

Reversible Posterior Leukoencephalopathy Syndrome과 동반된 전신성 홍반성 루푸스 1예

연세대학교 의과대학 내과학교실, 신경과학교실*, 진단방사선학교실**

박민찬 · 박용범 · 문재연 · 김형종 · 이수곤
허 경* · 박선영** · 김동익**

= Abstract =

Reversible Posterior Leukoencephalopathy Syndrome in a Patient with Systemic Lupus Erythematosus

Min Chan Park, M.D., Yong Beom Park, M.D., Jae Youn Moon, M.D.,
Hyung Jong Kim, M.D., Soo Kon Lee, M.D., Kyoung Heo, M.D.*,
Sun Young Park, M.D.***, Dong Ik Kim, M.D.**

Departments of Internal Medicine, Neurology, Diagnostic Radiology**,
Yonsei University College of Medicine, Seoul, Korea*

Reversible posterior leukoencephalopathy syndrome (RPLS) is a clinico-radiologic syndrome, first described by Hinchey, et al in 1996, which was reported to be associated with several medical conditions, including hypertensive encephalopathy, chronic renal insufficiency, blood transfusion and eclampsia. RPLS is also reported to be developed during treatment with immuno-suppressive drugs such as cisplatin, cyclosporin A, tacrolimus, and interferon- α , the acute phase of autoimmune disease, and post-transplantation state.

Clinical manifestations of RPLS are headache, nausea, vomiting, altered mental status, seizures, cortical blindness, other visual disturbances, and motor deficits. Neuroimaging shows bilateral subcortical and cortical edema with a predominant posterior distribution.

The association of RPLS and systemic lupus erythematosus has been rarely reported in the literature, but not yet in Korea. Recently we experienced a patient with SLE, who had RPLS during her disease flare.

Key Words: Reversible posterior leukoencephalopathy syndrome, Systemic lupus erythematosus, Hypertension, Immunosuppression

< 접수일 : 2002년 4월 1일, 심사통과일 : 2002년 7월 15일 >

※통신저자 : 이 수 곤

서울시 서대문구 신촌동 134번지
신촌세브란스병원 내과학교실

Tel : 02) 361-5430, Fax : 02) 393-6884, E-mail : sookonlee@yumc.yonsei.ac.kr

서 론

Reversible posterior leukoencephalopathy syndrome (RPLS)는 1996년 Hinchey 등¹⁾이 처음 보고한 이후 관심을 갖게된 드문 질환으로서 고혈압성 뇌증, 만성 신장애, 임신중독증, 수혈 등에 관련되어 나타나는 임상적 및 방사선학적 증후군이다²⁾. RPLS는 또한 cisplatin³⁾, cyclosporin A⁴⁾, tacrolimus⁵⁾, interferon- α ⁵⁾ 등의 면역억제 치료 동안에도 발생할 수 있으며 간이식 후⁶⁾나 급성 자가면역질환에서도 병발하는 경우가 있다¹⁾.

RPLS의 가장 흔한 임상양상으로 두통, 오심, 구토, 의식변화, 발작, 시각장애나 운동장애가 나타날 수 있으며, 신경방사선학적으로 대뇌후부 피질하 백질 및 피질의 부종이 관찰되며 이는 특히, 두정엽과 후두엽에 양측성으로 분포한다¹⁾.

전신성 홍반성 루푸스 환자의 경우, RPLS가 동반된 경우가 드물게 보고되고 있으나 우리나라에서는 아직 보고된 예가 없다. 본 저자들은 전신성 홍반성 루푸스와 RPLS가 병발된 예를 경험하였기에 보고하는 바이다.

증 례

환 자: 여자 22세

주 소: 전신부종

현병력: 본 환자는 1996년 12월 발열, 오심, 구토 증세가 있어 시행한 흉부 단순방사선 검사결과 양측성 흉막삼출 소견, 혈액검사결과 백혈구 및 림프구 감소증, 항핵항체 양성, 항DNA항체 양성 소견이 있어 전신성 홍반성 루푸스로 진단받고 본원 류마티스 내과에서 외래 추적관찰하던 중, 1997년 5월 오심과 구토 및 혼탁뇨가 있어 내원하여 고혈압으로 진단을 받았으며 신장 조직검사 결과 막성 루푸스 신장염(membranous lupus nephritis)으로 진단되었다. 그 후 고용량 스테로이드 치료와 항고혈압 치료를 받으며 증세가 호전되어 외래에서 추적관찰해오다가 최근 20일간 지속된 전신부종을 주소로 내원하였다.

과거력: 4년 전 고혈압을 진단 받고 amlodipine 5 mg 복용 중이며 가족력은 특이소견이 없었다.

신체검사 소견: 내원 당시 혈압은 160/100 mmHg, 맥박수 98회/분, 호흡수 20회/분, 체온은 37.1°C였다.

내원 당시 두통 및 전신부종, 특히 하지의 부종과 변비 증상을 호소하였고 안면부의 발진, 광과민성, 구강내 궤양이나 레이노 현상은 관찰되지 않았고 촉진되는 림프절은 없었다. 흉부 청진상 양측 하폐야의 호흡음이 감소되어 있었고 복부 청진상 장음은 감소되어 있었다. 간과 비장은 만져지지 않았으며 신경학적 검사결과 특이소견은 없었다.

검사 소견: 내원 당시 혈액학적 검사소견은 혈색소 9.1 g/dL, 헤마토크릿 26.3%, 백혈구 8,520/mm³ (중성구 85%, 림프구 6.6%), 혈소판 303,000/mm³이었으며, 혈청 생화학 검사결과 BUN 50 mg/dL, 크레아티닌 1.7 mg/dL였고 총단백질과 알부민은 각각 3.8 mg/dL, 1.8 mg/dL였다. 뇨검사결과 단백뇨 3+, 혈뇨 3+이었다.

내원 당시의 적혈구침강속도(modified westergren법)는 73 mm/hr, C-반응단백(CRP)은 0.656 mg/dL였고 ASO, VDRL, 류마티스인자는 음성이었다. 항핵항체는 1 : 640 이상 양성(homogeneous type)이었고 항dsDNA 항체는 120 U/ml 이상으로 양성이었으며 혈청 C3, C4는 각각 20.9 mg/dL (참고치 45~86), 6.24 mg/dL (참고치 11~47)로 감소되어 있었다. 항Ro 항체, 항La 항체, 항RNP 항체, 항Sm 항체, lupus anticoagulant 및 항cardiolipin 항체는 모두 음성이었다.

임상 경과: 내원 후 루푸스 신염의 악화를 진단받고 내원 5일째부터 스테로이드 충격요법(methylprednisolone 1000 mg \times 3일)을 시행하였다. 스테로이드 충격요법 도중(내원 6일째) 혈압 190/100 mmHg로 고혈압이 있으면서 두통, 오심 및 시각장애(visual blurring)를 호소하고 복잡부분발작(complex partial seizure)이 있어 phenytoin 1000 mg을 30분간 정맥투여하였고 이후 phenytoin 300 mg 및 amlodipine 10 mg, ramipril 2.5 mg 경구투여하면서 혈압은 140/95 mmHg로 유지되어 고용량 스테로이드 치료(prednisolone 60 mg/일 경구투여)를 유지하며 경과 관찰하였다. 내원 9일째에 다시 혈압 195/105 mmHg로 고혈압이 나타나며 두통, 오심, 구토 호소하고 부분발작이 있어 스테로이드 충격요법(methylprednisolone 1000 mg \times 3일)을 시행하였으며 이후, 고용량 스테로이드 치료(prednisolone 120 mg/일 경구투여)를 시행하였고 내

원 13일째부터 여과 혈장교환술(filtration plasma exchange)을 5차례 시행하였다. 이후 항고혈압 약물치료 및 항발작 약물치료 계속하던 중, 내원 30일째에 두통, 오심, 구토, 시각장애를 호소하며 혈압 190/110 mmHg로 측정되고 5분간 전신발작(generalized tonic-clonic seizure)이 있어 스테로이드 충격요법(methylprednisolone 1000 mg ×2일)과 cyclophosphamide 충격요법(1200 mg, 내원 33일째)을 시행하였으며, 내원 35일째 다시 3분간 전신발작이 있어 내원 38일째부터 5차례 여과 혈장교환술을 시행하였다. 이후 고용

량 스테로이드 치료, 고혈압 약물치료 및 항발작 약물치료를 하며 혈압은 140/90 mmHg 이하로 유지되고 더 이상 발작증세가 없는 상태로 외래에서 추적 관찰 중이다.

방사선 소견: 내원 9일째(두 번째 부분발작 시) 시행한 뇌 자기공명영상(MRI)상 양측 두정엽과 후두엽의 피질하 백질과 피질내에 T2 강조영상 및 fluid attenuated inversion recovery (FLAIR) 영상의 고신호 강도를 보였고 diffusion 영상에서는 증가된 신호강도를 보이지 않았다(그림 1A, B). 내원 30일째(세 번

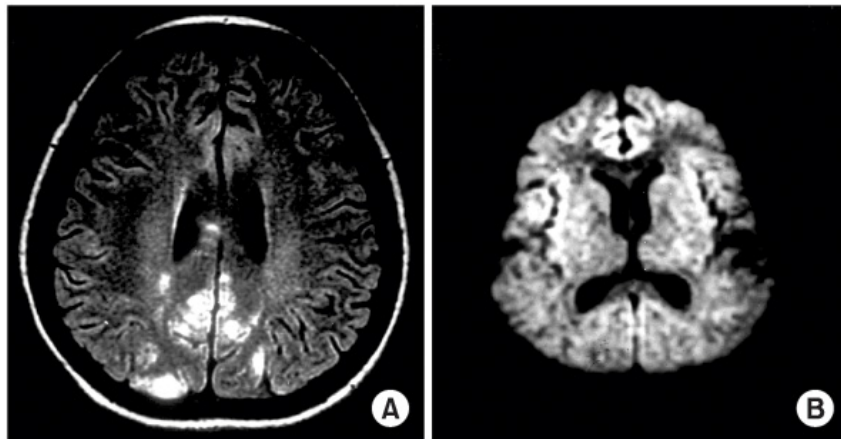


Fig. 1. A. MR study, which was performed after second partial seizure attack, reveals a nonspecific punctate white matter hyperintensity in the bilateral parietal and occipital lobe. B. Diffusion image, which was performed at the same time with Fig. 1A, shows normal signal intensity.

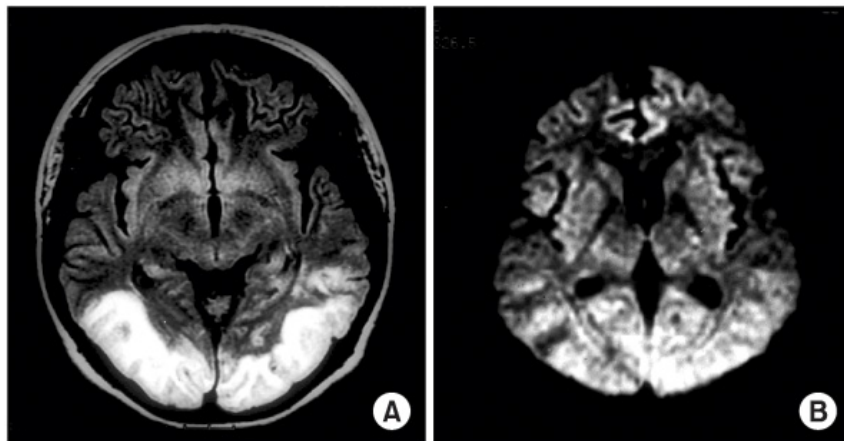


Fig. 2. A. MR study, which was performed after 4th seizure attack (after cyclophosphamide pulse therapy), shows extensive subcortical white matter edema with minimal cortical involvement. Lesions are in the occipital and posterior temporal lobe. B. Diffusion image, which was performed at the same time with Fig. 2A, shows normal signal intensity.

째 발작 시) 시행한 검사에서 양측 두정엽과 후두엽 병변의 범위는 이전보다 증가하였고, 좌측 소뇌반구

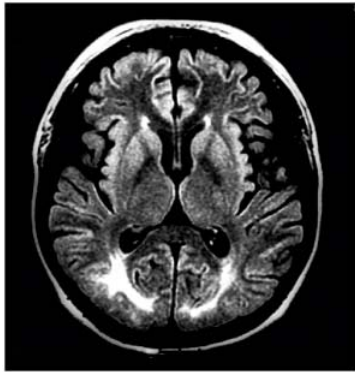


Fig. 3. Follow-up MR study, which was performed 45 days after initial presentation, reveals almost complete resolution of previous lesions.

의 피질하백질과 피질의 부종이 새롭게 관찰되었다. 내원 35일째(스테로이드 및 cyclophosphamide 충격요법 시행후 또는 네 번째 발작 시) 시행한 FLAIR 영상에서 병변은 양측 측두엽을 포함하여 보다 광범위하게 진행하였는데, diffusion 영상상 증가된 신호강도를 보이지 않았다(그림 2A, B). 이러한 병변들은 추적 검사한 MRI상 내원 후 45일째 현저히 감소하였고(그림 3), 내원 후 73일째 완전히 소실되었다.

고 찰

RPLS는 비교적 최근에 보고되고 있는 신경학적 질환으로 주로 대뇌의 후부, 특히 두정엽과 후두엽의 피질부 및 피질하 백질부에 부종이 유발되는 뇌 질환이며 1996년 Hinchey 등¹⁾이 처음 기술한 이후 세계적으로 드물게 보고되고 있다.

이 질환의 유병률에 대한 보고는 아직 없으며 최근의 보고에 의하면, 남자보다 여자에서 호발한다고 하며 소아와 어른 모두에서 나타날 수 있다⁸⁾.

RPLS는 고혈압성 뇌증, 임신중독증, 만성 신장애, 수혈 및 cisplatin, cyclosporin A, interferon- α , tacrolimus 등의 면역억제치료제에 의해 유발되는 경우가 많은 것으로 알려져 있으며 이외에도 전신성 홍반성

루푸스, 베체트병 등의 자가면역질환이나 장기이식 후, 혈전성 혈소판감소성 자반증(thrombotic thrombocytopenic purpura), acute intermittent porphyria 등에서 도 보고되고 있다^{1,2,4,5,7)}.

이 질환의 원인에 대해서 정확히 밝혀져 있지는 않으나 급격한 혈압의 상승, 신기능의 저하, 수분의 저류로 인해 유발된다고 알려져 있으며¹⁾, 특히 최근 연구에 의하면, 고혈압성 뇌증의 경우, 갑작스러운 혈압의 상승에 의해 정상적인 뇌혈류 조절기능에 장애가 생겨서 대뇌 소동맥이 확장되고 뇌혈관계내에 혈관수축과 혈관확장이 같이 나타나게 되어 혈액-뇌 장벽의 파괴가 생기게 되며 그 결과 혈장과 혈액세포가 혈관외로 빠져나가게 되어 뇌부종이 유발된다고 한다^{9,10)}. Byrom 등¹¹⁾에 의하면, 실험적으로 쥐에서 갑작스런 고혈압을 유발하였을 경우에 이러한 현상이 나타나고 혈압이 정상화되었을 때 호전됨을 발견하였으며 이러한 현상은 뇌경색에서 보이는 허혈성 변화보다는 뇌혈관계의 변화와 그로 인한 뇌부종에 기인된 것임을 증명하였다. 임신중독증이나 신부전의 경우에도 이와 비슷한 기전으로 혈압의 상승 및 수분의 저류에 의해 뇌부종이 유발될 수 있다¹²⁾.

RPLS와 면역억제치료제와의 연관성에 대해서는 명확히 밝혀져 있지 않으나 cyclosporin A의 경우 저지혈증, 저마그네슘혈증, 고용량의 스테로이드치료 병행시 및 cyclosporin A의 혈중농도가 치료 범위보다 높을 때 신경독성이 나타날 수 있는데 이는 cyclosporin A의 중추신경계에 대한 급성 독성작용에 의해 신경 축삭의 부종(axonal swelling)과 대뇌 피질부의 부종이 유발될 수 있으며 뇌혈관계에서 혈관내피에 대한 독성작용으로 인해 혈액-뇌 장벽에 손상을 주어 생길 수 있다고 보고되고 있다¹³⁾. Tacrolimus도 cyclosporin A와 유사한 기전으로 신경독성을 나타낼 수 있으나 interferon- α 의 경우 뇌부종이 유발되는 기전에 대해서는 밝혀진 바가 없다⁵⁾.

RPLS의 흔한 임상양상은 두통, 오심, 구토, 의식의 변화, 발작, 시각장애나 운동장애가 있으며 발작은 대개 부분발작으로 시작하여 전신발작으로 진행되는 경우가 많으며 대부분의 환자에서 두 번 이상의 발작이 관찰된다. 시각장애, 특히 시각적 인지장애가 거의 항상 동반되는데 주로 반맹(hemianopia), visual neglect, 피질맹(cortical blindness) 등이 나타날

수 있다. 그 외 혼돈, 자발성의 감소, 운동반응의 감소, 기억력의 저하가 나타날 수 있다^{1,7)}.

RPLS의 신경방사선학적 병변은 뇌 MRI의 T2 강조영상과 FLAIR 영상에서 가장 뚜렷하게 볼 수 있는데, 신호강도의 증가가 주로 양측 두정엽과 후두엽의 피질하 백질 및 피질에서 대칭적으로 관찰되고, 드물게 전두엽과 측두엽 그리고 뇌간과 소뇌에서도 나타날 수 있다. 또한 뇌부종의 원인을 감별하는데 있어서 diffusion영상이 도움을 줄 수 있는데, RPLS 환자에 있어 diffusion 신호강도가 증가하지 않고 FLAIR 영상상 증가된 신호강도를 보이는 것은 뇌부종이 뇌혈관 자동기능조절 장애에 의한 혈관성 부종이라는 기전을 설명해주는 것으로, 뇌경색에서 볼 수 있는 세포독성부종에 의한 diffusion 신호강도 증가와 구별이 된다¹⁴⁾. 따라서 방사선학적 특징적인 병변의 분포 및 diffusion/FLAIR 신호강도의 변화가 질환의 감별에 매우 중요하게 이용될 수 있는데, RPLS는 이러한 변화가 질환의 경과에 따라 완전히 호전될 수 있어 가역적 뇌증으로 분류된다.

RPLS의 가장 중요한 특징은 질환이 호전됨에 따라 방사선 소견 역시 가역적으로 호전되며, 방사선 소견이 호전되고 나면 이 질환으로 인한 증상은 더 이상 나타나지 않는다는 점이다¹⁵⁾. 그러므로 RPLS가 의심될 경우, 즉시 적절한 치료를 하는 것이 뇌부종으로 인한 뇌손상을 막는데 중요하다고 할 수 있다. RPLS의 치료로는 뇌부종의 직접적인 원인이 되는 고혈압의 조절과 원인으로 의심되는 약제의 중단 또는 감량이 필요하며 발작이 있을 경우, 이를 막기 위한 항발작제의 투여가 도움이 된다^{5,7)}.

본 증례에서는 전신성 홍반성 루푸스, 루푸스성 신염 환자에서 고혈압이 지속되던 중 두통, 오심, 구토 및 시각장애를 호소하였고, 이후 4차례의 부분발작과 전신발작을 경험하였으며, 발작 당시 시행한 뇌 MRI상 대뇌후부 피질의 뇌부종 소견이 관찰되었다. 이후 항발작 약물치료 및 고혈압 약물치료를 받으면서 두통, 오심, 시각장애 등의 증상이 호전되고 발작 증세 소실되었으며 추후 시행한 MRI상 대뇌후부의 뇌부종 소견도 소실되어 RPLS로 진단되었다. 본 증례에서 나타났던 증상, 증후와 뇌 MRI 소견은 이전의 보고들과 유사한 것으로 보이며 스테로이드 충격요법 동안에 발작이 발생하였고 고용량 스테로이드

치료를 유지하면서 전신성 홍반성 루푸스의 질병 활성도는 안정되었으나 이후로도 발작이 반복되었다. 발작의 원인으로 신경정신 루푸스에 의한 발작의 가능성을 완전히 배제할 수 없어 스테로이드 및 cyclophosphamide 충격요법을 시행하였으나 MRI상 대뇌후부의 뇌부종 소견이 더욱 악화되는 소견을 보였고, 처음의 발작은 부분발작이었지만, 스테로이드 충격요법이 반복되면서 이후에 전신발작이 생겼으며, MRI상으로도 뇌부종 소견이 스테로이드 및 cyclophosphamide 충격요법을 받음에 따라 더욱 진행되는 양상을 보인 것으로 보아 스테로이드 충격요법에 의해 RPLS가 시작되었고 cyclophosphamide 충격요법이 RPLS의 악화에 기여하였을 가능성도 있을 것으로 생각된다. 하지만, 이전 보고들에 의하면, RPLS는 cyclosporin A, cyclophosphamide, cisplatin이나 다른 면역억제치료 동안 또는 직후에 발생하는 경우가 대부분이었고 이들 약제와 더불어 스테로이드가 병용 투여되었던 경우도 있었으나 스테로이드 단독 치료로 RPLS가 유발된 경우는 없었다. 본 증례의 경우, cyclosporin A나 다른 면역억제제의 투여 없이 스테로이드 충격요법만 받은 상태에서 RPLS가 발생하였는데, 이로 미루어보아 면역억제 치료 자체가 RPLS의 발생과 악화에 관여하였을 가능성보다는, 루푸스성 신염과 그로 인한 고혈압이 RPLS의 주된 원인이 되었을 것으로 생각된다.

전신성 홍반성 루푸스에서 질병이 활성화되어 발작 등의 신경정신 루푸스가 발생할 경우, 스테로이드 충격요법 등의 적극적인 면역억제치료가 필요하다. 본 환자의 경우, 전신성 홍반성 루푸스의 악화 과정 중에 발작 증세가 발현되었고 이의 치료를 위해 스테로이드 및 cyclophosphamide 충격요법을 시행하였는데 결과적으로 이러한 면역억제치료 자체가 RPLS의 유발 및 악화에 기여하였을 가능성을 완전히 배제할 수는 없다. 그러므로, 신경정신 루푸스에 의한 증상이 의심되는 상황에서 감별진단으로 RPLS의 가능성을 염두에 두어야 하며, 만일 RPLS가 의심된다면 고혈압의 치료와 더불어 원인으로 의심되는 약제의 중단이 필수적이며 이러한 치료가 신속히 이루어진다면 뇌부종으로 인한 심각한 뇌손상을 막아 환자의 예후에 중요한 영향을 미칠 것으로 생각된다.

요 약

발작을 동반한 신경정신 루푸스가 발현된 경우, 스테로이드 충격요법 등의 적극적인 면역억제 치료가 증상의 완화와 환자의 예후에 중요한 역할을 한다. 하지만, 전신성 홍반성 루푸스 환자에서 RPLS가 동반된 경우, 그 감별진단이 어렵고 면역억제 치료에 의해 RPLS가 유발되거나 악화될 수 있으므로 조기에 이를 진단하고 원인이 되는 약제의 투여중단이나 동반된 고혈압의 치료를 시행해야 뇌부종으로 인한 심각한 뇌손상을 예방할 수 있을 것이다.

본 저자들은 전신성 홍반성 루푸스와 동반된 RPLS의 1예를 최근 경험하였기에 문헌고찰과 함께 보고하는 바이다.

REFERENCES

- 1) Hinchey J, Chaves C, Appignani B, Breen J, Pao L, Wang A, et al. A reversible posterior leukoencephalopathy syndrome. *N Engl J Med* 1996;334:494-500.
- 2) Ito Y, Niwa H, Iida T, Nagamatsu M, Yasuda T, Yanagi T, et al. Post-transfusion reversible posterior leukoencephalopathy syndrome with cerebral vasoconstriction. *Neurology* 1997;49:1174-5.
- 3) Ito Y, Arahata Y, Goto Y, Hirayama M, Nagamatsu M, Yasuda T, et al. Cisplatin neurotoxicity presenting as reversible posterior leukoencephalopathy syndrome. *Am J Neuroradiol* 1998;19:415-7.
- 4) Jarosz J, Howlett D, Cox T, Bingham J. Cyclosporine-related reversible posterior leukoencephalopathy: MRI. *Neuroradiology* 1997;39:711-5.
- 5) Ay H, Buonanno FS, Schaefer PW, Le DA, Wang B, Gonzalez R, et al. Posterior leukoencephalopathy without severe hypertension: utility of diffusion-weighted MRI. *Neurology* 1998;51:1369-76.
- 6) Lanzino G, Cloft H, Hemstreet M, West K, Alston S, Ishitani M. Reversible posterior leukoencephalopathy following organ transplantation. Description of two cases. *Clin Neurol Neurosurg* 1997;99:222-6.
- 7) Garg RK. Posterior leukoencephalopathy syndrome. *Postgrad Med J* 2001;77:24-8.
- 8) Antunes NL, Small TN, George D, Boulad F, Lis E. Posterior leukoencephalopathy syndrome may not be reversible. *Pediatr Neurot* 1999;20:241-3.
- 9) Dinsdale HB. Hypertensive encephalopathy. *Neurol Clin* 1983;1:3-15.
- 10) Chester EM, Agamanolis DP, Banker BQ, Victor M. Hypertensive encephalopathy: a clinicopathologic study of 20 cases. *Neurology* 1978;28:928-39.
- 11) Byrom FB. The pathogenesis of hypertensive encephalopathy and its relation to the malignant phase of hypertension: experimental evidence from the hypertensive rat. *Lancet* 1954;2:201-11.
- 12) Sibai BM, Schneider JM, Morrison JC, Lipshitz J, Anderson GD, Shier RW, et al. The late postpartum eclampsia controversy. *Obstet Gynecol* 1980;55:74-8.
- 13) Truwit C, Denaro C, Lake J, DeMarco T. MR imaging of reversible cyclosporine A-induced neurotoxicity. *Am J Neuroradiol* 1991;12:651-6.
- 14) Mukherjee P, McKinstry RC. Reversible posterior leukoencephalopathy syndrome: evaluation with diffusion-tensor MR imaging. *Radiology* 2001;219:756-65.
- 15) Bakshi R, Bates VE, Mechtler LL, Kinkel WR. Occipital lobe seizures as major clinical manifestations of reversible posterior leukoencephalopathy syndrome: magnetic resonance imaging findings. *Epilepsia* 1998;39:295-9.