https://doi.org/10.17340/jkna.2018.2.8

Miller-Fisher증후군과 동반된 양쪽 거짓-신경핵사이 눈근육마비

하상희 윤태환 신유용[a] 이은재[b] 김범준

경희대학교병원 신경과, 강동경희대학교병원 신경과[a], 울산대학교 의과대학 서울아산병원 신경과[b]

Miller-Fisher Syndrome Presenting with Bilateral Pseudo-Internuclear Ophthalmoplegia

Sanghee Ha, MD, Tae Hwan Yoon, MD, Yu Yong Shin, MD[a], Eun-Jae Lee, MD[b], Bum Joon Kim, MD

Department of Neurology, Kyung Hee University Hospital, Seoul, Korea
Department of Neurology, Kyung Hee University Hospital at Kangdong, Seoul, Korea[a]
Department of Neurology, Asan Medical Center, University of Ulsan College of Medicine, Seoul, Korea[b]

Bilateral internuclear ophthalmoplegia (INO) refers to a specific gaze abnormality of bilateral adduction deficits, often accompanied by dissociated abducting nystagmus, caused by medial longitudinal fasciculus lesions usually due to multiple sclerosis or stroke. We report a 63-year-old man with clinical features of Miller-Fisher syndrome (MFS), consisting of ataxia, areflexia, and external ophthalmoplegia which mimicked bilateral-INO without an identifiable central lesion. Although bilateral adduction deficits are usually caused by central lesions, peripheral nervous damage by MFS is needed to be considered.

J Korean Neurol Assoc 36(2):100-102, 2018

Key Words: Miller-Fisher syndrome, Ophthalmoplegia

양쪽 신경핵사이 눈근육마비(internuclear opthalmoplegia)는 주로 뇌줄기에 위치한 안쪽세로다발(medial longitudinal fasciculus, MLF)의 병터에 의해 발생하므로 다발경화증이나 허혈뇌질환 혹은 퇴행질환과 같은 중추신경계 질환에 의한 발생이 보고된다.[1] 저자들은 자가면역신경병증의 하나인 Miller-Fisher증후군(Miller-Fisher syndrome, MFS)이 임상적으로 의심되는 환자에서 양쪽 신경핵사이 눈근육마비와 유사한 양쪽 눈의 내전장애를 동반한 눈운동장애를 관찰하여 이를 보고하고자 한다.

Received October 24, 2017 **Revised** December 28, 2017
Accepted December 28, 2017

Address for correspondence: Bum Joon Kim, MD
Department of Neurology, Kyung Hee University Hospital, 23 Kyung Hee Dae-ro, Dongdaemun-gu, Seoul 02447, Korea
Tel: +82-2-958-8499 Fax: +82-2-958-9490
E-mail: medicj80@hanmail.net

증 례

63세 남자가 4일 전부터 발생한 두 눈 복시와 눈꺼풀처짐으로 방문하였다. 환자는 과거 다른 병력이나 복용하던 약이 없었으며, 신경학적 진찰에서 의식은 명료하였고, 동공의 크기는 양쪽 눈 모두 3 mm로 정상이었다. 직접, 간접 빛반사와 조절반사 모두 양쪽 눈에서 대칭적이었다. 눈운동검사에서 제일안위에서는 양쪽 눈에서 경미한 눈꺼풀처짐이 있었으며 외사시가 관찰되었다. 오른쪽 주시를 시켰을 때 왼쪽 눈에서 내전 장애가 나타났고, 동시에 오른쪽 눈을 외전시킬 때 오른쪽 방향의 수평 눈떨림이 나타났다. 왼쪽 주시를 시켰을 때는 오른쪽 눈에 내전장애가 나타났으며, 왼쪽 눈을 외전시켰을 때 왼쪽으로 수평 눈떨림이 나타났다. 수직 눈운동에서는 양쪽 눈을 위로 주시하는 경우 약간의 장애가 있었으나 눈떨림은 없었고, 아래를 주시하는 경우에는 장애를 보이지 않았다 (Fig. 1-A). 환자는 양쪽 눈의 내전장애가 관찰되었던 반면, 외전을 시켰을 때는 복시를 호소하지 않았다. 얼굴감각, 얼굴운동, 듣기 등

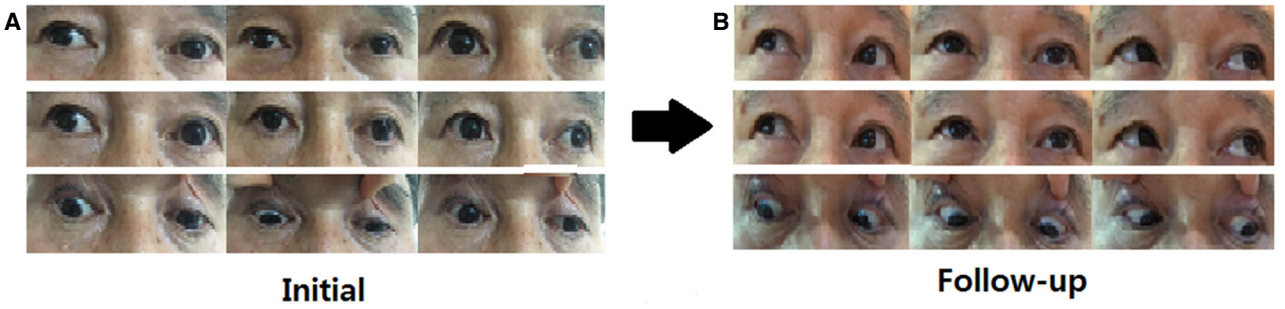

Figure 1. Extraocular movement in 9 cardinal gazes at initial (A) and follow-up 1 month later (B).

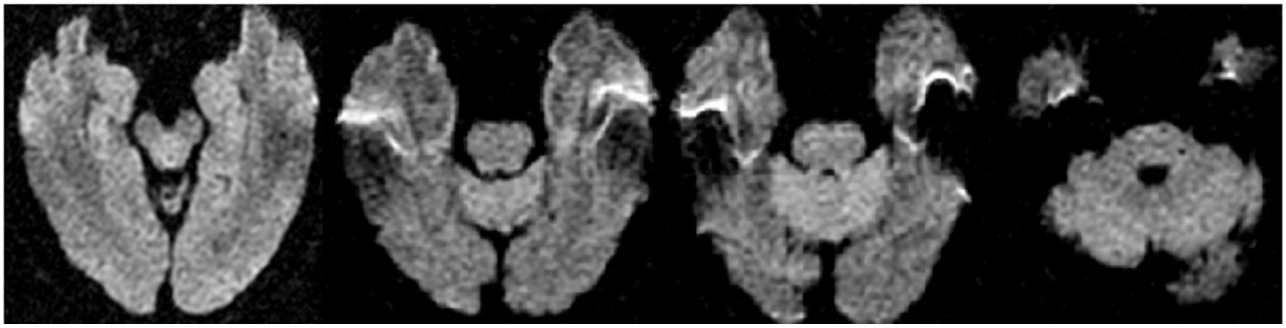

Figure 2. No abnormal lesion of diffusion-weighted images in the posterior fossa.

을 포함한 뇌신경검사는 모두 정상이었고, 팔과 다리의 운동과 감각 모두 정상이었다. 깊은힘줄반사는 양쪽 팔과 다리에서 완전히 소실되어 있었다. 소뇌검사에서 양쪽 팔에서 소뇌 실조가 관찰되었고, 중심 잡기가 어려워 독립보행은 불가능하였다.

응급의료센터 방문 당시 혈압은 148/95 mmHg, 심박동수는 1분당 73회, 호흡수는 17회였고, 체온은 36.3℃였다. 일반혈액검사, 흉부 X선검사는 정상이었으며 생화학검사에서도 특이소견은 관찰되지 않았다. 우선적으로 중추성 질환에 의한 가능성을 배제하기 위해 뇌 자기공명영상 및 뇌 자기공명혈관조영검사를 시행하였다. 일반적인 검사로 작은 병터는 보이지 않을 수 있어 후두개와 부위를 더 정밀하게 검사하였으나 중간뇌와 교뇌 부위에 증상을 유발할 만한 병터는 보이지 않았다(Fig. 2).

신경전도검사에서, 하지에서 양측 비복신경의 F-파 잠복기가 증가되었고 H-반사는 관찰되지 않았다. 팔의 감각과 운동신경은 정상이었다. 반복신경자극검사에서도 이상은 발견되지 않았다. 뇌척수액검사는 혈성 뇌척수액소견이 보여 이를 보정하여 사용하였다. 같은 날 시행한 혈액검사에서 적혈구용적률은 45%, 적혈구수는 $4.93\times10^6/\mu L$였다. 뇌척수액검사에서 적혈구는 24,340개/mm^3, 백혈구 80개/mm^3, 단백질 291 mg/dL, 포도당 81.7 mg/dL였으며, 이를 혈액검사결과로 보정하면 백혈구 17개/mm^3, 단백질 268 mg/dL였다.[2] 혈청 항GD1b항체, 항GM1항체, 항GQ1b항체는 모두 음성이었다. 추가적으로 검사한 올리고클론띠와 혈청 항아세틸콜린수용체차단항체는 음성이었다. 입원 3일째 저녁부터 5일 동안 면역글로불린(0.4 g/kg/day)을 정맥 주사한 후 퇴원하였다. 환자는 1달 후 외래에 방문하였으며, 눈운동장애는 거의 정상으로 회복되었다(Fig. 1-B). 깊은힘줄반사 역시 다리에서 다시 관찰되기 시작하였고, 소뇌실조도 회복하여 독립보행이 가능하였다. 추적검사한 신경전도검사에서 F-파 잠복기는 정상화되었고, H-반사 역시 관찰되었다.

고 찰

MFS는 길랭-바레증후군의 아형으로 이는 전체 길랭-바레증후군 환자의 5% 정도를 차지한다. 주로 소뇌실조, 바깥눈근육마비, 깊은힘줄반사 소실이 특징적으로 나타나며, 임상적으로 의심하여 진단하는 것이 매우 중요하다. 대부분의 경우 예후는 좋아서 수개월 만에 후유증 없이 회복하는 것으로 알려져 있다. 본 증례에서도 MFS의 세 가지 증후를 보여 임상적으로 의심이 가능하였으며 진단가치가 높은 항GQ1b항체가 발견되지 않았으나, 눈운동장애를 설명할 만한 중추성 병터가 보이지 않았고, 초기 신경전도검사에서 F-파 잠복기가 연장되어 있었으며 H-반사가 관찰되지 않아 탈

수초질환, 특히 MFS일 가능성이 높을 것으로 생각된다. 또한 면역글로불린 정주 치료 후 환자의 증상 및 신경전도검사 결과가 좋아진 것도 MFS에 합당한 소견으로 판단된다.

MFS에서 나타나는 소뇌실조는 고유 감각 척수-소뇌로로 전달되는 감각 신경정보의 이상(말초성 원인) 혹은 소뇌 자체의 이상(중추성 원인)에 의해 생긴다는 두 가지 가설이 존재한다.[3] 반면, 외안근마비는 외안근을 지배하는 뇌신경–눈돌림신경, 도르래신경, 외전신경–에서 발견되는 GQ1b항원에 의해 발생하는 것으로, 대개 말초성 원인으로 설명한다.[4] 따라서, MFS에서 동반되는 외안근마비의 경우 대부분 양측성으로 발생하며, 수평-수직 마비가 가장 흔하고, 일부에서는 수평 단독 혹은 수직 단독으로 마비가 발생한다. 눈꺼풀처짐도 반 수 정도의 환자에서 발견된다.[5] 본 환자의 경우 양쪽 눈이 바깥쪽으로 편위되어 있고, 내전장애가 두드러져서 양쪽 신경핵사이 눈근육마비와 유사한 눈운동장애를 보였다. 그러나 경미한 눈꺼풀처짐 및 위쪽 방향의 주시장애도 있어 MFS의 눈운동장애에 합당하다고 생각된다.

양측 신경핵사이 눈근육마비는 양측성 MLF병터에 의해 발생하는 것으로 잘 알려져 있다. 따라서 MLF와 가까운 수도관주위 영역에 많이 분포하는 항아쿠아포린4 (anti-aquaporin-4)항체에 의해 탈수초병터가 발생하는 시신경염이나 중간뇌 혹은 교뇌 부위에 발생하는 뇌바닥동맥영역의 뇌혈관질환에서 주로 보고되었다. 반면 중증근무력증과 같은 신경접합부질환이나 말초신경병증에서도 양측 신경핵사이 눈운동마비처럼 보이는 증상이 보고되기도 하였다.[6,7] 이러한 경우 MLF병터에 의해 발생하는 신경핵사이 눈근육마비와 구분하여 거짓-신경핵사이 눈근육마비로 명명한다.[8] 거짓-신경핵사이 눈근육마비의 경우 이석 경로에 이상이 없으므로 주관적 시수직검사가 모두 정상 범위내에 존재하지만 MLF병터에 의한 신경핵사이 눈근육마비의 경우 주관적 시수직검사에서 이상소견을 보인다.[9,10] 본 증례에서는 수평 방향의 두부 충동 검사를 통한 전정안반사 평가나 주관적 시수직검사를 하지 못하여 정확한 원인을 확인하지 못한 제한점이 있으며, 추후 비슷한 증례 보고를 통한 후속 연구가 필요하다.

양쪽 눈의 내전장애는 양측 신경핵사이 눈근육마비처럼 중추성 병터에 의해 주로 발생하지만 이와 유사한 눈운동장애가 말초신경을 주로 침범하는 질환에 의해서도 발생할 수 있다. 이러한 거짓-신경핵사이 눈근육마비의 원인을 감별하기 위해서 자세한 눈운동 관찰과 주관적 시수직검사 시행이 도움이 될 수 있겠다. 아직 국내에서는 MFS가 의심되는 환자에게 있어 거짓-양측 신경핵사이 눈근육마비를 보고된 바 없어 본 환자를 보고하고자 한다.

REFERENCES

1. Kim JS, Jeong SH, Oh YM, Yang YS, Kim SY. Teaching neuroimage: wall-eyed bilateral internuclear ophthalmoplegia (WEBINIO) from midbrain infarction. *Neurology* 2008;70:e35.
2. Nigrovic LE, Shah SS, Neuman MI. Correction of cerebrospinal fluid protein for the presence of red blood cells in children with a traumatic lumbar puncture. *J Pediatr* 2011;159:158-159.
3. Sandler RD, Hoggard N, Hadjivassiliou M. Miller-fisher syndrome: Is the ataxia central or peripheral? *Cerebellum Ataxias* 2015;2:3.
4. Aranyi Z, Kovacs T, Sipos I, Bereczki D. Miller fisher syndrome: brief overview and update with a focus on electrophysiological findings. *Eur J Neurol* 2012;19:15-20, e11-e13.
5. Lee SH, Lim GH, Kim JS, Oh SY, Kim JK, Cha JK, et al. Acute ophthalmoplegia (without ataxia) associated with anti-GQ1b antibody. *Neurology* 2008;71:426-429.
6. Kim YS. Myasthenia gravis presenting with bilateral pseudo-internuclear ophthalmoplegia *J Korean Neurol Assoc* 2011;29:145-147.
7. Diamond S, Schear HE, Leeds MF. Pseudo-internuclear oculomotor ophthalmoplegia secondary to Guillain-Barre polyneuronitis simulating myasthenia gravis in a air transport pilot. *Aviat Space Environ Med* 1975;46:204-207.
8. Ito K, Mizutani J, Murofushi T, Mizuno M. Bilateral pseudo-internuclear ophthalmoplegia in myasthenia gravis. *ORL J Otorhinolaryngol Relat Spec* 1997;59:122-126.
9. Khanna S, Liao K, Kaminski HJ, Tomsak RL, Joshi A, Leigh RJ. Ocular myasthenia revisited: Insights from pseudo-internuclear ophthalmoplegia. *J Neurol* 2007;254:1569-1574.
10. Neugebauer H, Zwergal A, Brandt T, Strupp M. Differentiation of internuclear ophthalmoplegia and myasthenic pseudo-internuclear ophthalmoplegia by subjective visual vertical. *Aktuelle Neurologie* 2007;34:795.