지연성 양쪽얼굴신경마비가 발생한 급성운동축삭신경병

동아대학교 의과대학 ¹신경과학교실, ²말초신경병증연구센터

윤별아^{1,2}, 정혜인¹, 조지현¹, 김종국^{1,2}

Acute Motor Axonal Neuropathy Accompanied with Delayed Facial Diplegia

Byeol-A Yoon, MD^{1,2}, Hyein Chung, MD¹, Ja Hyeon Cho, MD¹, Jong Kuk Kim, MD, PhD^{1,2}

¹Department of Neurology, Dong-A University College of Medicine, Busan, Korea

²Peripheral Neuropathy Research Center, Dong-A University College of Medicine, Busan, Korea

KEYWORDS

Guillain-Barre syndrome,
Facial paralysis

Facial nerve palsy is one of major accompanying features in Guillain-Barré syndrome (GBS). In most of the cases, facial weakness develops simultaneously with other symptoms such as motor weakness, sensory change and other cranial neuropathies. However, facial palsy also occurs after the nadir of neurological deficits or even after the beginning of limb weakness improvement, called delayed facial palsy (DFP). DFP has been reported in Miller Fisher syndrome, but it rarely found from the acute motor axonal neuropathy subtype of GBS. Recently, we experienced a patient who diagnosed acute motor axonal neuropathy accompanying with delayed facial diplegia.

길랭-바레 증후군(Guillain-Barré syndrome, GBS)은 진행하는 근위약과 감소된 깊은힘줄반사를 특징으로 하는 면역매개질환이다.¹ 얼굴신경마비는 GBS에서 가장 대표적으로 동반되는 뇌신경마비 중 하나로, GBS의 아형에 따라 발생 빈도에 차이가 있고 급성염증탈수초다발신경병(acute inflammatory demyelinating polyneuropathy, AIDP)에서 가장 흔하다.² 일부 환자에서는 얼굴신경마비가 처음부터 나타나지 않고 근력 저하나 운동실조 등이 가장 악화되는 시점(nadir)을 지나거나 또는 호전되는 과정에서 뒤늦게 발생하는데 이를 지연성 얼굴신경마비라고 한다.^{2,4} GBS의 아형 중 밀러피셔증후군(Miller Fisher syndrome, MFS)에서 비교적 흔하게 나타나며, 다른 아형에서는 드물게 나타나므로

국내에서는 거의 보고된 바가 없다.^{4,5} 이에 저자들은 급성운동축삭신경병(acute motor axonal neuropathy, AMAN) 환자에서 양측성으로 지연성 얼굴신경마비가 발생한 환자를 경험하여 이를 보고한다.

증 례

49세 남자가 일주일 동안 설사를 한 이후 발생한 진행하는 보행장애로 왔다. 원다리가 무거운 증상으로 시작하여 다음날에는 양쪽 다리에 모두 힘이 없었으나 보행은 가능하였고 오른손에 힘이 없어 글씨를 제대로 쓰기가 어려웠다. 증상이 발생하고 5일째에는 타인의 부축 없이는 걸을

Received: September 18, 2021 / Revised: November 21, 2021 / Accepted: November 22, 2021

Address for correspondence: Jong Kuk Kim, MD, PhD

Department of Neurology and Peripheral Neuropathy Research Center, Dong-A University College of Medicine, 26 Daesingongwon-ro, Seo-gu, Busan 49201, Korea

Tel: +82-51-240-5266, Fax: +82-51-244-8338, E-mail: advania9@chol.com

수 없어 응급실을 통해 입원하였다. 응급실에서 시행한 신경계진찰에서 얼굴신경을 포함한 뇌신경검사 및 감각신경검사는 정상이었다. 운동신경검사서 양 팔의 근위부와 원위부의 근력은 Medical Research Council (MRC) 점수를 기준으로 각각 4등급, 1등급에 해당되었고 양다리의 근력은 MRC 4등급에 해당되었다. 깊은힘줄반사는 사지에서 모두 소실되었다. 증상 발생 7일째 시행한 신경전도검사서 오른쪽 정중신경의 복합근육활동전위의 진폭이 감소되었고 자신경에서는 팔꿈치 부위에서 전도차단(conduction block)이 관찰되었다. 운동신경전도 속도는 정상이었고, 감각신경은 모두 정상 소견을 보였다(Table 1). 1주 뒤 추적한 신경전도검사서 자신경의 전도차단이 소실되면서 복합근육활동전위의 진폭이 감소하여 운동신경에 제한된 축삭신경병으로 판단하였다. 환자의 급성기혈청으로 강글리오시드 GM1, GM2, GD1a, GD1b, GD3, GT1a, GT1b, GQ1b에 대한 immunoglobulin (Ig) M 및 IgG 항체검사를 시행하였고 효소면역측정법(ELISA)의 광학밀도(optical density)를 이용한

검사에서 GM1과 GD1b에 대한 IgG형의 항체 역가가 각각 3+로 확인되었다(광학밀도 0.1을 기준으로 양성으로 판정함. 0.1-0.3: 1+, 0.3-0.5: 2+, 0.5-1.0: 3+, 1.0 이상: 4+). 자가면역질환을 감별하기 위해 시행한 항핵항체 및 류마티스인자 등을 포함한 자가항체검사는 음성이었고 뇌척수액검사에서 백혈구와 단백의 증가는 없었다. 위의 소견을 바탕으로 GBS의 아형인 AMAN으로 진단하였고 증상 발생 5일째부터 면역글로불린정맥 치료를 시작하였다. 치료를 시작한지 4일째인 증상 발생 9일째 일시적으로 오른팔의 근위부 근력이 MRC 3등급으로 악화되었으나 13일째부터 근력이 호전되기 시작하였고 20일째에는 스스로 걸을 수 있었다. 증상 발생 23일째 음식물이 입가로 흐르는 증상을 호소하였으나 근력에는 변화가 없었다. House-Brackmann 기준으로 3등급의 말초성 양쪽얼굴신경마비가 의심되었고 순목반사검사(blink reflex test)를 통해 이를 확인하였다(Fig. 1). 항강글리오시드항체를 주기적으로 검사하였으며 IgG GM1 항체의 경우 증상 발생 14일째 4+로 역가가 증가하였다가 이

Table 1. Nerve conduction study of the patient

	Latency (ms)	Amp (mV in motor, μ V in sensory)	CV (m/s)	F-wave
Motor NCS				
Median, Rt.	4.00			27.5
Wrist-APB		4.3		
Elbow-wrist		4.1	53.1	
Axilla-elbow		4.1	56.6	
Ulnar, Rt.	2.38			28.1
Wrist-ADM		6.6		
Bl. elbow-wrist		6.3	57.7	
Ab. elbow-Bl. elbow		1.93	48.5	
Axilla-Ab. elbow		1.83	67.7	
Peroneal, Rt./Lt.	4.48/4.33			49.2/43.2
Ankle-EDB		6.2/9.9		
Knee-ankle		4.9/9.1	42.5/46.9	
Pop-knee		4.9/8.5	60.0/52.9	
Tibial, Rt./Lt.	4.13/3.96			47.1/45.2
Ankle-Abd hal		14.0/14.8		
Knee-ankle		12.5/12.9	48.1/51.2	
Sensory NCS				
Median, Rt.				
Finger-wrist		33.4	50.8	
Wrist-elbow		59.5	58.6	
Elbow-axilla		77.5	58.7	
Ulnar, Rt.				
Finger-wrist		15.9	51.1	
Wrist-elbow		13.0	60.2	
Elbow-axilla		69.2	61.9	
Superficial peroneal, Rt./Lt.		26.4/26.5	42.8/43.3	
Sural, Rt./Lt.		15.4/20.7	40.4/41.9	

Amp, amplitude; CV, conduction velocity; NCS, nerve conduction study; Rt., right; APB, abductor pollicis brevis; ADM, abductor digiti minimi; Bl., below; Ab., above; Lt., left; EDB, extensor digitorum brevis; Pop, popliteal; Abd hal, abductor hallucis.

Figure 1. Blink reflex study on 23rd day (A) and 3 months (B) of symptom onset. (A) The study result showed poor wave formation with right supraorbital nerve stimulation and no potential with left one in ipsilateral R1, R2 and contralateral R2 responses each. On the follow up study of 3 months later, most of the study results improved except the prolongation of ipsilateral R1 latency with left supraorbital nerve stimulation (B). Amp, amplitude; Ipsi, ipsilateral; Lat, latency; Contra, contralateral; Diff, difference; Rt., right; NP, no potential; Lt., left.

Figure 2. Serial changes in immunoglobulin G anti-ganglioside antibody titer. The titer of anti-ganglioside antibodies to GM1 was initially elevated and then steadily decreased. But the titer of GD1b antibodies was decreased at first, then increased again on 23rd day of symptom onset. The antibody titers were represented by values of optical density. Days were counted from the time of the symptom onset. O.D., optical density; D, day.

후로는 서서히 역가가 감소하는 경향을 보였고, IgG GD1b 항체는 14일째 역가가 2+로 감소하였다가 얼굴신경마비가 나타난 23일째 다시 3+로 증가하였다(Fig. 2). 경구스테로이드를 추가 처방하였고 1주일 뒤부터 House-Brackmann 기준 2등급으로 얼굴신경마비가 호전되기 시작하여 재활 치료를 위해 전원하였다.

고 찰

AMAN에서는 얼굴신경마비가 비교적 적은 빈도로 나타나는 것으로 알려져 있으며, 이는 항강글리오시드항체의 유무와 관계가 있다.⁶ 한국 환자를 대상으로 한 대규모 연구에서 전기생리적으로 같은 AMAN에 해당하더라도, GD1a 항체가 양성인 경우는 얼굴신경마비가 흔하게 나타나지만, GM1 항체가 양성인 경우에는 얼굴신경마비가 거의 나타나지 않아 얼굴신경마비의 발생이 특정 아형뿐만 아니라, 항체의 종류와도 관련성이 높을 것으로 추정된다.⁷ 본 증례 환자의 경우는 GM1 항체와 GD1b 항체가 함께 검출되었는데 GD1b는 얼굴신경에 분포하고 있는 강글리오시드 중 GD3 다음으로 높은 밀도로 존재하므로 이를 공격하는 GD1b 항체가 얼굴신경마비를 일으켰을 가능성이 있다.⁸ 이를 뒷받침하여 증례 환자의 혈청에서 항체검사를 추적한 결과, 증상 발생 한 달째에는 근력이 호전되고 있음에도 불구하고 GM1과 GD1b 항체 모두 지속적으로 높은 역가로 검출되었으나 환자의 얼굴마비증상이 모두 소실된 뒤인 증상 발생 3개월째에는 GD1b의 항체가 음성으로 전환되었다.

지연성 얼굴신경마비의 원인은 현재까지 잘 밝혀져 있지 않다. 1998년 Chida 등⁹은 2명의 MFS 환자를 면역흡착교환술(immunoadsorption plasmapheresis)로 치료한 후 복시와 보행장애가 호전되는 과정에도 지연성 얼굴신경마비가 발생한 예를 보고하면서 혈청에 남아있는 다른 항체가 얼

굴신경을 공격하거나 또는 보호항체(protective antibody)가 소실되면서 발생하는 것으로 설명하였다. 그러나 혈장분리 교환, 면역글로불린정맥 치료를 받거나 또는 전혀 치료하지 않은 MFS 환자에서도 지연성 얼굴신경마비가 보고되고 있어 치료 방법보다는 질병과 관련된 자가면역체계의 변화에 의한 증상으로 추정된다.⁴

지연성 얼굴신경마비가 발생하는 기전과 연관하여 또 다른 가설은 MFS 환자에서 안구운동마비 이외의 다른 뇌신경마비가 동반되면 증상이 발생하는 순서가 상부 뇌신경에서 하행 방향으로 진행하므로 지연성 얼굴신경마비가 흔히 나타난다는 것이다.⁴ 그러나 본 증례 환자의 경우는 얼굴운동신경마비를 제외한 다른 뇌신경마비증상이 없어서 위 가설을 적용할 수는 없었다.

지연성 얼굴신경마비에 대한 체계적 연구는 많지 않지만 Huang 등¹⁰이 발표한 28명의 환자에 대한 문헌고찰에 따르면 발병하는 나이는 15세에서 81세로 다양하고 남성(71.4%)에서 비율이 높았다. 발생시점은 첫 증상을 기준으로 7일에서 30일 사이에 나타나고 nadir를 기준으로 하루에서 21일 사이에 발생하였다. 약 53.6%의 환자가 양측성으로, 46.4%의 환자는 일측성으로 발생하였고 MFS에서 흔하지만 GBS 또는 MFS-GBS중복 증후군에서도 관찰되었다. 항강글리오시드항체는 검사를 시행한 12명 환자 중 9명(75%)에서 검출되었는데, 항-GQ1b 항체가 가장 높은 비율로 검출되었다.¹⁰ 처음부터 얼굴신경마비가 있었던 환자들과 비교하여 예후에는 큰 차이를 보이지 않고 일반적으로 좋은 예후를 가지고 있어 추가적인 면역 치료는 필요하지 않다.^{2,10} 향후 많은 환자를 대상으로 한 다기관 연구를 통해 임상적인 특징과 항강글리오시드항체의 변화를 비교하면 지연성 얼굴신경마비의 병리기전을 이해하는 데 도움이 될 것으로 생각된다.

REFERENCES

1. van Doorn PA, Ruts L, Jacobs BC. Clinical features, pathogenesis, and treatment of Guillain-Barré syndrome. *Lancet Neurol* 2008; 7:939-950.
2. Tatsumoto M, Misawa S, Kokubun N, Sekiguchi Y, Hirata K, Kuwabara S, et al. Delayed facial weakness in Guillain-Barré and Miller Fisher syndromes. *Muscle Nerve* 2015;51:811-814.
3. Tan CY, Yuki N, Shahrizaila N. Delayed facial palsy in Miller Fisher syndrome. *J Neurol Sci* 2015;358:409-412.
4. Kim JK, Kim BJ, Shin HY, Shin KJ, Nam TS, Seok JI, et al. Does delayed facial involvement implicate a pattern of "descending reversible paralysis" in Fisher syndrome? *Clin Neurol Neurosurg* 2015;135:1-5.
5. Kwon DH, Seok JI, Han WH, Lee DK. Clinical and electrophysiological characteristics of delayed facial palsy in Miller-Fisher syndrome. *Korean J Clin Neurophysiol* 2011;13:44-47.
6. Sekiguchi Y, Uncini A, Yuki N, Misawa S, Notturmo F, Nasu S, et al. Antiganglioside antibodies are associated with axonal Guillain-Barré syndrome: a Japanese-Italian collaborative study. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2012;83:23-28.
7. Kim JK, Bae JS, Kim DS, Kusunoki S, Kim JE, Kim JS, et al. Prevalence of anti-ganglioside antibodies and their clinical correlates with Guillain-Barré syndrome in Korea: a nationwide multicenter study. *J Clin Neurol* 2014;10:94-100.
8. Chiba A, Kusunoki S, Obata H, Machinami R, Kanazawa I. Ganglioside composition of the human cranial nerves, with special reference to pathophysiology of Miller Fisher syndrome. *Brain Res* 1997;745:32-36.
9. Chida K, Takase S, Itoyama Y. Development of facial palsy during immunoadsorption plasmapheresis in Miller Fisher syndrome: a clinical report of two cases. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1998;64:399-401.
10. Huang X, Lan Z, Zhan Y, Hu Z. Case report and literature analysis: Guillain-Barré syndrome with delayed unilateral facial palsy. *Front Neurol* 2021;12:658266.