

뇌전증지속상태로 내원한 코로나-19 뇌염 환자에서 가역적 변화가 관찰된 세포독성부종

김홍전 서수림^a 김중구

제주대학교 의과대학 제주대학교병원 신경과, 제주대학교 의학전문대학원^a

Reversible Cytotoxic Edema in Patients with COVID-19 Associated Encephalitis Presenting Status Epilepticus

Hong Jun Kim, MD, Surim Seo, MD^a, Joong-Goo Kim, MD

Department of Neurology, Jeju National University Hospital, Jeju National University College of Medicine, Jeju, Korea
Jeju National University College of Medicine, Jeju, Korea^a

Address for correspondence

Joong-Goo Kim, MD
Department of Neurology, Jeju National University Hospital, Jeju National University College of Medicine, 15 Aran 13-gil, Jeju 63241, Korea
Tel: +82-64-717-1620
Fax: +82-64-717-1630
E-mail: lilis1118@naver.com

Received May 8, 2023
Revised October 30, 2023
Accepted October 30, 2023

Coronavirus disease 2019 (COVID-19) is a serious infectious disease with multisystem alteration including neurological complications. COVID-19 associated encephalitis is a potentially fatal viral infection of the brain. Diffusion-weighted images (DWI) are a useful evaluation modality of cytotoxic edema in patients with encephalitis. We report on the reversible DWI change in a patient with COVID-19 associated encephalitis, who had diffused cytotoxic edema in the affected temporal lobe and accompanied status epilepticus. Sequential imaging showed that the cytotoxic edema in DWI confirmed recovery to normal after 12 days in the presence of cortical edema in fluid-attenuated inversion recovery image after aggressive neurocritical management. Thus, prompt, proper management is indispensable during the acute period and DWI may be a valuable tool for reflecting the clinical course of COVID-19 associated encephalitis.

J Korean Neurol Assoc 42(2):183-187, 2024

Key Words: COVID-19, Encephalitis, Brain edema, Status epilepticus, Diffusion magnetic resonance imaging

신종 코로나바이러스감염증-19 (이하 코로나19)는 2019년 중국 우한에서 severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 (SARS-CoV-2)에 의해 발생한 감염 질환으로 우선적으로 호흡기계를 침범하지만 다양한 신경계 질환이 유발되거나 동반될 수 있다.¹ 뇌염은 코로나19에서 드문 신경계 합병증으로 전체 환자의 약 0.215-2.200% 정도에서 발생하는 것으로 알려져 있으며 경련이 동반되거나 드물게 뇌전증지속상태(status epilepticus)로 발현되기도 한다.² 신경영상에서는 미만성 백질의 탈수초화, 혈관성 부종, 뇌돌보팽대의 침범 등의 이상 소견이 관찰될 수 있다.³ 그러나 대뇌의 비가역적 손

상을 시사하는 세포독성부종(cytotoxic edema)과 동반되어 뇌전증지속상태가 초기 증상으로 발현된 코로나19 뇌염은 보고된 적 없다. 저자들은 건강하던 젊은 환자에서 뇌전증지속상태로 내원하여 뇌의 급성 세포독성부종 및 뇌염이 진단된 코로나19 환자에서 성공적인 경련 조절과 적극적인 뇌압 조절을 위한 신경계 중환자실 치료 후 성공적인 신경계 증상의 회복 및 신경영상의 가역적 변화에 대한 증례를 경험하여 보고한다.

요 례

20세 여자가 3시간 전 갑자기 발생한 전신발작과 혼미(stupor)로 응급실에 방문하였다. 응급실 도착 후에도 전신강직간대발작이 반복되어 로라제팜(lorazepam) 4 mg을 정맥 주사하여 발작 조절을 시도하였다. 그러나 안구의 우측 상방 편위와 전신강직간대발작이 이어지는 양상을 보여 페니토인(phenytoin) 20 mg/kg 및 미다졸람(midazolam) 5 mg을 정맥 주사하였다. 항경련제 투약 후 신경계진찰에서는 의식 저하 외에는 국소적인 이상은 없었고 심부전반사는 정상이었다. 동공반사는 정상이었고 안저 검사에서 유두부종 등의

이상 소견은 관찰되지 않았다. 전정안구반사(vestibulo-ocular reflex)와 각막반사(corneal reflex)는 보존되었다. 활력징후는 초기 혈압 129/67 mmHg, 맥박수 분당 101회, 체온 37.1℃였다. 확산강조영상(diffusion weighted image, DWI)에서 왼쪽 뇌섬엽, 가쪽 측두엽, 시상의 고신호강도와 겔보기확산계수(apparent diffusion coefficient, ADC) 지도(map)에서는 동일 부위에 저신호강도를 보여 세포독성부종(cytotoxic edema)이 관찰되었고(Fig. 1-A, B) 액체감쇠역전회복영상(fluid attenuated inversion recovery, FLAIR)에서 이상은 관찰되지 않았다(Fig. 1-C). 조영증강 T1강조영상에서 왼쪽 두정엽에 작은 결절성 병변이 관찰되었으나 뇌

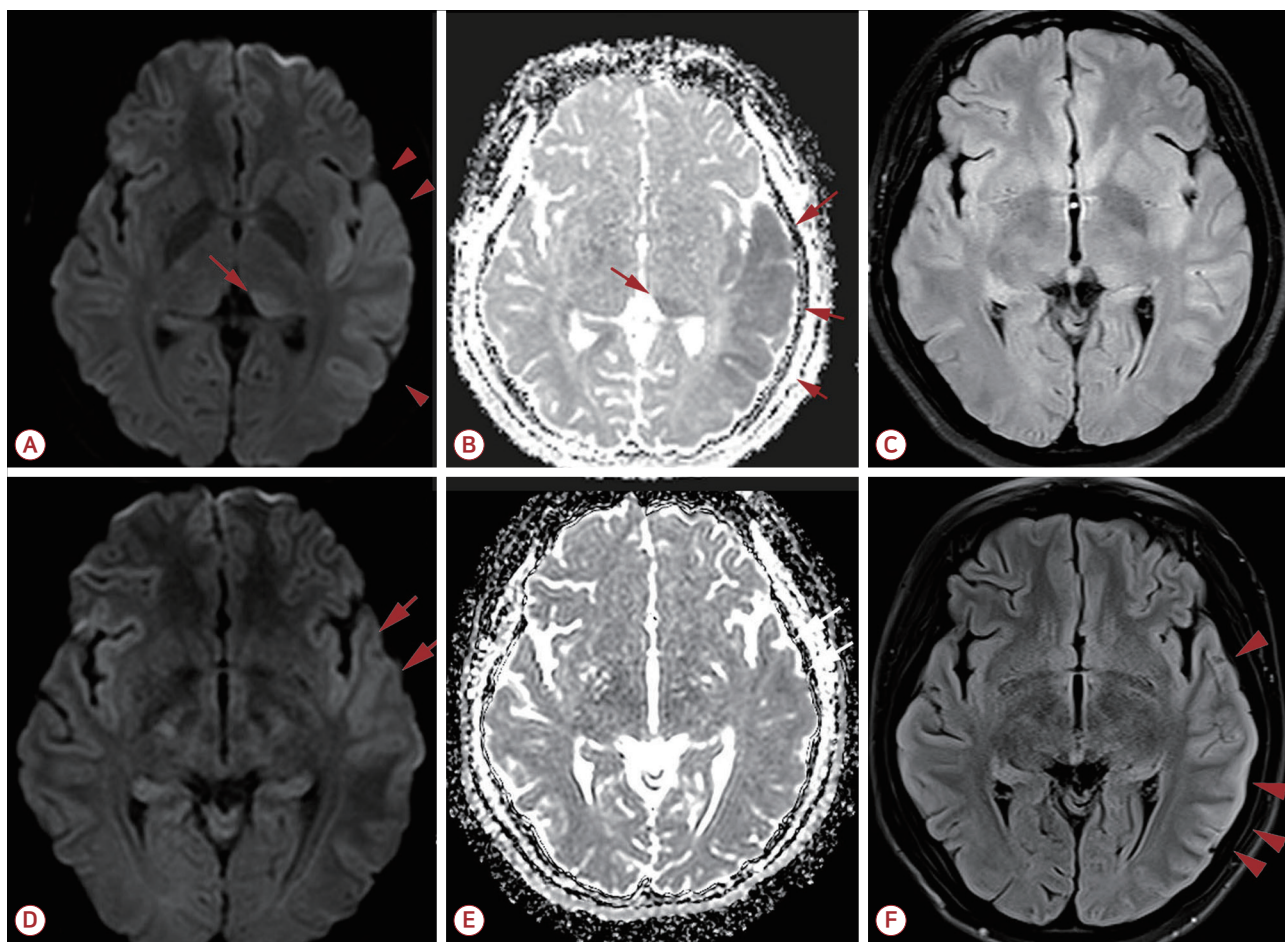


Figure 1. Twenty-year-old woman with COVID-19 associated encephalitis. (A) Diffusion-weighted image shows subtle hyperintense lesions in the left insular cortex, lateral temporal lobe (red arrowheads), and thalamus (red arrow). (B) Hypointensity on apparent diffusion coefficient (ADC) maps in the comparable lesion is shown (red arrows). (C) On the second day of admission, the fluid-attenuated inversion recovery image shows mild parenchymal hyperintensity without significant swelling in the left insular. (D, E) Marked improvement of high signal intensity of left lateral temporal lobe and normalized ADC maps which were performed at 12-day hospitalization (arrows). (F) T2 fluid-attenuated inversion recovery image shows hyperintensity in the cortex and subcortical white matter of the left lateral temporal region (red arrowheads). COVID-19; coronavirus disease 2019.

막의 조영증강은 관찰되지 않았다(Fig. 2). 뇌척수액 검사에서 개방 압력 14 cmH₂O, 백혈구 87/μL, 적혈구 10/μL, 단백질 28 mg/dL, 포도당 73 mg/dL (혈청 포도당, 115)였다. 신경계 중환자실에서 경련을 조절하기 위해서 레비티라세탐(levetiracetam) 1,000 mg bid를 정맥 주사하였고 라코사마이드(lacosamide) 200 mg을 레빈관(levin tube)으로 투약하였다. 또한 아시클로버(acyclovir) 2,100 mg을 하루 3번 나누어 정맥 주사하였다. 뇌부종을 관리하기 위해 표면 냉각장치(Arctic Sun; Medivance, Louisville, CO, USA)를 사용하여 목표 온도를 36℃에서 유지하였고, 진정 목적으로 프로포폴(propofol) 0.3-0.5 mg/kg/hr로 24시간 동안 유지하였다. 뇌관류압을 유지하기 위해 평균 동맥압은 60 mmHg 이상으로 유지하였다. 세균, 결핵, 진균 배양 및 polymerase chain reaction (PCR) 패널(결핵균, 단순포진바이러스, 수두-대상포진바이러스, 거대세포바이러스, 엡스타인-바바이러스, 존커닝햄바이러스 포함)은 모두 음성이었다. 항핵항체, 항

호중구세포질항체, 매독, 인간면역결핍바이러스, 미엘린희소돌기아교세포당단백질, 아쿠아포린-4항체에 대한 혈청 검사는 음성이거나 정상이었다. 혈청 및 뇌척수액의 신생물표지자가항체는 음성이었다. 입원 당일 시행한 뇌파 검사에서 유의미한 뇌전증 모양 방전 없이 왼쪽 대뇌의 미만성 델타파가 관찰되었다. 2일째 환자의 각성 상태는 회복되었으나 감각실어증과 오른쪽 상하지 마비 Medical Research Council grade III, Hoffman sign 양성이 관찰되었다. 전신발작은 추가적으로 발생하지 않았다. 증상 발생 전 호흡기 증상은 없었으나 응급실에서 시행한 상기도 객담의 SARS-CoV-2 PCR 검사 결과 코로나19로 진단되었다. 급성 염증 반응을 감소시키기 위해 메틸프레드니솔론(methylprednisolone) 1 g을 입원 후 5일 동안 매일 투여하였다. 7일째 시행한 뇌척수액 검사에서 개방 압력 18 cmH₂O, 백혈구 13/μL, 적혈구 3/μL, 단백질 35 mg/dL, 포도당 79 mg/dL (혈청 포도당, 103)였다. 초기 증상으로 뇌전증지속상태를 보이는 바이러스뇌염

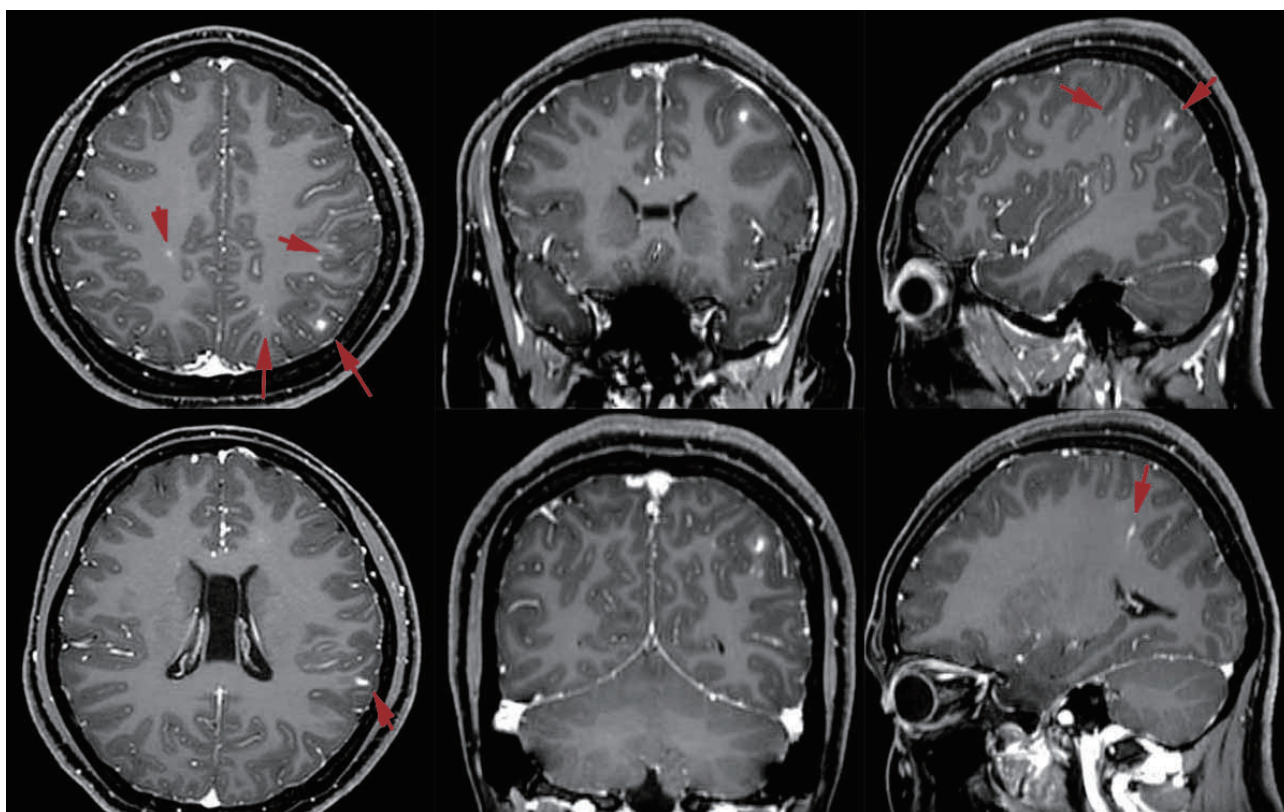


Figure 2. The contrast-enhanced T1-weighted images of the patient. The axial, coronal, and sagittal image shows several tiny homogeneous nodular lesions without peri-lesional edema in the left parietal cortex (red arrows). There was no evidence of abnormal leptomeningeal enhancement.

에 대해 아시클로버를 10일간 유지하였고 이후 항뇌전증 약물과 상호작용이 우려되며 발열이 지속되어 렴데시비르 200 mg으로 변경하여 3일간 투약하였다. 환자는 치료 시작 2일째부터 의식은 서서히 회복되었으나 우측 상하지의 위약감은 남아 있었다. 입원 6일째부터 2단계 지시 수행이 가능하였고 8일째까지 휠체어에 의지하였으나 이후 신경계 후유증은 관찰되지 않았다. 초기 뇌척수액을 사용한 자가면역뇌염시냅스항체 검사(autoimmune synaptic encephalitis antibody)에서 항NMDAR, 항AMPA, 항DPPX, 항LGI1, 항CASPR2, 항GABA-B항체 모두 음성이었다. 입원 12일째 시행한 뇌자기공명영상에서 왼쪽 측두엽 및 두정엽 부위에서 관찰되었던 DWI/ADC map의 세포독성부종은 초기와 비교하여 완전히 회복되었고(Fig. 1-D, E) FLAIR에서는 회백질의 부종을 시사하는 고신호강도가 지속적으로 관찰되었다(Fig. 1-F). 3개월 후 외래 진찰상 신경계장애 없이 회복되어 경과 관찰 중에 있다.

고 찰

중추신경계에서 발생하는 세포독성부종(cytotoxic edema)은 여러 병적 원인에 의해 세포막에서 에너지 의존성 압출 메커니즘의 실패가 발생하면, 세포 내로 소디움, 칼슘 등의 양이온이 대거 유입되고 이온 간의 평형, 삼투압 평형을 유지하기 위해 세포 외 공간에서 세포 내 공간으로 음이온과 물이 이동하여 삼투부종이 발생하는 현상이다.⁴ 이러한 뇌 손상 과정은 대부분 비가역적으로 알려져 있으나 신속한 재관류 또는 세포 손상을 멈출 경우 가역적인 증례가 보고되어 왔다.⁵ 현재까지 코로나19 뇌염에서 보고된 DWI 병변은 대부분 세포독성 뇌돌보 병티(cytotoxic lesions of the corpus callosum, CLOCC)의 형태였다. 다만 CLOCC는 코로나19 뇌염의 특징적 소견이라기보다는 약물, 전해질 이상, 감염 등 다양한 원인에 의해 발생 가능한 비특이적인 병변이며 대부분 가역적 변화를 보이는 것으로 알려져 있다.⁶ 본 증례는 뇌전증지속상태가 동반되며 전신어증, 오른쪽 상하지 마비를 보인 급성기에 왼쪽 가쪽 측두엽에 미만성 세포독성부종이 관찰되었으며 뇌경색처럼 비가역적 손상으로 판단되었으나 신속하고 적절한 치료 후 세포독성부종이 가역적 변화를 보였다. 따라서 DWI

는 환자의 상태에 따라 신호강도의 변화가 있을 수 있고 초기 진단에 있어서 높은 민감도 외에도 임상 경과를 반영하는 신경영상으로 판단된다. 뇌염에서 피질구조와 측두엽을 포함한 뇌부종의 증가는 발작의 위험 증가와 불량한 예후와 관련이 있다. 단순포진바이러스 뇌염 환자들에서 낮은 ADC 값을 가진 환자의 임상 증상은 좋지 않았으며 ADC 값이 높은 환자는 치료 후 빠른 회복을 보였다.⁷ 본 증례에서는 초기에 적극적인 신경 집중 치료를 시행하여 급성기의 세포독성부종의 진행을 최소화하였으며 뇌전증지속상태를 성공적으로 조절하여 비록 불량한 예후를 시사하는 DWI/ADC map 양상에도 불구하고 좋은 임상 결과를 얻을 수 있었다.

한편 세포독성부종이 코로나19 뇌염에 의한 직접적인 변화가 아닌, 뇌전증지속상태에 의한 2차적으로 발생하였을 가능성도 있다. 뇌염 환자에서 질병 초기에 뇌부종과 경련이 발생하는 임상 양상은 뇌염 환자에서 불량한 예후로 예측된다. 뇌전증이 지속될 경우 뇌세포의 당 대사가 과도하게 활성화되어 에너지 의존성 압출 메커니즘 실패의 원인이 되는 아데노신삼인산(adenosine triphosphate)의 고갈로 이어질 수 있다.⁸ 본 증례에서 관찰되는 DWI/ADC map 양상은 뇌염에 의한 직접적 손상과 2차적으로 발생한 뇌전증지속상태 중 어떤 원인에 의한 변화인지 구분하기 어렵다. 환자는 경련의 과거력이 없고 뇌척수액에서 백혈구의 증가, 조영증강 T1강조영상에서 다발성 결절성 병변과 동측에서 DWI/ADC map의 광범위한 피질-피질하 영역 침범, FLAIR에서 지속적인 병변이 남아 있는 점은 뇌염에 의한 직접적 손상과 연관성을 시사하는 소견으로 판단된다.⁹ 반면 조영증강된 병변에 비해 DWI/ADC map 병변의 위치가 차이가 있고 시상배계(pulvinar)를 침범한 점 등은 뇌염과 연관되어 발생한 뇌전증지속상태에 의한 2차적 변화를 시사하여 이를 배제할 수 없다.¹⁰

본 증례는 SARS-CoV-2 PCR을 뇌척수액에서 검사하지 못하였기 때문에 코로나19 뇌염으로 확정적인 진단을 하기에 제한이 있다. 또한 PCR이 음성이라든가 젊은 여자 환자에서 발생 가능한 자가면역뇌염 및 다른 바이러스뇌염을 배제할 수 없다는 한계가 있다. 그럼에도 불구하고 코로나19 뇌염에서 뇌전증지속상태로 발현되며 초기 신경영상에서 세포독성부종이 관찰될 경우 신속하고 적극적인 치료가 필요할 수 있다.^{2,3} 항

바이러스 약제, 항뇌전증 약물의 신속한 투약뿐만 아니라 면역 치료와 뇌부종에 대한 조절도 고려되어야 한다. 또한 코로나19 뇌염에서 DWI를 포함하는 신경영상 검사는 환자의 임상 증상을 적절히 반영하는 영상 검사이며 환자의 초기 진단과 더불어 경과의 추적 관찰에도 유용한 검사 도구이다.

REFERENCES

1. Ellul MA, Benjamin L, Singh B, Lant S, Michael BD, Easton A, et al. Neurological associations of COVID-19. *Lancet Neurol* 2020;19:767-783.
2. Islam MA, Cavestro C, Alam SS, Kundu S, Kamal MA, Reza F. Encephalitis in patients with COVID-19: a systematic evidence-based analysis. *Cells* 2022;11:2575.
3. Caroli A, Capelli S, Napolitano A, Cabrini G, Arrigoni A, Pezzetti G, et al. Brain diffusion alterations in patients with COVID-19 pathology and neurological manifestations. *Neuroimage Clin* 2023;37:103338.
4. Liang D, Bhatta S, Gerzanich V, Simard JM. Cytotoxic edema: mechanisms of pathological cell swelling. *Neurosurg Focus* 2007;22:E2.
5. Gaddamanugu S, Shafaat O, Sotoudeh H, Sarraimi AH, Rezaei A, Saadatpour Z, et al. Clinical applications of diffusion-weighted sequence in brain imaging: beyond stroke. *Neuroradiology* 2022;64:15-30.
6. Gaur P, Dixon L, Jones B, Lyall H, Jan W. COVID-19-associated cytotoxic lesions of the corpus callosum. *AJNR Am J Neuroradiol* 2020;41:1905-1907.
7. Sener RN. Herpes simplex encephalitis: diffusion MR imaging findings. *Comput Med Imaging Graph* 2001;25:391-397.
8. Alam AM, Chen JPK, Wood GK, Facer B, Bhojak M, Das K, et al. Increased volume of cerebral oedema is associated with risk of acute seizure activity and adverse neurological outcomes in encephalitis - regional and volumetric analysis in a multi-centre cohort. *BMC Neurol* 2022;22:412.
9. Kiroğlu Y, Calli C, Yünter N, Kitis O, Kocaman A, Karabulut N, et al. Diffusion-weighted MR imaging of viral encephalitis. *Neuroradiology* 2006;48:875-880.
10. Huang TH, Lai MC, Chen YS, Huang CW. Brain imaging in epilepsy-focus on diffusion-weighted imaging. *Diagnostics (Basel)* 2022;12:2602.