

## Werdnig-Hoffmann병 1례\*

계명대학교 의과대학 소아과학교실

박인식 · 김명성 · 김준식 · 김홍식 · 강진무

계명대학교 의과대학 병리학교실

### 이상증

#### 서론

Werdnig-Hoffmann병(진행성 유아기 척수성 근위축증)은 척수전각세포와 뇌간 운동핵의 변성으로 인하여 진행성 근 긴장저하와 골격근의 소모등을 주증상으로 하는 드문 질환으로 주로 2세이전에 발현하며 영아기 근 무력증증 가장 흔하다.

Byer와 Bunker<sup>1)</sup>에 의해 발병연령에 따라 3군으로 분류되었으며 일반적으로 발병연령이 빠를수록 예후는 불량한 것으로 알려져 있다.

저자들은 생후 5개월된 남아에서 임상소견, 근전도 및 근 생검에 의해 Werdnig-Hoffmann병으로 진단된 1례를 경험하였기에 문헌고찰과 함께 보고하는 바이다.

#### 증례

환아 : 김○○, 남아, 5개월

주소 : 근육긴장저하 및 발육부전

##### 과거력 및 가족력 :

환아는 만기 정상 분만으로 출생시 체중은 3,100g이었고 재태기간중 특이한 병력은 없었으며 출생직후 울음소리나 전신상태는 양호하였으나 생후 3개월부터 울음소리가 약해지고 사지 자발운동을 볼 수 없었다. 가족력에서 2명의 남아중 둘째이며, 첫째 아이는 5세로 현재까지 정상적인 성장 발달을 보이고 있으며 양친은 모두 건강하였고 가계에 특이한 유전적 병력은 찾을 수 없었다.

##### 현병력 :

출생후 특별한 이상소견을 발견하지 못하였으나 생후 3개월부터 울음소리가 약하고 팔 다리의 움직임이 약해지는 것을 알게되었고 5개월이 되어도 목을 기누지 못하여 발육지연을 주소로 개인의원을 방문하였으나 특별한 이상을 찾지 못하고 본원 소아과로 전원되었다.

##### 이학적 소견 :

입원 당시 환아는 체중 6,300gm(3~10 백분위수) 두위 40.4cm(3~10 백분위수) 신장 65cm(10~25 백분위수) 흉위 37.4cm(3 백분위수 이하)로 성장이 지연되어 있었다. 외관상 안면표정은 또렷하였으나 사지가 축 들어져 전신적으로 무력한 상태이었고 inverted U-sign을 나타내고 있었다(Fig. 1). 구강 내에는 다량의 분비물이 고여 있었으나 젖은 잘 뺏고 있었다. 흉부는 흉곽이 아래쪽으로 내려갈수록 넓어지는 종형(bell-shape)이었고 흡기시에 흉벽의 함몰과 복벽근의 팽만을 보인 역리적 호흡운동이 관찰되었다. 우측 후흉벽에서 수포음이 들렸고 심잡음은 들리지 않았으며 복부에서 간비종대는 없었다. 사지는 외관상 이완 상태이었고 손목과 발목 운동만 관찰되었고 장난감을 주면 겨우 잡을 수 있었다. 하지는 고관절이 외전되고 슬관절이 굴곡되어져 나타나는 전형적인 개구리다리 자세(frog-leg position)를 나타내었다(Fig. 2). 심부 전반사는 모두 없었으며 복직 반사도 관찰되지 않았고 피부의 감각 기능은 보존되어 있었다.

##### 검사소견 :

말초혈액검사에서 혈색소 12.2gm/dl, 백혈구

\* 이 논문은 1992년도 계명대학교 을총 연구비 및 동산의료원 조사연구비로 이루어졌다.

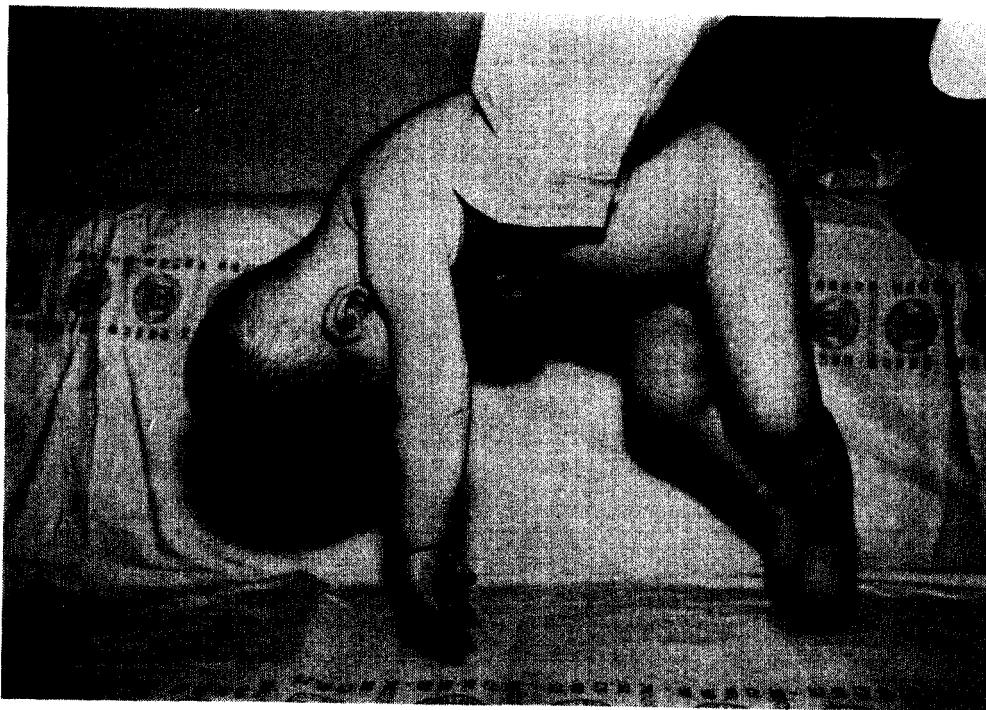


Fig. 1. Abnormal ventral suspension: Inverted U sign.

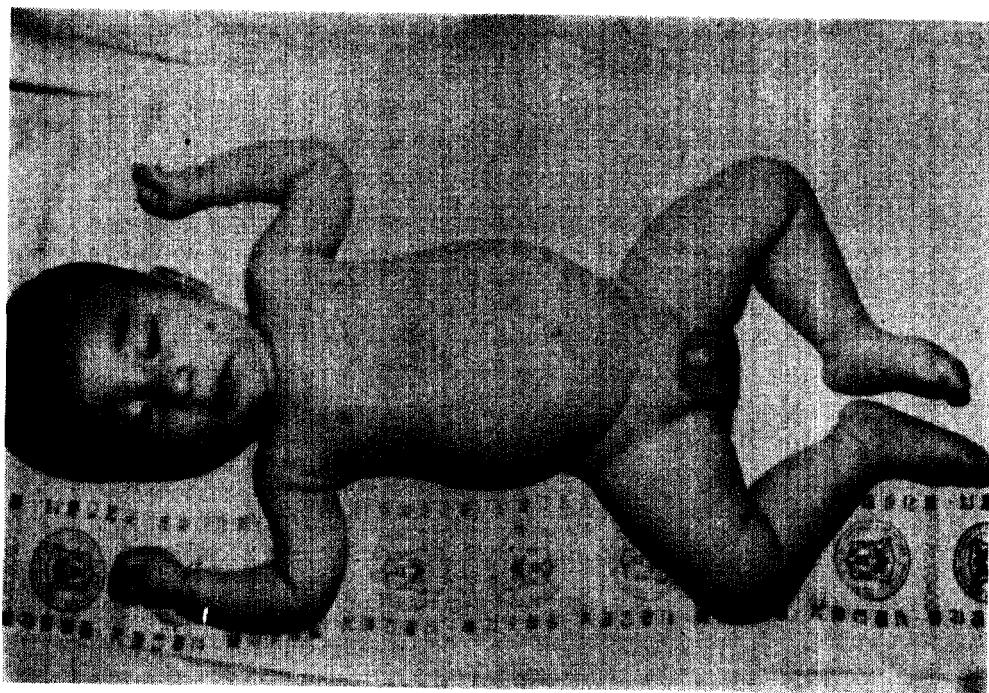


Fig. 2. Frog leg posture.

5,200/mm<sup>3</sup>(중성구 25%, 임파구 63%, 단핵구 2%, 호산구 10%), 혈소판 331,000/mm<sup>3</sup>, CPK 55 IU/L,

SGOT 17 IU/L, SGPT 13 IU/L로 정상범위이었다.  
흉부 X-선 소견상 흉곽이 종형이었고 우측 상

엽에 무기폐 및 폐침윤의 소견이 있었으나(Fig. 3)  
뇌전산화 단층촬영에서는 특별한 이상소견이 없었고  
근전도 소견에서 운동 및 신경원성 변화를 보였다.

조직소견：  
조직은 우측 rectus femoris에서 채취하였고 광  
학현미경상 대부분의 근섬유는 작게 위축되어 둥근

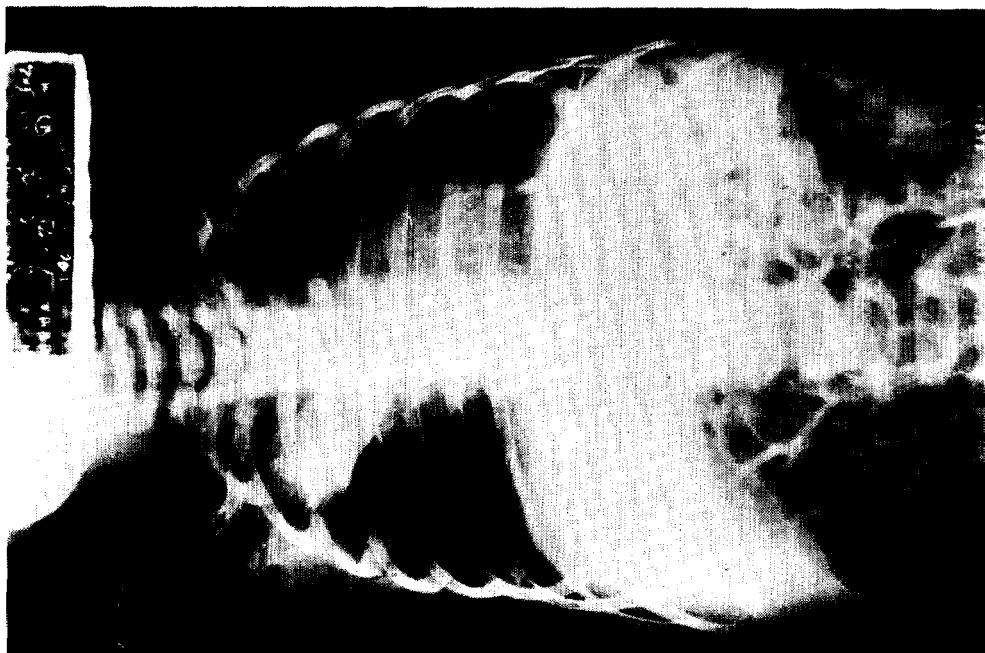


Fig. 3. Chest X-ray: Atelectasis and pneumonic infiltration of right upper lung field.

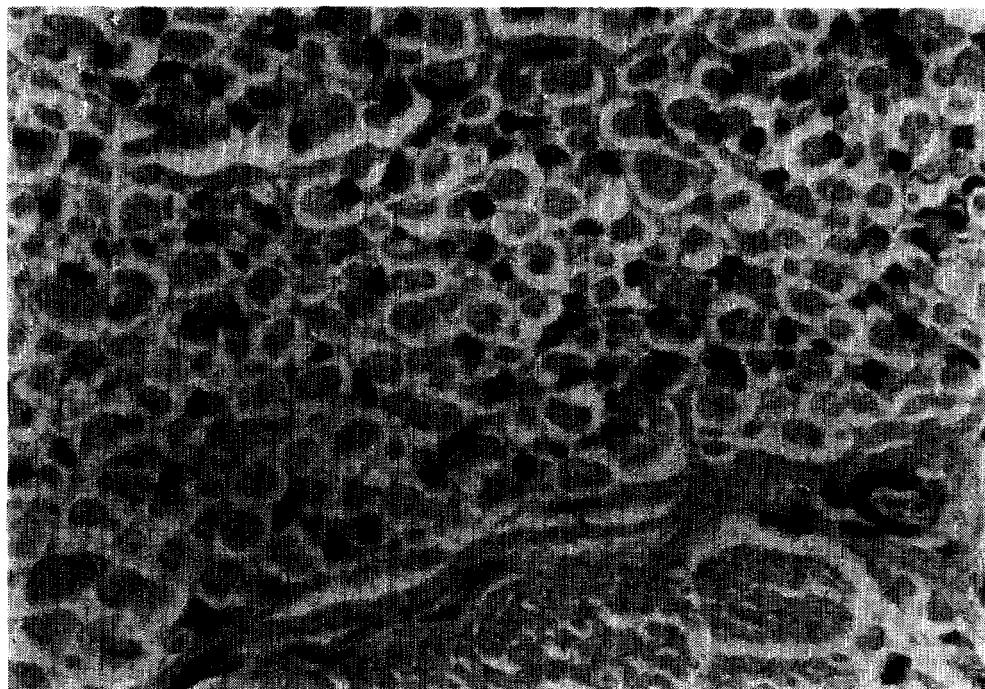


Fig. 4. Light microscopic findings: Round atrophic fibers(H&E, x200).

모양으로 집단위축되었고 핵은 위축된 근섬유사이에 뚜렷하게 보였으며 염증반응이나 근섬유의 재생은 없었으며(Fig. 4,5) 전자현미경에서는 근섬유를 대체한 지방조직과 결체조직이 있었으며 myofilament의 해체소견이 있었다(Fig. 6).

**경과 및 치료 :** 환자는 폐렴치료후 증상의 변화 없이 퇴원하여 추적관찰중이며 임상소견의 변화는 없는 상태이다.

## 고 칠

1981년 Werdnig<sup>2)</sup>는 골반근육과 대퇴부 근육에서 시작된 진행성 근무력증을 보이다가 사망한 두 형제의 부검례를 처음 보고하였으며 1900년 Hoffmann<sup>3)</sup>은 4가족중에서 발생한 6명의 환자를 보고하면서 이 질환이 유전과 관계있음을 암시하였다. 1956년 Kugelberg와 Welander<sup>4)</sup>는 근이양증과 유사하게 주로 양하지의 근위부에 털력을 보인 12례를 보고하였으며 이들은 Werdnig-Hoffmann병보다 발병이 늦고 임상경과가 양성이었다고 하였다.

이 질환의 원인은 확실치는 않으나 대부분 상염색체 열성으로 유전되며 드물게는 상염색체 우성

으로도 유전된다<sup>5)</sup>. Brandt<sup>6)</sup>의 조사에 의하면 근친결혼에서 빈도가 8배정도 높은 것으로 보고되었다.

진단과 예후추정을 용이하게 하기 위하여 연구자에 따라 여러 방법으로 분류되고 있다. Byers와 Banker<sup>1)</sup>는 발병연령에 따라 세가지 임상형으로 구분하였다. 1군은 생후 2개월이내에, 2군은 2개월에서 1세사이에, 3군은 1세에서 2세사이에 발병하며 증상이 늦게 발현할수록 서서히 진행된다고 하였다. 1군에서는 가장 심하게 침범되며 태동은 정상 시기에 시작되나 재태기에 태아의 운동이 약하거나 없을 수도 있으며<sup>7)</sup> 사지의 근위부와 늑간근이 심하게 침범되고 특히 늑간근의 털력으로 인한 역리 호흡운동으로 종형흉곽을 초래하게 된다. 고관절은 외전되고 슬관절은 굽곡되어 특징적인 개구리 다리 자세를 취하며 견반사는 대부분 소실되거나 감소한다. 혀의 연축운동은 관찰되나 상부 뇌신경(3-7 뇌신경)의 운동장애는 없어서 비교적 또렷한 얼굴표정을 볼 수 있지만 울음소리가 약하고 연하운동의 장애로 구강내에 분비물이 고이게 되며 갖은 호흡기 감염을 초래하고 결과적으로 3년이상 생존하는 경우는 드물다.

2군은 1군에 비해 늦게 진행되며 초기에는 근위



Fig. 5. Light microscopic findings: Large group muscle atrophy(H&E, x100).



Fig. 6. Electron microscopic findings: Tortuous threads of sarcoplasma and moderate amounts of fat and fibrous connective tissue replace the bundle of small fibers. Disorganization of myofilaments are evident.

부에만 국한되나 점차 확대되고 상지보다 하지가 더 심하게 침범된다. 원위부 근육 특히 손가락의 간헐적이고 비규칙적인 진진인 minipolymyoclonus 가 나타날 수 있으며<sup>11</sup> 활기막 탈출에 의한 호흡부전이 심부전반사 소실보다 먼저 나타날 수 있다. 대개 생후 7개월에서 7년사이에 사망하는 것으로 보고되어 있다.

3군은 발육이 지연되나 생후 6~8개월에 머리를 가눌 수 있으며 대퇴근과 등부 근육의 약화를 볼 수 있고 일부에서는 보행이 가능하나 동요성 보행(waddling gait), 측만증(scoliosis)이 동반된다<sup>12</sup>. 3군은 Kugelberg-Welander병과 감별을 요한다. Kugelberg-Welander병은 소아기나 청소년기에 발병되고 근이영양증과 유사하게 근위부의 위축이 있고 진행이 매우 느리며 상엽색체 열성 또는 우성으로 유전되며 근전도나 근생검에서 신경성 이상을 나타내는 것이 특징이다<sup>13</sup>.

예후를 추정하는데는 발병 연령에 따른 분류보

다는 임상적인 침범의 정도가 문제가 되므로 Dubowitz<sup>14</sup>는 앓고 서고 걸을 수 있는 환아의 상태에 따라 여아 근 위축증을 중증형(보조없이 앉을 수 없음), 중간형(보조없이 앉을 수 있음), 경증형(서고 걸을 수 있음)으로 구분하는 것이 더 바람직하다고 주장하였다.

본 증례는 Byers와 Banker의 분류로는 제2군, Dubowitz의 분류로는 중증형에 속하는 것으로 생각되며 우리나라에서 김등<sup>15</sup>은 1군을, 정등<sup>16</sup>은 2군을, 구등<sup>17</sup>은 Kugelberg-Welander병을 보고하였다.

Werdnig-Hoffmann병의 진단에는 임상증상외에 혈청효소, 근전도 및 근생검을 실시한다. 혈청 효소중 CK(Creatinine Kinase)는 대부분 정상치를 보이지만 중간형이나 경증형인 경우 상승되어 있는 수가 있으므로 이때는 근이영양증과의 감별진단을 요한다. 근전도는 denervation과 인관위 연축전위(fibrillation potentials)가 있는 경우 진단적 의의가 있으며<sup>18</sup>

65%에서 신경원성 소견(neurogenic findings)을 보인다고 보고하였으며<sup>16)</sup> 이때의 소견으로 극파와 연축(positive sharp wave & fibrillation), 상호 간섭 양상의 감소(reduced interference pattern), 근전위 진폭 및 기간의 증가(motor unit potential of normal duration or longer duration)를 볼 수 있다<sup>15,17)</sup>. Kamala 등<sup>18)</sup>은 근 초음파검사가 선별검사로 유용하다고 보고하였으나 보편화되지는 않고 있다.

근생검은 가장 유용한 전단 방법으로서 균질화인 경우 근육량에 비해 지방과 결체조직의 증가가 현저하고 근세포의 핵의 수가 증가하는 반면에 척수 신경형 근 위축인 경우 근섬유의 집단위축을 일으키고 근섬유의 직경이 감소하며 결체조직의 증가가 현저하지 않고 세포사이의 구조나 근세포 원형 절내의 변화는 거의 없다<sup>19)</sup>. 본 증례의 경우 근섬유의 집단위축이 있었고 근세포의 변화가 없는 것으로 보아 척수 신경형 근위축에 해당되었다. 전자현미경 소견에서는 mitochondria수의 감소, 불규칙한 핵모양, 핵내외 막의 분리, 근 filament의 상실과 Golgi체 주위의 풍부한 lysosome의 집결 등을 볼 수 있다<sup>20)</sup>. 조직화학적 분석에 의하면 특수 효소들, 즉 nicotinamide-adenine dinucleotide phosphate diaphorase의 활성증가<sup>21)</sup>나 소아에서만 나타나는 neural cell adhesion molecule (N-CAM)<sup>22)</sup>를 볼 수 있다.

근생검소견은 중증형과 중간형에서 매우 유사하므로 실제에 있어 질환의 정도나 예후를 판단하는데 큰 도움을 줄 수 없다. 예후는 발병 연령이 어려수록 불량하여 수차례 걸친 흡입성 폐렴과 호흡부전에 의해 사망하게 된다. Byers와 Banker<sup>11)</sup>는 평균 생존 기간은 1군은 17개월, 2군은 42개월, 3군은 82.5개월로 보고하였다.

치료는 병의 진행을 막을 수 있는 특수한 방법은 없으며 단지 대중요법에 의존하게 되고 탈력으로 수유장애가 있을때는 튜브 영양법이 필요하며 자주 흡인해 주어야 한다. 척추 축만증은 물리치료로 악화를 방지할 수 있으며<sup>23)</sup> 보조 기구가 도움이 된다. 반복되는 감염에 대한 적극적인 치료와 유전학적 상담이 필요하다.

## 요약

저자들은 5개월된 남아에서 생후 3개월부터 근무력증상을 나타내고 발육이 지연되었으며 균전도 및 근생검 검사상 Werdnig-Hoffmann병 group II로

생각되는 1례를 경험 하였기에 문헌고찰과 함께 보고하는 바이다.

## 참 고 문 헌

1. Byer RK, Banker BO: Infantile muscular atrophy. *Arch Neurol* 1961; 5: 140-163.
2. Werdnig G: Zwei fruhinfantile hereditare Fälle von progressiver Muskelatrophie unter dem Bilde der Dystrophie, aber auf neurotischer Grundlage. *Arch Psychiat* 1891; 22: 437-481(Cited from Ref. 1).
3. Hoffmann J: Über die hereditäre progressive spinale Muskelatrophie im Kindesalter. *Muenchen Med Wschr* 1900; 47: 1649-1651(Cited from Ref. 1).
4. Kugelberg E, Welander L: Heredofamilial muscular atrophy simulating muscular dystrophy. *Arch Neurol Psychiat* 1956; 75: 500-509(Cited from Ref. 5).
5. Zellweger H, Schneider H, Schuldt DR: A new genetic variant of spinal muscular atrophy. *Neurology* 1969; 19: 865-869.
6. Brandt S: Course and symptoms of progressive infantile muscular atrophy. *Arch Neurol Psychiat* 1950; 63: 218-228.
7. Pearn JH, Carter CO, Wilson J: Acute infantile spinal muscular atrophy. *Arch Dis Child* 1973; 48: 425-430.
8. Spiro AJ: Minipolymyoclonus. *Neurology* 1970; 20: 1124-1126.
9. Schwentker EP, Gibson DA: The orthopaedic aspects of spinal muscular atrophy. *J Bone Joint Surg* 1976; 58: 32-38.
10. Furukawa T, Nakao K, Sugita H, et al: Kugelberg-Welander disease: With particular reference to sex-influenced manifestations. *Arch Neurol* 1968; 19: 156-162.
11. Dubowitz V: Infantile muscular atrophy: A prospective study with particular reference to a slowly progressive variety. *Brain* 1964; 87: 707-818.
12. 김우정, 이동구, 황경태 : Werdnig-Hoffmann병의 1례. 소아과 1985; 28: 103-106.
13. 정우영, 이철, 황태규, 박인순, 이순용 : Werdnig-Hoffmann병 1례. 소아과 1985; 28: 726-730.
14. 구철희, 이기자, 정현기, 정윤주 : Werdnig-Hoffmann병(Kugelber-Welander형)의 1례. 소아과

- 1987; 30: 1170-1175.
15. Buchthal F, Olsen PZ: Electromyography and muscle biopsy in infantile spinal muscular atrophy. *Brain* 1970; 93: 15-30.
16. Winggaarden G, Bethlehem J: Benign infantile spinal muscular atrophy. *Brain* 1973; 96: 163-170.
17. Whang KT, Oh SJ, Benton JW: Diagnostic approach to neuromuscular disorder in children. *소아과* 1981; 24: 101-119.
18. Kamala D, Suresh S, Githa K: Real-time ultrasonography in neuromuscular problems in children. *J Clin Ultrasound* 1985; 13: 465-468.
19. Duncan C, Strub R, McGarry P, et al: Peripheral nerve biopsy as an aid to diagnosis in infantile neuroaxonal dystrophy. *Neurology* 1970; 20: 1024-1032.
20. Shafiq SA, Mihorat AT, Gorycki MA: Fine structure of human muscle in neurogenic atrophy. *Neurology* 1967; 17: 934-948.
21. Chou SM, Kakadej AM: Ultrastructure of chromatolytic motoneurons in a case of Werdnig-Hoffmann disease. *Neurology* 1980; 20: 381 (Abstract).
22. Walsh FS, Moore SE, Lake BD: Cell adhesion molecule N-CAM is expressed by denervated myofibers in Werdnig-Hoffmann and Kugelberg-Welander type spinal muscular atrophies. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1987; 50: 439-422.
23. Piasecki JO, Mahinpour S, Levine DB: Long-term follow-up of spinal fusion in spinal muscular atrophy. *Clin Orthop* 1986; 207: 44-54.

=Abstract=

### A Case of Werdnig-Hoffmann Disease

Ihn Sik Park, MD; Myung Sung Kim, MD; Joon Sik Kim, MD;  
Heung Sik Kim, MD; Chin Moo Kang, MD

*Department of Pediatrics, Keimyung University,  
School of Medicine, Taegu, Korea*

Sang Sook Lee, MD

*Department of Pathology, Keimyung University,  
School of Medicine, Taegu, Korea*

Acute Werdnig-Hoffmann disease is a heredofamilial degenerative disease of anterior horn cells in the spinal cord and of motor nuclei in the brain stem, and is clinically characterized by progressive muscular weakness and frog-leg posture.

We experienced a case of Werdnig-Hoffmann disease in a 5 month-old male infant who developed generalized muscular weakness and frog-leg posture at age of 3 months. Diagnosis was made by clinical features, electromyography and muscle biopsy.

A brief review of literatures was made.

**Key Words:** Werdnig-Hoffmann disease