대한영상의학회지 2005;52:37 - 40

폐 침윤을 동반한 Niemann - Pick Disease의 3년간 추적검사: 증례 보고[1]

이 충 욱·구 현 우

Niemann - Pick disease는 드문 유전대사질환으로, 다양한 기관에 세포 내 sphingomyelin이 침착되는 질환이다. 저자들은 폐 침윤을 동반한 Niemann - Pick disease B형 증례를 경험하여, 단순흉부촬영, CT 소견 및 3년간 추적 관찰한 CT 소견을 보고하고자 한다. 단순흉부촬영 상 양측 폐 기저부를 주로 침범하는 미세한 망상결절형 음영을 보였고, 고해상도 CT에서는 중심소엽성 결절형 음영과 함께, 소엽간 중격과 엽간열의 평활한 비후를 보였다. 관상면 재구성 CT에서는 특히 횡경막측의 소엽간 중격의 비후가 현저한 양상을 보였다. 임상치료에도 불구하고 3년간 추적 관찰한 고해상도 CT 소견은 큰 변화를 보이지 않았다.

Niemann - Pick disease (NPD)는 드문 인지질 (phospho - lipids) 유전성대사질환으로, lysosomal sphingomyelinase의 결핍으로 세포 내 sphingomyelin이 축적되는 질환이다 (1). NPD는 임상적으로나 생물의학적으로 이종의 질환으로 5개의 아형 (A - E형)으로 분류된다. 그 중 B형은 A형과는 달리 중추신경계의 질환 없이 내장기관을 침범하는데, 소아기나 성인기에 주로 간비종대나 단순흉부촬영 소견상 만성 간질성 침윤으로 나타나며 만성적인 임상 경과를 보인다. 폐 침범을 보이는 NPD B형 환자 9예에서 CT 소견이 기술되었다 (2 - 5). 그러나 저자들이 아는 바로는 국내보고는 없어, 저자들이 3년 동안 추적 검사를 시행한 NPD B형 환자의 흉부 영상 소견을 보고하고자 한다.

증 례

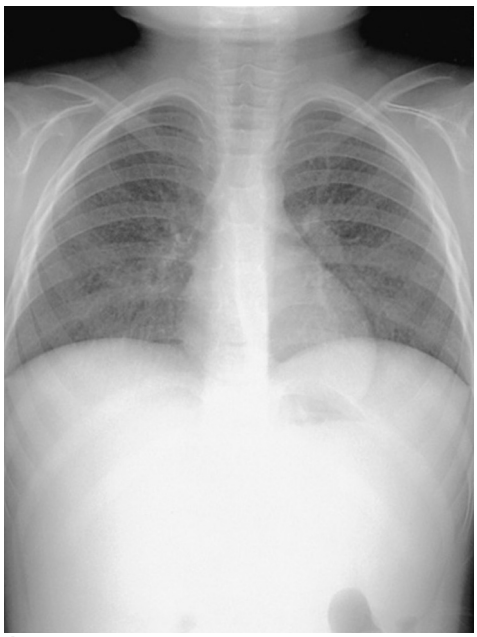
5세 남아가 3년간 지속된 반복적인 발열과 기침 그리고 호흡곤란을 주소로 내원하였다. 이전에 폐렴으로 진단을 받고 항생제 투여를 받았으나, 상기 증상이 반복적으로 재발하였다. 이학적 검사에서 약간의 간비종대 외에 다른 이상 소견은 없었다. 일반화학 검사 상 aspartate aminotransferase 135 IU/L, alanine aminotransferase 139 IU/L으로 증가되어 있었고, 콜레스테롤 421 mg/dL과 중성지방 289 mg/dL도 증가되어 있었다. 폐 기능 검사에서는 강제 폐활량 (forced vital capacity, FVC)이 예측치의 70.65%, 강제 날숨량 (forced expiratory volume 1, FEV1)이 예측치의 71.04%로 약간 감소되어 있었다.

입원 시 시행한 단순흉부촬영에서 양측 폐야에 미세한 망상결절형 음영이 보였으며, 특히 양측 폐 기저부에 두드러진 양상이었다 (Fig. 1A). 흉부 고해상도 전산화 단층촬영 검사 (high - resolution CT, 이후 HRCT) 에서는 양측 폐야, 특히 양측 폐기저부에 중심소엽성 결절형 음영, 엽간열과 소엽간 중격의 평활성 비후를 보였다 (Fig. 1B). 2년 4개월 후 추적 검사로 다중 나선형 CT를 이용하여 얻은 관상면 재구성 영상에서, 양측 폐 전체를 침범한 소엽간 중격의 비후가 하엽에서 더 현저한 분포를 잘 보이고, 특히 흉벽측보다 횡격막측에 더 심한 소견을 보였다 (Fig. 1C). 그 외, 폐실질의 왜곡이나 종격동과 폐문부의 임파선종대, 흉막 삼출 등의 소견은 보이지 않았다. 이런 영상 소견의 감별 진단으로 간질성 폐 부종, 림프구성 폐전이암 (lymphangitic carcinomatosis)의 가능성이 있다고 보았고, 드물지만 환자의 임상 양상을 참고했을 때 여러 종류의 lipid storage disease의 가능성도 있다고 보았다.

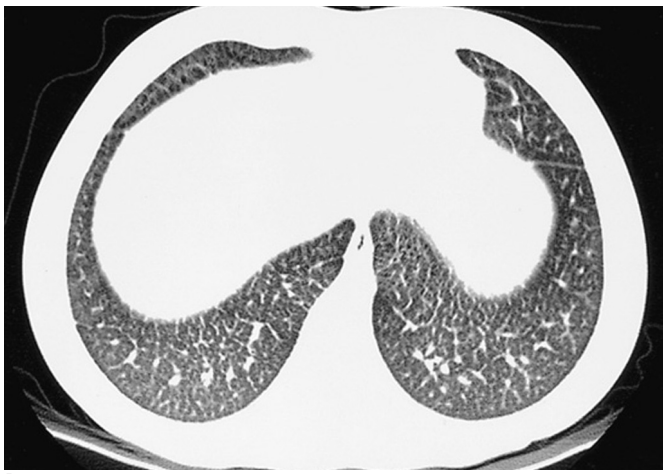
확진을 위해 시행한 폐 조직 검사에서 폐 간질이 두꺼워져 있었고, 폐포와 폐포벽 그리고 소엽사이에 거품세포가 광범위하게 침착되어 있었다. 골수조직 검사에서도 많은 수의 거품세포가 관찰되었다. 또한, 피부 섬유아세포 배양을 통한 효소분석 결과에서 sphingomyelinase의 활성도가 감소되어 있었고, 유전자 검사에서도 sphingomyelinase에 관여하는 sphingomyelin phosphodiesterase 1 (SMPD1) 유전자의 돌연변이 (Q21X/G508R)가 있어 NPD B형으로 진단되었다.

환자는 고지질혈증 치료를 위해 식이 조절과 고지질혈증 치료제인 fenofibrate를 투여 받았으며, 7개월 후 시행한 추적 검사에서 콜레스테롤 210 mg/dL, 중성지방 101 mg/dL로 고지질혈증이 조절되었다. 그러나, 3년의 추적관찰기간 중 환자의 증상과 단순흉부촬영 소견 (Fig. 1D), 그리고 흉부 HRCT 소견 (Fig. 1E)은 크게 변화하지 않았다.

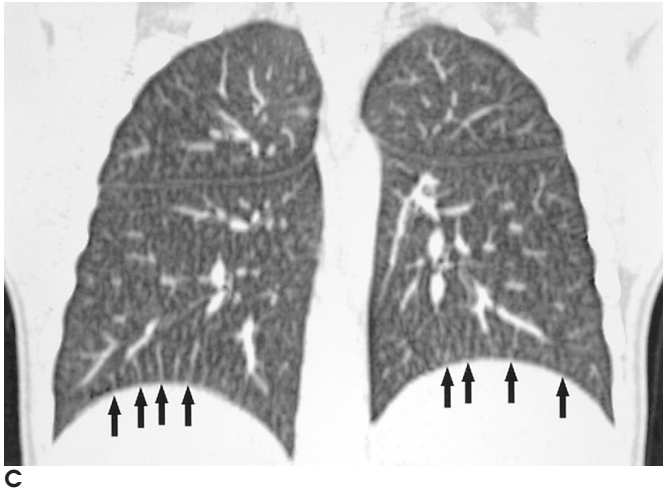
[1]울산대학교 의과대학 서울아산병원 방사선과
이 논문은 2004년 8월 23일 접수하여 2004년 11월 29일에 채택되었음.



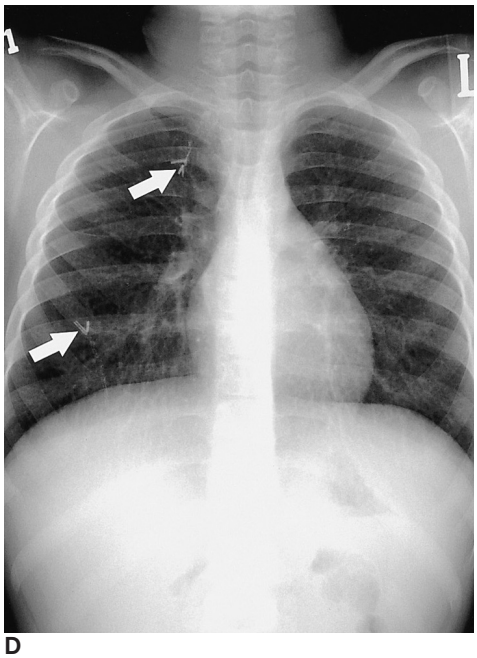
A



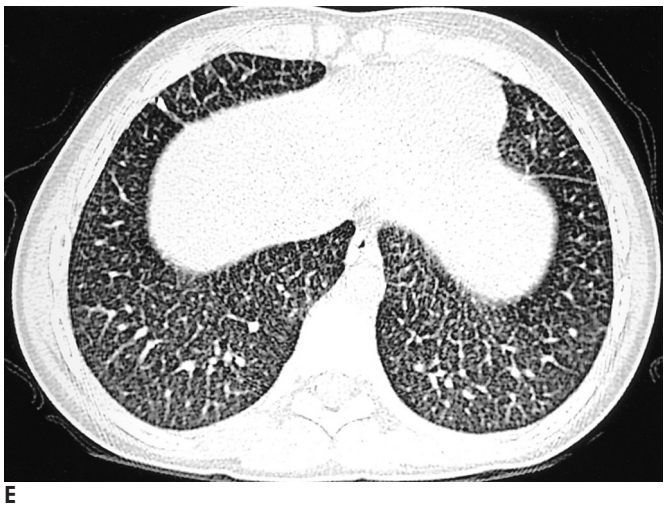
B



C



D



E

Fig. 1. A. Initial chest radiograph shows fine reticulonodular opacities in both lungs with predominant distribution in both lower lung zones.

B. High resolution chest CT images show diffuse distribution of smooth thickening of interlobular septum with centrilobular nodular opacities. Those imaging findings are also predominant in both lower lung zones.

C. Coronal reformatted CT image demonstrates lower lung predominancy of lung abnormalities including smooth thickening of interlobular septum and interlobar fissure with centrilobular nodular opacities. In addition, predominant interlobular septal thickenings adjacent to both diaphragms (arrows) are noted.

D. Chest radiograph obtained at 3-year follow-up shows no interval change of fine reticulonodular opacities in both lungs. Surgical clips (arrows) used for open lung biopsy are seen in right lung field.

E. High resolution chest CT obtained at 3-year follow-up shows no interval change of smooth thickening of interlobular septum and centrilobular nodular opacities.

고 찰

NPD는 선천적으로 인지질 대사 장애를 보이는 매우 드문 상염색체 열성유전 질환이다. 이 질환은 lysosomal sphingomyelinase의 부족과 세포 내 콜레스테롤 대사과정 이상에 의해서 세포 내에 sphingomyelin이 축적되며, 주로 간, 비장, 폐, 골수, 그리고 뇌를 침범한다(1).

NPD는 1914년 Niemann에 의해 유아에서 발생한 Gaucher 질환의 이형으로 처음 기술되었고, 이후 Pick에 의해 독립된 질환군으로 구분되었다(1). 이 질환은 임상적으로 또는 생물의학적으로 다양한 표현형으로 나타나기 때문에 여러 개의 아형으로 구분되어 왔다. Crocker는 이 질환을 주된 장기 침범 양상에 따라 5 가지 아형(A - E형)으로 구분하였다 (1). 그리고 최근에는 생화학적 특성에 따라 두 가지 범주로 나누기도 하는데, 첫 번째 범주는 acid sphingomyelinase (ASM)의 활성도가 근원적으로 부족한 경우로 A형과 B형이 속하며, 두 번째 범주는 low density lipoprotein (LDL) - derived cholesterol의 세포 내 이송과 처리과정에 이상이 있는 경우로 C형, D형 그리고 E형이 이에 속한다(6). 임상적으로는 이러한 아형과 신경계 침범 정도에 따라 다양한 예후를 보인다. NPD B형은 세포 내 sphingomyelin의 축적이 간과 비장을 비롯한 다양한 장기에 발생하나 뇌 침범을 보이지 않으며, 생화학적으로는 sphingomyelinase의 활성도가 매우 낮은 경우이다. 임상적으로는 신경증상 없이, 주로는 간비종대를 비롯한 만성 내장기관 침범으로 나타나며, NPD A형에 비해 좋은 예후를 보인다.

NPD의 일반적 영상소견으로는 간비종대, 폐침윤, 외반고(coxa valga), 골다공증, 중수골의 확장, 그리고 장골의 골수 공간의 확장 등을 보일 수 있다(7). 그 중 폐 침윤은 NPD B형에서 특히 많이 보이는데, 흉부 단순 촬영 소견은 비특이적으로 망상형 또는 망상결절형 침윤을 보이거나, 벌집모양의 양상으로 나타날 수 있으며, 주로는 폐 기저부에 분포하는 양상을 보인다. CT 소견은 지금까지 보고 되었던 NPD B형 환아 중 9예에서 기술되었는데, 폐 기저부에 결절형 침윤 없이 소엽간 중격이 평활하게 두꺼워지는 비특이적 소견을 보이며, 간유리음영을 동반할 수 있다(2 - 5). 반면, 폐 실질의 왜곡이나 늑막 질환, 또는 림프절 확대로 나타나는 경우는 없었다. 본 증례에서도 보고된 바와 같이 양측 폐 기저부에 중심소엽성 결절형 음영과 폐소엽간 중격과 엽간열의 평활성 비후를 보였다.

방사선학적 소견으로 볼 때, 이러한 소견은 폐 부종, 림프구성 폐전이암 그리고 Gauchers ’disease와 같은 다른 유전성 대사질환과 감별이 필요하다. 첫째, 폐 부종에서는 NPD에서와 마찬가지로 소엽간 중격의 평활성 비후와 간유리 음영을 보일 수 있으나, 심비대와 늑막삼출이 동반될 수 있고, 그리고 흉부 방사선 소견의 빠른 변화를 보이는 점이 감별에 도움이 된다. 둘째, 림프구성 폐전이암에서는 소엽간 중격의 비후가 주로 결절형 비후로 나타난다. 셋째, Gauchers ’disease는 비특이적인 폐간질의 비후와 간유리음영을 보여 NPD와 방사선학적 소견만으로는 감별하기 어렵다.

폐 간질 질환을 분석할 경우, 관상면 재구성 CT 영상을 이용하여 질환의 수직적 분포를 정확히 평가할 수 있는데(8), 본 증례에서도 관상면 재구성 CT영상을 통해서 폐소엽간 중격의 비후가 주로 폐하엽에 분포하는 것을 알 수 있었을 뿐만 아니라, 그 중에서도 흉벽측보다 횡격막측에 더 현저하게 나타나는 양상을 볼 수 있었다.

병리조직 소견상 폐간질에 조직구가 침윤되나 육아조직형성은 보이지 않는데, 이러한 소견은 HRCT 상에서 소엽간 중격의 평활한 비후가 나타나는 것을 반영한다. 그리고, HRCT에서의 간유리 음영은 주로는 거품세포가 폐포 내에 부분적으로 충전되어 보이는 것으로 알려져 있으며, 일부 세엽간 중격에 세포성 침윤으로 인해 간유리 음영이 보일 수 있다(9).

단순흉부촬영에서 폐 침윤을 동반한 B형 NPD 환자 1예에서 동종 골수이식 후 16년간 관찰한 보고가 있는데, 골수이식 후 10.5개월에서부터 흉부 단순촬영소견이 호전되기 시작하여 7년 후에 정상 흉부 CT소견을 보였다(10). 본 증례에서는 치료를 통해 고지질혈증은 효과적으로 조절된 반면, 3 년간 경과 관찰한 흉부 HRCT에서는 폐 침윤의 감소는 보이지 않았다.

저자들은 전형적인 흉부 HRCT 소견을 보이고, 임상치료에도 불구하고 3 년 동안 흉부 HRCT소견의 변화를 보이지 않았던 Niemann - Pick disease 1예를 경험하여 이를 보고하는 바이다.

참 고 문 헌

1. Crocker AC, Farber S. Niemann-Pick disease: a review of 18 patients. *Medicine* 1958;37:1-98
2. Minai OA, Sullivan EJ, Stoller JK. Pulmonary involvement in Niemann-Pick disease: Case report and literature review. *Respir Med* 2000;94:1241-1251
3. Ferretti GR, Lantuejoul S, Brambilla E, Coulomb M. Pulmonary involvement in Niemann-Pick disease subtype B: a case report with CT findings. *J Comput Assist Tomogr* 1996;20:990-992
4. Duchateau F, Dechambre S, Coche E. Imaging of pulmonary manifestations in subtype B of Niemann-Pick disease. *Br J Radiol* 2001;74:1059-1061
5. Rodrigues R, Marchiori E, Muller NL. Niemann-Pick disease: High-Resolution CT findings in two siblings. *J Comput Assist Tomogr* 2004;28:52-54
6. Kolodny EH. Niemann-Pick disease. *Curr Opin Hematol* 2000;7:48-52
7. Lachman R, Crocker A, Schulman J, Strand R. Radiological findings in Niemann-Pick disease. *Radiology* 1973;108:659-664
8. Remy-Jardin M, Campistron P, Amara A, Mastora I, Tillie-Leblond I, Delannoy V, et al. Usefulness of coronal reformations in the diagnostic evaluation of infiltrative lung disease. *J Comput Assist Tomogr* 2003;27:266-273
9. Skikne MI, Prinsloo I, Webster I. Electron microscopy of lung in Niemann-Pick disease. *J Pathol* 1972;106:119-122
10. Victor S, Coulter JB, Besley GT, Ellis I, Desnick RJ, Schuchman EH, et al. Niemann-Pick diseas: Sixteen-year follow-up of allogeneic bone marrow transplantation in type B variant. *J Inherit Metab Dis* 2003;26:775-785

J Korean Radiol Soc 2005;52:37 - 40

Three-year Follow-up of Niemann-Pick Disease with Pulmonary Involvement: A Case Report[1]

Choong Wook Lee, M.D., Hyun Woo Goo, M.D.

[1]Department of Radiology, Asan Medical Center, University of Ulsan College of Medicine

Niemann-Pick disease is a rare inherited metabolic storage disease that causes excessive intracellular storage of sphingomyelin in various organs. We present the pulmonary imaging findings with particular emphasis on the CT findings in a case of Niemann-Pick disease type B with pulmonary involvement. The chest radiograph showed fine reticulonodular opacities in both basal lung fields, and the high-resolution chest CT showed centrilobular nodular opacities and smooth thickening of the interlobar fissure and interlobular septum with a basal lung predominance. Coronal reformatted CT revealed a prominent interlobular septal thickening around the diaphragm. The follow-up high-resolution chest CT showed no significant interval changes over a 3-years period.

Index words : Children, respiratory system
Computed tomography (CT), high-resolution
Lung, CT
Lung, interstitial disease
Lung, radiography

Address reprint requests to : Hyun Woo Goo, M.D., Department of Radiology, Asan Medical Center, University of Ulsan College of Medicine, 388-1 Poongnap 2-dong, Songpa-gu, Seoul 138-736, Korea.
Tel. 82-2-3010-4388 Fax. 82-2-476-4719 E-mail: hwgoo@amc.seoul.kr