



김 종 헌

국민건강보험 일산병원 신경과

Immunotherapy-responsive dementias and encephalopathies

Jong Hun Kim, MD, PhD

Department of Neurology, Ilsan Hospital, National Health Insurance Service

In dementia clinics, it is much important to diagnose treatable dementias. However, it is difficult because the causes are diverse and each condition is rare. Among treatable dementias, the knowledge on immunotherapy-responsive dementias and encephalopathies are expanding rapidly. In this talk, I reviewed recent important papers to deal with several questions for immunotherapy-responsive dementias and encephalopathies.

Key Words: Autoimmune encephalopathy, Diagnosis, Treatment

서 론

인지장애 클리닉에 내원하는 환자 중에서는 경과나 증상이 신경퇴행성 질환과 달리 비전형적인 양상을 보이는 경우가 있다. 특히 진행이 빠르면서 비교적 젊은 나이에 발생했다면 흔치 않은 여러 가지 질환을 감별해야 하므로 의사로서 매우 당황스러운 일이다. 최근에는 자가면역에 의한 뇌병증에 대한 이해가 넓어지고 또한 여러 자가면역에 대한 항체 검사가 가능해져서 비전형적인 양상을 보인 치매 환자의 경우 자가면역질환은 항상 감별 진단에 넣어야겠다. Kelly 등의 보고에 의하면 45세 미만에서 발생하는 치매 중 약 20%는 자가면역증에 의한다고 보고하였으나,¹ 언제 이를 의심하고 검사하고 치료해야 하는지는 쉬운 문제는 아니라 하겠다. 따라서, 저자의 글에서는 주로 임상이가 할 수 있는 다음의 7지의 질문 사항에 대한 답을 얻기 위해 최근의 논문을 review 해 보았다.

언제 의심해야 하는가?

우선 일반적인 치매의 진행속도보다 빠를 때 의심을 해 봐야겠다. 빠른 진행성 치매(rapidly progressive dementia)의 시간에 대해서는 확실히 정의할 수는 없으나, 증상 발생에서 치매 진단까지 1~2년 내인 경우이다.² 그러나, 실제적으로는 훨씬 빠른 경우가 대부분이며, 또, 흔한 퇴행성 질환 환자더라도 증상 발생을 1~2년 전이라고 하기 때문에 자세한 문진이 중요하고, 또 보호자의 진술과 다르게 진행이 빠른 것 같지 않다면 실제로 외래에서 1-2개월간 관찰해보는 것도 필요 하겠다. 두 번째로는 다른 신경학적 증상을 동반하는 경우이다. 경련, 실조, 뇌간이나 척수 증상, 경우에 따라서는 말초신경증상을 동반 할 수 있으며, 정신과적 증상으로 시작할 수도 있다.³ 세 번째로는 환자는 다른 자가면역증을 앓은 경력이 있거나, 혈액 검사상 갑상선 자가면역항체를 동반할 수도 있다. 또한, 자가면역증에 대한 가족력도 단서가 될 수 있다. 네 번째로는 암을 동반하는 경우가 이다. 마지막으로 MRI FLAIR (Fluid-Attenuated Inversion Recovery) 상에서 해마나 뇌의 다른 영역에서 고신호 강도가 단서가 되겠다.

Jong Hun Kim, MD, PhD

Department of Neurology, Dementia Center, Stroke Center, Ilsan Hospital, National Health Insurance Service, 1232 Baeksok-dong, Ilsandong-gu, Koyang 410-719, Korea

Tel: +82-31-900-0213 Fax: +82-31-900-0343

E-mail: jh7521@naver.com

어떻게 진단하는가?

혈청과 뇌척수액에 신경특이항체(neuronal specific anti-body)을 검출함으로써 진단이 가능하다. 뇌척수액 검사에서는 정상인 경우도 흔하지만, 백혈구의 증가나 oligoclonal band를 관찰할 수 있다. 또한, 의심이 되는 경우에 역으로 면역치료를 시도해서 증상의 호전을 관찰해서 진단할 수도 있다.³ 일단 진단이 된 경우는 암에 대한 검사를 하는 것이 중요하며, 처음에는 발견되지 않았더라도 나중에 암이 진단되는 경우도 있으므로 추적 관찰하는 것이 중요하겠다.⁴

신경특이항체 검사의 위양성은 없는가?

일부 헤르페스뇌염을 앓은 환자의 뇌척수액을 분석해보면 anti-NMDAR (N-methyl-D-aspartate receptor) 항체가 양성 이 되었다가 음전되는 것이 보고되었다.⁵ 또한, anti-NMDAR 항체 뇌염환자의 추적관찰보고에서는 항체가 환자의 증상과 상관없이 15년 이상 양성인 것이 보고되었다.⁶

특징적인 MRI 소견은 있는가?

MRI T2나 FLAIR에서 경계가 불명확해 보이기 때문에 이상이 없어 보이는 경우가 흔하다. 따라서 의심해서 보는 것이 중요하다. 전형적으로는 조영증강이 되지 않지만, 일부의 경우에는 조영증강도 보이기도 한다.⁷ 대개는 해마와 피질에 걸쳐서 여러 군데 병소가 관찰된다. 때로는 Creutzfeldt-Jakob병으로 오인된 사례가 보고된 바 있다.^{8,9} 신경조직특이 항체별 특징적인 MRI소견에 대한 보고는 없으나, 최근에 발견된 anti-GABA_A 항체 뇌염에서는 주로 광범위하게 피질을 침범하는 것으로 보고되었다.¹⁰

신경조직특이항체 종류별 특징적인 임상증상은 있는가?

Limbic encephalitis (LE)가 가장 흔한 증상이며, 대개는 증상만 보고 어떤 종류의 신경조직특이항체의 질병인가를 추정하는 것은 힘들다. 그러나, anti-NMDAR 항체 뇌염의 경우 특징적인 증상을 보이는데, 바이러스 감염과 같은 전구 증상을 수일간 보이다가 정신과 증상, 간질, 흥분(agitation), 말수의 감소, 기억장애 증상을 보인다. 더 진행하면 이상운동증세를 보이고, 의식이 소실되며 호흡부전을 보이고 자율신경

부전(dysautonomia)을 보인다. 치료를 하면 대개 반대의 순서의 호전을 보인다.¹¹ anti-VGKC (Voltage-Gated Potassium Channel) 항체 뇌염의 경우 60%에서 지나트륨혈증을 보일 수 있다.¹²⁻¹⁴ Morvan 증후군은 anti-VGKC 항체 뇌염의 한 종류로서 말초신경 과흥분(peripheral nerve hyperexcitability), 자율신경기능이상(특히 다한증), 심한 불면증, 변동하는 섬망(fluctuating delirium)을 특징으로 한다.¹⁵ Susac 증후군은 뇌병증, 망막동맥분지폐쇄(branch retinal artery occlusion), 청력손실의 세 가지 특징적 증상을 가지며, MRI상에서는 뇌량(corpus callosum) 중심에 이상 소견과 뇌경색을 특징적으로 한다.¹⁶ Susac 증후군의 원인 항체는 아직 알려지지 않다.

어떻게 치료하는가?

여러 연구에 의한 지침보다는 anti-NMDAR 항체 뇌염 환자 치료에 경험이 많은 센터의 예를 따르고 있으며, 두단계로 나뉜다.¹⁷ 첫 번째 단계는 스테로이드, IVIG, 혈장교환술 각각을 쓰거나, 혼합해서 한다. 4주 안에 첫번째 단계에 효과가 없을 경우에는 두 번째 단계의 치료를 시행하며 rituximab 또는 cyclophosphamide 단독 또는 복합으로 치료한다. 효과가 있는 약제에 대해서 4~6개월 동안 치료를 지속하며 약물을 서서히 줄인다.

예후는 어떤가?

Anti-NMDAR 항체 뇌염의 경우 24개월 이내에 80% 이상이 수정 Rankin 점수(modified Rankin score)가 2점 이하일 만큼 좋을 예후를 보였다.¹⁷ 예후인자로서는 첫 번째 단계의 치료에 반응을 한 경우, 암이 발견된 경우에 예후가 좋았다. 그러나, Titulaer 등은 첫번째 단계의 치료에 반응이 없더라도, 두 번째 단계의 치료를 하면 예후가 크게 호전된다고 보고하였다.¹⁷ 하지만 이전부터 알려진 부종양 증후군에서 보이는 anti-Hu, -Yo, -Ri, -Ma2, CV2/CRMP5, amphiphysin 항체 뇌염의 경우 면역치료를 반응이 떨어지며, 또한 원인 암의 예후에 크게 영향을 받는다.¹⁸

결론

최근에는 우리나라에서도 진단이 가능해졌으나, 자가면역에 의한 뇌병증은 흔치 않고 증상이 비특이적이라 여전히 진

단이 힘들다. 가장 중요한 것은 임상상의 의심으로 빈도가 흔한 섬망이나, 신경퇴행성 질환을 배제한 후 신중히 뇌척수액 검사를 하고 “진단적 치료 방법”을 시도하는 것이라 하겠다.³

REFERENCES

1. Kelley BJ, Boeve BF, Josephs KA. Young-onset dementia: demographic and etiologic characteristics of 235 patients. *Arch Neurol* 2008;65:1502-1508.
2. Geschwind MD, Shu H, Haman A, Sejvar JJ, Miller BL. Rapidly progressive dementia. *Ann Neurol* 2008;64:97-108.
3. McKeon A, Lennon VA, Pittock SJ. Immunotherapy-responsive dementias and encephalopathies. *Continuum (Minneapolis Minn)* 2010;16:80-101.
4. Voltz RD, Posner JB, Dalmau J, Graus F. Paraneoplastic encephalomyelitis: an update of the effects of the anti-Hu immune response on the nervous system and tumour. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1997;63:133-136.
5. Pruss H, Finke C, Holtje M, Hofmann J, Klingbeil C, Probst C, et al. N-methyl-D-aspartate receptor antibodies in herpes simplex encephalitis. *Ann Neurol* 2012;72:902-911.
6. Hansen HC, Klingbeil C, Dalmau J, Li W, Weissbrich B, Wandinger KP. Persistent intrathecal antibody synthesis 15 years after recovering from anti-N-methyl-D-aspartate receptor encephalitis. *JAMA Neurol* 2013;70:117-119.
7. Dalmau J, Gleichman AJ, Hughes EG, Rossi JE, Peng X, Lai M, et al. Anti-NMDA-receptor encephalitis: case series and analysis of the effects of antibodies. *Lancet Neurol* 2008;7:1091-1098.
8. Geschwind MD, Tan KM, Lennon VA, Barajas RF, Jr., Haman A, Klein CJ, et al. Voltage-gated potassium channel autoimmunity mimicking creutzfeldt-jakob disease. *Arch Neurol* 2008;65:1341-1346.
9. Zuhorn F, Hubenthal A, Rogalewski A, Dogan Onugoren M, Glatzel M, Bien CG, et al. Creutzfeldt-jakob disease mimicking autoimmune encephalitis with CASPR2 antibodies. *BMC Neurol* 2014;14:227.
10. Petit-Pedrol M, Armangue T, Peng X, Bataller L, Cellucci T, Davis R, et al. Encephalitis with refractory seizures, status epilepticus, and antibodies to the GABAA receptor: a case series, characterisation of the antigen, and analysis of the effects of antibodies. *Lancet Neurol* 2014;13:276-286.
11. Lancaster E, Dalmau J. Neuronal autoantigens--pathogenesis, associated disorders and antibody testing. *Nat Rev Neurol* 2012;8:380-390.
12. Vincent A, Buckley C, Schott JM, Baker I, Dewar BK, Detert N, et al. Potassium channel antibody-associated encephalopathy: a potentially immunotherapy-responsive form of limbic encephalitis. *Brain* 2004;127:701-712.
13. Irani SR, Alexander S, Waters P, Kleopa KA, Pettingill P, Zuliani L, et al. Antibodies to Kv1 potassium channel-complex proteins leucine-rich, glioma inactivated 1 protein and contactin-associated protein-2 in limbic encephalitis, Morvan's syndrome and acquired neuromyotonia. *Brain* 2010;133:2734-2748.
14. Thieben MJ, Lennon VA, Boeve BF, Aksamit AJ, Keegan M, Vernino S. Potentially reversible autoimmune limbic encephalitis with neuronal potassium channel antibody. *Neurology* 2004;62:1177-1182.
15. Abou-Zeid E, Boursoulain LJ, Metzger WS, Gundogdu B. Morvan syndrome: a case report and review of the literature. *J Clin Neuromuscul Dis* 2012;13:214-227.
16. Garcia-Carrasco M, Mendoza-Pinto C, Cervera R. Diagnosis and classification of Susac syndrome. *Autoimmun Rev* 2014;13:347-350.
17. Titulaer MJ, McCracken L, Gabilondo I, Armangue T, Glaser C, Iizuka T, et al. Treatment and prognostic factors for long-term outcome in patients with anti-NMDA receptor encephalitis: an observational cohort study. *Lancet Neurol* 2013;12:157-165.
18. Dalmau J, Rosenfeld MR. Paraneoplastic syndromes of the CNS. *Lancet Neurol* 2008;7:327-340.