

## 전신홍반루푸스에서 Cyclosporine 투여 중 발생한 Reversible Posterior Leukoencephalopathy Syndrome 1예

대구 파티마병원 내과, 경북대학교 의과대학 내과학교실\*

신재대 · 손자영 · 김대영 · 박진홍 · 김건우 · 송은주\*  
김지민\* · 김경훈\* · 남언정\* · 강영모\*

= Abstract =

### Reversible Posterior Leukoencephalopathy Syndrome in a Patient with Systemic Lupus Erythematosus Treated with Cyclosporine

Jae Dae Shin, M.D., Ja Young Son, M.D., Dae Young Kim, M.D., Jin Hong Park, M.D.,  
Gun Woo Kim, M.D., Eun Joo Song, M.D.\*, Ji Min Kim, M.D.\*, Kyung Hoon Kim, M.D.\*,  
Eon Jeong Nam, M.D.\*, Young Mo Kang, M.D.\*

*Department of Internal Medicine, Daegu Fatima Hospital,  
Kyungpook National University School of Medicine\*, Daegu, Korea*

Reversible posterior leukoencephalopathy syndrome (RPLS) is characterized clinically by headache, seizure, altered mental status and visual impairment. Neuroimaging shows reversible white matter edema predominantly in the parietal and occipital lobes. RPLS has been associated with a variety of conditions, including hypertensive encephalopathy, renal failure, immunosuppressive therapy, and autoimmune diseases such as systemic lupus erythematosus (SLE). We report a young woman of SLE presented with headache, generalized tonic-clonic seizure and altered mental status, after taking azathioprine and cyclosporine. The brain magnetic resonance images showed bilateral hyperintensity in the posterior parietal, occipital, temporal lobes and cerebellum on T2-weighted images and fluid attenuated inversion recovery images, whereas diffusion-weighted images showed isointensity in the same distribution. The patient was improved clinically and radiologically one week after the control of hypertension and discontinuation of cyclosporine.

**Key Words:** Reversible posterior leukoencephalopathy syndrome, Systemic lupus erythematosus, Cyclosporine

< 접수일 : 2007년 6월 7일, 심사통과일 : 2007년 7월 9일 >

※통신저자 : 김 건 우

대구광역시 동구 신암동 576-31번지

대구파티마병원 내과

Tel : 053) 940-7920, Fax : 053) 940-7924, E-mail : gunwoo@fatima.or.kr

## 서 론

전신홍반루푸스에서 신경정신 양상은 두통, 기분 장애, 불안, 발작, 급성 혼돈상태, 인지 장애, 정신병, 뇌혈관 질환, 무균성 뇌막염 등의 여러 가지 임상증상으로 나타나고 빈도는 약 37%에서 80%까지 다양하게 보고되고 있으며 이로 인해 심각하게 삶의 질이 저하된다고 알려져 있다 (1,2). Reversible posterior leukoencephalopathy syndrome (RPLS)은 고혈압성 뇌증, 신부전, 산욕기자간, 루푸스와 혈관염 등의 자가면역질환 및 면역억제 치료 등과 연관되어 발생하는 질환으로써 두통, 오심, 구토, 발작, 의식변화, 시각 장애 등의 임상증상과 주로 대뇌후방 백질에 가역적인 부종의 신경영상 소견을 특징으로 하는 증후군이다 (3).

자가면역질환에서 루푸스와 연관된 RPLS는 1996년 Hinchey 등이 2예를 처음으로 보고한 이후 세계적으로 드물게 보고되고 있으나 아직 발생기전에 대한 명확한 이론은 제시되지 않고 있다 (3-11). 저자들은 루푸스 신염이 발병한 환자에서 cyclosporine을 사용하던 중 RPLS가 발생하고 약제를 중단 후 일주일 이내 빠르게 호전되었으며, 발생기전으로 혈관성 부종이 연관된 것으로 추정하는 1예를 경험하였기에 발생기전에 대한 문헌고찰과 함께 보고하는 바이다.

## 증 례

**환 자:** 22세 여자

**주 소:** 내원 당일 전신긴장간대발작 후 의식변화

**현병력:** 환자는 내원 4개월 전 월경과다증과 헉기증을 주소로 내원하여 시행한 검사에서 혈소판 감소증, 단백뇨, 항핵항체 양성, 항dsDNA 항체 양성 소견으로 루푸스로 진단받았다. 내원 45일전 신장 조직검사에서 미만증식 루푸스 신염으로 진단되어 prednisolone (60 mg/day), azathioprine (100 mg/day) 및 cyclosporine (100 mg/day)의 경구투여를 시작하고 외래에서 관찰하던 중이었다. 내원 5일전부터 환자는 지속적인 두통과 오심이 나타났고 내원 당일에는 수면 중에 전신긴장간대발작이 일어나고 의식변화가 발생하여 내원하였다.

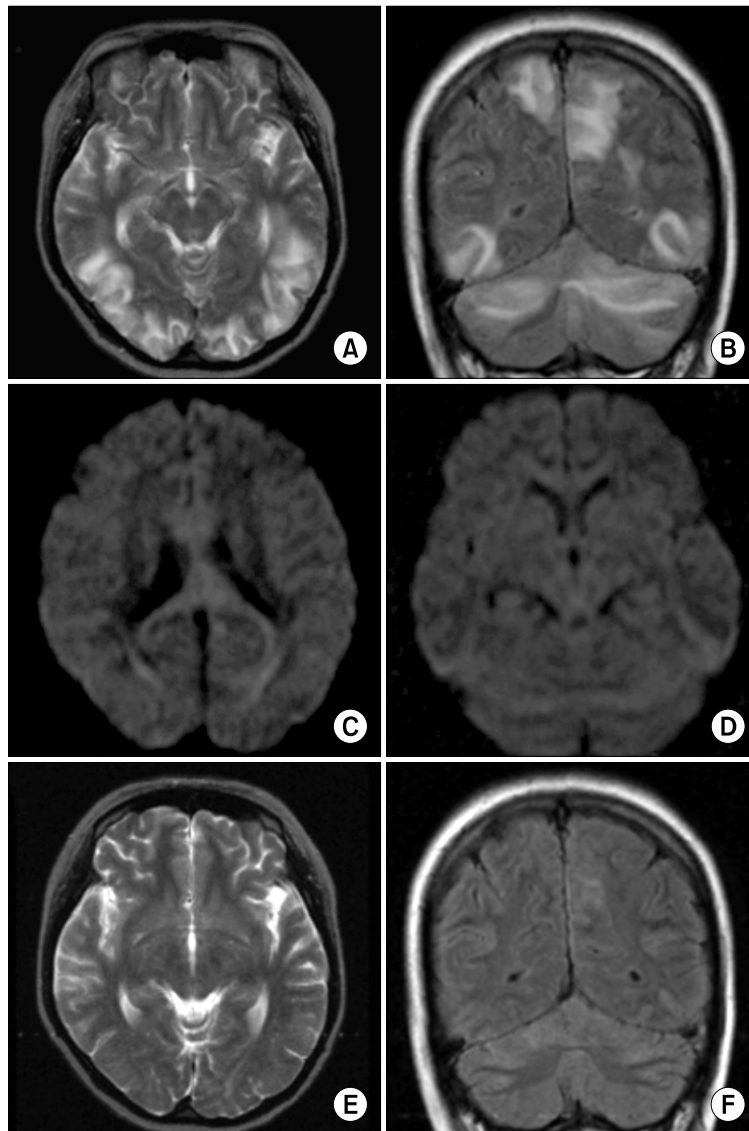
**과거력 및 가족력:** 특이 사항 없음.

**신체검사 소견:** 내원 당시 혈압은 160/110 mmHg, 맥박수 125회/분, 호흡수 21회/분, 체온 36.8°C였다. 환자는 급성 병색을 보였고 의식은 혼돈상태였다. 경부 강직은 없었고 신경학적 검사에서 특이 소견은 보이지 않았다. 흉부 청진상 호흡음과 심음은 정상이었다. 복부 청진상 장음은 정상이었으나 간과 비장은 촉진되지 않았으며 압통이나 반발통은 없었다.

**검사실 소견:** 말초혈액검사에서 백혈구 10,500/mm<sup>3</sup> (호중구 71%, 림프구 19%), 혈색소 14 g/dL, 혈소판 145,000/mm<sup>3</sup>, 적혈구침강속도는 3 mm/hr이었다. 혈액생화학검사에서 AST/ALT 25/29 IU/L, 총 단백 6.1 g/dL, 알부민 4.0 g/dL, 혈액요소질소 17.4 mg/dL, 크레아티닌 1.0 mg/dL, 나트륨 141.7 mEq/L, 칼륨 3.8 mEq/L, 마그네슘 1.85 mEq/L, 칼슘(이온화 칼슘) 8.4 mg/dL (1.22mmol/L), 인 2.5 mg/dL, 혈당 138 mg/dL, 총 콜레스테롤 191 mg/dL이었다. C3/C4는 각각 77/4.3 mg/dL, C-반응단백은 0.34 mg/dL이었다. 소변 검사에서 단백뇨가 2+ 검출되었다. 면역학적 검사에서 항핵항체 1:40, 항dsDNA 항체 0.1 U/mL, 루푸스 항응고인자 양성, 항cardiolipin 항체 IgM 양성, 항cardiolipin 항체 IgG가 음성이었다. 혈중 cyclosporine의 투여 직전 농도는 52 ng/mL (참고치 100~400 ng/mL)이었다. 뇌척수액 검사상 척수강 내 압력 12 cm/H<sub>2</sub>O, 백혈구 0/mm<sup>3</sup>, 단백 143 mg/dL, 올리고클론띠는 음성이었다. 뇌척수액의 항산균도말, KOH 포본, 세균도말 및 세균배양검사는 음성이었고 단순헤르페스바이러스의 IgM 항체와 중합효소연쇄반응은 음성이었으며 수두대상포진바이러스의 IgM 항체도 음성이었다.

**신경방사선 소견:** 내원 직후 시행한 뇌 전산화단층촬영에서는 후두엽, 두정엽 및 소뇌에 대칭적인 다발성 저음영 소견을 보였다. 뇌 자기공명영상의 T2 강조영상(그림 1A)과 fluid attenuated inversion recovery (FLAIR) 영상(그림 1B)에서는 후두엽, 두정엽, 측두엽과 소뇌에 대칭적인 음영 증가 소견이 관찰되었지만 확산강조영상(그림 1C, D)에서는 동일 부위에 신호강도의 증가가 보이지 않았다.

**임상 경과와 치료:** 내원 후 다시 전신긴장간대발작을 보였으며 항경련제를 투여 후 발작은 중단되었다. 임상양상과 방사선학적 소견으로 RPLS를 추정



**Fig. 1.** At admission, axial T2-weighted image, (A) showed bilaterally high signal intensity in the occipital and temporal lobes, and coronal FLAIR image, (B) showed high signal intensity in the cerebellum, parietal and temporal lobes of both side. Axial diffusion-weighted images, (C,D) showed isointensity in the cerebellum, occipital and temporal lobes. One week later, axial T2-weighted image, (E) and coronal FLAIR image, (F) showed almost complete resolution of previous lesions.

하여 cyclosporine의 투여를 중지하고 항고혈압 약제 (amlodipine 5 mg)를 투여하여 혈압을 조절하였다. 이후 두통과 전신긴장간대발작의 증상은 나타나지

않았고 내원 일주일 뒤 시행한 뇌 자기공명영상의 T2 강조영상(그림 1E)과 FLAIR 영상(그림 1F)에서는 이전에 보이던 음영 증가의 소견이 호전되었다. 환

자는 prednisolone, azathioprine과 항고혈압약제를 경구투여하고 퇴원 후 외래에서 추적 관찰 중이다.

## 고 찰

루푸스에서 발생한 RPLS는 1996년 Hinchey 등이 고혈압과 신부전을 동반한 2예를 처음으로 기술한 이후 세계적으로 약 20예가 보고되었고 우리나라에서는 2예가 보고되어 있는 드문 질환이다 (3-11). RPLS의 임상증상은 두통, 발작, 시각장애, 의식변화, 구토 등이 흔하며 신경방사선 검사에서 뇌후방 백질의 가역적인 부종이 주로 양측 두정엽과 후두엽에 호발하고 드물게 전정엽, 측두엽, 소뇌와 뇌간에서도 관찰될 수 있다 (3). 뇌 전산화단층촬영 소견으로는 병변 부위가 저음영으로 나타나고, 뇌 자기공명영상의 T1 강조영상에서는 등강도 혹은 저신호강도를 보이며 T2 강조영상과 FLAIR 영상에서는 증가된 신호강도를 보인다 (12). 확산강조영상에서 혈관성 부종에 기인해 발생한 경우는 신호강도가 증가하지 않고 뇌허혈에 의한 세포독성부종으로 인한 경우는 고신호강도로 관찰된다 (13). 감별진단이 필요한 양측성 후방대뇌동맥 영역의 뇌경색은 새발톱(calcarine)과 시상후두엽(paramedian occipital lobe)이 침범되고 확산강조영상에서 신호강도가 증가되므로 RPLS와 감별될 수 있다 (3,12,13). 본 증례를 포함한 17예에서 고혈압과 신부전을 동반한 예는 각각 16예 및 13예로 고혈압과 신부전이 동반되지 않은 예도 보고되고 있다 (4,5). 임상증상은 대부분 예에서 두통과 발작으로 시작되었고 12예에서 시각장애가 동반되었으며 6예에서 의식변화가 있었다. 방사선 소견은 15예에서 후두엽에 병변이 있었고 13예에서 두정엽, 8예에서 측두엽, 7예에서 소뇌, 7예에서 전정엽, 3예에서 뇌간에 병변이 관찰되었다(표 1).

루푸스에서 RPLS는 고혈압, 신부전, 고용량의 스테로이드, cyclophosphamide, cyclosporine과 azathioprine 등의 면역억제 치료와 연관되어 발생하는 것으로 보고되었다 (4-6). Magnano 등은 루푸스의 자가면역성보다 이차적 합병증이나 치료약제에 의해 RPLS가 유발된다고 추정하였다 (6). Shin 등은 정상 혈압을 가진 루푸스 환자에서 cyclosporine과 연관되어 RPLS가 발생한 예를 보고하였으며 Foocharoen 등은

루푸스 신염 환자에서 azathioprine과 연관된 RPLS 증례를 보고하였다 (4,5). 본 증례에서는 cyclosporine과 azathioprine을 병용투여하였으나 cyclosporine의 투여를 중단하고 항고혈압제를 사용한 후에 호전되었으므로 cyclosporine 투여와 이로 인해 생긴 고혈압이 RPLS의 발생과 연관된 것으로 판단된다. Cyclosporine은 혈관내피세포에 직접 작용하여 endothelin, prostacyclin 및 thromboxane A<sub>2</sub>를 분비시킴으로써 혈관 수축과 혈관내 미세혈전을 형성을 유발하며, 이로 인해 혈액-뇌 장벽에 손상이 생겨 RPLS가 발생하는 것으로 추정된다 (3,12).

루푸스에서 발생한 RPLS의 발병기전은 명확히 밝혀져 있지 않지만 다른 임상상태에서 발생하는 RPLS와 유사한 기전으로 생각되고 있다. 갑작스러운 고혈압이 발생할 경우 뇌혈류의 자가조절기능이 파괴되고 이차적으로 세동맥이 확장되어 모세혈관의 투과성이 증가되므로 혈관성 부종이 발생할 수 있다 (14). 뇌혈관의 교감신경의 신경지배가 전방순환에 비해 후방순환 특히 후대뇌동맥에 빈약하기 때문에 뇌의 후방부에 부종이 더 흔히 발생한다 (15). 또한 신부전에 의한 수분의 저류와 면역억제치료제의 세포독성작용도 혈관내피세포의 기능을 손상시켜 모세혈관의 누출을 일으키고 이로 인해 뇌부종이 유발된다는 보고도 있다 (3,13). 다른 기전으로 혈압의 급격한 상승이 뇌혈관을 수축시키고 이로 인한 뇌허혈 상태에서 세포독성부종이 발생할 수 있다 (12). 본 증례는 뇌 자기공명영상의 FLAIR 영상에서는 신호강도가 증가되었지만 확산강조영상에서는 신호강도가 증가되지 않았으므로, RPLS의 발생기전으로 일시적인 혈관수축에 의해 초래되는 세포독성부종보다 혈액-뇌 장벽에 손상이 유발되어 발생한 혈관성 부종과 연관된 것으로 추정된다.

루푸스에서 발생한 RPLS는 영구적인 뇌손상을 막기 위해 즉각적인 치료를 요하므로 빠르게 혈압을 조절하고, 원인이 되는 약물을 감량 혹은 중단하여야 하며, 발작이 있는 경우 항경련제의 투여가 필요하다 (7,12). 적절한 치료가 시행되면 대부분의 환자에서 2주일 이내에 신경학적 증상이 호전되고 방사선학적인 병변도 호전된다 (7). 본 증례는 루푸스 신염 환자에서 cyclosporine을 포함한 면역억제 치료 후 RPLS가 발생되었고 cyclosporine을 중단하고 혈압

**Table 1.** Summary of presenting characteristics in 17 cases of SLE with RPLS

Author	Age/ Sex	Blood pressure (mmHg)	Renal failure	Clinical findings	Lesions on CT or MRI
Hinchev et al. (3)	30/F	200/110	+	Headache, cortical blindness, lethargy	Occipital, posterior parietal, right posterior temporal, left frontal, right thalamus
	39/F	200/130	+	Headache, seizure, confusion, right hemiparesis	Posterior parietal, left occipital, left posterior temporal, left frontal, left pons
Shin et al. (4)	24/F	130/80	NS	Headache, seizures	Occipital, parietal
Foocharoen et al. (5)	25/F	198/127	-	Headache, seizures, loss of vision	Occipital
Magnano et al. (6)	37/M	175/97	+	Headache, seizures, visual blurring	Occipital, temporal, left basal ganglia
	24/F	210/100	+	Headache, seizures, visual aura, diplopia	Pons, mid brain, thalamus, right parietal, right occipital, cerebellum
	32/F	156/94	+	Headache, seizure	Occipital, parietal, cerebellum
	30/F	158/110	+	Headache, seizures, visual blurring	Occipital, parietal, left frontal
	40/F	180/100	+	Headache, seizures	Posterior parietal, left frontal, left thalamus
Min et al. (7)	22/F	200/110	+	Headache, seizure, diplopia, blindness, mental status change	Parietal, temporal, cerebellum, basal ganglia, brain stem
Park et al. (8)	22/F	160/100	+	Headache, seizures, visual blurring	Occipital, parietal
Primavera et al. (9)	22/F	200/130	+	Headache, seizure, visual blurring, confusion, left hemiparesis	Occipital, posterior parietal, frontal, right posterior temporal, cerebellum
	22/F	170/110	+	Headache, seizures, visual blurring, confusion	Occipital, posterior parietal and temporal
	30/F	210/125	+	Headache, seizures, visual blurring, confusion	Occipital, frontal
Thaipisuttikul et al. (10)	20/F	190/120	+	Headache, seizures, visual blurring	Occipital, parietal, frontal, temporal, cerebellum
Yong et al. (11)	23/F	170/100	NS	Seizures, cortical blindness	Occipital, left cerebellum
Present case	22/F	160/110	-	Headache, seizures, confusion	Occipital, parietal, temporal, cerebellum

F: female, M: male, NS: not stated

을 조절한 후 신경학적 증상이 빠른 속도로 호전되었 으며 내원 일주일 후 시행한 뇌 자기공명영상에서 병변이 호전되어 이전의 보고들에 비해 임상증상과 신경방사선 영상소견이 빠르게 호전된 증례이다. 이는 루푸스 환자에서 발생한 RPLS의 빠른 진단 및 감별진단을 위해 좀 더 조기에 신경방사선 추적검사의 필요성을 제시하는 증례로 생각된다. 또한 본 증

례는 RPLS의 발생기전으로 혈관-뇌 장벽의 손상으로 인한 혈관성 부종이 연관된 것으로 추정하지만 발생기전에 대한 더 많은 보고가 필요할 것으로 생각된다.

## 요 약

루푸스 환자에서 발작, 두통, 시각장애, 의식변화 등의 신경학적 증상으로 내원하는 경우 감별진단으로 RPLS를 포함해야 하고 영구적인 뇌손상을 막기 위해 빠른 혈압 조절, 원인이 되는 약물의 중단과 항경련제의 투여가 필요하다. 루푸스에서 RPLS가 발생한 예는 드물고, 발생기전에 대해 명확히 밝혀져 있지 않았다. 저자들은 루푸스 신염 환자에서 cyclosporine을 사용하던 중 RPLS가 발생하고 약제를 중단 후 일주일 이내 빠르게 호전되었으며, 발생기전으로 혈관성 부종이 연관된 것으로 추정하는 1예를 경험하였기에 발생기전에 대한 문헌고찰과 함께 보고하는 바이다.

## REFERENCES

- 1) Hanly JG, McCurdy G, Fougere L, Douglas JA, Thompson K. Neuropsychiatric events in systemic lupus erythematosus: attribution and clinical significance. *J Rheumatol* 2004;31:2156-62.
- 2) Brey RL, Holliday SL, Saklad AR, Navarrete MG, Hermosillo-Romo D, Stallworth CL, et al. Neuropsychiatric syndromes in lupus: prevalence using standardized definitions. *Neurology* 2002;58:1214-20.
- 3) 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.
- 4) Shin KC, Choi HJ, Bae YD, Lee JC, Lee EB, Song YW. Reversible posterior leukoencephalopathy syndrome in systemic lupus erythematosus with thrombocytopenia treated with cyclosporine. *J Clin Rheumatol* 2005;11:164-6.
- 5) Foocharoen C, Tiamkao S, Srinakarin J, Chamadol N, Sawanyawisuth K. Reversible posterior leukoencephalopathy caused by azathioprine in systemic lupus erythematosus. *J Med Assoc Thai* 2006;89:1029-32.
- 6) Magnano MD, Bush TM, Herrera I, Altman RD. Reversible posterior leukoencephalopathy in patients with systemic lupus erythematosus. *Semin Arthritis Rheum* 2006;35:396-402.
- 7) Min L, Zwerling J, Ocava LC, Chen IH, Putterman C. Reversible posterior leukoencephalopathy in connective tissue diseases. *Semin Arthritis Rheum* 2006;35:385-95.
- 8) 박민찬, 박용범, 문재연, 김형중, 이수곤, 허경 등. Reversible posterior leukoencephalopathy syndrome과 동반된 전신성 홍반성 루푸스 1예. *대한류마티스학회지* 2002; 9; 335-40.
- 9) Primavera A, Audenino D, Mavilio N, Cocito L. Reversible posterior leukoencephalopathy syndrome in systemic lupus and vasculitis. *Ann Rheum Dis* 2001;60:534-7.
- 10) Thaipisuttikul I, Phanthumchinda K. Recurrent reversible posterior leukoencephalopathy in a patient with systemic lupus erythematosus. *J Neurol* 2005;252:230-1.
- 11) Yong PFK, Hamour SMA, Burns A. Reversible posterior leukoencephalopathy in a patient with systemic sclerosis/systemic lupus erythematosus overlap syndrome. *Nephrol Dial Transplant* 2003;18:2660-2.
- 12) Garg RK. Posterior leukoencephalopathy syndrome. *Postgrad Med J* 2001;77:24-8.
- 13) Ay H, Buonanno FS, Schaefer PW, Le DA, Wang B, Gonzalez RG, et al. Posterior leukoencephalopathy without severe hypertension: utility of diffusion-weighted MRI. *Neurology* 1998;51:1369-76.
- 14) Schwartz RB, Jones KM, Kalina P, Bajakian RL, Mantello MT, Garada B, et al. Hypertensive encephalopathy: findings on CT, MRI imaging, and SPECT imaging in 14 cases. *AJR Am J Roentgenol* 1992;159:379-83.
- 15) Sheth RD, Riggs JE, Bodenstenier JB, Gutierrez AR, Ketonen LM, Ortiz OA. Parietal occipital edema in hypertensive encephalopathy: a pathogenic mechanism. *Eur Neurol* 1996;36:25-8.