

# 사립체 효소 결함과 신경학적 증상을 보이는 환자의 임상양상과 검사소견

- 증례 보고 -

연세대학교 의과대학 재활의학교실 및 재활의학연구소, <sup>1</sup>소아과학교실, <sup>2</sup>병리학교실

안승준 · 박은숙 · 이영목<sup>1</sup> · 김세훈<sup>2</sup> · 김동진 · 나동욱

## Clinical and Laboratory Features of Children with Mitochondrial Respiratory Chain Enzyme Complexes Defect and Neurological Abnormalities

- A case report -

Seung Joon Ahn, M.D., Eun Sook Park, M.D., Young Mock Lee, M.D.<sup>1</sup>, Se Hoon Kim, M.D.<sup>2</sup>, Dong Jin Kim, M.D. and Dong-wook Rha, M.D.

Departments and Research Institute of Rehabilitation Medicine, <sup>1</sup>Pediatrics, <sup>2</sup>Pathology, Yonsei University College of Medicine

Mitochondrial cytopathies represent a heterogeneous group of multisystem disorder that preferentially affects the muscle and nervous systems. Mitochondrial respiratory chain enzyme complexes (MRC) defect can be the cause of many unexplained neurological disorders including epilepsy, cerebral palsy, delayed development and hypotonia. We retrospectively reviewed clinical and laboratory features of 16 patients who showed defects in MRC activity, confirmed by biochemical assay from spectrophotometry in muscles to characterize clinical and laboratory features for MRC defects

and provide more precise diagnosis and effective treatments. In the patients with uncontrolled seizure activity, developmental regression, characteristic features of bilateral symmetric high signal intensity at deep nucleus and/or white matter in T2WI, the mitochondrial cytopathies should be added to the list of differential diagnoses. And lactate elevation in magnetic resonance spectroscopy (MRS) can be useful in the diagnosis of mitochondrial cytopathies. (J Korean Acad Rehab Med 2009; 33: 118-122)

**Key Words:** Mitochondrial cytopathy, Mitochondrial respiratory chain enzyme complexes, Magnetic resonance spectroscopy

### 서 론

사립체 질환은 매우 다양한 임상소견을 보이는 다 기관 침범 질환으로 뇌병증, 근육병증, 청력손실 등의 신경학적 증상을 보일 수 있다.<sup>1,2</sup> 이 질환은 특징적인 임상양상에 따라 여러 증후군으로 분류되고 있는데, MELAS (mitochondrial myopathy, encephalopathy, lactic acidosis and stroke-like episode), MERRF (myoclonic epilepsy associated with ragged red fibers), Leigh 증후군 (infantile subacute necrotizing encephalopathy) 등을 비롯하여 다양한 증후군들이 보고되고 있다. 사립체 질환은 임상양상, 사립체 DNA결손 검사, 근섬유의 조직학적 소견, 사립체 효소의 생화학적 검사 등을 종합하여 진단하며, 성인환자의 진단에는 Walker 등이 제안한 사립체질환의 진단기준이 사용되고 있다.<sup>2</sup> 그러나 소아를

대상으로 한 진단기준은 아직 명확하지 않은 상태이며, 특히 소아기에는 근 긴장 저하증, 수유장애, 성장지연, 발작 등의 한두 가지 비특이적 증상만 보이는 경우가 많아 진단 하는데 어려움이 있다.<sup>3</sup> 최근에는 사립체 호흡사슬 효소를 생화학적으로 정량화하는 기술의 발달로 전통적인 임상증후군에는 포함되지 않지만 사립체 호흡사슬 효소 복합체의 결함을 보이는 경우들이 발견되고 있으며, 특히 소아 사립체 질환의 진단에 그 중요성이 강조되고 있다.<sup>4</sup> 따라서 본 연구에서는 사립체 호흡사슬 효소복합체의 결함이 발견된 환아들의 임상양상 및 뇌 자기공명영상검사, 뇌 자기공명 분광 검사, 근 조직 검사 등에서 발견된 이상소견들을 보고 하여 정확한 진단과 치료에 도움을 얻고자 하였다.

### 증 례

발달지연, 근 긴장 저하증 등으로 재활의학과에 내원한 환자 중 근조직의 분광광도분석을 통해 사립체 호흡사슬 효소 복합체에 결함이 발견된 16명의 환자의 임상양상, 뇌 자기공명영상 검사, 뇌 자기공명 분광법 및 근조직 검사 결과 등을 분석하였다.

접수일: 2008년 3월 19일, 게재승인일: 2008년 9월 9일

교신저자: 나동욱, 서울시 서대문구 신촌동 134

© 120-752, 연세의료원 재활병원 재활의학과

Tel: 02-2228-3717, Fax: 02-363-2795

E-mail: medicus@yuhs.ac

대상 환아는 남자 7명, 여자 9명이었다. 환아 들의 최초 내원 시 진단은 간질이 7명, 발달지연이 4명, 근 긴장 저하증이 1명이었으며 뇌성마비로 진단된 경우도 4명(경직성 2명, 불수의운동성 1명, 운동실조성 1명)이었다. 환아들이 내원 후 사립체 호흡사슬 효소 복합체 결함으로 진단되기 까지 걸린 기간은 평균 25개월(1~64개월)이었다. 이 환아들에서 사립체 질환을 의심할 수 있었던 임상 소견은 조절되지 않는 간질, 발달지체 및 퇴행, 뇌 자기공명영상 검사 상

진행성 뇌병변 등의 소견이었다(Table 1). 환아들의 뇌 자기공명영상 검사 상 T2 강조 영상에서 대칭적인 심부핵의 신호 증가(Fig. 1-A)가 6명, 백색질의 신호 증가(Fig. 1-B)가 4명, 전반적인 뇌위축이 6명, 정상소견이 3명이었다. 혈중 젖산과 피루브산의 농도비율이 20이상으로 증가된 환아는 검사를 시행한 14명의 환아 중 7명이었다. 뇌 자기공명분광검사(Achieva 3.0-T system with a 8-channel sensitivity encoding head coil; Philips Medical Systems, Best, The Nether-

Table 1. Clinical Features

Case	Sex	Age of first visit	Initial diagnosis	Time to diagnosis of MRC defect	Cause of suspicion
1	M	0 month	Complex partial seizure	40 months	Uncontrolled seizure
2	M	72 months	Complex partial seizure	93 months	Uncontrolled seizure
3	F	9 months	Infantile spasm	44 months	Uncontrolled seizure
4	F	5 months	Infantile spasm	24 months	Uncontrolled seizure
5	M	15 months	CP spastic diplegia	32 month	DR/MRI abnormalities
6	F	5 months	CP spastic quadriplegia	22 months	DR/MRI abnormalities
7	F	15 months	Delayed development	59 months	MRI abnormalities
8	F	10 months	Infantile spasm	28 months	DR/MRI abnormalities
9	F	20 months	CP ataxic type	84 months	MRI abnormalities
10	F	0 month	Floppy infant syndrome	1 months	DR
11	F	7 months	Delayed development	48 months	DR/MRI abnormalities
12	M	10 months	Complex partial seizure	33 months	Uncontrolled seizure
13	F	0 month	Delayed development, Simple partial seizure	24 months	MRI abnormalities
14	M	12 months	Delayed development	14 months	DR
15	M	0 month	CP dyskinetic type	19 months	MRI abnormalities
16	M	2 months	Simple partial seizure	11 months	Uncontrolled seizure

M: Male, F: Female, CP: Cerebral palsy, MRC: Mitochondrial respiratory chain, MRI: Magnetic resonance image, DR: Developmental regression

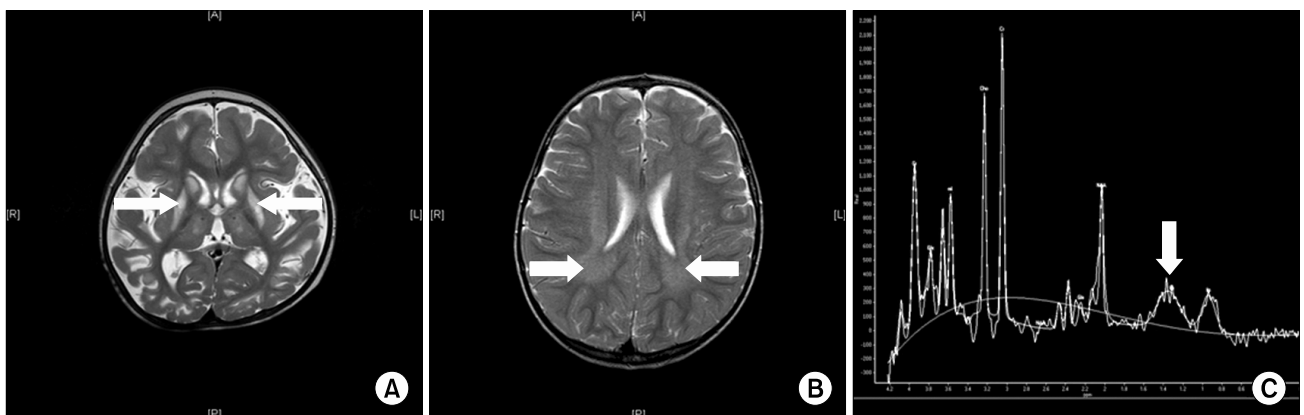
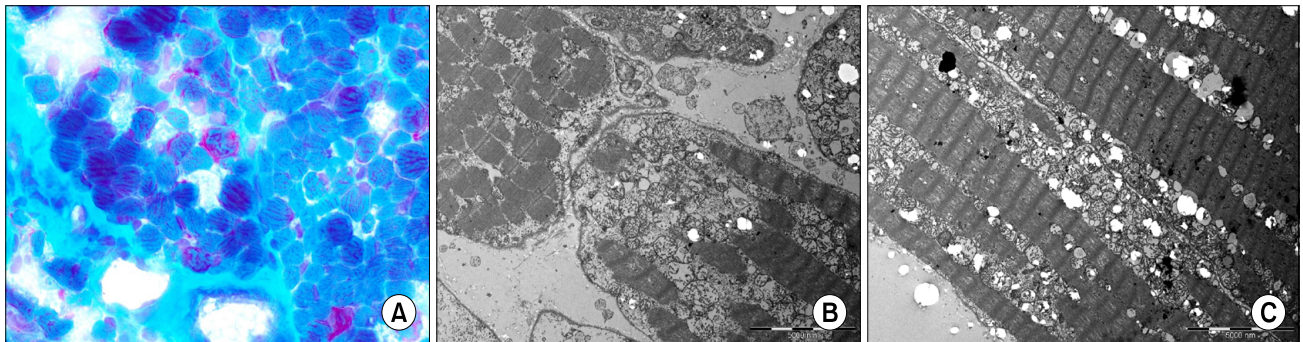


Fig. 1. Magnetic resonance images and magnetic resonance spectroscopic image of patients. In T2 weighted image, deep nucleus lesions (white arrow) showed symmetric high signal intensity in a case number 6 patient (A). And white matter lesions (white arrow) showed symmetric high signal intensity in a case number 5 patient (B). In magnetic resonance spectroscopic image, lactate peak (white arrow) showed at 1.33 ppm of frequency in a case number 12 patient (C).

lands)는 16명에서 시행되었으며, 이 중 1.33 ppm에 위치하는 젖산 증가 소견이 12명에서 관찰되었다(Fig. 1-C). 근육의 조직 검사는 16명에서 시행되었으며, 광학현미경 검사상 불균일 적색섬유(Fig. 2-A)는 7명에서 관찰되었고 이 중 2명에서는 불균일 청색섬유가 함께 관찰되었다. 전자현미경 검사에서는 subsarcolemmal aggregation (Fig. 2-B)이 9명에서 관찰되었고 이 중 2명에서는 intermyofibrillar aggregation (Fig. 2-C)이 동시에 관찰되었다. 근조직의 분광광도

분석을 통해 발견된 효소 복합체 결함은 제1 복합체 결함이 9명, 제4 복합체 결함이 5명, 제2 복합체 결함이 2명이었다. 이 중 Leigh 병으로 진단된 4명은 모두 제4 복합체 결함을 보였고, MELAS 증후군으로 진단된 1명은 제1 복합체 결함이었으며 나머지 11명은 전통적인 임상증후군으로 분류되지 않았다(Table 2).



**Fig. 2.** Histopathological findings of muscle fibers. In light microscopic examination (Gomori trichrome,  $\times 400$ ), the lesions appeared as ragged red fiber in a case number 10 patient (A). In electron microscopic examination, the lesions appeared as subsarcolemmal megaconial aggregates ( $\times 5,000$ ) (B) and intermyofibrillar megaconial aggregates ( $\times 6,000$ ) in a case number 10 patient (C).

**Table 2.** Laboratory Investigations

Case	Brain MRI	Lactate: pyruvateratio	Lactate peak in MRS	Light microscopy	Electron microscopy	MRC defects
1	DBA	8.1	—	—	—	Complex IV
2	Multiple infarction	69.6	Infarcted area	—	—	Complex I
3	DBA	—	Frontal WM	—	—	Complex II
4	Within normal	38.1	Frontal WM	—	SSA	Complex I
5	Symmetric high SI at WM in T2WI	23.3	Frontal WM	RRF	SSA	Complex I
6	DBA, Symmetric high SI at BG, thalamus, midbrain in T2WI	54.7	Frontal WM	RRF	SSA	Complex IV
7	DBA, Symmetric high SI at WM in T2WI	11.8	Frontal WM, BG, Thalamus	—	—	Complex I
8	Symmetric high SI at BG, thalamus, midbrain, WM in T2WI	25.5	Thalamus	—	—	Complex I
9	Symmetric high SI at BG in T2WI, Cerebellar atrophy	16.4	—	RRF	SSA, IMFA	Complex IV
10	Within normal	19.4	Frontal WM, BG	RRF	SSA, IMFA	Complex II
11	Symmetric high SI at BG in T2WI	24.0	BG	—	—	Complex IV
12	Symmetric high SI at BG in T2WI	—	BG	RRF, RBF	SSA	Complex IV
13	Corpus callosum agenesis, diffuse decreased WM volume	16.5	Frontal WM, BG	RRF	SSA	Complex I
14	Within normal	15.4	—	—	SSA	Complex I
15	Symmetric high SI at BG in T2WI	20.4	—	—	—	Complex I
16	DBA, Symmetric high SI at WM in T2WI	13.6	Thalamus	RRF, RBF	SSA	Complex I

DBA: Diffuse brain atrophy, WM: White matter, MRS: Magnetic resonance spectroscopy, SI: Signal intensity, T2WI: T2 weighted image, BG: Basal ganglia, RRF: Ragged red fiber, RBF: Ragged blue fiber, SSA: Subsarcolemmal aggregate, IMFA: Intermyofibrillar aggregate, MRC: Mitochondrial respiratory chain

## 고 찰

사립체는 세포 내에서 에너지를 생산하고 활성산소를 제거하며 세포 자멸사를 유도하고 영양소를 산화시키는 등의 역할을 하는 세포 내 소기관이다.<sup>5</sup> 사립체질환은 이러한 사립체의 세포 내 에너지 대사의 장애로 인해 삼인산아데노신 생성이 감소되어 나타나는 이종의 다양한 증상을 보이는 다 기관 침범장애이다.<sup>6</sup> 사립체질환은 문턱효과(threshold effect)가 있어서 돌연변이 사립체 DNA의 수가 일정 문턱(threshold)을 넘어서야 저하된 기능이 증상으로 발현된다. 또한 세포분화과정에서 딸 세포가 받는 돌연변이 사립체 DNA의 비율이 서로 다를 수 있기 때문에 같은 환자에서도 많은 돌연변이 사립체 DNA를 가진 세포로 이루어진 조직은 더 심한 기능저하를 보이고, 적은 돌연변이 사립체 DNA를 가진 세포로 이루어진 조직은 기능저하가 뚜렷하지 않는 등 복합적인 임상소견이 나타난다.<sup>5</sup> 이러한 유전적인 특징들로 인하여 동일한 유전적 이상이나 호흡효소의 장애가 있는 경우에도 환자마다 증상이 발현되는 장기간 증상 정도가 다를 수 있기 때문에 임상소견만으로 사립체 질환을 진단하는 것은 어려우며 사립체 DNA결손 검사, 근섬유의 조직학적 소견, 사립체 효소의 생화학적 검사 등을 종합하여 진단하게 된다.<sup>7</sup> 현재 Walker 등이 제안한 사립체질환의 진단기준이 흔히 사용되고 있는데, 주요진단기준은 전통적인 임상증상, 특징적인 사립체 DNA의 결손, 광학현미경상 2% 이상의 불균일 적색섬유, 시토크롬C산화효소결합 근섬유, 사립체 호흡사슬효소복합체의 활성도 저하가 있고, 부가적 진단기준은 근육과 중추신경계에서 보이는 임상증상, 2% 이하의 불균일 적색섬유, 전자전달복합체의 활성화 감소, 비전형적인 사립체 DNA의 결손, 산화적 인산화의 장애를 나타내는 대사지표, 전자현미경상에서 보이는 비정상적인 형태의 사립체가 있다.<sup>8</sup> 하지만 Walker의 진단 기준은 성인을 대상으로 한 것으로, 소아에서는 한 두 가지 비특이적 증상만 보이는 경우가 많아 이를 적용하기가 부적합하다. 실제로 사립체 질환으로 의심된 17명의 환아를 대상으로 한 Wolf 등<sup>4</sup>의 연구에서는 전통적인 성인 진단기준에 부합된 환아는 한 명도 없었으며, 따라서 소아에서는 생화학적인 검사를 통한 사립체 호흡사슬 효소의 이상을 확인하는 것이 진단에 중요하다고 하였다. 이에 본 연구에서는 근조직의 생화학적 분석을 이용한 호흡사슬 효소 활성도 검사를 통해 사립체 효소 이상이 발견된 환아들을 대상으로 증상 및 각종 검사 소견을 포함한 임상적 양상을 분석하였다.

소아에서는 사립체 질환이 있는 경우에도 근 긴장 저하증이나 수유장애, 발작 등의 비특이적 증상만 관찰되는 경우가 많기 때문에 신경학적 발달지연과 설명되지 않는 영아 연축을 보이는 환아에서는 사립체질환의 유무를 확인해

야 한다고 알려져 있다.<sup>9</sup> 본 연구의 대상 환아들에서도 조절되지 않는 간질 혹은 발달지체 및 퇴행의 임상소견을 보이는 경우에 사립체 질환을 의심하고 사립체 호흡사슬 효소의 활성도를 검사하게 된 경우가 많았다. 사립체 질환의 전형적인 신경 영상학적인 소견으로 T2강조영상에서 백색질의 신호이상, 소뇌위축, 심부핵의 비정상적인 소견 등이 알려져 있는데,<sup>10</sup> 본 연구에서도 뇌 자기공명영상 검사 T2 강조 영상에서 대칭적인 심부핵 또는 백색질의 신호증가, 뇌 위축 및 이의 진행소견이 발견되는 경우가 많았다. 혈액 검사에서는 전통적으로 혈중 젖산, 피루브산, 알라닌, 삼카르복실산 회로의 중간물 및 디카르복실산의 증가 등이 산화적 인산화장애가 있는 질환의 생화학적 지표가 된다고 알려져 있으며, 특히 젖산과 피루브산 농도 비율이 20 이상으로 증가되는 경우에 민감도가 높다고 알려져 있다. 본 연구의 대상 환아들에서도 혈중 젖산과 피루브산의 농도 비율이 14명에서 측정되었으나 그 값이 20 이상으로 증가된 환자는 그 중 7명으로 50%에 불과하였다. 최근에는 뇌의 병변 부위의 조직 내 젖산 증가여부를 뇌 자기공명분광 검사를 이용한 생화학적 성분 분석을 통해서 직접 측정하는 방법이 사립체 질환의 진단에 유용한 지표로 제시되고 있다.<sup>6</sup> 본 연구에서도 1.33 ppm에 위치하는 젖산 증가 소견이 뇌 자기공명분광 검사를 시행한 16명 중 12명에서 관찰되어 혈중 젖산/피루브산 농도비율 검사에 비해 민감도가 높았다. 사립체질환의 병리학적 핵심진단 요소로는 광학 현미경 검사 상 증식된 subsarcolemmal 사립체가 gomori-trichrome 염색에서 붉은 색으로 염색되는 불균일 적색섬유(ragged red fiber), succinate dehydrogenase 염색에서 푸른색으로 보이는 불균일 청색섬유(ragged blue fiber), 시토크롬C산화효소결합 근섬유 그리고 전자현미경 검사 상 사립체의 미세구조의 이상(budding, branching, paracrystalline inclusions) 등이 있다.<sup>1</sup> 하지만 모든 사립체 질환에서 근조직 검사 상 이러한 이상소견이 발견되는 것은 아니며, Lili 등<sup>1</sup>은 13명의 사립체질환 환자의 근조직 광학현미경 검사 상 불균일 적색섬유는 4명에서, 불균일 청색섬유는 7명에서 관찰되었다고 보고하였다. 본 연구에서도 근조직 검사를 한 16명의 환아 중 7명에서는 광학현미경이나 전자현미경 검사 상 모두 정상 소견이 관찰되었다.

본 연구에서 사립체 호흡사슬 효소 복합체의 결함과 동반된 신경학적 증상을 보이는 16명의 환아들의 증례를 분석한 결과 초기에 간질, 발달지연, 뇌성마비 등으로 진단되는 경우가 많았다. 이런 환아들에서 간질이 조절되지 않거나 발달지체 및 퇴행 소견을 보이는 경우 사립체 질환을 의심하게 되었으며, 근조직의 생화학적 검사를 통해 사립체 호흡사슬 효소 활성도의 이상을 진단하였다. 또한 뇌 자기공명영상 검사 T2 강조 영상에서 대칭적인 심부핵 또는 백색질의 신호증가, 뇌위축 및 이의 진행소견 등은 사립체 질환을 의심해 볼 수 있는 영상의학적 검사 소견이었으며,

뇌 자기공명분광 검사 상 젖산의 증가소견은 기존의 혈액 검사에 비해 민감도가 우수하여 사립체 질환의 선별검사로 유용하게 사용될 수 있을 것이다.

### 참 고 문 헌

- 1) Miles L, Wong BL, Dinopoulos A, Morehart PJ, Hofmann IA, Bove KE. Investigation of children for mitochondriopathy confirms need for strict patient selection, improved morphological criteria, and better laboratory methods. *Human Pathology* 2006; 37: 173-184
  - 2) Bernier FP, Boneh A, Dennett X, Chow CW, Cleary MA, Thorburn DR. Diagnostic criteria for respiratory chain disorders in adults and children. *Neurology* 2002; 59: 1406-1411
  - 3) García-Cazorla A, De Lonlay P, Nassogne MC, Rustin P, Touati G, Saudubray JM. Long-term follow-up of neonatal mitochondrial cytopathies: a study of 57 patients. *Pediatrics* 2005; 116: 1170-1177
  - 4) Wolf NI, Smeitink JA. Mitochondrial disorders: a proposal for consensus diagnostic criteria in infants and children. *Neurology* 2002; 59: 1402-1405
  - 5) Longo N. Mitochondrial encephalopathy. *Neurol Clin N Am* 2003; 21: 817-831
  - 6) Dinopoulos A, Cecil KM, Schapiro MB, Papadimitriou A, Hadjigeorgiou GM, Wong B, deGrauw T, Egelhoff JC. Brain MRI and proton MRS findings in infants and children with respiratory chain defects. *Neuropediatrics* 2005; 36: 290-301
  - 7) Rustin P, Chretien D, Bourgeron T, Gérard B, Rötig A, Saudubray JM, Munnich A. Biochemical and molecular investigations in respiratory chain deficiencies. *Clin Chim Acta* 1994; 228: 35-51
  - 8) Walker UA, Collins S, Byrne E. Respiratory chain encephalomyopathies: a diagnostic classification. *Eur Neurol* 1996; 36: 260-267
  - 9) Sadleir LG, Connolly MB, Applegarth D, Hendson G, Clarke L, Rakshi C, Farrell K. Spasms in children with definite and probable mitochondrial disease. *Eur J Neurol* 2004; 11: 103-110
  - 10) Valanne L, Ketonen L, Majander A, Suomalainen A, Pihko H. Neuroradiologic findings in children with mitochondrial disorders. *AJNR Am J Neuroradiol* 1998; 19: 369-377
-