

진행성 뇌병증을 첫 증상으로 보인 하시모토 갑상선염 1예

김진혁 · 유경호 · 김윤중 · 민양기
박재설 · 이병철

한림대학교 의과대학 신경과학교실

Address for correspondence

Kyung-Ho Yu, M.D.
Department of Neurology, Hallym University
Sacred Heart Hospital, 896 Pyungchon,
Dongan-gu, Anyang 431-070, Korea
Tel: +82.31-380-3743
Fax: +82.31-381-4659
E-mail: ykh1030@hallym.ac.kr

A Case of Hashimoto's Thyroiditis Presenting with Progressive Encephalopathy as the Initial Symptom

Jin-Hyuck Kim, M.D., Kyung-Ho Yu, M.D., Yun-Joong Kim, M.D.,
Yang-Ki Min, M.D., Jaeseol Park, M.A., Byung-Chul Lee, M.D.

Department of Neurology, Hallym University College of Medicine, Anyang, Korea

Encephalopathy associated with Hashimoto's thyroiditis (Hashimoto's encephalopathy) has been described as a syndrome of encephalopathy, high titers of anti-thyroid antibodies and steroid-responsiveness. In Hashimoto's encephalopathy (HE), another core of laboratory feature is a hypoechogenic thyroid in ultrasonography. The clinical characteristics are usually subacute onset of progressive or relapsing mental deterioration, cognitive dysfunction, seizure, myoclonus, and stroke-like episode. We described a rare case of HE in whom progressive encephalopathy was the initial presenting symptom of Hashimoto's thyroiditis associated with opsoclonic eye movement.

Key Words: Hashimoto's thyroiditis, Encephalopathy, Anti-thyroid autoantibody

서 론

하시모토 뇌병증(HE)은 하시모토 갑상선염 환자에서 매우 드물게 발생하는 재발성 또는 진행성 뇌병증으로 인지기능 장애, 의식혼돈, 경련, 간대성 근경련과 뇌졸중 등의 신경학적 증상이 나타날 수 있다[1-3]. HE는 혈청에서 갑상선 자가 항체가 높게 측정되고, 스테로이드 치료에 비교적 좋은 반응을 보인다[1-3]. 자가항체 이외 HE의 중요한 검사소견은 경부 초음파에서 보이는 저반향성 갑상선(hypoechogenic thyroid)이다[4, 5]. HE의 병태생리학적 기전은 아직까지 뚜렷하게 밝혀지지 않았지만, 갑상선 자가 항체와 관련된 일종의 자가면역 질환으로 알려져 있다[2, 6]. 저자들은 아급성으로 진행되는 인지장애를 첫 증상으로 보인 HE 환자를 경험하였기에 중요한 임상양상과 신경심리 검사 소견을 문헌고찰과 함께 보고하고자 한다.

증 례

25세 여자 환자가 아급성으로 진행되는 행동장애와 인지기능 장애를 주소로 내원하였다. 환자는 평소 특별한 병력 없이 건강히 지내왔었고, 학력은 대졸이었으며 여군 하사로 군복무 중이었다. 환자는 내원 1주전 어머니와 전화 통화를 할 때 말을 더듬고 발음이 불분명하며 특별한 이유 없이 우는 증상을 보였다. 환자

의 증상은 점차 심해져서, “자신을 누가 해치려 한다. 사람들이 나를 쳐다 보고 있다.”는 등의 피해망상을 보였으며, 안절부절 못 하였고 응급실에서 주사 바늘을 빼 버리고 맨발로 뛰쳐나가려고 하는 이상행동을 보였다.

내원 당시 활력징후는 정상이었다. 환자의 의식은 약간 졸린 상태였고, 주의집중이 되지 않았으며, 간헐적으로 반응을 보이지 않았다. 한국판 간이정신상태검사(K-MMSE)는 15점 이었다. 간헐적으로 안간대성 안구운동을 보였으나 다른 뇌신경 기능은 뚜렷한 이상 소견을 보이지 않았다. 근력 및 감각기능은 정상이었고, 진전이나 간대성 근경련은 관찰되지 않았다. 심부 건반사는 양측에서 정상 반응을 보였으며 병적 반사는 없었다.

내원 초기 시행한 기본혈액검사, 간기능, 신장기능과 전해질은 모두 정상이었다. 또한 VDRL, rheumatoid factor, FANA, anti-ds-DNA, ANCA, anti-cardiolipin antibody, lupus anti-coagulant 등의 혈청검사 모두 음성이었다. 갑상선 기능검사에서 thyroid-stimulating hormone (TSH)이 0.345 IU/mL (0.49-4.67)로 약간 낮았지만 T3와 free T4는 정상이었다. 뇌척수액 검사는 압력 120 mmH₂O, 백혈구 3/mL, 적혈구 1/mL, 단백질 42 mg/dL, 포도당 70 mg/dL이었다. 올리고클론띠(oligoclonal band)는 없었으며, Ig G 지수는 정상이었다. 뇌전산화 단층촬영과 뇌자기공명영상은 정상 소견을 보였다. 뇌파는 전반적인 서파를 보였으나 우측에서 좀더 심하였다(Fig. 1).

신체검사에서 갑상선 결절이 촉진되어 갑상선 자가항체 측정

Table 1. Summary of neuropsychological test

	Raw score	%ile score*
Korean Wechsler Intelligence Scale		
Full scale IQ	84	14.2
Verbal IQ	92	29.8
Performance IQ	75	4.8
Attention		
Digit span: forward/backward	8/6	36.0/42.0
Visual span: forward/backward	7/2	22.0/1.0
Star cancellation	Normal	
Language And Related Functions		
Spontaneous speech	Fluent	
Comprehension	Abnormal	
Repetition	Normal	
Korean-Boston Naming Test	37	1.0
Reading	Normal	
Writing	Normal	
Calculation	Abnormal	
Praxis	Ideomotor apraxia	
Visuospatial Functions		
Judgment of Line Orientation Test	Normal	
Rey Complex Figure Test (Copy score)	17.5	<1
Memory		
California Verbal Learning Test		
Immediate recalls	45	39.0
		M:50 SD:10
Delayed recall	9	-2
		M:0, SD:1
Recognition (Recognition score)	13	-2
		M:0, SD:1
Discriminability index	91	-2
		M:0, SD:1
Logical Memory Test		
Immediate recalls	13	4.0
Delayed recall	6	2.0
Rey Complex Figure Test		
Immediate recall	8	<1
Delayed recall	7.5	<1
Recognition: Recognition score	18	<1
Frontal / Executive Functions		
Wisconsin Card Sorting Test (64 version)		
Categories Completed	2	11-16
Trial to Complete 1st Category	12	11-16
Failure to Maintain Set	0	
Colored Progressive Matrices	16	<1
Controlled Oral Word Association Test		
Animal	14	
Supermarket	26	
Phonemic fluency	13	<1
Stroop Test		
Word reading: Number of correct response	110	>16
Color reading: Number of correct response	109	44.0

* Adjusted to age, sex, and education level, M; mean, SD; standard deviation.

하였고 초음파 검사를 시행하였다. Anti-microsomal antibody와 anti-thyroglobin antibody가 각각 827 IU/mL (정상 0.3 IU/mL 이하), 179 IU/mL (정상 0.3 IU/mL 이하)로 매우 높게 측정되었으며, 초음파 검사에서 갑상선이 전반적으로 커져 있었

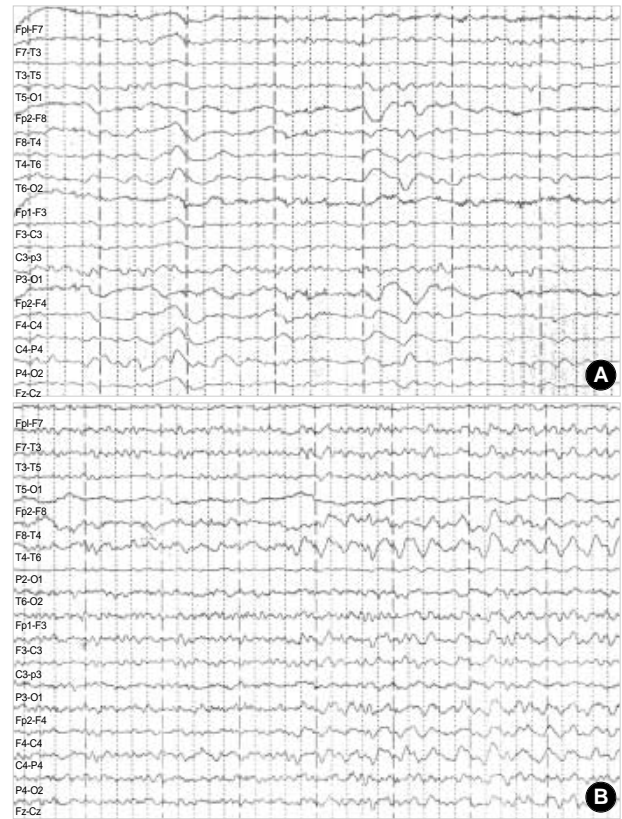


Fig. 1. Electroencephalogram (EEG) demonstrated diffuse theta to delta slow waves, more severe on right hemisphere. (A) on admission, (B) 10 weeks after symptom onset.

고 저반향성 결절이 보였다(Fig. 2). 이상의 소견으로 하시모토 뇌병증을 진단할 수 있었다.

고용량의 스테로이드 약물치료를 시작하였고 점차 용량을 줄이면서 총 8주 동안 시행하였다. 약물치료 2주 후부터 인지장애와 자극에 대한 반응이 호전되었고 안간대성 안구운동이 관찰되지 않았다. 발병 6주 후 환자는 일상 생활이 가능한 정도로 회복되었다. 발병 9주 후 시행한 SPECT에서는 특이 소견이 없었다. 뇌파검사는 발병 6주, 8주, 10주 후 재차 시행하였고, 우측 반구에서 좀더 심한 전반적인 서파가 계속 관찰되었다(Fig. 1).

신경심리학적 평가는 발병 10주 후에 실시되었다(Table 1). 한국판 Wechsler intelligence scale로 측정된 전반적인 지능 수준은 낮은 평균(Full IQ=84, 14.2%ile; verbal IQ=92, performance IQ=75) 정도에 해당하였고, 언어성 지능에 비해서 동작성 지능이 현저하게 저하된 소견은 비우성 반구의 기능저하를 시사하였다. 언어적 자극에 대한 일시적인 주의집중력과 지속적인 주의집중력 및 시각적 자극에 대한 일시적인 주의집중력은 모두 양호한 수준으로 유지되고 있었으나 시각적 자극에 대한 지속적인 주의집중력은 보통 수준에 비해서 현저하게 저하되어 있었다.

자발적인 발화 능력은 유창하였고, 따라 말하기, 읽기 및 쓰기 능력은 모두 정상범주로 유지되고 있었으나 언어적 이해력의 저

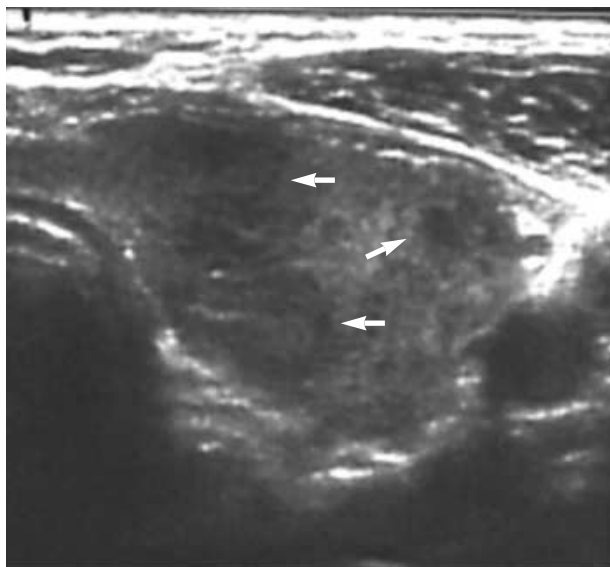


Fig. 2. Thyroid ultrasonogram shows diffusely mild enlargement of thyroid glands and multiple hypoechoic nodules (arrow).

하가 관찰되었고, 한국판 Boston naming test에서 이름대기 능력이 현저하게 저하되어 있었다. 계산능력이 저하되어 있었으며 관념운동성 실행증이 시사되었다. 시공간적 지각 능력은 정상 범주에 속하였으나 시공간적 분석 및 구성능력은 보통수준에 비해서 매우 저하되어 있었다.

언어적 기억력과 시각적 기억력은 모두 보통 수준에 비해서 현저히 저하되어 있었다. 억제조절 능력(inhibitory control ability)은 보통수준으로 유지되고 있었다. 그러나 되먹임(feedback)에 근거하여 개념을 형성하는 능력과 형성된 개념을 되먹임에 따라서 적절히 변화시키는 능력이 약간 저하되어 있었고, 비언어적인 추상적 사고력과 generative naming ability가 현저하게 저하되어 있어서 전두엽 기능 장애가 시사되었다. 발병 6개월 후, Rey 복합도형 모사(34점, 50%ile)를 비롯한 대부분의 인지기능은 거의 정상으로 회복되었으나 시각적 기억력은 Rey 복합도형 모사의 지연회상 점수가 보통 수준 이하로(8.5점, <1%ile) 매우 저하되어 있었다.

고 찰

HE는 1966년 Brain 등이 처음으로 기술한 이후 지금까지 전 세계적으로 약 100여명의 환자들이 보고되었다[1-3]. HE는 인지기능 장애, 의식혼돈, 경련, 간대성 근경련과 뇌졸중 등 다양한 신경학적 증상을 유발할 수 있다. 아직까지 정확한 진단 기준은 없으나 뇌병증 환자에서, 갑상선 자가항체가 증가되어 있고 스테로이드 치료에 좋은 반응을 보이며, 뚜렷한 다른 원인질환이 없을 때 진단하게 된다[1-3]. 그러나 자가항체와 뇌병증과의 인과관계가 입증되지 않았고 일부 건강한 사람이나 다른 질환에서도 갑상

선 자가항체가 증가될 수 있기 때문에[2, 6] 경부 초음파 검사나 세침 흡인생검을 시행하여 갑상선염을 확인해야 한다[4, 5]. 최근 들어, 새로운 변종 크로이츠펠트-야콥병(new variant Creutzfeldt-Jakob disease, nvCJD)에 대한 관심이 높아지면서, nvCJD와 HE의 임상 증상이 매우 유사하다는 사실이 알려져 있다[4, 5]. 특히 발병 초기에 이 두 질환을 감별하기 어렵기 때문에, 뇌척수액에서 직접 갑상선 자가항체와 14-3-3 단백질을 측정하기도 한다[6, 7]. 본 증례는 갑상선 자가항체가 증가하였고, 스테로이드 치료에 반응이 있었으며 초음파 검사에서 갑상선염이 확인되었으므로 HE로 진단할 수 있었다.

본 증례에서 시행한 신경영상 소견은 CT, MRI, SPECT 모두 정상이었다. HE의 신경영상 소견은 정상인 경우도 있고, 미만성 또는 국소성 뇌위축, 피질하 열공경색, 피질하 및 뇌실주위 백질 변성, 피질 고신호 강도 등 다양한 소견을 보인다[1, 2, 4, 8, 9]. 또한 백질 변화를 보였던 환자들 중에 스테로이드 치료 후 백질 변화가 호전된 몇몇 증례 보고가 있다[2, 8].

국내에서는 이 등이 경련과 의식장애로 발현한 HE 증례와 오 등이 뇌졸중과 경련으로 발현한 증례를 보고하였다[10, 11]. 뇌병증이 첫 증상으로 발현된 본 증례와는 달리, 이 등이 보고한 증례는 발병 3년 전에 이미 하시모토 갑상선염으로 진단을 받고 갑상선 호르몬을 투여 받고 있었다[10]. 오 등이 보고한 증례는 초음파 검사나 갑상선 생검을 시행하지 않아 실제로 갑상선 염이 있는 지 확인하지 못했다[11]. 또한 두 증례 모두 본 증례에서처럼 신경심리학적 평가를 자세하게 시행하지 못했다.

안간대성 안구운동은 바이러스 감염, 뇌종양, 독성 또는 대상성 뇌병증과 부종양성 증후군 등의 원인으로 발생되는데, HE에서는 매우 드물며 어떤 기전으로 발생하는 지 알려진 바 없다[7]. 본 증례에서 나타나는 신경심리 검사 소견은 비우성 반구의 기능 장애가 좀더 현저하였고 발병 1년 후 추적 신경심리검사에서도 Rey 복합도형 모사의 지연 회상 점수가 지속적으로 낮았다. 아직까지 HE 환자의 신경심리검사 소견이 구체적으로 알려진 바가 없으므로 이와 같은 결과를 설명하기 위해서는 좀더 연구가 필요하리라 생각된다.

본 증례와 같이 아급성으로 진행되는 뇌병증 환자에서 뚜렷한 다른 원인을 찾을 수 없을 때, HE를 가능성 있는 원인 질환으로 생각해야 한다. 갑상선 자가항체의 증가만으로 HE를 진단하는데 한계가 있기 때문에, 임상경과, 스테로이드 치료에 대한 반응, 뇌척수액 검사와 경부 초음파 검사 소견 등을 함께 고려해야 할 것이다.

참고문헌

- Shaw PJ, Walls TJ, Newman PK, Cleland PG, Cartledge NE. Hashimoto's encephalopathy: a steroid-responsive disorder associated with high anti-thyroid antibody titers; report of 5 cases. *Neurology* 1991; 41: 228-33.

2. Chong JY, Rowland LP, Utiger RD. Hashimoto's encephalopathy: syndrome or myth? *Arch Neurology* 2003; 60: 164-71.
3. Brain L, Jellinek EH, Ball K. Hashimoto's encephalopathy. *Lancet* 1966; 2: 512-4.
4. Seipelt M, Zerr I, Nau R, Mollenhauer B, Kropp S, Steinhoff BJ, et al. Hashimoto's encephalopathy as a differential diagnosis of Creutzfeldt-Jacob disease. *J Neuro Neurosurg Psychiatry* 1999; 66: 172-6.
5. Hernandez-Echebarria LE, Saiz A, Graus F, Tejada J, Garcia JM, Fernandez F, et al. Detection of 14-3-3 protein in the CSF of a patient with Hashimoto's encephalopathy. *Neurology* 2000; 54: 1539-40. 5.
6. Selim M, Drachman DA. Ataxia associated with Hashimoto's disease: progressive non-familial adult onset cerebellar degeneration with autoimmune thyroiditis. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2001; 71: 81-7.
7. Ferracci F, Moretto G, Candeago RM, Cimin N, Conte F, Gentile M, et al. Antithyroid antibodies in the CSF; their role in the pathogenesis of Hashimoto's encephalopathy. *Neurology* 2003; 60: 712-4.
8. Bohnen NI, Parnell KJ, Harper CM. Reversible MRI findings in a patient with Hashimoto's encephalopathy. *Neurology* 1997; 49: 246-7.
9. Ghika-Schmid F, Regli J, Regli F, Bogousslavsky DJ, Stadler C, Portmann L, et al. Hashimoto's myoclonic encephalopathy: an underdiagnosed treatable condition? *Mov Disord* 1996; 11: 555-62.
10. Lee TY, Shin DI, Park KY, Lee SH, Lee SS, Han SS. A case of Hashimoto's encephalopathy. *J Korean Neurol Assoc* 2000; 18: 454-8.
11. Oh SY, Lim ES, Seo MW, Kim YH. A case of Hashimoto's encephalopathy presenting with stroke, seizures, and cognitive impairment. *Korean J Stroke* 2004; 6: 178-82.