핵주변항호중구세포질항체와 연관된 경수막염에 동반된 양안 안와침부증후군

Orbital Apex Syndrome with Perinuclear Anti-neutrophil Cytoplasmic Antibody-associated Pachymeningitis

최용제¹ · 최정윤² · 양희경¹

Yong Je Choi, MD¹, Jeong Yoon Choi, MD, PhD², Hee Kyung Yang, MD, PhD¹

서울대학교 의과대학 분당서울대학교병원 안과학교실¹, 서울대학교 의과대학 분당서울대학교병원 신경과학교실²

Department of Ophthalmology, Seoul National University Bundang Hospital, Seoul National University College of Medicine¹, Seongnam, Korea
Department of Neurology, Seoul National University Bundang Hospital, Seoul National University College of Medicine², Seongnam, Korea

Purpose: To report a rare case of perinuclear anti-neutrophil cytoplasmic antibody-associated pachymeningitis presenting as bi-lateral orbital apex syndrome.

Case summary: A 79-year-old female presented with a visual acuity decrease and ophthalmoplegia in both eyes from 1 week prior to her visit. Orbital magnetic resonance imaging showed diffuse hypertrophy and enhancement of the dura mater near the optic canal and superior orbital fissure causing orbital apex syndrome. The serum titer of perinuclear anti-neutrophil cytoplasmic antibody was elevated. Based on these findings, she was diagnosed with pachymeningitis related to perinuclear anti-neutrophil cytoplasmic antibody-associated vasculitis. The antibody titers decreased and ophthalmoplegia recovered after treatment with high dose intravenous steroid injection, cyclophosphamide, and long-term maintenance therapy with oral azathioprine and prednisolone. However, her visual acuity did not improve in either eye.

Conclusions: Perinuclear anti-neutrophil cytoplasmic antibody associated vasculitis can present as orbital apex syndrome and should be considered as a differential diagnosis.

J Korean Ophthalmol Soc 2020;61(5):587-590

Keywords: Pachymeningitis, Perinuclear anti-neutrophil cytoplasmic antibody

경수막염은 국소 또는 미만성 경막 비후를 유발하는 드문 질환으로 자가면역질환, 종양, 감염 등 다양한 원인으로 발생할 수 있다. 항호중구세포질항체(anti-neutrophil cyto-

plasmic antibodies, ANCA) 연관 혈관염과 동반된 경수막염에서 드물게 시신경주위염을 동반할 수 있으나, 시신경병증과 눈운동장애로 발현한 국내 사례는 아직 보고된 바가 없다.¹ 이에 저자들은 핵주변항호중구세포질항체 연관 혈관염과 동반된 경수막염에서 발생한 양안 안와침부증후군을 경험하고 치료한 증례를 보고하고자 한다.

증례보고

79세 여자가 1주 전부터 갑작스럽게 시작된 양안 시력저하를 주소로 내원하였다. 증상 발생과 함께 두통이 동반되

■ Received: 2019. 10. 14. ■ Revised: 2019. 11. 16.

■ Accepted: 2020. 4. 17.

■ Address reprint requests to Hee Kyung Yang, MD, PhD
Department of Ophthalmology, Seoul National University
Bundang Hospital, #82 Gumi-ro 173beon-gil, Bundang-gu,
Seongnam 13620, Korea
Tel: 82-31-787-7379, Fax: 82-31-787-4057
E-mail: eye@snubh.org

* Conflicts of Interest: The authors have no conflicts to disclose.

© 2020 The Korean Ophthalmological Society

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 non-commercial use, distribution, and reproduction in any medium, provided the original work is properly cited.

었고 우측 안면과 이마 부위의 감각 저하가 동반되었다. 내원 시 최대교정시력은 우안 20/200, 좌안은 광각무였다. 과거력상 당뇨, 고혈압 및 고지혈증으로 치료받고 있었다. 눈운동검사상 모든 방향에서 눈운동장애가 관찰되었다. 세극등검사, 안저검사 및 빛간섭단층촬영에서는 양안 모두 이상 소견이 관찰되지 않았다. 시야 검사상 우안은 중심시야 20° 이내로 시야협착 소견이 있었다(Fig. 1).

이학적 검사상 생체 징후는 정상이었으며 다른 신경학적 이상은 발견되지 않았다. 뇌 및 안와 자기공명영상에서 뇌

Figure 1. Goldmann perimetry of the patient at initial visit. Only a peripheral island field was present in the nasal field of the right eye. The left eye was no light perception.

경막이 비후되고 조영증강되었으며, 비후된 경막이 시신경관과 상안와열에서 시신경과 뇌신경을 압박하는 소견을 볼 수 있었다(Fig. 2). 이와 함께 뇌실질내 경도의 소혈관 경색과 사골동 및 접형동의 부비동염도 함께 관찰되었다. 부비동 컴퓨터단층촬영에서 사골동 및 상악동의 경미한 점막비후 및 비중격의 경미한 만곡이 관찰되었으나 머리뼈 바닥의 골미란 등 이상 소견은 없었다. 혈액검사서 적혈구침강속도(erythrocyte sedimentation rate)가 69 mm/hr, 핵주변항중구세포질항체(perinuclear anti-neutrophil cytoplasmic antibodies, p-ANCA) 역가는 1:160 (anti-myeloperoxidase antibody, 51.2 IU/mL)으로 모두 증가하였으며, 세포질항중구세포질항체(c-ANCA)인 항 anti-Pr3 항체는 음성이었다. 흉부방사선검사는 정상이었고 진균이나 결핵의 감염 증거는 없었다. 환자는 핵주변항중구세포질항체 연관 경수막염으로 인해 발생한 안와첨부증후군으로 진단되었다.

환자는 5일간 정맥 주사로 메틸프레드니솔론(Methylprednisolone, Salon®, Hanlim pharmaceuticals, Seoul, Korea)을 하루 1 g씩 투여하였고 이후 경구 프레드니솔론(Prednisolone, Solondo®, Yuhan Medical Corp., Seoul, Korea) 50 mg 및 경구 사이클로포스파마이드(Cyclophosphamide, Alkyloxan®, JW pharmaceuticals, Seoul, Korea) 50 mg으로 감량하였다. 치료 2주 후부터 양안 모두 외전 및 상전을 제외한 나머지 방향에서 눈운동장애는 호전되었으나 시력은 우안 안전수지, 좌안은 광각유로 큰 변화를 보이지 않았다. 이후 경구 아자티오프린(Azathioprine, Imuran®, Aspen pharmacare, Durban, South Africa) 50 mg과 경구 프레드니솔론 5 mg을

Figure 2. Orbital magnetic resonance imaging of the patient at initial visit. (A) Thickening of the dura mater with pachymeningeal enhancement (arrows) surrounding the orbital apex is seen on T1-weighted contrast-enhanced axial image. (B) T1-weighted contrast-enhanced coronal image showing pachymeningeal enhancement (arrows) invading the optic canal and superior orbital fissure.

유지하며 경과 관찰하였다. 치료 시작 4개월 후 적혈구 침강 속도가 4 mm/hr로 감소하였고 핵주변항호중구세포질항체는 음전되었다. 치료 1년 후 시력은 우안 안전수지, 좌안 광각무로 호전을 보이지 않았고, 시유발전위검사상 양안 모두 유효한 파형은 관찰되지 않았다. 안저검사와 빛간섭단층촬영에서 양안 모두 미만성 시신경위축이 관찰되었다.

고 찰

경수막염은 염증과 섬유화 반응에 의해 경수막이 비대해지는 질환으로 자가면역질환, 감염, 림프종 등 다양한 원인으로 인해 발생할 수 있으나 특발성으로 발생하는 경우도 있다.² 감염이나 종양이 배제되고 항호중구세포질항체(ANCA) 양성인 경우 이 항체와 관련된 혈관염이 경수막염의 원인일 수 있다.¹ 항호중구세포질항체가 확인되더라도 임상양상에 따라 다른 원인에 의한 경수막염 가능성 또한 고려해야 한다. 드물게 immunoglobulin G4 (IgG4) 연관 질환에서도 경수막염으로 인한 안과적 증상이 발현될 수 있다.³ Danlos et al⁴은 항호중구세포질항체 연관 혈관염 환자에서 안와종양, 만성 동맥주위염, 염증가성종양 등 비전형적 임상양상이 동반된 경우 IgG4 연관 질환이 중첩될 가능성이 있다고 보고한 바 있다.

경수막염 환자의 대부분은 만성적인 두통을 호소하며 뇌신경, 뇌하수체 기능장애, 보행실조, 경련 등의 중추신경장애를 보이고, 시신경유두부종, 시신경병증, 시야장애 등 시각 증상을 동반하기도 한다.² 핵주변항호중구세포질항체 연관 경수막염의 경우 다양한 양상의 신경학적 결손을 보이는 증례가 다수 보고된 바 있으며,⁵⁻⁹ 경수막염의 안과적 합병증으로 이 증례와 같이 시신경병증,^{3,10} 상사근 마비,¹¹ 톨로사-헌트 증후군¹² 등이 보고된 바 있다.

혈관염은 임상적으로 다양한 양상으로 나타나며 각 질병에 특이적인 검사가 없어 진단이 어려운 것이 특징이다. 소혈관을 침범하며 항호중구세포질항체 양성 소견을 보이는 혈관염은 ANCA-associated vasculitis로 분류하며, 임상양상에 따라 현미경적다발혈관염(microscopic polyangiitis), 다발성맥관염동반육아종(granulomatosis with polyangiitis, 또는 웨게너육아종증) 및 호산구성육아종다발혈관염(eosinophilic granulomatosis with polyangiitis, 또는 칙-스트라우스 증후군) 등으로 나타난다. 다발성맥관염동반육아종, 또는 웨게너육아종증은 코와 비강 및 부비동의 괴사성 육아종을 형성하고 병리적으로 미세다발혈관염이 관찰될 수 있으며 전신적으로 폐와 신장을 침범하는 것으로 알려져 있다.¹³ 이 증례의 환자는 핵주변항호중구세포질항체가 양성 이었고, 안와 및 뇌 자기공명영상검사상 경수막의 특징적

인 비대 소견을 보이며 대뇌 실질에 정도의 소혈관 폐쇄가 있었다. 또한 점형동과 사골동의 부비동염 등이 동반되어 웨게너육아종증의 임상양상을 일부 보이고 있으나, 폐나 신장 이상은 동반되지 않았다.

항호중구세포질항체는 중성구와 단핵구의 Fc 수용체와 결합하여 이들 세포를 활성화시키며, 활성화된 백혈구는 소혈관을 손상시켜 혈관염을 유발하는 것으로 알려져 있다.¹⁴ 항호중구세포질항체와 결합한 백혈구는 interleukin (IL)-8, IL-10 및 IL-6와 같은 염증매개물질을 분비하는데 Yokoseki et al¹⁴은 항호중구세포질항체 연관 경수막염 환자에서 이런 염증매개물질의 분비가 증가하는 것을 근거로 항호중구세포질항체 연관 경수막염은 중추신경계 혈관에 발생한 혈관염으로 분류해야 한다고 주장한 바 있다. 이런 전신 소혈관염의 경우 일반적으로 스테로이드와 함께 사이클로포스파마이드를 함께 사용하여 치료하는 것이 추천되며, 기존 연구에서 항호중구세포질항체 연관 혈관염에 동반된 경수막염 역시 스테로이드 단독 치료보다 사이클로포스파마이드 병합 치료 시 효과가 더 낫다고 보고한 바 있다.¹⁴

경수막염에 동반된 시신경병증의 경우 시력 예후는 다양한 것으로 알려져 있으나,^{3,10} 예후와 관련된 인자는 명확히 알려져 있지 않다. Lee et al¹⁵은 양안 시력저하를 주소로 내원한 특발경수막염 증례를 보고하며 경막의 염증성 부종으로 인한 시신경주위염을 시력저하의 원인으로 추정하였으나, 명확한 시신경압박 소견 등은 보이지 않았으며 스테로이드 치료에 시력이 일부 호전되었다. 반면, 이 증례에서는 안와침부증후군에 의한 시신경압박이 확인되었으며, 오랜 기간 면역억제제 치료에도 불구하고 1년 후 시력은 전혀 호전이 없었고 시신경의 전반적인 창백이 관찰되었다. 이는 경막비후로 인한 시신경의 압박과 염증 등으로 초기에 비가역적인 시신경 손상이 발생한 것이 원인으로 생각된다. 따라서 경수막염 발병 초기에 시신경 압박으로 인한 비가역적인 시신경 손상이 유발되기 전에 가능한 조기에 압박을 제거하고 염증 치료를 시작하는 것이 예후에 영향을 줄 수 있을 것으로 생각된다.

결론적으로 항호중구세포질항체와 연관된 경수막염은 매우 드문 질환으로, 영상검사에서 경막 비후 소견을 보이며 다양한 안과적 증상을 유발할 수 있다. 이 증례와 같이 안와침부증후군에 의해 눈운동장애와 비가역적인 시신경 손상이 초기 증상으로 나타날 수 있고, 혈관염이 전신의 주요 장기를 침범할 경우 사망까지 초래할 수 있으므로 발병 초기에 안와침부증후군의 한 원인으로 감별하는 것이 중요하다.

REFERENCES

- 1) Salvi F, Mascalchi M, Palsini E, et al. p-ANCA pachymeningitis presenting with isolated "optic neuropathy". *Neurol Sci* 2010;31: 639-41.
- 2) Kupersmith MJ, Marin V, Heller G, et al. Idiopathic hypertrophic pachymeningitis. *Neurology* 2004;62:686-94.
- 3) Ramirez L, D'Auria A, Popalzai A, Sanossian N. Bilateral vision loss secondary to pachymeningitis in a patient with IgG4-related disease. *Front Neurol* 2014;5:192.
- 4) Danlos FX, Rossi GM, Blockmans D, et al. Antineutrophil cytoplasmic antibody-associated vasculitides and IgG4-related disease: a new overlap syndrome. *Autoimmun Rev* 2017;16:1036-43.
- 5) Sugiyama Y, Shimizu M, Hoshi A, et al. An old man presenting with fluctuating bilateral multiple cranial nerve palsies and positive test for perinuclear antineutrophil cytoplasmic antibody. *No To Shinkei* 1999;51:825-32.
- 6) Nagashima T, Maguchi S, Terayama Y, et al. P-ANCA-positive Wegener's granulomatosis presenting with hypertrophic pachymeningitis and multiple cranial neuropathies: case report and review of literature. *Neuropathology* 2000;20:23-30.
- 7) Takuma H, Shimada H, Inoue Y, et al. Hypertrophic pachymeningitis with anti-neutrophil cytoplasmic antibody (p-ANCA), and diabetes insipidus. *Acta Neurol Scand* 2001;104:397-401.
- 8) Akahoshi M, Yoshimoto G, Nakashima H, et al. MPO-ANCA-positive Wegener's granulomatosis presenting with hypertrophic cranial pachymeningitis: case report and review of the literature. *Mod Rheumatol* 2004;14:179-83.
- 9) Liewluck T, Schatz NJ, Potter PF, Romaguera RL. Compressive retrobulbar optic neuropathy due to hypertrophic pachymeningitis. *Intern Med* 2008;47:1761-2.
- 10) Yaylali SA, Akcakaya AA, Işık N, et al. Idiopathic hypertrophic cranial pachymeningitis associated with intermediate uveitis. *Neuroophthalmology* 2011;35:88-91.
- 11) Kim EJ, Kim JM, Yoo JM. Right superior oblique paralysis associated with idiopathic hypertrophic cranial pachymeningitis. *J Korean Ophthalmol Soc* 2006;47:332-7.
- 12) Miwa H, Koshimura I, Mizuno Y. Recurrent cranial neuropathy as a clinical presentation of idiopathic inflammation of the dura mater: a possible relationship to Tolosa-hunt syndrome and cranial pachymeningitis. *J Neurol Sci* 1998;154:101-5.
- 13) Berlitz P. Diagnosis and treatment of cerebral vasculitis. *Ther Adv Neurol Disord* 2010;3:29-42.
- 14) Yokoseki A, Saji E, Arakawa M, et al. Hypertrophic pachymeningitis: significance of myeloperoxidase anti-neutrophil cytoplasmic antibody. *Brain* 2014;137(Pt 2):520-36.
- 15) Lee YH, Kim JY, Nam KY. Acute bilateral visual loss with idiopathic hypertrophic pachymeningitis. *J Korean Ophthalmol Soc* 2011;52:893-6.

= 국문초록 =

핵주변항호중구세포질항체와 연관된 경수막염에 동반된 양안 안와침부증후군

목적: 핵주변항호중구세포질항체와 연관된 혈관염에 동반된 경수막염에서 발생한 양안 안와침부증후군 환자 1예를 보고하고자 한다.
증례요약: 79세 여자가 1주 전에 발생한 두통과 양안 시력저하 및 눈운동장애를 주된 소견으로 내원하였다. 안와 자기공명영상검사상 특징적인 경막의 비후가 확인되고 비후된 경막이 시신경관과 상안와열에서 시신경과 눈운동신경을 압박하는 안와침부증후군 소견이 관찰되었다. 혈액검사 결과 핵주변항호중구세포질항체가 확인되어 핵주변항호중구세포질항체 연관 경수막염으로 진단하였다. 고용량 스테로이드 정주 및 사이클로포스파마이드 병행 치료를 하였으며, 이후 경구 아자티오프린 및 프레드니솔론을 유지하였다. 치료 후 핵주변항호중구세포질항체 역가가 음전되었고 눈운동장애는 모두 호전되었으나 시력은 전혀 호전되지 않았다.

결론: 핵주변항호중구세포질항체 연관 혈관염과 관련된 경수막염 환자에서 안와침부증후군이 초기증상으로 나타날 수 있으므로 감별하는 것이 중요하다.

〈대한안과학회지 2020;61(5):587-590〉

최용제 / Yong Je Choi

서울대학교 의과대학 분당서울대학교병원 안과학교실
 Department of Ophthalmology,
 Seoul National University Bundang Hospital,
 Seoul National University College of Medicine