대한내과학회지: 제 89 권 제 6 호 2015 http://dx.doi.org/10.3904/kjm.2015.89.6.733

원발성 쇼그렌 증후군에서 발생한 다발성 경화증 1예

전북대학교병원 [1]내과, [2]류마티스내과

황주희[1] · 이원석[2] · 최윤정[2] · 오유정[1] · 강미희[1] · 류완희[2]

Multiple Sclerosis in a Patient with Primary Sjögren Syndrome

Joo-Hee Hwang[1], Won-Seok Lee[2], Yun-Jung Choi[2], Yoo-Jeong Oh[1], Mi-Hee Kang[1], and Wan-Hee Yoo[2]

[1]Department of Internal Medicine, [2]Division of Rheumatology, Department of Internal Medicine, Chonbuk National University Medical School and Research Institute of Clinical Medicine of Chonbuk National University Hospital, Jeonju, Korea

Sjögren syndrome (SS) is a chronic inflammatory autoimmune disorder involving the exocrine glands, which often presents with salivary and tear gland dysfunction leading to dry mouth and eyes (sicca symptoms). This disease occurs alone as primary SS, or in the background of connective tissue diseases as secondary SS. Neurological involvement is seen in 20-25% of SS cases. Cerebral involvement is generally heterogeneous both in terms of localization (focal or diffuse) and progression (acute, progressive or reversible) and may resemble the clinical and radiological findings of multiple sclerosis (MS). Here we present the case of a patient with primary SS who experienced acute progressive diffuse MS. (Korean J Med 2015;89:733-737)

Keywords: Sjogren's syndrome; Multiple sclerosis

서 론

쇼그렌 증후군(Sjögren's syndrome)은 눈물샘, 침샘과 같은 외분비선에 림프구 침윤으로 정상 조직이 파괴되어 눈물과 침의 생성이 점차 감소하여 건조 증상이 나타나는 만성 자가면역질환이다[1]. 단독으로 발생하면 원발성 쇼그렌 증후군(primary Sjögren's syndrome)이라 하며 다른 자가면역질환이 동반되면 이차성 쇼그렌 증후군(secondary Sjögren's syndrome)이라 한다.

원발성 쇼그렌 증후군은 다양한 전신 증상을 동반하고, 신경계를 침범하는 경우에는 87%에서 말초신경계를 침범하고 13%에서 중추신경계를 침범하는데, 그 양상은 국소적 또는 광범위하게 급성, 진행성 또는 가역적으로 다양한 형태로 나타날 수 있다. 중추신경계를 침범할 경우 임상양상과 영상소견이 다발성 경화증과 유사하게 나타날 수 있어 두 질환을 감별하는 것이 어려울 수 있다[2].

다발성 경화증은 중추신경계에 발생하는 대표적인 자가면역질환으로 젊은 성인에서 흔히 발병하고, 질병의 경과 중 재발과 완화가 반복되며, 진행성으로 악화될 수도 있다[3]. 발병 초기에 치료를 시작하면 자연적인 경과보다 좋은 결과

Received: 2015. 4. 28
Revised: 2015. 6. 15
Accepted: 2015. 6. 29

Correspondence to Wan-Hee Yoo, M.D., Ph.D.
Division of Rheumatology, Department of Internal Medicine, Chonbuk National University Medical School and Research Institute of Clinical Medicine, 20 Geonji-ro, Deokjin-gu, Jeonju 54907, Korea
Tel: +82-63-250-1672, Fax: +82-63-254-1609, E-mail: ywhim@jbnu.ac.kr

Copyright © 2015 The Korean Association of Internal Medicine
This is an Open Access article distributed under the terms of the Creative Commons Attribution Non-Commercial License (http://creativecommons.org/licenses/by-nc/3.0/) which permits unrestricted noncommercial use, distribution, and reproduction in any medium, provided the original work is properly cited.

를 얻을 수 있으므로 조기에 유사한 증상을 나타내는 질환과 정확한 감별 진단을 시행하고, 되도록 빨리 치료를 시작하는 것이 예후를 좋게 하는 데 매우 중요하다.

원발성 쇼그렌 증후군에 동반된 다발성 경화증에 대한 증례보고는 현재까지 국내외적으로 보고가 없는 상태이다. 저자들은 원발성 쇼그렌 증후군이 발생한 환자에서 재발형 다발성경화증이 동반되어 고용량 스테로이드와 mitoxantrone으로 치료한 증례를 경험하여 문헌고찰과 함께 보고하는 바이다.

증 례

환 자: 39세 여자

주 소: 발열

현병력: 5개월 전부터 구강건조 및 안구건조, 광과민성과 두드러기가 발생했으며 내원 2일 전 발생한 발열을 주소로 입원했다. 입원 후 2일째 갑작스러운 시각장애 및 양측 하지 근력약화를 호소하였고 구음장애 및 의식 변화를 보였다. 시각장애는 점차 악화되었고, 양측 근력약화는 하지에서 상지로 진행하였다.

과거력: 5년 전 자궁경부암으로 수술 및 항암 치료를 받은 과거력이 있으나 복용하고 있는 약물은 없었다.

신체검사 소견: 내원 당시 혈압 120/70 mmHg, 맥박수 75회/분, 호흡수 20회/분, 체온 38.0℃였다. 급성 병색을 보였고 의식은 명료했으며 전신에 가려움증을 동반하지 않은 피부 발진이 있었다. Schirmer test에서는 양성소견을 보였으나, 흉부 진찰 및 복부 진찰에서 이상소견을 보이지 않았고, 임파절 비대도 없었다. 신경학적 검사에서 좌안은 빛도 감지하지 못했고, 우안은 손동작만 알아볼 수 있는 정도의 시력감소 소견을 보였다. 상지근력 Medical Research Council (MRC) grade 3, 하지근력 MRC grade 2, 무릎반사는 감소되어 있었으나, 바빈스키 징후는 음성이었고 감각신경은 정상이었다.

혈액 검사 소견: 내원 당시 시행한 말초혈액 검사에서 백혈구 8,310/μL, 적혈구 침강 속도는 26 mm/hr (참고치 0-20 mm/hr)로 증가했으며, 항핵항체 양성(1:320)으로 speckled pattern을 보였고, 항SS-A(Ro)/SS-B(La) 항체 양성이었으며 C3/C4는 각각 109.2/35.8 mg/dL (N: 90-180/10-40)로 정상 범위에 있었고, 항 ds-DNA항체 및 항인지질항체를 포함하여 항 RNP 항체, 항 ribosomal P-protein 항체 모두 음성이었다.

영상 소견: 타액선 스캔 영상에서 귀밑샘, 턱밑샘 모두에서 배출장애를 보여주었고, 타액선 조직검사에서는 만성 염증 소견 외에 특별한 소견은 없었다. 입원 후 시력장애와 근력약화에 대한 원인을 알기 위하여 시행한 뇌 자기공명영상에서 양측 뇌실주위 백질과 대뇌부챗살에 T2 강조영상(T2 weighted image)과 fluid-attenuated inversion recovery에서 고신호강도를 보이는 다발성 병변이 관찰되었고, 흉추 자기공명영상 T2 강조영상에서도 다발성 고신호강도가 관찰되었다.

치료 및 경과: 본 환자의 경우 건성안과 구강건조, schirmer test 양성, 타액선 스캔 영상에서 배출장애 및 항SS-A(Ro)/SS-B(La) 항체 양성을 보여 쇼그렌 증후군에 합당했다[4]. 신경학적 증상 및 뇌 자기공명영상과 흉추 자기공명영상에서

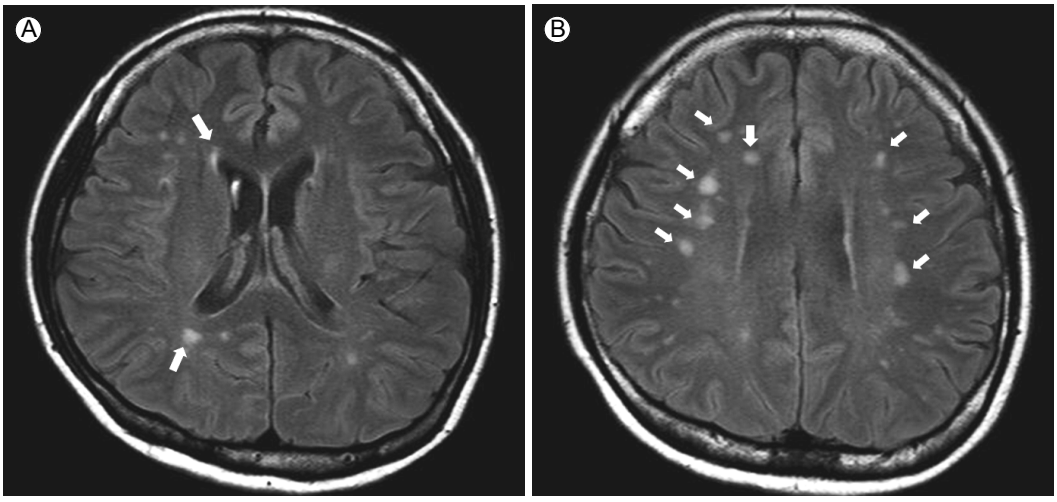

Figure 1. (A) A fluid-attenuated inversion-recovery (FLAIR) brain magnetic resonance imaging (MRI) image shows high signal lesions in periventricular white matter (arrows). (B) A FLAIR brain MRI image shows high signal lesions in the corona radiata (arrows).

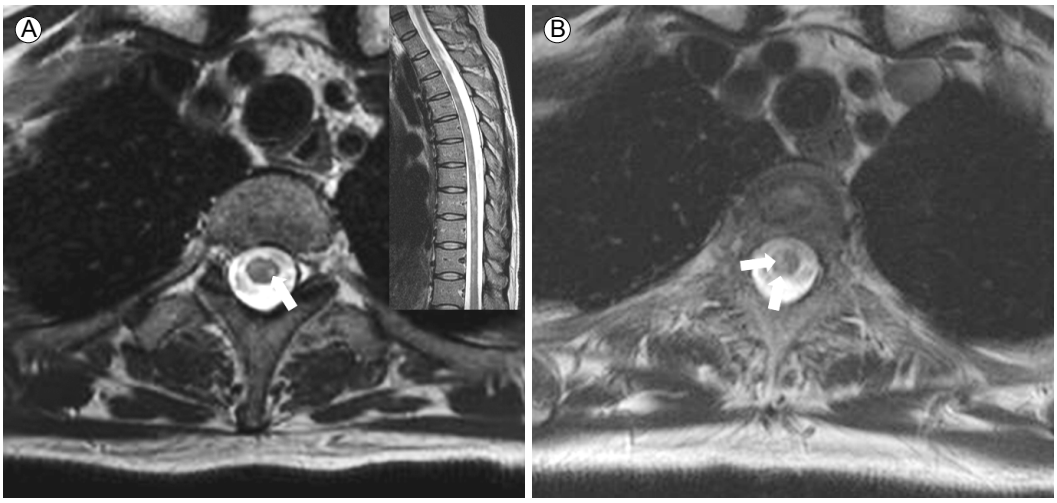

Figure 2. T2-weighted spine MRI images show high signal intensity in the thoracic spine (arrows). MRI, magnetic resonance imaging.

다발성 고신호강도 소견이 관찰되어(Fig. 1A and 2A) 쇼그렌 증후군의 중추신경계 침범으로 진단하여 고농도 스테로이드(methylprednisolone 1,000 mg/day) 정맥주사 치료를 3일간 시행하였다. 환자는 사지마비와 시력이 약간 호전을 보이는 듯하다가 고농도 스테로이드 투여 7일 후 다시 하지 위약감이 심해지고 감각저하 및 배뇨장애가 발생하였다. 적절한 진단과 치료를 위해 신경과 협진하였고, 추적 뇌 자기공명영상에서 뇌실주위 백질뿐 아니라 방사관에도 고신호강도 소견이 관찰되었고(Fig. 1B) 추적 흉추 자기공명영상에서도 흉추 전반에 걸쳐 이전보다 증가된 다발성 고신호강도 소견이 있어(Fig. 2B) Polman 등[5]에 따라 다발성 경화증(multiple sclerosis)으로 진단하였다.

다시 고농도 스테로이드(methylprednisolone 1,000 mg/day) 정맥투여하였으나 통증을 동반한 사지의 감각저하는 지속되어 mitoxantrone (12 mg/m^2) 주사액을 1회 정맥투여하였다. 치료 2주 후 환자의 시력은 좌안 0.5 우안 0.7까지 회복되었고, 상지근력 MRC grade 5, 하지근력 MRC grade 3로 호전소견을 보였다. 2개월 뒤 2차 mitoxantrone (12 mg/m^2)을 시행하였고 환자는 하지근력 MRC grade 5까지 호전을 보였다. 환자는 1년이 경과한 현재 신경학적 검사상 상하지 정상근력을 보이고 있고 양쪽 발바닥에서 답답한 느낌의 이상감각 남아있으나 생활에 불편함은 없는 상태이다. 아직까지는 배뇨를 시작할 때 어려움이 있으나 자가배뇨 가능한 상태로 복용하던 약물은 경구 스테로이드를 포함하여 모두 중단한 상태이다.

고 찰

중추신경계를 침범한 쇼그렌 증후군이 다발성 경화증과 유사한 임상양상을 보일 수 있다는 사실은 1986년 Alexander 등[6]이 처음 보고한 이후 여러 증례보고가 있어 비교적 잘 알려져 있다[7-9]. 그러나 임상양상이 비슷하더라도 원인이 쇼그렌 증후군의 중추신경계 침범인지 다발성 경화증인지의 구별은 치료 방침의 결정에 있어서 매우 중요하다. 다발성 경화증에 있어서 장기간의 스테로이드 유지요법은 그 예방이나 치료 효과에 대해서 매우 회의적이지만 중추신경계를 침범한 쇼그렌 증후군에서는 스테로이드나 면역억제의 지속적인 치료가 도움이 된다고 알려져 있기 때문이다[7].

쇼그렌 증후군의 진단에 사용되는 진단기준은 연구마다 다양한데, 이 중 널리 쓰이는 진단기준의 하나가 Vitali 등[4]으로, 저자들은 이 진단기준을 이용하였고, 본 증례에서는 4가지 조건을 만족하여 쇼그렌 증후군을 진단하였다. 쇼그렌 증후군에서 중추신경계를 침범할 경우 운동 및 감각장애, 구음장애, 경련, 편두통, 뇌염, 인지장애뿐 아니라 횡단척수염, 신경성 방광, 시신경염 등 침범 부위에 따라 관련된 신경학적 증상이 나타날 수 있어, 이러한 증상만을 가지고 다발성 경화증과 감별하는 것은 쉽지 않다.

본 증례의 환자가 처음 진행성의 신경학적 이상소견을 보였을 때 쇼그렌 증후군에서 중추신경계를 침범을 동반한 것으로 보고 스테로이드 치료를 시행하였으나 신경학적 증상은 재발하여 악화되는 경과를 보였다. 뇌척수 자기공명영상 추적관찰에서도 이전보다 다발성 고신호강도 소견이 증가하였

고, 시각유발전위검사(visual evoked response test)에서 시신경의 지연전도를 보였다. 하지만 뇌척수액 검사에서 oligoclonal band가 나타나지는 않았다.

Polman 등[5]에 따르면 1회 임상발병, 1개 병변에 대한 객관적인 임상증거(임상적단독증후군)에 뇌척수 자기공명영상으로 증명된 공간파종과 시간파종이 있을 경우 가능하다. 공간파종은 다발성 경화증에 특징적인 중추신경영역(뇌실주위, 피질곁, 천막 하 혹은 척수) 중 2개 이상의 영역에서 적어도 1개 이상의 T2 병변이 있을 때로 규정하였다. 시간파종은 검사 시기와 상관없이 증상과 상관없는 가돌리늄조영증강과 조영증강이 되지 않는 병변이 동시에 존재하거나 혹은 자기공명영상 검사 시기와 관계없이 기준 자기공명영상과 비교하여 추적 자기공명영상에서 새로운 T2 병변 또는 새로운 가돌리늄조영증강병터가 있을 때로 규정하였다. 본 증례의 환자의 경우 초기 뇌 자기공명영상에서는 양측 뇌실주위 백질 부위에(Fig. 1A) 흉추 자기공명영상에서는 흉추 전반에 다발성 고신호강도 소견이 관찰되었고(Fig. 2A), 추적 뇌 자기공명영상에서 뇌실주위 백질뿐 아니라 방사관에도 고신호강도 소견이 관찰되었을 뿐만 아니라(Fig. 1B) 추적 흉추 자기공명영상에서도 흉추 전반에 걸쳐 다발성 고신호강도 소견이 증가하여(Fig. 2B) 쇼그렌 증후군의 뇌신경계 침범보다는 다발성 경화증에 더 합당한 소견을 보여 진단하게 되었다.

다발성 경화증의 치료는 급성 시신경, 척수염, 의식장애나 뇌기능장애를 나타내는 심한 뇌 병변이 있을 경우 초기에 methylprednisolone 1,000 mg을 정맥주사로 3일에서 5일간 사용하고 경구 스테로이드 약으로 용량을 줄이면서 2-3주 정도 사용 후 중단한다[3]. 면역조절약(immunomodulating agent)으로는 사이토카인의 분비 등을 조절하거나 T-helper 2 cell의 기능을 향상시키는 interferon (IFN)-β를 치료에 사용할 수 있고 mitoxantrone, cyclophosphamide, azathioprine, temsirolimus 등의 세포독성(cytotoxic) 제제도 사용하는데, 특히 mitoxantrone은 이차진행성 환자에 유일하게 도움이 된다[3]. 본 증례의 환자는 스테로이드 치료 후에도 증상이 더욱 악화되는 소견을 보였기에 mitoxantrone을 치료 약제로 선택하게 되었고, 환자는 mitoxantrone 투여 후 임상경과의 호전소견을 보였다.

de Seze 등[10]은 일차진행성 다발성 경화증을 가진 환자에서 쇼그렌 증후군의 유병률이 16.6%로 일반인의 1-5%에 비해 높음을 보여주었고, 일차진행성 다발성 경화증을 가진 환자들에서 쇼그렌 증후군에 대한 선별 검사를 시행할 것을 제안하였다. 본 증례에서는 쇼그렌 증후군 진단 이후에 신경학적 증상이 재발성으로 발생하면서 다발성 경화증이 진단된 경우로 쇼그렌 증후군 환자에서 신경학적 증상이 발생하였을 때 중추신경계 침범에 의한 증상으로 생각하여 치료를 시도해 볼 수 있겠으나 재발이 반복되는 경우 자기공명영상 등을 재확인하여 다발성 경화증에 대한 가능성을 확인해 보는 것이 도움이 될 수 있겠다.

요 약

쇼그렌 증후군을 가지고 있는 환자들에게서 중추신경계의 신경학적 증상이 나타나는 경우 다발성 경화증과 유사하게 나타날 수 있어 감별이 필요하다고 알려져 있고, 문헌에 보고된 대부분의 신경학적 증상을 나타내는 쇼그렌 증후군 환자들은 최종적으로 쇼그렌 증후군에서 중추신경계를 침범한 것으로 진단이 되었다. 저자들은 쇼그렌 증후군이 진단된 환자에서 신경학적 증상이 발생하면서 다발성 경화증이 동반된 것으로 진단된 증례를 경험했기에 문헌고찰과 함께 보고하는 바이다.

중심 단어: 쇼그렌 증후군; 다발성 경화증

REFERENCES

1. Daniels TE, Fox PC. Salivary and oral components of Sjögren's syndrome. Rheum Dis Clin North Am 1992;18:571-589.
2. Morgen K, McFarland HF, Pillemer SR. Central nervous system disease in primary Sjögren syndrome: the role of magnetic resonance imaging. Semin Arthritis Rheum 2004;34:623-630.
3. Kim W, Kim HJ. Multiple Sclerosis. J Korean Med Assoc 2009;52:665-676.
4. Vitali C, Bombardieri S, Jonsson R, et al. Classification criteria for Sjögren's syndrome: a revised version of the European criteria proposed by the American-European Consensus Group. Ann Rheum Dis 2002;61:554-558.
5. Polman CH, Reingold SC, Banwell B, et al. Diagnostic criteria for multiple sclerosis: 2010 revisions to the McDonald criteria. Ann Neurol 2011;69:292-302.
6. Alexander EL, Malinow K, Lejewski JE, Jerdan MS, Provost TT, Alexander GE. Primary Sjören's syndrome with central nervous system disease mimicking multiple sclerosis. Ann Intern Med 1986;104:323-330.
7. Alexander E. MS and Sjögren's syndrome. Neurology 1993;43:455-456.
8. Jung SM, Lee BG, Joh GY, Cha JK, Chung WT, Kim KH. Primary Sjögren's syndrome manifested as multiple sclerosis and cutaneous erythematous lesions: a case report. J

Korean Med Sci 2000;15:115-118.
9. Tsai KY, Tsai CP, Liao N. Sjögren's syndrome with central nervous system involvement presenting as multiple sclerosis with failure response to beta-interferon. Eur Neurol 2001;45:59-60.
10. de Seze J, Devos D, Castelnovo G, et al. The prevalence of Sjögren's syndrome in patients with primary progressive multiple sclerosis. Neurology 2001;57:1359-1363.