

뇌졸중이 발생한 근긴장성 이영양증

-증례 보고-

연세대학교 의과대학 재활의학교실 및 재활의학연구소, ¹성균관대학교 의과대학 삼성서울병원 재활의학과
김덕용 · 박창일 · 온석훈¹ · 양은주

Stroke in a Man with Myotonic Muscular Dystrophy

-A case report-

Deog Young Kim, M.D., Chang-il Park, M.D., Suk Hoon Ohn, M.D.¹ and Eun Joo Yang, M.D.

Department of Rehabilitation Medicine and Research Institute, Yonsei University College of Medicine, ¹Department of Physical Medicine and Rehabilitation, Samsung Medical Center, Sungkyunkwan University College of Medicine

Myotonic dystrophy is the most common autosomal dominant myopathy in adults. It is a disorder with multisystemic clinical features affecting the skeletal muscle, the heart, the eye, and the endocrine system. We experienced a 45-year-old myotonic muscular dystrophy male patient who developed cerebral infarction without well-known risk factors. He had typical haRchet face and ptosis with atrophy of gastrocnemius muscles. Typical myotonic discharge and severe affected myotonic dystrophin gene were shown. Right

side motor weakness, sensory change and aphasia were developed after attack. We investigated all the possible risk factors of cerebral infarction. However, we could not find any well-known risk factors. Only abnormal left ventricular relaxation, one of cardiac problems in myotonic muscular dystrophy was shown. We think that his cerebral infarction may be related with the cardiac problem related with myotonic muscular dystrophy. (J Korean Acad Rehab Med 2006; 30: 665-669)

Key Words: Myotonic muscular dystrophy, Stroke

서 론

근긴장성 이영양증은 성인에서 제일 흔한 유전성 근육 질환으로 상염색체 우성 유전을 하며 8,000명당 1명의 비율로 발생한다.⁹⁾ 일반적인 선천성 근긴장성 이영양증은 근긴장증의 증상이 대개 10~30대에 시작되고, 근력저하 및 근위축이 주로 원위부에서 시작되고, 나중에 근위부까지 증상이 나타난다. 안면에서는 안검하수 및 손도끼모양 얼굴(hatchet-face)이 관찰되고 구음장애, 연하장애도 관찰할 수 있다. 그 외에 타진 근긴장증(percussion myotonia), 심장전도장애, 과다수면, 백내장, 인슐린 의존성 당뇨병, 고환위축, 남자에서는 조기에 발생한 전두부 대머리 등도 관찰된다. 진단을 위해서는 근전도에서 근긴장성 방전(myotonic discharge)을 확인하거나⁶⁾ 유전자 검사로 DMPK (Dystrophia Myotonica Protein Kinase) 유전자에서 CTG (Cytosine Thymine Guanine) 반복의 확대를 조사하여 확인할 수 있다.⁴⁾

근긴장성 이영양증은 심장, 뇌, 수정체 등 여러 장기를 침범하는 전신성, 퇴행성 질환으로 근긴장성 이영양증 환자에서 뇌혈관 질환의 발병은 흔하지 않으나, 심장 색전증, 부정맥, 혈행 역학 장애 등이 이를 유발할 수 있다. 저자들은 근긴장성 이영양증 환자에서 잘 알려진 다른 주요 유발 요인 없이 뇌경색이 발생한 경우를 경험하였기에 보고하고자 한다.

증 례

45세된 남자 환자로 6년 전 사지 말단의 근력감소와 보행장애, 연하장애를 주소로 본원 신경과를 내원하여 근전도 검사를 통해 근긴장성 이영양증을 진단받았다. 환자는 뇌졸중이 발병하기 전 독립적 보행이 가능하였고 일상생활은 독립적으로 수행이 가능하였으나 계단 오르내릴 때와 달릴 때 불안정하였으며 자주 넘어졌다.

발병 당일 식사 도중 갑자기 우측으로 침이 흐르는 증상과 구음장애, 우측 근력의 저하를 주소로 응급실에 내원하여 좌측 중대뇌동맥 경색증으로 인한 우측 편마비로 진단 받은 후 항응고제 투여 및 저체온 유지 치료를 받고 발병 14일째 본 재활의학과에 전과하였다.

재활의학과로 전과한 후 시행한 침 근전도 검사에서 휴

접수일: 2006년 7월 8일, 게재승인일: 2006년 9월 20일
교신저자: 양은주, 서울시 서대문구 신촌동 134
☎ 120-752, 신촌세브란스병원 재활의학과
Tel: 02-2228-6730, Fax: 02-363-2795
E-mail: granceloves@medimail.co.kr

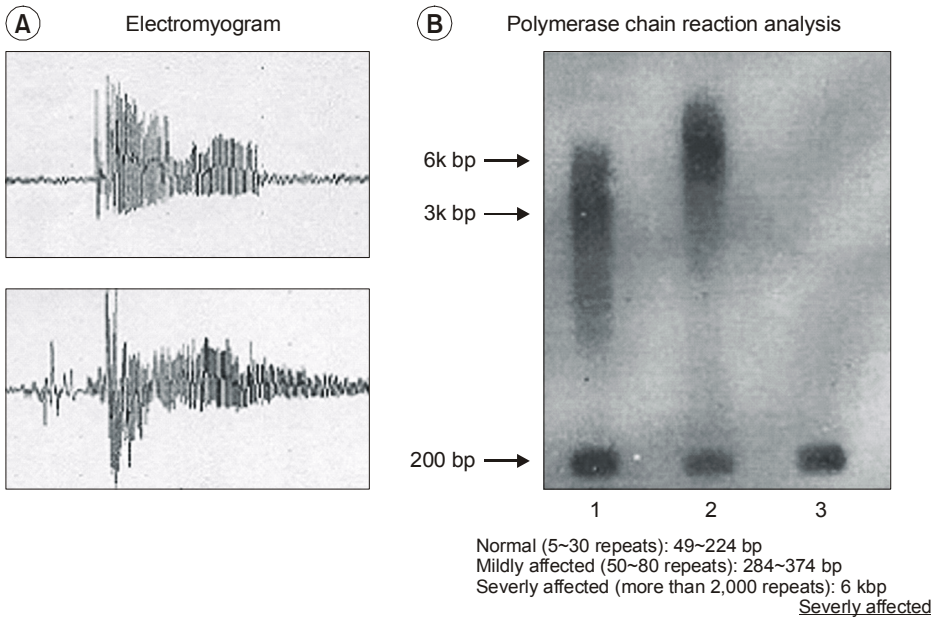


Fig. 1. Electromyogram showed typical myotonic discharge such as wax and wane form (A), multiplex polymerase chain reaction analysis showed severe affected myotonic dystrophin gene (B). 1 is patient, 2 is positive control, 3 is normal control.

지기에서 “wax and wane”의 전형적인 근긴장성 방전 소견이 관찰되었으며 수의적 운동 시 수축력에 비해 많은 운동 단위 활동전위들이 동원되는 양상을 보였으며, 최초 수축 시기에 보인 각각의 운동단위 활동전위에서 작은 진폭과 다상성이 관찰되었고, 유전자 검사상 염색체 19 단위에 존재하는 DMPK 유전자에서 CTG 반복이 1,000 이상으로 긴 반복 확대가 발견되어 근긴장성 이영양증에 합당한 소견을 보였다(Fig. 1).

가족력상 환자의 아버지, 누나, 남동생, 누나의 아들이 근긴장성 이영양증으로 진단받았다(Fig. 2).

처음 내원 당시 도수 근력 검사에서 우측 상지는 근위부에서 poor, 원위부에서 trace, 우측 하지는 근위부에서 fair, 원위부에서 trace로 근력 약화 소견이 보였다. 이학적 검사에서 안검 하수와 손도끼모양 얼굴 등 근긴장성 이영양증의 특징적인 소견을 보였으며 장딴지근의 위축 소견을 보였다. 신경학적 검사에서 심부 건반사는 우측에서 저하되었으나, 소뇌 기능 검사에서는 정상 소견을 보였다. 뇌신경 검사에서 우측 중추 안면신경 마비 외에 이상 소견은 보이지 않았다. 방광과 장의 기능은 정상이었다.

인지기능 평가에서 뇌졸중으로 인한 시공간 능력, 기억력 및 실행 기능의 저하 등 전반적인 인지력의 저하를 보였으며 간이 정신상태 검사에서 30점 만점에서 20점을 보였고, 특히 주의집중력 및 기억회상 능력이 감소되어 있었다. 우울증 척도(geriatric depression scale)에서 30문항 중 25점으로 중증의 우울증상을 보였다. 언어평가에서 중증의 초 피질성(transcortical) 실어증을 보였고, 비성 및 구음 장애가 관찰되었다. 파라다이스 한국판 웨스턴 실어증 감별검사에서는 28.2점(60점 만점)으로 중증도의 실어증을 보였다. 뇌 자

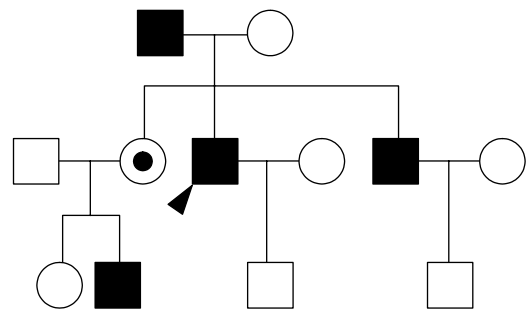


Fig. 2. Pedigree of the patient was shown. □ is normal healthy man, ● is carrier, ■ is manifested man, ■ (arrow) is patient, and ○ is undetermined woman.

기공명영상촬영에서 좌측 중뇌동맥 경색과 좌측 M1 구역의 폐쇄 또는 심한 협착이 관찰되었다(Fig. 3).

고혈압이나 당뇨의 과거력은 없었고 전원 당시 혈압은 130/80 mmHg로 정상 범주였으며, 혈당 수치도 정상 범주였다. 혈청 크레아틴 키나제는 88 U/L로 정상 소견을 보였고, 지질 구성 검사로 시행한 중성지방은 110 mg/dl, 콜레스테롤은 167 mg/dl, 지질단백은 37.5 mg/dl로 고지혈증의 소견은 보이지 않았다. 전혈구 수에서 혈색소는 15.5 g/dl, 적혈구용적률은 46.9%로 정상 범위에 속하였다. 유전성 혈전호증을 알아보기 위한 호모시스테인(homocysteine)은 10.7 μmol/L, C 단백질 활성도는 122%, S 단백질 활성도는 88%로 특이한 이상소견이 관찰되지 않았다. 자가면역질환 검사인 항핵항체(ANA), 항호중구 세포질항체(ANCA), 항ds DNA 항체(anti-ds-DNA), 항sm항체(anti-sm antibody), 보체(complement) 검사 등은 모두 음성이었다. 심전도 검사에서 정상

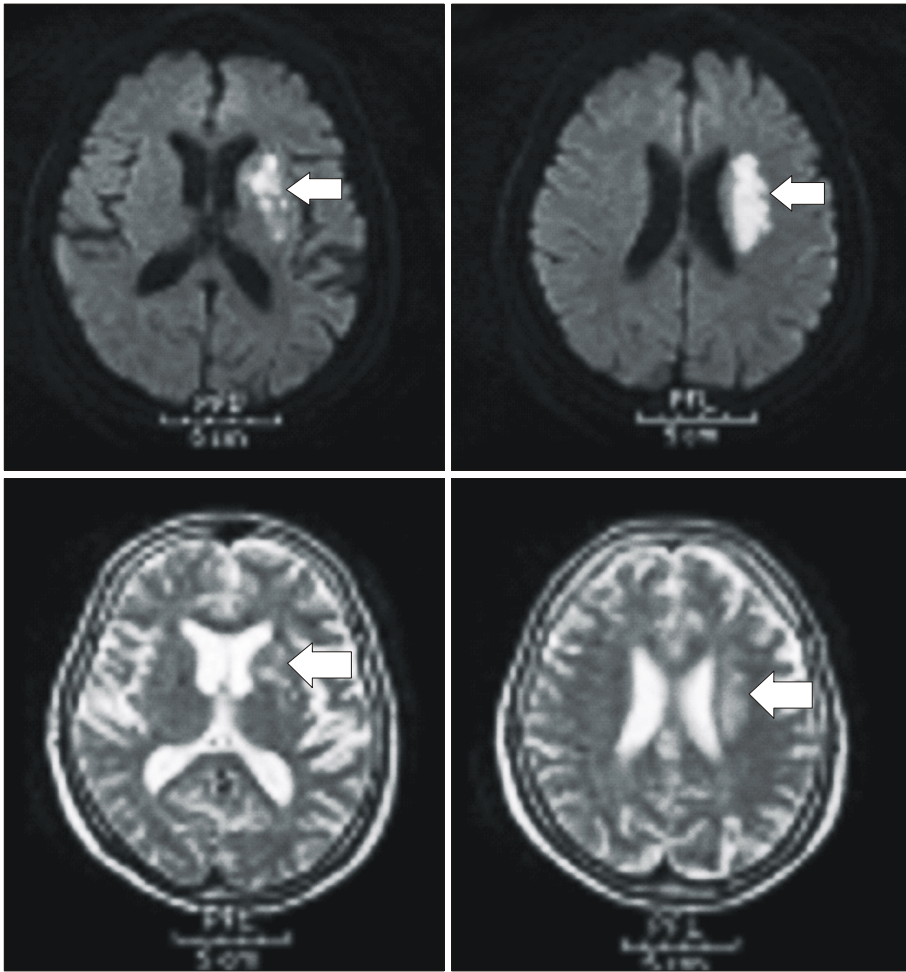


Fig. 3. Brain MRI findings showed acute infarction in the territory of left middle cerebral artery.

동방결절리듬이 관찰되었고, 심 초음파검사서 심실의 크기와 좌심실의 기능은 정상(EF=60%)이었으나, 좌심실 충만양상에서 E/E'=6.8로 이완 이상이 관찰되었다.

환자는 1개월간의 재활 치료 후 도수근력검사서 우측 상지 근력은 fair, 하지 근력은 fair+로 호전되었으며 독립적 앉기가 가능하였고, 중등도의 보조하에 서기와 일상생활이 가능한 상태로 퇴원하여 외래 통원치료 중이다.

고 찰

근긴장성 이영양증은 진행성 근력약화와 근긴장이 특징인 상염색체 우성 유전의 전신적 질환이다. 근긴장성 이영양증은 우선 특징적인 안검하수 및 손도끼모양 얼굴, 원위 부부터 근위부로 진행되는 근력저하와 위축 소견, 근긴장증이 있을 때, 가족력이 있을 때 이 질환을 의심할 수 있다. 진단을 위해 근전도 검사에서 근긴장성 방전을 확인해야 하며³⁵⁾ 유전자 검사를 사용하여 확진한다. 본 증례에서는 침 근전도 검사의 휴지기에서 “wax and wane”의 전형적인 근긴장성 방전 소견이 관찰되었으며 수의적 운동시 운동

단위 활동전위들의 조기동원 양상을 보였으며, 최초 수축 시기에 보인 각각의 운동단위 활동전위에서 작은 진폭과 다상성이 관찰되어 근긴장성 이영양증의 특징적인 소견을 보였다.

임상 및 유전학적인 기준으로 근긴장성 이영양증을 제1형과 제2형으로 분류할 수 있는데, 제1형은 염색체 19 단위에 존재하는 DMPK 유전자에서 CTG 반복의 확대가 원인이 되며, 제2형은 염색체 3에 존재하는 ZNF9 유전자에서 CTG 반복의 확대가 원인이 된다. 제1형은 선천성 형과 전형적인 형으로 구분하기도 하는데 선천성 근긴장성 이영양증 제1형은 대부분 CTG 반복이 1,000 이상으로 긴 반복 확대가 특징이다. 본 증례에서는 염색체 19 단위에 존재하는 DMPK 유전자에서 CTG 반복이 1,000 이상 긴 반복 확대가 발견되어 선천성 근긴장성 이영양증 제1형에 해당하였다.

근긴장성 이영양증은 여러 전신 증세가 나타나는 것이 특징적인데 눈을 침범하여 백내장, 안검하수 등을 일으킬 수 있고 심장을 침범하여 제1도 심방결손과 같은 전도장애, 심방과 심실의 부정빈맥(tachyarrhythmia), 승모판 탈출증, 심근병증을 일으킬 수 있다. 또한 소화기계를 침범하여 인

두와 식도의 기능장애로 인한 연하곤란, 흡인, 장관의 운동 이상으로 인한 설사나 변비, 항문 괄약근의 이완 증상이 나타날 수 있고 간 기능에 영향을 미쳐 감마-글루타밀 전이효소가 상승되거나, 담석 등을 일으킬 수 있다. 신장 내 부갑상선 호르몬 수용체의 기능 이상으로 가성 부갑상선 기능 저하증과 유사하게 칼슘대사 이상이 나타나거나 말초신경을 침범하여 다발성 신경병증을 일으키기도 한다. 피부를 침범하여 많은 수의 환자에서 대머리 증세를 일으키며, 호흡기계에서는 횡격막을 침범하여 과소호흡을 일으켜 폐렴을 일으킬 수 있고, 내분비계를 침범하여 불임, 당뇨 등의 증세를 초래하기도 한다.⁵⁾ 본 증례의 경우에도 안검 하수와 긴 얼굴의 특징적인 소견을 보였으며 장딴지근의 위축 소견을 보였고 대머리 증세가 동반되었다. 또한 뇌졸중이 발생하기 전 연하곤란 증상이 미미하게 나타났으나 일상적인 식사를 하는 데는 지장이 없었다.

근긴장성 이영양증에 의해 나타나는 여러 전신 증세 중 심장을 침범하는 경우 증상이 초기에는 나타나지 않으나 진행되면서 환자의 89%에서 증상이 나타나며, 부정맥과 전도 이상이 가장 흔하게 발생하는 것으로 알려져 있다.⁸⁾ Biller 등¹⁾은 선천성 신경근육병 환자들에 있어서 뇌졸중이 일어나는 빈도를 연구한 결과 61명의 근긴장성 이영양증 환자에서 심전도 검사에서 이상소견은 56%에 해당하는 34명의 환자에서 나타났으며, 뇌졸중은 1.6%에 해당하는 1명의 환자에서 색전성 뇌경색증이 소뇌에 발생하였다고 보고하였다. 즉, 근긴장성 이영양증 환자에서 심장을 침범하는 빈도는 흔한 반면 뇌졸중은 드물게 나타나는 것으로 심방세동 또는 심방조동을 동반한 진행된 심근병증이 동반된 경우 색전성 뇌경색증이 발생할 빈도가 높아지는 것으로 나타났다. 그러나 Vincreanu 등¹⁰⁾은 증상이 없는 근긴장성 이영양증 환자 14명 중 29%에서 정상인에 비하여 심장의 이완속도가 느려지는 현상을 보고하였으며, 이런 증상이 없는 심장의 이완 이상이 임신이나 전신마취 등 혈액동력학적 부하 시에 심장기능 상실을 유발하는 소인성 요인이 될 수 있다고 하였다.

본 증례의 경우와 같이 15세에서 45세까지의 젊은 연령에서 발생하는 뇌졸중은 전체 뇌졸중 환자의 3~5%를 차지하고 있으며, 노년층 뇌졸중과 원인질환에 있어서 많은 차이가 있다. 젊은 연령에서 뇌졸중을 일으킬 수 있는 주된 인자들로는 흡연, 유전성 혈전호중, 난원공 개존증, 겸상 적혈구 빈혈증, 승모판 전방전위증, 모야모야병 등이 있다. 본 증례의 경우 혈전호중을 의심하여 시행한 안티트롬빈 III 활성도, C 단백, S 단백 검사상 특이한 이상 소견은 관찰되지 않았으며 다른 요인들도 관찰되지 않았다. 또한 심초음파상 난원공 개존증이나 승모판 전방전위증의 소견은 보이지 않았으며, 겸상 적혈구 빈혈증 소견도 보이지 않았다. 또한 뇌졸중의 다른 위험인자인 고혈압, 고지혈증, 당뇨 등의 과거력이 없었으며, 자가면역질환 검사에서도 음성이었다.

본 증례에서는 뇌혈관 자기공명 영상에서 좌측 중뇌동맥 경색과 좌측 M1 구역의 폐쇄 또는 심한 협착 증상이 관찰되었고 좌측 중뇌동맥 가지 중 뇌피질의 손상이 없는 렌즈핵-선조체 동맥(lenticulostriate arteries)의 폐쇄에 의한 뇌경색이 관찰되었으며 이는 혈전성보다는 주로 심장 또는 혈관에 의한 색전에 의해 발생하는 것으로 알려져 있다.²⁾ 또한 심초음파 검사상 좌심실 충만양상의 이완이상이 관찰되었고 성행위 및 심한 운동에 쉽게 노출될 수 있는 젊은 연령이라는 점을 고려할 때, 이 증례의 뇌졸중 유발 원인으로 가장 의심이 되는 것은 기존 좌심실 충만양상의 이완이상이 있던 상태에서 혈액동력학적 과부하로 인하여 뇌경색이 일어났을 것으로 추측된다. 환자는 발병 일주일 전에 직장에서 스트레스를 심하게 받았던 사실과 발병 전날 성행위를 한 후 다음날 아침 식사 중 뇌경색증이 일어난 사실이 이를 뒷받침해 준다.

근긴장성 이영양증 환자에서 중추신경계 증상으로 인지저하, 정신지체, 특이한 인격특성, 뇌영상과 신경생리학적 변화, 과도한 주간 졸림증 등이 있다.⁶⁾ Hund 등⁷⁾은 근위부 근긴장성 이영양증 세 가족을 대상으로 뇌 자기공명영상 검사를 실시한 결과 6명의 환자에서 백질변화 소견이 나왔으며 이들은 과다수면, 감정둔마, 간질, 뇌졸중, 파킨슨증을 동반하였다고 보고한 바 있다. 본 증례에서도 인지기능 평가에서 전반적인 인지력의 저하양상과 중등도의 우울증상을 보였으나 평가가 뇌졸중 발생 전에는 이루어지지 않아 원인에 대한 정확한 감별은 할 수 없었다. 그러나 환자 및 보호자가 뇌경색 발생 전에는 인지기능 저하가 없었다고 보고한 점을 보아 뇌경색에 의한 것으로 생각한다.

본 저자들은 근긴장성 이영양증 환자에서 다른 유발요인 없이 좌측 중뇌동맥 경색이 발생한 1례를 경험하였기에 문헌 고찰과 함께 이를 보고하는 바이다.

참 고 문 헌

- 1) Biller J, Ionasescu V, Zellweger H, Adams HP, Schultz DT: Frequency of cerebral infarction in patients with inherited neuromuscular diseases. *Stroke* 1987; 18: 805-807
- 2) Bogousslavsky J, Caplan L: *Stroke syndromes: lenticulostriate arteries*, 1st ed, New York: Cambridge University Press, 1995, p261
- 3) Buxton J, Shelbourne P, Davies J, Jones C, Tongeren TV, Aslanidis C, Jong PD, Jansen G, Anvret M, Riley B, et al: Detection of an unstable fragment of DNA specific to individuals with myotonic dystrophy. *Nature* 1992; 355: 547-548
- 4) Caskey CT, Pizzuti A, Fu YH, Fenwick RG, Nelson DL: Triplet repeat mutations in human disease. *Science* 1992; 256: 784-789
- 5) Engel AG, Franzini-Armstrong C: *Myology*, 2nd ed, New York: McGraw-Hill Inc, 1994, pp1192-1219
- 6) Harper PS, Van Engelen B, Eymard B, Wilcox DE: *Myotonic*

dystrophy: present management, future therapy, 1st ed, Oxford: Oxford University Press, 2004, p251

- 7) Hund E, Jansen O, Koch MC, Ricker K, Fogel W, Niedermaier N, Otto M, Kuhn E, Meinck HM: Proximal myotonic myopathy with MRI white matter abnormalities of the brain. *Neurology* 1997; 48: 33-37
- 8) Mammarella A, Paradiso M, Antonini G, Paoletti V, De Matteis A, Basili S, Donnarumma L, Labbadia G, Di Franco M, Musca A: Natural history of cardiac involvement in myotonic dystrophy (Steinert's disease): a 13-year follow-up study. *Adv*

Ther 2000; 17: 238-251

- 9) Mathieu J, Allard P, Potvin L, Prevost C, Begin P: A 10-year study of mortality in a cohort of patients with myotonic dystrophy. *Neuro* 1999; 52: 1658-1662
 - 10) Vinereanu D, Bajai B, Fenton-May J, Rogens MT, Madler CF, Fraser AG: Subclinical cardiac involvement in myotonic dystrophy manifesting as decreased myocardial Doppler velocities. *Neuromuscul Disord* 2004; 14: 188-194
-