

색소 과다 침착만으로 조기 발견한 소아 부신백질이영양증 1례

순천향대학교 부천병원 소아청소년과

박 선 형 · 홍 용 희

The X-linked adrenoleukodystrophy (X-ALD) is a peroxisomal disease by defects of *ABCD1* gene on chromosome Xq28 leading to accumulation of saturated very long chain fatty acids (VLCFA), progressive demyelination and adrenal insufficiency. A 4-year-old boy was visited hospital with the chief complaint of hyperpigmentation beginning at 2-years old. Serum adrenocorticotrophic hormone (ACTH) and cortisol concentration were compatible with adrenal insufficiency. The elevated plas-matic concentration of VLCFA and genotype analysis with sequencing of *ABCD1* gene established the diagnosis of X-ALD. Brain MRI showed no abnormal high signal intensity on the white matter. Steroid replacement was started with good response. He initiated Lorenzo's oil with restriction of VLCFA by reducing the intake of fatty foods. The author highlight the importance of suspecting of X-ALD in the etiology of primary adrenal insufficiency as the first sign of the disease.

Key words: Adrenoleukodystrophy, Adrenal insufficiency, Addison's disease

서론

X 연관 부신백질이영양증(adrenoleukodystrophy, X-ALD)은 성염색체 Xq28에 위치한 ATP-Binding cassette, subfamily D, member 1 (*ABCD1*) 유전자의 돌연변이에 의해서 발생한다. *ABCD1* 유전자는 탄소가 22개 이상인 매우 긴 사슬 지방산(saturated very long chain fatty acids, VLCFA)을 세포질에서 과산화소체(peroxisome)로 운반하는 막단백질(membrane protein)인 Adrenoleukodystrophy protein (ALDP)을 전사(transcription)한다. ALDP에 이상이 생기면 뇌와 척수의 백질과 부신 피질을 포함한 모든 조직에 VLCFA가 쌓이게 되며, 중추와 말초 신경 조직 내에 점진적인 말기집 탈락, 즉 탈수초(demyelination)가 진행되고, 부신 피질의 기능 저하가 나타나게 된다. X-ALD

의 신경학적 증상은 급격하게 진행해 식물 인간이나 사망에 이르게 되는 소아 대뇌 부신백질형성 장애(childhood cerebral ALD)부터 천천히 진행하여 성인기에 발병하는 부신 척수 신경병증(adrenomyeloneuropathy)에 이르기까지 다양하다. 부신 피질 기능 저하 증세만을 보이는 Addison's disease only ALD 경우 신경학적 증상이 없으며 주로 2세에서 7.5세 미만에 발생한다. 증세는 구토, 위약, 혼수 및 부신피질자극호르몬(adrenocorticotrophic hormone, ACTH) 과다 분비에 의한 색소 침착으로 나타난다.

저자들은 색소 과다 침착(hyperpigmentation)이 유일한 증세이었던 환자가 혈장 VLCFA 검사와 유전자 검사를 통해 X-ALD로 진단된 증례를 보고하며, 애디슨병 소아에서 X-ALD 진단의 중요성과 유전자형과 표현형에 대한 문헌 고찰을 하고자 한다.

증례

4세 11개월 남자 환자가 2세부터 시작된 피부 색소

책임저자: 홍용희, 경기도 부천시 원미구 조마루로 170
순천향대학교 부천병원 소아청소년과
Tel: 032)621-6723, Fax: 032)621-6950
E-mail: dr4baby@naver.com

침착(hyperpigmentation)을 주소로 내원하였다. 저혈당, 탈수, 의식 소실, 구역 및 구토 등의 증상은 없었으며, 정상 지능을 보이고 있었다. 과거력에서 특이한 점은 발견되지 않았다.

신체 진찰에서 피부색이 전반적으로 검었고, 잇몸, 무릎 주위 관절 부위, 손톱 밑 부분에서 색소 침착이 더 두드러졌다. 활력징후는 안정적이었다(Fig. 1). 신장은 113 cm (90-95 백분위수), 체중은 20 kg (75-90 백분위수)로 정상 범위에 속했으며, 신경학적 진찰은 정상이었다.

환아는 내원 당시 시행한 검사에서 sodium 144 mmol/L (reference, 138-145 mmol/L); potassium 4.1 mmol/L (reference, 3.5~5.0 mmol/L); ACTH 1,950 pg/mL (reference, 10-60 pg/mL); Cortisol 3.45 ug/dL (reference, 2-25 ug/dL); renin 1.96 ng/ml/hr (reference, 0.15-2.33 ng/ml/hr); aldosterone 22.43 pg/mL (reference, 40-310 pg/mL)로 측정되었다. ACTH 자극 검사 결과 60분 후 cortisol의 최고 농도가 3.82 ug/dL로 일차성 부신 피질 기능 저하가 의심되었다. 복부 컴퓨터 단층 촬영(computed tomography)에서 부신 피질의 이상은 보이지 않았다. 부신 피질 기능 저하의 원인을 찾기 위해서 시행한 혈장 VLCFA 농도는 C24/C22의 비율이 1.51 (normal range, 0-1.39), C26/C22의 비율 0.061

(normal range, 0.0-0.023)로 모두 증가되어 있었다. 투베르쿨린 피부 검사와 결핵 정량 검사는 모두 음성이었다. 혈장 VLCFA 농도가 상승되어 있어서 X-ALD가 의심되어 유전자 검사를 시행하였고, *ABCD1* 유전자에서 c.1992-2A>G 변이가 확인되어 X-ALD로 확진되었다(Fig. 2). 환아의 어머니는 유전자 검사를 거부하여 시행하지 못했다. 환아의 뇌 자기공명영상(Magnetic resonance image, MRI)에서 이상 소견은 보이지 않았다.

환아는 부신 피질 스테로이드와 로렌조 오일로 치료를 시작하였고 환아의 피부 색소 침착은 매우 호전되었다. 환아는 6개월마다 뇌 자기공명영상 촬영을 하고 있으며, 5세 11개월에 시행한 결과는 정상이었다. 환아는 6세 3개월 현재까지 신경학적 이상 징후는 보이지 않고 있다.

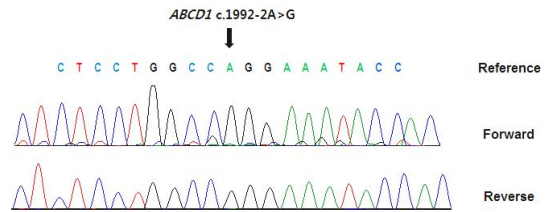


Fig. 2. Identification of missense mutation in *ABCD1* gene. Sequencing chromatogram shows point mutation of c.1992-2A>G from intron 9 of the *ABCD1* gene which locates at Xq28.



Fig. 1. (A) He had generalized dark skin, especially on joint area near knee. (B) He showed hyperpigmentation in his nail bed. (C) He showed hyperpigmentation in his gingiva.

고 찰

일차성 부신 피질 기능 저하증은 소위 애디슨병으로 불리우며, 증세와 징후는 피부와 점막의 색소 과다 침착(hyperpigmentation), 구역, 구토, 피로, 탈수, 복통, 저나트륨혈증, 고칼륨혈증 등이 있다. 70-90%에 해당하는 가장 흔한 원인은 자가 면역 질환이고, 그 외 부신염, 전이성 암증, 부신의 출혈이나 경색, 약물, 그리고 X-ALD와 같은 유전 질환이 있다¹⁾.

X-ALD의 임상적 증상은 매우 다양하나, 크게 3가지 표현형으로 나누어 대뇌 부신백질형성장애(cerebral ALD, 37%), 부신 축수 신경병증(adrenomyeloneuropathy, 32%), 부신 피질 기능저하 즉 애디슨병(Addison's disease only ALD, 13%)이 있다²⁾. 부신 피질 기능 저하 증세만을 보이는 Addison's disease only ALD는 구토, 위약, 혼수, ACTH 분비 증가에 따른 색소 과다 침착으로 나타나며 발생 당시에는 신경학적 증세가 동반되지 않는다. Acharya에 의하면³⁾, 부신 피질 기능 저하 증상을 보인 13명의 환자를 대상으로 후향적 연구 결과, 5명이 X-ALD로 진단되었고 이들은 모두가 전신의 피부가 검어지며, 색소 과다 침착을 보이는 증세가 선행되었다고 한다. 5명 중 색소 과다 침착만을 증상으로 보일 때 병원에 내원하였던 환자는 1명이었으며, 그 외 4명은 선행되는 색소 과다 침착 증상이 간과되어 구토, 설사, 저혈압 등의 증세를 보이는 부신 피질 위기(adrenal crisis)가 나타난 이후에 부신 피질 기능 저하와 X-ALD에 대한 검사가 시행되었다. 이를 통해 구토, 피로, 탈수, 복통 등의 증상이 나타나기 전에, 색소 과다 침착 증세가 부신 피질 기능 저하의 첫 번째 증상으로서 흔하게 선행될 수 있다는 것을 예측해 볼 수 있다. Sadeghi-Nejad의 연구⁴⁾에서 설명되지 않는 소아의 부신 피질 기능 저하 8례 중 5례, Ronghe의 연구⁵⁾에서 12례 중 10례가 X-ALD에 의한 것으로 밝혀졌다.

신경학적 손상이 동반되지 않는 Addison's disease only ALD 환자라 하더라도 대뇌 백질의 탈수초(demyelination)가 진행되어 대뇌 부신백질형성 장애(ce-

rebral ALD)의 영상의학적 소견이 나타나는지 반드시 추적 관찰해야 한다. 3세에서 12세 사이에는 뇌 자기공명영상 검사를 6개월마다 시행하고, 12세 이후에는 1년마다 시행하는 것이 추천된다²⁾. 대뇌 백질의 탈수초(demyelination)로 인한 신경학적 손상이 증세로 발현되기 6개월에서 1년 전부터 뇌 자기공명영상 검사에서 조영 증강 병변을 보이는 이상 소견이 선행되기 때문이다.

X-ALD의 치료로 로렌조 오일이 알려져 있지만, 신경학적 증세가 나타나기 시작하면 이는 효과가 없으며, 동종 조혈모세포 이식(allogenic hematopoietic cell transplantation, HCT)이 X-ALD 환자에서 유일하게 대뇌 백질의 탈수초(demyelination) 진행을 막을 수 있는 방법이다²⁾. 그러나 조혈모세포 이식은 대뇌 부신백질형성 장애(cerebral ALD)의 초기 단계에서 신경학적 증세의 악화를 막아줄 수 있지만, 이미 손상된 기능을 회복할 수는 없다⁵⁾. 따라서 조혈모세포 이식은 신경학적 손상의 초기에 시행되어야 하며, 빨리 시행될수록 예후가 좋다고 알려져 있다⁶⁾.

신경학적 증세 없이 부신 피질 기능 저하만을 보이는 Addison's disease only ALD의 경우에도 최대한 빨리 X-ALD를 진단하는 것이 예후에 중요하다. X-ALD를 진단하기 위해서는 체혈을 통해 혈장 VLCFA의 이상을 확인해야 한다. Polgreen의 연구⁷⁾에 의하면, 조혈모세포 이식을 받은 X-ALD 환자들의 예후를 분석한 결과, 부신 피질 기능 저하를 보이는 환자에서 1년 이내에 혈장 VLCFA 농도 검사를 하여 X-ALD를 진단받은 환자군이 X-ALD의 진단이 1년 이상 늦어진 환자군보다 예후가 좋았다. 따라서 부신 피질 기능 저하를 보이는 애디슨병 환자의 경우 혈장 VLCFA 검사를 시행하여 X-ALD를 조기에 진단하는 것이 중요하다.

X-ALD는 *ABCD1* 유전자의 돌연변이에 의해서 발생하는 것으로 알려져 있다. *ABCD1* 유전자는 Xq28에 위치하고 19 Kb 크기이며, 10개의 exon과 745개의 아미노산의 전사(transcription)를 지정한다⁸⁾. *ABCD1* 유전자는 과산화소체(Peroxisome) 막단백질(membrane protein)인 Adrenoleukodystrophy protein (ALDP)를 전사(transcription)하며, 이는 VLCFA를

운반하는 역할을 한다. 현재까지 *ABCD1* 유전자 돌연변이가 1,300개 이상 보고되었으며, 이들은 X-ALD database에 등록되어 있다(<http://www.x-ald.nl>).

ABCD1 유전자 돌연변이는 크게 두 가지로 나눌 수 있다. 첫 번째는 유전자 재배열(large genomic rearrangement), 틀이동 돌연변이(frameshift mutation), 무의미 돌연변이(nonsense mutation)처럼 *ABCD1* 유전자가 전사하는 ALDP에 중대한 영향을 미치는 돌연변이이다. 두 번째는 ALDP의 일부 아미노산 치환 및 결손에 그치는 과오 돌연변이(missense mutation)와 전사 구조 내 유전자 소실(small in-frame deletion)이다. 두 가지 모두 X-ALD의 표현형인 대뇌 부신백질형성 장애(cerebral ALD), 부신 척수 신경병증(adrenomyeloneuropathy), 부신 피질 기능 저하(Addison's disease only ALD)가 나타날 수 있다. 이는 *ABCD1* 유전자의 돌연변이, 즉 유전자형과 표현형의 상관관계가 없음을 나타낸다. Takano 등⁹⁾에 의하면, p.C2203T (c.S606L) 변이의 경우 그 표현형으로서 부신 척수 신경병증(adrenomyeloneuropathy)과 부신 피질 기능 저하(Addison's disease only ALD)만 나타나고, 대뇌 부신백질형성 장애(cerebral ALD)는 나타나지 않았다. 또한 p.C696T (c.R1014C), p.G697A (c.R104H) 등 14개의 과오 돌연변이(missense mutation)도 대뇌 부신백질형성 장애(cerebral ALD)가 표현형으로 나타난 바 없음이 보고되었다. 연구가 진행됨에 따라 발견되는 표현형이 동일하거나 그 차이가 적은 유전자형이 보고되고 있으며, 이는 유전자형으로 표현형과 그 예후를 예측할 수 있다는 점에서 상담에 매우 큰 도움이 될 것으로 여겨진다.

반면 같은 유전자를 공유하는 한 가계 내에서 서로 다른 표현형을 보일 수 있음이 보고된 바 있다⁹⁾. p.A829G (c.N148S) 변이를 가진 환자는 소아 대뇌 부신백질형성 장애(childhood cerebral ALD)이었으나, 환자의 남자 형제는 부신 척수 신경병증(adrenomyeloneuropathy) 증세를 보였다. 현재 림프구와 대식세포(macrophage)의 침윤(infiltration)에 의한 탈수초(demyelination) 기전이 연구됨에 따라 같은 유전자형에서도 면역학적 요인에 의해 표현형의 차이가 생길 수

있다고 예상되고 있다.

환아의 경우 유전자 검사 결과 *ABCD1* 유전자의 9 번째 인트론의 -2번째 염기 서열인 -A가 G로 바뀌는 (c.1992-2A>G) 과오 돌연변이(missense mutation)가 관찰되었다. X-ALD database (<http://www.x-ald.nl>)에 의하면 이 유전자에 의한 X-ALD 환자가 3례 있었으나, 본 증례의 환아처럼 부신 피질 기능 저하만을 보이는 Addison's disease only ALD이었던지 여부는 보고되지 않았다.

국외 연구³⁾에서 X-ALD로 진단받은 환아가 구토, 탈수, 저혈압 등의 부신 피질 기능 저하 증상이 나타나기 전에 색소 과다 침착이 모두 선행되었음이 보고된 바 있지만, 국내에서 색소 과다 침착만을 보이는 환아가 X-ALD로 진단받은 보고는 찾을 수 없었고, 국내에서 보고되지 않은 변이가 발견되어 이 증례를 보고하는 바이다. 구역, 구토, 탈수 등의 증세가 없더라도 피부색이 검어짐과 색소 과다 침착을 보이는 환아의 경우, 이를 간과하지 말고 부신 피질 기능 저하와 X-ALD를 의심하여 진단적 검사를 시행하는 것이 빠른 치료와 예후 향상을 위해 중요하다고 하겠다.

X-ALD의 표현형은 유전자형과 연관성이 없으며, 환경 및 면역학적인 요인과 관련이 있을 것으로 보고되고 있지만, 일부 유전자형의 경우 그 표현형이 예측 가능할 것으로 추정되고 있다. 따라서 X-ALD 환아의 장기적인 예후 예측과 상담을 위해서 유전자형과 표현형의 상관 관계에 대한 더 많은 연구가 필요하며, 이를 위해 유전자형에 따른 증상과 예후에 대한 자료가 공유되어야 할 것이다.

요 약

X 연관 부신백질이영양증(adrenoleukodystrophy, X-ALD)는 성염색체 Xq28에 위치한 *ABCD1* 유전자의 돌연변이에 의해 발생하며, 매우 긴 사슬 지방산(saturated very long chain fatty acids, VLCFA) 운반의 장애로 뇌와 척수의 백질과 부신 피질을 포함한 모든 조직에 VLCFA가 쌓이게 되어 중추와 말초 신경 조직 내에 탈수초(demyelination)가 진행되고, 부신 피

질의 기능 저하가 나타나게 된다. X-ALD의 임상적 증상은 매우 다양하나, 크게 3가지 표현형으로 나누어 대뇌 부신백질형성 장애(cerebral ALD), 부신 척수 신경병증(adrenomyeloneuropathy), 부신 피질 기능 저하 즉 애디슨병(Addison's disease only ALD)으로 나눌 수 있다²⁾. 부신 피질 기능 저하 증세만을 보이는 Addison's disease only ALD의 경우 주로 2세에서 7.5세에 발생하며, 증세는 구토, 위약, 혼수, ACTH 분비 증가에 따른 색소 과다 침착(hyperpigmentation)으로 나타나고 발생 당시에는 신경학적 증세가 동반되지 않는다. 저자들은 구역, 구토, 탈수, 저혈당 및 저혈압 등의 증상 없이 색소 과다 침착이 부신 피질 기능 저하의 유일한 증세였던 환아를 혈장 VLCFA 검사를 통해 X-ALD로 진단하였고, ABCD1 유전자 분석 검사에서 c.1992-2A>G 변이를 확인하였다. 국내에서 색소 과다 침착만을 보이는 환아가 X-ALD로 진단받은 보고는 찾을 수 없었으며, 국내에서 보고되지 않은 돌연변이로 이를 보고하는 바이다. X-ALD 환아의 장기적인 예후 예측과 자세한 상담을 위해서 유전자형과 표현형의 상관관계에 대한 더 많은 연구가 필요하며, 이를 위해 유전자형에 따른 증상과 예후에 대한 자료가 공유되어야 할 것이다.

참 고 문 헌

- 1) Nascimento M, Rodrigues N, Espada F, Fonseca M. Adrenoleukodystrophy: A forgotten diagnosis in children with primary Addison's disease. *BMJ Case Rep* 2012;doi:10.1136.
- 2) Engelen M, Kemp S, de Visser M, van Geel BM, Wanders RJ, Aubourg P, et al. X-linked adrenoleukodystrophy (X-ALD): clinical presentation and guidelines for diagnosis, follow-up and management. *Orphanet J Rare Dis* 2012;7:51.
- 3) Acharya SV, Gopal RA, Bandgar TR, Joshi SR, Menon PS, Shah NS. Clinical profile of adrenoleukodystrophy. *Indian J Pediatr* 2009;76:1045-7.
- 4) Sadeghi-Nejad A, Senior B. Adrenomyeloneuropathy presenting as Addison's disease in childhood. *N Engl J Med* 1990;322:13-6.
- 5) Ronghe MD, Barton J, Jardine PE, Crowne EC, Webster MH, Armitage M, et al. The importance of testing for adrenoleukodystrophy in males with idiopathic Addison's disease. *Arch Dis Child* 2002;86:185-9.
- 6) Miller WP, Rothman SM, Nascene D, Kivisto T, DeFor TE, Ziegler RS, et al. Outcomes after allogeneic hematopoietic cell transplantation for childhood cerebral adrenoleukodystrophy: the largest single-institution cohort report. *Blood* 2011;118:1971-8.
- 7) Polgreen LE, Chala S, Miller W, Rothman S, Tolar J, Kivisto T, et al. Early Diagnosis of cerebral X-linked Adrenoleukodystrophy is boys with Addison's disease improves survival and neurologic outcomes. *Eur J Pediatr* 2011;170:1049-954.
- 8) Park JA, Jun KR, Han SH, Kim GH, Yoo HW, Hur YJ. A novel mutation in the ABCD1 gene of Korean boy diagnosed with X-linked adrenoleukodystrophy. *Gene* 2012;498:131-3.
- 9) Takano H, Koike R, Onodera O, Shoji T. Mutational analysis of X-Linked adrenoleukodystrophy gene. *Cell Biochem biophys* 2000;32:177-85.