

전압의존형칼륨통로 항체와 연관된 비부수종양성 변연계뇌염 1예

연세대학교 의과대학 신경과교실, 핵의학교실^a

원요섭 김지윤 박형준 박수철 이종두^a 최일생

A Case of Voltage Gated Potassium Channel Antibodies-associated Nonparaneoplastic Limbic Encephalitis

Yoseob Won, M.D., Ji-Yoon Kim, M.D., Hyung Jun Park, M.D., Soochul Park, M.D., Ph.D., Jong Doo Lee, M.D., Ph.D.^a, Il Sang Choi, M.D., Ph.D.

Departments of Neurology, Nuclear Medicine^a, Yonsei University College of Medicine, Seoul, Korea

Limbic encephalitis has been reported usually as an autoimmune complication related to onconeural antigen of underlying cancer with poor prognosis. Antibodies reactive with neuronal voltage-gated potassium channels (VGKCs) are recently recognized as a pathogenic cause in nonparaneoplastic limbic encephalitis, which is responsive to immunotherapy. We report a patient who had subacute encephalopathy with clinical and radiographic evidences of limbic encephalitis. The patient was seropositive for VGKC antibodies and resulted in a good prognosis with steroids. This has not yet been reported in Korea.

J Korean Neurol Assoc 24(2):148-152, 2006

Key Words: Nonparaneoplastic limbic encephalitis, Voltage gated potassium channel antibody, Immunotherapy

변연계뇌염은 이급성의 단기 기억력장애, 지남력장애, 걱정 등의 주증상을 보이며, 이와 더불어 간질, 환각, 수면장애의 증상과 조직학적으로 내측 측두엽의 염증 소견을 보이는 환자를 Brierley 등이 처음으로 보고하면서 알려졌다. 이러한 증상들은 헤르페스성 뇌염이나 Korsakoff 증후군 외에도 루푸스, Sjgren 증후군, Hashimoto 갑상선염, 중추신경계 혈관염과 같은 자가면역질환, 독성 혹은 대사성 뇌증과 부수종양(paraneoplastic syndrome) 등의 질환과 감별하여야 한다. Bien²과 Mori³는 변연계뇌염 환자 중 일부에서 자가부수종양성 항체가 음성이나, 면역억제치료에 반응을 잘하는 환자군을 보고하였으며, Buckley 등⁴은 이런 환자들에서 Morvan씨 증후군의 중추신경계 증상과 유사점에 착안하여, 신경세포성 전압의존형

칼륨통로(Voltage-gated potassium channel: VGKC) 항체가 양성인 것을 보고하였다. VGKC 항체는 Isaacs 증후군이나 후천성 신경근긴장증 등 일련의 말초 질환군에서 보고된 자가면역항체로, 자가부수종양성 항체가 세포내 항원에 대한 자가항체인 것과는 달리 세포 형질막의 표면에 존재하는 VGKC에 대한 항체로 이의 증감이 임상 증상과 직접 관련되어 있어, 병인(pathogenesis)에 중요한 역할을 하는 것으로 알려져 있다.^{4,6,7,9} 저자들은 임상 및 방사선상 변연계뇌염 소견을 보이고 혈청학적으로 VGKC 항체 양성인 환자 1예를 경험하여, 국내에 처음으로 보고하고자 한다.

증례

52세 건강한 여자가 4개월 전부터 빠르게 진행되는 기억력 및 지남력장애와 2개월 전부터 발생한 다발성 간대성근경련을 주소로 내원하였다. 내원 시 복합부분간질중첩 상태였으나 전 신경연성발작으로 이행하지는 않았으며 별도로 팔에 간대성근

Received October 17, 2005 Accepted November 7, 2005

* Soochul Park, M.D., Ph.D.

Department of Neurology, Yonsei University College of Medicine
134 Sinchon-dong, Seodaemoon-gu, Seoul, 120-752, Korea
Tel: +82-2-2228-1606 Fax: +82-2-393-0705
E-mail: scpark@yumc.yonsei.ac.kr

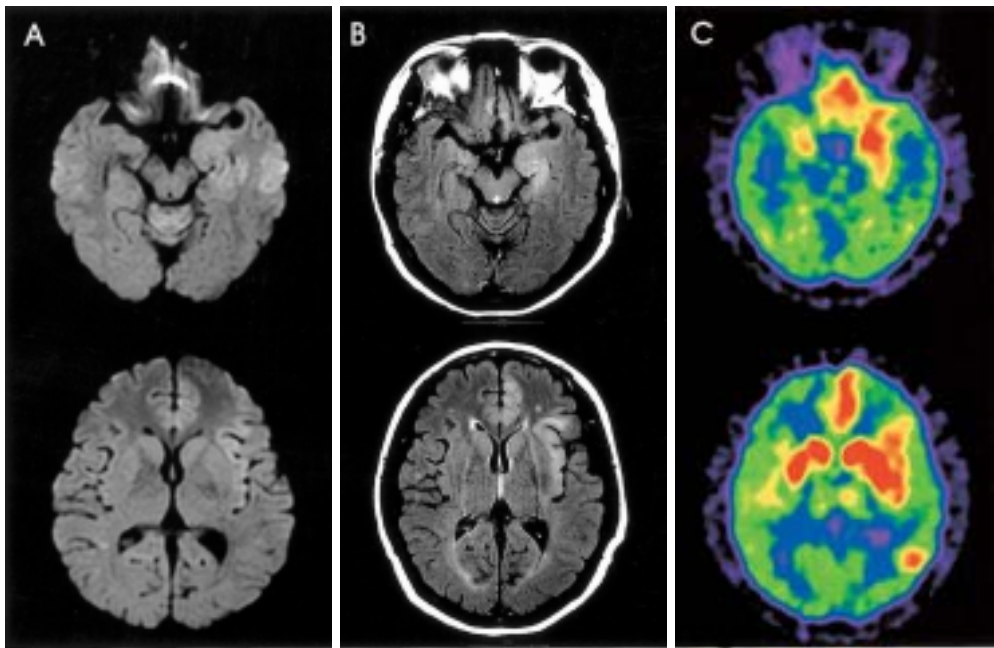


Figure 1. (A) DWI in brain MRI. Increased SI was noted in limbic structure prominently in left side. (B) FLAIR image in brain MRI. SI was much more extensive than those of DWI especially bilateral in amygdala, hippocampus and olfactory bulb. (C) ^{18}F FDG-PET image. Glucose uptake in limbic structure was concordant with FLAIR image in brain MRI. Additional increased uptake was noted in bilateral basal ganglia, which was correlated with myoclonus.

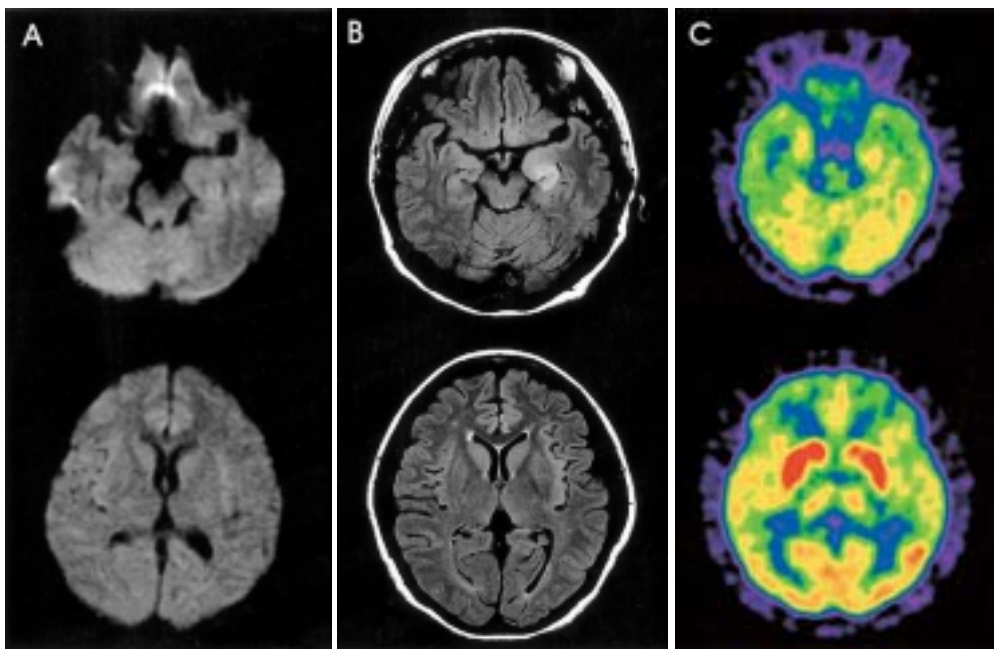


Figure 2. Follow up brain MRI 11 days after 1st MRI. Normalized SI in limbic area was noted in DWI (A) and reduced and localized to the left amygdala, hippocampus and insula in FLAIR image (B). (C) Follow up ^{18}F FDG-PET. Glucose metabolism in limbic area was normalized except bilateral basal ganglia.

경련이 관찰되었다. 환자는 4개월 전부터 기시감과 하던 일을 기억 못하는 일들이 자주 생겼고 간대성근경련이 잦아져 항경련제를 복용하였으나 호전되지 않았다. 환자는 밤에도 잠을 자지 않고 안절부절못하는 격정성 행동장애를 보였고 기억력 감소와 작화증을 보였으나 망상은 동반되지 않았다. 또한 음식 맛과는 무관하게 지나치게 과식하는 양상을 보였다. 내원 시 뇌파 검사상 양측 대뇌반구에서 독립적으로, 베타에서 세타 및 델타로 이행되는 간질중첩상태의 뇌파가 관찰되었다. Phenytoin 정주 후 간질중첩상태는 벗어났으나 간대성근경련이 5-10분 간격으로 반복되었다. 신경학적검사상 단기 기억력장애와 시간과 장소에 대한 지남력이 선택적으로 감소되었으나(MMSE; 26) 전반적인 인지기능은 정상이었다. 신경인지기능검사에서 전체지능은 106이었다. 주의력과 언어력 모두 평균 수준이었으나 즉시회상기억(K-AVLT-IR; K-auditory verbal learning test immediate recall)은 49, 지연회상기억(K-AVLT-delayed recall)은 47점으로 손상 수준이었고, 도형자극에 대한 즉시 및 지연회상(KCFT; K-complex figure test immediate recall and delayed recall) 모두 손상 수준으로 저하되어 측두엽 손상을 시사하였으며 실행 능력(WCST; Wisconsin card sorting test)도 저하되는 등 전두엽기능 이상도 의심되었다. 혈액 소견은 정상이었으나 전해질검사상 나트륨이 134 mEq/L로 감소되었다.

뇌척수액검사는 정상이었다. 발병 3개월 후 외부 병원에서 시행한 뇌MRI는 정상이었으나 한달 후 시행한 뇌MRI상 DWI (diffusion weight image)에서 좌측 대상회, 해마, 편도 및 섬에서 신호 강도가 올라가 있었으나(Fig. 1-A), ADC map (apparent diffusion coefficient map)은 정상이었다. T1 강조영상에서는 좌측 해마와 섬에서 신호 강도가 감소되었고 FLAIR (fluid attenuated inversion recovery) 영상에서 후구와 해마 및 편도에서는 양측 모두에서, 대상회와 섬은 좌측에서 신호 강도가 두드러졌으나(Fig. 1-B) 조영증강은 보이지 않았다. ¹⁸FDG-PET에서는 FLAIR 영상과 일치하는 부위에 뚜렷하게 포도당 대사가 증가되었고 양측 기저핵에서도 포도당 대사가 증가되었다(Fig. 1-C). 뇌척수액에서 헤르페스를 비롯한 바이러스에 대한 항체와 14-3-3 단백질은 음성이었다. 항핵항체, 항갑상선미소항체, 항갑상선글로불린항체 그리고 홍역에 대한 항체도 음성이었다. 혈청에서 anti Hu-, Ri- 및 Yo 항체가 발견되지 않았으며 흉부 전산화단층촬영, 복부초음파검사 및 전신 PET에서도 종양은 관찰되지 않았다. 내원 11일 만에 추적한 뇌MRI에서 초기 보였던 신호 강도가 전반적으로 감소하여 DWI에서는 정상으로 회복되었으며 (Fig. 2-A), FLAIR 영상에서는 좌측 해마 및 편도와 섬에 국한된 소견을 보였다 (Fig. 2-B). 같은 시기의 PET에서 우측 두정엽에 새로이 국소적으로 포도당 대사가

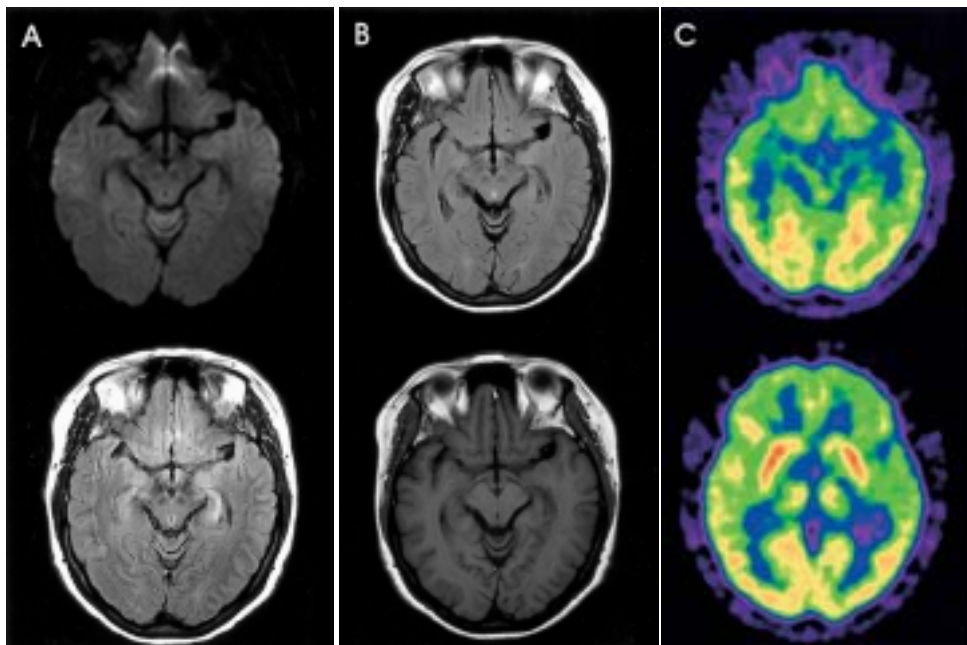


Figure 3. (A) Follow up brain MRI one month after 1st MRI. DWI (upper) was normal and localized SI in FLAIR image (lower) was still noted in the left hippocampus. (B) Follow up brain MRI 5 months after 1st MRI. Complete recovery of SI was noted in FLAIR image (upper) without hippocampal atrophy in T1 WI (lower). (C) Follow up ¹⁸FDG-PET 5 months after 1st PET study. Increased uptake of glucose metabolism in bilateral basal ganglia was normalized with improvement of myoclonus.

증가된 병변이 보였으나 우측 해마를 비롯한 좌측 변연계에서 보이던 이전의 포도당 대사의 증가는 정상으로 회복되었다. 반면 양측 기저핵에서는 포도당 대사가 여전히 증가되었다(Fig. 2-C). MMSE 점수는 22점에서 3주 후에는 18점으로 악화되었으며 간대성근경련도 지속되었다. 미국 Mayo clinic에서 시행한 혈청에서의 상기 부수증양 항체와 그 외의 CRMP-5- IgG, Amphiphysin Ab, striate muscle Ab, Calcium channel bind Ab(P/Q, N type), Ach receptor binding Ab, AchR ganglionic neuronal Ab 등 모두 음성이었으나 VGKC 항체에 대한 혈청검사가 0.12 nmol/L (0.00-0.02 nmol/L)로 증가되어 VGKC 항체와 연관된 변연계뇌염으로 진단하였다. 3일간의 스테로이드 충격요법 후 MMSE는 16점이었으며 퇴원 후에도 경구 스테로이드를 유지하였다. 1개월 후에 시행한 뇌 MRI의 FLAIR 영상에서 병변은 좌측 해마에 국한되어 있었으며(Fig. 3-A), 점차 기억력장애와 간대성근경련이 호전되어 퇴원 5개월경의 MMSE는 28점으로 일상 생활에 지장이 없을 정도였다. 5개월 만에 추적 검사한 뇌MRI에서 해마를 비롯한 변연계의 위축은 발견되지 않았으며(Fig. 3-B) ¹⁸FDG-PET 영상에서 이전의 기저핵의 증가 소견도 정상으로 호전되었다(Fig. 3-C).

고 찰

본 증례는 아급성의 선택적인 단기기억장애와 변연계와 관련된 행동장애를 보인 환자로 임상 양상과 혈청학적검사상 VGKC 항체가 양성인 점으로 보아 VGKC 항체에 의한 비부수증양성 변연계뇌염으로 진단된 예이다. 변연계를 침범하는 뇌증은 여러 질환에서 나타날 수 있으나 증양성신경항체(onconeural antibody)가 신체 여러 부위의 증양에 선행하여 나타나는 부수증양성 변연계뇌염이 잘 알려져 있다. 최근 Buckley 등⁴이 변연계 뇌증을 보이는 환자에서 VGKC 항체가 양성임을 보고한 이래 Pozo-Rosich 등⁵이 15명의 변연계뇌염 환자에서 4명을, Thieben⁶과 Vincent⁷가 각각 7명과 10명의 VGKC 항체 관련 변연계뇌염 환자들의 임상 양상을 보고하였다. VGKC 항체 관련 변연계뇌염의 임상 양상은 신경근긴장증과 함께 중추신경계 증상을 동반하는 Morvan 증후군과는 구분되나 부수증양성 변연계뇌염 환자들의 임상 양상과는 구분하기 어려우며 특징적으로 면역억제 치료에 가역적으로 반응하는 임상 양상을 보인다. 입원 당시 보였던 복합부분간질증첩 상태는 곧 조절되었으나 간대성근경련은 상당 기간 지속된 후 다른 변연계 증상의 호전과 함께 회복되었다. 내원 당시 MRI와 PET에서 병변은 거의 일치했으나 DWI 보다는 FLAIR에서 병변이 PET와 더 일치하였다. 초기 DWI에서의 신호 강도의 증가와 포도당 대사의 증가는

11일 후 추적 검사에서 호전되었으나 FLAIR에서의 신호 강도는 좌측 해마와 섬에 국한되어 초기 DWI에서의 신호 강도의 증가는 그 동안 임상적으로 호전이 없었음을 감안할 때 간질증첩에 의한 영향으로 생각된다. 임상적으로는 스테로이드 충격 요법을 하기 전까지 지속적으로 악화되었으나 이후 4-5개월에 걸쳐 점차적인 호전을 보였으며 일상 생활에 지장이 없을 정도로 회복되었다. 회복 후 시행한 MRI에서도 해마의 위축이 관찰되지 않았으며 PET도 정상으로 회복되었다. VGKC 항체와 관련된 변연계뇌염 환자의 임상적 경과에 따른 PET과 MRI 소견을 보고한 Fauser 등⁸의 증례는 면역억제제를 사용하지 않고 항경련제만으로 간질 발작이 조절됨에 따라 PET에서의 포도당 대사가 호전된 것인데 이는 본 증례에서 스테로이드를 쓰기 전에 초기 간질증첩이 조절되면서 MRI와 PET의 호전을 보였던 것과 일치하며 Fauser⁸의 환자가 보였던 해마 위축은 면역억제 치료를 하지 않았던 점과 임상적으로 드러나지 않은 간질발작이 6개월 이상 뇌파에서 지속되었던 것이 원인이었을 것으로 생각된다. VGKC 항체에 의한 비부수증양성 변연계뇌염은 스테로이드뿐 아니라 IgG immunoglobulin이나 혈장교환술에 잘 반응하며 임상적 호전과 VGKC 항체의 감소가 뚜렷하게 상관 관계를 갖는다는 점, VGKC 항체가 뇌척수액에도 존재한다는 점으로 보아 부수증양 변연계뇌염에서의 항증양성신경항체가 단순히 표지 인자인 것에 비해 VGKC 항체는 병인에 중요한 역할을 하는 것으로 생각된다.^{4,6,7,9} Ances 등⁹은 변연계뇌염을 면역억제제의 반응에 따라 해마나 소뇌에 대한 신경망(neurophil) 항체에 양성인 군과 세포내 항원에 대한 증양신경성 항체를 갖는 군으로 구분하였다. 또한 면역억제제에 반응하는 변연계뇌염을 다시 세포 표면 항원에 대한 항체를 갖는 VGKC 항체 관련 변연계뇌염과 synaptophysin이나 amphiphysin과 같이 신경연접이 풍부한 부위나 spinophilin과 같이 수지상 신경망이 조밀한 부위에서 발현되는 단백질에 대한 항체를 보이는 변연계뇌염으로 구분하였는데, 후자의 경우 뇌척수액에서 염증세포가 증가할 뿐 아니라 척수 내에서 항체 생성이 이루어지며 MRI 및 PET에서 그 병변이 내측두엽에 국한되지 않고 보다 광범위할 수 있다는 점에서 VGKC 항체 관련 변연계뇌염과 차이가 있음을 보고하였다. Pittock¹⁰과 Thieben 등⁶은 부수증양증후군을 가진 환자가 하나의 증양에 대해서도 다양한 증양성신경 항원에 반응할 수 있다고 하였고, VGKC 항체 관련 변연계뇌염은 다른 신경망 항체를 가진 변연계뇌염보다는 증양 관련 위험성이 매우 적은 것으로 알려졌지만 VGKC 항체를 가진 환자의 15%에서 변연계뇌염이 소세포성폐증양의 신경계 증상을 나타낼 수 있으며,¹⁰ 흉선종과의 관련성도 보고되고 있다. 그러나 이러한 환자들의 경우 세포내 항원에 대한 증양신경성 항체나 CRMP-5 혹은

amphiphysin 항체에도 양성을 보이거나¹⁰ 본 환자의 경우 VGKC에만 양성을 보여 향후 중양이 발병할 가능성이 적을 것으로 생각되지만 추적 관찰 기간이 7개월밖에 지나지 않아 추적 검사가 필요할 것으로 생각된다.

최근의 보고들은 정밀한 검사가 진단율을 개선시킬 수 있다고 하였으며 VGKC 항체관련 변연계뇌염을 가진 많은 환자들이 간과되었을 가능성을 제시하였다.⁷ 따라서 아급성 단기 기억 상실과 변연계 행동장애를 보이는 환자는 상기의 신경성 항체에 대한 자세한 검사가 중요하며, 아직 뚜렷한 치료 원칙은 없으나 VGKC 항체 관련 변연계뇌염에서는 스테로이드 충격 요법 후에 임상적 증상이 회복될 때까지 경구 스테로이드를 유지할 것을 추천하고 있다.

저자들은 전형적 변연계뇌염의 임상 양상을 보인 환자에서 혈청학적으로 VGKC 항체에 의한 비부수중양성 변연계뇌염을 진단하였으며 스테로이드 치료로 임상적 호전을 경험하였다.

REFERENCES

1. Brierley JB, Corsellis JAN, Hierons R, Nevin S. Subacute encephalitis of alter adult life, mainly affecting the limbic areas. *Brain* 1960;83:357-368.
2. Bien CG, Schulze-Bonhage A, Deckett M, Urbach H, Helmstaedter C, Grunward T, et al. Limbic encephalitis not associated with neoplasm as a cause of temporal lobe epilepsy. *Neurology* 2000;55:1823-1828.
3. Mori M, Kuwabara S, Yoshiyama M, Kanesaka T, Ogata T, Hattori T. Successful immune treatment for non-paraneoplastic limbic encephalitis. *J Neurol Sci* 2002;201:85-88.
4. Buckley C, Oger J, Clover L, Tuzun E, Carpenter K, Jackson M, et al. Potassium channel antibodies in two patients with reversible limbic encephalitis. *Ann Neurol* 2001;50:73-78.
5. Pozo-Rosich P, Clover L, Saiz A, Vincent A, Graus F. Voltage-gated potassium channel antibodies in limbic encephalitis. *Ann Neurol* 2003;54:530-533.
6. Thieben MJ, Lennon VA, Boeve BF, Aksamit AJ, Keegan M, Vernino S. Potentially reversible autoimmune limbic encephalitis with neuronal potassium channel antibody. *Neurology* 2004;62:1177-1182.
7. Vincent A, Buckley C, Schott JM, Baker I, Dewar BK, Detert N, et al. Potassium channel antibody-associated encephalopathy: a potentially immunotherapy-responsive form of limbic encephalitis. *Brain* 2004;127:701-712.
8. Fauser S, Talazko J, Wagner K, Ziyeh S, Jarius S, Vincent A, et al. FDG-PET and MRI in potassium channel antibody-associated non-paraneoplastic limbic encephalitis: correlation with clinical course and neuropsychology. *Acta Neurol Scand* 2005;111:338-343.
9. Ances BM, Vitaliani R, Taylor RA, Liebeskind DS, Voloschin A, Houghton DJ, et al. Treatment-responsive limbic encephalitis identified by neuropil antibodies: MRI and PET correlates. *Brain* 2005;128:1764-1777.
10. Pittock S, Kryzer TJ, Lennon VA. Paraneoplastic antibodies coexist and predict cancer, not neurological syndrome. *Ann Neurol* 2004;56:715-719.