

전신흥반루푸스 환자에서 발생한 급성 염증성 탈수초성 다발성 신경병증 1예

이정원 · 강지현 · 흥형주 · 주선미 · 이경은 · 온리휘 · 박동진 · 김태종 · 박용욱 · 이신석

전남대학교 의과대학 류마티스내과학교실

A Case of Acute Inflammatory Demyelinating Polyradiculoneuropathy in a Patient with Systemic Lupus Erythematosus

Jeong-Won Lee, Ji-Hyoun Kang, Hyoung-Ju Hong, Sun-Mi Ju, Kyung-Eun Lee,
Lihui Wen, Dong-Jin Park, Tae-Jong Kim, Yong-Wook Park, Shin-Seok Lee

Department of Rheumatology, Chonnam National University Medical School, Gwangju, Korea

Neuropsychiatric manifestations in patients with systemic lupus erythematosus are fairly common, with a prevalence of 37~95%. Among 19 neuropsychiatric manifestations, acute inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy (AIDP) is quite rare, and is characterized by progressive, symmetric muscle weakness accompanied by absent or depressed deep tendon reflexes. Generally, plasma exchange and intravenous immunoglobulin are the main treatment

modalities. Here, we report a case of AIDP in a 29-year-old SLE patient, who was fully recovered with a treatment of high-dose glucocorticoid and immunosuppressive agents. Our case suggests that AIDP should be treated differently in SLE patients to avoid disastrous results.

Key Words. Systemic lupus erythematosus, Central nervous system, Polyradiculoneuropathy

서 론

신경정신루푸스는 전신흥반루푸스(이하 루푸스) 환자에서 관찰되는 중추, 말초, 교감신경계의 신경학적 증상 및 정신적인 증상으로 루푸스 환자의 37~95%에서 다양하게 나타난다. 하지만 그 중 3분의 1만이 루푸스의 질병활성도에 의해 나타나는 신경정신 증상으로 알려져 있다 (1). 1999년 미국류마티스학회에서는 19가지의 신경정신증상을 중추신경계와 말초신경계로 분류하여 기술하였고 (2) 이중에서도 급성 염증성 탈수초성 다발성 신경병증(acute inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy, 이하 AIDP)은 빈번률이 0.1% 밖에 되지 않는 매우 드문 질환이

다 (3). AIDP는 면역을 매개로 하는 급성 다발성 신경병증으로 심부건 반사가 저하되어 있으며, 점차적으로 진행하는 대칭성의 근력 약화를 특징으로 하는 질환이다. 일반적으로 혈장교환술과 면역글로불린의 투여가 AIDP의 주요한 치료방법으로 알려져 있지만 신경정신루푸스에서는 고용량의 코르티코스테로이드와 면역억제제가 추천된다 (4). 국내에서는 아직까지 루푸스 환자에서 발생한 AIDP에서 이를 고용량 코르티코스테로이드와 시클로포스파미드 총격요법을 사용하여 성공적으로 치료한 사례가 없어 이에 보고하는 바이다.

<Received : June 7, 2013, Revised : June 24, 2013, Accepted : June 26, 2013>

Corresponding to : Shin-Seok Lee, Department of Rheumatology, Chonnam National University Medical School, 42, Jebong-ro, Dong-gu, Gwangju 501-757, Korea. E-mail : shinseok@chonnam.ac.kr

pISSN: 2093-940X, eISSN: 2233-4718

Copyright © 2014 by The Korean College of Rheumatology

This is a Free Access article, which permits unrestricted non-commercial use, distribution, and reproduction in any medium, provided the original work is properly cited.

증례

환자: 29세 여자

주 소: 내원 2주 전부터 발생한 사지의 근력약화

현병력: 환자는 5년 전 루푸스를 진단받고 약물치료를 시작하였으며 내원 17개월 전부터는 관련증상이 없어 투약을 중단한 상태로 2주전부터 갑자기 발생한 사지의 근력약화로 내원하였다. 사지의 근력약화는 상지에서부터 시작하여 하지로 그리고 근위지에서 원위지로 진행하는 양상이었다.

과거력, 가족력 및 사회력: 환자는 5년 전 나비모양 발진, 림프구감소증, 항핵항체 양성, 항dsDNA 항체 양성의 소견이 있어 루푸스로 진단받았고 이후 3년간 저용량의 코르티코스테로이드와 하이드록시클로로퀸으로 치료받았다. 내원 17개월 전부터는 질병의 활성을 보이지 않아 투약을 완전히 중단한 상태였다. 고혈압, 당뇨, 간염, 결핵 및 외상의 병력은 없었고 흡연은 하지 않았으며 가족력은 특이사항이 없었다.

진찰 소견: 내원 당시 혈압은 110/70 mmHg, 체온 36.4°C, 맥박수 84회/분, 그리고 호흡수 20회/분이었다. 신체검사에서 급성병색을 보였으나 의식은 명료하였고 두경부에 수년 전부터 있었던 나비모양 발진과 탈모가 관찰되었다. 흉부 및 복부 진찰에서 특이소견은 없었다. 관절 진찰에서 압통과 종창 관절은 없었다. 신경학적 진찰에서 상지의 근력은 양측 모두 2/5, 하지의 근력은 양측 모두 3/5로 측정되었으며, 손과 발에 이상 감각을 호소하였다. 이두건 반사와 삼두건 반사는 감소되어 있었고 슬개건 반사와 족관절 반사는 소실되어 있었다. 뇌신경 검사에서 신경학적 이상은 관찰되지 않았다.

검사실 소견: 말초혈액검사에서 백혈구 4,400/mm³, 혈색소 9.9 g/dL, 혈소판 226,000/mm³였고, 적혈구침강속도와 C-반응성 단백은 각각 74 mm/hr, 0.6 mg/dL로 증가되어 있었다. 간 기능검사, 신장 기능검사, 전해질 수치는 정상이었다.

항핵항체는 1 : 320 (speckled pattern)으로 양성이었고 항dsDNA 항체는 12.7 IU/mL (정상 <7)로 상승되어 있었으며 C3와 C4는 각각 41.3 mg/dL (정상 90~180), 6.28 mg/dL (정상 10~40)로 감소되어 있었다. 항Sm 항체와 항RNP 항체는 200 U/mL 이상으로 양성, 항ribosomal P 항체는 양성이었다. 루푸스 항응고인자, IgG와 IgM 항cardiolipin 항체, IgG 항β2-glycoprotein I 항체는 모두 음성이었으며 항ganglioside 항체도 음성이었다. 뇌척수액검사에서 특이소견은 없었고 근전도검사는 정상 소견이었지만 신경전도검사에서 양측 정중신경과 척골신경의 F wave 소실 및 양측 경골신경의 H reflex 소실이 관찰되었다(Table 1).

방사선 검사: 흉부방사선 촬영에서 특이소견은 없었으며, 뇌와 경추 자기공명영상 역시 정상소견이었다.

치료 및 결과: 환자는 신경전도검사 소견을 근거로 AIDP로 진단하고 입원 3일째부터 시클로포스파미드(750 mg/m²) 충격요법과 함께 메틸프레드니솔론 1 g을 3일 동안 정주한 후 프레드니솔론 60 mg으로 감량하여 매일 경구 투여하였다. 치료 시작 2주 후부터 근력의 호전을 보이기 시작하였으며 치료 3주째에는 일상생활이 가능하여 퇴원하였다. 이후 시클로포스파미드를 한 달에 한번씩 총 6회 투여하였고 프레드니솔론은 하루 10 mg까지 감량하였다. 현재는 사지의 근력 및 감각이 완전히 회복되었으며 심부건반사 또한 정상인 상태로 외래에서 경과관찰 중이다.

고찰

말초신경병증은 루푸스 환자의 20%에서 관찰되며 (5) AIDP는 매우 드물게 발생한다. AIDP는 길랭-바레증후군의 이형으로써, 진행하는 양측성의 근력약화를 특징으로 하며 신경학적인 진찰에서 심부건반사의 저하나 소실이 관찰된다. 사지의 감각이상은 80% 정도에서, 자율신경장애는 70% 정도에서 나타난다. 발병 후 1~3주까지는 신경학적 증상이 진행하는 양상을 보이다가 4주째 가장 심해

Table 1. The nerve conduction studies show absent F-waves in both arms and absent both H reflex

F-Latency (ms)	Normal range (ms)	Left-Right F-Latency (ms)	Normal range (ms)
Left Median (Abd Poll Brev)	< 33		< 2.2
Right Median (Abd Poll Brev)	< 33		< 2.2
Left Peroneal (EDB)	45.58	< 60	< 5.1
Right Peroneal (EDB)	47.50	< 60	< 5.1
Left Tibial (Abd Hallucis)	45.58	< 61	< 5.7
Right Tibial (Abd Hallucis)	47.33	< 61	< 5.7
Left Ulnar (Abd Dig Min)		< 36	< 2.5
Right Ulnar (Abd Dig Min)		< 36	< 2.5
H-Latency (ms)	Left-Right H-Latency (ms)	Normal range (ms)	
Left Tibial (Gastrocnemius)			< 2.0
Right Tibial (Gastrocnemius)			< 2.0

ms: mili second, Abd Poll Brev: Abductor pollicis brevis, EDB: Extensor digitorum brevis, Abd Hallucis: Abductor hallucis, Abd Dig Min: Abductor digiti minimi.

진다. 진단을 위해서는 뇌척수액검사, 신경전도검사를 시행해야 한다. 뇌척수액검사에서 염증을 시사하는 단백세포 해리소견이 관찰될 수 있는데 증상이 발생한 첫 주에는 50% 미만에서, 셋째 주에는 75%에서 나타난다 (6). 신경전도검사는 단일 그리고 다발성 신경병증, 축삭질환 그리고 틸수초질환을 구별하는데 도움이 되고 AIDP에서는 F wave의 지연이나 소실, H reflex의 소실이 관찰되는데 이는 신경근에 틸수초가 있음을 시사하는 소견이다 (7).

루푸스에 동반되는 AIDP의 기전에 대해서는 명확하게 밝혀져 있지 않으나 병리소견에서 신경의 염증세포 침착 및 부분적인 틸수초가 관찰되기 때문에 자가항체가 Schwann세포의 표면에 결합하여 보체계를 활성화시키고 이로 인하여 염증 반응이 진행하는 것으로 생각하고 있다. 일부에서는 ganglioside에 대한 자가 항체가 관련이 있다는 보고들이 있지만 AIDP보다는 길랭-바레 증후군의 다른 아형인 급성운동축신경병(acute motor axonal neuropathy, AMAN)이나 밀러 피셔 증후군(Miller Fisher syndrome)과 연관이 있는 것으로 알려져 있다 (8). 이밖에 항neuronal 항체, 항인지질 항체, 항ribosomal P 항체가 신경정신루푸스와 관련이 있지만 AIDP와의 연관성은 분명하지 않다.

AIDP와 감별해야 할 질환으로는 길랭-바레증후군의 아형인 밀러 피셔 증후군과 급성운동축신경병이 있다. 밀러 피셔 증후군은 운동실조증을 동반한 안근마비, 심부건반사의 소실, 그리고 ganglioside에 대한 자가항체가 90%에서 존재한다는 점에서 AIDP와 감별이 된다 (9). 급성운동축신경병은 랑비에결절의 운동섬유 축삭돌기를 IgG와 보체가 침범하는 것으로 신경전도검사를 통해 틸수초질환인 AIDP와 감별할 수 있다 (10). 본 증례는 전형적인 양측성 근력약화와 심부건반사의 소실이 있었고 뇌척수액검사에서 단백세포해리를 보이지는 않았지만 신경전도검사에서 양측 정중신경과 척골신경의 F wave 소실 및 양측 경골신경의 H reflex 소실이 관찰되어 AIDP로 진단할 수 있었다.

AIDP의 치료는 혈장교환술이나 면역글로불린주사가 주가 되며, 코르티코스테로이드는 무작위대조군 임상시험에서 치료의 경과나 사망률, 합병증 예방에 효과가 없는 것으로 밝혀져 있다 (11). 하지만 신경정신루푸스의 증상으로 발현한 AIDP에서는 코르티코스테로이드와 면역억제제로 일차 치료하며 이에 반응이 없는 신경정신루푸스의 경우에는 혈장교환술, 면역글로불린 그리고 리툭시맙으로 치료했다는 보고들이 있다 (12-14). 루푸스에 동반된 AIDP에서 처음 치료로 혈장교환술만을 시행하는 경우 오히려 반동현상으로 자가항체의 생성을 촉진할 수 있으며 면역억제제의 도입이 늦을 경우 신경증상의 호전이 지연될 수가 있어 진단 후 적절한 치료방법의 선택이 중요하다고 본다 (15). 본 증례는 루푸스의 질병활성 없이 경과 관찰하던 환자에서 갑자기 발생한 사지의 근력약화에 대하여 신경학적 진찰과 신경전도검사를 통해 AIDP로 진단하고 고용량 코르티코스테로이드와 시클로포스타미드를 투여하여

성공적으로 치료한 증례이다. 따라서 루푸스 환자에서 신경학적 증상이 발생한 경우 다양한 검사들을 통해 유사질환을 감별하여 신속하게 치료를 시작하는 것이 환자의 예후를 결정짓는데 중요하다고 할 수 있겠다.

요약

AIDP는 진행하는 양측성의 근력약화 및 심부건반사의 저하나 소실을 특징으로 하는 질환으로, 루푸스의 신경정신증상의 하나로 발생한다. 진단을 위하여 신경학적 진찰, 뇌척수액 검사, 영상 검사 및 신경전도검사가 필요하고 치료는 일반적인 AIDP와 달리 코르티코스테로이드와 면역억제제의 사용이 효과적이다. 저자들은 루푸스의 질병활성 없이 경과 관찰하던 환자에서 갑자기 발생한 사지의 근력약화에 대하여 신경학적 진찰과 신경전도검사를 통해 AIDP로 진단하고 고용량 코르티코스테로이드와 시클로포스타미드를 투여하여 성공적으로 치료한 증례를 국내에서 처음으로 경험하였기에 문헌고찰과 함께 보고하는 바이다.

References

- Wang M, Gladman DD, Ibañez D, Urowitz MB. Long-term outcome of early neuropsychiatric events due to active disease in systemic lupus erythematosus. *Arthritis Care Res (Hoboken)* 2012;64:833-7.
- The American College of Rheumatology nomenclature and case definitions for neuropsychiatric lupus syndromes. *Arthritis Rheum* 1999;42:599-608.
- Bertsas GK, Boumpas DT. Pathogenesis, diagnosis and management of neuropsychiatric SLE manifestations. *Nat Rev Rheumatol* 2010;6:358-67.
- Bertsas GK, Ioannidis JP, Aringer M, Bollen E, Bombardieri S, Bruce IN, et al. EULAR recommendations for the management of systemic lupus erythematosus with neuropsychiatric manifestations: report of a task force of the EULAR standing committee for clinical affairs. *Ann Rheum Dis* 2010;69:2074-82.
- Firestein GS, Budd RC, Gabriel SE, McInnes IB, O'Dell JR. Kelley's textbook of rheumatology. 9th ed. p. 1297, Philadelphia, Elsevier/Saunders, 2013.
- Nishimoto Y, Odaka M, Hirata K, Yuki N. Usefulness of anti-GQ1b IgG antibody testing in Fisher syndrome compared with cerebrospinal fluid examination. *J Neuroimmunol* 2004;148:200-5.
- Gordon PH, Wilbourn AJ. Early electrodiagnostic findings in Guillain-Barré syndrome. *Arch Neurol* 2001;58: 913-7.
- Labrador-Horillo M, Martinez-Valle F, Gallardo E, Rojas-Garcia R, Ordi-Ros J, Vilardell M. Anti-ganglioside antibodies in patients with systemic lupus erythematosus and neurological manifestations. *Lupus* 2012;21:611-5.
- Lo YL. Clinical and immunological spectrum of the Miller Fisher syndrome. *Muscle Nerve* 2007;36:615-27.
- Yuki N, Hartung HP. Guillain-Barré syndrome. *N Engl J Med* 2012;366:2294-304.
- Hughes RA, Wijdicks EF, Barohn R, Benson E,

- Cornblath DR, Hahn AF, et al; Quality Standards Subcommittee of the American Academy of Neurology. Practice parameter: immunotherapy for Guillain-Barré syndrome: report of the Quality Standards Subcommittee of the American Academy of Neurology. *Neurology* 2003;61:736-40.
12. Bartolucci P, Bréchignac S, Cohen P, Le Guern V, Guillevin L. Adjunctive plasma exchanges to treat neuropsychiatric lupus: a retrospective study on 10 patients. *Lupus* 2007;16:817-22.
13. Milstone AM, Meyers K, Elia J. Treatment of acute neuropsychiatric lupus with intravenous immunoglobulin (IVIG): a case report and review of the literature. *Clin Rheumatol* 2005;24:394-7.
14. Tokunaga M, Saito K, Kawabata D, Imura Y, Fujii T, Nakayamada S, et al. Efficacy of rituximab (anti-CD20) for refractory systemic lupus erythematosus involving the central nervous system. *Ann Rheum Dis* 2007;66:470-5.
15. Matsuki Y, Hidaka T, Matsumoto M, Fukushima K, Suzuki K. Systemic lupus erythematosus demonstrating serum anti-GM1 antibody, with sudden onset of drop foot as the initial presentation. *Intern Med* 1999;38:729-32.