

격심한 뇌실주위 석회화를 동반한 비활동성 선천성 세포거대성 봉입체병

—1 부검 증례 보고—

서울대학교 의과대학 병리학교실

유 은 실 · 지 제 근

서 론

Cytomegalovirus에 의한 감염은 주산기바이러스 감염 중 가장 흔한 것으로 알려져 있으며^{1,2)} 특히 신생아 1,000명 중 1명에서는 뇌손상의 직접적인 원인으로 작용한다고 한다¹⁾. 임상적으로는 간, 비의 종대, 황달 및 피부의 점상 출혈을 보이고 뇌석회화, 소뇌증, 각막염 등의 신경계 병리가 특징적으로 나타날 수도 있다. 또한 핵내 또는 세포질내 봉입체를 가지고 있는 거대세포가 여러 조직에서 관찰되는 경우에는 병리조직학적으로 쉽게 세포거대성 봉입체병을 진단할 수 있다. 그러나 감염을 의심할 만한 임상증상이 없고 상당한 기간이 지난 후 경이한 후유증만을 남기는 경우가 더 많고²⁾ 다른 바이러스에 의한 감염과 임상적으로나 병리조직학적으로 감별하기 힘든 경우도 있다³⁾.

저자들은 출생직 후 사망한 신생아에서 뇌실 주위에 선상의 심한 석회화를 동반한 선천성 세포거대성 봉입체병 1례를 부검하고 병리학적 소견을 요약하고 자궁내 cytomegalovirus 감염에 의한 조직손상 및 봉입체 출현의 시기적 변화에 대해 고안하였다.

증 례

환아는 제태 기간 38주에 둔위로 제왕절개술식으로 분만되었으며 분만 시 양수과소증이 있었다. 환아는 출생 후 심한 호흡 곤란을 보였으며 2시간만에 사망하였다. X-선촬영에서는 뇌실 주위를 따라 둥글게 석회화가 관

찰되었으며(Fig. 1) 사망 후 실시한 혈청 검사에서는 cytomegalovirus에 대한 보체응고항체가 1:640이었다. toxoplasmosis와 rubella virus에 대한 항체는 정상 범주였다. 산모는 28세로 첫 임신이었으며 임신 기간 중 약물 복용이나 감염의 과거력은 없었다.

부 검 소 견

부검은 사망 후 5시간만에 시행되었다. 환아는 체중이 2,175 gm, 정둔장 및 정종장이 각각 36 cm, 55 cm로 정상 발육상태였다. 외견상 전신성 점상 출혈이 있었으며 내부 장기 부검시 약간의 홍수와 복수가 흘러나왔다. 머리 둘레는 33 cm로 다소 증가되고 있었으며 내부 장기 중 비와 간이 커져 있었으며 다른 장기는 정상이었다.

대뇌의 크기는 전후길이, 폭 및 높이가 각각 10.3 cm, 8.2 cm, 및 7.4 cm였으며 소뇌의 크기는 1.9×4.1 cm×1.5 cm였다. 심한 뇌실 확장으로 전반적으로 뇌실질의 두께가 0.4 cm로 얇아져 있었다. 확장된 양측 측뇌실 주위로 뇌실벽을 따라 둥글게 회백색의 석회침착이 있었으며 제 3 뇌실, 제 4 뇌실 및 도관주위에서도 불규칙하게 관찰되었다(Fig. 2-a). 이러한 석회화는 표본 X-선사진으로 확인할 수 있었는데 특히 육안적으로 확인할 수 없는 적은 양의 석회침착도 찾아 낼 수 있었다(Fig. 2-b). 비는 30.5 gm, 간은 145 gm으로 커져 있었으나 외견상 이상 소견은 없었다.

현미경적으로 뇌실질의 파괴와 활동성 수강상피염(ependymitis)과 더불어 석회침착, 교세포 대치가 관찰되었다. 석회화는 뇌실 주변부의 수강상피하 뇌실질에서 심하였으며 육안적으로 석회침착이 확인되지 않는 부위에서도 초점성으로 관찰되었다(Fig. 3). 뇌실질이나 수

본 증례는 1983년 9월 대한 병리학회 월례집담회에서 발표하였음.

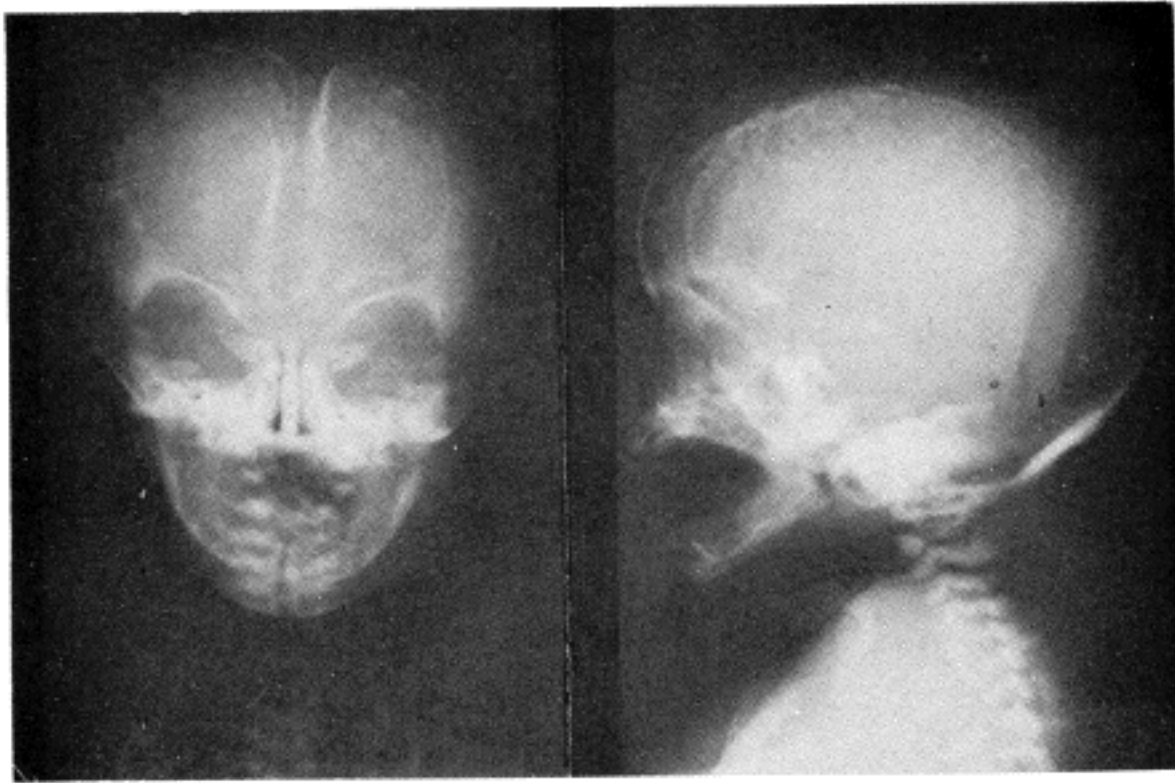


Fig. 1. Skull AP and lateral X-ray films taken before death show marked dilatation of lateral ventricle with curvilinear periventricular calcification.

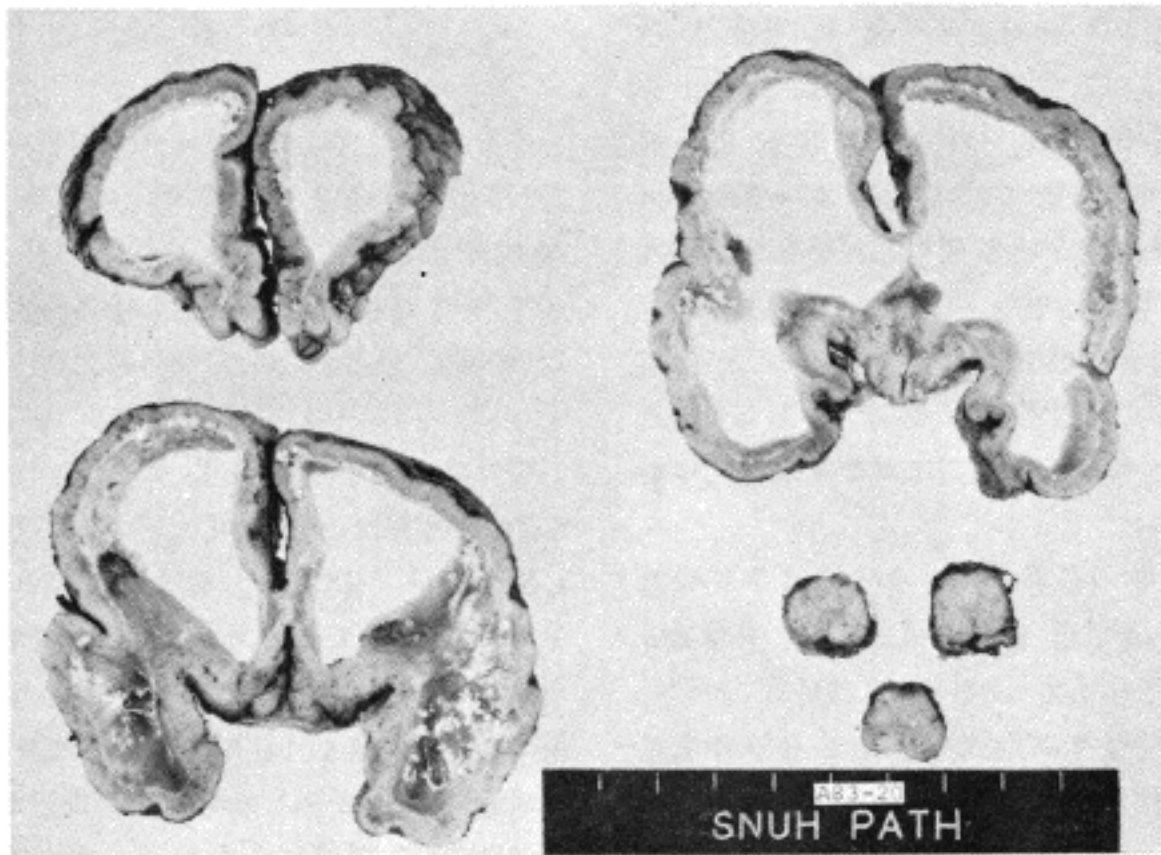


Fig. 2-a. Coronal section of the brain reveals whitish granular deposits along the inner surface of dilated lateral ventricles and also in aqueduct.

강상피세포에서 세포거대성 붕입체병의 핵내 붕입체는 관찰되지 않았다. 신의 수질에서는 골수의 조혈작용이 여러 군데에서 관찰되었으며 세뇨관을 따라 석회침착이 있었으며 특히 유두부위에 심한 석회침착이 있었다. 여러 절편을 검색하였으나 단 한 곳에서 세뇨관의 내강내로 떨

어져 나온 상피세포가 특징적인 핵내 붕입체를 가지고 직경이 약 25μ 로 커져 있는 것이 관찰되었다(Fig. 4). 간과 비에서는 골수의 조혈작용이 여러 군데에서 관찰되었으며 폐포내에 편평각질(squames)과 호염기성 단백질성 침출액이 관찰되었다.

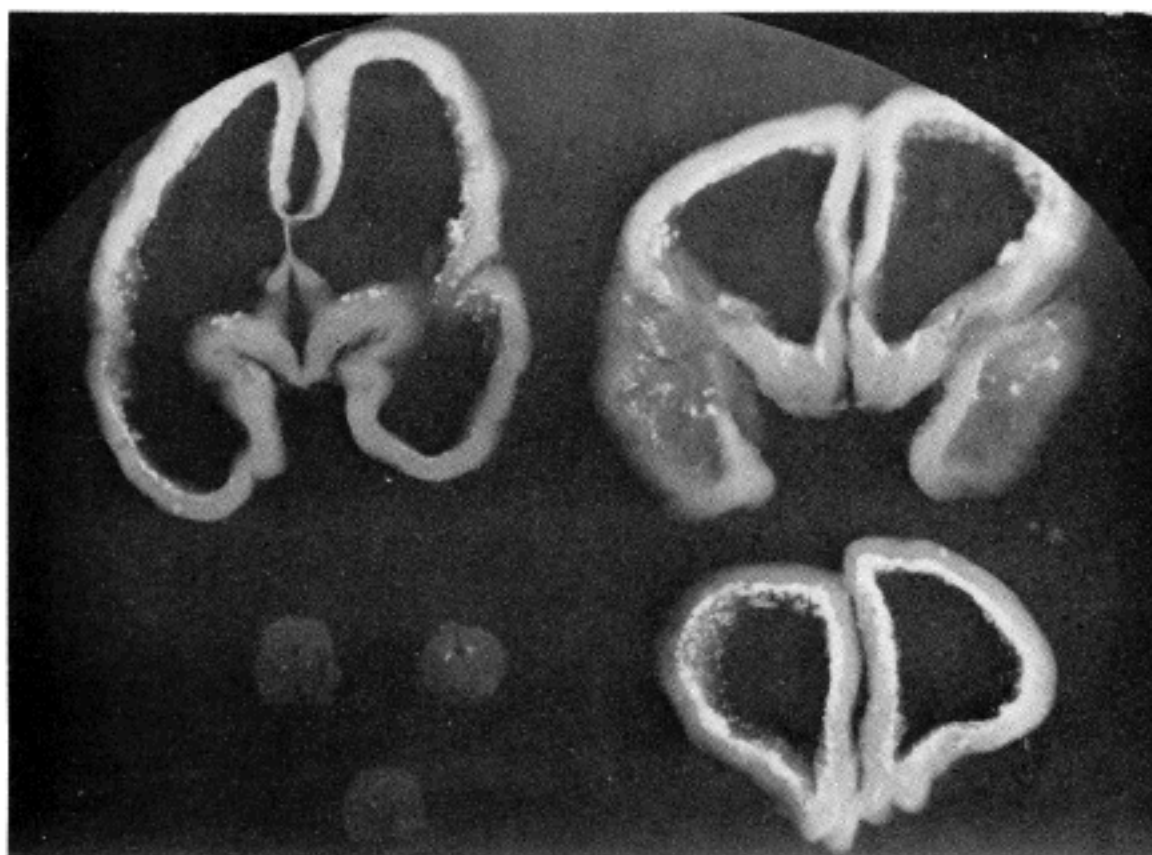


Fig. 2-b. Specimen X-ray film of the brain shows circumferential periventricular calcification.

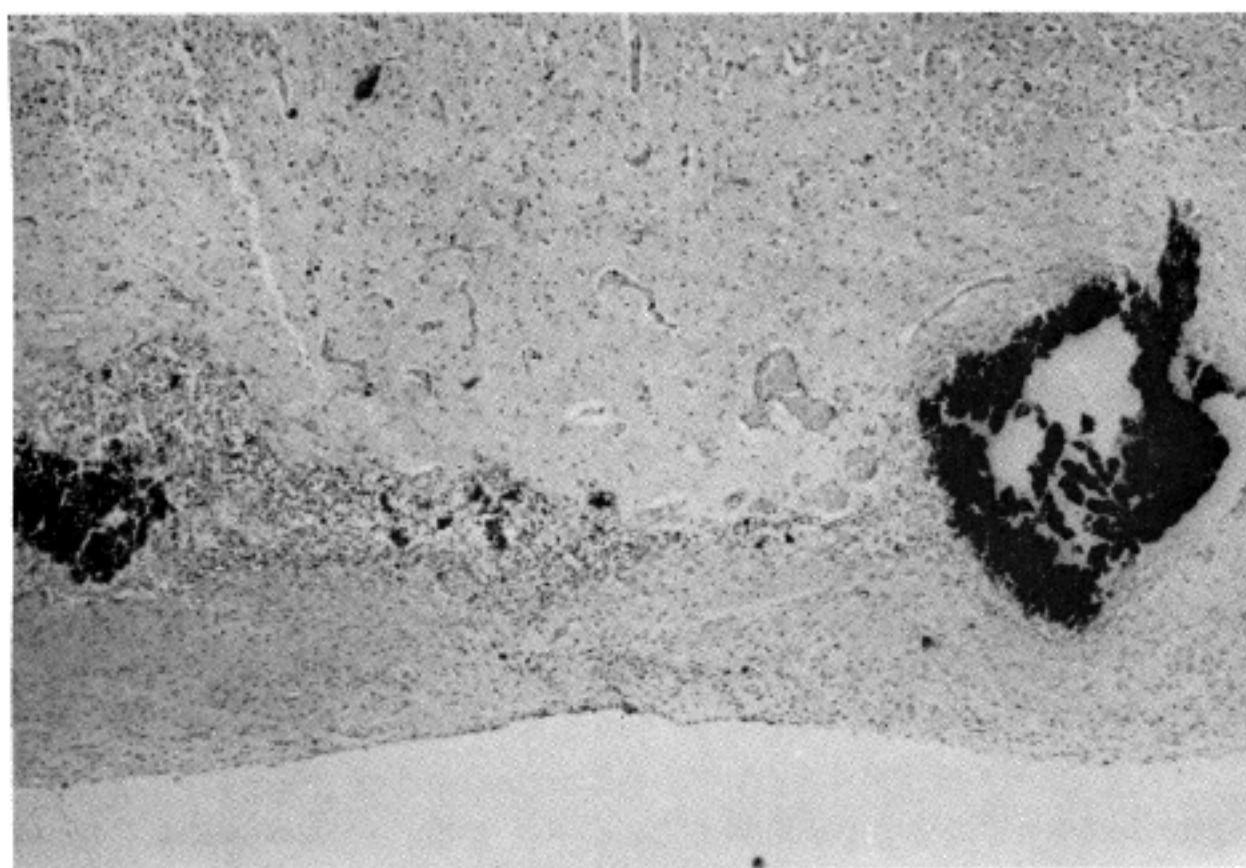


Fig. 3. Subependymal periventricular calcification is associated with necrosis and gliosis. (H&E, $\times 40$)

고찰

대부분의 세포거대성 붕입체병은 주산기에 특별한 임

상 증상을 보이지 않고 그 후유증으로 다양한 정도의 신경계 이상, 발육 부진을 보이며³⁾ 본 증례와 같이 심한 뇌조직 손상으로 출생 후 곧 사망하는 경우는 매우 드물다. 지금까지 국내 문헌상 보고된 세포거대성 붕입체병은^{4~8)}

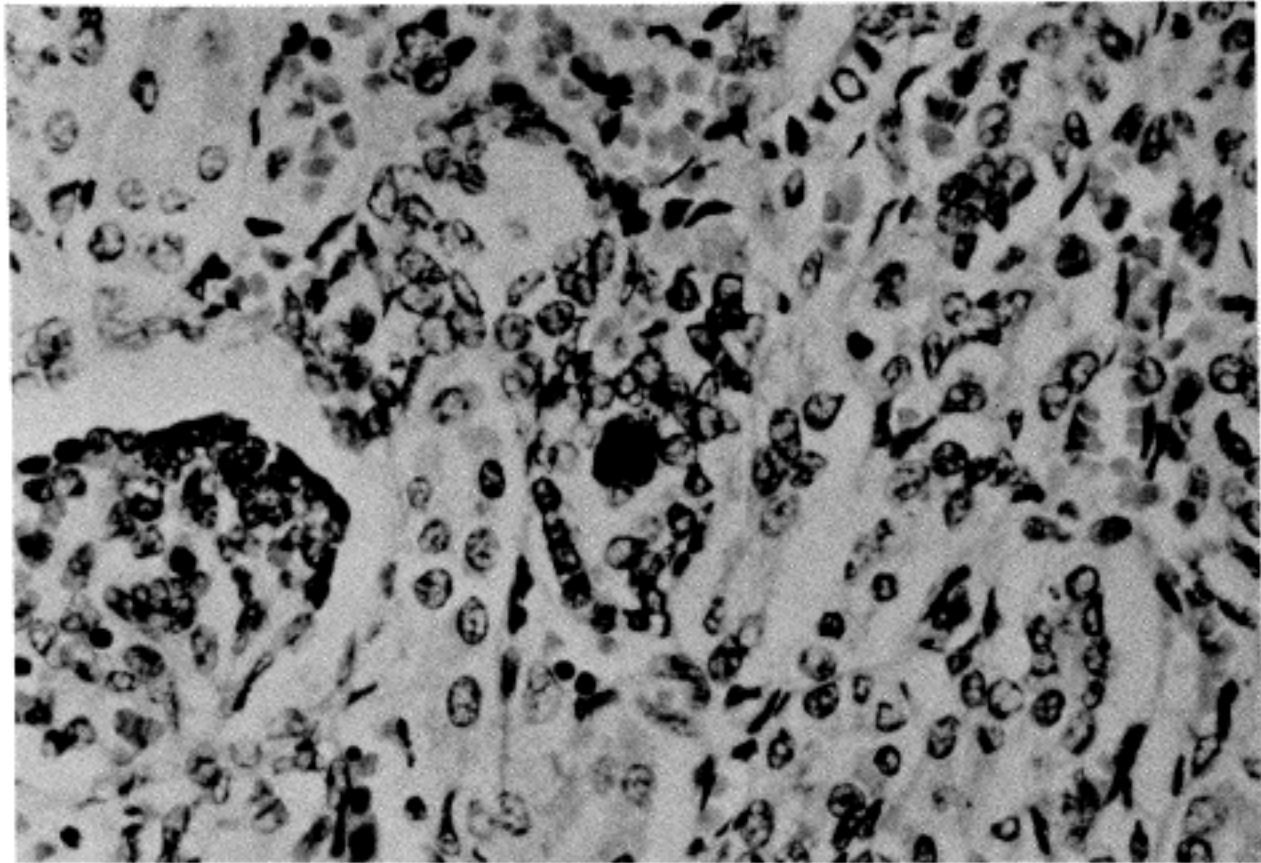


Fig. 4. An intranuclear inclusion bearing cell is seen in a distal convoluted tubule of the kidney. (H&E, $\times 400$)

대부분이 개체의 면역기전이 약화된 상태에서 이차적으로 감염된 예들이었으며 부검을 통해 전신적으로 cytomegalovirus의 봉입체가 검출되었으며 1예⁹⁾에서는 분만시 감염되어 모체로부터 받은 혈액 항체수준이 떨어지는 시기에 발생하였고 동반된 선천성 기관지성 폐낭종의 외과적 절제 조직 검사에서 cytomegalovirus의 핵내 봉입체가 발견되었다.

자궁내 바이러스 감염은 보통 혈행성으로 산모로부터 태반을 통해서 이루어지며 드물게는 양막 파열 후 자궁 경부를 통해서 직접 감염되기도 한다. 본 증례에서는 임신 기간중에 산모가 인지할 만한 감염력이나 조기양막파열이 없었으며, 환아가 출생 후 2시간 만에 사망하였고 부검소견상 사망시 이미 뇌실질의 파괴와 석회화가 심하게 진행되어 cytomegalovirus에 의한 감염이 분만시 이루어 졌을 가능성을 배제하였다. 본 증례에서는 부검시 채혈하여 보체응고항체가만을 검사하였으나 cytomegalovirus의 특이적 IgM 항체가 상승을 확인하거나 태반 조직에서 특이적인 봉입체를 확인하는 것이 더욱 중요하다.

개체 발달의 초기 단계에 일어난 바이러스 감염은 개체에 다양한 영향을 미치는데 이는 감염시 제태 기간, 바

이러스의 감염력의 차이, 개체간의 감염에 대한 감수성 차이, 또는 태아의 성별에 의해서도 좌우될 수 있을 것이다¹¹⁾. 본 증례에서 관찰되는 석회화는 임신 초기의 cytomegalovirus 감염 시 나타나는 특징적인 소견으로 cytomegalovirus에 감염된 유아의 1%미만에서 관찰되며 따라서 이러한 뇌실 주위 석회화를 보이는 경우 가장 먼저 cytomegalovirus 감염을 의심하게 된다. 그러나 뇌실질의 석회화는 세포거대성 봉입체병 외에도 선천성 toxoplasmosis, 전신성 herpes simplex virus 감염에서 관찰되나, 전자의 경우에는 석회침착이 대뇌 피질에 산재하며 이러한 뇌실질의 석회화가 심한 뇌손상을 유발하지는 않는다는 점이 세포거대성 봉입체병과 다르다. 선천성 herpes simplex 감염은 매우 드물고¹⁰⁻¹²⁾ 출생시 수포성 피부 병변이 동반되며 석회화가 뇌실 주위에만 국한되지 않는 점으로 감별할 수 있다. 세포거대성 봉입체병에서 흔히 관찰되는 중추계 이상에는 소뇌증, 수두증 및 맥락망막염과 안신경 위축이 있는데 본 증례에서는 도관 주위 석회화에 의한 폐쇄성 수두증이 심하였으며 이로 인해 소뇌증 여부는 확실히 알 수 없었다.

본 증례에서 심한 뇌조직 손상과 활동성 염증 반응에도 불구하고 핵내 봉입체가 뇌조직에서는 전혀 관찰되지

않은 것은 cytomegalovirus의 감염시기와 유관하리라고 사료된다. 드물게는 뇌조직에서 바이러스 입자를 전자현미경적으로 관찰하였다는 보고가 있으며⁴⁾ 최근에는 핵내 봉입체가 출현하지 않는 경우에 cytomegalovirus에 대한 항체를 이용하여 조직내 바이러스 항원 검출도 용이하게 되었다. 즉 활동성 바이러스 감염시기에는 핵내 또는 세포질내 봉입체가 빈번히 관찰되나 바이러스 감염에 의한 조직 손상이 재생, 회복되는 시기에는 바이러스 증식은 사라지고 조직내 봉입체 출현도 점차 감소하리라고 추정하였다. 따라서 본 예에서 세포내 봉입체는 물론 세포병성 변화(cytopathic change)도 거의 관찰되지 않는다는 사실로 감염이 임신초기에 뒤후 그 활동기를 지나고 출생시에는 이미 타버린(burnt out) 감염의 소견만을 보인 것이 아니었나 추측된다. 즉 뇌실주위 석회화는 반드시 활동성 감염을 나타내는 것은 아니라고 생각되었다.

결 론

저자들은 출생 후 2시간 만에 사망한 태아에서 양측 측뇌실 주위로 둥글게 석회침착이 있었고 뇌실질은 폐쇄성 수두증으로 얇아져 있어 세포거대성 봉입체병으로 생각된 1례를 부검하고 이의 병리학적 소견을 보고하였다. 현미경적으로 핵내 봉입체가 거의 관찰되지 않은 것은 감염시기와 유관하리라고 추정하였다.

본 증례는 세포거대성 봉입체병에서 특징적인 봉입체가 항상 쉽게 관찰되는 것은 아니며 기타 염증 소견이 더욱 현저하게 나타날 수 있음을 지적하는 예라고 생각된다.

REFERENCES

- 1) Hanshaw JB: *Congenital cytomegalovirus infection. New Engl J Med* 288:1406, 1973
- 2) Hanshaw JB, Dudgeon JA: *Viral diseases of the fetus and newborn. Volume 17, New York WB Saunders* 1978, p97
- 3) Jonathan SW: *Perinatal pathology. Volume 15, New York WB Saunders* 1984, p139
- 4) 백옥지, 조정자, 문세광: 전신성 세포거대성 봉입체병 1부검례. *대한병리학회지* 11:231, 1977
- 5) 안공환, 송계용, 최종성, 지제근: *Cytomegalic inclu-*

sion disease —two autopsy cases report—. *대한병리학회지* 12:52, 1979

- 6) 정병연, 김고창, 김정주, 이순재, 박원제: *Cytomegalic inclusion disease I*예. *소아과 초록집* 22:52, 1979
- 7) 조승복, 박복렬, 이미나, 구혜수, 지제근: 전신성 세포거대성-봉입체병. *소아과* 24:865, 1981
- 8) 고헌욱, 지제근: 중례 중심의 소아과학. *일조각* p61, p99, 1985
- 9) 윤두화, 서정일, 박문향, 박효숙: *Cytomegalovirus* 감염증을 동반한 선천성 기관지성 폐낭종 —1중례 보고—. *대한병리학회지* 18:103, 1984
- 10) Von Herzen JL, Benirschke K: *Unexpected disseminated herpes simplex infection in a newborn. Obstet Gynecol* 50:728, 1977
- 11) Smith JB, Groover RV, Klass DW, Houser W: *Multicystic cerebral degeneration in neonatal herpes simplex virus encephalitis. Am J Dis Child* 131:568, 1977
- 12) Golden B, Bell WE, McKee AP: *Disseminated herpes simplex with encephalitis in a neonate. J Am Med Ass* 209:1219, 1968
- 13) Torphy DE, Ray CG, McAlister R, Du JNH: *Herpes simplex virus infection in infants: A spectrum of disease. J Ped* 76:405, 1970
- 14) Anzil AP, Blinzinger K, Dozic S: *Cerebral form of generalized cytomegaly of early infancy. Virch Arch Abt A Path Anat* 351:233, 1970

— Abstract —

Congenital Cytomegalovirus Infection Associated with Massive Periventricular Calcification and Probably in Burnt out Phase

—An autopsy case report—

Eun Sil Yu M.D. and Je Geun Chi M.D.

Department of Pathology, College of Medicine, Seoul National University

We report an autopsy case of congenital cytomegalic inclusion disease that was associated with massive periventricular calcification and hydrocephalus. The male boy was born by cesarian section at 38 weeks of gestational age to a 28 year old mother and was dead

two hours after delivery because of respiratory difficulty. Radiologic findings showed characteristic linear periventricular calcification, being associated with marked dilatation of the lateral ventricles.

At autopsy, the brain parenchyme became 0.4 cm in average thickness due to obstructive hydrocephalus at aqueductal level. The inner surface of the lateral ventricle showed grayish white granular appearance that could correspond to the calcification seen on plain skull X-ray films. Although active ependymitis, destruction of

the brain parenchyma with dystrophic calcification and gliosis were noted, there was no intranuclear inclusion. After scrutinizing many sections of various organs and tissue, we could be able to demonstrate a few inclusion bodies, highly suggestive of cytomegalic inclusion disease.

It was discussed that this case might suggest that intranuclear inclusions in cytomegalovirus infection could be very difficult to find particularly when the infection is in inactive phase despite the presence of tissue necrosis and calcification of the brain.