

특징적 뇌파소견에 의해 진단된 Late Infantile Neuronal Ceroid Lipofuscinosis 1례

A Case of Late Infantile Neuronal Ceroid Lipofuscinosis that was Diagnosed by Characteristic EEG Findings

김종률 · 방호일 · 이창우

Jong Ryul Kim, M.D., Ho Il Bang, M.D. and Chang Woo Lee, M.D.

ABSTRACT

Neuronal ceroid lipofuscinoses (NCL) are the most common childhood neurodegenerative disorders. Clinical features include seizures, blindness, psychomotor deterioration, the age of onset differ for each NCL type. Diagnosis of late infantile NCL relies on the characteristic clinical presentation, electrophysiological and neuroradiological findings, and identification of the ultrastructural abnormalities. The Photoparoxsomal response provide diagnostic clues to an atypical case of Infantile NCL in which results of extraneuronal biopsies were negative and MRI findings resembles leukodystrophy. Photic stimulation with 2 to 5 Hz activity elicited discrete spike and wave discharges in the occipital region on electroencephalogram and no sleep spindles are present. In patients with rapid neurologic deterioration, diagnosis of NCL should be considered and an EEG must be performed using photic stimulation to look for characteristic findings. (**J Korean Epilep Soc 6 : 53-56, 2002**)

KEY WORDS : Late infantile neuronal ceroid lipofuscinoses · Photoparoxsomal response.

서론

Neuronal ceroid lipofuscinosis(NCL)는 Batten 병으로도 알려져 있으며 운동과 정신 기능의 점진적인 소실, 시력의 소실, 지능의 퇴화, 주로 진행성의 근간대성 경련 등의 임상 증상이 병 발생과 함께 계속 진행되어 결국 사망에 이르는 신경퇴행성 질환이다.¹⁾ 발병 연령, 임상 경과, 병리학적인 특징에 따라 영아형(Infantile : INCL), 영아 후기형(Late infantile : LINCL), 유년형(Juvenile : JNCL), 성인형(Adult onset NCL) 등으로 주로(major type) 분류하지만 임상이나 유전적인 연구가 발전 되면서 여러가지 아형(minor subtype)도 발견되고 있다. 유전 형식은 소아기에 발병하는 형은 주로 상염색체 열성이고 성인형은 상염색체 우성으로 생각되어진다.²⁾

영아 후기형 NCL(Bielschowsky-Jansky 병)은 NCL 중 가장 빈도가 많은 형이다. 이 병은 1908년 Jansky에 의해 처음 기술되었고 1913년 Bielschowsky에 의해 NCL의 한 형태로 분류되었다.³⁾⁴⁾ 발병은 1~4세에 시작되고 빠르게 정신, 운동, 언어, 시각 기능의 퇴행과 경련이 진행된다. 진단은 전통적인 방법인 임상 소견과 전자 현미경에 의한 특징적인 소견으로 하지만 분자 유전과 방사선, 신경 생리학적인 기기와 기술의 발달로 여러 가지 다른 특징적인 진단 소견 들이 발견되고 있다. 특히 뇌파는 비교적 쉽게 검사할 수 있고 경제적인 비용도 저렴하기 때문에 가장 유용하다고 할 수 있다. 한 예로 뇌파상 저주파의 광자극 시에 후두부에서 발현되는 극파 양상은 다른 종류의 NCL에서도 잘 볼 수 없는 특징적인 소견으로 병의 초기이거나 변이형인 경우 병리학적으로 전자 현미경 소견상 진단적인 소견이 없어도 조기 진단이 가능한 중요한 소견이다. 저주파의 광자극 시에 후두부에서 발현되는 극파 소견을 보였으나 생존 시 전자 현미경상으로 진단이 어려웠던 경우 사후 뇌생검으로 후에 확진되어진 변이형의 영아 후기형 NCL인 경우가 보고 되었다. 이는 조기의 정확한 진단을 위한 중요한 단서들을 제공한다.⁵⁾ 또 수면시 뇌파상 수면 방추파가 없거나

원광대학교 의과대학 소아과학교실
Department of Pediatrics, Wonkwang University College of Medicine,
Iksan, Korea

교신저자 : 이창우, 570-711 전북 익산시 신룡동 344-2
TEL : (063) 850-1099 · FAX : (063) 853-3670
E-mail : chan33@be.md

발작간기에 Pseudoperiodic한 특징적인 양상을 보이는 등 새로운 뇌파소견들이 계속 발견 되어지고 있다.

저자들은 정신과 운동 기능의 퇴화와 근간대성 경련, 치매, 시력 소실 등 특징적인 임상 소견과 전반적인 대뇌와 소뇌, 뇌간의 퇴화를 보이는 MRI 소견, 망막과 유두부 신경과 혈관의 심한 퇴행, 피부의 전자현미경 소견 등으로 진단된 영아 후기형 NCL에서 저주파의 광자극 시에 후두엽에서 극과가 나타나며 수면 뇌파에서 수면 방추파가 없고 발작 간기의 특징적인 뇌파 양상과 발프로익산과 페노바비탈, 다이아제팜에 의한 경련 치료를 경험 하였기에 문헌 고찰과 함께 보고하는 바이다.

중 례

발프로익산, 카바마제핀, 사브릴을 투여받고 있던 6세 환아가 내원 2달전부터 보호자 임의로 약물 투여를 중단한 후 내원 3일 전부터 발생한 전신 강직 간대 경련과 근 마비를 주소로 내원 하였다. 환아는 생후 2년 10개월 이후부터 전신 강직 간대 경련이 수차례 발생하였고 생후 4년 부터는 보행장애와 언어 발달 장애가 동반 되었고 내원 당시 의사소통은 하지 못하는 상태이었다. 내원 2달 전까지 강직 간대 경련은 1개월에 1~2회 정도 지속되고 있었고 내원전까지는 경련이 보이지 않았다. 첫 경련시 시행한 뇌자기공명영상과 뇌파에서는 특이 사항은 보이지 않았다.

출생력상 특이 소견은 없었다. 두번째 남자 아이로 누나와 남동생 등 가족 중에 특별한 병력을 가진 환자는 없었다.

내원 당시 체중은 21 kg(25~50백분지수), 키 72 cm(50~75백분지수), 두위 44 cm(50~75백분지수)로 성장은 정상적이었고 신경학적인 검사상 동공 자극 반사는 양쪽 모두 있었지만 약하게 반응하였고, 근 강직이 사지에서 관찰되었고, 바빈스키 반사와 족근대 반사는 양쪽 모두 양성이고 심부건 반사는 양쪽 슬개골 모두 증가하여 과잉반응을 보였다. 전반적인 발달은 5~6개월에 해당되는 퇴행양상을 보였다.

방사선 검사상 뇌자기공명영상에서 전반적으로 뇌위축 상태를 보이고 있었고, 특히 소뇌, 뇌간 부위가 심하게 위축된 소견을 보이고 있었으며, T1 조영 증강 이미지상 뇌실질의 퇴화에 의해 2차적으로 뇌실과, 경막하 공간은 전반적으로 확장된 소견을 보이고 있었으며 뇌실질내 특이한 비정상 소견은 관찰되지 않았다.

안과적 검사상 망막과 유두부 신경과 혈관의 심한 퇴행이 관찰 되었다. 족부 피부 조직의 전자현미경 소견상 특징적인 Curvilinear body가 관찰되었고 VEP(visual evoked potential)는 큰지연파형이 나타났다. 뇌파상 저주파(2 Hz)

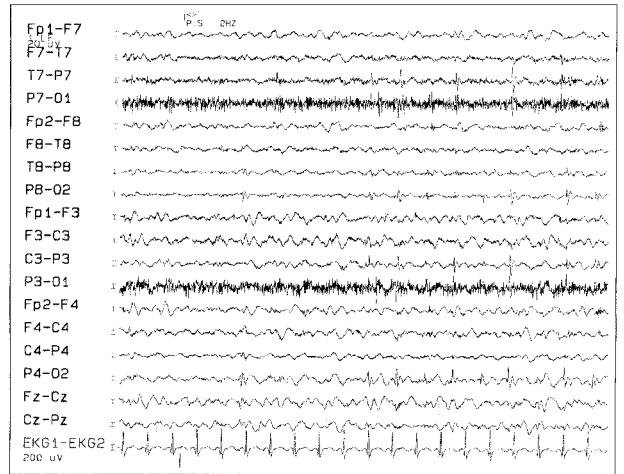


Fig. 1. Photic stimulation at 2 Hz elicited discrete spike and wave discharges at the occipital region, which were synchronous with the photic stimuli.

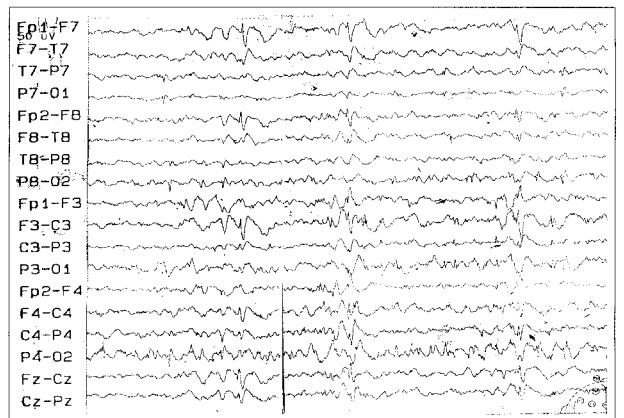


Fig. 2. The interval of pseudoperiodic discharges in interictal EEG is 2-4 seconds. The background activity is very deteriorated. The wave morphology of the discharges is completely different from generalized epileptic paroxysmal discharges.

의 광자극 시에 후두엽에서 극과가 나타나며 주파수가 높아질 수록 오히려 후두엽 극과는 감소하여 사라졌다(Fig. 1). 수면 뇌파에서는 수면 방추파를 발견할 수 없었고 발작 간기에는 전두엽과 후두엽에 다초점적인 극서파가 pseudoperiodic하게 나타나는 특징적인 뇌파 양상이 보였다(Fig. 2). 근간대성 경련이 지속될 때 시행한 24시간 비디오 뇌파에서 근간대성 경련의 발작기에는 전두엽 우위의 전반적인 극과가 규칙적으로 나타나는 소견이었다(Fig. 3).

환아 경련은 근간대성의 양상으로 24시간 계속 되었고 특이한 것은 수면시에 사라졌으며 다이아제팜 투여에 탁월한 반응을 보였다. 간질 증첩증에 대한 치료를 진행하여 미다졸람으로 계속 수면 상태를 유지시킨 후 경구 항경련제로 사브릴, 라믹탈, 토파막스 등을 시도 투여하였으나 반응이 없었고 발프로익산과 페노바비탈을 혈중농도 고용량으로 투



Fig. 3. Ictal EEG findings revealed a disorganized background activity. Paroxysmal spikes and waves were recorded continuously in left hemisphere, especially in frontal and occipital area.

여하였을때 경련이 조절되었다. 환아는 현재 사지 강직 마비상태로 영양은 비위관을 통해 경구 투여 중으로 호흡은 스스로 할 수 있는 반 식물인간 상태로 유지하고 있으며 경련은 5일에 한번 정도 약하게 나타나고 있으며 심하게 경련 지속시에는 바륨으로 조절하고 있는 상태이다.

고 찰

NCL은 12,500명에 한명 정도의 비율로 발생하며 보통 상염색체 열성으로 유전하는 신경 퇴행성 질환으로 분자 유전적인 기초는 최근에야 밝혀지고 있다.^(6,7) 영아 후기형 NCL은 염색체 11p15와 연관되어 리소솜의 펩티다제를 불활성화 시키는 펩스타틴(pepstatin)과 관련된 것으로 알려져 있고⁽⁸⁾ 전체 NCL이나 영아후기형 NCL과 변이형 NCL 모두 동양에서는 높은 유병률을 보이진 않기 때문에 임상적으로 접할 기회가 많지 않다.

처음 임상증상은 2세에서 3세 사이에 전신 강직 간대나 근간대성 경련으로 발병하여 정신과 운동 기능, 시력의 퇴행이 진행되는 특징적인 양상을 띤다. 특히 망막과 macular 등 안구의 퇴화가 특징적이다. 병리학적인 진단은 피부, 안구 결막, 근육, 림프구 세포, 직장 점막 등에서 생검 조직의 전자 현미경 소견으로 curvilinear, 지문 모양, osmophilic inclusion body 등을 볼 수 있지만 병 진행의 초기 이거나 변이형인 경우에는 발견이 안되는 수도 있다. 신경 생리와 신경 방사선 기기의 발달과 경험의 축적은 특징적인 임상 양상과 함께 진단에 중요한 역할을 하게 되었다. 특히 뇌파는 검사가 용이하고 비용도 비싸지 않기 때문에 진단에 중요한 정보를 제공한다면 매우 유용하게 이용될 수가 있다.

NCL 환자의 뇌파는 분류되는 종류에 따라 각각 다르게 나타나고 다양하다고 알려져 있다. 영아형 NCL은 질병의 단계에 따라 신경생리학적 양상이 변하는데 첫 번째 단계

에서는 초기 신경생리학적 변화로 눈 뜨고 감는 것에 대한 후두엽 리듬의 반응성이 감소된 소견을 보이고 둘째 단계는 수면 방추파의 발현 횟수가 점차 감소되다가 결국 사라지게 된다. 셋째 단계는 뇌파의 전반적인 파형이 서파화되고 진폭도 감소되는 양상을 띤다.⁽⁹⁾

Pampiglione 등⁽¹⁰⁾과 Aicardi 등⁽¹¹⁾이 영아 후기형 NCL의 뇌파 특징을 보고 하였는데 각성시에는 배경파(Background activity)가 서파화 되어있고 눈을 뜨고 감는 것에서 대한 후두엽 리듬의 반응성이 없으며 불규칙한 서파와 복합 극파, 예파, 극서파 등이 혼합되어 계속적으로 관찰되고 수면 시에는 수면 방추파를 볼 수 없다고 하였다. 그리고 가장 특징적인 뇌파 소견은 병의 초기에 저주파의 광자극에 대하여 진폭이 큰 복합 극파가 발생한다는 것이다. 유년형 NCL에서는 느린 극서파가 간혹 관찰되는데 이런 소견은 특징적인 것은 못된다.

NCL의 뇌파 소견은 비교적 잘 알려져 있지만 이 병의 초기 진단에 중요한 역할을 하는 신경생리학적 패턴을 밝히기 위해 아직도 많은 관심과 연구가 진행되고 있다. 이와 같은 예는 Vanhanen 등⁽¹²⁾이 영아형 NCL의 진단에서 뇌파와 유발전위검사(evoked potentials)의 역할의 중요성을 강조한 것에서도 볼 수 있다.

Veneselli 등⁽¹³⁾은 이런 시각에서 영아 후기형 NCL의 뇌파 연구의 결과를 전에 기술된 영아 후기형 NCL의 뇌파 패턴에 더 자세히 추가하였는데 기술되었던 불규칙한 서파와 복합 극파, 예파, 극서파 등의 혼합파형이 pseudoperiodic 양상을 보인다고 하여 이러한 주기성의 양상과 기간에 따라 4가지 형으로 분류하였다. 이러한 주기성은 항경련제 투여에도 잘 변화하지 않는다고 하였고 병의 진행 경과와 연관되어 다른 뇌파소견과 함께 이 질환의 조기 진단에 유용하여 환아에게 시간과 비용을 절약하게 할 수 있다고 하였다. 본 환아에서는 이러한 pseudoperiodic 양상이 뚜렷하지는 않았지만 이러한 발작파의 주기성은 병의 경과가 진행될 수록 확실하여졌다.

또 광자극시의 발작성 반응을 보이는 뇌파 소견도 영아 후기형 NCL의 진단에 중요한 단서를 제공한다. 보통 광자극시의 발작성 반응은 전두엽, 후두엽 두정엽에 국한되거나 전반적으로 발생한다. 광과민성은 대부분 선천적인 경향을 가지고 나타나며 후천적으로 발생하는 경우는 매우 드물다. 이러한 광과민성에 대한 병리생리학적 과정은 사람에게 대하여 알려진 것은 거의 없고 동물에 대한 실험으로는 몇가지 보고가 있는데 잘 알려져 있듯이 흥분되기 쉬운 과자극성은 신경세포 내부의 성질을 변화시켜 흥분성이 증가되게 하고 억제성이 감소하게 하는데 이 과정을 광자극성 발작과

연관되게 설명하는 3가지의 가설이 제안되었다.¹⁴⁾

첫째는 세포외부의 칼슘 농도의 감소가 세포막의 불안정을 유발한다는 것이고 둘째는 광과민성인 동물의 뇌척수액에서 gamma-aminobutyric acid(GABA)와 Taurine의 농도가 감소 되어 나타나므로 이는 GABA의 발작 억제 작용이 떨어지게 되는 결과를 가져온다는 것이다. 셋째는 대뇌 피질, 특히 시각 중추의 피질에서 thiamine 유도체의 농도가 광자극에 의해 증가되어 피질 세포 내의 에너지 대사에 변형을 가져온다는 것이다.

Wolf 등¹⁵⁾은 간질 환자에서 광자극시 발작성 반응이 발생하는 경우는 약 90%가 전신 경련 환자에서 관찰되었다고 보고 하였다. 이밖에 유년형 Gaucher 병, 영아 후기형 NCL, Unverricht-Lundborg 병, Lafora's 병 등 여러 가지 대사성 퇴행성 질환에서도 광자극에 대한 발작성 반응이 나타나는 것으로 알려져 있지만 영아 후기형 NCL에서는 높은 주파수에서 발작과 유발되지 않고 보통 3 Hz 이하의 저주파에서 후두엽 부위에 국한된 고진폭의 다양한 형태의 극과가 나타난다.

Pampiglione 등⁵⁾의 연구에서 NCL로 진단된 2~7세 사이의 30명의 소아 중 모두가 뇌파에서 3 Hz 이하에서 광자극시 발작과 반응이 나타나는 소견을 포함하여 비정상적으로

관찰되었는데 이중 4명은 첫 번째 검사에서는 분명하게 나타나지 않다가 계속되는 검사에서 전형적인 소견이 분명해졌고 3명을 제외하고는 이러한 광자극 발작과가 말기까지 지속하였다.

본 환자의 경우 주파수가 2 Hz부터 후두부 부위에서 극과가 나타나기 시작하여 3~6 Hz 사이가 가장 뚜렷하게 극과가 보였고 10 Hz가 넘어가면 4~6초에 한번 정도 극과가 나타났으며 광자극을 멈추어도 이러한 양상이 약 1~2분 정도 지속 되다가 사라졌다.

영아 후기형 NCL에서 보여지는 특징적인 광자극 발작 반응은 흔히 높은 주파수 광자극시 보여지는 광과민성 반응과는 다르다. LINCL에서의 특징적인 광자극 발작 반응은 낮은 주파수의 광자극시에만 보여지고 광자극 주파수가 4 Hz 이상 높아지면 반응은 감소하게 된다. 또 이러한 LINCL 환자에서 광자극에 의한 후두부 극과 반응은 초기 영아형이나 유년형 NCL에서는 관찰되지 않는다.

중심 단어 : 영아 후기형 · 근간대성 경련 · 광과민성 발작 반응.

- 논문접수일 : 2002년 8월 29일
- 심사통과일 : 2002년 10월 17일

REFERENCES

- 1) Goebel HH. The neuronal ceroid-lipofuscinoses. *J Child Neurol* 1995;10:424-37.
- 2) Kohlschutter A, Gardiner RM, Goebel HH. Human forms of neuronal ceroidlipofuscinosis (Batten disease) : consensus on diagnostic criteria. Hamburg 1992. *J Inherit Metab Dis* 1993;16:241-4.
- 3) Jansky J. Dosud nepopsany pripad familiarni amauroticke idiotie komplikovane's hypoplasii mozeckovou. *Sborn Lek* 1908; 13:165.
- 4) Bielschowsky M. uber spat-infantile familiare amauroticke idiotie mit kleinhirn-symptomen. *Dtsch Z Nervenheilk* 1913;50:7-29.
- 5) Pampiglione G, Harden A. Neurophysiological identification of a late infantile form of neuronal lipidosis. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1973;36:68-74.
- 6) Dyken PR. The neuronal ceroid-lipofuscinoses. *J Child Neurol* 1989;4:165-74.
- 7) Jarvela I, Vesa J, Santavuori P, et al. Molecular genetics of neuronal ceroidlipofuscinoses. *Pediatr Res* 1992;32:645-8.
- 8) Bate L, Gardiner M. Genetics of inherited epilepsies. *Epileptic Disord* 1999;1:7-19.
- 9) Santavuori P, Raininko R, Vanhanen SL, et al. MRI of the brain. EEG sleep spindles and SPECT in the early diagnosis of infantile neuronal ceroid lipofuscinosis. *Dev Med Child Neurol* 1992;34:61-79.
- 10) Pampiglione G, Harden A. So-called neuronal ceroid lipofuscinosis. Neurophysiological studies in 60 children. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1997;40:323-30.
- 11) Aicardi J, Plouin P, Goutieres F. Ceroid-lipofuscinoses. *Rev EEG Neurophysiol* 1978; 8:149-59.
- 12) Vanhanen SL, Sainio K, Lappi M, et al. EEG and evoked potentials in infantile neuronal ceroid-lipofuscinosis. *Dev Med Child Neurol* 1997;39:456-63.
- 13) Veneselli E, Biancheri R, Buoni S, et al. Clinical and EEG findings in 18 cases of late infantile neuronal ceroid lipofuscinosis. *Brain and Development* 2001;23:306-11.
- 14) Menini C, Silva-Barrat C. The photosensitive epilepsy of the baboon: A model of generalized reflex epilepsy. In: Zifkin BG, Andermann F, Beaumanoir A, Rowan AJ, eds. *Advances in neurology, reflex epilepsies and reflex seizures*. Vol. 75. Philadelphia: Lippincott-Raven, 1998:29-47.
- 15) Wolf P, Goosses R. Relation of photosensitivity to epileptic syndromes. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1986;49:1386-91.