근간대경련을 동반한 난치떨림을 보인 클라인펠터중후군

김용방 홍윤정 김성훈 이시백 신혜은 박정욱 류동우

가톨릭대학교 의과대학 신경과학교실

Intractable Tremor Combined with Myoclonus in a Patient with Klinefelter Syndrome

Yong-Bang Kim, MD, Yun Jeong Hong, MD, PhD, Sung-Hoon Kim, MD, PhD, Si-Baek Lee, MD, PhD, Hye-Eun Shin, MD, Jung-Wuk Park, MD, PhD, Dong-Woo Ryu, MD

Department of Neurology, College of Medicine, The Catholic University of Korea, Seoul, Korea

J Korean Neurol Assoc 39(1):37-39, 2021

Key Words: Tremor, Myoclonus, Klinefelter syndrome

클라인펠터중후군은 X성염색체의 비분리로 인해 발생한 염색체이상질환이다. 남자인 표현형으로 발생하며 주로 47, XXY의 핵형으로 나타난다. 큰 키에 팔이 긴 고자모양 외형에 생식샘저하증, 여성형유방, 불임이 나타나며 정신지체, 당뇨, 천식 등이 잘 동반된다. 클라인펠터중후군 환자들은 떨림의 발현율이 높다는 보고들이 있어 왔으며 근긴장이상 및 다른 신경계증상들도 보고되었다. 하지만 아직까지 국내에서는 이와 관련된 보고는 없다. 저자들은 양성 근간대경련을 동반한 양측성 떨림을 보인 클라인펠터중후군 환자를 경험하여 이를 보고하고자 한다.

증 례

60세 남자 환자가 5년 전부터 심해지는 양손의 떨림으로 왔다. 환자는 당뇨로 약물복용 중이었으며 청력저하로 보청기 사용 중이었다. 이전 기관에서 떨림 조절을 위해 베타차단제, 벤조디아제핀, 항콜린제, 레보도파 등을 포함한 약물들을 시도하였지만 효과는 미미하였다. 운동 증상을 유발할 수 있는 약물은 복용 중이지 않았고 가족력은 확인할 수 없었다.

환자는 비교적 큰 키에 팔이 긴 체형이었지만 다른 인지저하 및 체형이상은 뚜렷하지 않았다(Fig.). 떨림은 팔에서 가장 심하게 나타났고 머리와 다리에서도 관찰되었다. 양팔의 떨림은 비교적 대칭적인 체위떨림과 활동떨림을 보이고 있었으며 안정떨림도 동반되어 있었다. 떨림은 3 Hz의 빈도와 5 cm 전후의 큰 진폭으로 활동 시와 고정된 자세를 취할 때 관찰되었다. 머리에도 기립 시에 관찰되는 좌우로 흔드는 양상의 경미한 떨림을 보이고 있었다. 떨림은 주의산만성(distractibility)은 보이지 않았고 The Essential Tremor Rating Assessment Scale score는 20.5점이었다(head: 1, voice: 1, upper limb: 3.5, lower limb: 3.5, spiral: 3, handwriting: 3, dot approximation: 3, standing: 3). 환자는 떨림이 동반되어 양팔을 뻗으면서 손등을 신전시키는 양상의 양성 근간대경련이 간헐적으로 관찰되었다. 앉아 있을 때는 양측 다리에서 발목을 상하좌우로 움직이는 무도증 양상의 움직임도 동반되어 나타났지만 보행 시에는 뚜렷하지 않았다. 환자는 보행과 양팔의 운동조절에도 제한이 있는 상태였고 경미한 운동완만, 경축, 겨냥이상이 관찰되었지만 심한 떨림으로 인해 실조증이나 파킨슨증으로 판단하기에는 명확하지 않았다. 그 외의 신경계이상이나 편측화 증후는 보이지 않았다.

환자의 뇌 자기공명영상에서 소뇌위축이나 피질위축은 없었고 기저핵과 꼬리핵에도 이상 소견은 없었다. 123I-MIBG (metaiodobenzylguanidine)심근섬광조영술에서도 파킨슨병에서 보일 수 있는 신경절이후 교감신경의 탈신경을 시사하는 소견은 보이지 않았다.

Received August 28, 2020 Revised October 30, 2020

Accepted October 30, 2020

Address for correspondence: Dong-Woo Ryu, MD

Department of Neurology, College of Medicine, The Catholic University of Korea, 222 Banpo-daero, Seocho-gu, Seoul 06591, Korea

Tel: +82-31-820-5407 Fax: +82-31-820-1970

E-mail: manrew@catholic.ac.kr

Figure. Patient who visited our clinic for intractable tremor and myoclonus on the limbs showed relatively a tall stature and long arms.

다. 혈액검사에서도 특별한 이상은 없었으며 척수소뇌성 실조증 1,2,3,6,7,8형, 헌팅턴병검사서 비정상적인 유전자 증폭은 관찰되지 않았다.

환자는 취약X증후군(Fragile X syndrome)의 원인유전자인 FMR1유전자검사 결과서 CGG반복수가 2개의 정상범위로 관찰되었다. 남성의 경우 정상적으로 1개의 반복수가 관찰되어야 하나 본 환자처럼 2개 이상의 반복수가 관찰되는 경우에 X염색체 섞임증(mosaicism)이나 염색체 증폭을 의심할 수 있었다. 본 환자는 핵형(karyotype) 분석을 통해서 2개의 X염색체를 확인하여 클라인펠터 증후군으로 진단되었다. 혈중 총테스토스테론검사서 0.73 ng/mL로 측정되어 성인남성의 정상범위 이하였다.

환자는 클로나제팜, 레보도파, 베타차단제를 포함한 떨림 처방에서 근간대경련은 감소하는 양상을 보였으나 심한 떨림은 조절되지 않았고 이후 수술 및 호르몬 치료 계획 중으로 외래 추적 중이다.

고 찰

클라인펠터증후군과 관련하여 떨림은 63.4%에서 보고되었으나

대조군에서는 13.7%가 떨림을 호소하여 차이를 보였다.¹ 클라인펠터증후군과 떨림과의 관계는 아직까지 정확히 밝혀지지 않았다. 본태떨림과 유사한 양상이지만 현재까지는 이와는 다른 발병기전의 질환으로 추측되고 있다. 아직까지 연구가 부족하지만 몇 가지 떨림의 인구학적 특성과 표현양상에서 차이를 보인다.² 본태떨림의 발병연령은 20대와 60대의 이중점(bimodal) 양상으로 평균 40대 전후에 발생을 하지만 클라인펠터증후군 환자들은 평균 20세에 떨림이 발생하였다. 또한 클라인펠터증후군 환자의 떨림의 경우는 대부분 가족력이 없었고 음주에 대한 반응성도 없는 경우가 많았다. 그리고 양팔에서 체위, 활동떨림을 보이는 점은 같지만 다른 특징들을 보이는 보고들이 다수 있었다. 특히 근긴장이상증을 동반하는 경우가 다수 보고되었으며 이와 관련하여 떨림이 비특이적인 자세나 움직임과 동반되어 나타나는 경우들이 있었다.³ 또한 떨림의 양상이 심하고 거친 경우가 많았고 비대칭적인 떨림과 안정떨림이 동반되는 경우도 보고되고 있다. 물론 본태떨림 환자의 일부에서도 이런 특징이 보고되어서 아직까지는 서로의 관련성을 완전히 배제할 수는 없다.

저자들의 증례에서는 약물에 반응하지 않는 심한 떨림과 양성 근간대경련이 주로 동반되어 있었다. 한 보고에서는 클라인펠터증후군과 관련된 근간대경련을 보고하였고 테스토스테론 치료 후 증상 호전을 보였다.⁴ 테스토스테론을 다른 클라인펠터증후군 환자에서 떨림 치료를 목적으로 사용한 경우가 있었지만 호전이 되는 경우는 많지 않았고 반대로 떨림이 악화된 보고도 있었다.⁵ 본 증례에서는 테스토스테론 감소가 관찰되었지만 치료적 목적으로 투여하지는 않았다. 다른 보고들에서도 시상의 배쪽중간신경핵(ventral intermedial nucleus)에 뇌심부자극술 후 호전을 보이는 경우들이 다수 있어 현재까지는 가장 효과적인 치료로 고려된다.³

아직까지는 클라인펠터증후군에서 떨림의 병리기전이 밝혀지지 않았지만 낮은 테스토스테론의 영향이나 X염색체의 유전적 총량 증가로 인한 가능성을 고려해 볼 수 있다. 또한 X염색체의 변이들에 의한 비활성화가 취약X증후군 유전자의 영향을 줘서 나타난 것이 의심되는 경우들이 있다.⁶ 클라인펠터증후군은 500-1,000명의 신생아 중 한 명에서 발생하는 가장 흔한 X염색체 이상으로 FMR1유전자와 관련된 떨림 발생 가능성도 고려가 필요하다.

클라인펠터증후군은 비교적 흔한 염색체이상질환이지만 자세한 병력청취나 진찰을 하지 않으면 인지하지 못하는 경우들이 많다. 특히 심한 떨림과 비특이적인 운동증상과 근간대경련을 동반할 수 있어서 해당 증상이 있는 환자에서는 의심해 봐야 할 원인이다. 클라인펠터증후군 외에도 성염색체 비분리질환들에서 떨림은 종종 보고되고 있어서 원인이 명확하지 않은 비특이적 떨림 환자에서

관련질환에 대한 평가가 꼭 필요하겠다.

REFERENCES

1. Harlow TL, Gonzalez-Alegre P. High prevalence of reported tremor in Klinefelter syndrome. *Parkinsonism Relat Disord* 2009;15:393-395.
2. Koegl-Wallner M, Katschnig-Winter P, Pendl T, Melisch B, Trummer M, Holl E, et al. Tremor associated with Klinefelter syndrome--a case series and review of the literature. *Parkinsonism Relat Disord* 2014;20:323-327.
3. Rabin ML, Mittal SO, Jabbari B. Tremor and Klinefelter's syndrome. *Tremor Other Hyperkinet Mov (N Y)* 2015;5:304.
4. Buijink AW, Koelman JH, Meissner A, Stegenga ME, van Rootselaar AF. Klinefelter syndrome associated myoclonus. *Parkinsonism Relat Disord* 2014;20:1315-1316.
5. Burdick DJ, Griffith A, Agarwal P. A case of tremor in Klinefelter syndrome worsened by testosterone administration. *Parkinsonism Relat Disord* 2015;21:419.
6. Esposito G, Tremolterra MR, Savarese M, Spiniello M, Patrizio MP, Lombardo B, et al. Unraveling unusual X-chromosome patterns during fragile-X syndrome genetic testing. *Clin Chim Acta* 2018;476:167-172.