Case Report

J Korean Soc Transplant 2015;29:166-169
http://dx.doi.org/10.4285/jkstn.2015.29.3.166

JKST

신장이식 환자에서 칼시뉴린 억제제를 Sirolimus로 교체 후 호전된 가역적 후두부 뇌병증 증후군 1예

인제대학교 부산백병원 내과

김윤미 · 이시형 · 이동우 · 정희수 · 오태선 · 김민지 · 강주연 · 강선우 · 김영훈

Posterior Reversible Encephalopathy Syndrome Improved by Changing Immunosuppressant from Calcineurin Inhibitor to Sirolimus in a Kidney Transplantation Recipient

Yunmi Kim, M.D., Si Hyeong Lee, M.D., Dong Woo Lee, M.D., Heesoo Jung, M.D., Tae-Seon Oh, M.D., Min Ji Kim, M.D., Ju Yeon Kang, M.D., Sun Woo Kang, M.D. and Yeong Hoon Kim, M.D.

Department of Internal Medicine, Inje University Busan Paik Hospital, Inje University College of Medicine, Busan, Korea

Posterior reversible encephalopathy syndrome (PRES) is neurotoxicity characterized by brain imaging findings of reversible subcortical vasogenic edema. Clinical manifestations include seizure, altered mental status, focal neurologic deficit, and headache. Tacrolimus, a potent immunosuppressant, is related to increased risk of PRES in transplantation recipients. We report on a case of PRES in a 48-year-old female kidney transplantation recipient who received immunosuppression with tacrolimus, mycophenolate mofetil, and prednisolone. On postoperative day 14, she complained of moderate to severe headache which did not respond to usual analgesics. Magnetic resonance imaging showed high signal intensity on T2-weighted images and fluid-attenuated inverse recovery imaging in both parieto-occipital areas. The condition was improved after changing immunosuppressant from tacrolimus to sirolimus.

Key Words: Posterior leukoencephalopathy syndrome, Calcineurin inhibitors, Sirolimus, Kidney transplantation
중심 단어: 가역적 후두부 뇌병증 증후군, 칼시뉴린 억제제, 시로리무스, 신장이식

서 론

가역적 후두부 뇌병증 증후군(reversible posterior encephalopathy syndrome)은 1996년 Hinchey 등(1)에 의해 처음 기술된 질환으로, 급성으로 발생하는 신경학적 증상과 뇌 후두부의 피질하 백질에서 보이는 혈관성 부종에 의한 영상학적 변화를 특징으로 한다(2-4). 임상소견으로 경련, 의식 상태 변화, 시야 장애, 두통, 구토, 국소 신경학적 이상이 나타나고, 70%~80%에서 중등도 이상의 고혈압이 동반된다(2-5). 전자간증, 조혈모세포이식, 고형 장기이식, 항암화학요법, 패혈증, 자가면역질환, 만성 신질환 등과 관련하여 발생하는 것으로 알려져 있다(2,3). 이식 환자에서 면역억제제 사용과 관련하여 가역적 후두부 뇌병증 증후군이 발생하였을 때, 대개 원인 약제를 감량 또는 중단할 경우 호전되는 것으로 알려져 있으나(2,5,6), 국내 성인

Received August 7, 2015
Revised August 19, 2015
Accepted August 19, 2015

Corresponding author: Yeong Hoon Kim
Division of Nephrology, Department of Internal Medicine, Inje University Busan Paik Hospital, Inje University College of Medicine, 75 Bokji-ro, Busanjin-gu, Busan 47392, Korea
Tel: 82-51-890-6986, Fax: 82-51-892-0273
E-mail: yeonghnl@inje.ac.kr

Copyright ⓒ the Korean Society for Transplantation, 2015

신장이식 환자에서는 이러한 증례가 드물다. 이에 저자들은 신장이식 수술 후 tacrolimus 사용과 관련하여 발생한 가역적 후두부 뇌병증 증후군에서 tacrolimus를 중단하고 sirolimus로 교체 후 호전된 증례를 경험하여 이를 문헌고찰과 함께 보고하고자 한다.

증　례

환자: 48세 여자

주소: 두통

과거력: 9년 전 고혈압으로 인한 만성 신부전으로 진단받았고 7년 동안 복막투석치료를 하고 있었음.

현병력: 15일 전 뇌사자로부터 신장을 공여받아 신장이식 수술을 받았다. Panel reactive antibody >90%의 고감작 환자로, 유도 면역억제제로 antithymocyte immunoglobulin을 3일 동안 사용하였고, 이후 tacrolimus, mycophenolate mofetil, methylprednisolone을 투여하였다. 환자는 수술 후 14일째 퇴원하였다. 퇴원 당시 혈압은 120/80 mmHg였고, 검사소견은 혈청 크레아티닌 0.87 mg/dL, tacrolimus 최저 혈중농도 7.5 ng/mL였다. 환자는 퇴원 당일 저녁 심한 두통이 발생하여 다음 날 병원에 재방문하였다. 두통은 후두부의 양측에서 관찰되었고 중등도, 박동성이었으며 앙와위에서 호전되고 기립시에 악화되는 양상을 보였다.

진찰소견: 의식은 명료하였고, 혈압은 110/70 mmHg, 맥박은 93회/분, 호흡수 20회/분, 체온 36.3°C였다. 시야 변화, 근력 약화, 감각 변화 소견은 없었다.

검사소견: 혈액검사소견은 백혈구 7,840/mm^3, 혈색소 10.4 g/dL, 혈소판 233,000/mm^{3}였다. 혈청 생화학검사에서 혈중 요소질소 12 mg/dL, 크레아티닌 0.99 mg/dL, 나트륨 139 mmol/L, 칼륨 4.4 mmol/L, 염소 105 mmol/L, 아스파르테이트 아미노전달효소 36 U/L, 알라닌 아미노전달효소 46 U/L, C-반응단백 0.02 mg/dL였고, 익일 tacrolimus 최저 혈중농도는 8.8 ng/mL였다. 소변검사에서는 요단백 (-), 현미경검사에서 적혈구 0~2/고배율시야, 백혈구 0~5/고배율시야 소견을 보였다.

영상의학소견: 입원 3일째 시행한 뇌 자기공명영상(magnetic resonance imaging, MRI)에서 T2 강조 영상 및 fluid-attenuated inverse recovery imaging (FLAIR)에서 양측 전두부, 두정부, 측두부 및 후두부의 피질하 백질에 고신호 강도를 보였고, 특히 후방부에 두드러진 변화를 나타내었다 (Fig. 1).

치료 및 경과: 뇌 MRI 소견에 근거하여 칼시뉴린 억제제에 의한 가역적 후두부 뇌병증 증후군으로 진단하였다. 수축기 혈압을 120~130 mmHg로 유지하고 두통에 대해 보존적 치료를 하며 tacrolimus를 감량하였으나 증상이 지속되어 입원 9일째 cyclosporine A로 변경 투여하고 tacrolimus를 중단하였다. 면역억제제 변경 후에도 증상이 지속되어 입원 12일 째 cyclosporine A를 중단하고, 입원 15일째부터 sirolimus를 투여하였다. 이후 두통이 서서히 호전되는 경과를 보였고, 입원 19일째 시행한 MRI에서 이전과 비교하여 양측 두정-후두부의 고신호 소견이 호전되었다. 40일째에 추적검사한 MRI에서 이전에 보이던 병변이 더 호전된 소견을 보였고(Fig. 2), 두통도 점차 완화되었다.

환자는 수술 후 19일째인 입원 5일째에 수술 상처의 봉합사를 제거하였고, 상처는 깨끗하였다. 현재까지 혈청 크레아티닌 0.8 mg/dL 전후를 유지하며 급성 거부반응이나, 단백뇨 없이 경과관찰 중이다.

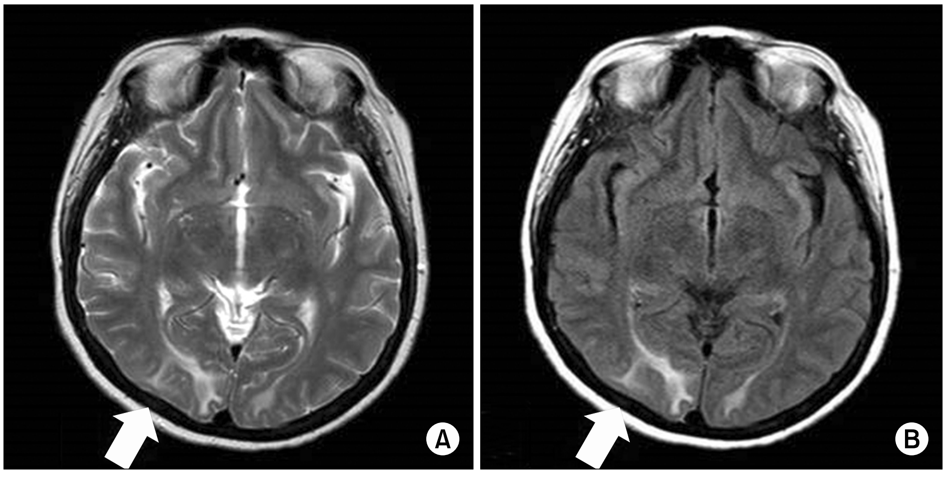

Fig. 1. Brain magnetic resonance imaging showed high signal intensity at subcortical white matter of both parieto-occipital lobes in (A) T2-weighted image and (B) fluid-attenuated inverse recovery imaging.

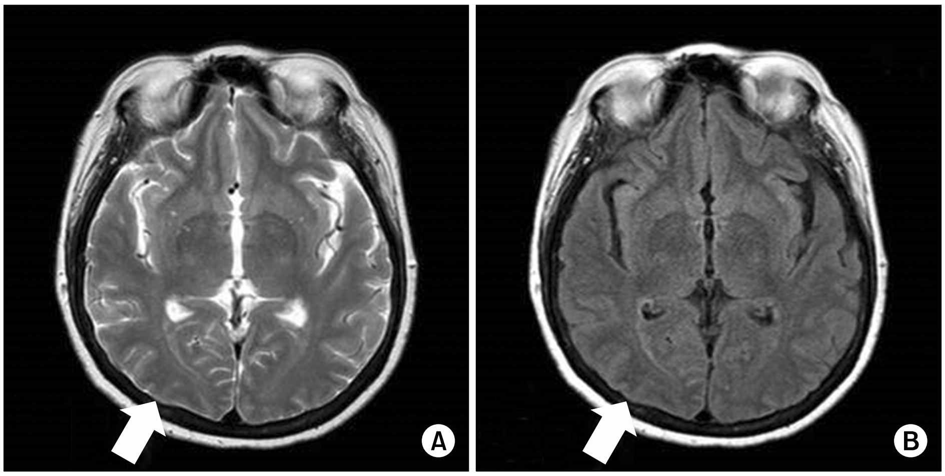

Fig. 2. Repeated brain magnetic resonance imaging taken 5 weeks later showed resolution of previously noted both parieto-occipital signal change in (A) T2-weighted image and (B) fluid-attenuated inverse recovery imaging.

고 찰

가역적 후두부 뇌병증 증후군은 1996년 Hinchey 등(1)이 reversible posterior leukoencephalopathy syndrome으로 처음 기술한 질환으로, 임상 증상과 특징적인 영상검사소견으로 진단한다. 대개 전조증상 없이 급성 또는 아급성으로 발생하여, 경련이 약 75%~90%의 환자에서 가장 흔하게 나타나고(7,8), 다음으로 의식상태 변화가 빈번하며, 시야장애, 두통, 오심, 구토 등이 발생할 수 있다(2,4,5,7). 70%~80%에서는 중등도 이상의 고혈압이 동반된다(2,4,5). 영상학적 검사로는 MRI가 가장 예민한 진단방법으로(5), T2 강조 영상에서 후두부에 두드러지게 나타나는 피질하 백질의 가역적 혈관성 부종이 특징적인 소견이며, FLAIR에서 더 뚜렷하게 볼 수 있다(3,5,8). 비전형적으로 나타나는 경우도 흔하여, 두정-후두부 외에도 전두엽, 기저핵, 시상, 뇌간을 자주 침범하고, 피질 병변이나 일측성 병변, 병변 내 출혈 소견을 보이기도 한다(2,5,8).

가역적 후두부 뇌병증 증후군 발생의 위험인자로는 자간증, 고혈압성 응급, 조혈모세포이식이나 고형 장기이식, 면역억제제(대부분 칼시뉴린 억제제)가 잘 알려져 있고, 그 외에 자가면역질환, 만성 신질환, 항암제, 패혈증과 관련하여서도 발생할 수 있다(2,3). 고형 장기이식에서는 문헌에 따라 0.4%~6%로 발생이 보고되며(9,10), Bartynski(2)가 고형 장기이식 4,222예를 분석한 연구에서는 발생률을 0.49%로 보고하였다.

병태생리학적 기전은 아직 명확하게 밝혀지지 않았으나, 뇌 혈관 손상과 관련된 과정이 관여하며(11), 병변의 발생에는 세포독성 부종보다는 혈관성 부종이 주요한 역할을 한다는 것이 일반적인 견해이다(5,8). 현재까지 두 가지 주요한 가설이 알려져 있는데(2,5,12), 초기에 제시된 가설은 심한 고혈압으로 인해 일시적으로 뇌 혈류의 자동조절체계에 장애가 생기고, 뇌 혈관확장 및 과관류로 인해 뇌 실질 내로의 체액 유출이 발생하여 혈관성 뇌 부종이 유발된다는 것이다(2,5,11,12). 그러나 이 가설은 상대적으로 정상 혈압에서 발생하는 환자들에게는 부합하지 않고, 고혈압을 보이는 환자들에서도 대부분의 경우 혈압이 자동조절 능력의 상한선인 평균동맥압 150~160 mmHg를 넘지 않는다는 문제점이 있다(2,5,12). 또 다른 가설은 혈관 내피세포의 손상, 기능장애로 혈액-뇌 장벽의 통합성 손상 및 혈관 수축이 발생하고(2) 이로 인한 뇌 저관류가 원인이 되며 고혈압은 이에 대한 보호 기전으로 생긴다는 것이다(3,5,12). 최근의 연구들에서 뇌의 혈관성 부종은 심한 고혈압보다 정상 혈압인 경우에서 더 심하게 나타난다(2,12)는 사실이 이를 뒷받침한다.

Tacrolimus는 칼시뉴린 억제제로서, 고형 장기 및 조혈모세포이식에서 널리 쓰이고 있는 면역억제제이다. 효과적으로 급성 거부반응을 예방하고, 환자와 이식편의 생존을 연장시키나, 신경독성이 발생할 수 있다(4,5). Tacrolimus 투여와 관련하여 가역적 후두부 뇌병증 증후군이 발생하는 경우 대부분의 환자에서 약물 농도는 치료 범위 내로, 병증의 발생과 약물 혈중 농도와의 상관관계는 없는 것으로 알려져 있다(2-5,13). 대개 수일간 약물을 감량하거나 중단하면 증상은 호전된다(2,5,6,13,14). Cyclosporine A나 sirolimus로 약물을 변경해 볼 수 있고(5,6,14), 또는 대부분 재투여 하여도 증상 재발은 없어서 면역억제제로써 필요하다면 주의 깊게 투여를 지속할 수 있다고 알려져 있다(4,6). 특히 칼시뉴린 억제제에 의한 심한 신경독성이 있을 경우에는 sirolimus가 상대적으로 안전하게 투여할 수 있

는 약물이다(5). 다만, sirolimus에 의해 가역적 후두부 뇌병증 증후군이 발생한 보고도 있어(13,15) 주의가 필요하다.

가역적 후두부 뇌병증 증후군은 대부분 완전히 가역적으로 회복되고 경련이 있었던 경우도 만성 간질로 진행하지는 않는 것으로 알려져 있다(8). 대개 증상은 일주일에서 열흘 이내에 호전되고, 영상검사에서 나타나는 이상소견은 수일에서 수주 내에 회복되나(8,11,16), 이를 확인하기 위한 반복 영상 검사의 이상적인 시기는 명확하지 않다(8). 병증의 발생을 늦게 인지하거나 혈압조절이 불량한 경우, 경련이 지속되는 경우 또는 유발인자가 교정되지 않을 경우 영구적인 신경학적 손상이나 뇌경색이 발생할 수 있어(15), 즉시 인지하고 원인인자를 교정하는 것이 중요하다(13).

기존의 연구 및 증례보고들에 따르면, 증상 발생시 심한 고혈압이 동반되고 경련, 의식 변화 등 심한 신경학적 증상을 보이는 경우가 많았으나, 본 증례에서는 정상 혈압이 유지되던 환자에서 두통만을 주소로 발생하였다. 발생률은 낮으나, 이식 환자는 가역적 후두부 뇌병증 증후군의 고위험군이며 병증에 대한 인지가 늦어지면 영구적인 손상이 남을 가능성이 있다는 점에서 일반적인 보존적 치료로 호전되지 않는 두통을 보이는 경우 반드시 이에 대한 고려가 필요하다 하겠다. 또한 이식 환자에서 면역억제제와 관련하여 가역적 후두부 뇌병증 증후군이 발생하였을 때에는 원인 인자인 면역억제제를 감량하거나 중단하면 거부반응의 위험성이 증가하므로 치료과정에 딜레마가 발생하게 된다. 본 증례는 신장이식 환자에서 발생한 가역적 후두부 뇌병증 증후군을 칼시뉴린 억제제에서 sirolimus로 면역억제제를 변경함으로써 성공적으로 치료한 예로 이를 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) Bartynski WS. Posterior reversible encephalopathy syndrome, part 1: fundamental imaging and clinical features. AJNR Am J Neuroradiol 2008;29:1036-42.
3) Bartynski WS, Tan HP, Boardman JF, Shapiro R, Marsh JW. Posterior reversible encephalopathy syndrome after solid organ transplantation. AJNR Am J Neuroradiol 2008;29:924-30.
4) Wong R, Beguelin GZ, de Lima M, Giralt SA, Hosing C, Ippoliti C, et al. Tacrolimus-associated posterior reversible encephalopathy syndrome after allogeneic haematopoietic stem cell transplantation. Br J Haematol 2003;122:128-34.
5) Wu Q, Marescaux C, Wolff V, Jeung MY, Kessler R, Lauer V, et al. Tacrolimus-associated posterior reversible encephalopathy syndrome after solid organ transplantation. Eur Neurol 2010;64:169-77.
6) Hammerstrom AE, Howell J, Gulbis A, Rondon G, Champlin RE, Popat U. Tacrolimus-associated posterior reversible encephalopathy syndrome in hematopoietic allogeneic stem cell transplantation. Am J Hematol 2013;88:301-5.
7) Fugate JE, Claassen DO, Cloft HJ, Kallmes DF, Kozak OS, Rabinstein AA. Posterior reversible encephalopathy syndrome: associated clinical and radiologic findings. Mayo Clin Proc 2010;85:427-32.
8) Lee VH, Wijdicks EF, Manno EM, Rabinstein AA. Clinical spectrum of reversible posterior leukoencephalopathy syndrome. Arch Neurol 2008;65:205-10.
9) Singh N, Bonham A, Fukui M. Immunosuppressive-associated leukoencephalopathy in organ transplant recipients. Transplantation 2000;69:467-72.
10) Besenski N, Rumboldt Z, Emovon O, Nicholas J, Kini S, Milutinovic J, et al. Brain MR imaging abnormalities in kidney transplant recipients. AJNR Am J Neuroradiol 2005;26:2282-9.
11) Rykken JB, McKinney AM. Posterior reversible encephalopathy syndrome. Semin Ultrasound CT MR 2014;35:118-35.
12) Bartynski WS. Posterior reversible encephalopathy syndrome, part 2: controversies surrounding pathophysiology of vasogenic edema. AJNR Am J Neuroradiol 2008;29:1043-9.
13) Moskowitz A, Nolan C, Lis E, Castro-Malaspina H, Perales MA. Posterior reversible encephalopathy syndrome due to sirolimus. Bone Marrow Transplant 2007;39:653-4.
14) Dzudie A, Boissonnat P, Roussoulieres A, Cakmak, Mosbah K, Bejui FT, et al. Cyclosporine-related posterior reversible encephalopathy syndrome after heart transplantation: should we withdraw or reduce cyclosporine?: case reports. Transplant Proc 2009;41:716-20.
15) Barbas AS, Rege AS, Castleberry AW, Gommer J, Ellis MJ, Brennan TV, et al. Posterior reversible encephalopathy syndrome independently associated with tacrolimus and sirolimus after multivisceral transplantation. Am J Transplant 2013;13:808-10.
16) Roth C, Ferbert A. The posterior reversible encephalopathy syndrome: what's certain, what's new? Pract Neurol 2011;11:136-44.