

# 새로운 *ABCD1* 유전자의 돌연변이를 가지는 소아 대뇌형 부신백질이영양증 1례

순천향대학교 의과대학 소아과학교실

신 영 림

## A Case of Childhood Cerebral Form Adrenoleukodystrophy with Novel Mutation in the *ABCD1* Gene

Young-Lim Shin, M.D.

Department of Pediatrics, Department of Laboratory Medicine,  
College of Medicine, Soonchunhyang University, Seoul, Korea

X-linked adrenoleukodystrophy (ALD) is a rare inherited metabolic disease which results in impaired peroxisomal  $\beta$ -oxidation and the accumulation of very long chain fatty acids (VLCFA) in the adrenal cortex, the myelin of the central nervous system, and the testes. X-linked ALD is caused by mutations in the *ABCD1* gene encoding an ATP-binding cassette transporter superfamily located in the peroxisomal membrane. This disease is characterized by a variety of phenotypes. The classic childhood cerebral ALD is a rapidly progressive demyelinating condition affecting the cerebral white matter before the age of 10 years in boys.

We report the case of a 8-year-old with childhood cerebral X-linked ALD who developed inattention, hyperactivity, motor incoordination and hemiparesis. We diagnosed ALD with elevated plasma very long chain fatty acid level and diffuse high signal intensity lesions in both parieto-occipital white matter and cerebellar white matter in brain MRI. We identified a novel c.983delT (p.Met329CysfsX7) mutation of the *ABCD1* gene.

There is no correlation between X-ALD phenotype and mutations in the *ABCD1* gene. Further studies for searching additional non-genetic factor which determine the phenotypic variation will be needed.

**Key words:** X-linked adrenoleukodystrophy, Peroxisome, Very long chain fatty acids, *ABCD1* gene

### 서 론

X 연관 부신백질이영양증(adrenoleukodystrophy, ALD)은 과산화소체 베타산화(peroxisomal  $\beta$ -oxidation)과정의 장애로 매우긴사슬지방산(very long chain fatty acids, VLCFA)이 신경계의 백질과 부신

피질 및 고환에 축적된다. 이 질환은 과산화소체막단백질(peroxisomal membrane protein)을 형성하는 Xq28에 위치하는 ATP-binding cassette, subfamily D, member 1 (ABCD1) 유전자 돌연변이에 의해 주로 발생한다. Mosser 등<sup>1)</sup>에 의해 환자들에서 ALD 유전자를 발견하였으며 Kemp 등<sup>2)</sup>은 대부분은 *ABCD1* 유전자의 점돌연변이가 많으나 일부에서 큰 결실 돌연변이도 있다고 하였다.

부신백질이영양증은 다양한 나이에 발생하며 신경학적인 증상도 다양하게 나타난다. 최근 Moser 등<sup>3)</sup>은 7

책임저자: 신영림, 경기도 부천시 원미구 중동 1174번지  
순천향대학교 의과대학 소아과학교실  
Tel: 032)621-5407, Fax: 032)621-5016  
E-mail: y1shin@schmc.ac.kr

개의 표현형이 있다고 언급하였는데 각각 소아 대뇌형, 부신척수신경병증(adrenomyeloneuropathy), 성인 대뇌형, 청소년형, 신경증상이 없는 부신결핍형, 그리고 이형접합체형으로 구분하였다. 그러나 부신백질이영양증은 같은 유전자형을 가지고 있어도 증상이 발현되지 않는 경우도 있고 다른 표현형을 가지고 있는 경우도 있어서 유전자형과 표현형의 연관관계가 없는 것으로 알려져 있다.

본 저자들은 혈액 검사에서 매우긴사슬포화지방산이 증가되고 뇌자기공명검사서 조영증강 병변을 보인 소아 대뇌형의 임상양상을 보인 8세 남자 환자에서 유전자 검사를 실시하여 *ABCD1* 유전자에서 새로운 돌연변이를 확인하였기에 보고하고자 한다.

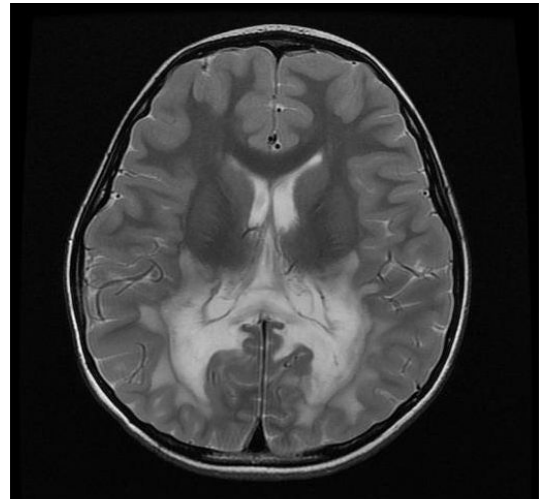
## 증 례

8세 된 남자 환자로 재태연령 40주 제왕절개 2.95 kg으로 2남 중 첫째로 출생하였고 정상발달을 보이던 중 초등학교 입학 후 수업에 집중하지 못하고 산만한 모습을 지속적으로 보여 본원 신경정신과에서 주의력 결핍과다활동장애로 진단받고 치료를 받았었다. 환아는 내원 8개월 전부터 말이 어눌해 지고 걸을 때 오른발을 끌며 자주 넘어지는 모습을 보여 병원에 방문하였다. 내원당시 신체 진찰에 피부착색이나 외부 생식기 이상 등은 없었고, 신경학적 진찰에서 의식은 명료하였으며 왼쪽 상하지의 근력은 정상이었으나 오른쪽 상, 하지의 근력은 4단계 정도로 감소하였다. 혈액검사서 백혈구, 적혈구, 전해질, 신기능과 간기능, 갑상선기능 검사는 모두 정상이었으며 부신기능 검사서 오전 부신피질자극호르몬은 848.5 pg/mL (정상범위; 10-60 pg/mL)으로 증가되어 있었으며 코르티솔은 10.9 ug/dL (정상범위; 3-21 ug/dL)로 정상이었다. 속성 ACTH 자극검사서 코르티솔은 증가하지 않았다. 혈청 지방산 분석검사에서는 C26:0는 2.64 (정상범위; <1.3), C42:0/C22:0는 1.78 (정상범위; <1.39), C26:0/C22:0는 0.088 (정상범위; <0.02)로 증가하였다. 뇌 자기공명영상에서는 T2와 FLAIR 강조영상에서 양측의 두정후두부의 백질과 뇌랑 패대, 시상, 중뇌와 다리뇌의

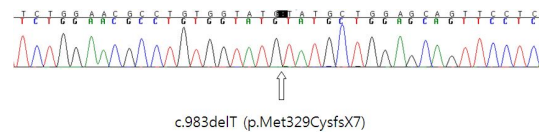
피질척수로, 소뇌의 백질에서 대칭적으로 고신호강도를 보였다(Fig. 1). 이러한 검사들로 부신백질이영양증로 진단하였고 확진을 위해 시행한 *ABCD1* 유전자 분석 검사서 새로운 c.983delT (p.Met329CysfsX7) 돌연변이가 확인되었다(Fig. 2). 환자의 남동생도 유전자 검사를 시행하였고 정상이었다. 환자는 이후 점차 신경적인 증상이 심해져서 발병 후 6개월 만에 혼자 걷지 못하였고 진단된 지 2년 후인 현재 식물상태로 보전적인 치료 진행 중이다.

## 고 찰

현재까지 알려진 X 연관 부신백질이영양증의 유병



**Fig. 1.** Brain MRI in the X-linked adrenoleukodystrophy patient. Coronal T2WI shows diffuse high signal intensity lesions in both parieto-occipital white matter including optic radiation, auditory tract, splenium and genu of corpus callosum, thalamus, corticospinal tract of midbrain and pons, and cerebellar white matter.



**Fig. 2.** Direct sequencing analyses of the *ABCD1* gene in the X-linked adrenoleukodystrophy patient, showing a novel mutation, c.983 delT (p.Met329CysfsX7).

율을 보면 미국<sup>4)</sup>은 남자 1:17,000, 프랑스<sup>5)</sup>는 남자 1:20,000 정도로 추정되고 있으며 일본<sup>6)</sup>은 남자 1:30,000에서 1:50,000 정도로 생각되고 있으며 아직 우리나라는 정확한 통계는 없다.

X 연관 ALD은 다양한 임상양상을 보이는데 전형적인 소아대뇌형 부신백질이영양증은 10세 이전의 남아에서 대뇌백질에 빠르게 진행되는 탈수초현상을 보인다. 환자들은 출생 시에는 정상이고 발달과정에 이상은 없지만 평균 7세경에 증상이 발현되기 시작하게 된다. 첫 증상은 주의력장애, 과잉행동 및 감정의 불안정 등의 증상을 보이게 되어 중례의 환자처럼 주의력결핍과 다활동장애로 오인하여 치료받는 경우가 많다. 점차 운동조화에 장애가 오게 되어 질환을 의심하게 되며 빠르게 증상이 진행되어 1-2년 사이에 식물상태로 지내게 되는 경우가 흔하다. 진단 당시 대부분 환자들에서 뇌자기공명영상에 특징적인 백질의 대칭적인 병변을 관찰할 수 있는데 약 85%에서는 뒤 두정후두부에서, 10%에서는 전두부에 그리고 나머지에서는 비대칭적인 양상으로 나타난다.

부신백질이영양증은 뇌의 백질부위, 부신 결절 부위와 뇌의 일부 sphingolipids의 cholesterol esters에서 24-30 탄소, 특히 hexacosanoate (C26)의 사슬 길이를 가진 가지가 없는 포화지방산의 축적을 볼 수 있다. Moser 등<sup>7)</sup>은 과산화소체 베타 산화과정에 이상이 있다는 것을 연구하였다. 이후에 이 질환은 효소의 장애에 의한 것이 아니라 과산화소체 베타 산화과정에서 중요한 역할을 하는 ABCD1 단백질의 결함에 의한 것으로 밝혀졌다. 지방산의 베타 산화과정은 미토콘드리아에서는 카르니틴 의존 경로를 통해서 일어나고 과산화소체에서는 카르니틴 비의존 경로를 통해 일어난다. McGuinness 등<sup>8)</sup>은 세포 배양과 쥐 조직에서 과산화소체와 미토콘드리아 사이의 상호작용을 도와주는 ALDP 단백질 전달체에 결함이 있다는 것을 보고하였다.

진단은 혈액내의 VLCFA의 증가로 알 수 있다. VLCFA은 출생 시에 증가되어 있으며 동형접합체에서는 매우 진단적인 의의가 있으며 85%의 절대 이형접합체에서도 VLCFA가 증가하지만 정상이라도 보인자

상태를 배제할 수는 없다. 그래서 가족력이 있는 경우에는 유전자 검사를 시행하는 것이 가장 믿을만한 진단 검사이다.

ABCD1은 Xq28에 위치하고 있는데 ATP-binding cassette (ABC) transporter superfamily의 한 구성 요소이다. 이 superfamily는 대사산물, 지방과 스테롤 및 약들을 포함하여 세포외막 및 세포내막을 통해서 기질이 넓게 이동하는 막단백질을 담고 있다. ABCD1과 관련된 과산화소체 전달체는 ABCD2, ABCD3 및 ABCD4가 있다. positional cloning을 사용하여 Mosser 등<sup>1)</sup>이 ALD를 가진 85명의 환자들 중 6명에서 부분 결실된 유전자를 발견한 이래 많은 연구를 통해서 여러 돌연변이 등이 발견되었다. 현재까지 ABCD1 유전자에서 587개의 다른 돌연변이가 발견되었다<sup>2)</sup>. 이들 돌연변이는 과오돌연변이가 약 51%, 틀이동(frameshift) 돌연변이가 약 28%, 무의미돌연변이가 12%, 아미노산 삽입 및 결실은 약 6%, 그리고 한 개 또는 그 이상의 엑손의 큰 결실이 약 3% 정도 분포하고 있다.

여러 연구자들은 각각의 돌연변이를 가진 환자들의 임상 양상을 통해서 유전형과 표현형의 관련을 알아보려고 하였으나 같은 가족 내에서 그리고 일란성 쌍생아에서조차 다른 임상양상을 보이기 때문에 현재는 연관성이 없다고 알려져 있다. 같은 가족 내에서 임상 양상 및 생화학적인 분석을 한 결과 한 가족 안에서도 증상이 경미하거나 중증인 경우도 있었으며 증상이 발현되지 않은 가족 구성원도 있었고 다양한 신경증상 및 부신결절 결핍증을 보이는 경우가 많이 보고되었다<sup>9-12)</sup>. 배양된 피부 섬유아세포에서 C(26:0) 지방산(hexacosanoic acid)의 증가된 양과 비정상적인 C26/C22 지방산 비율이 병의 중증도와 기간 또는 신경학적인 특성을 반영하는 것은 아닌 것으로 보고하였다<sup>10)</sup>. 또한 일란성 쌍생아에서도 다양한 표현형을 관찰할 수 있었다<sup>13-15)</sup>. Sobue 등<sup>13)</sup>은 ALD 유전자의 다양한 표현형은 비유전적인 요소가 중요한 역할을 할 것으로 추측하였고 Di Rocco 등<sup>15)</sup>도 환경적인 요소가 이 질환에서 중추신경계의 변성을 예방하는데 효과적일 것이라고 제시하였다. 그러므로 유전적인 돌연변이와 생화학적인 이상이 임상양상을 예측할 수는 없다는 것은 분

명하다.

본 증례에서는 8세 남아에서 전형적인 소아 대뇌형의 임상양상 및 생화학적 특성을 보이며 신경학적인 증상 악화가 빠르게 진행되는 것을 관찰할 수 있었고 *ABCD1* 유전자의 분석을 통해서 새로운 c.983delT (p.Met329CysfsX7) 돌연변이를 발견하여 이에 보고하는 바이다. X 연관 ALD는 유전자형과 표현형에 연관성이 없으며 다양한 임상양상을 보이기 때문에 환자들마다 임상증상을 잘 관찰해야 하며 향후 유전자 기능을 좀 더 파악하고 임상증상에 영향을 주는 다른 요소에 대한 연구가 필요할 것이라 사료된다.

### 요 약

X 연관 부신백질이영양증(adrenoleukodystrophy, ALD)은 과산화소체페타산화과정(peroxisomal  $\beta$ -oxidation)의 장애로 매우긴사슬지방산(very long chain fatty acids, VLCFA)이 신경계의 백질과 부신피질 및 고환에 축적된다. 이 질환은 과산화소체막단백질(peroxisomal membrane protein)을 형성하는 Xq28에 위치하는 ATP-binding cassette, subfamily D, member 1 (*ABCD1*) 유전자 돌연변이에 의해 주로 발생한다. X 연관 ALD는 다양한 임상양상을 보이는 데 전형적인 소아대뇌형 부신백질이영양증은 10세 이전의 남아에서 대뇌백질에 빠르게 진행되는 탈수초현상을 보인다.

8세 된 남자 환자로 정상발달과정을 보이던 중 초등학교 입학 후에 집중장애와 산만한 모습으로 인해 주의력결핍과다활동장애로 진단받고 치료를 받았었다. 환아는 내원 8개월 전부터 말이 어눌해 지고 걸을 때 오른 발을 끌며 자주 넘어지는 모습을 보여 내원하였고 오른쪽 상, 하지의 근력이 떨어지는 양상이 관찰되었다. 검사상 부신기능저하증 소견을 보였으며 혈청 지방산 분석검사에서는 C26:0, C42:0/C22:0, C26:0/C22:0가 증가하였다. 뇌 자기공명영상에서는 T2와 FLAIR 강조영상에서 양측의 두정후두부의 백질과 소뇌의 백질에서 대칭적으로 고신호강도를 보였다. 환아는 부신백질이영양증으로 진단하였고 *ABCD1* 유전자 분석 검사

에서 새로운 c.983delT (p.Met329CysfsX7) 돌연변이가 확인되었다.

X 연관 ALD는 유전자형과 표현형에 연관성이 없으며 다양한 임상양상을 보이기 때문에 환자들마다 임상증상을 잘 관찰해야 하며 향후 유전자 기능을 좀 더 파악하고 임상증상에 영향을 주는 다른 요소에 대한 연구가 필요할 것이라 사료된다.

### 참 고 문 헌

- 1) Mosser J, Douar AM, Sarde CO, Kioschis P, Feil R, Moser H, et al. Putative X-linked adrenoleukodystrophy gene shares unexpected homology with ABC transporters. *Nature* 1993;361:726-30.
- 2) Kemp S, Pujol A, Waterham HR, van Geel BM, Boehm CD, Raymond GV, et al. *ABCD1* mutations and the X-linked adrenoleukodystrophy mutation database: role in diagnosis and clinical correlations. *Hum Mutat* 2001;18:499-515.
- 3) Moser HW, Loes DJ, Melhem ER, Raymond GV, Bezman L, Cox CS, et al. X-linked adrenoleukodystrophy: overview and prognosis as a function of age and brain magnetic resonance imaging abnormality: a study involving 372 patients. *Neuropediatrics* 2000;31:227-39.
- 4) Bezman L, Moser AB, Raymond GV, Rinaldo P, Watkins PA, Smith KD, et al. Adrenoleukodystrophy: incidence, new mutation rate, and results of extended family screening. *Ann Neurol* 2001;49:512-17.
- 5) Moser HW, Mahmood A, Raymond GV. X-linked adrenoleukodystrophy. *Nat Clin Pract Neurol* 2007; 3:140-51.
- 6) Takemoto Y, Suzuki Y, Tamakoshi A, Onodera O, Tsuji S, Hashimoto T, et al. Epidemiology of X-linked adrenoleukodystrophy in Japan. *J Hum Genet* 2002;47:590-3.
- 7) Moser HW, Moser AB, Frayer KK, Chen W, Schulman JD, O'Neill BP, et al. Adrenoleukodystrophy: increased plasma content of saturated very long chain fatty acids. *Neurology* 1981;31:1241-9.
- 8) McGuinness MC, Lu JF, Zhang HP, Dong GX, Heinzer AK, Watkins PA, et al. Role of ALDP (*ABCD1*) and mitochondria in X-linked adrenoleukodystrophy. *Molec Cell Biol* 2003;23:744-53.
- 9) Davis LE, Snyder RD, Orth DN, Nicholson WE, Kornfeld M, Seelinger DF. Adrenoleukodystrophy

- and adrenomyeloneuropathy associated with partial adrenal insufficiency in three generations of a kindred. *Am J Med* 1979;66:342-7.
- 10) O'Neill BP, Moser HW, Marmion LC. Adrenoleukodystrophy: elevated C26 fatty acid in cultured skin fibroblasts and correlation with disease expression in three generations of a kindred. *Neurology* 1982; 32:540-2.
  - 11) Willems PJ, Vits L, Wanders RJA, Coucke PJ, Van der Auwera BJ, Van Elsen AF, et al. Linkage of DNA markers at Xq28 to adrenoleukodystrophy and adrenomyeloneuropathy present within the same family. *Arch Neurol* 1990;47:665-9.
  - 12) Holmberg BH, Hagg E, Hagenfeldt L. Adrenomyeloneuropathy - report on a family. *J Intern Med* 1991;230:535-8.
  - 13) Sobue G, Ueno-Natsukari I, Okamoto H, Connell TA, Aizawa I, Mizoguchi K, et al. Phenotypic heterogeneity of an adult form of adrenoleukodystrophy in monozygotic twins. *Ann Neurol* 1994;36: 912-5.
  - 14) Korenke GC, Fuchs S, Krasemann E, Doerr H G, Wilichowski E, Hunneman DH, et al. Cerebral adrenoleukodystrophy (ALD) in only one of monozygotic twins with an identical ALD genotype. *Ann Neurol* 1996;40:254-7.
  - 15) Di Rocco M, Doria-Lamba L, Caruso U. Monozygotic twins with X-linked adrenoleukodystrophy and different phenotypes. *Ann Neurol* 2001;50:424.