terms of the Creative Commons Attribution Non-Commercial License (<https://creativecommons.org/licenses/by-nc/4.0>) which permits unrestricted non-commercial use, distribution, and reproduction in any medium, provided the original work is properly cited.

국내에서 보고된 자가면역성 뇌염은 NMDAR, LGI1, Caspr2, GABA_BR 등 종류가 다양하나 항 NMDA 자가면역성 뇌염이 가장 빈번하였다.⁸⁻¹⁰ LGI1 자가면역성 뇌염과 관련한 국내 증례보고에서는 공통적으로 기억력 장애, 혼란, 경련 등의 증상을 보였다.⁸⁾

자가면역성 뇌염 환자들은 일반적으로 수 일에서 수 주에 이르는 시간 동안 기억력 저하 및 인지기능의 손상이 일어나며 혼수상태까지 도달할 수 있다. 또한, 정신증적 증상이 초기 경과에 흔한 편으로 환청, 환시, 공격성, 부적절한 성적행동, 공황발작, 강박행동, 행복감 혹은 공포감이 나타날 수 있다.¹⁾

자가면역성 뇌염에서 병발하는 정신과적 질환의 유병률은 연구에 따라 다양하나 자가면역성 뇌염으로 보고된 환자 중 3분의 2 이상은 첫번째 발병시 정신과에 방문하는 것으로 보고되었고, 정신증적 증상은 조현병에서 나타나는 것과 같이 망상, 환각, 긴장성 운동 질환들이 있다. 최근, 이전에 조울증이나 조현병으로 진단된 환자가 후에 자가면역성 뇌염으로 진단된 사례가 보고되었다. 예를 들어, NMDAR 뇌염은 4%의 환자에서 정신과 증상만을 단독으로 첫 증상으로 나타났으며 65% 이상의 환자들이 정신과 증상이 동반되어 나타났다. 더욱이, 정신질환 진단 및 통계편람(Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders-IV)에서 조현병으로 진단된 환자의 6.5%가 항 NMDAR 항체를 가졌다고 보고되었다.¹¹⁾¹²⁾ Jang 등¹¹⁾에 따르면, LGI1 자가면역성 뇌염으로 진단된 환자 16명 가운데 12명(75%)이 질병의 경과 가운데 정신증적 증상을 호소하였다. 이 중, 10명(62.5%)은 질병 진단시점에서 정신과 증상을 보였으며 그들은 적어도 다른 하나의 기분 관련 증상(우울감 37.5%, 불안 25%, 수면 문제 18.75%, 환청,

환시 31.25%)을 보였다.

본 증례보고에서는 양극성장애로 입원치료 후 지속되는 정신증적 증상 및 신경학적 증상으로 LGI1 자가면역성 뇌염으로 진단된 47세의 여자 환자의 사례를 보고하고자 한다.

증 례

만 47세 여자 환자가 2018년 11월부터 시작된 수면감소, 인지기능 저하와 2019년 3월부터 발생한 정신운동성 초조, 피해 망상을 주소로 2019년 2월 28일 본원 정신건강의학과 외래 내원하였고 2019년 4월 18일 보호병동에 입원하였다. 환자는 이전 정신과 병력이 없는 분으로 1996년도 다낭성 난소증후군(polycystic ovary syndrome)으로 인한 불임과 출산 직후 가족의 사망으로 우울감, 흥미 상실, 불면이 발생하여 1달간 지속되었으나 정신과 진료 없이 자연 호전되었다. 환자는 2018년도 사업파산과 자녀입시문제로 갈등을 겪으면서 우울감을 보였으나 식욕변화, 흥미저하, 자살사고 등은 동반되지 않았다. 그러던 중, 2018년도 11월부터 수면감소, 주의 산만이 관찰되었고 2019년 1월 불안정한 정동, 정신운동성 초조, 과거와 현재를 구분하지 못하는 인지기능 저하가 발생하였다. 한편, 환자는 간헐적인 두통을 호소하였고 안면을 찡그리며 팔을 안으로 굽히는 등의 경련이 의심되는 소견을 하루에 2~3차례 1~2초 정도 발생하기를 반복 하였다. 환자는 2019년 1월 개인 정신과에 내원하여 양극성 장애 진단 하 약제복용(valproate 500 mg, risperidone 2 mg)을 하였으나 증상 호전이 없었으며 2019년 2월 본원 외래 방문하여 촬영한 brain MRI의 판독상 특이소견은 관찰되지 않았다(그림 1A). 환자는

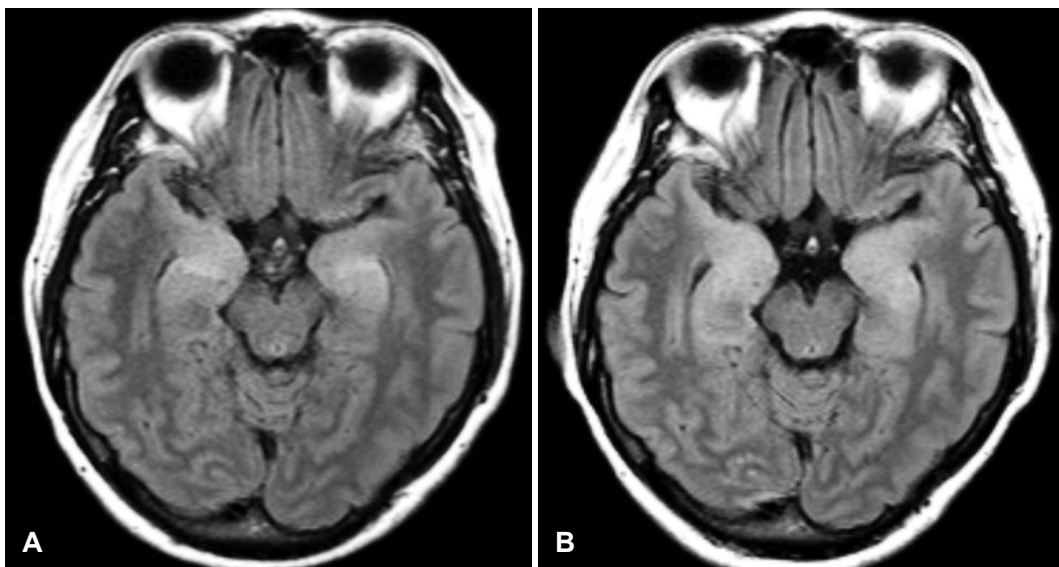


Fig. 1. (A) Initial brain MRI (2019-03-15), (B) Brain MRI after diagnosis of LGI1 encephalitis (2019-05-23) Suspicious of internal more prominent T2/FLAIR high signal intensities with gyral swelling at bilateral mesial temporal lobes.

2019년 3월부터 생명보험을 다수 가입하였고, 홈쇼핑에서 100만원 가량 과소비하는 모습, 낯선 사람이 환자의 돈을 훔쳐간다는 피해망상이 발생하여 양극성 장애 진단 하 2019년 4월 18일 본원 입원치료를 시작하였다.

환자는 입원 당시 정신운동성 초조가 두드러지는 상태로 불안감, 과민함이 관찰되었다. 면담상 연상이완, 사고 이탈 등 사고과정의 장애와 피해망상이 관찰되었고 환청, 환시는 부인하였다. 환자는 입원 당시 측정된 조증평가척도(Young Mania Rating Scale, YMRS)는 13점에 해당하였으며, 양성 및 음성증후군 척도(Positive and Negative Syndrome Scale, PANSS)에서 양성증상, 음성증상, 일반증상은 각각 32, 23, 62점에 해당하였다. 환자는 입원 5일째 발열과 지남력 저하가 두드러져 시행한 혈액검사상 요로감염 소견이 관찰되어 ceftriaxone으로 치료를 시행하였다. 환자는 입원 12일째, 생체징후가 안정적이며 혈액검사상 특이소견은 보이지 않았으나 지남력 저하는 지속되었고, 손가락을 뜨개질을 하는 것처럼 움직였으며, 밝은 물체가 보인다는 환시를 호소하여 섬망을 의심하였다. 환자는 또한, 병동을 부산하게 돌아다니며 쓰레기통을 뒤지는 등의 왜해진 행동이 관찰되었고 “생파리, 사과리” 등의 신조어가 관찰되었다. 입원 19일째, 환자는 노의 및 변의를 느끼지 못하여 복부팽만이 발생하였고 관장하여 배변하였다. 환자 정신증적 증상에 대하여 quetiapine 350 mg, olanzapine 25 mg 투약을 지속하던 중 입원 20일째 발열(37.7°C) 및 백혈구 증가증(WBC = 17730/mm), 간수치 상승 소견(Aspartate Amino-Transaminase/Alanine Amino-Transferase 255/66 IU/L), 전신을 떠는 양상의 추체외로 증후군(extrapyramidal syndrome)을 동반하여 신경이완제약성 증후군(neuroleptic malignant syndrome) 가능성을 고려하여 기존 약제를 중단하였다. 환자는 이 당시 YMRS, PANSS 점수는 각각 7점, 32/23/62점에 해당하였고, 한국판 간이 정신상태 검사(Korean version of Mini-Mental State Exam, K-MMSE)에서는 7점에 해당하였다. 2019년 5월 17일, 환자가 비특이적인 임상양상을 보이는 바, 기질적 원인을 추가 배제하기 위해 시행한 뇌척수액 검사상 LGII 항체 양성으로 확인되었고 LGII 자가면역성 뇌염으로 진단되었다. 환자 신경과 협진 진행하며 brain MRI의 재검과 자가면역 갑상선염 혹은 cancer 동반 가능성을 염두에 두고 항갑상선 항체검사와 chest multi-detector CT를 추가로 시행하였다. 2019년 5월 22일 재촬영한 brain MRI 영상의학과 판독 결과, 이전에 보고되지 않았던 가쪽 측두엽 부위에 T2/FLAIR 고강도 신호가 관찰되었다(그림 1B). 환자는 steroid pulse therapy(methylprednisolone 1 g IV) 및 immunoglobulin 치료를 시작하면서 가쪽 및 치료진을 인지하며 환청, 환시 의심소견은 감소하였다. 그러나 병

동을 부산하게 돌아다니며 상황에 맞지 않는 말을 하는 모습 보여 lithium 900~1050 mg, quetiapine 600 mg, risperidone 0.5~1 mg을 병합하여 투약하였고, lorazepam을 추가하여 수면 조절하였다. 이 당시 측정된 환자의 YMRS는 35점, PANSS는 31/27/76점, K-MMSE는 14점에 해당하였다. 환자는 이후 rituximab 등의 면역 치료를 지속하기 위해 입원 76일째 타원신경과로 전원되었다. 환자는 퇴원 후 안정적인 정동, 정상적인 지남력을 보이며 입원 당시 의료진 식별이 불확실한 과거 기억 장애를 제외하면 전반적인 상태가 크게 호전된 채로 본원 외래를 내원하였다. 환자는 보호자의 보고상 간헐적인 충동 조절 어려움 및 반응 속도 저하 외에는 혼자서 외출이 가능한 정도로 독립적으로 간단한 일상생활이 가능하였으며 환청, 환시, 망상 등의 정신증적 증상은 존재하지 않았다.

고 찰

본 증례는 질병의 경과에 정신과 증상이 첫번째로 나타나 양극성 장애로 진단 후 치료 중에 발견한 LGII 자가면역성 뇌염 증례로서 증상의 최초 발병부터 최종 진단까지 약 6개월 가량이 소요되었다.

LGII 자가면역성 뇌염은 VGKC 항체로 기인한 뇌염의 상당수를 차지하며, 안면상완근긴장발작(faciobrachial dystonic seizures, FBDS), 간질, 근육간대경련, 급성으로 진행되는 치매, 수면장애의 신경학적 증상을 특징으로 한다. 평균 나이는 60대(30~80대), 65%가 남성, 암의 동반 이환률은 20% 미만이며 주요 원발암의 발생부위는 폐, 흉선 등으로 타 자가면역 뇌염에 비해 비교적 흔하지 않은 것으로 알려져 있다.³⁾ 진단은 신체진찰 및 병력청취로 특정 원인을 탐색해야 하며 우선적으로 다양한 감염질환을 배제한 후 특이적인 임상 증상, EEG, MRI, 뇌척수액 천자 등의 결과를 종합해서 이루어진다. 이 중, 뇌척수액 천자에서 자기면역항체를 확인하는 것이 가장 민감하나 LGII 항체는 40%에서 관찰되며 확인되지 않을 때에도 진단을 배제할 수는 없다.¹³⁾¹⁴⁾ MRI는 85%의 환자에서, 특히 내측 측두엽의 T2 고신호강도가 관찰된다. 이러한 패턴은 herpes simplex virus 뇌염에서도 비슷한 소견이 관찰되므로 감염성 뇌염과 자가면역성 뇌염을 구분하기에는 어려움이 따른다. 뇌파검사는 간질을 배제하기 위하여 필요하며 면역치료에 대한 반응성 또한 질병 진단에 도움을 준다. 치료는 스테로이드, 면역글로블린, 혈장교환술, rituximab 등이 사용되며 정신증적 증상을 위해 항정신병약제 및 기분안정제, 항불안제가 사용될 수 있다.¹⁵⁻¹⁷⁾

자가면역성 뇌염은 질병의 경과상 정신증적 증상이 보여 첫 발병의 3분의 2 이상은 정신과를 방문한다고 한다.¹⁸⁾ 비록, 환

자에게 보인 기분의 과변동성, 수면욕 감소, 정신운동성 초조, 사고비약, 과소비, 피해망상 등의 정신증적 증상이 양극성 장애의 진단기준에 합당하나 자가면역성 뇌염의 진단 및 치료가 지연되는 경우 치명적인 뇌손상을 초래할 수 있어 환자의 고통을 가중시키게 된다. 본 환자에서도 처음 증상이 나타난 지 6개월이 지나서야 진단되어 면역 치료에 대한 반응이 늦고 호전 경과가 더디었다. 또한, 항정신병 약제로 인한 추체외로 증상과 간 손상이 유발 및 악화될 가능성이 높다. 본 환자에서도 진전, 보행장애 등의 추체외로 증상이 발생하였으며 약물 유발성 섬망, 간수치 상승, 요로 감염 등의 약제로 인한 직, 간접적인 부작용이 발생하였다. 즉, 정신증으로 진단된 환자들의 자가면역성 뇌염의 조기진단과 적극적인 치료는 임상적 측면에서 매우 중요하다.

본 환자에서는 병력상 진단을 앞당길 수 있었던 증상 및 징후를 몇 가지 생각해볼 수 있다. 첫번째로, 자가면역 뇌염이 확진된 후 파악한 병력상 환자는 간헐적인 두통을 호소하였고 안면을 찡그리며 팔을 안쪽으로 굽히는 경련을 의심할 수 있는 소견이 1~2 s 가량, 하루 수십회 이상 반복되었다는 사실을 발견하였다. FBDS는 LGI1 자가면역 뇌염에 특징적인 소견으로서 LGI1 자가면역 뇌염 환자들은 다른 증상이 발생하기 수 주에서 수 개월 전부터 하루에 백 번 이상 경련을 반복한다고 한다.¹⁵⁾ 또한 자가면역성 뇌염에서는 간질 중첩증을 포함한 경련이 흔하다고 알려져 있으며¹⁵⁾ 상기 환자는 강직-간대성 경련(tonic-clonic seizure)이 1차례 발생한 기왕력이 있었다. 환자는 입원하여 상기 소견이 관찰되지 않았을 뿐 아니라 양극성 장애로 의심하는 상황에서 FBDS 소견을 병력청취로 파악하기에는 어려움이 있었다. 그러나 아급성으로 시작된 인지기능 저하 및 경련의 기왕력을 고려하여 뇌염의 가능성을 일찍 포착할 여지가 있었다. FBDS와 강직-간대성 경련은 양극성 장애 의증 하에 valproate를 복용하며 재차 발생하지 않았던 것으로 추정된다. 두번째로, 인지기능의 저하, 특히 최근 기억의 등록 및 저장, 인출이 어려웠던 점을 들 수 있다.¹⁵⁾ 환자는 처음 본 사람을 원래 아는 사람처럼 이야기 하거나 10년 전 일을 어제의 일처럼 이야기 하는 등의 행동을 보였으며, 이는 양극성 장애의 환자에서 관찰되는 주의집중, 실행, 서술 기억, 장기 기억력 상실과는 다른 양상이었다. 또한, 환자가 질병의 경과상 보인 지남력 저하는 기질적인 문제를 의심해볼 수 있는 충분한 근거가 될 수 있다.

결 론

정신과 환자들의 진단 과정에 있어서 영상 평가와 각종 혈액 검사 범위가 넓어졌음에도 주의깊게 환자를 관찰하지

않으면 자가면역성 뇌염과 같이 정신병적 증상을 나타내는 기질적 질환의 진단이 지연될 수 있다. 본 증례는 LGI1 자가면역성 뇌염의 초기의 정확한 진단을 위해서 임상가가 정신과적 증상의 급성 발병과 FBDS, 단기 기억 상실과 같은 질환의 전형적인 임상 양상에 대하여 숙지할 필요가 있으며 EEG, MRI, Lumbar Puncture와 같은 추가적인 검사에 시간이 지체 되지 않아야 한다는 점을 보여준다. 이는 환자들에게 적절한 시점의 면역치료와 이른 회복의 기회를 준다는 점에서 좋은 예후를 가져올 수 있으므로 임상적인 의의가 있다.

중심 단어: LGI1 뇌염·자가면역성 뇌염·양극성장애.

Conflicts of interest

The authors have no financial conflicts of interest.

Author Contributions

Conceptualization: Eun Soo Kim. Data curation: Eun Soo Kim, HeeJun Lee. Formal analysis: Eun Soo Kim, Sung Joon Cho. Investigation: Eun Soo Kim, HeeJun Lee. Methodology: Eun Soo Kim, HeeJun Lee. Project administration: Sang Won Jeon, Sung Joon Cho. Resources: Eun Soo Kim, HeeJun Lee. Supervision: Sang Won Jeon, Sung Joon Cho. Validation: Sang Won Jeon, Sung Joon Cho. Writing—original draft: Eun Soo Kim, HeeJun Lee. Writing—review & editing: Sang Won Jeon, Sung Joon Cho.

ORCID iDs

Sang Won Jeon <https://orcid.org/0000-0002-7828-3296>
Sung Joon Cho <https://orcid.org/0000-0001-6981-0931>

REFERENCES

- 1) Tüzün E, Dalmau J. Limbic encephalitis and variants: classification, diagnosis and treatment. *Neurologist* 2007;13:261-271.
- 2) Brierley JB, Corsellis JAN, Hierons R, Nevine S. Subacute encephalitis of later adult life. Mainly affecting the limbic areas. *Brain* 1960; 83:357-368.
- 3) Ramanathan S, Mohammad SS, Brilot F, Dale RC. Autoimmune encephalitis: recent updates and emerging challenges. *J Clin Neurosci* 2014;21:722-730.
- 4) Shin YW, Lee ST, Shin JW, Moon J, Lim JA, Byun JI, et al. VGKC-complex/LGI1-antibody encephalitis: clinical manifestations and response to immunotherapy. *J Neuroimmunol* 2013;265:75-81.
- 5) Anderson NE, Barber PA. Limbic encephalitis—a review. *J Clin Neurosci* 2008;15:961-971.
- 6) Florance NR, Davis RL, Lam C, Szperka C, Zhou L, Ahmad S, et al. Anti-N-methyl-D-aspartate receptor (NMDAR) encephalitis in children and adolescents. *Ann Neurol* 2009;66:11-18.
- 7) Dubey D, Pittcock SJ, Kelly CR, McKeon A, Lopez-Chiriboga AS, Lennon VA, et al. Autoimmune encephalitis epidemiology and a comparison to infectious encephalitis. *Ann Neurol* 2018;83:166-177.
- 8) Kim H, Kim B, Hwang J, Lee Y, Lee ST, Kang JK. Anti-LGI1 antibody autoimmune encephalitis which manifests faciobrachial dystonic seizure. *J Korean Neurol Assoc* 2014;32:22-25.
- 9) Park IW, Kim YB, Chung PW, Moon HS, Suh BC, Yoon WT, et al. Anti-N-methyl-D-aspartate receptor encephalitis after herpes simplex virus infection. *J Korean Neurol Assoc* 2018;36:93-96.
- 10) Sunwoo JS. Corticosteroid Treatment in Autoimmune encephalitis. *Neurocrit Care* 2017;10:60-68.
- 11) Jang Y, Lee ST, Lim JA, Kim TJ, Jun JS, Moon J, et al. Psychiatric

- symptoms delay the diagnosis of anti-LGI1 encephalitis. *J Neuroimmunol* 2018;317:8-14.
- 12) **Kayser MS, Titulaer MJ, Gresa-Arribas N, Dalmau J.** Frequency and characteristics of isolated psychiatric episodes in anti-N-methyl-D-aspartate receptor encephalitis. *JAMA Neurol* 2013;70:1133-1139.
 - 13) **Wang D, Hao Q, He L, He L, Wang Q.** LGI1 antibody encephalitis-detailed clinical, laboratory and radiological description of 13 cases in China. *Compr Psychiatry* 2018;81:18-21.
 - 14) **Venkatesan A, Tunkel AR, Bloch KC, Loring AS, Sejvar J, Bitnun A, et al.** Case definitions, diagnostic algorithms, and priorities in encephalitis: consensus statement of the international encephalitis consortium. *Clin Infect Dis* 2013;57:1114-1128.
 - 15) **Lancaster E.** The diagnosis and treatment of autoimmune encephalitis. *J Clin Neurol* 2016;12:1-13.
 - 16) **Zuliani L, Graus F, Giometto B, Bien C, Vincent A.** Central nervous system neuronal surface antibody associated syndromes: review and guidelines for recognition. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2012; 83:638-645.
 - 17) **Chapman MR, Vause HE.** Anti-NMDA receptor encephalitis: diagnosis, psychiatric presentation, and treatment. *Am J Psychiatry* 2011; 168:245-251.
 - 18) **Zandi MS, Irani SR, Lang B, Waters P, Jones PB, McKenna P, et al.** Disease-relevant autoantibodies in first episode schizophrenia. *J Neurol* 2011;258:686-688.