

Late Infantile Metachromatic Leukodystrophy 1례

아주대학교 의과대학 소아과학교실 및 해부병리학교실*

노 수 용 · 김 성 환 · 심 철*

A Case of Late Infantile Metachromatic Leukodystrophy

Soo Yong Noh, Sung Hwan Kim and Chull Shim*

Department of Pediatrics and Pathology*, Ajou University School of Medicine, Suwon, Korea

Metachromatic leukodystrophy (MLD) is a neurodegenerative disease inherited as an autosomal recessive trait, in which sulfatide is excessively accumulated in the lysosomes of the central and peripheral nervous system as well as many other tissues. Biochemically, a deficiency of the lysosomal enzyme, arylsulfatase A (cerebrosidase sulfatase) is known cause of MLD. In its most common (late infantile) form, developmental psychomotor regression appears initially between the age of 9 and 18 months, followed by aphasia, dysphagia, optic atrophy, and spastic quadriplegia. The neurologic deterioration is inexorable and death usually occurs within several years of onset. We experienced a case of late infantile metachromatic leukodystrophy in a two-year-old girl who showed typical clinical, radiologic and laboratory findings. The disease was confirmed by arylsulfatase A activities in 24h urine and sural nerve biopsy, which revealed metachromatic granule in toluidine blue and cresyl violet staining.

Key Words: Late infantile metachromatic leukodystrophy, Arylsulfatase a activity, Metachromatic granule

서 론

Metachromatic Leukodystrophy(MLD)는 상염색체 열성 유전하는 신경 변성질환으로 Arylsulfatase-A 효소의 결핍으로 인하여 다량의 sulfatide가 신경계, 신, 담낭, 간 등 여러조직에 축적되는 질환이다¹. 발생빈도는 1/40,000 이며⁵ 임상적으로 증상발현 시기에 따라 지발성 영아기형 (1~2세), 유년기형 (3~16세) 및 성인형 (>16세)으로 분류되고, 그중 지발성 영아기형이 가장 흔한 형태이다⁶. 지발성 영아기형에서 증상은 대개 9~18개월부터¹⁹ 나타나며 처음에는 보행장애 및 심부건 반사의 소실로 시작되어 수개월 내지 1년 사이에 근긴장도 저하, 구음장애, 안구진탕, 및 지능 감퇴가 나타나고 서서히 사지마비 및 연수마비로 진행되어 출생후 2~10년 사이에 사망하는 과정을 밟는다^{2,3}. 말초신경 및 뇨 침전물을 toluidine blue로 염색하여 이염성 과립을

증명하면 진단이 가능하며, 혈청 백혈구, 피부조직에서 배양된 섬유모세포, 소변에서 arylsulfatase-A 효소의 활성도가 감소되거나 소실되어 있으면 확진할 수 있다. 저자들은 아주대학병원 소아과에 퇴행성 운동발달 장애를 주소로 내원한 2세된 여아에서 Late Infantile Metachromatic Leukodystrophy 1례를 경험하였기에 문헌 고찰과 아울러 보고하는 바이다.

증 례

환 아: 이○연, 여아 2세
주 소: 생후 19개월부터 진행되는 퇴행성 운동발달 장애
가족력: 특이 사항 없음.
현병력 및 발달력: 환아는 생후 13개월까지 발달상태가 양호하였으나, 생후 19개월부터의 퇴행성 운동발달 장애를 주소로 입원하였다. 환아는 생후 3개월에 목을 가누고 5개월에 앉치기 시작하였으며, 8개월째 배밀이

저자연락처: 김성환, (442-749) 경기도 수원시 팔달구 원천동 아주대학교병원 소아과, Tel (0331) 219-5162

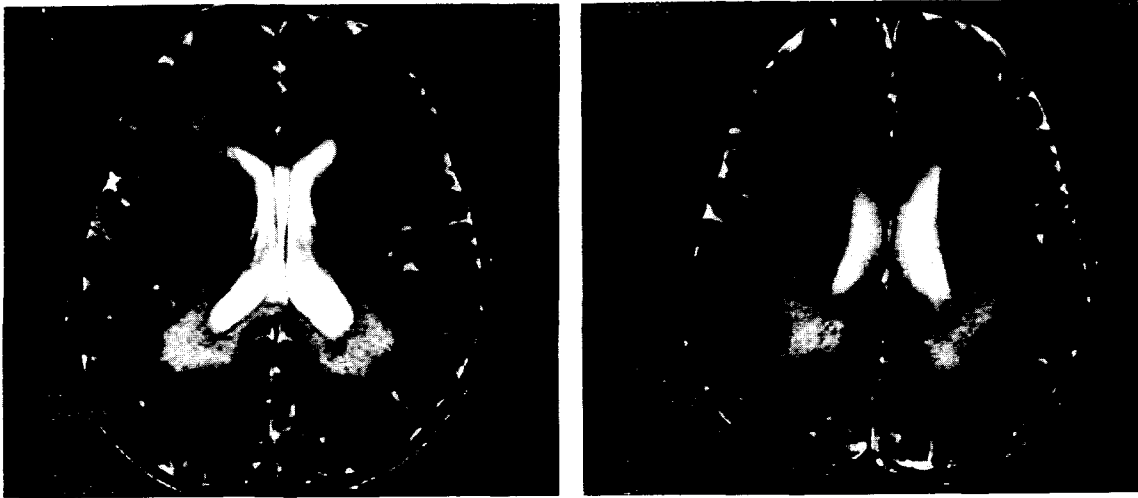


Fig. 1a, b: Brain MRI showed high signal intensity bilaterally over the periventricular white matter and centrum semiovale.

및 혼자서 앉을 수 있었고 11개월째 붙잡고 걸을 수 있을 정도로 생후 13개월까지 운동발달 상태가 정상적이었으나, 생후 19개월부터 붙잡고 걷지 못하며 생후 24개월부터는 기어다니기조차 못하였다.

이학적 소견 및 신경학적 소견: 환아는 신장 86 cm (50~75P), 두위 48 cm (50~75P), 체중 12.5 kg (50~75P)이었고 입원시 체온은 36.4℃, 맥박수는 분당 110회, 호흡수는 분당 28회, 혈압은 110/60 이었다. 피부에서 과색소반등 비정상적인 색소반은 관찰되지 않았으며, 심음과 폐음은 정상이었고, 간 및 비장은 촉진되지 않았다. 환아의 의식은 명료하였으나 매우 불안정해 보였으며 조그만 자극에도 대단히 과민하였고, 전반적인 인지기능장애 및 언어장애를 나타냈다. 외안근 운동 및 동공반사는 정상적이며 양안에서 진자양안진이 관찰되었고, 안저검사상 양안에서 경도의 시신경위축 소견을 보였으나, 망막색소변성 및 cherry red spot는 발견되지 않았다. 소뇌 검사상 몸체요동 및 사지운동실조를 관찰할 수 있었다. 사지근력은 전반적으로 약화되었으며 양하지에서 경도의 근위축이 관찰되었다. 감각기능은 정상이었으나 근긴장도는 전반적으로 감소되었으며 심부건 반사도 모두 소실되었다. Babinski sign은 양쪽에서 나타났다.

검사소견: 말초 혈액 검사상 혈색소 10.1 gm %, 백혈구 8,500/mm³, 혈소판 539,000/mm³으로 경한 빈혈을 보였다. 소변검사는 정상이었고 혈청 생화학 검사상 CK 109U/L, CK-MB 3.2 µg/L, LDH 220 U/L로 정상 범주 안에 있었고 그 외에도 혈중 암모니아 25 µmol/L, 혈당

89 mg/dl, 혈중 Cortisol 15 µg/dl, ACTH 90 pg/ml으로 모두 정상이었다. 동맥혈 가스분석상 대사성 산혈증 소견은 없었으며 동맥혈중 lactic acid 1.8 mmol/L, pyruvate 0.05 mmol/L로 정상이었고, 24시간 뇨에서 측정된 arylsulfatase-A 효소가 9.12 mg/day로 감소되어 있었다.

신경생리검사소견: 뇌파 검사상 diffuse background slowing이 관찰되며 뇌간청성유발전위검사상 Wave V의 잠시는 좌측에서 6.2 msec 우측에서 6.24 msec로 정상이었으나 Wave I, III의 진폭이 양측에서 약화되었고, Goggle VEP는 양안 모두 정상이었다. 근전도 검사는 정상이었으나 신경전달속도 검사에서 우측 정중신경, 척골신경, 비골신경, 후경골신경의 전달속도가 느렸고, 우측 정중신경과 척골신경에서 W-E, E-Ax 분절의 CNAPs amplitude가 낮았으며, 감각 신경의 전달속도도 느려 양측 상하지에서 sensori-motor peripheral polyneuropathy 소견을 보였다.

X-선 소견: 입원 당시 흉부 X-선상 정상이었으며 복부 초음파 검사상 간에서 echogenicity가 전반적으로 미세하게 증가되어 있었으나 국소적 병변 및 담낭, 비장, 신, 췌장에 특이소견을 찾아볼 수 없었다. 뇌 MRI 상, T₂ weighted image에서 양측 뇌실 주변 백질의 신호강도가 증가되어 있으며, Gadolinium조영에 증가되지는 않았다(Fig. 1a, b).

병리학적소견: 비복 신경조직 검사에서 cresyl violet stain상 이염성 과립들을 관찰할 수 있었다(Fig. 2, 3).

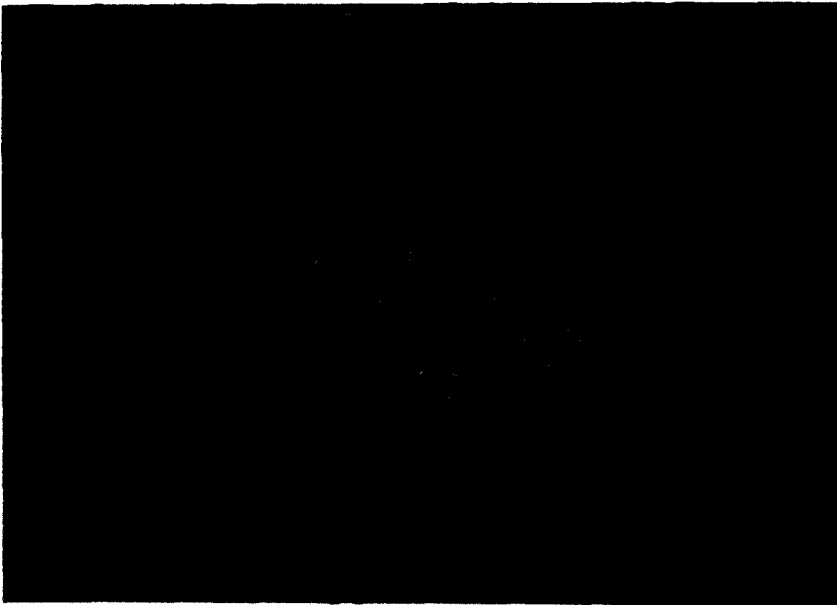


Fig. 2. Acidified Cresyl violet stain: Brown granular material deposited in the Schwann cell cytoplasm and macrophage (Hirsch-Peiffer reaction).



Fig. 3. H and E stain: Bright eosinophilic granular deposits in the Schwann cells.

고 찰

Metachromatic leukodystrophy(이하 MLD로 약칭)는 뇌백질 및 말초신경 등 여러조직에 sulfatide가 다량으로 축적되어 뇌백질 및 말초신경에 수초탈락으로 인한 기능장애를 특징으로 하는 유전성 신경변성질환으로 상

염색체 열성유전된다^{1,3}. Scholz가 1925년 처음으로 MLD의 임상양상에 대하여 기술하였으며⁷, Jatzkewitz와 Austin이⁶ 각각 MLD환아의 뇌백질, 신장, 소변 침사물에 sulfatide가 축적됨을 증명하였다. Peiffer(1959)는 MLD 환아에서 metachromasia를 보고하였는데 이는 cerebroside sulfate의 colloidal particle이 축적되어 나타나는 것으로 슈반세포에 축적된 sulfatide를 산성 pH에서

cresyl violet 염색시 관찰되는 것이 이염성과립이다². 이 질환의 생화학적 기전은 리소조음 효소인 cerebroside sulfatase의 결핍으로 galactosyl sulfatide와 lactosyl sulfatide 등의 sulfolipid가 신경계 및 다른 여러 조직에 축적되는 것으로 알려 졌다⁸⁻¹⁰. 지발성 영아기형에서 sulfatide는 뇌백질에서 정상인의 4~8배 이상으로 축적되어 있지만 성인형에서는 정상인의 1.2 내지 2.5배로 축적되어 지발성 영아기형과 차이가 나게 된다¹¹.

Arylsulfatase는 3가지 isoenzyme A, B, C가 있으며 metachromatic leukodystrophy의 모든 유형에서 arylsulfatase-A의 활성도가 현저하게 감소되어 있다. arylsulfatase-A는 sulfatide 분자의 galactose portion에서 sulfatide ester기를 떼어 내는 기능을 하며 이 반응에서 열안정 비효소성 단백활성 인자가 관여하는데 이는 arylsulfatase-A의 활성도에 큰 영향을 미친다. MLD에서 말초조직 및 뇌 침전물에서 arylsulfatase-A 효소의 활성도가 감소되어 있으며¹⁰ 1975년 Yamaguchi 등은 지발성 영아기형 환자의 뇌 조직에서 seminolipid sulfatase activity가 감소되어 있다고 보고하였다¹².

1987년 Lee-Vaupel 및 Cozelmann은 피부조직에서 배양된 fibroblast에서 sulfatide를 검사하여 residual sulfatase activity가 질환의 중등도와 깊은 상관 관계가 있다고 설명하고 있다¹³.

병리 조직조건상 뇌백질 및 피질부위에서 광학현미경상 PAS-Positive 이염성 물질을 관찰할 수 있으며 이러한 이염성 물질은 신경교세포 및 신경원세포내에 축적되는데 수초의 inner layer에서 과립모양의 small, membrane-bound inclusion을 전자현미경으로 관찰할 수 있다. 주로 뇌백질에 광범위한 수초탈락 현상이 관찰되며 축삭은 간혹 분절되기도 하나 대부분 정상이며 염증성 변화는 관찰되지 않는다. 말초신경조직에서는 myelin에서 두꺼워진 intraperiod bodies를 볼 수 있고 이는 sulfatide의 축적물로 인하여 관찰되는 것으로 추측된다¹⁴. 더 우기 sulfatide 축적으로 인하여 슈반세포 기능에 영향을 미쳐 결과적으로 말초신경장애를 초래한다. 또한 sulfatide는 담낭의 상피세포에 축적되어 담낭기능장애가 초래될 수 있는데 이러한 병리학적 변화는 초음파 검사로 찾아 볼 수 있으며¹⁵ 담낭 조영검사에서도 담낭 기능장애를 발견할 수 있다.

MLD는 발생연령에 따라 지발성 영아기형, 유년기형, 성인형으로 세분되는데, 보통 지발성 영아기형은 1~2세 사이, 유년기형은 3~16세 사이, 그리고 성인형은 16세 이상에서 발병하게 된다. 지발성 영아기형은 전체 MLD의 63~70%를 차지하며⁴, 주로 1~2세 사이에 호

발한다¹⁶. 생후 약 6개월 동안은 증상이 보이지 않다가 점진적인 근긴장도 저하 및 사지근력 약화가 초래되어 1~2세경 보행장애 증상이 나타나며 지능장애, 인지장애 및 언어발달장애 등, 고위대뇌 기능장애가 속발된다. 발병초기 심부전반사는 소실되나 Babinski sign이 양성으로 나타나 중추신경계와 말초신경계의 복합병변을 시사하는 특징적 임상징후가 진단에 큰 도움이 된다. 질환의 말기가 되면 경직성 마비가 심해 침대에 누워 있게만 되며 시신경 위축 및 지능장애가 심해지고 말도 못하게 된다. 이 때 경련발작이 종종 초래되며, 결국 식물인간상태로 2~10년 까지 생존하다 대부분 호흡기 감염으로 사망하게 된다². 검사조건으로 뇌척수액 검사상 단백질이 150~300mg/dl로 증가되어 있으며, 뇌 침전물에서 이염성 과립을 증명하면 진단에 도움이 되고, 혈청 백혈구, 배양된 fibroblast, 뇨에서 arylsulfatase-A의 효소가 감소되어 있거나 소실되어 있으면 확진을 내리게 된다. BAEP, VEP, SEP 검사에서도 종종 비정상적인 신경생리학적 검사조건을 관찰할 수 있다.

MLD의 모든 아형은 상염색체 열성 유전되는데 arylsulfatase-A 와 B의 유전자는 22번 염색체에 위치한다¹⁷. 백혈구 및 섬유모세포에서 arylsulfatase 효소 활성도를 측정하여 보인자를 밝힐 수 있으며 이들 보인자의 백혈구 및 섬유모세포에서 효소 활성도는 MLD 환자보다 10배 이상 높지만 정상인의 25~50% 정도의 수치를 나타내고 있다¹⁸. 따라서 양수전자로 양수세포를 배양하여 arylsulfatase-A를 측정하면 출생전 진단을 내릴 수 있다. 예후는 극히 불량하여, 몇가지 arylsulfatase-A의 활성도를 증가시키려는 치료가 시도되고 있으나 별 효과를 보지 못하고 있으며 최근 골수이식을 시행하여 질병의 진행을 억제시켰다는 보고가 있기는 하나¹⁹⁻²⁰ 아직까지 치료의 효과 및 안전성에 대하여 더 많은 연구가 필요하다.

결 론

저자들은 생후 19개월부터 진행된 퇴행성 운동발달장애를 주소로 입원하였던 2세 된 여자환아에서 특징적인 임상양상과 검사 소견을 보이고 말초신경조직 검사 및 소변내 arylsulfatase-A효소의 활성도 감소로 확진된 Late Infantile Metachromatic Leukodystrophy 1례를 경험하였기에 문헌고찰과 함께 이를 보고하는 바이다.

참 고 문 헌

1. Kolodny EM: Metachromatic leukodystrophy and multiple sulfatase deficiency: Sulfatide lipidosis. In: Scriver CR,

- Beaudet AL, Sly WS, Valle D(eds) *Metabolic Basis of Inherited Disease*, 6th edn, Vol. 2. McGraw-Hill, New York. 1989; 1721-50
2. 노미란, 이경화, 이동한, 이상주, 이동화, 강득용, 권태정 및 김정숙: Late infantile metachromatic leukodystrophy 2례. *소아과* 27: 1033-1038, 1984
 3. 이흥진, 신용준, 황용승, 문형로 및 서정선: 지발성 영아기형 Metachromatic Leukodystrophy 소변내의 Arylsulfatase-A 분석. *소아과* 32: 978-982, 1989
 4. 김용준, 채규영, 최지은, 김기중, 황용순 및 김인원: Metachromatic Leukodystrophy의 임상양상. *대한소아신경학회지* vol 3, 1. 31-42, 1995
 5. Gustavson KH and Hagberg B: The incidence and genetics of metachromatic leukodystrophy in northern sweden. *Acta Paediatr Scand* 1971; 60: 585-90
 6. Swaiman and Wright: *The practice of Pediatric Neurology*, 2nd ed., St. Louis, Mosby Co., 1982, 532-539
 7. Scholz W: Klinische, pathologisch-anatomische und erbbiologische Untersuchungen. bei familiarer, diffuser Hirnklerose im Kindersalter. *Z Gesamte Neurol Psychiatrie* 99: 651-717, 1925
 8. Austin JH, Balasubramanian AS, Pattabiraman TN, Saraswathi S, Basu DK and Bachhawat BK: A control study of enzyme activities in three human disorders of glycolipid metabolism. *J Neurochem* 10: 805-816, 1963
 9. Mehl E and Jatzkewitz H: Cerebroside 3-sulfate as a physiological substrate of Arylsulfatase-A. *biochim Biophys Acta* 151: 619-627, 1968
 10. Jatzkewitz H and Mehl E: Cerebroside sulfatase and arylsulfatase A deficiency in metachromatic leukodystrophy (ML). *J Neurochem* 16: 19-28, 1969
 11. Pilz H and Muller D: Studies on adult metachromatic leukodystrophy II. Biochemical aspects of adult cases of metachromatic leukodystrophy. *J Neurol Sci* 9: 585, 1969
 12. Yamaguchi S, Aoki K, Handa S and et al: Deficiency of Sernolipid sulphatase activity in the brain tissue of metachromatic leukodystrophy. *J Neurochem* 24: 1087, 1975
 13. Lee-Vaupel M and Conzelmann E: Assay for cerebroside sulfate (sulfatide) sulfatase in the cultured skin fibroblasts with the natural activator protein. *Clin Chim Acta* 168: 55, 1987
 14. Cravioto H, O' Brien JS and Landing BH, et al: Ultrastructure of peripheral nerve in metachromatic leukodystrophy. *Acta Neuropathol* 7: 111, 1966
 15. Heier L, Daneman A and Lowden JA, et al: Biliary disease in metachromatic leukodystrophy. *Pediatr Radiol* 13: 313, 1983
 16. Alves D, Pires MM, Guimaraes A and Miranda M: Four Cases of late onset Metachromatic leukodystrophy in a family; Clinical, biochemical and Neuropathological studies. *J Neurol Neurosurg Psychiatr* 49: 1717-1422, 1986
 17. Hors-Cayla NC, Heuertz S, van Cong N, Weil D and Frezal J: Confirmation of the assignment of the gene for Arylsulfatase A to chromosome 22 Using somatic cell hybrids. *Hum Genet* 49: 33-36, 1979.
 18. Kenneth F and Swaiman: *Pediatric neurology*, 2nd edn, St Louis, Mosby, 1994, p1297-1301
 19. Gabriella Pridjian, James Humbert, John Willis and Emmanuel Sharpira: Presymptomatic late infantile metachromatic leukodystrophy treated with bone marrow transplantation; *The J of Pediatrics* vol. 125 5/1: 755-758, 1994
 20. Krivit W, Lipton ME and Lockman LA. et al: Prevention of deterioration in metachromatic leukodystrophy by bone marrow transplantation; *Am-J-Med-SCI* 294/2: 80-85, 1987
-