

## 2.5세에 진단된 헌터증후군 1례

인하대병원 소아청소년과<sup>1</sup>, 성균관대학교 삼성서울병원 소아청소년과<sup>2</sup>

최미란<sup>1</sup> · 권영희<sup>2</sup> · 진동규<sup>2</sup> · 이지은<sup>1</sup>

### A Case of Hunter Syndrome Diagnosed at Age of 2.5 Year

Miran Choi<sup>1</sup>, Younghee Kwun<sup>2</sup>, Dongkyu Jin<sup>2</sup>, Jieun Lee<sup>1</sup>

Department of Pediatrics<sup>1</sup>, Inha University Graduate school of Medicine,  
Inha University Hospital, Incheon  
Department of Pediatrics<sup>2</sup>, Samsung Medical Center,  
Sungkyunkwan University School of Medicine, Seoul

Hunter syndrome (mucopolysaccharidosis type II, MPS II) is a X-linked lysosomal storage disease caused by a deficiency in the lysosomal enzyme, iduronate-2-sulfatase (IDS), leading to accumulation of glycosaminoglycans within lysosomes of many organs and tissues. Since the enzyme replacement therapy was approved and available in the treatment of MPS I, II, VI, early diagnosis and early therapy can bring the better prognosis of disease and the better quality of life in patients. We described a 2.5 year old child presented with frequent otitis media and developmental delay including speech impairment, who was diagnosed as Hunter syndrome with IDS NM\_000202.5:c.263G>A(p.Arg88His) mutation.

**Key words:** Mucopolysaccharidosis II, Hunter syndrome, Iduronate-2-sulfatase, Enzyme replacement therapy

### 서 론

뮤코다당증(mucopolysaccharidosis)은 글리코사미노글리칸(glycosaminoglycans, GAGs)의 분해를 촉매하는 일련의 효소 결핍에 의해 리소솜(lysosome)에 전구물질이 축적되는 리소솜 축적질환의 일종이다<sup>1)</sup>. 결핍된 효소에 따라 dermatan sulfate, heparin sulfate, keratin sulfate, chondroitin sulfate 등이 조직이나 기관의 세포내 리소솜에 축적되어 퇴행성 병변을 일으키며 이는 7종류의 아형으로 분류된다<sup>1)</sup>.

그 중 II형인 헌터증후군을 제외한 나머지 6종류는

모두 상염색체 열성 유전이며, 헌터증후군은 성염색체 열성 유전으로, iduronate-2-sulfatase (IDS) 결핍에 의한 heparin sulfate와 dermatan sulfate의 축적으로 증상이 발생된다<sup>2)</sup>. 뮤코다당증의 각 아형별 분포는 나라마다 상당한 차이를 보이고 있으나 아시아 지역은 서양에 비해 I형의 빈도가 낮고 헌터증후군인 II형의 유병률이 가장 높다. 이는 한국에서도 동일하며 생존 신생아(live births) 65,000명당 약 1명의 빈도를 보인다<sup>6, 7)</sup>.

2000년대 초부터 뮤코다당증 I, II, VI형에서 효소보충요법 치료가 가능해졌고, 보다 어린 나이에 증상 발현되기 전 치료 시작이 더 좋은 효과가 있다고 보고되면서, 보다 나은 예후를 위해 조기 진단의 중요성이 부각되고 있다. 헌터증후군은 질환 초기에 보일 수 있는 증상이나 진찰 소견은 비특이적 경우가 많으나, 점차 나타나는 임상 증상과 특징적 얼굴 모양 및 신체 변화들을

책임저자: 이지은, 인천광역시 중구 인항로 27  
인하대학교 의과대학 소아과학교실  
Tel: 032)890-3617, Fax: 032)890-2844  
E-mail: anicca@inha.ac.kr

통해 진단이 가능하므로<sup>3)</sup>, 조기 진단 증례들에 대한 특  
징을 이해하는 것이 중요하다.

이에 저자들은 어린 연령에 헌터증후군으로 진단된  
증례를 경험하여 이를 보고하고자 한다.

## 증 례

재태주령 38주, 출생 체중 3,680 g, 제왕절개 분만  
으로 태어난 남아로, 1남 1녀 중 둘째이고 가족력에서  
특이 소견은 없었다. 생후 2개월부터 중이염이 자주 재  
발하였고, 폐렴과 장염으로 두 차례 입원치료를 받았다.  
1.2세에 혼자 걷기를 했고, 1.5세부터 손가락과 무릎  
관절의 경한 구축 증상이 나타났다. 만 1.8세에 언어와  
발달지연으로 시행된 발달종합평가에서 9개월 수준의  
언어지연 및 1년 1개월 지체된 발달지연으로 확인되었  
다. 이후 본원과 타원에서 재활 치료를 받던 중, 뮤코다  
당증이 의심되어 2.5세에 타 병원으로 의뢰되었고 효소  
활성도 검사 및 유전자 검사를 통하여 헌터증후군으로  
확진되었다. 효소보충요법 시행 목적으로 진단 후 본원  
으로 전원 되었고 당시 환아는 2.5세로, 키 92.4 cm  
(25-50백분위수), 체중 15.4 kg (50-75백분위수),  
두위 51 cm (75-90백분위수)이었다. 환아는 투박한  
얼굴 모양과 조막손(claw hand), 등에 다수의 몽고반  
점이 있었다. 경도의 간비장 비대 소견을 보였고 12개  
월 수준의 언어 지연 및 26개월 수준의 발달 지연이 있  
었다. 심장 초음파 검사는 정상 소견을 보였다. 소변의  
GAGs 농도는 609.4 CPC unit/g Creatinine (참고치:  
9세 이하 <175 CPC unit/g Creatinine)이었으며, Thin  
Layer Chromatography (TLC) 검사에서 dermatan  
sulfate band가 확인되었다. 백혈구에서 측정된 IDS의  
활성도는 0.2 nmol/4hr/mg protein (정상치: 18-57  
nmol/4hr/mg protein)으로 저하되었고 IDS 유전자  
분석에서 c.263G>A (p.Arg88His) 돌연변이가 있었  
고 이는 문헌에 보고된 돌연변이이다. 진단 후 환아는  
Idursulfase (Hunterase<sup>®</sup>) 0.4 mg/kg부터 시작하여  
2주차부터 0.5 mg/kg를 매주 정맥 투여 받고 있다. 현  
재 효소보충요법 2개월로 추적 관찰 기간 동안 치료와  
관련된 부작용은 보이지 않고 있다.

## 고 찰

헌터증후군은 1835년 Washington Irving (1783-  
1859)의 여행기에서 처음으로 기술되었으며 Beebe &  
Formel에 의해 1955년 과학출판물에 발표되었다<sup>4)</sup>. 이  
후 1917년, Charles Hunter (1873-1955)에 의해  
“두 형제의 희귀병(Arare disease in two brothers)”  
이라는 논문에서 헌터증후군 환자에 대해 처음 서술되  
었다<sup>5)</sup>.

헌터증후군의 임상상은 매우 다양하며 특히 질환 초  
기에는 비특이적 증상 및 진찰 소견을 보이는 경우가 많  
지만 대부분 만성적이고 진행되는 경과를 보이며 투박  
한 얼굴 모양과 부자연스러운 관절 운동, 관절 구축, 간  
비장비대, 골격계 이형성증과 성장 지연 및 신경학적 퇴  
화를 나타낸다<sup>2, 8)</sup>. 남아있는 IDS 효소의 활성도에 따라  
증상의 발현 정도가 달라지며 경증과 중증으로 구분 수  
있는데, 중증은 보통 2-4세에 인지 장애를 초래하는 진  
행성 신경학적 증상들을 보이며 일반적으로 폐쇄성 기  
도 막힘증이나 심장기능 부전 등에 의해 10-20세 나이  
에 사망하는 경우가 많다. 반면 경증은 신체 증상 및 신  
경학적 증상이 경미하고 정상 지능을 가지며 성인기까  
지 생존한다<sup>2, 9)</sup>. 일반적으로 출생 시에는 정상 체중과  
정상 외형을 보이나, 성장하면서 거친 얼굴, 대두증, 잦  
은 중이염, 만성 비루, 상기도 폐쇄, 심한 코골이, 배꼽  
및 서혜부 탈장, 관절 구축, 잦은 설사 등의 여러 증상을  
보이기 시작한다. 2-4세 무렵부터 이러한 증상에 동반  
되어 발달 지연, 언어 지연 등이 중증 표현형의 환자들  
에게서 관찰된다. 키와 체중은 초기 소아기 시기에는 평  
균 이상을 보이다가 3-4세 이후부터 성장 속도 지체를  
보이고 8세 이후에는 뚜렷한 저신장을 나타낸다. 고막  
절개술, 서혜부 탈장 수술, 손목굴 증후군 수술 등의 잦  
은 수술력도 헌터증후군을 의심할 수 있는 단서가 되  
기도 한다<sup>3, 10)</sup>.

미국에서는 2001년, 한국은 2004년부터 뮤코다당  
증 I형부터 효소보충요법 치료가 시작되었으며 II형은  
2002년과 2009년, VI형은 2004년과 2010년에 미국  
과 한국에서 각각 치료가 승인되었다. 약제는 초기에 만

6세 이상 환자에서 적응증이 인정되어 투여되었으나, 최근에는 6세 미만의 소아 뮤코다당증에서 효소보충요법 치료의 안정성이 보고됨에 따라 어린 소아에서도 치료가 활발하게 이루어지고 있다<sup>12, 13)</sup>. 국내에서도 6세 미만 소아 뮤코다당증으로 진단받는 환자가 늘어나는 추세이며 이들에서의 효소보충요법 효과에 관한 연구도 보고되었다<sup>15)</sup>.

뮤코다당증과 같은 리소좀 축적 질환은 빠른 진행 경과를 나타내므로 이를 막기 위해 비가역적 조직 변화가 발생하기 전 초기에 치료를 시작하는 것이 매우 중요하다. 현재까지 뮤코다당증의 일반적 치료는 효소보충요법이다. 효소보충요법으로 치료받는 대부분의 환자에서 소변 GAGs가 감소되며 관절이 부드러워지고 성장 속도 및 6분 걷기 검사에서도 호전 양상을 보이는 등<sup>11)</sup> 비교적 치료 효과가 좋고 치료의 안정성이 확보되어 있다. 그러나 효소보충요법은 질환을 완치시키는 치료가 아니며 이미 비가역적 계통의 변화가 발생했다면 증상을 호전시키기 어렵고 신경 증상의 진행을 막을 수 없는 한계점도 있다. 따라서 뮤코다당증이 의심되는 증상과 소견을 초기에 인지하고 진단하려는 노력이 필요하다<sup>3)</sup>.

헌터증후군이 의심되는 임상적 징후를 보이는 환자의 경우 선별검사로 우선 소변 GAGs 검사를 시행하며 dermatan sulfate와 heparin sulfate의 증가여부를 확인한다. 증가한 경우 효소활성도 검사를 통해 진단을 확신 하지만, GAGs 검사는 낮은 민감도로 검사 결과가 음성인 경우라도 진단을 완전히 배제할 수는 없다. 효소활성도 검사는 환자의 배양 섬유아세포, 백혈구, 혈장 또는 혈청을 이용하여 IDS 효소의 활성도를 측정하며 활성도가 감소된 경우 헌터증후군으로 진단할 수 있다. 또한 IDS 유전자 분석 검사를 통해 병적 돌연변이가 확인될 경우 확정적으로 진단할 수 있게 된다<sup>3)</sup>.

2007년 Hunter Outcome Survey (HOS) 보고에 따르면 263명 헌터증후군 환자들의 임상양상의 분석 결과, 헌터증후군 증상의 시작 연령은 1.5세, 진단 연령은 3.5세 이었다. 최초로 나타나는 임상 증상은 중이염(74%)과 복부 탈장(78%)이었다<sup>14)</sup>. 평균 2.4세에 얼굴의 특징적 변화(95%)가 나타나고 2.8세에 간비장 종대(89%)가 발생하며, 3.6세에 관절 강직(86%)이 나

타난다고 보고되었다<sup>14)</sup>. 본 증례의 경우 1세 이전 반복적인 중이염이 발생하였으며 복부탈장은 없었다. 언어지체와 발달 지연이 영유아기부터 발생하고 관절의 강직 등이 HOS 연구보다 이른 시기인 1.5세에 발생하였다. 본 환이는 효소대체요법 치료를 위해 본과에 방문할 당시 이미 전형적 헌터증후군 얼굴 모습을 띠고 있었고 키와 체중에 비해 상대적으로 머리둘레가 큰 특징과 등에 퍼진 광범위한 몽고반점은 기준에 진단된 헌터증후군 환아들의 소견과 유사했다. 영유아기부터 반복적인 중이염과 발달지연, 언어지연이 있다면 뮤코다당증을 선별하는 것도 고려해 볼 수 있겠다. 또한 신생아기부터 의심되는 환자에서 선별검사를 시행하는 것이 장기적 예후 측면에서 가장 효과적이라 하겠다.

결론적으로 헌터증후군은 병의 진행성 경과로 인해 초기에 진단하고 치료하는 것이 무엇보다 중요하다. 또한 효소보충요법이 신경계 증상의 진행을 막을 수 없다는 한계점이 있어, 증상의 진행 전 환자를 초기에 감별하여 치료하는 것이 요구된다. 따라서 신생아 선별검사 및 유전 질환에 대한 가족력 확인 등 보다 이른 시기에 진단할 수 있는 장치가 마련되어야 하며, 가족력과 무관하게 의심되는 증상을 보이는 환자의 경우에도 반드시 진단적 접근에 따라 질환의 유무를 확인하는 절차가 필요하겠다.

## 요 약

헌터증후군(뮤코다당증 II형)은 글리코사미노글리칸의 분해를 촉매하는 효소인 iduronate-2-sulfatase 결핍에 의해 조직이나 기관의 세포 내 리소좀에 heparin sulfate와 dermatan sulfate 등의 전구물질이 축적되어 퇴행성 병변을 일으키는 유전 질환이다. 현재 효소보충요법을 통해 증상의 호전 및 질병의 진행을 지연시키는 치료가 가능하나, 중추신경계 증상이 발현된 경우 치료가 어려운 한계가 있어, 무엇보다 초기에 의심하고 진단하여 치료를 시작하는 것이 중요하다. 따라서 어린 연령에 진단된 환아들의 임상적 특징에 대해 이해하는 것이 필요하며, 이에 저자들은 2.5세의 어린 연령에 진단된 환아를 경험하여 이를 보고하는 바이다.

## 참 고 문 헌

- 1) Burrow TA, Hopkin RJ, Leslie ND, Tinkle BT, Grabowski GA. Enzymereconstitution/replacement therapy fo rlyosomal storage disease. *Current Opinion in Pediatrics* 2007;19:628-35.
- 2) Neufeld EF MJ. The mucopolysaccharidoses. In: Scriver CR, BeaudetAL, Sly WS, et al., editors. *The metabolic and molecular bases of inherited disease*. 8th Ed. New York: McGraw-Hill; 2001;3421-52.
- 3) Martin R, Beck M, Eng C, Giugliani R, Harnatz P, Munoz V, et al. Recognition and diagnosis of mucopolysaccharidosis II (Hunter syndrome). *Pediatrics* 2008;121:e377-86.
- 4) Beebe RT, Formel PF. Gargoylism: sex-linked transmission in nine males. *Trans Am Clin Climatol Assoc* 1955;66:199-207.
- 5) Hunter C. A rare disease in two brothers. *Proc R Soc Med*. 1917;10:104-16.
- 6) Lin HY, Lin SP, Chuang CK, Niu DM, Chen MR, Tsai FJ, et al. Incidence of the mucopolysaccharidosis in Taiwan, 1984-2004. *Am J Med Genet A* 2009;149A:960-4.
- 7) Cho SY, Jin DK. Distribution of Patients with Mucopolysaccharidosis in East Asia and Current Status and Prospect for Treatment. *J Korean Soc Inherit Metab Dis* 2013;13:81-8.
- 8) Noh H, Lee JI. Current and potential therapeutic strategies for mucopolysaccharide. *J Clin Pharm Ther* 2014;39:215-24.
- 9) Young ID, Harper PS. Mild form of Hunter's syndrome: clinical delineation based on 31 cases. *Arch Dis Child* 1982;57:828-36.
- 10) Burton BK, Giugliani R. Diagnosing Hunter syndrome in pediatric practice: practical considerations and common pitfalls. *Eur J Pediatr* 2012;171:631-9.
- 11) Sohn YB, Cho SY, Park SW, et al. Phase I/II clinical trial of enzyme replacement therapy with idursulfase beta in patients with mucopolysaccharidosis II (Hunter syndrome). *Orphanet J Rare Dis* 2013; 8:42.
- 12) Muenzer J. Early initiation of enzyme replacement therapy for the mucopolysaccharidosis. *Mol Genet Metab* 201;111:63-72.
- 13) Giugliani R, Hwu WL, Tylki-Szymanska A, Whiterman DA, Pano A. A multicenter, open-label study evaluation safety and clinical outcomes in children (1.4-7.5 years) with Hunter syndrome receiving idursulfase enzyme replacement therapy. *Genet Med* 2014;16:435-41.
- 14) Wraith JE, Beck M, Giugliani R, Clarke J, Martin R, Muenzer J. Initial report from the Hunter Outcome Survey. *Genet Med*. 2008;10:508-16.
- 15) Park SW, Sohn YB, Kim SH, et al. Enzyme replacement therapy in patients who have mucopolysaccharidosis and are younger than 5 years old. *J Korean Soc Inherit Metab Dis* 2010;10:59-66.