

Infantile Neuroaxonal Dystrophy

—증례 보고—

연세대학교 의과대학 재활의학교실 및 재활의학 연구소

박창일 · 신지철 · 김유철 · 김현정

=Abstract=

A Case of Infantile Neuroaxonal Dystrophy

Chang Il Park, M.D., Ji Cheol Shin, M.D., You Chul Kim, M.D.
and Hyun Jung Kim, M.D.

Department of Rehabilitation Medicine and Research Institute of
Rehabilitation, Yonsei University College of Medicine, Seoul, Korea

We herein report a case of infantile neuroaxonal dystrophy(INAD) with protracted course. The 3 year old patient suffered from ataxia, gait disturbance, oculomotor disturbance, psychomotor regression and bilateral pyramidal tract signs since the age of two. Similar neurological symptoms occurred in his elder brother, beginning at the age of one, who eventually died at the age of four. Magnetic Resonance Imaging(MRI) of the patient showed progressive atrophy of cerebral cortex and cerebellum with diffusely increased T2 signal in bilateral cerebellar hemisphere. The patient's brother revealed similar findings. MRI of the suspected cases may facilitate early diagnosis of INAD, and since it is a well-established autosomal recessive neurodegenerative disease, early and appropriate genetic counseling of the parents is required.

Key Words: Infantile neuroaxonal dystrophy, Magnetic Resonance Imaging

서 론

영아 신경축삭성 이영양증(infantile neuroaxonal dystrophy)는 광범위한 신경계의 변성을 보이는 질환으로 유소아기에 중상이 발현하여 진행성의 운동, 지각 및 지능 장애를 보이는 질환이다^{6,11,16)}.

본 질환의 병리학적 소견은 중추 및 말초신경발달이나 시냅스전 축삭에 neuroaxonal spheroidys-

trophic axon이 관찰되는 것이며 상염색체 열성의 유전 양식을 보인다^{7,16)}.

발현되는 임상양상을 비롯하여 말초신경, 피부, 각막, 근육 등의 생검을 통한 말초신경 병리소견과 뇌자기공명영상에서 보이는 이상 소견으로 진단을 내릴 수 있는데, 특히 뇌자기공명영상에서 보이는 소뇌엽의 미만성 변화는 현재까지 본 질환 이외에는 보고된 바가 없다⁸⁾.

저자들은 실조성 보행장애를 주소로 내원하여 안구

운동 이상소견, 상부 운동성신경원 손상시 보이는 소견과 함께 근긴장도 감소를 보이면서 진행성 신경계 질환양상을 보인 남아에서 특징적인 비정상 뇌자기공명영상 소견이 관찰되어 영아 신경축삭성 이영양증으로 진단하였기에 문헌고찰과 함께 보고하는 바이다.

증례

환자: 박○○, 남자, 3세

주소: 실조성 보행장애

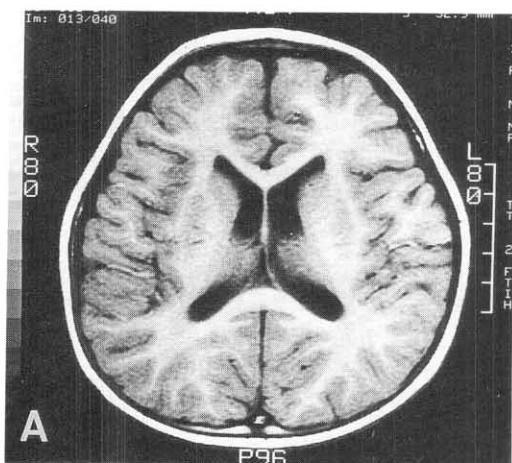
가족력: 환아는 2남 중 차남으로 형도 생후 1세 때부터 보행장애와 안구운동의 이상 등을 포함한 본 환아와 비슷한 증상과 징후를 보이다 4세때 사망하였다. 당시 진단명은 확실하지 않았다. 어머니는 어릴 때 발병한 소아마비로 인한 후유증이 있다.

출산력: 임신중독증으로 재태연령 39주에 제왕절개술로 출생하였다. 출생 당시 체중은 2.5 kg였으며 신생아 가사, 병적 황달 및 경련 등 이상소견은 없었다. 생후 2년간 성장발달과정에서 뚜렷한 이상 소견은 없었으며 걷기는 생후 8개월부터 시작하였다.

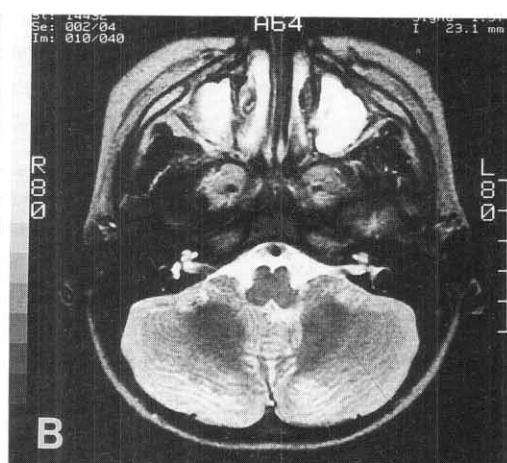
현병력: 2세 2개월에 내원 1개월 전부터 시작된 보행장애를 주소로 본원 소아과에 입원하여 급성 소뇌성 실조증 진단 하에 보존적 치료만을 받고 퇴원한 후 1

년간 특별한 문제없이 지냈다. 내원 1개월 전부터 운동실조, 보행장애 및 구음장애가 나타났고, 서게 하면 목이 뻣뻣해지면서 허리가 뒤로 젖혀졌으며 혼자 앉아 있을 수 없는 증상을 보였으며, 내원 2주 전에 시작된 발열과 객담이 섞인 기침을 주소로 본원에 입원하였다.

이학적 소견 및 경과: 1995년 10월 6일 내원 당시 환아는 기면, 연하곤란, fair grade의 감소된 근력 상태를 보였고, 내원 2일째 호흡곤란과 의식상태의 변화를 보여 삽관술 후 중환자 집중치료실로 옮겨졌다. 인공호흡기를 연결하였으나 환아의 의식상태는 점점 더 나빠졌으며 집중치료실에 있는 동안 2회의 경련발작이 관찰되었다. 1995년 11월 3일부터 5일간 글로불린을 투여받았으며 신경학적 검사상 안구 진탕, 사지의 경직을 보였고 심부검반사도 전반적으로 항진되어 있었다. 그 후 환아는 빠른 속도로 회복되면서 명료한 의식상태로 기도진전과 운동실조는 다소 보였으나 스스로 앉아 있을 수 있게 되었고 한 손만 잡아주면 조금씩 걸을 수 있게 되어 1996년 1월 20일 퇴원하였다. 퇴원 후 5일만에 다시 기면 상태로 응급실 내원 지남력의 손상과 시각장애가 의심되는 상태에서 의식상태가 불량해져서 삽관술후 중환자 집중치료실로 옮겨졌다.



A) T1 weighted image, axial view.

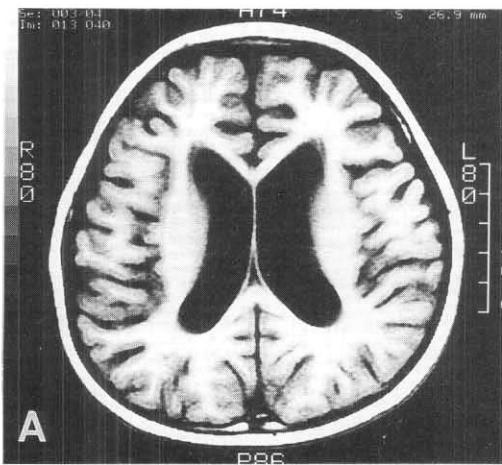


B) T2 weighted image, axial view.

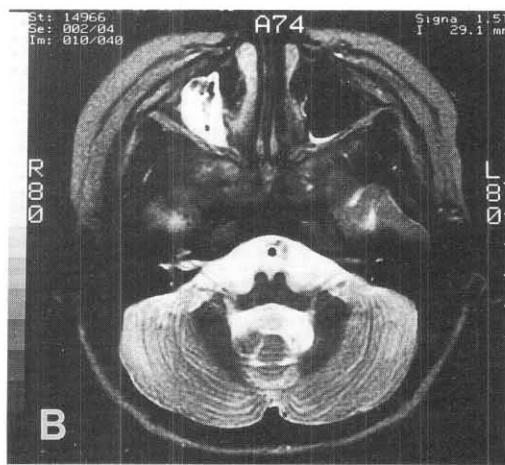
Fig. 1. Brain MRI taken on October 25th, 1995.

A) There shows no definite evidence of cerebral atrophy.

B) Slightly increased signal intensity in bilateral cerebellar hemisphere in T2 weighted image.



A) T1 weighted image, axial view.



B) T2 weighted image, axial view.

Fig. 2. Follow-up brain MRI taken on November 25th, 1995.

A, B) Mild atrophic change of cerebrum and cerebellum with secondary dilatation of ventricular system. Diffuse increased signal intensity in bilateral cerebellar hemisphere in T2 weighted image.

검사소견: 일반 혈액검사, 전해질 검사 및 요검사는 정상이었고 혈중 cholesterol이 278 mg/dl, neuro-specific enolase는 67.6 mg/ml로 증가되었으나 그 외 SGOT/SGPT, LDH, CK, ammonia, lactic acid, pyruvic acid, ANA는 모두 정상 범위였다. Ebstein B virus, Herpes simplex, 홍역 바이러스에 대한 항체도 검출되지 않았다. 혈청과 소변의 유기산검사에서 비특징적으로 여러 개의 유기산이 증가된 소견을 보였으며, 혈청 아미노산검사에서도 비특징적으로 일부 아미노산의 증가소견을 보였다. 일반 염색체검사에서는 특이소견이 관찰되지 않았다. 뛰어난 발달검사에서 gross motor만 1년 6개월에서 1년 4개월로 발달 지연이 있었다.

방사선학적 검사: 2세때 시행한 뇌자기공명영상검사에서는 특이소견이 관찰되지 않았다. 1995년 10월 25일 시행한 뇌자기공명영상검사의 T2 강조영상에서 양측 소뇌반구에 경미하게 증가된 고강도 신호 소견이 보였다(Fig. 1-A, B). 1995년 11월 25일 시행한 뇌자기공명영상검사에서는 1개월 전 소견과 비교시 소뇌와 대뇌의 경도의 위축소견과 함께 뇌실 확장 소견이 보였으며, T2 강조 영상에서 소뇌부위의 미만성 고강

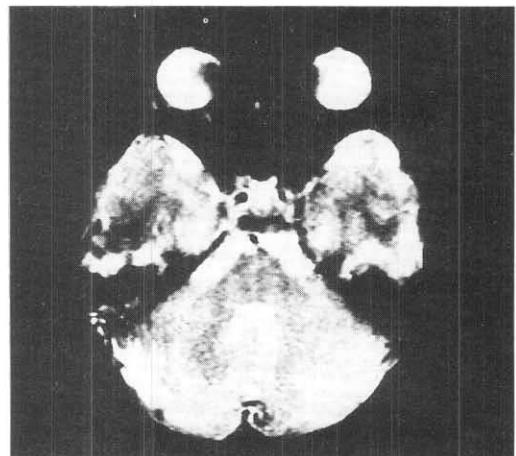


Fig. 3. Brain MRI of the elder brother. Diffuse increased signal intensity in bilateral cerebellar hemisphere in T2 weighted image.

도 신호가 관찰되었고, 중뇌, 교, 연수의 위축소견은 뚜렷하지 않았으며, 기저핵의 신호강도 변화도 뚜렷하지 않았다(Fig. 2-A, B). 본 환아의 형에서 시행되었

던 뇌자기공명영상검사에서도 T2 강조 영상에서 소뇌 부위의 미만성 고강도 신호 소견이 관찰되었다(Fig. 3).

전기생리학적 검사: 좌측 정중신경, 척골신경, 비골 신경의 운동신경과 감각신경 전도 검사는 정상범위내에 있었다. 양측 정중신경 체성감각 유발전위는 정상 범위였으나 경골신경 체성감각 유발전위는 비정상 소견을 보였고, 뇌간 청각 유발전위검사와 우측과 양측 시각 유발전위검사는 정상범위이었으나 좌측 시각 유발전위검사는 잠시가 지연된 소견을 보였다. 뇌파검사에서는 대뇌기능부전을 시사하는 비정상소견이 관찰되었다.

병리학적 소견: 좌측 외측광근에서 근생검을 시행한 결과 광학현미경 소견에서 소수의 angulated fiber 가 있는 점으로 보아 신경성 위축이 초래된 것으로 생각할 수 있었으나 분명한 grouped atrophy는 없었으며, 좌측 비복신경 생검후 시행한 전자현미경 검사와 Haematoxylin-Eosin 염색하의 광학현미경 검사 결과상 특이소견은 관찰되지 않았다.

고 찰

본 질환은 1952년 뇌의 영아 지질축적증의 미지형 (unknown form)으로 Seitelberger^[3]가 처음 보고한 이래, 1963년 Cowen과 Olmstead^[4]에 의해 영아 신경축삭성 이영양증이라는 병명으로 소개된 바 있다. 특징적인 임상소견을 보이며 보통 생후 3세 이전에 발병하나, 드물게 신생아시기에 발병한 증례도 보고되고 있다^[8,10]. 발병하기까지 정상적인 운동과 자작발달을 보이다가 점점 발달이 퇴행되는 양상과 함께 진행성 인근력약화, 근위축, 근긴장도의 감소와 같은 말초신경 손상 증상과 근 긴장도의 증가 및 추체로 손상시 보이는 상부 운동신경원 손상소견, 안구운동 장애, 시신경 위축 등이 흔히 나타나는 것으로 알려져 있다. 그 외 경련 발작, 간대성 근경련성 단수축, 추체외로 증상은 드문 것으로 보고되고 있다^[1].

본 질환이 처음 보고되었을 당시에는 Hallervorden-Spatz disease의 유아형으로 간주되었으며 질환의 질병분류에 관한 논란이 많았다. 그러나 Hallervorden-Spatz disease는 발병 시기가 더 늦고(7 ~9세경), 성인 초기까지 생존하면서 근긴장 이상, 불

수의운동, 강직과 같은 추체외로 증상을 많이 보이며 치매를 동반하는 신경변성 질환으로 병리조직소견에서 담창구와 흑질에 뚜렷한 rusty-brown discoloration이 보이며 spheroid는 유아 신경축삭성 이영양증과 비교시 더 국한된 양상을 보이는 것으로 알려져, 현재는 두 질환을 다른 병인에 의한 다른 질환군으로 보는 견해가 우세하다^[5,12].

유아 신경축삭성 이영양증의 신경 병리조직학적 소견은 크게 세 가지로 전자현미경에서 관찰되는 접형골형 축삭(axonal spheroid), 소뇌의 위축, 이차적인 조직의 변화로 나뉘어지며 그 중 접형골형 축삭은 본 질환에서 가장 중요시되는 병리조직학적 소견이다^[6]. 이는 시냅스전 축삭종말부위에 수많은 tubulomembranous material이 축적된 것으로 대뇌피질, 기저핵, 시상, 시상하부, 중뇌, 뇌간피계, 소뇌, 척수, 자율신경을 포함한 말초신경계 등 신경계에 광범위하게 관찰되며 각막, 피부, 근육의 신경말단에서도 보인다^[1,6,15]. 그러나 접형골형 축삭은 유아 신경축삭성 이영양증에서만 보이는 특징적인 소견은 아니며 Hallervorden-Spatz disease, 선천성 담관폐쇄증, 뮤코비시도시스, infantile GM2-gangliosidosis, 나이만-픽병(Niemann-Pick disease type 3), 제 5 형 글리코겐증, 멘케 엉킴털병(Menkes' kinky hair disease), 월슨병, infantile spongiform leukodystrophy, 초로성 치매(Alzheimer disease), 비타민 결핍증, 중독증 등 다른 질병에서도 관찰될 수 있으며^[11,14], 말초신경 조직 검사에서 접형골형 축삭이 발견되지 않은 증례도 보고된 바 있다^[11]. 따라서 Aicardi와 Castlein^[1]은 진단시 임상소견과 병리조직학적 소견이 함께 감안되어야 한다고 주장하였다. 본 증례에서도 말초신경 생검 검사결과 접형골형 축삭은 관찰되지 않았는데 그 이유로 시기적으로 신경변성이 일어나지 않았거나, 기술적인 부분의 문제 등을 생각할 수 있겠다. Rameakers 등^[11]은 신경조직내 접형골형 축삭의 밀도가 환자마다 다를 수 있으며, 일반적인 Haematoxylin-Eosin 염색시에는 보이지 않고 non-specific esterase 염색 또는 전자현미경상에서만 관찰될 경우도 있다고 보고하였다.

그 외 신경생리학적 검사에서는 다양한 결과를 보이는 데, 대개 신경전도검사는 정상이며 근전도검사에서는 전각세포 침범시 보이는 탈신경전위 소견이 관찰된다. 그

리고 시각유발전위검사는 정상이거나 시신경 침범 정도에 따른 이상 소견이 보일 수 있다고 한다^{1,14)}. 뇌간 청각유발전위검사 및 체성감각 유발전위 검사는 비정상 소견과 잠시의 지연이 관찰된다고 보고되고 있으며, 뇌파검사에서는 high amplitude fast background activity가 흔히 보인다고 보고되고 있다^{1,10,11)}.

최근 방사선학적 영상진단의 발달로 뇌자기공명영상 검사 T2 강조영상에서 보이는 소뇌피질의 위축과 미만성의 고강도 신호 소견이 본 질환의 초기 진단에 상당히 의의 있는 소견으로 보고된 바 있다^{3,6,15)}. Gliosis는 흔히 T2 이완시간의 지연을 초래하는데 유아 신경축삭성 이영양증 환자의 경우 소뇌피질의 gliosis가 심하여 T2 강조영상에서 고강도 소견이 발병초기에 나타나는 것으로 생각된다. 갱글리오시드증(gangliosidosis), 나이만-꿔병, 혈관확장성 운동실조증(ataxia telangiectasia) 엔케 앵킬릴병, 최수소뇌변성의 여러 유형, Gerstmann-Strussler Sheinker disease, infantile X-like ataxia and deafness, hereditary branchial myoclonus with spastic paraparesis and cerebellar ataxia, Machado Joseph disease 등 소아의 대사장애나 신경변성 질환 중 소뇌에 병변이 동반되는 질환들은 많으나 위와 같은 뇌자기공명영상 소견은 유아 신경축삭성 이영양증 외의 질환에서는 관찰되지 않는 것으로 알려져 있다^{2,3,6,15)}. 이와 같이 자기공명영상검사는 비침습적인 방법으로 유소아기에 정신운동 퇴행을 보이는 신경변성 질환이 의심되는 환자에게 비교적 쉽게 조기에 시행할 수 있으며, 유아 신경축삭성 이영양증에서 관찰되는 소견이 특징적인 점을 고려할 때 진단적 의의가 클 것으로 사료된다.

본 질환의 원인은 아직 규명되지 않았지만 상염색체 열성유전 양식을 취하며, 가족력을 동반한 유아 신경축삭성 이영양증 환자 중 lysosomal α-N-acetyl-galactosaminidase 결핍소견을 보인 경우에서 담자질 대사의 장애가 관찰되었다는 보고도 있다⁹.

현재까지 본 질환의 특별한 치료방법은 없으며 예후는 불량하여 일반적으로 10세 이전, 발병 후 평균 5년 내에 사망하는 것으로 보고되고 있다¹⁾. 따라서 본 질환에 대한 조기진단의 임상적 의의는 이 질환이 상염색체 열성 유전되므로, 가족력을 동반하는 경우가 많아 보인자인 부모를 대상으로 유전상담을 하는데 돌

수 있겠다^{3,6)}.

결 론

저자들은 가족력을 동반한 실조성 보행장애를 주소로 내원하여 뇌자기공명영상 검사상 특징적인 이상소견을 보여, 유아 신경축삭성 이영양증으로 진단이 가능하였던 증례를 문헌고찰과 함께 보고한다.

참 고 문 헌

- 1) Aicardi J, Castelein P: *Infantile neuroaxonal dystrophy*. *Brain* 1979; 102: 727-748
- 2) Atlas SW: *Magnetic resonance imaging of the brain and spine*, New York: Raven press, 1991, pp 611
- 3) Barlow JK, Sims KB, Kolodny EH: *Early cerebellar degeneration in twins with infantile neuroaxonal dystrophy*. *Ann Neurol* 1989; 25: 413-415
- 4) Cowen D, Olmstead EV: *Infantile neuroaxonal dystrophy*. *J Neuropathol Exp Neurol* 1963; 22: 175-236
- 5) Indravasu S, Dexter RA: *Infantile neuroaxonal dystrophy and its relationship to Hallervorden-Spatz disease*. *Neurology* 1968; 18: 693-699
- 6) Ishii M, Tanabe Y, Goto M, Sugita K: *MRI as an aid for diagnosis of infantile neuroaxonal dystrophy*. *No To Hattatsu* 1992; 24: 491-493
- 7) Itoh K, Kawai S, Nishino M, Lee Y, Negishi H, Itoh H: *The clinical and pathological features of siblings with infantile neuroaxonal dystrophy*. *No To Hattatsu* 1992; 24: 283-288
- 8) Kamoshita S, Neustein H, Landing BH: *Infantile neuroaxonal dystrophy with neonatal onset: Neuropathologic and electron microscopic observations*. *J Neuropathol Exp Neurol* 1968; 27: 300-323
- 9) Klima B, Pohlentz G, Schindler D, Egge H: *An investigation into the glycolipid metabolism of α-N-acetylgalactosaminidase-deficient fibroblast using native and artificial glycolipids*. *Biol Chem Hoppe-Seyler* 1992; 373: 989-999
- 10) Nagashima K, Suzuki S, Ichikawa E, Uchida S, Honma T, Kuroume T, Hirato J, Ogawa A, Ishida Y: *Infantile neuroaxonal dystrophy: Peri-*

- natal onset with symptoms of diencephalic syndrome.* Neurology 1985; 35: 735-738
- 11) Ramaekers VT, Lake BD, Harding B, Boyd S, Harden A, Brett EM, Wilson J: *Diagnostic difficulties in infantile neuroaxonal dystrophy. A clinicopathological study of eight cases.* Neuropediatrics 1987; 18: 170-175
- 12) Schithauer BW, Forno LS, Dorfman LJ, Kane CA: *Neuroaxonal dystrophy with late onset, protracted course and myoclonic epilepsy.* J Neurol Sci 1978; 36: 247-258
- 13) Seitelberger F: *Eine unbekannte form von infantiler lipoidspeicher krankheit des gehirns.* Proc 1st Congr Neuropathol 1952; 3: 323-333
- 14) Swaiman KF: *Pediatric neurology: principles and practice, 2nd ed.* Saint Louis: CV Mosby, 1994, pp 1418-1419
- 15) Tanabe Y, Iai M, Ishii M, Tamai K, Maemoto T, Ooe K, Takashima S: *The use of magnetic resonance imaging in infantile neuroaxonal dystrophy.* Neurology 1993; 43: 110-113
- 16) Wakai S, Asanuma H, Tachi N, Ishikawa Y, Minami R: *Infantile neuroaxonal dystrophy: Axonal changes in biopsied muscle tissue.* Ped Neurol 1993; 9: 309-311