

다초점후천탈수초감각운동신경병 환자에서 발생한 편측 혀밑신경병: 운동신경세포질환과 감별 진단

유상경 김민옥 김창현 김영수 김수경 강희영 최낙천 권오영 임병훈 박기홍

경상대학교 의학전문대학원 신경과학교실, 경상대학교 건강과학연구원

Unilateral Hypoglossal Neuropathy in Multifocal Acquired Demyelinating Sensory and Motor Neuropathy: Differential Diagnosis of Motor Neuron Disease

Sang Kyeong Yoo, MD, Min Ok Kim, MD, Chang Hun Kim, MD, Young-Soo Kim, MD, PhD, Soo-Kyoung Kim, MD, PhD, Heeyoung Kang, MD, PhD, Nack-Cheon Choi, MD, PhD, Oh-Young Kwon, MD, PhD, Byeong Hoon Lim, MD, PhD, Kee Hong Park, MD

Department of Neurology and Institute of Health Science, Gyeongsang National University School of Medicine, Jinju, Korea

Multifocal acquired demyelinating sensory and motor neuropathy (MADSAM) is a peripheral neuropathy characterized by multifocal weakness and associated sensory impairment. MADSAM is associated with multifocal persistent conduction block and other signs of demyelination. The incidence of cranial nerve involvement in MADSAM was recently reported to be approximately 15%. However, reports of hypoglossal neuropathy occurring in MADSAM are rare. Unilateral hypoglossal neuropathy in MADSAM is usually misdiagnosed as motor neuron disease. We report a patient with MADSAM presenting with tongue hemiatrophy.

J Korean Neurol Assoc 36(3):210-214, 2018

Key Words: Peripheral demyelinating neuropathy, Motor neuron disease, Hypoglossal nerve diseases

다초점후천탈수초감각운동신경병(multifocal acquired demyelinating sensory and motor neuropathy, MADSAM)은 서서히 진행하며, 비대칭적으로 운동 및 감각 저하를 일으키면서 신경전도검사에서는 지속적인 전도차단이 나타나는 염증성탈수초신경병의 한 형태로 알려져 있다.¹ MADSAM은 이와 같은 신경병을 처음 보고한 연구자의 이름을 따서 Lewis-Sumner 증후군(Lewis-Sumner syndrome)으로 불리기도 한다. 이전 연구보고에 따르면 MADSAM 환자의 약 15%에서 뇌신경마비가 동반되나, 혀밑신경이 침범되는 경우는 드물

었다.² 그래서 위약과 위축이 상하지 근육과 함께 혀에도 동반되는 환자를 경험하였을 때, 운동신경세포질환(motor neuron disease)과 감별이 중요하다. 저자들은 편측의 혀밑신경병으로 인한 혀 위축을 동반한 MADSAM 환자를 경험하였기에 문헌고찰과 함께 보고하는 바이다.

증례

59세의 남자가 우측 팔의 위약으로 내원하였다. 환자는 2년 전 우측 팔의 위약이 발생하였다가 수 일 후 저절로 호전된 적이 있었고, 1년 전부터 다시 우측 팔의 힘이 서서히 빠지기 시작하였다. 환자는 팔을 드는 것이 힘들었고, 손을 쥐는 힘이 떨어져 수 저질과 단추 채우기를 힘들어하였다. 또한 양측 새끼손가락을 제외한 나머지 손가락 끝이 저리고 감각이 떨어졌다. 발음이 새고

Received January 3, 2018 Revised May 8, 2018

Accepted May 8, 2018

Address for correspondence: Kee Hong Park, MD

Department of Neurology and Institute of health science, Gyeongsang National University School of Medicine, 15 Jinju-daero 816beon-gil, Jinju 52727, Korea

Tel: +82-55-750-8077 Fax: +82-55-755-1709

E-mail: khparknr@gmail.com

전신에 근섬유다발수축도 호소하였다. 이 외에 호흡기능장애, 하지의 위약이나 보행장애는 없었다. 과거력에서 약물중독, 과다한 알코올섭취, 유기용제에 대한 노출이나 당뇨병은 없었고 말초신경병이 의심되는 가족력도 없었다. 신경학적 진찰에서 혀의 우측이 위축되어 있었고, 혀를 내밀었을 때 우측으로 편위되었으며, 혀유형(lingual type)의 구음장애가 있었다(Fig. 1-A). 그러나 다른 뇌신경증상은 없었고, 호너(horner)징후도 없었다. 삼킴장애는 없었으며, 턱반사(jaw reflex), 입내밀기반사(snout reflex) 그리고 미간반사(glabellar reflex)는 관찰되지 않았고, 양측 첫째등쪽뼈사이근(first dorsal interosseous muscle)의 위축이 있었다(Fig. 1-B). 우측 어깨관절의 외전과 팔꿈치관절의 굴곡이 medical research council (MRC) 척도 4+등급으로, 손가락 관절의 신전과 외전은 4등급으로 감소되어 있었다. 상지의 심부건반사는 정상이었으나 하지는 감소되었다. Hoffmann징후와 발목간대는 관찰되지 않았다. 혈액에서 검사한 적혈구침강속도와 C-반응단백질을 포함한 혈구세포검사, 일반화학검사, 전해질검사 및 요검사에서는 특이 소견이 발견되지 않았다. B형간염 바이러스 표지자 검사에서 HBsAg과 HBeAb가 양성, HBsAb, HBeAg은 음성이었다. B형간염 바이러스 DNA 실시간중합효소연쇄반응에서는 204 IU/mL



Figure. Clinical photos of the patient. (A) Right-side hemiatrophy of the tongue with fasciculation. (B) Atrophy of the both first dorsal interosseous muscles. (C) Coronal T1-weighted MRI image of the brain. MRI; magnetic resonance imaging.

로 측정되어 비활동성 B형간염 보균자로 진단되었다. 또한 신속 혈장증식과민항체검사(rapid plasma reagin, RPR)가 양성이었으며(1:4), 매독균적혈구응집검사(treponema pallidum hemagglutination, TPHA)도 양성이었다. 추가로 검사한 혈청과 뇌척수액의 형광매독균항체흡착검사(fluorescent treponemal antibody absorption, FTA-Abs) immunoglobulin G (IgG)는 양성이었으나, 혈청 FTA-Abs IgM, 뇌척수액 매독혈청검사(venereal disease research laboratory, VDRL)는 음성으로 나와 신경매독의 가능성은 낮으며, 과거감염으로 인한 결과로 판단하였다. 자가면역항체 검사에서 항류마티스인자항체(anti-rheumatoid factor antibody, RA)와 항핵항체(antinuclear antibody, ANA)가 양성이었으나 단백전기영동검사는 정상이었으며, IgG 및 IgM 항GMI항체도 모두 음성이었다. 뇌척수액검사에서는 단백질이 51.4 mg/dL로 약간 증가되어 있었으며 염증세포는 발견되지 않았다.

운동신경전도검사서 양측 종아리신경과 뒤장갑신경의 전도차단이 관찰되었으며, 양측 상하지 전반에 신경전도속도가 감소되고 말단잡목기가 연장되어 있어 탈수초신경병에 부합하는 소견을 보였다. 또한 우측 정중신경의 복합근육활동전위가 관찰되지 않았다.

감각신경전도검사서 양측 정중신경, 자신경, 장딴지신경에서 감각신경활동전위의 진폭이 현저히 감소되어 있었다(Table 1). 침근전도검사에서는 우측 혀 부위를 포함하여 양측 가쪽넓은근(vastus lateralis muscle), 첫째등쪽뼈사이근과 우측 짧은엄지벌림근(abductor pollicis brevis muscle), 위팔두갈래근(biceps brachii muscle), 앞장갑근(tibialis anterior muscle)에서 활동성 및 만성 탈신경전위와 근섬유다발수축전위가 관찰되었다. 혀의 우측 부위 위축이 뇌병변으로 인한 것은 아닌지 감별하기 위하여 뇌 자기공명영상검사를 시행하였다. 양측 대뇌 심부 백질의 허혈병변 외에 이상 소견은 관찰되지 않았고, T1강조영상 관촬촬영에서 혀의 우측 부위가 좌측에 비하여 심하게 위축되어 있었다(Fig. 1-C). 임상적으로 증상이 비대칭적이고, 신경전도검사서 전도차단이 관찰되며 감각신경을 함께 침범하고 있는 점과 뇌척수액의 단백질이 증가된 소견을 바탕으로 저자들은 혀밑신경병이 동반된 MADSAM으로 판단하고 정맥 메틸프레드니솔론(methylprednisolone 1,000 mg/일)으로 5일간 치료하였다. 스테로이드 정주 치료 4일째 양 손가락의 이상 감각이 약간 호전되었지만 우측 상지의 근력 감소는 변화가 없었다. 스테로이드 정주 치료 후, 하루 60 mg의 스테로이드 경구 요법을 유지하고 퇴원하였다. 퇴원 1주일 후, 증상의 변화는 없어 스테로이드를 하루 50 mg으로 감량하였다. 퇴원 한 달 후 외래 경과 관찰하였을 때, 양측 손의 근력 감소가 진행되는 소견(우측의 근력은 이전과 큰 차이 보이지 않았으나 좌측 손가락관

절의 신전과 외전이 MRC척도 4등급)을 보여, 재입원하여 면역글로불린정맥주사 치료를 권유하였다. 그러나 환자는 비용 문제로 치료를 거부하여 스테로이드 용량은 하루 50 mg으로 유지하고, 아

자티오프린(azathioprine 50 mg/일) 경구 투여를 추가 처방하였다. 퇴원 두 달 후와 세 달 후인 외래 경과 관찰에서는 더 이상의 증상 진행은 없어 한 달 간격으로 스테로이드를 10 mg씩 감량하였다.

Table 1. Nerve conduction study findings at admission

| Nerve | Segments | Motor (left/right) | | | Sensory (left/right) | |
|--------------|-----------------|--------------------|-----------|------------|----------------------|------------|
| | | TL (msec) | Amp (mV) | CV (m/sec) | Amp (μV) | CV (m/sec) |
| Median | F-W | 7.00/NP | 2.2/NP | | 3.1/3.2 | 24.1/23.5 |
| | W-E | | 1.92/NP | 20.4/NP | 5.6/3.0 | 30.2/31.5 |
| | E-Ax | | 2.2/NP | 19.2/NP | | |
| | F-latency | NP/NP | | | | |
| Ulnar | F-W | 4.57/4.06 | 8.4/5.1 | | 7.3/6.0 | 23.6/24.3 |
| | W-Below E | | 7.5/3.3 | 27.8/24.2 | 13.9/4.6 | 32.7/32.9 |
| | Below E-Above E | | 7.4/3.9 | 29.2/25.0 | | |
| | Above E-Ax | | 7.5/3.6 | 37.0/35.7 | 12.1/9.2 | 36.6/38.0 |
| Peroneal | F-latency | 56.3/NP | | | | |
| | K-TA | 5.83/6.52 | 10.3/8.7 | | | |
| | Fo-A | | 0.70/NP | | | |
| | A-K | | 0.46/NP | 26.2/NP | | |
| Post. tibial | K-PF | | 0.44/NP | 24.2/NP | | |
| | F-latency | NP/NP | | | | |
| | Fo-A | 6.33/5.29 | 3.6/2.3 | | | |
| | A-PF | | 0.69/0.38 | 25.7/27.7 | | |
| Sural | F-latency | | | | | |
| | H-reflex | NP/NP | | | | |
| | | | | | 5.8/3.6 | 29.6/27.6 |

TL; terminal latency, msec; millisecond, Amp; amplitude, CV; conduction velocity, F; finger, W; wrist, NP; no potential, E; elbow, Ax; axilla, K; knee, TA; tibialis anterior muscle, Fo; foot, A; ankle, PF; popliteal fossa, Post.; posterior, P; palm, A; across.

Table 2. Summarized characteristics of previously published reports of the unilateral hypoglossal neuropathy in MADSAM

| | Case number | Gender/Age at onset | Course | Muscle weakness | Tongue hemi-atrophy side (CN XII) | Other CN involved | Treatment | Response to treatment |
|---------------------------------------|-------------|---------------------|-------------|---|-----------------------------------|-------------------|---|-----------------------|
| Our case | #1 | M/59 | Progressive | Right upper limb | Right | - | 1st-line: steroid pulse therapy (1 g, 5 days) 2nd-line: corticosteroids and azathioprine | Yes Stabilization |
| Ikenoshita et al. (2017) ⁶ | #2 | M/55 | Progressive | Right proximal upper limb Right iliopsoas muscle | Left | - | 1st-line: corticosteroid and cyclosporine 2nd-line: IVIG (repeated every 3 months) | No Yes |
| Weiss et al. (2006) ⁵ | #3 | M/56 | Progressive | Both upper limbs (right onset) | Left | - | 1st-line: IVIG (repeated every 1 month) | Yes |
| Verschuere et al. (2005) ² | #4 | Unknown | Relapsing | Unknown | Unilateral | CN VII, IX, X | 1st-line: corticosteroid | Yes |
| | #5 | Unknown | Relapsing | Unknown | Unilateral | CN VII, IX, X | 1st-line: corticosteroid | Yes |
| Jeanjean et al. (2001) ⁷ | #6 | F/25 | Relapsing | Left distal upper limb | Right | Right-sided CN X | Unknown | Unknown |

MADSAM; multifocal acquired demyelinating sensory and motor neuropathy, CN; cranial nerve, M; male, -; absent, IVIG; intravenous immunoglobulin, F; female.

환자는 퇴원 세 달 이후로는 외래에 방문하지 않아 추적 관찰이 종료되었다.

고 찰

MADSAM 환자에서 뇌신경마비는 상대적으로 흔하게 관찰된다.^{1,3} 이전 연구에 따르면 MADSAM 환자에서 뇌신경마비가 동반되는 유병률은 대략 15% 정도이며, 만성염증탈수초다발신경뿌리병(chronic inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy, CIDP)도 이와 비슷하다. 주로 침범하는 뇌신경은 2, 3, 4, 5, 7, 9, 10번 뇌신경이다.^{2,4} 하지만 허밀신경(12번 뇌신경)마비는 드물다.⁵ 저자들이 문헌고찰을 하며 확인한 바로는 지금까지 증례보고된 허밀신경병을 동반한 MADSAM 환자는 5예였다(Table 2).^{2,5-7} 한 연구에 따르면 MADSAM 환자 23명 중 초기 증상이 상지에서 시작된 환자는 16명(70%)이었다. 신경학적 결손 부위는 대부분 상지의 원위부인 정중신경이나 자신경 영역이었다.³ 근위약이 기술되어 있지 않은 2예를 제외하고 위 증례 환자를 포함한 4예의 환자들은 모두 상지 부위에서 증상이 시작되는 것을 확인할 수 있었다. 따라서 허밀신경병을 동반하고 상지 위약이 초기 증상으로 발병한 MADSAM 환자의 경우, 연수에서 시작하여 경추부 분절까지 침범된 운동신경세포질환과 혼동될 수 있다. 본 증례는 진행하는 양상의 근력 저하와 혀의 위축이 있어 운동신경세포질환과 감별이 필요하다. 상지의 심부전반사는 정상, 하지는 감소되어 있어 하위운동신경세포질 시작 근위축측삭경화증(lower motor neuron-onset ALS) 또는 진행근위축증(progressive muscular atrophy)으로 생각할 수 있으나 2년 전 우측 팔의 위약이 발생하였다가 수일 후 저절로 호전된 적이 있어 지속적으로 근력저하가 진행되는 전형적인 운동신경세포질환과 차이점이 있었다. 또한 신경전도검사에서 감각신경의 이상 및 전도차단이 동반된 탈수초신경병 소견을 보여, 운동신경세포질환을 배제할 수 있었다. 이번 증례와 같은 MADSAM에서는 다른 말초신경병과 감별이 중요하다. 다초점운동신경병(multifocal motor neuropathy)은 비대칭적으로 근위약과 위축이 나타나며, 주로 하지보다는 상지를 침범하고 신경전도검사에서도 차단을 보인다는 점에서 MADSAM과 유사하나 감각신경은 완전히 정상이거나 경미한 침범을 하여 배제할 수 있었다.⁸ CIDP는 만성 또는 재발성 경과로 운동증상과 감각증상이 흔히 같이 나타나지만, 대개 사지에서 대칭적인 양상을 보인다는 점에서 MADSAM과 감별이 된다.⁹ 원위부후천탈수초대칭신경병(distal acquired demyelinating symmetric neuropathy)은 원위부에서 대칭적으로 증상이 나타나며, 운동증상보다는 감각증상이 뚜렷하다는 점에서 배

제할 수 있었다. 효과적인 치료방법이 없는 운동신경세포질환과 치료가 가능한 MADSAM을 적극적으로 감별하는 것은 반드시 필요하다. MADSAM은 면역치료, 글루코코르티코이드, 면역글로블린정맥주사 치료에 CIDP만큼 효과가 좋다고 보고되고 있다.³ 이는 MADSAM이 CIDP에 좀 더 가까운 병인에서 기인할 것이라는 사실과 부합한다. 환자의 약 3분의 2 정도가 스테로이드치료에, 50-80%의 환자가 면역글로블린정맥주사에 반응하는 것으로 보고되어 있다.^{3,10} 본 증례의 환자는 스테로이드 정주 치료에 감각증상이 일부 호전을 보였다. Verschuere 등²의 보고에서 두 환자도 스테로이드 경구 요법에 뚜렷한 증상의 호전을 보였다. 위 증례 환자와 문헌고찰에서 확인한 5예의 환자들은 모두 양측이 아닌 편측의 허밀신경병을 동반하고 있었다. 운동신경세포질환의 연수마비증상으로 나타나는 혀의 위축이 양측으로 발생하는 것과는 차이가 있다. 따라서 초기 신경학적 진찰시, 혀의 위축이 편측인지 양측인지를 면밀히 관찰하여야 하겠다. Verschuere 등²의 보고에 따르면 13명의 MADSAM 환자 중, 4명에게서 뇌신경마비가 확인되었다. 그중 2명이 7, 9, 10, 12번 뇌신경이 편측으로 침범되었고, 이 환자들은 MADSAM이 여러 차례에 걸쳐 심한 재발이 있을 후, 뇌신경을 침범한 경우였다. 두 환자는 병이 재발할 때마다 스테로이드치료를 하였고, 약간의 후유증이 남거나 완전히 호전되는 모습이 확인되었다.² Jeanjean 등⁷이 보고한 증례 환자는 25세의 여자 환자로 5차례에 걸쳐 병이 재발하였다. 증상이 악화화 완화를 반복하며 우측 10, 12번 뇌신경의 마비가 동반되었다. 그 외의 Weiss 등⁵과 Ikenoshita 등⁶의 증례와 본 증례의 환자는 재발성이 아닌 진행경과를 보였다. 이 세 환자는 12번 뇌신경 단독으로 마비가 있었다. 이처럼 진행보다 재발경과를 보이는 환자일수록 뇌신경침범이 다발로 일어나는 경향을 확인할 수 있었다. 하지만 증례의 수가 적고 추적관찰이 되지 않아 환자의 증상 변화를 알 수 없으므로, 이를 단정하기 힘들며 향후 더 연구가 필요하다고 생각된다. 위 환자를 처음으로 신경학적 진찰을 하였을 때, 다른 연수마비증상이 동반되지는 않았지만 혀의 위축과 근섬유다발수축이 관찰되고, 양측 첫째등쪽뼈사이근육의 위축이 확인되었기 때문에 운동신경세포질환으로 생각하였다. 혀의 위축이 있고, 사지 위약과 근위축이 있는 환자를 경험하였을 때, 초기 감별진단으로 운동신경세포질환을 생각하게 된다. 하지만 위 증례의 환자처럼 혀의 위축이 편측으로 발생하였다면, MADSAM을 반드시 감별진단에 포함하여 신경학적 진찰과 전기생리학적검사, 뇌척수액검사 등을 시행하여 감별하여야 하겠다. 저자들은 편측의 허밀신경병을 동반한 MADSAM 의심 환자를 경험하였기에 운동신경세포질환과의 차이점을 비교하였고 문헌고찰과 함께 보고하는 바이다.

REFERENCES

1. Saperstein DS, Amato AA, Wolfe GI, Katz JS, Nations SP, Jackson CE, et al. Multifocal acquired demyelinating sensory and motor neuropathy: the Lewis-Sumner syndrome. *Muscle Nerve* 1999;22:560-566.
2. Verschueren A, Azulay JP, Attarian S, Boucraut J, Pellissier JF, Pouget J. Lewis-Sumner syndrome and multifocal motor neuropathy. *Muscle Nerve* 2005;31:88-94.
3. Viala K, Renie L, Maissonobe T, Behin A, Neil J, Leger JM, et al. Follow-up study and response to treatment in 23 patients with Lewis-Sumner syndrome. *Brain* 2004;127:2010-2017.
4. Bouchard C, Lacroix C, Plante V, Adams D, Chedru F, Guglielmi JM, et al. Clinicopathologic findings and prognosis of chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy. *Neurology* 1999;52:498-503.
5. Weiss MD, Oakley JC, Meekins GD. Hypoglossal neuropathy in Lewis-Sumner syndrome masquerading as motor neuron disease. *Neurology* 2006;67:175-176.
6. Ikenoshita S, Yamashita S, Sakamoto T, Misumi Y, Ando Y. Hemiatrophy of the tongue with contralateral hemiparesis in a patient with multifocal acquired demyelinating sensory and motor neuropathy. *J Clin Neurol* 2017;13:422-423.
7. Jeanjean AP, Duprez T, Van den Bergh PY. Massive peripheral nerve hypertrophy in a patient with multifocal upper limb demyelinating neuropathy (Lewis-Sumner syndrome). *Acta Neurol Belg* 2001;101:234-238.
8. Lawson VH, Arnold WD. Multifocal motor neuropathy: a review of pathogenesis, diagnosis, and treatment. *Neuropsychiatr Dis Treat* 2014;10:567-576.
9. Reynolds J, Sachs G, Stavros K. Chronic inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy (CIDP): clinical features, diagnosis, and current treatment strategies. *R I Med J (2013)* 2016;99:32-35.
10. Rajabally YA, Chavada G. Lewis-sumner syndrome of pure upper-limb onset: diagnostic, prognostic, and therapeutic features. *Muscle Nerve* 2009;39:206-220.