조직구모양심근병증에 의한 신생아 급사

하홍일 · 구현영

국립과학수사연구원
서울과학수사연구소 법의학과

Received: August 2, 2021
Revised: August 14, 2021
Accepted: August 24, 2021

Correspondence to

Hongil Ha
Division of Forensic Medicine,
National Forensic Service Seoul
Institute, 139 Jiyang-ro, Yangcheon-
gu, Seoul 08036, Korea
Tel: +82-2-2600-4800
Fax: +82-2-2600-4629
E-mail: sanchee@korea.kr

Neonatal Sudden Death Due to Histiocytoid Cardiomyopathy

Hongil Ha, Hyun Lyoungh Koo

Division of Forensic Medicine, National Forensic Service Seoul Institute, Seoul, Korea

Histiocytoid cardiomyopathy, an extremely rare heart disease in infants and children, usually occurring in girls under the age of 2 years, is characterized by cardiomegaly, ventricular arrhythmia, and sudden death. In the present study, we report a case of a 2-day-old female neonate who suddenly showed cyanosis and cardiac arrest in the neonatal unit and died without resuscitation. Autopsy revealed multifocal nodular lesions in the left ventricle wall and papillary muscles. Microscopically, these lesions were composed of discohesive round or polygonal cells with eosinophilic cytoplasm and were positive for desmin and negative for CD68. Electron microscopy findings displayed abnormal swollen mitochondria with disorganized cristae, dense granules, and diminished myofibrils in the periphery of the cytoplasm.

Key Words: Cardiomyopathies; Sudden death; Autopsy; Neonate

서론

조직구모양심근병증(histiocytoid cardiomyopathy)은 극히 드문 심근병증으로, 대개 2세 미만(90%)의 여아(남녀 비는 1:3 또는 1:4)에서 발생하고, 심비대, 끊임없는 심실성 부정맥, 급사가 특징적인 임상 소견이다. 부검 또는 수술을 통해서 주로 좌심실벽에서 황갈색 결절을 보고, 조직학적으로 거품 형성 또는 과립성인 다각형 세포를 확인하여 진단한다[1-3]. 저자들은 조직구모양심근병증으로 생후 2일 만에 급사한 신생아의 부검을 경험하고, 이를 보고하고자 한다.

증례 보고

변사자는 출생 당일 16:13경 분만 진행 장애로 인해 응급 제왕절개수술을 통해 출생한 여아(재태 39⁺3주), 아프가 점수

는 1분과 5분 모두 10점이었고, 출생 체중은 3,140 g (36번째 백분위수에 해당됨)이었다. 출생 후 검사에서 특이사항이 없어서 신생아실로 입원하였다. 산모는 35세의 초산부로, 자연 임신이었고, 산전 진찰에서 특기할 점이 없었으며, 특별한 임신의 위험인자는 없었다.

출생 이틀 후 01:30경 신생아실에서 간호사가 컵으로 분유를 먹이고 나서 트림을 시킨 후 잘 자고 있었는데, 01:46경 산모가 직접 수유하길 원해서 02:00경 수유를 준비하는 과정에서 청색증이 나타나서 앰부배강을 시작하였고, 맥박은 측정되지 않았으며, 산소포화도(SpO₂)는 55%였다. 02:03경 기도 삽관을 실시하고, 심폐소생술을 지속하였는데, 입안에 많은 양의 우유가 있었고, 기도 삽관시에도 지속적으로 우유가 나오는 것을 확인하였다. 이후 신생아중환자실로 입실하여 지속적인 심폐소생술을 시행하였으나 호전되지 않고, 보호자 면담 후에 04:57경 사망을 선언하였다. 기도에서 많은

양의 우유가 흡인되었던 점 등을 고려하여 임상적인 사인은 흡인에 의한 신생아가사(neonatal asphyxia)로 기록되었다.

사망 3일 후에 부검이 시행되었다. 변사자의 키는 55 cm가량, 몸무게는 3,016 g이었다. 시반은 적자색으로 시체의 뒷부분에 나타났고, 시강은 소실되었다. 심폐소생술에 의한 것으로 추정되는 복장부위의 피부까짐과 머리, 몸통, 양쪽 팔, 다리에서 여러 곳의 주사바늘자국 외에 외표검사에서 특기할 소견을 볼 수 없었다.

뇌는 10% 포르말린 용액에 3주간 고정 후에 신경병리학적 검사를 시행하였고, 특별한 이상소견을 확인할 수 없었으며, 뇌의 무게는 425 g이었다.

인두, 식도, 기도에서 이물질은 확인되지 않았고, 그 외에 특별한 소견은 없었다.

심장막(심낭) 안에 적은 양의 장액성 액체가 있었고, 심장동맥의 주행에서 특기할 이상을 볼 수 없었다. 좌심실벽, 심실사이막, 우심실벽의 두께는 각각 최대 0.5 cm, 0.6 cm, 0.4 cm이었고, 좌심실벽과 유두근에서 경계가 불분명한 다수의 결절성 병변(최대 직경 3 mm가량)이 있었으며, 광학현미경검사에서 심실벽과 꼭지근에서 호산성 세포질이 있는 반응집성의 원형 또는 다각형의 세포로 구성된 다국소성 결절 병변을 확인하였는데, 면역조직화학검사에서 이 세포들은 desmin에 양성하였고, CD68에 음성이었다(Fig. 1). 포르말린에 고정된 심근조직에서 시행된 전자현미경검사에서 와해된 능선(cristae)과 밀집한 과립을 동반한, 비정상적으로 부어 있는 미토콘드리아, 세포질의 주변부에서 감소한 미세원섬유(microfibril)를 볼 수 있었다(Fig. 2). 심장의 무게는 19.8 g로 여아 신생아에서 정상 범위에 해당되었다.

다른 실질 장기에서 특별한 소견을 보지 못했으나, 허파의 현미경검사에서 폐포공간 안의 태변과 양수 물질을 확인할 수 있었다. 위(stomach)에서는 우유 등으로 추정되는 적은 양의 액상 내용물 외에 특별한 소견을 볼 수 없었다.

부검과 별도로 제출된 태반의 크기는 17×16×3 cm이었고, 무게는 고정 후에 500 g가량이었으며, 태반과 탯줄에서 특별한 소견을 확인할 수 없었다.

약독물검사에서 응급치료 중에 사용된 것으로 추정되는 마취제인 리도카인(lidocaine)과 로피바카인(ropivacaine) 외에 특별한 약물과 독물이 검출되지 않았고, 눈유리체액의 임상화학검사에서 특별한 소견을 볼 수 없었다. 혈액배양검사에서 미생물이 검출되지 않았고, C-반응단백질(C-reactive protein)은 0.03 mg/dL 미만, 비만세포 트립타제(mast cell tryptase)는 12.6 µg/L로 정상 범위였다.

이상의 소견을 종합하여, 저자들은 변사자의 사인을 조직구모양 심근병증으로 판단하였다.

고 찰

조직구모양심근병증은 1962년 Voth 등에 의해 처음 보고된 후, 격리심장지질증(isolated cardiac lipidosis), 황색종심근변증(xanthomatous cardiomyopathy), 호산성심근병증(oncocytic cardiomyopathy), 심근과오종(myocardial hamartoma), 조롱박세포종(Purkinje cell tumor), 영아기의 거품형성심근변형(foamy myocardial transformation of infancy) 등의 다양한 이름으로 사망 사례의 부검이 다수 보고되었는데, 이는 대개의 경우 치료를 받지 않으면 이른 나이에 사망했기 때문으로, 최근에는 약물치료, 심박조율기 삽입, 결절 부위의 수술적 절제 등으로 생존율이 높아졌고, 전기생리학적 지도화(electrophysiological mapping)를 이용한 심내막 생검을 통해서 진단된 경우도 보고되고 있다[4]. 다양한 이름에서 알 수 있듯, 심장전도계에서 생긴 조롱박세포의 과오종성 병변으로 생각되어 왔지만, 이를 미토콘드리아 질환의 심장 발현임을 알려주는 다수의 보고가 있었다[5,6]. 인종적으로는 백인에 가장 흔하게 발생하지만(80%), 아시아인에서 보고된 예도 드물게 있다[3].

다양한 임상 소견을 나타내는데, Shehata 등[2]에 따르면, 보고된 예의 68%에서 사망 전에 부정맥을 경험했고, 약 38%에서 증상을 동반한 부정맥으로 3주 이상의 의사 진료를 받았으나, 그 외엔 죽기 전에 짧은 기간 동안 감기 증상 등을 제외하곤 건강하였고, 약 22%에서 급사의 형태로 나타났는데, 이런 경우 영아급사증후군(sudden infantile death syndrome)으로 오인될 수 있다. 거의 대부분의 예에서 현저한 심비대를 보였고, 이런 환자들 중에 일부는 심방 및 심실 중격결손, 심내막탄력섬유증, 좌심실형성부전, 각막혼탁, 소안구증, 백내장, 구개열, 물뇌증, 뇌들보 무발생, 콩팥낭종 등의 심장 및 심장의 선천기형을 동반했다[2,4].

육안적으로 심장에서 비대를 나타내고, 다수의 결절이 좌심실벽의 내막 표면, 심방, 심장판막에서 나타날 수 있다. 이들은 편평하거나 둥글고, 부드러우며, 노란색에서 황백색으로, 크기는 수 mm에서 1 cm에 이르고, 육안적으로 보이지 않을 수도 있다. 조직학적으로 결절은 내막밑의 경계가 좋은, 크고 거품이 있는 과립세포로 이루어져 있다. 이 세포들에서 림프구 침윤과 더불어 글리코겐, 지방, 색소 등이 보일 수 있다. 면역조직화학검사에서 desmin, smooth muscle actin, myoglobin 면역염색에서는 양상을 나타내지만, S100 단백질과 CD68 같은 조직구 표지자에서는 음성을 나타낸다. 전자현미경에서는 미세원섬유가 드물게 주변부에서 나타나고, 많은 수의 비정상적인 미토콘드리아가 확인되며, 산재된 결합체(desmosome), 사이원반(intercalated disc), 랩토피브릴(leptofibril)이 간혹 나타나지만, T관(T-tubule)을 볼 수 없다는 것이 특징이다[2-4].

Fig. 1. The left ventricle shows multifocal nodular lesions in the ventricular wall and papillary muscles indicated by arrow (A). Microscopically, these lesions are composed of discohesive round or polygonal cells with eosinophilic cytoplasm (B, H&E, $\times 40$; C, H&E, $\times 200$), which are positive for desmin (D, $\times 200$) and negative for CD68 (E, $\times 200$).

조직구모양심근병증은 X염색체 p22 영역의 결손을 동반한 질환인 소안구증과 선형피부결함(microphthalmia with linear skin defects, MLS) 증후군 또는 소안구증, 피부무형성증, 안구건조증(microphthalmia, dermal aplasia, and sclerocornea, MIDAS) 증후군에서 많이 보고되어 있는데, 이는 조직구모양심근병증과 관련된 유전자가 X염색체에 있

는 것을 시사한다[6].

본 증례는 만삭으로 정상 분만 후 2일 만에 갑자기 증상이 발생하고 빠른 시간 내에 사망한 경우로, 심장의 결절성 병변 외에 특별한 임상적/병리학적 이상을 확인할 수 없었고, 심장의 무게도 정상 범위에 해당되었다. 문헌검색에서 대부분의 예는 영아기 이후에 발생하였고, 본 증례와 같이 신생아기에

Fig. 2. Abnormal swollen mitochondria with disorganized cristae and dense granules, and diminished myofibrils in the periphery of the cytoplasm (A, $\times 2,500$; B, $\times 10,000$).

급사한 예는 소수였으며, 특히 아무런 증상 없이 갑작스럽게 사망에 이른 형태는 거의 볼 수 없었다. 국내에서는 조직구모양심근병증의 부검 예 자체를 확인할 수 없었다.

비록 조직구모양심근병증이 국내에서는 드물고, 일반적으로 부정맥 등의 임상증상이나 심장의 형태적인 이상을 동반하는 경우가 많긴 하지만, 법의실무에서는 신생아와 영아의 원인 불명의 급사에서 감별해야 할 하나의 사인으로 고려해야 할 것이다.

ORCID: Hongil Ha: <https://orcid.org/0000-0003-2234-5934>; Hyun Lyong Koo: <https://orcid.org/0000-0002-1170-2134>

Conflicts of Interest

No potential conflict of interest relevant to this article was reported.

References

1. Gilbert-Barness E, Steffensen TS, Johnson DR. Pediatric metabolic diseases. In: Collins KA, Byard RW, eds. Forensic pathology of infancy and childhood. New York: Springer-Verlag; 2014. p. 993-1057.
2. Shehata BM, Patterson K, Thomas JE, et al. Histiocytoid cardiomyopathy: three new cases and a review of the literature. *Pediatr Dev Pathol* 1998;1:56-69.
3. Gilbert-Barness E. Cardiovascular system. In: Gilbert-Barness E, Spicer DE, Steffensen TS, eds. Handbook of pediatric autopsy pathology. 2nd ed. New York: Springer; 2014. p. 231-328.
4. Dyamenahalli U, Moskowitz IP, Koo SC, et al. The cardiovascular system. In: Husain AN, Stocker JT, Dehner LP, eds. Stocker and Dehner's pediatric pathology. 4th ed. Philadelphia, PA: Wolters Kluwer; 2016. p. 564-629.
5. Finsterer J. Histiocytoid cardiomyopathy: a mitochondrial disorder. *Clin Cardiol* 2008;31:225-7.
6. Ashworth MT. The cardiovascular system. In: Keeling JW, Khong TY, eds. Fetal and neonatal pathology. 4th ed. London: Springer-Verlag; 2007. p. 571-621.