



면역 치료에 호전을 보인 항Ma2항체를 동반한 신생물딸림소뇌변성

황일중 양은진^a 이경원^a 정희섭 나승희

가톨릭대학교 인천성모병원 신경과, 가톨릭대학교 의정부성모병원 신경과^a

Anti-Ma2 Paraneoplastic Cerebellar Degeneration Responding to Immunotherapy

Iljung Hwang, MD, Eun Jin Yang, MD^a, Kyung Won Lee, MD^a, Heuseop Jung, MD, Seunghee Na, MD, PhD

Department of Neurology, Incheon St. Mary's Hospital, The Catholic University of Korea, Incheon, Korea

Department of Neurology, Uijeongbu St. Mary's Hospital, The Catholic University of Korea, Uijeongbu, Korea^a

J Korean Neurol Assoc 42(2):188-191, 2024

Key Words: Anti-Ma autoantibodies, Paraneoplastic cerebellar degeneration, Immunotherapy

Address for correspondence

Seunghee Na, MD, PhD
Department of Neurology, Incheon St. Mary's Hospital, The Catholic University of Korea, 56 Dongsu-ro, Bupyeong-gu, Incheon 21431, Korea
Tel: +82-32-280-7440
Fax: +82-32-280-5244
E-mail: seunghee.na@gmail.com

Received October 12, 2023
Revised November 29, 2023
Accepted November 29, 2023

신생물딸림소뇌변성(paraneoplastic cerebellar degeneration)은 소뇌 실조, 구움장애 및 안진 등을 특징으로 하는 신생물딸림증후군(paraneoplastic syndrome)이다.^{1,2} 종양의 직접적 침윤 및 전이와 연관 없이 발생하는 신생물딸림소뇌 변성은 신경조직의 직접적인 손상으로 발생할 수도 있지만 일반적으로는 면역 기전에 의한 것으로 알려져 있다. 항Ma2항체는 잘 규명되어 있는 종양신경항체(onconeurological antibodies) 중 하나로 해당 항체가 발견되는 환자에서 변연계/뇌간의 뇌염을 동반하는 경우가 많으며 소뇌 변성이 확인되는 경우도 있다고 알려져 있다.³ 이는 고환 종양에서 주로 확인되나 비소세포폐암을 포함한 다양한 종양에서 확인된다. 저자들은 다양한 안구운동장애와 더불어 빠르게 악화되는 실조 증상을 보이며 항Ma2항체 양성으로 확인된 소세포폐암 환자에서 면역 치료 후 신경계 증상 호전을 보인 증례를 경험하였기에 이를 보고하고자 한다.

증례

60세 남자가 수일 전 발생하여 점점 악화되는 어지럼과 자세 불균형으로 응급실에 왔다. 환자는 고혈압이 있는 40갑년의 흡연자로 약 한 달 전부터 식욕 부진이 있어 식사량이 20% 이하로 감소하였고 중등도의 두통과 메스꺼움을 함께 호소하였다. 내원 당시 활력징후는 정상이었다. 신경계진찰에서 국소신경계징후가 관찰되지 않았고 소뇌기능 검사 및 보행 모두 정상이었다. 환자는 흉부X선 및 흉부전산화단층촬영에서 좌상엽 종괴 소견을 보여(Fig. A) 호흡기내과로 입원하였고 이후 시행한

경기관지 세침 흡인 검사에서 소세포폐암으로 진단되었다.

환자는 내원 4일째 어지럼 악화를 호소하여 신경계진찰을 시행하였다. 안구 정렬은 정상이었으나 우측 방향으로 비대칭적인 원활추중운동(smooth pursuit)의 장애와 함께 우향 자발안진이 관찰되었으며(Fig. D) 이는 체위변환수기 및 두부충동 검사 후 강화되었다. 주시 유발 안진은 없었으며 두부충동 검사는 정상이었다. 구음장애와 함께 발꿈치-정강이 검사에서 좌하지의 운동실조, 보행 시 좌측 쓸림 현상이 함께 관찰되었다. 이는 한글판 실조평가측정 척도(Korean version of scale for the assessment and rating of ataxia, K-SARA) 14.5점에 해당되었다. 이에 뇌자기공명영상을 진행하였으나 정상 소견이었고, 뇌척수액 검사에서 백혈구가 9/ μ L로 증가하였으나 단백질, 당 농도는 정상이었고 체액세포 병리 검사에서는 악성세포가 검출되지 않았다.

환자는 퇴원하였다가 3주 후 에토포시드/시스플라틴(eto-poside/cisplatin)의 1차 항암 치료를 위해 재입원하였는데 어지럼 및 균형장애는 더 악화되었다. 신경학적 검사에서 안구정렬은 정상이었으나 양측 원활추중운동의 장애, 자발하향안진, 하늘방향 체위변환안진이 확인되었으며(Fig. D) 두부충동 검사는 정상이었다. 더불어 구음장애의 악화, 경미한 삼킴 곤란, 사지 운동실조, 심부건반사 항진, 보행 시 두드러지는 좌측 쓸림 현상이 관찰되었고 K-SARA는 22점으로 확인되었다. 추적한 뇌자기공명영상은 정상 소견이었으며 혈액에서 시행한 종양신경항체 검사 결과 항Ma2항체 양성으로 확인되었다.

1차 항암 치료를 완료한 후 신생물말림소뇌변성에 대한 치료를 위해 1 g 메틸프레드니솔론(methylprednisolone)을 5일간 투여하는 고용량 스테로이드 펄스 요법을 시작하였고 K-SARA는 투약 1일째 24점, 투약 5일째 25.5점으로 더 악화되었다. 이에 익일부터 면역글로블린 정주 요법(400 mg/kg/day, 5일간)을 진행하였으며 치료 직후 K-SARA 23.5점으로 다소 호전 추세를 나타냈다. 신경계 증상은 점차 호전 추세를 보였으며 치료 종료 약 3주 후 추적한 혈액 검사에서 항M2항체는 음성으로 확인되었다. 약 6주 후 2차 항암 치료까지 종료 후 추적한 흉부전산화단층촬영 검사에서 소세포폐암의 크기가 감소하였으며(Fig. B) K-SARA 점수는 7.5점까지 호전되었다(Fig. C).

고 찰

본 환자의 경우 초기에는 신경과진찰에서 특이 소견 없이 비특이적인 어지럼만 호소하여 식사량 저하 및 당시 우연히 발견된 폐암과 관련된 전신무력감으로 추정되었으나, 이후 악화되는 어지럼 및 신경계 이상 소견, 소세포폐암의 확인 및 항Ma2항체의 검출을 통해 신생물말림소뇌변성으로 진단되었다. 항암 치료 후 폐암의 진행 소견을 보였지만 고용량 스테로이드 및 면역글로블린 등 면역 치료를 통해 신경계 증상의 개선이 확인되었다.

항Ma2항체 관련 신생물말림증후군의 경우 흔히 변연계, 시상하부 및 뇌간을 침범하며 이에 기억장애, 주간 졸림증, 수직안구운동장애를 보일 수 있고 실조가 동반되기도 한다.³ 고환생식세포종 및 비소세포폐암과 연관된 사례가 많고 62%의 환자에서 신경계 증상이 암 진단보다 선행하였다.³ 본 환자 또한 어지럼을 주소로 병원에 내원한 후 시행한 흉부X선을 통해 폐종괴를 발견하였다. 다만 기저 종양이 소세포폐암이고 어지럼 및 실조가 주증상인 부분이 비전형적이다. 그러나 항Ma2항체와 관련된 신생물말림소뇌변성 사례에서 이전에 해당 항체와 관련 보고가 없었던 호지킨림프종이 확인되거나⁴ 항Ma2항체와 함께 조직 검사로 확인되지 않은 폐 종괴가 있던 소뇌실조 환자에서 면역 치료를 시행하며 증상이 개선된 사례,⁵ 면역 치료에 반응하여 증상이 개선된 점 등을 고려하면 소세포폐암에서 발생한 항Ma2항체 관련 신생물말림소뇌변성의 가능성을 배제할 수 없다.

신생물말림소뇌변성이 의심되는 경우 원인이 되는 종양의 진단 및 치료가 중요하며 이와 더불어 증상 조절을 위한 면역 치료, 혈장교환술 등을 고려할 수 있다. 면역 치료로 스테로이드, 면역글로블린, 사이클로포스퍼마이드(cyclophosphamide), 리툭시맙(rituximab), 타크로리무스(tacrolimus) 등을 사용해 볼 수 있으나 대부분 사례 보고에 근거하고 있으며^{6,7} 치료에도 불구하고 뚜렷한 신경계 증상 개선을 기대하기 어려운 경우도 있다.² 그렇지만 기저 종양 치료가 적절히 이루어졌음에도 증상이 악화되거나 신경계 증상이 두드러지며 관련성이 높은 종양신경항체가 확인되는 경우 적극적인 면역 치료를 시도해 볼 수 있다.² 항Ma2항체 관련 신생물말림소뇌변

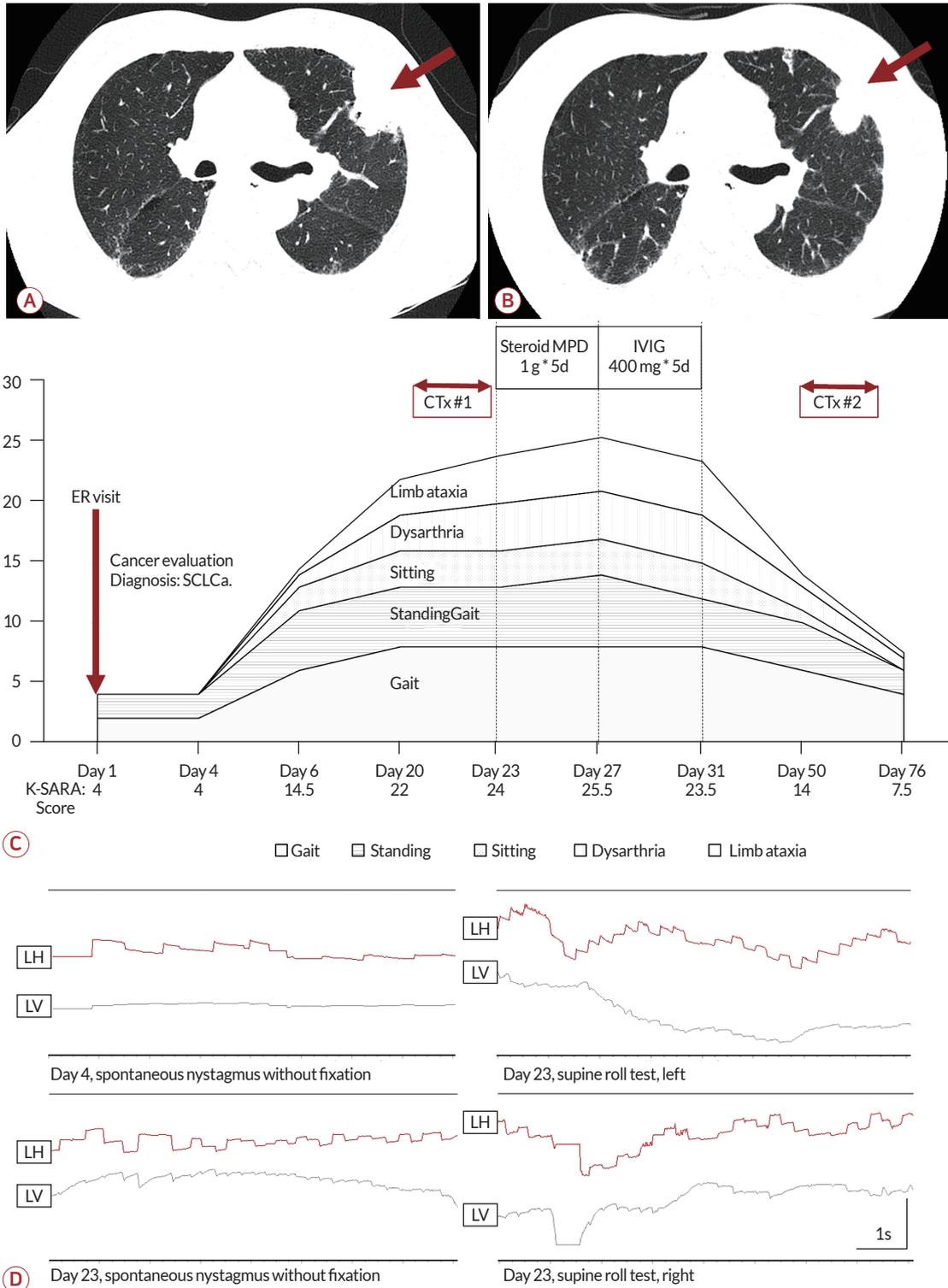


Figure. (A) Initial chest CT. The chest CT showed a 4.8 cm sized mass in the left upper lobe (arrow). (B) Follow-up chest CT. After the second chemotherapy, he follow-up chest CT showed a decreased size of the irregular subpleural mass in left upper lobe, from 4.5 to 3.5 cm (arrow). (C) Graphical summary of the clinical course. This graphic summarizes the patient's clinical progress and the timing of chemotherapy and immunotherapy administration. (D) Videonystagmography test. On day 4, the patient showed spontaneous right beating nystagmus. On day 23, he showed spontaneous downbeat nystagmus and apogeotropic direction-changing positional nystagmus. IVIG; intravenous immunoglobulin, MPD; methylprednisolone, d; days, CTx; chemotherapy, ER; emergency room, SCLCa; small cell lung cancer, K-SARA; Korean version of scale for the assessment and rating of ataxia, LH; left horizontal, LV; left vertical, CT; computed tomography.

성에서는 약 54%의 환자가 증상이 개선되거나 장기적으로 신경계 증상의 안정화를 보였으며³ 이는 특히 남성, 45세 미만, 기저 고환암이 완치되었거나 동반된 항Ma1항체가 없고 제한적인 중추신경계 침범을 보였을 때 보다 좋은 예후를 나타내었다. 본 환자의 경우 빠르게 악화되는 신경계 증상을 고려하여 면역 치료를 시행하며 증상이 점차 개선되는 소견을 나타냈으며 유지 치료 없이도 치료 종료 약 6주차까지 점진적인 호전을 보였고 이후 안정된 상태로 지속되었다.

본 증례에서와 같이 항암 치료와 병행한 적절한 면역 치료를 통해 증상이 개선된 점을 고려하면 신생물말림소뇌변성이 의심되는 경우 적극적인 면역 조절 요법의 병용이 환자의 삶의 질 향상에 도움이 될 수 있다. 더불어 비특이적인 어지럼과 보행장애를 지속적으로 호소하는 암 환자에서는 뇌영상 검사에서 구조적 이상이 관찰되지 않는다 하더라도 신생물말림소뇌변성의 가능성을 고려하여 신경계진찰을 적절히 추적하고 적극적인 종양신경향체 검사를 시행하는 것이 필요하다.

REFERENCES

1. Darnell RB, Posner JB. Paraneoplastic syndromes involving the nervous system. *N Engl J Med* 2003;349:1543-1554.
2. Dalmau J, Rosenfeld MR. Paraneoplastic syndromes of the CNS. *Lancet Neurol* 2008;7:327-340.
3. Dalmau J, Graus F, Villarejo A, Posner JB, Blumenthal D, Thiessen B, et al. Clinical analysis of anti-Ma2-associated encephalitis. *Brain* 2004;127:1831-1844.
4. Inui R, Saito K, Shimomura Y, Yamashita D, Kawamoto M, Ishikawa T. Anti-Ma-associated paraneoplastic cerebellar degeneration in a patient with nodular lymphocyte-predominant Hodgkin lymphoma: a case report. *BMC Neurol* 2020;20:355.
5. Mélé N, Hautefort C, Toledano A, Delattre JY, Psimaras D. Paraneoplastic opsoclonus and cerebellar ataxia related to anti-Ma2 antibody: a case report. *J Neurol* 2016;263:405-406.
6. Kraker J. Treatment of anti-Ma2/Ta paraneoplastic syndrome. *Curr Treat Options Neurol* 2009;11:46-51.
7. Greenlee JE. Treatment of paraneoplastic cerebellar degeneration. *Curr Treat Options Neurol* 2013;15:185-200.