흉선종과 연관된 자가면역뇌염 증례

김병준 배민정 김연미^a 신경진

인제대학교 해운대백병원 신경과, 병리과^a

Autoimmune Encephalitis Associated with Thymoma

Byung Joon Kim, MD, Min-Joeng Bae, MD, Yeon Mee Kim, MD^a, Kyong Jin Shin, MD

Departments of Neurology and Pathology^a, Inje University Haeundae Paik Hospital, Busan, Korea

J Korean Neurol Assoc 37(1):87-90, 2019

Key Words: Encephalitis, Thymoma, Steroid

N-Methyl-D-aspartic acid (NMDA)수용체에 대한 자가항체가 자가면역뇌염의 원인으로 밝혀진 이래 α -amino-3-hydroxy-5-methyl-4-isoxazolepropionic acid (AMPA)1, AMPA2, leucine-rich, glioma inactivated (LGI)1, contactin-associated protein-like (CASPR)2, gamma-aminobutyric acid (GABA)b, GABAA 등의 신경세포 표면 항원에 대한 자가항체가 자가면역뇌염의 원인으로 보고되었다.¹ 또한 Hu, Ri, anti-neuronal nuclear antibody-3, Yo, Ma2 등의 세포 내 항원에 대한 자가항체는 종양과 강한 연관성을 가지면서 변연계뇌염을 포함한 다양한 신경계병증후군을 일으키는 원인으로 알려져 있다.^{1,3} 하지만 자가면역뇌염이 의심되는 모든 환자에서 이러한 자가항체가 발견되는 것은 아니고 종양과의 연관성 또한 밝혀지지 않은 부분이 많다.^{1,3,4} 저자들은 최근 흉선종이 동반되면서 비감염성 자가면역뇌염의 임상경과를 보이고 상업적인 자가항체검사가 모두 음성이었던 자가면역뇌염 증례를 경험하였다.

증 례

53세 남자가 4개월 전부터 서서히 기억장애가 발생하였다. 오른손잡이 러시아인으로 특별한 과거력이나 가족력은 없었고 복용하

고 있는 약물도 없었다. 최근 2개월 전과 2주일 전에 두 차례 경련이 있었다. 경련은 좌측 팔다리가 꼬이면서 혀가 나오는 양상이었고 두 번 모두 전신발작으로 진행되었다. 한 달 전부터 알아들을 수 없는 이야기를 하고 환청과 망상 등의 정신증상을 자주 보였다. 의식은 명료하였지만 조금 전에 했던 말이나 일상을 거의 기억하지 못하였고 배우자만 알아보고 그 밖의 사람이나 시간, 장소에 대한 지남력이 떨어져 있었다. 언어 유창성과 이해력이 떨어져 있었고 계산 능력도 현저히 감소되어 있었다. 뇌신경기능은 모두 정상 이었고 감각마비나 운동마비와 같은 긴경로징후(long tract sign)는 보이지 않았으며 병적반사도 없었다. 확산강조영상에서 좌측 전두엽피질에 부분적인 고음영과 저음영 병변이 혼재되어 있었고 겔보 기확산계수지도(apparent diffusion coefficient map)에서는 같은 부위에 고음영 병변이 보였다. 뇌 T2 액체감쇠역전회복(fluid attenuated inversion recovery)영상에서 종양처럼 보이는(tumefactive) 고음영 병변이 양측 전두엽, 두정엽, 측두엽피질에서 다발성으로 보였고 T1가돌리늄조영영상에서 양측 측두엽에서 뇌막조영증강(meningeal enhancement)이 보였다(Fig. A-E). 뇌 자기공명혈관촬영에서는 이상 소견이 보이지 않았다(Fig. F). 좌측 전두엽 병변에서 시행한 자기공명분광법(magnetic resonance spectroscopy)에서 N-acetylaspartate (NAA) 피크는 감소되었고 젖산 피크가 보였다(Fig. G). 일반혈액검사, 전해질, 화학검사, C-반응단백질 및 일반요검사는 정상이었다. 아쿠아포린-4항체, 항핵항체, 항중성구세포질항체, 항SS-A항체, 항SS-B항체, 항인지질항체, 항이중나선DNA항체, 항스미스항체, 항RNP항체 등의 혈청검사는 모두 음성이었다고 류마티스인자, C3, C4, 갑상선자극호르몬, 유리T4, 항갑상샘과

Received July 10, 2018 Revised October 12, 2018

Accepted October 12, 2018

Address for correspondence: Kyong Jin Shin, MD
Department of Neurology, Inje University Haeundae Paik Hospital, 875 Haeun-daero, Haeundae-gu, Busan 48108, Korea
Tel: +82-51-797-2080 Fax: +82-51-797-0298
E-mail: neurof@naver.com

산화효소항체, 항갑상샘글로불린항체, 비타민 B12, 엽산, 엔지오텐 신전화효소농도는 모두 정상범위였다. 뇌척수액검사에서 세포는 보이지 않았고 단백질이 50.2 mg/dL로 약간 증가되어 있었다. 혈청과 뇌척수액에서 시행한 세균, 결핵, 곰팡이 배양검사와 단순포진바이러스, 거대세포바이러스, 바리셀라조스터바이러스, 일본뇌염바이러스, 거대세포바이러스, 엔테로바이러스, 엡스타인바바이러스, 결핵, 사람면역결핍바이러스 등에 대한 polymerase chain reaction을 포함한 항체검사와 신속혈장리아긴검사(rapid plasma regain) 및 크립토코쿠스 항원검사 역시 모두 음성이었다. Hu, Yo,

Ri, Ma2, CV2/CRMP5, Amphiphysin, Recoverin, SOX1, Titin 등의 중앙신경항체와 NMDA수용체, AMPA1, AMPA2, LGI1, CASPR2, GABA-B 등의 자가면역뇌염 항체도 모두 음성이었다. 뇌파검사에서는 좌측 전두-측두부에 델타파와 극파가 자주 보였고 20분간의 뇌파 측정 중 두 차례의 빠른 발작파가 좌측 전두-측두부(Fp2, F7, F3)에서 보였다. 하지만 발작파가 보이는 도중 눈에 띄는 경련은 없었다. 흉부 X선과 컴퓨터단층촬영에서 전중격동에 흉선종으로 의심되는 종괴가 보였다(Fig. H). 아세틸콜린수용체에 대한 결합항체는 3.0 nmol/L로 증가되어 있었지만 근무력증의 증상

Figure. Brain magnetic resonance imaging, magnetic resonance spectroscopy, and chest computed tomography of the subject. (A, B) Diffusion weighted imaging and apparent diffusion coefficient map of the subject exhibit hypointense-hyperintense mixed signal change and hyperintense signal change in the left frontal cortex, respectively. (C, D) T2 fluid attenuated inversion recovery image of the subject exhibits tumefactive lesions in the bilateral frontal, parietal, and temporal cortices. (E) T1-gadolinium enhancing image exhibits partial meningeal enhancements in the bilateral temporal lobes. (F) Brain magnetic resonance angiography does not exhibit any steno-occlusive and vasculitic lesion in the bilateral extracranial and intracranial cerebral arteries. (G) Magnetic resonance spectroscopy in the left frontal lesion of the subject exhibits a lactate peak and a decreased N-acetylaspartate peak. (H) Chest computed tomography exhibits a well-defined enhancing mass with homogenous attenuation (white arrows). (I-K) Brain T2 fluid attenuated inversion recovery and T1-gadolinium enhancing images performed after 2 weeks of steroid treatment exhibit that all lesions in the bilateral hemisphere are reduced or disappeared and meningeal enhancements in the bilateral temporal lobes are also disappeared.

은 없었고 근전도 및 반복신경자극검사서 이상 소견은 보이지 않았다. 우측 측두엽에서 시행한 뇌생검에서 종양세포나 탈수초의 증거는 보이지 않았고 전반적인 미세아교세포증(microgliosis)과 함께 거미막밑 지역과 피질밑 지역에 반응신경아교증(reactive gliosis)이 관찰되었으며, 혈관 주변으로 림프구와 혈철소함유큰포식세포가 침착되어 있었다. 홍선종과 연관된 자가면역뇌염으로 진단하여 홍선 절제술 후 고용량의 피질스테로이드를 정맥 투여하였다. 홍선조직검사에서 B2 타입의 홍선종이 확진되었다. 환자는 고용량의 피질스테로이드에 반응을 보여 기억력이 정상으로 돌아왔고 환청과 망상 등의 정신증상은 모두 사라졌다. 판단력이나 계산, 주의집중력, 언어능력 등의 고위피질기능 역시 모두 정상으로 회복되었다. 2주 후 시행한 추적 뇌 자기공명영상에서 다발성의 고음영 병변은 대부분 사라졌고 가돌리늄조영증강도 더 이상 보이지 않았다(Fig. I-K).

고 찰

본 증례는 기억력을 포함한 주의집중력, 계산, 지남력 등의 고위 피질기능이 수 개월 동안 현저하게 저하되면서 망상과 환청 등의 정신증상과 경련이 동반된 뇌병증 증례로 뇌 자기공명영상에서 양측 전두엽, 측두엽, 두정엽 등의 뇌피질에 종양처럼 보이는 (tumefactive) 다발성 T2 고음영과 T1 가돌리늄조영증강이 특징적이다. 감별진단으로 자가면역뇌염, 급성파종뇌척수염, 다발성경화증, 시신경척수염, 뇌종양 등이 있는데 자기공명분광법에서 보이는 NAA 피크의 감소와 젖산 피크는 종양성 질환보다 비종양성 질환을 시사하는 소견이라 할 수 있다.⁵ 뇌 생검에서는 림프종을 포함한 종양세포와 탈수초 소견은 보이지 않았고 혈관 주변으로 림프구와 혈철소함유큰포식세포가 침착되어 있었는데 이를 통하여 본 증례의 감별질환이었던 종양성 질환이나 중추신경계 탈수초질환을 배제할 수 있었다. 혈관 주변으로 염증세포가 관찰된 병리 소견은 혈액뇌장벽의 손상을 시사하는 소견이고 본 증례에서 뇌염의 간접적인 증거가 될 수 있다.¹ 임상경과 중 열이나 감염을 시사하는 증상과 징후는 없었고 뇌척수액검사에서 세포 증가는 보이지 않으면서 혈청과 뇌척수액에서 시행한 세균, 바이러스, 곰팡이에 대한 배양검사와 항체검사가 모두 음성이었다는 점, 홍선종이 동반되었다는 점, 고용량의 스테로이드 정맥주사에 극적인 반응을 보였다는 점 등을 고려해 보면 본 증례는 감염성 뇌염보다는 비감염성 자가면역뇌염에 가깝다고 할 수 있다. 하지만 본 증례에서 상엽적으로 시행되는 자가면역항체나 종양신경항체검사는 모두 음성이었음에도 증상 발생 4개월이 지난 시점에서 시행하여 위음성의 가능성은 떨어진다. AMPA수용체와 LGII 항체와 연관된 자가면역

뇌염에서 홍선종과의 연관성이 보고되었고 Hu항체와 연관된 범종양성변연계뇌염 증례에서도 홍선종이 보고되었다.^{3,4,6,7}

자가면역뇌염의 기전에 대해서는 항NMDA수용체항체-뇌염에서 가장 많이 알려져 있는데 말초형질세포에서 생성된 항NMDA수용체항체가 깨어진 혈액뇌장벽을 통하여 중추신경계로 들어와 NMDA수용체가 많이 분포된 해마, 뇌줄기, 뇌피질에서 면역 반응을 일으켜 자가면역뇌염을 일으키는 것으로 알려져 있다. NMDA수용체를 발현하는 난소기형종이나 단순포진바이러스 감염 등이 항NMDA수용체 항체 생성을 촉발시키는 인자로 알려져 있고 proinflammatory cytokine인 인터루킨-6과 인터루킨-17A 등이 혈액뇌장벽의 투과성을 증가시키고 항체의 경막내생성을 촉발한다고 알려져 있다. 항NMDA수용체항체는 NMDA수용체의 NR1소단위와 선택적으로 결합해 보체활성화를 동반하지 않고 NMDA수용체의 교차 결합과 내재화를 일으켜 결과적으로 뇌에서 NMDA수용체를 감소시켜 자가면역뇌염의 다양한 증상이 나타난다고 알려져 있다. 종양과 연관된 자가면역뇌염의 병인으로 종양과 신경세포 항원의 교차면역반응이 제시되고 있으나 아직 증거는 확실치 않다. 홍선종과 연관된 자가면역뇌염의 치료법으로 빠른 홍선 절제술과 고용량의 스테로이드, 면역글로불린 및 리톡시맙과 시클로포스파마이드 등의 면역억제제가 제시되어 있으나 발생 빈도가 현저히 적어 이에 대한 무작위 대조 연구는 없다.^{1,3,4,6,7}

본 증례는 전형적인 자가면역뇌염의 임상경과를 보이면서 홍선종이 동반된 드문 증례로 자가면역뇌염 및 범종양신경증후군의 상업적 항체키트검사에서 원인 항원을 찾을 수 없었다. 또한 뇌 자기공명영상에서 종양 모양의 고음영 병변이 양측 뇌피질에 산재해 있으면서 홍선 절제술과 고용량의 스테로이드에 극적인 반응을 보였다. 향후 본 증례의 새로운 항원 발견을 위한 추가 연구가 필요할 것으로 생각된다.

REFERENCES

1. Lancaster E. The diagnosis and treatment of autoimmune encephalitis. *J Clin Neurol* 2016;12:1-13.
2. Lazarev I, Shelef I, Refaely Y, Ariad S, Ifergane G. Two paraneoplastic autoimmune syndromes: limbic encephalitis and palmar fasciitis in a patient with small cell lung cancer. *Rare Tumors* 2015;7:5721.
3. Newman MP, Blum S, Wong RC, Scott JG, Prain K, Wilson RJ, et al. Autoimmune encephalitis. *Intern Med J* 2016;46:148-157.
4. Toro J, Cuellar-Giraldo D, Duque A, Minota K, Patino J, Garcia M. Seronegative paraneoplastic limbic encephalitis associated with thymoma. *Cogn Behav Neurol* 2017;30:125-128.
5. Wang Q, Zhang H, Zhang J, Wu C, Zhu W, Li F, et al. The diagnostic performance of magnetic resonance spectroscopy in differentiating high-from low-grade gliomas: a systematic review and meta-analysis. *Eur Radiol* 2016;26:2670-2684.

6. Alexopoulos H, Dagklis IE, Akrivou S, Bostantjopoulou S, Dalakas MC. Autoimmune encephalitis with GABAB antibodies, thymoma, and GABAB receptor thymic expression. *Neurol Neuroimmunol Neuroinflamm* 2014;1:e39.
7. Inoue T, Kanno R, Moriya A, Nakamura K, Watanabe Y, Matsumura Y, et al. A case of paraneoplastic limbic encephalitis in a patient with invasive thymoma with anti-glutamate receptor antibody-positive cerebrospinal fluid: a case report. *Ann Thorac Cardiovasc Surg* 2018;24: 200-204.