

돌연사에서 관찰된 Lhermitte-Duclos 병

- 1 부검례 -

국립과학수사연구소 법의학과, 연세대학교 의과대학 병리학교실*

권태정 · 김태승* · 이한영 · 강신몽

Lhermitte-Duclos Disease in a Sudden Death

- An autopsy case -

Taejung Kwon, M.D., Tae Seung Kim*, M.D., Han Young Lee M.D. and Shin Mong Kang, M.D.

Department of Forensic Medicine and Pathology, National Institute of Scientific Investigation, and
Department of Pathology, Yonsei University College of Medicine*

Lhermitte-Duclos disease of the cerebellum manifests itself as a slowly growing mass formed by abnormal neurons that appear more malformative than tumoral. Although most cases show satisfactory clinical evolution, several cases, not recognized in life, died abruptly, usually from respiratory arrest. We recently experienced a 19 year old male, who died suddenly during alcohol drinking. At autopsy, the cerebellum revealed thickening of the folia over two limited areas. Microscopically, the lesion was characterized by proliferation of abnormal neuronal cells with excessive myelination of their axons, disappearance of Purkinje cells and greatly reduced white mater. Theories regarding the pathogenesis of Lhermitte-Duclos disease were reviewed and discussed. (**Korean J Pathol 1994; 28: 73~78**)

Key Words: Lhermitte-Duclos disease, Cerebellar neoplasm, Dysplastic gangliocytoma, Sudden death

서 론

Lhermitte-Duclos 병은 1920년 Lhermitte와 Duclos¹⁾가 처음 기술한 이래 현재까지 약 67예가 보고되어 있는 드문 소뇌의 질환으로서^{2,11~12)} 주위조직과의 경계가 불분명한 서서히 자라는 종괴를 특징으로 한다^{3,4)}. 임상 및 형태학적 소견을 종합하여 볼때 진성 종양이라기보다는 오히려 기형으로 생각되고 있으나 아직까지 발생 기전이 정립되어 있지 않으므로 Lhermitte-Duclos 병, 과립세포 비후증(granular cell

hypertrophy), 소뇌피질의 양성 비후증(benign hypertrophy of cerebellar cortex), Purkinje 세포종(Purkinjeoma), 이형성 신경절세포종(dysplastic gangliocytoma)등 여러 명칭으로 불리워지고 있다. 이 질환의 기본적인 형태학적 변화는 육안적으로 소뇌엽(folia)이 비대해지고, 조직학적으로 이상 신경원(neuron)이 소뇌 피질에 증식하면서 본래의 배열상을 상실하는 것이다⁵⁾. 임상적으로는 보통 10대 또는 20대의 청년에 호발하고, 남자에 흔하며, 소뇌와 연관된 임상증후군은 거의 없거나 미약하다. 거대뇌(megalecephalia), 뇌이소증(brain heterotopia), 척수수종(hydromyelia)등의 선천성 신경성기형이나 다른 장기의 기형을 종종 동반하기도 한다. 저자들은 최근 Lhermitte-Duclos병 1예를 경험하여 그 희귀성에 비추어 이를 보고하고, 과거문헌을 참조하여 이 질환의 발생기전을 유추해보고자 한다.

접 수:1993년 5월 31일, 게재승인:1993년 10월 8일
주 소: 서울특별시 양천구 신월 7동, 우편번호 158-097
국립과학수사연구소 법의학과, 권태정

증 례

환자는 19세 남자로 술을 마시던중 토하면서 갑자기

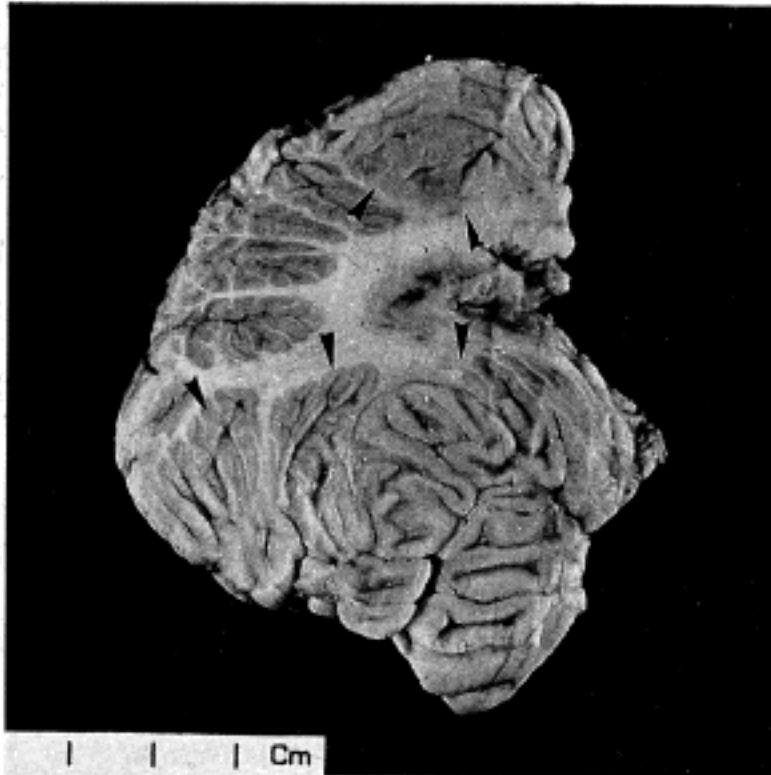


Fig. 1. Cut surface of the cerebellum exhibits greatly enlarged folia over two limited areas in left lobe (arrow heads).

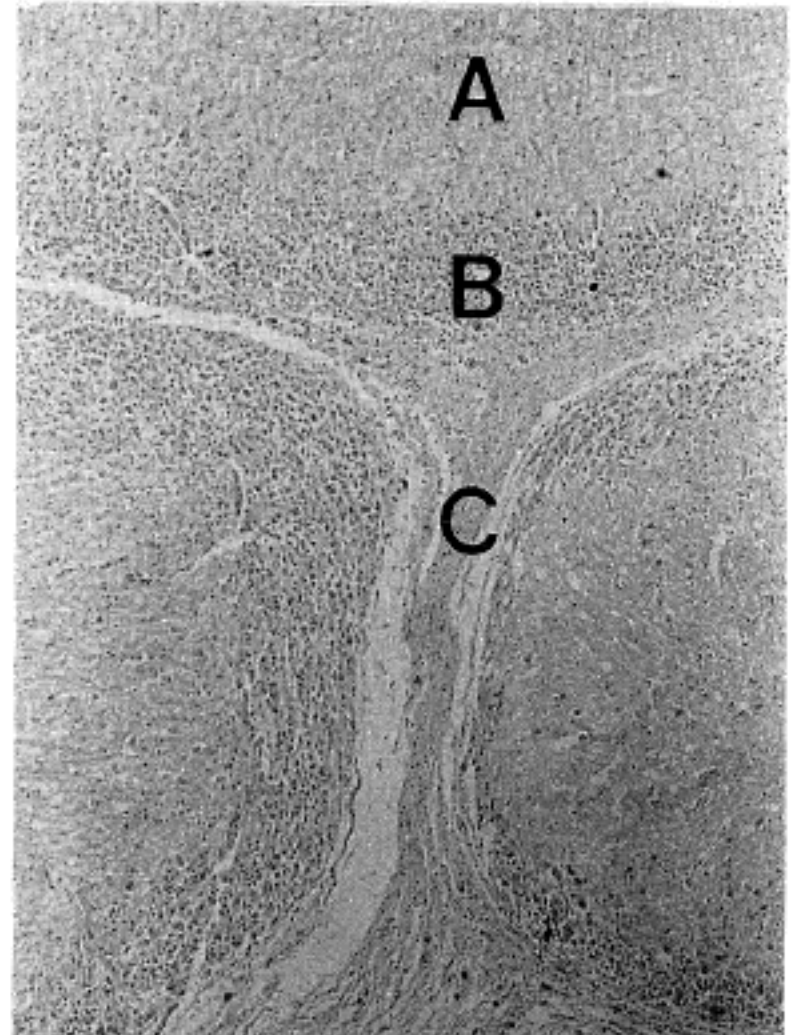


Fig. 2. Enlarged cerebellar folia. A: Outer (molecular) layer, B: Inner (granular) layer, C: Greatly reduced white matter core.



Fig. 3. Interstitial calcification is observed in the outer layer.

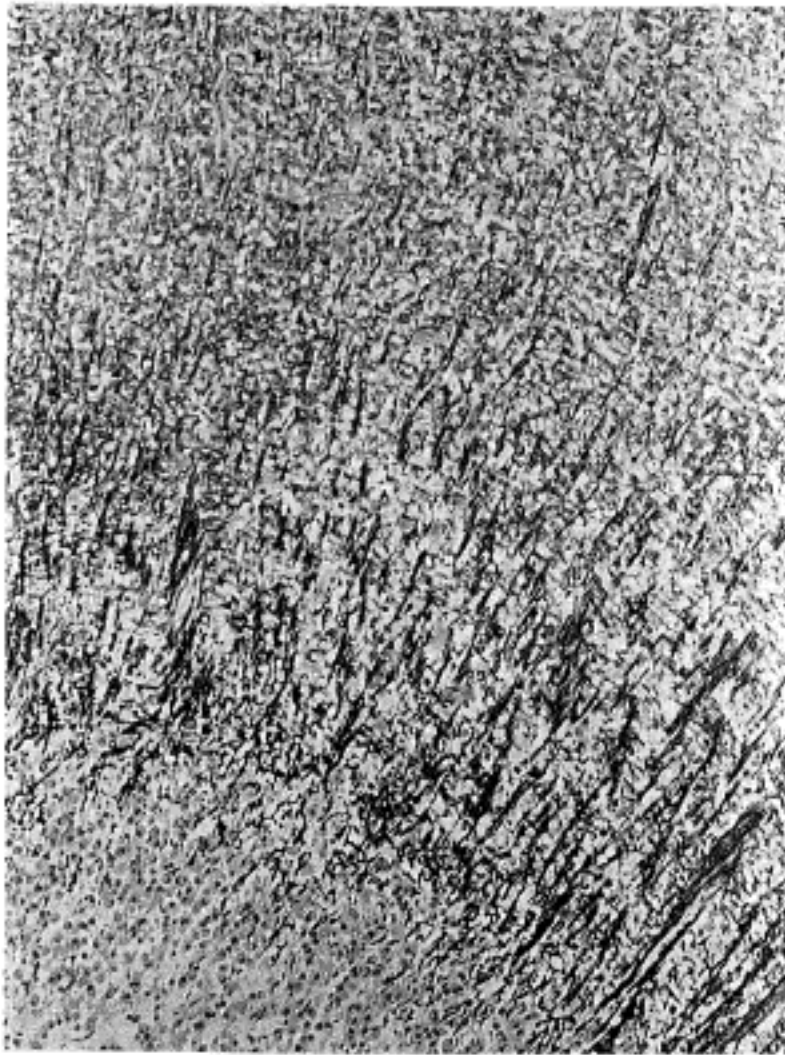


Fig. 4. Immunostaining for myelin basic protein reveals prominent myelinated fibers oriented perpendicular to the pial surface in the outer layer.

기 사망하였으며, 과거의 병력은 전혀 알 수 없었다. 부검을 시행한 결과 소뇌의 무게는 190 gm으로 커져 있었고, 좌엽의 상부와 하부에 각각 약 4.5×5 cm, 3×2.5 cm의 경계가 불분명한 병소가 있었는데 이 부위의 엽상구조(folia)는 매우 비대해져 있었다. 절단면상 소뇌 피질은 대뇌회(cerebral gyrus)와 유사한 형태를 보이고 있었고, 양쪽 피질사이의 백질은 매우 감소되어 있었다(Fig. 1). 대뇌의 무게는 1950 gm으로 매우 커져 있었고 부종을 보이고 있었으나 뇌와 다른 장기의 기형은 인지되지 않았다. 기타 장기는 울혈등 급사시 볼 수 있는 소견이외에 특이소견을 볼 수 없었다. 조직검사를 위해 통상적인 H-E염색, 수초를 보기 위한 Luxol fast blue염색과 myelin basic protein에 대한 면역조직화학법, 그리고 신경원의 표지자인 synaptophysin에 대한 면역조직화학법을 실시하였다. 광학현미경 소견상 정상 소뇌조직에서 주병소 쪽으로 병변이 점점 이행되는 소견을 볼 수 있었는데 비대된 소뇌피질은 외층과 내층으로 구성되어 있었다(Fig. 2). 외층인 분자층(molecular layer)은 정상에 비해 매우 확장되어 있었고, 국소적으로 선상의 석회화가 관찰되었다(Fig. 3). Luxol fast blue 염색 및 myelin basic protein에 대한 면역조직화학검사 소견상 굵은 유수섬유가 분자층 전층에 걸쳐 연막에 수직으로 분포하고 있었다(Fig. 4). 유수섬유 사이사이에는 매우 작은 핵을 가진 교세포와 소형 또는 대형의 신경원이 존재하였다. 이들 신경원은 미세 염색질을 보이는 등근핵, 뚜렷한 핵소체, 풍부한 호염기성 세포질, 그리고 단극 또는 양극의 수상돌기를 갖고 있었는

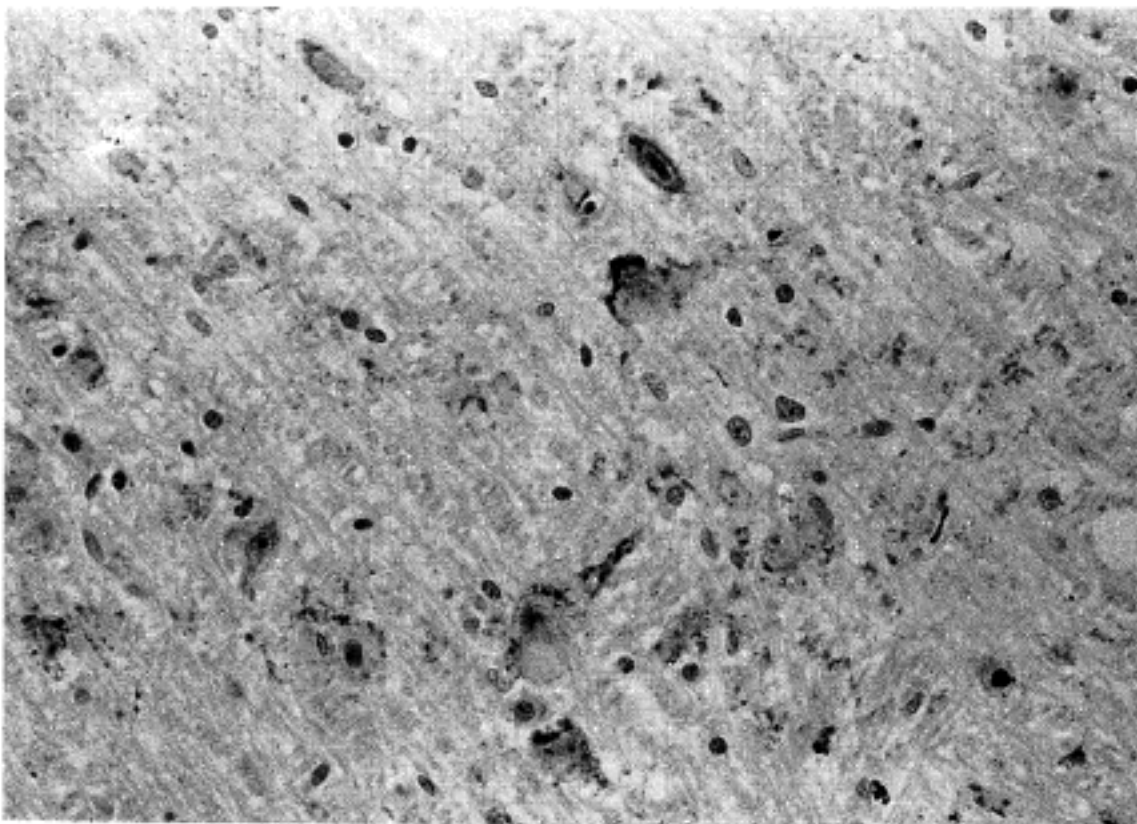


Fig. 5. Immunostaining for synaptophysin reveals positive reaction of dysplastic ganglion cells in the outer layer.

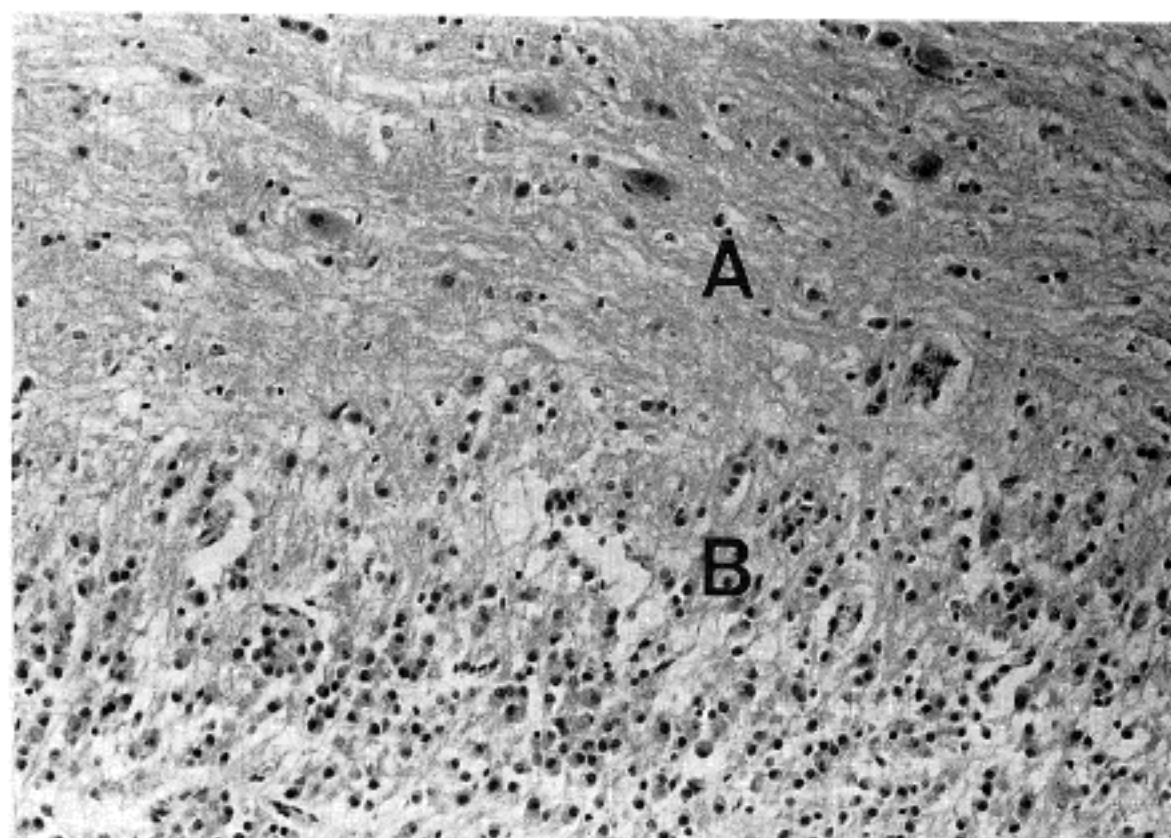


Fig. 6. The outer layer(A) contains glial cells and large dysplastic ganglion cells, while the inner layer(B) contains many small and intermediate sized ganglion cells.

데, 이들중 일부는 Purkinje 세포와 유사한 형태를 보이는 것도 있었다. Synaptophysin에 대한 면역조직화학검사에서는 주로 대형 신경원의 세포표면을 따라 양성 반응을 보였다(Fig. 5). Purkinje세포는 정상 소뇌조직에서는 잘 유지되어 있었으나 병소와의 경계 부위에서는 변성되어 있었고 주 병소에서는 거의 소실되어 있었다. 내층인 과립세포층(granular cell layer)도 상당히 확장되어 있었고 여기에 다양한 크기의 신경원들이 증식되어 있었는데, 그중 중형의 신경원이 대부분을 차지하고 있었다(Fig. 6). 이들은 호산성의 풍부한 세포질과 한쪽으로 치우친 둥근핵을 가지고 있었고, 농축된 염색질을 보였으며 핵소체는 뚜렷하지 않았다. 양쪽 피질의 중앙에 위치한 백질은 면적이 매우 감소되어 있었으나, 여기에도 소수의 신경원이 침윤되어 있었다.

고 찰

Lhermitte-Duclos 병의 특징적인 육안 소견은 정상조직과의 경계가 뚜렷하지 않고 점차 이행되는 소견을 보이며, 소뇌 피질의 두께가 약 2~3 mm로서 보통 1 mm인 정상 피질에 비해 현저히 두꺼워져 있고, 피질의 외층을 따라 연속적인 유수섬유대(myelinated band)가 있으며 백질이 매우 감소되어 있는 것이다³⁾. 광학현미경 소견상 피질은 외층과 내층으로 구성되어 있는데 외층인 분자층에는 유수섬유와 작은 교세포(아마도 펠지교세포)가 존재한다. Shiurba등⁶⁾은 myelin basic protein에 대한 면역조직화학법을 시행한 결과 분자층에서 유수축삭이 소뇌엽의 표면에 수

직으로 주행하고, 연막 직하부에서는 평행하게 분포하는 것을 확인 하였고, 전자현미경검사상³⁾ 이 부위의 수초는 발달이 미숙하여 축삭의 크기에 비해 작음을 알 수 있었다. 소뇌의 발달과정을 보면 외과립층(external granular layer)의 세포들이 안쪽으로 이주하여 Purkinje 세포층을 지나 과립세포 신경원(granular cell neuron)을 형성하는데 이 이주과정 중에 무수축삭을 형성하므로⁷⁾ 이들 무수축삭이 소뇌엽의 표면에 수직으로 분포하게 된다. 따라서 이들의 주행방향과 Lhermitte-Duclos병에서의 유수섬유의 분포양상은 매우 유사한 것으로 생각된다⁸⁾. 이와같은 소견으로 미루어 볼때 분자층의 유수섬유는 피질의 내층에 증식해 있는 비정상적인 신경원으로부터 기원하고 이들 신경원들은 과립세포 기원일 가능성이 가장 많은 것으로 생각할 수 있다. 본 증례의 경우에도 분자층의 전층에 걸쳐 굵은 유수섬유가 존재하고 이들이 연막에 수직으로 주행하고 있으므로 Shiurba등⁶⁾의 소견과 일치하였다. 문헌상에는 분자층에 신경원의 존재가 기술되어 있지 않으나 본 증례에서는 소형 및 대형 신경원이 침윤되어 있었고 이들중 주로 대형의 신경원만이 synaptophysin에 양성반응을 보였다. Purkinje 세포는 정상적으로 분자층과 과립층 사이에 존재하지만 Lhermitte-Duclos 병에서는 변성되거나 거의 소실된다^{3,5)}. 피질의 내층 역시 매우 비후되어 있으면서 소수의 소형 신경원과 다수의 대형 신경원을 포함하고 있는데 Golgi법으로 이들 증식된 신경원들을 검색해 보면 크게 3종류로 구분할 수 있다³⁾.

즉 주종을 이루고 있는 세포들은 소형의 다극신경원들로 수상돌기층을 이루고 있고, 다음은 양극 신경원,

그리고 나머지는 Purkinje 세포와 닮은 대형 단극 신경원이다. Shiurba등⁶⁾ 역시 면역조직화학법을 시행한 결과 이들이 적어도 두 종류의 신경원으로 구성되어 있다고 주장하였다. 즉 이들중 중간 크기의 신경원은 축삭의 주행이 과립세포 신경원과 유사하고, Purkinje 세포의 표지자에 음성이므로 비후된 과립세포 신경원으로 추정하였다. 반면 큰 세포는 pan-T-cell 항체인 anti-Leu-4에 양성이고, 시냅스 소포(synaptic vesicle)에 대한 항체인 antibody SV2가 세포표면에서 양성반응을 나타내며, 인산화 및 비인산화 신경사상체 에피토프를 모두 포함하고 있는 등 Purkinje 세포의 소견을 공유하고 있기 때문에 이형성 Purkinje 세포로 간주하였다. Hair등⁹⁾도 세포의 대부분이 과립세포에서 기원하지만 소수는 Purkinje 세포에서 기원한다고 기술하였고, 특히 PCNA(proliferating cell nuclear antigen)와 DNA index 및 ploidy를 측정된 결과 증식능력이 없음을 확인하였다. 그러나 사실상 과립세포에 대한 특이 표지자가 없는 것이 이 질환의 구성 세포성분을 정확하게 동정하는데 장애가 되고 있다. Pritchett와 King¹⁰⁾은 정상적인 과립세포 신경원과 종양세포의 형태를 전자현미경으로 비교 검색한 결과 Nissle 소체가 작은점과 신경원과 축삭돌기가 교세포 돌기에 의해 둘러싸이지 않는점 등의 공통점이 있으므로 이 두 세포가 기본적으로 같은 세포라고 주장하였다. 다만 종양세포의 핵과 핵소체가 크고 사립체등 세포질내 소기관들이 풍부한점이 다른 점이나 이것은 비후에 따른 이차적인 소견으로 생각된다고 기술하였다. 본 증례의 경우 종양세포가 다양한 크기와 형태의 신경원으로 구성되어 있고 이들중 일부는 Purkinje 세포와 매우 유사하므로 Shiurba등⁶⁾의 견해에 합당한 것으로 생각되었다. 따라서 이상의 형태학적 소견, 면역조직화학법 및 전자현미경 검사를 종합하여 볼때 연막하층으로부터 완전 또는 불완전하게 이주한 과립세포 신경원이 국소적으로 비후 증식되어 종괴를 형성한다는 가설이 가장 설득력이 있는 것으로 사료된다. 이와같은 세포의 변형은 원천적으로 또는 다른 병적 질환에 이차적으로 이루어졌을 가능성이 많은데, 후자의 경우 Purkinje 세포나 과립세포 신경원이 변성된 후에 대상반응으로 커졌다고 생각할 수 있으나, 사실상 Purkinje 세포나 과립세포 신경원이 변성되는 각종 사람 또는 동물의 질병에서 이들 세포가 비후되지 않기 때문에 오히려 원천적일 가능성이 많다. 또 다른 가설로는 inhibitory regulatory system을 억제하는 Golgi 신경원이나 extrinsic afferent information이 소실되어 과립세포 신경원이 과다하게 증식하고, Purkinje 세포가 소실된다는 설이 있으나 이 또한 입증되지 않고 있다. Ambler등⁵⁾은 이 질환이 골격, 신경 또는 다른 장기이상과 동반되는 경우가 많고, 두개골과 대뇌의 비대증을 자주 동반하기 때문에 발육이상으로 간주하였고, Russel과 Ru-

binstein⁴⁾ 역시 이 병변이 세포학적으로 다양한 세포로 구성되어 있고 거대뇌 및 선천성 기형과 종종 동반되므로 진성 종양이라기 보다는 복합 과오종으로 생각하였다. 최근에는 이 질환과 Cowden 병이 동반된 증례들이 종종 보고되어¹¹⁻¹³⁾ 이 두 질환이 서로 밀접한 관계를 갖고 있는 것으로 추정됨으로써, 이들중 한 질환을 갖고 있는 경우 반드시 추적검사를 실시하여 다른 질환의 유무를 확인해야 한다. Cowden 병은 상염색체 우성질환으로 구강점막 및 피부의 다발성 종양 또는 과오종, 갑상선종대, 위장관의 용종, 연부조직의 과오종, 유방암증 전부 또는 일부를 포함하는 것을 특징으로 한다¹²⁾. 본 증례에서는 거대뇌 이외의 다른 장기이상 또는 선천성 기형은 발견되지 않았다. 임상적으로는 성인에서 서서히 진행되는 정도의 두개내 고혈압과 확실한 소뇌 이상 증상이 있을때 이 질환의 가능성을 생각해야하며, 보통 단순 완전 절제술로 치유될 수 있으나 병소의 경계가 불분명하므로 종종 재발하기도 한다²⁾. 때로는 생전에 인지되지 않다가 간단한 진단적 또는 수술적 조작후에 호흡정지 등으로 갑자기 사망하거나 다른 질환으로 사망하여 부검시 우연히 발견되는 경우가 있는데 본 환자의 경우도 과거의 병력을 전혀 알 수 없어서 평소의 지병여부를 확인할 수 없으나 부검소견상 다른 장기의 이상은 관찰되지 않으므로 사망기전은 확실하지 않으나 이 질환으로 사망하였을 것으로 추정 되었다.

참 고 문 헌

- 1) Lhermitte J, Duclos P. Sur un ganglioneurome diffus du cortex du cervelet. Bull Assoc Fr Etude. Cancer 1920; 9: 99-107.(cited by Marano et al, 1988).
- 2) Marano SR, Johnson PC, Spetzler RF. Recurrent Lhermitte-Duclos disease in a child -case report-. J Neurosurg 1988; 69: 599-603.
- 3) Reznik M, Schoenen J. Lhermitte-Duclos disease. Acta Neuropathol(Berl) 1983; 59: 88-94.
- 4) Russel DS, Rubinstein LJ. Pathology of tumors of the nervous system. 5th ed. London: Edward Arnold, 1989; 302-304.
- 5) Ambler M, Pogacar S, Sidman R. Lhermitte-Duclos disease(granule cell hypertrophy of the cerebellum). pathological analysis of the first familial cases. J Neuropathol Exp Neurol 1969; 28: 622-647.
- 6) Shiurba RA, Gessaga EC, Eng LF, Sternberger LA, Sternberger NH, Urich H. Lhermitte-Duclos disease. an immunohistochemical study of the cerebellar cortex. Acta Neuropathol(Berl) 1988; 75: 474-480.
- 7) Miale IL, Sidman RL. An autoradiographic analysis of histogenesis in the Mouse cerebellum. Exper

- Neurol* 1961; 4: 277.
- 8) Duncan D, Snodgrass SR. *Diffuse hypertrophy of the cerebellar cortex (myelinated neurocytoma)*. *Arch Neurol Psychiatry* 1943; 50: 677-684.
- 9) Hair LS, Symmans F, Powers JM, Carmel P. *Immunohistochemistry and proliferative activity in Lhermitte-Duclos disease*. *Acta Neuropathol(Berl)* 1992; 84: 570-573.
- 10) Pritchett PS, King TI. *Dysplastic gangliocytoma of the cerebellum. an ultrastructural study*. *Acta Neuropathol(Berl)* 1978; 42: 1-5.
- 11) Padberg GW, Schot JD, Vielvoye GJ, Bots GT, ed Beer FC. *Lhermitte-Duclos disease and Cowden disease. a single phakomatosis*. *Ann Neurol* 1991; 29: 517-523.
- 12) Albrechts, Haber RM, Goodman JC, Duvic M. *Cowden syndrome and Lhermitte-Duclos disease*. *Cancer* 1992; 70: 869-876.
- 13) Williams DW, Elster AD, Ginsberg LE, Stanton C. *Recurrent Lhermitte-Duclos disease. report of two cases and association with Cowden disease*. *Am J Neuroradiol* 1992; 13: 287-290.
-