Case Report

Neonatal Med 2013 May;20(2):228-232
http://dx.doi.org/10.5385/nm.2013.20.2.228
pISSN 2287-9412 . eISSN 2287-9803

neonatal medicine

A Case of Incontinentia Pigmenti with Multiple Brain Infarction

Tae Hee Kim, M.D., Young Jin Choi, M.D., Hyun-Kyung Park, M.D., Chang-Ryul Kim, M.D., and Hyun Ju Lee, M.D.
Department of Pediatrics, College of Medicine, Hanyang University, Seoul, Korea

ABSTRACT

Incontinentia pigmenti (IP) is a rare X-linked dominant disease that is typically lethal to males and usually affect female patients. IP is a neurocutaneous disorder, involving the ectodermal tissues such as the skin, eyes, teeth, hair, and central nervous system. The pathogenesis of IP is linked to the gene mutation in the NF-kappa B essential modulator (NEMO) on chromosome Xq28. We experienced one case of newborn with multiple vesiculobullous skin lesions over the entire body after birth. Skin biopsy and histologic studies revealed suspected IP stage I and the genetic analysis of the NEMO confirmed IP diagnosis. A brain MRI showed multiple cerebral infarctions and the infant has shown delayed development in follow-up clinic.

Key Words: Incontinentia pigmenti, Multiple brain infarction, NEMO gene

Received: 21 March 2013
Revised: 16 April 2013
Accepted: 10 May 2013
Correspondence to:
Hyun Ju Lee, M.D.
Department of Pediatrics, Hanyang University School of Medicine, 17 Haengdang-dong, Seongdong-gu, Seoul 133-792, Korea
Tel: +82-2-2290-8384,
Fax: +82-2-2297-2380,
E-mail: blesslee77@hanmail.net.net

서론

색소 실조증(incontinentia pigmenti)은 매우 희귀한 유전적 질환으로 전체 신경 피부 질환의 약 1% 정도를 차지하며 그 발병률은 대략 40,000명당 1명 정도에 불과하다[1]. 색소 실소증은 성염색체 Xq28에 위치한 NF−kappa B essential modulator (NEMO)유전자의 돌연변이와 연관이 있고[2], 남아에서 발병할 경우 매우 치명적이어서 대부분 임신 초기 자궁 내에서 사망하여 이환된 환아는 대부분 여아이다. 특히 피부 평변이 출생시 또는 생후 수일 이내에 홍반, 수포 그리고 농포성 피부 병변을 동반하여 신생아기 여러 감염성 질환과의 감별이 중요하고, 이는 추후 단계별로 사마귀양의 과각화성 구진이나 반점, 선상의 과색소 침착 그리고 창백함과 위축성 피부 병변을 보인다[3]. 피부 병변 이외에도 외배엽 및 중배엽 기원의 치아, 골격계, 머리카락, 안구 그리고 중추신경계 이상을 동반할 수 있어서 동반 이상에 대한 포괄적인 접근이 필요한 피부 질환이다[4]. 저자들은 출생시 수포성 질환으로 전원되어 다발성 뇌경색이 동반된 색소 실조증 환아 1례를 피부 생검과 유전학적 검사로 확진하였기에 보고하는 바이다.

Copyright(c)
By Korean Society of Neonatology.
All right reserved.

Neonatal Med 2013 May;20(2):228-232
http://dx.doi.org/10.5385/nm.2013.20.2.228

증례

재태기간 41주 1일, 출생체중 3,100 g (25–50 백분위수)로 출생한 여아가 개인 산부인과의원에서 질식분만으로 태어났다. Apgar 점수는 1분 8점, 5분 9점 이었고 산전초음파에서 이상소견은 관찰되지 않았으며 조기 양막 파수의 증거도 없었다. 출생 당시 양측 팔, 손목, 다리, 엽구리와 등에 관찰되는 수포성 병변(Fig. 1)을 주소로 본원 신생아중환자실에 전원되어 입원하였다. 임산부의 나이는 33세였고 특별한 기저 질환이나 가족력은 없었고 임신 중 약물 복용이나 생식기 헤르페스 감염도 없었다. 이번의 출산을 제외하고는 한 번의 유산과 한 번의 출산으로 환아에게는 2세의 언니가 있었고 언니는 특별한 질환 없이 건강한 상태였다. 본원 신생아중환자실 입원 시 신체검사에서 체중 3,100 g (25–50 백분위수), 신장은 50 cm (50–75 백분위수), 두위는 33 cm (10–25 백분위수)으로 측정되었고 활력징후는 체온 36.4℃, 맥박 130회/분, 호흡 40회/분 이었다. 청진상 폐음과 심장음은 정상이었고 복부 소견상 간비장의 종대도 없었다. 피부 소견상 두부, 몸통, 사지에 다발성의 홍반성 구진, 수포 그리고 농포성 병변이 불규칙하게 관찰되었다.

입원 당시 시행한 일반 혈액 검사상 백혈구 14,900/mm^3 (호중구 56%, 림프구 25%, 단핵구 7%, 호산구 12%), 혈색소 17.5 g/dL, 적혈구 용적률 53.3%, 혈소판 246,000/mm^3 이었고 C-반응 단백은 음성이었다. 뇌척수액 검사상 백혈구 1/mm^3 이었고, 적혈구 5/mm^3, 단백 24 mg/dL, 당 46 mg/dL으로 혈액 소견과 뇌척수액 소견상 감염의 증거는 관찰되지 않았다. 뇌척수액에서 시행한 HSV 검사와 혈액에서 시행한 VDRL과 TORCH IgM 검사상 모두 음성 확인되었다. 피부 병변의 감염성 수포 질환을 감별하기 위해 감염분과 협진을 시행하고 혈액, 소변 및 뇌척수액 배양 검사를 기다리면서 초기 정맥 항생제 요법으로 nafcillin, gentamycin을 투여하였고 피부과 협진을 통해 피부 생검을 시행하였다.

생후 3일째 피부 생검 결과 표피에서 다량의 호산구를 포함하는 수포가 관찰되고 진피에서 혈관주위 호산구의 침범이 관찰되는 색소 실조증 1단계로 추정되어(Fig. 2) 확진을 위해 유전자 검사를 고려하였다. 혈액을 채취하여 유전자 확진 검사를 의뢰하였고 PCR 방법을 통하여 염색체 Xq28에 위치하는 NEMO 유전자를 검사하였다. 3일째 시행한 혈액 검사상 백혈구 12,100/mm^3 (호중구 60%, 림프구 18%, 단핵구 6%, 호산구 15%), 혈색소 16.2 g/dL, 적혈구 용적률 48.6%, 혈소판 223,000/mm^3, C-반응 단백 음성 그리고 세균 배양 중간 결과 음성으로 정맥 항생제 투여를 중지하였다. 또한 색소 실조증과 동반될 수 있는 합병증에 대한 추가 검사로 뇌 초음파, 뇌 자기공명영상 검사, 청력 검사, 안과와 치과 협진을 계획하였다. 입원 4일째 시행한 뇌 초음파에서는 특이 소견 관찰되지 않았으나 뇌 자기공명영상에서 좌측 전대뇌동맥, 중대뇌동맥, 우측 중대뇌동맥, 후대뇌동맥 영역에서 다발성 급성 뇌경색 소견이 관찰되었다(Fig. 3). 그러나 입원기간 동안 경련이나 의식 저하 등의 신경학적 증상은 관찰되지 않았고 뇌파, 심장초음파, 안과적 검사 및 치과적 검사에서 특이 소견은 발견되지 않았다. 유전자 검사에서 엑손 4–10 부분의 결손인 NEMO gene mutation이 확인되어 유전학적으로 색소 실조증이 확진되었고 유전자 상담을 통해 가족 유전자 검사를 권유하였으나 향후 임신계획이 없고 보호자가 원하지 않아 시행하지 않았다. 생후 7일째 퇴원하였고 외래 추적 관찰에서 안과 검사상 사시나, 망막박리 등 이상 소견은 관찰되지 않았고 이비인후과에서 시행한 청력 검사에서도 양측에서 정상 청력이 확인되었다. 수포성 병변은 생후 3개월경 색소 침착 병변과 위축된 반흔으로 변했고, 생후 7개월 현

Fig. 1. Linear distributed erythematous vesicles along both extrimities and trunk.

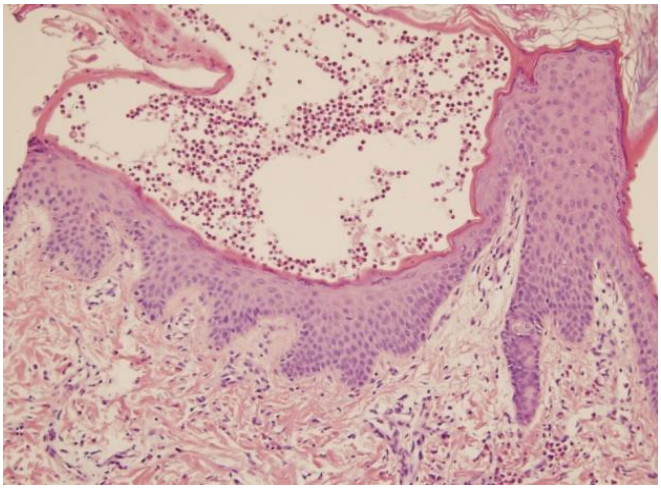

Fig. 2. The epidermis shows two large subcorneal vesicles containing numerous eosinophils. The upper and mid dermis shows perivascular and interstitial infiltration of many eosinophils (H&E ×400).

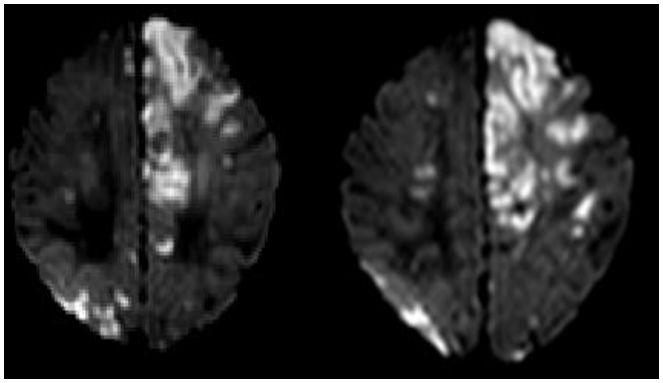

Fig. 3. The diffusion-weighted imaging on day 4 shows multiple diffusion-restricted lesions of the deep and subcortical white matter in left anterior and middle cerebral artery and right middle and posterior cerebral artery territory.

재 색소침착도 점차 옅어지거나 소실되어 호전되고 있다. 환아는 생후 7개월 현재 목가누기는 가능하나 뒤집기와 앉기를 할 수 없고 사지 근육 긴장도 증가와 상하지 경도의 경직 소견을 보여 재활의학과에 의뢰되었고 향후 재활치료 및 지속적인 관찰과 평가가 필요한 상태이다.

고찰

색소 실조증(incontinentia pigmenti)은 1903년 Garrod[5]에 의해 기술된 후, 1926년과 1928년 Bloch[6]와 Sulzberger[7]에 의해 처음으로 색소 실조증으로 명명되어 보고되면서 Bloch–Sulzberger 증후군이라고도 불린다. 1976년 Carney 등[8]에 의하면 인종간 발병빈도의 차이는 뚜렷하지 않으나 남녀 비에서 여자가 월등하게 많은 것으로 보아 남아의 경우 대부분 자궁 내에서 사망하고 여아에게만 유전되는 반성 우성(X–inherited dominant) 유전을 하는 것으로 생각된다.

최근 분자 유전학적인 분석을 통해 Xq28에 위치하는 NEMO 유전자의 돌연변이가 색소 실조증의 발생을 유발할 수 있다는 점을 발견하였다. 색소 실조증 환자의 약 60–88%에서 NEMO 유전자의 엑손 4–10 부분의 결손이 발견되었고, 소수에서 핵산 치환이나 소실, 삽입 등의 다른 돌연변이가 발견되었다[9,10]. 2001년 Aradhya 등[11]이 357명의 색소 실조증 환자를 대상으로 한 연구에서는 277명(78%)에서 NEMO 유전자 돌연변이가 확인되었고, 이중 89.5%에 해당하는 248명의 환자에서 NEMO 유전자의 4–10 엑손 소실이 발견되었다. 본 증례에서 시행한 유전자 검사에서도 NEMO 유전자의 엑손 4–10 부분의 결손인 gene mutation을 확인함으로써 유전학적으로 색소 실조증을 확진할 수 있었다. NEMO 유전자는 염색체 Xq28에서 면역, 염증, 세포사멸 반응 경로에 중요한 전사인자인 nuclear factor–kappa B (NF–κB)의 활성화에 중요한 역할을 하여 세포 성장과 생존에 필수적인 조절 요소이다[12]. 따라서 NEMO 유전자는 허혈, 면역반응, 염증 등에 의한 세포 및 조직 손상에 대한 보호 작용에 관여하고 NEMO 유전자가 결핍된 색소 실조증 환자에서는 염증과 세포 자멸사에 취약하게 된다.

색소 실조증은 발생학적으로 외배엽 및 중배엽에서 기원하는 다양한 조직과 장기들에 영향을 미치며 그 중에서도 피부 병변은 거의 모든 환자에서 나타나며 일반적으로 그 양상에 따라 4단계로 나뉜다[1,13]. 1단계는 몸통과 사지에 선상으로 분포하는 홍반과 수포를 보이는 단계로서 약 90%에서 발생하며 출생시부터 2주내에 보통 발생하고 4개월까지 점차 소실된다. 안면부는 보통 침범하지 않으나 두피에는 흔하게 발생한다. 2단계는 사지에 사마귀 모양의 과 각화성 구진과 판상을 보이는 단계로서 70%에서 발생하며 출생 후 2–6주 사이에 발생하고 80%에서 6개월까지 소실되는 것으로 알려져 있다. 3단계는 주로 몸통과 사지에 선상으로 나타나는 갈색의 색소침착을 보이는 단계로서 환자의 대부분에서 발생하며 출생 후 12주에서 26주 사이에 나타나서 사춘기 혹은 늦게는 성인기까지에 걸쳐 소실된다. 마지막 4단계는 색소침착 저하증 또는 창백하고 모발이 감소하는 위축성 반점을 보이는 단계로 약 42%에서 발생하며 10대초부터 성인기에 걸쳐 천천히 발생한다. 본 증례 환아는 출생 직후 발견된 피부 병변을 주소로 바로 본원 신생아 중환자실로 전원되어 수포성 피부질환에 관해 가능성 있는 여러 질환을 고려하던 중 비 감염성 질환인 색소 실조증 의증으로 검사를 진행하였다. 피부과적으로 조직검사에서 표피에서 다량의 호산구를 포함하는 수포가 관찰되고 진피에서 혈관주위 호산구의 침범이 관찰되는 소견 보여 색소 실조증이 의심되었고 유전학 검사를 통해 확진하였다. 출생 직후 발견된 수포성 병변은 생후 3개월경 색소 침착 병변과 위축된 반흔으로 변했고, 생후 7개월 현재 색소침착도 점차 옅어지거나 소실되었으나 두피를 침범하여 모발의 감소와 원형 탈모가 관찰되고 있다.

이러한 피부 병변 이외에도 환아의 약 70–80%에서 피부 외 증상이 나타난다[14,15]. 본 환아에서는 발생하지 않았으나 안구에서는 사시, 백내장, 망막 박리 등이 나타날 수 있으며, 치아와 관련하여서는 부분 무 치아증 또는 무 치아증 등의 치아발육 부전이 나타날 수 있다. 이 밖에도 근 골격계 이상으로 두개골 모양이상, 사지의 저신장, 왜소증, 합지증 등이 나타나기도 한다. 중추신경계 이상은 30% 정도에서 발생하는데 특히 본 증례 환아와 같이 신생아기에 경련, 뇌병증, 뇌염, 뇌경색 등의 신경학적 증세를 보이지 않는 경우에 뇌 병변을 간과하여 조기 진단 및 치료가 늦어질 수 있으므로 주의해야 한다[16,17]. 본 환아는 임상적으로 중추신경계 이상 소견을 보이지 않았으나 뇌 자기공명영상을 촬영 결과 좌측 전대뇌동맥, 중대뇌동맥, 우측 중대뇌동맥, 후대뇌동맥 영역에서 다발성 급성 뇌경색 소견이 관찰되었다. Carney 등[8]은 465명의 색소 실소증 환아에서 동반된 신경학적 이상을 관찰하여, 경직성 마비는 11%, 운동 지연은

Neonatal Med 2013 May;20(2):228-232
http://dx.doi.org/10.5385/nm.2013.20.2.228

7.5%, 정신 지체는 12%, 소두증 5% 그리고 경련성 질환은 13%이 있다고 하였다. 색소 실조증 피부병변을 보이는 환아는 이학적 검사와 함께 뇌 자기공명영상 검사를 시행하여 동반될 수 있는 중추신경계 병변에 대한 평가와 성장발달 지연의 조기 진단 및 상담이 이루어져야 할 것이다. 본 증례의 환아는 생후 4일째 뇌 자기공명영상에서 다발성 급성 뇌경색 소견이 보여 향후 경련, 운동장애, 지능장애에 대한 가능성을 고려하여 집중적인 추적 관찰을 시행하였고 생후 7개월 현재 사지 근육 긴장도 증가와 함께 성장발달 지연을 보여 재활의학과에서 재활 치료를 시행하고 있다.

중추신경계 이상이 의심되는 색소 실조증 환아에서 뇌손상의 병리학적 해부학적 기전으로 가장 먼저 혈관 폐색 및 허혈성 변화를 들 수 있다[18]. 이는 뇌 자기공명영상에서 뇌실주위 백질의 이상, 수두증, 뇌 기저부의 손상, 대뇌 위축 및 뇌량의 저형성 등으로 나타나는데, 대뇌 혈관 및 중 소 뇌혈관에 걸쳐 발생한 뇌경색과 뇌허혈로 인한 뇌조직 괴사가 초래한 결과로 생각된다. Hennel 등[19]은 생후 4일째 경련이 동반된 색소 실조증 신생아에서 생후 8일째 자기공명혈관 조영 검사를 통해 대뇌동맥 분지의 감소와 혈관 음영의 감소를 보고하여, 뇌병변 발생과정의 기전으로 미세혈관의 출혈성 경색과 이차적 뇌허혈 및 뇌병증이 뇌실주위 백질의 이상을 초래하는 중요한 원인임을 강조하였다. Lee 등[20]도 색소 실조증 환아들의 자기공명영상에서 보이는 소혈관 폐색 병변이 중추 신경계 이상을 초래하는 것으로 보고하였고, 이와 같은 병인론으로 환아들의 망막 혈관이 폐색되어 허혈과 출혈을 동반한다고 하였다. 색소 실조증 환아에서 보이는 뇌병변의 가능성 있는 다른 기전으로 뇌출혈과 동반된 염증반응과 태생기의 중추 신경발달의 발생학적 이상을 들 수 있다. Siemes 등[21]은 뇌염이 발병된 색소 실조증 환아에서 발생한 뇌정맥 혈관과 모세혈관의 출혈, 충혈 그리고 병변의 주위에 발생한 이차적인 염증반응이 뇌병변을 초래할 수 있음을 제시하였다. 중추신경계 발달학적 과정에서 초래된 뇌손상의 근거로써 다소뇌회증(polymicrogyria), 대뇌피질 이형성증(cortical dysplasia), 소뇌 저형성(cerebellar hypoplasia), 추체 저형성(pyramidal hypoplasia), 뇌실주위 등의 구조적 이상은, 색소 실조증 환아의 뇌기형과 뇌손상이 출생 전 이미 태생기적 발달 이상으로부터 시작되었음을 암시하고 있다[22, 23].

색소 실조증은 출생 시 또는 생후 몇 개월 내 홍반성 수포성 병변으로 시작되는 피부 질환으로 신경학적 합병증이 없는 경우 예후가 양호하다. 그러나 신생아기 수포성 병변을 보이는 여러 감염성 질환으로 오인되어 불필요한 치료가 오랫동안 지속될 수 있으므로 수포성 병변을 보이는 비 감염성 질환으로써 색소 실조증을 염두에 두어야 한다. 또한 피부 생검과 유전학적인 검사를 통한 확진을 통해 가족성 질환의 하나로써 유전학적 상담이 고려되어야 한다. 특히 중추 신경계의 이상은 동반될 수 있으므로 진단적 뇌영상 검사와 함께 신경학적 증상의 추적관찰이 동반되어야 할 것이다.

REFERENCES

1) Landy SJ, Donnai D. Incontinentia pigmenti (Bloch-Sulzberger syndrome). J Med Genet 1993;30:53-9.
2) Franco LM, Goldstein J, Prose NS, Selim MA, Tirado CA, Coale MM, et al. Incontinentia pigmenti in a boy with XXY mosaicism detected by fluorescence in situ hybridization. J Am Acad Dermatol 2006;55:136-8.
3) Berlin AL, Paller AS, Chan LS. Incontinentia pigmenti: a review and update on the molecular basis of pathophysiology. J Am Acad Dermatol 2002;47:169-87.
4) Hadj-Rabia S, Froidevaux D, Bodak N, Hamel-Teillac D, Smahi A, Touil Y, et al. Clinical study of 40 cases of incontinentia pigmenti. Arch Dermatol 2003;139:1163-70.
5) Garrod AE. Peculiar pigmentation of the skin of an infant. Trans Clin Soc Lond 1906;39:216.
6) Bloch B. Eigentumliche, bisher nicht beschriebene Pigmentaffektion (incontinentia pigmenti). Schweiz Med Wochenschr 1926;7:404-5.
7) Sulzberger MB. Uber eine bisher nicht beschriebene congenital Pigmentanomalie (IP). Arch Dermatol Syph (Berl) 1928;154:19-32.
8) Carney RG. Incontinentia pigmenti. A world statistic analysis. Arch Dermatol 1976;112:535-42.
9) Smahi A, Courtois G, Vabres P, Yamaoka S, Heuertz S, Munnich A, et al. Genomic rearrangement in NEMO impairs NF-kappaB activation and is a cause of incontinentia pigmenti. The International Incontinentia Pigmenti (IP) Consortium. Nature 2000;405:466-72.
10) Fusco F, Bardaro T, Fimiani G, Mercadante V, Miano MG, Falco G, et al. Molecular analysis of the genetic defect in a large cohort of IP patients and identification of novel NEMO mutations interfering with NF-kappaB activation. Hum Mol Genet 2004;13:1763-73.
11) Aradhya S, Woffendin H, Jakins T, Bardaro T, Esposito T, Smahi A, et al. A recurrent deletion in the ubiquitously expressed NEMO (IKK-gamma) gene accounts for the vast majority of incontinentia pigmenti mutations. Hum Mol Genet 2001;10:2171-9.
12) Sebban H, Courtois G. NF-kappaB and inflammation in genetic disease. Biochem Pharmacol 2006;72:1153–60.
13) Buinauskiene J, Buinauskaite E, Valiukeviciene S. Incontinentia pigmenti (Bloch-Sulzberger syndrome) in neonates. Medicina (Kaunas) 2005;41:496-9.
14) Kim BJ, Shin HS, Won CH, Lee JH, Kim KH, Kim MN, et al. Incontinentia pigmenti: clinical observation of 40 Korean cases. J Korean Med Sci 2006;21:474-7.
15) Pacheco TR, Levy M, Collyer JC, de Parra NP, Parra CA, Garay M, et al. Incontinentia pigmenti in male patients. J Am Acad

Dermatol 2006;55:251-5.
16) Bryant SA, Rutledge SL. Abnormal white matter in a neurologically intact child with incontinentia pigmenti. Pediatr Neurol 2007;36:199–201.
17) Mirowski GW, Caldemeyer KS. Incontinentia pigmenti. J Am Acad Dermatol 2000;43:517-8.
18) Meuwissen ME, Mancini GM. Neurological findings in incontinentia pigmenti; a review. Eur J Med Genet 2012;55:323-31.
19) Hennel SJ, Ekert PG, Volpe JJ, Inder TE. Insights into the pathogenesis of cerebral lesions in incontinentia pigmenti. Pediatr Neurol 2003;29:148-50.
20) Lee AG, Goldberg MF, Gillard JH, Barker PB, Bryan RN. Intracranial assessment of incontinentia pigmenti using magnetic resonance imaging angiography and spectroscopic imaging. Arch Pediatr Adolesc Med 1995;149:573-80.
21) Siemes H, Schneider H, Dening D, Hanefeld F. Encephalitis in two members of a family with incontinentia pigmenti (Bloch-Sulzberger syndrome). The possible role of inflammation in the pathogenesis of CNS involvement. Eur J Pediatr 1978;129:103-15.
22) Mangano S, Barbagallo A. Incontinentia pigmenti: clinical and neuroradiologic features. Brain Dev 1993;15:362–6.
23) Godambe S, McNamara P, Rajguru M, Hellmann J. Unusual neonatal presentation of incontinentia pigmenti with persistent pulmonary hypertension of the newborn: a case report. J Perinatol 2005;25:289-92.

다발성 뇌 경색이 동반된 색소 실조증 1례

한양대학교 의과대학 소아과학교실
김태희 · 최영진 · 박현경 · 김창렬 · 이현주

색소 실조증은 드문 성염색체 우성 질환으로 색소 실조증은 태아 상태에서 남자에게는 치명적이기 때문에 이환된 환아는 대부분 여아이다. 색소 실조증은 신경 외배엽성 기원으로 다양한 장기에 영향을 미치며, 피부 이외에도 눈, 머리카락, 치아, 중추 신경계 증상이 동반되기도 한다. 색소 실조증은 성염색체 Xq28에 위치한 NF-kappa B essential modulator (NEMO) 유전자의 돌연변이와 연관이 있다. 다발성 수포성 피부 병변을 주소로 만삭의 여아가 분만직후 전원되어 피부 생검을 통한 조직학적 소견과 NEMO gene에 대한 유전적 검사로 색소 실조증을 확진하였다. 입원 기간동안 시행한 뇌자기공명영상촬영에서 다발성 뇌경색이 확인되었고 외래 추적관찰상 성장 발달지연을 동반하고 있다. 저자들은 유전학적으로 확진된 다발성 뇌경색이 동반된 색소 실조증 1례를 보고하는 바이다.