Journal of Rheumatic Diseases
Vol. 20, No. 5, October, 2013
http://dx.doi.org/10.4078/jrd.2013.20.5.336

□ Case Report □

급성 진행성 인지장애로 발현한 일차성 쇼그렌 증후군 1예

정희원[1] · 유종진[2] · 최병용[3] · 조현정[3] · 강은하[3] · 송영욱[1] · 이윤종[3]

서울대학교병원 내과[1], 국군수도통합병원 내과[2], 분당서울대학교병원 내과[3]

Primary Sjögren's Syndrome Presenting with Rapidly Progressive Cognitive Impairment

Hee Won Chung[1], Jong Jin Yoo[2], Byoong Yong Choi[3], Hyun Jung Cho[3], Eun Ha Kang[3], Yeong Wook Song[1], Yun Jong Lee[3]

[1]Department of Internal Medicine, Seoul National University Hospital, Seoul, [2]Department of Internal Medicine, Capital Armed Forces General Hospital, [3]Department of Internal Medicine, Seoul National University Bundang Hospital, Seongnam, Korea

Primary Sjögren's syndrome (pSS) is characterized by chronic inflammation and dysfunction in exocrine organs; however, it also has protean clinical features, including neuropsychiatric symptoms. A major neurological manifestation is peripheral neuropathy and involvement of the central nervous system is uncommonly described in pSS. A 52-year-old female was admitted because of depression, dysarthria, gait abnormality, and memory disturbance, which had developed over two months, and was diagnosed as pSS. She was treated successfully with high-dose glucocorticoid and cyclophosphamide pulse therapy without recurrence during the follow-up period of two years. Herein, we describe the first Korean case of pSS presenting with rapidly progressive cognitive impairment along with a review of the literature.

Key Words. **Sjögren's syndrome, Cognitive impairment, Central nervous system**

서 론

쇼그렌 증후군(Sjögren's syndrome)은 림프구 침윤에 의한 외분비샘의 기능 장애가 특징인 만성 전신성 자가면역 질환이다. 비록 외분비샘의 기능 장애가 주 임상상이나, 쇼그렌 증후군은 다양한 선외증상이 나타날 수 있으며 피로, 관절통, 레이노 증후군, 신세관산증, 림프종, 신경학적 침범 등의 임상상이 알려져 있다. 쇼그렌 증후군의 신경학적 침범 유병률은 연구대상집단, 사용한 쇼그렌 증후군의 분류기준, 신경학적 침범의 진단방법에 따라 10～60%로 다양하게 보고되었다 (1). 신경계 침범 중 감각성 말초 신경병증이 가장 흔하게 보고되었고 중추신경계 침범은 2～25%의 일차성 쇼그렌 증후군 환자에서 관찰되는 것으로 보고되었다 (1,2). 중추신경계 침범의 임상상으로는 간질, 뇌간증후군, 소뇌증후군 등의 국소적 뇌침범, 뇌병증, 비감염성 뇌막염, 인지장애, 정신과적 질환 등의 미만성 뇌침범, 횡단척수염, 만성 진행성 척수병증, 신경성방광 등의 척추 침범, 시신경염 및 다발경화증양 증후군 등이 있다 (1,2). 하지만, 일차성 쇼그렌 증후군 환자에서 중추신경계 침범에 의하여 심한 인지장애 혹은 치매가 나타나는 경우는 매우 드문 것으로 알려져 있다 (2). 면역억제제에 반

＜Received : August 22, 2012, Revised (1st: September 27, 2012, 2nd: October 22, 2012), Accepted : October 29, 2012＞
Corresponding to : Yun Jong Lee, Department of Internal Medicine, Seoul National University Bundang Hospital, 166, Gumi-ro, Bundang-gu, Seongnam 463-707, Korea. E-mail : yn35@snu.ac.kr

pISSN: 2093-940X, eISSN: 2233-4718
Copyright ⓒ 2013 by The Korean College of Rheumatology
This is a Free Access article, which permits unrestricted non-commerical use, distribution, and reproduction in any medium, provided the original work is properly cited.

응을 보인 심한 인지장애가 동반된 쇼그렌 증후군 증례가 해외에는 소수 보고되어 있으나 (3-6), 국내에는 보고된 바 없다. 저자들은 2개월 정도의 짧은 기간에 걸쳐 구음장애, 보행이상, 우울증 및 인지장애가 진행하였던 환자에서 중추신경계를 침범한 쇼그렌 증후군을 진단하고 고용량 부신피질호르몬 및 cyclophosphamide 충격 요법으로 치료하여 호전된 사례를 경험하였기에 보고한다.

증 례

환 자: 52세 여자

주 소: 우울증, 이상행동 및 기억력 감소

현병력: 평상시 건강하던 환자는 내원 9주 전 만성변비에 동반된 치질로 외부병원에서 치핵 절제술을 받았다. 내원 7주 전부터 감정 기복이 심하며 눈물을 흘리며 우는 경우가 자주 관찰되었고 6주 전부터 말이 어눌해 지고 음식을 삼키는 것이 어렵게 되었으며 보행 장애도 발생하였다. 내원 5주전 우울증 진단 하에 거주지 부근 정신건강의학과 의원에서 항우울증 약제를 처방받았으나 환자의 증상은 악화되었다. 내원 4주 전 외부 정신건강의학과 및 신경과에서 2주 간 입원 치료 중 증상 호전이 없고 대뇌의 영상의학적 검사 이상과 백혈구감소증이 발견되어 본원 신경과로 전원된 후 감별진단을 위하여 류마티스내과에 의뢰되었다. 환자는 구강궤양, 관절통, 근력저하, 광과민증, 구강건조증 및 안구건조증, 피부발진, 레이노현상 등 전신성 류마티스질환을 의심할 만한 증상은 부인하였다.

과거력, 사회럭 및 가족력: 특이 사항 없었다.

신체 검진: 내원 당시의 혈압은 123/72 mmHg, 맥박 69/분, 호흡수 18/분, 체온 36.3°C였고, 만성 병색을 보였다. 두경부, 흉부 및 복부진찰에서 이상소견은 없었으며, 관절 및 피부진찰에서도 특이소견은 관찰되지 않았다. 신경학적 검진에서 의식 상태는 또렷하였고, 사람에 대한 지남력은 보존되어 있었으나 시간과 장소에 대해서는 이상 소견이 있었다. 신경학적 검진시 간단한 지시에 대한 수행은 가능하였으며, 뇌신경, 사지 운동 및 감각 신경, 심부건반사는 정상이었으나 바빈스키반사가 양성이었다. 소뇌기능검사는 환자의 비협조로 평가할 수 없었다. Mini mental state exam (MMSE)는 총 30점 중 12점으로 감소되어 있었으며 주로 지남력(시간 2/5, 장소 3/5), 집중력(0/5) 및 기억 회상(0/3)의 이상 소견을 보였다. 또한, 확장판 임상치매평가척도(Expanded clinical dementia rating, CDR)는 12점, 한국판 global deterioration scale (GDS)는 5점으로 상승되어 있었다. 안과적 검진에서 Schirmer 검사는 5/5 mm이었고 Rose Bengal 염색점수는 양안 모두 0점이었다.

검사 소견: 혈액 검사에서 백혈구 2,470/mm^3 (호중구 57%, 림프구 38%), 혈색소 10.5 g/dL, 혈소판 128,000/mm^3이었고 림프구 아형분석에서 CD_4양성세포 250/mm^3 및 CD_8양성세포 331/mm^3, CD_4:CD_8 비율 0.76이었다. 말초혈액도말검사에서 백혈구 감소 및 정구성 정색소성 빈혈 소견이 있었다. 혈액침강속도는 14 mm/hr, C 반응 단백은 0.01 mg/dL로 정상 범위였고, 소변검사, 간기능 및 신기능검사, 혈중 지질검사, 혈액응고검사, 혈중 비타민B_{12} 및 엽산 농도도 정상이었다. HBs항원, 항 HCV 항체, VDRL, 항HIV 항체, 류마티스인자, 항핵항체, 루프스 항응고인자, 항카디오리핀항체, 한랭글로불린 및 항ds-DNA 항체는 음성이었으나 항Ro 및 항La 항체는 각각 216.94 IU/mL (참고범위 <15), 93.61 IU/mL (참고범위 <15)로 모두 양성이었다. 보체 C_3는 43.5 mg/dL (참고범위 70~150)로 감소되어 있었으며, C_4는 10.3 mg/dL (참고범위 10~35)이었다. 혈청 β2-microglobulin은 2.08 mg/L (참고범위 1.0~2.4)이었고 IgG는 1,740 mg/dL (참고범위 700~1,700)로 증가되어 있었다. 뇌척수액검사에서 백혈구는 관찰되지 않았고 총단백질 30.1 mg/dL, oligoclonal band 음성 소견이었다.

영상의학적 검사: 내원 3주전 외부병원에서 시행한 뇌 자기공명영상(MRI)에서 양측 대뇌 및 소뇌 백색질과 양측 내포에 대칭적인 T2신호 증강 병소가 관찰되었고 뇌혈관의 이상소견은 관찰되지 않았다. 확산강조영상에서 겉보기확산계수(apparent diffusion coefficient)가 미만성으로 감소되어 있었으며 본원 입원 후 촬영한 MRI에서 병변의 신호 강도나 크기에 변화가 없었다(Figure 1). 외부 병원에서 시행한 뇌 단일양자방출 전산화단층촬영술(SPECT)에서는 휴식기의 좌측 전두엽, 측두엽 및 두정엽 피질과 좌측 기저핵 관류저하가 관찰되었다(Figure 2). 타액선 동위원소 스캔에서 우측 악하선 섭취 감소 및 양측 타액선 분비능이 감소되어 있었다(Figure 3).

뇌파 검사: 모든 전극에서 불규칙한 혼합성 서파가 관찰되었다.

병리 검사: 아래 입술 안쪽에서 시행한 소타액선 조직 검사에서 focus score 1에 해당하는 국소적 림프-형질세포의 침윤이 관찰되었다(Figure 4).

치료 및 경과: 환자의 병력 및 원인적 검사에서 진행성 중추 신경계 증상을 일으킬 만한 다른 원인을 발견할 수 없어 일차성 쇼그렌 증후군에 동반된 미만성 뇌침범으로 판단하였다. 진단적 접근을 진행하는 도중에도 환자의 신경학적 증상이 악화되어 경구 섭취가 불가능하게 되었으며 근육강직과 짧은 보폭의 보행양상을 보였다. Escitalopram, L-dopa/benserazide, alprazolam 등으로 증상적 치료를 시행하면서 입원 19일째에 methylprednisolone 1 g/일을 정맥으로 3일간 투여 후 prednisolone 50 mg/일을 경구 투여하였다. 또한 입원 32일째에 cyclophosphamide 충격 요법을 시작하였다. 입원 6주 이후 환자의 임상 증상이 호전되기 시작하여 비위관을 통한 영양 섭취를 중단할 수 있었다. 입원 7주째 추적한 MMSE 점수는 17점으로 호전되었고 CDR은 5점, GDS는 4점으로 감소하였다. 입원 8주째에 추적한 뇌 MRI에서 뇌병변의 신호증강 정도가 감소하고 겉보기 확산계수가 증가하기 시작하였다. 퇴원 이후 부신피질호르몬은 감량하면서 총 6회의 cyclophosphamide 충격

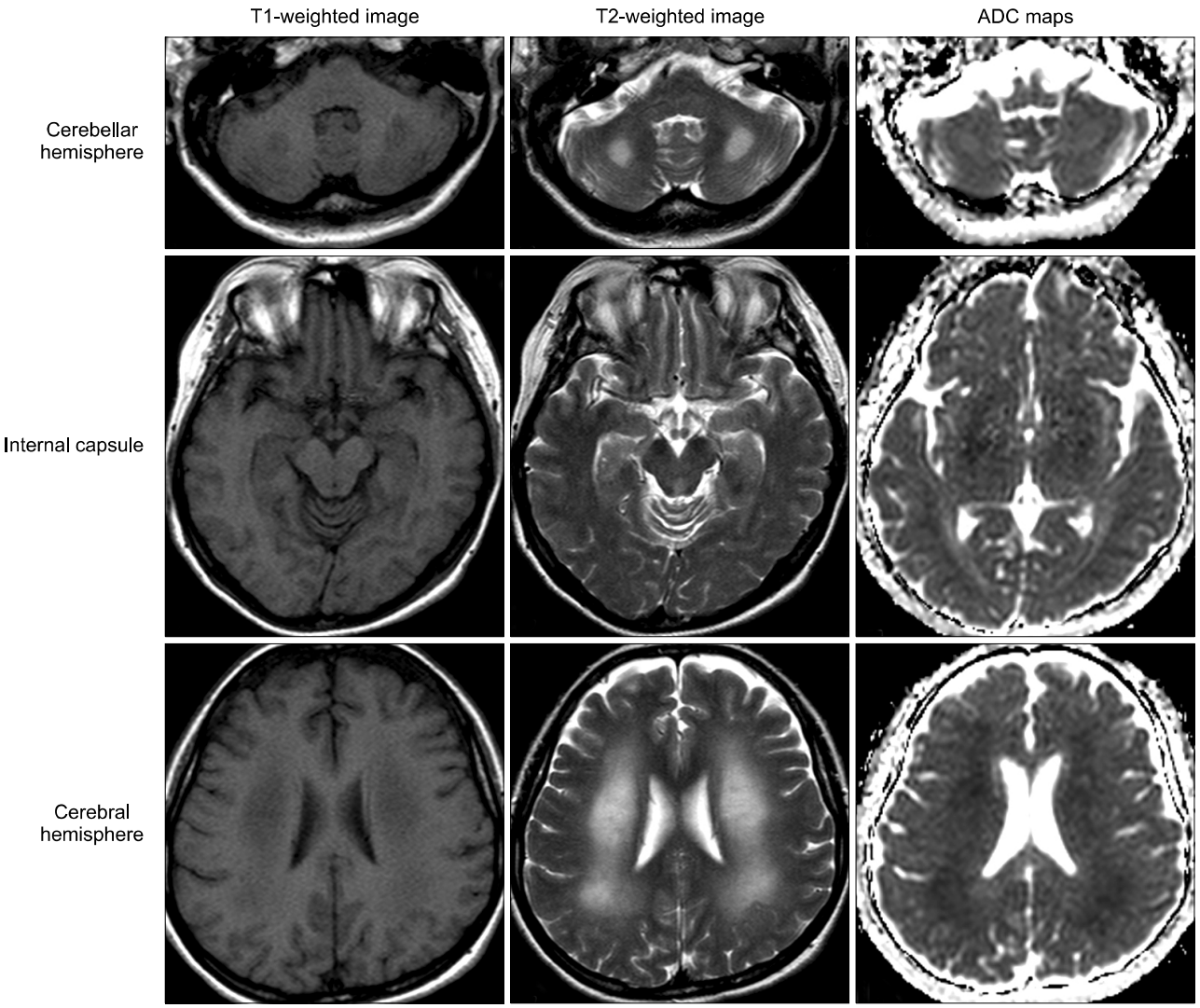

Figure 1. Brain MRI demonstrated increased signal intensity on axial T2-weighted images in both cerebral white matter, internal capsules, and cerebellar white matter. These lesions have low signal intensity on axial T1-weighted images and ADC (apparent diffusion coefficient) maps.

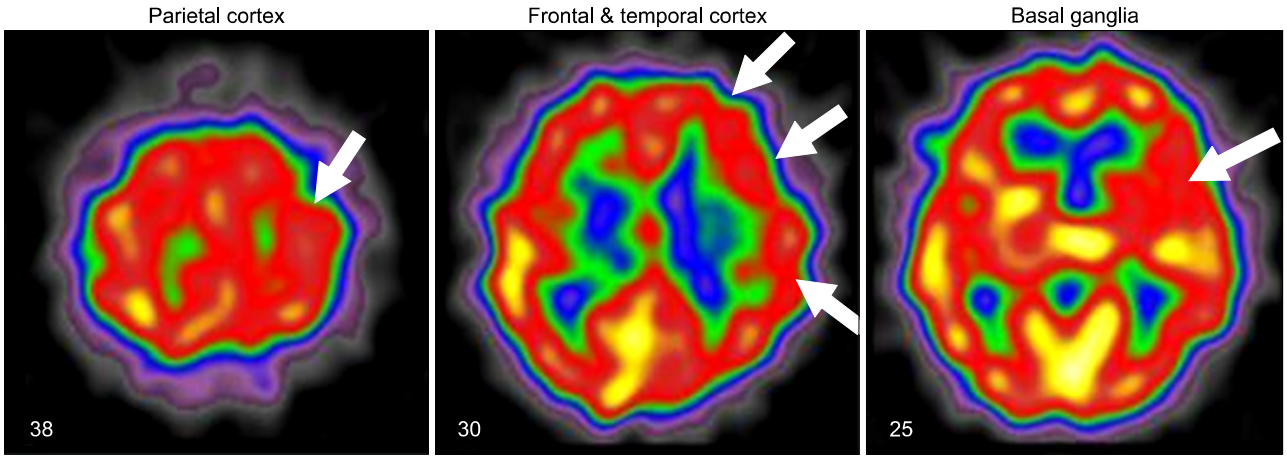

Figure 2. Brain SPECT (single positron emission computed tomography), taken 2 weeks before her admission, reveals resting hypoperfusion of the left frontal, temporal, and parietal cortex and left basal ganglia (arrows).

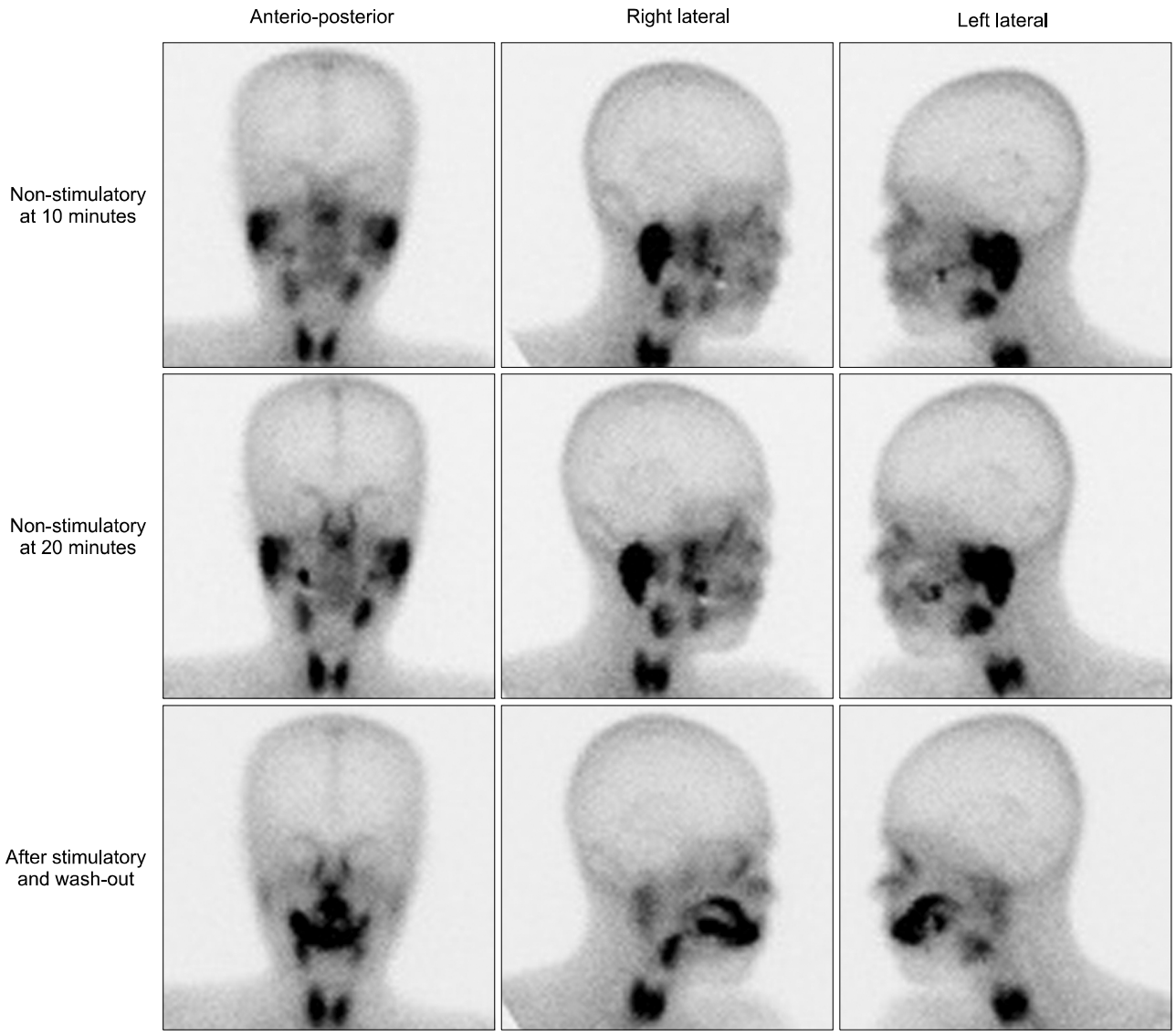

Figure 3. Salivary gland scan reveals decreased uptake in the right submandibular gland and excretory dysfunction in both submandibular glands.

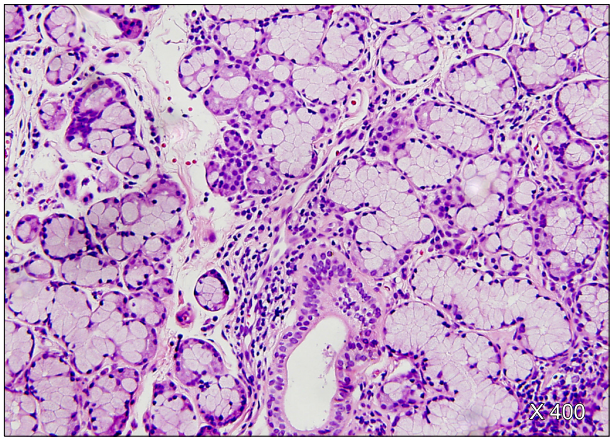

Figure 4. Biopsy of a minor salivary gland showing focal lymphocytic infiltration with a focus score 1 (original magnification, ×400).

요법 후 mizoribine을 투여하였다. 내원 5개월 째 측정한 혈청 보체 C3는 정상화되었고, 내원 18개월에 MMSE점수는 26점, CDR은 0.5점, GDS는 3점으로 인지기능 장애는 지속 호전되었다. 내원 24개월째에 부신피질호르몬은 중단하였고 26개월째인 현재 환자는 재발없이 외래에서 추적 관찰 중이다.

고 찰

본 증례의 환자는 자각 증상은 없었으나 Schirmer 검사 양성, 타액선 스캔의 이상, 항Ro/La 항체 양성, 및 소타액선 조직 검사에서 focus score 1점으로 2002년의 American-European Consensus Group 및 2012년 미국류마티스학회의 쇼그렌 증후군 분류 기준에 합당하였다 (7,8). 환자에서 관찰된 CD_4(+) T lymphocytopenia 소견으로 후천성면역결핍

증도 감별에 고려하였지만 HIV 감염의 임상적 위험도가 없고 2회 측정한 항-HIV 항체는 음성이었다. 또한 일차성 쇼그렌 증후군에서 CD_4(+) T lymphocytopenia는 림프종 발생의 위험인자로 알려져 있으나 뇌척수액 검사와 임상경과에서 중추신경계 림프종은 배제할 수 있었다. 중추신경계를 침범한 전신성 홍반성 루푸스나 전신성 류마티스질환에서 동반될 수 있는 시각신경척수염 관련 질환은 환자의 임상상과 영상의학적 검사소견에서 배제할 수 있었다. 유사한 영상의학적 소견을 보일 수 있는 독성 뇌병증도 이를 지지하는 병력이 없었다. 따라서 본 증례 환자의 신경학적 이상은 일차성 쇼그렌 증후군에 의한 미만성 중추신경계 침범에 의한 것으로 진단하였다.

쇼그렌 증후군의 중추신경계 침범에 대한 국내 자료는 제한적이다. 보고한 임상상과 쇼그렌 증후군과의 연관성이 불분명하지만, 서 등은 국내 일차성 쇼그렌 증후군 환자 125명을 대상으로 한 후향적 연구에서 8명(6.4%)에서 발작, 안면신경마비, 반신감각결핍, MRI의 이상 등의 중추신경계 침범을 보인다고 기술하였다 (9). 또한, 국내에 보고된 쇼그렌 증후군의 중추신경계 침범은 다발경화증양 임상상, 재발성 횡단척수염, 소뇌 변성, 시각신경척수염(neuromyelitis optica) 등이 있어 (10-13) 본 증례는 쇼그렌 증후군에서 발생한 가역적인 진행성 인지장애의 국내 첫 보고로서 의미가 있다.

신경계 침범이 있는 쇼그렌 증후군 환자를 대상으로 한 Delalande 등의 연구에서 중추신경계 침범을 동반한 쇼그렌 증후군 환자 56명의 80.3%에서 신경계 침범이 쇼그렌 증후군 진단보다 선행하였으며 척수침범이 50%로 가장 흔하였다 (14). 이 연구에서 9명(16%)의 환자에서 인지장애를 발견하였으나 환자중 2명에서만 내피성 치매(subcortical dementia)가 진단되었다. 우울증에서 기억장애 등 주관적 인지장애가 과대평가될 수 있으며 쇼그렌 증후군에서도 우울증이 흔하여 인지 장애의 빈도는 논란이 있지만, 진행성 인지장애로 발현한 쇼그렌 증후군은 해외에서도 드물다. 하지만 이런 환자 중 면역억제제 치료에 반응을 보이는 경우가 있으므로 적극적인 진단과 치료가 중요할 수 있다. MEDLINE 검색에서 본 증례와 같이 면역치료에 반응을 보이는 심각한 인지장애로 발현한 쇼그렌 증후군 증례보고들을 Table 1에 정리하였다 (3-6).

쇼그렌 증후군에서 신경계 침범의 병태생리는 아직 정확히 알려지지 않았으나, 소혈관염, 자가항체에 의한 신경병

Table 1. Cases of Sjögren's syndrome presenting cognitive dysfunction responsive to immunosuppresive therapy

	Case 1 (3)	Case 2 (4)	Case 3 (5)	Case 4 (6)	The present case
Age (years old)	56	48	29	57	52
Gender	Female	Male	Female	Female	Female
Classification criteria of pSS described*	Dry mouth (+), Dry eye (+) Schirmer test (+), Anti-Ro/La (+/+)	Dry mouth (+), Dry eye (+) Schirmer test (+), Anti-Ro/La (+/-), MSG† biopsy (+)	Dry mouth (+), Dry eye (+) Schirmer test (+), Anti-Ro/La (+/+), MSG biopsy (+)	Dry mouth (+), Dry eye (+) MSG biopsy (+)	Schirmer test (+), Salivary scan (+), Anti-Ro/La (+/+), MSG biopsy (+)
Time from exocrinopathy to CSN symptoms	15 years	ND‡	17 months	ND	-
Presenting neurological symptoms	Forgetfulness, Visual hallucination	Lassitude, Forgetfulness, Sterotypic speech	Dissociation, Memory disturbance	Ataxia, Hypoesthesia, Memory difficulty, Depression	Depression, Dysphagia, Gait disturbance, Memory disturbance
MRI	Normal	T2 hyperintense small lesions in the periventricular white matter	Normal	T2 hyperintense lesions in the spinal cord and left frontal white matter	T2 hyperintense lesion, Both cerebellum, cerebrum, internal capsule
Treatment	High dose of PD§ (120 mg/day)	High dose of PD (40 mg/day)	High-dose of PD (40 mg/day)	Methylprednisolone pulse and then high dose of PD (1 mg/kg)	Methylprednisone 1 g/day IV and then high dose of PDL¶ (1 mg/kg), CTX** pulse
Follow up	Improvement after 1 month	An episode of relapse after 11 months during PD tapering	Two episodes of relapse during 6 months of Pd tapering	ND	Improvement after 6 weeks No relapse during 2 years

*Classification criteria of American-European Consensus Criteria for Sjögren's syndrome, †Minor salivary gland, ‡Not described, §Prednisone, ¶Prednisolone, **Cyclophosphamide

증, 미세아교세포에서 유래한 interferon-α 등과 같은 염증성 매개체 작용, 자가면역성 T 림프구 매개성 반응 등이 제안되고 있다 (1,2). 뇌 SPECT에서의 저관류 소견, 뇌 MRI에서 T2 증강 병소의 존재, 치료 후 정상화된 저보체혈증 등은 본 증례 환자의 신경학적 이상이 소혈관염에 의하여 발생하였을 가능성을 제시한다. 또한 항Ro 항체가 뇌질질의 혈관내피세포와 반응할 수 있고 일차성 쇼그렌 증후군 환자의 뇌척수액에서 발견되었다는 보고를 고려할 때 (2,15), 본 증례 환자의 항Ro 항체가 병태생리에 기여하였을 가능성도 있다. 본 증례의 환자에서 검사를 시행하지 않았으나, 항 Ro항체 이외에도 G (glycine) W (tryptophan)-containing bodies에 대한 자가항체, aquaporin에 대한 자가항체, muscarinic 3 receptor에 대한 자가항체 등이 쇼그렌 증후군의 신경학적 이상 발생에 관여할 수 있음이 제안되었다 (2).

쇼그렌 증후군 환자에서 신경계 침범이 발생하였을 때 치료지침은 확립되지 않은 상태이며, 흔히 증상적 치료와 함께 고용량의 부신피질호르몬, 면역글로불린 정주, 혈장분리교환술, d-penicillamine, cyclophosphamide, 인터페론, infliximab, rituximab 등이 시도되었다 (1,2). 인지장애로 발현한 쇼그렌증후군 환자에서 고용량의 부신피질호르몬에 반응이 있었던 증례 중 6개월 이상의 경과를 기술한 2명의 환자에서 모두 부신피질호르몬 감량도중 재발을 경험하였다 (4,5). 이러한 배경하에 본 증례에서는 고용량의 부신피질증후군과 함께 cyclosphosphamide 충격 요법을 시행하였으며 2년 동안의 추적 기간 중 재발 삽화없이 부신피질호르몬을 중단할 수 있었다. 따라서, 빈도는 드물지만 적극적인 면역치료에 반응을 보인다는 점을 고려할 때, 인지장애가 급격히 진행하는 환자에서 쇼그렌 증후군의 동반여부를 감별할 필요가 있을 것으로 생각된다.

요 약

급성 진행성 인지 장애는 쇼그렌 증후군의 중추 신경계 침범으로 매우 드물게 나타나는 임상상이다. 저자들은 우울증, 이상행동 및 기억력 감소를 주소로 내원한 환자에서 일차성 쇼그렌 증후군에 동반된 미만성 중추신경계 침범을 진단하였고, corticosteroid와 cyclophosphamide로 치료한 후 호전된 증례를 경험하였기에 보고한다.

References

1. Chai J, Logigian EL. Neurological manifestations of primary Sjögren's syndrome. Curr Opin Neurol 2010;23:509-13.
2. Segal B, Carpenter A, Walk D. Involvement of nervous system pathways in primary Sjögren's syndrome. Rheum Dis Clin North Am 2008;34:885-906.
3. Caselli RJ, Scheithauer BW, Bowles CA, Trenerry MR, Meyer FB, Smigielski JS, et al. The treatable dementia of Sjögren's syndrome. Ann Neurol 1991;30:98-101.
4. Kawashima N, Shindo R, Kohno M. Primary Sjögren's syndrome with subcortical dementia. Intern Med 1993;32:561-4.
5. Johnstone B, Pepmuelle PH, Vieth AZ, Komatireddy G. Effective treatment of neuropsychological deficits in Sjögren's syndrome. Appl Neuropsychol 1996;3:122-7.
6. Michel L, Toulgoat F, Desal H, Laplaud DA, Magot A, Hamidou M, et al. Atypical neurologic complications in patients with primary Sjögren's syndrome: report of 4 cases. Semin Arthritis Rheum 2011;40:338-42.
7. Vitali C, Bombardieri S, Jonsson R, Moutsopoulos HM, Alexander EL, Carsons SE, et al. European Study Group on Classification Criteria for Sjögren's Syndrome. Classification criteria for Sjögren's syndrome: a revised version of the European criteria proposed by the American-European Consensus Group. Ann Rheum Dis 2002;61:554-8.
8. Shiboski SC, Shiboski CH, Criswell L, Baer A, Challacombe S, Lanfranchi H, et al. Sjögren's International Collaborative Clinical Alliance (SICCA) Research Groups. American College of Rheumatology classification criteria for Sjögren's syndrome: a data-driven, expert consensus approach in the Sjögren's International Collaborative Clinical Alliance cohort. Arthritis Care Res (Hoboken). 2012;64:475-87.
9. Seo SH, Kim HS, Kwok SK, Ju JH, Kim SH, Yoon CH, et al. Extraglandular manifestations and autoantibodies of Korean patients with primary Sjögren's syndrome. J Korean Rheum Assoc 2007;14:43-50.
10. Cho JH, Kim SM, Kim JH, Chu CK, Lee MH, Shin HW, et al. Two cases of primary Sjögren's syndrome presenting as relapsing-remitting multiple sclerosis. J Korean Neurol Assoc 2004;22:410-13.
11. Choi HJ, Shin K, Kang EH, Im CH, Lee YJ, Lee EB, et al. Primary Sjögren's syndrome presenting as acute transverse myelitis. Korean J Med 2005;68:463-6.
12. Min JH, Kim HJ, Kim BJ, Lee KW, Sunwoo IN, Kim SM, et al. Brain abnormalities in Sjogren syndrome with recurrent CNS manifestations: association with neuromyelitis optica. Mult Scler 2009;15:1069-76.
13. Kim MJ, Lee MC, Lee JH, Chung SJ. Cerebellar degeneration associated with Sjögren's syndrome. J Clin Neurol 2012;8:155-9.
14. Delalande S, de Seze J, Fauchais AL, Hachulla E, Stojkovic T, Ferriby D, et al. Neurologic manifestations in primary Sjögren syndrome: a study of 82 patients. Medicine (Baltimore) 2004;83:280-91.
15. Alexander EL, Ranzenbach MR, Kumar AJ, Kozachuk WE, Rosenbaum AE, Patronas N, et al. Anti-Ro(SS-A) autoantibodies in central nervous system disease associated with Sjögren's syndrome (CNS-SS): clinical, neuroimaging, and angiographic correlates. Neurology 1994;44:899-908.