

Lafora씨 병 1례

A Case of Lafora's Disease

한진규 · 고성범 · 박민규 · 이대희

Jin Kyu Han, M.D., Sung Bum Kho, M.D.,

Min Kyu Park, M.D. and Dae Hie Lee, M.D.

ABSTRACT

Lafora's disease is a hereditary neurologic disease that is transmitted as an autosomal recessive trait and affects both sexes equally. Clinically, the disease is characterized by the triad of epilepsy, myoclonus and progressive dementia usually leading to death within 2-10 years after the onset of symptom. Pathologically typical inclusion bodies are evident in the brain, liver, skeletal, cardiac muscle and skin. Since the age of 16 years, a 20-year-old man had myoclonic epilepsy, abnormal cerebellar signs and spontaneous myoclonus. EEG showed diffuse slowing of background activity and generalized epileptiform discharges consisting of single spikes, polyspikes, sharp waves and spike-wave complexes in varying combinations. A photoconvulsive response occurred at flash frequency of 12 Hz. BAEPs were normal, but a giant amplitude SSEP in posterior tibial nerve was noted. Typical Lafora bodies also was found in skin biopsy. We report a case of a 20-year-old man with Lafora's disease who showed generalized seizure, myoclonic epilepsy, progressive dementia and Lafora's bodies from skin biopsy. (J Korean Epilep Soc 1 : 140-145, 1997)

KEY WORDS : Lafora's disease · Lafora body · Myoclonus · Dementia.

서론

진행성 간근대성 간질 (progressive myoclonic epilepsy, 이하 PME로 약함)의 한 유형인 Lafora씨 병은 대뇌, 간, 심장 근육과 피부 등에서 전형적인 붓입체가 관찰되며 20세 이하의 연령에서 시작되는 전신성 발작 간대성, 근경련, 진행성 치매 및 소뇌 증상 등의 임상적 양상을 보이는 질환으로 발병 후 2~10년 안에 사망하는 예후가 아주 나쁜 유전 퇴행성 질환이다.¹⁾ 이 질환은 상당히 드문 질환으로 보고되어 있고 1960년부터 1987년까지 프랑스에서 보고된 31예가 가장 많은 증례 보고로 발표 되었다.²⁾ 최근 조직 병리학적 진단 방법으로서 Lafora body의 존재를 액와부 피부 생검술을 통해 확인함으로써 확진이 쉽게 이루어 지면서, 남유럽 지역을 포함한 몇몇 아시아 국가에서 많은 환자의 예를 보고했다.³⁾ 저자는 PME의 전형적인 임상 양상을 보이는 20세

남자 환자에서 피부 생검의 광학 소견, 신경 생리학적 검사 소견으로 확진된 Lafora씨 병 1례를 경험하였기에 보고하는 바이다.

증례

환자 : 최○○, 20세 남자.

주소 : 경련 발작.

현병력 : 환자는 건강한 산모로부터 정상 분만된 두 형제 중 첫째로 열성경련의 병력은 없었다. 중학교 3학년 (16세) 1학기 기말고사 시험공부를 하던 중 방안에서 의자에 앉아 있는 상태에서 넘어지면서 전신성 강직간대성 발작이 처음 발생한 이후부터 양손에서 활동 간대성 근경련 (action myoclonus)이 하루에 수차례 나타나고 전신성 간대성 발작이 동반되며 점차 악화되기 시작하였다. 전신성 강직간대성 발작은 주로 잠에서 깰때 나타났으며 심한 전신성 간대성 근경련과 함께 일과성 흑내장 (amaurosis fugax)과 유사한 시각 전조 증상 (visual aura)이 동반되기도 하였다. 그 이후 지방 및 서울 모 대학병원에서 valproate로 치료하였으나 간질 발작은 계속되어 병원 투약을 자의로 끊고 지

고려대학교 의과대학 신경과학교실
Department of Neurology, Korea University, College of Medicine, Seoul, Korea
교신저자 : 이대희, 136-705 서울시 성북구 안암동 5가 126-1
TEL : (02) 920-5093 · FAX : (02) 925-2472

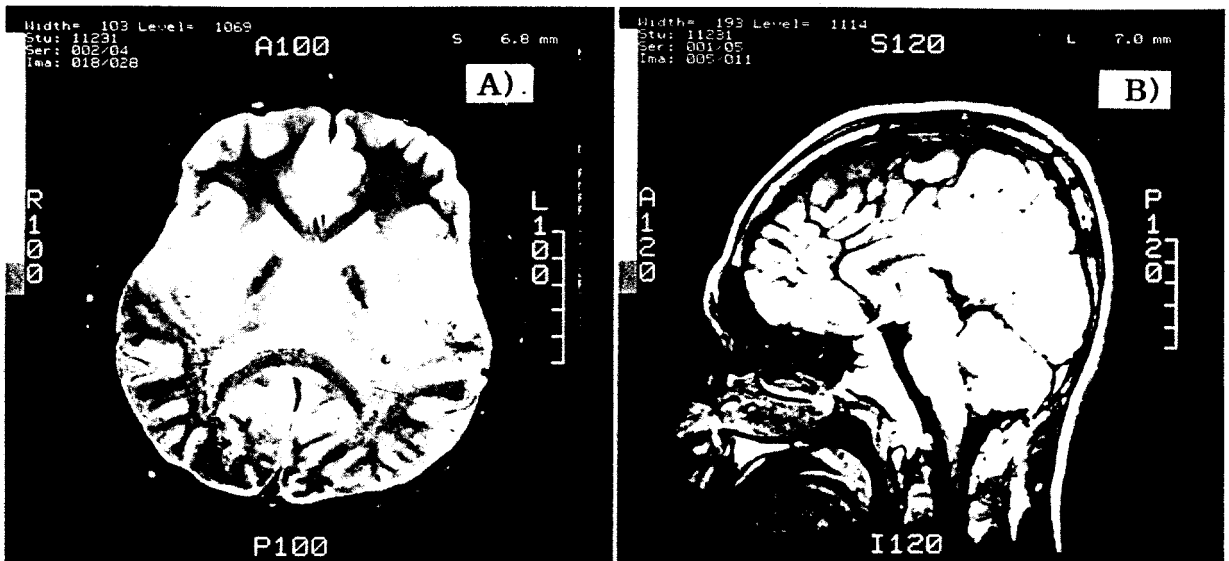


Fig. 1. MRI shows normal structure of basal ganglia (A, TR/TE : 2500/80) and cerebellum (B, TR/TE : 600/20).

방 모약국에서 자가 치료를 시작하다가 하루에도 10여차례 이상의 근간대성 경련 및 전신성 강직간대성 발작이 발생되어 본원으로 내원했다.

과거력 : 특이 사항 없음.

사회력 : 환자는 중학교 3학년까지는 성적이 중상위권을 유지할 정도로 인지기능이나 지적 기능에 이상이 없었다고 하며 경련 발작이 발생된 6개월 후 부터 수리나 언어기능등에 장애를 보이기 시작하여 고등학교 진학은 하지 못하였고, 그 후 보호자의 도움없이는 일상생활을 해나가는데 장애가 있는 상태로 지내왔다고 한다.

가족력 : 환자의 부모 및 친척들은 간질 발작, 간대성 근경련, 운동 장애나 보행 실조의 증상은 없었으나 환자와 3세 어린 남동생이 16세경부터 환자와 같은 증상을 보여 지방 모 대학병원에서 추적 관찰 중이라 한다.

이학적 소견 및 신경학적 검사 (내원시) : 일반 이학적 소견상 특이 소견은 발견할 수 없었고, 신경학적 검사상 의식은 혼미하였으며 동공 반사, 각막 반사, 안저 소견 및 뇌 신경 반사는 정상이었고 사지 및 얼굴에 심한 반복성의 근간대성 경련 (myoclonic seizure)과 전신성 강직간대성 발작 (generalized tonic-clonic seizure)이 관찰되었다. 운동 및 감각기능은 정상이었고 양하지에서 증가된 건반사와 병적 반사 소견은 관찰되지 않았다. 소뇌 기능 검사상 보행 실조가 관찰되었다.

검사실 소견 : 기본 혈액학적 검사와 혈청 lactate, valproate의 혈중 농도 수치는 모두 정상이었고, 대뇌 핵자기 공

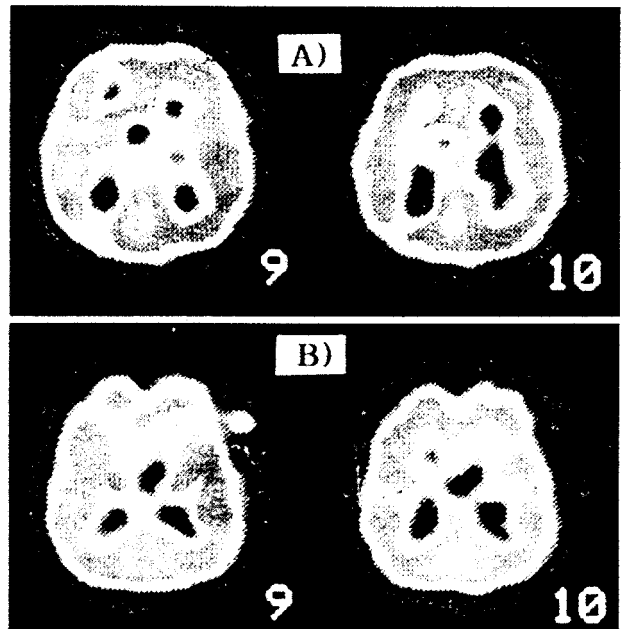


Fig. 2. A) There is no evidence of focal or diffuse abnormal uptake in Tc-99m HMPAO brain SPECT during interictal period, but B) abnormal hot uptake was found in occipital area during ictal period.

명 영상 (magnetic resonance image, 이하 MRI로 약함) (Fig. 1)과 발작 간기 Tc-99m HMPAO brain SPECT도 정상 소견이었으나, 발작시 대뇌 SPECT상 양 후두측에서 혈류 증가가 관찰되었다 (Fig. 2). 뇌간척각 유발전위와 비복 신경 체감각유발전위검사서 각과의 절대잠복기 및 파간 잠복기는 정상이었고 N45, P37파의 진폭은 정상 표준 편차의 3배 이상의 거대 진폭이 관찰되었다 (Fig. 3). 뇌파상에서는 전반적인 불규칙적인 거대 진폭의 서파 (slow wave)

와 함께 전신성 동시성의 혼합체 (generalized synchronous spike or polyspike-wave complexes)가 자주 나타났고, 9 Hz와 12 Hz 광자극 (photic stimulation)에 의해

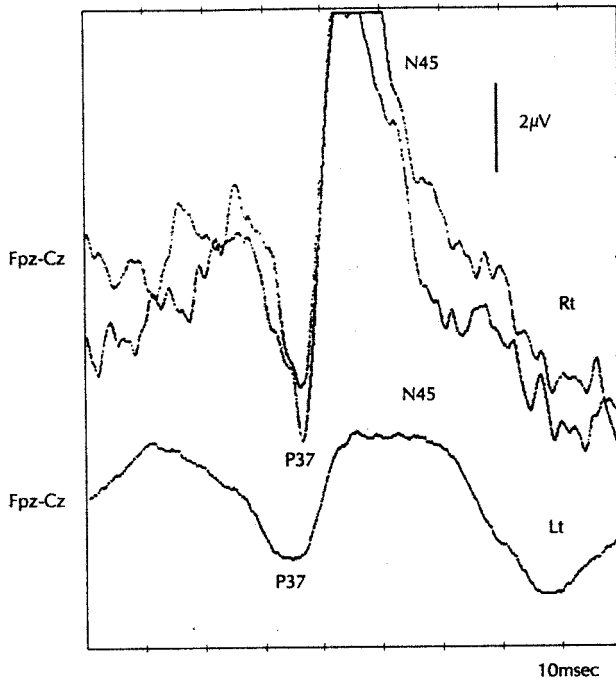


Fig. 3. The SSEP obtained from both posterior tibial nerve stimulation shows high amplitude of P37 and N45 waves.

광발작 (photoconvulsive)반응이 관찰되었다 (Fig. 4). 좌측 하지 피부에서 시행한 조직 생검에서 표피의 의분비 한선도관 (eccrine duct)과 피지선 (sebaceous gland) 주변부 세포에서 periodic acid-schiff (이하 PAS로 약함) 염색상 PAS 양성 봉입체 (inclusion body)가 관찰되었다 (Fig. 5).

치료 및 경과 : 내원 당시 환자는 간질 증첩증 (status epilepticus)상태로 입원하여 정맥을 통하여 dilantin을 주



Fig. 5. The PAS-positive round or oval inclusions are present in the periphery of the eccrine sweat gland ducts (Lt calf skin, PAS skin × 100 ; ×400).

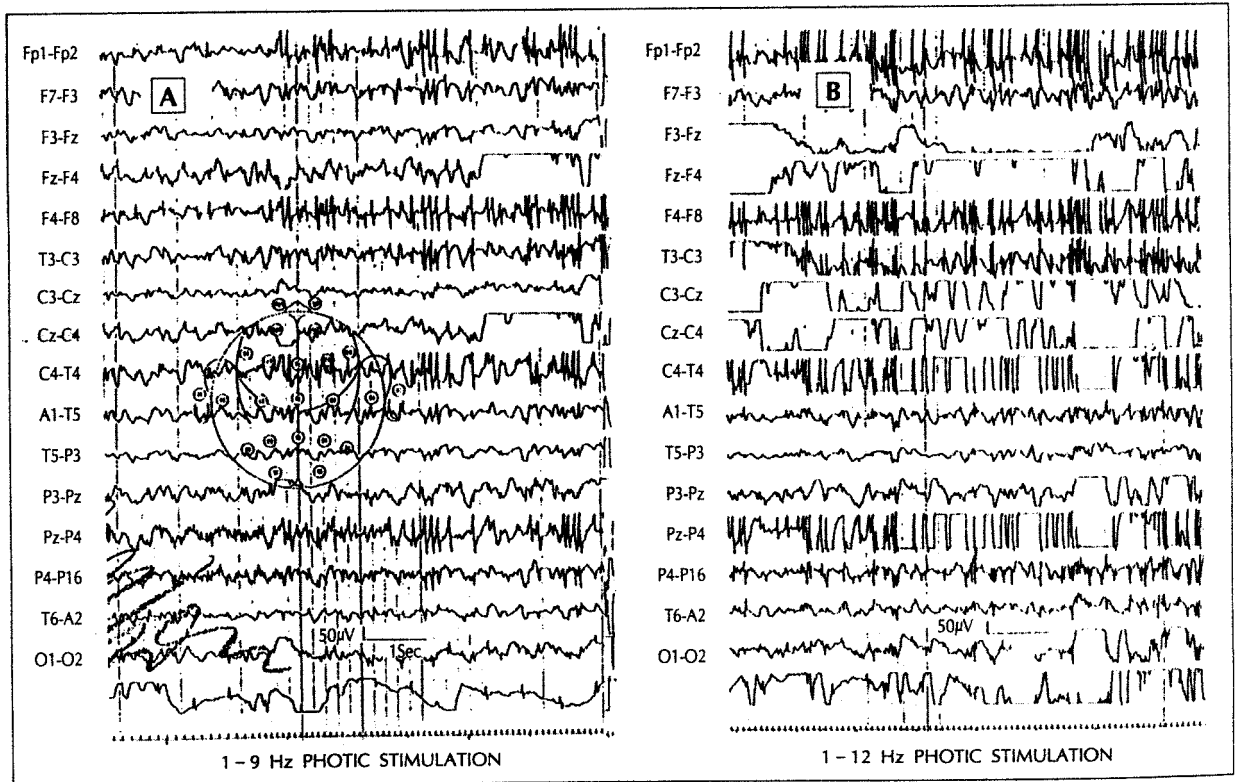


Fig. 4. EEG with photic stimulation (A-9 Hz, B-12 Hz) shows a marked photoreactive spike or polyspike wave complexes.

사한 후 전신성 강직간대성 발작의 빈도는 감소하였으나 하루에도 5~6회 정도의 근간대성 경련 및 전신성 강직간대성 발작이 지속되어 valproic acid를 정맥 주사하여 하루 1회 정도로 경련 횟수를 감소시켰다. 그 이후 경구로 carbamazepine, valproic acid 및 clonazepam을 병합 투여하여 퇴원시까지 주 3~4회 정도로 간질 발작 및 근간대성 경련을 감소시켰다. 퇴원시 지남력은 호전되었으나 길항 운동의 장애, 반복불능, 운동 실조등의 소뇌징후, 지능저하, 구음 및 기억 장애가 지속적으로 관찰되었다.

고 찰

PME는 간대성 근경련 발작, 전신성 강직간대성 발작, 운동 실조 및 치매와 같은 진행성 신경학적 이상 소견을 포함하고, 어느 연령에서든 발생할 수 있으나 주로 늦은 유년기 또는 청소년기에 발생한다.^{1,2} PME의 중요한 원인 질환으로는 Unverricht-Lundborg씨 병, myoclonic epilepsy ragged red fiber 증후군, Lafora씨 병, neuronal ceroid lipofuscinoses 및 sialidoses 등의 유전성 질환이 주된 원인으로 알려져왔고 지난 3년간 분자 생물학적 기법의 발전으로 이 질환의 유전학적 결함이 점차적으로 밝혀지고 있다.³ PME 증후군의 진단은 간대성 근경련 발작, 전신성 강직간대성 발작 및 진행성 신경학적 이상 소견의 3가지 요소가 발생된 뒤 수 년 안에 임상적으로 진단을 내릴 수 있지만 병의 초기에 임상적 소견과 뇌파 소견이 일차성 전신적 발작(primary generalized epilepsy) 중 특히 연소성 근간대성 간질(juvenile myoclonic epilepsy)와 유사하여 진단이 어려울수 있다.⁴ 치료의 반응은 질환의 초기에는 좋은 것으로 되어있지만 시간이 지남에 따라 발작의 빈도와 진행되는 신경학적 이상 소견이 심해지면서 결국에는 모든 치료에 전혀 반응하지 않는 상태로 악화된다.⁵ 또, PME 증후군은 경련과 간대성 근경련을 보일 수 있는 GM2 gangliosidosis, nonketotic hyperglycemia, Niemann-Pick disease type C, juvenile Huntington's disease 및 Alzheimer disease 등의 진행성 변성 질환과도 구별이 필요하다.⁶

Lafora씨 병은 당질 대사의 이상으로 인해 polyglucosan이 뇌, 척수와 같은 중추 신경계 뿐만 아니라 심장, 간, 골격근 및 피부 등에 침착되는 가족성 퇴행성 질환⁷으로서 6번 염색체(6q23-25) 이상으로 알려져 있고⁸ 현재까지 그 정확한 결핍 효소는 발견되지 않았으나 최근 Arylsulfa-

tase A효소의 가성 결핍(pseudodeficiency)과의 연관성이 보고되고있다.¹⁰ 발병 시기는 평균 14세이며 20세를 넘지 않는 것으로 알려져 있다.¹¹ 특징적인 임상 증상은 간대성 근경련, 전신성 간질, 후두엽성 간질, 운동 실조 및 진행성 치매 등이며 발병 후 2~10년 이내 사망하게 된다.¹² Lafora씨 병은 유럽¹³과 북아메리카^{14,15}지역에서 흔한 빈도로 발생하고 그의 일부 아시아와 아프리카 지역에서 몇몇 증례가 보고되었다.^{11,16} Rapin과 그의 대부분의 보고들은 전신성 발작을 Lafora씨 병의 주된 첫 증상으로 설명하고 있고 그 밖에 간대성 근경련¹⁷ 성격 장애¹⁸, 치매¹⁹ 등이 첫 증상으로 나타난다. Tinuper등은 Lafora씨 병의 50%에서 시각 전조 증상이 나타나며 이는 다른 질환과의 감별에 도움이 된다고 하였고, 몇몇 아시아 국가에서 발표한 예에서는 0~33%에서 이런 증상이 관찰되었다.^{16,20} 간대성 근경련은 전신성 간질 후 수 개월 혹은 수 년후에 발생되며 질환이 진행됨에 따라 그 빈도와 강도가 점차 진행되고 주로 Unverricht 종류의 간대성 근경련이 한 두개의 근육 군에서 시작하여 비대칭적, 분절형으로 제한되거나¹⁶ 전신적, 대칭적인 양상으로 전개되고^{16,17} 신체의 어느 부분에서도 발생할 수 있고 수면시 감소되는 특징을 가지고 있다.^{16,17} 인지 기능의 장애는 초기 경련 증상 후 2~3년부터 발생되어 아주 빠른 양상으로 악화된다고 하고 황반 변성을 동반하지 않은 시각 장애 또한 Lafora씨 병의 흔한 증상의 하나라고 하였으나¹⁶ 단지 19%에서만 나타나는 현상으로 설명하는 보고도 있다. 그의 신경학적 이상 소견으로 파킨슨 징후, 소뇌성 보행 실조 등이 주된 소견이며, Ham은 운동 실조 없이 간대성 근경련을 보인 증례를 보고하기도 하였다. 사망 시기는 주로 16~24세 경이고 평균 질병 기간은 3~10년이다.¹¹

질병 초기의 뇌파는 정상 배경파(background activity)를 유지하면서 전반적인 극서파 혹은 다극서파 혼합체(spike or polyspike and wave complexes)가 특히 후두부에 우세하게 나타나며 뚜렷한 광자극성(photoconvulsive)이 15Hz 이상의 고주파 자극에서 보이는 것이 특징이나 후기로 갈수록 정상 배경파의 소실과 함께 delta에서 theta 범위의 배경파가 다병소성 간질파와 함께 저명하게 나타나며 이런 현상은 말기까지 지속된다.²¹ 또한 질병의 진행에도 뇌파의 소견은 항상 일정하고,¹⁶ Roger는 질병의 시기에 따라 정상 뇌파도 관찰될 수 있으나⁴ 대부분 증상 발현 2년 전부터 뇌파의 이상이 관찰된다.³ 국소적인 극서파 혹은 다극서파 혼합체는 우측 측두엽, 우측 전두엽, 좌측 전두엽, 양측 전측두

엽, 좌측 두정후두엽 순으로 발생된다.³ 거대 진폭을 보이는 체감각 유발전위 검사 (SSEP) 소견,^{21,23} 정상 혹은 P100 잠복기가 연장된 시신경 유발전위검사 (VEP) 소견²⁴과 정상 혹은 I-III 과 I-V사이의 과간 잠복기의 연장 및 감소된 V/I 진폭비를 보이는 뇌간청각유발전위 (BAEP) 소견²⁴들이 PME 환자에서 현저하며 본 증례에서도 후경골 신경 체감각 유발전위 검사에서 잠복기는 정상이었으나 고 진폭을 보였다.

Lafora는 둥글고, 호염기성이며, PAS 염색에 강하게 염색되는 세포안의 봉입체 (inclusion body)를 중추 신경계 안에서 처음 발견하였다. 크기는 3 μm 부터 30 μm 까지 다양하고 중간 크기 이상부터는 단단한 중심부와 연한 주위부가 구별되어 관찰되며, 신경 세포의 핵위질 (perikaryon), 신경망, 흑질, 치상핵, 그 밖에 뇌교 망상핵, 시상핵, 하 올리브, 담창구, 감각 운동성 피질 및 외측 슬상체 등에서도 발견된다.⁶ 구조적으로 살펴 보면 Lafora body는 일정한 막의 제한 없이 부정형의 전자 입자 성분과 불규칙한 섬유소 성분의 2개의 부분으로 구성되어있다.²⁶ 또한 Lafora body는 뇌뿐만 아니라 간, 심장, 골격근, 피부 그리고 각막 등에서도 발견되어 위험성이 있는 뇌 생검술을 대신하여 최근에는 간, 근육 또는 피부 생검술을 통해 진단을 시행하고있다.²⁶ Baumann등과 Nishimura등은 보인자 색출 방법과 1차적 진단 도구로서 간 생검술을 권장하였지만,^{26,27} Genton등이 간 생검술에 의한 Lafora body의 확진율이 40%미만이라고 보

고한 이후²⁸ 최근에는 피부의 외분비 한선의 도관 주변부 세포에서의 PAS 양성 봉입체 관찰을 진단 방법으로 널리 이용하고 있다.⁵ 특히 액와부에서의 피부 생검술은 80~100%의 높은 진단율과 손쉽게 조직을 얻을 수 있다는 장점으로 다른 피부 조직, 근육 및 간 생검술보다 많이 이용되고있다.⁵

최근 PME 환자의 척수액에서 serotonin 대사산물인 5-hydroxyindoleacetic acid (5-HIAA)가 대조군에 비해 낮은 농도로 검출되면서 PME 증후군과 serotonin 신경전달 물질과의 연관 관계가 제시되었고 그 이후 5-Hydroxy-L-Tryptophan을 치료제로서 시도 하고 있지만, 그 효과에 대해서는 논란이 많다.²⁹ Valproic acid, clonazepam 및 zonisamide 등은 치료제로서 과거부터 현재까지 사용되고 있다.

결 론

저자들은 전신성 간질, 간대성 근경련, 운동 실조 및 진행성 치매 등의 PME의 전형적인 임상 양상을 보인 환자에서 좌측 하지 피부 생검을 통해 PAS 양성의 봉입체를 발견하여 Lafora씨 병으로 확진하고 문헌고찰과 더불어 보고하는 바이다.

중심 단어 : 라포라씨병 · 라포라씨 소체 · 근간대성 경련.

- 논문접수일 : 1997년 9월 19일
- 심사통과일 : 1997년 10월 27일

REFERENCES

- 1) Carverter S, Karpati G, Andermann F, Jacob JC, Andermann E. Lafora's disease: Peroxisomal storage in skeletal muscle. *Neurology* 1974;24:531-8.
- 2) Genton P, Borg M, Vigliano P, Pellissier J, Roger J. Semi-late onset and rapidly progressive case of Lafora's disease with predominant cognitive symptoms. *Eur Neurol* 1989;29:333-8.
- 3) Namba M. Clinical and histopathological investigation of Lafora disease. *Adv Neurol Sci* 1967;11:687-708.
- 4) Roger J. Progressive myoclonic epilepsy in childhood and adolescence. In: Roger J, Dravet C, Burc M, Dreifuss FE, Wolf P. eds. *Epileptic syndromes on infancy, childhood and adolescence*. London: John Libbey. 1985:302-10.
- 5) Berkovic SF, Andermann F, Carpenter S, Wolfe LS. Progressive myoclonic epilepsies: specific causes and diagnosis. *N Eng J Med* 1986;315:296-305.
- 6) Samuel F, Berkovic Jeffery Cochius. Eva Andermann and Frederick Andermann. *Progressive Myoclonus Epilepsies: Clinical and Genetic Aspects. Epilepsia* 1993;34 (suppl,3): S19-S30.
- 7) Cohen BH. Metabolic and degenerative disease associated with epilepsy. *Epilepsia* 1993; 34(suppl 3):S62-70(this issue).
- 8) Van Heycop ten Ham MW. Lafora disease: A form of progressive myoclonus epilepsy. In: Vinken PJ, Bruyn GW, eds. *Handbook of clinical neurology* Vol 15. Amsterdam: North Holland, 1974:382-422.
- 9) Jose M. Serratosa, Antonio V. Delgado-Escueta, Ignacio Posada, et al. The gene for progressive myoclonus epilepsy of the lafora type maps to chromosome 6q Human Molecular Genetics 1995;4(9):1657-63.
- 10) P Tinuper, G Plazzi, L Monari, S Sangiorgi, J-F pellissier, A Cerullo, F Proveni, S Capellari, A Baruzzi, E Iugaresi and P Montagna. Arylsulfatase a pseudodeficiency and Lafora bodies in a patient with progressive myoclonic epilepsy. *Epilepsia* 1994;35(2):332-225.
- 11) Austin J, Sakai M. Disorders of glycogen and related macromolecules in the nervous system. In: Vinken PJ, Bruyn GW, eds. *Handbook of clinical neurology* Vol 27. Amsterdam: North Holland, 1976:169-219.
- 12) Heycop ten ham MW, De Jager M. Progressive Myoclonus Epilepsy with Lafora bodies: clinical-pathological features. *Epilepsia* 1963; 4:95-119.
- 13) Janeway R, Ravens JR, Pearce LA, Odor DL, Winston-Salem, Suzuki K. Progressive Myoclonus Epilepsy with Lafora inclusion bodies: clinical, genetic, histopathologic and biochemical aspects. *Arch Neurol* 1967;16: 565-82.
- 14) Schwarz GA, Yanoff M. Neshige R, Tobimatsu S, Fukui R. Pathogenesis of giant somatosensory evoked potentials in progressive myoclonic epilepsy. *Brain* 1985;108:225-40.
- 15) Carverter S, karpati G. Sweat gland duct cells in Lafora disease: diagnosis by skin biopsy. *Neurology* 1981;31:1564-8.
- 16) Rapin. Myoclonus in neuronal storage and Lafora diseases. In: Pahn S, Marsden CD,

- Van Woert MH, eds. Myoclonus. New York: Raven Press, 1986:65-85 (Advances in neurology: Vol 43).
- 17) Tinuper P, Aguglia U, Pellissier JF, Gastaut H. Visual ictal phenomena in a case of Lafora disease proven by skin biopsy. *Epilepsia* 1983;24:214-8.
 - 18) Kumar BR, Rao NS, Banerjee AK, Chopra JS. Lafora body disease: report of a family. *Neurol India* 1975;32:196-201.
 - 19) Chowdhury C, Jain S, Roy S, Maheshwari MC. Lafora's disease-a case report. *Neurology India*. 1984;32:59-64.
 - 20) Sridharan R, Menon M, Parameswaran A, Subramanam CSV. Lafora body disease. *Neurol India*. 1989;37:549.
 - 21) Tassinari CA, Bureau-Paillass M, Dalla Bernardina R, et al. La maladie de Lafora. *Rev Electroencephalogram Neurophysiol Clin* 1978;8:107-22
 - 22) Halliday AM. Cerebral evoked potentials in familial progressive myoclonic epilepsy. *J R Coll Physicians Lond* 1967;1:1234-34
 - 23) Shibasaki H, Yamashita Y, Neshige R, Tobimatsu S, Fukui R. Pathogenesis of giant somatosensory evoked potentials in progressive myoclonic epilepsy. *Brain* 1985;108:225-40
 - 24) Kobayashi K, Iyoda K, Ohtsuka Y, Ohtahara S, Yamada M. Longitudinal clinicoelectrophysiologic study of a case of Lafora disease proven by skin biopsy. *Epilepsia* 1990;31:194-201.
 - 25) Salvatore Dimauro. Disorder of carbohydrate metabolism. Merrit's text book of neurology 9th edition 1995:572-4.
 - 26) Baumann RJ, Kocoshis SA, Wilson D. Lafora disease: liver histopathology in presymptomatic children. *Ann Neurol* 1983;14:86-9
 - 27) Nishimura RN, Ishark KG, Reddick R, Porter R, James S, Bar ranger JA. Lafora disease: diagnosis by liver biopsy. *Ann Neurol* 1980;8:409-15
 - 28) M Pranzatelli, E Tate, Y Huang, RH Haas, J Bodensteiner, S Ashwal and D Franz. Neuropharmacology of Progressive myoclonus epilepsy: Response to 5-Hydroxy-L-Tryptophan 1995: *Epilepsia* 36(8):782-791.