

유전성 감각-자율 신경병증의 전자현미경적 소견: 제 4형과 2형을 중심으로

성균관대학교 의과대학 삼성서울병원 진단병리과

고 재 향 · 서 연 림

Ultrastructural Findings of Hereditary Sensory and Autonomic Neuropathies, Type IV and II

Jai Hyang Go¹ and Yeon-Lim Suh

Department of Diagnostic Pathology, Sungkyunkwan University,
College of Medicine, Samsung Medical Center, Seoul 135-710, Korea

Hereditary sensory and autonomic neuropathies (HSAN) are disorders of hereditary neuropathy mainly affecting sensation and also accompanying autonomic nervous system dysfunction. They are divided into five subtypes based on inheritance pattern and clinical manifestation. Among HSAN, type II is characterized by autosomal recessive inheritance, presentation at later stage of life, slow progression and mainly sensation abnormalities. The main pathology of the peripheral nerve is the absence of myelinated nerve fibers. Type IV is very rare disorder and only a few cases have been reported. It is characterized by autosomal recessive inheritance, presentation at birth as failure to thrive, retarded motor development, unexplained pyrexia and rapidly progressive and severe clinical course. The main pathology of the peripheral nerve is a loss of unmyelinated and small myelinated nerve fibers. We report two cases of type IV and one case of type II especially focusing on ultrastructural findings, which are characteristic of and diagnostic for HSAN. (**Korean J Pathol 1998; 32: 535 ~ 539**)

Key Words: Peripheral nerve, Hereditary sensory & autonomic neuropathy, Pathology, Ultrastructure

서 론

유전성 감각-자율 신경병증 (hereditary sensory and autonomic neuropathy, HSAN)은 감각의 이상과 자율신경계의 이상을 보이는 질환으로 유전 양상과 임상 증상에 따라 5가지 아형으로 나뉜다.¹ 이중 제 4형은 매우 드물어 세계적으로 수 예만이 보고되어 있다.² 국내 문헌상 병리학적으로 증명된 예의 보고가 없으며 특히 전자현미경소견이 전형적이므로 제 4형의 HSAN 2예를 제 2형 1예와 비교하여 보고하는 바이다.

증 례

증 례 1.

14개월 여자환아로 발달의 지연, 성장 장애 (failure to thrive) 및 비정상적인 행동을 보여 본원에 내원하였다. 출생시부터 불명열이 반복되었으며, 잘 먹지 않았고 전신적인 무한증이 있었다. 8개월째부터는 자주 옆으로 넘어져 양측 귀의 손상을 입었다고 한다. 부모와 오빠는 정상이었다. 내원시 이학적 소견상 혀의 앞쪽의 일부가 잘려져 있었다. 감각 및 운동신경 전도검사와 체성감각유발 전위검사상 전기생리학적인 이상은 관찰되지 않았다. 침 근전도 검사상 만성적인 탈신경에 의한 소견을 보였다. 뇌의 자기공명영상은 정상 소견이었다. 비복신경에서 생검을 시행하였다. 조직학적으로 무수신경섬유의 감소, 축삭의 분절 및 수초 소화방 (myelin

접 수: 1998년 3월 25일, 게재승인: 1998년 5월 7일
현주소: 충청남도 천안시 안서동 29, 우편번호 330-714
단국대학교 의과대학 병리학교실, 고재향

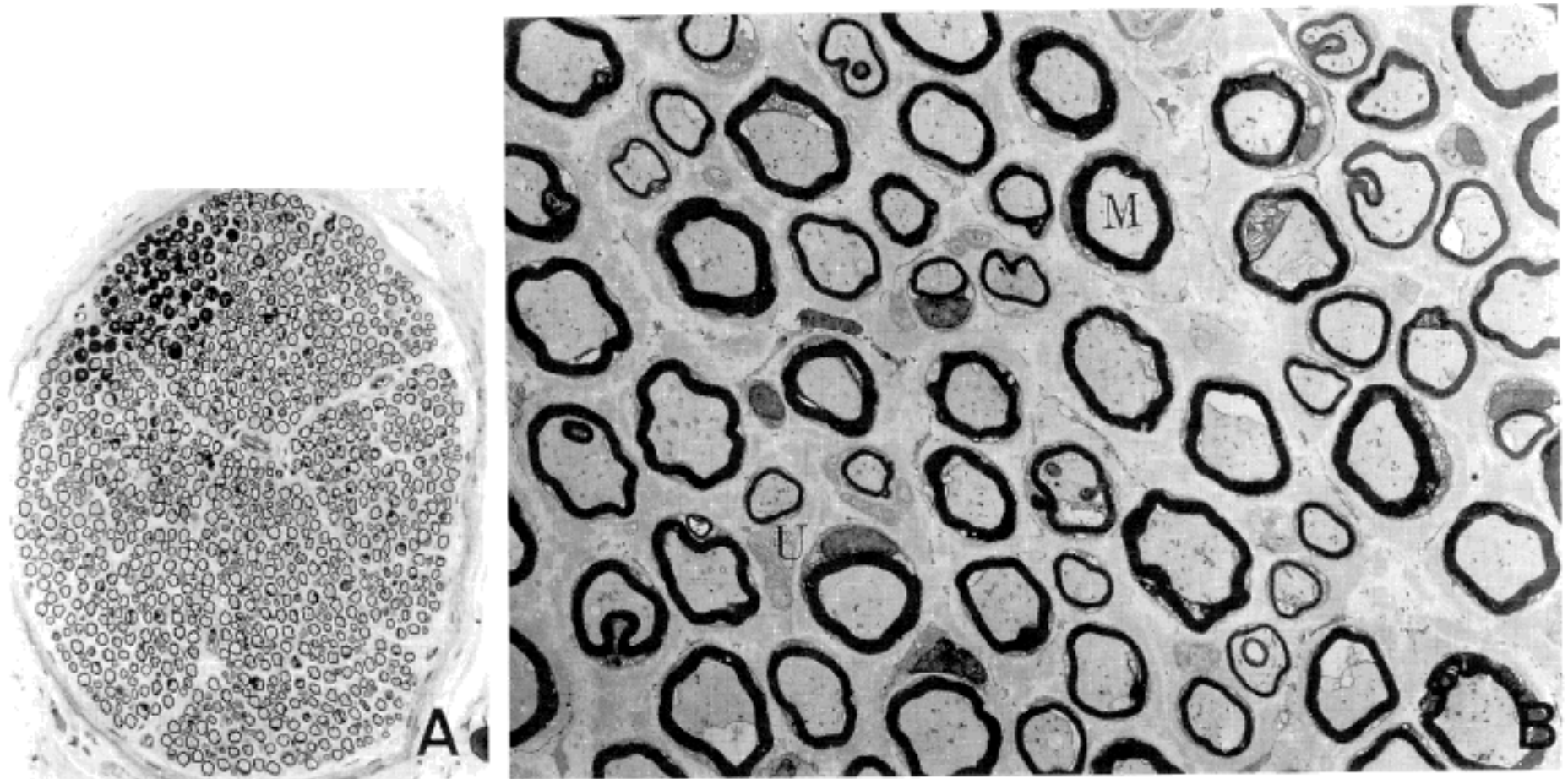


Fig. 1A. The semithin section of HSAN IV. It reveals that the sural nerve mainly consists of myelinated nerve fibers (case 1).
 B. The electron microscopic findings of HSAN IV. It show near total absence of unmyelinated (U) and small myelinated fibers sparing large myelinated fibers (M)(case 1)($\times 1000$).

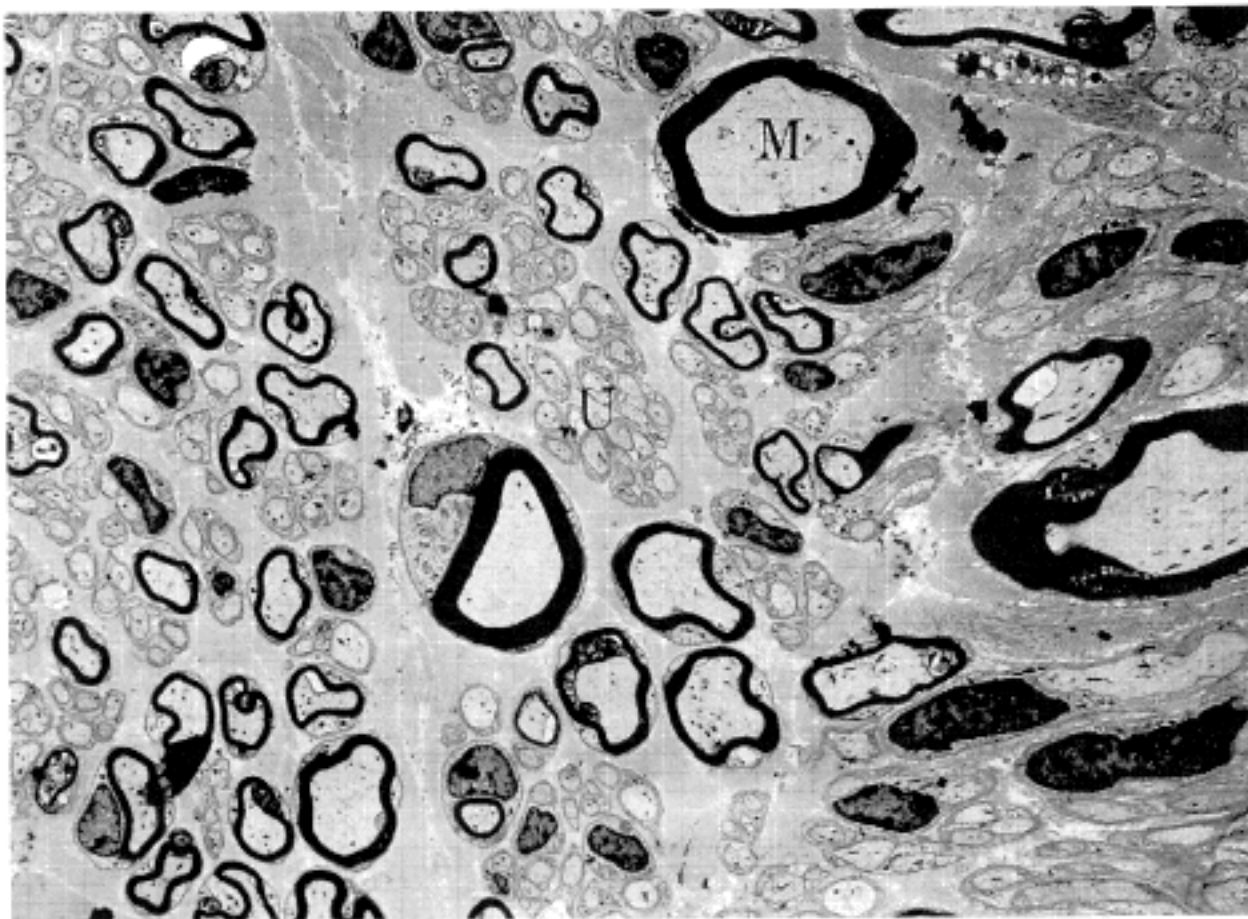


Fig. 2. Age matched control for case 1: myelinated(M) and unmyelinated fibers (U)($\times 1,000$).

digestion chamber)이 보였다. 또한 혈관 주위로 단핵구의 침윤이 있었다. 전자현미경검사를 위해 제작한 Epon 812블록을 0.8 μm 두께로 박절한 후 톨루이던청으로 염색하여 광학현미경으로 관찰한 결과 생검된 신경의 대부분이 유수신경섬유로 구성되어 있었다 (Fig. 1A). 전자현미경 소견상 비슷한 연령의 대조군에 비해 (Fig. 2)

무수신경과 작은 유수신경의 소실로 인해 큰 유수신경이 주로 관찰되었다 (Fig. 1B). 제 4형의 HSAN으로 진단하였다.

증례 2.

11개월된 여자환아로 출생후 3일째부터 불명열이 반

복되었고 코를 제외한 전신의 무한증이 있었다. 양측 엄지손가락의 감각 저하와 혀를 깨무는 증상을 보여 본원에 내원하였다. 약간의 발달지연이 있었고 평소 잘 먹지 않았다고 한다. 내원시 혀의 일부에 미란이 관찰되었다. 부모는 정상이고 형제는 없었다. 신경학적 검사상 운동 및 심부 건반사는 정상이었고, 온도 감각은 정

상이었으나 통증 감각이 저하되어 있었다. 신경 전도검사상 하지신경의 활동 전위가 유발되지 않거나 감소된 소견이었고, 운동신경은 정상이었으나 교감신경의 피부 반응이 유도되지 않았다. 침 근전도검사상 탈신경전위가 관찰되었다. 비복신경에서 생검을 시행하였다. 조직학적으로 무수신경섬유의 감소 및 소수의 수초소화방

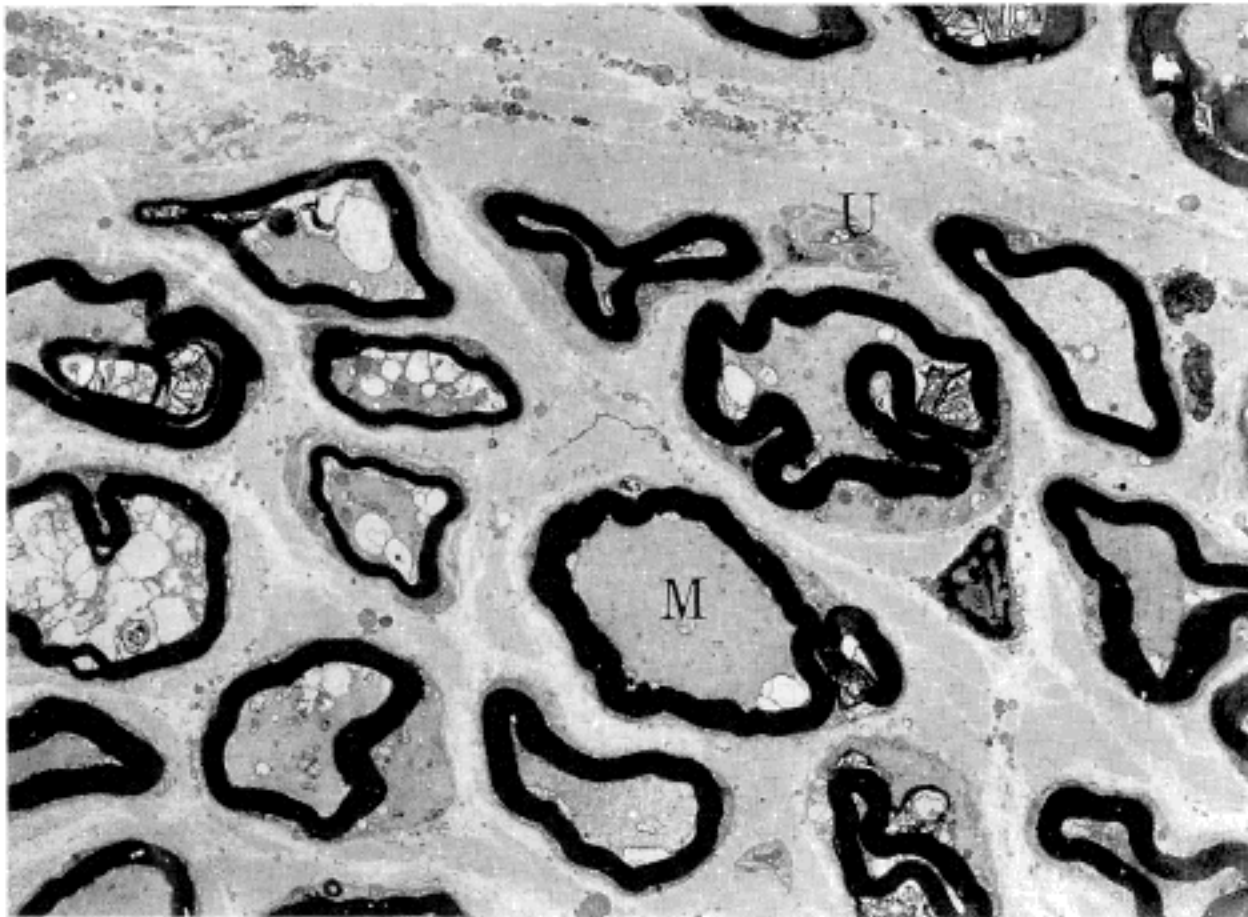


Fig. 3. The electron microscopic findings of the sural nerve. It show near total absence of unmyelinated (U) and small myelinated fibers sparing large myelinated fibers (M) (case 2)($\times 2,000$).

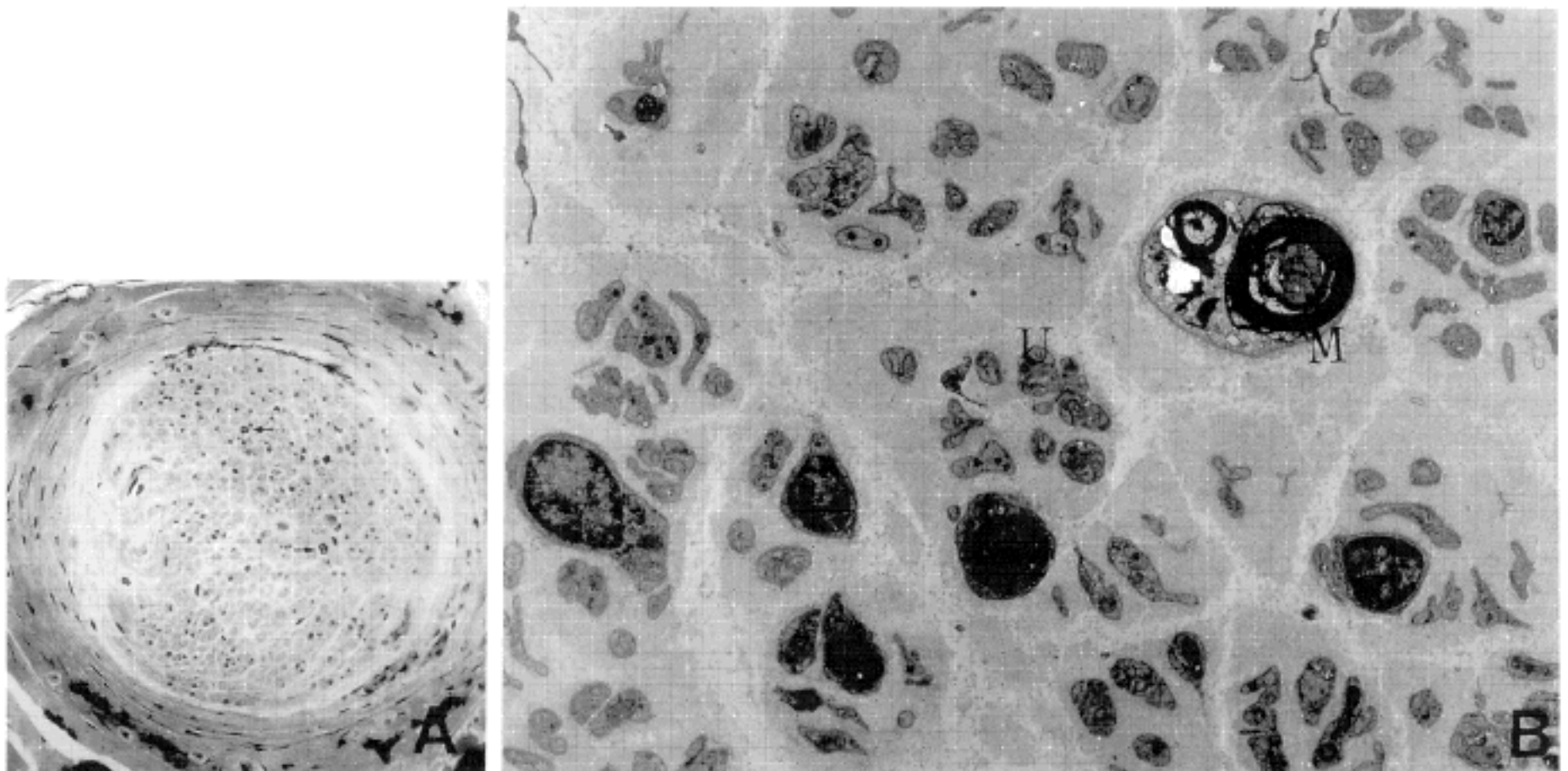


Fig. 4A. The semithin section of HSAN II. It reveals that the superficial radial nerve mainly consists of unmyelinated nerve fibers with scant myelinated fibers (arrows).
 B. The electron microscopic finding of sural nerve. The nerve shows rare myelinated fibers (M) and decreased unmyelinated fibers (case 2)($\times 2,500$).

이 보였다. 전자현미경검사를 위해 제작한 Epon 812블록을 0.8 μm 두께로 박절한 후 툴루이딘청으로 염색하여 광학현미경으로 관찰한 결과 생검된 신경의 대부분이 유수신경섬유로 구성되어 있었다. 전자현미경소견상 무수신경의 소실이 관찰되었다 (Fig. 3). 제 4형의 HSAN으로 진단하였다.

증 례 3.

30세 남자환자로 11세때부터 하지의 원위부에 감각 소실이 있었고 18세때 조직의 피사로 양쪽 무릎 아래의 절단을 시행받았다. 24세때부터 양측 손의 감각 소실이 시작되어 이후 좌측 둘째손가락의 절단을 시행받았다. 부모는 정상이며 4명의 형제 가운데 2명의 형이 감각 저하를 보였다. 무한증을 호소했으며, 신경학적 검사상 운동력은 좋으나, 양측 무릎 아래부와 손가락의 자통, 진동 및 촉각에 대한 감각 저하를 보였다. 신경전도검사상, 대칭적 원위부 다신경병증의 양상이 있었다. 요골 신경 천부에서 생검을 시행하였다. 조직학적으로 신경 섬유층의 심한 감소와 신경내막의 섬유화 및 부종이 관찰되었으나, 축삭의 변성이나 수초소화방의 소견은 없었다. 전자현미경검사를 위해 제작한 Epon 812블록을 0.8 μm 두께로 박절한 후 툴루이딘청으로 염색하여 광학현미경으로 관찰한 결과 생검된 신경의 대부분이 무수신경섬유로 구성되어 있었다 (Fig. 4A). 전자현미경소견상, 유수신경은 거의 관찰되지 않았으며 소수의 탈수초성 섬유가 관찰되었다 (Fig. 4B). 제 2형의 HSAN으로 진단하였다.

고 찰

HSAN은 주로 감각에 영향을 미치며 자율신경의 이상을 동반하는 질병군이다.^{1,3} 이들은 말초 신경의 병리학적인 이상을 보이며⁴ 감각신경과 자율신경의 신경원의 선택적인 변성을 특징으로 한다.³ 유전양상과 발병연령, 임상증상, 신경병리학적 소견 등의 임상 양상에 따라 5가지 유형으로 나뉘어진다.^{1,4}

제 1형 (sensory radicular neuropathy)과 제 2형 (congenital sensory neuropathy)은 비교적 늦은 나이에 나타나며 서서히 진행하고 주로 말단부의 신경학적 증상을 특징으로 한다.³ 1형은 상염색체 우성으로 유전되며 무수섬유와 주로 작은 유수섬유를 침범하는데 반해, 2형은 상염색체 열성으로 유전되고 다양한 크기의 유수섬유를 침범하며 1형보다는 다소 빠른 임상 경과를 보인다.^{1,5} 제 2형은 주로 감각의 이상을 보이며 자율신경의 이상은 무한증에 국한된다. 유수섬유의 소실은 태생기에 축삭이 잘 발달되지 못하거나 축삭이 변성되기 때문으로 슈반세포의 이상은 없다.⁵ 제 3형과 제 4형은 상염색체 열성으로 유전되며, 신생아기에 나타나 심한 자율신경계의 이상을 보이고² 급격한 임상 경과를 취한다. 제 3형 (Riley-Day syndrome, familial dysautonomia)은

다한증을 동반하는 반면, 제 4형 (familial neuropathy with anhidrosis or congenital insensitivity to pain with anhidrosis)은 무한증을 동반한다.² 3형은 작은 유수섬유를 침범하나 4형은 주로 무수 섬유를 침범한다.^{1,5} 제 5형 (congenital indifference to pain)은 작은 신경 섬유의 선택적인 소실을 동반한 감각 소실과 무한증을 특징으로 한다.^{2,6} 여러 다른 변형들도 보고되었으며,⁶ 임상양상과 유전양식이 하나의 아형에 맞지 않는 예들의 보고도 있다.⁷

특히 제 4형은 매우 드문 질환으로 세계적으로 수 개의 보고만이 있을뿐이다.² 본 예들과 같이 출생후 수개월내에 성장 장애, 운동 발달의 지연 및 불명열의 증상을 보인다.⁵ 특징적인 임상양상은 통증과 온도 감각의 광범위한 소실, 무한증, 정신박약, 반복되는 열, 많은 타박상이나 반흔 또는 발가락의 절단 등이다.^{2,4,5} 환자는 소뇌증을 보이기도 하나 뇌파와 뇌척수액 검사는 정상이며 정상적인 염색체를 갖는다.² 이는 통증과 온도 감각을 전달하는 말초신경의 작은 유수섬유와 무수 섬유의 성숙의 결여에 의해 유발된 신경계의 유전적인 발달 장애이다.² 병리학적인 소견은 후근 신경절세포의 소실과 후근과 Lissauer로 및 5번 뇌신경의 작은 신경섬유의 소실이다.^{2,5} 말초신경의 광학현미경적 소견상 이상을 찾을 수 없는 반면 전자현미경적 소견은 진단적으로 변성이나 재생의 소견없이 무수섬유와 작은 유수섬유의 소실을 보이며 큰 유수섬유는 보존되어 있다.² 한신은 조직학적으로 수와 형태가 정상이나 전자현미경적으로 무수 섬유의 소실을 확인할 수 있으므로 이로 인해 에크린한선에 신경분포가 되지 않아 무한증이 유발되는 것으로 생각되고 있다.²

HSAN의 병리학적인 소견은 국내 문헌상 잘 기술되어 있지 않은 반면 특히 전자현미경적 소견은 매우 특징적이어서 진단적이므로 이의 인식의 필요성과 중요성에 비추어 저자들이 경험한 2형과 4형의 예들을 보고하였다.

참 고 문 헌

1. Richardson EP, De Girolami U. Pathology of the peripheral nerve. In: Livolsi V, ed. Hereditary neuropathy. Philadelphia: WB Saunders, 1995; 142-5.
2. Rosenberg S, Nagahashi Marie SK, Kliemann S. Congenital insensitivity to pain with anhidrosis (hereditary sensory and autonomic neuropathy type IV). *Pediatr Neurol* 1994; 11: 50-6.
3. Kashtan HI, Heyneker TJ, Morell RC. Atypical response to scopolamine in a patient with type IV hereditary and autonomic neuropathy. *Anesthesiology* 1992; 76: 140-2.
4. Pavone L, Huttenlocher P, Siciliano L, et al. Two brothers with a variant of hereditary sensory neuropathy. *Neuropediatrics* 1992; 23: 92-5.
5. Marbini A, Pavesi G, Cenacchi G, Mazzucchi A, Preda

- P, Gemignani F. Hereditary sensory and autonomic neuropathy with ataxia and late onset. *Clin Neurol Neurosurg* 1994; 96: 191-6.
6. Thomas PK, Landon DN, King RH. Disease of the peripheral nerves. In: Adams JH, Duchon LW, eds. *Greenfield's Neuropathology*. 5th ed. London: Edward Arnold, 1992; 1195-6.
7. Heckmann JM, Carr JA, Bell N. Hereditary sensory and autonomic neuropathy with cataracts, mental retardation, and skin lesions: Five cases. *Neurology* 1995; 45: 1405-8.
-