

## 심근을 침범한 MELAS 증후군 1예

연세대학교 의과대학 심장혈관병원 심장내과, 신경과학교실<sup>2</sup>, 병리학교실<sup>3</sup>

김원호·이승철·홍그루·임세중·정남식·허지희<sup>2</sup>·조상호<sup>3</sup>

### =Abstract=

#### A case of myocardial involvement in patient with MELAS syndrome

Won Ho Kim, M.D., Seung Chul Lee, M.D., Geu Ru Hong, M.D., Se Joong Rim, M.D.,  
Namsik Chung, M.D., Ji Hoe Hu, M.D.<sup>2</sup> and Sang Ho Cho, M.D.<sup>3</sup>

*Departments of Internal Medicine, Cardiology Neurology<sup>2</sup> and Pathology<sup>3</sup>  
Yonsei University College of Medicine, Seoul, Korea*

MELAS syndrome is characterized by mitochondrial myopathy, encephalopathy, lactic acidosis and stroke-like episodes, and cardiac involvement also frequently occurs.

A 42-year-old female was admitted because of stroke like episodes and dyspnea. She had short status and hearing difficulty, and she complained of general weakness.

Brain MR revealed cortical swelling and edema in temporal, parietal lobe and thalamus, which was not compatible with stroke. Echocardiography revealed hypertrophic left ventricular myocardium, resembling hypertrophic cardiomyopathy. Endomyocardial Biopsy confirmed myocardial involvement with MELAS syndrome. (Korean J Med 67:S727-S731, 2004)

**Key Words :** MELAS syndrome, Cardiomyopathy

### 서 론

MELAS 증후군(Mitochondrial Encephalopathy with Lactic acidosis and stroke-like episode)은 뇌근병증, 젖산 혈증, 말초 신경병증, 시력 장애와 청력 장애, 뇌졸중 양 발작의 임상양상을 보이는 사립체 질환(Mitochondrial disorder)<sup>1, 2)</sup>이며 주로 사립체 유전자 3243번 염기서열의 점돌연변이(Point mutation)에 의하여 발생한다<sup>3)</sup>. MELAS 증후군의 심근 침범은 외국의 경우 다수의 예가 보고되었으나 국내엔 없었으며, 더욱이 심근조직생검을 통해 진단된 예는 없었다. 이에 저자들은 두통과 전신성 간대성 발작을 주소로 내원한 환자에서 갑작스

런 호흡 곤란으로 시행한 심초음파 및 심근조직생검을 통해 확진한 MELAS 증후군의 심근 침범 1예를 경험하였기에 문헌고찰과 함께 보고하는 바이다.

### 증 례

**환 자 :** 양○옥, 여자, 42세

**주 소 :** 두통

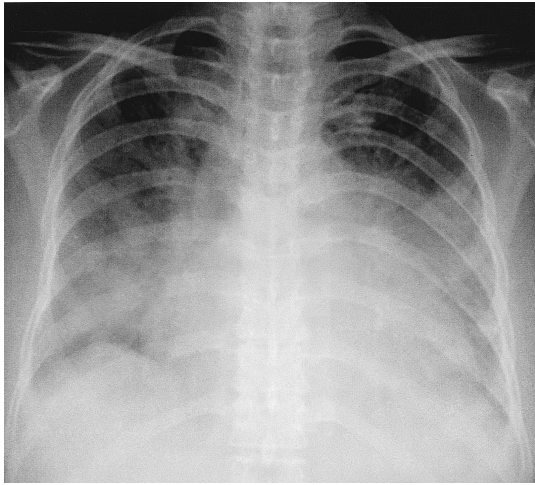
**현병력 :** 15일간의 두통과 눈과 입이 좌측으로 편향되는 증상이 있어 외부병원에 내원하여 시행한 검사상 이상이 없었으나, 지속되는 두통 및 내원 당일 발생한 전신성 간대성 발작(complex partial seizure)을 주소로 입원하였다.

• 접수 : 2004년 2월 27일

• 통과 : 2004년 5월 10일

• 교신저자 : 임세중, 서울시 서대문구 신촌동 134, 연세대학교 의과대학 심장혈관병원 심장내과(120-752)

E-mail : sejoong@yumc.yonsei.ac.kr



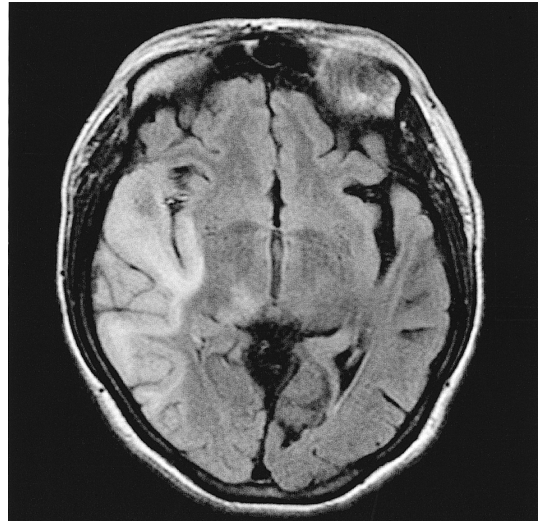
**Figure 1.** Chest PA revealed cardiomegaly and pulmonary congestion.

**과거력 :** 3년 전 소음성 난청 진단 받은 이후 보청기 착용 중이었다.

**가족력 :** 특이사항 없음

**이학적 소견 및 신경학적 소견 :** 이학적 검사상 신장은 143 cm (2 percentile 이하)로 저신장이며 체중은 37 kg였다. 혈압은 143/97 mmHg, 맥박은 90회/분, 호흡수는 20회/분, 체온 36.2°C였다. 청진상 이상소견은 없었으며 심잡음은 청진 되지 않았다. 복부의 이학적 검사상 특이소견 없었고, 양쪽 하지의 압박 부종 소견은 없었다. 신경학적 검사상 중추성 좌측 안면마비(central type facial palsy)와 좌상하지에 경도의 운동 저하 소견이 있었다.

**검사실 소견 :** 말초혈액 검사상 백혈구  $7,080/\text{mm}^3$  (다형핵 백혈구 75.3%, 임파구 16.3%, 중성구 4.3%), 혈색소 11.2 g/dL, 혈소판  $250,000/\text{mm}^3$ 이었다. 요검사상 특이소견 없었으며 혈청생화학 검사상 총 단백 5.0 g/dL, 알부민 2.8 g/dL, 총 빌리루빈 0.3 mg/dL, AST 15 IU/L, ALT 9I U/L이었으며 BUN 15.8 mg/dL, Cr 1.6 mg/dL로 상승 되어 있었다. 호흡 곤란 당시 시행한 동맥혈 가스검사상 pH 7.117, PCO<sub>2</sub> 41.8 mmHg, PO<sub>2</sub> 88.4 mmHg, HCO<sub>3</sub><sup>-</sup> 13.6 mmol/L, SaO<sub>2</sub> 93%로 산혈증 소견을 보였고, Lactate는 6.3 mmol/L로 상승되어 있었다. 심근 효소 검사상 Troponin-T 0.107 ng/mL, CK 143 IU/L, CK-MB 11.73 ng/mL로 증가되었으며, 뇌척수액 검사는



**Figure 2.** Brain MR revealed cortical swelling, edema, enhancement in right temporal, parietal lobe and thalamus.

정상이었다.

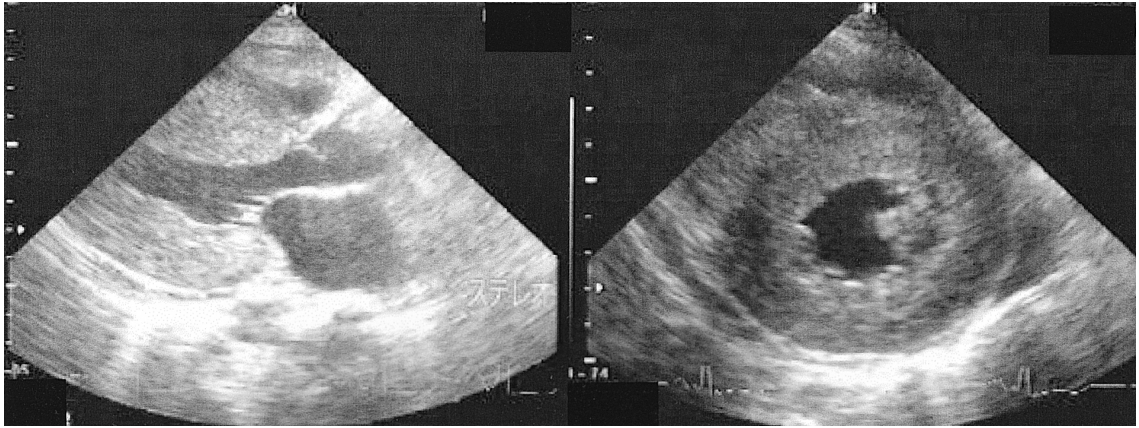
**심전도 및 흉부 X-선 소견 :** 심전도상 좌심실 비대를 보였으며, 흉부 X-선상 폐울혈 및 심비대 소견을 보였다(그림 1).

**자기공명영상 소견 :** 우측 측두엽, 두정엽, 시상에 대뇌피질부종, 혈관부종이 관찰되며 우측 측두엽과 두정엽에는 또한 조영 증가되는 병변이 관찰되었다(그림 2).

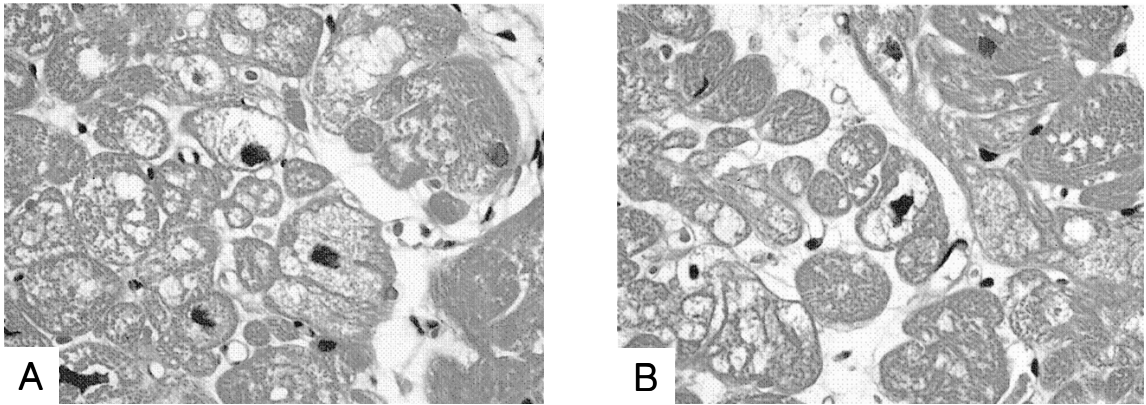
**심장 초음파(Transthoracic echocardiography) :** 심장초음파 검사상 각 방(chamber)의 내경은 정상이었으나 비후된 소견이 관찰되었으며, 심실중격두께가 23 mm, 심실후벽두께는 19 mm로 측정되었다. 좌심실의 박출율은 56%로 정상이었으며 확장 기능은 이완기 장애(relaxation abnormality) 소견을 보였다(그림 3).

**심근 생검(Endomyocardium Biopsy) :** 심장 생검 조직의 현미경 소견상 중등도의 심장 근육세포비대, 중등도의 사이질 섬유화가 관찰되었다. 특징적으로 심장 근육세포 핵주위로 공포 형성이 관찰되었다. 또한 특징적인 전자현미경 소견으로는 사립체 수의 현저한 증가와 다수의 비정상 사립체가 관찰되었다. 비정상 사립체는 크기가 증가하며, 사립체 능선의 양과 껍질 배열, 조각나거나 평행하게 주행하는 사립체 능선을 보였다(그림 4, 5).

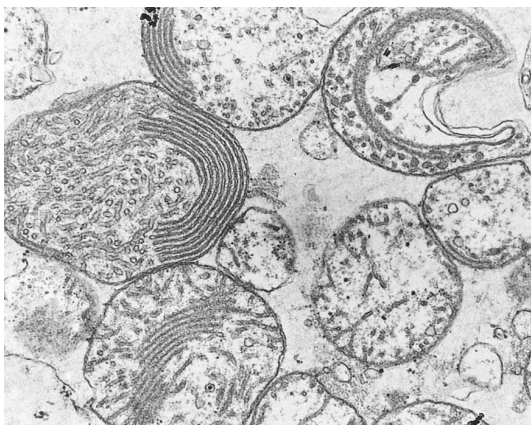
**치료 및 경과 :** 내원 당시 우측 전두엽 뇌경색 의심 하 항응고요법 시행하며 관찰하였으나 이후 2차례의 전신성 간대성 발작 이후 급성 호흡 곤란을 호소하였다.



**Figure 3.** Echocardiography revealed hypertrophic left ventricular myocardium, resembling hypertrophic cardiomyopathy. Diastolic and systolic intraventricular septal wall thickness were 21, 23 mm.



**Figure 4.** Biopsied fragments of cardiac muscle showed diffuse myocyte hypertrophy and perinuclear vacuolization.



**Figure 5.** Some mitochondria showed fragmented and lamellated cristae with onion skin-like configuration.

단순 흉부 X-선 촬영상 심비대 및 폐울혈(Pulmonary congestion)소견 보였으며, 산소 포화도가 저하되어 기도 삽관 및 약물 치료를 시행하였다. 심장 초음파상 비후성 심근병증에 합당한 소견을 보였으며, 사립체 질환에 의한 심근 침범 의심되어 심장 조직 검사 및 유전자 분석을 시행하였다. MELAS의 대부분을 차지하는 3243번 mutation에 대한 유전자 분석은 음성이었으며 3243번 이외의 point mutation 검사는 환자의 경제적 사정으로 시행치 못했다. 저신장, 간질양 발작, 소음성 난청 등의 사립체 질환을 의심할만한 상황 하 혈중 lactate의 상승, 심근 조직 검사상 심근 세포 핵 주위의 공포형성, 전자현미경상 사립체 수의 증가, 비정상 사립체 등의 소견으로 환자는 MELAS로 진단되었다. 이후 환자는 이뇨

제와 ACE 차단제 사용 후 증상의 호전을 보여 퇴원 후 본원 심장 내과와 신경과 외래 추적관찰 중이다.

## 고 찰

사립체 질환(Mitochondrial disorder)은 사립체의 기능 이상으로 인하여 일어나는 질병이며 다양한 임상양상을 가진 많은 질병들이 포함되어 있다. 또한 사립체 질환은 모계유전을 하는 특징을 가진다. 사립체를 가진 모든 장기에 이상을 보일 수 있지만 ATP의존도가 높은 중추 신경계와 근육, 심장, 내분비선 등을 특히 침범한다. 최근 분자 생물학의 발달로 사립체 유전자 분석이 가능함에 따라 사립체 질환은 유전적 이상에 따라 분류되고 있다. 즉, 핵 유전자의 결손(Defect in nuclear DNA), 사립체 유전자의 결손이나 재배열로 인한 이상(Defect in mitochondrial DNA : large mtDNA rearrangement, mtDNA point mutation), 사립체 유전자와 핵 유전자의 communication 결손(Defect in communication between mtDNA and nuclear DNA), Toxin이나 Drug에 의한 후천적 사립체 유전자의 결손(Acquired defects of mtDNA) 등 네가지의 category로 분류한다<sup>4)</sup>.

사립체는 ATP를 필요로 하는 모든 세포에 분포하고 있으며, 사립체 질환은 주로 중추신경계를 포함하는 전신 증상으로 나타난다. 근육 조직 검사상 Modified Gomori 염색에서 ragged-red fiber를 보이나 사립체 질환에 특징적이지 않으며 모든 환자에서 나타나는 것은 아니다<sup>5)</sup>. 최근 분자생물학적인 연구 방법이 발전하면서 사립체 유전자의 분석이 가능하게 되었고 이를 분석하여 유전적 이상의 발생 유무와 종류를 밝히는 것이 가장 확실한 사립체 질환의 진단 방법으로 인정되고 있다<sup>6)</sup>.

1984년 Pavlakis 등<sup>7)</sup>은 뇌근병증, 젖산혈증, 말초 신경병증, 시력 장애와 청력 장애, 뇌졸중양 발작의 임상양상을 보이는 사립체 질환을 처음 보고하였으며 MELAS 증후군이라 명명하였다. 이 증후군은 사립체 유전자(tRNA) 3243번 점돌연변이(A-G transition mutation at position 3243 of mtDNA)가 80% 이상으로 가장 많은 원인으로 알려져 있으며, 그 외에 3271, 3291, 3256, 3252번 염기서열에서의 돌연변이가 보고 되고 있다<sup>3)</sup>.

본 환자의 경우 근력 약화, 경련과 청력장애, 작은 키 등의 사립체 질환에서 보이는 특징적인 임상양상이 나타났으며, 혈중 lactate의 상승 및 심근 조직 검사를 통한 MELAS 증후군이 진단되었다. 그러나 본 환자의 경

우 MELAS의 대부분을 차지하는 3243번 mutation에 대한 유전자 분석은 음성이었으며 3243 이외의 point mutation 검사는 하지 못했다. 사립체 질환은 모계 유전을 특징으로 한다. 따라서 본 환자의 경우에도 자세한 가족력 조사가 필요하였으나 조사 대상자들의 거부로 시행치를 못하였다.

MELAS 증후군의 심장 침범으로 인한 비후성 심근병증은 비교적 흔한 것으로 알려져 있으며, 1990년 Ito 등은 MELAS 증후군 환자 중 약 38%의 비후성을 가진다고 보고하였다<sup>8)</sup>. MELAS 증후군 환자에서 비후성 심근병증(Hypertrophic cardiomyopathy)과 좌심실비대(Left ventricular hypertrophy)는 외국의 경우 다수의 예가 보고된 바 있다. Ito 등<sup>8)</sup>은 21명의 MELAS 환자 중 8명의 좌심실 비대가 있음을 확인하였다. Nishizawa<sup>9)</sup>은 울혈성 심부전으로 사망한 MELAS 증후군과 비후성 심근병증을 보인 환자를 보고하였으며, Yoneda 등은<sup>10)</sup> MELAS 증후군 환자에서 비후성 심근병증(Hypertrophic cardiomyopathy)과 WPW 증후군이 동반되어 있음을 기술한 바 있다. 또한 Kobayashi 등<sup>11)</sup>은 흉통을 호소하는 14세 MELAS 증후군 환자의 심초음파에서 좌심실 비대와 비후성 심근병증(Hypertrophic cardiomyopathy)이 있음을 확인한 바 있으며, Ryuichiro과 그의 동료들은 17명의 MELAS 증후군 환자의 심장 침범 예를 보고하면서 좌심실 비대가 MELAS 증후군의 특징적 소견이라 주장하였다<sup>12)</sup>. MELAS 증후군의 심근 침범에 의한 비후성 심근병증은 드물지 않으며 울혈성 심부전 등의 위험한 상태로 진행할 수 있다. 따라서 MELAS 증후군의 임상양상을 가진 환자는 심장 침범 유무를 확인하여야 한다. Wataru<sup>13)</sup>와 그의 동료들은 4명의 MELAS 증후군 환자의 심초음파, 관상동맥 조영술 및 Dipyridamole stress test를 시행하였으며, 3명의 환자에서 M-Mode상 중증도의 좌심실 비후와 Dipyridamole stress image에서 early stage Hypoperfusion과 late stage Filling in pattern을 보고하였으며 이는 MELAS 증후군에서 Hypertrophic cardiomyopathy의 early sign이라고 지적하였다.

MELAS 증후군의 치료는 우선 에너지 요구를 줄임으로써 사립체 기능 이상에 따른 증상을 최소화하기 위해 감염, 경련, 대사성 산증 등에 대한 철저한 예방과 철저한 조절이 필요하다. 또한 증상을 악화시킬 수 있는 약물 즉, 사립체의 산인산화를 방해하는 Phenytoin이나 bicarbonate와 사립체의 단백 생성을 차단하는 chlora-

mphenicol이나 tetracycline의 사용을 피해야 한다. 이외에 다량의 coenzyme A, thiamine (Vit B1), riboflavin (Vit B2), Vit K, Idebenone을 투여하여 증상의 호전을 보고하고 있다<sup>14, 15)</sup>.

그러나 지금까지 사립체 질환에 대한 체계적인 치료법은 없는 상태이며 MELAS 증후군에서의 심근비후증은 현재 기존의 심근병증의 치료와 동일하게 시행되고 있다.

사립체 유전병은 유전하는 질병이며 특히 모계 유전을 하는 특징을 보인다. 따라서 가족력 검사와 질병력이 있는 가족에서 발병 이전에 유전학 검사를 시행하여 예후에 대한 평가와 genetic counselling을 통해 환자와 가족들에게 도움을 주며 향후 유전자 치료 등을 통하여 보다 나은 치료법을 개발할 수 있으리라 기대한다.

## 요 약

지속되는 두통과 전신성 간대성 발작, 급성 호흡 곤란 증상으로 입원 후 심초음파상 비후성 심근병증 소견을 보이며, 심근조직 검사를 통해 MELAS 증후군으로 진단되어 이노제와 ACE 차단제로 치료 후 외래 추적 중인 1예를 경험하였기에 문헌고찰과 함께 보고하는 바이다.

## REFERENCES

- 1) DiMauro S, Bonilla E, Zeviani M, Nakagawa M, DeVivo DC. *Mitochondrial Myopathies*. *Ann Neurol* 17:521-538, 1985
- 2) Chu CC, Huang CC, Fang W, Chu NS, Pang CY, Wei YH. *Peripheral neuropathy in mitochondrial encephalomyopathies*. *Eur Neurol* 37:110-115, 1997
- 3) Goto Y, Nonaka I, Horai S. *A mutation in the tRNA<sup>Leu(UUR)</sup> gene associated with the MELAS subgroup of mitochondrial encephalomyopathies*. *Nature* 348:651-653, 1990
- 4) Anu Suomalainen. *Mitochondrial DNA and Disease*. *Ann Med* 29:235-246, 1997
- 5) 김루시아 MD, 김태승 MD. 미토콘드리아 근병증의 병리학적 소견. *대한병리학회지* 34:77-84, 2000
- 6) 권순억, 이기형, 김두용, 황용승, 전이경, 지제근, 이광우. 사립체 질환의 임상 양상. *대한신경학회지* 13:941-

- 953, 1995
- 7) Steven G. Pavlakix, MD, Peter C. Phillips, MD, Salvatore DiMauro, MD, Darryl C. De Vivo, MD, Lewis P. Rowland, MD. *Mitochondrial Myopathy, Encephalopathy, Lactic acidosis, and Stroke-like episodes: A Distinctive clinical syndrome*. *Ann Neurol* 16:481-488, 1984
- 8) Ito T, Hattori K, Tanaka M, Sugiyama S, Ozawa T. *Mitochondrial cytopathy*. *Jpn Circ J*. 54:1214-1220, 1990
- 9) Nishizawa M, Tanaka K, Shinozawa K, Kuwabara T, Atsumi T, Miyatake T, Ohama E. *A mitochondrial encephalomyopathy with cardiomyopathy : a case revealing a defect of complex I in the respiratory chain*. *J Neurol Sci*. 78:189-201, 1987
- 10) Yoneda M, Tanaka M, Nishikimi M, Suzuki H, Tanaka K, Nishizawa M, Atsumi T, Ohama E, Horai S, Ikuta F, Miyatake T, Ozawa T. *Pleiotropic molecular defects in Energy-transducing complex in mitochondrial encephalomyopathy(MELAS)*. *J Neurol-Sci*. 92:143-158, 1989
- 11) Kobayashi M, Morishita H, Sugiyama N, Yokochi K, Nakano M, Wasa Y, Hotta Y, Terauchi A, Nonaka I. *Two case of NADH-coenzyme Q reductase deficiency: relationship to MELAS syndrome*. *J Pediatr* 110:223-227, 1987
- 12) Ryuichiro Anan, Masanori Nakagawa, Masaaki Miyata, Itsuro Higuchi, Shioichiro Nakao, Masahito Suehara, Mitsuhiro Osame, Hiromitsu Tanaka. *Cardiac involvement in Mitochondrial Disease*. *Circulation* 91:955-961, 1995
- 13) Wataru Sato, Masashi Tanaka, Satoru Sugiyama, Taisuke Nemoto, Kenji Harada, Yasunori Mirura, Yasuko Kobayashi, Atsuko Goto, Goro Takada, Tagayuki Ozawa. *Cardio-angiopathy in patients with Mitochondrial myopathy, Encephalopathy, lactic acidosis, and stroke-like episodes*. *Am Heart J* 128:733-741, 1994
- 14) Peterson PL. *The treatment of mitochondrial myopathies and encephalopathies*. *Biochem Biophys* 1271:275-280, 1995
- 15) Kuroda Y, Ito M, Naito E, Yokota I, Matsuda J, Saijo T, Kondo S, Yoneda, Miyazaki M. *Concomitant administration of sodium dichloracetate and vitamine B1 for lactic-academia in children with MELAS syndrome*. *J Pediatr* 131:450-452, 1997