

자가면역성 갑상선 질환 관련 뇌병증이 동반된 뇌간 뇌염 1례

아주대학교 의과대학 응급의학교실, 순천향대학교 의과대학 응급의학교실¹

박은정 · 안정환 · 조영신¹ · 김기운 · 민영기 · 정윤석 · 최상천

Bickerstaff's Brainstem Encephalitis Accompanied by Encephalopathy Associated with Autoimmune Thyroid Disease (EAATD): Case Report and Review

Eun Jung Park, M.D., Jung Hwan Ahn, M.D., Young Shin Cho, M.D.¹, Gi Woon Kim, M.D., Young Gi Min, M.D., Yoon Seok Jung, M.D., Sang Cheon Choi, M.D.

Bickerstaff's brainstem encephalitis (BBE) is characterized by a consciousness disorder, ophthalmoplegia and ataxia. Some patients with BBE show hyperreflexia, pyramidal signs and sensory disturbance. The pathophysiology of BBE is not proven; it is presumed that an autoimmune response has a key role. Encephalopathy-associated with autoimmune thyroid disease (EAATD) is another encephalopathy presumed to be related to autoimmune responses. Patients with EAATD show cognitive dysfunction, seizures, and other neurologic deficits, with elevated antithyroid antibody and good responsiveness to steroid therapy. Here we described a case of a 26-year-old woman who presented with the characteristics of BBE and EAATD.

Key Words: Brain stem, Encephalitis, Autoimmune diseases, Thyroid diseases

Department of Emergency Medicine, Ajou University School of Medicine, Suwon, Korea, Department of Emergency Medicine, Soonchunhyang University School of Medicine, Seoul, Korea¹

책임저자: 최 상 천

경기도 수원시 영통구 원천동 산5

아주대학교 의과대학 응급의학교실

Tel: 031) 219-7754, Fax: 031) 216-7760

E-mail: avenue59@ajou.ac.kr

접수일: 2010년 4월 23일, 1차 교정일: 2010년 5월 8일

게재승인일: 2010년 6월 7일

서 론

Bickerstaff 뇌간 뇌염(Bickerstaff's brainstem encephalitis, BBE)과 자가면역성 갑상선 질환 관련 뇌병증(encephalopathy associated with autoimmune thyroid disease, EAATD)은 발생 빈도가 드문 질환들로 다양한 급성 신경학적 이상을 특징으로 한다. 지금까지 이들에 대한 명확한 진단 기준이 정립되지는 않았지만, 급성 안근마비(ophthalmoplegia)와 실조증을 주증상으로 하고 의식 장애, 심부건 반사 항진, 신근족저근 반사 항진, 경도의 사지 마비, 반신 감각 소실 등의 증상이 동반되는 질환을 BBE라 정의하며, 인지 장애, 발작, 급성 신경학적 이상이나 운동 장애가 있는 환자에서 항갑상선항체가 증가되어 있고, 스테로이드 치료에 반응하는 경우 EAATD로 정의한다^{1,2)}.

BBE와 EAATD에 대한 정확한 병태 생리가 밝혀지진 않았으나, 자가면역 질환에 기인한 뇌병증으로 생각되고 있다^{3,4)}.

저자들은 갑상선 기능 항진증의 과거력이 있는 환자에서 급성 신경학적 이상과 인지 장애가 발생했던 증례를 경험하였기에 문헌 고찰과 함께 보고하는 바이다.

증 례

26세 여자가 내원 3일전부터 발생한 급성 신경학적 이상을 주소로 본원 응급실에 내원하였다. 과거력으로 4년 전에 갑상선 기능 항진증을 진단받고 현재 약물(methimazole 15 mg tid, propranolol 40 mg bid)을 복용 중이라고 한다. 환자는 입시를 준비하는 학생으로 농약이나 공업 물질에 노출된 경험은 없었다. 내원 5일전부터 발열이 있었고, 내원 3일전부터는 복시, 어지럼증, 보행 장애가 있었으며, 내원 전일 오전부터 구음 장애와 좌측 마비가 발생하며 신경학적 증상이 악화되었다고 한다. 내원 당시 활력 징후는 혈압 130/60 mmHg, 맥박 84회/분, 호흡 18회/분, 체온 37.1°C 이었고, 의식은 명료하였다. 신경학적 검사상 뇌신경 검사에서 양측 안검 하수, 우측 동공산대, 우측 안근 마비, 좌측 안면 감각 및 운동 마비, 구역질 반사 감소가 관찰되었다. 운동 검사에서 좌측 상하지에 G2 정도의 근력 저

하, 갑각 검사에서 우측 갑각 저하가 관찰되었으며, 양측에서 바빈스키 징후가 양성되었고, 우측에서 실조증이 관찰되었다. 혈액학적 검사상 백혈구 4,400개/ μ l, 적혈구침강속도는 27 mm/hr(정상 0~25), C 반응성 단백질은 <0.02 mg/dL로 특이 소견은 보이지 않았다. 갑상선 관련 혈액 검사에서 유리 티록신(free thyroxine, free T4)이 1.94 ng/dL(정상 0.08~1.50)로 증가되어 있었고, 갑상샘 자극 호르몬(thyrotropine, TSH)은 <0.005 μ IU/ml(정상 0.35~5.50)로 저하되어 있었다. 항갑상선 글로불린 항체(antithyroglobulin antibody, TG-Ab)는 888 U/ml(정상 0~100), 갑상선 미소체 항체(thyroid antimicrosomal antibody, micro-Ab)는 >5,000 U/ml(정상 0~100), 갑상선 자극 면역글로불린(thyroid stimulating immunoglobulin, TS-Ab)은 117 U/ml(정상 0~9)로 증가되어 있었다. 단순 헤르페스 바이러스, 수두 대상포진 바이러스, 엡스타인바 바이러스, 거대세포 바이러스, 매독, 풍진, 기생충에 관한 항체 검사는 음성이었다.

뇌컴퓨터단층촬영에서 전반적인 뇌부종과 뇌간 부종 이

외에 특이 소견은 관찰되지 않았다. 뇌척수액 검사 상 투명하였고, 압력이 115 mmH₂O, 당이 40 mg/dL, 백혈구180 개/ μ l(89% 림프구), 단백이 388 mg/dL이었다.

과거력과 감염 질환의 가능성, 그리고 뇌신경 검사 이상, 근력 저하, 갑각 이상 등의 급성 신경학적 이상, 항갑상선 항체 증가, 영상 검사상 뇌간 부종 등을 고려할 때 BBE와 EAATD가 의심되었다.

이후 시행한 뇌자기공명영상 T2 강조영상에서 뇌간에서 소뇌까지 광범위하게 침범하는 고신호 강도의 병변이 관찰되었다(Fig. 1).

BBE와 EAATD의증 하에 스테로이드(methylprednisolone 1 g)를 정주하였으며, 2병일째 인지 장애가 발생하였다. 스테로이드 투여 5일 후, 안구의 좌측 운동이 다소 호전되었으나, 다른 증상들은 호전되지 않았고, 다시 시행한 뇌자기공명영상에서도 변화 소견이 보이지 않아, 혈장교환술을 시행하였다. 총 다섯 차례의 혈장교환술을 시행하였으며, 11병일 이후부터 좌측 상하지 마비 증상이 근위부부터 점차 호전되었고, 안구운동 장애도 호전되었다. 13 병일 이후 시

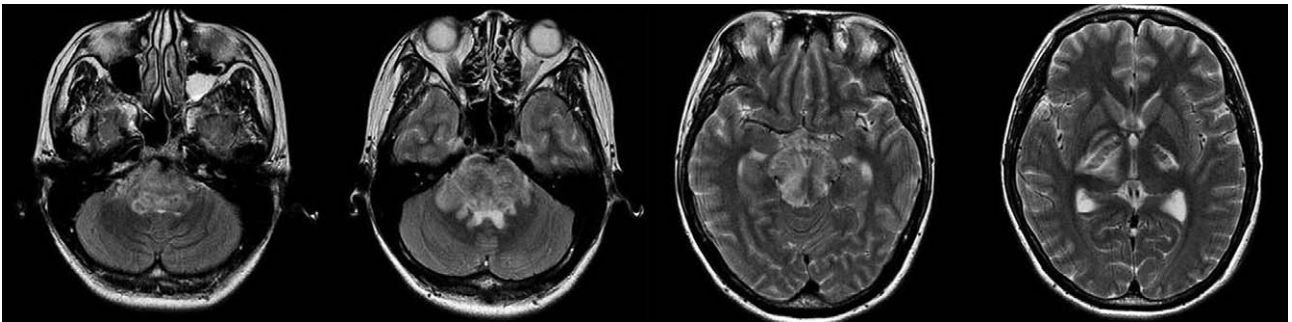


Fig. 1. T2-weighted images of brain MRI on hospital day 1.

the MRI shows a high-signal lesions on cerebellum, pons, midbrain and brain stem. Edematous change of brain is noted also

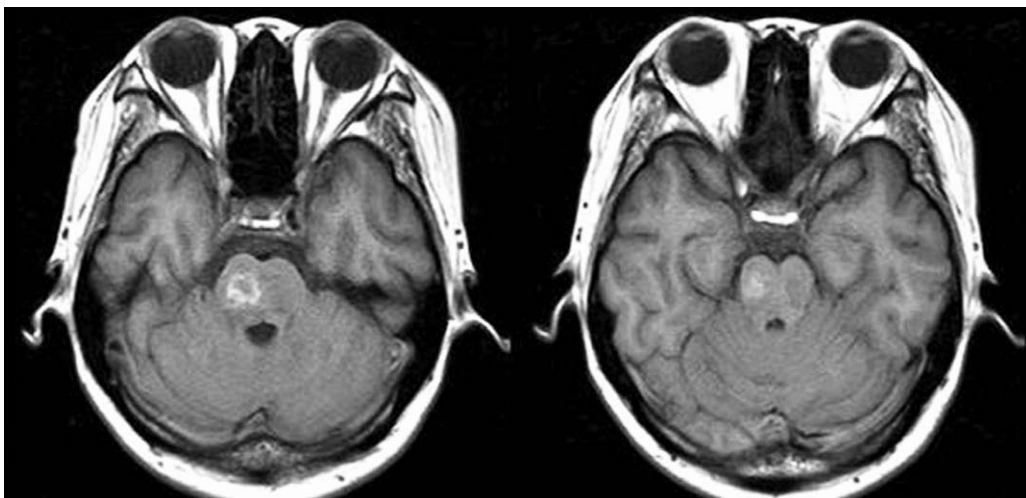


Fig. 2. T12-weighted images of brain MRI on hospital day 17.

there are high-signal lesions showing hemorrhagic changes. on pons and midbrain, Brain edema is not noted any more

행한 항갑상선항체는 TG-Ab 352 U/ml(정상 0~100), micro-Ab 2644 U/ml(정상 0~100), TS-Ab 26 U/ml(정상 0~9)로 전보다 감소되어 있었다. 17병일 이후 시행한 뇌자기공명영상에서 이전에 보이던 뇌부종은 호전되었으나, 뇌교와 연수 부위에 출혈 소견이 관찰되었다(Fig. 2). 19병일째 환자는 거동이 가능할 정도로 운동 장애가 호전되고, 안구 운동 장애도 호전되어 외래 추적관찰하기로 하고 퇴원하였다. 퇴원 이후 확인된 항강글리오시드 항체(antiganglioside antibody) 검사 결과는 모두 음성이었다.

고 찰

BBE는 1951년 Bickerstaff와 Cloak가 기면, 안근마비, 실조증을 보인 3명의 환자들을 중간뇌염(mesencephalitis)과 능형뇌염(rhombencephalitis)이라는 이름으로 보고함으로써 처음으로 알려졌다¹⁾. 이후 Bickerstaff와 Cloake¹⁾는 이러한 소견을 가진 예들을 추가로 보고하면서 BBE를 급성 안근 마비와 실조증, 의식 장애를 주증상으로 하고 심부건 반사 증가, 감각 장애가 동반되는 질환으로 정의하였다. Odaka 등³⁾은 BBE의 진단 기준으로 4주 이내 발병, 진행성이고 비교적 대칭적인 안근 마비와 실조증, 의식 장애 또는 심부건 반사 향진을 제시하였다.

지금까지 보고된 BBE의 특징을 살펴보면 선행 질환으로는 상기도 감염이 가장 흔하며, 초기 증상으로는 복시와 보행 장애가 가장 흔한 것으로 알려져 있다^{3,5)}. 질환이 진행되면서 다양한 신경학적 증상이 추가적으로 발생하게 되며, 사시마비, 안면마비, 바빈스키 징후 양성, 동공 이상, 안검하수, 감각 장애 등이 발생할 수 있다^{3,5,6)}.

뇌척수액 검사에서 백혈구 수 증가는 36%, 단백 증가는 59%에서 동반되었고, 알부민세포헤리현상은 8%에서 나타났다³⁾. 뇌자기공명영상에서는 30%에서만 비정상적인 소견을 보였는데, T2 강조영상에서 뇌간, 시상, 소뇌, 대뇌에 고신호 강도가 관찰되었다^{3,7)}.

항강글리오시드 항체(antiganglioside antibody) 검사로 자가면역 항체 여부를 확인할 수 있다³⁾. 이는 특히 Fisher 증후군에서 자주 나타나 BBE가 Fisher 증후군과 같은 맥락의 질환이며 자가면역 반응과 관련되어 있는 질환임을 의미한다^{3,5)}. 진단에 대한 민감도나 특이도 같은 진단적 유의성은 아직 밝혀진 것이 없으나, GQ1b에 대한 면역글로블린 G는 66%로 가장 흔한 것으로 보고되었다³⁾.

BBE의 병인은 아직 밝혀지지 않았으나 몇 건의 부검 결과 뇌간의 부종과 별아교세포의 증식, 소뇌의 조롱박세포(Purkinje cell) 소실, 전두엽의 별아교세포 증식과 혈관주위의 림프구침전 소견을 보이고, 염증성 변화를 보였다^{3,8,9)}. 이를 바탕으로 Bickerstaff¹⁾는 BBE가 바이러스 감염 후 생긴 염증성 반응과 자가면역 반응일 것으로 생각하였다.

BBE의 치료에는 스테로이드나 혈장교환술, 면역글로블린이 사용되는데, 이 또한 BBE가 자가면역 반응과 관련이 있음을 추정할 수 있는 근거이다^{4,10)}. 다른 연구에서는 BBE와 Fisher 증후군의 증상, 뇌척수액 검사 소견, 뇌파 검사 소견, 항강글리오시드 항체 검사 소견 등을 비교하였는데, 그 빈도와 양상이 비슷하여 BBE가 Fisher 증후군과 같은 맥락에 속하는 병임을 주장하였다⁵⁾. Fisher 증후군 또한 병인을 자가면역 반응으로 생각하고 있어, BBE가 자가면역 반응과 관련됨을 추정해 볼 수 있다¹¹⁾.

뇌병증의 원인으로 감염성 질환이 배제되는 경우 자가면역 질환과 염증 반응성 질환이 다른 원인으로 생각될 수 있다. 특히 자가면역 질환의 경우 부신생물성 뇌병증이나 특발성 뇌병증 같이 여러 가지 상황에서 발생할 수 있다¹²⁾. 여러 원인 중 한가지로, Brain 등¹³⁾은 인지장애, 발작, 신경학적 결손이나 운동장애가 있고 항갑상선항체가 증가되어 있으며 스테로이드에 반응하는 경우를 자가면역성 갑상선염 관련 스테로이드 반응성 뇌병증(steroid-responsive encephalopathy associated with autoimmune thyroiditis, SREAT)라고 정의하였다. 이를 ‘하시모토 뇌병증’이라고 명명하는 경우가 많으나, 언제나 하시모토병이 원인이 되지 않으므로 일부에서는 SREAT라고 명명하는 것이 옳다고 주장한다¹²⁾. 그러나 SREAT는 편협한 범위의 용어로 EAATD가 더 적절한 용어로 생각되고 있다²⁾.

EAATD는 앞서 기술한 신경학적 이상 외에도 진전, 간대성근경련증, 보행 장애 등이 발생할 수 있고, 환각 같은 정신 증상이 동반하기도 한다^{2,12,14)}. 갑상선 기능은 정상이거나 약간 저하된 경우가 많다^{2,12,14-16)}. 흔히 하시모토병과 관련되어 갑상선 기능이 저하한 경우가 많으나, 일부에서는 그레이브스병(Graves' disease)이 동반되거나 갑상선 중독증이 발현된 하시모토병이 동반되기도 한다^{2,16)}. 항갑상선항체는 상승하여 있으나 상승 정도가 증상과 관련되지는 않은 것으로 알려져 있다^{2,14,15)}. 뇌척수액 검사에서는 단백질이 상승하는 소견이 관찰되지만 특이적인 소견은 아니며, 뇌자기공명영상 검사 또한 약 50%의 경우 정상 소견을 보인다^{2,12,16)}.

EAATD의 병인은 아직 밝혀져 있지 않았으나 항갑상선항체가 상승하여 있고 면역억제치료를 시행하는 경우 효과가 있는 것으로 보아, 면역 관련 혈관염이나 갑상선 항원에 대한 자가면역 반응이 병인인 것으로 추측되고 있다^{2,16)}. 대부분의 경우, SREAT라고 명명할 수 있을 정도로 스테로이드에 반응이 좋으나, 일부에서는 스테로이드로 증상이 호전되지 않거나, 저절로 증상이 호전되는 경우도 있었다^{2,16)}. 이러한 경우 면역글로블린이나 혈장교환술로 치료한 사례들도 보고된 바 있다¹⁷⁻¹⁹⁾.

본 증례에서 나타난 급성 안근마비와 실조증, 바빈스키 징후 양성, 동공산대, 안검하수, 운동마비, 감각장애 등의 증상은 BBE의 증상에 합당하며, 뇌척수액 검사에서 단백질 수치가 높고, 뇌자기공명영상에서 광범위한 병변이 관

찰된 점도 BBE의 특성을 나타낸다. 또한 혈장교환술로 신경학적 증상이 호전되는 것도 본 환자에게 BBE의 진단이 가능한 근거가 될 수 있다. 한편, 그레이브스병의 과거력이 있는 본 환자에서 운동마비, 감각장애, 실조증 등의 증상이 발생하였고, 여러 종류의 항갑상선항체가 증가되어 있으며, 스테로이드 치료에는 반응이 미미하였지만 혈장교환술 시행을 통해 환자의 증상이 호전되고 항갑상선항체도 저하된 점을 고려할 때, 자가면역성 갑상선염 관련 뇌병증인 EAATD 또한 본 환자의 진단으로 생각해 볼 수 있다. 그러나, 본 증례에서는 두 질환이 자가면역 질환의 특징을 가졌다는 것 외에 두 질환이 관련되어 있다는 객관적 증거나 두 질환의 인과 관계를 나타내는 객관적 증거는 확인할 수 없었다. BBE가 객관적인 검사 결과로 진단하는 질환이 아니라 임상 증상으로 진단하는 질환이기 때문에 확인하기 더욱 어려운 것으로 생각된다. 향후 두 질환의 관련성을 확인하기 위해 보다 많은 증례들을 확인하고 객관적인 진단 방법이 시도되어야 할 것으로 생각한다.

BBE와 EAATD는 임상 증상을 기준으로 진단하는 질환이기는 하지만, 환자의 증상, 임상 검사 결과, 방사선학적 검사 결과가 다양하기 때문에 본 질환군에 대한 이해가 없는 경우 내원 당시 응급실에서 신속한 진단이 어려울 가능성이 높다^{2,3,12,16}. 그러나, 치명적인 후유증을 남길 수 있는 뇌병증의 특성을 고려해볼 때 신속한 치료 및 처치가 필요하므로 환자를 초기에 대하는 응급의학과 의사가 이를 빨리 인지하고 처치하는 것이 매우 중요하리라 생각하며, 뇌병증 소견과 더불어 다양한 신경학적 이상 소견이 관찰되는 경우 원인으로 BBE나 EAATD 등을 고려해 보는 것이 중요하리라 생각한다.

참고문헌

- Bickerstaff ER, Cloake PC. Mesencephalitis and rhombencephalitis. *Br Med J* 1951;2:77-81.
- Tamagno G, Federspil G, Murialdo G. Clinical and diagnostic aspects of encephalopathy associated with autoimmune thyroid disease (or Hashimoto's encephalopathy). *Intern Emerg Med* 2006;1:15-23.
- Odaka M, Yuki N, Yamada M, Koga M, Takemi T, Hirata K, et al. Bickerstaff's brainstem encephalitis: clinical features of 62 cases and a subgroup associated with Guillain-Barre syndrome. *Brain* 2003;126:2279-90.
- Yuki N. Successful plasmapheresis in Bickerstaff's brainstem encephalitis associated with anti-GQ1b antibody. *J Neurol Sci* 1995;131:108-10.
- Ito M, Kuwabara S, Odaka M, Misawa S, Koga M, Hirata K, et al. Bickerstaff's brainstem encephalitis and Fisher syndrome form a continuous spectrum: clinical analysis of 581 cases. *J Neurol* 2008;255:674-82.
- Do YR, Kim JE, Kwak JH, Kwon OD, Do JK, Lee DK. A case of Bickerstaff's brainstem encephalitis with Guillain-Barre syndrome presenting optic neuropathy and seizure. *J Korean Neurol Assoc* 2005;23:389-91.
- Doudier B, Rovey C, Rossi P, Feuillet L, Brouqui P. Bickerstaff's brainstem encephalitis: a case report. *Med Mal Infect* 2007;37:234-6.
- Bickerstaff ER. Brain-stem encephalitis: further observations on a grave syndrome with benign prognosis. *Br Med J* 1957;1:1384-7.
- Al-Din AN, Anderson M, Bickerstaff ER, Harvey I. Brainstem encephalitis and the syndrome of Miller Fisher: a clinical study. *Brain* 1982;105:481-95.
- Fox RJ, Kasner SE, Galetta SL, Chalela JA. Treatment of Bickerstaff's brainstem encephalitis with immune globulin. *J Neurol Sci* 2000;178:88-90.
- Snyder LA, Rismondo V, Miller NR. The Fisher variant of Guillain-Barré syndrome (Fisher syndrome). *J Neuroophthalmol* 2009;29:312-24.
- Castillo P, Woodruff B, Caselli R, Vernino S, Lucchinetti C, Swanson J, et al. Steroid-responsive encephalopathy associated with autoimmune thyroiditis. *Arch Neurol* 2006;63:197-202.
- Brain L, Jellinek EH, Ball K, Hashimoto's disease and encephalopathy. *Lancet* 1966;2:512-4.
- Mahad DJ, Staugaitis S, Ruggieri P, Parisi J, Kleinschmidt-Demasters BK, Lassmann H, et al. Steroid-responsive encephalopathy associated with autoimmune thyroiditis and primary CNS demyelination. *J Neurol Sci* 2005;228:3-5.
- Kim YJ, Lee IS, Lee HJ, Bai YS, Jo YS, Ro HK, et al. A case of Hashimoto's encephalopathy with focal cerebral perfusion defect. *Korean J Med* 2008(Suppl 1):S74:222-7.
- Payer J, Petrovic T, Baqi L, Lisy L, Langer P. Hashimoto's encephalopathy and rare cases of hyperthyroidism (review and case report). *Endocr Regul* 2009;43:169-78.
- Jacob S, Rajabally YA. Hashimoto's encephalopathy: steroid resistance and response to intravenous immunoglobulins. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2005;76:455-6.
- Nagpal T, Pande S. Hashimoto's encephalopathy: response to plasma exchange. *Neurol India* 2004;52:245-7.
- Boers PM, Colebatch JG. Hashimoto's encephalopathy responding to plasmapheresis. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2001;70:132.