

스테로이드 치료에 반응을 보인 과관류를 동반한 급성기 멜라스증후군

송관주 윤명기 김기정 하상희^{a,*} 김범준^{*}

울산대학교 의과대학 서울아산병원 신경과, 가천대길병원 신경과^a

An Acute Metabolic Encephalopathy, Lactic Acidosis and Stroke-like Episodes Syndrome Patients with Hyperperfusion Responsive to Steroid Treatment

Kwanju Song, MD, Myung Ki Yoon, MD, Kijeong Kim, MD, Sang Hee Ha, MD, PhD^{a,*}, Bum Joon Kim, MD, PhD^{*}

Department of Neurology, Asan Medical Center, University of Ulsan College of Medicine, Seoul Korea

Department of Neurology, Gachon University Gil Medical Center, Incheon, Korea^a

Address for correspondence

Sang Hee Ha, MD, PhD

Department of Neurology, Gachon

University Gil Medical Center, 21 Namdong-

daero 774beon-gil, Namdong-gu, Incheon

21565, Korea

Tel: +82-32-460-3346

Fax: +82-32-460-3344

E-mail: shha.0711@gmail.com

Bum Joon Kim, MD, PhD

Department of Neurology, Asan Medical

Center, University of Ulsan College of

Medicine, 88 Olympic-ro 43-gil, Songpa-gu,

Seoul 05505, Korea

Tel: +82-2-3010-3981

Fax: +82-2-474-4691

E-mail: medicj80@hanmail.net

*These two authors contribute equally in this article as the corresponding author.

Received April 11, 2023

Revised June 29, 2023

Accepted June 29, 2023

Mitochondrial encephalomyopathy, lactic acidosis, and stroke-like episodes (MELAS) is a genetic disorder caused by mutation in mitochondrial DNA. Patients with stroke-like episodes show restrictive lesions in diffusion weighted image, whereas magnetic resonance angiography images show both vasodilation or vasoconstriction. Vasodilation may lead to hyperperfusion and cerebral edema, which may worsen clinical outcome. Here, we report a 25-year-old male patient diagnosed as MELAS, who presented with stroke-like episodes and seizures and showed cerebral edema with vasodilation which was normalized after steroid treatment.

J Korean Neurol Assoc 41(4):306-309, 2023

Key Words: MELAS syndrome, Cerebral blood flow, Steroids

멜라스(mitochondrial encephalomyopathy, lactic acidosis, and stroke-like episodes, MELAS)증후군은 사립체 DNA 변이로 인하여 뇌졸중 유사 증상, 경련, 편두통, 구토, 청력 저하, 저신장, 근위약 등이 동반되는 질환이다.¹ 뇌졸중 유사 증상 발생 시 뇌 자기공명영상(magnetic resonance

imaging, MRI) 병변은 혈관 분포를 따르지 않는 양상이며 확산강조영상(diffusion-weighted image, DWI)의 확산제한, 액체감쇠반전회복영상(fluid-attenuated inversion recovery)에서 고신호강도로 나타난다. 뇌 자기공명혈관조영(magnetic resonance angiography, MRA)에서 뇌혈관

의 국소 혈관 협착뿐만 아니라² 확장을 보이는 경우가 보고되고 있는데,³ 혈관 확장의 기전은 사립체나 세포대사 이상만으로 설명하기 어렵다. 일반적으로 혈관 확장은 가역적인 것으로 생각하고 있으나, 뇌졸중 유사 증상 발생 초기 과관류에 의한 뇌부종으로 악화될 수 있어 적절한 치료가 필요하다. 그러나 MELAS증후군의 원인에 대한 치료는 아직 정립되지 않았다. 따라서 현재 대증 치료를 시행하고 있는데,⁴ 초기 스테로이드 투여 후 뇌부종이 호전된 증례가 있어 이를 보고하고자 한다.

증 례

25세 남성이 갑작스러운 시야장애 및 혼돈이 발생하여 타원 응급실을 방문하였다. 환자는 혈관 위험인자를 포함한 과거 병력이나 약물 복용력이 없었다. 신경계 진찰에서 우측 반맹이 확인되어 뇌 MRI를 시행하였고 좌측 두정엽 및 후두엽에서 DWI 병변이 있어 이중 항혈소판제(아스피린 100 mg 하루 1회, 클로피도그렐 75 mg 하루 1회)를 시작하였다(Fig. 1-A). 입원 2일째에 혼합성 실어증이 발생하였고, 추가적으로 시행한 뇌 MRI에서 좌측 측두엽 병변이 증가된 것을 확인하였다

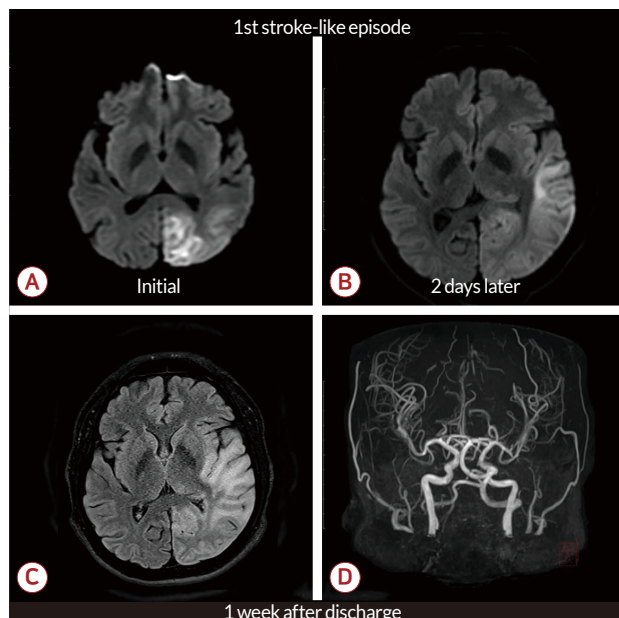


Figure 1. First episode. (A) Diffusion restriction lesion of left parieto-occipital lobe. (B) Progression of diffusion restriction to the left temporal lobe was observed. (C) Progression of lesion to the left insula was observed. (D) Vasodilation or vasoconstriction was not shown in magnetic resonance angiography.

(Fig. 1-B). 퇴원 1주 후 전신강직간대발작이 하루 8차례 이상 지속되었으며 추적 뇌 MRI에서 좌측 뇌섬엽까지 병변이 증가되었다(Fig. 1-C). 당시 타원에서 레비티라세탐 1,000 mg 하루 2회 투약 시작하였으며 뇌파 검사에서 뇌전증모양방전은 관찰되지 않았다. 환자는 3일간 타원에서 입원 치료 후 본원으로 전원되었고, 혈관 확장이나 협착은 관찰되지 않았다(Fig. 1-D).

환자는 신장 156 cm, 몸무게 45 kg으로 왜소한 체형이었고 동맥혈기체 검사에서 젖산 3.3 mmol/L (정상, 0.36-0.75)로 상승되어 있었다. 고등학교 때부터 청력장애가 있었고, 모친도 45세부터 청력장애가 있었다. 사립체 DNA 검사에서 MT-TL1 A3243G 돌연변이가 확인되어 항혈소판제는 중단하였으며 아르기닌(arginine), 데카키논(decaquinon) 투약

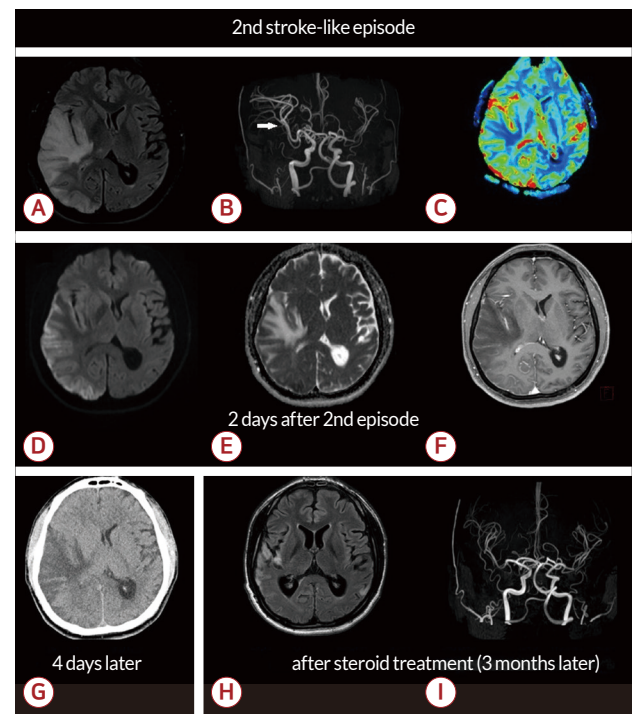


Figure 2. Second episode. (A) Fluid-attenuated inversion recovery image. There is vasogenic edema in right frontal, temporal and parietal lobe with midline shift. (B) Vasodilation of right middle cerebral artery was observed (arrow). (C) Perfusion-weighted image. Cerebral blood flow (CBF) shows focal cortical hyperperfusion on the right temporo-parietal cortex. (D-F) Diffusion weighted image, acquired diffusion coefficient, and enhanced image show vasogenic edema. (G) Follow-up computed tomography image. There is aggravation of midline shift. (H, I) Follow-up magnetic resonance image after 3 months. High signal intensity lesions and vasodilation have been resolved.

후 퇴원하였다. 퇴원 3개월 후 두통 및 혼돈으로 응급실을 재 방문하였다. 신경계 진찰에서 시간지남력장애 및 보속증, 편측 무시가 확인되었고, 지속적인 두통을 호소하였다. 뇌 MRI에서 우측 전두엽, 측두엽, 두정엽에서 혈관성부종(vasogenic edema)에 의한 정중선 이동(midline shift)이 관찰되었고(Fig. 2-A, D-F), 우측 중뇌동맥의 혈관 확장(Fig. 2-B) 및 대뇌혈류(cerebral blood flow, CBF)영상에서 우측 측두엽, 두정엽에서의 국소적인 피질의 과관류(hyperperfusion in focal cortical lesion)가 관찰되었다(Fig. 2-C). L-아르기닌, L-카르니틴(carnitine) 투약을 시작하였고, 뇌압 상승 소견에 대해 만니톨을 투여하였으며, 투약 4일 후 뇌 컴퓨터단층촬영 추적 검사에서 정중선 이동이 더 악화되어(Fig. 2-G) 혈관성 부종에 대해 스테로이드(메틸프레드니솔론) 1 g을 3일간, 500 mg를 2일간 정맥 투여하였다. 이후 두통은 호전되어 퇴원하였고 3개월 후 뇌 MRI 추적 검사에서 우측 대뇌반구에 보이던 혈관성부종 병변들과 우측 중뇌동맥의 혈관 확장 소견이 대부분 호전된 것을 확인하였다(Fig. 2-H, I).

고 찰

본 증례는 반복적으로 발생하는 혼돈, 실어증, 편측 무시 등 뇌졸중 유사 증상을 보이는 25세 남성으로, 청력 저하의 가족력 및 왜소한 체형, 젖산의 상승을 토대로 MELAS증후군을 의심하여 시행한 사립체 DNA 검사 결과 MT-TL1 A3243G 돌연변이가 확인된 예이다. 특히, 뇌 MRI 및 뇌 MRA에서 대뇌의 혈관성부종 병변, 혈관 확장 소견이 보였으며, 스테로이드 치료 후 호전된 것을 확인하였다.

MELAS증후군 환자에서 발생하는 뇌졸중 유사 증상의 발생 기전에 대해서는 몇 가지 가설이 제기된 바 있다. 첫 번째는 사립체 기능 이상으로 인한 아데노신삼인산(adenosine triphosphatase, ATP) 생성장애 및 활성산소의 발생으로 세포자멸사가 유도되어 조직기능장애가 발생한다는 것이다. 두 번째 가설은 사립체 생선이 촉진되어 혈관의 평활근 및 내피 세포에 침착되는데, 사립체 기능 이상이 L-아르기닌, 시트룰린(citrulline) 생성을 저해하여 혈관 평활근세포의 이완에 관여하는 일산화질소(nitric oxide) 감소에 영향을 미쳐 미세혈관

구조의 관류 저하가 일어난다는 것이다.⁵ 이러한 기전은 국소적인 신경계장애나 국소 뇌혈관 수축을 설명하기에 타당하다.

그러나 이러한 기전은 본 증례의 경우처럼 CBF 증가나 혈관 확장을 설명하기 어렵다. 가설에 따르면 ATP의 상대적 결핍으로 인해서 에너지 요구량이 충족되지 못하면 이에 의한 혐기성 해당과정이 촉진될 수 있다. 이로 인해 젖산증이 야기되고, 혈관 평활근 세포 pH를 감소시켜 혈관 확장이 유발될 수 있다.⁶ 또한 에너지 요구량이 충족되지 못하여 신경세포 손상이 발생하고, 이에 의해 CBF가 증가하면 과관류 및 세포외부종이 더욱 유발될 수 있다(Fig. 3).⁷ 대뇌혈관 확장은 급성기에 더욱 자주 관찰되며, 뇌졸중 유사 증상 발생 3-5개월 이전에 관찰되기도 한다.⁸ 이러한 혈관 확장 및 과관류는 혈관성부종으로 이어진다.

혈관성부종은 혈액뇌장벽(blood-brain barrier)의 장애를 시사한다. 혈액뇌장벽은 모세혈관 내피, 틈새이음(gap junction), 별아교세포, 기저막으로 구성되어 있으며, 뇌모세혈관 내피에는 많은 사립체(mitochondria)가 있다.⁸ 특히 MELAS증후군 환자의 뇌모세혈관 내피는 비정상 사립체가 많아, 사립체 장애가 발생하면 세포막 불안정과 체외 전해질 항상성의 변화를 일으켜 신경세포의 과흥분이 발생할 수 있다.⁷ 국소적인 신경세포의 과흥분은 국소뇌전증파로 주변 신경세

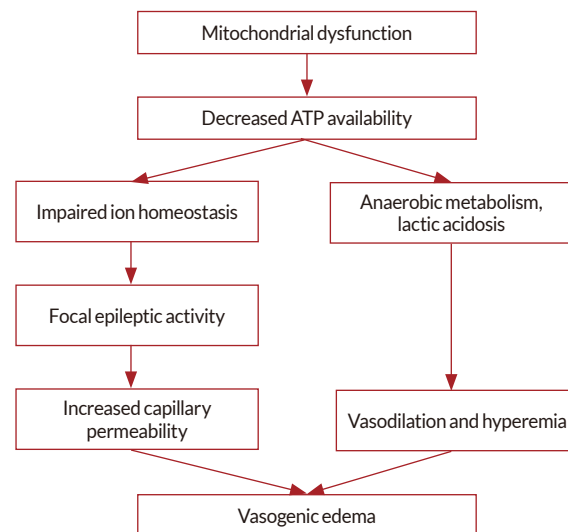


Figure 3. Pathophysiology of vasodilation and hyperperfusion in stroke-like episodes of MELAS. ATP; adenosine triphosphate, MELAS; mitochondrial encephalomyopathy, lactic acidosis, and stroke-like episodes.

포를 흥분시켜 인접한 피질로 확산되어 모세혈관의 투과성을 증가시키고 혈관성부종을 야기할 수 있다.⁶

MELAS증후군의 초기 단계에서 제한된 확산 영역이 많이 관찰되며, 이는 세포독성부종에 의한 것으로 생각된다. 그러나 초기 단계에서 겔보기확산계수(apparent diffusion coefficient) 증가 역시 보고된 바 있다. 이 경우는 혈액뇌장벽의 파괴로 인한 혈관성부종으로 인해 발생한 뇌졸중 유사 병변으로, 급성 혈관성뇌졸중과 차이가 있고 과관류 상태도 급성 뇌경색 병변에서 나타나는 저관류 상태와는 대조적이라고 할 수 있다.⁷ 본 증례의 두 번째 뇌졸중 유사 증상 당시 뇌 MRI에서 관찰된 우측 중뇌동맥에서의 혈관 확장 및 CBF 증가는 최근 여러 논문에서도 보고된 바 있으며,⁷ 위의 제시된 기전으로 설명할 수 있겠다.

본 증례의 환자는 고용량의 스테로이드를 사용한 후 혈관성부종과 혈관 확장 소견이 호전된 경과를 보였다. 스테로이드는 프로스타글란딘의 분비를 억제하고 혈액뇌장벽을 안정화시키며 모세혈관의 투과성을 감소시켜 혈관성부종을 줄일 수 있고,⁹ 혈관 수축제(vasoconstrictor)의 작용을 강화하거나 혈관 평활근세포에 작용하여 혈관 수축 작용을 하는 것으로 알려져 있다.¹⁰ 또한 활성산소에 의한 손상을 줄이고 항세포자멸사 경로를 활성화시킬 수 있어, 뇌졸중 유사 증상 발생의 원인으로 앞서 제시된 바 있는 산화 스트레스 및 세포자멸사 기전에 대해서도 이론적으로 치료 효과를 기대할 수 있다. MELAS증후군의 뇌졸중 유사 증상에서 혈관성부종 및 과관류가 세포독성부종으로 진행할 수 있다고 보고된 바 있는데,⁷ 해당 시기에 스테로이드 투약을 통해 혈관성부종을 줄이고 혈관 수축 작용을 일으켜 세포독성부종으로의 진행을 막는 효과를 기대할 수 있다.

본 증례는 반복적으로 발생하는 뇌졸중 유사 증상을 보인 25세 MELAS증후군 환자로, 뇌 MRI에서 혈관 확장 및 혈관성부종이 확인되었으며 스테로이드 투약 후 증상 및 영상 소견에서 호전이 확인되었다. MELAS증후군의 뇌졸중 유사 증상은 시간 경과에 따라 악화와 호전이 반복되는 경과로 임상 및

영상 소견이 호전되는 경우가 있어 스테로이드 투약에 따른 치료 효과로 보기에는 제한적일 수 있다. 또한 만니톨 투약 역시 경과 호전에 영향을 주었을 수 있다. 그러나 아직까지 국내에서는 MELAS증후군 환자에서 스테로이드 치료 후에 혈관성부종과 더불어 혈관 확장 소견까지 모두 호전된 사례가 보고된 바 없으며, 혈관성부종을 호전시키고 세포독성부종으로의 진행을 막는 잠재적인 치료 방법에 대한 제시가 될 수 있다는 점에서 본 환자의 증례를 보고하고자 한다.

REFERENCES

1. Fan HC, Lee HF, Yue CT, Chi CS. Clinical characteristics of mitochondrial encephalomyopathy, lactic acidosis, and stroke-like episodes. *Life (Basel)* 2021;11:1111.
2. Yoshida T, Ouchi A, Miura D, Shimoji K, Kinjo K, Sueyoshi T, et al. MELAS and reversible vasoconstriction of the major cerebral arteries. *Intern Med* 2013;52:1389-1392.
3. Minobe S, Matsuda A, Mitsunashi T, Ishikawa M, Nishimura Y, Shibata K, et al. Vasodilatation of multiple cerebral arteries in early stage of stroke-like episode with MELAS. *J Clin Neurosci* 2015;22:407-408.
4. Santa KM. Treatment options for mitochondrial myopathy, encephalopathy, lactic acidosis, and stroke-like episodes (MELAS) syndrome. *Pharmacotherapy* 2010;30:1179-1196.
5. El-Hattab AW, Adesina AM, Jones J, Scaglia F. MELAS syndrome: clinical manifestations, pathogenesis, and treatment options. *Mol Genet Metab* 2015;116:4-12.
6. Iizuka T, Sakai F, Suzuki N, Hata T, Tsukahara S, Fukuda M, et al. Neuronal hyperexcitability in stroke-like episodes of MELAS syndrome. *Neurology* 2002;59:816-824.
7. Kim JH, Lim MK, Jeon TY, Rha JH, Eo H, Yoo SY, et al. Diffusion and perfusion characteristics of MELAS (mitochondrial myopathy, encephalopathy, lactic acidosis, and stroke-like episode) in thirteen patients. *Korean J Radiol* 2011;12:15-24.
8. Cheng W, Zhang Y, He L. MRI features of stroke-like episodes in mitochondrial encephalomyopathy with lactic acidosis and stroke-like episodes. *Front Neurol* 2022;13:843386.
9. Walcott BP, Edlow BL, Xia Z, Kahle KT, Nahed BV, Schmammann JD. Steroid responsive A3243G mutation MELAS: clinical and radiographic evidence for regional hyperperfusion leading to neuronal loss. *Neurologist* 2012;18:159-170.
10. Ullian ME. The role of corticosteroids in the regulation of vascular tone. *Cardiovasc Res* 1999;41:55-64.