

전형적인 MR 소견을 보인 Leigh 증후군 1예

국립의료원 신경과, 연세대학교 의과대학 신경과학교실*

강정우 김정찬 조필자 조정희* 김승민* 선우일남*

A Case of Leigh Syndrome with Typical MRI and MRS Findings

Jung Woo Kang, M.D., Jung Chan Kim, M.D., Phil Za Cho, M.D.,
Jeong Hee Cho, M.D.*, Seung Min Kim, M.D.*, Il-Nam Sunwoo, M.D.*Department of Neurology, National Medical Center, Seoul;
Department of Neurology, Yonsei University College of Medicine*, Seoul, Korea

Leigh syndrome (LS) is a genetically and clinically heterogeneous disorder caused by metabolic defects affecting lactate/pyruvate metabolism. The consequence of the metabolic defects are decreased amounts of APT and basic cell energy productions of the nervous system. In LS, several mutations have been reported in both the nuclear and the mitochondrial genome. Here, we report a 26-year-old woman clinically diagnosed with LS having characteristic brain MR and MRS abnormalities but without known definite pathogenetic mitochondrial DNA mutations.

J Korean Neurol Assoc 22(5):545-547, 2004

Key Words: Leigh syndrome, Mitochondrial disorders

Leigh syndrome (LS)은 영국 병리학자인 Leigh에 의하여 처음 명명된 아급성괴사성뇌척수염(subacute necrotizing encephalomyelopathy)으로서 하나의 병명이 되기 보다 다양한 원인에 의하여 발생하는 임상 증후군이다. LS는 신경계의 유산/피루빈산(lactate/pyruvate) 대사기능의 결함에 의하여 기본적 세포 에너지인 ATP 형성에 장애가 나타나서 발병하는 질환인데 흔히 사립체에 있는 호흡 연쇄 반응(respiratory chain) 효소의 기능장애가 관찰되기 때문에 사립체 질환으로 분류한다. 실제 LS의 15-20%에서 사립체 유전자(mtDNA)의 8993 위치에서 점 돌연변이가 관찰된다는 보고도 있다.¹ 그러나 사립체의 호흡기능은 사립체뿐 아니라 핵 유전자에 의해서도 영향을 받기 때문에 LS의 유전 양상은 사립체 질병의 특징인 모성 유전뿐만 아니라 다양한 상염색체 유전 양상도 나타난다.

저자들은 전형적 임상 증상과 뇌 MRI 및 MR spectroscopy (MRS) 등에 의하여 성인 형 LS로 진단된 환자에서 mtDNA 분석을 하였으나 다양한 다형변이만 있고 병인적 돌연변이를 확인할 수 없었기에 그 의미 분석과 함께 보고하고자 한다.

증례

26세의 여자가 약 1년 전부터 진행되는 연하곤란, 구음장애 및 보행실조로 내원하였다. 이 환자는 정상 질식 분만으로 태어났는데 당시 체중은 잘 모르지만 2-3세까지 말이 늦은 편이었고 발육도 늦었다고 한다. 8세부터는 양안의 시력 저하로 칠판 글씨가 잘 안 보이기 시작했고 안경을 착용하면 어지럼증이 심해져 쓰지 않는 상태로 지내고 있다고 한다. 13세부터 걸을 때 중심을 잡기가 힘들었고 21세부터는 왼쪽 팔이 떨리면서 불과 눈꺼풀이 쭈뼛쭈뼛거리는 부분간질발작이 발생하여 sodium valproate 900 mg, carbamazepine 600 mg, alprazolam 0.75 mg을 복용하고 있는데 간질발작은 잘 조절되었다. 25세 초반부터는 구음장애가 발생했고, 몇 개월 후부터는 연하곤란도 발생하여 물 마시는 데 장애를 보였다. 26

Received May 3, 2004 Accepted June 3, 2004

* Address for correspondence Il-Nam Sunwoo, M.D.

Department of Neurology, Yonsei University College of Medicine,
Severance Hospital

C.P.O. Box 8044, Seoul, Korea

Tel : +82-2-361-5461 Fax : +82-2-393-0705

E-mail : sunwooin@yumc.yonsei.ac.kr

세부터는 강직(rigidity)과 보행실조가 심해져서 스스로 걷지 못하게 되었다. 성격은 중간에서 조금 처지는 정도 였으나 지능 저하의 소견은 보이지 않았다. 그 외에 선천 성 감염이나 영양실조 또는 주정중독의 과거력은 없었다. 가족력상 특이 사항은 없었다. 신경학적 진찰에서 인지기능, 뇌간기능, 감각, 심부건반사, 근력은 모두 정상이 었으나, 소뇌기능검사에서 현저한 보행실조가 관찰되었 다. 양쪽에서 바빈스키 징후가 관찰되었으며, 안저검사 상 시신경 위축이 관찰되었다.

혈청 유산(lactic acid)과 혈청 피루빈산(pyruvic acid) 은 추적 중 5년 간격으로 2회 측정하였는데 처음에는 각 각 2.7 mmol/L (0.7-2.1 mmol/L), 0.23 mg/dL (0.2-0.9 mg/dl)로 유산만 약간 증가하였지만 두 번째 검사에서 는 36.00 mg/dL (4.5-19.8 mg/dL), 2.51 mg/dL (0.30-0.94 mg/dL)로 모두 증가된 소견을 보였다. 혈청 ceruloplasmin은 32 mg/dL (19-38 mg/dL)로 정상이었 다. 혈구검사, 혈청검사 및 소변검사는 모두 정상이었고 복부 초음파검사에서도 특별한 이상이 없었다. 신경전도 및 근전도검사에서는 이상이 없었지만 체성감각유발전위 검사(SSEP)에서 중추성 전달장애가 의심되었다. 심전도 에서는 WPW증후군(Wolff-Parkinson-White syndrome) 을 보였다. 뇌 MRI상 양쪽 기저핵과 중뇌 부위에서 T1 강조영상에서는 저신호 강도, T2 강조영상에서는 고신 호 강도의 병변이 관찰되었다(Fig. 1). 타 병원에서 시행

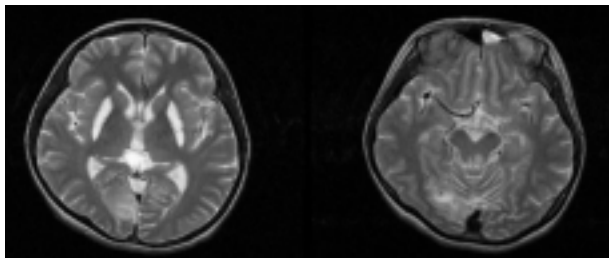


Figure 1. T2-weighted axial images. These demonstrates symmetrical high signal intensity lesions involving basal ganglia and midbrain.

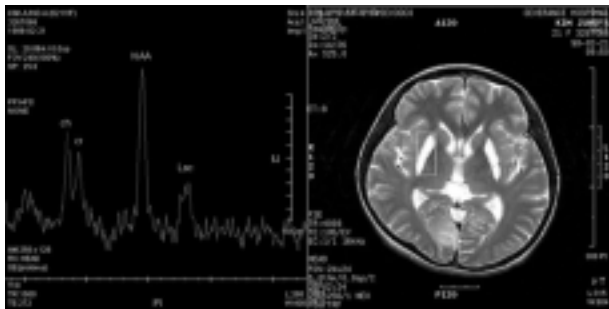


Figure 2. Localized proton-MRS spectra obtained from the basal ganglia. Elevation of brain lactate is observed in the basal ganglia. (Ch; choline- containing compound, Cr; creatine and phosphate, NAA; N-acetyl aspartate, Lac; lactate.)

한 근육생검은 정상이었다고 한다. Probe spectroscopy system을 이용한 press method로 양측 기저핵에서 MR spectroscopic study를 하였는데 N-acetyl aspartate (NAA), choline, creatine은 비교적 정상이었으나 현저한 유산 정점(lactate peak)이 관찰되었다(Fig. 2).

임상 증상, 혈청 유산의 증가, MRI 소견 그리고 MR spectroscopy의 결과로 LS로 진단하고 mtDNA 검사를 하였는데 mtDNA 염기서열 3882 (G→A), 4071 (C→T), 9540 (T→C), 9824 (T→C), 10873 (T→C), 11665 (C→T), 11719 (G→A), 14756 (A→T), 15301 (G→A), 15326 (A→G)에서 변이(variation)가 확인되었다.

고 찰

LS는 병리학적 진단이기 때문에 생전에 확진을 위한 검사법은 아직 없다. 그러나 실제 임상에서는 다양한 신경계 이상 증상과 혈액 또는 척수액에서 증가된 유산, MR spectroscopy에서 유산 정점(lactate peak), 그리고 뇌 MRI T2 강조영상에서 양측 기저핵의 조영 증강으로 이 질환을 의심하게 된다.² 본 증례는 진전, 간질발작, 연하곤란, 구음장애, 보행실조, 근육 강직 등의 다양한 신경계 기능장애와 함께 혈청 유산의 증가와 특징적인 MRI 소견 및 MRS 검사에서 관찰되는 기저핵 부위의 유산 정점으로 LS로 진단하였다

MRS에서 관찰된 유산 정점은 뇌 조직에서의 혐기성 당분해(anaerobic glycolysis)를 시사하는 소견으로서 LS에서 비침습적으로 뇌 대사장애의 생화학적 변화를 확인할 수 있는 검사 방법으로 보고한 예도 있다.³ 뇌 MRI 소견에서 감별되어야 할 질환에 Wilson병이 있지만 Kayser-Fleisher ring과 같은 특징적인 변화가 없었고 혈청 ceruloplasmin 치도 정상이었다. LS는 약 80%가 2세 미만에서 발병하는 영유아의 질환이지만 드물게 약 2%는 15세 이상 연령에서도 나타날 수 있다.⁴ 성인 연령의 LS는 우리나라에서도 1명의 의심된 증례 보고가 있었지만⁵ 병력 기간이 짧고 뇌 MRI상 기저핵보다 유두체(mamillary body)에서 더 현저한 병변을 보여 비록 혈청 및 뇌척수액 유산이 증가하였지만 본 증례처럼 전형적이지는 않았다.

LS의 임상 증상과 진행 경과는 매우 다양하다. 영유아 시기에 발병하는 전형적인 경우에는 성장 정지 및 퇴화, 근긴장도 저하, 호흡장애, 시신경 위축과 시력저하, 안구운동장애로 나타나지만 나이가 들어서는 흔히 운동실조, 구음장애, 근긴장이상(dystonia) 및 지능저하 등으로 발병한다. 발병 양상은 본 증례처럼 간질발작 후 혹은 무관한 다른 질환에 이환된 다음 갑자기 나타나는 경우도 많으며 임상 경과는 악화와 회복이 반복되거나 서서히 진행하지만 드물게는 갑자기 진행하여 사망할 수도 있다.⁴ 최근에는 LS에서 중추신경계뿐 아니라 말초신경은 물론 비후성 심근병증(hypertrophic cardiomyopathy),

지방간, 신장장애(microvesicular degeneration of renal tubular epithelial cells)도 동반되는 다장기 침범 질환으로 생각되고 있는데 본 증례에서 나타난 심전도에서의 WPW 증후군도 이 중 하나일 가능성이 있을 것이다. 본 증례에서는 mtDNA 검사상 3882, 4071, 9540, 9824, 10873, 11665, 11719, 14755, 15301, 15326 등 10군데에서 변이(variation)가 관찰되었다. 그러나 mtDNA 연구로 유명한 MITOMAP (<http://www.mitomap.org/cgi-bin/mitomap/tbl7gen.pl>)에서 확인한 결과 4071 (C→T), 9540 (T→C), 9824 (T→C), 10873 (T→C), 11719 (G→A), 15301 (G→A), 15326 (A→G)은 양성 다형성(benign polymorphism) 즉, SNP (single nucleotide polymorphism)으로 알려져 있고 나머지 염기서열 변화인 3882 (G→A), 11665 (C→T), 14756 (A→T)는 아미노산 변화를 일으키지 않는 잠재성 돌연변이(silent mutation)로서 병인 돌연변이는 확인되지 않았다. 따라서 임상적으로 LS가 의심되는 경우에는 mtDNA는 물론 nuclear DNA 검사도 필요하다고 생각한다.

Electronic-Database Information

Accession number and URL for data in this article are as follows: Human Mitochondrial Protein Database (Human mito DNA sequence,

<http://bioinfo.nist.gov:8080/examples/servlets/mitohumanseq.html>

MITOMAP, <http://www.mitomap.org/cgi-bin/mitomap/tbl7gen.pl>

REFERENCES

1. Makino M, Horai S, Goto Y, Nonaka I. Confirmation that a T-to-C mutation at 9176 in mitochondrial DNA is an additional candidate mutation for Leigh syndrome. *Neuromuscul Disord* 1998;8:149-151.
2. Rahman S, Blok RB, Dahl HH, Danks DM, Kirby DM, Chow CW, et al. Leigh syndrome: clinical feature and biochemical and DNA abnormalities. *Ann Neurol* 1996; 39:343-351.
3. Takahashi S, Oki J, Miyamoto A, Okuno A. Proton magnetic resonance spectroscopy to study the Metabolic changes in the brain of a patient with Leigh syndrome. *Brain Dev* 1999;21:200-204.
4. Morse RP, Leigh disease (Subacute necrotizing encephalomyelopathy). In: Gilman S, editor. *Medlink Neurology*, San Diego: Medlink corporation. Available at www.medlink.com. Accessed Mar 25, 2004.
5. Kim SE, Kim JY, Jung JW, Kim DS, Jung EJ, Kim EK, et al. Serial MRI findings in a clinically diagnosed adult onset Leigh syndrome. *J Korean Neurol Assoc* 2000;18:341-344.