

척수중후근으로 발현한 뇌힘줄황색종증

가톨릭대학교 의과대학 신경과학교실

유상원 김승유 배대웅 박인석 김중석 이광수

Cerebrotendinous Xanthomatosis With Spinal Cord Syndrome

Sangwon Yoo, MD, Seungyoo Kim, MD, Dae-Woong Bae, MD, In-Seok Park, MD, Joong-Seok Kim, MD, PhD, Kwang-Soo Lee, MD, PhD

Department of Neurology, The Catholic University of Korea College of Medicine, Seoul, Korea

J Korean Neurol Assoc 32(3):215-217, 2014

Key Words: Cerebrotendinous xanthomatosis, Spinal xanthomatosis, Cholestanol

뇌힘줄황색종증(cerebrotendinous xanthomatosis)은 보통염색체열성유전지질대사장애로 지질대사 물질이 신경계를 포함한 다발 장기에 침착함으로써 힘줄황색종(tendon xanthoma)과 신경학적 이상을 야기하는 전신질환이다.¹ CYP27A1 유전자의 변형은 콜레스테롤을 담즙으로 전환하는 효소(sterol 27-hydroxylase)의 결핍을 초래하며 이로 인해 혈중 콜레스타놀(cholestanol)과 담즙 알코올(bile alcohol)생성이 증가한다.^{1,2} 혈중 콜레스타놀과 소변 담즙 알코올 측정이 진단에 중요하다. 국내에도 이 질환에 대한 보고는 있지만 아직까지 척수중후근과 함께 나타난 보고는 없다. 저자들은 척수를 침범한 뇌힘줄황색종증을 경험하여 보고하는 바이다.

증 례

51세 여자가 선행되는 감염증 없이 2-3개월 전부터 진행된 보행장애와 사지의 근위약감이 내원 10일 전부터 악화되어 왔다. 10년 전부터 말이 어눌하였으나 대화에는 문제가 없었으며 2년 전부터는 발뒤꿈치에 덩어리가 만져졌다. 특별히 백내장과 같은 안구증상과 만성설사 등의 소화기장애는 없었지만 수일

전부터 소변을 자주 급하게 보게 되었다. 전신염증질환을 시사하는 기왕력은 없었다. 학력은 고졸이었으며, 음주, 흡연력은 없었다. 다른 내과질환의 과거력 역시 없었다. 활력징후는 정상이었고, 신체검사상 양 발목에 무통성의 고정된 딱딱한 덩어리(15x7 cm)가 촉진되었다(Fig. A). 가족력에서 할머니와 여동생 역시 양 발목에 덩어리가 촉진된다고 하였다(Fig. D).

신경학적진찰에서 전반적인 정신운동지연(psychomotor retardation)이 관찰되었으며, 간이정신상태검사상에서 16점이었다. 경미한 구음장애와 수평 신속따라보기(saccadic pursuit), 사지의 위약(MRC Grade IV)과 강직(spasticity)이 관찰되었다. 감각검사에서는 사지에서 진동감각이 감소되었고, Romberg검사 양성이었다. 소뇌검사에서는 이상이 없었다. 심부건반사는 대칭적으로 사지에서 향진되었으며, 바빈스키징후, 발목간대 그리고 Hoffmann 징후도 대칭적으로 관찰되었다.

일반혈액과 화학검사, 전해질, 신장기능검사, 간기능검사, 심전도, 흉부X선검사 등의 기본 검사에서 특이 소견은 관찰되지 않았다. 매독혈청검사, 사람면역결핍바이러스, 비타민B12, 구리, 안지오텐신전환효소(angiotensin-converting enzyme), 항DNA항체(anti-dsDNA), 항핵항체(ANA), 항쇠그렌항체(anti-SS A/B Antibody), 항중성구세포질항체(ANCA), Aquaporin-4항체, 신생물발암항체검사상에서 이상 소견은 관찰되지 않았다. 혈청 지방단백질 검사에서는 총 콜레스테롤 수치는 196 mg/dL, 저밀도지질단백콜레스테롤 102 mg/dL, 중성지방은 85 mg/dL로 정상이었다. 혈중 콜레스타놀 수치는 26.03 ug/mL (정상 범위 0.86-3.71 ug/mL)로 증가되었다. 뇌척수액검사상에서 세포와 울

Received January 28, 2014 Revised April 15, 2014

Accepted April 15, 2014

* Kwang-Soo Lee, MD, PhD

Department of Neurology, The Catholic University of Korea College of Medicine, 222 Banpo-daero, Seocho-gu, Seoul 137-701, Korea

Tel: +82-2-2258-2815 Fax: +82-2-599-9686

E-mail: ks1007@catholic.ac.kr

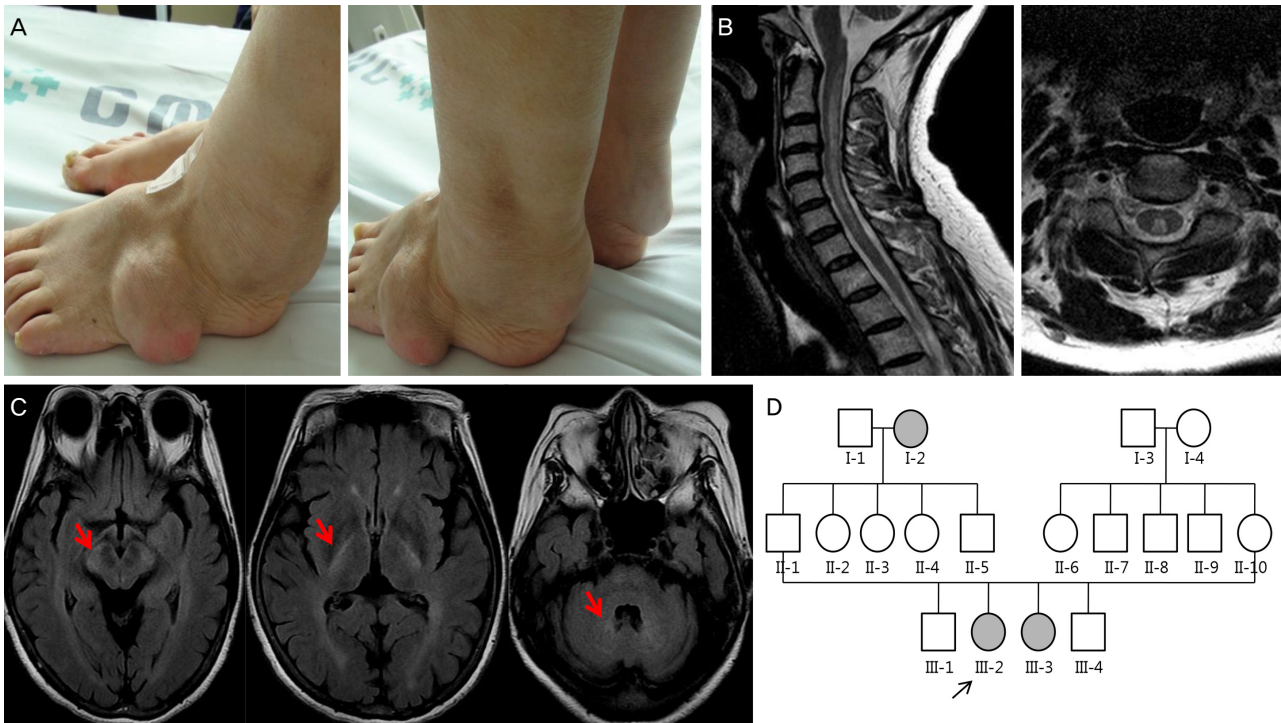


Figure. Initial evaluation of the patient. (A) The patient had multiple xanthomas at feet and Achilles tendons. (B) Magnetic resonance T2WI of cervical cord showed an elongated band of high signal intensity in dorsal column. (C) Brain magnetic resonance FLAIR showed symmetric high signal intensity (indicated by red arrows) at cerebral peduncles, globus pallidus, post. Limb of internal capsule and dentate nucleus. (D) The pedigree of the family, indicating the patient (arrow); Gray symbols represent affected family members. Her grandmother (I-2) and sister (III-3) had Achilles tendon xanthomas.

리고클론피는 검출되지 않았고 면역글로블린G지수도 정상 범주였다. CYP27A1와 척수소뇌실조유전자검사 그리고 황색종에 대한 조직검사는 시행하지 못하였다.

뇌와 경추자기공명영상검사에서 대칭적으로 양측 내측 창백핵, 속섬유막(posterior limb of the internal capsule), 대뇌다리, 치아핵에서 고신호강도가 관찰되었으며 대뇌와 소뇌의 위축 그리고 비특이적 뇌실주변과 소뇌백색질에 고신호강도가 관찰되었다. 경추영상에서는 길게 늘어난 고신호강도와 등쪽기둥(dorsal column)을 선택적으로 침범한 소견이 보였다(Fig. B, C).

척수신경을 함께 침범한 뇌힘줄황색종증으로 진단 후 3-hydroxy-3-methylglutaryl coenzyme A (HMG-CoA) 환원효소 억제제(pravastatin)를 추가 후 추적관찰 중이지만, 임상호전은 없었다.

고 찰

뇌힘줄황색종증은 다양한 증상을 보이는 드문 유전질환으로 소아만성설사, 소아백내장(juvenile cataract), 힘줄황색종, 죽상

경화증, 인지저하, 뇌졸가와 소뇌증상과 같은 다양한 대뇌 신경계 증상이 나타난다. 드물게 척수황색종증(spinal xanthomatosis)이 주로 20-30대 성인에서 추체로와 척수의 등쪽기둥을 침범한 증상으로 나타난다. 이러한 척수황색종증의 일부에서는 앞서 언급한 전형적인 증상들이 경미하거나 척수병 이후에 발현되기도 하고 발목황색종이 나타나지 않는 경우도 있다.³ 따라서 다발경화증, 신경척수염스펙트럼, 전신홍반루푸스, 쇠그렌증후군에 의한 염증척수병, 신경매독, 사람면역결핍바이러스에 의한 감염척수병, 비타민B₁₂ 부족으로 인한 대사척수병, 척수소뇌실조와 같은 신경퇴행질환을 감별해야 한다.^{3,4} 본 증례 역시 척수증후군을 주 임상소견으로 한 환자로, 뇌힘줄황색종증이 드문 질환이며 이 질환의 척수표현형은 국내에서는 보고된 적 없기에 뇌힘줄황색종증의 척수표현형 보다는 다른 진단을 먼저 생각하였다.

뇌힘줄황색종증은 자기공명영상검사에서 몇 가지 특징을 보인다. 소뇌를 침범한 경우가 가장 많으며 특히 치아핵(79%)을 전형적으로 침범하고 대뇌다리(67%)와 창백핵 주변(63%) 순으로 침범한다. 모든 환자에서 비특이 백색질 고신호강도가 양측

에 대칭적으로 관찰되지만 가장 특이적 양상은 치아핵과 장백핵 침범이다.⁵ 척수에서는 대칭적으로 등기쪽기둥을 침범하는 경우가 대다수인데,^{1,5} 본 증례에서는 이러한 소견이 모두 관찰되었다.

진단은 황색종, 소아백내장, 인지 저하 및 만성진행추체로와 소뇌증상으로 의심할 수 있으며 유전자검사와 혈중 콜레스타놀 증가로 확진이 가능하다. 하지만 척수황색증의 전형적 증상은 경미 혹은 나타나지 않거나 뒤늦게 나타날 수 있다.³ 이로 인해 다른 질환으로 오진하여, 스테로이드와 같은 면역억제제를 장기간 사용하는 경우가 있다. 스테로이드는 CYP27A1활성에 영향을 줘 콜레스타놀 수치를 정상화시킨다는 보고는 있지만 실제 치료 효과가 없다.⁶ 따라서 임상 악화와 비전형적 경과를 보이는 환자에 있어서는 이러한 질환의 가능성에 대한 고민이 필요하다.

치료는 sterol 27-hydroxylase 결핍으로 인해 축적되는 혈중 콜레스타놀을 담즙으로 보충해 음성 되먹임 기전으로 낮추는 방법이다.² 기존의 보고에 의하면 담즙 성분인 chenodeoxycholic acid (CDCA) (750 mg/day)를 처방한 경우 콜레스타놀 수치가 정상화되고, 신경학적 소견의 악화가 정지되거나 호전된 결과를 보였으며 HMG-CoA 환원효소억제제의 단독 투여나 병행 투여 때에도 유사한 결과를 보였다.¹ CDCA 대신 부작용이 적고 쉽게 구할 수 있는 ursodeoxycholic acid (UDCA)를 병용했을 경우에 일부 보고에서는 콜레스타놀을 낮게 유지하였지만, 임상 호전이 없다는 보고도 있다.⁷ 본 증례에서는 HMG-CoA 환

원효소억제제를 투여하였지만 임상 호전은 명확하지 않았다.

국내에서는 아직 보고되지 않은 척수를 침범한 뇌힘줄황색증을 임상소견, 영상소견과 혈중 콜레스타놀로 확진한 사례를 경험하여 보고하는 바이다.

REFERENCES

1. Federico A, Dotti MT. Cerebrotendinous xanthomatosis: clinical manifestations, diagnostic criteria, pathogenesis, and therapy. *J Child Neurol* 2003;18:633-638.
2. Moghadasian MH, Salen G, Frohlich JJ, Scudamore CH. Cerebrotendinous xanthomatosis: a rare disease with diverse manifestations. *Arch Neurol* 2002;59:527-529.
3. Verrips A, Nijeholt GJ, Barkhof F, Van Engelen BG, Wesseling P, Luyten JA, et al. Spinal xanthomatosis: a variant of cerebrotendinous xanthomatosis. *Brain* 1999;122 (Pt 8):1589-1595.
4. Bartholdi D, Zumsteg D, Verrips A, Wevers RA, Sistermans E, Hess K, et al. Spinal phenotype of cerebrotendinous xanthomatosis--a pitfall in the diagnosis of multiple sclerosis. *J Neurol* 2004;251:105-107.
5. Barkhof F, Verrips A, Wesseling P, van Der Knaap MS, van Engelen BG, Gabreels FJ, et al. Cerebrotendinous xanthomatosis: the spectrum of imaging findings and the correlation with neuropathologic findings. *Radiology* 2000;217:869-876.
6. Siman-Tov T, Meiner V, Gadoth N. Could steroids mask the diagnosis of cerebrotendinous xanthomatosis? *J Neurol Sci* 2006;243:83-86.
7. Burnett JR, Moses EA, Croft KD, Brown AJ, Grainger K, Vasikaran SD, et al. Clinical and biochemical features, molecular diagnosis and long-term management of a case of cerebrotendinous xanthomatosis. *Clin Chim Acta* 2001;306:63-69.