

간헐적 시야장애와 우측 편마비를 동반한 성인 발병 신경세포핵내 붕입체병으로 진단된 증례: 임상적 의의와 진단적 접근법

국도연^a 최윤정^a 이지윤^a 박형준^a 조한나^a 박현진^b 김한결^c 미츠구치 타케시^d 마츠모토 나옴이치^d 김원주^e

연세대학교 의과대학 강남세브란스병원 신경과, 연세대학교 의과대학 세브란스병원 신경과^a, 연세대학교 의과대학 강남세브란스병원 병리과^b, 연세대학교 원주의과대학 신경과^c, 요코하마시립대학 의과대학 인간유전학과^d

Adult-onset Neuronal Intranuclear Inclusion Disease Presenting with Intermittent Visual Disturbances and Right Hemiparesis: Clinical Significance and Diagnostic Approach

Doyeon Kook, MD, Yunjung Choi, MD, Jiyun Lee, MD^a, Hyung Jun Park, MD, Hanna Cho, MD, Hyunjin Park, MD^b, HanKyeol Kim, MD^c, Takeshi Mizuguchi, MD, PhD^d, Naomichi Matsumoto, MD, PhD^d, Won-Joo Kim, MD, PhD

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

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

Department of Pathology, Gangnam Severance Hospital, Yonsei University College of Medicine, Seoul, Korea^b

Department of Neurology, Yonsei University Wonju College of Medicine, Wonju, Korea^c

Department of Human Genetics, Yokohama City University Graduate School of Medicine, Yokohama, Japan^d

Address for correspondence

Won-Joo Kim, MD, PhD
Department of Neurology, Gangnam Severance Hospital, Yonsei University College of Medicine, 211 Eonju-ro, Gangnam-gu, Seoul 06273, Korea
Tel: +82-2-2019-3320
Fax: +82-2-3462-5904
E-mail: kzoo@yuhs.ac

Received December 14, 2024
Revised February 9, 2025
Accepted February 10, 2025

Neuronal intranuclear inclusion disease (NIID) is a rare neurodegenerative disorder characterized by the presence of eosinophilic nuclear inclusions in neurons and somatic cells. It clinically manifests as cognitive decline, seizures, and autonomic dysfunction. A 44-year-old man presented with a transient visual field defect and hemiparesis. Based on characteristic imaging findings and pathological findings, NIID was suspected and diagnosed through genetic testing. This case emphasizes the importance of comprehensive clinical phenotype analysis and accurate genetic diagnosis.

J Korean Neurol Assoc 43(2):100-104, 2025

Key Words: Neuronal intranuclear inclusion disease, Hemianopsia, Trinucleotide repeat expansion

신경세포핵내붕입체병(neuronal intranuclear inclusion disease, NIID)은 신경세포와 체세포의 핵 내에 호산성 붕입체가 존재하는 것이 특징적인 희귀한 신경퇴행질환으로 인지기능 저하, 간헐적인 발작, 자율신경계 이상 등 다양한 신경계 이상을 동반하며 성인과 소아 모두에서 발병할 수 있다.¹

NIID는 임상 증상 및 영상 소견이 다양하게 나타나기 때문에 진단하는 것이 여전히 어려운 과제로 남아 있다.² 최근 연구에서는 NOTCH2NL 유전자의 5' 비번역 영역(5' untranslated

region)에서 GGC 삼핵산의 반복 확장이 NIID의 유전적 원인으로 밝혀지면서 유전자 검사가 진단에서 중요한 역할을 하고 있다.^{1,3} 이외에 뇌 magnetic resonance imaging (MRI)에서 피질-백질 경계부(corticomedullary junction)에 선형 고신호강도의 증가가 관찰되는 것이 전형적인 영상 소견으로 초기 진단에 중요한 단서를 제공한다.^{4,5} 그러나 일부 환자에서는 이러한 영상 소견이 비전형적으로 나타나고 숏리드 염기서열 분석만으로는 반복 확장이 확인되지 않을 수 있어 진단이 어려운

경우가 존재한다.^{1,2}

본 논문에서는 간헐적인 시야장애와 우측 편마비를 보인 성인 환자에서 *NOTCH2NLC* 유전자의 5' 비번역 영역에서 GGC 삼핵산의 반복 확장을 확인하여 NIID를 확진하였기에 이를 보고하고자 한다.

증례

44세 남자 환자가 30대 초반부터 발생한 반복적인 시야장애, 기억상실, 우측 편마비, 구토와 두통으로 타 병원에서 본원으로 의뢰되었다. 환자는 고지혈증 외에 특이한 병력은 없었다. 가족력상 형이 반복적인 구토와 두통 증상으로 자가면역뇌염이 의심된다는 소견을 받았으나 정확한 진단을 받지 못한 채 30대 후반에 사망하였다. 환자는 증상의 발생 빈도와 정도가 점

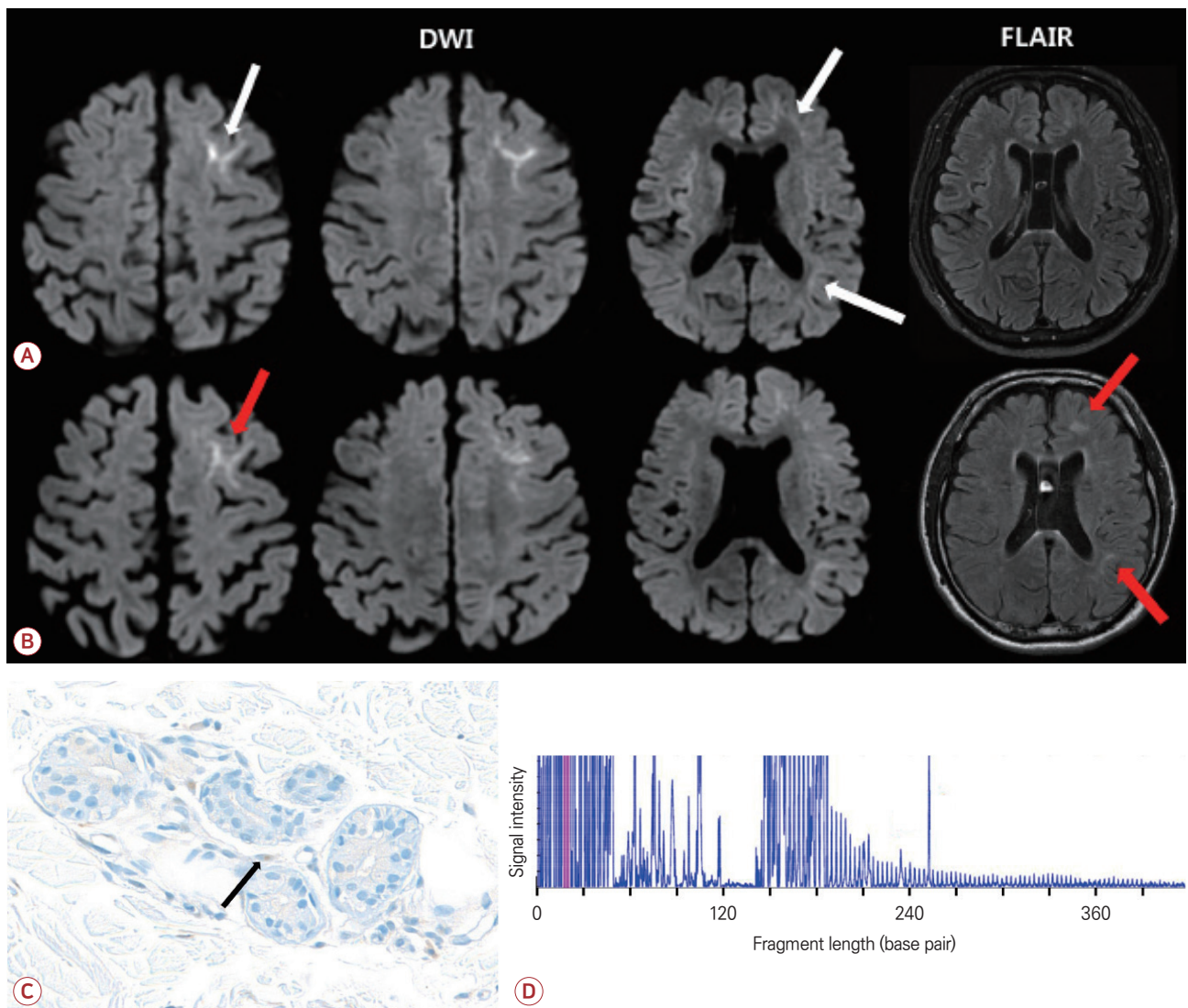


Figure. Findings of brain magnetic resonance imaging (MRI). (A) shows high-intensity signals in the cortico-white matter junction in left hemisphere (white arrows) in DWI in 2020, along with mild WMH in FLAIR images. (B) shows increased extent of band-like diffusion restriction lesions and increased high-intensity signals in the FLAIR images in Lt. cerebral hemisphere (red arrows) in 2023. (C) Immunohistochemical staining of skin sample ($\times 800$) shows ubiquitin week positive intranuclear inclusion in a sweat-gland cell (black arrow). (D) Triple repeat-primed polymerase chain reaction analysis revealed GGC repeat expansions in *NOTCH2NLC*. DWI, diffusion-weighted imaging; WMH, white-matter hyperintensities; FLAIR, fluid-attenuated inversion recovery.

점 악화되어 이러한 증상으로 응급실을 여러 차례 방문하였으나 명확한 진단명은 듣지 못하였다. 환자는 타 병원에서 정기적인 진료를 시작하였으나 증상의 발생 빈도는 변화가 없었고 뇌 MRI에서 NIID 가능성이 제기되어 본원으로 의뢰되었다. 본원에서 NIID가 의심되어 간헐적 증상에 대하여 뇌전증약인 레벤티라세탐(levetiracetam) 875 mg을 하루에 2번 처방하고 외래에서 추적 관찰하였다. 그러나 약 복용 후에도 약 20-30 분간 지속되는 우측 동측반맹(homonymous hemianopsia)과 우측 편마비와 기억상실과 두통 등이 반복되었고 이에 뇌전증약을 증량하였으나 발작은 완전히 조절되지 않았다. 추적 뇌 MRI에서 좌측 대뇌 피질수질 접합부에서 기존에 관찰된 선형 확산 제한 병변이 뚜렷하게 증가하였고 T2액체감쇠역전회복(fluid-attenuated inversion recovery) 영상에서 병변 부위의 고신호강도와 양측 대뇌 백질에서 비특이적인 T2 고신호강도 병변이 관찰되었다(Fig. A, B).

입원 중 시행한 뇌파 검사에서는 좌측 반구의 경미한 뇌기능 저하 소견이 관찰되었으며 뇌척수액 검사에서는 압력이 180 mmCSF, 백혈구(림프구) 3/mm³, 포도당 83 mg/dL, 혈중 포도당 농도 143 mg/dL로 정상 범위였으나 단백질이 67.8 mg/dL로 정상 범위인 15-45 mg/dL보다 증가되어 있었다.

신경전도 검사에서는 우측 정중신경의 원위부에서 운동신경전도 속도의 감소가 관찰되었다. 인지 및 심리 검사 결과에서는 한국판 간이정신상태 검사에서 총점 30점 중 28점이었으며 임상치매 평가 척도에서는 0.5점이었다. 서울 신경심리선별 종합 검사 2판에서는 언어, 전두엽 및 집행기능 영역에서 기능 저하를 보여 기억상실형 경도인지장애가 관찰되었다.

유전적 원인을 확인하기 위해서 일차적으로 여린X증후군(fragile X syndrome) 유전자 검사와 1,600여 개의 유전자를 포함하는 신경근육계 패널 검사를 시행하였으나 명확한 원인을 규명하지 못하였다. 다음으로 시행한 쏫리트 전장유전체 염기서열 분석(whole-genome sequencing)에서는 서열 변이(sequence variant)와 복제수 변이(copy-number variation) 분석에서 병원성 변이가 발견되지 않았다. 그러나 STRipy 프로그램을 이용한 단연쇄 반복(short tandem repeats) 분석에서 NOTCH2NLC 유전자의 5' 비번역 영역에서 GGC 삼핵산의 반복 확장이 의심되는 소견을 관찰하였다. 또한 피부 생검을 통한

조직병리 검사에서는 땀샘세포 내 약한 양성 핵내봉입체가 확인되었으며(Fig. C) 유비퀴틴(ubiquitin) 면역조직화학염색에서도 약한 양성 소견이 나타나 NIID 가능성을 뒷받침하였다. 최종 진단을 위해서 NOTCH2NLC 유전자의 5' 비번역 영역에 대한 GGC 삼핵산 반복을 삼염기 반복-증폭법(triplet repeat-primed polymerase chain reaction)으로 분석한 결과 128회의 GGC 반복 확장을 확인하여 NIID로 최종 진단하였다(Fig. D). 환자는 입원 후 페람파넬(perampanel) 2 mg을 추가한 뒤 증상이 호전되어 퇴원하였으며 현재는 페람파넬 4 mg을 하루 한 번 복용하며 외래에서 추적 관찰 중이다.

고 찰

본 증례는 시야장애, 두통, 우측 편마비, 기억상실로 발현한 NIID의 사례로 이 질환의 다양한 임상 양상과 진단상의 어려움을 보여준다. 간헐적인 시야장애와 우측 편마비는 흔히 다른 신경계질환으로 오인될 수 있다. 특히 기존 문헌 연구에 따르면 시각장애와 두통이 NIID의 초기 증상으로 나타난 사례는 극히 일부에 불과하며 이로 인하여 진단 과정에서 간과될 위험이 크다.^{6,7} 환자의 친가와 외가의 형제 세대는 특징적 증상 없이 모두 생존하고 있으며 환자의 형이 젊은 나이부터 반복적인 구토와 두통을 호소하다가 39세에 사망한 가족력은 NIID 가능성을 시사하는 단서가 될 수 있다. NIID가 유전질환임을 고려할 때 가족력을 조사하고 가계도 분석을 통해 유전적 연관성을 규명하는 것이 중요하다.

뇌 MRI 확산강조영상(diffusion weighted imaging)에서 관찰되는 지그재그 에징(zigzag edging) 패턴은 높은 민감도(88.2%)와 특이도(98.4%)를 보이는 영상 소견으로 진단에서 중요한 단서를 제공한다. 이러한 소견은 초기 진단뿐만 아니라 질환의 진행 정도를 평가하는 데도 유용하다.^{4,5} 그러나 이 패턴은 fragile X-associated tremor/ataxia syndrome에서도 유사하게 나타날 수 있어 감별 진단이 필수적이다.⁴ 배제를 위해서는 임상, 유전, 병리 정보를 종합적으로 분석하여야 한다. 특히 백질병증의 진행과 관련된 뇌구조 변화는 질환의 경과를 모니터링하는 데 중요한 정보를 제공하며 추가적인 연구를 통해 영상 소견과 조직병리 변화 간의 연관성을 규명할 필요가 있다.²

NIID의 병리 기전은 *NOTCH2NLC* 유전자의 5' 비번역 영역에서 GGC 반복 확장과 밀접한 관련이 있으며 특히 RNA 독성은 폴리글라이신(polyglycine) 번역 과정과 연관되어 신경세포 퇴행과 봉입체 형성을 촉진한다.^{1,5} 또한 반복 확장의 길이는 발병 연령과 질환의 중증도에 영향을 미친다.^{1,3} 본 환자의 경우 128회의 GGC 반복 확장이 확인되었으며 이는 중간에서 높은 범위에 해당한다. 이러한 반복 확장은 RNA 독성의 강도를 증가시켜 발병 연령(40대 초반)과 신경계 증상(시야장애, 두통)의 발현과 밀접한 관련이 있을 가능성을 시사한다.¹ 또한 DNA 메틸화 상태가 질병 표현형에 중요한 영향을 미치며 유전자와 환경 요인이 발병에 함께 작용할 가능성을 제시한다.^{1,3}

피부 생검은 NIID 진단에서 전통적으로 사용되어 온 방법으로 신경세포와 체세포핵내봉입체를 확인함으로써 조직병리 진단을 가능하게 한다.⁸ 하지만 봉입체 검출이 항상 성공적이지는 않기 때문에 영상 소견, 유전자 검사, 조직병리 분석을 통합한 다각적 접근이 필수적이다.

최근 유전자 검사의 발전으로 차세대 염기서열 분석이 임상에서도 활발히 활용되고 있다. 그러나 숏리드 염기서열 분석(short-read sequencing)을 이용한 전장유전체 염기서열 분석의 유전 질환에 대한 진단율은 대부분 40-50% 수준에 머물러 있다.⁹ 특히 NIID와 같은 삼염기 반복 질환의 경우에는 숏리드 염기서열 분석의 진단율이 더욱 낮아진다. 본 증례에서와 같이 단연 쇠반복 분석 바이오인포매틱스 도구(short-read tandem repeat analysis bioinformatics tool)를 이용한 추가 분석으로 특정 질환을 의심할 수는 있으나 아직까지 정확도가 떨어져 삼염기 반복-증폭법이나 서던블롯(Southern blot)을 이용한 확진 과정이 필요하다.¹⁰ 그러나 최근 Cas9-mediated nanopore long-read sequencing 기법이 도입됨에 따라 특정 관심 부위만 선택적으로 long-read sequencing 분석이 가능해졌고 이를 활용하면 NIID를 비롯한 삼염기 반복 질환을 보다 정확하게 진단할 수 있을 것으로 기대한다.³

동아시아에서 NIID 발병률이 높다는 점은 유전 민감성의 영향과 인종 특성을 반영한 진단과 치료 전략 수립의 필요성을 시사한다.⁴ 특히 한국 성인 백질병증 환자의 약 17.8%에서 *NOTCH2NLC* 유전자의 5' 비번역 영역에서 GGC 삼핵산의 반복 확장이 발견되었다는 점은 NIID가 백질병증 환자에서 간과

되기 쉬운 주요 원인 일수 있음을 보여준다. 이러한 데이터를 기반으로 성인 백질병증 및 기타 신경계 이상을 보이는 환자에서 NIID를 감별 진단 목록에 포함시키는 것이 중요하다.⁴

본 증례는 NIID의 다양한 임상적 스펙트럼과 기존 진단 도구의 한계를 극복하기 위해서 최신 분자생물학 기술의 활용이 중요함을 시사한다. 이는 NIID의 병리 및 유전 기전에 대한 이해를 심화시키고 조기 진단 및 치료 전략을 개선하는 데 기여할 수 있을 것이다.

ACKNOWLEDGEMENTS

This research was supported by Korea National Institute of Health (KNIH) research projects (project No. 2021-ER1004-01, 2024-ER1001-00).

REFERENCES

- Deng J, Zhou B, Yu J, Han X, Fu J, Li X, et al. Genetic origin of sporadic cases and RNA toxicity in neuronal intranuclear inclusion disease. *J Med Genet* 2022;59:462-469.
- Sone J, Mori K, Inagaki T, Katsumata R, Takagi S, Yokoi S, et al. Clinicopathological features of adult-onset neuronal intranuclear inclusion disease. *Brain* 2016;139:3170-3186.
- Deng J, Gu M, Miao Y, Yao S, Zhu M, Fang P, et al. Long-read sequencing identified repeat expansions in the 5'UTR of the *NOTCH2NLC* gene from Chinese patients with neuronal intranuclear inclusion disease. *J Med Genet* 2019;56:758-764.
- Lee S, Yoon JG, Hong J, Kim T, Kim N, Vandrovicova J, et al. Prevalence and characterization of *NOTCH2NLC* GGC repeat expansions in Koreans: from a hospital cohort analysis to a population-wide study. *Neurol Genet* 2024;10:e200147.
- Sugiyama A, Sato N, Kimura Y, Maekawa T, Enokizono M, Saito Y, et al. MR imaging features of the cerebellum in adult-onset neuronal intranuclear inclusion disease: 8 cases. *AJNR Am J Neuroradiol* 2017;38:2100-2104.
- Liang H, Wang B, Li Q, Deng J, Wang L, Wang H, et al. Clinical and pathological features in adult-onset NIID patients with cortical enhancement. *J Neurol* 2020;267:3187-3198.
- Su N, Mao HJ, Mao CH, Cui LY, Zhu YC, Zhou Y, et al. Recurrent headache and visual symptoms in a young man: a rare neuronal intranuclear inclusion disease case report. *BMC Neurol* 2022;22:401.
- Sone J, Tanaka F, Koike H, Inukai A, Katsuno M, Yoshida M, et al. Skin biopsy is useful for the antemortem diagnosis of neuronal intranuclear inclusion disease. *Neurology* 2011;76:1372-1376.
- Stranneheim H, Lagerstedt-Robinson K, Magnusson M, Kvarnung M, Nilsson D, Lesko N, et al. Integration of whole genome

sequencing into a healthcare setting: high diagnostic rates across multiple clinical entities in 3219 rare disease patients. *Genome Med* 2021;13:40.

10. Ishiura H, Shibata S, Yoshimura J, Suzuki Y, Qu W, Doi K, et al.

Noncoding CGG repeat expansions in neuronal intranuclear inclusion disease, oculopharyngodistal myopathy and an overlapping disease. *Nat Genet* 2019;51:1222-1232.