

뇌성마비 및 유전성 경직성 하지마비로 오진된 도파반응성 근긴장 이상증 2예 - 증례 보고 -

연세대학교 의과대학 재활의학교실 및 재활의학연구소

김은상 · 박홍석 · 윤영권 · 김애령 · 최정화 · 원유희 · 조성래

Dopa-responsive Dystonia Misdiagnosed as Cerebral Palsy and Hereditary Spastic Paraplegia 2 Cases - Two cases report -

Eun Sang Kim, M.D., Hong Souk Park, M.D., Young Kwan Yoon, M.D., Ae Ryoung Kim, M.D., Jung Hwa Choi, M.D., Yu Hui Won, M.D. and Sung-Rae Cho, M.D., Ph.D.

Department of Rehabilitation Medicine, and Research Institute, Yonsei University College of Medicine

Dystonia is a movement disorder caused by involuntary, sustained muscle contractions, frequently resulting in twitching and repetitive movements or abnormal postures. Dopa-responsive dystonia (DRD) is characterized by early childhood onset, marked diurnal fluctuation of symptoms and dramatic response to levodopa. The aim of this report is to present

the two cases of DRD misdiagnosed respectively as cerebral palsy and hereditary spastic paraplegia. Proper understanding of this disease entity and its treatment options are necessary for comprehensive rehabilitative management of DRD. (J Korean Acad Rehab Med 2010; 34: 583-586)

Key Words: Dopa-responsive dystonia, Diurnal variation, Levodopa

서 론

근긴장 이상증은 비자발적이고 지속적인 근육수축에 의한 반복적 운동 또는 비정상적인 자세를 유발시키는 운동 장애이다. Segawa병은 상염색체 우성 유전을 하는 근긴장 이상증으로 유년기 일찍 발병하며 증상의 현저한 일중변화(diurnal variation)와 레보도파(levodopa)에 의한 극적인 증상 완화를 특징적으로 보인다.^{1,2} 1971년 Segawa 등¹에 의해 처음으로 기술되었으며 1976년에 hereditary progressive dystonia로 명명되었다.³ 이후 Nygaard 등⁴은 레보도파에 반응을 보이는 모든 근긴장 이상증을 도파반응성 근긴장 이상증(dopa-responsive dystonia)으로 명명하였으며, 이중 가장 흔한 유형이 Segawa 병으로 전체 도파반응성 근긴장 이상증

의 60~70%에 이른다.⁵ 이 질환은 재활의학 영역에서 뇌성마비 및 유전성 경직성 하지마비(hereditary spastic paraplegia) 등으로 오진되기 쉬우므로 반드시 이에 대한 감별이 필요하다.

이에 본 증례 보고에서는 뇌성마비와 유전성 경직성 하지마비로 각각 진단되었으나 증상의 일중변화를 보이고 저용량의 레보도파에 극적인 반응을 보인 도파반응성 근긴장 이상증 환자 2예를 문헌고찰과 함께 보고하는 바이다.

증 례

증례 1

33세 여자 환자는 보행장애 및 오후에 심해지는 하지의 근력약화와 전신 무력감을 주소로 본원에 내원하였다. 출생 당시 양수흡인이 있었으며 발달력 상 정상적인 목 가누기가 안되고 6세경부터 독립적인 보행을 하는 등의 발달 지연이 있어 뇌성마비 진단을 받은 뇌병변 1급의 장애인이었다. 수면 후 오전에는 정상적인 일상생활이 가능하였으나 오후가 되면 전신에 힘이 빠지고 근긴장도 증가로 잘 걷지 못하고 일상생활이 불가능하여 2시간 정도 낮잠을 자고 나면 호전되는 양상을 보였다. 또한 상기 증상이 점차 심해지면서 활동이 어려워져서 30세부터는 직장일을 그만두고 집에서 지내왔다. 내원 당시에는 보행 시 균형유지에 어려움이 있어 10보 정도 보행 후 주저 앉는 모습을 보였다. 이학

접수일: 2010년 5월 20일, 게재승인일: 2010년 7월 6일
교신저자: 조성래, 서울시 서대문구 신촌동 134번지
☎ 120-752, 연세의료원 재활병원 재활의학과
Tel: 02-2228-3715, Fax: 02-363-2795
E-mail: srcho918@yuhs.ac

This study was supported by grants from Stem Cell Research Center of the 21st Century Frontier Research Program (SC-4160), Development projects of the leading stem cell researchers (7-2010-0487), and National Research Foundation (2010-332-B00407) funded by the Ministry of Science and Technology, Republic of Korea.

적 검사상 안검하수(ptosis) 및 복시(diplopia) 소견은 없었으며 양측에서 편평족 소견을 보였다. 도수 근력 검사에서 양측 상하지의 근력은 근위부와 원위부에서 모두 Good 등급을 보였고, 감각기능은 정상적이었다. 수동적(passive) 및 자발적(voluntary) 운동시 모두 근긴장도가 증가되었으나, 자발적 운동시 수동적 운동에 비해 근긴장도가 더욱 증가되는 소견을 보였다. 또한 심부진 반사(deep tendon reflex)는 사지에서 모두 정상적으로 병적 반사는 나타나지 않았고, 족간대성 경련(ankle clonus)과 clasp-knife 반사는 관찰되지 않았다. 일반 혈액 검사, 요검사, 일반화학검사, 전해질 검사, 갑상선 기능 검사 상 정상 범위였으며, 간이 인지기능 검사(MMSE) 상 28점으로 정상 소견을 보였다. 또한 경련성 질환과의 감별을 위해 시행한 뇌파 검사상 이상 소견은 없었고, 중증 근무력증과의 감별을 위해 시행한 stigmine 검사 상 음성 결과를 보였으며, 유전성 염전성 근긴장 이상증(torsion dystonia)과의 감별을 위하여 DYT 1 유전자에 대해 fragment analysis로 확인한 결과 exon 5번의 GAG 결실은 발견되지 않았다(Table 1). 도파에 대한 반응성을 알아보기 위해 레보도파를 초기용량 2.5 mg/kg/day부터 5 mg/kg/day로 증량하면서 증상을 관찰한 결과, 오후에도 주저앉지 않고 보행이 가능할 정도로 호전을 보였다. 근긴장 이상 정도는

dystonia rating scale로 평가하였는데, dystonia movement score는 각 신체부위 별로 provoking factor와 severity factor를 합산하여 총 120점으로 측정하였으며, disability score는 말하기, 쓰기, 위생관리, 옷입기, 식사하기, 삼키기, 걷기의 7가지 일상생활 동작 수행의 의존성 정도를 총 30점으로 측정하였다. 레보도파를 투약하기 전 dystonia movement scale 및 disability scale은 각각 35.5점과 13점이었으며 레보도파를 유지용량으로 투약한 후에는 7점과 4점으로 각각 80.3% 및 69.2% 호전된 소견을 보였다(Table 2). 또한 가족력 상에서도 유사한 증상을 보이는 42세 언니가 있어, 이 환자 또한 저용량의 레보도파를 투여하기 시작하였고, 이에 대해 현저한 반응성을 보였다.

증례 2

23세 여자 환자는 보행 장애를 주소로 본원 재활의학과에 내원하였다. 특이 과거력 및 가족력은 없었고 19세경 발열이 동반되면서 좌측 하지에 진전 증상이 있었으며, 타 병원에 내원하여 시행한 전기진단 검사상 특이소견을 보이지 않았다. 이후 21세에 양측 하지의 근긴장 증가 및 보행 장애 소견이 지속되어 타 병원에서 유전성 경직성 하지마비로 진단받고 별 치료 없이 지내다가 본원에 내원하였다. 내원 당시 시행한 도수 근력 검사상 좌측 고관절 굴곡근에서 Good 등급으로 측정된 것 이외에는 양측 모두에서 정상 소견을 보였다. 수동적 및 능동적 운동시 근긴장도는 증가되어 있었으며 심부진 반사는 양측 슬관절에서 항진되어 있는 소견을 보였으나, 족간대성 경련과 clasp-knife반사는 관찰되지 않았다. 환자는 보행시 양측에서 toe-in gait 및 toe-clawing 양상이 관찰되었고, 좌측 슬관절에서 genu recurvatum 소견을 보였으며, 특히 우측 슬관절에서 첨족 보행 소견을 보였다. 이러한 증상은 일증변화를 보였으며 오후가 되면서 더욱 심해지는 양상을 보였다. 내원하여 시행한 유전성

Table 1. Information of Previous Diagnosis, Genetic Analysis, and Levodopa Treatment

	Prior diagnosis	Gene study	Initial dose (mg/kg/day)	Current dose (mg/kg/day)
Case 1	CP	DYT1 (-)	2.5	7.5
Case 2	HSP	SPG4 (-)	3.5	5.25

CP: Cerebral palsy, HSP: Hereditary spastic paraplegia

Table 2. Scores in Dystonia Rating Scale after Levodopa Administration

	Movement score			Disability score		
	Pre levodopa	Post levodopa	Improve-ment (%)	Pre levodopa	Post levodopa	Improvement (%)
Case 1	35.5	7	80.3	13	4	69.2
Case 2	10	2	80.0	5	1	80.0

Table 3. Temporospacial Data of Gait Analysis after Levodopa Administration

	Pre levodopa		Post Levodopa		Improvement (%)	
	Right	Left	Right	Left	Right	Left
Cadence (steps/min)	87.80	91.28	112.0	114.0	27.56	24.89
Walking speed (m/sec)	0.80	0.78	1.20	1.18	50.0	51.28
Step length (m)	0.55	0.55	0.66	0.63	20.0	14.55
Step time (sec)	0.67	0.70	0.54	0.53	19.40	24.29

경직성 하지마비의 원인 유전자인 Spastin (SPG4)에 대하여 direct sequencing 으로 확인한 결과 돌연변이는 관찰되지 않았다(Table 1). 도파에 대한 반응성을 알아보기 위해 초기용량 3.5 mg/kg/day로 저용량의 투약을 시도해 보았으며, 투약 후 toe clawing 및 침족 보행 소견이 호전되었고, 분속수(cadence), 보행속도(walking speed), 보장(step length) 및 보속(step time) 등이 모두 호전되었다(Table 3). 또한 레보도파 투약 후 증상의 일중변화가 없어지는 극적인 반응을 보였으며, 투약을 중단한 경우 다시 보행 장애 증상이 발현되는 가역적인 소견을 보였다. Dystonia rating scale 상, 투약 전의 dystonia movement score 및 disability score는 각각 10점과 5점이었으며 투약 후에는 각각 2점과 1점으로 모두 80% 정도 호전되었다(Table 2).

고찰

도파반응성 근긴장 이상증은 주로 유년기에 시작되어 자세 및 운동장애를 보이는 질환으로, 초기에는 하지로부터 시작하며 점차 진행하여 4~5년 내에 모든 사지에 장애를 보이게 된다.⁶ 증상 발현은 평균 6.1세로 12세 이후에는 흔하지 않으며,⁷ 침족 보행 등의 보행 이상이 첫 징후로 나타나게 되고 75%의 환자에서 증상이 심해지게 되며, 일중변화를 보이는데 오후로 갈수록 또는 운동 후에 악화되고 휴식과 수면으로 증상이 완화된다.¹ 족부 경직과 근긴장도 증가가 나타나면서, 내번과 저굴이 진행되어 발끝으로 걸게 되고 치료하지 않을 경우 전형적인 침족 변형이 일어난다. 증상 발현이 빠를수록 전신형 근긴장 이상증으로 진행될 확률이 높으며, 여성에서는 증상이 더 빠른 시기에 나타나고 남성에 비해 유병율이 2~4배 높은 것으로 알려져 있다.⁷ Segawa병은 guanosine triphosphate cyclohydrolase 1 (GCH 1) 유전자의 이종접합 돌연변이(heterozygous mutation)에 의한 상염색체 우성 유전방식을 취하며 40~50%의 환자에서만 GCH1 유전자의 돌연변이가 발견되며 30~50%의 환자에서는 가족력 없이 나타날 수 있다.⁸ 이 질환의 병태생리는 GCH1의 결핍으로 인한 tetrahydrobiopterin (BH4)의 생합성 장애로 인해 나타나는데 BH4은 도파민의 원료인 타이로신(tyrosine) 합성에 필요한 phenylalanine hydroxylase의 cofactor로 작용하게 된다.⁹ 이와 같은 이유로 도파민 수용체가 풍부한 선조체(striatum)에서 도파민의 감소가 일어나게 되고, 이로 인해 근긴장 이상증이 발생하게 되는 것이다.⁹ 또한 도파민의 합성 장애는 노르아드레날린과 세로토닌의 부족을 야기하고 이는 정신병적 증상의 원인이 되기도 한다.⁹ 또한 도파반응성 근긴장 이상증의 임상적인 특징인 증상의 일중변화는 저농도의 GCH1이 하루를 유지할 정도로 충분한 양의 BH4를 생성해내지 못하기 때문에 나타나는 것으로 설명된다. 도파반응성 근긴장 이상증은 특징적인 임상양상과 레보도파에 대한 현저한 치료 반응성으로

진단이 가능하며, 특정 검사에 의한 진단 방법은 없는 실정이다. 뇌성마비와 유전성 경직성 하지마비 이외에도 유년기에 근긴장 이상을 나타내는 다른 유사 질환과 감별도 필요하다. 유년기(juvenile) parkinsonism은 증상의 일중변화가 있고 레보도파에 대한 반응을 보이지만 장기적인 레보도파 사용시에는 효과가 제한적이고 이에 따른 운동장애가 나타나며, 증상의 발현이 평균 10~15세로 비교적 늦고 안정시에 진전이 나타나는 특징이 있다.⁴ 또한 특발성 열전성 근긴장 이상증은 남자에서 빈도가 높으며 레보도파에 대한 치료 반응이 현저하지 않다는 점으로 감별할 수 있다.⁴ 도파반응성 근긴장 이상증 환자의 치료는 레보도파를 초기 용량 1 mg/kg/day로 시작하여 반응을 관찰하면서 증량하여 4~5 mg/kg/day에서 최대의 효과를 얻을 수 있다.⁶ 소량의 레보도파에 즉각적이고 거의 정상에 가까운 반응을 얻을 수 있으며,⁷ 추적 관찰 시 대부분의 환자에서 부작용이나 약 용량의 조절 없이 장기간 치료할 수 있다.⁶ 따라서 근긴장 이상증 소견을 보이는 환자에서 감별 진단이 힘든 경우, 먼저 레보도파의 투여를 시도해 보는 것도 고려해 볼 수 있다. 특히, 본 질환은 약물에 의해 증상의 현저한 호전을 보이고 치료 가능한 운동장애 질환이라는 점에서 조기에 정확한 진단과 적절한 치료가 이루어지는 것이 중요하다고 생각된다.

보행장애, 근긴장 이상 및 증상의 일중변화를 보이며 과거에 뇌성마비 및 유전성 경직성 하지마비로 진단되었던 환자에서 레보도파에 극적인 반응성을 보인 도파반응성 근긴장 이상증 환자를 경험하였기에 문헌고찰과 함께 보고하는 바이다.

참고 문헌

- 1) Segawa M. Hereditary progressive dystonia with marked diurnal fluctuation. *Brain Dev* 2000; 22(Suppl 1): S65-80
- 2) Segawa M, Nomura Y, Kase M. Diurnally fluctuating hereditary progressive dystonia. *Handbook of clinical neurology*. New York: Elsevier Science, 1986, 529-539
- 3) Segawa M, Hosaka A, Miyagawa F, Nomura Y, Imai H. Hereditary progressive dystonia with marked diurnal fluctuation. *Adv Neurol* 1976; 14: 215-233
- 4) Nygaard TG, Marsden CD, Duvoisin RC. Dopa-responsive dystonia. *Adv Neurol* 1988; 50: 377-384
- 5) Talvik I, Segawa M, Veri K, Gross-Paju K, Talvik T. Cases of dopa-responsive dystonia (Segawa disease) in Estonia. *Brain Dev* 2010; 32: 428-431
- 6) Costeff H, Gadoth N, Mendelson L, Harel S, Lavie P. Fluctuating dystonia responsive to levodopa. *Arch Dis Child* 1987; 62: 801-804
- 7) Nygaard TG, Marsden CD, Fahn S. Dopa-responsive dystonia: long-term treatment response and prognosis. *Neurology* 1991; 41: 174-181

- 8) Mink JW. Dopa-responsive dystonia in children. *Curr Treat Options Neurol* 2003; 5: 279-282
- 9) Harada T, Kagamiyama H, Hatakeyama K. Feedback regulation mechanisms for the control of GTP cyclohydrolase I activity. *Science* 1993; 260: 1507-1510