

경련을 동반한 신생아 부신백질이영양증

울산대학교 의과대학 서울아산병원 소아과

신영림·유한욱

서론

신생아 부신백질이영양증은 Zellweger 증후군과 영아형 Refsum 질환과 함께 peroxisome 생성 과정의 장애로 인한 질환으로 알려져 있다. 이 세 질환은 전반적인 peroxisome 기능 저하를 보이며 임상상의 경중에 따라 분류되는 연속체 질환으로 Zellweger 증후군이 가장 심한 임상양상을 보이며 그 다음으로 신생아 부신백질이영양증, 영아형 Refsum 질환으로 나타난다. 신생아 부신백질이영양증은 Zellweger 증후군과는 달리 대부분은 특이한 얼굴모양은 보이지 않으며 근력 저하와 신생아 경련, 간비대와 간기능 저하, 색소성 망막염, 청력 소실 등의 증상을 보이면서 대부분 2세 경에 사망하는 것으로 알려져 있다. 저자들은 처음에 신생아 경련으로만 진단되어 치료받아 오다가 3세경 부신 기능 저하로 인해 신생아 부신백질이영양증으로 진단된 환자 1례를 경험하였기에 보고한다.

증례

환아: 오○정, 생후 14일, 여아

주소: 신생아 경련

현병력: 환아는 생후 1일경부터 폐렴으로 항생제 치료 받아오던 중 생후 7일경에 2-3분 동안 오른쪽 눈을 깜박거리고 왼쪽 하지에 강직성 발작과 청색증이 동반된 경련이 하루 10회 이상 지속되어 본원으로 전원되었다.

과거력 및 가족력: 환아는 양수 감소증으로 재태기간 37주 2일에 제왕절개술로 분만되었고 출생시 체중은 2.46 kg이었고 APGAR score는 1분에 9점, 5분에 10점이었다. 환아는 첫 번째 자식이었으며 부모는 모두 건강하였다.

진찰 소견: 입원 당시 의식은 명료하였으나 급성 병색을 보이면서 활동력이 감소되어 있었고 활력 징후는 심박수 140회/분, 호흡수 40회/분, 체온은 37.2°C이었다. 체중은 2.45 kg(<3 백분위수)이었고 신장은 49 cm(25-50 백분위수), 두위는 39.3 cm(>97 백분위수)이었다. 흉부 소견에서 호흡시 흉골하 함몰이 관찰되었으며 좌측 흉골연에서 경도의 수축기 심잡음이 청진되었다. 복부 진찰에서 간이나 비장 비대는 없었다. 신경학적 진찰 상 심부건반사는 감소되어 있었고 전반적으로 긴장 저하를 보였다.

검사 소견: 말초 혈액 검사에서 혈색소 14.1 g/dL, 백혈구 7,400/mm³, 혈소판 442,000/mm³이었다. 간효소치나 빌리루빈, 그 외에 다른 혈액 생화학 검사, 전해질 검사 및 뇌척수액 검사는 정상이었다. 혈장 아미노산 분석과 소변 유기산 분석 결과도 정상이었다. 심초음파 검사상 심방중격결손증이 있었고 뇌 자기공명 영상촬영 검사상 편평두개저와 양안 격리증 및 실비우스 주변에 피질 이형성증 소견을 보였다(Fig. 1). 뇌파

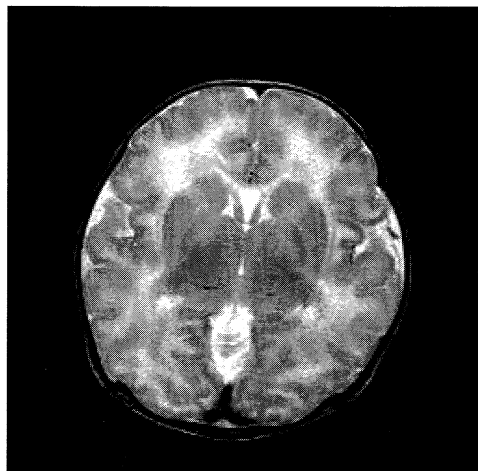


Fig. 1. Brain MRI shows mild bilateral perisylvian cortical dysplasia.

검사에서는 간간이 극파가 관찰되었다.

치료 및 경과: 환아는 항경련제 복용 후 경련은 줄어들어 퇴원하였고 약 2개월 후에 다시 경련이 심해져서 재입원 하였으며 그 후로 계속되는 경련과 근긴장 저하 및 발달 저하, 그리고 반복되는 흡인성 폐렴으로 수습 회 입원 치료를 반복하였고 생후 14개월경 경피적 위루설치술을 시행하였다. 생후 23개월경에는 장기간 인공호흡기 치료로 기관절개술을 시행하였고 집에서 자가인공호흡기 치료 및 관급식을 시행하면서 지내왔다. 출생시부터 근긴장 저하가 지속되어 계속 누워지내는 상태이며 언어 및 인지 능력은 거의 발달되지 않는 상태이고 생후 10개월 때 다시 검사한 뇌 자기 공명 영상 촬영에서 수초 현상이 연령보다 지연되어 있고 전반적 뇌실질이 위축이 관찰된 것 외에 특이 소견이 없었고 신경 및 근전도 검사에서도 이상이 없었다.



Fig. 2. Patient with neonatal adrenoleukodystrophy at the age of 43 months. She shows severe hypotonia, hepatomegaly and hyperpigmented skin.

Table 1. Plasma VLCFA, Pipecolic Acid, and Phytanic Acid Level

	Results	Reference values
VLCFA		
C22:0	0.539	0.57-1.79
C24:0	1.304	0.46-1.10
C26:0	2.506($\mu\text{g/mL}$)	0.15-0.51($\mu\text{g/mL}$)
C24/C22	2.419	0.76-0.92
C26/C22	0.145	<0.02
pipecolic acid	8.3($\mu\text{mol/L}$)	0.54-2.46($\mu\text{mol/L}$)
phytanic acid	0.40($\mu\text{g/mL}$)	0.03-3.00($\mu\text{g/mL}$)

VLCFA: very long-chain fatty acids

환아는 생후 43개월경 심한 탈수 및 전신부종을 주소로 다시 내원하였고, 거드랑이와 유두부 주위, 손금과 구강 점막의 피부색이 전반적으로 짙은 갈색으로 침착 되었으며 간이 커져 있었고 검사상 간효소치는 정상이었으나 전해질이 sodium 119 mEq/L, potassium 3.7 mEq/L, chloride 87 mEq/L로 검사되었다 (Fig. 2). 부신 기능 저하 여부를 평가하기 위하여 실시한 ACTH는 5420 pg/ml로 증가되었고 Cortisol은 <1.0 $\mu\text{g/dl}$ 로 감소되었다. 신생아 부신백질이영양증 의심하에 나간 hexacosanoic acid(very long-chain fatty acid), pipecolic acid, phytanic acid가 증가된 것을 확인하고 진단하였다(Table 1). 환아는 현재 hydrocortisone과 9 α -fluorocortisol을 투여하면서 경과 관찰 중이다.

고 찰

신생아 부신백질 이영양증은 peroxisome 질환의 하나로 1978년 Ulrich 등¹⁾에 의해서 저긴장, 경련, 신생아 반사가 없는 남아에서 처음 보고되었다. 이 환자는 뇌의 백질에 탈수초화와 부신피질의 위축 등을 보였지만 X 염색체 연관된 부신백질이영양증에서 보이는 뇌의 이소증이나 뇌이랑 비대증 및 회색질 변성 등은 관찰되지 않았다. 그 이후 이 두 질환은 다른 질환으로 구별되었는데 신생아 부신백질이영양증은 peroxisome 생성과정의 장애에 의한 상염색체 열성 유전 질환이고 X 염색체 연관 부신백질이영양증은 한가지 peroxisome 효소의 장애로 인해 생기는 질환으로 X 염색체 연관 유전을 하는 것으로 알려지게 되었다²⁾.

Peroxisome은 적혈구를 제외한 모든 세포 내에 존재하고 한 개의 막으로 둘러싸여 있는 세포 내 소체로 plasmalogen(ether phospholipid)의 생합성, 지방산 α 및 β oxidation, cholesterol과 dolichol 생합성, pipecolic acid 분해, docosahexanoic acid 생합성, 과산화수소 대사 및 아미노산 대사 등에 관여하고 있다. Peroxisome 질환은 현재 두 개의 군으로 분류되고 있는데 하나는 peroxisome 안으로 한 개 이상의 단백질이 들어오지 못해서 생기는 peroxisome 생성 과정 장애에 의한 질환으로 Zellweger 증후군, 신생아 부신백질이영양증, 영아형 Refsum 질환이 속하는데 이들은 모두 같은 질환의 연속체로 생각되어지며, 이 중

Zellweger 증후군이 가장 증상이 심하고 그 다음으로 신생아 부신백질이영양증에서 심한 임상양상을 나타낸다³⁾. 그리고 다른 군으로 하나의 peroxisome 효소의 장애로 생기는 질환으로 구분하는데 X 염색체 연관 부신백질이영양증, Acyl-CoA oxidase 결핍증 등이 이에 속한다.

Peroxisome 생성 과정을 보면 세포질에 있는 polyribosomes에 의해 peroxisome 단백질이 합성이 되고 번역과정 후에 세포소체 내로 들어가는데 단백질이 이러한 소체 내로 들어가도록 구분짓는 것은 peroxisomal targeting signals(PTSs)에 의해서이다⁴⁾. 이러한 신호는 peroxisome 안으로 새로 합성된 peroxisome 단백질이 들어가기 위해 필수적으로 필요하며 현재 PTS1과 PTS2가 알려져 있다. Peroxisome에 들어가기 실패한 대부분의 효소는 세포질에서 파괴되어진다.

상보성(complementation) 연구에 의해 peroxisome 생성 과정 장애 질환은 12개의 다른 상보성 집단으로 구분되었다. 1에서 10군까지는 Zellweger 증후군, 신생아 부신백질이영양증, 영아형 Refsum 질환으로 나타나고 11군은 근형부 점상 연골이형성증으로 표현된다. 현재 11개의 집단에서 PEX 유전자에 결함이 있다고 알려졌다⁵⁾. 이 중 65%가 속하는 제 1 상보성 집단은⁶⁾ 143-kD AAA(ATPase associated with diverse cellular activities) 단백질의 부호를 결정하는 PEX1 유전자의 돌연변이에 의해 생긴다고 보고되었다^{7,8)}. 현재 이 집단에 속한 환자들은 증상의 경중에 따라 Zellweger 증후군, 신생아 부신백질이영양증 및 영아형 Refsum질환으로 나타난다.

임상 양상을 보면 신생아 부신백질이영양증은 Zellweger 증후군과는 달리 특이한 얼굴모양을 나타내지 않으며 출생 즉시 또는 직후에 증상이 나타나기 시작한다. 대부분 심한 근력 저하와 신생아 경련을 동반하고 정신운동성 발달이 거의 없거나 심하게 지연되지만 소수에서 목을 가누거나 언어발달을 약간 보이는 경우도 있다. 그렇지만 3세에서 5세 사이에 백질이영양증이 진행되면서 퇴행하게 된다. 환아들은 출생시부터 근력 저하가 심하고 파악반사와 Moro 반사등 신생아 반사가 나타나지 않고 심부건 반사도 감소되어 있다. 신경전도 검사가 감소된 경우도 보고되었다⁹⁾.

경련은 보통 출생 첫날부터 시작되고 Zellweger 증

후군보다 항경련제에 잘 반응하지 않는다¹⁰⁾. 경련의 양상은 얼굴의 수축이나 팔과 다리의 간대성 발작을 보이며 대발작 양상으로 나타나기도 한다¹⁰⁾. 뇌파는 고전압의 서파와 양측성 다발성 극파가 독립적으로 나타내며 한 환자에서는 평파를 보이기도 하였다¹⁰⁾. 뇌 CT 스캔에서는 정상으로 보이거나 백질이 약간 감소되어 보이며 뇌실이 커지기도 한다⁹⁾. 뇌 자기공명영상에서 백질의 변성과 다수의 작은 뇌이랑을 포함한 뇌피질 이형성증이 관찰되기도 한다.

간비대는 점점 심해지며 간기능이 저하되어 간효소치가 증가되며, 백내장, 안구 진탕, 색소성 망막염과 시신경 위축을 보이고 청력 소실도 대부분에서 나타난다. 부신피질 기능도 감소되지만 전형적인 Addison 병이 보이는 경우는 드물다고 알려져 있다. 부검 소견에서 매우 작은 부신이 발견되기도 하였다^{1,9)}. 신생아 부신백질이영양증에서는 신장 낭종과 점상연골 이형성증은 관찰되지 않았다.

대부분의 환자들은 2세 전에 사망하는 것으로 보고되고 있으며^{1,9)} 평균 사망 연령은 15개월로 Zellweger 증후군보다는 늦게까지 생존해 있는 편이다. 소수에서 10대까지 생존한 경우를 보고하였지만 이들은 심한 장애와 특징적인 얼굴모양을 가지고 있었다¹¹⁾.

Zellweger 증후군, 신생아 부신백질이영양증과 영아형 Refsum 질환에서는 peroxisome 생성 장애로 인해 혈장의 very long-chain fatty acids(VLCFA), dihydroxycholestanic acid와 trihydroxycholestanic acid, pristanic acid, phytanic acid와 L-pipecolic acid가 증가하고 혈장과 적혈구의 docosahexanoic acid 및 적혈구의 plasmalogens이 감소하며 소변으로 dicarboxylic acids가 많이 배출하므로 이러한 생화학적 이상으로 이 질환들을 진단할 수 있다. 혈장의 VLCFA 수치는 Moser 등¹²⁾이 3,000 명의 peroxisome 질환 환자들을 대상으로 한 연구에서 C26:0은 Zellweger 증후군에서 $3.30 \pm 1.63 \mu\text{g/ml}$, 신생아 부신백질이영양증은 $2.31 \pm 1.43 \mu\text{g/ml}$, 영아형 Refsum 질환은 $1.26 \pm 0.73 \mu\text{g/ml}$, 정상인에서는 $0.26 \pm 0.15 \mu\text{g/ml}$ 이었고 C26:0/C22:0은 각각 0.52 ± 0.24 , 0.35 ± 0.31 , 0.14 ± 0.11 , 0.01 ± 0.02 이었으며 C24:0/C22:0은 각각 1.95 ± 0.42 , 1.74 ± 0.49 , 1.39 ± 0.71 , 0.86 ± 0.22 로 보고하였다. 뇌, 망막, 간과 혈장에서 뇌와 망막을 구성하는데 중요한 docosahexanoic acid(DHA)도 낮게 측정

되는데¹³⁾ 이에 대한 자세한 기전은 아직 모르지만 β -oxidation 장애에 의한 결과로 생각되어진다. 또한 trihydroxycholestanic acid와 dihydroxycholestanic acid의 담즙산 전구물질들도 peroxisome에서 deoxycholic acid로 대사 되지 못하고 쌓이게 되어 간 효소와 빌리루빈이 증가하게 된다. pipecolic acid도 α -aminoadipic acid로 대사되는 과정의 장애로 인해 증가하게 된다.

병리학적 소견에서는 간이나 신장들의 조직들에서 peroxisome이 존재하지 않거나 수가 감소된 것이 중요한 특징으로 ghost라고 명명된 정상적인 기질 단백질 및 효소가 부족한 막 단백질을 가지고 있는 낭을 관찰할 수 있다. 뇌조직에서도 백질의 탈수초화에 의한 이영양증 뿐만 아니라 비정상적인 이행으로 인해 작은뇌이랑증과 비대뇌이랑증을 나타내고¹⁾ 뇌실주변의 투명화와 미세석회화도 관찰되었으며⁹⁾ 회색질 내에 신경조직의 손실과 피질 신경원 붕괴도 나타난다. Moser 등⁶⁾에 의하면 신경의 이행 장애는 약 20%에서 관찰되며 탈수초화는 50%에서 나타난다고 보고하고 있다.

유전적으로 신생아 부신백질이영양증은 상염색체 열성 유전을 하며 남녀 모두 같은 표현형을 보인다. Peroxisome 생성과정 장애 질환의 빈도는 25,000-50,000명 중의 1명으로 알려졌다¹⁴⁾. 산전 검사는 양수 세포 배양이나 융모막 세포에서 VLCFA를 검사하거나 dihydroxyacetonephosphate acyltransferase의 활성도를 분석하고 세포질에 존재하는 catalase 활성도를 측정하여 검사할 수 있다¹⁵⁾. PEX 유전자 돌연변이를 밝히는 것도 고위험 가족에서 보인자를 알아내고 산전에 진단하는데 중요하다.

아직 신생아 부신백질이영양증에 대한 효과적인 치료는 없다. 일부에서 임상적인 증상을 완화시키기 위해 여러 시도들이 이루어졌는데 clofibrate에 의해 간의 peroxisome을 형성시키려 하거나¹⁶⁾ phytanic acid를 낮추거나¹⁷⁾, plasmalogens을 공급하는 치료 방법¹⁸⁾ 등은 성공하지 못하였다. 최근에 Setchell 등¹⁹⁾에 의해 cholic acid와 deoxycholic acid를 사용하여 비정상적인 담즙산을 감소시키는 방법과 Martinez²⁰⁾가 경구로 docosahexanoic acid(DHA)를 투여한 방법에서 효과가 있었다는 보고가 있지만 아직 많은 환자들을 대상으로 한 검사가 필요하다.

참 고 문 헌

- 1) Ulrich J, Herschkowitz N, Heitz P, Sigrist T, Baerlocher P. Adrenoleukodystrophy. Preliminary report of a connatal case. Light and electron microscopical, immunohistochemical and biochemical findings. *Acta Neuropathol* 1978;43:77-83.
- 2) Aubourg P, Scotto J, Rocchiccioli F, Feldmann-Pautrat D, Robain O. Neonatal adrenoleukodystrophy. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1986;49:77-86.
- 3) Yajima S, Suzuki T, Shimozawa N, Yamaguchi S, Orii T, Fujiki Y, et al. Complementation study of peroxisome-deficient disorders by immunofluorescence staining and characterization of fused cells. *Hum Genet* 1992;88:491-9.
- 4) Gould SJ, Keller GA, Hosken N, Wilkinson J, Subramani S. A conserved tripeptide sorts proteins to peroxisomes. *J Cell Biol* 1989;108:1657-64.
- 5) Moser HW. Genotype-phenotype correlations in disorders of peroxisome biogenesis. *Mol Genet Metab* 1999;68:316-27.
- 6) Moser AB, Rasmussen M, Naidu S, Watkins PA, McGuinness M, Hajra AK et al. Phenotype of patients with peroxisomal disorders subdivided into sixteen complementation groups. *J Pediatr* 1995;127:13-22.
- 7) Portsteffen H, Beyer A, Becker E, Eppen C, Pawlak A, Kunau W-H, Dodt G. Human PEX1 is mutated in complementation group 1 of the peroxisome biogenesis disorders. *Nat Genet* 1997;17:449-52.
- 8) Reuber BE, Germain-Lee E, Collins CS, Morrell JC, Ameritunga R, Moser HW et al. Mutations in PEX1 are the most common cause of peroxisome biogenesis disorders. *Nat Genet* 1997;17:445-8.
- 9) Jaffe R, Crumrine P, Hashida Y, Moser HW. Neonatal adrenoleukodystrophy. Clinical, pathological and biochemical delineation of syndrome affecting both males and females. *Am J Pathol* 1982;108:100-11.
- 10) Yukitoshi T, Yasuyuki S, Kaori K, Yuzo T, Shinjiro A, Kiyokuni M et al. Epilepsy in peroxisomal diseases. *Epilepsia* 1997;38:182-8.
- 11) Noetzel MJ, Clark HB, Moser HW. Neonatal adrenoleukodystrophy with prolonged survival. *Ann Neurol* 1983;14:380.
- 12) Moser AB, Kreiter N, Bezman L, Lu S, Raymond GV, Naidu S, et al. Plasma very long chain fatty acids in 3,000 peroxisome disease patients and

- 29,000 controls. *Ann Neurol* 1999;45:100-10.
- 13) Martinez M. Abnormal profiles of polyunsaturated fatty acids in the brain, liver, kidney and retina of patients with peroxisomal disorders. *Brain Res* 1992;583:171-82.
- 14) Zellweger H. The cerebro-hepato-renal(Zellweger) syndrome and other peroxisomal disorders. *Dev Med Child Neurol* 1987;29:821-9.
- 15) Wanders RJA, Barth PG, Schutgens RBH, Heijmans HAS. Peroxisomal disorders: Post- and prenatal diagnosis based on a new classification with flowcharts. *Int Pediatr* 1996;11:203-14.
- 16) Bjorkham I, Bomstrand S, Glaumann H, Strandvik B. Unsuccessful attempts to induce peroxisomes in two cases of Zellweger disease by treatment with clofibrate. *Pediatr Res* 1985;19:590-3.
- 17) Robertson EF, Poulos A, Sharp P, Manson J, Wise G, Jaunzems A, et al. Treatment of infantile phytanic acid storage disease: Clinical, biochemical and ultrastructural findings in two children treated for 2 years. *Eur J Pediatr* 1988;147:133-42.
- 18) Wilson GN, Holmes RD, Custer J, Lipkowitz JL, Stover J, Datta N, et al. Zellweger syndrome: Diagnostic assays, syndrome delineation and potential therapy. *Am J Med Genet* 1986;24:69-82.
- 19) Setchell KD, Bragetti P, Zimmer-Nechemias L, Daugherty C, Pelli MA, Vaccaro R, et al. Oral bile acid treatment and the patient with Zellweger syndrome. *Hepatology* 1992;15:198-207.
- 20) Martinez M. Docosahexaenoic acid therapy in docosahexaenoic acid-deficient patients with disorders of peroxisomal biogenesis. *Lipids* 1996; Suppl 145:52-6.

= Abstract =

Neonatal Adrenoleukodystrophy Presenting with Neonatal Seizure

Young-Lim Shin, M.D. and Han-Wook Yoo, M.D.

*Department of Pediatrics, Asan Medical Center, College of Medicine,
University of Ulsan, Seoul, Korea*

Disorders resulting from defects in peroxisomal biogenesis include Zellweger syndrome, neonatal adrenoleukodystrophy, and infantile Refsum disease. The three diseases are now considered as a continuum of clinical features. Neonatal adrenoleukodystrophy is intermediate between Zellweger syndrome and infantile Refsum disease in severity, and is characterized by profound hypotonia, intractable seizures and premature death. We report a cases of neonatal adrenoleukodystrophy presenting with neonatal seizure and hypotonia. At the age of 43 months, she had clinical evidence of adrenal insufficiency with skin hyperpigmentation and electrolyte imbalance. She was diagnosed having neonatal adrenoleukodystrophy based on abnormally high levels of plasma very long-chain fatty acids, pipecolic acid and phytanic acid.

Key Words : Neonatal adrenoleukodystrophy, Seizure, Hypotonia, Adrenal insufficiency