

Medical

간질성 경련과 가성 부갑상선 기능저하증을 보인 Fahr's Syndrome 1례

순천향대학교 구미병원 응급의학교실

오세광 · 이제원 · 유병대 · 전덕호 · 이동하

Epileptic Seizure Revealing a Fahr's Syndrome with Pseudohypoparathyroidism: A Case Report

Se Kwang Oh, M.D., Je Won Lee, M.D., Byeong Dai Yoo, M.D., Duck Ho Jun, M.D., Dong Ha Lee, M.D.

Fahr's disease is a rare disease characterized by idiopathic abnormal deposits of calcium in intracranial areas. Fahr's syndrome occurs secondarily to other diseases. Endocrine disorders, particularly parathyroid hormone disorders, are most commonly associated with Fahr's syndrome. Common clinical features of Fahr's disease or syndrome include movement disorder, psychiatric disorder, epileptic seizure, dementia, headache, dystonia, myoclonus, tremor, and parkinsonism. We report on a case of a 35-year-old woman with Fahr's syndrome who presented with epileptic seizure and pseudohypoparathyroidism.

Key Words: Seizure, Pseudohypoparathyroidism, Basal ganglia, Calcinosis

Department of Emergency Medicine, College of Medicine, Soon Chun Hyang University, Gumi, Gyeongsangbuk-do, Korea

Thoedor Fahr에 의해 처음으로 알려지게 되었다^{1,2)}. Fahr's disease는 운동(movement) 조절과 연관된 뇌의 부위에 발생하는 특발성(idiopathic) 석회화(calcification)를 말하며 대뇌의 기저핵(basal ganglia), 대뇌 피질(cerebral cortex), 소뇌(cerebellum), 시상(thalamus) 등에 비정상적인 석회화를 보인다¹⁻³⁾. Fahr's disease는 특별한 원인 없이 발생한 특발성인 경우를 말하지만 이와 달리 감염이나 내분비 질환 등에 의해 이차적으로 뇌의 여러 부위에 광범위한 석회화가 발생한 경우는 Fahr's syndrome이라 한다. Fahr's syndrome이 발생하는 정확한 기전이 아직 명확하게 밝혀지지 않았지만 유전적인 경향을 보이는 경우도 있으며 상당수의 환자에서 부갑상선 기능저하증(hypoparathyroidism)이나 가성 부갑상선 기능장애(pseudohypoparathyroidism)과 같은 부갑상선 기능장애와 연관된 것으로 알려져 있다^{4,5)}. Fahr's syndrome의 임상 양상은 매우 다양하게 나타나며 파킨슨증(parkinsonism), 진전(tremor), 근긴장이상(dystonia), 간대성근경련(myoclonus), 간질성 경련(epileptic seizure)과 같은 운동장애(movement disorder)부터 정신장애(psychiatric disorder), 치매(dementia)까지 나타날 수 있다^{1,6,7)}.

저자들은 전신 경련으로 응급센터에 내원한 35세 여자 환자에서 기저핵, 소뇌, 시상 등의 부위에 특징적인 석회화와 가성 부갑상선 기능저하증(pseudohypoparathyroidism)에 의한 저칼슘혈증을 보인 Fahr's syndrome 환자를 경험하였기에 보고하고자 한다.

서 론

Fahr's disease는 유병률이 10만명당 1명 미만일 정도로 매우 드문 질병으로 1930년 독일의 신경학자인 Karl

증 례

35세 여자 환자가 전신 경련으로 본원 응급센터에 내원하였다. 환자는 5년 전부터 혼합형 불안 및 우울병 장애로 정신과에서 약물 복용 중이었으며 14살 때부터 사지가 국소적으로 굳어지거나 떨리는 증상이 간헐적으로 있었다 하였다. 환자의 오빠, 언니도 손 저림, 강직 등 비슷한 증상이 있었다고 하며 오빠는 저칼슘혈증을 진단받았다고 하였다. 환자는 내원 한 시간 전 왼쪽 다리의 경직이 30분 이상 지속되었고 이후에 의식소실을 동반한 전신성 경련이 발생하였다. 경련은 긴장-간대성 발작(generalized tonic-

책임저자: 오 세 광
경상북도 구미시 공단동 250
순천향대학교 구미병원 응급의학과
Tel: 054) 468-9114, Fax: 054) 468-9020
E-mail: 13744@hanmail.net

접수일: 2014년 8월 6일, 1차 교정일: 2014년 8월 7일
게재승인일: 2014년 8월 27일

clonic seizure) 양상이었으며 약 10분간 지속되었다고 하였다. 내원 시 의식은 명료하였고 전신 이학적 검사와 신경학적 검사에서 특이 소견은 보이지 않았다. 생체 징후는 혈압 110/70 mmHg, 맥박 분당 86회, 호흡 분당 19회, 체온 36°C이었다. 혈액 검사에서 백혈구 수 7,270/ μ L(정상범위 4,000-11,000), 혈색소 14.8 g/dL(정상범위 12-16), 혈소판 수 225,000/ μ L(정상범위 150,000-400,000)이었고, 전해질 검사에서 나트륨 이온은 144 mEq/L(정상범위 138-148), 칼륨이온은 3.8 mEq/L(정상범위 3.5-5.3)이었다. 이외의 다른 혈액 검사에서 특이 소견은 없었으나 혈액 칼슘 농도는 4.1 mg/dl(정상범위 8.4-10.2), 이온화 칼슘(ionized calcium) 농도는 0.48 mg/dl(정상범위 1.13-1.32)으로 저칼슘혈증이었고, 혈액 중 인(phosphorus) 농도는 6.6 mg/dl(정상범위 2.5-4.5)으로 증가되었다. 갑상선 호르몬 검사에서 T3는 0.99 ng/ml(정상범위 0.6-1.81), Free T4는 1.28 ng/dl(정상

범위 0.89-1.76), 갑상선 자극 호르몬(TSH)은 1.88 μ IU/ml(정상범위 0.35-5.5)으로 정상 소견을 보였으나, 부갑상선 호르몬(PTH) 검사에서는 76.39 pg/ml(정상범위 8-51)로 증가되어 있었고, 비타민 D (1,25-dihydroxyvitamin D) 검사에서는 28.72 pg/ml(정상범위 19.9-67)로 정상 소견을 보이고 있었다. 내원 시 시행한 흉부 방사선 검사에서 특이 소견은 보이지 않았으며(Fig. 1), 심전도 검사에서 QT 간격 연장 소견(QTc: 515 ms)을 보였다(Fig. 2). 뇌 전산화 단층 촬영에서 대뇌의 양측 기저핵, 전두부 및 측두부 피질하 영역, 시상, 소뇌 등에 대칭적이고 광범위한 석회화 소견을 보였으며(Fig. 3), 뇌 자기공명영상 촬영에서도 같은 부위에 석회화를 관찰할 수 있었고 그 외에 다른 특이 소견은 보이지 않았다(Fig. 4). 뇌파검사(EEG, electroencephalography)에서도 간질파(epileptic discharge)는 관찰되지 않았다. 환자의 저칼슘혈증은 고인산혈증(hyperphosphatemia)과 증가된 부갑상선 호르몬 소견으로 가성 부갑상선 기능저하증에 의한 저칼슘혈증으로 진단할 수 있었고, 강직이나 경련 등의 증상도 이에 의한 증상으로 생각되어 즉시 저칼슘혈증 교정을 시작하였다. 환자에게 글루콘산 칼슘(calcium gluconate)과 칼시트리올(calcitriol)을 정맥 내 투여하였고 탄산칼슘(calcium carbonate, CaCO_3)을 경구 투여하며 칼슘 보충을 시작하였다. 내원 2일 시행한 혈액 검사에서 혈액 칼슘 농도는 6.4 mg/dl, 이온화 칼슘 농도는 0.88 mg/dl 소견을 보였으며, 내원 3일 시행한 검사에서는 혈액 칼슘 농도 8.5 mg/dl, 이온화 칼슘 농도 1.02 mg/dl로 상승되었다. 환자는 이후에도 칼슘 보충을 지속하면서 입원 치료를 하였으며 강직, 경련 등의 증상은 나타나지 않았다. 환자는 내원 9일째 증상 호전되어 퇴원 하였으며 현재 외



Fig. 1. Initial chest PA.

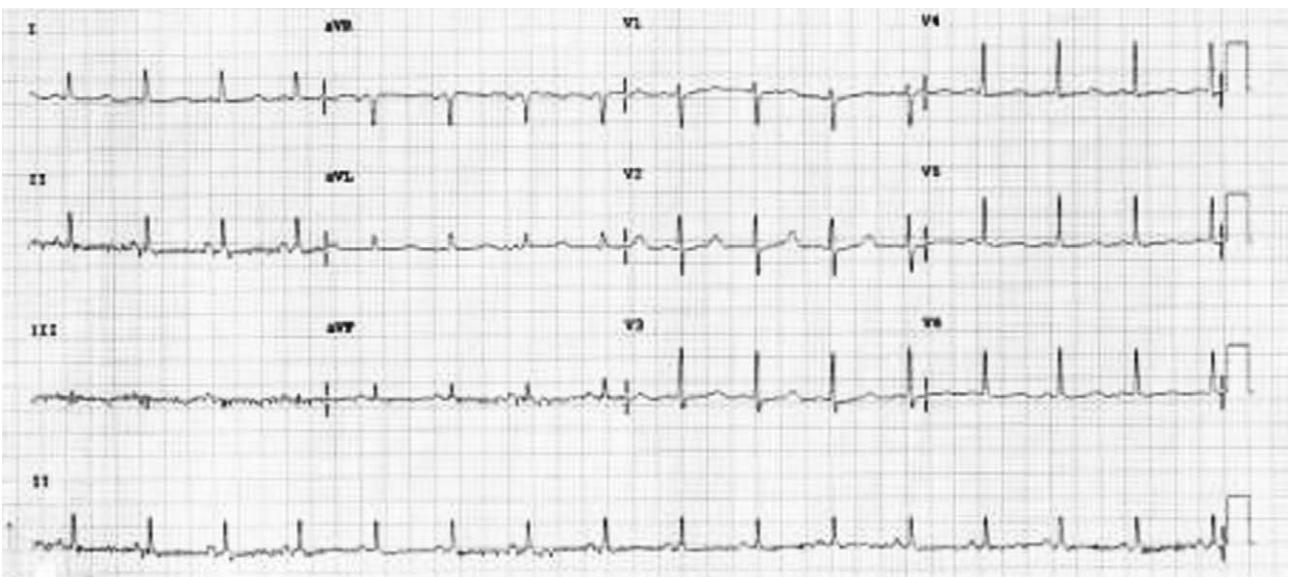


Fig. 2. Initial ECG: QT interval is prolonged (QTc: 515 ms).

래 추적 관찰 중이다.

고 찰

Fahr's disease는 경련이나 운동장애, 치매, 우울증과 같은 신경학적 또는 정신적 이상 증상을 보이는 환자의 뇌 영상 검사에서 뇌의 기저핵 부위에 양측성 석회화를 보이는 경우 의심해 볼 수 있으며 이와 함께 상염색체 우성의

가족력이 동반되고 대사 장애, 내분비 장애, 전신 질환 등을 배제할 수 있는 경우 진단할 수 있다^{2,3,14}. 이와 달리 다른 질병에 의해 이차적으로 뇌에 석회화가 발생한 경우 Fahr's syndrome으로 진단하며 이러한 질병에는 부갑상선 기능항진증, 부갑상선 기능저하증, 가상 부갑상선 기능저하증, 비타민 D 과잉증(hypervitaminosis D)과 결핵(tuberculosis), 거대세포바이러스(cytomegalovirus)감염, 톡소포자충증(toxoplasmosis), 별아교세포종(astrocytoma) 등이 있다^{8,10-12}. 뇌에 비정상적인 석회화를 유발

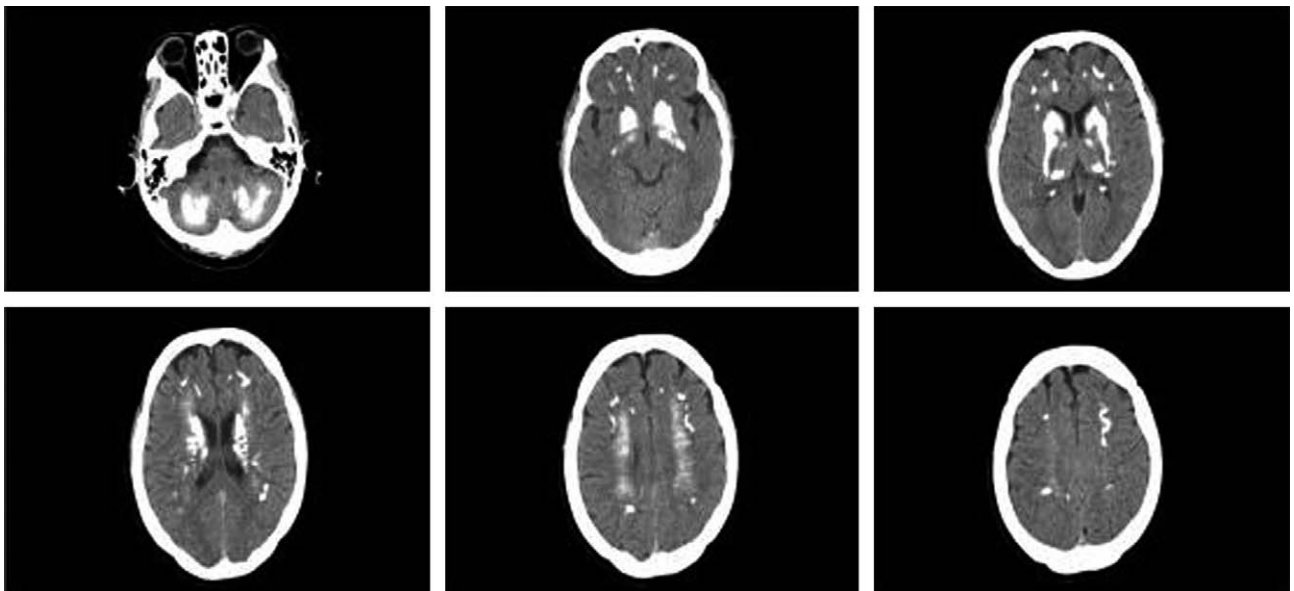


Fig. 3. Brain CT shows extensive calcifications in both frontoparietal and temporal subcortical white matter and both BG and thalamus and cerebellum.

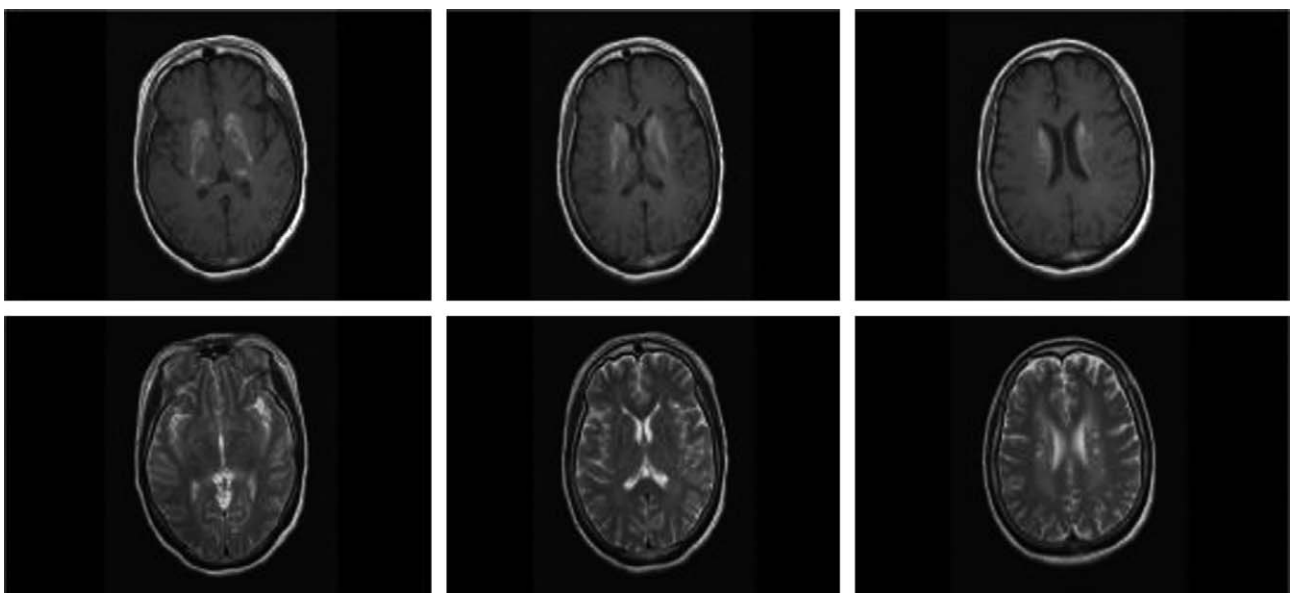


Fig. 4. Brain MRI shows extensive calcifications with high SI on T1WI and low SI and some high SI on T2WI, in both frontoparietal and left temporal subcortical white matter and centrum semiovale, both BG, posterior thalami and dentate nucleus of both cerebellum.

하는 원인은 여러 가설이 있지만 부갑상선 기능 장애나 다른 원인에 의한 칼슘 대사 장애와 밀접한 연관이 있는 것으로 알려져 있다^{4,5,10}. Fahr's syndrome 환자의 병리학적 검사 소견에서 칼슘 침착은 세포밖에 발생하거나 혈관 밖 공간 특히 모세혈관 주변에 많이 발생하지만 뇌에 비정상적인 칼슘 침착이 발생하는 원인이 뇌혈관 장막(blood brain barrier)의 국소적인 파괴에 의해 이차적으로 발생하는지 신경세포의 칼슘 대사 장애로 인해 발생하는지 아직 명확히 밝혀지지 않았다⁹. Sava 등¹¹은 Fahr's syndrome 환자의 뇌에 석회화가 발생한 부위의 조직학적 검사 소견으로 모세혈관이나 작은 동맥의 벽에 칼슘 침착이 관찰되었으며 같은 환자의 갑상선과 부갑상선에서는 만성 림프구성 갑상선염(chronic lymphocytic thyroiditis)과 섬유 지방조직(fibro-adipose tissue)을 보여 부갑상선 기능저하증과 대뇌의 비정상적인 석회화 소견은 연관이 있다고 보고했다. Kahloul 등¹²은 보행 장애, 경련, 구음 장애 등으로 내원한 12세 여자 환자의 뇌 전산화 단층 촬영에서 비정상적인 양측성 석회화를 관찰할 수 있었으며 혈액 검사에서는 가성 부갑상선 기능저하증을 보였다고 보고하였다. 또한 Simone 등¹³은 반복적인 의식소실과 인지기능, 행동 장애를 보인 환자에서 뇌 전산화 단층 촬영상 양측 기저핵 부위의 석회화가 나타났고 혈액검사에서는 칼슘-인 대사장애를 보여 가성 부갑상선 기능저하증을 진단할 수 있었다고 보고하기도 하였다. 이처럼 Fahr's syndrome은 부갑상선 기능 장애와 밀접한 관련이 있으며 부갑상선 기능저하증, 가성 부갑상선 기능저하증 뿐 아니라 부갑상선 기능항진증에서도 보일 수 있다.

Fahr's syndrome에서 석회화를 보이는 뇌의 부위는 기저핵 뿐 아니라 소뇌, 시상, 전두엽, 측두엽 등 뇌 대부분의 영역에서 나타날 수 있으며 원인 질환도 감염질환, 내분비 질환 등 다양하기 때문에 여러 신경학적 증상을 보일 수 있다. Fahr's syndrome 환자에서 나타나는 신경학적 증상이나 징후로는 경련, 진전, 근긴장이상, 무도증, 간대성근경련, 파킨슨병 등이 있고, 뇌압증가로 인한 유두부종(papilledma), 뇌척수액 세포증가증(pleocytosis)과 발작성 무도무정위운동(paroxysmal choreoathetosis)까지 발생할 수 있다^{2,6,7}. 이러한 다양한 신경학적 증상이 발생하는 이유는 석회화로 인한 뇌의 구조적인 변화와 기능적인 변화가 모두 관여할 수 있다. Lopez-Villegas 등¹⁵은 18명의 Fahr's syndrome 환자를 분석하여 대뇌 기저핵에 발생한 석회화 부위에 따라 환자에서 신경학적 증상이 다르게 나타난다고 보고하였고, Hempel 등¹⁶은 Fahr's disease 환자들의 뇌 양전자 단층 촬영(positron emission tomography, PET) 영상을 분석하여 기저핵의 조가비핵(putamen)과 담창구(globus pallidus) 뿐 아니라 측두엽과 두정엽 피질에서도 당 섭취(glucose uptake) 감소를 보여 이러한 뇌의 기능적인 변화가 다양한 정신적 신경학적 증상을 유발한다고 하였다.

정상적인 두개강 내 석회화에 비하여 Fahr's syndrome에서 보이는 뇌의 석회화는 다양한 부위에서 광범위하게 나타나기 때문에 신경학적인 증상을 보이는 빈도는 매우 높은 것으로 알려져 있다. Manyam¹⁷은 뇌의 기저핵 부위에 비정상적인 석회화 소견을 보이는 213명의 환자를 분석하여 56%의 환자에서 운동 장애가 나타났고, 22%의 환자에서 경련이 발생하였다고 보고하였다. 본 증례 환자는 강직이나 경련 등의 증상 이외에도 불안 및 우울 장애의 과거력이 있었는데 이러한 증상도 Fahr's syndrome 환자에서 나타날 수 있고 드물게는 정신분열증과 같은 정신장애를 보일 수도 있으며 이는 전두엽이나 두정엽 부위의 석회화 소견과 연관이 있다^{16,18}. Nicolas 등¹⁸은 환청과 망상을 보인 39세 여자 환자에서 뇌 전산화 단층 촬영을 통해 가족력이 동반된 Fahr's disease 환자를 보고한 적이 있다. Fahr's disease는 상염색체 우성이나 열성으로 유전될 수 있는 것으로 알려져 있으며 본 증례에서도 환자의 언니와 오빠에서 비슷한 증상을 보였고 오빠는 저칼슘혈증을 진단 받았다고 하여 가족력에 의한 Fahr's syndrome을 의심할 수 있었다. 국내에서도 Fahr's disease 또는 부갑상선 기능저하증과 연관된 Fahr's syndrome 환자에 대해서 몇 차례 보고된 적이 있고 가족력이 확인된 증례도 있었다. Lim 등¹⁹은 전신성 경련으로 내원한 58세 여자환자에서 광범위한 두개 내 석회화와 일차성 부갑상선 기능저하증을 진단하였다고 보고하였고, Kim 등²⁰은 진전을 주소로 내원한 66세 남자 환자에서 대뇌의 광범위한 석회화를 발견하였고 특별한 증상이 없었던 환자의 두 아들의 뇌 전산화 단층 촬영에서도 비슷한 석회화를 관찰하여 가족력이 있는 Fahr's disease 환자를 보고하기도 하였다.

본 증례는 가성 부갑상선 기능저하증에 의한 Fahr's syndrome으로 대뇌 기저핵 뿐 아니라 전두엽, 측두엽, 소뇌 등에 광범위한 석회화를 보여 이에 대한 증상으로 전신경련, 강직, 불안, 우울장애 등이 나타났다고 할 수 있다. 경련이나 의식소실 등으로 응급센터에 내원한 환자의 뇌 전산화 단층 촬영에서 양측 기저핵 부위에 대칭적이고 비정상적인 석회화 소견을 보일 경우 Fahr's syndrome과 같은 전해질, 내분비 이상 등을 의심하여 환자의 혈중 칼슘 농도 확인과 함께 갑상선 및 부갑상선 기능 검사를 시행해야 하고 저칼슘혈증을 보일 경우 조기에 칼슘농도 교정을 시작해야 한다. 또한 부갑상선 기능장애가 동반된 저칼슘혈증 환자에서는 신경학적 검사와 함께 뇌 전산화 단층 촬영을 시행하여 비정상적인 두개 내 석회화 동반 여부를 확인해야 할 것이다.

참고문헌

1. Fahr T. Idiopathische Verkalkung der Hirngefäße. Zentrabl Allg Pathol. 1930;50:129-33.

2. Manyam BV, Walters AS, Narla KR. Bilateral Striopallidodentate calcinosis: clinical characteristics of patients seen in a registry. *Mov Disord.* 2001;16:258-64.
3. Schmidt U, Mursch K, Halatsch M. Symmetrical intracerebral and intracerebellar calcification ("Fahr's disease"). *Funct Neurol.* 2005;20:15.
4. Zisimopoulou V, Siatouni A, Tsoukalos G, Tavernarakis A, Gatzonis S. Extensive bilateral intracranial calcifications: a case of iatrogenic hypoparathyroidism. *Case Rep Med.* 2013;2013:932184.
5. Danowski TS, Lasser EC, Wechsler KR. Calcification of basal ganglia in post-thyroidectomy hypoparathyroidism. *Metabolism.* 1960;9:1064-5.
6. Lauterbach EC, Spears TE, Prewett MJ, Price ST, Jackson JG, Kirsh AD. Neuropsychiatric disorders, myoclonus, and dystonia in calcification of basal ganglia pathways. *Biol Psychiatry.* 1994;35:345-51.
7. Lam JS, Fong SY, Yiu GC, Wing YK. Fahr's disease: a differential diagnosis of frontal lobe syndrome. *Hong Kong Med J.* 2007;13:75-7.
8. Malik R, Panday VK, Naik D. Fahr's disease. A rare neurodegenerative disorder. *Int J Radiol Image.* 2004;14:383-4.
9. Brodaty H, Mitchell P, Luscombe G, Kwok JJ, Badenhop RF, McKenzie R, et al. Familial idiopathic basal ganglia calcification (Fahr's disease) without neurological cognitive and psychiatric symptoms. *Am J Hum Genet.* 2002; 110:8-14.
10. Moriwaki Y, Mastsui K, Yamamoto T, Hada T, Higashino K. Cerebral subcortical calcification and hypoparathyroidism. *Intern Med.* 1985;24:53-6.
11. Sava A, Dumitrescu G, Haba D, Hodorog D, Mihailov C, Sapte E. The Fahr syndrome and the chronic lymphocytic thyroiditis. *Rom J Morphol Embryol.* 2013;54:195-200.
12. Kahloul N, Chaari W, Boughamoura L, Charfeddine L, Khammeri S, Amri F. Pseudohypoparathyroidism revealed by Fahr syndrome. *Arch Pediatr.* 2009;16:444-8.
13. Simone O, Tortorella C, Antonaci G, Antonaci S. An unusual case of transient loss of consciousness: the Fahr's syndrome. *Recenti Prog Med.* 2008;99:93-6.
14. Manyam BV. What is and what is not 'Fahr's disease'. *Parkinsonism Relat Disord.* 2005;11:73-80.
15. Lopez-Villegas D, Kulisevsky J, Deus J, Junkue C, Pujol J, Guardia E, et al. Neuropsychological Alterations in Patients with Computed Tomography-Detected Basal Ganglia Calcification. *Arch Neurol.* 1996;53:251-6.
16. Hempel A, Henze M, Berghoff C, Garcia N, Ody R, Schroder J. PET findings and neuropsychological deficits in a case of Fahr's disease. *Psychiatry Res Neuroimaging.* 2001;108:133-40.
17. Manyam BV. Bilateral strio-pallido-dentate calcinosis. proposed classifications of genetic and secondary cause. *Mov Disord.* 1990;5:94-7.
18. Nicolas G, Guillin O, Borden A, Bioux S, Lefaucheur R, Hannequin D. Psychosis revealing familial idiopathic basal ganglia calcification. *Gen Hosp Psychiatry.* 2013; 35:575.
19. Lim SG, Kim DP, Hong HP, Kim MC, Ko YG. Idiopathic hypoparathyroidism Combined with Extensive Intracranial Calcification. *J Korean Soc Emerg Med.* 2005;16:383-6.
20. Kim TY, Shin YJ, Park YJ, Moon JH, Shin SM, Kim GT, et al. A Case Report of Fahr Disease with Tremor. *Korean J Orient Int Med.* 2011;32:435-43.