

HIV 관련 Burkitt's lymphoma로 항암치료 도중 병발한 Guillain-Barré 증후군 1예

이희우¹ · 송선옥¹ · 강버들¹ · 동시현¹ · 김유리¹ · 박윤희² · 이혁민² · 이꽃실¹
 관동대학교 의과대학 내과학교실¹, 진단검사의학교실²

Guillain-Barré Syndrome in a Patient with Chemotherapy for HIV Related Burkitt's Lymphoma

Human immunodeficiency virus infection is not a common cause of Guillain-Barré syndrome. Guillain-Barré syndrome with cerebrospinal fluid pleocytosis has been associated with early human immunodeficiency virus (HIV) infection, occasionally as the presenting manifestation. We report a case of 73-year-old Korean male with acute motor axonal variant of Guillain-Barré syndrome during chemotherapy for HIV-related Burkitt's lymphoma. This is the first report of Guillain-Barré syndrome occurring within HIV infection in Korea.

Key Words: Guillain-Barré syndrome, Burkitt's lymphoma, HIV infection

Hee Woo Lee¹, Sun Ok Song¹, Beo Deul Kang¹, Shi Heon Dong¹, Yuri Kim¹, Youn Hee Park², Hyuk Min Lee², and Kkot Sil Lee¹

Departments of ¹Internal Medicine and ²Laboratory Medicine, Kwandong University College of Medicine, Goyang, Korea

서론

Guillain-Barré 증후군은 1859년 Landry에 의해 처음 기술되었으며, 말초신경에 급성 염증성 탈수초를 일으켜 사지마비, 감각저하, 운동실조 등의 말초신경기능의 부전을 일으키는 급성질환으로 진행성 사지마비, 심부건반사 소실, 뇌척수액의 세포단백해리현상 등을 특징으로 한다[1].

Guillain-Barré 증후군의 원인은 자가면역기전으로 설명되는 가설이 지배적이며, 환자의 2/3에서 선행감염의 병력이 확인되며 가장 흔한 병원체는 *Campylobacter jejuni*이며 이 외에도 Cytomegalovirus, Epstein-Barr virus, *Mycoplasma pneumoniae*의 감염도 유의한 연관성이 보고되어 있다[2-4].

Human immunodeficiency virus (HIV)와 관련된 Guillain-Barré syndrome은 1985년 보고된 이래 주로 초기 감염시 동반되는 증후로서 지속적 보고가 있었으나[5-7], 국내에서는 저자들이 문헌 고찰한 바로는 증례보고가 없었다. 저자들은 HIV 감염 환자에서 버킷 림프종으로 항암 치료 중이던 환자에서 발생한 운동 축삭 변형을 보인 Guillain-Barré 증후군 1예를 경험하였기에 문헌고찰과 함께 보고하는 바이다.

증례

73세 남자가 2-3일전부터의 양 하지의 근력 감소와 감각 저하를 주소로 입원하였다.

Copyright © 2011 by The Korean Society of Infectious Diseases | Korean Society for Chemotherapy

Submitted: April 20, 2010

Revised: October 21, 2010

Accepted: October 21, 2010

Correspondence to Kkot Sil Lee, M.D.

Department of Internal Medicine, Kwandong University College of Medicine, 697-24, Hwajung-dong, Deogyang-gu, Goyang-si, Gyeonggi-do 412-270, Korea

Tel: +82-31-810-6032, Fax: +82-31-810-5109

E-mail: florid@kd.ac.kr

www.icjournal.org

과거력상 환자는 3년 전 본원에서 매독치료 도중 HIV 감염증을 진단받았으며, 그 당시 CD4 T 림프구는 208 cells/ μ L, HIV RNA 수치는 77,000 copies/mL 로 zidovudine, lamivudine, efavirenz 로 치료받고 있었다. 주기적으로 추적관찰 하던 중 입원 3개월 전부터 점차 크기가 증가하는 우측 겨드랑이의 9×10 cm 크기의 압통을 동반한 종괴를 주소로 조직 검사 위해 첫번째 입원을 하였다. 첫번째 입원 당시 활력 증후는 혈압 110/70 mmHg, 맥박 80회/min, 체온은 37.5°C이었다. 신체검사 소견상 만성병색을 보였고, 발열과 야간발한, 체중감소가 있었다. 경부에 만져지는 종물이나 림프절 비대는 없었으나, 우측 겨드랑이에 9×10 cm 크기의 단단하고 움직일 수 있는 종물이 만져졌으며 압통이 있었다. 복부 촉진에서 압통은 없었으며 간과 비장의 종대는 관찰되지 않았다. 당시 시행한 말초혈액 검사에서 백혈구 9,000/mm³, 혈색소 12.3 mg/dL, 혈소판 141,000/mm³ 이었다. 혈청 Blood urea nitrogen과 creatinine 은 각각 19.0 mg/dL, 1.1 mg/dL 이었으며 전해질은 Na 141 mM/L, K 3.9 mM/L, Cl 103 mM/L 이었다. 간 기능 검사에서 AST 24 IU/L, ALT 19 IU/L, alkaline phosphatase 114 mg/dL, 총 빌리루빈은 0.6 mg/dL 이었으며, 총 단백질은 7.3 g/dL, 알부민은 3.8 g/dL이었다. CD4 T 림프구는 458 cells/ μ L, HIV RNA 수치는 15,000 copies/mL 이었다. 단순 흉부 및 복부 X-선 검사에서 특이한 소견은 관찰되지 않았다. 흉부 전산화 단층 촬영에서 우측 겨드랑이 부위의 넓은 범위에 걸친 비균질한 침윤성 병변이 보였다. 복부 전산화 단층 촬영에서 양측 신실질, 신동, 신우 그리고 좌측 부신에 걸친 연조직 침윤이 보였다. 소화불량을 호소하여 시행한 상부위장관 내시경에서 십이지장 용종이 있었으며 추후 조직검사상 버킷림프종으로 진단되었다. 우측 겨드랑이 종물에서 시행한 조직검사 및 골수검사에서도 버킷림프종으로 진단되었다(Fig. 1A, 1B).

환자는 버킷림프종 진단하에 정상 성인 용량의 80%로 감량한 CHOP (cyclophosphamide, adriamycin, vincristine, prednisolone) 으로 항암치료를 2차까지 시행 후 종괴가 거의 사라지고 임상 경과가 호전되어 항바이러스제 투여를 지속하면서 외래에서 추적 관찰하였다. 2차 항암치료가 끝난 후 약 22일째부터 발생한 양 하지의 감각 저하와 근력 감소가 있어 재입원하였다. 재입원 당시 신경학적 검사상 운동장애는 대칭적이었고 하지에서 grade II의 근력감소가 있었으나 상지는

grade III~IV로 하지의 근력마비가 더 심하였다. 하지에는 감각 저하가 있었고, 심부건반사는 유발되지 않았으며 Babinski sign 및 발목 간대 경련(ankle clonus)은 나타나지 않았다. 일반혈액검사, 소변검사, 간기능검사, 전해질검사는 정상이었고, CD4 T 림프구는 148 cells/ μ L, HIV RNA 수치는 130 copies/mL 이었다. 뇌척수액 검사상 백혈구 48/ μ L (림프구 94%), 당 45 mg/dL, 단백 387 mg/dL, India ink 음성, 세포검사 음성, adenosine deaminase 5.8 IU/L, 결핵-PCR (polymerase chain reaction) 음성, HSV-1, 2 PCR 음성, EBV (Epstein Barr virus) PCR 음성, CMV (Cytomegalovirus) PCR 음성, VDRL 음성이었다. 혈청 자가항체 검사상 anti-GM1 IgM 양성, anti-GD1b IgM (서울의과학연구소, EUROIMMUN AG, 독일) 양성 소견을 보였다. 입원 4일째 시행한 신경전도 검사에서 상하지의 운동 및 감각신경의 신경전도속도가 감소되어 운동 축삭 변형을 보인 Guillain-Barré syndrome 의심 하에 면역글로불린을 5일간 정주하였다(Table 1). 근전도 검사는 침습적 검사로 시행하지 못하였다. 이후 호흡근육까지 침범하는 양상으로 진행하여 기관삽관을 시행하려 하였으나 보호자가 적극적 치료를 원하지 않아 보존적 치료를 하던 중 입원 25일째 사망하였다.

Table 1. Results of Nerve Conduction Studies of Sensorimotor Polyneuropathy

Nerve, Location	Type	Amplitude (reference value)	Latency (ms)	Conduction Velocity (m/s)
Median, wrist	Sensory	43 μ V (>10 μ V)	1.60	46.9 (>41.26)
Ulnar, wrist	Sensory	29.4 μ V (>10 μ V)	4.45	48.3 (>47.46)
Median, wrist	Motor	9.5 mv (>5 mv)	3.35 (< 3.65)	
Median, elbow	Motor	8.5 mv (>5 mv)		45.5 (>49.96)
Ulnar, wrist	Motor	14.3 mv (>5 mv)	2.60 (< 2.51)	
Ulnar, elbow	Motor	14.2 mv (>5 mv)		51.2 (>50.62)
Median, wrist	F-response		31.35 (< 28.48)	
Ulnar, wrist	F-response		30.0 (< 28.64)	
Sural, ankle	Sensory	4.8 μ V (>6 μ V)	4.15 (< 6.2)	33.7 (>34.68)
Peroneal, ankle	Motor	1.4 mv (>4 mv)	5.15 (< 6.2)	
Peroneal, knee	Motor	1.3 mv (>4 mv)		43.5 (>41.85)
Peroneal, ankle	F-response		53.40 (< 47.52)	

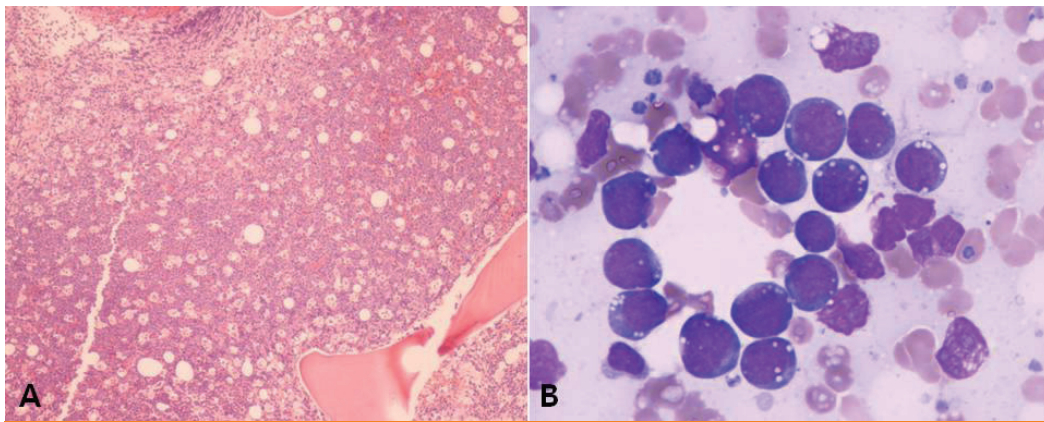


Figure 1. (A) Bone marrow smear showing lymphoblasts containing deeply basophilic cytoplasm and abundant lipid vacuoles in the cytoplasm (Wright stain, x100). (B) Bone marrow biopsy showing characteristic "starry sky" appearance (H&E stain, x1,000).

고찰

HIV에 감염된 환자들에서 발생하는 악성종양은 카포시 육종이 가장 흔하고, 그 다음이 B세포 비호지킨 림프종으로 알려져 있다. 감염된 환자의 1.6%에서 매년 림프종이 발생하며, 이는 일반인에 비해 T세포 림프종은 15배, 고도의 B세포 림프종은 400배까지 높아지는 것으로 알려져 있다[8, 9].

HIV 감염 환자에서 발생한 림프종의 특성을 보면 발열, 야간발한, 체중감소 같은 B증상을 70-80%에서 동반하며 본 환자에서도 B 증상이 관찰되었다[10]. 후천성 면역 결핍 증후군 관련 림프종 환자는 림프종 진단시에 Ann Arbor 병기 방식으로 IV의 병기가 가장 흔히 발견되며 본 환자도 림프절 외 장기 침범 및 골수 침범이 있어 Ann Arbor 병기 방식으로 IV에 해당한다[9, 10]. 일반인에서 발생하는 림프종과 차이점은 후천성 면역 결핍 증후군 관련 림프종은 주로 림프절 외 장기 침범을 잘 한다고 알려져 있다. 림프절 외 흔히 침범을 하는 부위로는 중추신경계(26%), 골수(22%), 소화기계(17-25%), 간(12%) 등이며 본 예에서도 골수와 십이지장, 신장과 부신의 침범이 확인되었다[10].

Guillain-Barré 증후군의 발생 기전은 정확하게 알려져 있지는 않지만, 선행 감염이나 기타 다른 원인에 의한 면역 기전이 원인으로 생각되고 있다. 특히 *C. jejuni* 감염과 연관되어 잘 나타나는 축삭형의 Guillain-Barré 증후군에 대한 연구를 보면 *C. jejuni*의 항원결정기와 말초신경계에 같은 구조를 가지는 ganglioside가 존재하기 때문에 자가면역기전이 발생할 때 환자의 혈청에서 anti-ganglioside GM1-antibody가 증가하는 것으로 보고되었다[11]. 발병과 관련하여 *Campylobacter jejuni*, Cytomegalovirus, Epstein-Barr virus, *Mycoplasma pneumonia* 등의 선행감염 이외에도 HIV, B형 간염바이러스, 신생물, 예방 접종, 수술, 외상 등이 관련이 있다고 보고하고 있다[12, 13]. HIV 감염과 동반된 Guillain-Barré 증후군의 경우 초기 HIV 감염 시기에 좀더 자주 생기는 것으로 되어 있다[5, 11].

이러한 선행 요인들이 역학적으로 유의한 연관이 있는지 뚜렷하게 규명되고 있지는 않으나, HIV 감염 환자에서 발생한 Guillain-Barré 증후군은 꾸준히 보고되고 있다. HIV가 말초신경 부전을 일으키는 기전은 바이러스에 의해 면역 조절 기능이 손상되고 이는 신경의 myelin sheath의 공격을 용이하게 만들게 된다. 여기에 바이러스 자체에서 생성되는 신경독소나 대식세포, 단핵구들이 신경세포를 공격하는 역할을 하는 것으로 알려져 있다. 또 하나는 바이러스 자체가 신경에 직접 침범하는 것으로 이는 중추신경계의 신경세포에서 HIV-1 DNA를 규명함으로써 뒷받침할 수 있었다. 병력과 신체진찰 소견, 임상경과 및 신경전도 검사는 HIV 음성 환자와 큰 차이는 없다[14]. 하지만 HIV연관 Guillain-Barré 증후군의 환자에서는 일반적인 Guillain-Barré 증후군과 다르게 뇌척수액 검사상 세포증가증이 있는 경우가 많아, Guillain-Barré 증후군 환자에서 뇌척수액 세포증가증이 있으면 HIV 감염을 의심해 보아야 한다[7]. 본 예에서도 뇌척수액 검사상 전형적인 단백세포해리과 다르게 세포증가증이 있었고, 이것은 이유는 알 수 없으나 운동 축삭 변형을 보인 Guillain-Barré 증후군의 경우에 좀더 흔한 뇌척수액 소견으로 나와 있다[12].

환자는 vincristine을 포함한 항암치료를 받았고, 신경병증은 이 약의 흔한 부작용 중 하나이다. 그러나 vincristine 중독에서는 심한 근력 저하는 드문 편이고 이는 용량과 사용기간과 상관관계가 있다. 또한, 신경전도검사에서 말초 신경 섬유 손상에 기인하기 때문에 Guillain-Barré 증후군과 다르게 운동신경전도속도는 유지되면서 위위부의 잠복기가 연장되고, 전도차단이 없으며 F파는 정상인 차이점이 있다[15]. HIV 약제 중 stavudine이 Guillain-Barré 증후군과 유사하여 진행성 신경근 손상과 호흡근 마비가 올 수 있으나, 이러한 경우 대부분 고락테이트 혈증을 동반한다고 한다. 본 환자의 경우 항암제 vincristine 사용 때 보이는 신경전도 소견과는 차이가 있고, stavudine의 사용력이 없으며, 초기 HIV 감염 상태도 아니고 HIV 감염이 원인인 경우는 탈수초 형태를 주로 보이는데 본 환자의 경우 운동 축삭 변형 형태를 보이는 점 등을 미루어 보아 Guillain-Barré 증후군의 발생 원인을 명확히 알 수는 없지만 버킷림프종으로 조심스럽게 추측해 본다[11, 12].

일반적으로 Guillain-Barré 증후군 자체의 치료경과는 양호한 것으로 보고되고 있다. HIV연관 비호지킨 림프종의 예후는 HIV 감염이 없는 환자에서 발생한 비호지킨 림프종보다 예후가 나쁘다. 통상적인 용량의 화학요법에 기회감염의 증가, 지속적인 호중구 감소, 중추신경계 재발, 6개월 이내의 짧은 생존기간이 보고되었다. HIV연관 비호지킨 림프종 환자의 예후에서 가장 중요한 인자는 CD4 T 림프구 수이고 그 외에 림프절 이외 장기 침범, 조직학적인 아형 등으로 보고되었다[7]. 본 예에서는 AIDS연관 비호지킨 림프종이 예후에 많은 영향을 미친 것은 사실이지만, Guillain-Barré 증후군에 의한 호흡 부전이 최종 임상결과를 결정한 것으로 생각된다.

HIV 감염자에게 신경학적 이상 소견이 있을 때 기저 바이러스 질환으로 인한 원인, 치료 과정에서 사용하게 되는 여러 종류의 약에 의한 부작용, 면역 저하와 관련되어 생기는 기회 질환과 더불어 드물지만 Guillain-Barré 증후군도 염두에 두면 좋을 것으로 생각된다.

References

1. Ropper AH, Wijdicks EFM, Truax BT. Guillain-Barré Syndrome. 1st ed. Philadelphia: F. A. Davis; 1991;43-54.
2. Ho TW, Mishu B, Li CY, Gao CY, Cornblath DR, Griffin JW, Asbury AK, Blaser MJ, McKhann GM. Guillain-Barré syndrome in northern China. Relationship to campylobacter jejuni infection and anti-glycolipid antibodies. Brain 1995;118:597-605.
3. Jacobs BC, Rothbarth PH, van der Meché FG, Herbrink P, Schmitz PI, de Klerk MA, van Doorn PA. The spectrum of antecedent infections in Guillain-Barré syndrome: a case-control study. Neurology 1998;51:1110-5.
4. Visser LH, van der Meché FG, Meulstee J, Rothbarth PP, Jacobs BC, Schmitz PI, van Doorn PA. Cytomegalovirus infection and Guillain-Barré syndrome: the clinical, electrophysiologic, and prognostic features. Dutch Guillain-Barré study group. Neurology 1996;47:668-73.

5. Hagberg L, Malmvall BE, Svennerholm L, Alestig K, Norkrans G. Guillain-Barré syndrome as an early manifestation of HIV central nervous system infection. *Scand J Infect Dis* 1986;18:591-2.
6. Howlett WP, Vedeler CA, Nyland H, Aarli JA. Guillain-Barré syndrome in northern Tanzania: a comparison of epidemiological and clinical findings with western Norway. *Acta Neurol Scand* 1996;93:44-9.
7. Brannagan TH 3rd, Zhou Y. HIV-associated Guillain-Barré syndrome. *J Neurol Sci* 2003;208:39-42.
8. Pluda JM, Yarchoan R, Jaffe ES, Feuerstein IM, Solomon D, Steinberg SM, Wyvill KM, Raubitschek A, Katz D, Broder S. Development of non-Hodgkin lymphoma in a cohort of patients with severe human immunodeficiency virus (HIV) infection on long-term antiretroviral therapy. *Ann Intern Med* 1990;113:276-82.
9. Dal Maso L, Rezza G, Zambon P, Tagliabue G, Crocetti E, Vercelli M, Zanetti R, Falcini F, Tonini G, Mangone L, De Lisi V, Ferretti S, Tumino R, Stanta G, Vitarelli S, Serraino D, Franceschi S; Cancer and AIDS Registry Linkage Study. Non-Hodgkin lymphoma among young adults with and without AIDS in Italy. *Int J Cancer* 2001;93:430-5.
10. Chadburn A, Cesarman E, Jagirdar J, Subar M, Mir RN, Knowles DM. CD30 (Ki-1) positive anaplastic large cell lymphomas in individuals infected with the human immunodeficiency virus. *Cancer* 1993;72:3078-90.
11. Hughes RA, Hadden RD, Gregson NA, Smith KJ. Pathogenesis of Guillain-Barré syndrome. *J Neuroimmunol* 1999;100:74-97.
12. Wagner JC, Bromberg MB. HIV infection presenting with motor axonal variant of Guillain-Barré syndrome. *J Clin Neuromuscul Dis* 2007;9:303-5.
13. Fujiwara S, Oshika H, Motoki K, Kubo K, Ryujin Y, Shinozaki M, Hano T, Nishio I. Diabetic ketoacidosis associated with Guillain-Barré syndrome with autonomic dysfunction. *Intern Med* 2000;39:495-8.
14. Kumar S, Alexander M, Markandeyulu V, Gnanamuthu C. Guillain-Barre syndrome presenting in the anti-HIV seroconversion period. *Neurol India* 2003;51:559.
15. Pal PK. Clinical and electrophysiological studies in vincristine induced neuropathy. *Electromyogr Clin Neurophysiol* 1999;39:323-30.