

= 증례보고 =

## 야맹증을 주소로 한 Pantothenate Kinase-Associated Neurodegeneration (PKAN) 1예

조성호<sup>1</sup> · 전종근<sup>2</sup> · 김용우<sup>3</sup> · 정재호<sup>1</sup>

부산대학교 의학전문대학원 양산부산대학교병원 안과학교실<sup>1</sup>, 부산대학교 어린이병원 소아청소년과<sup>2</sup>,  
부산대학교 의학전문대학원 양산부산대학교병원 영상의학교실<sup>3</sup>

**목적:** PKAN (Pantothenate Kinase-Associated Neurodegeneration)은 매우 드물게 보고되고 있는 철 대사 장애로 인한 신경퇴행성 질환으로, 저자들은 PKAN 1예를 경험하였기에 보고하고자 한다.

**증례요약:** 6세 여아가 야맹과 발달지연 및 보행장애를 주소로 내원하였다. 신경학적 검사상 내측지 보행, 근육긴장이상, 경직, 구음장애를 보였으며, 안저 검사상 망막색소변성 소견을 보였고, 망막전위도 검사에서 막대세포 및 원뿔세포 반응 저하가 관찰되었다. 뇌 자기공명영상촬영에서 바닥핵에 철 침착 소견을 보여(eye of the tiger sign), 유전학적 검사를 시행하여 PKAN으로 진단하였다.

**결론:** 안저검사상 망막색소변성이 관찰되며, 신경학적 검사상 이상소견 및 발달장애 소견이 보일 때, PKAN을 감별진단으로 염두에 두어야 할 것으로 생각한다.

〈대한안과학회지 2013;54(3):529-533〉

Pantothenate Kinase-Associated Neurodegeneration (PKAN, Hallervorden-Spatz syndrome)은 상염색체 열성 유전질환으로 근육이상증, 경직, 구음장애, 파킨슨병, 뇌 내 철 침착, 망막병증, 시신경병증을 특징으로 하는 질환이다. 안구내 소견으로는 망막색소변성, 시신경 위축, 망막신경아교증 등이 있는 것으로 알려졌다. PKAN은 매우 드문 대사 질환으로 알려졌으며, 저자들은 야맹증을 주소로 내원한 환아에서 발생한 망막색소병증과 신경학적 이상으로 진단한 PKAN 1예를 경험하였기에 이를 보고하고자 한다.

### 증례보고

6세 여아가 야맹증을 주소로 내원하였다. 내측지 보행, 보행장애, 구음장애, 근육이상증, 강직 및 경직소견, 발달지연(한국형 영유아 발달검사에서 gross motor: 57%, social-personal: 70%, language: 91%, cognitive: 91%)이 있었다.

안과검사상 교정시력 양안 모두 0.63이었고, 동공 대광

반사는 정상이었으며, 구심성 동공장애는 없었다. 사시는 관찰되지 않았으나 안구운동 검사상 양안에 정도의 하전장애를 보였다.

전안부 검사에서 정상이었고, 안저검사상 주변부 망막 탈색소 및 색소침착과 망막색소상피층의 광범위한 위축소견 관찰되었다(Fig. 1). 망막전위도 검사에서 암소 망막전위도 및 명소 망막전위도에서 모두 감소형으로 측정되어, 막대세포 및 원추세포의 반응 소실을 확인할 수 있었으며, 특히, 막대세포의 반응소실이 더 뚜렷한 것으로 관찰되었다(Fig. 2).

뇌 자기공명영상 촬영에서 바닥핵에 주변부 저신호강도, 내부 고신호 강도 소견을 보였고(Fig. 3) 이는 대사성 질환의 소견으로 PKAN, GM1 gangliosidosis 등의 질환에서 나타날 수 있으며 이를 감별하기 위해 유전자 검사를 시행하였다.

PANK2 유전자 염기서열 분석 결과, PANK2 유전자의 exon3과 4에서 돌연변이가 나타났으며(Fig. 4), 임상소견 및 검사소견을 바탕으로 환아는 PKAN으로 진단되었으며, 현재 pantothenate 200 mg/day, omega-3-fats (fish oil) 경구 투여 중이며 언어치료, 심리치료, 통합감각치료, 물리치료 시행 중에 있다.

### 고 찰

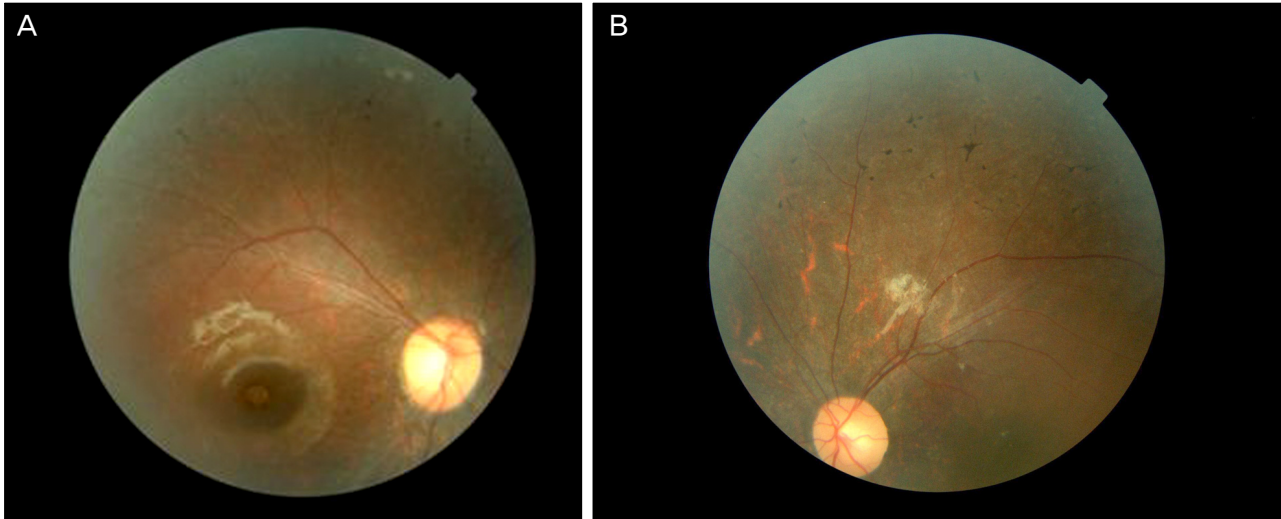
Pantothenate (vit B5)는 생체 중요 대사경로인 삼카르

■ 접수 일: 2012년 3월 16일 ■ 심사통과일: 2012년 5월 22일  
■ 게재허가일: 2013년 1월 2일

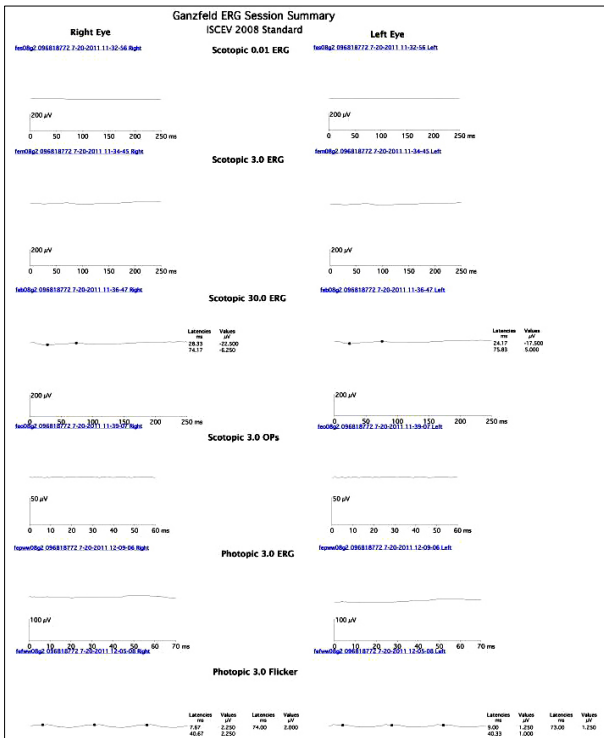
■ 책임저자 정재호

경남 양산시 물금읍 금오로 20  
양산부산대학교병원 안과  
Tel: 055-360-2494, Fax: 055-360-2161  
E-mail: jaeho0130@naver.com

\* 이 논문의 요지는 2012년 대한안과학회 제107회 학술대회에서 포스터로 발표되었음.

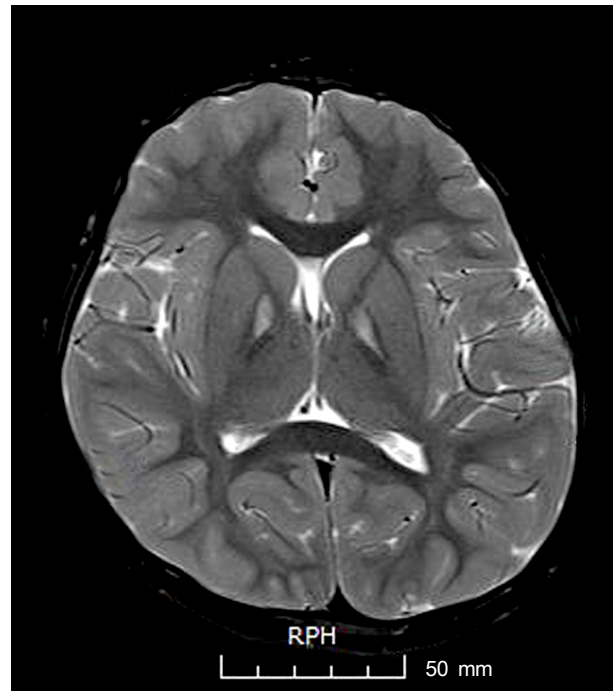


**Figure 1.** Fundus photographs show scattered bone-spicule formations, peripheral retinal depigmentation, and the retinal vessel changes in both eyes (A, B).



**Figure 2.** Electoretinography demonstrated severe loss of rod and cone responses, prominently reduced in rod response.

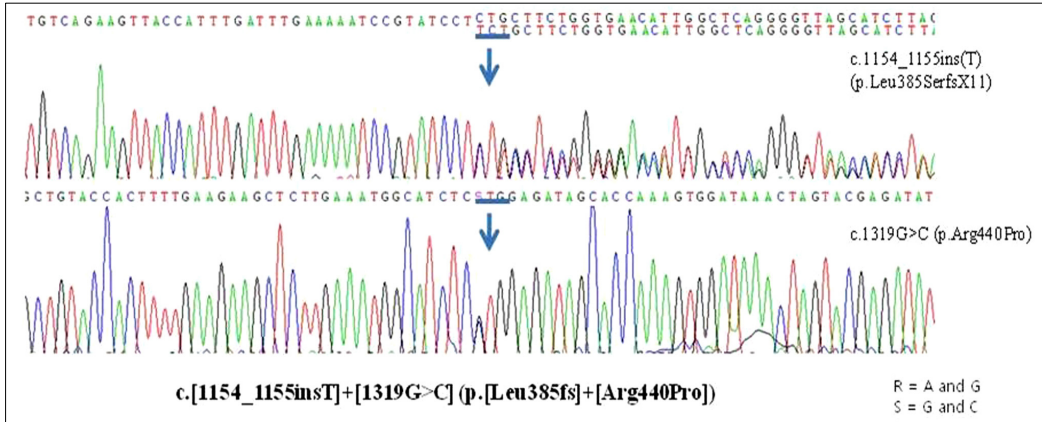
복식산회로(Tricarboxylic acid cycle)의 기질로 작용되는 것으로 알려졌고, Pantothenate kinase는 Pantothenate를 인산화시켜 cystein과 결합 후 조효소 A의 생성에 관여하는 것으로 알려졌다.<sup>1,2</sup> PKAN에서는 Pantothenate kinase의 결핍이 발생하면 pantothenate의 인산화가 이루어지지 않아 시스테인이 축적되게 되고, 축적된 시스테인은 철과 결합하게 되며 조효소 A의 생성도 이루어지지 않게 된



**Figure 3.** Brain MR shows focal high signal intensity within the low signal intensity, in both globus pallidus in T2WI (T2-weighted) & SWI (susceptibility weighted image).

다.<sup>2-4</sup> 시스테인과 결합한 철은 특히 뇌 내에서 고에너지 효율을 요구하는 바닥핵에 작용하여 산소독성 라디칼을 형성하게 되며 이러한 신경학적 손상이 뇌와 안구에 축적되어 여러 신경학적 이상을 유발하는 것으로 알려졌다.<sup>3</sup>

Pantothenate Kinase-Associated Neurodegeneration (PKAN, Hallervorden-Spatz syndrome)은 인체 내 철(iron) 대사과정의 이상으로 발생하는 장애로, 신경학적 이



**Figure 4.** In partial sequence of PANK2 gene, there are c.1154\_1155 ins(T), c.1319G>C mutation on exon3 and exon 4 (blue arrow).

상 및 발달 지연, 뇌 내 철 침착, 망막색소변성 등을 보이는 상염색체 열성 유전질환이다.<sup>2-5</sup> PKAN은 발현나이에 따라 10대 이전에 발현하는 조기 유형, 20-30대에 발현하는 후기 유형으로 나뉘며 조기유형이 일반적이다. 조기 유형의 경우 추체외로 및 피질척수로를 침범하여 근육이상증, 구음장애, 경직 등 신경학적 이상의 급속한 진행을 보이고, 뇌 자기공명영상 촬영에서 바닥핵 내 창백핵에 저신호 강도 속 고신호 강도를 보이는 이른바 eye of tiger sign이 특징적으로 관찰된다. 안구소견으로는 망막색소변성이 흔히 나타나며, 환자는 조기사망 하는 것으로 알려졌다. 후기 유형은 20-30대에 발현하여 서서히 진행하며 주로 언어장애, 정신장애를 유발하고, 망막색소변성은 흔하지 않은 것으로 알려졌다. 뇌 자기공명영상 촬영에서는 조기발현 유형과 동일한 양상을 보인다.<sup>2,5,6</sup>

일반적으로 Pantothenate kinase의 발현유전자는 4가지로 알려졌다. 그 중 PKAN을 유발하는 유전자는 미토콘드리아에 작용하는 PANK2 (pantothenate kinase gene) 유전자이며, 이는 염색체 20p13에 위치하는 것으로 알려졌다.<sup>2</sup> PKAN의 조기 유형에서는 대부분 이 PANK2 유전자에서 돌연변이를 보였다.<sup>5-9</sup> 이 증례에서도 PANK2 유전자 이상을 보였다.

PKAN 조기 유형 및 후기 유형 모두 특징적으로 뇌 자기공명영상 T2 강조영상에서 바닥핵 내 창백핵과 흑색질에서 저신호 강도 속 고신호 강도 소견을 보이는 것으로 알려졌다. 이는 바닥핵 내 철 침착과 산소독성 스트레스에 의한 조직괴사 및 부종이 있다는 것을 의미한다.<sup>2,9-13</sup>

PKAN에서 나타나는 안구 양상은 망막색소변성, 시신경 위축, 망막신경아교증 등이 있는 것으로 알려졌다. 망막전위도검사 및 안저검사서 광수용체 및 외핵층의 소실, 다양한 정도의 망막신경아교증을 발견할 수 있다.<sup>2,5,6,14-17</sup> 이는 PANK2 유전자의 돌연변이가 조효소 A의 결손을 가져오고, 결국 생체 막 합성의 결손을 가져오는 것에 기인한다.

광수용체는 지속적으로 막성 원반(membranous disc)을 만들기 때문에 PANK2 유전자 결핍은 망막색소변성을 유발하게 된다.<sup>15,16</sup> Newell et al<sup>18</sup>은 망막색소변성이 관찰되는 PKAN의 조기유형은 평균 4.7세에 신경학적 이상이 발병하는 것으로 보고하였고, 망막색소변성이 나타나지 않는 PKAN 후기유형은 평균 15세에 신경학적인 이상이 발병하는 것으로 보고하였다. 한편 시신경위축 및 시력소실이 PKAN의 첫 번째 양상으로 나타나는 경우는 드문 것으로 알려졌다.<sup>17</sup>

PKAN은 원인 유전자와 CoA pathway의 pantothenate kinase 2의 역할에 대해 많이 알려졌다. 질환의 기저원인이 명확히 밝혀지지 않아 향후 연구결과에 따라 보다 구체적인 치료가 이루어질 것이다. 현재 PKAN의 치료는 강직과 이상운동에 Levodopa, 항콜린제, baclofen의 경막내 혹은 경구투여, 근육긴장이상에 보툴리눔 독소 주입을 고려하며, 기타 치료로는 창백핵 절단술, 시상절단술, 뇌심부자극술(deep brain stimulation), 철 킬레이팅 제제의 경구투여가 있다. PANK2 enzyme의 기질로 작용되는 pantothenate high dose투여, Omega-3-fats (fish oil)의 경구투여도 치료방법으로 고려된다.<sup>6,11</sup>

본 증례에서는 광범위한 망막색소변성 소견이 관찰되었고, 환자는 야맹증을 주소로 내원하였다.

위 소견을 바탕으로 고려할 수 있는 전신질환으로는 망막색소변성과 함께 청각장애, 함구증, 전정기능장애를 동반하는 Usher's 증후군, 극세포증, 흡수장애(지방), 신경근육질환을 동반하는 Bassen-Kornzweig disease, 진행성 신경병증, 난청, 간질환 등을 동반하는 Refsum's disease, 다지증, 선천성 비만을 특징으로 하는 Bardet Biedl 증후군 등을 고려해 볼 수 있다.<sup>19</sup>

따라서 소아에서 발생하는 야맹증과 망막색소변성의 경우 위와 같은 전신질환에 대한 감별검사를 시행하는 것이 필요하다고 생각한다.

PKAN은 매우 드문 질환이지만, 신경학적 퇴행소견과 발달장애를 동반한 망막색소변성을 감별진단할 때에는 PKAN을 염두에 두어야 할 것으로 생각하며, 뇌 자기공명영상촬영과 유전자 검사를 통한 정확한 진단과 치료가 필요하다고 생각한다.

## 참고문헌

- 1) Rock CO, Calder RB, Karim MA, Jackowski S. Pantothenate kinase regulation of the intracellular concentration of coenzyme A. *J Biol Chem* 2000;275:1377-83.
- 2) Hayflick SJ, Westaway SK, Levinson B, et al. Genetic, clinical, and radiographic delineation of Hallervorden-Spatz syndrome. *N Engl J Med* 2003;348:33-40.
- 3) Koeppen AH, Dickson AC. Iron in the Hallervorden-Spatz syndrome. *Pediatr Neurol* 2001;25:148-55.
- 4) Kuo YM, Duncan JL, Westaway SK, et al. Deficiency of pantothenate kinase 2 (Pank2) in mice leads to retinal degeneration and azoospermia. *Hum Mol Genet* 2005;14:49-57.
- 5) Egan RA, Weleber RG, Hogarth P, et al. Neuro-ophthalmologic and electroretinographic findings in pantothenate kinase-associated neurodegeneration (formerly Hallervorden-Spatz syndrome). *Am J Ophthalmol* 2005;140:267-74.
- 6) Gordon N. Pantothenate kinase-associated neurodegeneration (Hallervorden-Spatz syndrome). *Eur J Paediatr Neurol* 2002;6:243-7.
- 7) Valentino P, Annesi G, Cirò Candiano IC, et al. Genetic heterogeneity in patients with pantothenate kinase-associated neurodegeneration and classic magnetic resonance imaging eye-of-the-tiger pattern. *Mov Disord* 2006;21:252-4.
- 8) Zhou B, Westaway SK, Levinson B, et al. A novel pantothenate kinase gene (PANK2) is defective in Hallervorden-Spatz syndrome. *Nat Genet* 2001;28:345-9.
- 9) Johnson MA, Kuo YM, Westaway SK, et al. Mitochondrial localization of human PANK2 and hypotheses of secondary iron accumulation in pantothenate kinase-associated neurodegeneration. *Ann N Y Acad Sci* 2004;1012:282-98.
- 10) Hayflick SJ, Penzien JM, Michl W, et al. Cranial MRI changes may precede symptoms in Hallervorden-Spatz syndrome. *Pediatr Neurol* 2001;25:166-9.
- 11) Hayflick SJ. Unraveling the Hallervorden-Spatz syndrome: pantothenate kinase-associated neurodegeneration is the name. *Curr Opin Pediatr* 2003;15:572-7.
- 12) Feliciani M, Curatolo P. Early clinical and imaging (high-field MRI) diagnosis of Hallervorden-Spatz disease. *Neuroradiology* 1994;36:247-8.
- 13) Ponka P. Hereditary causes of disturbed iron homeostasis in the central nervous system. *Ann N Y Acad Sci* 2004;1012:267-81.
- 14) Gregory A, Polster BJ, Hayflick SJ. Clinical and genetic delineation of neurodegeneration with brain iron accumulation. *J Med Genet* 2009;46:73-80.
- 15) Tripathi RC, Tripathi BJ, Bauserman SC, Park JK. Clinicopathologic correlation and pathogenesis of ocular and central nervous system manifestations in Hallervorden-Spatz syndrome. *Acta Neuropathol* 1992;83:113-9.
- 16) He X, Hahn P, Iacovelli J, et al. Iron homeostasis and toxicity in retinal degeneration. *Prog Retin Eye Res* 2007;26:649-73.
- 17) Battistella PA, Midena E, Suppiej A, Carollo C. Optic atrophy as the first symptom in Hallervorden-Spatz syndrome. *Childs Nerv Syst* 1998;14:135-8.
- 18) Newell FW, Johnson RO 2nd, Huttenlocher PR. Pigmentary degeneration of the retina in the Hallervorden-Spatz syndrome. *Am J Ophthalmol* 1979;88:467-71.
- 19) Sharma YR, Reddy PRR, Singh DV. Retinitis pigmentosa and allied disorders. *JK Sci* 2004;6:115-20.

**=ABSTRACT=**

## A Case of Retinal Pigmentary Degeneration in PKAN

Seong Ho Jo, MD<sup>1</sup>, Chong Kun Cheon, MD, PhD<sup>2</sup>, Yong U Kim, MD, PhD<sup>3</sup>, Jae Ho Jung, MD, PhD<sup>1</sup>

*Department of Ophthalmology, Pusan National University Yangsan Hospital, Pusan National University School of Medicine<sup>1</sup>, Busan, Korea*

*Department of Pediatrics, Division of Genetics and Metabolism, Pusan National University Children's Hospital,*

*Pusan National University School of Medicine<sup>2</sup>, Busan, Korea*

*Department of Radiology, Pusan National University Yangsan Hospital, Pusan National University School of Medicine<sup>3</sup>, Busan, Korea*

**Purpose:** Pantothenate kinase-associated neurodegeneration (PKAN), also known as neurodegeneration with brain iron accumulation is an extremely rare degenerative disease. The present study reports a case of retinal pigmentary changes in PKAN.

**Case summary:** A 6-year-old girl presented with night blindness and developmental delay. Neurologic examination revealed toe gait and dystonia. Ocular examination showed retinal pigmentary change in the entire retina without optic atrophy. Brain magnetic resonance imaging showed iron deposits in the basal ganglia, the so-called “eye of the tiger” sign. Genetic tests confirmed a mutation in the gene encoding pantothenate kinase 2. Electroretinography demonstrated severe loss of rod and cone responses, prominently reduced in the rod response. The patient was diagnosed with PKAN and pharmacologic treatment started.

**Conclusions:** In the case of systemic neurological abnormalities with pigmentary retinal change, PKAN should be considered as a differential diagnosis.

J Korean Ophthalmol Soc 2013;54(3):529-533

**Key Words:** Iron, Pantothenate kinase-associated neurodegeneration, Retinal degeneration

---

Address reprint requests to **Jae Ho Jung, MD, PhD**

Department of Ophthalmology, Pusan National University Yangsan Hospital

#20 Geumo-ro, Mulgeum-eup, Yangsan 626-770, Korea

Tel: 82-55-360-2494, Fax: 82-55-360-2161, E-mail: jaeho0130@naver.com