



돌발운동유발 이상운동이 동반된 비전형 돌발움직임유발 이상운동

이수인^{a,b,*} 김재림^{c*} 김용균^d 배효은^{a,b} 박수련^{a,b} 김경민^{a,b} 김기현^{a,b} 이정석^{e†} 서대원^{a,b†}

성균관대학교 의과대학 삼성서울병원 신경과^a, 삼성서울병원 뇌신경센터^b, 분당서울대학교병원 신경과^c, 고려대학교 의과대학 고려대학교안산병원 신경과^d, 제주대학교 의과대학 신경과학교실^e

Atypical Paroxysmal Kinesigenic Dyskinesia with Paroxysmal Exercise-induced Dyskinesia

Suin Lee, MD^{a,b,*}, Jae Rim Kim, MD^{c,*}, Young-Kyun Kim, MD^d, Hyeon Bae, MD^{a,b}, Soo Ryun Park, MD^{a,b}, Kyungmin Kim, MD^{a,b}, Ki Hyun Kim, MD^{a,b}, Jung Seok Lee, MD^{e†}, Dae-Won Seo, MD^{a,b†}

Department of Neurology, Samsung Medical Center, Sungkyunkwan University School of Medicine, Seoul, Korea^a
Neuroscience Center, Samsung Medical Center, Seoul, Korea^b

Department of Neurology, Seoul National University Bundang Hospital, Seongnam, Korea^c

Department of Neurology, Korea University Ansan Hospital, Korea University College of Medicine, Ansan, Korea^d

Department of Neurology, Jeju National University College of Medicine, Jeju, Korea^e

Address for correspondence

Jung Seok Lee, MD
Department of Neurology, Jeju National University College of Medicine, 15 Aran 13-gil, Jeju 63241, Korea
Tel: +82-64-754-8178
Fax: +82-64-727-3114
E-mail: nrlee71@naver.com

Dae-Won Seo, MD
Department of Neurology, Samsung Medical Center, Sungkyunkwan University School of Medicine, 81 Irwon-ro, Gangnam-gu, Seoul 16419, Korea
Tel: +82-2-3410-3599
Fax: +82-2-3410-0052
E-mail: daewon@skku.edu

*These authors contributed equally to the manuscript

†These two authors contribute equally in this article as the corresponding author.

Received July 17, 2023
Revised August 30, 2023
Accepted August 30, 2023

Paroxysmal kinesigenic dyskinesia (PKD) is a diagnostic term for transient, involuntary abnormal movements triggered by sudden motions. The treatment for PKD differs from other paroxysmal dyskinesias, as it notably responds well to sodium channel blockers. We report a case of atypical PKD, coupled with paroxysmal exercise-induced dyskinesia (PED). Both PKD and PED in this patient showed a good response to oxcarbazepine. This case could be clinical evidence that paroxysmal dyskinesias could potentially be regarded as a spectrum disorder with overlapping features.

J Korean Neurol Assoc 42(1):66-70, 2024

Key Words: Paroxysmal exercise-induced dyskinesia, Paroxysmal kinesigenic dyskinesia, Sodium channel blockers

돌발이상운동(paroxysmal dyskinesia)은 반복적이고 일시적인 비자발적 이상운동을 총칭하는 진단명으로, 임

상 양상, 증상의 유지 기간, 증상의 빈도, 유발 요인 등에 따라 세 가지로 분류하고 있다.¹ 이 중 갑작스러운 움직임에 의

하여 유발되는 돌발움직임유발 이상운동(paroxysmal kinesigenic dyskinesia, PKD)은 임상적 진단 기준 내에 페니토인(phenytoin)이나 카바마제핀(carbamazepine)에 좋은 반응이 포함될 만큼 약물에 대한 효과가 좋다.² 지속적인 운동 중에 유발되는 돌발운동유발 이상운동(paroxysmal exercise-induced dyskinesia, PED)의 경우 일반적으로 항경련제에 잘 반응하지 않으며 클로나제팜(clonazepam)이나 카바마제핀의 효과도 제한적이다. 또한 레보도파(levodopa), 아세타졸라미드(acetazolamide), 트리헥시페니딜(trihexyphenidyl) 등도 몇 증례 이외에는 효과적이지 않은 것으로 알려져 있다.¹ 이처럼 유형에 따라 치료 및 예후가 달라 정확한 분류가 중요하지만 돌발이상운동의 각 진단 기준으로 명확히 분류되지 않는 증례들이 보고되어 왔다. 하지만 비전형적 증례들에서의 치료 지침은 아직 불명확하다. 저자들은 PKD가 시간이 지나면서 점차 PED의 요소가 동반되지만 소듐통로차단제에 반응하는 증례를 경험하여 이를 보고하고

자 한다.

결론

20세 오른손잡이 남자가 4년 전부터 움직임 때 발생하는 우측 종아리의 굳는 느낌 및 이상운동(dyskinesia)을 주소로 내원하였다. 증상은 고등학교 1학년(16세) 때부터 횡단보도에 서있다가 갑자기 걷기 시작할 때, 책상에 앉아 있다가 일어설 때와 같이 갑작스러운 자발적인 운동과 함께 우측 종아리의 굳는 느낌으로 시작되었으며, 초기에는 눈에 띄는 이상운동은 확인되지 않았다. 그러나 대학교 1학년(19세)이 되고 나서는 상기 상황에서 우측 발, 종아리부터 시작해서 심하면 팔, 얼굴까지 근육이 굳는 증상이 발생하였으며 3-4초 후 호전되었다. 이러한 이상운동이 발생하기 전에 우측 종아리에 저릿한 느낌이 들면서 다리가 꼬일 것 같다는 느낌이 1-2초 정도 선행되었다. 비슷한 시기부터는 갑작스러운 움직임 이외에도 1분

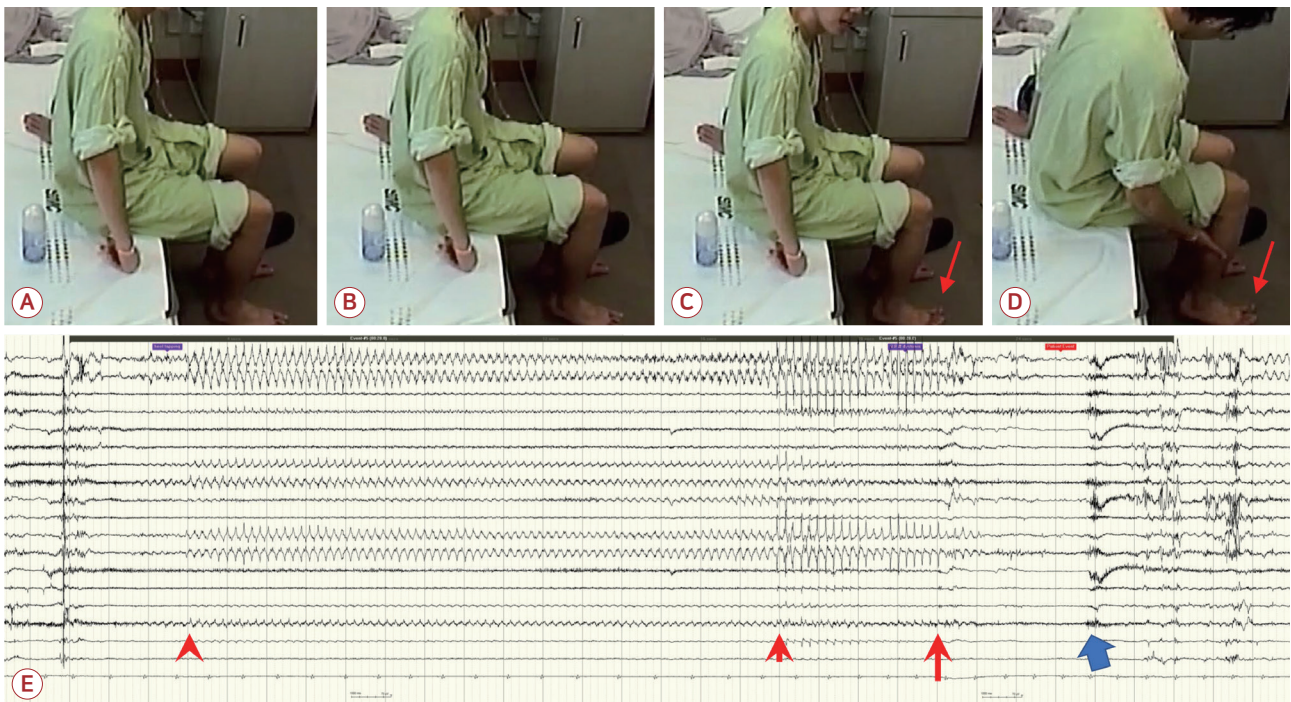


Figure 1. Serial digital photography of right toes and ankle dystonia provoked by hitting the floor with his right heel. (A) Resting state. (B) Right heel up during hitting the floor with his right heel repetitively. (C) Provoked right toes and ankle dystonia with dorsiflexion of big toe (arrow) initially. (D) Late period of dystonia with combined right lower leg discomfort followed by right ankle inversion (arrow). (E) EEG during the event. Movement artifacts by hitting the floor with his right heel repetitively (arrowhead). Appearance of dystonia in right toes with increased motion artifacts during initial period of dystonia when he can continue hitting the floor with his heel (short red arrow). Increased involvement of dystonia stopping his hitting (long red arrow). Disappearance of dystonia (blue arrow). No epileptiform discharges are observed during the event. EEG; electroencephalography.

이내로 발가락을 폼지락거리는 등의 반복적인 움직임 중에도 이상운동이 발생하였다. 상기 증상은 피곤할 때나 긴장하거나 추울 때 더 많이 발생하는 경향을 보였다. 내원 당시에는 매일 최소 1회 상기 증상이 발생하였고, 하루 10회가량 2-3시간에 걸쳐 군집되어 나타나기도 했다. 환자는 뇌진증, 이상운동질환을 포함한 특이 과거력이 없었다. 부모 및 환자 내원 당시 16세였던 여동생 또한 비슷한 증상을 호소하지 않았으며, 여동생의 경우 추적 기간 중 17세가 된 현재까지도 증상을 호소하지 않았다. 이러한 간헐적인 이상운동에 대한 정확한 진단을 위해 24시간 비디오 뇌파 검사실에 입원하였으며, 입원 당시 신경계진찰에서 이상 소견은 확인되지 않았다.

4일간의 비디오 뇌파 검사실 입원 중 총 5회의 증상이 확인

되었다. 첫 번째 증세는 앉아있다가 일어나서 10초 정도 제자리에 서있다가 움직이려고 할 때 우측 발바닥부터 종아리까지 굳는 느낌이 약 15초 정도 들었다고 하였다. 환자는 걸을 때 오른쪽 다리의 불편감을 호소하였으나 카메라 밖에 있어 명확히 비디오 관찰이 되지 않았다. 두 번째 증세는 2초에 걸쳐 우측 발목을 까딱거린 직후 우측 발목에 발등굽힘(dorsiflexion) 증상이 관찰되며 우측 팔꿈치가 굽혀지고 팔목은 신전되며 손가락이 굳는 양상이 10초 정도 유지되었다. 나머지 세 번의 증세는 반복적인 움직임을 통한 유발 검사 중 관찰되었다. 세 번의 증세 모두 발 끝을 번갈아 가며 빠르게 바닥을 두들기도록(toe tapping) 하였을 때는 이상운동이 유발되지 않았으나, 4-5 Hz 속도로 일정하게 발뒤꿈치로 빠르게 바닥을 두들기기도

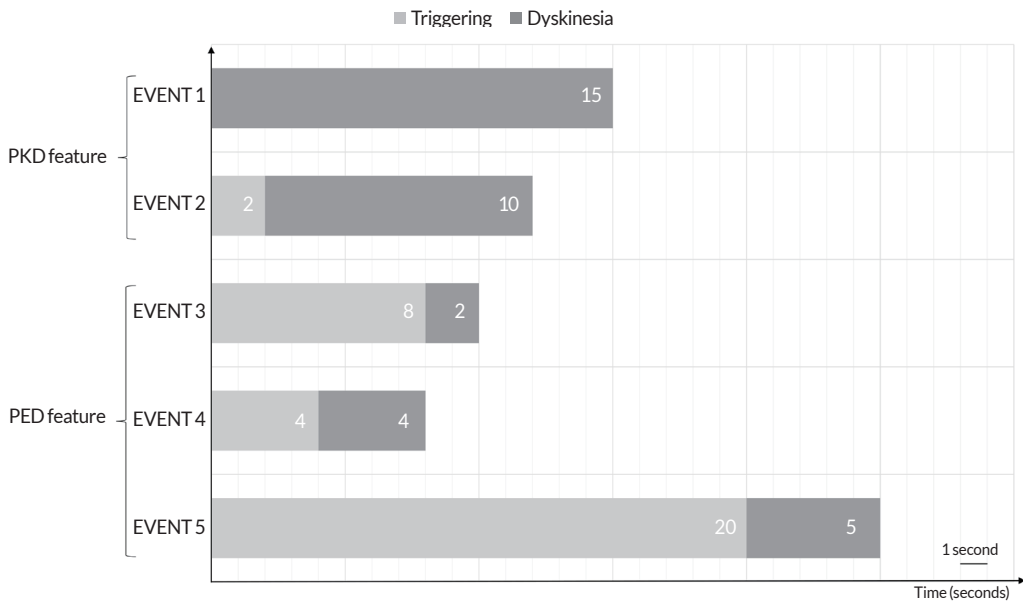


Figure 2. Duration of triggering movement and dyskinetic symptom. Event 1 and 2 are similar to PKD feature due to the short duration of triggering movement, whereas event 3 to 5 are similar to PED feature. Event 3 and 4 have shorter duration of trigger than event 5, which is performed in stressful situation that the examiner was observing. Numbers are seconds. PKD; paroxysmal kinesigenic dyskinesia, PED; paroxysmal exercise-induced dyskinesia.



Figure 3. Suggestion of spectrum between PED and PKD. Through three cases, as the patient has PKD features more than PEDs, response to channel blocker is better than the patient who has PED features more than PKDs. PED; paroxysmal exercise-induced dyskinesia, PKD; paroxysmal kinesigenic dyskinesia, M; male, CBZ; carbamazepine, *PRRT2*; proline rich transmembrane protein 2, OXC; oxcarbazepine.

록(heel tapping) 하였을 때 이상운동이 유발되었다. 세 번째 증세는 8초 정도 지났을 때 우측 다리의 이상한 느낌이 발생하였고 움직임을 지속하면서 발가락 사이가 벌어지고 발등굽힘 운동이 일어났다(Fig. 1). 네 번째 증세도 동일한 양상으로 4초 정도 운동을 지속하였을 때 이상운동이 발생하였고, 수차례 군집되어(clustered) 나타나는 양상을 보였다. 다섯 번째로 환자가 스스로 20초가량 4-5 Hz로 heel tapping한 이후 약 7초 정도 오른발의 이상운동이 발생하였다. 이와 같이 지속적인 자발운동 시간은 1분 이내로 매우 짧았으며, 이상운동이 발생한 후에도 10초 이내로 회복되는 양상을 보였다. 모든 증세가 있는 동안 뇌파는 정상이었으며, 증세 간에도 발작파는 관찰되지 않았다(Fig. 1). 세 번째, 네 번째 증세의 경우 관찰자가 직접 증세를 유발시키는 스트레스 상황에서 발생한 이상운동으로, 스트레스가 촉발 요인(precipitating factor)으로 작용하며 유발 시간이 각각 8초와 4초로 짧았다. 다섯 번째 증세의 경우 환자가 보호자와 함께 심리적으로 편안한 상태에서 유발운동을 지속해 긴장도가 높지 않은 상태에서 유발시켰고 유발운동 시간이 20초로 길었던 것으로 생각된다. 비디오 뇌파 검사 중 확인된 증세의 유발 시간은 4-20초였으며, 증상의 지속 시간은 2-5초였다(Fig. 2).

뇌 magnetic resonance imaging (MRI)에서 특이 소견은 확인되지 않았다. 입원하여 진행한 혈액 검사에서 공복 혈당은 80 mg/dL로 정상 범위였으며, 칼슘을 포함한 전해질 수치 또한 정상 범위였다.

임상 및 검사 소견을 바탕으로 PED의 요소가 동반된 비전형적(atypical) PKD로 진단하였다. 추가적으로 proline rich transmembrane protein 2 (PRRT2) 유전자에 대하여 모든 엑손(exon) 및 인접 인트론(intron) 부위의 염기서열에 대해 직접염기서열분석법을 시행하였고 이상은 확인되지 않았다. 환자는 옥스카바제핀(oxcarbazepine) 300 mg을 하루 한 번 복용하였고 이후 이상운동은 소실되었다.

고 찰

돌발이상운동은 여러 임상 요소들을 바탕으로 세 가지 유형으로 분류한다. PKD는 임상적인 진단 기준이 존재하는

데, 돌발성 운동이 촉발 요인(kinesigenic trigger)이어야 하고 증상이 1분 미만으로 지속되어야 한다. 또한 의식 소실이나 통증이 없고 다른 구조적 이상이 동반되지 않아야 하며 페니토인(phenytoin)이나 카바마제핀(carbamazepine)에 반응이 좋고 PKD의 가족력이 없는 경우 증상의 시작이 1세에서 20세 사이여야 한다.² PED는 지속되는 운동 이후에 발생하는 근긴장이상 위주의 일시적인 이상운동질환을 보이는 경우를 지칭하는데, 일반적으로 5분 이상 지속되는 동작이 이상운동을 유발하였을 때 PED로 생각하나 운동 시간에 대한 명확한 정의는 없다.^{1,3,4} 돌발비움직임유발 이상운동(paroxysmal nonkinesigenic dyskinesia, PNKD)의 경우 움직임을 아닌 카페인 음료, 흥분 상태, 스트레스, 피로 등에 의하여 주로 유발되는 돌발이상운동을 뜻한다.⁴

유형을 나눌 때는 증상 지속 시간과 유발 요인을 중요하게 고려하는데, 본 증례와 같이 한 유형의 돌발이상운동으로 설명하기 어려운 증례들도 보고되고 있으며,^{3,5,6} 동일한 유전자 변이를 가져도 환자마다 다른 유형을 보이기도 한다.⁴ 이처럼 질환의 증상이 다양하여 서로 다른 독립적인 질환으로 분류하는 데 제한이 있다. 이를 고려하여 저자들은 유발 요인이 운동 관련인지, 비운동 관련인지에 따라 돌발이상운동을 크게 두 유형으로 나누었고, 유발 요인이 되는 움직임의 지속성을 기준으로 스펙트럼을 구성해보았다(Fig. 3). PNKD는 비운동 요인에 의하여 유발되는 독립적인 유형으로 볼 수 있다. 지속적인 자발적 움직임 중 발생하는 PED와 갑작스러운 자발적인 움직임 중 발생하는 PKD가 양극단에 위치한다고 가정한다면, 본 증례는 지금까지 보고된 일반적인 PED에 비해 유발하는 반복적인 움직임의 시간 자체는 짧지만 반복적인 움직임에 의해서 나타나는 PED의 특징과 갑작스러운 움직임에 의해서 나타나는 PKD를 모두 동반한 비전형적인 PKD의 사례로 구분될 수 있다. 또한 치료 면에서 PKD를 중심으로 소량의 소디움통로차단제인 옥스카바제핀 300 mg에 좋은 반응을 보였다.

본 증례의 환자처럼 두 가지 이상의 돌발이상운동증의 증세가 함께 나타나는 다른 증례에 대하여 검토해 보았다. 13세 남자 환자는 휴식 중과 수분 이상의 반복적인 움직임에 발생하는 이상운동으로 내원하였고, 증상 자체는 5-10초 정도만 지속될 정도로 짧았다.⁶ 환자의 경우 유발 요인은 PNKD

와 PED로 넓은 스펙트럼이나 지속 시간은 PKD에 합당하였으며, *PRRT2* 유전자 변이도 동반되었다. 환자는 카바마제핀 100 mg에 좋은 반응을 보였다. 또 다른 증례에서는 22세 남자 환자가 장시간 움직임에 발생하는 10-40초 정도의 이상운동으로 내원하였는데, 증상이 발생하면 갑작스러운 움직임에도 이상운동이 유발되었다. 환자의 경우 본 증례와 같이 PKD와 PED 사이의 선상에 위치하였으며, 카바마제핀 1,200 mg에 반응을 보였다.³

위 세 가지 증례를 보았을 때, 분류가 잘 되지 않는 비전형적인 양상을 보이더라도 스펙트럼상 PKD에 해당하는 요소들이 있다면 소디움통로차단제에 반응을 보임을 알 수 있다. 특히 일반적인 PKD 환자에서는 저용량의 카바마제핀(1.5-2 mg/kg/day)에 반응이 좋은 것으로 알려져 있으나,³ 이처럼 PED 특징이 동반된 경우에는 고용량까지 증량해 보는 것이 도움이 될 수 있겠다. 또한 약물 치료반응이 좋지 않은 PED나 PNKD 환자에서도 PKD 특징이 동반된다면 소디움통로차단제에 대한 반응을 기대해 볼 수 있다. 본 증례를 포함하여 세 증례에서 PKD와 PED의 구성 비율에 따라 *PRRT2* 유전자 이상이 동반되는 등 PKD의 구성 비율이 높을 경우 유발 시간이 짧고 소디움통로차단제에 반응이 좋으며, PED의 구성 비율이 높을수록 유발 시간이 길고 소디움통로차단제에 반응이 떨어지는 양상으로 Fig. 3과 같이 스펙트럼 선상에 나열할 수 있다.

본 증례에서 환자의 증상은 발가락을 두들길 때는 유발되지 않고, 발뒤꿈치를 두들길 때만 유발되는 양상을 보였다. 또한 발뒤꿈치를 두들겼을 때 해당 근육의 작용인 발목의 발바닥 쪽굽힘이 아닌 발등굽힘 운동이 일어났다. 아직 PKD의 기전은 명확히 밝혀진 바가 없으나, 기저핵-시상-피질회로(basal ganglia-thalamo-cortical circuit) 또는 소뇌-시상-피질회로(cerebellum-thalamo-cortical circuit)의 두 경로가 관여하는 것으로 설명되고 있다.⁷ 본 환자의 경우 발목의 뒤꿈치 움직임에 의해서만 유발됨을 고려하였을 때 피질하구조물까지 동원된 회로보다는 대뇌피질 수준의 연결성 이상이 주로 관여하는 것으로 판단된다. 선행 연구에서도 PKD 환자에서의 뇌회질의 구조적인 변화가 확인된 바 있으며,⁸ 기능적으로

도 체성감각계의 연결도에 이상이 있음이 확인되었다.⁹

본 증례에서는 갑작스러운 움직임 외의 짧은 시간의 반복적인 운동에도 이상운동이 유발되는 비전형 PKD 환자에서 옥스카바제핀에 대한 좋은 반응을 확인하였다. 이러한 소견은 돌발이상운동의 유형들을 돌발움직임(kinesigenic) 또는 반복적 운동(exercise-induced)에 의해서 발생하는 이상운동(dyskinesia)은 하나의 스펙트럼 선상에 있는 질환으로 파악할 수 있다는 임상적 증거로 볼 수 있다. 또한 이러한 점을 고려하여 증상학적으로 움직임과 운동 유발에 대한 동반 여부를 확인하여 좀 더 정확한 생활 관리 지침을 환자에게 알려줄 수 있을 것으로 보이며, 약물 치료 측면에서도 적극적으로 소디움통로차단제를 사용해 볼 수 있다는 임상 근거로 볼 수 있다.

REFERENCES

1. Unterberger I, Trinka E. Diagnosis and treatment of paroxysmal dyskinesias revisited. *Ther Adv Neurol Disord* 2008;1:4-11.
2. Bruno MK, Hallett M, Gwinn-Hardy K, Sorensen B, Considine E, Tucker S, et al. Clinical evaluation of idiopathic paroxysmal kinesigenic dyskinesia: new diagnostic criteria. *Neurology* 2004;63:2280-2287.
3. Prakash S, Mathew C, Bhagat S, Dholakia SY, Shah ND. A case of mixed type of paroxysmal dyskinesia: is there an overlap between two clinical categories of paroxysmal dyskinesia? *Neurol Sci* 2011;32:143-145.
4. Erro R, Sheerin UM, Bhatia KP. Paroxysmal dyskinesias revisited: a review of 500 genetically proven cases and a new classification. *Mov Disord* 2014;29:1108-1116.
5. Pourfar MH, Guerrini R, Parain D, Frucht SJ. Classification conundrums in paroxysmal dyskinesias: a new subtype or variations on classic themes? *Mov Disord* 2005;20:1047-1051.
6. Wang K, Zhao X, Du Y, He F, Peng G, Luo B. Phenotypic overlap among paroxysmal dyskinesia subtypes: lesson from a family with *PRRT2* gene mutation. *Brain Dev* 2013;35:664-666.
7. Li ZY, Tian WT, Huang XJ, Cao L. The pathogenesis of paroxysmal kinesigenic dyskinesia: current concepts. *Mov Disord* 2023;38:537-544.
8. Li X, Lei D, Niu R, Li L, Suo X, Li W, et al. Disruption of gray matter morphological networks in patients with paroxysmal kinesigenic dyskinesia. *Hum Brain Mapp* 2021;42:398-411.
9. Hsiao FJ, Hsu WY, Chen WT, Chen RS, Lin YY. Abnormal somatosensory synchronization in patients with paroxysmal kinesigenic dyskinesia: a magnetoencephalographic study. *Clin EEG Neurosci* 2017;48:288-294.