

중추 신경계 발달이상을 동반한 색소실소증 1례

대구파티마병원 소아과

강석호 · 김 순 · 정승희 · 이상길

A Case of Incontinentia Pigmenti with Developmental Brain Malformation

Suk Ho Kang, M.D., Soon Kim, M.D.
Seung Hee Jung, M.D. and Sang Geel Lee, M.D.

Department of Pediatrics, Fatima Hospital, Taegu, Korea

Incontinentia pigmenti is a rare neurocutaneous syndrome characterized by vesiculobullous skin disease in neonates and infants, a noninfectious disease that should be distinguished from infectious diseases with the neonatal seizure or encephalopathy. This disease is X-linked dominant with Xq28 region abnormalities and often associated with developmental defects of the ocular, skeletal, dental, and central nervous system. Central nervous system involvement in the neonatal period, or complicated by encephalopathy, may cause severe neurologic impairment, retardation or even death. We experienced a case of incontinentia pigmenti in a three-day-old female patient who had characteristic papulovesicular skin lesions and partial seizures with secondary generalization. Histopathological examination favored the diagnosis of incontinentia pigmenti and a brain MRI showed undifferentiated white matters with periventricular nodular lesions. (**J Korean Pediatr Soc 2002;45:535-539**)

Key Words : Incontinentia pigmenti, Neonatal seizure, Encephalopathy

서 론

색소실소증은 비교적 드문 피부신경 증후군으로 신생아기에 수포성 피부 병변을 동반한 경련성 질환 및 뇌증 환아에서 감염성 질환과 감별해야 될 비감염성 질환 중 하나다. 이 질환은 Xq28 부위에 이상인 성염색체 우성으로 유전되며 출생시 또는 생후 수일 내지, 수개월 후에 수포성, 사마귀양 및 착색된 피부 병변과 안구, 치아, 골격계, 중추 신경계 등의 외배엽 및 중배엽 기원의 각종 기관의 발생학적 이상을 동반한다¹⁻⁴⁾. 이 중 중추 신경계 이상은 환아의 1/3에서 관찰되며

경련, 마비, 정신운동장애, 정신 박약, 뇌증 등의 증상을 야기한다. 특히 신생아기에 중추 신경계 이상이 나타나는 경우나 뇌증이 동반된 경우 심한 운동 및 지능 장애 또는 사망에 이르는 치명적인 결과를 초래 할 수 있다^{1,2,5)}. 저자들은 신경계 발달 이상을 동반한 색소실소증 1례를 경험하였기에 이를 보고하는 바이다.

증 례

환 아 : 우○훈 아기, 여, 생후 3일

주 소 : 생후 3일째 30초간 우측 팔에 국소성 간대성 경련 발작과 기면의 의식 상태

가족력 : 부모 및 선친에 대한 특이 사항은 없었고 임부가 임신 중에 약이나 생식기 헤르페스 감염 및 HIV 감염 받은 적이 없었다. 다만 2년 전에 임신 6개

접수 : 2001년 10월 12일, 승인 : 2001년 11월 15일
책임저자 : 이상길, 대구파티마병원 소아과
Tel : 053)940-7242 Fax : 053)954-7417
E-mail : sgleeped@korea.com

월의 남아를 사산한 기왕력이 있었으며 지금이 네번째 임신이었다. 환아와 유사한 병력을 지닌 형제들은 없다고 하였다.

출생력 : 환아는 재태기간 41주 2일, 태아 곤란증으로 제왕 절개술로 분만하였고 출생 당시 체중은 3,550 gm(50-75 백분위수)이었고, 신장은 51 cm(50-75 백분위수)이였으며, 두위는 33 cm(25-50 백분위수)였다. Apgar score는 1분, 5분치가 각각 7점, 9점으로 전신 상태는 양호하였으며 외관상 기형은 없었다.

현병력 : 생후 3일째, 30초간 우측 팔에 국소적 간대성 경련 발작과 기면의 의식 상태를 주소로 입원하였다. 생후 4일째, 전신성 발작으로 진행되고 혼수상태의 의식 변화를 보였다. 생후 5일째, 두부와 체간에 홍반성 구진을 시작으로 사지 및 전신으로 다발성의 수포와 농포가 불규칙하게 나타나고, 생후 10일째, 착색된 피부 병변을 보였다(Fig. 1).

진찰 소견 : 입원 당시의 체온, 맥박, 호흡수는 정상 범위내였다. 30초간 우측 팔에 국소적 간대성 경련 발작과 기면의 의식 상태를 보였으며 대천문은 긴장되어 있지 않았고 외견상 기형이나 외상 소견은 없으며, 청진상 폐음과 심장음은 정상이었고 복부 소견상 간비장의 종대도 없었다. 피부 소견상 불규칙한 군집상의 홍반, 수포 및 농포가 두부 및 체간에서 관찰되었다.

검사 소견 : 혈액소견상 백혈구 $5,600/\text{mm}^3$ (중성구 78%, 임파구 12%), 혈색소 18.8 g/dL, 혈소판 $26,500/\text{mm}^3$ 였으며 호산구는 $112/\text{mm}^3$ 였다. 전해질, 일반생화학검사, 혈액 가스분석은 정상이며 TORCH, 매독 혈청 검사는 음성이었다. 뇌척수액 검사는 정상이며 뇌척수액과 혈액의 세균, 바이러스, 진균에 대한



Fig. 1. This figure shows crust and papulovesicular skin lesion in the right thigh.

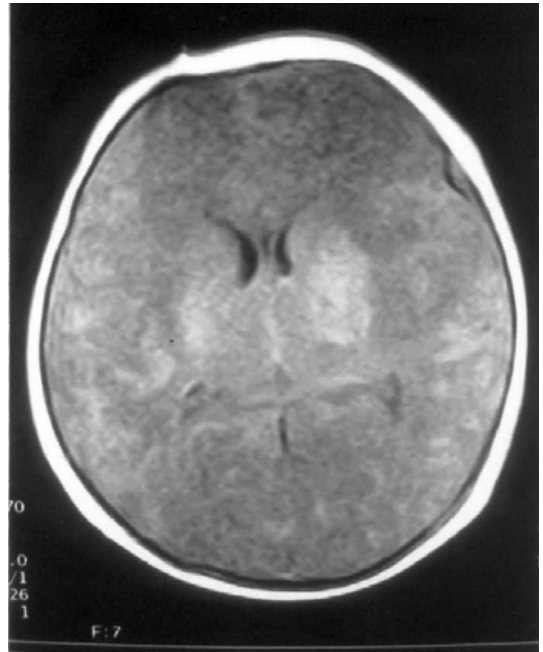


Fig. 2A. T1W axial MR imaging of brain(T1WI) shows relatively flattened gyria and paucity of underlying white matters. Diffuse edematous changes are also seen.

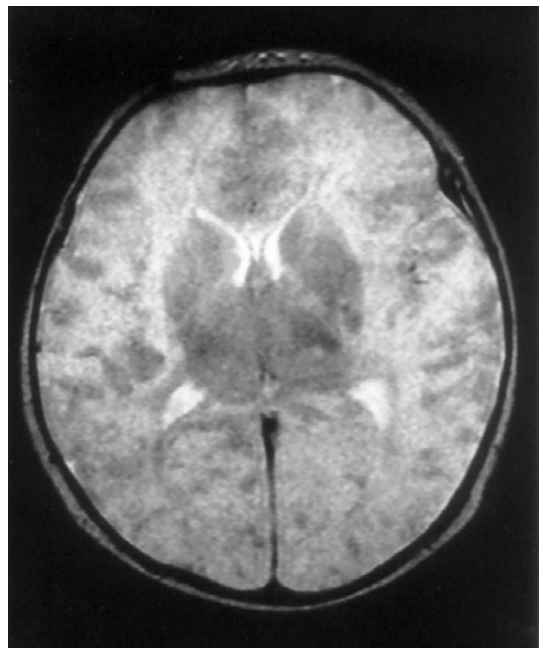


Fig. 2B. T2W axial MR imaging of brain(T2WI) shows subtle increased signal intensities in the lateral wall of anterior horn of the right lateral ventricle. The nodular lesions have similar signal intensity of cerebral cortex.

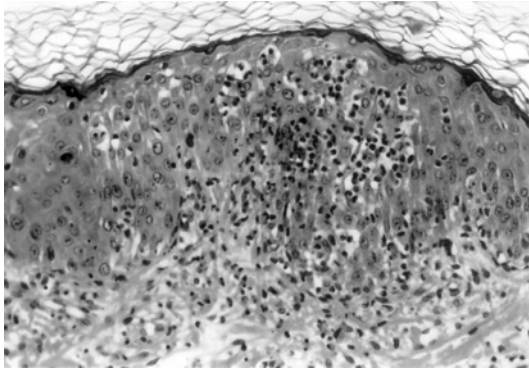


Fig. 3. Histology shows infiltration of eosinophil, lymphocyte and intradermal dyskeratosis in the upper dermis(Hematoxylin and eosin stain ×200).

Table 1. Papular Eruption in the Neonate

Infectious
Syphilis
Candidiasis
Herpes simplex virus infection
Impetigo
Scabies
Non-infectious
Incontinentia pigmenti
Miliaria
Eosinophilic pustular folliculitis
Erythema toxicum
Infantile acropustulosis
Transient neonatal pustulosis
Pustular psoriasis

Reference 11

Table 2. Differential Diagnosis of Neonatal Seizures

Trauma with Intracranial hemorrhage	Pyridoxine dependency
Asphyxia-subependymal hemorrhage	Inborn error of metabolism
Congenital abnormalities	Toxins
Cerebral dysgenesis	Familial seizure disorder
Metabolic	Neurocutaneous syndromes
Hypocalcemia, hypoglycemia	Tuberous sclerosis
Hypomagnesemia	Incontinentia pigmenti
Electrolyte imbalance	Genetic syndromes
Infections	Zellweger syndrome
TORCHS*	Smith-Lemli-Opitz syndrome
Drug withdrawal	Neonatal adrenoleukodystrophy
Barbiturate, methadone	Benign familial epilepsy

*Toxoplasma, rubella, cytomegalovirus, herpesvirus, syphilis¹²⁾

배양은 음성이었다. 염색체 검사시 46,XX로 수적 및 구조 이상이 없었고 방사선학적 검사상 흉부 및 두개골 X-선소견도 정상이었다. 안저 소견상 망막의 허혈증 및 출혈이 보였다. 생후 4일째 시행한 뇌자기 공명 촬영상 T1 강조 영상에서는 수초의 소실로 재태연령 28주에 해당하는 대뇌 백질의 미분화 소견과 뇌대교량이 거의 없이 부드러운 피질이 보였으며 전뇌와 후뇌부에 전반적인 부종 소견이 보였다(Fig. 2A). 폐쇄성 혈관 병변으로 인한 허혈성 변화는 관찰되지 않았으며 T2 강조 영상에서는 우측 측내실 외측에 회질의 신호 강도와 비슷하고 조영 증강이 안되는 결절 양 병변이 관찰되었다(Fig. 2B). 뇌파 검사는 시행하지 못하였다.

피부 병리조직학적 소견 : 생후 5일경 우측 대퇴부의 수포성 병변에서 시행한 피부 생검상 표피내 이각 화세포와 상부 진피에 다수의 호산구와 임파구 침윤을 볼 수 있었다(Fig. 3).

치료 및 경과 : 항생제, 항경련제, acyclovir 치료 중 시행한 피부 조직 검사상 색소실조증에 합당한 소견을 보여 진단되었으나 생후 12일째 사망하였다.

고 찰

색소실조증은 1926년과 1928년 Bloch와 Sulzberger에 의해 처음으로 보고된 비교적 드문 피부 신경 증후군으로 1976년 Carney²⁾에 의해 실시된 광범위한 증례 분석을 통해 남녀 성비가 대략 1 : 35로 여성에게만 유전되고 남성에서는 임신 초기에 사산이나 자연 유산되는 반성 우성 유전 질환으로 추정되어 왔다.

최근 들어 제한 효소를 이용한 염색체 연관 분석을 통해 Xq28말단 부위에 이상인 성염색체 우성 유전 질환으로 밝혀졌다⁷. 산모의 산과력상 임신 6개월에 남아 사산의 기왕력이 있는데 아마도 색소실소증에 이환된 것으로 사료된다.

임상 증상으로 출생시 또는 생후 수일 내지 수개월 후에 특징적인 피부 병변을 볼 수 있는데 1단계로 선상 혹은 나선상의 홍반성 수포성 병변으로 생식기 헤르페스 감염과 유사하며 대부분 체간이나 사지에 나타면서 병리적으로는 심한 진피의 염증 세포 침윤이 있고 상피에는 해면화, 호산구 침윤을 동반한 수포, 소용돌이 모양의 이각화가 관찰된다. 2단계는 우췌기(verrucous stage)로 불규칙한 선상의 사마귀양 병변이 출생시에 나타나기도 하지만 주로 생후 2-6주에 나타나고 극세포증, 과각화, 유두부종이 관찰되면서 상피 각화가 더욱 저명해 진다. 3단계에는 불규칙한 선상, 나선상 및 소용돌이 모양의 색소 침착 병변이 체간과 사지에 나타나며 기저 세포층의 공포성 퇴행 변성과 멜라닌의 탈실이 특징적이다. 마지막 4단계에서는 색소 침착 부위가 점차 좁아지며, 탈모, 위축된 반흔을 형성하는데 이러한 병변은 대개 연속적으로 나타난다.

피부 병변과 각 단계에 부합되는 피부 병리 조직학적 소견으로 질환의 진단이 가능하다. 환자의 경우 생후 5일경 두부와 체간에 홍반성 구진으로 시작된 다발성 수포와 농포를 보였으며 조직 검사상 상부 진피에 다수의 호산구와 임파구의 침윤 및 표피내 이각화 세포가 관찰되어 1-2단계에 합당한 소견을 보였다. 치료와 예후에서 색소실소증은 신생아기 수포성 병변을 야기하는 여러 감염성 질환과 구별해야 될 비감염성 질환으로 염두에 두어야 한다(Table 1)⁸.

대체로 색소실소증의 예후는 합병증이 없는 한 양호하나 환자의 80%에서 동반되는 피부외 병변인 안구, 치아, 골격계 및 중추 신경계 등의 발생학적 이상에 따라 달라질 수 있다. 특히 중추 신경계의 이상은 환자의 1/3에서 관찰되며 경련, 강직 및 마비, 정신운동장애, 정신 박약, 소뇌 실조증, 선천성 청력 소실, 뇌증, 비정상적인 뇌파 등의 다양한 임상 양상을 보인다^{1, 2, 5, 6}. 이 중 경련이 가장 많은데 대개 일시적이며 항경련제로 쉽게 조절된다⁹. 한 등¹⁰은 우측 전두엽 및 양측 후두엽에서 뇌자기공명상 T1 강조 영상에는 저음영을, T2 강조 영상에는 고음영을 나타내는 파괴

적 뇌증 소견을 보인 환아가 이차성 전격화 발작을 보인 예에도 항경련제로 쉽게 조절되었다고 보고하였다. 그러나 Yang 등¹¹은 신생아기에 발생한 중추 신경계 이상이나 뇌증이 동반된 경우 심한 운동 및 지능 장애 또는 사망에 이르는 치명적인 결과를 초래할 수 있다고 하였다. 따라서 신생아 경련 및 뇌증을 일으킬 수 있는 저산소-허혈성, 감염성, 대사성 질환과 더불어 이 질환도 꼭 고려되어야 한다(Table 2)¹².

중추 신경계 이상의 경우에 Mendelsohn 등¹³은 대뇌 피질 위축을 동반한 색소실소증을 보고하였고, O'Doherty와 Norman¹⁴은 부검을 통해서 석회화, 피질 괴사, 공동을 동반한 다소뇌회증(polymicrogyria)과 추체 저형성(pyramidal hypoplasia)을 보고하면서 회백질의 공동 형성으로 봐서 중추 신경계 발달 후반부에 일어나는 현상이라고 하였다. 이후 뇌 자기 공명 촬영에서 소두증, 수두증, 대뇌 피질 위축, 대뇌회이형성증, 피질 괴사, 석회화, 신경세포의 이주 장애, 수초소실 등의 병리 소견이 관찰되었다^{15, 16}. 이에 대해 Shuper 등¹⁷은 다양하게 발현된 돌연 단백으로 인해 뇌의 발달학적 기형이나 파괴적인 과정이 초래된 것으로 추측하였으며, Lee 등¹⁸은 뇌 자기 공명 혈관조영술을 통한 전향적인 분석을 통해 폐색성 소혈관 병변에 의해 중추 신경계 및 망막 이상이 초래될 수 있을 것으로 추정하였다. 환자의 경우 뇌고랑이 저명하지 않은 부드러운 뇌표면 소견과 수초 소실로 인해 재태기간 28주에 해당하는 대뇌 백질의 분화 소견을 보였다. T2 강조 영상에 측뇌실 주위로 조영 증강이 되지 않는 결절 양 병변이 보였지만 이소성 회질을 동반한 색소실소증은 아직 보고가 없고 T1 강조 영상에서는 잘 보이지 않아 이 병변이 신경세포의 이주 장애 중 하나인 뇌실 주위 이소성 회질(periventricular heterotopia)인지는 명확하지 않다. 하지만 태생 중기 정도의 백질의 미분화 소견, 뇌고랑이 저명하지 않은 점, 측뇌실의 결절 양 병변 등은 색소실소증의 일차적인 병변일 가능성이 높다.

신생아 경련을 주소로 입원한 환자에서 특히 수포성 병변이 동반된 경우 환자의 출산력, 간질의 가족력, 산모의 산과력, 감염력, 약물 복용 등에 대한 포괄적인 병력 청취가 필요하다. 또 세균, 진균, 바이러스에 대한 혈청학적 검사 및 뇌척수액 분석과 피부 생검과 적극적 치료로 비가역적인 뇌손상을 줄일 수 있는 감염성 질환과의 감별이 중요하며 비감염성 질환

으로 가족성 경련성 질환의 하나인 색소실조증을 염두에 두어야 한다.

요 약

저자들은 생후 3일째 시작된 경련과 특징적인 피부 병변을 주소로 입원한 환아에서 피부 생검과 뇌 자기 공명 촬영으로 중추 신경계 발달 이상을 동반한 색소 실조증 1례를 경험하였고 중추 신경계 발달 이상은 치명적인 예후 인자로 사료되며 이를 문헌 고찰과 함께 보고하는 바이다.

참 고 문 헌

- 1) Cohen BA. Incontinentia pigmenti. *Neurol Clin* 1987;5:361-77.
- 2) Carney RG. Incontinentia pigmenti: A world statistical analysis. *Arch Dermatol* 1976;112:535-42.
- 3) Kunze J, Freezel UH, Hutting E, Grosse FR, Wiedemann HR. Kliefelter syndrome and incontinentia pigmenti Bloch-Sulzberger. *Hum Genet* 1977;35:237-40.
- 4) Yang JH. Persistent childhood pigmentation in a 25-year-old woman. *Pediatr Dermatol* 1994;11:76-8.
- 5) Landy SJ, Donnai D. Incontinentia pigmenti (Bloch-Sulzberger syndrome). *J Med Genet* 1993;30:53-9.
- 6) el-Benhawi MO, George WM. Incontinentia pigmenti. a review. *Cutis* 1988;41:259-62.
- 7) Sefiani A, Sinnett D, Abel L. Linkage relationship between Incontinentia pigmenti(IP2) and nine terminal X long arm markers. *Hum Genet* 1991;86:297-9.
- 8) Bleehen SS, Ebling FJC, Champion RH. Disorder of skin colour. In: Champion RH, Burton JL,

- Ebling FJC editors. *Textbook of dermatology*. 5th ed. Blackwell Scientific Publication. 1992:1580-2.
- 9) McPherson A, Auth TL. Incontinentia pigmenti: Report of a case with prominent neurological features. *Arch Neurol* 1963;8:116-23.
- 10) 한진규, 최재철, 박민구, 박건우, 은백린, 정지태 등. Destructive encephalopathy를 보인 incontinentia pigmenti 1예. *대한신경과학회지* 1998;16:739-42.
- 11) Yang JH, Ma SY, Tsai CH. Destructive encephalopathy in incontinentia pigmenti: A case report. *J Dermatol* 1995;22:340-3.
- 12) Painter MJ. Neonatal seizure. In: Swaiman KF. 3rd ed. *Pediatric neurology*. The C.V. Mosby company. 1989:429-37.
- 13) Mendelsohn RS, Medansky RS, Lazar MP. Incontinentia pigmenti(Bloch-Sulzberger syndrome): A generalized disease. *Am J Dis Child* 1959;97:348-52.
- 14) O,Doherty NJ, Norman RM. Incontinentia pigmenti(Bloch-Sulzberger syndrome) with cerebral malformation. *Dev Med Child Neurol Suppl* 1968;10:168-74.
- 15) Hauw JJ, Perie G, Bonnete J, Escourolle R. Neuropathological study of incontinentia pigmenti. Anatomical case report. *Acta Neuropathol(Berl)* 1977;38:159-62.
- 16) Pascual-Castroviejo I, Roche MC, Martinez Fernandez V, Perez-Romero M, Escudero RM, Garcia-Penas JJ, et al. Incontinentia pigmenti: MR demonstration of brain changes. *AJNR* 1994;15:1521-7.
- 17) Shuper A, Bryan RN, Singer HS. Destructive encephalopathy in incontinentia pigmenti: A primary disorder? *Pediatr Neurol* 1990;6:137-40.
- 18) Lee AG, Goldberg MF, Gillard JM, Barker PB, Bryan RN. Intracranial assessment of incontinentia pigmenti using magnetic resonance imaging, angiography and spectroscopic imaging. *Arch Pediatr Adolesc* 1995;149:573-80.