

신석회화와 소뇌 충부의 무형성을 동반한 Joubert 증후군 1례

고려대학교 의과대학 소아과학교실
김지희, 신혜경, 유기환, 홍영숙, 이주원, 김순검

=Abstract=

A Case of Joubert Syndrome Associated with Nephrocalcinosis and Agenesis of Cerebellar Vermis

Ji Hee Kim, M.D., Hye Kyung Shin, M.D., Kee Hwan Yoo, M.D., Young Sook Hong,
M.D., Joo Won Lee, M.D., Soon Kyum Kim M.D.

Department of Pediatrics, Korea University College of Medicine Seoul, Korea

There are several diseases characterized by neurologic abnormalities and renal disease. Joubert syndrome is one of them. Joubert syndrome is a relatively rare autosomal recessive syndrome. The most significant and constant neurologic finding is hypoplasia of the cerebellar vermis. Joubert syndrome is associated with hypotonia, retinal dystrophy, abnormal eye movement, delayed development, abnormal respiratory pattern (neonatal episodic tachypnea or apnea) and nephronophthisis. We report a boy with Joubert syndrome associated with nephrocalcinosis and agenesis of the cerebellar vermis. This patient had also abnormal eye movement, hypotonia, abnormal respiratory pattern, delayed development and chronic renal failure. (*J Korean Soc Pediatr Nephrol* 2002 ; 10 : 267-73)

Key Words: Joubert syndrome, Agenesis of cerebellar vermis, Nephrocalcinosis

접수 : 2002년 7월 20일, 승인 : 2002년 10월 12일
책임저자 : 유기환
서울특별시 구로구 구로동 80
고려대학교 부속 구로병원 소아과
전화 : (02) 818-6128 FAX : (02) 858-9396
E-mail : guoped@korea.ac.kr

서 론

Joubert 증후군은 상염색체 열성 유전을 하는 희귀한 질환으로서 소뇌 충부의 무형성을 특징으로 하는 질환이다. 또한 근 긴장 저하,

불규칙적인 호흡, 발달 지연, 안진, 망막 이형성, 낭종성 신질환, 간 섬유증, 다지증 등이 동반되어 나타나기도 한다. Joubert 증후군에 동반되는 신장 병변은 주로 낭종성 질환으로 여러 증례에서 다양하게 발표되고 있으나 낭종성 신질환이 아닌 신석회화가 소뇌 층부의 무형성과 동반된 4세 Joubert 증후군 남아 1례를 경험하였기에 문헌고찰과 함께 보고하는 바이다.

증례

환자 : 박 OO, 남아, 4세

주소 : 의식변화, 구토, 고열

·**환병력** : 환아 내원 1주일 전부터 기침 증상이 있어 약물 치료를 하던 중에 내원 이틀 전부터 고열이 지속되었고 내원 전일 10회 이상의 심한 구토 증상이 지속되면서 의식 변화가 있어 응급실로 내원하였다.

·**가족력** : 아버지는 33세, 어머니는 24세이며 아버지는 만성 신부전으로 혈액 투석 치료 중이었다.

·**과거력** : 환아는 첫 번째 아기로 재태연령 37주에 정상 질식 분만으로 출생하였고 출생 당시 체중은 4.0kg 이었다. 출생후 무호흡 소견있어 인공 호흡기 치료받았던 환아로 생후 6개월에 경련을 주소로 내원하여 뇌 자기 공명 영상검사를 시행하였으며 이에서 양측 뇌실 확장 소견 및 소뇌 층부 형성 부전, 제 4 뇌실과 대조 사이의 교통 소견이 보였고 뇌 축면 자기 공명 영상에서 Joubert 증후군의 특징적인 소견인 대구치 모양(molar tooth appearance) 소견(Fig. 1.) 보여 Joubert 증후군 진단하에 보존적 치료를 시작하였다. 환아는 생후 6개월 당시에도 고개를 가누지 못하였고 눈이 빛에 반응하지 않았으며 눈동자 움직임 제한과 안진 소견이 있었고 시각 유발 전위 검사에는 반응이 없었다. 발달 지연에



Fig 1. Axial images of Brain MRI show dysgenesis of cerebellar vermis and "molar tooth appearance" of the fourth ventricle (arrow). A: T1-weighted images. B: T2-weighted images.

대해서 재활치료 함께 받고 있었으며 환아 간간히 무호흡 증세 동반되는 소견있었다. 생후 22개월에 안과 검사 시행하였으며 안저나 받은 모두 정상 소견이었고 망막 결손 소견 역시 보이지 않았다. 생후 28개월에는 조절되지 않는 고열, 경련, 의식변화를 주소로 내원하여 흡인성 폐렴, 요로 감염 및 패혈증, Joubert 증후군 진단하에 치료하였으며 호전되어 퇴원한 병력 있었다.

·**진찰소견** : 입원 당시 혈압 130/80 mmHg, 호흡수 50회/분, 심박수 150회/분, 체온 38℃

였으며 의식 상태는 반 혼수 상태로 동공은 대광 반사가 없는 pinpoint 동공이었고 불규칙적인 안진 소견 보이고 있었다. 피부 및 근 긴장도는 저하되어 있었고 양쪽 폐야에서 수포음이 청진되고 있었으며 약 3횡지 정도의 간비대 소견이 있었다.

검사소견 : 입원 당시 말초 혈액 소견은 혈액색소 3.38 g/dL, 적혈구 용적률 11.7 %, 말초 혈액 도말 검사상 정색소성 정적혈구성 빈혈 소견을 보였다. 혈중BUN/Cr 196/3.6 mg/dL, 요산 9 mg/dL, Ca/P 7.6/9.4 mg/dL, Na/K/Cl 152/5.5/127 mEq/L, Ccr 5.3 mL/min/1.73m²으로 심한 신부전 소견 보였다. 요 비중은 1.005 이하로 뇨 농축능력은 낮게 고정되어 있었다. 당시 시행한 복부 초음파 소견은 신장 수질에 석회화 소견(Fig. 2.) 이 보이고 있었고 낭종성 변화는 없었다.

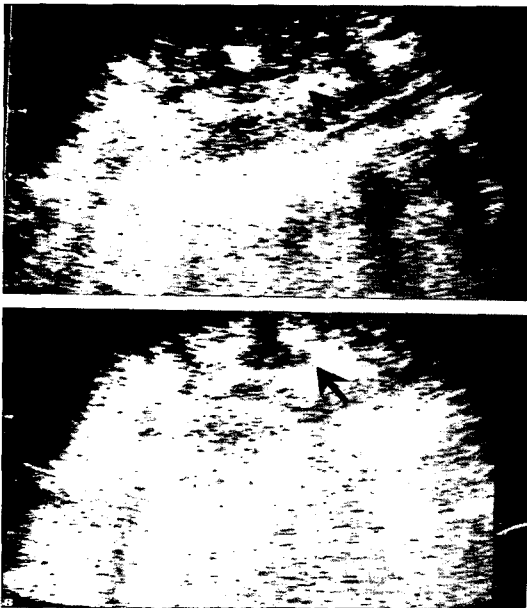


Fig. 2. Ultrasonography of the kidney shows increased echogenecity in multiple areas of medulla (arrow).

치료 및 임상경과 : 환아 심한 탈수 및 고크

레아티닌혈증, 전해질 불균형 등을 교정하기 위해 수액 치료를 하며 전해질을 교정하였고 수혈을 시행함으로써 일단 심한 빈혈 교정을 해 주었으며 이후 빈혈 관리를 위하여 적혈구 조인자(erythropoietin)를 투여하였다. 고혈압 조절도 함께 하였으며 이상의 보존적 치료로 복막 투석 없이 증상 호전되어 퇴원하였다.

고 찰

Joubert 증후군이란 1969년 Joubert등¹⁾이 처음 기술한 질환으로 소뇌 층부의 무형성을 주된 병변으로 하면서 여러 가지 임상 증상과 형태, 발생학상의 다양한 병변을 동반하는, 상염색체 열성으로 유전되는 흔치않은 질환이다. 발생 원인에 대해서는 여러 가지 가설이 있는데 Truwit등²⁾은 소뇌반구가 정상인데 반해 층부의 형성 부전을 나타내는 유전적인 영향이 있을 것이라고 주장했고 Calogero³⁾는 가족력이 없는 환아에서도 산발적인 발병이 자주 보고 되고 있기 때문에 유전적 요인 외에 기형인자 요인을 주장하였다. Dekaban⁴⁾은 임신기간 중에 어떤 유전인자에 의하여 표현되는 발생학과 관계있는 특정 효소의 장애로 이러한 병변이 나타난다고 하였다. Wakakura등⁵⁾은 소뇌-간-안구-신장증후군이 미토콘드리아 기능 부전 소견을 보이고 있다고 관계가 있다고 하였다. Joubert 증후군은 다른 소뇌 층부 이상 소견을 가진 질환과의 감별이 필요한데 이들 질환으로는 Arima 증후군, Senior-Loken 증후군, rhombencephalossynapsis, Dandy-Walker 기형(Dandy-Walker malformation)등이 있다⁶⁻⁹⁾. 이들을 감별 진단해야 하는 중요한 이유는 치료와 예후, 유전 상담에 중요한 영향을 미치기 때문이다. Dandy-Walker 기형과 Joubert 증후군의 감별점은 Dandy-Walker 기형에서는 뇌간의 협

부(isthmus)의 넓이가 정상적이며 대구치 모양의 소견(molar tooth appearance)이 뇌 자기 공명 영상에서 없다는 것이다¹⁰⁾.

Joubert 증후군의 임상 양상으로 가장 특징적이고 공통적인 병변으로는 소뇌 층부의 부분 혹은 완전 무형성 소견이라고 하겠다. 이들로 인해 근 긴장 저하, 운동 실조, 단속성 안구 운동 마비, 운동거리 조절 곤란 등이 나타날 수 있고 구음장애, 언어 발달 장애를 보일 수 있으며 병변의 심한 정도에 따라 교뇌와 연수를 비롯하여 중뇌까지 병변이 확대되기도 한다^{3,11-13)}. 뇌간의 병변으로 호흡 장애 소견을 보이거나 이들 증상은 대부분 시간이 경과함에 따라 호전되기도 한다. 정신 지체, 인지 장애, 행동 장애 등이 나타나며 망막 이형성증, 비정상적인 안구 운동 소견 보이고 다지증이나 십이지장 폐쇄가 동반되는 경우도 있으며 간의 섬유화나 신장 수질 낭포증(nephronophthisis) 같은 낭종성 신장 질환이 동반되기도 한다¹⁴⁾.

본 증례에 있어서도 Joubert 증후군의 중요한 병변인 소뇌 층부의 무형성 소견이 보이고 근 긴장 저하가 동반되었으며 안진, 불규칙적인 빈호흡, 무호흡 소견 있었으며 신부전 증상과 심한 발달 지연 소견을 보이고 있었다. 이들 증상 중에서 신장 질환과 중추 신경계의 이상 소견은 각각 독립적으로 나타날 수도 있고 아주 드물지만 무작위적으로 동시에 나타날 수도 있다. Joubert 증후군에서 신장 이상으로 흔히 보이는 질환은 신장 수질 낭포증으로 신장의 피질과 수질 접합부에 양측성 낭포가 생겨 조기에 만성 신부전이 생기는 상염색체 열성의 세뇨관 간질성 신 질환이다. 앞서 언급한 바와 같이 Joubert 증후군에 동반되는 신장 병변은 주로 낭종성 질환으로 여러 증례에서 다양하게 발표되고 있으나 본 증례의 환아에서는 낭종성 신 질환이 아닌 신장 수질에 신 석회화 소견이 동반

되었다. Joubert 증후군에서 중추 신경계와 신장 기형이 동반되는 연관성에 대해서는 발생학적으로 동일한 시간에 발생하며 또한 신장과 중추신경계 발달은 모두 유도적 세포간 상호 작용(inductive intercellular interactions)에 의한다는 가설을 들 수 있겠다^{15,16)}. 태아의 척수를 자극하면 후신발생 중간엽(metanephrogenic mesenchyme)의 조기 분화를 유도한다는 사실을 알게 됨으로서 간엽성 분화(mesenchymal differentiation)을 촉진시키는 어떤 인자를 찾게 되었다. 최근의 연구는 이들 인자들로 c-ret 제1 종양원(proto-oncogenes), 섬유아세포 성장인자 수용체(the fibroblast growth factor receptor)와 신경교 유도 신경인자(the glial-derived nerve factor; GDNF) 등의 중요성을 강조하였다. 이들은 발달과정에 있는 신장과 중추 신경계에 많이 분포하며 신장 조직의 분화를 자극하며 중추 신경계 유전의 분화를 촉진시킨다¹⁷⁾. 따라서 발생과정에 있어서의 이러한 요소들의 비활성화는 신장 발달 및 신경계의 분화에 영향을 미치게 되고 이들 기형이 함께 동반되게 된다¹⁸⁾.

Joubert 증후군에서의 뇌 자기 공명 영상에서는 다음과 같은 특징을 나타낸다¹⁹⁾. 교뇌 중뇌 인접부위(pontomesenteric junction)의 뇌간(brainstem) 협부(isthmus) 무형성 및 뇌간까지 상부소뇌 뇌각(superior cerebellar peduncle)의 비정상적 비후, 제 4 뇌실의 확장이 동반된 소뇌 층부의 무형성 소견이 보이며 이들이 결과적으로 대구치 모양(molar tooth appearance)을 형성하게 된다^{13,20)}. 역시 본 증례 환아의 뇌 자기 공명 영상에서도 대구치 모양의 형상을 보였으며 본 소견 및 여러 임상 증상으로 Joubert 증후군을 진단하게 되었다. Joubert 증후군은 비록 초기에 발견을 하더라도 치료는 보존적 치료 밖에는 효과적인 방법이 없으며 예후는 5년 생존률

이 50% 정도로 나쁘다¹⁴⁾. 따라서 이 질환에서는 산전 진단이 매우 중요하며 또한 유전 상담 역시 치료보다 훨씬 중요하다. van Zalen-Spock²¹⁾, Keogan²²⁾에 의하면 산전 초음파로 초기 진단이 가능하다고 하였고 Campbell²³⁾은 같은 조건에 있는 자매의 뇌 컴퓨터 단층 촬영과 태아의 산전 초음파를 비교하여 태아의 Joubert 증후군을 산전 진단 하였다. 따라서 가족력이 있는 경우 산전 초음파는 산전 진단에 도움을 줄 수 있는 진단법으로 생각되며 출생 후의 뇌 컴퓨터 단층 촬영은 좀더 정확한 진단을 내리는데 도움을 줄수 있을 것이다²⁴⁾.

한 글 요 약

Joubert 증후군은 소뇌 층부 무형성을 특징으로 하며 근 긴장 저하, 불규칙적인 호흡, 발달 지연, 안진, 망막 이형성, 낭종성 신질환, 간 섬유증, 다지증 등이 동반되는 증후군이다. 이 질환에서는 소뇌 층부의 병변과 신장의 병변이 무작위적으로 함께 나타나기도 하는데, 저자들은 소뇌 층부 무형성, 근 긴장 저하, 안진, 무호흡 등이 있어 Joubert 증후군으로 진단받은 환아가 신장 수질 석회화 병변과 만성 신부전으로 진행된 1례를 경험하였기에 문헌 고찰과 함께 보고하는 바이다.

참 고 문 헌

1. Joubert M, Eisenring J, Robb JP, Andermann F. Familial agenesis of the cerebellar vermis. *Neurology* 1969;19:813-25
2. Truwit C, Barkovich A, Shanahan R, Maroldo T. MR Imaging of rhombencephalosynapsis: Report of three cases and review of the literature. *Am J Neuror-*

- adiol 1991;12:957-65
3. Calogero J. Vermian agenesis and unsegmented midbrain tectum : Case report. *J Neurosurg* 1977;47:605-8
4. Dekaban A. Hereditary syndrome of congenital retinal blindness(Leber), polycystic kidneys and maldevelopment of the brain. *Am J Ophthalmol* 1969;68:1029-37
5. Wakakura M, Hatono N, Tateno S. Cerebello-oculo-hepato-renal syndrome with possible mitochondrial dysfunction. *Jpn J Ophthalmol* 1993;37:62-9
6. Matsuzaka T, Sakuragawa N, Nakayama H, Sugai K, Kohno Y, Arima M. Cerebro-oculo-hepato-renal syndrome (Arima's syndrome) : A distinct clinocopathological entity. *J Child Neurol* 1986;1:338-46
7. Ivarsson S, Bjerre I, Brun A, Ljungberg O, Maly E, Taylor I. Joubert syndrome associated with Leber amaurosis and multicystic kidneys. *Am J Med Genet* 1993;45:542-7
8. Yachnis A. Rhombencephalosynapsis with massive hydrocephalus:case report and pathogenetic considerations. *Acta Neuropathol* 2002;103:301-4
9. Satran D, Pierpont M, Dobyns W. Cerebella-oculo-renal syndromes including Arima, Senior-Loken and COACH syndromes: more than just variants of Joubert syndrome. *Am J Med Genet* 1999; 86:459-69
10. Maria B, Bozorgmanesh A, Kimmel K, Theriaque D, Quisling R. Quantitative assessment of brainstem development in Joubert syndrome and Dandy Walker syndrome. *J Child Neurol* 2001;16:751-8
11. Boltshauser E, Isler W. Joubert syndrome:

- episodic hyperpnea, abnormal eye movements, retardation and ataxia, associated with dysplasia of the cerebellar vermis. *Neuropediatrics* 1987;8:57-66
12. Casaer P, Vies J, Devlieger H, Eggermont E, Boel M, Dom R. Variability of outcome in Joubert syndrome. *Neuropediatrics* 1985;16:43-5
 13. Maria B, Boltshauser E, Palmer S, Tran T. Clinical features and revised diagnostic criteria in Joubert syndrome. *J Child Neurol* 1999;14:583-90
 14. Silverstein D, Zacharowicz L, Edelman M, Lee S, Greifer I, Rapin I. Joubert syndrome associated with multicystic kidney disease and hepatic fibrosis. *Pediatr Nephrol* 1997;11:746-9
 15. Richter K, Grunz H, Dawid I. Gene expression in the embryonic nervous system of *Xenopus laevis*. *Proc Natl Acad Sci USA* 1988;85:8086-90
 16. Grobstein C. Inductive interaction in the development of the mouse metanephros. *J Exp Zool* 1955;130:319-39
 17. Durbec P, Marcas-Gutierrez C, Kilkenny R, Grigoriou M, Wartiovarra K, Suvanto P, et al. GDNF signalling through the receptor tyrosine kinase. *Nature* 1996;382:29-30
 18. Pichel JG, Shen C, Sheng H, Grannold A, Drago J, Gimberg A, et al. Defect in enteric innervation and kidney development in mice lacking GDNF. *Nature* 1996;382:73-6
 19. Quisling R, Barkovich A, Maria B. Magnetic resonance imaging features and classification of central nervous system malformations in Joubert syndrome. *J Child Neurol* 1999;14:628-35
 20. Maria B, Hoang KB, Tusa RJ, Mancuso AA, Hamed LM, Quisling RG, et al. "Joubert syndrome" Revisited : Key ocular motor signs with magnetic resonance imaging correlation. *J Child Neurol* 1997;12:423-30
 21. van Zalen-Sprock RM, van Vugt JM, van Geijn HP. First-trimester sonographic detection of neurodevelopmental abnormalities in some single-gene disorders. *Prenat Diagn* 1996;16:199-202
 22. Keogen MT, DeAtkine AB, Hertzberg BS. Cerebellar vermis defects : antenatal sonographic appearance and clinical significance. *J Ultrasound Med* 1994;13:607-11
 23. Campbell S, Tsannatos C, Pearce JM. The prenatal diagnosis of Joubert's syndrome of familial agenesis of the cerebellar vermis. *Prenat Diagn* 1984;4:391-5
 24. Ni Scanail S, Crowley P, Hogan M, Stuart B. Abnormal prenatal sonographic findings in the posterior cranial fossa: a case of Joubert's syndrome. *Ultrasound Obstet Gynecol* 1999;13:71-4