

정상 면역 상태의 소아에서 발생한 진행성다초점백질뇌병증의 신경영상검사 연속 추적 관찰

연세대학교 의과대학 신경과학교실, 핵의학교실*, 소아과학교실†, 병리학교실‡, 신경외과학교실§

도원영 조양제 박수철 이종두* 김동수† 김태승‡ 선우일남 최종언§

Serial Follow-up of Neuroimaging Findings in a Progression-free Survival Case with Progressive Multifocal Leukoencephalopathy in Nonimmunocompromised Child

Won Young Doh, M.D., Yang-Je Cho, M.D., Soo Chul Park, M.D., Jong Doo Lee, M.D.*, Dong Soo Kim, M.D.†, Tai Seung Kim, M.D.‡, Il Nam Sunwoo, M.D., Joong Un Choi, M.D.§

Department of Neurology, Nuclear Medicine*, Pediatrics†, Neuropathology‡, Neurosurgery§, Yonsei University College of Medicine, Seoul, Korea

Progressive multifocal leukoencephalopathy (PML) is a demyelination disease caused by opportunistic infection of the ubiquitous, usually nonpathogenic neurotropic papovavirus (JC virus). The virus infects and destroys myelin-producing oligodendrocytes, thereby causing patchy areas of demyelination in the cerebral white matter. It is exclusively a disease of immunosuppressed individuals. We report a case of an immunocompetent child patient with pathologically-proven PML and with a survival over 3 years after diagnosis. Serial follow up of neuroimaging study including brain MRI, MRS, SPECT and PET was obtained.

J Korean Neurol Assoc 22(5):524-528, 2004

Key Words: Progressive multifocal leukoencephalopathy, Nonimmunocompromised, Longterm-survival

진행성다초점백질뇌병증(progressive multifocal leukoencephalopathy; PML)은 비병원성 human polyomavirus의 일종인 JC 바이러스 감염에 의해 발생하는 뇌의 탈수초성 질환으로 주로 면역기능이 저하되어 있는 후천성세포면역결핍증, 만성백혈병, 임파종, 유육종증, 장기 면역 억제 치료를 받는 환자들에서 호발한다고 알려져 있다. 또한 정상 인구의 60%에서 JC 바이러스가 무증후성 감염을 일으킨다고 하며, 잠복해 있던 바이러스가 면역기능이 저하된 상태에서 활성화된다고 추측되고 있다. 지금까지 여러 증례가 보고되어 왔으나 아직까

지 국내에서 정상 면역의 소아에서 조직병리학적으로 확진된 PML에 대한 보고는 없다. 저자들은 면역기능이 정상이면서 뇌 조직검사상 JC 바이러스 봉입체가 확인되어 PML이 확진되었고, 3년 이상의 장기 생존을 보인 환아에서 신경영상 소견을 연속적으로 추적 관찰하였기에 보고하는 바이다.

증례

8세 남아가 약 3달 전부터 서서히 진행되는 보행장애, 좌측 편마비, 그리고 좌측 하지의 근간대성 경련을 주소로 내원하였다. 과거력에서 주산기의 뇌 손상, 발달장애, 열성경련, 뇌 손상 등의 병력은 없었으며, 환아의 큰 누나가 3세경 열성경련을 앓은 것 이외에 기타 다른 가족력은 없었다. 환아는 평소 건강하였으며 내원 4개월 전부터 학교 수업 중 주의력이 떨어지고 산만하다는 지적

Received March 5, 2004 Accepted May 28, 2004

* Address for correspondence **Soo Chul Park, M.D.**
Department of Neurology, Yonsei University College of Medicine
C.P.O. Box 8044, Seoul, Korea
Tel : +82-2-361-5460, 5466 Fax : +82-2-393-0705
E-mail : scpark@yumc.yonsei.ac.kr

을 받았고, 이후 두 달 사이에 3차례의 전신경련성 간질 발작을 보였으며 점차 말수가 적어지고 간간히 왼팔이 긴장성 굴곡 자세를 보였으며 점차 빈도가 심해지면서 왼쪽 다리에 간헐적인 근간대성 경련과 함께 편마비를 보였다. 내원 한 달 전 초기 경련 발작으로 내원하였던 병원에서 시행한 뇌 자기공명영상검사에서 이상 소견을 보이지 않았고 본 병원 내원 당시 항경련제를 복용하고 있었으며 간단한 대화 및 명령수행은 가능하였으나 자주 자려고하는 기면 상태를 보였다. 활력징후는 혈압이 140/74 mmHg, 맥박은 분 당 91회, 호흡수는 분 당 20회, 체온은 36.0°C였다. 신경학적검사상 지남력은 정상이었으나 반응이 다소 느렸고, 좌측 상하지에서 다소 규칙적

이면서 지속적인 근간대성 경련이 관찰되었으며 Grade IV의 편마비가 동반되어 있었다. 혈액검사 및 뇌척수액 검사 소견은 정상이었고 뇌파검사상 우측에서 더욱 뚜렷한 고진폭의 전반적이면서 반복적인 1-2 Hz의 예각의 서파(high amplitude slow transients)가 지속되었으며 이는 좌측 상하지의 근간대성 경련과 항상 일치되지는 않았다. 입원 초 증상 발현 3개월 만에 시행한 뇌 자기공명영상의 T1 강조영상에서 우측 측두엽에 신호 강도가 감소되어 있으면서 확산강조영상, 현성확산계수지도(ADC map), T2 강조영상 및 FLAIR 영상 모두에서 주로 백질에 국한된 고신호 강도를 보이는 병변을 보였고(Fig. 1-A) 동일 부위에 조영 증강을 나타냈다. T2 강

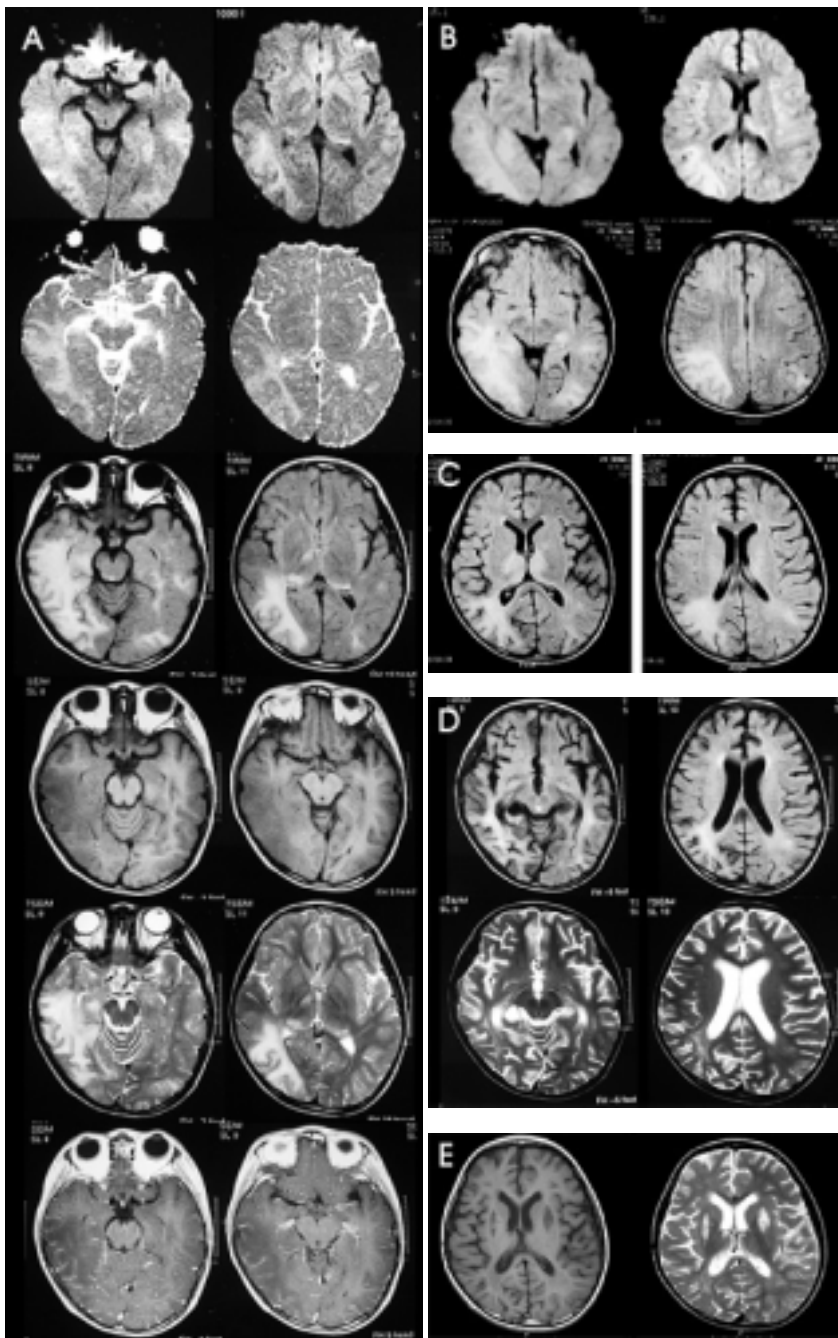


Figure 1. Serial follow up of brain MRI. (A) At 3 months after symptom onset, there are high signal intensity lesions in the right temporoparietal area and bilateral thalamic areas (more severe in the right side) on DWI, ADC, T2WI and FLAIR, but low signal intensities in the same area on T1WI. T1-Gd enhancement is noted. DWI, ADC map, FLAIR, T1 image, T2 image, T1 enhanced image are sequenced from top to bottom. (B) Diffusion and FLAIR image taken 1 week after image shows extension of the previous lesion. (C) Prominent signal intensity on the bilateral thalamic areas in the FLAIR image taken 4 months after symptom onset. (D) FLAIR and T2 image. (E) T1 and T2 image reveal diffuse atrophy with dilated ventricles on the follow-up MRI at the about 6 and 26 months after symptom onset. Unexpected lesion on the bilateral basal ganglia might be related to secondary effect due to Wallerian degeneration in consideration of the flaccid paraplegia in clinical point of view.

조영상 및 FLAIR 영상에서는 양측 시상과 우측 두정엽에도 고신호 강도를 보였고 같은 날 시행한 수소자기공명분광분석검사상 뇌실질 병변 내 젖산의 증가 및 N-acetylaspartate (NAA)의 감소가 관찰되었다. 환자의 증상은 점차로 진행되면서 1주 후 추적 검사한 확산강조영상과 FLAIR 영상에서 초기 병변이 반대측 대뇌 반구로 확장된 소견을 보였고(Fig. 1-B) 입원 9일째 뇌 조직검사를 하여 전자현미경상 희소돌기아교세포의 핵 내 papova 바이러스 입자와 광학현미경상 다초점 탈수초화 병변, 단핵 세포의 침윤 및 기이한 모양의 별아교세포 (bizarre astrocyte)가 관찰되어(Fig. 2) 진행성다초점백질 뇌병증을 확인할 수 있었다. 면역학적검사상 anti-HIV I/II, HIV Ag과 ELISA가 모두 음성이었고, 혈청면역글로불린에서 IgG, IgA, IgM이 각각 795 mg/dL, 74.1 mg/dL, 25 mg/dL로 정상 범위였다. 혈액검사 소견상 백혈구는 5,200/ μ L으로 정상이었고(호중구 64.1%, 림프구 24.3%, 단핵구 6.5%, 호산구 2.4%, 호염기구 0.6%), 유세포분석법(flow cytometry)상 NK 세포 12.5%, T세포(CD3), B세포(CD19)이 각각 61.6%, 26.9%였으며, T세포 분획은 CD4 28.4%, CD8 33.2%로 모두 정상 범위였다. T세포 기능검사상 phytohemagglutinin (PHA)과 concanavalin A (Con A)에 대한 시험관내 림프구 증식성 반응이 각각 6.10 SI (stimulation index, SI) (대조군 4.33 SI), 5.79 SI (대조군 4.85 SI)로 정상 대조군과 비교 시 환자의 T 세포 증식력이 보존되어 있어 면역기능 저하의 소견은 관찰되지 않았다.

내원 3개월 후 증상 발현 6개월 만에 추적한 뇌 자기공명영상상 전반적인 뇌위축을 보였고(Fig. 1D) 같은

날 시행한 수소자기공명분광분석검사에서는 뇌 실질 병변 내 젖산과 NAA수치가 거의 정상화된 소견을 보였다. 증상 발현 4개월 만에 시행한 ^{99m}Tc -ECD를 사용한 단광자방출단층촬영(^{99m}Tc -ECD SPECT)에서는 우측 측두엽 및 양측 두정엽과 시상에 대칭적인 뇌혈류의 감소가 관찰되었고(Fig. 3-A) 증상 발현 9개월 후 추적 SPECT에서 우측 측두엽과 함께 이전에 비해 우측 대뇌 전체가 좌측에 비해 혈류가 감소되어 있는 소견이 관찰되었다(Fig. 3-B). 증상 발현 9개월 후의 ^{18}F -FDG 양전자방출단층촬영(^{18}F -FDG PET)에서 좌측 측두엽과 두정엽을 제외한 뇌 전반에 걸쳐 대사감소를 보이면서 양측 시상과 후두엽에서 더욱 심한 대사 감소를 보였다(Fig. 3-C). 환아는 초기 고용량스테로이드요법 및 acyclovir 투여에 뚜렷한 호전을 보이지 않았고, 근간대성 경련은 간질중첩증에 준한 midazolam 지속적 정주요법에도 반응하지 않았다. 환아는 다량의 항경련제 복합투여 및 물리 치료로 점차 증상이 안정되어 내원 8개월 만에 퇴원하였고 당시 인지 기능은 기본적인 의사 소통만 가능한 정도였으며 간헐적인 좌측 팔다리의 간대성 근경련이 만져야 겨우 느껴질 정도로 호전되었으나 우측 상하지까지 진행된 사지의 부전마비 및 근 긴장저하로 혼자서 보행은 불가능하였고 뇌파상에는 여전히 전반적인 1.5-2 Hz의 지속적 예각의 서파가 관찰되었다. 증상 발현 26개월 만에 외래에서 시행한 뇌 자기공명영상에서는 미만성 위축과 함께 특이하게 양측 기저핵에서 T1 영상에서 신호 저하를 보이며 T2 영상에서는 고신호 강도를 보였는데 이는 부종이나 조영 증강이 동반되지 않았다. 환자는 발병 3년여 지난 현재 흡입성 폐렴 등으로 입원 치료

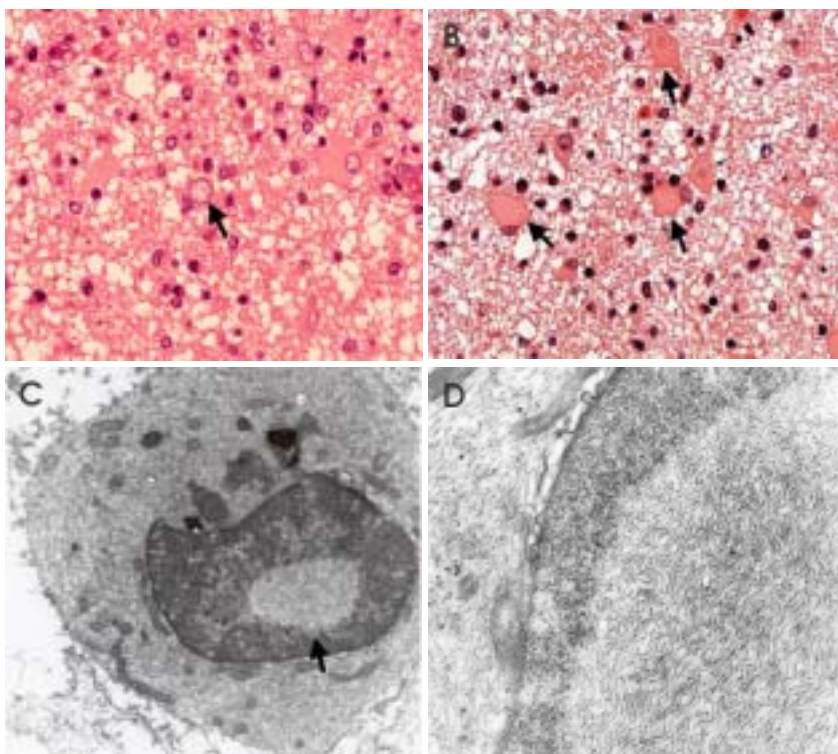


Figure 2. Pathology of biopsied brain. Multifocal demyelination, mononuclear cell infiltration and bizarre astrocytes (arrows) are shown in the light microscopy (A & B $\times 200$, H/E stain). Papova viral particles (arrow) in the nucleus of oligodendrocyte are impressive in the electron microscopic finding (C $\times 8,900$ & D $\times 28,500$).

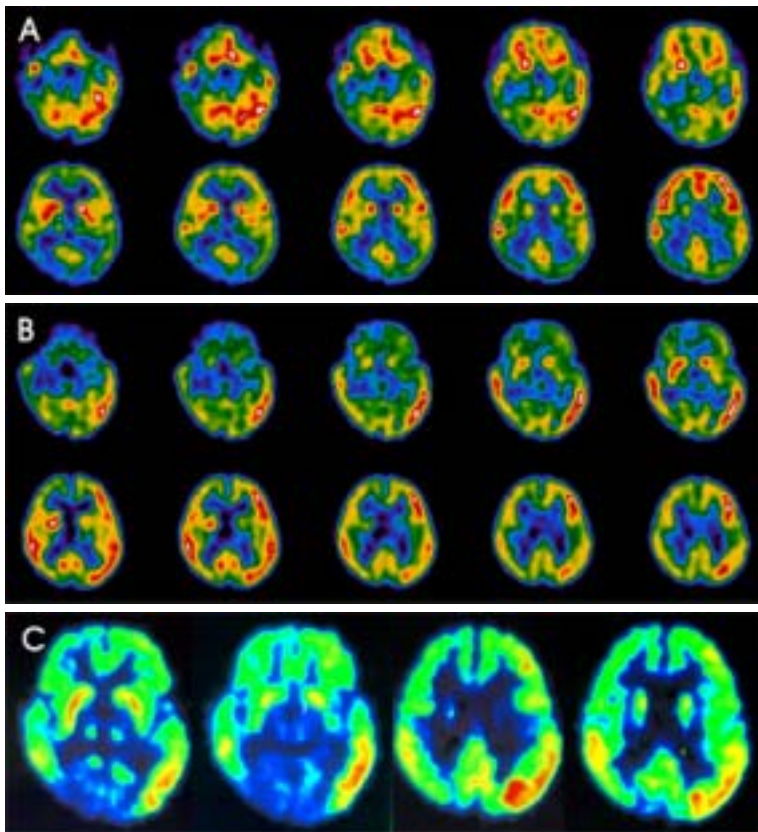


Figure 3. Functional neuroimages. (A, B) ^{99m}Tc -ECD SPECT taken at 4 months after the symptom onset shows decreased perfusion in the right temporal, bilateral thalami, and bilateral parietooccipital lobes, which are more prominent in right hemisphere at the follow up study done 5 months later. (C) ^{18}F -FDG PET taken at 9 months after symptom onset shows generalized decreased FDG uptake in the cerebral hemisphere, except for left temporal lobe and parietal lobe. Marked reduction of ^{18}F -FDG uptake is noted on both thalami and occipital lobes.

받은 적이 있으나 예전에 비해 신경학적 증상이 거의 고정된 상태로 외래 추적 관찰되고 있다.

고 찰

PML은 JC 바이러스에 의해 주로 면역기능이 저하된 환자에서 발병하는 탈수초성 뇌질환으로 1930년 독일의 신경병리학자인 Hallervorden에 의해 처음 기술되었고, 1958년 Astrom 등에 의해 특징적인 조직병리학적 소견이 기술되면서 하나의 증후군으로 인식되었다.² 정상 인구의 60% 정도가 JC 바이러스에 특별한 자각 증상 없이 감염되어 있는 것으로 알려져 있으며, 잠복해있던 바이러스가 면역 기능(특히 세포 면역 기능)이 저하된 상태에서 활성화되는 것으로 추측되고 있다. PML은 임상적으로 아급성의 국소신경학적 이상이나 인지기능의 이상으로 시작하여 수개월에 걸쳐 비교적 빠르게 진행하여 대개 1년 내에 사망하게 되는 경과를 밟으며 병변 위치에 따라 다양한 임상 증상을 나타낸다. 추체로 증후 및 언어 장애, 시각 장애, 의식 저하 없는 인지 기능의 장애가 가장 흔한 국소신경학적 이상이며 약 10% 환자에서 발작 증상이 보고되어 있으나 본 환자에서와 같이 초기 증상으로 간질 발작이 시작되는 경우는 드물다.⁴ 또한 본 환자에서의 뇌파는 AIDS와 관련하여 부분 간질 증첩을 보인 PML 환자에서 정상 뇌파를 보였던 보고와는 달리⁴ 반복적이고 규칙적인 간질양 뇌파가 우측 대뇌에서 지

속적으로 관찰되었으며 반복 추적 검사 및 퇴원 시에서도 같은 양상을 보여 다른 양상을 보였다.

PML 환자의 경우 대부분 면역 저하 상태에서 발병하지만 본 환자의 경우 발병 당시 면역 저하를 시사하는 병력이나 이학적 소견이 없었을 뿐 아니라 여러 면역학적 검사에서도 모두 정상이어서 정상 면역상태에서 PML이 발생할 수 있음을 제시하는 드문 증례로 생각되며, 알려진 예후보다 오랜 기간 동안 생존하여 신경 영상 소견에 대한 추적 관찰이 가능하였던 것도 환자의 면역학적 상태가 정상이었던 것이 한 요인으로 생각된다. 증상 발현 3개월 만에 시행한 뇌 자기공명영상 소견은 주로 백질과 회백질 경계부를 침범하는 비대칭적 다발성 병변으로 T2 강조영상에서 고신호 강도와 T1 강조영상에서 신호 저하를 보여 이전의 보고들과 다르지 않으나 확산강조영상 및 ADC map에서 고신호 강도를 보인 점으로 보아 이러한 병변은 vasogenic edema에 의한 것으로 생각된다. 또한 본 증례에서는 종괴 효과를 보이지 않으면서 뚜렷한 조영증강을 보였는데 Anthony 등은 PML 환자의 5-10%에서 조영증강을 보일 수 있다고 하였고³ 뇌 전산화단층촬영과 자기공명영상에서 조영증강이 바이러스의 항원에 대해 건재한 면역 반응의 존재를 반영하며 최근 이러한 소견이 장기 생존 예후 예측가능 인자라는 보고도 있다.^{5,9} 이 외에도 조직병리학적으로 확진된 20명의 AIDS와 관련된 PML 환자의 MRI를 분석한 결과 종괴 효과가 있는 경우만이 유일하게 통계적으

로 의미있게 나쁜 예후 예측 인자임을 주장한 보고도 있는데,⁶ 본 환자의 경우 조영증강을 보이면서 종괴 효과가 관찰되지 않은 점 등이 앞서 언급한 예후와 관련된 인자와 일치하기도 하지만 정상 면역 상태라는 점이 장기 생존 예후에 중요한 역할을 하였을 것으로 생각된다. 예후는 부분적인 자연회복이나 장기간 생존하는 예도 드물게 보고되고 있으나, 대개 3개월에서 18개월 사이에 사망하게 되는데, 현재까지 PML 환자 중 가장 오래 생존한 경우는 92개월로 보고되어 있다. 평균 생존 기간이 6개월로 알려진 AIDS에 합병된 환자 중 약 10%에서 신경학적 기능의 호전, 신경 영상학적 병변의 호전 및 12개월 이상의 생존율이 보고되고 있으며,⁸ 이중 일부에서 뇌 조직 검사 시 병변의 현저한 염증 소견이 관찰되어 JC 바이러스에 대한 효과적인 면역 반응이 있는 경우 장기 생존의 가능성이 높다고 보고되고 있다. 내원 당시 시행한 수소자기공명분석 검사에서의 보인 NAA의 감소와 lactate-lipid area의 증가 및 creatinine/NAA 비의 증가 소견은 PML의 신경병리학적 특징을 반영하며, 추적검사에서 비정상적 수치의 정상화는 수소자기공명분석검사가 평가에서 유용한 검사 방법일 수 있다는 보고도 있다.⁷ 증상 발현 9개월에 시행한 SPECT는 내원 초기 보였던 혈류의 감소가 역시 신경학적 증상이 고정된 후에 하였을 때에도 같은 부위에서도 여전히 있었으며 우측 대뇌에서의 혈류 감소가 더욱 뚜렷한 양상을 보였고 이는 증상 발현 9개월 만의 PET에서 포도당 대사의 감소 부위와 대부분 일치하여 이 부위에서의 신경 손상이 비가역적임을 시사하는 것으로 사료된다. 증상 발현 17개월 만에 시행한 자기공명영상 소견에서는 초기의 신호증강이 소실된 반면 전반적인 심한 위축이 관찰되었으며 이는 증상 발현 26개월경에 시행한 검사에서 전반적인 뇌위축 외에도 양측 조가비핵에 고신호 강도를 보였는데 환자의 사지 부전 마비가 이미 증상 발현 8개월 경 퇴원 시에 고정되어 있었던 것으로 보아 이는 병의 진행에 따른 새로운 병변이라기 보다는 이차적인 기저핵의 퇴행성 위축일 것으로 사료된다.

외국에서는 T세포(CD4) 수가 정상으로 정상 면역상태인 AIDS 환자에서 PML이 발병한 증례는 보고되었으나¹⁰ 저자들이 찾아본 바에 의하면 전혀 다른 질병이 없이 건강한 정상 면역 환자에서는 아직 보고된 적이 없으며, 정상 면역 상태에서 PML이 발병한 소아에서 뇌 조

직 검사상 JC 바이러스가 확진된 증례로 현재까지 장기 생존을 보임으로써 뇌 영상 소견을 연속적으로 관찰할 수 있었기에 임상 소견과 함께 보고하는 바이다.

REFERENCES

1. Lee JH, Lee JH, Lee KH. One case of progressive multifocal leukoencephalopathy complicating chronic myelocytic leukemia. *J Korean Neurol Assoc* 1996;14:282-288.
2. Astrom KE, Mancall EL, Richardson EP Jr. Progressive multifocal leuko-encephalopathy; a nitheto unrecognized complication of chronic lymphatic leukaemia and Hodgkin's disease. *Brain* 1958;81:93-111.
3. Sweeney BJ, Manji H, Miller RF, Harrison MJ, Gray F, Scaravilli F. Cortical and subcortical JC virus infection: two unusual cases of AIDS associated progressive multifocal leukoencephalopathy. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1994; 57:994-997.
4. Ferrari S, Monaco S, Morbin M, Zanusso G, Bertolasi L, Cerini R, et al. HIV-associated PML presenting as epilepsy partialis continua. *J Neurol Sci* 1998;161:180-184.
5. Arbusow V, Strupp M, Pfister HW, Seelos KC, Bruckmann H, Brandt T. Contrast enhancement in progressive multifocal leukoencephalopathy: a predictive factor for long term survival. *J Neurol* 2000;306-308.
6. Post MJ, Yiannoutsos C, Simpson D, Booss J, Clifford DB, Cohen B, et al. Progressive multifocal leukoencephalopathy in AIDS: are there any MR findings useful to patient management and predictive of patient survival? *AJNR Am J Neuroradiol* 1999;20:1896-1906.
7. Chang L, Ernst T, Tornatore C, Aronow H, Melchor R, Walot I, et al. Metabolite abnormalities in progressive multifocal leukoencephalopathy by proton magnetic resonance spectroscopy. *Neurology* 1997;48:836-845.
8. Berger JR, Pall L, Lanska D, Whiteman M. Progressive multifocal leukoencephalopathy in patients with HIV infection. *J Neurovirol* 1998;4:59-68.
9. Berger JR, Levy RM, Flomenhoft D, Dobbs M. Predictive factors for prolonged survival in acquired immunodeficiency syndrome-associated progressive multifocal leukoencephalopathy. *Acta Neuropathol* 1982;56:45-51.
10. Markus Kofler, Gunther Stockhammer, Jorg Wissel, Stefan Golaszewski, Werner Poewe. Evoked potentials in a case of progressive multifocal leukoencephalopathy. *AIDS* 2004; 18:702-704.