

서서히 진행되는 치매와 뇌위축을 주소로 내원한 원발성 항인지질 항체 증후군 2예

이창선 · 김현각 · 이재홍

울산대학교 의과대학 신경과학교실

Two Cases of Young Adults with Antiphospholipid Antibody Syndrome Manifesting as Progressive Dementia and Cortical Atrophy

Chang-Seon Lee, M.D., Heyn-Kak Kim, M.D., Jae-Hong Lee, M.D.

Department of Neurology, University of Ulsan College of Medicine, Seoul, Korea

Primary antiphospholipid syndrome (PAPS) is a complication of autoimmune antiphospholipid antibodies with lack of serologic and clinical features of systemic lupus erythematosus or other collagen vascular disorders. We have observed progressive dementia in two patients who had antiphospholipid antibodies without any other cause of dementia. One patient is 31-year-old female who presented with progressive cognitive impairment of 2 years' duration and decreased hand dexterity. Her Mini-Mental State Exam (MMSE) score was 20. Livedo reticularis was noted on both forearms and knees. She was tested positive for VDRL, lupus anticoagulant and anti-cardiolipin antibody. FTA-ABS and all other antibodies for collagen vascular disease were negative. Brain MRI showed mild to moderate cortical atrophy with no definite parenchymal lesion. Her dementia deteriorated despite corticosteroid therapy and follow-up MRI revealed marked brain atrophy with ventricular dilatation. The other patient, a 36-year-old male, presented with a one-year history of memory impairment and mental slowing. Laboratory tests were significant only for IgG anti-cardiolipin antibody. His MMSE score was 26. Brain MRI showed mild brain atrophy with some small T2 signal intensities in the centrum semiovale. Cerebral angiogram was unrevealing. We suggest that PAPS may produce progressive dementia mainly by causing cortical atrophy. PAPS should be suspected in the differential diagnosis of young adult dementia.

Key Words: Antiphospholipid antibody, Dementia, Cortical atrophy

Address for correspondence

Jae-Hong Lee, M.D.
Department of Neurology, Asan Medical Center,
388-1 Pungnap-dong, Songpa-gu, Seoul 138-736, Korea
Tel: +82-2-3010-3446
Fax: +82-2-474-4691
E-mail: jhlee@amc.seoul.kr

항인지질 항체(anti-phospholipid antibody, APA)는 우리 체내 세포막의 인지질에 대한 항체로써 체내에서 혈소판이나 혈액 응고 인자들에 작용해 혈액 응고를 조장하거나 일부 조직에 손상을 주어 반복적으로 혈전증을 유발하는 것으로 보고되고 있으며, 신경학적으로는 일과성 뇌허혈이나, 뇌경색, 불수의 운동, 간질, 척수염 등의 발생과 관련이 있는 것으로 생각되고 있다 [1-3]. 이때 전신성 홍반성 낭창(SLE)을 비롯한 자가 면역성 질환이나 종양과 같은 기저 질환이 없는 경우는 원발성 항인지질 항체 증후군(primary anti-phospholipid antibody syndrome)이라 한다. 항인지질 항체와 관련해 발생하는 치매의 경우 대부분 다발성 뇌경색의 축적으로 인한 혈관성 치매인 반면, 명확한 뇌혈관질환의 병력 없이도 점진적 뇌 위축을 통한 치매 발생도 드물게 알려져 있으며 저자들도 그러한 사례를 경험하였기에 보고하는 바이다.

증례

증례 1

1993년 3월 당시 31세 여자 환자가 2년 전부터 서서히 진행되는 기억력 저하와 양측 팔 움직임의 어눌함을 주소로 본원에 내원하였다. 환자는 병발 이전 상업고등학교를 우수한 성적으로 졸업하였으며 보험 회사에 취직해 업무를 잘 보아왔으나 상기 증상으로 인해 회사를 그만 두었다. 내원 1년 전 어지러움과 전신 무력감을 주소로 타 병원에서 입원치료 받았으며 당시 고혈압과 신장에 문제는 있다는 말을 들었으나 더 이상의 검사는 하지 않고 고혈압에 대한 약물치료를 받았다. 치매에 대한 가족력은 없었으며 결혼은 하였으나 임신의 과거력은 없었고 내원시는 이혼한 상태였다. 시진상 얼굴 표정이 감소되고, 양측 상지와 몸

통에서 망상 청피반(livedo reticularis)이 관찰되었으며, 신체 검사상 다른 이상 소견은 없었다. 신경학적 검진상 명료한 의식 상태였으며 지남력은 정상이었고 한국판 간이 정신 상태 검사(Korean version of Mini-Mental State Examination, MMSE)는 30점 만점 중 20점이었다. 뇌신경 검사상 정상이었으며, 상지는 MRC grade IV 정도의 경미한 근력 저하를 보였으며, 하지는 정상의 근력을 보이고 있었으나 상하지 모두 심부건반사 항진 소견과 함께 보행시 서동증(bradykinesia)과 긴장성 보행(spastic gait)을 보였다. 감각 기능 및 소뇌 기능은 보존되어 있었고, 병적 반사는 보이지 않았다.

검사실 소견에서 혈색소(hemoglobin) 11.2 g/dL의 소세포성 정상색소성 빈혈 소견을 보이고 있었고, 소변에서 단백뇨 소견(albumin 2+)을 보였고 혈청 크레아티닌 수치는 1.2 mg/dL였으며, 24시간 총요단백 배설량은 273 mg/day이었고 크레아티닌 청소율은 36.5 mL/min로 저하되어 있었다. 루푸스 항응고항체(lupus anticoagulant, LA) 및 anticardiolipin antibody (ACA)는 양성이었다. VDRL은 1:1 양성이었으나 FTA-ABS 및 TPHA 검사는 정상이었다. 혈장내 anti-neutrophil cytoplasmic antibody (ANCA), anti-nuclear antibody (ANA), rheumatoid factor, anti-ds-DNA, anti-RNP, anti-Sm antibody, LE cell 등은 음성하였고, IgG index를 포함한 뇌척수액 검사 또한 정상이었다. 혈장내 folate, vitamin B12, ceruloplasmin, d-aminolevulinic acid, porphobilinogen 등도 정상이었다. 임상 심리 검사상, 벤더-게스탈트 검사(Bender-Gestalt test, BGT)에서 보속증(perseveration), 그림 왜곡(curvature difficulty) 및 곡선 그리기 장애(curvature difficulty) 및 회상 부족으로 이루어 기질성 뇌 병변이 의심되었고, 웨슬러 기억력 검사(Wechsler memory scale, WMS)에서 기억 지수는 66이며, 언어성 지능은 보통 수준에 해당되면서 장기 기억력(long term memory)은 잘 유지되는 것과는 달리 단기 기억력(short term memory)의 어려움은 물론 특히 논리 기억력(logical memory) 및 연상 학습(associate learning)의 곤란을 보이고 있었다. 한국판 웨슬러 성인용 지능 검사(Korean Wechsler Adult Intelligence Scale, K-WAIS)에서 전체 지능이 77로 경계선 수준이었다. 뇌파검사상 배경 뇌파는 정상이었으며 간헐적으로 췌타파가 뇌전반에 걸쳐 관찰되었다. 뇌 자기공명영상에서 전반적으로 심한 뇌 위축 소견과 함께 두정후두엽부위 뇌백질에서 신호 강도가 증가되어 있었으나(Fig. 1), 혈관 조영술 검사는 양측 뇌경동맥 기시부에서 경미한 협착 소견을 보였을 뿐 다른 뇌혈관은 정상이었다. 세침 신생검에서 사구체의 허혈성 변화와 함께 폐색성 미세혈관병증(obliterative microangiopathy) 소견을 보였다. 심장 초음파 검사에서는 경미한 승모판 폐쇄 부전이 관찰되었다. 항고혈압제와 함께 항혈소판제, 스테로이드(prednisolone)를 지속적으로 투여하였으나 증상은 호전되지 않았으며, 4년이 지난 97년 5월 추적 검사로 시행한 뇌 자기공명영상에서는 뇌 위축이 보다 심해져 뇌실의 크기가 증가되어 있었다(Fig. 2).

처음 내원한 이후 8년이 경과해 복부 통증과 설사를 주소로 다시 본원에 내원했으며 복부 전산화단층촬영에서 공장과 회장의 벽이 미만성으로 비후된 소견 보여 장 허혈(bowel ischemia)이 의심되었다. 보존적 치료를 통해 증상은 호전되었으며 이 때 다시 시행한 혈액 검사상 FANA는 1:160 혼재성(mixed type) 양성 소견 보였으나 anti-ds-DNA, anti-RNP, anti-Sm 등은 정상 소견 보였으며, 루푸스 항응고인자 양성 소견과 함께 ACA IgG titer는 46.4 GPL/mL (positive range: 18 GPL/mL 이상)로 여전히 증가되어 있었다.

증례 2

36세 남자 환자가 내원 7개월 전부터 서서히 진행되는 기억력 장애와 구음 장애를 주소로 내원하였다. 환자는 학교 미술

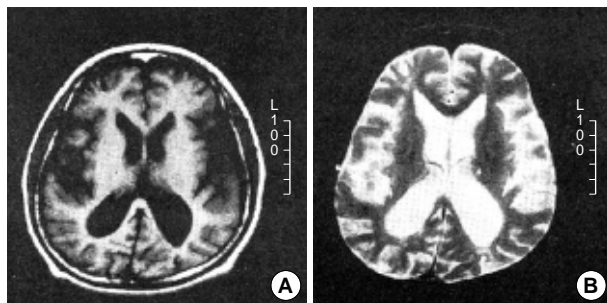


Fig. 1. Initial (A) T1- & (B) T2-weighted MRI show diffuse cortical atrophy with dilated ventricles, particularly occipital horns. No obvious infarct is found in the brain parenchyma.

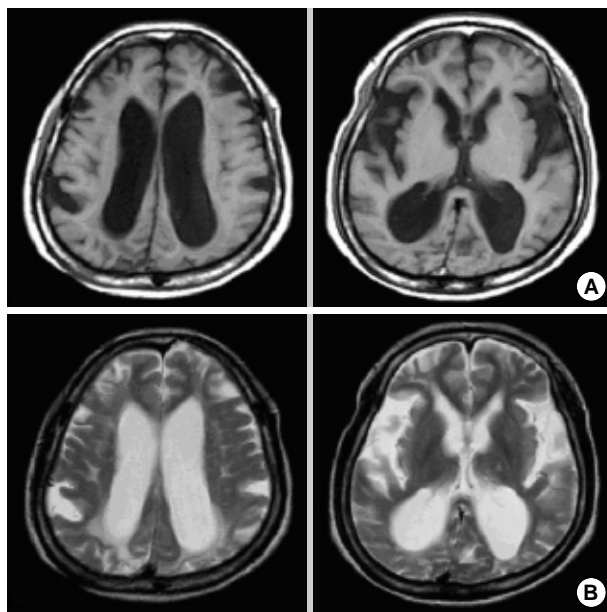


Fig. 2. Follow-up (A) T1- & (B) T2-weighted MRI show a progressive decline of cortical atrophy.

교사로 재직중이었으며 15년전 심실증격결손으로 타 병원에서 수술받은 적 있었고, 1년 6개월 전에는 우울증으로 약 6개월간 정신과 치료 받은 병력이 있었다. 이학적 검사 상 특이 소견 관찰되지 않았고 혈압은 정상이었다. 의식은 청명한 상태였으나 시간에 대한 지남력이 저하되어 있었고 단기 기억 및 계산 능력이 약간 떨어져 있어 간이 정신상태 검사(K-MMSE) 결과 26점이었다. 경미한 구음 장애를 보이고 있었으나 뇌신경 기능은 모두 정상이었다. 사지 근력 및 감각 기능 또한 정상이었으며 소뇌 기능 장애를 보이진 않았다. 심부 건반사는 정상 범위였으며 병적 반사는 관찰되지 않았다. 혈구 검사 및 기본 화학 검사, 소변 검사는 정상이었으며 oligoclonal band를 포함한 뇌척수액 검사도 정상이었다. ACA 및 루푸스 항응고인자는 양성 소견을 보이고 있었으나 VDRL, ANA, ANCA, rheumatoid factor 등은 모두 음성이었다. 뇌 자기공명영상에서는 전반적인 뇌위축 소견과 함께 T2강조 영상에서 뇌실 주변에 고신호 강도의 병소가 다발성으로 관찰되었으나(Fig. 3) 뇌혈관 조영술은 정상 소견을 보였다. 스테로이드(prednisolone)를 지속적으로 투여하였으나 특별한 증상의 호전은 보이지 않았다. 1년 후 추적 검사에서 간이 정신상태 검사 성적에서 25점을 보였다. 신경심리검사를 시행한 결과 주의집중의 장애나 시공간지각 장애는 없었으나 한국판 Hopkins verbal learning 검사에서 자유회상이 10-6-8, 20분 지연회상이 4, 재인기억이 진양성 7, 위양성 1로 비정상이었다. 레이 그림 그리기(Rey complex figure test)에서 즉시회상이 38%ile, 지연회상이 16%ile에 해당하는 비정상 소견을 보였다. 언어 기능에서 실어증은 없었으나 한국판 Boston naming 시험이 42/60로 1%tile 미만 수준을 보였고 계산력이 떨어져 있었고 관념운동성 실행증(ideomotor apraxia)이 관찰되었다. 언어 유창성(word fluency)이 감소돼 있었고 Stroop test 상 글자읽기는 오류가 없었으나 색깔읽기에서는 정답수가 전체 112개 중 3개에 불과하여 심한 전두엽 기능장애를 보였다. 환자는 농아학교에서 미술을 가르치고 있어 교사직은 그럭저럭 수행하고 있으나 학생들이 자신의 지도를 잘 이해하지 못해 화가 날 때가 많다고 하였다.

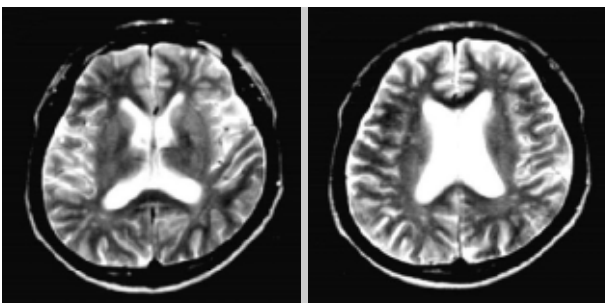


Fig. 3. T2-weghted MRI (case 2) demonstrates dilated ventricles with mild diffuse cortical atrophy and multiple small high signal intensities in the periventricular white matter.

고 찰

항인지질 항체는 정상인의 약 6.5%에서도 발견되며, 약물이거나 감염증에 의해 일시적으로 나타났다가 사라질 수 있으며 항체 보유자에서 모두 혈전증을 나타내는 것은 아니다. ACA-IgG titer가 높게 지속되거나 루푸스 항응고인자가 공존하는 경우 혈전성 합병증의 위험률을 증가시키는 것으로 알려져 있다[1]. 본 환자에서도 루푸스 항응고인자 양성이었으며 ACA IgG titer는 중등도로 증가되어 있었다. 색전증은 주로 정맥을 침범하지만 동맥을 침범하는 경우는 뇌혈관이 가장 흔하며 심내막(특히 관막)에 손상을 주어 혈전색전증으로도 나타날 수 있다. 치매와 연관되는 경우는 대부분 반복되는 뇌 경색의 축적으로 인한 혈관성 치매를 보인다[5, 7]. 병리학적 소견은 색전성 미세혈관증(thrombotic microangiopathy)과 함께 혈관 내막의 비후를 보이는 경우가 가장 많으며 뇌혈관질환의 경우 뇌 자기공명영상에서는 피질하 부위에 다발성의 작은 국소성 병변으로 나타나는 경우가 가장 많고 뇌 혈관조영술에서 동맥에서 협착이나 폐쇄성 병변을 나타낼 수 있으나 약 1/3에서는 정상소견을 보인다[1, 2, 7].

두 환자는 뇌경색과 같은 갑작스런 신경학적 악화 소견이 없으면서 서서히 진행되는 치매증상으로 내원해 검사상 전신성 홍반성 낭창 및 자가 항체 질환은 아니면서 루푸스 항응고 인자 및 ACA 양성 소견을 보여 원발성 항인지질 항체 증후군으로 진단되었으며 뇌 자기공명영상 검사상 명확한 뇌경색의 소견없이 심한 뇌위축의 소견을 보여 환자의 치매 증상은 전반적으로 심하게 진행된 뇌위축 때문으로 판단되었고, 이는 항인지질 항체와 관련되었을 것이라고 생각되었다. 첫 번째 환자의 경우 뇌 위축 소견은 항혈소판제제 및 스테로이드 투여에도 호전되지 않았으며 시간이 지날수록 점차 진행하였다. 그밖에 피부에서는 망상 청피반이 관찰되었고, 신장에도 허혈성 변화를 보이면서 신기능이 악화되었으며, 추적 관찰 중 공장과 회장에도 허혈 증상을 나타내었다. 정확한 기전은 알 수 없으나 루푸스 항응고 인자 양성 및 신장 생검에서 관찰되는 사구체의 폐쇄성 미세혈관 병증이나 전산화 단층촬영에서 보인 장 허혈 소견 등으로 미루어 본 환자는 항인지질 항체와 관련된 미세 혈관 병리가 여러 장기를 침범했으며 뇌 영상에서 보이는 심한 위축소견과 뇌실 주변 고신호강도의 병변들 역시 뇌혈관의 미세혈관 병리가 기여했을 가능성이 높다고 생각되었다. 색전증의 병력이 없어 항응고제 대신 항혈소판제제와 함께 항고혈압제, 스테로이드 투여를 지속했으나 증상은 점차 진행하였다. 물론 뇌경색의 위험 인자로 고혈압이 있었지만 이는 신장 허혈에 동반된 이차적인 것일 가능성이 높고 항고혈압제 및 항혈소판제를 지속적으로 투여해도 치매 증상은 점차 진행하는 양상을 보여 고혈압을 치매의 주된 원인으로 보기는 어렵다고 생각되었다.

두 번째 환자의 경우 첫 번째 환자와는 달리 피부의 병변이나 고혈압 등이 없었으나 치매 증상은 역시 뇌위축에 의한 것으로 생각되었으며 아직은 증상이 경미하고 추적 관찰 기간이 짧지만

이후 처음의 환자처럼 진행할 가능성이 높다고 생각되었다.

드물지만 외국 문헌에도 항인지질 항체 양성인 환자에서 명확한 뇌졸중 병력 없이 서서히 진행되는 치매가 보고되어 있으며 [4] Sneddon 증후군(Sneddon's syndrome)이라 하여 망상성 청피반과 뇌혈관성 병변을 보이면서 서서히 진행되는 치매 환자도 보고 되어 있다[5, 6, 8]. Sneddon 증후군의 약 1/3에서는 항인지질 항체 양성을 보이며, 항인지질 항체 증후군에서도 망상성 청피반을 보이므로 두 증후군을 명확히 구별해서 기술하는 데는 다소 어려움이 있다. 학자에 따라서는 Sneddon 증후군을 항인지질 항체 증후군의 일종으로 기술하기도 한다[1, 3]. 첫 번째 증례의 환자도 피부에서 망상성 청피반 소견이 있어 뇌위축이 뇌혈관의 미세혈관성 병리에 의한 것으로 본다면 Sneddon 증후군으로도 기술될 수 있다고 생각되었다.

결론적으로, 서서히 진행되는 치매로 내원한 젊은 환자에서 진단검사상 특별한 원인을 찾지 못한다면 뇌경색의 병력이나 징후가 없더라도 항인지질 항체 검사는 진단에 도움을 줄 수 있으며, 특히 뇌영상에서 전반적인 뇌위축이 관찰되는 경우라면 항인지질 항체 증후군은 반드시 감별진단에 포함되어야 할 것이다.

참고문헌

1. Julien Bogousslavsky, Louis Caplan. *Uncommon causes of stroke*, Cambridge university press. 2001; 63-77: 258-65.
2. Kim JS, Kang JK, Lee MC. Cerebrovascular disease associated with antiphospholipid antibodies: analysis of 45 cases. *Journal of the Korean neurological association* 1992; 10(2): 126-35.
3. Levine SR, Brey RL. Neurological aspects of antiphospholipid antibody syndrome. *Lupus* 1996; 5: 347-53.
4. Toshiya Fukui, Mitsuru Kawamura, Yukihiko Hasegawa, Takayuki Kato, Eiji Kaga. Multiple cognitive impairments associated with systemic lupus erythematosus and antiphospholipid antibody syndrome, A form of progressive vascular dementia? *Eur Neurol* 2000; 43: 115-6.
5. Mosek A, Yust I, Treves TA, Vardinon N, korczyn AD, Charman J. Dementia and antiphospholipid antibodies. *Dement Geriatr Cogn Disord* 2000; 11: 36-8.
6. R. Alan Wright, Ch. B., Emre Kokmen. Gradually progressive dementia without discrete cerebrovascular events in a patient with Sneddon's syndrome. *Mayo clin Proc* 1999; 74: 57-61.
7. Eric M. Westerman, Janet M. Miles, Miroslav Backonja. Neuropathological findings in multi-infarct dementia associated with anticardiolipin antibody. *Arthritis and Rheumatism* 1992; 35(9): 1038-41.
8. Jura E, Palasik W, Meurer M, Palester-Chlebowczyk M, Czlonkowska A. Sneddon's syndrome (livedo reticularis and cerebrovascular lesions) with antiphospholipid antibodies and severe dementia in a young man: a case report. *Acta Neurol Scand* 1994; 89: 143-6.

1. Julien Bogousslavsky, Louis Caplan. *Uncommon causes of stroke*,