

## Neuroacanthocytosis : 2례의 가족성 Choreoacanthocytosis

연세대학교 의과대학 신경과학교실

이상복 · 박수철\* · 이명식

—Abstract—

### Neuroacanthocytosis : 2 Cases of Familial Choreoacanthocytosis

Sang Bock Lee, M.D., Soo Chul Park, M.D.\*, Myung Sik Lee, M.D.

*Department of Neurology, Yongdong Severance Hospital*

*Yonsei University, College of Medicine*

*Department of Neurology, Yonsei University, College of Medicine\**

Neuroacanthocytosis is a rare disorder characterized by various neurological manifestations and the presence of abnormal red blood cells called acanthocytes which have a disturbed morphology showing spiky, knobby end projections. Acanthocytosis associated with neurological involvements includes 3 major syndromes ; Bassen-Korzeig syndrome, choreoacanthocytosis (or Levine-Critchley syndrome), and Mcleod syndrome. Here, we report two cases of familial choreoacanthocytosis. A 40 years old man presented with orofacial dyskinesia, involuntary vocalization, dysarthria, dysphagia, generalized choreic movements, hyporeflexia, and amyotrophy of the bilateral anterior tibialis muscles. Serum creatine phosphokinase was increased. Scanning electronmicroscopic examination of the fresh peripheral blood smear film showed acanthocytes, corresponding to about 6% of all red blood cells. His one of two daughter had high arched foot, bradykinesia, and hypoactive deep tendon reflexes. A 70 years old woman showed head and hand tremor, bilateral eye brow choreic movements, torticollis and bradykinesia. Her mother and two younger sisters had head tremor. Serum creatine phosphokinase level was normal. Scanning electronmicroscopic examination of the fresh peripheral blood smear showed acanthocytes, corresponding to 9% of the examined red blood cells.

## 서 론

Acanthocytosis는 크게 3가지의 신경학적 증후군과 연관되어 지는 것으로 알려져 있다. 첫째는 Bassen-Korzweig 증후군인데 가족력이 있으며 지방 흡수 장애로 인해 생기는 abetalipoproteinemia와 비타민E 부족, 진행성 척수 소뇌성 실조증 (spinocerebellar ataxia), 색소성 망막병증 (pigmentary retinopathy)을 주증상으로 나타내며 비타민E 투여로 증상 완화를 기할 수 있다 (Hardie, 1989). 최근에는 이의 변종으로 생각되는 저베타리포단백혈증 (hypobetalipoproteinemia), acanthocytosis, 색소성 망막병증 (retinitis pigmentosa)을 보이는 HARP증후군이 보고되었다 (Higgins등, 1992). 둘째는 Chorea-acanthocytosis (이하 CA)로 Levine 등에 의해 처음 보고된 가족력을 갖는 질환인데 리포단백질의 변화나 색소성 망막병증을 보이지 않는다 (Levine등, 1968). 이 환자들은 입과 안면의 이상운동 (orofacial dyskinesia)을 특징으로 하는데 구음장애, 불수의 발성 (involuntary vocalization)과 혀 또는 입술을 깨무는 증상을 동반하기도 한다. 이외에 사지 무도증 (limb chorea), 사지 이긴장이상 (limb dystonia), 심부건반사 저하 (hyporeflexia), 근위축증 (amyotrophy)등이 나타나며 약 10%에서 20%에서 정상이나 나머지 환자에서는 혈청 CK가 200IU/L에서 1,700IU/L까지 증가되었다고 보고되었으며 대부분은 1,000IU/L이하였다. 셋째는 40세 이상의 성인에서 발병하는 매우 드문 질환으로 McLeod 표현형인데 Kell system에서 Kell항원에 대해 약한반응을 나타낸다. 리포단백질이 정상이며 CA와 유사한 신경학적 이상을 보이지만 혈청 CK가 1000-4000 IU/L로 크게 증가해 있으며 심근병이 동반되는 특징을 갖는다 (Hardie등, 1991).

저자들은 서서히 진행되는 입주변과 얼굴의 이상운동, 불수의 발성, 사지의 무도증과 이긴장증, 소뇌성 실조, 양측 전경골근의 위축을 보인 40세 남자환자와 양쪽 눈썹의 무도증, 이긴장증, 진전, 편측 운동완서를 보인 70세 여자환자에서 가족력, 정상 리포단백질, 전자현미경주사 검사를 통한 acanthocyte를 확인하여 CA로 진단되었기에 문헌고찰과 함께 보고한다.

## 증례 1

본 40세 남자환자는 2년전 부터 행동과 걸음이 느려졌으며 계단을 내려갈때 특히 불편하였다. 이 무렵 말도 어둔해졌다. 이후 이런 증상들은 서서히 진행하였으나 일상생활을 하는데는 큰 지장은 없었다. 얼마 후부터 환자는 원인없이 넘어지기 시작하였는데 최근에는 하루 2-3번씩 넘어졌다. 1년 전 부터는 글씨 쓰기가 매우 느려지고, 계단에서는 난간을 잡아야 겨우 오르내릴 수있었다. 사지가 불규칙적으로 빠르게 뒤틀리는 증상이 나타났으며, 공연히 입을 찹찹거리기 시작하였다. 6개월 전 부터는 음식을 삼킬때 흡인이 되었다. 가족력상 환자의 부모에서는 이상소견을 발견할 수 없었으나 딸 2명중 13세된 둘째에서 오른쪽발에 고궁족 (high arched foot)이 있었고 운동완서와 심부건반사 저하를 보였다. 이학적 검사상 특이 소견 관찰되지 않았고 신경학적 검사상 의식상태는 명료하였으며 심리측정 (psychometry test)에서 동작성 지능지수는 104였고 언어성지능지수 106으로 정상범주였다. 환자의 기립자세는 정상이었으나 양발을 넓게 벌리고 섰으며 강직성 보행 (spastic gait)을 보였다. 추적 안구운동 (pursuit eye movement)은 saccadic catch-up을 보였으나 제한은 없었다. Saccadic 안구운동은 시작이 지연 (initiation delay)되었으며 속도가 느렸고 추적과소 (hypometria)를 보였다. 양측 전경골 근육에 근위축이 관찰되었고, 양측 발목의 신전 (dorsiflexion)이 약했는데 특히 좌측이 심했다. 감각장애는 없었다. 소뇌기능 검사상 불수의 운동 때문에 정확한 판별이 어려웠으나 손가락-코 검사 (finger to nose test)에서 심한 종말 겨냥이상 (terminal dysmetria)을 보였고, tandem gait는 불가능 하였다. 심부건반사는 오른쪽 상지에서 감소되어 있었고, 족저반사는 굴근 (flexor)이었다. 환자의 이학적 검사소견으로 혈액검사, 간기능검사, 심전도검사, 흉부 X-ray검사, 소변검사는 정상이었다. 갑상선기능과 부갑상선기능검사는 정상이었다. 혈청 구리와 ceruloplasmin도 정상범주였다. 세극등 안저검사등 안과적검사에서도 이상소견은 없었다. 자가면역질환 선별 검사는 음성이었다. 뇌척수액검사는 정상이었다. 혈청과 뇌척수액 lactate는 정상이었다. 대변에서 지

방검사는 음성이었다. 혈청 리포단백질은 정상이었고 혈청 CK치가 417 IU/L로 증가 되어 있었다. 뇌 그리고 척수 자기공명영상에서 이상소견을 볼 수 없었다. 전기생리검사에서 운동 및 감각신경전도속도는 정상이었으나, 근전도검사상 왼쪽 anterior tibialis muscle, abductor pollicis brevis muscle에서 positive sharp wave, 감소된 간섭양상 (reduced interference pattern) 등 만성 탈신경 (denervation)에 합당한 소견을 보였다. 말초혈액 전자현미경 주사검사에서 적혈구의 약 6%가 불규칙한 표면위에 불규칙한 간격으로 배열된 끝이 뾰족한 여러개의 돌기를 갖는 acanthocytes였으며, 더 많은 숫자의 echinocyte가 함께 관찰되었다(Fig-1).

## 증례 2

본 70세 여자환자는 9년전 부터 머리가 떨리기 시작하였다. 그후 좌우로 흔드는 머리떨림은 서서히 심해졌으며 6년전 부터는 글씨를 쓸때 손이 떨리기 시작했다. 최근에는 목소리가 떨리고 양쪽 눈썹에 불규칙적인 빠른 불수의 운동이 나타났으며 왼쪽 상하지의 움직임이 다소 둔해졌다. 환자의 가족력상 어머니가 70세경 부터 머리와 손이 떨렸다 하며 환자의 여동생 2명이 2년전 부터 머리와 오른쪽 손이 떨리기 시작하였다. 진찰을 시행한 첫번째 여동생은 안정시에는 머리에만 진전이 있었으나, 자세유지시와 행동을 할때는 사지에 진전이 나타났다. 환자의 이학적 검사상 특이 소견은 없었으며 신경학적 검사상 의식은 명료하였다. 환자는 사경을 보였고 양측 흉쇄유돌근의 비대가 관찰되었다. 걸음걸이는 비교적 정상이었다. 추적안구운동은 부드럽지 않았다. 근위축은 없었으며, 근력검사상 정상이었다. 감각장애도 없었다. 소뇌기능 검사상 왼쪽에서 급속반복길항운동(rapid alternating hand movements)이 느렸고 손가락-코 검사에서 양손에서 모두 종말 진전이 있었는데, 특히 왼손에서 심했다. 심부건반사는 사지에서 모두 나타나지 않았다. 족저반사는 굴근이었다. 머리떨림은 안정시에도 계속 있었으며, 손을 앞으로 뻗었을때 이긴장증과 심한 진전이 양손에서 관찰되었다. 환자의 검사에서 혈액검사, 소변검사, 심전도검사, 흉부 X선 검사, 간기능검사는 정상이었다. 갑상선과 부갑상선기능 검사, 혈청 구리와 ceruloplasmin치도 정상이었다. 혈청 리포단백질과

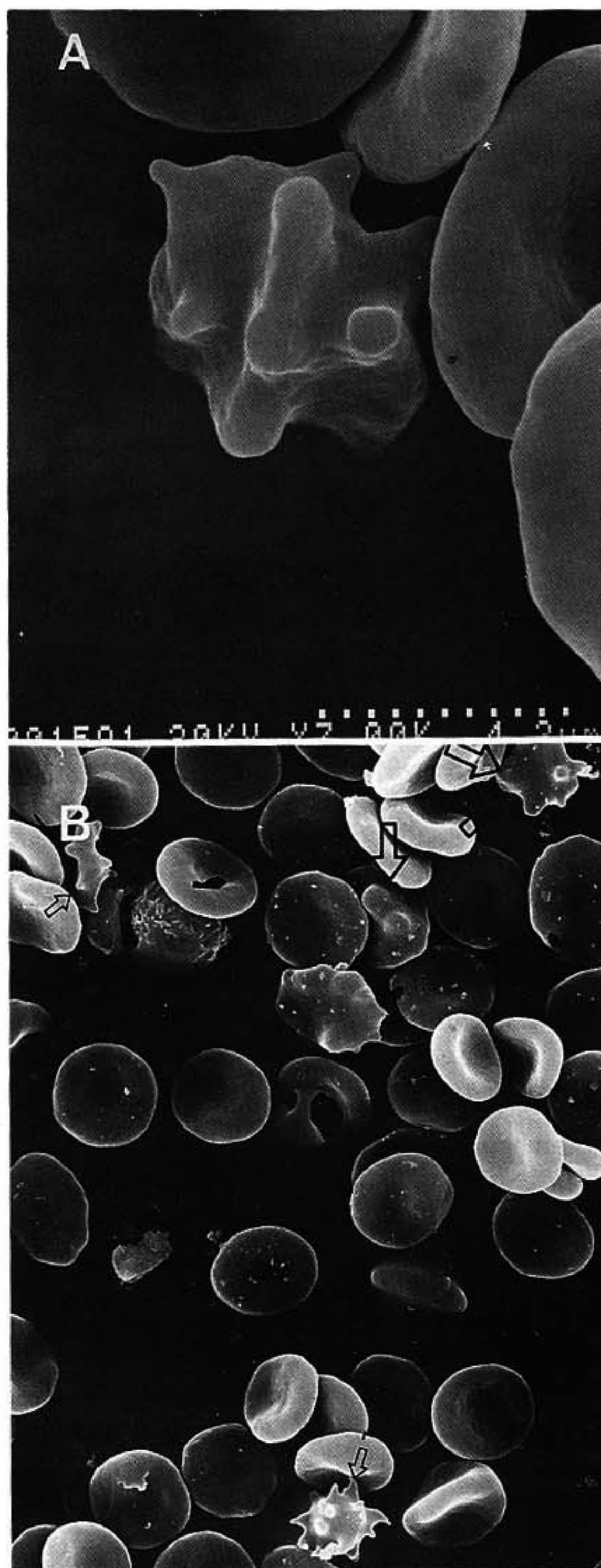


Fig. 1. 증례 1 환자에서 전자현미경 주사검사를 이용한 신선 말초혈액도말검사에 나타난 (a) acanthocyte (X 7,000); (b) echinocyte (smaller arrow)와 acanthocyte (larger arrow) (X 2,000)

혈청 CK치는 정상이었다. 전기생리검사상 신경전도 속도는 정상범주였고 근전도검사에서도 탈신경 소견은 보이지 않았다. 뇌 전산화 단층촬영에서도 이상소견은 없었다. 환자의 말초혈액 전자현미경 주사검사에서 전체 적혈구의 9%에 해당되는 적혈구가 울퉁불퉁한 표면위에 불규칙한 간격으로 배열된 끝이 뾰족한 몇몇개의 돌기를 갖고있어 acanthocyte로 확인되었다(Fig-2).

## 고 찰

Bassen-Kornzweig (1950)는 지방흡수장애, 색소성 망막염, 진행성 운동실조, 비정상적인 형태의 적혈구 (후에 acanthocyte 명명됨)를 보인 가족력이 있는 2명의 환자를 보고하였다. Bassen-Kornzweig 증후군은 베타리포단백질이 거의 없는 상태 (abetalipoproteinemia)와 관련되며 주로 소아에서 발병하고 상염색체 열성으로 유전하는데, 상염색체 우성으로 유전하는 경우도 보고되었다 (Mars등, 1969; Hardie, 1989).

Levine등은 Bassen-Kornzweig증후군과 유사한 신경학적 증상들을 보이며 말초혈액 도말검사에서 acanthocyte를 보이지만 베타리포 단백질이 감소하지 않은 환자를 보고하면서 상염색체우성으로 유전된다고 하였다 (Levine등, 1968). 그 후 상염색체 열성으로 유전하는 가족들과 산발성 (sporadic)인 경우도 보고되었다 (Bird등, 1978; Yamamoto등, 1982; Sotaniemi, 1983; Sakai등, 1981; Spitz등, 1985; Bruyn, 1986; Alonso등, 1989; Hardie등, 1991). 이런 CA 환자들의 특징적인 증상은 입 주변과 얼굴에 생기는 이상운동인데, 얼굴을 찡그리거나 (grimacing) 입을 찹찹거리고 (lip-smacking) 불수의적인 잡음을 내기도 한다. 이어서 구음장애와 연하곤란이 생기고, 팔과 얼굴을 포함하는 무도병적인 운동이 나타나는데 점차 다른 신체 부위로 퍼진다 (Bruyn, 1986). 이런 무도증은 흔히 이긴장증을 동반한다. 치매증상은 잘 보이지 않지만, 소수에서는 행동변화를 보이기도 한다 (Kito등, 1980). 환자의 약 30%에서 간질발작이 있으며 항경련제로 비교적 잘 조절된다. 대다수의 환자에서 팔과 다리에 근위축을 보인다. 그러나 CA의 임상양상은 매우 다양할 수 있어 입 주변의 불수의 운동이 없는 경우도 많으며, 근전도검사에서 정상인 경우,

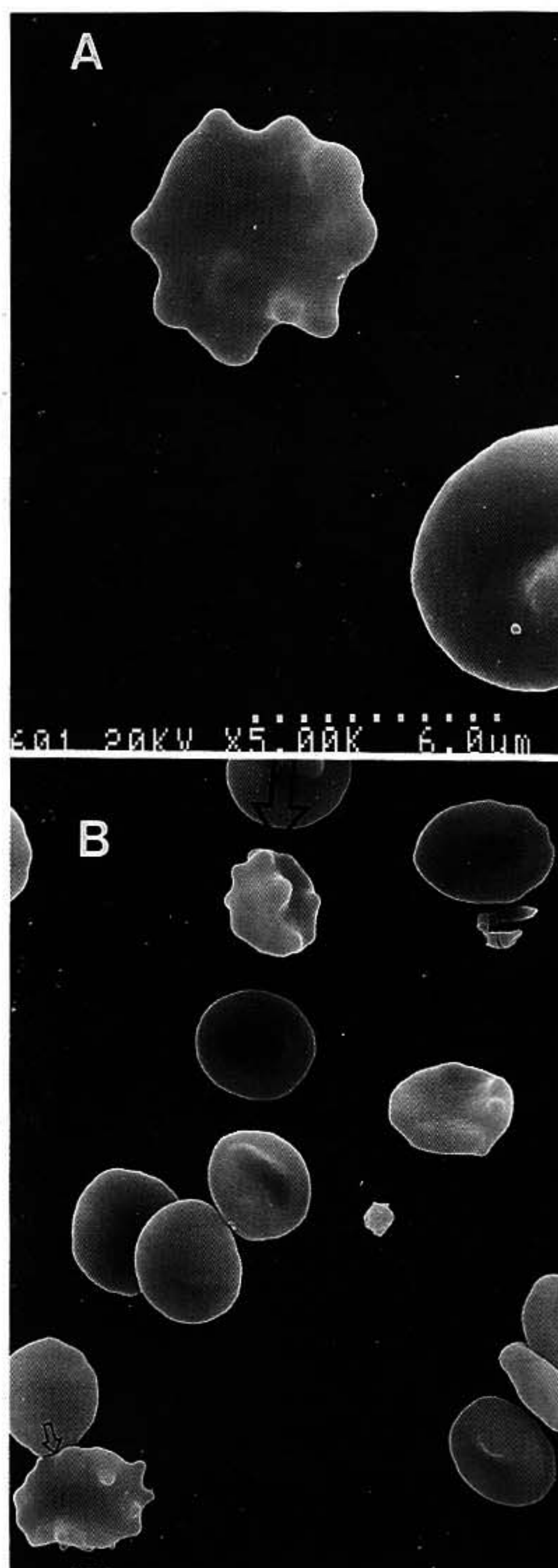


Fig. 2. 증례 2 환자에서 시행한 전자현미경 주사검사를 이용한 신선 말초혈액 도말검사에 나타난 (a) acanthocyte (X 5,000); (b) echinocyte (smaller arrow)와 acanthocyte (larger arrow) (X 2,200)

진행성 파킨슨증상을 보인 경우도 보고되었다 (Spitz 등, 1985 ; Sakai 등, 1985). 부검상 척수의 전각세포의 소실이 있는 경우가있고, 많은 환자에서 신경전도 속도는 정상이나 근전도 검사상 탈 신경성 소견을 보여 전각세포 소실이 근위축의 원인으로 추정되기도 하지만 축색에 생기는 다발성 운동신경병이 그 원인으로 보여진다 (Sobue 등, 1986, Vita 등, 1989, Rinne 등, 1994).

CA의 진단은 위에서 기술한 임상양상을 보이는 환자에서 일차적 선별검사로 혈청 CK의 증가가 있는 경우 전자현미경 주사검사를 이용한 신선 말초혈액도말 검사로 acanthocyte를 확인하면 가능하다. 이때 acanthocyte와 echinocyte를 감별하는 것이 매우 중요하다. 이전의 많은 보고에서 CA환자의 말초혈액에서 acanthocyte가 전체 적혈구의 5%에서 90%까지 관찰되었다고 하였지만, echinocyte와 acanthocyte를 함께 측정된 경우가 많았다. echinocyte는 비장적출, 간경화증 등 간기능이상, 용혈성빈혈, 갑상선기능저하증등의 경우에 나타날수 있다 (Hardie, 1989). 또한 말초혈액 도말검사시 생리식염수로 희석을 한 경우, EDTA에 오랫동안 혈액을 저장한 경우, 도말시 cover glass를 사용한 경우등에서 정상 적혈구가 echinocyte로 변화되거나, acanthocyte가 증가되는 경우가 있으므로 혈액채취후 곧바로 고정을 하여 scanning EM으로 관찰하여야 한다 (Feinberg 등, 1991). Acanthocytosis를 진단 하는 기준은 말초혈액에서 acanthocyte가 전체 적혈구의 1% 이상이면 가능하다는 주장이 있는 반면 10% 이상이어야 한다는 주장도있어 아직 확립되어 있지 않으나 (Sakai 등, 1981; Hardie 등, 1991), 최근의 보고에서는 정상인의 말초혈액도말검사에서는 발견되지 않는것으로 알려져있다 (Hardie, 1989; Rinne 등, 1994).

CA와 감별해야할 질환은 Hunting's 무도병인데 항상 상염색체 우성으로 유전된다. CA에서는 불수의 발성과 입술과 혀를 깨물는 등 얼굴 주변의 이상운동이 심하고 간질발작이 나타날 수 있으며 지적능력의 감퇴가 없거나 적고 심부건반사가 저하되어 있으며, 원위 근위축증이 보이는 점이 Hunting씨 병과는 다른 소견들이다. 이외에도 Wilson씨 병 과 Tourette's syndrome등 과의 감별이 필요하다.

CA환자는 뇌 전산화 촬영또는 자기공명 촬영상 50%정도에서 미상핵의 위축을 보이지만, 정상인 경우

도 드물지 않다. 병리학적으로는 미상핵과 조가비핵(putamen)에서 현저한 신경세포 소실과 위축을 보인다. 또한 담창구와 시상 그리고 흑질, 척수의 전각세포에서도 퇴행성 변화를 보이지만 대뇌피질과 시상하핵, 소뇌, 연수등에는 병변을 보이지 않아 Hunting씨 병과 차이를 보인다. 또한 CA에서는 시상의 내측 부위에 세포 손실이 있는 반면 Huntington씨 병에서는 복외측에 세포손실이 있는 점이 다르다 (Kuroiwa 등, 1984 ; Shibasaki 등, 1982 ; Sotaniemi, 1983 ; Iwata 등, 1984 ; Rinne 등, 1994).

현재까지 특별한 치료법이 알려져 있지 않으며 10년-15년 내에 폐렴등으로 사망하는 것으로 보고 되어 있다.

## 결 론

서서히 진행되는 입주변과 얼굴의 이상운동증, 구음장애, 불수의 발성, 사지의 무도증, 이긴장증, 심부건반사 저하, 원위부 하지의 근위축을 보이며 증가된 혈청 CK치와 전자현미경주사검사를 이용한 신선 말초혈액 도말검사 (fresh peripheral blood smear)에서 acanthocyte가 전체 적혈구의 6%를 차지하는 것이 확인된 40대 남자와 서서히 진행되는 머리와 양손의 진전 왼쪽의 운동완서, 이긴장증 및 양 눈썹의 무도증을 보이면서 정상CK치 및 말초혈액 전자현미경 검사에서 9%로 증가된 acanthocyte 를 보인 70대 여자환자에서 가족력과함께 그 임상양상을 기술하였다.

## REFERENCES

- Alonso ME, Teixeira F, Jimenez G, Escobar A (1989) : Chorea-Acanthocytosis: report of a family and neuropathological study of two cases. *Can J Neurol Sci* 16:426-431
- Bassen FA, Kornzweig AL (1950) : Malformation of the erythrocytes in a case of atypical retinitis pigmentosa. *Blood* 5:381-387
- Bird TD, Cederbaum S, Valpey RW, Stahl WL (1978) : Familial degeneration of the basal ganglia with acanthocytosis : a clinical, neuropathological, and neurochemical study.

- Ann Neurol* 3:253-258
- Bruyn GW (1986) : Chorea-acanthocytosis. In : Vinken PJ, Bruyn GW, Klawans HL, eds. *Handbook of Clinical Neurology*, vol 5. Amsterdam, Elsevier Science Publishers, pp 327-334
- Feinberg TE, Cianci CD, Morrow JS, Pehta JC, Koroshetz WJ (1991) : Diagnostic tests for choreoacanthocytosis. *Neurology* 41:1000-1006
- Hardie RJ (1989) : Acanthocytosis and neurological impairment-a review. *Quat J Med* 264:291-306
- Hardie RJ, Pullon HWH, Harding AE, Owen JS, Pires K, Daniels GL, Imai Y, Misra VP, King RHM, Thomas PK, Marsden CD (1991) : Neuroacanthocytosis: clinical, haematological and pathological study of 19 cases. *Brain* 114:13-49
- Higgins JJ, Patterson MC, Papadopoulos NM, Brady RO, Pentchev PG, Barton NW (1992) : Hypoprebetalipoproteinemia, acanthocytosis, retinitis pigmentosa, and pallidal degeneration (HARP syndrome). *Neurology* 42:194-198
- Iwata M, Fusd S, Sakuta M, Toyokura Y (1984) : Neuropathological study of chorea-acanthocytosis. *Jap J Med* 23:118-122
- Kito s, Itoga E, Hiroshige Y, Matsumoto N, Miwa S (1980) : A pedigree of amyotrophic chorea with acanthocytosis. *Arch Neurol* 37:514-517
- Kuroiwa Y, Ohnishi A, Yuji S, Ichiro K(1984) : Chorea acanthocytosis: clinical pathological and biochemical aspects. *Int. J Neurol* 18:64-74
- Levine IM, Estes JW, Looney JM (1968) : Hereditary neurological disease with acanthocytosis - a new syndrome. *Arch Neurol* 19:403-409
- Mars H, Lewis LA, Robertson AL, Williams GH (1969) : Familial hypo-beta lipoproteinemia- a genetic disorder of lipid metabolism with nervous system involvement. *Amer J Med* 46:886-900
- Rinne JO, Daniel SE, Pires M, Harding AE, Marsden CD (1994) : The neuropathological features of neuroacanthocytosis. *Move Disord* 9:297-304
- Sakai M, Mawatari S, Iwashita H, Kuroiwa Y (1981) : Choroacanthocytosis-clues to clinical diagnosis. *Arch Neurol* 38:335-338
- Sakai M, Iwashita H, Kakugawa M (1985) : Neuroacanthocytosis syndrome and choreoacanthocytosis(Levine-Critchley syndrome). *Neurology* 35:1679
- Shibasaki H, Saksi T, Nishimura H, Sato Y, Kuroiwa Y (1982) : Involuntary movements in chorea-acanthocytosis: a comparison with Huntington's chorea. *Ann Neurol* 12:311-314
- Sobue G, Mukai E, Fujii K, Takahashi A (1986) : Peripheral nerve involment in familial chorea-acanthocytosis. *J Neurol Sci* 76:347-356
- Sotaniemi KA (1983) : Chorea-acanthocytosis. *Acta Neurol Scand* 68:53-56
- Spitz MC, Jankovic J, Killian JM (1985) : Familial tic disorder, parkinsonism, motor neuron disease, and acanthocytosis: a new syndrome. *Neurology* 35:366-370
- Vita G, Serra S, Dattola R, Santoro M, Venuto C, Carrozza G, Baradello A(1989) : Peripheral neuropathy in amyotrophic chorea-acanthocytosis. *Ann Neurol* 26: 583-587
- Yamamoto T, Hirose G, Shimasaki K, Takado S, Saeki M (1982) : Movement disorders of familial neuroacanthocytosis syndrome. *Arch Neurol* 39:298-301