

하시모토 뇌병증 소견을 동반한 크로이츠펠트-야콥병

연세대학교 의과대학 신경과학교실, 진단검사의학교실*, 한림대학교 일송생명과학연구소†

조양제 박찬희 백종원 신혜원 박정화† 박수철 김현옥* 김용선†

A Case of Probable Creutzfeldt-Jakob Disease with Coexistence of the Features of Hashimoto Encephalopathy

Yang-Je Cho, M.D., Chan Hee Park, M.D., Jong Won Paik, M.D., Hae-Won Shin, M.D.,
Chung-Wha Park, M.D.†, Soochul Park, M.D., Ph.D., Hyun Ok Kim, M.D., Ph.D.*,
Yong-Sun Kim, M.D., Ph.D.†

Departments of Neurology and Diagnostic Laboratory Medicine*, Yonsei University College of Medicine, Seoul;
Ilsong Institute of Life Science, Hallym University†, Korea

Hashimoto encephalopathy shares common clinical features with Creutzfeldt-Jakob disease and must be regarded as a differential diagnosis because of its good prognosis. We report a case of Hashimoto encephalopathy, which had not been recognized before the diagnosis of Creutzfeldt-Jakob disease. The electroclinical findings were compatible with probable Creutzfeldt-Jakob disease and coexistence of Hashimoto thyroiditis was supported by high titers of anti-thyroid microsomal antibody and cytopathologic findings. Hashimoto encephalopathy was not improved, which was most likely due to the coexistence of Creutzfeldt-Jakob disease.

J Korean Neurol Assoc 22(4):406-409, 2004

Key Words: Hashimoto encephalopathy, Creutzfeldt-Jakob disease, Differential diagnosis

크로이츠펠트-야콥병(Creutzfeldt-Jakob disease; CJD)은 아급성 진행성 치매와 함께 간대성 근경련, 시각 이상, 실조증 등의 임상 양상을 특징으로 하는 치명적인 인간 프리온(prion)병의 하나이다.¹⁻³ 전술한 임상 소견과 함께 주기적 예파 등을 특징으로 하는 뇌파 소견과 MRI 상의 미상핵, 피각, 대뇌피질의 고신호 강도, 뇌척수액의 14-3-3 단백 검출 등에 의해 진단이 이루어지며 확진은 병리학적검사에 의한다.¹⁻³ CJD는 리튬중독, 하시모토 뇌병증(Hashimoto encephalopathy), 휘플병(Whipple disease), 비전형적 알츠하이머병, 연수막 암종증, 변연계 뇌염 등과 감별 진단을 요하며,^{2,3} 이 중에서 하시모토 뇌병증은 아급성의 치매, 경련, 의식의 변화, 정신병 증

세, 이상 행동, 간대성 근경련, 추체로 소견 및 뇌졸중 양 발작 등의 증세를 보임으로써 임상적으로는 CJD와 구분이 어려우며, 종종 오진되기도 하였다.^{4,5} 하시모토 뇌병증을 가진 환자는 대개 하시모토 갑상선염의 병력이 있고 항갑상선미소체항체(anti-thyroid microsomal antibody; AMA) 또는 항갑상선글로불린항체(anti-thyroglobulin antibody; ATA)의 증가를 보이며, 스테로이드 투여와 같은 면역학적 치료에 좋은 예후를 보이기 때문에 CJD와 반드시 감별 진단이 필요하다.⁴⁻⁶ 저자들은 probable sporadic CJD (sCJD)의 진단 기준에 부합하는 동시에 만성 갑상선염의 세포병리학적 소견과 함께 항갑상선미소체항체의 증가를 보여 하시모토 뇌병증의 특징을 가졌으나 스테로이드 투여 및 혈장교환술로 임상적 호전을 보이지 않은 증례를 보고하는 바이다.

Received January 2, 2004 Accepted March 30, 2004

* Address for correspondence **Soochul Park, M.D., Ph.D.**
Department of Neurology, Yonsei University College of Medicine,
134 Sinchon-dong, Seodaemun-gu, Seoul, 120-752, Korea
Tel : +82-2-361-5466 Fax : +82-2-393-0705
E-mail : scpark@yumc.yonsei.ac.kr

증례

66세 여자가 약 5개월 동안 서서히 진행한 치매와 시

각장애, 파킨슨 증세, 운동실조 및 경련을 주소로 내원하였다. 환자는 공무원으로 근무하다 5년 전 은퇴하였으며, 과거력상 특별한 병력 없이 건강하게 지내던 중 내원 5개월 전부터 경미한 두통, 어지럼증 및 눈이 침침한 증세를 호소하여 타 병원에서 뇌 MRI를 하였으나 정상이었다. 내원 2개월 전부터는 간헐적인 지남력장애, 정신착란이 생겨 다른 병원에서 뇌 MRI 및 안과검사를 하였으나 역시 정상이라는 얘기를 들었고, 내원 1개월 전부터는 행동 변화, 파킨슨 증세 및 보행실조를 보여 내원 15일 전 역시 또 다른 병원에서 뇌 MRI를 하고, 정상이라는 말과 함께 파킨슨병을 진단받고 레보도파를 복용하였으나, 증세가 빠르게 악화되고 국소 발작 증세 및 의식 변화를 보여 입원하였다.

내원 당시 의식은 명료하였으나 간헐적 혼돈이 있었고, 신경과로 전과된 당시는 의식이 이미 혼미한 상태였으며 두부와 안구가 우측으로 돌아가면서 상지에 힘이 들어가는 간헐적 부분 발작이 동반되어 있었다. 당시 활력징후는 정상이었다. 신경학적검사상 뇌신경검사에서 이상 소견은 없었고 양 상하지 모두 통증에 대칭적 반응을 보였으며, 심부건반사는 전반적으로 항진되어 있었으나 병적반사는 관찰되지 않았다. 간대성근경련은 초기에

는 뚜렷하지 않았지만 점차 시간이 지나 2주 정도 후부터 뚜렷해졌으며 무동성무언증을 보였다. 뇌과검사에서 미만성 서파와 함께 양측 전두엽을 중심으로 0.5-2 Hz의 주기적 예파가 관찰되었고 뇌 MRI상 확산강조영상(diffusion weighted image, DWI)에서만 우측 대뇌피질의 고신호 강도와 함께 우측 미상핵 및 피각의 신호 증강이 관찰되어 임상적으로 sCJD에 합당한 소견을 보였다. FDG-PET에서는 전반적으로 대뇌 우반구의 대사 저하가 있었고 SPECT상 대뇌 우반구의 혈류 저하와 함께 우측 미상핵, 좌측 피각의 혈류 저하가 관찰되었다. 뇌척수액검사상 뇌압은 220 mmH₂O로 약간 높았고 백혈구는 μ L당 3개였으며 단백치와 당은 정상이었고 배양검사, 항체검사 및 PCR 모두 음성이었다. CJD의 가능성을 확인하기 위하여 뇌조직검사를 권유하였으나 보호자가 동의하지 않았다. 뇌척수액 14-3-3 단백검사를 하였다. 일반혈액, 일반화학, 자가면역, HIV, 종양추적자 검사 및 갑상선 호르몬 수치는 정상 범주였고 ATA수치는 12.60 IU/mL로 정상이었으나, AMA수치가 >3000 IU/mL로 매우 높았다(RIA; 정상치 <60 IU/mL). 하시모토뇌병증의 가능성을 확인하기 위하여 시행한 갑상선 스캔 및 초음파에서 만성 갑상선염의 소견을 보였고

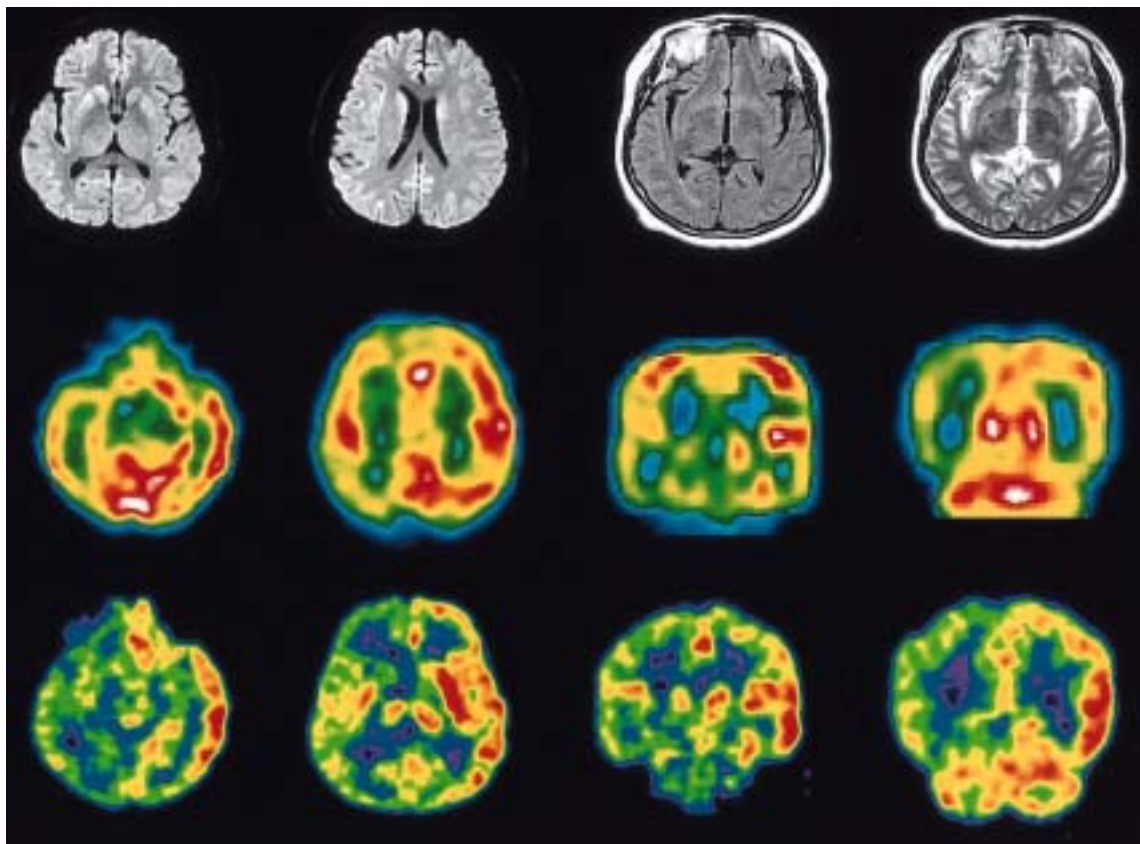


Figure 1. MRIs, SPECT and PET of the patient. Increased signals of right cerebral cortical layer & caudate nucleus are disclosed on DWI, but there is not definite abnormal signal intensity on FLAIR & T2WI. Prominent decreased blood perfusion on right hemisphere including caudate nucleus is noted in ECD-SPECT. Uniformly decreased glucose uptake in the right entire cerebral hemisphere including basal ganglia and thalamus is prominent in FDG-PET.

갑상선 세침흡인검사에서는 소수의 다형핵 백혈구와 림프구가 관찰되었으며 14-3-3 단백질은 검출되지 않았다. 고용량스테로이드요법(methylprednisolone 1 g/day for 3 days and followed by dexamethasone 5-20 mg/day)으로 치료하였으나 임상 및 검사 소견 모두 호전이 없었다. 전과 2일째에 검사한 뇌척수액 14-3-3 단백질이 2주 후, Western blot에서 양성으로 판명 되었고, PRNP gene의 유전자염기서열분석상 특이 mutation은 발견되지 않았으며, polymorphism상에서는 codon 129는 Met/Met, codon 219는 Glu/Glu의 homozygosity 소견을 보였다. 스테로이드요법에도 불구하고 AMA수치의 저하 소견이 없어 혈장교환술을 총 11차례 하였고 AMA 수치가 최소 604 IU/mL까지 감소하였으나 증상의 호전은 전혀 관찰되지 않았다. 뇌 MRI와 SEPCT 추적 검사에서는 초기 소견이 더욱 뚜렷해지는 양상을 보였고 뇌파 소견은 주기적 예파가 지속되면서 배경 서파가 점차 우세해지는 양상을 나타내었다. 환자는 내원 139일째 임상적 호전을 보이지 않은 채로 퇴원하였다.

고 찰

CJD는 인간 프리온병의 하나로 1922년에 처음으로 보고자들의 이름을 따서 명명되었고 산발성, 가족성, 의인성, 신 이형(new variant)으로 나뉘고 이들 중 산발

성이 가장 많다.^{1,2} 발병률은 산발성인 경우 백 만 명 당 1명 꼴로 평균 연령은 60세 전후이고 남녀의 차이는 없는 것으로 알려져 있으며¹ 국립보건원 통계에 따르면 국내에는 2000년까지 47명의 sCJD 환자만이 보고되었다. WHO의 진단 기준²에 따르면 probable sCJD는 진행성 치매에 덧붙여 1) 간대성근경련, 2) 시각적 또는 소뇌적 증후, 3) 추체로 또는 추체외로 증후, 4) 무동성무언증 혹은 특징적 주기적 뇌파 소견 또는 뇌척수액상의 14-3-3 단백질의 4가지 사항 중 2개 이상이 양성일 때 진단을 내릴 수 있다. 본 증례에서는 추체로 증후를 제외한 모든 임상 양상이 합당하였고, 방사선학적으로도 DWI에서 대뇌피질의 비대칭적인 미만성 고신호와 함께 미상핵과 피각의

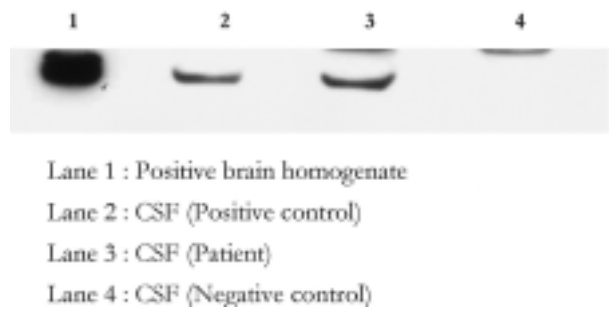


Figure 3. Western blot of the patient's cerebrospinal fluid. 14-3-3 protein is positive.



Figure 2. EEG findings of the patient. (A-C) Typical high-amplitude 0.5 to 2 Hz. periodic sharp wave complexes in EEG. (D) Gradual builds up of ictal discharges are noticed during partial seizure at admission.

고신호 강도가 관찰되었으며 FDG-PET과 SPECT에서도 동일 부위의 대사 저하 및 혈류 감소 소견을 보여 probable sCJD로 진단하는 데에는 어려움이 없었다.³

CJD와 하시모토뇌병증은 임상적으로 감별하기 어려우며 실제로 오진되기도 한다.^{4,6} 다만 하시모토뇌병증은 증세의 변동이 있는 경우가 많으며, 의식 저하와 경련 발작이 많고 시각 증세는 뚜렷치 않다. CJD는 경련 발작의 증세는 드문 것으로 알려져 있고 의식의 저하보다는 무동성무언증을 주로 나타내며 시각 증세 및 startle 반응이 비교적 흔한 것으로 알려져 있다.⁴ 하시모토뇌병증의 방사선학 및 뇌파 소견은 아직 정립되어 있지 않다.

하시모토뇌병증의 발병 기전은 확실치 않으나 자가면역 혈관염, 항원항체반응, 과도한 TRH (thyrotropin-releasing hormone) 분비, 뇌부종, 뇌혈류 감소 등의 가설이 있고^{6,8} 현재로서는 소수의 병리학적 소견 및 면역억제치료에 좋은 반응을 보이는 점 등이 자가면역기전에 의한 것이라는 데 좀 더 무게를 두고 있다.⁶ 하시모토 뇌병증에서는 자가항체, 즉 ATA나 AMA의 증가가 동반되는데 최근 Ferracci 등⁸의 보고에서 하시모토뇌병증 환자의 뇌척수액에서 이러한 항체와 함께 면역 복합체가 관찰됨으로써 이러한 자가항체 자체가 하나의 병인으로 추정되기는 하지만 아직 그 역할에 대해서는 좀더 연구가 필요하다. 본 증례에서는 전술한 임상 증상과 함께 euthyroidism이면서도 AMA의 수치가 매우 높게 나왔고 방사선 및 세포학적 검사에서 만성 갑상선염의 소견을 보임에 따라 하시모토뇌병증의 가능성을 시사하였으나, 뇌척수액 14-3-3 단백질 양성으로 판명되었고 무엇보다도 스테로이드요법과 같은 면역억제치료에 호전을 보이지 않는 점이 진단에 어려움을 주었다.

14-3-3 단백질은 유핵세포에 흔히 존재하며 7가지 동형체(isoform)가 있는데, 중추신경계에서는 신경전달물질 생성을 유도하거나 세포신호전달에 관여하는 것으로 알려져 있으며 90% 이상의 민감도와 특이도로 인해 WHO²의 probable sCJD의 진단 기준에 새로이 포함되었다.^{2,5,10} 하지만 14-3-3 단백질은 질병 특이 표지자가 아니고 실제로 다양한 중추신경계 질환에서 검출된 바가 있으며,^{9,10} 하시모토뇌병증에서도 소수이긴 하나 보고된 바가 있다.^{5,9} 따라서 본 환자에서 14-3-3 단백질 양성으로 나온 것 만으로는 하시모토뇌병증의 가능성을 완전히 배제할 수 없을 것으로 생각된다.

하시모토뇌병증은 대부분 스테로이드 치료에 좋은 반응을 보이며, 드물게 재발하거나 증상 호전이 없는 경우에는 azathioprine, methotrexate와 같은 cytotoxic agent를 쓰거나^{4,6} 혈장교환술을 하기도 한다.⁷ 그러나 본 증례에서는 고용량 스테로이드요법과 함께 혈장교환술을 십여 차례 시도했음에도 불구하고, 호전이 없었을 뿐 아니라 AMA 수치가 지속적으로 높게 유지되었다. 이에 대한 이유로는 AMA의 절대적 수치가 하시모토뇌병증의 활성도를 나타낸다는 증거는 없으나 Ferracci 등⁸이 발

표한 대로 AMA 자체가 하시모토 뇌병증의 병인이 된다면 우리 증례에서는 AMA 수치가 충분히 낮아지지 않았기 때문에 호전이 없는 것으로 생각할 수 있고, 한편으로는 CJD가 같이 병발했기 때문에 하시모토 뇌병증의 경과와 상관없이 임상적 호전이 안된 것으로 추측할 수 있으나 이 경우 왜 AMA 수치가 떨어지지 않는지에 대한 의문이 해결되지 않았다. 최근에 Cossu 등¹⁰은 definite sCJD에서 AMA titer가 2418.85 IU/mL였고 면역억제치료에도 불구하고 사망한 증례를 보고하였는데, 이렇듯 두 질환을 감별 진단하기가 실제로 매우 어렵고 아직도 잘 모르는 부분이 많음을 알 수 있다.

저자들은 probable sCJD의 진단 기준에 부합하면서도 또한 하시모토뇌병증의 특성을 가진 1예를 경험하였기에 이를 보고하고자 한다. 하시모토뇌병증은 CJD를 진단하는 데 반드시 감별하여야 할 질환이며 이를 위해 더욱 관심과 연구가 필요할 것이다.

REFERENCES

1. Kim YS. Prion Diseases. *J Korean Neurol Assoc* 2001;19:1-9.
2. Global Surveillance, Diagnosis and Therapy of Human Transmissible Spongiform Encephalopathies : Report of a WHO Consultation. Geneva, Switzerland, 1998. WHO/EMC/ZDI/98/9 Available from <http://www.who.int/csr/resources/publications/bse>.
3. Collie DA, Sellar RJ, Zeidler M, Colchester AC, Knight R, Will RG. MRI of Creutzfeldt-Jakob disease: imaging features and recommended MRI protocol. *Clin Radiol* 2001;56:726-739.
4. Seipelt M, Zerr I, Nau R, Mollenhauer B, Kropp S, Steinhoff BJ, et al. Hashimoto's encephalitis as a differential diagnosis of Creutzfeldt-Jakob disease. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1999;66:172-176.
5. Hernandez Echebarria LE, Saiz A, Graus F, Tejada J, Garcia JM, Clavera B, et al. Detection of 14-3-3 protein in the CSF of a patient with Hashimoto's encephalopathy. *Neurology* 2000;54:1539-1540.
6. Nolte KW, Unbehaun A, Sieker H, Kloss TM, Paulus W. Hashimoto encephalopathy: a brainstem vasculitis? *Neurology* 2000;54:769-770.
7. Boers PM, Colebatch JG. Hashimoto's encephalopathy responding to plasmapheresis. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2001;70:132.
8. Ferracci F, Moretto G, Candeago RM, Cimini N, Conte F, Gentile M, et al. Antithyroid antibodies in the CSF: their role in the pathogenesis of Hashimoto's encephalopathy. *Neurology* 2003;60:712-714.
9. Berg D, Holzmann C, Riess O. 14-3-3 proteins in the nervous system. *Nat Rev Neurosci* 2003;4:752-762.
10. Cossu G, Melis M, Molari A, Pinna L, Ferrigno P, Melis G, et al. Creutzfeldt-Jakob disease associated with high titer of antithyroid autoantibodies: case report and literature review. *Neurol Sci* 2003;24:138-140.