

정신지체와 주의력결핍 과잉행동장애를 보이는 Noonan 증후군 1예

김 원 우 · 심 세 훈

순천향대학교 천안병원 정신건강의학과

A Case Report of Noonan Syndrome with Mental Retardation and Attention-Deficit Hyperactivity Disorder

Won-Woo Kim, M.D. and Se-Hoon Shim, M.D., Ph.D.

Department of Psychiatry, Soonchunhyang University Cheonan Hospital, Cheonan, Korea

Noonan syndrome is characterized by short stature, typical facial dysmorphology, and congenital heart defects. The main facial features of Noonan syndrome are hypertelorism with down-slanting palpebral fissures, ptosis, and low-set posteriorly-rotated ears with a thickened helix. The cardiovascular defects most commonly associated with this condition are pulmonary stenosis and hypertrophic cardiomyopathy. Other associated features are webbed neck, chest deformity, mild intellectual deficit, cryptorchidism, poor feeding in infancy, bleeding tendency, and lymphatic dysplasias. The patient is a 10-year-old boy. He had experienced repeated febrile convulsions. He had typical facial features, a short stature, chest deformity, cryptorchidism, vesicoureteral reflux, and mental retardation. His language and motor development were delayed. When he went to school, it was difficult for him to pay attention, follow directions, and organize tasks. He also displayed behavior such as squirming, leaving his seat in class, and running around inappropriately. Clinical observation is important for the diagnosis, so we report a patient who was diagnosed with Noonan syndrome, mental retardation, and attention-deficit hyperactivity disorder.

KEY WORDS : Noonan Syndrome · Mental Retardation · Attention-Deficit Hyperactivity Disorder.

서 론

Noonan 증후군(Noonan syndrome, NS)은 저신장과 특징적인 얼굴 양상, 선천성 심장기형 등의 다양한 표현 양상을 보이는 질환이다. NS는 1883년 Kobylinski가 물갈퀴목(Webbed neck)이 있는 20세 남자 환자를 보고한 이래로 지금까지 300례 이상이 보고되었다. 1963년 Noonan과 Ehmke는 폐동맥판 협착증, 저신장, 정신지체, 두눈먼거리증(hypertelorism), 그리고 비정상적인 얼굴을 가진 9명의 환자들을 보고하였고,¹⁾ 1965년 Opitz 등²⁾에 의해서 이러한 선천성 기형을 NS라고 부르게 되었다. NS 발생률은 현재까지 1000-2500명 출생 당 1

명 정도로 추정되고 있다.³⁾ Jamieson 등⁴⁾은 NS의 유전자가 염색체 12q에 있다는 것을 밝혀 냈고, 이후 PTPN11 유전자(12q 24.1)의 missense mutation이 NS 환자의 절반에서 나타난다는 사실이 밝혀졌다.^{5,6)} NS 환자들의 특징적인 얼굴 모습으로는 넓은 이마, 두눈먼거리증, 눈꺼풀처짐, 아래로 처진 눈꺼풀틈새, 높은 구개, 뒤로 돌아간 처진 귀 등이 있으며 그 외에 물갈퀴목, 낮은 두발선, 외반주, 흉부 기형, 잠복 고환과 사춘기 지연, 지능 저하 및 청력장애 등이 다양하게 관찰된다.^{3,7)} 심장 기형은 약 85% 환자에서 관찰되며 폐동맥판 협착과 비대심장근육병증이 가장 많고 심방심실중격결손, 대동맥 축착, 동맥관 개존증 등도 동반될 수 있다. 혈액학적 이상도 동반되어 혈소판 기능 부전과 혈액응고인자 XI 결핍이 관찰되기도 하였다.⁸⁾ 또한 행동발달의 장애로는 운동발달장애, 특이한 시각 문제를 동반한 학습장애, 그리고 언어장애 등을 보인다. 시각 운동 장애, 청각 소실, 혹은 발음 이상으로 인한 언어지연도 생길 수 있다.⁹⁾

국내에서는 Noonan 증후군에 대한 보고 사례가 적고 신경

접수완료 : 2011년 6월 22일 / 심사완료 : 2011년 8월 20일

Address for correspondence: Se-Hoon Shim, M.D., Ph.D., Department of Psychiatry, Soonchunhyang University Cheonan Hospital, 31 Soonchunhyang 6-gil, Dongnam-gu, Cheonan 330-721, Korea

Tel : +82.41-570-2280, Fax : +82.41-592-3804

E-mail : shshim2k@korea.com

발달학적 이상을 보고한 예가 없다. 이에 저자들은 정신지체(mental retardation, MR)와 주의력결핍 과잉행동장애(attention-deficit hyperactivity disorder, ADHD)를 동반한 Noonan 증후군을 가진 10세 남아의 치료 경험을 보고하는 바이다.

증 례

1. 현병력 및 발달력

환자는 10세 남자로서 ○○대학병원 소아과에서 간질로 치료 중 또래에 비해 지체된 행동 발달을 보이며 한시도 가만히 있려 하지 않고 초등학교에 입학해서도 부산하여 수업을 받기 못한다고 하여 2008년 6월 ○○대학병원 소아정신과로 진료 의뢰되었다. 환자는 혼혈 가정 내 3남 1녀 중 막내(첫째 형과 누나는 계모의 자녀임)이며, 계획되지 않은 임신에 의해 출생했다. 출생 당시 어머니의 나이는 32세였으며 제대 40주에 체중 2.7 kg, 제왕절개로 출생하여 10여일간 신생아 중환자실에서 치료를 받았다고 하였다. 생후 2개월째부터 열성경련을 하여 ○○대학병원 소아과에서 진료를 받기 시작하였고 1세 때 특발성 비후성 유문 협착증과 왼쪽 잠복 고환으로 수술을 받았으며 알레르기성 피부염으로 피부과 진료를 보기 시작하였다. 생후 1세 때 신장은 74.8cm(10-25 percentile), 체중은 9.5kg(10-25 percentile) 두위는 45.5cm(25 percentile)로 성장의 지연이 있었고 사지로 기거나 구르기도 못하였으며 “엄마, 맘마”라고 말을 하는 정도의 발달 지연을 보여 소아과 외래 통원 치료를 하였다. 환자가 4세 때 부모가 이혼하기 전까지 주 양육자는 친어머니였고 4세 때 아버지가 재혼하면서 새어머니가 양육하기 시작하였는데 걷지 못하고 사지로 기지도 못하였으며 대소변을 가리지 못하여 기저귀를 차고 다녔다고 하였고 말도 1-2어절 정도 밖에 하지 못하는 등 언어 발달이 지연되었다고 하였다. 새어머니가 양육을 맡은 이후 소근육 훈련 및 대소변 훈련을 시작하면서 걷기, 숟가락질, 옷입기 등이 가능하게 되었다고 하였고 언어 및 인지 발달이 느려 6세 때 정신지체 3급을 진단받았다. 여전히 1-2어절로 말을 하며 말이 느리고 발음이 어눌하여 사설 언어치료실에서 1년 6개월 가량 언어치료를 받았다. 특징적인 얼굴 모습과 외반주가 있고 저신장 및 발달지체를 보여 5세 때 ○○대학병원 소아과에서 NS의 임상적 의심 하에 염색체 검사를 시행하였으나 결과는 정상이었다. 열성경련으로 지속적으로 소아과 진료를 받던 중 7세 때 반복적인 요로감염이 의심되어 초음파 검사 시행 후 방광요관역류 4기 진단을 받고 8세에 비뇨기과에서 두차례 수술을 받았으며 구개열 및 사시에 대한 수술적 치료를 받았다. 환자는 1년 유예하여 초등학교에 입학하였으나 평소 집에서 1분도 가만히 앉아 있지 못하고 부산한 모습을 보였으며 교실에서도 주의집중이 되지

않고 한시도 가만히 있지 않아 수업을 받기 어려운 모습을 보였다.

2. 신체이학적 검사 및 정신상태 검사

환자는 2008년 6월 당시 소아과에서 실시한 이학적 검사에서 키 124cm(25-50 percentile), 체중 34kg(75-90 percentile)로 비만한 체격이었고 넓은 이마를 보이며 두 눈 사이가 멀었고 귀는 두껍고 뒤쪽으로 회전되어 있었으며 뒤쪽 머리카락선이 낮은 특징을 보였다(Fig. 1). 목은 넓고 물갈퀴 모양(Webbing)을 나타냈으며 젖꼭지 사이가 넓고 퍼져 있었으며 양발이 편평하고 외반주를 나타내었다(Fig. 2).

임상심리학적 검사에서 전체 지능은 52로 정도의 정신지체에 속하였고 언어성 지능 51, 동작성 지능 65로 전반적인 인지 기능이 지체되어 있고 3세부터 어린이집, 1년 6개월 이상의 언어치료, 새어머니로부터의 개별학습지도 및 초교 학습이 이루어지고 있음에도 불구하고 퍼즐 조각을 맞추는 정도의 수행만 가능할 뿐 숫자 1-10까지 정확히 세지 못하고 환자와 친형의 이름 외에는 쓰지 못하며 글씨를 전혀 읽지 못하는 등의 모습을 보였다. 그림 검사에서도 보고 그리기조차 이루어지지 못할 뿐만 아니라 형태를 알아보기 힘들고 검사자의 지시를 잘 알아듣지 못하는 모습을 보였으며, 사회성숙도검사에서도 사회지능 66으로 연령대에 비해 상당히 지체되어 있어 일상생활 및 학교 학습에서의 어려움이 클 수 있음이 시사되었다. 또한 주의력결핍 과잉행동장애 평가 척도에서 부주의성 척도가 21점, 과잉행동/충동성 척도가 21점, 총점 42점으로 나왔고 학교 수업이나 일, 다른 활동시에 주의집중을 하지 않고, 가만히 앉아 있지를 못하고 계속하여 손발을 움직이거나 돌아다니는 모습을 보이며, 지속적으로 다른 사람을 방해하고 간섭하는 등의 모습을 보였다.



Fig. 1. The characteristic face of Noonan syndrome

뇌 자기공명영상에서는 뇌량의 전후직경 감소, 우측 편도체 신호강도 증가 소견을 보였고 뇌파검사에서는 우측반구 간질 소견이 보였다. 실험실 검사에서는 특이 소견 보이지 않았다.

3. 진단과 치료

임상적 진단은 Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, 4th edition, text revision에 근거하여 ADHD와 mild MR로 진단되었다. 환자가 주의집중 하지 못하고 지속적으로 돌아다니려 하며 가만히 있지 못하는 등의 증상에 대하여 2008년 7월 ○○대학병원 소아정신과에서 methylphenidate 18mg/d를 처방받기 시작하였다. 2009년 4월에는 환자의 행동이 더욱 부산하고 산만해지며 한자리에 있지 못하고 수업도 받지 못하는 모습을 보여 methylphenidate 36mg/d로 점차 증량하면서 risperidone 1mg을 추가로 처방받았다. 2009년 12월 전신성 강직성-간대성 발작이 5회 가량 발생하여 ○○대학병원 소아과에서 lamotrigine을 처방하기 시작

하였고 초기 50mg/d에서 200mg/d까지 증량하였으나 경련 반복하는 모습을 보였다. 이에 2010년 1월 ○○대학병원 소아정신과에서는 methylphenidate를 atomoxetine으로 교체하여 환아 체중에 맞추어 간질 발생 유무 확인하며 점차 증량하였다. 환아는 조절되지 않는 간질 치료 위해 2010년 3월 △△대학병원 소아과 방문하였고 역시 NS 진단 하에 topiramate 25 mg/d을 추가로 처방받았으며, 현재 증상의 호전을 보이며 소아정신과 및 소아과 외래 통원 치료 중이다.

고 찰

NS의 진단은 일차적으로 임상적 증상들을 바탕으로 내려지며 Van der Burgt 등¹⁰⁾은 선천적 그리고 형태학적 표현형들을 점수화하여 NS의 진단 기준을 만들었다(Table 1). NS에서는 전형적인 얼굴의 생김새와 더불어 저신장, 폐동맥관 협착이나 비대심장근육병증 등과 같은 다양한 심장 질환, 흉부 기형과 같은 골격계 이상 등이 고려되어야 하며 추가적인 표현형으로는 잠복고환, 림프계 이형성증, 혈액학적 이상, 낮은 지능 등이 있다. 위 증례의 환자의 경우에는 염색체 검사 결과는 정상이었지만 특징적인 얼굴 모습을 보이고 흉부가 넓어 젖꼭지 사이가 넓고 퍼져 있는 모양을 보였으며 정신지체와 잠복고환 등의 병력이 있었던 것으로 보아 NS의 진단을 내릴 수 있었다.

지금까지 알려진 NS 환자들의 심리학적 그리고 정신과학적인 연구결과는 그리 많지 않은 편이다. 그중에서 지적 발달과 지능은 NS의 인지적인 측면에서 가장 연구가 많이 이루어진 부분이다. 1970년대 이래 진행된 연구들¹¹⁻¹⁴⁾에서 NS에서의 평균 지능 지수는 85로 NS 환자들 중 약 1/3 가량은 경도의 정신지체를 보이지만 지체에서 우수한 수준까지 다양하고 넓은 범위의 분포를 보인다. 대부분의 환자들에서 지능은 보통 정상 범위 안에 들어있었다. NS 환자들의 언어적인 측면에서는 대부분 천천히 발달하는 경향을 보이고 특히 이러한 경향은 발음(75%)에서 두드러지게 보인다. 재발성 중이염에 따른 청력 소실(15-40%)의 발생 증가와 잦은 섭식장애의 발생이 언어의 유창성



Fig. 2. The patient at age of 10 years. Frontal view

Table 1. Diagnostic criteria for Noonan syndrome

| Feature | A=major | B=minor |
|-------------------|---|--|
| 1. Facial | Typical face | Suggestive face |
| 2. Cardiac | Pulmonary valve stenosis and/or typical echocardiography | Other defect |
| 3. Height | <3rd percentile | < 10th percentile |
| 4. Chest wall | Pectus carinatum/excavatum | Broad thorax |
| 5. Family history | First degree relative define Noonan syndrome | First degree relative suggests Noonan syndrome |
| 6. Other | All 3 (males) : mental retardation, cryptorchidism, lymphatic dysplasia | One of mental retardation, cryptorchidism, lymphatic dysplasia |

Definite Noonan syndrome : 1A plus one of 2A-6A or two of 2B-6B ; 1B plus two of 2A-6A or three of 2B-6B. Adapted from Van der Burgt et al. [Van der Burgt et al., 1994]

에 부정적인 영향을 끼친다.¹⁵⁾ 위 증례의 경우에서는 환자의 지능은 52로 정도의 정신지체를 나타내었고 청력 손실이나 섭식 장애는 보이지 않았으나 어려서부터 언어 발달이 지체되었으며 발음이 어눌한 모습을 보였다. NS 환자들에서 안과적 기형이 나타나기는 하지만 실인증(agnosia)나 공간인지 능력과 같은 시각적 인지에 있어 기능적인 장애는 보이지 않는 것으로 보고되었다.¹²⁾ 하지만 정도의 운동지연(mild motor delay)이나 서투른 동작(clumsiness)은 여러 연구들에서 반복적으로 보고되고 있는데 이는 근긴장저하(muscular hypotony)나 과신전(hyperextensibility) 등과 같은 근골격계의 변화와 연관되어 있는 것으로 보인다.¹⁶⁾ 몇몇의 연구에서는 운동협응 능력이 보통 이하의 수행을 보이며 이로 인해 발달성 근육운동 조정장애(developmental coordination disorder)가 NS 환자의 절반 정도에서 나타난다고 하였다. 이로 인해 10개월에 앉기가 가능하고 21개월경 혼자 걷는 등 운동발달 과제의 현저한 지연을 가져오지만 나이가 들어 수행을 반복할수록 운동 기술은 호전된다고 하였다.¹⁶⁻¹⁹⁾ 위 증례의 경우도 NS에서 알려진 바와 같이 생후 지속적으로 운동발달이 지연되었으나 나이가 들면서 운동 기술 훈련 등을 통하여 점차 호전되는 양상을 보였다.

Horiguchi 등은 부주의(inattention)가 NS 환아들에서 ADHD의 증상을 일으키는 주된 문제점이라고 하였고 많은 연구들에서 이같은 결과가 반복적으로 나타나고 있다.^{14,18)} ADHD에서는 운동 결핍과 인지적 문제가 흔히 동반되며 운동 반응을 포함한 시각적 과업보다는 시각적 과업만을 단독으로 수행할 때의 결과가 더 좋은 양상을 나타내는데^{19,20)} NS에서는 이러한 시각적, 운동적 인지 능력들이 분리되어 발달하기 때문에 ADHD에서와 비슷한 증상을 보인다.¹⁸⁾ 또한 NS 환아들은 부주의와 정서적인 문제점 때문에 사회적 상호작용에 문제가 있을 수 있어 사회 생활에 부적응할 수 있다는 연구결과도 있다.^{14,15,21)} 아직 충분히 연구되지는 않았지만 NS 환아에서의 이러한 사회성 결핍은 상대적으로 이해력이 떨어지고 감정의 표현이 서툰 것의 결과로 생각되어지고 있다.²²⁾

위 증례의 경우와 같이 간질이 있는 환자에서 ADHD가 발생할 확률은 12-29% 정도로 알려져 있다.²³⁾ 일반 인구에서 ADHD의 발병률이 3-5% 정도인 반면에 간질을 가진 환자에서 ADHD의 발병률이 더 높다.²⁴⁾ 여러 증례보고와 연구들을 통하여 methylphenidate는 간질과 ADHD가 동반된 환자에서의 치료에 있어서 효과적이라고 알려져 있으며 methylphenidate가 seizure를 유발하거나 악화시킨다는 증거는 분명하게 드러나지 않았다. 하지만 seizure 발생에 있어 취약한 환자에게는 seizure를 유발하거나 간질발작 역치 낮출 수도 있다고 하여 FDA에서는 이에 대해 주의하며 사용할 것을 권고하였다. 하지만 이러한 가능성에 대해서는 아직 장기 추적 연구가 부족한 실

정으로 논란이 있다.²⁵⁾ Hernandez와 Barragan²⁷⁾은 간질과 ADHD가 동반된 17명의 환자에서 atomoxetine을 처방하는 개방성 연구를 진행하였고 비교적 효과적이고 안전하였다는 연구 결과를 보고하였다. 아직까지 연구가 부족한 실정이나 methylphenidate의 처방이 어려운 환자의 치료에 있어서 고려될 만 하다.²⁵⁻²⁷⁾ 위 증례의 경우, 간질의 병력이 있어 간질 재발에 주의하면서 methylphenidate를 소량부터 사용하여 점차 증량하였고, 이후에도 과활동 증상이 지속되어 간질 발생에 유의하며 risperidone을 추가하였다. 하지만 2009년 12월 간질 재발하여 methylphenidate를 atomoxetine으로 교체한 후 risperidone과 병용하여 사용하면서 ADHD 증상이 조절되었다.

현재까지는 NS 환아들이 성인으로 성장하였을 때의 인지적 능력과 정신 건강 상태에 대해서는 연구가 부족한 편이며, 정신과적 질환의 발현 여부에 대한 보고도 드문 상태이다. 이에 따라 앞으로 NS 환자들의 다양한 신체적 질환뿐만 아니라 정신과적 증상 및 추후 추적조사에 대해서도 더 많은 관심을 기울이고 연구해 나가야 할 것으로 생각된다.

중심 단어: Noonan 증후군 · 정신지체 · 주의력결핍 과잉행동장애.

References

- 1) Noonan JA, Ehmke DA. Associated noncardiac malformation in children with congenital heart disease. *J Pediatr* 1963;63:468.
- 2) Opitz JM, Summitt RL, Sarto GE. Noonan's syndrome in girls: a genecopy of the Ullrich-Turner syndrome. *J Pediatr* 1965;67:968.
- 3) Allanson JE. Noonan syndrome. *J Med Genet* 1987;24:9-13.
- 4) Jamieson CR, van der Burgt I, Brady AF, van Reen M, Elswami MM, Hol F, et al. Mapping a gene for Noonan syndrome to the long arm of chromosome 12. *Nat Genet* 1994;8:357-360.
- 5) Tartaglia M, Mehler EL, Goldberg R, Zampino G, Brunner HG, Kremer H, et al. Mutations in PTPN11, encoding the protein tyrosine phosphatase SHP-2, cause Noonan syndrome. *Nat Genet* 2001; 29:465-468.
- 6) Tartaglia M, Kalidas K, Shaw A, Song X, Musat DL, van der Burgt I, et al. PTPN11 mutations in Noonan syndrome: molecular spectrum, genotype-phenotype correlation, and phenotypic heterogeneity. *Am J Hum Genet* 2002;70:1555-1563.
- 7) Opitz JM. The Noonan syndrome. *Am J Med Genet* 1985;21:515-518.
- 8) Kitchens CS, Alexander JA. Partial deficiency of coagulation factor XI as a newly recognized feature of Noonan syndrome. *J Pediatr* 1983;102:224-227.
- 9) Money J, Kalus ME Jr. Noonan's syndrome. IQ and specific disabilities. *Am J Dis Child* 1979;133:846-850.
- 10) van der Burgt I, Berends E, Lommen E, van Beersum S, Hamel B, Mariman E. Clinical and molecular studies in a large Dutch family with Noonan syndrome. *Am J Med Genet* 1994;53:187-191.
- 11) Allanson JE. Noonan syndrome. In: Cassidy SB, Allanson JE, editors. *Management of genetic syndromes*. 2nd edition. New York: Wiley-Liss;2005. p.385-397.
- 12) Wingbermuehle E, Egger J, van der Burgt I, Verhoeven W. Neuropsychological and behavioral aspects of Noonan syndrome. *Horm Res* 2009;72 Suppl 2:15-23.

- 13) **van der Burgt I, Thoonen G, Roosenboom N, Assman-Hulsmans C, Gabreels F, Otten B, et al.** Patterns of cognitive functioning in school-aged children with Noonan syndrome associated with variability in phenotypic expression. *J Pediatr* 1999;135:707-713.
- 14) **Lee DA, Portnoy S, Hill P, Gillberg C, Patton MA.** Psychological profile of children with Noonan syndrome. *Dev Med Child Neurol* 2005;47:35-38.
- 15) **Shaw AC, Kalidas K, Crosby AH, Jeffery S, Patton MA.** The natural history of Noonan syndrome: a long-term follow-up study. *Arch Dis Child* 2007;92:128-132.
- 16) **Troyer AK, Joschko M.** Cognitive characteristics associated with Noonan syndrome : two case reports. *Child Neuropsychology* 1997; 3:199-205.
- 17) **Sharland M, Burch M, McKenna WM, Paton MA.** A clinical study of Noonan syndrome. *Arch Dis Child* 1992;67:178-183.
- 18) **Horiguchi T, Takeshita K.** Neuropsychological developmental change in a case with Noonan syndrome: longitudinal assessment. *Brain Dev* 2003;25:291-293.
- 19) **Blondis TA.** Motor disorders and attention-deficit/hyperactivity disorder. *Pediatr Clin North Am* 1999;46:899-913, vi-vii.
- 20) **Mulligan S.** An analysis of score patterns of children with attention disorders on the Sensory Integration and Praxis Tests. *Am J Occup Ther* 1996;50:647-654.
- 21) **Sarimski K.** Developmental and behavioural phenotype in Noonan syndrome? *Genet Couns* 2000;11:383-390.
- 22) **Verhoeven WM, Hendrikx JL, MDoorakkers MC, Egger JI, Van der Burgt I, Tuinier S.** Alexithymia in Noonan syndrome. *Genet Couns* 2004;15:47-52.
- 23) **Dunn DW, Austin JK, Harezlak J, Ambrosius WT.** ADHD and epilepsy in childhood. *Dev Med Child Neurol* 2003;45:50-54.
- 24) **Bauchner H.** ADHD: A new practice guideline from the American Academy of Pediatrics. Attention deficit hyperactive disorder. *Arch Dis Child* 2000;83:63.
- 25) **Torres AR, Whitney J, Gonzalez-Heydrich J.** Attention-deficit/hyperactivity disorder in pediatric patients with epilepsy: review of pharmacological treatment. *Epilepsy Behav* 2008;12:217-233.
- 26) **Wernicke JF, Holdridge KC, Jin L, Edison T, Zhang S, Bangs ME, et al.** Seizure risk in patients with attention-deficit-hyperactivity disorder treated with atomoxetine. *Dev Med Child Neurol* 2007;49: 498-502.
- 27) **Hernandez A, Barragan P.** Efficacy of atomoxetine treatment in children with ADHD and epilepsy. *Epilepsia* 2005;46:718.