

재발형 다발성경화증처럼 발현한 원발성 Sjögren 증후군 2예

연세대학교 의과대학 신경과학교실

조정희 김승민 김지현 주종규 이미희 신혜원 도원영 선우일남

Two Cases of Primary Sjögren's Syndrome Presenting as Relapsing-Remitting Multiple Sclerosis

Jeong Hee Cho, M.D., Seung Min Kim, M.D., Jee Heun Kim, M.D., Chong Kyu Chu, M.D.,
Mi Hee Lee, M.D., Hae Won Shin, M.D., Won Young Doh, M.D., Il Nam Sunwoo, M.D.

Department of Neurology, Yonsei University College of Medicine, Seoul, Korea

Sjögren's syndrome is a slowly progressive autoimmune disorder that predominantly affects major exocrine glands, and may also involve the central nervous system (CNS). It is sometimes very difficult to differentiate the CNS Sjögren's syndrome from multiple sclerosis. Here, we report two cases of Sjögren's syndrome who developed variable neurological symptoms mimicking the relapsing-remitting form of multiple sclerosis. There had been several relapses during the course of interferon-beta treatment but no relapses have occurred after steroid maintenance therapy.

J Korean Neurol Assoc 22(4):410-413, 2004

Key Words: Sjögren's syndrome, Multiple sclerosis

Sjögren 증후군은 주로 외분비선을 침범하는 만성 진행성 자가면역질환으로서 다양한 신경학적 증상을 보일 수 있는데^{1,2} 특히 중추신경계를 침범할 경우 임상 양상이 다발성경화증과 유사하게 나타날 수 있기 때문에³⁻⁸ 감별 진단이 어렵다. 저자들은 다발성경화증으로 진단 받고 치료하는 중 Sjögren 증후군이 확인된 2예를 관찰하였기에 이를 보고하고자 한다.

증례 1

35세의 여자가 구음장애, 하지 근력약화 및 배뇨장애로 내원하였다. 비교적 건강하던 환자는 내원 5개월 전 좌측의 시력저하가 나타나 타 병원에서 시신경염으로 스테로이드 고용량 치료를 받고 호전되었는데 당시 뇌자기공명영상에서 좌측 내포에 T2 고신호 강도가 관찰

되었다고 한다. 그리고 4개월 후에는 우측의 시력저하가 나타나서 스테로이드 고용량 치료와 인터페론 치료 받기 시작하였는데 다시 구음장애와 하지 근력약화 및 배뇨장애가 나타나 입원하였다. 방사선검사상 척수자기공명영상에서 경수 부위에 약간의 조영 증강을 보이는 T2 고신호 강도가 관찰되었고 뇌자기공명영상에서는 양측 내포와 뇌량에 T2 고신호 강도가 관찰되었다(Fig. 1A). 척수액검사상 백혈구 103/uL (단핵구 72%) 및 단백 수치가 168 mg/dL로 증가되었지만 IgG index는 0.74였고 oligoclonal band는 관찰되지 않았다. 스테로이드 고용량 치료를 5일간 다시 하였고 다발성경화증 재발 방지를 위한 인터페론 투여를 계속하였다. 그러나 2개월 후 환자는 우측 반맹 시야장애와 구음장애가 더 심해져서 다시 입원하였는데 뇌자기공명영상상 이전에 관찰되던 병변은 그 범위가 더 넓어졌고 후두엽 및 뇌실주위 백질과 중뇌에 새로운 병변이 관찰되었다(Fig. 1B). 항핵항체가 1:40으로 양성되었고 항 Ro 항체는 40.2 u/mL, 항 La 항체는 58.8 u/mL로 증가되었다. 문진상 안구 및 구강건조는 현저하지 않았지만 Schirmer 검사상 5분 동안 양안이 3 mm 이하였고 타액선광도검사(salivary scintigraphy)에서는 양측 이하선의 활성

Received February 9, 2004 Accepted April 2, 2004

* Address for correspondence Il Nam Sunwoo, M.D.

Department of Neurology, Yonsei University College of Medicine

134 Sinchon-dong, Seodaemun-gu, Seoul 120-752, Korea

Tel : +82-2-361-5460 Fax : +82-2-393-0705

E-mail : sunwoon@yumc.yonsei.ac.kr

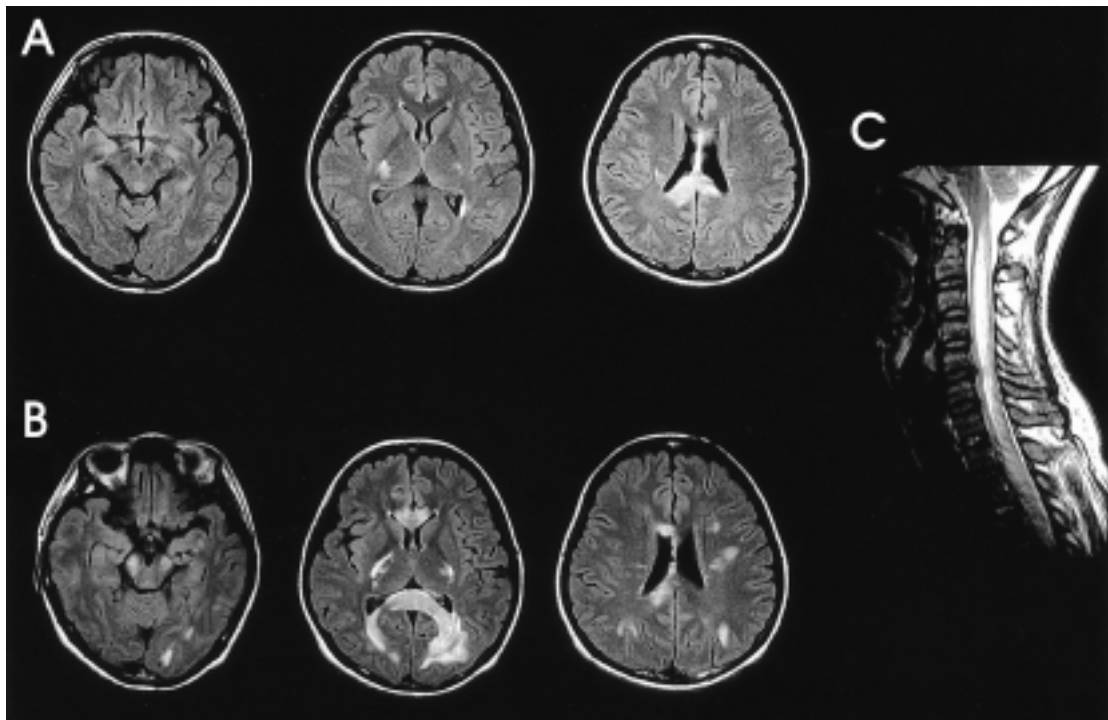


Figure 1. MRIs of the patient on the first admission. (A) Brain MRI shows lesions involving bilateral internal capsules and corpus callosum. (B) Follow-up brain MRI reveals extension of previous lesions and development of new lesions in midbrain, occipital lobe and periventricular white matter. (C) Spine MRI shows intense lesion involving whole cervical cord.

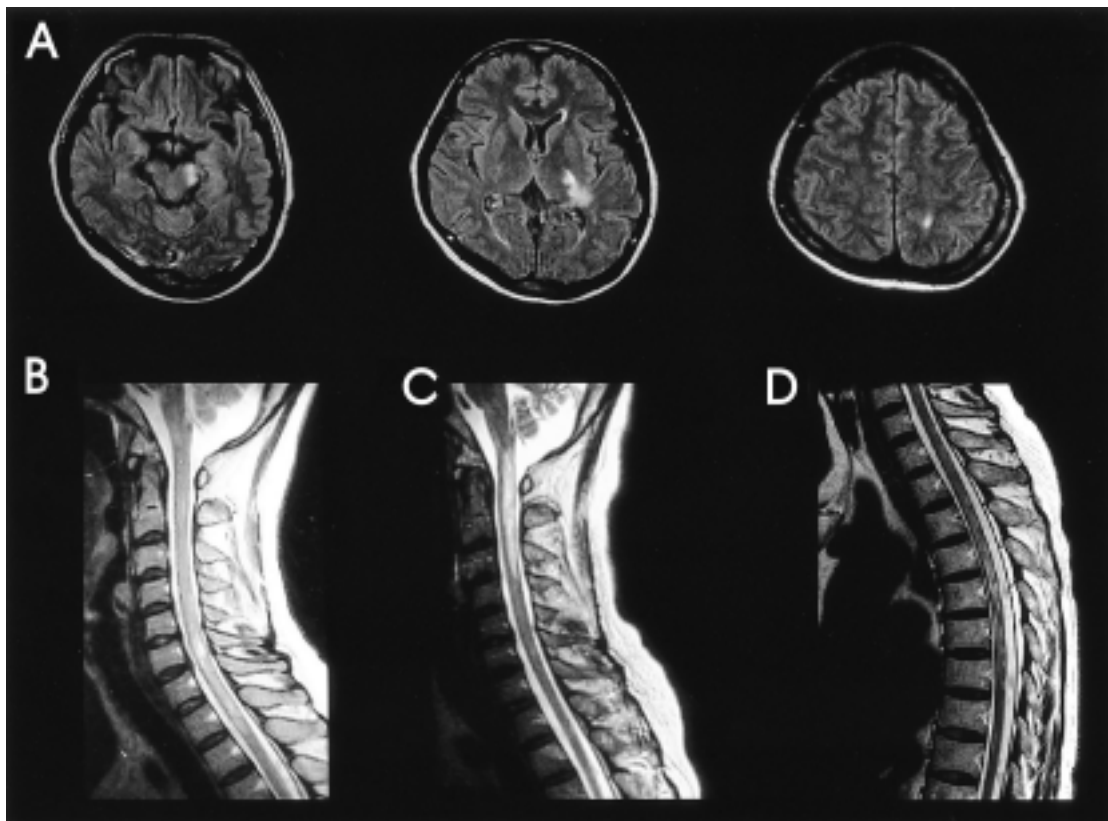


Figure 2. MRIs on the second admission. (A) Brain MRI shows white matter lesions involving cerebral peduncle in midbrain, internal capsule and deep white matter. (B) Spine MRI shows T2-high signal lesion in lower cervical cord. (C) Follow-up spine MRI shows new lesion in upper cervical cord and atrophy of lower cervical cord. (D) Follow-up spine MRI shows patchy lesion involving thoracic cord.

도가 감소되어 타액선염이 의심되었다. 소타액선 생검에서는 만성 염증 소견이 관찰되었다. 다시 스테로이드 고용량 치료 후 경구 스테로이드 유지요법과 인터페론 치료를 2년 6개월 동안 계속하고 있는데 더 이상의 재발 없이 현재까지 비교적 양호한 상태를 유지하고 있다.

증례 2

55세의 여자가 양하지의 근력약화를 주소로 내원하였다. 비교적 건강하던 환자는 내원 2년 전 우하지 근력약화가 나타나 타병원에서 뇌 및 경수 자기공명영상을 하였는데 좌측 중뇌와 내포 그리고 C5-T2 사이의 척수에서 T2 고신호 강도가 관찰되었고(Fig. 2A, 2B) 약 3주 동안 경구 스테로이드 치료를 받았다. 그러나 약 5개월 후 좌하지 근력약화가 나타나서 다시 척수 자기공명영상을 하였는데 T3-T9 부위에 새 병변이 관찰되었다. 다발성경화증으로 진단하고 스테로이드 고용량 치료와 인터페론 치료를 시작하였고 간효소 수치가 상승하여 인터페론 투여는 5개월 후 중단하였다. 약 1년 후 우상지 근력약화와 우반신 감각장애가 발생하여 다시 MRI를 하였고 연수 하부에서 C3에 걸친 새로운 병변이 발견되었다(Fig. 2C). 당시 뇌척수액검사상 IgG index는 0.76이고 oligoclonal band는 음성이었다. 5일간 스테로이드 고용량 치료를 한 다음 다시 인터페론 투여를 시작하였다. 그러나 7개월 후 다시 양하지의 근력약화가 나타났는데 척수 자기공명영상상 T3-T10 흉수에 새로운 병변(Fig. 2D)이 관찰되었다. 문진상 안구 및 구강건조가 있었으며 항핵항체가 1:640이었고 항 Ro 항체가 68.4 u/mL로 증가되어 있었다. 항 La 항체는 음성이었다. Schirmer 검사상 양안에서 각각 5분 동안 3 mm/6 mm 이었고 소타액선 생검상 2개의 타액선 소엽에서 50개 이상의 림프구 침윤이 있는 4개의 병소가 관찰되었다(Fig. 3). 스테로이드 고용량 치료 후 경구 스테로이드를 유지하면서 인터페론 치료를 1년 3개월 동안 계속하고

있는데 더 이상 재발이 없었다.

고찰

Sjögren 증후군이 다발성경화증과 유사한 임상 양상을 보일 수 있다는 사실은 1986년 Alexander 등³이 처음 보고한 이후 여러 증례 보고가 있어서⁴⁻⁸ 비교적 잘 알려져 있다. 그러나 임상 양상이 비슷하더라도 원인이 다발성경화증인지 Sjögren 증후군인지의 구별은 치료 방침의 결정에 있어서 매우 중요하다. 다발성경화증에 있어서 장기간의 스테로이드 유지요법은 그 예방이나 치료 효과에 대해서 매우 회의적이지만 중추신경계를 침범한 Sjögren 증후군에서는 스테로이드나 면역억제제의 지속적인 치료가 도움이 된다고 알려져 있다.⁴ 특히 최근 Tsai 등⁶은 베타 인터페론 치료에도 불구하고 다발성경화증과 유사한 재발 양상을 보이다가 스테로이드를 유지한 후 재발하지 않은 Sjögren 증후군 1예를 보고하였는데 저자들의 증례들도 같은 경과를 보여 인터페론 투여 도중에는 여러 번 재발하였지만 스테로이드 유지요법을 시작한 다음에는 재발이 없었다.

Sjögren 증후군의 진단에 사용되는 진단 기준은 연구마다 다양한데, 이 중 널리 쓰이는 진단 기준의 하나가 European classification criteria⁹이고, 최근 American-European consensus group criteria가 European classification criteria를 보강하여 민감도와 특이도를 높였다.¹⁰ 이에 따르면 1) 안구 건조 증상(3가지 중 적어도 한 가지가 양성일 경우: 3개월 이상 안구 건조가 지속적으로 있거나, 반복적으로 눈에 모래나 자갈이 들어 있는 것처럼 느끼거나 하루에 3회 이상 인공 누액을 사용하는 경우) 2) 구강 건조 증상(3가지 중 적어도 한 가지가 양성일 경우: 3개월 이상 구강 건조를 매일 느끼거나 성인에서 반복적이거나 지속적으로 타액선 종창이 있거나 마른 음식을 삼킬 때 음료를 자주 마시는 경우) 3) Schirmer 검사상 5분 동안 5 mm 이내이거나 Rose

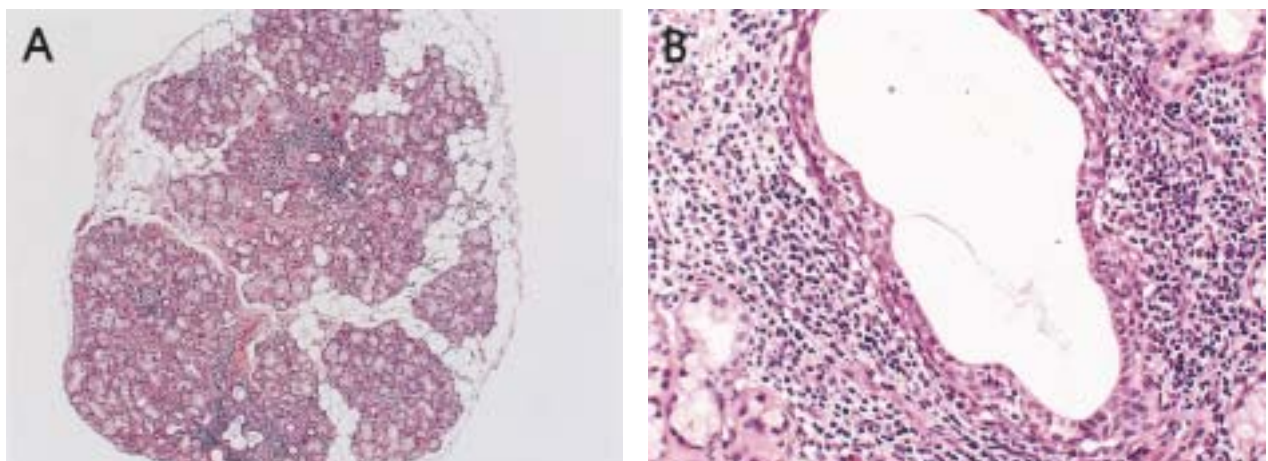


Figure 3. Biopsy of lip reveals four foci of lymphocytic infiltrates in two salivary gland lobules (H&E stain, (A) ×30, (B) ×200).

bengal이나 다른 염색 점수가 4 이상일 때 4) 소타액선 생검상 focus score가 1 이상인 초점성 림프구성 타액선 염이 있는 경우 5) 타액량이 15분 동안 1.5 mL 이하이거나 이하선 조영 검사(parotid sialography)상 미만성 타액선 확장증이 있거나 타액섬광도검사상 섭취가 연장되거나 농도가 저하되거나 tracer의 배출이 연장된 경우 6) Ro나 La 항원에 대한 자가항체가 양성일 때 등 6가지 항목 중 4가지가 양성이고 이 중 Sjögren 증후군에 비교적 특이적인 4)나 6)이 포함되어 있는 경우와 주관적인 증상이 없는 환자에서 3)~6)의 객관적인 기준 4가지 중 3가지가 양성인 경우 Sjögren 증후군을 진단할 수 있고 이러한 양상을 보일 수 있는 다른 질환이나 약물 복용력이 없어야 한다.

저자들은 이 진단 기준을 이용하여 Sjögren 증후군으로 진단하였는데 두 증례에서 모두 C형 간염이나 림프종 등 Sjögren 증후군과 유사한 증상 및 징후를 보일 수 있는 질환의 증거는 찾을 수 없었고 항콜린성 약물을 복용한 적도 없었다. 증례 1은 안구 및 구강 건조는 없으나 객관적인 검사 4가지 항목 중 3가지 (Schirmer 검사, 타액 섬광도 검사, 자가항체)가 양성이고 증례 2는 진단 기준에 부합하는 자세한 병력은 없었으나 안구 및 구강 건조가 있었고 객관적인 검사 4가지 항목 중 3가지(Schirmer 검사, 자가항체, 소타액선 생검)가 양성이었다.

상기 증례들은 후일 Sjögren 증후군이 확인되었다는 사실을 제외하면 임상적으로 재발형 다발성경화증의 전형적인 특성을 보이고 있다. 이 경우 다발성경화증과 Sjögren 증후군 두 질환이 동시에 존재할 가능성과 Sjögren 증후군에 의한 다발성 중추신경계 병변의 재발 양상을 고려할 수 있다. 그러나 이 두 질환이 모두 임상 증후군이기 때문에 임상에서 이를 정확하게 구분하는 것은 현실적으로 불가능하다고 생각한다. 상기 증례들을 Sjögren 증후군으로 진단한 것은 여러 가지 검사에서 Sjögren 증후군에 합당한 소견이 관찰되었을 뿐 아니라 재발 방지에 있어서 인터페론 베타보다 스테로이드 유지요법이 더 효과적이었다고 생각되었기 때문이다. 그러나 실제 이들 환자의 치료에 있어서 스테로이드와 함께 인터페론을 유지하고 있는 것은 다발성경화증의 가능성을 완전히 배제하지 못한 주치의로서의 고민 때문이었다.

저자들은 처음에는 다발성경화증으로 진단되었으나 인터페론 치료 도중 계속 재발이 반복되는 2명의 환자에서 자가항체 및 소타액선 생검으로 Sjögren 증후군을 확인하였기에 이를 보고하였다.

REFERENCES

1. Govoni M, Padovan M, Rizzo N, Trotta F. CNS involvement in primary Sjögren's syndrome: prevalence, clinical aspects, diagnostic assessment and therapeutic approach. *CNS Drugs* 2001;15:597-607.
2. Lafitte C, Amoura Z, Cacoub P, Pradat-Diehl P, Picq C, Salachas F, et al. Neurological complications of primary Sjögren's syndrome. *J Neurol* 2001;248:577-584.
3. Alexander E, Malinow K, Lejewski JE, Jerdan MS, Provost TT, Alexander GE. Primary Sjögren's syndrome with central nervous system disease mimicking multiple sclerosis. *Ann Intern Med* 1986;104:323-330.
4. Alexander E. MS and Sjögren's syndrome. *Neurology* 1993; 43:455-456.
5. Jung SM, Lee BG, Joh GY, Cha JK, Chung WT, Kim KH. Primary Sjögren's syndrome manifested as multiple sclerosis and cutaneous erythematous lesions: a case report. *J Korean Med Sci* 2000;15:115-118.
6. Tsai KY, Tsai CP, Liao N. Sjögren's syndrome with central nervous system involvement presenting as multiple sclerosis with failure response to beta-interferon. *Eur Neurol* 2001; 45:59-60.
7. Wang YJ, Tsai KY, Fuh JL, Tsai CP, Wang SJ. High frequency of Primary Sjögren's syndrome in Taiwanese patients presenting as relapsing-remitting multiple sclerosis. *Eur Neurol* 2004;51:21-25.
8. Thong BY, Venketasubramanian N. A case of Sjögren's syndrome or multiple sclerosis? A diagnostic and therapeutic dilemma. *Rheumatol Int* 2002;22:256-258.
9. Vitali C, Bombardieri S, Moutsopoulos HM, Balestrieri G, Bencivelli W, Bernstein RM, et al. Preliminary criteria for the classification of Sjögren's syndrome: result of a prospective concerted action supported by the European Community. *Arthritis Rheum* 1993;36:340-347.
10. Vitali C, Bombardieri S, Jonsson R, Moutsopoulos HM, Alexander EL, Carsons SE, et al. Classification criteria for Sjögren's syndrome: a revised version of the European criteria proposed by the American-European Consensus Group. *Ann Rheum Dis* 2002;61:554-558.