



김 상 범

강동경희대학교병원 신경과

Dysimmune neuropathies: Neuroradiological approach and sub-classification

Sang Beom Kim, MD, PhD

Department of Neurology, Kyung Hee University Hospital at Gangdong, Seoul, Korea

This review summarizes the most relevant developments in the fields of nerve ultrasound and MRI in the diagnosis of treatable inflammatory neuropathies over the last one and a half years. MRI and nerve ultrasound can accurately identify potentially treatable neuropathies and thereby help to improve diagnosis. Advanced MRI techniques also show potential to dissect pathophysiology. The apparent mismatch between nerve function and morphology is not surprising and reflects different dimensions of the disease process in neuropathies. MRI and nerve ultrasound have become useful tools in the diagnosis of inflammatory neuropathies.

Key Words: Dysimmune, Neuropathy, Ultrasonography, MRI

서 론

만성염증탈수초다발신경병(chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy, CIDP)과 다초점운동신경병(multifocal motor neuropathy, MMN)은 보통 임상증상과 전기진단검사(electrodiagnostic studies, EDX)로 진단한다. 그러나 임상외사의 경험이 부족하거나 질환의 임상증상이 혼재된 경우 진단이 쉽지 않다. 또한 정확한 EDX를 진행하기 위해 적절한 피부 채운 유지와 여러 부위를 검사하는 노력이 요구된다. 전도차단과 전도속도감소 등이 종종 국소적이거나 여기저기 흩어져 있을 수 있으므로 근위부를 포함하여 사지를 검사하는 것이 필수적이다. 최적의 환경에서 진행된 검사라 하더라도 상당수의 환자에서는 진단을 확정하는 것이 어려울 수 있다. 말초신경영상은 이러한 경우 EDX를 보조하는 중요한 수단이 된다. 즉 신경 침범을 확인

하여 치료가능한 신경병을 진단하는데 도움이 될 수 있다. 본 원고에서는 최근 이루어진 염증신경병의 신경초음파와 MRI 진단의 괄목할 만한 발전을 간략히 다루고자 한다.¹

본 론

1. 신경영상으로 알려진 사실

만성면역매개신경병 환자에서 염증과 수초이상으로 신경 부종이 발생하는 것은 MRI와 신경초음파로 보고되어 왔다.²⁻⁴ 이후, MRI는 척수신경뿌리 이상의 빈도를 분석했고, 신경초음파는 주로 상하지의 큰 신경들을 검사했다.⁵⁻⁹

만성면역매개신경병을 영상으로 진단할 때 나오는 중요한 결점은 체계적인 연구가 부족하다는 점이다. 막상 출간된 연구들을 해석하고 비교하려면 연구들마다 검사 프로토콜과 대상 환자군의 유병기간이나 치료상태가 다르기 일쑤여서 난항이 있었다. 그럼에도 불구하고 이 연구들을 통해 처음 보고된 만성면역매개신경병의 신경전장에 걸친 신경부종을 입증했으며 이 소견은 신경전도검사(nerve conduction studies, NCS)에서 보이는 국소적인 신경차단과는 크게 달랐다. 다음 단계로 신경부종의 양상을 구분하기 위

Sang Beom Kim, MD, PhD

Department of Neurology, Kyung Hee University Hospital at Gangdong, 892 Dongnam-ro, Gangdong-gu, Seoul, Korea

Tel: +82-2-440-6168 Fax: +82-2-440-7242

E-mail: sbkim@khu.ac.kr

해 초음파점수체계들이 제안되었고, 신경부종의 양상(정상, 경도, 국소, 광범위)과 부위, 신경다발이상들이 기반이 되었다.¹⁰⁻¹⁷

신경얼기MRI는 T2강조영상에서 신경뿌리의 부종이나 고신호강도 또는 조영증강을 보였다.⁶ 신경얼기이상의 분포(정상, 대칭, 국소, 신경뿌리위주 또는 방추모양)를 기술한 몇몇 연구들은 모두 후향연구이면서 대상자도 적었다. CIDP와 MMN의 MRI 연구 결과들은 차이가 큰데(40-100%), 고신호강도가 가장 흔했고(CIDP 13-88%, MMN 44-100%), 부종(CIDP 13-88%, MMN 22-30%)과 조영증강(CIDP 10-89%, MMN 0%)은 비교적 드물었다. MR 이상이 대칭적인 경우는 근력약화가 전신적이었고 국소적인 경우는 비대칭이었다는 보고는 추후 연구를 통해 더 입증될 필요가 있다.¹⁸

초음파와는 달리 MRI를 통한 위팔신경얼기에 대한 체계적인 점수체계는 더 개선될 필요가 있는데 앞으로 민감도를 증진시키면서 MMN, CIDP, Lewis-Sumner증후군(LSS) 등에 대한 합의진단기준에서 중요한 역할을 맡을 것으로 기대된다. 위팔신경얼기MRI의 특이도는 대상 질병에 따라 다른데, 신경뿌리 이상을 보이는 다른 질환들(Charcot-Marie-Tooth (CMT) type 1, neuropathy associated with monoclonal immunoglobulin M (IgM) gammopathy, 당뇨병신경얼기뿌리신경병, 신경림프종증, 신경통근위축, 혈관염신경병, 신경섬유종증)과 CIDP, MMN, LSS는 비정형적 임상양상을 보이는 CMT1을 제외하면 임상적으로 구분된다. 염증신경병을 진단하는 MRI와 신경초음파의 특이도는 하위운동신경세포병과 축삭신경병을 감별할 경우 높다.¹⁹

2. 신경영상의 최신 지견

75명의 치료전 CIDP와 MMN, 70명의 유사질환 환자를 대상으로 해서 표준화초음파프로토콜을 사용한 말초신경영상의 점수체계연구에서 양측 정중신경 아래팔과 위팔의 부종은 위팔신경얼기의 어느 줄기의 부종과도 같이 산정하면 염증신경병 진단에 99%의 특이도를 보였다. 이 연구는 근거등급이 2등급으로, 탈수초유전신경병을 시사하는 임상정황이 없을 때 근위부 정중신경과 위팔신경얼기의 부종을 초음파로 확인하면 CIDP, LSS, MMN을 신뢰 수준에서 감별할 수 있었다. 이를 통해 신경초음파 프로토콜을 간소화할 수 있었으며, 신경 크기가 가장 중요한 소견이었고, 염증신경병을 진단할 때 신경다발크기, 예코밀도, 혈관분포도의 추가적인 진단 가치가 크지 않음을 알 수 있었다.²⁰

CIDP에서 MRI와 신경초음파의 진단능력의 유사 정도는 증례보고 논문이 적은 편이라 알려지지 않았으나, 치료전 CIDP 환자군의 위팔신경얼기에 대한 초음파와 MRI를 비교한 최근 연구에서 진단능력은 비슷했고, 63-73%에서 이상을 찾아냈다. MRI와 초음파를 같이 사용할 경우 CIDP와 MMN 환자의 진단민감도를 83%까지 향상시킨다. 두 검사 방법은 본래적인 장점과 한계가 있는데, MRI는 신경뿌리의 신호강도이상과 비정상직경을 평가할 때 최적의 영상을 제공하지만 이상에 대한 객관적인 기준값은 아직 없다. 신경초음파는 임상에서도 폭넓게 사용되며 민감도가 높고 위팔의 큰 신경도 검사가능하지만 숙련기간이 필요하다. MRI의 조영증강은 초음파의 혈관분포도증가에 상응하며 질병특이적인 지표라기보다는 만성염증의 정도를 반영하는 것으로 생각된다.²¹⁻²³

최근 T2강조영상이 개선되며 화질과 진단가치가 상승되고 있으나 질병특이적인 기준치를 정립하는 것이 정확한 진단수행에 필요하다.²⁴ 전신MR신경영상은 시야를 확장하여 다발적인 신경부종을 선별해 볼 수는 있지만 현재 신경얼기영상과 비교할 때 해상도가 낮다.²⁵ MR영상 기술이 발전함에 따라 전신MR신경영상도 초음파처럼 다발신경을 평가할 때 진단가치가 높아질 것으로 기대된다.

최종적으로, 중추신경계를 평가하는 최신의 MR기법(diffusion tensor imaging, DTI)이 만성염증신경병의 병태생리과정, 질병진행, 치료효과를 연구할 때 쓰이기도 한다. 정상과 운동신경세포병 환자와 비교했을 때 MMN에서 아래팔 신경의 확산도가 감소함을 보인 연구에서 DTI가 앞으로 정량뿐만 아니라 정성적인 자료를 제공할 수 있을 것으로 기대된다. MR을 통한 MMN과 CIDP의 병태생리 및 치료반응에 대한 생체표지자 역할에 대한 연구가 더욱 진행되어야 하겠다.²⁶⁻²⁸

3. 신경전도검사와 영상의 비교

중요한 질문을 하나 던지면 “영상과 신경전도검사 이상이 동일한 병태생리과정을 반영하는가”이다. 여러 연구에서 신경영상의 지표와 신경전도검사를 비교했지만 방법론적인 한계로 결론은 명확하지 않았다. 즉 검사부위, 신경전도검사시의 피부온도와 거리 등이 표준화되어 있지 않아 기존 연구들을 비교하는 것이 어려웠다. 영상에 보이는 이상과 신경전도검사서 관찰되는 이상은 두 검사 부위가 일치하지 않으며 신경얼기영상에 이상이 보여도 그 신경얼기로부터 기인하는 일부신경에서만 신경전도 이상이

보일 수 있기 때문이다. 따라서 앞으로의 비교 연구에서는 인접 신경들의 근위/원위/대측부위 등을 다양하게 구간별로 측정하는 것이 관련성을 평가하기 위해 추천된다.²⁹⁻³⁵

게다가, 기능과 구조의 불일치는 신경병에서만 보이는 것은 아니다. 무증상뇌경색이나 무증상다발경화증의 영상에서도 이상이 관찰된다. 사실 기능이 소실되고 구조가 손상되는 과정이 반드시 동일한 것은 아니다. 염증, 부종, 허혈, 섬유화와 수초손상이 모두 신경을 비대하게 한다. 통상적인 전기진단검사는 신경 안에서 가장 전도속도가 빠른 신경섬유의 총합인 축삭을 평가한다. 따라서 동일 신경 안에서 다양한 정도로 손상된 수초, 결절, 축삭 등의 개별적인 축삭 병리를 일일이 알아내기는 어렵다. 신경흥분도검사는 나트륨펌프기능과 같은 수초화된 축삭의 기능을 더 잘 반영할 수 있다.³⁶⁻³⁸

요약하면, 신경영상과 신경전도검사는 신경상태에 대한 정보를 제공할 때 상호 보완적이며 서로 비교하기 보다는 정보를 조합해야 한다. 그러한 복합사용은 염증신경병을 진단할 때 최대 가치를 발휘할 것이다.

4. 향후 발전 방향

많은 발전이 이루어졌지만 신경영상연구는 채워져야 할 간극이 아직 많다. 판독 표준화를 위해 객관적이고 질병 특이적인 MRI 기준치와 진단가치에 대한 체계적인 평가가 요구된다. 요천수열기와 위팔열기 MRI의 진단능력 비교도 필요하며, 더 진보된 MRI 기술(STIR, neurography with maximal intensity projection (MIP))에 대한 철저한 평가도 이루어져야 한다.

신경초음파는 EDX와 MRI를 보완하는 중요한 부가 평가 수단이다. 염증신경병을 진단할 때 EDX와 초음파 검사조합을 지지하는 근거 연구들이 있다. 신경영상은 치료반응이 있는 신경병을 찾는 데 도움이 되지만, 그 이상의 가치 및 위양성 간의 균형은 아직 모른다. 표준화된 EDX와 편향되지 않은 많은 수의 환자군에서 신경영상을 조합한 전향연구가 필요하다. 신경초음파와 MRI는 추후 만성염증성신경병의 합의진단기준에 편입될 것으로 기대되며, 전기진단검사 결과가 모호할 때, CIDP 또는 MMN 환자를 진단하는 경우 그 가치가 분명해질 것이다.³⁹⁻⁴⁰ 그러나 영상검사가 전기진단검사를 대체하기는 어려울 것으로 생각된다.

요약

1. MRI는 척수신경뿌리를 볼 때 특히 유용하며 신경초음

파는 말초신경의 근위부를 볼 때 진단가치가 높다.

2. MRI와 신경초음파는 치료가능성이 큰 신경병을 진단하기 위해 위팔신경열기를 볼 때 진단가치가 필적할 만하다.
3. 신경병은 신경의 기능과 모양에서 변화를 일으키며 이들 변화는 질병 진행 과정을 반영한다.
4. 향후 합의진단기준 개정작업에서 MRI와 신경초음파는 신경전도검사를 보조하는 중요한 선택항목으로 포함되어야 한다.

결론

MRI와 신경초음파는 치료 가능한 신경병을 진단할 때 보조수단이 되어 왔다. 향후 MRI는 척수신경뿌리 이상에서 객관적이고 질병특이적인 기준치를 제공할 수 있어야 하며, 신경초음파는 진행 중인 전향연구들을 통해 진단가능한 영역과 위양성율을 밝혀야 한다.

References

1. Goedee HS, van der Pol WL, Hendrikse J, van den Berg LH. Nerve ultrasound and magnetic resonance imaging in the diagnosis of neuropathy. *Curr Opin Neurol* 2018;31(5):526-533.
2. Duggins AJ, McLeod JG, Pollard JD, et al. Spinal root and plexus hypertrophy in chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy. *Brain* 1999;122:1383-1390.
3. Kuwabara S, Nakajima M, Matsuda S, Hattori T. Magnetic resonance imaging at the demyelination foci in chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy. *Neurology* 1997; 48:874-877.
4. Taniguchi N, Itoh K, Wang Y, et al. Sonographic detection of diffuse peripheral nerve hypertrophy in chronic inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy. *J Clin Ultrasound* 2000; 28:488-491.
5. Goedee HS, Brekelmans GJ, van Asseldonk JT, et al. High resolution sonography in the evaluation of the peripheral nervous system in polyneuropathy: a review of the literature. *Eur J Neurol* 2013;20:1342-1351.
6. van Es HW. MRI of the brachial plexus. *Eur Radiol* 2001;11: 325-336.
7. Goedee HS, Brekelmans GJ, Visser LH. Multifocal enlargement and increased vascularization of peripheral nerves detected by sonography in CIDP: a pilot study. *Clin Neurophysiol* 2014;125:154-159.
8. Van Es HW, Van den Berg LH, Franssen H, et al. Magnetic resonance imaging of the brachial plexus in patients with multifocal motor neuropathy. *Neurology* 1997 48:1218-1224.

9. Eurlings M, Notermans NC, Franssen H, et al. MRI of the brachial plexus in polyneuropathy associated with monoclonal gammopathy. *Muscle Nerve* 2001; 24:1312-1318.
10. Zaidman CM, Harms MB, Pestronk A. Ultrasound of inherited vs. acquired demyelinating polyneuropathies. *J Neurol* 2013; 260:3115-3121.
11. Padua L, Martinoli C, Pazzaglia C, et al. Intra- and internerve cross-sectional area variability: new ultrasound measures. *Muscle Nerve* 2012;45:730-733.
12. Padua L, Granata G, Sabatelli M, et al. Heterogeneity of root and nerve ultrasound pattern in CIDP patients. *Clin Neurophysiol* 2014;125:160-165.
13. Kerasnoudis A, Pitarokoili K, Behrendt V, et al. Nerve ultrasound score in distinguishing chronic from acute inflammatory demyelinating polyneuropathy. *Clin Neurophysiol* 2014; 125:635-641.
14. Kerasnoudis A, Pitarokoili K, Gold R, Yoon MS. Bochum ultrasound score allows distinction of chronic inflammatory from multifocal acquired demyelinating polyneuropathies. *J Neurol Sci* 2015;348:211-215.
15. Kerasnoudis A, Pitarokoili K, Haghikia A, et al. Nerve ultrasound protocol in differentiating chronic immune-mediated neuropathies. *Muscle Nerve* 2016;54:864-871.
16. Grimm A, Decard BF, Axer H, Fuhr P. The Ultrasound pattern sumscore -UPSS. A new method to differentiate acute and subacute neuropathies using ultrasound of the peripheral nerves. *Clin Neurophysiol* 2015;126:2216-2225.
17. Grimm A, Vittore D, Schubert V, et al. Ultrasound pattern sum score, homogeneity score and regional nerve enlargement index for differentiation of demyelinating inflammatory and hereditary neuropathies. *Clin Neurophysiol* 2016;127: 2618-2624.
18. Jongbloed BA, Bos JW, Rutgers D, et al. Brachial plexus magnetic resonance imaging differentiates between inflammatory neuropathies and does not predict disease course. *Brain Behav* 2017;7:e00632.
19. Rajabally YA, Chavada G, Lewis-sumner syndrome of pure upper-limb onset: diagnostic, prognostic, and therapeutic features. *Muscle Nerve* 2009;39:206-220.
20. Goedee HS, van der Pol WL, van Asseldonk JH, et al. Diagnostic value of sonography in treatment-naive chronic inflammatory neuropathies. *Neurology* 2017;88:143-151.
21. Goedee HS, Jongbloed BA, van Asseldonk JH, et al. A comparative study of brachial plexus sonography and magnetic resonance imaging in chronic inflammatory demyelinating neuropathy and multifocal motor neuropathy. *Eur J Neurol* 2017;24:1307-1313.
22. Chaves H, Bendersky M, Goni R, et al. Lumbosacral plexus root thickening: establishing normal root dimensions using magnetic resonance neurography. *Clin Anat* 2018; doi:10.1002/ca.23073.
23. Garcia-Santibanez R, Dietz AR, Bucelli RC, Zaidman CM. Nerve ultrasound reliability of upper limbs: effects of examiner training. *Muscle Nerve* 2018;57:189-192.
24. Sollmann N, Weidlich D, Cervantes B, et al. High isotropic resolution T2 mapping of the lumbosacral plexus with T2-prepared 3D turbo spin echo. *Clin Neuroradiol* 2018. doi: 10.1007/s00062-017-0658-9.
25. Ishikawa T, Asakura K, Mizutani Y, et al. MR neurography for the evaluation of CIDP. *Muscle Nerve* 2017;55:483-489.
26. Haakma W, Jongbloed BA, Froeling M, et al. MRI shows thickening and altered diffusion in the median and ulnar nerves in multifocal motor neuropathy. *Eur Radiol* 2017;27: 2216-2224.
27. Kronlage M, Pitarokoili K, Schwarz D, et al. Diffusion tensor imaging in chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy: diagnostic accuracy and correlation with electrophysiology. *Invest Radiol* 2017;52: 701-707.
28. Markvardsen LH, Vaeggemose M, Ringgaard S, Andersen H. Diffusion tensor imaging can be used to detect lesions in peripheral nerves in patients with chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy treated with subcutaneous immunoglobulin. *Neuroradiology* 2016;58:745-752.
29. Beekman R, van den Berg LH, Franssen H, et al. Ultrasonography shows extensive nerve enlargements in multifocal motor neuropathy. *Neurology* 2005;65:305-307.
30. Rajabally YA, Morlese J, Kathuria D, Khan A. Median nerve ultrasonography in distinguishing neuropathy sub-types: a pilot study. *Acta Neurol Scand* 2012; 125:254-259.
31. Kerasnoudis A, Pitarokoili K, Behrendt V, et al. Correlation of nerve ultrasound, electrophysiological and clinical findings in chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy. *J Neuroimaging* 2015;25:207-216.
32. Grimm A, Decard BF, Athanasopoulou I, et al. Nerve ultrasound for differentiation between amyotrophic lateral sclerosis and multifocal motor neuropathy. *J Neurol* 2015;262: 870-880.
33. Kerasnoudis A, Pitarokoili K, Behrendt V, et al. Multifocal motor neuropathy: correlation of nerve ultrasound, electrophysiological, and clinical findings. *J Peripher Nerv Syst* 2014;19:165-174.
34. Di Pasquale A, Morino S, Loreti S, et al. Peripheral nerve ultrasound changes in CIDP and correlations with nerve conduction velocity. *Neurology* 2015;84:803-809.
35. Simon NG, Kiernan MC. Precise correlation between structural and electrophysiological disturbances in MADSAM neuropathy. *Neuromuscul Disord* 2015;25:904-907.
36. Franssen H, Straver DC. Pathophysiology of immune-mediated demyelinating neuropathies-part I: neuroscience. *Muscle Nerve* 2013; 48:851-864.
37. Kovalchuk MO, Franssen H, Van Schelven LJ, Sleutjes B. Comparing excitability at 37 degrees C versus at 20 degrees C: differences between motor and sensory axons. *Muscle Nerve* 2018;57:574-580.
38. Hageman S, Kovalchuk MO, Sleutjes B, et al. Sodium-potassium pump assessment by submaximal electrical nerve

- stimulation. *Clin Neurophysiol* 2018;129:809-814.
39. Gasparotti R, Lucchetta M, Cacciavillani M, et al. Neuroimaging in diagnosis of atypical polyradiculoneuropathies: report of three cases and review of the literature. *J Neurol* 2015; 262:1714-1723.
 40. Hobson-Webb LD, Donahue SN, Bey RD. Multifocal motor neuropathy: 30 years from onset to diagnosis. *Muscle Nerve* 2016;53:490-491.