

페닐케톤 뇨증 환자의 MR 영상 소견¹

홍현숙 · 김대호 · 이해경 · 권귀향 · 최득린 · 이동환²

목 적 : 페닐케톤뇨증 환자의 자기공명 영상 소견에 대해서 알아보고자 하였다

대상및 방법 : 생화학적 검사로 확진되고 MR스캔을 시행한 11 예의 페닐케톤뇨증 환자를 대상으로 하였다. 아홉 예는 전형적인, 2 예는 비전형적인 페닐케톤뇨증 환자였다. 자기공명 영상 소견에서 병변의 신호강도, 이상 신호강도의 분포, 뇌 위축의 유무를 관찰하고, 병변의 이상 신호강도와 환자의 지능 지수와 연관성이 있는지에 대해 알아보았다.

결 과 : 열한 예의 환자 중 6 예에서 T2 강조 영상에서 두정엽 백질에 다양한 정도의 고 신호 강도를 보였으며, 특히 뇌실 주변부 백질이 가장 심하게 침범되었으나 뇌 위축의 소견은 없었다. 병변이 진행된 1 예에서만 두정엽과 전두엽의 고 신호강도, 침범된 부위의 뇌 위축, 조영 증강 후 T1 강조영상에서 뇌회양 조영 증강을 보였다. 다섯 예는 정상소견을 보였다. 기저 신경절, 뇌간이나 소뇌에는 이상 소견이 없었다. 여섯 예를 대상으로 한 환자의 지능 지수와 T2 강조영상에서 고 신호강도의 정도는 상관 관계가 없었다.

결 론 : 자기공명 영상소견에서 페닐케톤뇨증 환자는 비특이적이거나 T2 강조영상에서 측 뇌실 삼각 주변부에 고신호 강도를 보이고, 병변이 진행된 예에서는 뇌실 주변부 백질과 피질하 백질이 침범되었다.

전형적인 페닐케톤뇨증은 상염색체 열성 유전되는 질환으로 페닐알라닌이 티로신으로 전환되는 과정의 대사 이상으로 고 페닐알라닌증이 생긴다. 일반적으로 출생아 10000명중 1명의 빈도로 발생하나 다양한 지역적, 인종적인 차이가 있다. 전형적인 환자는 간의 페닐알라닌 수산화효소(phenylalanine hydroxylase)의 활성이 감소되어 생기고, 비전형적인 환자는 조효소인 tetrahydrobiopterin의 재생이나 합성의 장애로 생긴다. 치료받지 않은 환자는 심한 정신 지체와 다양한 운동 장애를 보인다. 전형적인 페닐케톤뇨증은 페닐알라닌 섭취를 억제하는 식이치료로, 비전형적인 예는 통상적인 식이요법에 반응하지 않아 신경 전달물질의 섭취로 이러한 신경학적 장애를 예방한다(1-5). 광범위한 조직학적 생화학적 연구에도 불구하고 치료받지 않은 환자의 정신지체의 원인은 분명하지 않다(6-9).

저자들은 열 한예의 페닐케톤뇨증 환자를 대상으로 이들의 MR영상 소견을 알아보고, 지능검사를 시행한 여섯 예에서 이들의 영상소견과 지능지수가 관계있는지 알아 보고자 하였다.

대상 및 방법

생화학적 검사로 증명된 페닐케톤뇨증으로 MR스캔을 시행한 2개월에서 15세 3개월까지의 11예의 환자를 대상으로 하였으며, 남아가 6예 여아가 5예였다. 아홉 예는 혈중 페닐알라닌이 20mg/dl이상인 전형적인 페닐케톤뇨증 환자였고, 2예는 저 페닐알라닌 식이요법에 임상 증상의 호전이 없는 비전형적인 예였다. 모든 환자의 임상 증세와 Veneland Social Maturity Test를 이용한 지능 검사(6/11), 아미노산 분석기나 fluometric assay를 이용하여 측정한 혈중 페닐알라닌치를 후향적으로 분석하였다. 과거력상 주산기 저 산소증이나 수초화에 영향을 줄만한 병력은 없었다. 증례 1을 제외한 모든 환자는 식이요법을 시행하여 혈중 페닐알라닌이 10mg/dl이하로 유지되는 치료 과정중에 MR스캔을 얻었다.

MR영상은 1.5Tesla unit(Hidachi Stratis, Japan)를 이용하여 스핀 에코 방법으로 횡단면 T1강조 영상(TR/TE 594/24msec), 양자 밀도 강조영상(TR/TE 2500-3000/30 msec)을 얻었으며, 횡단면과 관상면의 T2강조 영상(TR/TE 2500-3000/100msec)을 얻었다. FOV는 180-210mm, matrix는 256×256, 절편 두께 7mm를 이용하였다. MR영상은 신호 강도의 이상 유무, 이상 신호강도의 위치, 동반된 뇌 위

¹ 순천향대학교 의과대학 진단방사선과학교실

² 순천향대학교 의과대학 소아과학교실

이 논문은 1997년 2월 19일 접수하여 1997년 6월 26일에 채택되었음

측을 알아보았다. T2 강조 MR영상의 고 신호강도를 정상, 경증(뇌실 주변부 백질의 고 신호강도), 중증도(뇌실 주변과 심부 백질의 고 신호강도), 중증(고 신호강도가 전두엽까지 침범된 경우) 으로 구분 각기 0, 1, 2, 3으로 분류하고, 환자의 지능 지수를 정상(IQ 90이상), 경증 지연(IQ 70-85), 중증도 지연(IQ 50-70), 중증 지연(IQ 50이하)에 따라 1, 2, 3, 4로 분류하여 Wilcoxon Rank Sum test를 이용하여 양자의 상관 관계를 알아보았다.

결 과

환자의 임상 소견과, 진단시 혈중 페닐알라닌 치, 영상 소견은 표1에 요약되어 있다. 열 한명 중 6명의 환자에서 T2 강조 영상에서 뇌실 주변부 두정엽 백질의 띠 혹은 파편 모양의 고 신호강도를 보였다(Fig. 1A, B). T1강조 영상에서 6예의 병변은 동등 신호강도를 보이고 진행된 1예에서만 저 신호강도를 보였다(증례 1). 증례 1은 비전형적인 페닐케톤뇨증 환자로 T2

Table 1. Clinical and Biochemimal Characterisits and MR Patterns in Patients with Phenylketonuria

Patient Age	Type	Symptoms	Blood PA level at Dx, mg/dl	Degree of signal intensity and site on MRI	IQ
1. F/17mo	atypical	D.D lethargy convulsion	20.8	severe both parietooccipital, frontal lobes, gyral CE	NC
2. M/9mo	atypical	M.R, convulsion D.D	13.2	normal	NC
3. M/2mo	classic	screening(+)	20.1	normal	NC
4. M/3y	classic	delayed speech & development, M. R fair skin, brown hair	32.96	normal	54
5. F/15y3mo	classic	seizure, M.R atopy, fair skin, brown hair musty odor urine	23.4	moderate parietal lobe	21
6. F/12y11mo	classic	M.R, seizure speech disturbance musty odor urine fair skin, brown hair	26.3	mild peritrigone	29
7. M/13y8mo	classic	M.R, eczema musty odor urine brown hair	12	normal	87
8. F/5y11mo	classic	D.D. musty odor urine fair skin, brown hair	34.9	normal	61
9. M/8y4mo	classic	seizure musty odor urine fair skin, brown hair	15.4	mild peritrigone	61
10. F/6y	classic	delayed speech development, M.R brown hair	24.6	mild	NC
11. M/8y	classic	screening(+) musty odor urine brown hair	33	mild	NC

Age : at the time of MR scan D.D : delayed development N.C : not checked M.R : mental retardation

PA : phenylalanine Dx : diagnosis CE :contrast enhancement

Case 1. GTP(guanosine triphosphase) cyclohydrolase deficiency

Case 2. PTPS(6-pyruvoyl tetrahydropterin synthase) deficiency

강조 영상에서 보이는 고 신호강도가 양측 전두엽과 피질하 백질과 회백질까지 침범하였고(Fig. 2A) 병변부위의 뇌 위축을 보였으며(Fig. 2B) 조영 증강후 T1 강조영상에서 침범된 회백질의 뇌회양 조영증강을 보였다(Fig. 2C). MR스캔전 식이요법으로 치료받는 환자 10예중 정상 소견은 5예에서 관찰되었다. 모든 환자에서 백질의 변화는 양측 대뇌 반구에 비슷하게 대칭적으로 보였다. 뇌간, 소뇌, 뇌 기저핵의 침범은 없었다. MR의 이상 신호강도와 환자의 지능지수는 상관계수 0.67, $p > 0.108$ 이상으로 양자간의 상관 관계가 없었다.

고 찰

페닐케톤뇨증은 페닐알라닌이 티로신으로의 전환에 관여하는 페닐알라닌 수산화 효소의 이상으로 고 페닐알라닌증이 생겨 정신지체, 자폐, 간질발작, 행동 증가, 조건반사 증가, 근육

운동협조(coordination)장애등과 같은 비정상적인 운동 발달과 신경학적 이상을 보인다(1, 2). 또 거트리 검사(Guthrie test)로 혈중 페닐알라닌이 상승되어 페닐케톤뇨증으로 진단 받은 후 저 페닐알라닌 우유로 치료함에도 불구하고 경련, 지능 장애를 일으키는 경우가 있는데 이 경우 비 전형적인 고 페닐알라닌증으로 진단한다. 이는 페닐케톤뇨증 환자의 약 2%에서 나타나며 조효소인 tetrahydrobiopterine의 생성에 이상이 있어서 생긴다(1, 5) 신경 전달 물질의 보충이 필요한 비전형적인 환자를 제외하고는 페닐알라닌의 섭취 제한으로 치료한다. 식이요법은 비가역적인 뇌의 구조적, 기능적 손상을 방지하기 위해 출생시부터 시행하는 것이 좋으며 혈중 페닐알라닌치를 10 mg/dl이하로 유지해야한다(1-5, 18). 혈중 페닐알라닌치는 식이요법과 직접적인 관계가 있고 식이요법 중단시 지능적, 신경학적 기능의 감소가 오며 이들은 가역적인 것이 잘 알려져 있다(3, 4, 18). 페닐케톤뇨증 환자에 대한 광범위한 조직학적 생

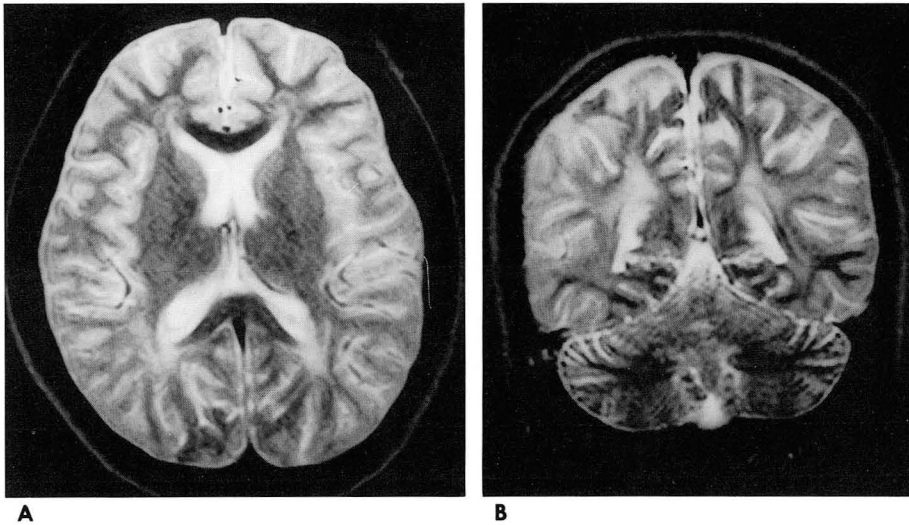


Fig. 1. Classic PKU in a 15-years and 3 months-old-girl (case 7); T2-weighted spin echo(2500/100) axial (A) and coronal(B) MR images show moderately increased signal intensity in posterior periventricular white matter at both parietal lobes.

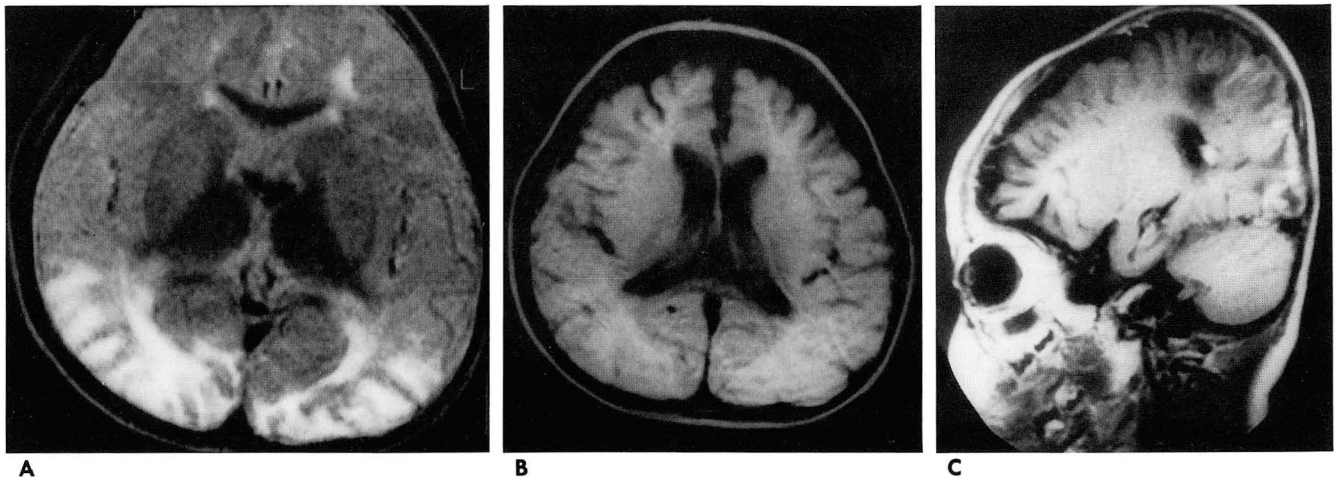


Fig. 2. Atypical PKU in a 17-months-old with GTP cyclohydrolase deficiency (case 1); T2-weighted axial (A) image shows symmetrically increased signal intensity in periventricular white matter, subcortical U fibers and gray matter at both parietooccipital and frontal lobes. Proton density weighted image (B) shows prominent sulci due to brain atrophy. Contrast enhanced T1-weighted sagittal image (C) shows gyriform enhancement of right occipital cortex.

화학적 검사에도 불구하고 이들 환자에서 뇌 손상의 원인은 잘 알려져 있지 않다. 이들 환자 뇌의 조직학적 소견은 다양하며 백질의 비특이적인 공포화(vacuolization)에서부터 탈 수초화까지 다양하게 보고되어 있으며 치료받지 않은 환자는 뇌 용량의 감소를 보인다(6-9). 최근 보고는 신경 세포의 손상이 뇌 손상의 주원인이며 수초화의 지연은 신경세포 손상의 이차적인 것으로 간주되며, 수초의 감소는 영구적인 탈 수초화때문이지 아니라 그 합성의 장애로 간주된다(7, 8, 12, 13, 18-20). 또 수초화의 지연은 혈중페닐알라닌이 태생기에는 정상이므로 생후 곧 수초화가 이루어지는 후부내포(posterior part of internal capsule), 소뇌, 뇌간, 방사관(corona radiata)등은 정상 소견을 보이고 태생후 수초화과정을 보이는 부분이 주로 침범된다(12, 13).

페닐케톤뇨증 환자의 MR소견은 T2강조 영상에서 두정엽이나 후두엽 백질에 대칭적으로 보이는 비특이적인 고신호 강도이다(10-17). 이러한 백질의 고 신호강도는 병변이 진행시 전두엽이나 측두엽, 피질하 백질로 침범되고 이는 MR스캔당시 혈중 페닐알라닌치와 밀접히 연관되어 있다(13, 15). Cleary등에 의하면(12) 추적 MR스캔을 얻은 41례 중 14례에서 영상에서 보이는 고 신호강도의 정도가 혈중 페닐알라닌치가 감소함에 따라 가역적으로 호전되며 혈중 페닐알라닌치가 낮게 유지된 군에서 가장 큰 변화를 보였다. 저자들의 경우 T2 강조 영상에서 6예에서는 두정엽 백질의 고 신호 강도를 보이고, 5예에서는 정상소견을 보여 다른 보고들과 차이가 있는데(10-16), 이는 10예에서 치료 후 혈중 페닐알라닌이 정상치로 유지되고 있을 때 MR을 촬영하였기 때문으로 생각되고, 치료전에 영상을 얻었다면 이상 소견을 보인 예가 더 많았으리라고 생각된다. 이러한 결과는 13예중 2예에서만 MR영상에서 이상 소견이 있었던 Walter(17)등의 보고와 유사하다. 진행된 증례 1의 경우 T2강조영상의 고 신호강도가 전두엽과 피질하 백질 뇌 피질까지 침범되었고 조영 증강후 T1강조 영상에서 두정엽과 후두엽 피질의 뇌회양 조영 증강을 보였다.

이 환자는 bipterine cofactor 대사 장애로 진단된 고 페닐알라닌증이 오래 지속되었고, 지속적인 간질발작이 있어 저 산소증에 의한 손상도 동반되었으리라고 생각된다. 증례 1을 제외한 5예에서는 뇌 위축이 보이지 않아 보고된 부검 소견과 차이가 나며(6-9), 이는 보고된 증례들의 경우 치료받지 않아 병변이 심하였기 때문으로 생각된다. 병리 조직학적 소견은 뇌실 주변부백질, 시신경로(optic tract), 뇌궁(fornix), 난형중심(centrum semiovale), 피질하 백질뿐 아니라 뇌간, 내포, 소뇌에도 창백한 수초염색(pallor on myelin staining), 원 섬유성 신경교증(fibrillary gliosis)이 동반된 백질의 공포화, 뇌 피질 신경 세포의 수와 크기가 작고, dendritic arborization과 synaptic spine density가 감소한다고 되어있으나 저자들이나 다른 MR영상 소견에 관한 보고에서도 뇌간, 소뇌, 뇌 기저핵등의 변화는 없었다. 이는 이들 환자의 백질의 이상 신호강도는 이상 수초화(dysmyelination)이며 수초화는 역동적인 과정으로 정상 탐식세포가 이상 대사물을 제거할 만큼 충분히 시간이 지나면 병리학적으로 이상 소견이 안 보일 수 있고(6-9), 또 혈중

페닐알라닌이 태생기에는 정상이므로 생후 곧 수초화가 이루어지는 후부 내포, 소뇌, 뇌간, 방사관등은 정상 소견을 보이고 뇌 발달 과정에서 출생후에 수초화가 이루어지는 부위가 주로 침범된다는 설도 있다(7, 12, 13, 18, 19).

MR 신호 강도의 심한 정도와 환자의 지능 지수는 양자간에 서로 상관 관계가 없었다. 이는 뇌 백질의 이상 신호강도는 MR영상을 얻은 당시의 혈중 페닐알라닌치와 가장 관련이 있고 그외 임상적 신경학적 이상과는 연관이 없으므로(16), 6예 모두 식이요법을 시행하여 MR 스캔 당시 혈중 페닐알라닌이 정상치로 유지되고 있었으므로, 영상을 얻기전 비 가역적인 뇌 손상이 온 부위만 MR 스캔상 보인 것으로 생각되며, 이러한 환자가 치료전에 MR영상을 얻었다면 좀 더 좋은 상관 관계가 있었으리라고 생각된다.

결론적으로 페닐케톤뇨증 환자의 MR소견은 T1 강조 영상에서 동등 신호강도, 이상 수초화에 의해 T2강조 영상에서 두정엽의, 특히 뇌실 주변부 백질의 고 신호강도, 진행된 예는 전두엽도 침범하고 T1강조 영상에서도 저 신호강도를 보이고, 뇌 위축이 동반되어 있었다. 식이요법을 시행하여 혈중 페닐알라닌이 정상으로 조절되고있는 경우에는 MR 신호강도의 정도와 환자의 지능 지수와는 상관 관계가 없었다.

참 고 문 헌

1. Güttler F. Phenylketonuria: 50 years since Folling's discovery and still expanding out clinical and biochemical knowledge. *Acta Paediatr Scand* 1984; 73: 705-716
2. Levy HL. Molecular genetics of phenylketonuria and its implications. *Am J Hum Genet* 1989; 45: 667-670
3. Smith I, Lobascher ME, Stevenson JE et al. Effect of stopping low-phenylalanine diet on intellectual progress of children with phenylketonuria. *Brith Med J* 1978; 2: 723-726
4. Seashore MR, Friedman E, Novelty RA, Bapat V. Loss of intellectual function in children with phenylketonuria after relaxation of dietary phenylalanine restriction. *Pediatrics* 1985; 75: 226-232
5. Berry HK, Brunner RL, Hunt MM, White PP. Valine, isoleucine, and leucine. A new treatment for phenylketonuria. *Am J Dis Child* 1990; 144: 539-543
6. Crome L, Tymms V, Woolf LI. A chemical investigation of the defects of myelin in phenylketonuria. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1962; 25: 143-148
7. Bauman ML, Kemper TL. Morphologic and Histoanatomic observations of the Brain in untreated human phenylketonuria. *Acta Neuropathol* 1982; 58: 55-63
8. Poser CM, Bogaert LV. Neuropathologic observation in phenylketonuria. *Brain* 1959; 82: 1-9
9. Malamad N. Neuropathology of phenylketonuria. *J Neuropathol Exp Neurol* 1966; 25: 254-268
10. Pearsen KD, Gean-Marton AD, Levy HL, Davis KR. Phenylketonuria: MR Imaging of the brain with clinical correlation. *Radiology* 1990; 177: 437-440
11. Shaw DWW, Maravilla KR, Weinberger E, Garretson J, Trahms CM, Scott CR. MR Imaging of Phenylketonuria. *AJNR* 1991; 12: 403-406
12. Cleary MA, Walter JH, Wraith JE, White F, Tyler K, Jenkins JPR. Magnetic resonance imaging in phenylketonuria: Reversal

- of cerebral white matter change. *J Pediatr* 1995; 127: 251-255
13. Bick U, Fahrendorf G, Ludolph AC, Vassallo P, Weglage J, Ullrich K. Disturbed myelination in patients with treated hyperphenylalaninaemia: evaluation with magnetic resonance imaging. *Eur J Pediatr* 1991; 150: 185-189
 14. Levy HL, Lobbregt D, Barnes PD, Poussaint TY. Maternal Phenylketonuria: Magnetic resonance imaging of the brain in offspring. *J Pediatr* 1996; 128: 770-775
 15. Bick U, Ullrich K, Stöber U et al. White matter abnormalities in patients with treated hyperphenylalaninaemia: Magnetic resonance relaxometry and proton spectroscopy findings. *Eur J Pediatr* 1993; 152: 1012-1020
 16. Cleary MA, Walter JH, Wraith JE, Jenkins JPR, Alani SM, Tyler K, Whittle D. Magnetic resonance imaging of the brain in phenylketonuria. *Lancet* 1994; 344: 87-90
 17. Walter JH, Tyfield LA, Holton JB, Johnson C. Biochemical control, genetic analysis and magnetic resonance imaging in patients with phenylketonuria. *Eur J Pediatr* 1993; 152: 822-827
 18. Buist NRM, Tuerck J, Lis E et al. Effects of untreated maternal phenylketonuria and hyperphenylalaninemia on the fetus. *N Engl J Med* 1984; 311: 52-53
 19. Reynolds R, Burri R, Mahal S, Herschkowitz N. Disturbed myelinogenesis and recovery in hyperphenylalaninemia in rats: Immunohistochemical study. *Experimental Neurology* 1992; 115: 347-367
 20. Dyer CA, Philipotte T, Levy H, Cruz J. Mechanisms of hypomyelination and gliosis in a genetic mouse model for phenylketonuria. *J Neurochem* 1995; 64(suppl): S111

J Korean Radiol Soc 1997; 37: 541-545

MR Imaging of Phenylketonuria¹

Hyun-Sook Hong, M.D., Dae-Ho Kim, M.D., Hae-Kyung Lee, M.D.
Kui-Hyang Kwon, M.D., Deuk-Lin Choi, M.D., Dong-Hwan Lee, M.D.²

¹Department of Radiology, College of Medicine, Soonchunhyang University Hospital

²Department of Pediatrics, College of Medicine, Soonchunhyang University Hospital

Purpose: The purpose of this study was to evaluate MR findings among patients with phenylketonuria(PKU).

Materials and Methods: Eleven patients with biochemically documented PKU underwent MR imaging; In nine, the typical classic form was seen, and two were atypical. We evaluated signal intensity, the distribution of abnormal signal intensity, the extent of brain atrophy, and possible clinical correlation between IQ scores of the patients and abnormal signal intensity.

Results: Varying degrees of symmetrical high signal intensity were noted on T2-weighted sequences in the parietal white matter of six patients; the periventricular deep white matter was most seriously affected, but there was no evidence of brain atrophy. In one advanced case, high signal intensity of both the parietal and frontal lobes was seen on T2-weighted images, and brain atrophy and gyriform enhancement on contrast enhanced T1-weighted images. In five patients, findings were normal. No abnormality was found in the basal ganglia, brain stem or cerebellum. There was no correlation between IQ level and severity of high signal intensity.

Conclusion: Although MR findings were nonspecific, PKU patients showed symmetrical high signal intensity, predominantly in the peritrigonal region. In the advanced case, the lesion, as seen on T2-weighted images, extended to the periventricular and subcortical white matter.

Index Words: Brain, MR
Brain, metabolism
Phenylketonuria

Address reprint requests to: Hyun-Sook Hong, M.D., Department of Radiology, College of Medicine, Soonchunhyang University Hospital, Hannam-Dong # 657-58, Yongsan-Gu, Seoul 140-743, Korea
Tel : 82-2-709-9396 Fax : 82-2-795-3928

증례집 판매 안내

대한방사선의학회 산하 각 연구회에서 발행하는 증례집을 아래와 같이 판매하오니 많은 구독 있으시길 바랍니다.

• **주 문 처** : 성문각

Tel. 02-266-9198, 263-9198 Fax. 02-275-9198

• **주문방법** : 희망하는 증례집의 소정 금액과 우편료 및 소요비용은 포함하여 온라인 계좌로(상업은행 132-08-152291 예금주 송병규)입금후 전화 또는 Fax로 신청하시기 바랍니다.

• **증례집 종류** :

증례집명	가 격	우 송 료
혈관, 종재 증례집(Ⅲ)(Ⅳ)	5,000원	1,300원
근골격계 영상진단(Ⅱ)	진단방사선과 전공의 전문의, 타과전공의	5,000원 8,000원
흉부영상진단(Ⅱ)	10,000원	1,300원
신경 및 두경부 증례집(Ⅲ)	10,000원	1,600원
복부방사선과학 증례집(Ⅰ)	15,000원	1,900원