

전형적, 비전형적 임상 양상을 보인 Neurodegeneration With Brain Iron Accumulation 환자

연세대학교 의과대학 영동세브란스병원 신경과학교실

이승엽 류철형 서권덕 이명식

Three Patients With Classic and Atypical Neurodegeneration With Brain Iron Accumulation

Seung-Yeob Lee, MD, Chul Hyung Lyoo, MD, Kwon Duk Seo, MD, Myung Sik Lee, MD

Department of Neurology, Yongdong Severance Hospital, Yonsei University College of Medicine, Seoul, Korea

Neurodegeneration with brain iron accumulation (NBIA) is a disorder characterized by various mixtures of extrapyramidal, pyramidal or psychiatric abnormalities associated with iron accumulation in the basal ganglia. The mutations in the pantothenate kinase gene (PANK2) were found in approximately two thirds of the patients with NBIA. We report three patients with NBIA, and two of them showed mutations in the PANK2 gene.

J Korean Neurol Assoc 26(3):243-246, 2008

Key Words: Neurodegeneration, Iron, Pantothenate kinase, Genetics

Hallervorden-Spatz syndrome으로 불렸던 Neurodegeneration with brain iron accumulation(이하 NBIA)은 근육 긴장이상, 파킨슨증, 발음곤란, 보행장애, 지능장애 등의 다양한 임상 증상과 기저핵 부위의 철분 침착을 동반하는 신경계 퇴행병이다.¹⁻⁵ 많은 환자들은 담창구(globus pallidus)에 철분 침착과 변성 때문에 T2 강조 뇌자기공명영상(magnetic resonance imaging; 이하 MRI)에서 저신호 강도의 병변 중심부에 고신호 강도 병변을 보이는데 이를 “eye-of-the-tiger sign”이라고 부른다.¹⁻⁴

NBIA는 발병 연령과 동반되는 임상 양상에 따라 전형적(classic) 유형과 비전형적(atypical type) 유형으로 구분하기도 한다.¹⁻³ 전형적 NBIA는 주로 10세 이전에 발병하여 근육긴장

이상, 무도성무정위운동(choreoathetoid movement), 경직(rigidity), 떨림, 인지장애, 망막병증 등의 증상을 보이면서 빠르게 진행된다. 비전형적인 NBIA는 20세 이후에 발병하여 보행장애, 발음곤란, 추체외로 증상 등을 보이고, 비교적 느린 임상 경과를 특징으로 한다.¹⁻³ 이 외에도 hypoprebetalipoproteinemia, 유극적혈구증가증(acanthocytosis), 망막색소변성, 담창구 변성을 함께 보이는 경우를 HARP 증후군으로 부르기도 한다.^{6,7}

최근 NBIA 환자 중 3분의 2에서 pantothenate kinase 2(이하 PANK2) 유전자 이상이 발견되어, 유전자 검사를 통한 진단이 가능해졌고 PANK2 유전자 이상을 가지고 있는 경우를 pantothenate kinase associated neurodegeneration(이하 PKAN)이라는 병명으로 부르게 되었다.¹⁻³ 그리고 HARP 증후군 환자에서도 PANK2 유전자 이상이 발견되어 PKAN과 대립 유전자 질환(allelic disorder)인 것이 알려졌다.⁸

저자들은 전형적, 비전형적, 그리고 HARP 증후군에 해당하는 임상 양상을 보인 3명의 NBIA 환자를 경험하였기에 보고하는 바이다.

Received February 5, 2008 Revised June 3, 2008

Accepted February 29, 2008

* Myung Sik Lee, MD

Department of Neurology, Yongdong Severance Hospital,

Gangnam-gu, Seoul, 135-720, Korea

Tel: +82-2-2019-3322 Fax: +82-2-2019-5904

E-mail: mslee@yuhs.ac

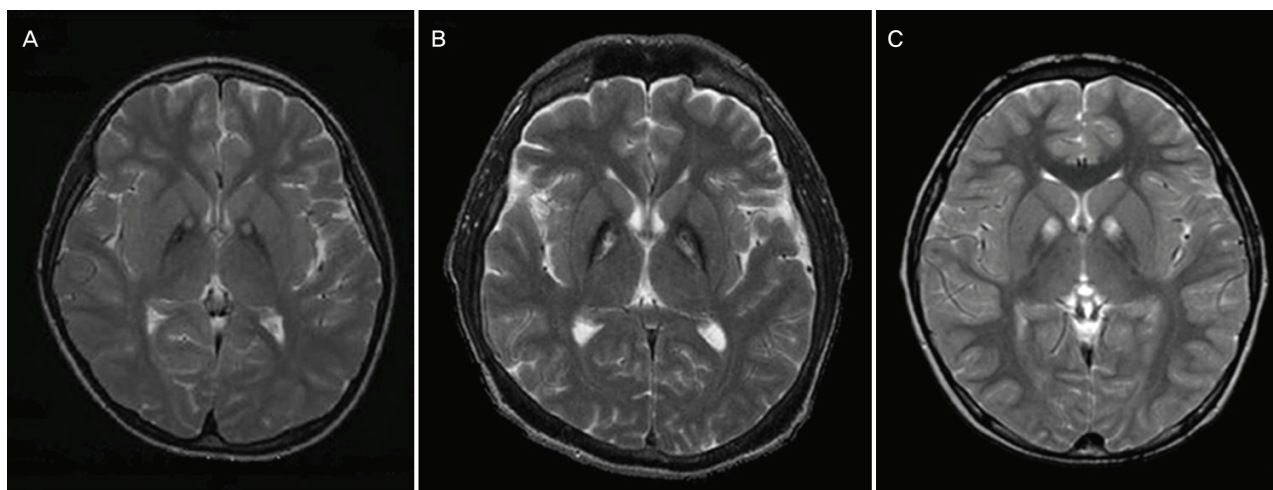


Figure 1. Eye-of-the-tiger sign in neurodegeneration with brain iron accumulation. T2-weighted MRI studies show decreased signal intensity in the bilateral medial globus pallidus and central high signal region (A: patient 1, B: patient 2, C: patient 3).

증 례

환자 1

8세 여자 환자로 정상 출생하였으나 18개월경부터 발달이 느린 것이 관찰되었다. 3세부터는 고개를 뒤로 젖히고 걸으면서 자주 넘어졌고, 10개 정도의 단어만을 구사할 수 있었다. 5세 무렵에는 좁은 보폭으로 항상 머리를 뒤로 젖히고 걸었고 오른 팔에 근육긴장 이상을 보였다. 항콜린성 약물 복용 후에는 걸음이 호전되었으나 증상이 점차 악화되어 약 1년 정도 지나서는 누운 자세에서도 체간에 근육긴장 이상이 보이고 삼킴곤란도 생겼다. 7세경에는 도움 없이 서 있지 못했다.

환아의 가족 중에 신경계 질환은 없었고, T2 강조 MRI 검사상 양측 담창구에서 “eye-of-the-tiger sign”이 관찰되었다 (Fig. 1-A). 혈장 리포단백질(lipoprotein) 전기영동 검사상 정상이었으며, 혈중 ceruloplasmin도 정상 수준이었다. 말초 혈액 주사전자현미경 검사상 전체 적혈구의 약 40%가 유극적 혈구 형태로 관찰되었지만, PANK2 유전자 검사상 이상 소견은 발견되지 않았다.

8세부터는 사지와 체간의 근육긴장 이상이 심해지고 호흡 곤란이 생겨 서울 소재 모 대학병원에서 기관절제술과 양측 담창구 제거술을 받았고, 수술 2개월 후 다시 우측 담창구 심부뇌자극술 및 좌측 시상절제술까지 받았으나 효과가 없어 지속적인 근육이완제 정맥 주입 및 인공호흡기의 보조를 받게 되었다.

환자 2

45세 남자 환자로 30세경부터 서서히 보행장애가 진행되었고, 43세부터 걸을 때 동결보행(gait freezing)이 생기기 시작했다. 동결보행은 걸음을 시작하거나 좁은 곳을 지날 때, 방향을 바꿀 때 심하게 나타났고, 갑자기 나타나는 장애물에 의해서도 유발이 되었다. 동결보행이 나타날 때는 항상 왼쪽 발목이 발바닥 쪽으로 굽어지는 근육긴장 이상이 동반되었다. 계단을 오를 때는 동결보행 없이 잘 올라갈 수 있었고, 앉거나 누운 자세에서 걸음을 걷는 듯 양쪽 다리를 움직이는 동작은 정상적으로 수행할 수 있었다. 환자 가족력에서 정신분열증으로 입원 치료 중인 여동생을 제외하고 다른 가족의 이상은 없었다. 신경학적 검사상 인지기능, 근력, 감각 이상은 없었으나, 양측 상지에서 약간의 경직과 무릎 심부건 반사 항진 소견이 보였다. 보행 시 왼쪽 발목의 발바닥쪽굽힘, 왼쪽 엄지발가락의 발등쪽 굽힘 양상의 근육긴장 이상이 관찰되었고, 동결보행이 나타났다. 동결보행과 근육긴장 이상은 바닥에 있는 시각 자극에 의하여 완전히 호전되었다.

T2 강조 MRI 검사에서 “eye-of-the-tiger sign”이 관찰되었다(Fig. 1-B). 혈중 ceruloplasmin은 정상 수준이었으며, 혈청 리포단백질 전기영동 검사도 정상이었다. 안저 검사에서 망막의 이상 소견은 발견되지 않았고, 말초 혈액 주사전자현미경 검사상 유극적혈구는 관찰되지 않았다. PANK2 유전자 검사상 1개의 아미노산 결손(L425del)을 유발하는 이형접합의 3-bp 염기 결손(1273-1275del)이 네 번째 exon에서 관찰되었으며, 아미노산 변형(D378G)을 유발하는 이형접합의 과오돌연변이(missense

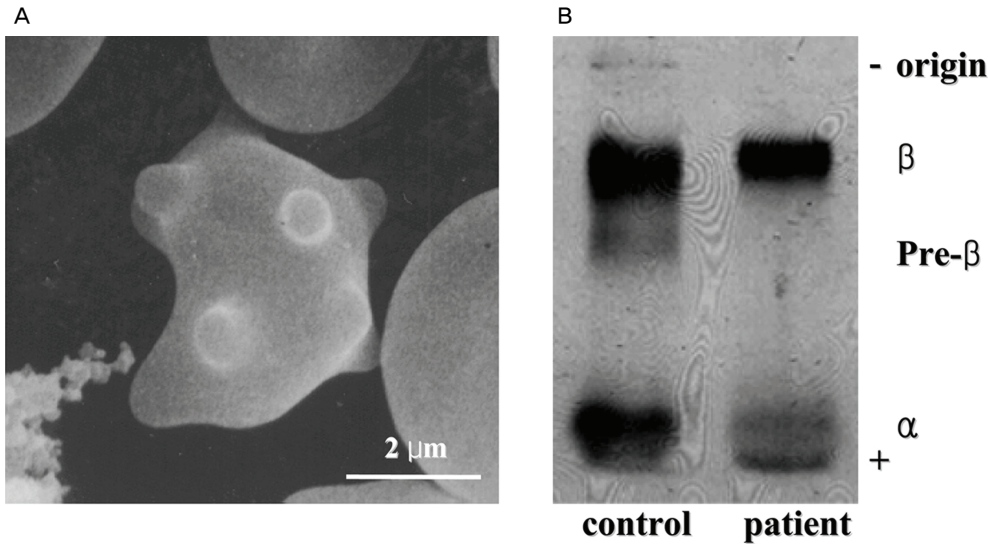


Figure 2. A scanning electron microscopic examination of peripheral blood smear of patient 3 shows an acanthocyte (A) and agarose gel electrophoresis shows no prebetalipoprotein fraction (B).

mutation; 1233A>G)가 세 번째 exon에서 관찰되었다.

환자는 하루 세 번 levodopa/carbidopa 250/25 mg 복용으로는 보행이 호전되지 않았지만, trihexyphenidyl hydrochloride 6 mg 복용 후 동결보행이 90% 이상 호전되는 양상을 보였고 동반되던 왼발의 근육긴장이상도 완전히 사라졌다(환자 2 증례 보고는 2008년 1월호 Movement Disorder에 기술되었음).⁹

환자 3

5세 여자 환자로 왼팔의 근육긴장이상과 발달 지연을 주소로 내원했다. 정상 출생하였으나 보행 및 언어 능력의 발달이 늦었고, 내원 2개월 전부터 왼팔에 근육긴장이상이 나타났다. 환자에게 두 음절 이상의 단어는 말하지 못하는 언어 및 인지기능의 장애가 있었다. 왼쪽 팔꿈치와 손목이 굴전되는 근육긴장이상이 있었으나 경직은 보이지 않았다. 양측 사지의 심부건 반사는 정상이었으며 병적 반사는 관찰되지 않았다. 이후 약 6개월 뒤부터는 사지와 몸통에 근육긴장이상과 이상운동증이 심하여 걸음은 물론 의자에 앉는 것도 불가능하였으며, 현저한 시력 감소도 보였다. 6세 때부터는 삼킴장애, 청력감소 및 근육긴장이상, 무도성무정위운동과 같은 추체외로 증상과 함께 강직, 심부건 반사 항진, 족저근 반사, 족부간대 등의 추체로 증상이 관찰되었다. 첫 내원 후 3년 간 clonazepam, baclofen, levodopa, trihexyphenidyl 등의 약물 치료를 시도했으나 삼킴장애와

강직성 사지마비가 계속 진행되었다.

첫 내원 당시 T2 강조 MRI 검사상 “eye-of-the-tiger sign”이 관찰되었다(Fig. 1-C). 혈중 ceruloplasmin은 정상 수준이었지만, 말초 혈액 주사전자현미경 검사상 약 5%의 적혈구가 유극적혈구 형태였다(Fig. 2-A). 혈청 리포단백질 전기영동 검사에서 prebetalipoprotein 띠가 관찰되지 않았다(Fig. 2-B). 안저 검사에서는 망막색소변성이 관찰되었다. PANK2 유전자 검사상 네 번째 exon에 이형접합 유전자 결손(943-945delCTT)이 있었다.

고 찰

NBIA는 뇌의 철분 침착과 관련하여 나타나는 신경퇴행성 질환이며 PANK2 이상으로 미토콘드리아 에너지 생성에 이상이 생기며 세포 지질 대사에 중요한 보조 인자인 Coenzyme A 합성 장애에 따른 기저핵, 망막의 산소성 피로로 인한 신경세포 손상이 주된 병인으로 생각된다.²⁻⁵ 임상 양상과 발병 연령이 다양한데 이는 다양한 유전형질 발현에 따른 효소의 잔여 활성도 차이와 대사적 요구량의 차이에 의한 것으로 생각된다.¹⁻³

NBIA의 진단은 최근 가능해진 유전자 검사와 더불어 진행되는 양상의 추체외로 증상, MRI에서의 기저핵 저신호 강도 등으로 가능하다.¹⁰ 그러나 “eye-of-the-tiger sign”은 유기산뇨증(organic acidurias), Leigh병, 경색 후 또는 감염 후 근육긴장이상에서도 관찰될 수 있어 NBIA와의 감별을 요하겠다.¹⁰

환자 1은 어린 나이에 발병해 발달 지연, 근육긴장이상, 빠른 증상의 진행과 더불어 “eye-of-the-tiger sign”을 보여 전형적 NBIA의 임상 양상을 보인다. 환자 2는 30세 경부터 보행장애를 주 소로 내원, 서서히 진행되는 동결현상과 근육긴장이상 등이 관찰되어 비전형적 NBIA의 임상 양상을 보이며, 특징적인 뇌 자기공명영상 소견 및 유전자 소견을 확인할 수 있었다. 환자 3은 hypoprebetalipoproteinemia, 가시적혈구증가증, 망막색소변성, 담창구변성을 보여 HARP 증후군에 합당한 소견을 보였으며 본 환자에서도 특징적인 뇌 자기공명영상 소견과 PANK2 유전자의 이상을 보였다. Higgins와 Orrell 등에 의해 HARP 증후군이 보고된 이래,^{6,7} 상기 증상을 보이는 환자에서 PANK2 유전자의 변이를 관찰할 수 있었고,⁸ 본 환자에서도 이전의 보고에서와 같이 PANK2 유전자의 변이를 보였다.

NBIA에서 동반되는 근육긴장이상 등에 레보도파, 항콜린성 약물, 도파민 효현제 등의 약제가 제한적인 효과를 보인다.¹⁰ 환자 2는 레보도파에는 반응이 없었지만 항콜린성 약물에 보행장애가 현저하게 호전되었다. 그러나 환자 1과 2는 약물 치료에 반응이 없었을 뿐만 아니라, 환자 1의 경우 담창구 제거술, 담창구 심부뇌자극술 및 좌측 시상절제술로도 전신의 근육긴장이상이 호전되지 않아 치료에 대한 반응은 일부 환자에게만 국한되는 것으로 생각한다.

REFERENCES

1. Hayflick SJ, Westaway SK, Levinson B, Zhou B, Johnson MA, Ching KH, et al. Genetic, clinical, and radiographic delineation of Hallervorden-Spatz syndrome. *N Engl J Med* 2003;348:33-40.
2. Thomas M, Hayflick SJ, Jankovic J. Clinical heterogeneity of neurodegeneration with brain iron accumulation (Hallervorden-Spatz syndrome) and pantothenate kinase-associated neurodegeneration. *Mov Disord* 2004;19:36-42.
3. Liang TW, Truax AC, Trojanowski JQ, Lee VM, Stern MB, Koltzbaue PT. Partial deficit of pantothenate kinase 2 catalytic activity in a case of tremor-predominant neurodegeneration with brain iron accumulation. *Mov Disord* 2006;21:718-722.
4. Hartig MB, Hortnagel K, Garavaglia B, Zorzi G, Kmiec T, Klopstock T, et al. Genotypic and phenotypic spectrum of PANK2 mutations in patients with neurodegeneration with brain iron accumulation. *Ann Neurol* 2006;59:248-256.
5. Zhou B, Westaway SK, Levinson B, Johnson MA, Gitschier J, Hayflick SJ. A novel pantothenate kinase gene (PANK2) is defective in Hallervorden-Spatz syndrome. *Nat Genet* 2001;28:345-349.
6. Higgins JJ, Patterson MC, Papadopoulos NM, Brady RO, Pentchev PG, Barton NW. Hypoprebetalipoproteinemia, acanthocytosis, retinitis pigmentosa, and pallidal degeneration (HARP syndrome). *Neurology* 1992;42:194-198.
7. Orrell RW, Amrolia PJ, Heald A, Cleland PG, Owen JS, Morgan-Hughes JA, et al. Acanthocytosis, retinitis pigmentosa, and pallidal degeneration: a report of three patients, including the second reported case with hypoprebetalipoproteinemia (HARP syndrome). *Neurology* 1995;45:487-492.
8. Ching KH, Westaway SK, Gitschier J, Higgins JJ, Hayflick SJ. HARP syndrome is allelic with pantothenate kinase-associated neurodegeneration. *Neurology* 2002;58:1673-1674.
9. Lyoo CH, Prokisch H, Meitinger T, Lee SY, Kim DH, Lee MS. Anticholinergic-responsive gait freezing in a patient with pantothenate kinase-associated neurodegeneration. *Mov Disord* 2008;23:283-284.
10. Swaiman KF. Hallervorden-Spatz syndrome. *Pediatr Neurol* 2001;25:102-108.