혈장 교환술로 치료한 스테로이드 저항성 하시모토 뇌병증 1례

성균관대학교 의과대학 삼성서울병원 소아청소년과¹, 분당 제생병원 소아청소년과²

김선자¹ · 유희준² · 이지원¹ · 이문향¹ · 이지훈¹

Successful Treatment of Steroid-Resistant Hashimoto's Encephalopathy with Plasmapheresis

Hashimoto's encephalopathy is a rare neurologic disease, associated with elevated titers of antithyroid antibodies and acute encephalopathy. It presents with various clinical manifestations, including behavioral and cognitive changes, seizures, pyramidal tract dysfunction, involuntary movements, and cerebellar signs. Steroids are the first-line treatment and other options are immunoglobulins and plasmapheresis. We described symptoms and outcomes on teenage-girl with steroid-resistant hashimoto's encephalopathy who showed remarkable improvement with plasmapheresis.

Key Words: Hashimoto's encephalopathy, Steroid, Intravenous immunoglobulins, Plasmapheresis

Sun Ja Kim, MD¹, Hee Joon Yu, MD², Jiwon Lee, MD¹, Munhyang Lee, MD¹, Jeehun Lee, MD¹

¹Department of Pediatrics, Samsung Medical Center, Sungkyunkwan University School of Medicine, Seoul, ²Department of Pediatrics, Bundang Jesaeng General Hospital, Seongnam, Korea

서론

하시모토 뇌병증(hashimoto's encephalopathy)은 혈중 항 갑상선 항체의 증가가 동반되는 급성 뇌증으로 발작과 정신 상태의 변화 등 다양한 신경학적 임상 양상을 나타내며 치료가 되지 않으면 심각한 장애가 남는 질환이다¹⁾. 이는 행동 및 인지장애, 발작, 운동 이상증, 소뇌 실조증, 착란, 그리고 혼수 등 다양한 종류와 정도의 임상 양상을 나타낸다^{2,3)}. 진단은 이와 같은 증상을 보이는 환자에서 항 갑상선 항체가 증가함을 확인함으로써 이루어진다⁴⁾. 이 질환은 스테로이드를 일차 약제로 사용하고, 대부분 이에 반응하여 호전된다⁵⁾. 스테로이드 치료에 반응하지 않는 경우에는 면역 글로불린이나 혈장 교환술이 효과적이라는 보고가 있었지만, 질환 자체가 매우 드물어 이에 대한 자료는 제한적이다⁶⁾. 이에 저자들은 고용량 스테로이드와 면역 글로불린에 반응이 없는 하시모토 뇌병증 환자에서 혈장 교환술을 시행하여 치료한 증례를 보고하고자 한다.

증례

환자: 17세 여자

주소: 내원 3일 전부터 발생한 발작 및 혼돈

현병력: 이전에 건강하던 환자는 내원 3일 전 학교에서 갑자기 의식을 잃고 쓰러지면서 전신이 뻣뻣해지고 부르르 떠는 전신성 강직 간대 발작이 발생하여 타 병원 응급실을 방문하여 뇌 컴퓨터 단층촬영 및 혈액검사를 시행하여 이상 소견이 없고 의식이 정상화되어 귀가하였다. 이후 반응이 점점 느려지고, 정신 상태의 혼돈이 발생하여 본원

Submitted: 30 September, 2014

Revised: 3 September 2014

Accepted: 15 October 2014

Correspondence to Jeehun Lee, MD
Department of Pediatrics, Samsung Medical Center,
Sungkyunkwan University School of Medicine, 81 Irwon-ro, Gangnam-gu, Seoul 135-710, Korea
Tel: +82-2-3410-0910, Fax: +82-2-3410-0043
E-mail: ihlee0101@skku.edu

Copyright © 2014 by The Korean Child Neurology Society

<http://www.cns.or.kr>

에 내원하였다.

과거력 및 가족력: 갑상선 및 신경계 질환의 과거력이나 가족력은 없었다.

신체검사 소견: 내원 당시 신체 활력 징후는 혈압 106/69 mmHg, 맥박 64/분, 호흡 20/분, 체온 36.6°C이었다. 신체검사에서 이상 소견이 없었다. 의식은 혼돈된 상태였고, 이외의 뇌신경 검사는 이상 소견이 없었으며, 양하지의 근력, 근 긴장, 그리고 깊은 힘줄 반사는 정상이었다.

검사 소견: 일반혈액 검사 및 일반화학 검사, 전해질 검사는 정상이었다. 뇌척수액 검사에서 백혈구 6/ μ L, 단백질 11.9 mg/dL이었으며, 세균배양검사와 헤르페스 및 엔테로바이러스 중합 효소 연쇄 반응 검사(polymerase chain reaction)는 음성이었다. 뇌 자기공명 영상은 정상이었다(Fig. 1). 뇌파는 깨어있는 상태에서 지속적인 2~3 Hz의 서파가 관찰되었다(Fig. 2). 갑상선 호르몬 검사는 정상이었으며, 갑상선 자가 항체 중 항 갑상선 과산화효소 항체(antithyroid peroxidase antibody)는 26.6 U/mL (정상 <60 U/mL)로 정상이었으나, 항 갑상선 글로불린 항체(antithyroglobulin antibody)는 2,318.0 U/mL (참고

치 <60 U/mL)로 증가하였다. 갑상선 스캔에서 갑상선의 미만성 중대 소견을 보였고, 갑상선 초음파에서 비정상적 음영의 소견을 보였다.

치료 및 경과: 입원 3일째 하시모토 뇌병증으로 진단되어, 정맥으로 고용량 스테로이드 (1 g/day)를 7일간 투여 받았으나 임상 증상의 호전이 없었고 항 갑상선 글로불린 항체는 2,039.9 U/mL로 여전히 높았다. 입원 14일째부터 면역 글로불린(총 2 g/kg)을 4일간 사용하였고 스테로이드는 점진적으로 감량하였다. 입원 28일째 항 갑상선 글로불린 항체는 1262.7 U/mL까지 떨어졌으나, 정상이었던 항 갑상선 과산화효소 항체는 123.2 U/mL까지 증가하였다. 환자는 지속해서 정신병적 증상 및 혼돈된 정신 상태를 보여 입원 28일째부터 6주 동안 총 17회의 혈장 교환술을 시행하였다. 혈장 교환술 시행 후 임상 증상이 호전되기 시작하였고 항 갑상선 항체는 극적으로 감소하였다(Fig. 3). 입원 76일째 시행한 뇌파 검사는 2~6 Hz의 간헐적 서파로 입원 당시보다 호전된 상태이다. 혈장 교환술 시행 직후 간이 정신 상태 검사(Mini mental state examination)는 총 30점에 4점이었으며, 혈장 교환술 시행 52일 후인 입원 80일째에는 총 30점에 24점으로 인지 기능이 향상되었다. 혈장 교환술 시행 중 스테로이드는 지속해서 감량하

Fig. 1. Brain magnetic resonance imaging (MRI) shows no abnormality in the brain parenchyma or extra-axial spaces on axial T1 (A) and FLAIR images (B).

Fig. 2. Electroencephalography (EEG) of the patient. (A) Generalized 2~3 Hz continuous slow waves are seen during waking status at the time of diagnosis. (B) Generalized 3~4 Hz intermittent slow waves are seen during waking status 17 months later after diagnosis.

였으며, 입원 83일째 항 갑상선 글로불린 항체는 106.8 U/mL, 항 갑상선 과산화효소 항체는 8.4 U/mL이었다(Fig. 3). 입원 86일째 스테로이드 30 mg/일로 복용하면서 퇴원하였으며, 이후 6개월에 걸쳐 서서히 감량하면서 중단하였다. 퇴원 후 2년간 외래 추적 관찰 중이며, 정신 상태를 포함하여 신경학적 검사는 정상이며 인지 기능은 호전되어 정상 범위로 유지되고 있다(Fig. 3).

Discussion

하시모토 뇌병증은 혈중 항 갑상선 항체 증가와 연관된 드문 신경 질환으로 10만 명 당 2명의 환자에서 발생한다¹⁾. 갑상선 호르몬은 대부분 정상이거나 무증상인 상태로 감소하며, 갑상선 초음파 검사에서 전반적인 부종과 음영의 증가를 보인다^{1,4,7,8)}. 소아에서 치료되지 않은 하시모토 뇌병증은 인지장애 및 난치성 뇌전증 등의 심각한 장애가 남을 수 있다⁹⁾. 하시모토 뇌병증은 행동 및 인지장애, 간대성 근 경련, 발작, 추체로 장애, 불수의 운동, 소뇌 징후, 정신병 그리고 심한 경우 혼수까지 다양한 임상 양상을 나타낸다²⁾. 하시모토 뇌병증의 가장 중요한 증상은 의식 상태가 변하는 것이고³⁾, 인지장애(80%), 행동 변화(90-100%), 발작(60-70%), 뇌경색 유사 징후(25-30%), 정신병(30%) 등이 자주 나타난다⁴⁾.

하시모토 뇌병증의 진단은 영상검사 및 뇌척수액 검사를 통해 독성, 대사질환, 감염 및 다른 자가면역 질환, 혈관염에 의한 뇌병증이 배제되고 임상 양상 및 항 갑상선 항체 증가로 진단된다⁴⁾. 모든 하시모토 뇌병증 환자에서 항 갑상선 과산화효소 항체가 증가되고, 환자의 70%에서 항 갑상선 글로불린 항체가 증가되며, 환자의 60%는 갑

상선 호르몬이 정상이거나 무증상 갑상선 기능 저하증을 보인다⁴⁾. 약 80%의 환자에서 뇌척수액 단백질이 증가하며, 뇌파검사에서는 대부분 환자에서 서파 등의 비특이적인 변화를 보인다⁴⁾. 뇌 자기공명 영상은 경한 뇌 실질의 위축, 뇌경색 및 뇌 백질 이상 소견 등을 확인할 수 있으나, 약 50%의 환자는 정상 소견을 보인다⁵⁾.

하시모토 뇌병증의 치료는 자가면역과 연관된 발병 기전을 토대로 일차 약제로 스테로이드를 사용하고, 87.6%의 환자에서 스테로이드에 효과를 보인다⁵⁾. 일반적으로 스테로이드는 성인에서 1 g/day, 소아에서 30 mg/kg를 3-7일간 사용하고 재발을 피하기 위해 수주에서 수개월에 걸쳐 서서히 감량한다²⁾. 스테로이드 치료에 반응이 없는 스테로이드 저항성인 환자의 경우 면역 글로불린이나 혈장 교환술이 효과적일 수 있다⁶⁾. 이외에도 스테로이드 저항성 하시모토 뇌병증인 경우 고용량 스테로이드 사용 이후에 azathioprine이나 cyclophosphamide를 사용해서 효과를 본 보고가 있다⁵⁾.

하시모토 뇌병증에서 면역 글로불린을 이용한 치료는 2010년 스테로이드에 반응이 없는 11세 남자 환자에서 면역 글로불린을 2 g/kg를 5일간 나누어 매 6-8주마다 사용하여 증상이 호전됨이 최초로 보고되었다⁶⁾. 이외에도 스테로이드 저항성 하시모토 뇌병증을 가진 13세 여자 환자에서 면역 글로불린 360 mg/kg 3일간 사용 후 증상 호전되었다는 보고가 있다⁹⁾. 본 증례에서는 스테로이드에 반응이 없음을 확인하고 면역 글로불린을 4일간 총 2 g/kg의 용량을 투여하였으나 임상 증상의 호전은 없었다.

스테로이드나 면역 글로불린에 반응이 없는 경우 혈장 교환술을 이용하여 호전을 보인 증례가 보고되어 왔다^{8,10)}. 2010년 45세 남자 환자에서 고용량 스테로이드에 임상 증상이 호전되지 않아 혈장 교환술을 5회 시행하여 호전된 증례가 보고되었으며, 2013년에는 2례의 소

Fig.3. Clinical course, treatments, and level of thyroid autoantibodies.

아 환자에서 혈장 교환술을 시행한 보고가 있다^{10,11}. 2014년 뇌전증 지속증을 보인 19세 여자 환자에서 하시모토 뇌병증으로 진단 후 고용량 스테로이드(1 g/day)를 8일간 사용한 이후에도 호전이 없어 혈장 교환술을 시행하여 호전됨이 보고되었다¹².

국내에서는 성인에서 스테로이드 사용 후 증상이 호전되거나¹³⁻¹⁵, 14세 소아 환자에서 스테로이드 사용 후 증상이 호전된 보고가 있다¹⁶. 하시모토 뇌병증에서 혈장 교환술을 사용한 보고는 성인에서 하시모토 뇌병증 소견을 동반한 크로이츠펔트-야콥 병 환자에서 고용량 스테로이드 사용 후에도 증상의 호전 없어 혈장 교환술을 시행하였으나 임상 증상 호전이 없었다는 보고가 유일하다¹⁷.

혈장 교환술은 면역 조절 치료로 스테로이드 저항성 하시모토 뇌병증 재발 및 첫 치료에 고려될 수 있다¹⁰. 하시모토 뇌병증으로 진단되면 초기에 고용량 스테로이드를 사용하고, 이에 반응이 없는 경우 혈장 교환술을 시행하는 것이 치료에 효과적이고 입원기간 단축 및 장기간의 입원과 연관된 병원 감염 등의 합병증을 줄일 수 있으며, 완치의 가능성을 제공하는 것으로 알려져 있다¹⁰.

하시모토 뇌병증은 매우 드문 질환이고 다양한 임상 양상을 나타내므로 급성 뇌증의 감별 진단에 포함될 필요가 있다¹¹. 조기 진단 및 치료를 통해 회복할 수 있으므로, 다른 원인이 배제된 설명되지 않는 뇌병증일 경우 하시모토 뇌병증을 의심하여 항 갑상선 항체 검사를 시행하는 것이 중요하다¹¹.

본 증례는 비교적 심한 임상 증상을 보이고 스테로이드와 면역 글로불린에 반응이 없는 하시모토 뇌병증 환자를 혈장 교환술로 치료한 증례이다. 환자는 스테로이드에 반응이 없어 입원 14일째부터 4일간 정맥으로 면역 글로불린 투여하였으나, 증상은 호전이 없었다. 면역 글로불린 치료 후 임상 증상이 호전되는데 1-2개월 정도 시간이 소요될 수 있고, 정신병적 증상 및 혼돈된 의식 상태로 환자 상태가 불안정하여 바로 혈장 교환술을 시행하지 않았다. 입원 28일째에 시행한 검사에서 항 갑상선 글로불린 항체는 감소하는 추세였으나 여전히 높은 수치였고 항 갑상선 과산화효소 항체는 이전보다 증가하여 혈장 교환술을 시행하게 되었다. 혈장 교환술 시행 후 임상 증상이 호전되고 항 갑상선 항체는 감소하였다. 본 증례는 하시모토 뇌병증은 매우 드문 질환으로 임상적인 의심과 갑상선 자가항체 검사가 진단에 매우 중요하며, 대부분 스테로이드에 반응하나, 그렇지 않은 경우 혈장 교환술이 유용할 수 있음을 제시한다.

저자들은 고용량 스테로이드에 반응을 보이지 않는 하시모토 뇌병증에서 혈장 교환술을 시행하여 뚜렷한 치료 효과를 보인 환자를 경험하였고 앞으로 치료방법의 선택 폭을 넓히고자 본 증례를 보고한다.

요약

하시모토 뇌병증은 인지 및 행동 장애와 발작 등 다양한 임상 양상과 혈중 항 갑상선 항체 증가로 진단되며, 대부분 스테로이드에 잘 반응한다. 스테로이드 저항성 하시모토 뇌병증의 치료에는 면역 글로불린이나 혈장 교환술을 사용한 보고가 있으나 추가적인 증거가 필요하

다. 본 증례에서는 고용량 스테로이드 및 면역 글로불린 치료에도 임상 증상의 호전이 없는 환자에서 혈장 교환술을 시행하였다. 혈장 교환술 시행 후 항 갑상선 항체가 극적으로 감소하고 임상 증상이 호전되었다. 본 저자들은 스테로이드 저항성 하시모토 뇌병증에서 혈장 교환술을 시행하여 치료된 예를 경험하였기에 보고하는 바이다.

References

- 1) Alink J, de Vries TW. Unexplained seizures, confusion or hallucinations: think hashimoto encephalopathy. *Acta Paediatr* 2008;97:451-3.
- 2) Castro-Gago M, Gomez-Lado C, Maneiro-Freire M, Eiris-Punal J, Bravo-Mata M. Hashimoto encephalopathy in a preschool girl. *Pediatr Neurol* 2010;42:143-6.
- 3) Yu HJ, Lee J, Seo DW, Lee M. Clinical manifestations and treatment response of steroid in pediatric hashimoto encephalopathy. *J Child Neurol* 2013;29:938-42.
- 4) Mocellin R, Walterfang M, Velakoulis D. Hashimoto's encephalopathy: epidemiology, pathogenesis and management. *CNS Drugs* 2007;21:799-811.
- 5) Chong JY, Rowland LP, Utiger RD. Hashimoto encephalopathy: syndrome or myth? *Arch Neurol* 2003;60:164-71.
- 6) Berger I, Castiel Y, Dor T. Paediatric Hashimoto encephalopathy, refractory epilepsy and immunoglobulin treatment - unusual case report and review of the literature. *Acta Paediatr* 2010;99:1903-5.
- 7) Ferracci F, Bertiato G, Moretto G. Hashimoto's encephalopathy: epidemiologic data and pathogenetic considerations. *J Neurol Sci* 2004;217:165-8.
- 8) Cook MK, Malkin M, Karafin MS. The use of plasma exchange in hashimoto's encephalopathy: A case report and review of the literature. *J Clin Apher* 2014 (In Press).
- 9) Salpietro V, Mankad K, Polizzi A, Sugawara Y, Granata F, David E, et al. Pediatric hashimoto's encephalopathy with peripheral nervous system involvement. *Pediatr Int* 2014;56:413-6.
- 10) Huang W, Xia C, Chatham M. Infectious disease or hashimoto's encephalopathy flares: a case report. *Seizure* 2011;20:717-9.
- 11) Gul Mert G, Horoz OO, Herguner MO, Incek F, Yildizdas RD, Onenli Mungan N, et al. Hashimoto's encephalopathy: four cases and review of literature. *Int J Neurosci* 2014;124:302-6.
- 12) Pari E, Rinaldi F, Premi E, Codella M, Rao R, Paghera B, et al. A follow-up 18F-FDG brain PET study in a case of hashimoto's encephalopathy causing drug-resistant status epilepticus treated with plasmapheresis. *J Neurol* 2014;261:663-7.
- 13) Lee TY, Shin DI, Park KY, Lee SH, Lee SS, Han SH. A case of hashimoto's encephalopathy. *J Korean Neurol Assoc* 2000;18:454-8.
- 14) Chung YJ, Park KY, Ahn J, Ha SY, Youn YC. Steroid-responsive recurrent encephalopathy associated with subacute thyroiditis. *J*

- Clin Neurol 2008;4:167-70.
- 15) Lee JG, Shin DW, Seo JY, Lee KB, Jang IM, Roh H, et al. Nonconvulsive status epilepticus as the first manifestation of hashimoto's encephalopathy. J Korean Epilepsy Soc 2012;16:63-6.
- 16) Lee MJ, Lee HS, Hwang JS, Jung DE. A case of hashimoto's encephalopathy presenting with seizures and psychosis. Korean J Pediatr 2012;55:111-3.
- 17) Cho YJ, Park CH, Paik JW, Shin HW, Park CW, Park S, et al. A case of probable Creutzfeldt-Jakob disease with coexistence of the features of hashimoto encephalopathy. J Korean Neurol Assoc 2004;22:406-9.