

진행성 인지장애를 첫 증상으로 보인 치아적핵창백핵루이체위축증 1예

박종규 · 고지애 · 박정호
이태경 · 성기범 · 박선아

순천향대학교 부천병원 신경과학교실

Received : April 9, 2010
Revision received : May 24, 2010
Accepted : June 8, 2010

Address for correspondence

Sun-Ah Park, M.D.
Department of Neurology, Soonchunhyang
University Bucheon Hospital, 1174 Jung-dong,
Wonmi-gu, Bucheon 420-767, Korea
Tel: +82-32-621-5221
Fax: +82-32-621-6476
E-mail : sapark@schbc.ac.kr

Dentatorubropallidolusian Atrophy Presenting Progressive Cognitive Dysfunction as an Initial Symptom

Jong-Kyu Park, M.D., Ji-Ae Ko, M.D., Jeong-Ho Park, M.D., Tae-Kyeong Lee, M.D.,
Ki-Bum Sung, M.D., Sun-Ah Park, M.D.

Department of Neurology, College of Medicine, Soonchunhyang University Bucheon Hospital,
Bucheon, Korea

A 50-yr-old woman presented with progressive cognitive impairment and later developed abnormal movements. Brain magnetic resonance imaging (MRI) showed diffuse atrophy of the cerebellum and brainstem and severe high signal intensities in the periventricular white matter on T2-weighted images. The genetic analysis confirmed the diagnosis of dentatorubropallidolusian atrophy (DRPLA). DRPLA should be considered in a patient with family history who showed cognitive impairment alone for a substantial period and severe white matter involvement with diffuse atrophy on MRI.

Key Words: DRPLA, Cognitive symptoms, Atrophin-1

서 론

치아적핵창백핵루이체위축증(Dentatorubropallidolusian atrophy, DRPLA)은 상염색체 우성 유전질환으로 12번 염색체의 DRPLA 유전자의 전사부위에서 비정상적인 CAG 염기서열의 반복을 보이는 신경변성질환으로 알려져 있다. 정상 유전자의 경우 7-34개의 CAG 반복을 보이고, CAG 반복이 49개 이상이면 비정상 임상증상을 일으킨다[1, 2]. 염기서열의 길이가 길수록 발병연령이 어리고 더 심한 임상증상을 일으킨다[1-4]. 소뇌성 조화운동불능증, 무도무정위운동, 치매, 간대성 근경련 발작 등의 다양한 임상 증상을 보이는 것이 특징이고 가족력이 있다면 중요한 감별진단의 하나로 DRPLA를 고려할 수 있다. 저자들은 현저한 인지장애가 첫 증상이었고, 실시한 MRI에서 광범위한 백질 변성을 보였던 환자가 유전자 분석을 통해 DRPLA로 확진된 예를 경험하였다. 이는 이전에 국내에서 보고되었던 DRPLA 증례와 임상 양상 및 뇌영상 소견에서 차이가 있어, 문헌고찰과 함께 이를 보고하고자 한다.

증 례

50세 여성이 내원 1년 전에 발생하여 서서히 진행되는 인지 기능장애와 내원 1개월 전부터 발생한 이상운동을 주소로 본원 신경과에 내원하였다.

환자는 평소 중소기업을 경영하는 남편을 도와 회사 금전관리를 해오며 일상생활 및 사회생활에 지장이 없었다. 내원 1년 전부터 외출을 하지 않으려는 모습을 보였고, 6개월 전부터는 잘해오던 월급 장부 기록 시 글씨체가 예전처럼 반듯하지 않고 간혹 계산 오류를 범하였다. 3개월 전부터는 집안 청소를 하지 않거나 밥을 많이 해서 버리고 이내 다른 음식을 만들거나 이를 닦지 않는 행동을 보였다.

내원 2개월 전 집 청소를 위해 가족들이 외출시킨 후 집을 찾지 못하고 골목에 앉아있는 모습으로 발견되었다. 딸을 보고 동생이라고 하였으며 샤워를 시키면 바닥에 물만 뿌리는 모습을 보였고 또한 잠을 자지 않고 혼자서 욕하는 모습이 관찰되었다. 이후 옷을 벗고 대소변을 가리지 못하는 행동을 보여 정신과 폐쇄병동에서 치료를 받게 되었다. 입원 중 걸을 때 휘청거리고 몸을 움찔거리는 이상 운동을 보여 신경과에 의뢰되었다. 가족

들의 말에 따르면 정신병동 입원 이전에는 보행실조를 포함하여 이상운동을 시사하는 소견은 관찰되지 않았다. 환자는 3년 1남 중 첫째(Fig. 1, II-1)로 모친이 50세 이전 인지장애 있던 중 사망하였으며 첫째 여동생(Fig. 1, II-2)이 이상 행동을 보였으나 5년 전 사망하였다. 둘째 여동생(Fig. 1, II-3)은 최근 헛소리하는 증상으로 정신과 치료를 받고 있었으나 가족들은 어떤 진단을 받았는지 밝히지 않았다(Fig. 1).

진찰상 환자의 의식은 명료하였고 한국형 간이정신상태 검사(Korea mini mental state examination, K-MMSE)에서 12점으로 나이와 대학을 졸업한 학력을 고려하였을 때 저하되었다. 뇌신경 기능은 정상이었고 사지에서 근력이나 감각의 저하

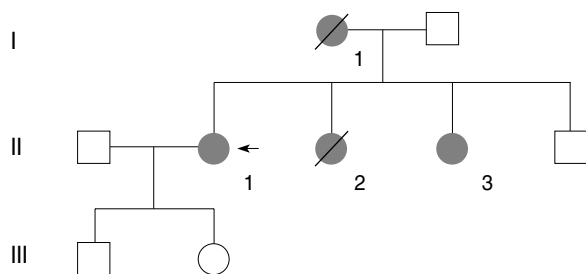


Fig. 1. Arrow indicates the patient. Solid symbols indicate family members who have been considered to be affected by the history of behavior change.

소견은 발견되지 않았다. 심부건반사는 사지에서 대칭적으로 항진되어 있었고, 손바닥 턱반사(palmo-mental reflex)가 양측에서 관찰되었다. 소뇌기능검사에서 사지 및 몸통에서 조화운동불능을 보였다. 검사 중 사지에서 근간대성 운동이 간헐적으로 관찰되었는데 이는 자극에 의해 악화되었다. 실조성구음장애(ataxic dysarthria)를 보였고, 손가락두드림검사(finger tapping)에서 폭이 작고 둔한 동작과 손가락의 비정상 근육긴장이 관찰되었다. 걸을 때 보폭이 불규칙하고 몸이 좌우로 흔들리는 보행실조를 보였다.

신경심리 검사에서 전반적인 인지기능 장애를 보였는데 특히, 언어적 기억력 저하, 시공간 기능 저하와 시각적 기억력 저하, 언어영역 중 따라말하기, 이해하기와 이름대기 장애, 이마엽 기능장애가 관찰되었다(Table 1). 뇌 자기공명영상에서 전반적인 피질 위축과 함께 뇌간과 소뇌의 위축이 현저히 관찰되었다. T2 강조영상에서는 대뇌에서 광범위한 백색피질변성이 관찰되었고 뇌간에서는 고음영병변이 관찰되지 않았다(Fig. 2). 근간대성 운동의 원인을 감별하기 위해 시행한 뇌파검사에서는 우측 전두엽에서 반복되는 spike and slow wave complex가 지속적으로 관찰되었다(Fig. 3). 이에 valproic acid를 투여하며 움찔거리는 증상과 주의집중력이 호전되었다.

인지기능 장애와 동반된 이상운동증상, 가족력을 고려하여

Table 1. Results of neuropsychological test

| Tests | Results |
|--|-----------------------------|
| Attention | |
| Digit span forward | 6 |
| Language & related functions | |
| Spontaneous speech | Fluent |
| Comprehension | Abnormal |
| Repetition | 11/15 (<16%ile) |
| S-K-BNT | 4/15 (0.01%ile) |
| Reading/writing | Normal/normal |
| Calculation | Abnormal |
| Ideomotor praxis | 5 BPO errors |
| Visuospatial functions | |
| Interlocking pentagon/copy of Rey-CFT | Abnormal/1 (0.01%ile) |
| Memory | |
| Seoul Verbal Learning Test-free recall (immediate recall/ 20 min delayed recall) | 13 (3.75%ile)/3 (4.18%ile) |
| RCFT copy (immediate recall/ 20 min delayed recall) | 1 (2.17%ile)/0.5 (0.31%ile) |
| Frontal/executive function | |
| Fist-edge-palm | Abnormal |
| Alternating square & triangle | Perseveration |
| Word fluency: Category items (animal/supermarket) | 2 (0.01%ile)/2 (1.36%ile) |
| Grasp reflex | None |
| K-MMSE | 12/30 (0.01%ile) |

BPO, Body Part as Object; S-K-BNT, Short form of Korean version of Boston Naming Test; K-MMSE, Korean version of Mini-Mental State Examination; RCFT, Rey-Osterrieth Complex Figure Test.

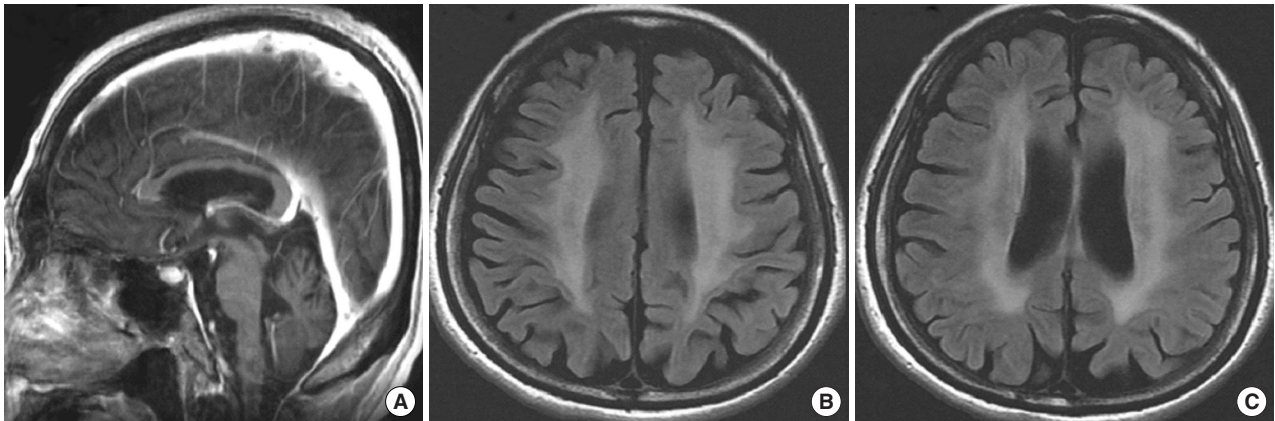


Fig. 2. (A) T1 weighted gadolinium enhanced mid sagittal image shows atrophy of cerebellum and brain stem. (B, C) T2 weighted FLAIR images show cortical atrophy and severe high signal intensities in periventricular white matter.



Fig. 3. Electroencephalography shows rhythmic spike and slow wave complexes in the right frontal area.

유전자 검사를 시행하였고, 이 중 atrophin1을 부호화하는 12번 염색체의 단원에서 60개의 비정상적인 CAG 반복확장이 관찰되어 DRPLA로 진단하였다.

고 찰

DRPLA는 유전자검사를 통하여 확진할 수 있으나, 일반적인 실조증상 외에도 경련, 인지기능의 저하, 무도증과 근육간대경

련 등의 다양한 증상을 보이는데 특징적인 증상들의 일부만이 발현했을 때는 헌팅턴병이나 신경가시세포증가증 등과 감별이 어려울 수 있다. 본 증례는 인지기능 장애로 증상이 시작하였고, 실시한 Brain MRI에서 광범위한 백질 변성이 있으면서 대뇌, 뇌간, 그리고 소뇌의 전반적 위축이 심하여, 퇴행성 뇌질환 외에 허혈성 뇌손상 등의 가능성을 함께 고려하였다. 그러나 심한 인지 기능 장애 이외에도 운동 실조증, 무도증, 간혹 멍해지는 증상을 같이 보였고 모친과 2명의 여동생에서 비슷한 소견을 보였던 가족력이 있었다. 검사상으로는 MRI의 특징적인 소견

이외에도 뇌파검사서 spike and wave complex가 관찰되었다. 따라서 이러한 증상들을 동시에 보일 수 있는 유전적 질환에 대한 감별이 필요하였고 이를 위해 SCA (1, 2, 3, 13, 17, 19, 21), mitochondrial encephalomyopathy와 DRPLA에 대한 유전자 검사를 의뢰하게 되었고 DRPLA를 확진할 수 있었다. DRPLA는 발병 연령에 따라 청소년형(juvenile type)과 성인형(adult type)으로 구분할 수 있다. 청소년형은 대개 20세 이전에 발병하고 진행성 간대성 근경련간질의 양상을 첫 증상으로 보이고 나중에 치매가 발생하는데 전반적 진행 속도가 빠르며 그 정도도 심한 것으로 알려져 있다. 성인형 DRPLA는 소뇌실조와 무도무정위운동이 주증상으로 조기 성인형과 만기 성인형으로 구분되는데, 조기 성인형은 대개 20대에서 30대에 발병하고 청소년형에 비해서는 빈도가 적으나 간질 발작과 근간대가 나타나는 경우가 있으며 만기 성인형은 소뇌성 실조, 무도무정위운동 그리고 치매가 주 증상으로 때때로 Huntington병과 감별을 요한다[4, 6, 7]. CAG 반복 수와 임상 증상 그리고 MRI 소견과는 상관성이 있다는 보고도 있는데, 66개 이상 반복수를 가지는 군이 65개 이하 반복수를 가지는 경우에 비해 임상발현이 빠르면서, pontine tegmentum과 cerebellar vermis의 심한 위축을 보인다고 하였다[8]. 그러나 현재까지 임상 양상과 뇌영상 소견을 유전학적 소견에 따라 장기추적관찰한 연구는 거의 없다. 본 증례처럼 초기 증상이 이상운동증상의 동반 없이 인지기능 장애만으로 나타나는 경우는 드물어 인지기능 장애는 주로 만기 성인형의 경우라 하더라도 소뇌성 실조가 나타난 이후 4-5년 후 나타나는 경향을 보인다[9, 10].

본 환자는 DRPLA의 대표적인 MRI 소견인 뇌간과 소뇌의 위축 외에도 광범위한 대뇌 백질의 T2 고신호 미만성 병변을 보였다(Fig. 2). DRPLA 병리소견은 신경세포 소실과 교질화가 주로 치아핵과 창백핵에 있고, 이들의 투사섬유가 도달하는 시상밑부핵과 적색핵의 위축을 보이기에 MRI상 소뇌와 뇌간의 위축을 특징적으로 보이게 된다. DRPLA에서 백질의 T2 고영상 미만성 병변이 다른 SCA 비해 드물지 않는데[8, 11], 본 증례와 같이 광범위한 백질 변성을 보인 부검 보고에서 보면, 축삭은 유지된 상태에서 말이집 소실(myelin loss)이 주 병변이고, 주위 혈관의 동맥경화는 경미한 것으로 보아 허혈성 병변은 아닌 것으로 생각되고 있다[12]. 증폭된 다글루타민(polyglutamine)을 갖는 이상 단백질인 atrophin 1에 의해 신경세포 손상이 일어나는 것이 DRPLA의 발병 기전인데[13], 어떻게 광범위한 백질 변성을 보이는지에 대한 명확한 기전 설명은 아직 밝혀지지 않았다. 비정상 atrophin 1이 최근에 보고된 것처럼 corneal cell 같은 신경세포가 아닌 다른 세포를 손상시키듯[14] 희

소돌기아교세포에 직접 영향을 미치는 것인지, 혹은 신경세포 손상에 의한 이차적 변성인지, 혹은 또 다른 기전이 있는 것인지 등 백질 변성 기전에 대해 많은 이견이 있다.

T2 고영상 백질 변성은 성인이 되어 발병한 환자에서 상대적으로 많다는 보고도 있고[11, 15], 발병 연령에 무관하게 병이 오래 되면서 증가한다는 보고도 있다[8]. 본 증례의 경우에는 발병한지 2년만에 MRI를 실시하였는데 심한 백질변성을 보였으므로 발병 연령이 높을수록 T2 고영상 백질 변성이 나타난다고 보고했던 연구 결과들과 더 일치한다.

결론적으로, 인지기능 장애만이 DRPLA의 첫 증상으로 나타날 수 있기에, 치매 환자를 진단할 때 다른 증상이 없더라도, 가족력에 대한 병력 청취를 자세히 해야 할 필요성이 있고 뇌간 및 소뇌와 함께 T2 고영상 백질 변성이 발견되는 경우에는 DRPLA를 치매의 중요한 감별진단으로 고려할 수 있다.

참고문헌

1. Koide R, Ikeuchi T, Onodera O, Tanaka H, Igarashi S, Endo K, et al. Unstable expansion of CAG repeat in hereditary dentatorubral-pallidoluysian atrophy (DRPLA). *Nat Genet* 1994; 6: 9-13.
2. Nagafuchi S, Yanagisawa H, Ohsaki E, Shirayama T, Tadokoro K, Inoue T, et al. Dentatorubral and pallidoluysian atrophy expansion of an unstable CAG trinucleotide on chromosome 12p. *Nat Genet* 1994; 6: 14-8.
3. Ikeuchi T, Koide R, Onodera O, Tanaka H, Oyake M, Takano H, et al. Dentatorubral-pallidoluysian atrophy: clinical features are closely related to unstable expansions of trinucleotide (CAG) repeat. *Ann Neurol* 1995; 37: 769-75.
4. Ikeuchi T, Onodera O, Oyake M, Koide R, Tanaka H, Tsuji S. Dentatorubral-pallidoluysian atrophy (DRPLA): close correlation of CAG repeat expansions with the wide spectrum of clinical presentations and prominent anticipation. *Semin Cell Biol* 1995; 6: 37-44.
5. Engel J, Pedley TA. *Epilepsy: a Comprehensive Textbook*. Philadelphia: Lippincott-Raven Publishers, 1997; 2455-68.
6. Bae YH, Yang DW, Im JH, Kim MO, Ichikawa Y, Goto J, et al. Dentatorubropallidoluysian atrophy in a Korean family. *J Korean Neurol Assoc* 1997; 3: 686-90.
7. Komure O, Sano A, Nishino N, Yamacuchi N, Ueno S, Kondoh K, et al. DNA analysis in hereditary dentatorubral-pallidoluysian atrophy: correlation between CAG repeat length and phenotypic variation and the molecular basis of anticipation. *Neurology* 1995; 45: 143-9.

8. Koide R, Onodera O, Ikeuchi T, Kondo R, Tanaka H, Tomoda A, et al. Atrophy of the cerebellum and brainstem in dentatorubral pallidoluysian atrophy: Influence of CAG repeat size on MRI findings. *Neurology* 1997; 49: 1605-12.
9. Yuasa T. Clinical spectrum of DRPLA. In: Tsuji S, Naito H, Oyanagi S. *DRPLA: from clinical neurology to molecular medicine*. Tokyo: Igakushoin, 1997; 67-79.
10. Adachi N, Arima K, Asada T, Kato M, Minami N, Goto Yi, et al. Dentatorubral-pallidoluysian atrophy (DRPLA) presenting with psychosis. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci*. 2001; 13: 258-60.
11. Uyama E, Kondo I, Uchino M, Fukushima T, Murayama N, Kuwano A, et al. Dentatorubralpallidoluysian atrophy (DRPLA): clinical, genetic, and neuroradiologic studies in a family. *J Neurol Sci* 1995; 130: 146-53.
12. Munoz E, Campdelacreu J, Ferrer I, Rey MJ, Cardozo A, Gomez B, et al. Severe cerebral white matter involvement in a case of dentatorubropallidoluysian atrophy studied at autopsy. *Arch Neurol* 2004; 61: 946-9.
13. Yazawa I, Nukina N, Hashida H, Goto J, Yamada M, Kanazawa I. Abnormal gene product identified in hereditary dentatorubral-pallidoluysian atrophy (DRPLA) brain. *Nature Genet* 1995; 10: 99-103.
14. Ito D, Yamada M, Kawai M, Usui T, Hamada J, Fukuuchi Y. Corneal endothelial degeneration in dentatorubral-pallidoluysian atrophy. *Arch Neurol* 2002; 59: 289-91.
15. Ihara Y, Namba R, Nobukuni K, Wawai K, Kuroda S. Relation between cerebral white matter damage on CT and MRI and clinical data in DRPLA (pseudo-Huntington form). *Clin Neurol* 1991; 31: 815-20.