교뇌외수초용해증에서 발현한 동결보행

송종민 권영남 나부석 송수진 신유용 이재홍 이도경 안태범

경희대학교 의과대학 신경과학교실

Freezing of Gait in Extrapontine Myelinolysis

Jongmin Song, MD, Young Nam Kwon, MD, Boo Suk Na, MD, Soo Jin Song, MD, Yu Yong Shin, MD, Jae Hong Yi, MD, Dokyung Lee, MD, Tae-Beom Ahn, MD

Department of Neurology, Kyung Hee University College of Medicine, Seoul, Korea

A 65-year-old female visited us due to gait disturbance. A neurological examination showed cognitive impairment, dystonia, myoclonus, bradykinesia, postural instability, and freezing of gait (FOG). She was diagnosed with extrapontine myelinolysis based on her history of hyponatremia and high signal intensities (HSIs) in both striata on T2-weighted images. Her neurological problems including FOG improved over 25 days. In a follow-up MRI 50 days after the onset, HSIs disappeared in the striata but new ones appeared in the pons. FOG may have been related to striatal dysfunction in this patient.

J Korean Neurol Assoc 34(4):353-356, 2016

Key Words: Extrapontine myelinolysis, Freezing of gait

교뇌외수초용해증(extrapontine myelinolysis, EPM)은 교뇌(pons)에 발생하는 중심수초용해증(central pontine myelinolysis, CPM)에 동반되어 또는 독립적으로 발생할 수 있으며 침범 부위와 정도에 따라 파킨슨증을 비롯한 이상운동 증상으로 발현할 수 있다.¹ 바닥핵(basal ganglia), 시상, 소뇌, 피질하백질은 EPM에서 흔히 침범되는 구조물이며, 파킨슨증은 떨림이 나타나기도 하지만 대칭적인 무운동-경축(symmetric akinetic-rigid)을 보이는 형태가 흔하다.¹ 파킨슨증은 대체로 레보도파에 좋은 치료 효과를 보이나 파킨슨증상과 병변의 상관관계는 아직 명확하게 밝혀지지 않았다.² 저자들은 보행동결을 주 증상으로 발현한 EPM 환자를 경험하여 이를 보고하고자 한다.

증례

65세 여자 환자가 10일 전부터 발생한 보행장애로 병원에 왔다. 소주 1병 정도를 자주 마신다고 하였고 다른 질병은 없었다. 병원 오기 50여 일 전부터 식사는 거르면서도 거의 하루도 빠짐 없이 음주는 계속하였다고 하였으며, 병원 오기 20일 전 의식저하가 발생하여 인근 병원에 입원하였다. 당시 저나트륨혈증(serum sodium=103 mmol/L)을 진단받고 전해질교정치료를 받았으며 10일 동안 입원하던 중 외상상태에서 회복되면서부터 행동이 느리고 잘 걷지 못하는 증상이 눈에 띄었다고 하였다.

입원 당시의 신경계진찰에서 인지기능이 저하되었으며(한국판 간이정신상태검사[K-MMSE]=19), 가면얼굴(masked face), 운동완만(bradykinesia), 체위불안정(postural instability), 양측 팔의 근간대경련(myoclonus), 오른쪽 팔다리 근긴장이상(dystonia)이 있었다. 걸을 때 보폭이 좁고, 발을 끌었으며 보행 시작과 회전할 때 동결현상(freezing of gait, FOG)이 있었다(Video).

혈액검사에서 나트륨 141 mmol/L, 포도당 96 mg/dL, 아스파르트산염아미노기전달효소(aspartate aminotransferase) 28 U/L, 알라닌아미노기전달효소(alanine aminotransferase) 14 U/L, 혈액요소질소 8 mg/dL, 크레아티닌 0.4 mg/dL였으며 다른 혈액검사도

Received March 28, 2016 Revised June 2, 2016

Accepted June 2, 2016

Address for correspondence: Tae-Beom Ahn, MD
Department of Neurology, Kyung Hee University Hospital, 23
Kyunghedae-ro, Dongdaemun-gu, Seoul 02447, Korea
Tel: +82-2-958-8448 Fax: +82-2-958-8490
E-mail: ricash@hanmail.net

모두 정상범위였다.

처음 뇌MRI는 보행장애 발생 3일 후에 촬영하였다. T2강조영상에서 꼬리핵(caudate nucleus), 조가비핵(putamen), 뇌실주변백질에 고신호강도가 있었고, 교뇌는 정상이었다(Fig. A). 뇌단일광자방출단층촬영(single photon emission tomography, SPECT)에서는 양쪽 바닥핵과 왼쪽 시상하부에 관류 저하가 있었다(Fig. B).

입원 이후 레보도파 600 mg/d, 라사길린(rasagiline) 0.5 mg/d, 클로나제팜 0.75 mg/d를 사용하며 근간대경련, 근긴장이상증, 운동완만 증상은 호전되었으나 FOG를 포함한 보행장애는 충분히 개선되지 않았다. 입원 7일째부터 메틸페니데이트(methylphenidate)를 추가한 후 보행이 호전되어 메틸페니데이트 60 mg/d, 레보도파 150 mg/d, 클로나제팜 0.75 mg/d로 약제 조정 후 FOG를 포함한

Video. The patient shows masked face, dystonic posturing of right sided limbs, bilateral myoclonus, bradykinesia (more severe on the right side) and postural instability. Gait initiation is impaired with freezing. She walks with small steps and with decreased arm swing. Freezing is also noted when she is turning. Neurologic symptoms including freezing is improved in follow up video. *She and her legal next of kin gave written permission for the publication of her clinical data and video.

Figure. Initial neuroimaging. T2-weighted images show high signal intensities (HSIs) in bilateral caudate nuclei and putamen with out abnormalites in the pons (A). Single photon emission tomography (SPECT) reveals decreased perfusion in bilateral basal ganglia and left thalamus (B). Follow-up neuroimaging. Brain magnetic resonance imaging shows no HSIs in the triatum. New HSIs appears in the pons without involvement of the pedunculopontine nucleus (C). Perfusion is normalized in the right basal ganglia whereas hyperperfusion in the left basal ganglia and thalamus persists in SPECT (D). Dopamine transporter positron emission tomography using ^{18}F -fluorinated N-3-fluoropropyl-2-beta-carboxymethoxy-3-beta-(4-iodophenyl) nortropine (^{18}F -FPCIT PET) shows decreased uptake of ^{18}F -FPCIT PET in bilateral posterior putamen (E).

보행장애도 호전되어 퇴원하였다(Video).

퇴원 후 증상 발생 50일째 뇌 MRI와 뇌 SPECT 추적검사를 하였다. 뇌MRI에서 양측 꼬리핵과 조가비핵의 고신호강도는 사라졌으며, 뇌실주변백질 고신호강도는 변화가 없었고 교뇌에 새로운 고신호강도가 있었으나 대뇌다리교뇌핵(pedunculopontine nucleus, PPN) 부위는 침범되지 않았다(Fig. C). 뇌SPECT에서 오른쪽 바닥핵과 시상 관류는 정상이었으나 왼쪽 바닥핵과 시상에 관류 저하는 변화가 없었다(Fig. D).

증상 발생 9개월 후 메틸페니데이트는 완전히 중단하고 레보도파 150 mg/d만 유지하였다. 그러나 메틸페니데이트 중단과 레보도파 감량 후 운동완만과 가속보행(festination)이 서서히 심해져서, 증상 발생 1년째 도파민운반체양성자방출단층촬영(dopamine transporter positron emission tomography using ^{18}F -fluorinated N-3-fluoropropyl-2-beta-carboxymethoxy-3-beta-[4-iodophenyl] nortropane, ^{18}F -FPCIT PET)을 촬영하였다. ^{18}F -FPCIT PET에서 양측 조가비핵 뒷부분의 ^{18}F -FPCIT 흡수가 감소되었다(Fig. E).

이후 레보도파 225 mg/d와 프라미펙솔서방정 0.375 mg/d를 사용하며 보행장애가 호전된 상태로 외래를 통해 추적관찰 중이며 FOG는 다시 나타나지 않았다.

고 찰

본 증례는 저나트륨혈증의 병력과 저나트륨혈증 교정 후 발생한 이상운동, 뇌MRI의 특징적인 병소를 근거로 EPM을 진단할 수 있었으며 추적검사에서 교뇌도 침범하였으므로 CPM이 늦게 동반되었다고 할 수 있다.

근간대경련과 근긴장이상은 EPM 발병 초기에 중요한 임상증상이었고 클로나제팜과 레보도파 복용 후 호전되었다. 근긴장이상은 오른쪽 반신에 국한되어 발생하였는데, MRI에서 꼬리핵과 조가비핵 병소가 근긴장이상증과 같은 시간 경과를 보였으므로 근긴장이상의 발생과 MRI 병소의 관련성을 의심해 볼 수 있다. 그러나 MRI 병소는 양측 뇌에 있었으므로 오른쪽에 국한된 근긴장이상증을 설명하는 데 어려움이 있다. 반면에, 초기에 촬영한 뇌영상에서 바닥핵 양쪽에 관류 저하가 있었고 시상은 왼쪽에서만 관류 저하가 있었으므로 근긴장이상을 시상 이상과 관련 지을 수 있을 것이다. 시상 병소는 뇌졸중후이상운동증(post-stroke movement disorder)과 같은 이차이상운동의 중요 원인으로 알려져 있다. 그러나, 추적검사에서 근긴장이상증은 없어졌지만 왼쪽 시상의 관류 저하는 변화가 없었으므로 시상 관류 저하만으로 근긴장이상증을 이해하는 것도 어렵다. 이러한 고찰을 종합하면 선조체 병소와 시상의

관류 저하가 동시에 존재하는 상태가 근긴장이상증의 발생과 밀접한 관련이 있다고 할 수 있겠다. 병태생리적으로는 선조체 수초용해가 주도적 역할을 수행하고 시상은 허용적 역할(permissive role)을 하는 것으로 이해할 수 있다.

파킨슨증은 EPM의 절반 이상에서 나타나는 주요 증상이다.¹ 파킨슨증이 있는 EPM 환자에서 촬영한 도파민운반체와 선조체 D2 수용체(striatal D2 receptor) SPECT는 모두 선조체에 이상이 있었으며 파킨슨증이 호전된 후 추적 검사도 좋아졌다.² 따라서, EPM에서 발생하는 선조체의 이상 일부는 가역적이라고 할 수 있다. 본 증례에서도 파킨슨증이 호전되면서 뇌 MRI에서 보이던 선조체 병소가 없어졌다.

이 증례에서는 파킨슨증이 약물을 줄여가는 과정에서 악화되었고, 도파민운반체영상인 ^{18}F -FPCIT PET에서 이상이 나타났다. 뇌 MRI에서 구조적 이상이 없는 상태에서 ^{18}F -FPCIT PET의 이상은 시냅스전(pre-synapse), 즉 흑질 이상으로 해석할 수 있다. 그러나 뇌 SPECT에서 바닥핵 이상이 완전 회복되지는 않았으므로 ^{18}F -FPCIT PET의 이상이 시냅스후(post-synapse), 즉 조가비핵 자체의 이상일 가능성을 배제할 수는 없다.³ 하지만 뇌 SPECT 이상이 한 쪽만 비정상적으로 남아 있었고, 뇌세포의 실제 활동을 반영하는 뇌대사와 뇌관류상태는 불일치(perfusion metabolism mismatch)할 수 있으므로 시냅스후손상가설로 ^{18}F -FPCIT PET의 이상을 설명하는 데는 한계가 있다.

뇌 SPECT의 이상이 바닥핵 한쪽에 국한된 데 비해 ^{18}F -FPCIT PET의 이상은 양쪽에 있었고, 조가비핵 뒷부분이 앞부분보다 더 심한 이상을 보였으며(anterior-posterior gradient), 파킨슨증의 호전 후 악화라는 임상경과를 보인 것은 파킨슨병과 같이 흑질에 일차 병소가 있는 질환이 준임상상태(subclinical state)로 있다가 EPM으로 악화되었을 가능성이 있다. 뇌출혈 이후 파킨슨병이 발병한 예와 같이 원격 뇌병소에 의해서 준임상상태 파킨슨병의 임상증상이 드러나는(unmasking) 상황이 있을 수 있다.⁴ 이것은 뇌병소에 의한 뇌의 상태 변화에 대처하여 준임상상태를 유지하는데 실패(대상부전; decompensation)한 결과로 이해할 수 있다. EPM에서는 흑질선조체경로(nigrostriatal pathway)에 직접 영향을 줄 수 있는 선조체에 병소가 있는 경우이므로 대상부전이 더 쉽게 발생할 수 있다. 지연되어 파킨슨증이 나타나는 다른 기전으로는 EPM에 의한 중뇌흑질의 손상이 있을 수 있지만, 이 증례에서는 중뇌 병소가 없었다.⁵

이 증례에서 FOG는 약 25일 동안 일시적으로 나타났는데 EPM에서 FOG가 독립적으로 나타난 연구는 없었다. 창백핵(globus pallidus, GP)은 뇌졸중, 일산화탄소 중독 같은 손상에 의해 FOG

가 발생할 수 있다고 보고하였고, 파킨슨병 환자에서는 GP에 시행한 뇌심부자극술(deep brain stimulation)의 합병증으로 FOG를 보고한 적도 있다.⁶⁻⁸ FOG 발병에 PPN이 기여할 수 있다는 증거가 있고 PPN에 대한 뇌심부자극술은 난치성 FOG의 최신 치료 방법 중 하나다.⁹ 그러나 이 증례에서 GP나 PPN이 침범된 증거는 없었다. 반면에 FOG가 없어진 후 뇌MRI에서 양쪽 꼬리핵과 조가비핵의 고신호강도가 없어졌으며 오른쪽 바닥핵 관류장애도 호전되었으므로 꼬리핵과 조가비핵의 병소(특히, 오른쪽)가 FOG의 발생과 관련이 있다고 할 수 있다. 꼬리핵 또는 조가비핵의 단일 병소로 FOG가 발생한 경우를 보고한 적이 없으나, 파킨슨병에서 발생하는 FOG가 꼬리핵 또는 조가비핵의 기능 변화와 관련 있음은 다른 연구에서 보고하였다.¹⁰

이 증례는 EPM에서 발생한 FOG에 대한 첫 보고이며 바닥핵과 FOG의 관련성을 보여주는 데 의의가 있다. 향후 다양한 기능 뇌영상 연구를 통해 FOG 발생에 기여하는 바닥핵의 역할에 대한 추가 연구가 필요할 것으로 생각한다.

Acknowledgements

This research was financially supported by the Ministry of Trade, Industry and Energy (MOTIE) and Korea Institute for Advancement of Technology (KIAT) through the International Cooperative R&D program.

REFERENCES

1. Kallakatta RN, Radhakrishnan A, Fayaz RK, Unnikrishnan JP, Kesavadas C, Sarma SP. Clinical and functional outcome and factors predicting prognosis in osmotic demyelination syndrome (central pontine and/or extrapontine myelinolysis) in 25 patients. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2011;82:326-331.
2. Wu YC, Peng GS, Cheng CA, Lin CC, Huang WS, Hsueh CJ, et al. (99m)tc-TRODAT-1 and (123)I-IBZM SPECT studies in a patient with extrapontine myelinolysis with parkinsonian features. *Ann Nucl Med* 2009;23:409-412.
3. Nobili F, Arnaldi D, Campus C, Ferrara M, De Carli F, Brugnolo A, et al. Brain perfusion correlates of cognitive and nigrostriatal functions in de novo Parkinson's disease. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2011;38:2209-2218.
4. Turjanski N, Pentland B, Lees AJ, Brooks DJ. Parkinsonism associated with acute intracranial hematomas: an [18F]dopa positron-emission tomography study. *Mov Disord* 1997;12:1035-1038.
5. Förster A, Nölte I, Wenz H, Al-Zghoul M, Kerl HU, Brockmann C, et al. Value of diffusion-weighted imaging in central pontine and extrapontine myelinolysis. *Neuroradiology* 2013;55:49-56.
6. Krystkowiak P, Delval A, Dujardin K, Bleuse S, Blatt JL, Bourriez JL, et al. Gait abnormalities induced by acquired bilateral pallidal lesions: a motion analysis study. *J Neurol* 2006;253:594-600.
7. Schrader C, Capelle HH, Kinf TM, Blahak C, Bazner H, Lutjens G, et al. GPi-DBS may induce a hypokinetic gait disorder with freezing of gait in patients with dystonia. *Neurology* 2011;77:483-488.
8. Chang CC, Chang WN, Lui CC, Huang SH, Lee CC, Chen C, et al. Clinical significance of the pallidoreticular pathway in patients with carbon monoxide intoxication. *Brain* 2011;134:3632-3646.
9. Golestani L, Elahi B, Graham SJ, Das S, Wald LL. Efficacy and safety of pedunculopontine nuclei (PPN) deep brain stimulation in the treatment of gait disorders: A meta-analysis of clinical studies. *Can J Neurol Sci* 2016;43:120-126.
10. Bartels AL, de Jong BM, Giladi N, Schaafsma JD, Maguire RP, Veenma L, et al. Striatal dopa and glucose metabolism in PD patients with freezing of gait. *Mov Disord* 2006;21:1326-1332.