

신경사코이드증으로 의심되었던 크립토코쿠스수막뇌염 증례

김기정 이승희 유혜리 구용서 김효재

울산대학교 의과대학 서울아산병원 신경과

Neurosarcoidosis vs. Cryptococcal Meningoencephalitis: A Diagnostic Pitfall in a Sarcoidosis Patient

Kijeong Kim, MD, Seunghee Lee, MD, Hyae Lee You, MD, Yong Seo Koo, MD, PhD, Hyo Jae Kim, MD

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

Address for correspondence

Hyo Jae Kim, MD

Department of Neurology, Asan Medical Center, University of Ulsan College of Medicine, 88 Olympic-ro 43-gil, Songpa-gu, Seoul 05505, Korea

Tel: +82-2-3010-3881

Fax: +82-2-474-4691

E-mail: peacockbeer@naver.com

Received March 29, 2026

Revised May 6, 2026

Accepted May 7, 2026

A 72-year-old man with possible sarcoidosis presented with transient dysarthria and left-sided weakness. Brain imaging and cerebrospinal fluid (CSF) findings initially suggested neurosarcoidosis. However, the patient's clinical deterioration after steroid treatment and subsequent CSF evaluations confirmed cryptococcal meningoencephalitis. This case highlights that in patients with sarcoidosis presenting with neurological symptoms, alternative infectious etiologies such as cryptococcal meningoencephalitis should be carefully ruled out, even in the absence of overt immunodeficiency, since disease-related immune dysregulation may still be present in sarcoidosis.

J Korean Neurol Assoc 44(3):216-219, 2026

Key Words: Sarcoidosis, Cryptococcosis, Meningoencephalitis

사코이드증(sarcoidosis)은 비정상적으로 활성화된 면역 반응에 의하여 여러 장기의 비치즈육아종(non-caseating granuloma) 형성을 특징으로 하는 다발성 면역 질환으로 항원 제시를 통해 활성화된 Th1세포가 분비하는 염증성 사이토카인과 조절 T세포의 기능 이상, 면역 세포 간의 불균형 등이 관여한다.¹ 사코이드증 환자의 약 5-26%에서 신경계 증상을 동반하는 신경사코이드증(neurosarcoidosis)이 발생한다.² 그러나 신경사코이드증에 특이적인 생물표지자가 없으며 다양한 질환이 유사한 임상 양상을 보일 수 있기 때문에 감별이 어려운 경우가 많다.³ 사코이드증은 육아종 내에서 국소적 과염증이 발생하지만 말초에서는 T세포 무반응과 조절 T세포의 기능 이상으로 인하여 전신적으로는 면역 저하가 유발되는 면역 역설(immune paradox) 현상이 나타난다.⁴ 따라서 사코이드증이 진단된 환자에서 발생하는 신경계 증상은 신경사코이드증

뿐만 아니라 기회 감염을 포함한 중추신경계 감염에 대한 감별이 중요하다. 본 증례에서는 면역 억제 치료를 받지 않은 사코이드증 환자에서 발생한 경련에 대해 초기에는 신경사코이드증으로 판단하고 치료하였으나 최종적으로 크립토코쿠스수막뇌염(cryptococcal meningoencephalitis)으로 확진되어 치료된 사례를 보고하고자 한다.

증례

72세 남자가 반복적인 일과성 구음장애와 좌측 상지 위약감을 주소로 응급실에 내원하였다. 상기 환자는 64세에 간세포암(hepatocellular carcinoma)을 진단받고 절제술 및 간동맥화학색전술을 시행하고 재발 소견 없이 추적 중이었으며 고혈압과 당뇨에 대해 약물 치료 중이었다. 또한 내원 1년 전 복부컴퓨터

터단층촬영(computed tomography, CT)에서 비장에 다발성 병변이 관찰되어 조직 검사를 시행하였고 만성 비치즈육아종이 확인되었다. 사코이드증 감별을 위해 촬영한 흉부CT에서 폐결절과 림프절 비대가 보였으나 조직 검사상 악성 또는 육아종 소견은 확인되지 않았다. 혈액 안지오텐신전환효소(angiotensin converting enzyme) 수치는 101.8 U/L로 상승되어 있었고 잠복 결핵 검사는 음성이었다. 이에 사코이드증으로 잠정 진단하였고 안정적인 경과로 면역 치료 없이 경과 관찰 중이었다.

내원 4일 전 구음장애 및 좌측 상지 위약이 10분간 발생하였다가 자연 호전되었다. 타원에서 뇌자기공명영상(magnetic resonance imaging, MRI)을 시행하였고 확산강조영상에서 급성 뇌경색 소견은 없었으나 액체감쇠역전회복영상(fluid attenuated inversion recovery, FLAIR)에서 좌측 전두엽, 두정엽 및 우측 중심 고랑 부위에 결절성 고신호병변이 관찰되었다(Fig. 1-A). 특별한 치료 없이 경과 관찰하던 중 내원 당일 동일하게 10분간 지속되는 구음장애와 좌측 상지 위약감으로

응급실에 내원하였다. 내원 당시 발열은 없었으며 신경계 진찰상 경부 강직 등의 뇌수막 자극징후와 국소 신경계 이상은 관찰되지 않았다. 응급실에서 재시행한 뇌MRI에서는 병변 크기 증가 및 우측 중심 고랑 부위의 조영증강이 관찰되었다(Fig. 1-B, C). 병변이 우측 일차운동피질 근처에 위치하고 환자의 증상이 일시적으로 발생하였다가 완전히 호전되는 양상을 고려할 때 환자의 증상은 병변에 의한 일과성허혈발작 또는 국소발작(focal preserved consciousness seizure)과 연관된 증상으로 생각되었고 간암의 뇌 전이, 탈수초질환, 뇌염 등의 가능성을 고려하여 입원하였다.

입원 후 시행한 뇌파는 특이 소견 없었으며 뇌척수액(cerebrospinal fluid, CSF) 검사에서 개방압(opening pressure) 13.2 cmH₂O, 백혈구 239/mm³ (림프구 55%), 단백 103.3 mg/dL, 포도당 60 mg/dL (CSF/serum ratio 0.46)로 관찰되며 악성 세포 음성이었다. CSF에서 14가지 주요 병원체를 동시에 검사할 수 있는 다중 중합효소사슬반응(multiplex

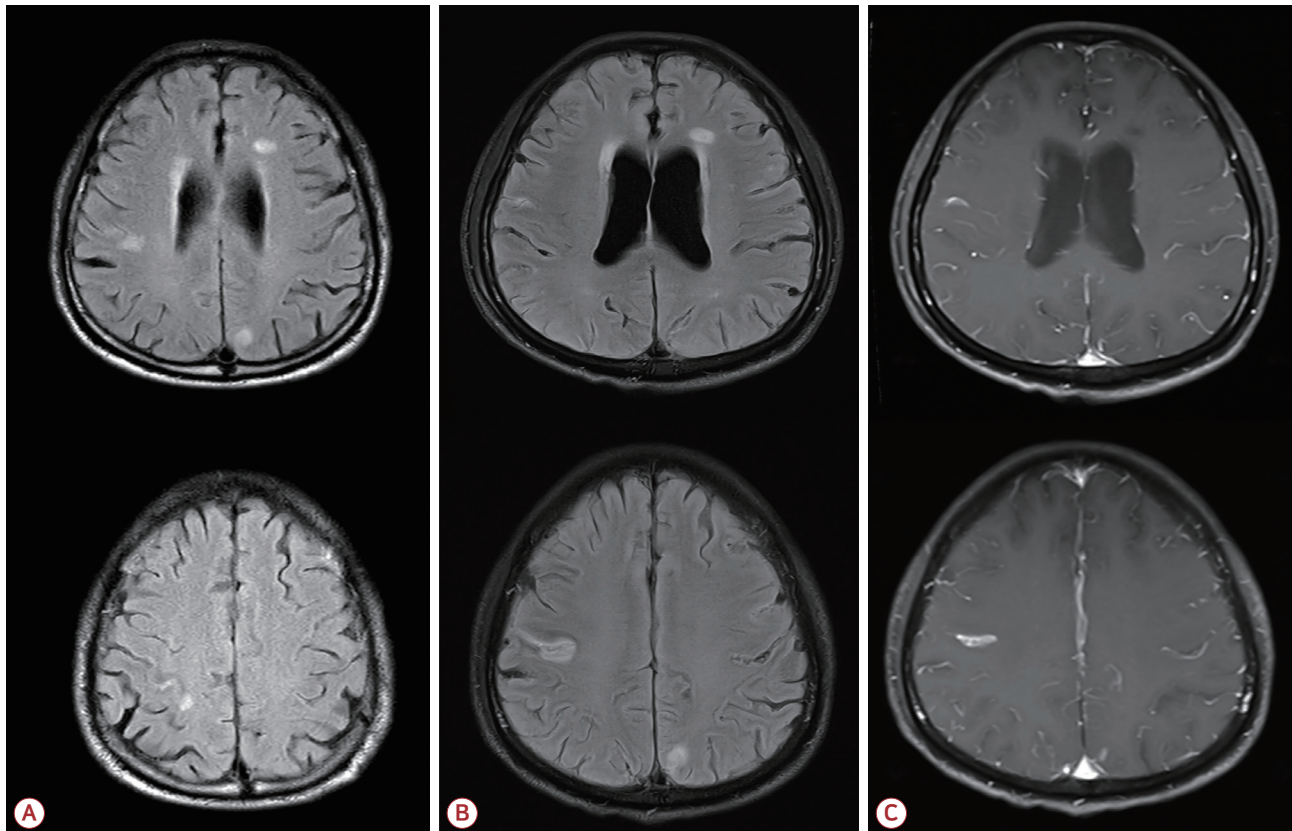


Figure 1. (A) Initial magnetic resonance images of the brain show multiple nodular lesions with high signal intensity on FLAIR sequences. (B) Subsequent follow-up imaging indicates disease progression with new lesions emerging in the right central sulcus. (C) Contrast-enhanced T1-weighted images confirm active enhancement of these lesions. FLAIR; fluid attenuated inversion recovery.

polymerase chain reaction [PCR]) 기반의 CSF FilmArray meningitis/encephalitis panel 검사와 CSF 바이러스 PCR, 세균 배양 검사 및 크립토코쿠스항원 검사, India ink 염색 등 진균 검사는 모두 음성이었다. 혈액 검사에서도 크립토코쿠스 항원 검사 음성이었으며 사람면역결핍바이러스(human immunodeficiency virus, HIV) 항원/항체 검사도 음성으로 확인되었다. CSF 검사에서 백혈구 증가가 뚜렷하였으나 시행한 세균 및 바이러스 원인에 대한 검사가 모두 음성으로 확인되었으며 뇌 MRI에서 결정성 고신호병변 소견을 고려할 때 바이러스뇌염 가능성은 떨어질 것으로 판단하여 항생제 및 항바이러스제는 투약하지 않았다. 기저 질환을 고려하여 신경사코이드증 가능성을 고려하여 고용량 정주 스테로이드(메틸프레드니솔론 1 g/day) 치료를 시작하였다. 스테로이드 투약 3일 후 발열 및 의식 저하가 발생하여 CSF 추적 검사를 시행하였고 백혈구 358/mm³ (호중구 63%), 단백 125.4 mg/dL, 포도당 66 mg/dL로 악화되었으며 CSF FilmArray panel과 크립토코쿠스항원 검사에서 양성으로 확인되었다. 스테로이드는 중단하였고 크립토코쿠스에 대한 항진균 치료(정맥 내 플루코나졸[fluconazole] 800 mg/day + 정맥 내 리포솜화암포테리신[liposomal amphotericin B] 3 mg/kg/day)을 시작하였다.

이후 환자의 의식 저하와 발열은 호전되었으며 입원 기간 중 동일한 일과성 국소 신경계 증상은 재발하지 않았다. 항진균제 투약 2주 후 시행한 CSF 검사에서는 백혈구 176/mm³ (림프구 97%), 단백 122.8 mg/dL로 감소되었고 CSF FilmArray panel 및 CSF 크립토코쿠스항원 검사는 음성으로 나왔다. 환자는 장기간 항진균제 치료를 위하여 타원 전원하였다. 본 증례의 주요 임상 경과를 Fig. 2에 정리하였다.

고 찰

크립토코쿠스는 피막형 효모균으로 *Cryptococcus neoformans*와 *Cryptococcus gattii*가 사람에게 병원균으로 작용하는 대표적 크립토코쿠스 균종이다. 크립토코쿠스수막뇌염은 주로 HIV 감염자와 같은 면역 저하자에서 발생하는 중추신경계의 기회 감염성 진균 감염이다.⁵ 최근에는 비-HIV 환자에서도 유병률이 상승하는 추세이며 정상 면역 보유자에서의 보고도 증가하고 있다.⁶ 본 증례의 환자는 사코이드증을 임상적으로 진단받았으나 면역 억제제를 복용하지 않는 상태였기 때문에 초기에 기회 감염의 가능성을 높게 고려하지 않았다. 하지만 크립토코쿠스에 대한 주된 면역 방어 기전은 T세포 매개면역(T cell-mediated immunity)으로 알려져 있으며 사코이드증에서 T세포가 육아종에 고립(sequestration)되면서 T세포 매개 면역 저하가 발생하기 때문에 면역 치료를 받지 않은 사코이드증 환자에서도 크립토코쿠스 감염의 위험이 있다.⁴ 실제로 40세의 크립토코쿠스 감염을 분석한 보고에 따르면 27예가 이전에 사코이드증을 진단받았으며, 그중 16예만이 감염 이전에 면역 조절 치료를 받은 것으로 확인되었다.⁷

사코이드증 환자에서 크립토코쿠스수막뇌염과 신경사코이드증을 감별하는 것은 치료 방침 결정에 매우 중요하지만 임상적으로 두 질환을 감별하는 것은 어렵다. 앞서 말한 연구에서 초기에 신경사코이드증으로 진단되었다가 이후 크립토코쿠스수막뇌염으로 뒤늦게 진단이 이루어진 경우가 43%에 달하였다.⁷ 두 질환 모두 비특이적 임상 양상을 보이고 CSF 검사 결과 역시 경미한 뇌척수액세포증가증(pleocytosis)과 단백질 상승을 공통적으로 관찰할 수 있기 때문이다. 문헌에 따르면 신경사코이

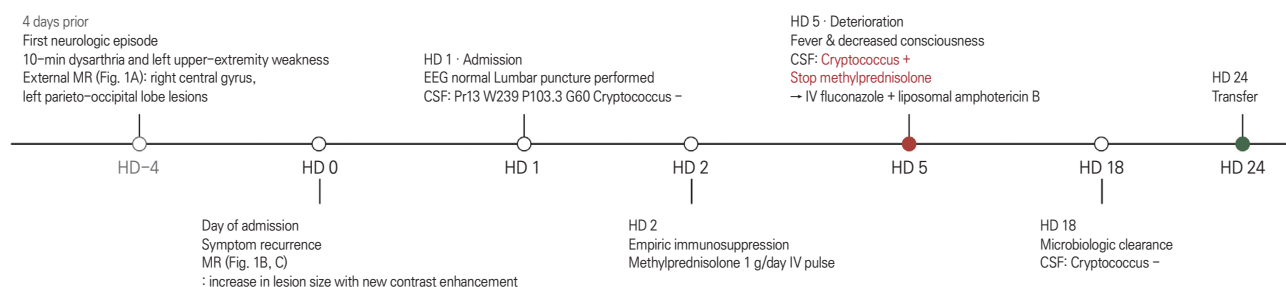


Figure 2. Schematic timeline summarizing the patient's clinical course, laboratory and imaging findings, and therapeutic interventions. Pr means opening pressure (cmH₂O). W means white blood cell count (/mm³). P means protein (mg/dL), and G means glucose (mg/dL) in the Figure. MRI; magnetic resonance imaging, HD; hospital day, EEG; electroencephalography, CSF; cerebrospinal fluid, IV; intravenous.

드증에서는 국소신경학적 결손이 흔하고 크립토코쿠스수막뇌염에서는 발열과 경부 강직이 흔하다고 알려져 있지만⁸ 증례에서는 초기에 뚜렷한 발열이나 뇌수막자극징후 없이 국소 신경계 증상만 관찰되어 감별에 어려움이 있었다. 또한 중추신경계 크립토코쿠스 진단을 위한 검사들의 위음성이 흔하다는 점도 진단이 어려운 이유 중 하나이다. 크립토코쿠스수막뇌염이 진단된 환자들에서 CSF India ink 검사는 39%에서 음성이었고 혈청항원 검사는 25%에서 음성이었다. 일부에서는 CSF항원과 배양 검사가 초기 음성이었다가 1주 이후 재검사 시에 양성으로 확인되었다.⁷ 최근에는 PCR을 이용한 FilmArray meningitis/encephalitis panel 검사가 크립토코쿠스뇌염의 진단에 높은 민감도(83.8-96.4%)와 특이도(99.6-99.9%)를 보이는 것으로 알려져 있다.⁹ 하지만 본 증례에서는 초기 CSF FilmArray 검사에서도 크립토코쿠스 음성이었던 점이 초기 진단에 더욱 혼란을 주었다.

초기 CSF에서 크립토코쿠스 검사가 음성을 보인 원인으로 다음을 고려할 수 있다. 첫째, 감염 초기에는 CSF 내 진균 부하가 낮아 각종 진단 검사의 민감도가 저하될 수 있다. 특히 HIV 비감염자인 경우 HIV 감염 환자에 비해 CSF 내 진균 부하가 상대적으로 낮은 경향이 있어 크립토코쿠스 검사의 민감도가 낮은 것으로 알려져 있다.¹⁰ 둘째, 고용량 스테로이드 투여 후 면역억제가 심화되면서 진균이 급격히 증식하여 추적 검사에서 양전된 것으로 추정된다. 따라서 초기 검사에서 음성이더라도 반복 검사를 시행하는 것이 본 증례에서 중요하였다.

신경사코이드증의 치료에 대한 확립된 표준 지침은 없으나 일반적으로 고용량 정맥 내 코티코스테로이드(corticosteroid) 투약이 1차 치료로 사용된다. 이후 경구 제제로 전환하여 감량하며 환자의 치료 반응과 재발 위험도에 따라 유지 면역치료를 결정한다.⁸ 본 증례의 환자는 사코이드증의 기왕력이 있는 상태에서 신경계 증상이 발생하였다. 초기 검사에서 CSF 백혈구 증가가 관찰되었으나 뚜렷한 감염 증상은 없었고 혈청 및 CSF 감염 검사는 모두 음성이었으며 뇌MRI 소견 또한 신경사코이드증에 부합하였다. 이에 신경사코이드증의 가능성이 높다고 판단하여 정맥 내 스테로이드 치료를 시작하였다. 다만 감염

뇌염의 가능성과 스테로이드 투약에 따른 기회 감염의 위험을 고려하여 입원 기간 동안 임상 경과를 면밀히 관찰하였다. 이러한 추적 관찰을 통해 증상 악화 시점에 신속히 추가 검사를 시행할 수 있었고, 그 결과 크립토코쿠스수막뇌염을 진단하여 스테로이드를 중단하고 항진균제 투약을 시작하였다.

본 증례는 면역억제 치료를 받지 않는 사코이드증 환자에서도 질환 자체의 면역 기전으로 인하여 중추신경계 기회 감염이 발생할 수 있음을 보여준다. 면역억제 치료를 받지 않는 사코이드증 환자에서 신경계 증상이 발생하였을 때 임상적으로 초기부터 크립토코쿠스 뇌염을 진단하는 것은 어렵다. 하지만 크립토코쿠스를 제대로 치료하지 않고 스테로이드와 같은 면역억제 치료를 시행하는 것은 환자의 예후를 크게 악화시킬 수 있다. 따라서 신경사코이드증이 의심될 때 CSF 검사를 반복하거나 임상 증상을 면밀히 관찰하여 기회감염에 대한 철저한 배제를 선행하는 것이 중요하겠다.

REFERENCES

1. Zhang H, Costabel U, Dai H. The role of diverse immune cells in sarcoidosis. *Front Immunol* 2021;12:788502.
2. Barreras P, Stern BJ. Clinical features and diagnosis of neurosarcoidosis - review article. *J Neuroimmunol* 2022;368:577871.
3. Shen J, Lackey E, Shah S. Neurosarcoidosis: diagnostic challenges and mimics a review. *Curr Allergy Asthma Rep* 2023;23:399-410.
4. Miyara M, Amoura Z, Parizot C, Badoual C, Dorgham K, Trad S, et al. The immune paradox of sarcoidosis and regulatory T cells. *J Ext Med* 2006;203:359-370.
5. Meya DB, Williamson PR. Cryptococcal disease in diverse hosts. *N Engl J Med* 2024;390:1597-1610.
6. Tugume L, Ssebambulidde K, Kasibante J, Ellis J, Wake RM, Gakuru J, et al. Cryptococcal meningitis. *Nat Rev Dis Primers* 2023;9:62.
7. Leonhard SE, Fritz D, van de Beek D, Brouwer MC. Cryptococcal meningitis complicating sarcoidosis. *Medicine (Baltimore)* 2016;95:e4587.
8. Hebel R, Dubaniewicz-Wybieralska M, Dubaniewicz A. Overview of neurosarcoidosis: recent advances. *J Neurol* 2015;262:258-267.
9. Van TT, Kim TH, Butler-Wu SM. Evaluation of the Biofire FilmArray meningitis/encephalitis assay for the detection of *Cryptococcus neoformans/gattii*. *Clin Microbiol Infect* 2020;26:1375-1379.
10. Rajasingham R, Wake RM, Beyene T, Katende A, Letang E, Boulware DR. Cryptococcal meningitis diagnostics and screening in the era of point-of-care laboratory testing. *J Clin Microbiol* 2019;57:e01238-18.