

말단골용해를 동반한 제2형 유전성 감각신경증 1예

연세대학교 의과대학 내과학교실, 병리학교실*

서정훈 · 송창호 · 박종석 · 이찬희 · 이지수 · 김태승* · 이수곤

— Abstract —

A Case of Hereditary Sensory Neuropathy Type II with Acroosteolysis

Jeong Hun Seo, M.D., Chang Ho Song, M.D.,
Chong Seog Park, M.D., Chan Hee Lee, M.D., Jisoo Lee, M.D.,
Tae Seung Kim, M.D.*, Soo Kon Lee, M.D.

Division of Rheumatology, Department of Internal Medicine and Pathology
Yonsei University College of Medicine, Seoul, Korea*

The hereditary sensory neuropathy is a very rare disease characterized by prominent sensory loss without corresponding motor involvement, but may be associated with autonomic features. Currently, the disease is divided into five main types and most frequent are Type I and Type II. The type II hereditary sensory neuropathy is characterized by autosomal recessive inheritance, onset in utero or in infancy, loss of touch-pressure sense more than pain-temperature sense, and almost total absence of myelinated nerve fibers. In this case, we describe a 23 years old female patient with acroosteolysis and heel ulcer who was diagnosed as hereditary sensory neuropathy type II.

Key Words : Acroosteolysis, Hereditary sensory neuropathy

서 론

말단골용해(acroosteolysis)는 수족지 말단부의 골파괴 혹은 용해가 나타나는 질환이다. 골용해는 원인을 알 수 없는 원발성 골용해(idiopathic oste-

olysis)와 염증, 혈관질환, 신경병, 독성 및 대사성 질환에 의한 이차성 골용해로 구분할 수 있다⁹⁾. 이중 신경병(neuropathy)에 의한 이차성 골용해에는 나병, 척수공동증(syringomyelia), 당뇨병이나 알코올에 의한 말초신경증, 유전성 감각신경증(hereditary sensory neuropathy) 등이 있다. 유전성

감각신경증은 운동기능의 장애없이 감각신경의 장애를 초래하고 자율신경계의 이상을 동반할 수 있는 매우 드문 유전성 질환으로 감각장애에 의한 신체 말단부의 무통성 좌상과 궤양이 호발하고 이차 감염, 골수염으로 진행되어 말단골용해와 수족지의 단절을 일으킬 수 있다. 본 질환은 유전형태, 임상양상, 전기생리학적 검사, 신경조직검사 등에 따라 5형으로 분류되며⁷⁾ 제2형은 상염색체 열성으로 유전되고 유아기나 아동기에 증상이 시작되며 원위부로 갈수록 심해지는 감각신경장애를 특징으로 하고 경미한 자율신경장애가 동반될 수 있다. 국내에서는 1977년 통증을 동반하지 않은 족병형을 주스로 내원한 환자에서 1예만이 보고되어 있다¹⁾.

저자 등은 말단골용해와 단절을 동반한 제2형 유전성 감각신경증 1예를 경험하였기에 문헌고찰과 함께 보고하는 바이다.

증례

환자 : 안 ○ 미, 여자, 23세
주소 : 수족지 말단부의 단절 좌측 족저궤양

현병력 : 환자는 6세경부터 상하지 원위부에 감각이 감소하기 시작하였으나 특별한 검사나 치료를 받지 않고 지냈으며, 12세때부터 수족지 말단부에 뚜렷한 유발요인 없이 염증이 발생하여 농양을 형성하였고 반복된 농양으로 단절이 진행되었다. 18세경부터 속도는 감소하였지만 진행이 지속되었고, 내원 3년전에 보행중 좌측족저에 상처를 받은 후 치유되지 않는 궤양이 있어 내원하였다.

과거력 및 가족력 : 부계와 모계에 환자와 유사한

증상을 보인 환자는 없었으며 부친은 건강하였으나 모친은 48세에 폐결핵으로 사망하였다. 환자는 7남매중 막내로 첫째 언니는 지능저하가 있었고 7세때 사망하였으며 둘째 오빠는 사지감각저하와 수지 말단부에 단절이 있었는데 25세에 원인을 모르게 사망하였다. 셋째 언니는 사지감각저하와 족저부에 궤양이 있었으며 25세에 간경화로 사망하였고 다섯째 오빠는 척추후만증이 있었고 4세때 사망하였다. 현재 3명이 생존해 있고 환자이외에 넷째 언니와 여섯째 오빠는 모두 건강하다(Fig. 1).

이학적 소견 : 키는 155cm, 몸무게는 43kg으로 저체중상태였고 혈압은 130/80 mmHg, 맥박수는 분당 85회였다. 의식은 명료하였고 미만성, 무통성, 고무양 경도를 갖는 갑상선 종대가 있었으나 잡음은 청진되지 않았으며, 유방종대 및 유즙분비가 관찰되었다. 폐음은 깨끗하였고 심잡음은 청진되지 않았으며 간비종대는 없었다. 사지소견상 좌측 비골부위에 직경 5cm 크기의 화상 반흔이 관찰되었고 대부분의 수족지 말단부의 단절이 있었으며, 단절 끝부위는 비후되어 곤봉지를 형성하였다(Fig. 2). 좌측 후족저에 직경 3cm 크기의 화농성 궤양(Fig. 2)과 우측 2번째 족지에 부종 및 적색변성이 있었으나 요골동맥이나 족배동맥(dorsalis pedis artery)의 맥박은 잘 촉지되었다. 신경학적 검사상 상하지 원위부의 전반적인 감각소실이 말단부로 갈수록 심해지는 양상을 보였으며 자율신경 기능검사상 정상소견을 보였다.

검사실 소견 : 말초혈액검사상 백혈구 4800/mm³(호중구 72%, 림프구 15%), 혈색소 9.9 g/dl, 혈소판 425×103/ μ l이었으며 혈침속도 38 mm/hr, CRP는 4.02mg/dl이었다. Ca 9.2mg/dl, inorganic phosphate 4.0mg/dl, alkaline phosphatase는 88 IU/L이었으며, 면역학적 검사상 ANA(-), RF(-), VDRL(-), ANCA(-)이었다. 호르몬검사상 T3 105.69 ng/dl, free T4 0.48 ng/dl, TSH 25.93 μ IU/dl, thyroglobulin antibody 54.14 IU/ml, microsomal antibody 528.32 IU/ml로 일차성 갑상선기능저하증의 소견이었고 prolactin은

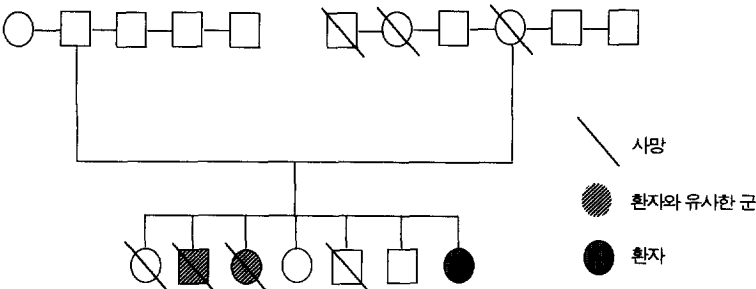


Fig. 1. The pedigree of patient's family

58.17ng/ml로 증가되었다. 신경전도 검사상 사지에 말초감각신경증의 소견을 보였다. 우측 2번째 중족지에서 시행한 웨이드 도말검사(Wade's smear)는 음성이었고 골밀도검사상 골밀도의 감소는 없었으며 갑

상선의 24시간 방사선요오드섭취율은 23.3%이었다. 방사선 소견 : 양측 수족지의 말단 및 일부 수족지 중간부위까지 골용해소견이 있었고(Fig. 3) 단순 두개골촬영상 터키안의 확장소견은 없었다. 사지 동

Fig. 2. Photograph of patient shows shortening of fingers(a), toes(b) and heel ulcer(c)

Fig. 3. Radiographs of hand and foot show massive acroosteolysis of distal and middle phalanges.

의 횡적인 용해대(transverse lytic band)를 형성하는 질환을 말하는데 드물게 원위부의 완전용해를 보일 수 있다. 후천적 말단골용해의 원인으로 vinyl chloride의 직업적인 노출이 가장 흔하며 레이노병이나 경피증 등의 결합조직질환, 열손상, 기계적 손상, 부갑상선 기능항진증, 당뇨병성 괴저와 유전성 감각신경증과 같은 신경병적 질환 등으로 초래될 수 있다¹⁰. 말단골용해는 화상, 나병, 레이노병 등에의 예처럼 수족지의 끝막에 혈액공급이 원활하지 못해 생기는 경우와 본 증례처럼 연부조직 궤양, 부분적인 감염과 골수염으로 인하여 골용해가 발생할 수 있다².

유전성 감각신경증은 1633년 처음 보고된 이래 많은 증례에서 요천추부 척수공동증(lumbosacral syringomyelia)으로 발표되었으나 Brown 등⁴은 병리학적 검사를 통해 유전성 감각신경증이 중추성이 아닌 말초신경 기원임을 밝혀내었다. 최근 Dyck 등⁷은 유전성 감각신경증을 유전형태, 임상양상, 전기생리학적 검사, 신경조직검사 등에 따라 5형으로 분류하였으며 대부분은 제 1형과 2형에 해당한다.

유전성감각신경증 제 2형은 선천성 감각신경증⁵으로 알려져 있으며 유아 또는 아동기에 증상이 나타나고, 감각소실이 상하지 원위부로 갈수록 심하여 수족지 단절이나 궤양 등의 조직 합병증이 동반될 수 있으며 때로는 경미하게 몸전체를 침범할 수 있다¹⁴. 촉감과 압박감이 통각 및 온도감각보다 더 심하게 소실되고 난절통(lancinating pain)은 없으며, 하지 심부 건반사의 소실 혹은 감소가 동반되지만 감각성 보행실조(sensory ataxia)는 나타나지 않는다. 운동신경장애는 질병이 진행된 후반기에 경미하게 나타날 수 있으며⁶, 자율신경장애는 없거나 경미한 배뇨장애나 발기부전 등이 동반될 수 있다. 이와같이 경미한 자율신경장애는 중증의 자율신경장애를 보이는 제 3, 4, 5형의 유전성감각신경증과 감별점이 된다. 이외에 동반될 수 있는 소견으로 경직성 양측 하지마비(spastic paraplegia), 망막 색소변성(retinitis pigmentosa), 신경영양성 각막염(neurotrophic keratitis)⁵과 각막 궤양(corneal ulceration), 운동쇠약(motor weakness) 등이 보고되어 있다.

Fig. 4. Electron microscopic examination of sural nerve shows the loss of myelinated fibers(thick arrow) and relative preservation of unmyelinated fiber(thin arrows) (x 6,000).

맥조영상 좌측 족저와 우측 2번째 족지등 염증부위에 경도의 혈관증가소견외에 혈관 폐쇄는 보이지 않았다.

병리학적 소견 : 좌측 비복신경(sural nerve) 조직검사상 무수섬유의 소실보다 유수섬유 소실이 현저하였다(Fig. 4). 우측 2번째 족지에서 시행한 피부조직검사상 경도의 임파구 침윤이 있었으며, 갑상선 세침흡인검사상 임파구성 갑상선염의 소견을 보였다.

치료 및 경과 : 환자는 수족보호에 대한 교육과 족저 궤양에 대한 보존적 치료 및 보행시 체중전달에 대한 실기교육을 받았으며, 원발성 갑상선기능저하증은 갑상선 호르몬 대체요법을 시작하였고 고프롤락틴혈증은 갑상선기능저하에 의한 이차적인 변화로 판단되어 퇴원후 외래 추적관찰중이다.

고 찰

말단골용해는 수족지 기저부는 보존되면서 원위부

조직검사상 신경은 소섬유속(small fascicle)으로

구성되며, 대부분의 유수섬유(myelinated fiber) 소실과 무수초섬유(unmyelinated fiber)의 상대적 보존을 특징으로 한다^{12,14}. 이와 같은 병리소견은 이 질환의 병적과정이 태아기 또는 유아 초기부터 시작됨을 시사하는 소견이다¹⁴.

유전형태는 보통 상염색체 열성으로 유전되나⁹ 선천적인 경우와 산발적인 경우도 보고 되어 있다. 그러나 조기 사망이나 질병에 대한 무지로 인하여 가족력의 기록이 부정확하고 경증의 무증상 가족¹³인 경우 가족력이 없는 경우로 오인될 수 있어 유전형태분석에 어려운 점이 있다. 본 예의 경우 오빠와 언니가 감각신경증이 있었던 것으로 생각되었으며 부모 및 부모의 형제중 감각신경증의 가족력은 없는 것으로 추정되었다. 그러나 확인이 되지 않아 유전형태의 분석이 어려웠으며, 환자가 자녀를 가질 경우 유전 가능성을 배제할 수 없는 상태이다.

이 질환의 자연경과가 진행성인지 비진행성인지에 대하여 상반된 보고가 있었으나^{11,17}, Nukada 등¹²은 한 환자에서 12년 간격을 두고 비복신경 조직검사를 시행한 결과 무수초신경섬유의 수가 36% 감소를 발견하여 진행성임을 확인하였으며, 4명의 환자에서 임상경과를 관찰한 결과 첫 10-20년 동안 진행이 가속되고 이후에는 매우 느려져 증상이 악화되지 않는 것으로 보고하였는데, 본 예에서도 18세경부터 질병의 진행이 완만해지고 있어 유사한 경과를 보이는 것으로 생각된다.

제 2형과 감별되어야 할 제 1형 유전성 감각신경증은 유전성 감각근성 신경증(hereditary sensory radicular neuropathy)⁴, 요천추부 선단부병증(lumbosacral acropathy)¹⁸, 요천추부 척수공동증²⁰ 등으로 알려졌으며 상염색체 우성으로 유전된다. 10-20대 또는 이후에 증상이 나타나는데 감각소실이 하지말단부에만 국한되거나 경미하게 상지말단에 올 수 있으며, 통각과 온도감각의 소실이 촉각과 압박감의 소실보다 현저하다. 난절통이 흔히 있으며 피로골절, 족저궤양, 말단부 단절이 나타날 수 있다. 비골신경 위축(peroneal atrophy)과 같은 운동신경장애와 드물게 연축성 대마비(spastic paraparesis)가 동반된다. 비복신경 조직검사상 무수초섬유와 작은 크기의 유수섬유소실이 심하고 큰 유수신경섬유는 상대적으로 보존된다.

가족성 자율신경부조증(familial dysautonomia)¹⁵ 또는 Riley-Day syndrome으로 알려진 유전성 감각신경증 제 3형은 상염색체 열성으로 유전되고 자율신경장애가 현저하게 나타난다. 출생시부터 식욕저하, 구토, 폐감염, 발열 등의 증상이 나타날 수 있고 일과성 고혈압, 발한장애 등의 자율신경계 이상을 동반한다. 신경조직검사상 무수축삭(unmyelinated axon)의 수적 감소가 현저하다³.

제 4형은 Swanson 등¹⁶에 의해 처음 기술되었으며 열성유전된다. 통각에 대한 선천적 무감각, 무발한증, 체온조절 장애 및 경도의 지능장애를 특징으로 하며, 통각이외의 감각은 모두 정상이고 통증에 대한 무감각이 몸전체에 전반적으로 동반된다. 신경조직검사상 무수초섬유의 선택적소실과 작은 유수섬유의 소실이 경도로 동반된다. 한편 제 4형과 유사한 임상증상을 보이면서 소유수섬유(small myelinated fiber)의 선택적 소실이 보이는 경우는 5형으로 분류한다⁹.

제 3, 4, 5형의 유전성 감각신경증은 신생아시기부터 증상이 나타나고 중증의 자율신경장애가 동반된다는 점에서 제 2형과 감별이 어렵지 않다. 이에 반해 제 1형과 제 2형의 유전성 감각신경증은 임상양상이 다양하고 유사하며, 가족력이 불확실한 경우가 많아 감별에 어려움이 있으나 발병연령, 감각장애의 유형과 분포의 차이가 감별에 도움이 되며, 제 2형에서 유수신경섬유의 선택적 소실이 현저하여 신경조직검사가 감별진단에 유용하다.

요 약

유전성 감각신경증 제 2형은 운동기능의 장애 없이 감각신경의 장애를 초래하며 상염색체 열성으로 유전되는 매우 드문 질환이다. 출생시나 유아기에 발현되며 촉각과 압박감이 통각 및 온도감각에 비해 현저하게 감소하고 조직검사시 특징적으로 유수섬유의 심한 손실을 볼 수 있다. 이러한 감각장애로 신체 말단부에 좌상과 궤양이 호발하며 이차감염의 진행으로 말단골용해를 일으킬 수 있다. 저자들은 말단골용해를 동반한 유전성 감각신경증 제 2형 1예를 경험하였기에 문헌고찰과 함께 보고하는 바이다.

REFERENCES

- 1) 이한구, 임용생, 안병환 : 유전성 감각신경증. 대한정형외과학회지 12(3):499-505, 1977
- 2) 홍연식, 양형인, 박성환, 이상현, 조철수, 김호연 : Acroosteolysis가 동반된 Sjögren's 증후군 1예. 대한류마티스학회지 3:92-96, 1996
- 3) Aguao AJ, Cherunada PV, Nair MB, Gray GM : Peripheral nerve abnormalities in the Riley-Day syndrome. Arch neurol 24:106-116, 1971
- 4) Brown DD : Hereditary sensory radicular neuropathy. J Neurol Neurosurg Psychiatry 14:237-252, 1951
- 5) Donaghy M, Hakin RN, Bamford JM, Garner A, Kirkby GR, Noble BA, Tazir-Melboucy M, King RHM : Hereditary sensory neuropathy with neuropathic keratitis. Brain 110:563-583, 1987
- 6) Duchen LW : Hereditary disorders of motor and sensory neurons in the mouse. Ann NY Acad Sci 317:506-511, 1979
- 7) Dyck PJ : Neuronal atrophy and degeneration predominantly affecting peripheral sensory and autonomic neurons. In: Dyck PJ, Thomas PK, Lambert EH, Bunge R. Peripheral neuropathy, 2nd ed. Philadelphia: W.B. Saunders 1984b(2):1557-1599
- 8) Dyck PJ, Mellinger JF, Reagen TJ, Horowitz SJ, McDonald JW, Litchy WJ, Daube JR, Fealey RD, KAO PC, Brimijoin WS, Lambert H : Not indifference to pain but varieties of hereditary sensory and autonomic neuropathy. Brain 106:373-390, 1983
- 9) Haddow JE, Shapiro SR, Gall DG : Congenital sensory neuropathy in sibilings. Pediatrics 45:651-655, 1970
- 10) Judy M, Destouet and William A, Murphy : Acquired acroosteolysis and acronecrosis. Arthritis Rheum 26:1150-1154, 1983
- 11) Murray TJ : Congenital sensory neuropathy. Brain 96:387-394, 1973
- 12) Nukada H, Pollock M, Haas LF : The clinical spectrum and morphology of type II Hereditary sensory neuropathy. Brain 105:647-665, 1982
- 13) O'Brien B, Jackson R, Tang-wai R, Lewis AJ, Atack EA : Hereditary sensory neuropathy: a case with pain and temperature dissociation. Canadian J neurol sci 7:73-76, 1980
- 14) Ohta M, Ellefson RD, Lambert EH, Dyck PJ : Hereditary sensory neuropathy type II: Clinical, electrophysiologic, histologic and biochemical studies of a Quenbec kinship. Arch Neurol 29:23-37, 1973
- 15) Pearson J : Familial dysautonomia(a brief review). J auton nerv syst 1:119-126, 1979
- 16) Swanson AG, Buckan GC, Alvord EC, Jr. : Anatomic changes in congenital insensitivity to pain: Absence of small primary sensory neurons in ganglia, roots and Lissauer's tract. Arch Neurol 12:12-18, 1965
- 17) Tamari I, Goodman RM, Sarova I, Hertz M, Adar R, Zvibach T : Autosomal recessive peripheral sensory neuropathy in three non-Ashkenazi Jewish families. J med genet 17:424-429, 1980
- 18) Thevenard A : L'acropathie ulcero-multilante familiale. Acta neurol psychiatr Belg 53:1-24, 1953
- 19) Todd G, Saxe N : Idiopathic osteolysis. Arch Dermatol 130:759-762, 1994
- 20) Van Epps C, Kerr HD : Familial lumbosacral syringomyelia. Radiology 35:160-173, 1940