

# 광범위한 대뇌병터를 보인 대뇌형 부신척수신경병증 1예

서울대학교 의과대학 신경과학교실, 중앙대학교 의과대학 신경과학교실<sup>1</sup>

김현정 · 민주홍<sup>1</sup> · 이광우

## A Case of Cerebral Adrenomyeloneuropathy with Extensive Cerebral Lesions

Hyun-Jung Kim, M.D., Ju-Hong Min, M.D.<sup>1</sup>, Kwang-Woo Lee, M.D.

Department of Neurology, Seoul National University College of Medicine, Seoul, Korea

<sup>1</sup>Department of Neurology, Chung Ang University Medical Center, Seoul, Korea

We report a 31-year-old man with cerebral adrenomyeloneuropathy variant, who presented as progressive gait disturbance. He had spastic paraparesis, hyperreflexia without Babinski's sign and sensory symptom. No adrenal insufficiency was noted. Brain MRI showed extensive high signal intensities in bilateral temporal lobes and posterior periventricular white matter in T2 weighed imaging without cerebrospinal fluid abnormality. His nerve conduction study showed sensorimotor demyelinating polyneuropathy and the level of saturated very-long-chain fatty acids was high in his plasma, although neuropsychological test was normal.

**Key words:** Adrenoleukodystrophy, Spastic paraparesis, Polyneuropathy

### 서 론

부신백색질형성장애(adrenoleukodystrophy, ALD)는 성염색체 열성으로 유전하는 대사질환으로 매우긴사슬포화지방산(saturated very-long-chain fatty acids, VLCFAs)이 부신, 중추신경계와 말초신경계에 축적되어 임상 증상이 나타나는 드문 질환이다.<sup>1</sup> 이 질환은 뇌척수신경병증(leukoencephalic myeloneuropathy)과 부신기능저하증(hypo-adrenalism)을 유발하며, 가장 흔한 발현형은 소아기 대뇌 ALD (childhood cerebral ALD)와 부신척수신경병증(ad-

renomyeloneuropathy, AMN)으로 알려져 있다. 본 저자들은 4년 전부터 진행되는 보행장애를 주소로 내원한 31세 남자에서 혈청 VLCFAs의 증가와 뇌MRI의 이상을 확인하여 대뇌형 AMN 변형으로 진단한 1예를 보고한다.

### 증 례

31세 남자가 4년 전부터 서서히 진행되는 보행장애를 주소로 내원하였다. 과거력과 가족력에 특이 사항은 없었고, 4년 전부터 환자 본인은 느끼지 못했으나 가족들이 환자의 걸음걸이가 흔들리는 것을 관찰하였다. 3년 전부터는 서서히 양쪽 다리의 근력감소가 느껴졌고, 걷는 데에는 지장이 없었으나 달릴 때 속도가 느리거나 쉽게 피곤해지는 증상이 나타났다. 양쪽 팔의 근력감소는 없었고, 근육량의 변화나 감각 증상, 빈뇨감 혹은 잔뇨감, 발기장애, 대변장애 등은 동반되지 않았다. 과거력에서 1세경 한 번의 열성경련이 있었고 10년 전 결핵이 있었으나 완치된 상태이며 이후 별다른 증상

Address for correspondence;

Kwang-Woo Lee, M.D.

Department of Neurology,

Seoul National University College of Medicine,

28 Yongon-dong, Chongno-gu, Seoul, 110-744, Korea

Tel : 02-2072-3215, Fax :02-762-5684

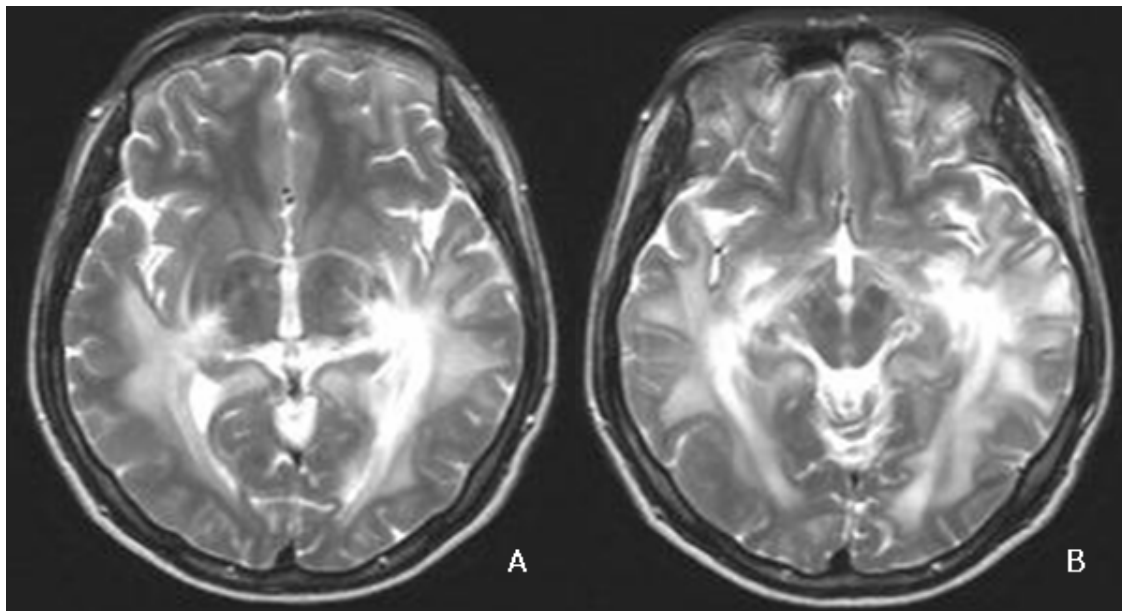
E-mail: kwoo@plaza.snu.ac.kr

없이 지냈고, 그 외에 고혈압, 당뇨병 등은 없었다. 담배는 하루 1/4갑씩 10년간 피웠으며 술은 마시지 않았다.

입원 당시 혈압은 110/70 mmHg, 맥박 72회/분, 체온 36.5℃였고 신체검사상 환자의 피부에서 착색된 소견은 없었으나, 최근 수년 동안 이전과 비교하여 머리 술이 적어지는 양상이었으며, 전신적으로 체모가 다소 적었다. 성기와 고환의 외형은 정상이었다. 신경학적 진찰에서 의식상태는 명료하였고, 인지기능검사상 MMSE는 28점으로 기억회상과 명령수행에서 각각 1점씩 감점되었다. 뇌신경검사서 모두 정상이었고 팔의 근력은 정상이었으나 다리의 근력은 MRC Grade IV+ 정도로 경미한 근력약화가 관찰되었다. 감각기능검사상 무릎 이하에서 진동각의 저하가 있었고, Romberg 검사는 음성이었으나 일자보행(tandem gait) 시에 양쪽으로 심하게 흔들렸다. DTR은 하지에서 양쪽 모두 매우 항진되었고, 강직(spasticity)이 관찰되었으나, Babinski징후와 발목클로누스(ankle clonus)는 음성이었다.

일반혈액화학검사, 소변검사, 혈청 전해질, 콩팥 및 간기능검사, 갑상샘기능검사와 혈청 비타민 B12, 엽산 수치는 정상이었다. 그 외에도 anti-nuclear antibody, 매독검사(venereal disease research laboratory test), Human T-lymphotropic virus - 1 검사는 음성하였고, 심전도와 흉부 사진도 정상이었다. 뇌척수액검사서 백혈구 2/mm<sup>3</sup>(다핵구 1개와 림프구 1개), 단백질 43 mg/dL, 당 59 mg/dL로 정상 범위였으나 적혈구가 118/mm<sup>3</sup>로 상승되어 있어서

외상성 척추천자(traumatic tapping)로 판단하였다. 올리고클론띠(oligoclonal band)는 양성, myelin basic protein은 11.1 ng/mL였고, IgG index는 0.48이었다. 부신기능검사에서 오전 8시에 채취한 ACTH는 224 pg/mL(정상: 10~60 pg/mL), aldosterone 농도는 207 pg/mL(정상: 50~194 pg/mL)으로 둘 다 증가되어 있었으나, cortisol 농도는 11.3 µg/dL(정상: 5~25 µg/dL)으로 정상 범위였다. 목척추에서 영치척추까지 전체 척수MRI는 정상이었으나 뇌 MRI T2 강조영상에서 양쪽 관자엽과 뒤통수엽 백색질에 광범위한 고신호강도를 보였다(Fig. 1). T1 강조영상에서는 등신호강도로 보였고 조영증강도 관찰되지 않았다. 팔다리 신경전도검사서 정중, 자, 정강신경의 운동 및 감각신경 모두 복합근육활동전위의 모양과 크기, 전달속도는 모두 정상하였고, 뒤정강신경에서 운동신경 활동전위의 모양과 크기는 정상이었으나 신경전도 속도가 감소되어 있었으며, 양쪽 장딴지신경에서 감각신경활동전위의 전달속도 지연을 보여 초기 감각운동여러신경병증으로 판단하였다(Table 1). 왼쪽 정중신경자극 몸감각유발전위검사서 cervical EP (C5), 뇌결절 전위의 절대잠복기 지연이 관찰되었고(Fig. 2-A), 좌측 후경골자극 체성감각유발전위검사서 모든 파형에서 절대 잠복기 지연이 관찰되었다(Fig. 2-B). 좌측 청각유발전위검사서 V (6.88 ms, 정상: 6.25 ms 이하)의 절대잠복기 및 III-V (2.58 ms, 정상: 2.33 ms 이하), I-V (5.06 ms, 정상: 4.57 ms 이하) 정점간 파간 잠복기가 지연되어

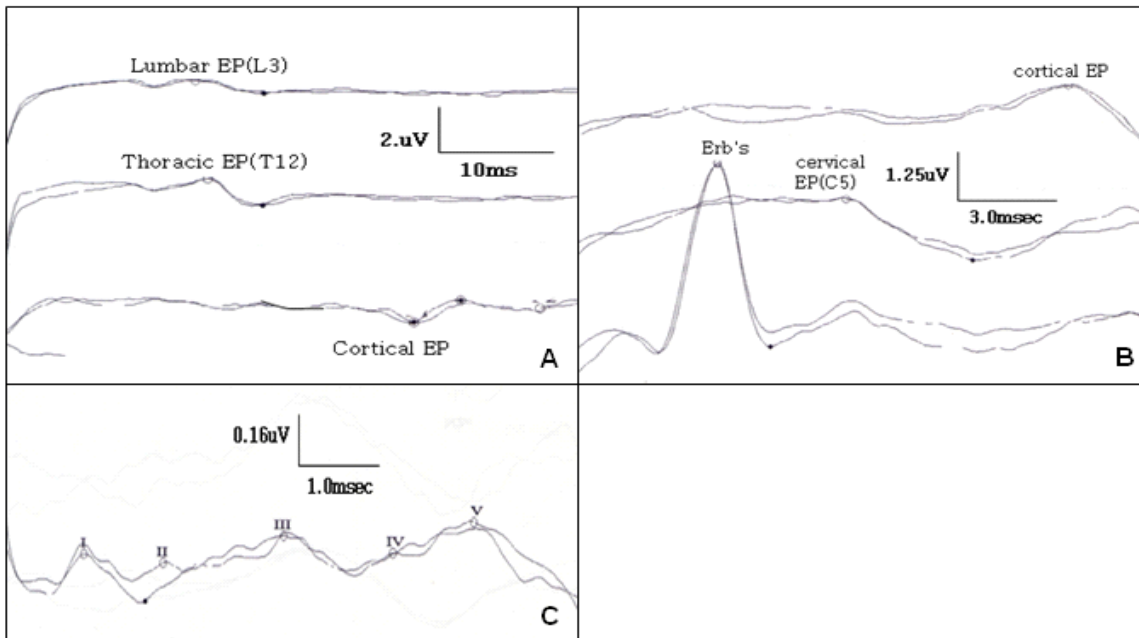


**Figure 1.** MRI findings. T2 weighted MR images show bilateral symmetric high signal intensities in the posterior limbs of internal capsules (A) and the white matters of temporal and occipital lobes (B).

**Table 1.** Nerve conduction study findings in the right upper and lower extremities

	Stimulation site	Latency (ms)	Amplitude (mV)	Conduction velocity (ms)	Conduction velocity ref (ms)
Median motor	Right wrist	3.3	16.5	3.3	
	Elbow	7.4	15.4	53.7	>49.96
	axilla	9.2	13.8	70.3	>55.96
Ulnar motor	Right wrist	2.4	16.6	2.4	
	Elbow	6.7	15.5	51.0	>50.61
	axilla	9.5	14.4	53.0	>52.69
Peroneal motor	Right ankle	5.6	12.7	5.6	
	Knee	15.2	11.3	31.1*	>41.85
Posterior tibial motor	Right ankle	4.3	18.9	4.3	
	Knee	14.6	11.3	35.0*	>40.63
Median sensory	Right wrist	2.9	10.1	46.6	>41.26
	W-E	4.1	40.5	51.2	>49.39
	E-Ax	2.1	32.4	60.5	>53.95
Ulnar sensory	Right wrist	3.9	12.8	40.7	>39.26
	W-E	4.2	34.5	50.0	>47.46
	E-Ax	2.8	60.5	54.3	>48.18
Sural	Right	3.3	18.0	33.3*	>34.68
	left	3.5	18.1	32.8*	>34.68

\*decreased nerve conduction velocity



**Figure 2.** A, B. Somatosensory evoked potential (SEP) findings. Left median SEP study shows prolonged cervical and cortical latencies with prolonged interpeak latency between Erb's point and cortex (A). Left posterior tibial SEP study reveals prolonged thoracic (T12), lumbar (L3), and cortical latencies (B). Interpeak latency between L3 and cortex is also prolonged. Prolonged absolute latency to wave V (6.88 ms) and prolonged III-V (2.58 ms) and I-V (5.06 ms) interpeak latencies in left BAEP are seen (C).

있었고(Fig. 2-C), 시각유발전위검사서 좌측 자극 시 P1의 절대잠복기가 109 ms, 우측 자극 시 P1의 절대잠복기가 128 ms로 연장되어 있었다. 마지막으로, 혈청지방산분석검사서 C24:0/22:0 1.48 (정상: 0.628~0.977), C26:0/C22:0 0.146 (정상: 0.003~0.006)으로 혈청 VLCFAs의 증가가 관찰되었고, 환자의 친형의 혈청지방산분석검사에서는 이상 소견이 없었다. 이상의 소견을 종합해 대뇌형 AMN의 변형으로 진단하여 하루 20 mg 용량으로 로바스타틴 투여를 시작하였다.

## 고 찰

성염색체연관부신백색질형성장애(X-linked adrenoleukodystrophy: X-ALD)는 가장 흔한 과산화소체 질환(peroxisomal disorder)의 하나로 과산화소체막단백(peroxisomal membrane protein, adrenoleukodystrophy protein)을 형성하는 Xq28 유전자의 ABCD1 유전자의 결함으로 발생한다. 결국 세포 내에 VLCFA의 축적으로 주로 신경계와 부신피질, 고환에 이상이 나타나는 질환이다. ALD는 분류상 소아기 대뇌형, 청소년기 대뇌형, 부신척수신경병증형, 성인기 대뇌형, Addison형, 무증상형으로 나눈다.<sup>2</sup>

ALD 환자의 뇌 병태는 뇌량의 팽대부(splenium of the corpus callosum)와 뒤통수엽 백색질을 침범하는 것이 특징이나,<sup>3,4</sup> 드물게는 이마엽 혹은 편측에 더 심한 병변을 보이거나 양측 뒤통수엽과 이마엽에 동시에 이상을 보이기도 한다.<sup>5</sup> AMN은 주로 척수와 말초신경을 침범하지만 일부 환자에서는 뇌 침범 소견이 관찰되고, 뇌 MRI에서 이상 소견이 없는 순수 AMN (pure AMN)과 이상 소견이 관찰되는 대뇌형 AMN (cerebral AMN)으로 구분할 수 있다.<sup>6</sup> 순수 AMN 환자의 25% 정도는 향후에 대뇌의 탈수초변화가 생길 수 있다고 보고되어 있고, 대뇌형 AMN과 성인형 ALD의 뇌 침범 소견은 소아기 대뇌형과 비슷하다.<sup>7</sup> 대뇌형 AMN 환자는 long tracts (척수소뇌로나 뒤다발의 안쪽)에 이상이 있는 경우와, 대뇌엽(뇌량의 팽대부, 승뇌와 속섬유막의 양쪽 피라미드로를 포함한 마루엽- 뒤통수엽 부위)에 이상이 있는 경우로 나눌 수 있다.<sup>8</sup> AMN의 주된 병리 소견은 비염증면쪽 축돌기병증(noninflammatory distal axonopathy)이고, 주로 긴 척수로를 침범하며, 말초신경계에는 비교적 병리 소견이 심하지 않은 것이 특징이다.<sup>9</sup> 또한, AMN의 신경전도검사 소견은 축돌기감각운동여러신경병증과 다발성 수초탈락이 관찰된다고 알려져 있다.<sup>10</sup>

본 증례는 팔의 중추 전도장애와 다리의 말초 및 중추 전도장애를 확인함으로써 척수병증을 정량화할 수 있었으며,

신경전도검사상 감각운동 여러신경병증이 발견되었다. 저자들은 성인에서 발생하였으며, 전형적인 부신기능장애증상을 보이지 않고 양성적인 경과를 취하는 강직성 불완전 다리마비가 특징인 31세 남자에서 신경전도검사와 유발전위검사, 혈청 VLCFA검사 등을 통해 부신백색질형성장애의 한 표현형인 AMN을 진단할 수 있었다. 대개 AMN의 약 20~25%에서 대뇌의 침범이 관찰되며, 이러한 환자들의 경우 대부분 예후가 좋지 않은 것으로 알려져 있다.<sup>7</sup> 그러나, 이 증례는 경미한 보행장애가 주 증상이며 뇌 MRI에서 발견된 광범위한 병태에 비해 그에 부합하는 임상 증상이나 징후가 특별히 관찰되지 않았다는 점이 특징이다. 또한, 1991년 석 등이 MRI상 대뇌를 침범한 AMN을 보고한 적이 있으나, 이 증례에서 관찰된 것처럼 광범위한 소견은 아니었다. 따라서, 이 증례는 MRI상 광범위한 대뇌의 이상 소견을 보이는 젊은 환자에서 강직성 보행장애가 동반될 경우 여러 유전, 퇴행질환들과 더불어 대뇌형 AMN을 감별해야 함을 제시한다는 점에서 의의가 있다고 하겠다.

## REFERENCES

- Luda E, Barisone MG. Adult-onset adrenoleukodystrophy: a clinical and neuropsychological study. *Neurol Sci* 2001;22:21-25.
- Moser HW. Adrenoleukodystrophy: phenotype, genetics, pathogenesis and therapy. *Brain* 1997;120:1485-1508.
- Barkovich AJ, Ferriero DM, Bass N, Boyer R. Involvement of the pontomedullary corticospinal tracts: a useful finding in the diagnosis of X-linked adrenoleukodystrophy. *Am J Neuroradiol* 1997;18:95-100.
- Moser HW, Loes DJ, Melhem ER, et al. X-Linked adrenoleukodystrophy: overview and prognosis as a function of age and brain magnetic resonance imaging abnormality. A study involving 372 patients. *Neuropediatrics* 2000;31:227-239.
- MacDonald JT, Stauffer AE, Heitoff K. Adrenoleukodystrophy: early frontal lobe involvement on computed tomography. *J Comput Assist Tomogr* 1984;8:128-130.
- Kumar AJ, Kohler W, Kruse B, et al. MR findings in adult-onset adrenoleukodystrophy. *Am J Neuroradiol* 1995;16:1227-1237.
- Powers JM, DeCiero DP, Ito M, et al. Adrenomyeloneuropathy: a neuropathologic review featuring its noninflammatory myelopathy. *J Neuropathol Exp Neurol* 2000;59:89-102.
- Van Geel BM, Bezman L, Loes DJ, et al. Evolution of phenotypes in adult male patients with X-linked adrenoleukodystrophy. *Ann Neurol* 2001;49:186-194.
- Loes DJ, Fatemi A, Melhem ER, et al. Analysis of MRI patterns aids prediction of progression in X-linked adrenoleukodystrophy. *Neurology* 2003;61:369-374.

10. Chaudhry V, Moser HW, Cornblath DR. Nerve conduction studies in adrenomyeloneuropathy. *J Neuro Neurosurg PS* 1996;61(2):181-185.