

기억장애가 유일한 임상양상으로 확인된 척수소뇌실조 2형 1예

주재정 · 한상우 · 하상원
한정호 · 김두웅 · 양영순

보훈공단 중앙보훈병원 신경과

Received: March 18, 2014
Revision received: March 26, 2014
Accepted: March 26, 2014

Address for correspondence

YoungSoon Yang, M.D.
Department of Neurology, SVH Medical Center,
53 Jinhwangdo-ro 61-gil, Gangdong-gu, Seoul
134-791, Korea
Tel: +82-2-2225-4106
Fax: +82-2-2225-4105
E-mail: astro76@naver.com

Spinocerebellar Ataxia Type 2 with Only Clinical Feature of Memory Impairment: Case Report

JaeJeong Joo, M.D., Sang Wo Han, M.D., Sang Won Ha, M.D., Jeong Ho Han, M.D.,
Doo Eung Kim, M.D., YoungSoon Yang, M.D.

Department of Neurology, SVH Medical Center, Seoul, Korea

Spinocerebellar ataxia (SCA) is one of a group of genetic disorders characterized by slowly progressive incoordination of gait and often associated with poor coordination of hands, speech, and eye movements. There are more than 35 different types of spinocerebellar ataxias, each caused by a different genetic mutation. Spinocerebellar ataxia type 2 (SCA2) is a subtype of type I autosomal dominant cerebellar ataxia (ADCA type I) characterized by truncal ataxia, dysarthria, slowed saccades and less commonly ophthalmoparesis and chorea. The age at onset varies from 3 to 79 years (mean 33). Usually, the first symptom of the disease is the gait ataxia, followed by the cerebellar dysarthria. Of late, other clinical manifestations of SCA2 are the cognitive dysfunctions, which include frontal executive impairment, verbal short-term memory deficits as well as reduction of attention and concentration. We report a 56-year old woman identified as spinocerebellar ataxia type 2 (SCA2) with only clinical feature of memory impairment.

Key Words: Spinocerebellar ataxia type 2, Memory impairment

척수소뇌실조(Spinocerebellar ataxia, SCA)에서는 우울증 및 기억 장애 등 신경정신 증상이 흔하게 발생하는 것으로 알려져 있다[1]. 이 중 척수소뇌실조 2형(spinocerebellar ataxia type 2, SCA2)은 보통 염색체 우성으로 유전되는 질환으로 보행장애, 팔다리의 실조, 구음장애, 눈운동장애와 신경병증의 특징을 보이며[2,3] 병의 진행 후기에는 피라미드외로 증상과 치매가 나타날 수 있다[4,5]. 대개 중년기 때 증상이 나타나지만, 1세에서 65세까지 다양한 연령대에서 발병할 수 있으며[3] 첫 증상으로 보행장애 및 구음장애 등이 뚜렷하게 나타나는 경우가 많다. 저자들은 척수소뇌실조의 가족력이 있으며 유일하게 기억장애만을 호소하였으나 유전자검사를 통하여 SCA2로 밝혀진 56세 여성 환자를 보고하고자 한다.

증 례

오른손잡이로 평소 건강했던 56세 여자 환자가 5년 전부터 점차적으로 방금 했던 말을 기억하지 못하고 계산이 느려지고 상황에

맞지 않는 말을 하는 모습을 보였으며 4년 전쯤부터는 날짜를 기억하지 못하고 익숙한 길을 찾지 못하고 해매는 일이 잦아지는 모습을 보인다 하여 내원하였다. 고등학교 졸업 학력이었고 알코올이나 약물 복용력은 없었으며 발달 과정의 지연도 없었다. 모친이 40세경부터 손이 떨려 글씨를 잘 쓰지 못하는 증상과 더불어 40대 후반부터는 몸의 근육이 점점 마르고 걸음을 걷기가 힘들어졌다 하며 이에 대해 타병원에 내원하여 시행한 검사상 척수소뇌실조를 진단받은 가족력이 있었다(Fig. 1).

입원 후 시행한 신체검사서 특이한 점은 발견되지 않았으며 신경학적 검사상 고위피질기능 검사에서 주의집중, 언어, 기억 및 시공간 기능이 나이와 학력에 따른 표준점수에 비해 감소되어 있었다. 뇌신경검사서 나안시력은 양안에서 모두 정상이었고 동공의 크기 및 대광반사도 정상이었다. 안저 소견에서 시각신경위축이나 망막의 색소변성 등은 없었다. 눈의 운동 범위와 매끈따라보기(smooth pursuit), 수평 방향으로 획보기(saccade)도 정상이었다. 시야결손은 없었고 겹보임이나 눈꺼풀처침 등도 없었다. 구음장애나 삼킴장애도 관찰되지 않았다. 소뇌기능검사서 양쪽 팔다리의 실

조는 명확하게 관찰되지 않았다. 심부건반사는 정상 소견을 보였고 병적반사는 관찰되지 않았다.

혈액검사, 화학검사, 소변검사, 혈청검사, 면역검사, 암 표지자검사 등을 포함한 실험실 검사에서 정상 소견을 보였고 심전도 및 가슴 X선 검사에서도 특이소견 보이지 않았다. 한국형 간이정신상태 검사는 [6] 23점이었고 신경심리검사에서는 [7] 계획 수립 및 관념 추론, 보속증에서의 장애와 함께 실행 기능의 감소와 더불어 주의집중과 기억력이 약간 감소된 소견이 관찰되었으며 (Table 1) 우울증검사에서 우울증 동반 소견은 없었다. ApoE 유전자형 검사에서는 $\epsilon 3/\epsilon 3$ 동형접합(homozygote)으로 확인되었다.

뇌자기 공명영상(MRI)에서 소뇌 위축을 포함한 이상 소견은 관찰되지 않았으며 (Fig. 2) F-18 FDG 양전자방출단층촬영(positron

emission tomography, PET) 검사에서도 뇌 전체의 대사(metabolism)는 정상적으로 유지되고 있었다 (Fig. 3). 상기 환자의 경우 척수소뇌질환을 의심할 만한 임상 양상을 보이고 있지 않지만 모친이 척수소뇌질환을 진단받은 상태로 유전자검사를 시행하였고 염색체 12q의 CAG 삼핵산이 40회로 비정상적 반복(정상: 14-31)이 확인되어 척수소뇌질환 2형으로 확진되었다 (Table 2). 현재 환자는 퇴원 이후 외래 진료를 통해 경과 관찰 중이며 유전자검사를 미처 시행하지 못한 다른 가족들에 대해서도 추가적인 검사를 시행하기로 하였다.

고 찰

척수소뇌질환(SCA)은 염색체 우성 또는 열성으로 유전되며 실조

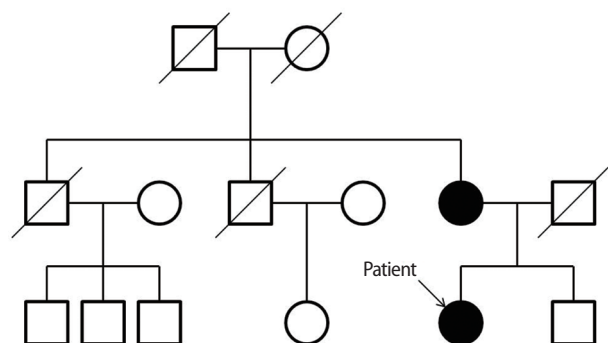


Fig. 1. Pedigree of the present family.

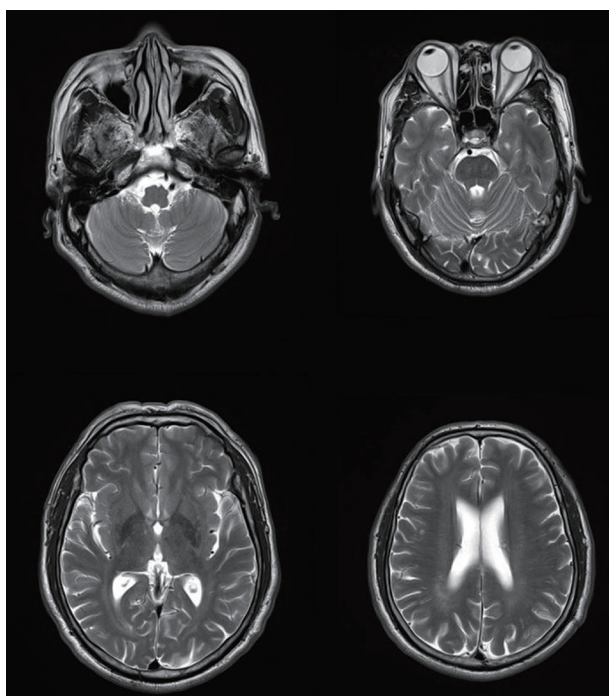


Fig. 2. Brain MR image shows no definite abnormal findings.

Table 1. Neuropsychological test

Attention	
Digit span	
Forward & Backward	4 (22.36%ile) / 3 (26.43%ile)
Letter cancellation	NL
Language	
Naming (K-BNT)	42/60 (57.93%ile)
Other subdomain	NL
Visuospatial function	
Interlocking pentagon	NL
RCFT copy	25.5/36 (8.38%ile)
Memory	
3 word registration/recall	3/0
Hopkins verbal learning test	
Free recall (1st, 2nd, and 3rd trial)	3/4/6 (18.94%ile)
20 minutes delayed recall	2 (6.06%ile)
Recognition score	17 (11.31%ile)
RCFT	
Immediate recall	25.5/36 (8.38%ile)
20 minutes delayed recall	5/36 (8.23%ile)
recognition score	4/36 (6.43%ile)
Frontal/Executive function	
Word fluency	
Animal/Supermarket items	8 (8.38%ile) / 7 (8.69%ile)
Phonemic items	1/1/5 (6.94%ile)
Stroop test	
Letter reading/Color reading	111 (error: 1) / 37 (error: 6)
Fist-Edge-Palm	Impaired
Other subdomain	NL
K-MMSE	
	23
CDR	
	0.5

The patient's performances on neuropsychological tests, corrected for age and education and compared to published Korean norms. Impaired performances were observed on executive function testing with difficulties in planning, abstract reasoning and set shifting. Furthermore perseveration, attentional disorders and memory dysfunction were mild observed and were probably due to the poor ability of planning and organisation.

Table 2. Ataxia Trinucleotide Repeat Analysis Report

	bp		CAG repeat number		Repeats in normal	Repeats in disease	Chromosome location
	lower	upper	lower	upper			
SCA 1	125	-	27	-	6-44	39-91	6p23
SCA 2	181	121	40	20	15-29	36-63	12q24.1
SCA 3	215	202	17	13	12-47	53-86	14q32.1
SCA 6	138	135	12	11	4-18	20-33	19q13
SCA 7	298	-	8	-	4-19	36-460	3p12-13
SCA 8	306	287	24	18	15-50	80-250	13q21

Gene study shows abnormal CAG trinucleotide repeats expansion, which is indicative of spinocerebellar ataxia type 2.

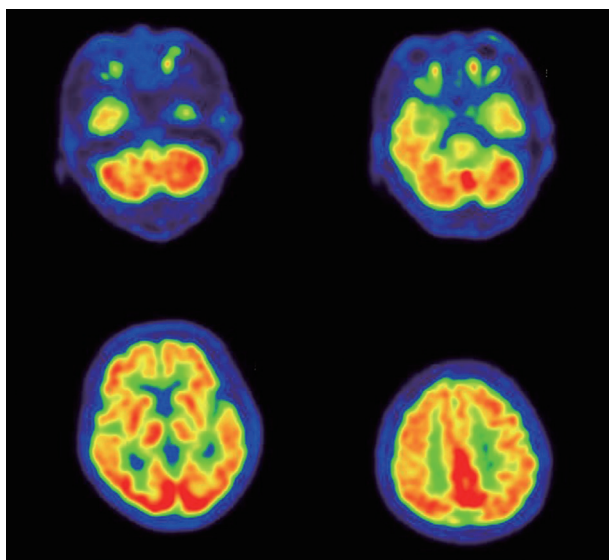


Fig. 3. Brain positron emission tomography shows no significant focal metabolic abnormality in the cerebral hemispheres.

증, 안구운동장애, 구음장애와 같은 소뇌 및 척수와 뇌간의 다양한 기능 장애를 보이는 질환군으로, 분자유전학의 발전으로 최근 31형까지 보고되었다. 이 중 척수소뇌실조 2형은 염색체 12p24에 위치한 ATAXIN2에서 CAG 삼핵산 반복서열 증가로 인해 발생하는 질환으로 기억장애는 5-19% 정도에서 관찰된다.

인지장애의 발생에 대해 여러 형태의 SCA에서 연구가 이루어졌다. 특히 SCA3에서 가장 높은 빈도로 인지장애가 나타나는 것으로 알려져 있으며 치매의 경우 대개 SCA2, SCA17 그리고 치아적핵장백핵레비소체위축증(dentatorubropallidolysian atrophy, DRPLA)에서 발생한다. 또한 SCA13은 소뇌실조와 더불어 신경심리운동 지연 발달과 정신지체를 보이는 것이 특징적이다[8].

소뇌가 고위피질기능에 영향을 미칠 수 있음에 대해서는 이전의 여러 연구에 의해 알려져 있으며 소뇌의 원심성 및 구심성 연결경로 중 특히 피질다리뇌소뇌(corticopontocerebellar) 경로가 대뇌피질 연합영역(cortical association area)과 밀접한 관계를 맺고 있다[8]. Schmähmann은 신경학적 검사와 신경심리연구, 신경해부영상 등을

통해 cerebellar cognitive affective syndrome (CCAS)을 정의하였으며 이후 CCAS와 연관된 새로운 개념을 주장하였는데 이를 사고의 측정이상(dysmetria of thought)이라 명명하였다[9]. 이에 따르면 소뇌실조를 보이는 환자는 감각운동(sensorimotor) CCAS가 수반될 때 인지장애가 나타나며 이것은 인지과정에 관여하는 뒤쪽 소뇌의 가쪽 반구 혹은 가장자리 소뇌인 소뇌별레에 영향을 미치기 때문이다. 또한 Yang 등[10]은 소뇌에 발생한 병변으로 인해 전두엽 기능에 장애가 발생한 증례를 보고하였으며 이는 인지기능에 관여하는 대뇌-소뇌 고리(cerebrocerebellar loop)에 영향을 미치기 때문으로 생각하였다.

앞에서 언급한 것처럼 인지장애 혹은 치매의 경우 다양한 형태의 척수소뇌실조에서 발생할 수 있으며 이때 전형적인 소뇌운동 증상과 함께 나타난다고 알려져 있으나 상기 환자의 경우 경미한 기억장애를 제외하고는 척수소뇌실조를 의심할 만한 확실한 임상양상을 보이지 않아 모친이 척수소뇌실조로 진단받았다는 것을 알지 못했다면 조기 알츠하이머병의 가능성을 가장 염두에 두었을 것이다. 하지만 뇌신경 영상과 ApoE를 포함한 유전자 검사 및 신경심리 검사의 결과를 토대로 살펴보았을 때 전두엽 기능저하와 기억장애가 더 심하게 나타나고 있으나 이와 연관된 병변이 영상 검사에서 보이지 않는 것으로 보아 SCA에 의해 발생한 CCAS의 가능성이 높을 것으로 생각된다.

이 증례를 통해 비교적 젊은 나이에 기억장애를 보이지만 뚜렷한 소뇌운동 증상이 관찰되지 않는 경우라도 자세한 가족력에 대한 병력청취와 면밀한 신경학적 검사를 통해 척수소뇌실조 및 이로 인한 CCAS에 대한 가능성 여부를 확인하는 것이 필요하다.

참고문헌

- McMurtry AM, Clark DG, Flood MK, Perlman S, Mendez MF. Depressive and Memory Symptoms as Presenting Features of Spinocerebellar Ataxia. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci* 2006; 18: 420-2.
- Orozco DG, Nodarse FR, Cordoves S, Augurger G. Autosomal domi-

- nant cerebellar ataxia: clinical analysis of 263 patients from a homogeneous population in Holguin, Cuba. Neurology* 1990; 40: 1369-75.
3. Schols L, Gispert M, Vorgerd M, Menezes Vieira-Saecher AM, Blanke P, Auburger G, et al. *Spinocerebellar ataxia type 2: genotype and phenotype in German kindreds. Arch Neurol* 1997; 54: 1073-80.
 4. Harding AE. *The clinical features and classification of the late onset autosomal dominant cerebellar ataxias: a study of 11 families, including descendants of the 'the Drew family of Walworth. Brain* 1982; 105: 1-28.
 5. Pulst SM, Nechiporuk A, Nechiporuk T, Gispert S, Chen XN, Lopes-Cendes I, et al. *Moderate expansion of a normally biallelic trinucleotide repeat in spinocerebellar ataxia type 2. Nat Genet* 1996; 14: 269-76.
 6. Kang YW. *A normative study of the Korean-Mini Mental State Examination (K-MMSE) in the elderly. Korean J Psychol* 2006; 25: 1-12.
 7. Kang YW, Na DL. *Seoul neuropsychological screening battery. Incheon: Human Brain Research & Consulting Co., 2003.*
 8. Teive HAG, Arruda WO. *Cognitive dysfunction in spinocerebellar ataxias. Dement Neuropsychol* 2009; 3: 180-7.
 9. Schmahmann JD. *Disorders of the cerebellum: ataxia, dysmetria of thought, and the cerebellar cognitive affective syndrome. J Neuropsychiatry Clin Neurosci* 2004; 16: 367-78.
 10. Yang Y, Kim JE, Lee JS, Kim S. *Akinetic Mutism and Cognitive-Affective Syndrome Caused by Unilateral PICA Infarction. J Clin Neurol* 2007; 3: 192-6.