엡스타인바 바이러스 감염으로 인한 뇌척범이 동반된 광범위 횡단성 척수염 1예

서울대학교병원 소아청소년과¹, 분당서울대병원 소아청소년과², 서울대보라매병원 소아청소년과³
심영규¹ · 김현민² · 황희² · 채종희¹ · 최지은³ · 김기중¹ · 임병찬¹

Epstein-Barr Virus Infection associated Transverse Myelitis with Brain Involvement in an Immunosuppressed Patient: A Case Report

A 19-year-old girl with immunosuppressive agents of tacrolimus and mycophenolate mofetil following liver transplantation due to glycogen storage disease visited hospital due to lower extremity motor weakness and blurred vision. Motor power was checked as grade II in the upper extremities and grade 0 in the lower extremities with absence of deep tendon reflexes and anal sphincter dysfunction. The magnetic resonance imaging (MRI) showed increased T2 high signal intensity lesions from C4 to L2 level of spinal cord, cerebral cortex, and the left optic nerve. The cerebrospinal fluid (CSF) analysis showed pleocytosis. Epstein-Barr virus (EBV) deoxyribonucleic acid (DNA) was detected as 5,954 copies/mL in CSF whereas all other microbiologic tests were negative. Anti-aquaporin 4 antibody and oligoclonal band were not detected. Intravenous immunoglobulin, methylprednisolone pulse therapy and 3-week course of acyclovir were administered. Although motor power in the upper extremities recovered to grade V, motor power in the lower extremities did not show any improvement. The EBV viral load was not detected in the follow-up CSF examination. EBV infection in an immune-compromised patient could cause extensive demyelinating diseases in central nervous system and result in severe disability.

Key Words: Epstein-Barr virus, Acute transverse myelitis, Immunocompromised patient

Youngkyu Shim, MD¹, Hunmin Kim, MD, PhD², Hee Hwang, MD, PhD², Jong-Hee Chae, MD, PhD¹, Jieun Choi, MD, PhD³, Ki Joong Kim, MD, PhD¹, Byung Chan Lim, MD, PhD¹

¹Department of Pediatrics, Pediatric Clinical Neuroscience Center, Seoul National University Children's Hospital, Seoul National University College of Medicine, Seoul, Korea, ²Department of Pediatrics, Bundang Seoul National University Hospital, Bundang, Korea, ³Department of Pediatrics, Seoul National University Boramae Medical center, Seoul, Korea

서론

엡스타인바 바이러스 또는 인간헤르페스 바이러스 4는 이중나선 deoxyribonucleic acid (DNA) 바이러스의 일종으로 전세계 인구의 90% 이상이 이 바이러스에 감염되어 있으며 무증상 감염이 대부분인 것으로 알려져 있다¹⁾. 원발성 엡스타인바 바이러스 감염은 발열, 인후통, 두통, 근육통, 복통의 증상을 보이는 전염성단핵구증으로 발현되며 대개 2-3주 안에 저절로 완전히 호전된다. 엡스타인바 바이러스 감염과 연관된 다른 혈액종양학적 질병으로는 버킷림프종, 비인두암, 이식 후 림프종식성질환이 잘 알려져 있다²⁾. 한편으로 엡스타인바 바이러스의 감염 중 중추신경계 감염도 발생할 수 있는데 이는 전염성단핵구증의 동반 유무와 상관없이 1-18%의 빈도로 발생하며³⁾ 이러한 중추신경계 감염은 면역저하환자에서 특히 더 중요하다. 본 저자는 면역저하환자에서 엡스

We presented this paper as a poster presentation in the 44th meeting of Korean Child Neurology Society, 2016.

Submitted: 6 September, 2017

Revised: 11 October, 2017

Accepted: 11 October, 2017

Correspondence to Byung Chan Lim, MD, PhD
Department of Pediatrics, Seoul National University College of Medicine, Seoul National University Hospital, 101, Daehak-ro, Jongno-gu, Seoul, 03080, Korea
Tel: +82-2-2072-2364, Fax: +82-2-743-3455
E-mail: prabbit7@snu.ac.kr

타인바 바이러스의 중추신경계 감염으로 발생한 뇌침범이 동반된 광범위 횡단 척수염의 증례를 보고하고자 한다.

증례

당원축적병(Glycogen storage disease)으로 간이식을 세차례 받은 후 면역억제제인 tacrolimus와 mycophenolate mofetil을 복용하며 정기적인 혈액투석을 받고 있던 19세 여자가 좌측 허벅지에서부터 양쪽 허벅지, 골반부위, 그리고 허리 쪽으로 퍼져나가는 통증과 쥐어짜는 듯한 복통이 발생하였다. 이튿날 허리와 복부통증은 지속되었고, 양측 하지의 위약감 및 좌측 안구의 시야장애가 발생하였다. 상기 증상으로 타 병원에서 척수 자기공명영상촬영 후 이상소견을 보여 서울대학교병원으로 전원 되었다. 신경학적 검진에서 의식 및 지남력은 정상이었으며, 대광반사는 양측에서 동일하게 정상적으로 관찰되었다. 시야검사에서 좌측 측두부위의 시야결손이 의심되었으나 그외 뇌신경검사에서 특이소견은 발견되지 않았다. 상지의 근력은 grade II, 하지의 근력은 grade 0로 감소되어 있었다. 6번 흉추 피부분절 이하로는 완전한 감각의 소실을 보였다. 상완근 심부건반사는 정상적으로 관찰되었으나, 무릎 및 발목 심부건반사는 양측에서 모두 관찰되지 않았다. 발목관대 및 Babinski 징후는 관찰되지 않았다. 소뇌기능검사는 보행이 불가능한 것 이외에는 모두 정상이었으며 경부강직은 없었다. 말기 신장애회환자로 투석을 받던 중으로 평가에 제한이 있으나 배뇨 감각 장애가 있고 항문 주위 괄약근의 위약이 확인되었다. 뇌척수액검사에서 백혈구 증가($5,240/\text{mm}^3$, 다형핵 86%), 단백증가(567.5 mg/dL), 당 감소(13 mg/dL) 소견을 보였으며 감염의 가능성을 고려하여 경험적 항생제로 반코마이신과 세프트락심을 사용하였다. 뇌와 척수 자기공명영상에서 T2 조영증강 병변이 경추 4번에서 요추 2번에 이르는 척수신경에서 관찰되었고, 좌측 시신경 및 대뇌피질에서도 병변이 관찰되었다(Fig. 1). 2번째 간이식을 받은 2011년 이후 5년 이상 무증상의 엡스타인바 바이러스 감염 상태(DNA 바이러스 부하 $100\text{--}200 \text{ copies/mL}$)였던 환자로 내원 시 엡스타인바 바이러스 조기항원 항체(EA IgM)가 양성을 보였고, DNA 바이러스 부하가 혈액에서 $1,750 \text{ copies/mL}$, 뇌척수액에서 $5,954 \text{ copies/mL}$ 로 확인되었다. 기타 세균 및 바이러스에 대한 뇌척수액 검사는 모두 음성이었다. 항 아쿠아포린 4 항체와 올리고클론띠 검사는 모두 음성이었다. 정맥 면역글로불린과 메틸프레드니솔론 펄스요법, 3주간의 아시클로비어를 투여하였다. 일주일 후 상지 근력 및 시야장애는 완전히 회복되었고 뇌척수액에서의 엡스타인바 바이러스의 DNA도 검출한계 이하로 감소하였다. 그러나 1년 6개월 이후에도 하지 근력은 회복되지 않았다.

고찰

엡스타인바 바이러스 감염의 신경학적 합병증의 발생빈도는 1.0-5.0%로 추정되며 가장 최근 연구에서는 뇌염, 뇌수막염, 소뇌염, 횡단척수염, 시신경염, 길랑바레증후군, 그리고 말초신경병증과 같은 다양한 신경계 질환을 포함하여 발생빈도를 5.2%로 보고하였다^(4,5). 특히 면역저하환자에서는 엡스타인바 바이러스 감염으로 심각한 임상증상이 생길 가능성이 높는데¹⁾ 저자는 면역저하환자에서 엡스타인바 바이러스 감염으로 인하여 장기적인 신경학 장애를 보인 증례를 기술하였다. 환자는 광범위한 척수 병변과 함께 대뇌피질 그리고 좌측 시신경에도 병변이 발생 하였다. 비교적 중추신경계의 광범위한 병변을 보였지만 사지마비 및 감각저하 등의 주된 증상이 척수신경의 침범에 의하여 발생하였다고 판단하여 횡단성 척수염으로 분류하였다. 환자는 증상이 생기기 전 무증상의 엡스타인바 바이러스 감염이 5년 이상 지속되던 상태였다. 거대세포바이러스나 수두 대상포진 바이러스가 면역저하환자에서 신경학적 질병의 원인으로 강조되었고 엡스타인바 바이러스는 면역상태가 양호한 군에서 발생하는 뇌염의 원인인 경우가 많은 것으로 보고 되었으나⁽⁶⁾ 본 증례에서는 엡스타인바 바이러스 잠복감염 상태인 면역저하환자에서 심각한 신경학적 증상을 보이는 광범위한 중추신경계 병변이 발생할 수 있음을 보여주었다. 중추신경계에서 엡스타인바 바이러스의 재활성화(reactivation), 침범(inv-

Fig. 1. Brain and spine magnetic resonance imaging findings. (A) T2 weighted sagittal image showed diffuse high signal intensity in the cervical and thoracic spinal cord. (B) Fluid-attenuated inversion recovery axial image showed multifocal high signal intensity in the cerebral cortex. (C) T1 weighted contrast image showed contrast enhancement of the optic nerves, predominant in the left side.

sion), 또는 복제(replication)가 어떤 요인에 의해서 유발되는지는 명확하지 않다. 그러므로 면역저하환자에서 지속적으로 엡스타인바 바이러스 DNA 바이러스 부하(viral load)를 확인하는 것이 필요하며 엡스타인바 바이러스 잠복감염 상태인 면역저하자가 신경학적 증상을 보일 때에는 심각한 중추신경계 감염에 대해 항상 고려해야 한다.

한편 다른 연구에서는 엡스타인바 바이러스 DNA가 뇌척수액에서 확인된 32명의 환자에서 8명의 환자가 *M. tuberculosis*, *T. gondii*, *Aspergillus*, *Herpes simplex virus*, *C. neoformans*, 그리고 *Human herpesvirus 6*와 같은 다른 병인이 확인되었고 이 중 26명인 81%가 면역저하자 였다고 보고하였다. 그들은 엡스타인바 바이러스가 아닌 다른 감염원이 병인이거나 엡스타인바 바이러스 감염이 다른 감염에 의해 유발되었을 수 있다고 추정하였다⁴⁾. 다른 연구에서는 10명 중 7명의 면역저하환자들이 엡스타인바 바이러스와 함께 거대세포바이러스, JC 바이러스, 수두대상포진 바이러스 등 다른 바이러스들에 감염되어 있음을 서술하기도 하였다⁷⁾. 우리 증례에서는 엡스타인바 바이러스를 제외하고는 다른 바이러스와 세균이 검출되지 않았고 혈액과 뇌척수액에서 엡스타인바 바이러스 DNA의 바이러스 부하가 임상경과에 따라 변하는 경향을 보여 주었다. 이는 엡스타인바 바이러스가 본 증례의 병인이라는 합리적인 추정을 할 수 있게 해주었다(Fig. 2).

현재까지 엡스타인바 바이러스의 중추신경계 감염에 대한 치료는 정립되지 않았다^{5,8)}. 항바이러스제제가 이환율이나 사망률에서 임상적 이득이 없음이 알려졌으나 실험실 연구에서 아시클로비어가 엡스타인바 바이러스에 항바이러스 효과가 있음이 증명된 바 있어 면역저하환자의 치료에서 효과가 있을 가능성은 있다⁹⁾. 또한 코르티코스테로이드 제제는 중심성 탈수초성 질환과 전격성 전염성 단핵구증 등의 많은 사례에서 사용하고 있다¹⁰⁻¹²⁾. 이번 증례에서는 3주간의 아시클로비어 치료와 메틸프레드니솔론 펄스요법을 시행하였으며, 치료 후

환자는 시야장애 및 양측 상지마비의 호전을 보였다. 그러나 아시클로비어와 메틸프레드니솔론의 조기 사용에도 하지마비는 호전되지 않았다.

면역저하환자의 엡스타인바 바이러스 잠복감염은 드물지 않으며 이러한 환자들이 신경학적 증상을 보일 때는 특별한 주의가 필요하다. 본 증례는 적극적인 치료에도 불구하고 면역저하환자에서 엡스타인바 바이러스의 중추신경계 감염에 의해 심각한 신경학적 장애가 남을 수 있음을 보여 주었다. 면역저하 환자에서 중추신경계 감염을 시사하는 신경증상이 동반될 경우 엡스타인바 바이러스 감염증을 반드시 감별해야 한다.

요약

무증상인 엡스타인바 바이러스의 잠복감염도 면역저하환자에서는 심각한 증상을 초래할 수 있다. 당원축적병(Glycogen storage disease)으로 간이식을 받고 면역억제제를 복용중이던 19세 여자가 하지 위약감과 좌측 시야 장애를 주소로 병원을 내원하였다. 상지 근력은 grade II, 하지근력은 grade 0로 확인되었고 배뇨와 배변 감각 및 심부건 반사는 소실되어 있었다. 자기공명영상에서 경추 4번에서 요추 2번에 이르는 척수신경과 대뇌피질, 좌측 시신경로에 T2 조영 증강 병변이 확인되었다. 뇌척수액검사에 엡스타인바 바이러스 DNA 바이러스 부하(viral load)가 현저하게 상승되어 있었다. 다른 세균이나 바이러스 검사는 음성이었고 항아쿠아포틴 4 항체 검사와 올리고클로날띠 검사도 음성이었다. 정맥 면역글로불린과 메틸프레드니솔론 펄스요법, 3주간의 항바이러스제를 투여하였다. 자기공명영상 추적 검사에서 척수와 뇌 부위 병변의 범위가 줄어들었고 뇌척수액에서도

Fig. 2. Epstein-Barr virus (EBV) deoxyribonucleic acid (DNA) viral load in cerebrospinal fluid and whole blood.

엡스타인바 바이러스의 DNA 바이러스 부하가 검출한계 이하로 감소하였다. 그러나 하지마비는 적극적인 치료에도 불구하고 호전되지 않았다. 면역저하환자에서 엡스타인바 바이러스에 의한 중추신경계 감염이 발생할 수 있고, 영구적인 신경학적 장애를 초래할 수 있음을 본 증례로부터 확인할 수 있었다.

References

- 1) Cohen JL. Epstein-Barr virus infection. *N Engl J Med* 2000;343:481-92.
- 2) Sano H, Fujimoto M, Okuno K, Ueyama J-i, Takano S, Hayashi K, et al. Epstein-Barr virus-associated posttransplant lymphoproliferative disorder involving the central nervous system following autologous hematopoietic stem cell transplantation for neuroblastoma. *SpringerPlus* 2014;3:582.
- 3) Häusler M, Ramaekers VT, Doenges M, Schweizer K, Ritter K, Schaade L. Neurological complications of acute and persistent Epstein-Barr virus infection in paediatric patients. *J Med Virol* 2002;68:253-63.
- 4) Martelius T, Lappalainen M, Palomäki M, Anttila V-J. Clinical characteristics of patients with Epstein Barr virus in cerebrospinal fluid. *BMC Infect Dis* 2011;11:281.
- 5) Fujimoto H, Asaoka K, Imaizumi T, Ayabe M, Shoji H, Kaji M. Epstein-Barr virus infections of the central nervous system. *Intern Med* 2003;42:33-40.
- 6) Majid A, Galetta SL, Sweeney CJ, Robinson C, Mahalingam R, Smith J, et al. Epstein-Barr virus myeloradiculitis and encephalomyeloradiculitis. *Brain* 2002;125:159-165.
- 7) Weinberg A, Bloch KC, Li S, Tang Y-W, Palmer M, Tyler KL. Dual infections of the central nervous system with Epstein-Barr virus. *J Infect Dis* 2005;191:234-7.
- 8) Bookstaver PB, Mohorn PL, Shah A, Tesh LD, Quidley AM, Kothari R, et al. Management of viral central nervous system infections: a primer for clinicians. *J Cent Nerv Syst Dis* 2017;9:1179573517703342.
- 9) Rafailidis PI, Mavros MN, Kapaskelis A, Falagas ME. Antiviral treatment for severe EBV infections in apparently immunocompetent patients. *J Clin Virol* 2010;49:151-7.
- 10) Frohman EM, Wingerchuk DM. Transverse myelitis. *N Engl J Med* 2010;363:564-72.
- 11) Defresne P, Meyer L, Tardieu M, Scalais E, Nuttin C, De Bont B, et al. Efficacy of high dose steroid therapy in children with severe acute transverse myelitis. *J Neurol, Neurosurg Psychiatry* 2001;71:272-4.
- 12) Andersson J, Ernberg I. Management of Epstein-Barr virus infections. *Am J Med* 1988;85:107-15.