

# Canavan Disease 1례

인제대학교 의과대학 부산백병원 소아과

손영호 · 황태규 · 신종범

## A Case of Canavan Disease

Young Ho Son, M.D., Tae Gyu Hwang, M.D. and Jong Beom Sinn, M.D.

Department of Pediatrics, Busan Paik Hospital, College of Medicine, Inje University, Busan, Korea

Canavan disease, also known as van Bogaert-Bertrand disease, is a rare autosomal recessive disorder characterized by early an onset and a progressive spongyform degeneration of the brain, associated with an edema of the central nerve system, intramyelinic swelling and neurologic symptoms. This disorder is most prevalent in people of Ashkenazi Jewish descent but has been observed in other ethnic groups. Patients have severe mental retardation, poor head control, macrocephaly and seizures. Canavan disease is caused by the accumulation of N-acetylaspartic acid(NAA) in the brain as the result of a deficiency of aspartoacylase(ASPA) activity. Most children are reported to have the infantile form, becoming symptomatic between three and six month of age, after unremarkable prenatal and perinatal course. We experienced a case of Canavan disease in a six day old female newborn baby, associated with seizure, degeneration of brain white matter and markedly elevated urine N-acetylaspartic acid(NAA) level. So, we report the case with a brief review of the related literature. (*J Korean Pediatr Soc* 2003;46:934-938)

**Key Words :** Canavan disease, N-acetylaspartic acid(NAA)

### 서 론

Canavan disease는 상염색체 열성으로 유전되며 뇌백질의 스폰지 모양의 퇴행성 변성을 보이는 질환으로 원인은 aspartoacylase의 결핍으로 인하여 N-acetylaspartic acid가 백질 내에 축적되는 것이다. 대부분 조기에 발병하며 뇌백질의 스폰지양 퇴행성 병변과 뇌부종, 뇌신경세포간 부종이 동반되는 것이 특징적인 병리소견이며, 이로 인해 신생아기에는 정상으로 보이나 3-6개월에 대두증이 진행되며, 고개를 가누지 못하고 근 긴장도가 떨어지며 경련과 시신경의 위축 등과 같은 신경학적 증상들이 나타난다. 1세경부터는 수유장애 및 위식도 역류가 보이게 되며 체중이 늘지 않고 대개 10세 이전에 사망하게 되는 아주 드문 유전성 대사질환이다<sup>1)</sup>. 대부분 Ashkenazi 유대인들에게서 주로 생기지만 종종 다른 인종에서도 보고되고 있는 드문 질환이다<sup>2)</sup>. 국내에는 1997년 6개월된 영아에서 발견된 1례가 보고되어 있다<sup>3)</sup>.

저자들은 경련을 주소로 내원한 신생아에서 임상적 경과, 뇌자 기공명촬영 소견 그리고 소변의 생화학적 검사상 특징적 소견을 보인 Canavan disease 1례를 경험하였기에 보고하는 바이다.

### 증 례

**환 아 :** 신○○ 아기, 여아, 생후 6일

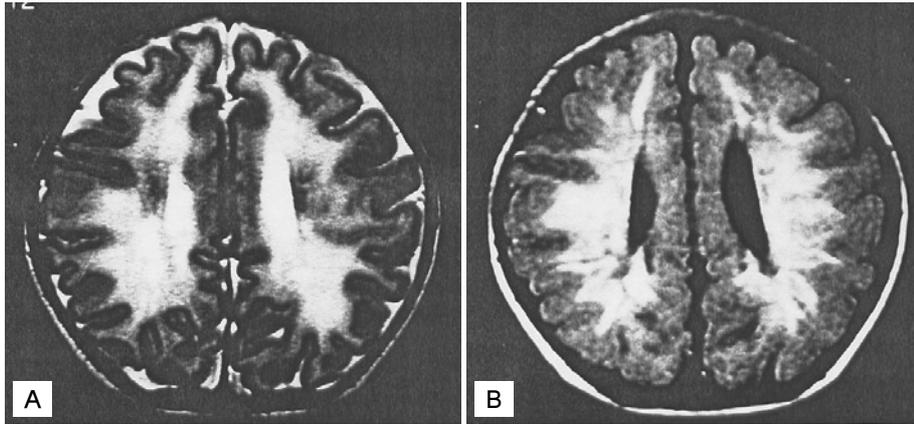
**병 력 :** 내원 당시 생후 6일된 여아로 생후 4일째부터 하루 10여 차례 정도 팔, 다리를 까닥거리며, 눈과 얼굴을 찡찡거리면서 자전거를 타듯이 다리를 휘젓는 양상의 경련으로 부산시내 종합병원에서 입원 치료하였으나 호전이 없고 경련의 횟수 점차 증가하여 본원으로 전원됨.

**출산력 :** 제태기간 39주 5일, 출생체중 3,600 g(75-90 백분위수), 신장 51 cm(50-75 백분위수), 두위 35 cm(75 백분위수)로 질식 분만되었고, 1분 Apgar 점수는 6점, 5분 Apgar 점수는 7점이었다. 산모는 28세로 임신기간 동안 약물복용이나 특별한 병을 앓은 적은 없었고, 환아는 첫 번째 아기였다.

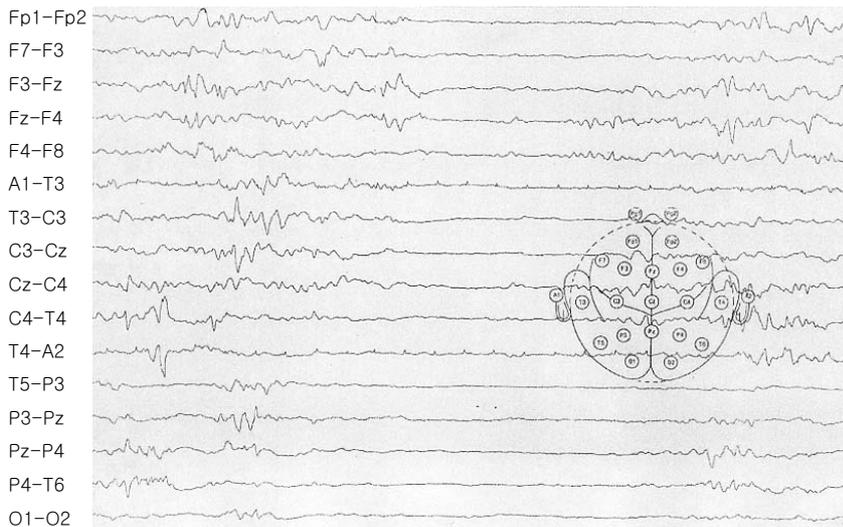
**가족력 :** 특이사항 없음.

**진찰 소견 :** 입원 당시 체온 36.8℃(A), 맥박수 분당 100회, 호흡수 분당 30회였고, 활동력은 정상이었고, 두경부 소견상 이상 소견은 없었다. 흉부 청진상 폐호흡음은 정상이었고 심잡음은

접수 : 2003년 5월 20일, 승인 : 2003년 7월 5일  
 책임저자 : 신종범, 인제대 부산백병원 소아과  
 Tel : 051)890-6126 Fax : 051)895-7785  
 E-mail : pedsin@inje.ac.kr



**Fig. 1.** Brain MRI showing diffuse bilateral symmetrical high signal intensity in almost complete white matter including subcortical u-fiber on T2 and FLAIR images.



**Fig. 2.** EEG shows intermittent sharp waves in right frontocentral and left frontal area independently.

들리지 않았다. 복부 소견상 간이나 비장은 촉지 되지 않았고 장음은 정상이었다. 신경학적 진찰상 비정상 소견은 관찰되지 않았다.

**검사 소견 :** 입원 후 시행한 말초혈액검사상 WBC 5,760/mm<sup>3</sup> (중성구 15%, 림프구 66%, 호산구 6%), Hb 14.6 g/dL, Hct 41.2%, PLT 286,000/mm<sup>3</sup>이었고, 혈액화학검사상 총단백질/알부민 4.6/3.0 g/dL, Na/K/Cl 137/5.2/109 mEq/L, Ca/P 8.8/4.2 mg/dL, 혈당 75 mg/dL, BUN/Cr 2/0.3 mg/dL, AST/ALT 52/20 IU/L로 정상 소견을 보였다. 소변의 N-acetylaspartic acid 정량검사서 59.17 mmol/mL(참고치 2 mmol/mL 이하)로 비정상적으로 증가된 소변의 N-acetylaspartic acid 배설을 보였다.

뇌자기공명영상촬영상 양측 대뇌 반구의 전체 백질에 걸쳐서, T1 강조영상에서 저신호강도 영역을, T2 강조영상 및 FLAIR

화상에서 전반적인 고신호강도 영역을 보였다(Fig. 1).

**뇌파검사 소견 :** 내원 당시 시행한 뇌파검사 소견에서 각성기 및 수면기 모두에서 주기적으로 양측대뇌반구에서 delta파와 theta파가 관찰되는 “trace alterans” 소견을 보이고 우측 중심 측두 부위에서 간헐적인 극파가 관찰되었다(Fig. 2).

**치료 및 경과 :** 내원 후 phenobarbital을 투여하여 경련은 조절되었고 현재 유지용량으로 5 mg/kg의 용량으로 투여 중이며 연고지 관계로 서울로 전원 되어 치료 중이다.

## 고 찰

Van Bogaert-Bertrand병으로 불리기도 하는 Canavan병은 1931년 Myrtille Canavan이 처음 Shilder병으로 생각되던 환아에서 뇌백질의 해면양 변성을 기술한 이래, 조기에 발견되는, 그

리고 진행성의 대뇌병변을 특징으로 하는 드문 상염색체 열성으로 유전되는 질환이다<sup>4)</sup>. 그 후 1949년 van Bogaert와 Bertrand<sup>5)</sup>가 3명의 유대인 소아에서 이 병을 구체적으로 기술함으로써 알려졌다. Canavan병은 전세계적으로 분포하고 모든 인종에서 발견되지만, 특히 동유럽 혈통의 Ashkenazi 유대인에게 더 많이 발생한다. Matalon 등<sup>6)</sup>의 보고로는 138명의 환자 중에 79명(57.5%)이 Ashkenazi 유대인이었고 59명(42.5%)은 비유대인이었다.

건강한 유대인의 선별 검사에서 40명 중의 1명이 Canavan 돌연변이 중의 하나의 보인자라는 것이 밝혀졌다. 발병률은 약 6,000명 당 1명으로, 이런 높은 발병률 때문에 건강한 유대인 중에 Canavan disease의 보인자를 선별검사하는 것이 가능하다.

유대인이 아닌 다른 인종에서 돌연변이는 다르고 더욱 다양하다. 유럽, 중앙 아시아, 터키, 짐시, 아프리카-아시아 선조의 개인에서 Canavan disease가 보고되었다. 다른 인종에서 가장 흔한 돌연변이는 Ala305Glu이다. 돌연변이 Ile143Thr은 일본 환자에서 보고되었다<sup>7,8)</sup>.

Canavan disease는 다양한 임상적 표현형의 변이가 있을 수 있다고 보고되어 왔다. 출생 직후 바로 나타나는 선천성형과 생후 6개월 이후 증상의 발현을 보이는 유아형, 그리고 5세 이후 나타나는 청소년형 등으로 나누기도 하고, 병의 진행정도와 유병 기간에 따라 경증형과 중증형으로 나누기도 한다. 영아형이 가장 흔하고 6개월경 증상이 나타나며 연소형은 4-5세경까지 정상으로 지내다가 이후 증상이 나타나고 진행도 느리다. 영아형은 5-6개월경에 현저해진다. 두위도 초기 영아기에는 정상이나, 1세경에 증가하여 대개 90 백분위에 이르게 된다. 고개를 가누지 못하고 근긴장도 저하나 드물게 근긴장도 항진, 반사반응 항진을 보이고 발달 지연과 지능장애가 있다. 경련과 시신경 위축, 때로 청력소실이 나타나고 약 1세경 수유장애 및 위식도 역류가 생긴다. 5세 이전에는 사망하는 것으로 알려져 있으나 증상이 서서히 진행되는 연소형도 있고 같은 돌연변이 유전자를 가진 환자에서도 임상증상이 경한 경우가 있으며, 이는 남아있는 aspartoacylase의 활성도에 의한 것으로 여겨진다<sup>9-12)</sup>.

1986년 Kvittingen 등<sup>13)</sup>은 N-acetylaspartic acid(NAA)의 다량 배설과 중추신경계의 장애가 연관이 있다고 처음 발표하였다. 1987년에 Hagenfeldt 등<sup>14)</sup>이 aspartoacylase 결핍으로 N-acetylaspartic aciduria와 백질변성을 보인 환아를 처음 보고하였고, 1995년 Matalon 등<sup>15)</sup>이 뇌조직생검에서 특징적인 뇌백질의 해면양 변성을 보인 3명의 환자에서 aspartoacylase 결핍과 N-acetylaspartic aciduria와의 연관성을 보고한 이후, 이와 유사한 증례들의 계속된 보고로 이 질환의 생화학적 원인이 밝혀지게 되었다. 그 후 N-acetylaspartic acid, aspartoacylase의 결핍으로 인한 세포외액과 혈장 내 그리고 소변에서의 NAA의 축적이 Canavan병에서 나타남을 밝혔다.

NAA는 L-aspartate-N-acetyltransferase에 의해 acetyl-CoA와 aspartate로부터 중추신경계에만 합성된다. 합성된 NAA

는 aspartoacylase에 의해 aspartate와 acetyl로 대사되고 aspartate는 brain acetate thiokinase에 의해 acetylCoA로 변환된다. Aspartoacylase는 뇌백질에 많고 피질에서의 활성도는 낮다. Aspartoacylase의 활성도가 낮으면 NAA가 뇌백질내에 축적되고 과량의 NAA는 소변으로 배설된다. acetylCoA는 막성지질합성에 필수적으로 AcetylCoA의 합성이 감소하면 막지질의 합성에도 장애가 온다<sup>9,10)</sup>.

NAA의 감소는 Canavan병의 특수한 현상이 아니며 신경원(neuron) 소실의 표식으로 볼 수 있으며, 국소 신경원손상, 전반적인 수초손상질환, Huntington병, HIV 신경감염, Alzheimer 병 등에서도 보일 수 있다.

Aspartoacylase의 합성에 관여하는 유전자는 17번 염색체에 존재하고 있으며, 대부분의 유전성 대사질환과 마찬가지로 여러 종류의 유전자변이에 의해 효소활성의 감소 내지는 장애로 인해 병변이 유발된다고 보고되었다<sup>7)</sup>.

Canavan disease의 확진은 소변에서 NAA level이 증가하고 피부 섬유모세포 배양에서 aspartoacylase의 결핍이 있음을 확인하는 것으로 가능하다. 환자에서 NAA의 양은 정상적인 아이들보다 5-10배 정도 증가되어 있다<sup>4,5,16)</sup>.

Aspartoacylase 활성도를 결정하는 가장 좋은 조직은 배양된 피부 신경모세포며, 혈액, 용모막 용모, 양수 세포에서는 시행할 수 없다. 보인자에 있어 효소 활성도는 정상 값의 1.5배 정도 나타나고, 실제적으로 환자에서는 아주 높게 나타난다. 효소 결핍은 배양된 피부 신경모세포에서 설명할 수 있으나 aspartoacylase의 효소 분석이 어렵기 때문에 소변의 증가된 NAA level만으로도 확진하는데 충분하다. 정상인에서 소변의 NAA의 농도는 미미하나(<25  $\mu\text{mol}/\text{mmol creatinine}$ ), Canavan병 환자에서는  $3,000 \pm 1,800 \mu\text{mol}/\text{mmol creatinine}$ 이다. NAA는 혈장, 뇌척수액, 뇌조직에서도 높은 농도로 발견되나. NAA는 신경조직에 있는 dipeptide인 N-acetylaspartylglutamate(NAAG)의 합성이 전구물질로도 작용하므로 Canavan병의 환자에서 소변의 NAAG 값이 증가한 것도 보고되었고 NAAG는 시신경로의 전달물질로 생각되므로 Canavan병의 시신경위축과 소변의 NAAG의 배설량의 증가의 연관성이 제시되었다.

효소 결핍이 발견되기 전에는 Canavan disease의 우선적 진단 방법으로 뇌의 조직병리학적 방법이 이용되었다. 현미경 검사로 대뇌백질의 스폰지양 변성이 밝혀졌다. Astrocytes는 부어 있고 전자 현미경 검사상 길게 늘어나고 찌그러진 미토콘드리아를 관찰할 수 있다. 병의 초기에 침범되지 않았던 회백질은 점점 위축되고 스폰지양 변화를 보인다. 뇌의 스폰지양 변화는 뇌세포의 물의 함량을 조절하는데 있어 NAA가 작용하는지는 의문이다.

뇌전산화단층촬영에서는 피질하 및 심부백질에서 전반적이고 대칭적인 저음을 보이며, MRI의 T1 강조 영상에서 양측의 전반적인 저강도, T2 강조 영상에서 고강도를 보여 뇌백질에 수분 함량이 많고 수초가 감소하여 있음을 나타낸다. 초기에는 MRI

가 정상일 수 있으므로 병의 진행을 관찰하기 위해 반복적인 검사가 필요하며 진행하면 뇌질의 확장 및 뇌위축이 나타난다<sup>17, 18</sup>.

방사선검사로 뇌초음파에서 뇌량을 제외하고 피질과 피질하백질의 음영강도가 역전되고 뇌실 확장의 소견이 보인다.

1997년 윤 등<sup>3</sup>이 보고한 국내의 증례는, 그 당시 국내에서는 소변내의 NAA의 정량분석이 되지 않아서, 뇌자기공명영상 소견과 뇌자기공명 분광 검사에서 NAA의 증가를 확인하였고, 뇌조직 생검에서 대뇌백질의 해면양 변화를 확인하였다. 하지만 현재는 국내에서도 소변내 NAA의 측정이 가능하므로, 뇌조직검사와 같은 침습적인 검사방법은 사용할 필요가 없을 것 같다. 본 증례의 환자에서는 특징적인 뇌자기공명사진 소견과 소변내 증가된 NAA 만으로도 Canavan병을 진단할 수 있었다.

감별진단으로는 대두증을 동반하는 다른 질환들인 Alexander 병, Tay-Sachs병, metochromatic leukodystrophy, glutaric acidemia 및 다른 심한 퇴행성신경증 등을 감별해야 한다. 뇌전산화촬영이나 MRI에서 보이는 전반적인 뇌백질의 저음영으로 Tay-Sachs병과 감별하며, Alexander병은 진행이 더 느리고 근긴장도 감소가 드문 점에서 감별된다. 뇌조직의 해면양 변성을 나타내는 다른 질환과의 감별이 필요하며 단풍당뇨증, Kearns-Sayre증후군, glycine뇌증, infantile subacute necrotizing encephalomyelopathy,

바이러스 감염, mitochondrial disease, 호모시스틴뇨증, 페닐케톤뇨증 등의 아미노산 및 유기산병증이 이에 포함된다<sup>1-3</sup>.

Canavan병은 정확한 분자 유전학적 진단을 통한 유전상담 및 산전 진단이 중요하며 임신 14-18주 사이에 양수 내의 NAA(정상값: 0.3-2.55  $\mu\text{mol/L}$ ) 측정으로 산전 진단을 할 수 있다.

위험 임신 기간 동안, 돌연변이 분석이 시기적절한 방법으로 시행되어지지 않는다면 NAA의 양수 분석은 영향 받은 환아를 진단하는 데 도움이 된다. 양수에서 NAA의 증가는 소변에서의 증가보다 덜 발견된다. Stable isotope dilution은 양수에서의 NAA 측정의 정확성을 높이며 전문적인 검사실이 필요하다. 양수 세포 배양에서 aspartoacylase 활성도는 정상 임신에서 매우 낮기 때문에 산전 진찰로 신뢰할 수 없다<sup>19</sup>.

Jacob 등<sup>15</sup>은 Canavan 병의 유전자를 가진 임신부의 소변에서 NAA를 측정하여 임신 6개월에 450  $\mu\text{mol/mol}$  creatinine(정상 <30  $\mu\text{mol/mol}$  creatinine)까지 증가한 예를 보고하였다. Eipeleg 등<sup>11</sup>은 Canavan 병이 있는 환자의 가족에서 양막세포의 DNA 분석을 통해 산전 진단에 이용한 경우를 보고하였다. 양쪽 부모 모두 Ashkenazi 유대인이었고 aspartoacylase gene의 cDNA에 C854 돌연변이가 있는 임신 4레 중 3레에서 양막세포의 DNA 분석상 Canavan 병에 이환되지 않았음이 예견되었으며, 양수내 NAA 농도와 출생 후 소변의 NAA 농도 역시 정상이었으며, 나머지 1레의 사생아의 조직분석은 유용하지 않았다.

Matalon 등<sup>19</sup>은 Canavan 병이 있는 가족의 2번째 임신 16주에 양수천자를 통한 양수검사에서 NAA 농도는 정상이었으며(2.3  $\mu\text{mol/L}$ ), 양막세포에서 부모의 돌연변이에 대한 DNA 검사

에서 태아의 어머니의 돌연변이의 보인자였다. 출생 후 신생아 소변의 NAA 수치는 정상이었고 이후 정상으로 자랐다. 양막세포를 배양하여 효소활성도를 측정시에 남아있는 효소의 활성도가 높을수록 임상증상도 경하다. 질환이 있는 선조의 검사 결과로 특히 돌연변이를 확인하는 것은 가장 정확한 유전 상담을 제공할 수 있다. 이러한 정보는 가계의 다른 구성원들의 보인자와 영향 받은 태아를 확인하는데 중요하다. 돌연변이 분석은 Ashkenazi 유대인처럼 위험 집단의 보인자를 검사하는데 중요한 요소이다. 보인자 검사를 통한 예방 프로그램은 유대인 개인과 유대인 가계의 부부 임신에 제공되어 지고 있다.

치료는 특별한 치료는 없으며 증상에 대한 치료이다. 경련은 조절해야 하며, 비위관이나 위루술을 통한 음식 섭취가 필요할 수도 있고, 재활치료가 필요하다. 최근 몇 가지 경험적인 치료도 시도되어지고 있다.

Acetazolamide를 이용한 치료 시도는 뇌백질 수분과 NAA 농도를 줄이기 위해 5개월 동안 시행되었다. 그러나 acetazolamide는 뇌압을 줄이는 데는 도움이 되었지만, 수분과 NAA 농도를 줄이지는 못했다. 케톤 식이를 이용한 치료는  $\beta$ -hydroxybutyrate의 농도를 증가시켰지만, NAA 농도는 여전히 높았다<sup>2</sup>. 최근 유전자 치료가 Canavan병이 있는 19개월과 24개월의 두 어린이에게 시도되었다<sup>20</sup>. 하지만 유전자 치료는 현재로서는 그 사용이 제한적이며 보편적인 치료로서는 사용하지 못하고 있다.

## 요 약

저자들은 신생아기에 경련을 보였던 환아에서 소변의 N-acetylaspartic acid의 정량검사를 통해 확진하였으며, 뇌자기공명 소견상 뇌백질의 퇴행성변화를 보였던 Canavan 병 1례를 경험하였기에 문헌 고찰과 함께 보고하는 바이다.

## 참 고 문 헌

- 1) Matalon R, Michals KM. Recent advances in Canavan disease. *Adv Pediatr* 1999;46:493-505.
- 2) Baslow MH. Canavan's spongiform leukodystrophy. *J Mol Neurosci* 2000;15:61-9.
- 3) 윤소영, 김정호, 고태성, 최중곤, 공성엽. Canavan disease 1례. *대한소아신경학회지* 1997;5:159-66.
- 4) Canavan MM. Schilder's encephalitis periaxialis diffusa. *Arch Neurol Psychiatry* 1931;25:299-308.
- 5) van Bogaert L, Bertrand I. Sur une idiotie familiale avec degerescence spongieuse de neuraxe(note preliminaire) 1949;49:527-87
- 6) Matalon R, Michlas K, Kaul R. Canavan disease: from spongy degeneration to molecular analysis. *J Pediatr* 1995; 127:511-7.
- 7) Shaag A, Anikster Y, Christensen E, Glustein JZ, Fois A, Michelakakis H, et al. The molecular basis of Canavan

- (aspartoacylase deficiency) disease in European non-Jewish patients. *Am J Hum Genet* 1995;57:572-80.
- 8) Kaul R, Gao GP, Aloya M, Balamurugan K, Petrosky A, Michals K, et al. Canavan disease: mutations among Jewish and non-Jewish patients. *Am J Hum Genet* 1994;55:34-41.
  - 9) Menkes JH. Textbook of child neurology. Lea & Febiger, 4th ed. Philadelphia 1990:172-3.
  - 10) Zelnik N, Luder AS, Elpeleg ON, Gross-Tsur V, Amir N, Hemli JA, et al. Protracted clinical course for patients with Canavan disease. *Dev Med Child Neurol* 1993;35:346-58.
  - 11) Zelnik N, Elpeleg ON. Canavan disease: clinical genetic correlation. *Dev Med Child Neurol* 1994;36:839-45.
  - 12) von Moers A, Sperner J, Michael T, Scheffner D, Schutgens RH. Variable course of Canavan disease in two boys with early infantile aspartoacylase deficiency. *Dev Med Child Neurol* 1991;33:824-8.
  - 13) Kvittingen EA, Guldal G, Borsting S, Skalpe IO, Stokke O, Jellum E. N-acetylaspartic aciduria in a child with progressive cerebral atrophy. *Clin Chim Acta* 1986;158:217-27.
  - 14) Hagenfeldt L, Bollgren I, Venizelos N. N-acetylaspartic aciduria due to aspartoacylase deficiency—a new etiology of childhood leukodystrophy. *J Inherit Metab Dis* 1987;10:135-41.
  - 15) Matalon R, Kaul R, Gao GP, Michals K, Gray RG, Bennett-Briton S, et al. Prenatal diagnosis for Canavan disease: the use of DNA markers. *J Inherit Metab Dis* 1995;18:215-7.
  - 16) Burlina AP, Corazza A, Ferrari V, Erhard P, Kunnecke B, Seelig J, et al. Detection of increased urinary N-acetylaspartylglutamate in Canavan disease. *Eur J Pediatr* 1994;153:538-9.
  - 17) Marks HG, Caro PA, Wang ZY, Detre JA, Bogdan AR, Gusnard DA, et al. Use of computed tomography, magnetic resonance imaging, and localized 1H magnetic resonance spectroscopy in Canavan's disease: a case report. *Ann Neurol* 1991;30:106-10.
  - 18) Austin SJ, Connelly A, Gadian DG, Benton JS, Brett EM. Localized 1H MR spectroscopy in Canavan's disease: A report of two cases. *Magn Reson Med* 1991;19:439-45.
  - 19) Matalon R, Matalon KM. Canavan disease prenatal diagnosis and genetic counseling. *Obstet Gynecol Clin North Am* 2002;29:297-304.
  - 20) Janson C, McPhee S, Bilaniuk L, Haselgrove J, Testaiuti M, Freese A, et al. Clinical protocol. Gene therapy of Canavan disease: AAV-2 vector for neurosurgical delivery of aspartoacylase gene(ASPA) to the human brain. *Hum Gene Ther* 2002;13:1391-412.