

항 Hu항체와 연관된 신생물딸림뇌간뇌염 1예

순천향대학교 의과대학 서울병원 신경과학교실

윤지은 · 이경복 · 김지선 · 안무영 · 노학재

Paraneoplastic Brainstem Encephalitis Associated with Anti-Hu Antibody

Jee Eun Yoon, MD, Kyung Bok Lee, MD, Ji-Sun Kim, MD, Moo-Young Ahn, MD, and Hakjae Roh, MD

Department of Neurology, Soonchunhyang University School of Medicine, Seoul, Korea

Background: Paraneoplastic brainstem encephalitis (PBE) is a rare syndrome and has been described in patients with lung and breast cancer. Several anti-neuronal nuclear antibodies are associated with PBE.

Case Report: We experienced a case of a 79-year-old man who suddenly developed memory loss, diplopia and cerebellar ataxia. Brain magnetic resonance imaging (MRI) revealed high signal intensity in midbrain, pons and middle cerebellar peduncle on T2-weighted and fluid attenuation inversion recovery (FLAIR) images. Chest computed tomography (CT) revealed a lung mass ; and serum tests were positive for anti-Hu antibody. The patient was unresponsive to all treatments including immunotherapy.

Conclusion: We reported a patient with acute-onset of PBE with anti-Hu antibody. Anti-Hu antibody associated brainstem encephalitis is usually non-responsive to immunotherapy. Earlier diagnosis and treatment are a challenge for improving the prognosis of paraneoplastic brainstem encephalitis.

J Neurocrit Care 2015;8(2):126-129

Key Words: Paraneoplastic brainstem encephalitis; Lung cancer; Anti-Hu antibody

서 론

신생물딸림신경학증후군(paraneoplastic neurological syndrome, PNS)은 종양의 전이, 성장, 대사성 독소와 직접적으로 연관되지 않은 원격효과(remote effect)에 의해 발생하는 신경학적 증후군으로 정의할 수 있다. 주로 폐암, 고환암, 유방암과 같은 고형암(solid tumor)과 관련되어 증상이 발생할 수 있으나 내분비계, 신경근육계, 근골격계, 심혈관계, 피부 및 혈액에 영향을 미칠 수 있으며 눈간대경련-근간대경련, 소뇌병성, 강직증후군, 시각증후군, 운동신경세포증후군 등과 동반될 수 있다. 특히 중추신경계를 침범한 경우 병변 위치에 따라

변연계, 간뇌, 뇌간 뇌염 등으로 분류되며 변연계 뇌염(limbic encephalitis)에서는 단기 기억상실, 발작 또는 혼동 등이 나타나고 간뇌 뇌염(diencephalic encephalitis)에서는 과도한 주간졸음 또는 기면이, 뇌간 뇌염(brainstem encephalitis)에서는 뇌신경병증, 안구근육마비, 파킨슨증, 구음장애 등이 나타난다.^{1,2} PNS의 병태생리학은 아직 확립되지 않았지만 종양의 항원에 대해 항체가 생성되고 이에 의한 염증반응이 각각의 표적 세포에 작용하여 신경학적 증상이 발생하는 것으로 이해된다.^{1,3} 저자들은 급성 뇌간증상으로 내원하여 원발성 폐암과 1형 항신경핵항체(anti-neuronal nuclear antibody-1, ANNA-1, anti-Hu antibody)가 관찰된 신생물딸림뇌간뇌염(paraneoplastic brainstem encephalitis, PBE) 환자를 경험하였기에 이를 보고하고자 한다.

Received: September 22, 2015 / **Revised:** November 7, 2015
Accepted: November 9, 2015

Address for correspondence: Hakjae Roh, MD, PhD
 Department of Neurology, Soonchunhyang University School of Medicine, Seoul, Korea
 59 Daesakwan-ro, Yongsan-gu, Seoul 04401, Korea
 Tel: +82-2-709-9224, Fax: +82-2-709-9226
 E-mail: newroh@schmc.ac.kr

증 례

68세 남자 환자가 내원 3일 전 시작되어 점차 진행되는 의식

저하, 어지럼, 복시, 삼킴곤란 및 보행장애를 주소로 내원하였다. 고혈압으로 혈압강하제를 복용하는 것 외에 다른 과거력, 가족력, 약물력 또는 외상력은 없었다. 신경학적 진찰 상 의식은 경면(drowsy)상태였고 구음장애, 우측 6번신경마비, 실조성 걸음과 운동완만(bradykinesia), 휴식 시 손과 턱떨림 등의 파킨슨증이 관찰되었다. 활력징후 및 신체진찰 상에서 이상 소견은 없었고 일반혈액검사, 화학검사, 전해질검사를 포함한 혈액검사는 정상이었다. 뇌의 구조적 이상 유무를 확인하기 위해 뇌 자기공명영상(magnetic resonance imaging, MRI)을 시행하였고 T2 강조영상, FLAIR 영상에서 중뇌에서부터 뇌교, 중간소뇌다리(middle cerebellar peduncle), 연수까지 전반적인 뇌간에 비교적 대칭적인 고신호강도변화가 관찰되었다(Fig. 1). 중추신경계의 감염, 자가면역질환, 탈수초성질환 등을 감별하기 위해 뇌척수액검사를 시행하였고 압력은 120 mmH₂O, 단백질 55 mg/dL로 약간 상승, 백혈구 4개로 악성세포는 관찰되지 않았고 올리고클론띠(oligoclonal band)도 관찰되지 않았다. IgG 지수는 0.43으로 정상수준이었고 aquaporin 4 단백에 대한 항체도 관찰되지 않았다.

환자는 순수 비흡연자였으나 단순 흉부 방사선 사진상 우하엽에서 국소적인 결절이 관찰되었다. 폐암 등을 감별하기 위해 시행한 흉부컴퓨터단층촬영에서 우하엽에 26×28 mm의 폐결절과 하부기관지 주변에 여러 작은 림프절이 관찰되어 원발

성 폐암이 강력히 의심되었고 이어 시행한 경피적 바늘 폐생검 결과 상 선암종(adenocarcinoma)이 보고되었다(Fig. 2). 그 외 숨겨진 종양 및 전이 여부를 확인하기 위해 복부컴퓨터단층촬영, 전립선초음파를 시행하였으나 종양은 발견되지 않았고 정상이었다.

갑자기 발생한 뇌간 증상과 뇌 MRI 및 흉부 컴퓨터단층촬영 소견 그리고 폐생검상 선암종 등의 소견으로 신생물탈립신경화증후군을 의심하여 신생물탈립항체 검사를 시행하였다. 혈청에서 35-40 kDa의 1형 항신경핵항체(anti-neuronal nuclear antibody type 1), 즉 항 Hu항체(anti-Hu antibody)가 양성으로 보고되었고 그 외 혈청과 뇌척수액에서 Anti-Yo, Anti-Ri, Anti-Ma2와 같은 신생물탈립항체와 NMDA receptor, AMPA1, AMPA2, LGI1와 같은 자가면역항체는 모두 음성이었다. 말초신경계의 침범 유무를 감별하기 위해 시행한 신경전도검사와 상하지 체감각유발전위검사에서는 이상 소견이 관찰되지 않았다. 내원 4일째부터 고용량 스테로이드 및 정맥 면역글로불린을 사용하였으나 서서히 의식이 저하되며 지속적으로 상태가 악화되었다. 뇌파검사에서는 뚜렷한 간질파 없이 전반적인 지속적 서파가 관찰되었다. 폐생검 결과를 확인하였으나 환자의 전신상태 악화로 항암화학요법은 실시하지 못하였다. 점차 활력징후도 불안정하여 집중적인 관리를 위해 중환자실로 전실 하였다. 증상 발현 35일째 시행한 신체 검사에서 자발호

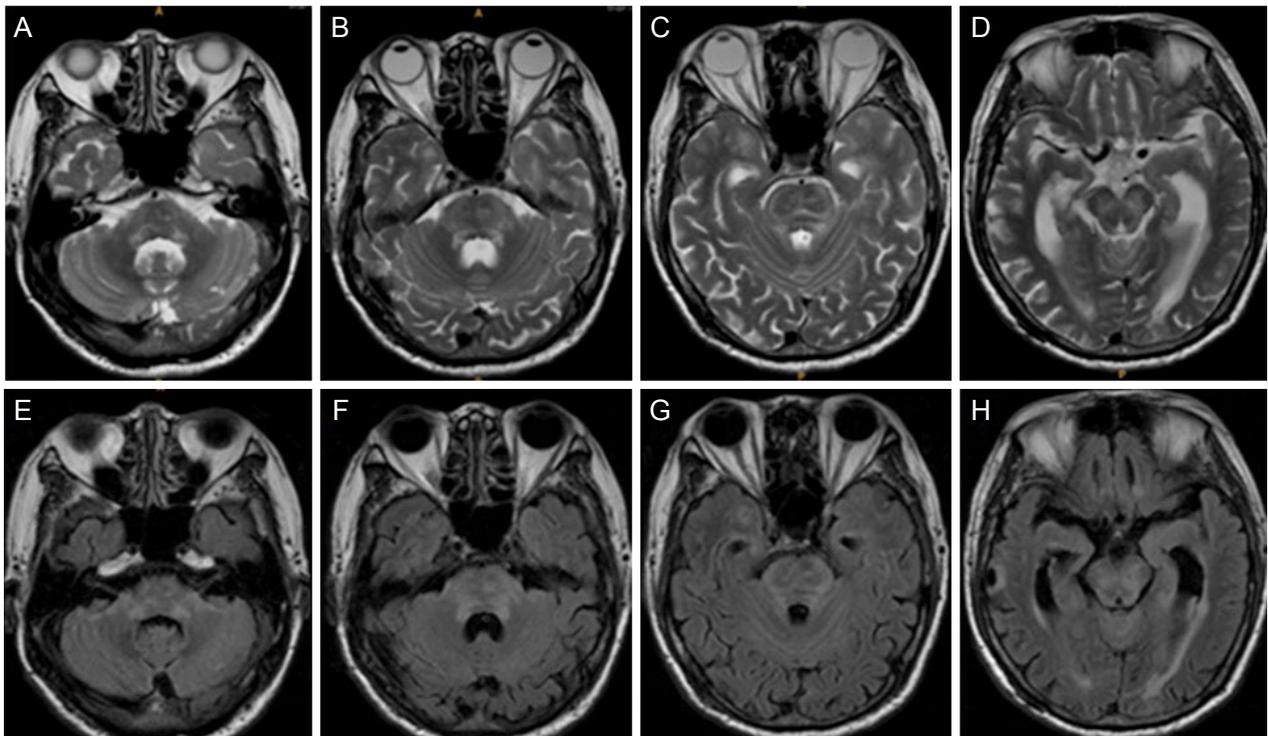


Figure 1. Brain MRI at admission. Axial T2-weighted MRI and FLAIR images show diffuse high signal intensity in midbrain, pons, middle cerebellar peduncle.

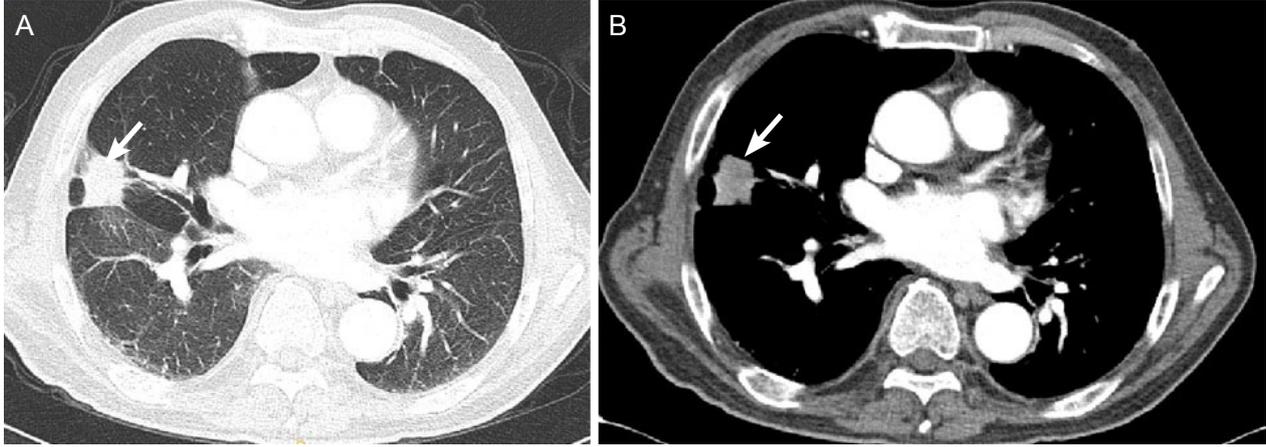


Figure 2. Chest CT shows small round nodular opacity in right lower lobe (white arrow).

흡은 가능하였으나 혼수 및 사지마비(quadruplegia)가 확인되었고, 대광반사 및 각막반사 등의 뇌간반사는 소실되었다. 전신 상태가 회복되지 않고 혼수상태가 지속되었으나 보호자가 원하여 2차 병원으로 전원하였다.

고 찰

신생물탈립신경학증후군(paraneoplastic neurological syndrome, PNS)은 악성종양의 전이, 종양의 국소효과, 감염, 종양치료 및 영양장애에 의해 야기되지 않는 이차적인 영향(secondary effect)이다. 이전 보고에 의하면 PNS는 암환자의 약 6.6%에서 발생하며 뇌, 척추, 신경근이음부 및 근육 등 다양한 신경계에 영향을 미칠 수 있다.³

PNS는 발작, 감염, 뇌전이 및 대사성 뇌병증 등과 유사한 임상증상을 나타내고 특히나 종양의 존재를 규명하지 못하면 진단하기가 쉽지 않다. 2007년 신경과 국제 패널(international panel of Neurology)은 PNS의 새로운 진단기준을 권장하였다. 확정적(definite)과 가능적(possible) 두 가지 단계로 나뉘는데, 각각 신경학적 증후군과 종양의 확인, 종양신경항원의 관찰을 조합하여 진단한다.⁴ 본 증례는 고전적(classic)인 신경학적 증후군으로 발현하여 폐종양이 같이 발견되었고 항 Hu항체까지 관찰되어 definite PNS에 해당하며 감염이나 탈수초질환 등은 뇌척수액검사 및 IgG 지수나 aquaporin 4 항체의 검사 등으로 감별할 수 있었다. 또한 Bickerstaff's brainstem encephalitis 등에 대한 항Q1b 항체에 대한 검사는 시행하지 않았는데, 이는 고용량 스테로이드나 면역글로불린 치료에 대해 전혀 반응이 없었던 점으로 미루어 감별할 수 있다.⁵

PNS에는 두 가지 주요 병태생리학적 기전이 작용하는 것으로 알려져 있는데 첫째, 종양에서 호르몬과 유사한 기능을 하는 다양한 펩티드(peptide)를 형성하여 여러 가지 대사장애를

유발하고 둘째, 종양신경 항원(onconeural antigen)에 대한 항체 즉, 항신경핵항체(anti-neuronal nuclear antibody, ANNA)가 생성되어 신경계 단백질을 파괴하여 증상이 나타나게 된다는 것이다.¹ 이 항신경핵항체는 환자의 혈장이나 뇌척수액에서 관찰할 수 있는데 어떻게 신경에 손상을 입히고 신경학적 증상을 야기하는지 정확한 기전은 아직 확실하지 않다. 게다가 약 1/3의 환자에게는 신경학적 증후군과 종양이 다 관찰되는데도 항체가 음성이므로 항체가 관찰되지 않는다고 해서 PNS를 배제할 수는 없다.³

PNS의 치료는 주로 해당 종양의 항암치료 외에 면역치료를 구성이 된다. 즉, 스테로이드와 azathioprine 등의 면역억제제나 정맥면역글로불린, 혈장교환(plasma exchange) 등이 사용되거나 몇몇의 경우를 제외하는 그 효과는 미미하다.⁵

신생물탈립뇌간뇌염(paraneoplastic brainstem encephalitis, PBE)은 중추신경계를 침범하는 PNS 중 하나로 뇌신경마비, 소뇌실조 및 파킨슨증, 무도병, 근간대경련 등의 이상운동장애와 구마비(bulbar palsy)를 특징으로 나타난다.² 이 PBE는 주로 폐암과 고환암(testicular cancer)과 주로 연관되며 항 Hu항체, 항 Ri항체, 항 Ma2항체가 주로 관찰된다.⁵ 항 Ri체와 연관된 PBE가 면역치료를 잘 반응하는 경우이며, 항 Ma2항체와 연관된 경우는 소수에서만, 그리고 항 Hu항체와 연관된 경우에는 전혀 반응하지 않는 것으로 알려져 있다.⁵ 본 증례도 항 Hu항체가 검출되어 면역치료를 잘 반응하지 않았던 것으로 생각된다.

대부분 PNS가 먼저 발현되고 이후에 종양이 발견되는 경우가 많으며 본 증례에서도 PNS 발생 이후 폐 선암종이 발견되었고 종양의 크기 등을 보아 이는 훨씬 전부터 있었을 것이라는 추측이 가능하다. 본 증례와 같이 뇌간을 광범위하고 양측성으로 침범하는 임상양상 및 뇌 영상소견과 감염이나 탈수초질환 등의 증거가 명백하지 않다면 신생물탈립증후군의 가능성도 배제하지 말아야 할 것이다.

REFERENCES

1. Boch M, Rinke A, Rexin P, Seipelt M, Brodje D, Schober M, et al. Paraneoplastic brainstem encephalitis in a patient with exceptionally long course of a metastasized neuroendocrine rectum neoplasm. *BMC Cancer* 2014;14:691.
2. Dalmau J, Graus F, Villarejo A, Posner JB, Blumenthal D, Thiessen B, et al. Clinical analysis of anti-Ma2-associated encephalitis. *Brain* 2004;127(Pt 8):1831-44.
3. Ryu JY, Lee SH, Lee EJ, Min KH, Hur GY, Lee SY, et al. A case of paraneoplastic limbic encephalitis associated with small cell lung cancer. *Tuberc Respir Dis (Seoul)* 2012;73:273-7.
4. Honnorat J, Antoine JC. Paraneoplastic neurological syndromes. *Orphanet J Rare Dis* 2007;2:22.
5. Blaes F. Paraneoplastic brain stem encephalitis. *Curr Treat Options Neurol* 2013;15:201-9.