

일시적 함구증으로 나타난 카페시타빈항암제 유발 급성 독성백질뇌병증

김형호 김현지 김수민 김수현 김건하

이화여자대학교 의과대학 부속 이화여자대학교 목동병원 신경과

Transient Mutism Related to Capecitabine-Induced Acute Toxic Leukoencephalopathy

Hyung Ho Kim, MD, Hyunji Kim, MD, Sumin Kim, MD, Soo-Hyun Kim, MD, Geon Ha Kim, MD, PhD

Department of Neurology, Ewha Womans University Mokdong Hospital, College of Medicine, Ewha Womans University, Seoul, Korea

Capecitabine, a precursor of 5-fluorouracil (5-FU), is a well-tolerated and safe chemotherapy that has been used to treat breast, pancreatic, and colorectal cancers. Albeit rare, both 5-FU and capecitabine have been reported to be associated with acute central nervous system toxicity, including cerebellar dysfunction, posterior reversible encephalopathy syndrome, and transient leukoencephalopathies. Here we present a case of 32-year-old female, demonstrating transient mutism related to capecitabine induced acute toxic leukoencephalopathy.

J Korean Neurol Assoc 40(2):172-175, 2022

Key Words: Capecitabine, Leukoencephalopathy, Mutism

카페시타빈(capecitabine)은 유방암, 위암, 대장암에서 주로 사용되는 항암제이며 5-플루오로우라실(5-fluorouracil, 5-FU)의 전구체로 종양세포에서 5-FU로 변환되어 활성을 가진다. 위장관에서는 capecitabine 그대로 흡수가 되기 때문에 5-FU로써의 체내에 직접적인 노출을 피하여 부작용들을 줄이고, 종양 선호 활성화 작용을 통해 효과는 증대시키는 것으로 알려져 있다.¹ Capecitabine의 부작용으로는 복통, 구토, 설사, 무력감, 발진, 혈전 생성, 신경독성 등이 있으며,² 급성 독성백질뇌병증은 1% 미만으로 매우 드물게 보고되고 있다.³ 저자들은 일시적인 함구증을 주소로 내원한 capecitabine을 복용한 후 발생한 급성 독성백질뇌병증 환자를 경험하여 이를 보고하고자 한다.

증례

32세 여자가 내원 1일 전부터 말이 잘 나오지 않는 증상으로 병원에 왔다. 환자는 글을 읽거나 쓰는 것은 정상적으로 가능하였으나, 말로 대화를 하려고 하면 말이 나오지 않고 한 두 단어만 겨우 말할 수 있었다. 환자의 이해 능력은 정상이었어서 예-아니오 질문에는 빠르게 이해하고 비언어적으로 표현할 수 있었다(예: 오른 손을 들어보세요). 환자는 8개월 전 우측 유방암 및 골전이로 확인되어 내원 1개월 전 유방절제술을 시행하였고, 내원 5일 전부터 capecitabine 2000 mg 하루 2회와 레트로졸(letrozole) 2.5 mg 하루 1회 복용을 시작하였다. 환자는 유방암 외 다른 병력은 없었으며 흡연력 및 음주력, 정신과 병력은 없었다.

내원 당시, 환자의 혈압, 맥박, 체온, 호흡은 정상이었으며 수막 자극증상은 관찰되지 않았다. 환자의 신경계진찰상, 안면마비는 없었고 혀 및 얼굴의 움직임은 모두 정상이었으며 구역반사(gag reflex)는 정상이었다.

뇌 자기공명영상 촬영을 시행하였고 확산강조영상(diffusion-weighted image, DWI)에서 뇌백질, 뇌량, 피질척수로에서 양측의 대칭적인 고신호강도(Fig. 1-A)가, 동일 부위에서 겹보기확산계수(apparent

Received December 20, 2021 Revised February 15, 2022
Accepted February 15, 2022

Address for correspondence: Geon Ha Kim, MD, PhD
Department of Neurology, Ewha Womans University Mokdong Hospital, 1071 Anyangcheon-ro, Yangcheon-gu, Seoul 07985, Korea
Tel: +82-2-2650-5298 Fax: +82-2-2650-2652
E-mail: geonha@ewha.ac.kr

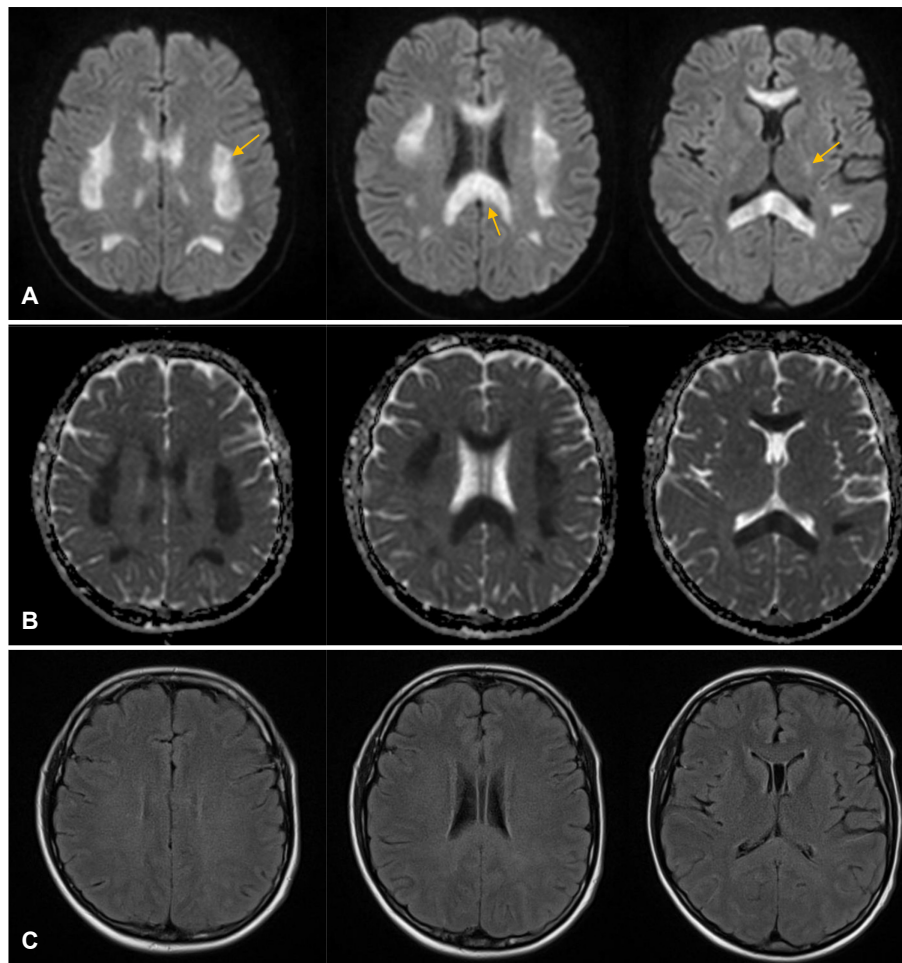


Figure 1. Initial Brain magnetic resonance imaging. (A) Multiple bilateral, symmetric high signal intensities on corpus callosum, white matters and corticospinal tracts (yellow arrows) were shown in diffusion weighted images. (B) Low signal intensities were shown on the same areas in apparent diffusion coefficient images, which are consistent with cytotoxic edema and suggestive of acute toxic leukoencephalopathy. (C) Fluid-attenuated inversion recovery images showed subtle high signal intensity on splenium.

diffusion coefficient map) 지도에서 저신호강도가 관찰되었다 (Fig. 1-B). 액체감쇠역전회복영상(fluid attenuated inversion recovery image, FLAIR)에서는 동일 부위에 미약하게 고신호강도가 관찰되었다(Fig. 1-C). 뇌척수액검사는 정상이었고, 혈액검사상 백혈구, C-반응단백질, 프로칼시토닌, 비타민 B1 및 비타민 B12는 정상 수치로, 감염질환 및 대사질환을 시사하는 소견은 없었다. 뇌파검사에서 뇌전증모양방전은 관찰되지 않았다.

환자가 증상이 발생하기 5일 전부터 capecitabine 약물을 복용하기 시작하였다는 점과 병변이 대칭적으로 뇌백질만 침투한 점을 고려하여, capecitabine과 연관된 급성 독성백질뇌병증으로 진단하고, 진단 직후 capecitabine 복용은 중단하였다. Capecitabine 복용 중단 후 다음 날부터 함구증 및 말장애는 호전되었고 정상적인 대

화가 가능해졌다. 퇴원 14일 후 시행한 뇌 자기공명영상(Fig. 2)에서는 응급실 내원시 DWI에서 관찰되었던 백질뇌병증은 호전된 양상이었으며 FLAIR에서 이전보다 선명해진 고신호강도가 관찰되었다. 말장애 증상 재발은 없었다.

고 찰

함구증은 말운동장애(motor speech disorder)의 하나의 심한 형태로 나타날 수 있다. 말운동장애는 발음에 관련된 중추신경계나 말초신경계 혹은 근육이나 혀, 입술과 같은 말초기관의 손상으로 근육의 움직임 이상이 발생하는 구음장애(dysarthria)와 말을 산출하기 위해 발성과 발음에 관련된 근육들의 움직임 순서와 정확한

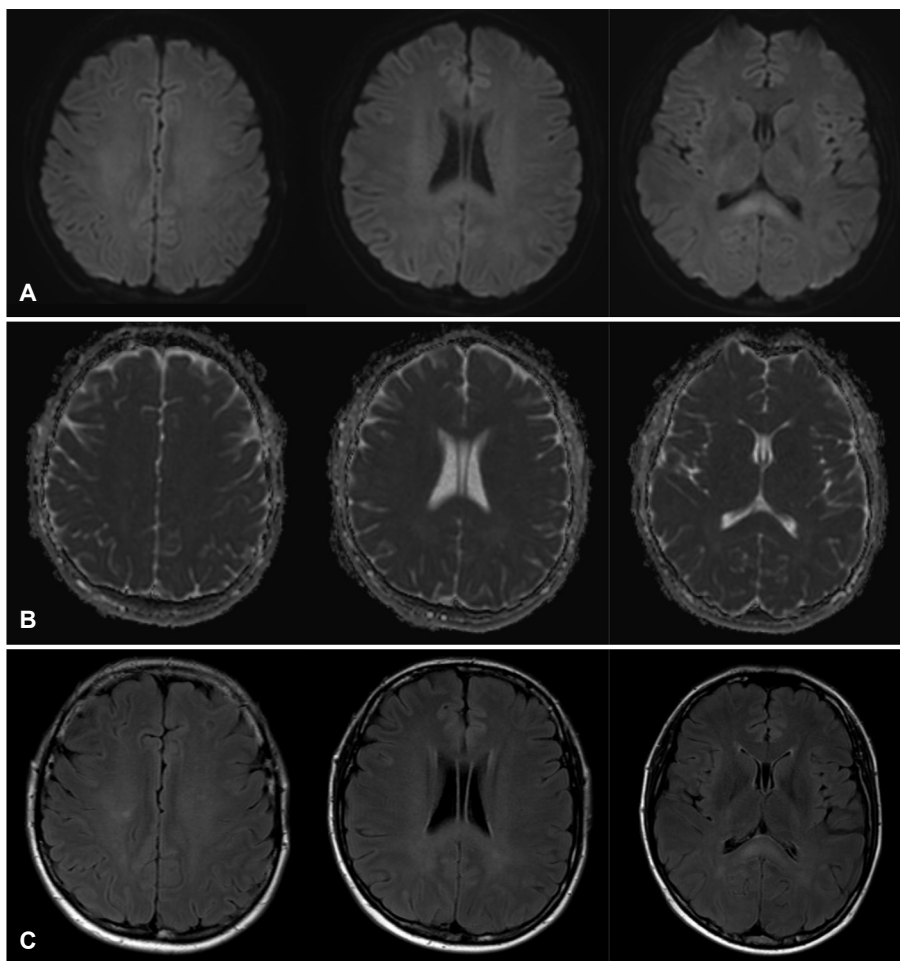


Figure 2. Follow-up brain magnetic resonance imaging performed 14 days later. (A) Improvement of acute toxic leukoencephalopathy with much decreased extent was shown in diffusion weighted images and (B) apparent diffusion coefficient images. (C) High signal intensity on splenium was slightly more prominent in fluid-attenuated inversion recovery images compared to those at the baseline.

위치를 프로그래밍하는 데 장애가 있는 말실행증(apraxia of speech)이 포함된다.⁴ 실어증(aphasia)은 뇌의 언어중추 및 연관 부위의 손상의 문제로 인해 일어난 언어장애를 말하며 이로 인해 언어를 이해하거나 관념을 언어로 표현하는 능력이 상실된 상태로,⁴ 이해능력은 온전하나 표현하는 능력이 저하되어 있는 브로카실어증, 표현하는 능력은 온전하나 이해능력이 저하되어 있는 베르니케실어증이 대표적으로,⁴ 말운동장애와 달리 실어증이 있는 경우 말이 아닌 쓰기로도 언어 표현과 이해의 장애가 있다는 점에서 차이가 있다.

본 환자의 경우, 다른 사람의 말을 정확히 이해하고 수행할 수 있었으며, 말로 다른 사람과 대화하기는 어려웠으나 글쓰기를 통해서 본인의 의사 표현을 정확하게 하며 소통이 가능하였다는 점에서, 운동실어증과 같이 대뇌피질의 언어관련 영역을 침범해서 나타나는 언어장애가 아닌 말운동장애로 인한 증상으로 생각하였

다. 본 환자의 함구증은 전두엽-피질하회로(frontal-subcortical circuit)의 손상으로 인한 무운동함구증(akinetic mutism)과 다른데, 본 환자의 경우 말로 대화하는 것 외 다른 움직임은 굉장히 빠르게 시작할 수 있어서 무운동함구증에서 보이는 함구증과는 차이가 있었다.⁵

본 증례의 환자의 경우에 확산강조영상(DWI)에서 뇌량팽대(splenium)를 포함한 대부분의 뇌량과 좌우 대뇌 반구 백색질에 대칭적으로 나타나는 고신호강도가 관찰되었다. 흥미롭게도, 본 환자의 경우 외계인손증후군, 실행증, 촉각실인증, 실서증과 같이 뇌량절단증후군에 해당하는 증상 없이 말운동장애로 인한 무언증만 나타났다. 본 환자와 유사하게 해외에서 위암 환자가 capecitabine 약제 복용 7일째 뇌량팽대(splenium)의 백질뇌병증으로 인해, 다른 신경계증상은 전혀 없이 일시적인 함구증이 나타났고, 약제 중단

48시간 이내에 증상이 호전된 것이 보고된 경우가 있었다.⁶

일반적으로 중추신경계 병변으로 인한 함구증은 1) 브로카 영역, 2) 보조운동영역(supplementary motor area), 3) 앞쪽 띠이랑(anterior cingulate gyrus), 4) 양측 시상(thalamus)의 손상, 5) 거짓 숨뇌마비(pseudobulbar palsy) 및 6) 뇌량절제술 등과 연관된 것으로 보고되었다.^{7,8} 본 환자의 경우 양측 피질척수로의 고신호강도가 관찰되었으나, 환자의 혀움직임과 안면움직임은 모두 정상이었고 구역반사 역시 정상으로 관찰되어 거짓숨뇌마비로 인한 함구증의 가능성보다는, 뇌량의 병변으로 인한 함구증으로 생각하였다. 뇌량의 병변으로 인한 함구증의 기전은 정확하게 알려져 있지 않지만, 기존 보고에서 뒤쪽 뇌량절제술 혹은 뇌량팽대 병변시 일시적인 함구증이 보고된 바 있다.^{7,9} 아마도 말 생성에 있어서 좌측과 우측 뇌의 상호 연결이 중요한데, 뇌량 병변으로 인해 양측 대뇌반구의 조절장애(interhemispheric conflict)로 인한 말생성장애로 인해 함구증이 발생하였을 가능성이 있을 것으로 생각된다.⁷

5-FU와 capecitabine 두 약제 모두 드물지만 가역적후뇌병증(posterior reversible encephalopathy syndrome), 소뇌증후군, 주로 뇌량에 발생하는 일시적인 백질뇌병증 등 중추신경계 부작용이 보고된 바 있다.¹⁰ Capecitabine 관련 급성 독성백질뇌병증은 드물지만, 증상의 조기 발견과 빠른 약제 복용 중단이 환자의 경과에 중요하다. 저자들은 말운동장애로 인한 함구증으로 내원한 capecitabine 관련 급성 독성백질뇌병증을 경험하였기에 이를 보고하는 바이다.

REFERENCES

1. Van Cutsem E, Hoff PM, Harper P, Bukowski RM, Cunningham D, Dufour P, et al. Oral capecitabine vs intravenous 5-fluorouracil and leucovorin: integrated efficacy data and novel analyses from two large, randomised, phase III trials. *Br J Cancer* 2004;90:1190-1197.
2. Obadia M, Leclercq D, Wasserman J, Galanaud D, Dormont D, Sahli-Amor M, et al. Capecitabine-induced acute toxic leukoencephalopathy. *Neurotoxicology* 2017;62:1-5.
3. Liu L, Brown EN, Abu-Shahin FI. Capecitabine-induced leukoencephalopathy in a patient with triple-negative breast cancer: a case report and review of the literature. *J Oncol Pharm Pract* 2021;18:10781552211056856.
4. Kim HH. *Neurogenic speech-language disorders*. Seoul: Sigmappress, 2012;264.
5. Arnts H, van Erp WS, Lavrijsen JCM, van Gaal S, Groenewegen HJ, van den Munckhof P. On the pathophysiology and treatment of akinetic mutism. *Neuroscience Biobehav Rev* 2020;112:270-278.
6. Nicoletti T, Spagni G, Luigetti M, Iorio R. Teaching neuroimages: transient mutism associated with splenium lesion in capecitabine-induced leukoencephalopathy. *Neurology* 2019;92:e1000-e1001.
7. Nakasu Y, Isozumi T, Nioka H, Handa J. Mechanism of mutism following the transcallosal approach to the ventricles. *Acta Neurochir (Wien)* 1991;110:146-153.
8. Sussman NM, Gur RC, Gur RE, O'Connor MJ. Mutism as a consequence of callosotomy. *J Neurosurg* 1983;59:514-519.
9. Doherty MJ, Jayadev S, Watson NE, Konchada RS, Hallam DK. Clinical implications of splenium magnetic resonance imaging signal changes. *Arch Neurol* 2005;62:433-437.
10. Perrain V, Bihan K, Bompierre F, Houillier C, Jomier F, Leclercq D, et al. Leukoencephalopathy with transient splenial lesions related to 5-fluorouracil or capecitabine. *Eur J Neurol* 2021;28:2396-2402.