

영아 연축을 동반한 Krabbe병 1례

인하대학교 의과대학 소아과학교실, 서울의과학연구소*

김자경 · 김달현 · 강보영 · 권영세 · 홍영진 · 손병관 · 윤혜란*

A Case of Krabbe Disease with Infantile Spasm

Ja Kyoung Kim, M.D., Dal Hyun Kim, M.D., Bo Young Kang, M.D., Young Se Kwon, M.D.
Young Jin Hong, M.D., Byong Kwan Son M.D. and Hye Ran Yoon, Ph.D.*

Department of Pediatrics, College of Medicine, Inha University, Incheon,
Seoul Clinical Laboratory*, Seoul, Korea

Krabbe disease is a rare autosomal recessive disorder clinically characterized by retardation in motor development, prominent spasticity, seizures, and optic atrophy. Pathologically, there are many globoid cells in the white matter, in addition to the lack of myelin and the presence of severe gliosis. Hence Krabbe disease is known as globoid cell leukodystrophy. Biochemically, the primary enzymatic deficiency in Krabbe disease is galactocerebroside beta-galactosidase. Patients with Krabbe disease can be subdivided into the early-onset type and late-onset type, according to the onset of clinical manifestations. Most patients with early-onset type die before their second birthday. We describe a girl with Krabbe disease associated with uncontrolled seizures, which was confirmed with biochemical study and MRI. The clinical findings of this patient included hyperirritability, scissoring of the legs, flexion of arm, and clenching of the fists, and generalized tonic seizures. EEG showed hypsarrhythmia, and MRI demonstrated degenerative white matter changes in bilateral periventricular white matter, posterior rim of internal capsule, basal ganglia and brain stem on T2W1 and FLAIR image. The diagnosis was based on clinical features of progressive neurologic deterioration in conjunction with low galactocerebroside beta-galactosidase activity. (J Korean Pediatr Soc 2003;46:95-99)

Key Words : Krabbe disease, Infantile spasm, Galactocerebroside beta-galactosidase

서론

중추신경계의 백색질을 주로 침범하는 유전성 백색질장애는 말이집(myelin)을 구성하는 성분의 대사과정 중의 장애로 발생되며, 이염성 백질 이영양증, Krabbe병, 부신 백질 이영양과 Pelizaeus-Merzbacher병 등이 속한다. 그 중 Krabbe병은 라이소솜 효소인 galactocerebroside(GALC)의 결핍으로 인하여 발생하는 퇴행성 뇌질환이다. 상염색체 열성으로 유전¹⁾하며 미국이나 일본의 경우 100,000명당 1명이 발생한다고 보고된다²⁾. Krabbe병은 증상 발현 시기에 따라 3-6개월경에 증상이 발현하는 조기 발현형과 2세 이후 소아가나 청소년기에 나타나는 지연 발현형으로 나누며, 조기 발현형이 대부분을 차지한다. 조기 발현형의 증상으로는 심하게 보채고, 경직, 운동과 정신발달의 정

지, 감염의 증거 없이 체온의 상승 등의 증상이 나타나며, 빠르게 퇴행이 진행하면서 수의운동이 없어지고, 호흡기 감염이나 뇌성 고열증으로 2세 전에 사망하게 된다^{3,4)}. Krabbe병은 보통 회백질 보다 백색질을 침범하기에 초기에 경련은 흔하지 않으나, 초기 증상으로 발현되기도 하며, 병이 진행되는 단계에서 나타날 수 있다^{1,4)}. 이에 저자들은 조절되지 않는 경련을 주소로 내원하여 뇌파검사서 고부정뇌파(hypsarrhythmia)를 보이며, T2 강조 자기공명 영상에서 뇌실주변부와 속섬유막의 후반부데(posterior rim), 기저핵, 뇌줄기의 고신호 강도를 보이고 효소 측정으로 Krabbe병으로 진단받은 환자 1례를 경험하였기에 문헌 고찰과 함께 보고하는 바이다.

증례

환 아 : 송○○, 22개월, 여아

주 소 : 조절되지 않는 경련

현병력 : 생후 14개월에 잘 걷지 못하고, 다리가 뻗뻗해지는 증상으로 뇌성마비진단을 위하여 재활의학과에 내원하였다. 내원

접수 : 2002년 9월 4일, 승인 : 2002년 10월 30일
책임저자 : 권영세, 인하대학교병원 소아과
Tel : 032)890-2843 Fax : 032)890-2844
E-mail : ysped@inha.ac.kr

당시 환아는 불빛이나 소리 등의 자극에 과반응을 보였고, 눈을 잘 맞추지 못하였으며, 전신의 근긴장도가 증가되어 있었다. 7개월 동안 뇌성마비 진단하에 물리치료를 받았고, 치료 중 고성으로 보체는 증상을 볼 수 있었으며, 물리치료를 안 받을 경우 근긴장도의 향진이 심해졌다. 생후 21개월에 언니가 안고 있다가 떨어뜨리면서 첫번째 경련을 하였다. 경련은 10초간, 전신 강직 형태로, 위쪽으로 눈이 고정되었으나 자율신경 증상이나 발작 후 졸음은 없었다. 경련에 대하여 뇌파검사, 뇌 컴퓨터촬영을 한 후 디아제팜을 투여하였다. 그러나 약물치료에도 불구하고 경련의 형태는 변하지 않고 하루에 10회 이상 빈도가 증가하여 소아과로 전과되었다.

과거력 : 재태기간 38주, 출생체중 2.8 kg, 제왕절개로 분만된 정상 신생아였고, 주산기력에 이상소견은 없었다. 운동발달은 6-7개월에 목을 가누기 시작했으며, 10개월이 넘어서 뒤집기를 하기 시작하였고, 엄마가 세워주면 붙잡고 설 수 있었으나 혼자서 붙잡고 서지는 못하였다. 언어발달은 엄마, 아빠 정도였으나 점점 자극에 대하여 이상한 괴성을 질렀다.

가족력 : 환아는 자매 중 둘째로 언니는 특이한 병력이 없었으며 정상아였다. 양측 부모가 모두 건강한 편으로 근친 결혼은 아니며, 일찍 사망한 형제자매는 없었다.

진찰 소견 : 내원 당시 체중은 9.2 kg(3 백분위수 이하), 신장 77 cm(3 백분위수 이하), 두위는 45.9 cm(10-25 백분위수)이었다. 복부 진찰에서 간이나 비장은 촉지되지 않았다. 신경학적 진찰 소견에서 환아는 자극에 대하여 눈을 뜨지 못하고, 고성으로 울었으며, 자극이 주어진 곳에 반사적으로 움직였으나 수의 운동은 보이지 않았다. 소리 자극에 대하여 반응을 보이지 않았다. 양안의 동공의 크기는 3 mm, 대광 반사는 없었으며, 안구운동도 없었다. 근긴장도는 경직되었고, 심부건 반사는 상지는 정상

이었으나 하지에서 항진되어 있었다.

검사 소견 : 14개월에 촬영한 방사선학적 소견은 T2 강조 뇌 자기공명 영상에서 양측 뇌실주변부의 백색질을 비롯하여 속섬유막의 후반부에, 기저핵과 뇌줄기에 고신호 강도의 이상 소견이 관찰되었다(Fig. 1). 경련을 시작한 21개월에 촬영한 T2 강조 뇌 자기공명 영상에서 이전과 비교하여 양측 뇌실주변부의 백색질의 병변이 현저히 증가하였으며, 특히 두정후두부와 양측 소뇌 반구까지 고신호 강도가 보였다(Fig. 2). 3개월 후 24개월에 추적한 뇌 자기공명 영상은 고신호 강도가 전두엽, 측두엽과 피질 하 백색질까지 확장되었으며, 심한 뇌 위축을 보였다(Fig. 3). 14개월에 시행한 뇌파검사에서는 간질파는 없었다. 하지만, 경련을 시작한 21개월에 시행한 검사에서 배경은 전반적으로 고진폭 δ 서파가 보이며, 양측 전두엽과 중앙부, 두정엽이나 측두엽에서 극파가 보이는 고부정 뇌파 양상을 보였고(Fig. 4), 3개월 후 24개월에 추적한 뇌파검사서 오른쪽 두정엽에서만 빈번히 극파가 보였다. 효소 활성도 검사에서 arylsulfatase A는 0.573 nm/min/mg of protein으로 정상범위(0.5-1.5 nm/min/mg of protein)였으나, galactocerebroside-β-galactosidase는 0.037 nmol/hr/mg protein로서 정상 범위(0.198-0.939 nmol/hr/mg of protein)보다 현저히 감소되어 있었다.

치료 및 경과 : 뇌파 소견을 보고 경련을 조절하기 위해 항경련제인 Topamax® 1 mg/kg을 먹이기 시작하여 점차 4 mg/kg로 증량한 후 입원시 10회 이상의 경련이 2-3회로 줄어들었다. 입원 12병일째 시각 유발전위 검사(visual evoked potential: VEP)와 뇌줄기 유발반응 청력 검사(auditory brainstem evoked response)를 시행하였다. 시각 유발전위 검사는 시각교차 전두부위 병변이 의심되는 양측의 시각 유발전위 경로의 기능이상 이 보였고, 뇌줄기 유발반응 청력 검사는 청력 소실이 보이지 않는

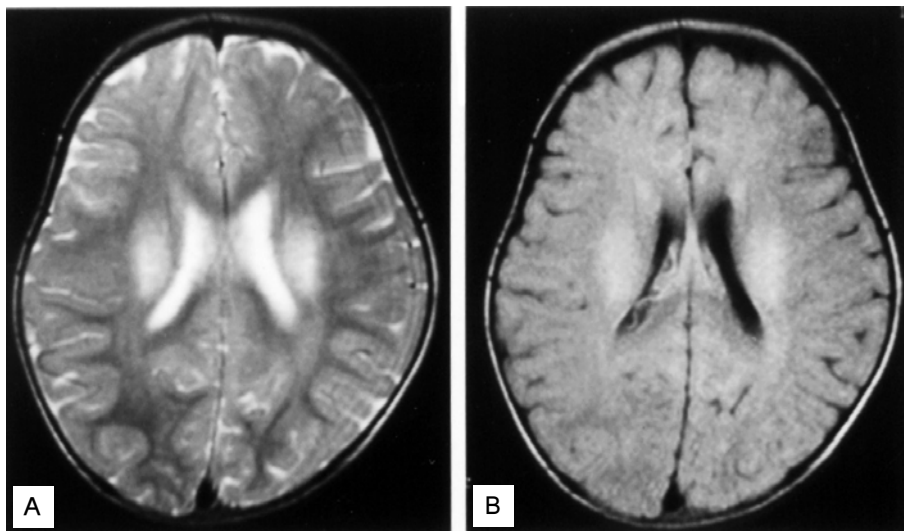


Fig. 1. Brain MRI at the age of 14 months shows high signal intensity lesion in bilateral periventricular white matter, posterior rim of internal capsule, basal ganglia and brain stem on T2W1(A) and FLAIR image(B).

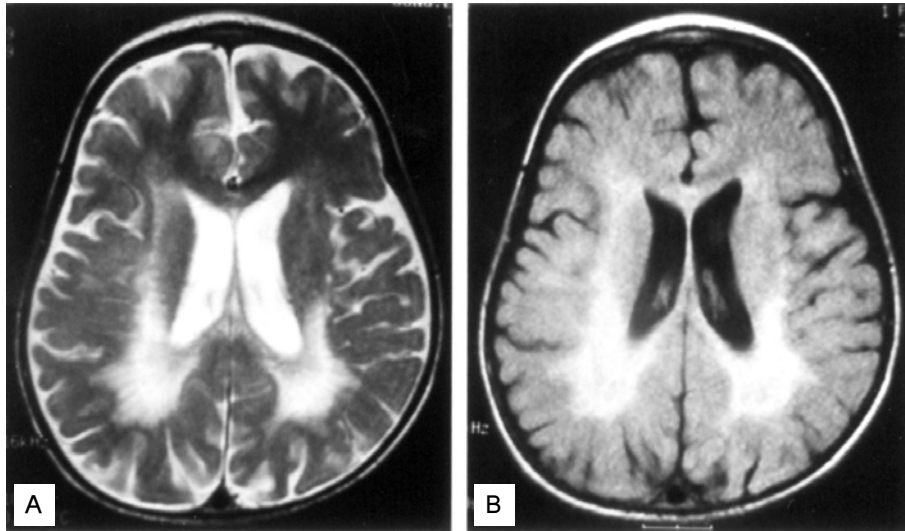


Fig. 2. Brain MRI at 21 months shows markedly increasing high signal intensity lesion in both periventricular white matter, more prominent posterior area on T2W1(A) and FLAIR image(B).

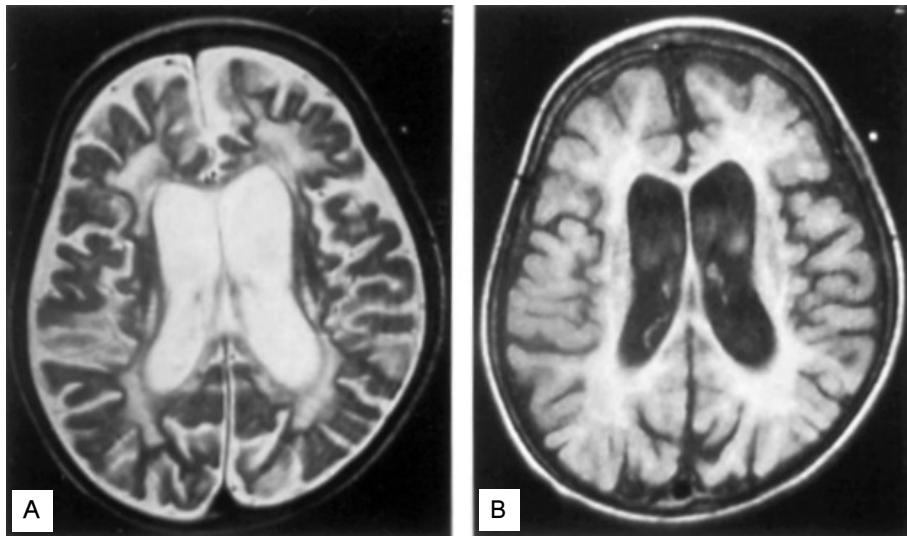


Fig. 3. In addition to white matter lesions, progressive brain atrophy is shown on brain MRI 3 months later.

정상 소견이었다. 퇴원 후 연하곤란이 동반되면서 흡인성 폐렴으로 집중 치료실에서 기계호흡을 시행하였다. 이후 경관영양을 시행하였으나 경관 유도 위식도 역류증이 발생하여 2회의 흡인성 폐렴으로 재입원 하였다. 현재 과호흡과 무호흡이 불규칙적으로 나타나는 군발 호흡양상을 보이고, 강직성 사지 마비는 오히려 근무력증으로 변화하였으며, 심부건반사는 소실되었고, 경련은 더 이상 없는 상태로 외래에서 추적 관찰 중이다.

고 찰

Krabbe병은 GALC 결핍에 의하여 영아기에 운동 발달의 퇴

행과 강직, 경련이나 시신경 위축을 특징으로 하는 질환으로 globoid cell 백질이영양증으로도 알려져 있으며, 상염색체 열성으로 유전하는 대사질환이다. Krabbe병의 발생률은 미국이나 북유럽, 일본에서는 100,000명당 1명이고, 스웨덴은 53,000명당 1명이나, 이스라엘의 아랍계에는 그 빈도가 높은 것으로 알려져 있고^{2,3)}, 우리나라는 정 등⁵⁾이 Krabbe병 1례를 보고하였다.

Krabbe병의 원인인 GALC는 galactolipids(galactosylceramide, galactosylsphingosine, galactosyldi-glyceride)를 분해하는 라이소솜의 가수분해효소이며⁶⁾, galactolipids는 신경세포에 주로 많이 분포하여 세포내 축적시 신경계에 손상을 주게 된다⁷⁾. GALC 유전자는 염색체 14번의 장완 21-31띠에 위치하며,

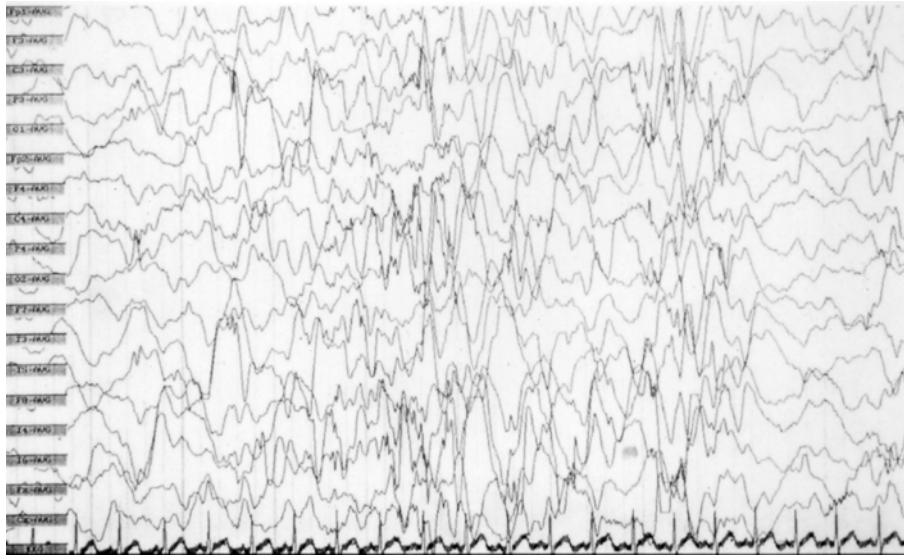


Fig. 4. EEG shows diffuse high amplitude delta slowings of background activity with frequent disorganized spike discharges.

많은 변이들이 보고되고 있다^{3,6)}. 병리학적으로 Krabbe병은 백색질에 혈관 주위의 미세아교세포에 의한 다형핵의 globoid cell의 침착과 진행되는 말이집탈락, 심한 신경아교증이 특징적이며, 육안적으로는 백색질이 감소되어 있고, 신경아교증으로 인해 단단하고 가죽같으나 회색질은 일반적으로 정상이다^{4,8)}. 분자 생물학적으로 GALC 결핍이나 활성도의 저하로 주로 galactosyl-sphingosine(psychosine)의 가수분해가 장애를 받게 되고, 이는 세포독성 대사물질로 백색질에 축적이 일어난다. 이 물질은 희소돌기아교세포의 세포자멸사(apoptosis)를 조장하고 미세아교세포를 자극하여 Krabbe병에서 특징적으로 보이는 globoid cell를 만드는 것으로 생각된다. 그러나 희소돌기아교세포의 세포자멸사와 globoid cell 형성간의 관계에 대해서는 아직까지 이해되지 않고 있다⁸⁾.

Krabbe병은 증상 발현 시기에 따라 조기 발현형과 후기 발현형으로 분류된다. 조기 발현형은 첫 임상 증상이 3-6개월에 시작되어 2세 이전에 사망하며, 환아는 임상증상이 나타나기 전까지 정상적인 발달을 보이는 반면, 후기 발현형은 2-6세나 청소년기에 임상 증상이 나타나며 임상 경과는 다양하게 나타난다. 일반적으로 조기 발현형 Krabbe병의 임상 경과를 3단계로 나누는데, 1단계는 과다흥분과 사지의 강직, 때로는 구토나 수유장애가 나타나며, 경련이 초기증상으로 나타나는 경우도 있다. 2단계는 운동과 정신 발달의 퇴행이 빠르고 심하게 진행되는 시기이다. 심건반사가 과장되게 보이다가 말초 신경증이 진행하면서 소실되고, 강직-간대발작이 나타나기도 하며, 시신경 위축이 진행하여 대광반사가 소실된다. 3단계는 증상이 시작된지 몇 개월 이내에 자발적인 움직임이 없어지기 시작한다^{4,9)}. 후기 발현형은 2-5세 사이에 반부전마비, 소뇌조화 운동불능과 걸질시각 상실증상으로 시작되며, 성인에서 발현하는 경우 초기 증상으로 강직

성 하반신 마비, 격리성 시신경 위축, 척수소뇌조화 운동불능이나 진행성 말이집탈락 신경병증으로 나타나며, 소아에서 보다 다른 질환으로 오인되어 진단하는데 시간이 오래 걸린다^{4,7)}. 본 환아의 경우는 조기 발현형으로 14개월에 사지 강직이 나타나기 시작하여 6개월 후에 경련이 발생하고 시력의 상실이 나타났으나 청력은 정상 소견을 보였다. 일반적으로 Krabbe병은 증상 발현 전까지 정상 발달을 보이나, 본 환아의 경우는 14개월 전까지 정상이 보다 2-3개월 가량의 발달 저하가 있었다. 경련은 한 가지 항경련제의 증량으로 조절이 되었으며, 현재 사지 강직은 오히려 근무력증을 보이며 호흡의 불규칙함과 흡인성 폐렴으로 인한 중환자실 치료를 반복하고 있다.

Krabbe병의 진단은 원인을 알지 못할 때는 뇌조직이나 말초신경 조직 생검을 통하여 진단하였으나, 1970년 GALC의 결핍이 원인으로 밝혀진 후¹⁰⁾, 말초 백혈구나 배양된 섬유아세포 이외에도 양수에서 채취한 세포를 배양하여 효소 활성도를 측정하여 쉽게 진단할 수 있다^{3,4)}. 하지만 경우에 따라서는 임상적으로 의심이 되나 효소의 활성도가 정상인 경우가 있으며 이때는 연속적인 자기 공명영상 촬영이 도움이 된다⁶⁾. 방사선학적으로 T2 강조 뇌 자기공명 영상에서 초기에 기저핵의 저신호 강도를 보이다 중반기에 특징적인 고신호 강도가 기저핵과 반란원을 중심으로 대칭적으로 나타나며, 후반기에 전반적인 뇌 위축이 나타난다. 이런 고신호 강도에 대해서는 여러 의견이 있으나 조직학적인 병변과 크게 관련이 있다^{11,12)}.

경련을 동반할 경우 연속적으로 시행하는 뇌파검사는 병의 진행을 잘 반영한다¹⁾. 백색질을 침범하는 질환의 뇌파는 전반적으로 고진폭 δ 서파 배경하에 간질파가 없는 것이 특징적이거나, Krabbe병을 가진 환자들의 뇌파변화에 대한 보고들을 보면 서파 배경하에 병이 진행하면서 다양한 간질파를 보고하였다. 이는

Krabbe병이 백색질만을 침범하는 질환이 아니라 회색질에도 영향을 미친다는 것을 알 수 있다^{1, 13)}. 본 환자에서는 임상 증상이 나타날 때에 시행하였던 뇌파검사에서는 정상적인 소견을 보였으며 강직과 운동영역의 퇴행이 진행하고 경련이 나타나는 단계에서 여러 보고에서 보듯 전반적인 고진폭 δ 서파 배경하에 양측 전두엽과 중앙, 두정엽, 측두엽에서 발생한 극파의 고부정 뇌파가 보였다. 어떤 보고서에 의하면 몇 가지의 항경련제 투여로도 경련이 조절되지 않았던 경우를 보고하였으나, 본 환자는 단일 항경련제의 투여로 경련은 잘 조절되었고 현재 경련은 없는 상태이다.

Krabbe병의 치료는 GALC 효소의 대체나 효소의 활성도를 촉매할 수 있는 물질의 투여가 효과가 없음이 알려져 있고, 조기에 골수 이식을 시행하여 방사선학적으로나 임상 증상의 호전이 있었다는 보고도 있으나 시술 자체가 위험요소를 가지고 있어 흔히 사용하지 못한다⁴⁻⁶⁾. 현재 아직까지 효과적인 치료는 없으며, 보존적인 치료 뿐이다. 치료에 있어서 중요한 것은 고위험 가계에 대해 산전 검사를 통한 환자군 뿐만 아니라, 보인자의 발견이 중요할 것이다^{5, 6)}.

요 약

저자들은 뇌성마비로 진단받고 치료중 조절되지 않은 경련을 주소로 본과로 전원되어 자기 공명영상 촬영과 효소 측정법으로 Krabbe병의 조기 발현형으로 진단 받은 환자 1례를 경험하였기에 문헌 고찰과 함께 보고하는 바이다.

참 고 문 헌

1) Wang PJ, Hwu WL, Shen YZ. Epileptic seizures and elec-

troencephalographic evolution in genetic leukodystrophies. *J Clin Neurophysiol* 2001;18:25-32.

2) Heim P, Claussen M, Hoffmann B, Conzelmann E, Gärtner J, Harzer K, et al. Leukodystrophy incidence in germany. *Am J Med Genet* 1997;71:475-8.

3) Wenger D, Rafi MA, Luzi P. Molecular genetics of krabbe disease: diagnostic and clinical implications. *Hum mutat* 1997;10:268-79.

4) Swaiman KF. Lysosomal diseases: Krabbe disease. In: Swaiman KF, Ashwal S editor. *Pediatrics neurology: principles & practice*. 3rd ed. St. Louis: Harcourt Health Science Co, 1999:449-51.

5) 정선윤, 문한구. Krabbe병 1례. *대한소아신경학회지* 2001;9:411-5.

6) Tullu MS, Muranjan MN, Kondurkar PP, Bharucha BA. Krabbe disease - Clinical profile. *Indian Pediatr* 2000;37:939-46.

7) Champe PC. Glycolipid metabolism. In: Champe PC, Harvey RA editors. *Biochemistry*. 2nd ed. Philadelphia: J.B. Lippincott Co, 1994:199-204.

8) Im DS, Heise CE, Nguyen T, O'Dowd BF, Lynch KR. Identification of a molecular target of psychosine and its role in globoid cell formation. *J Cell Biol* 2001;153:429-34.

9) Hagberg B. Krabbe's disease and clinical presentation of neurological variants. *Neuropediatrics* 1984;15:11S-5S.

10) Suzuki K, Suzuki Y. Globoid cell leucodystrophy (Krabbe's disease): deficiency of galactocerebroside beta-galactosidase. *Proc Natl Acad Sci USA* 1970;66:302-9.

11) Given II CA, Santos CC, Durden DD. Intracranial and Spinal MR imaging findings associated with Krabbe's disease: case report. *Am J Neuroradiol* 2001;22:1782-5.

12) Bernal OG, Lenn N. Multiple cranial nerve enhancement in early infantile Krabbe's disease. *Neurology* 2000;54:2348-9.

13) Kliemann FAD, Harden AL, Pampiglione G. Some EEG observations in patients with Krabbe's disease. *Dev Med Child Neurol* 1969;11:475-84.