

ABCD1 유전자 c.1252C>T의 돌연변이가 확인된 X-연관성 대뇌부신백질형성장애 1례

성균관대학교 의과대학 삼성서울병원 소아청소년과¹, 진단검사의학과²

김유선¹ · 허림¹ · 권영희¹ · 이지은¹ · 조성윤¹ · 기창석² · 진동규¹

A Case of Cerebral Adrenoleukodystrophy with c.1252C>T Mutation inABCD1 Gene

Yu Ju Jeong¹, Rimm Huh¹, Younghee Kwun¹, Jieun Lee¹
Sung Yoon Cho¹, Chang-Seok Ki², Dong-Kyu Jin¹

Departments of Pediatrics¹ and Laboratory Medicine and Genetics², Samsung Medical Center, Sungkyunkwan University School of Medicine, Seoul, Republic of Korea

Adrenoleukodystrophy is an X-linked genetic disease resulting from mutations in the ABCD1 gene. Cerebral adrenoleukodystrophy is one of the phenotypes of adrenoleukodystrophy and shows progressive demyelination of brain white matter and adrenal insufficiency. We report a nine year old male who presented with rapidly progressive cognitive and neurologic deterioration. He had abnormal findings in brain imaging and elevated very long chain fatty acid level in serum. Mutation analysis of ABCD1 revealed a c. 1252C>T (p.Arg418Trp) mutation which was previously known but not reported in Korea.

Key words: Adrenoleukodystrophy, ABCD1, Demyelination

서론

부신백질형성장애(Adrenoleukodystrophy)는 X-연관 열성으로 유전되는 대사 질환의 하나로, 매우 긴 사슬 지방산(very long chain fatty acid)을 산화 분해하는 것에 관여하는 과산화소체 막단백질의 기능부전으로 인해, 조직과 혈청 내에 매우 긴 사슬 지방산이 과도하게 침착되어¹⁾ 정상세포막의 구조 및 기능을 파괴함으로써 임상적으로 중추신경계 및 부신 기능의 진행성 기능 저하를 보이게 되는 질환이다²⁾. 부신백질형성장애는 매우 다양한 표현형으로 나타나는데, 소아기,

청소년기 또는 성인기에 발병하는 대뇌 부신백질형성장애(cerebral ALD), 부신 척수 신경병증(adrenomyeloneuropathy), 애디슨 병(Addison-only), 무증상군 등으로 나눌 수 있다³⁾. 분자유전학적으로, 과산화소체 막단백질을 형성하는 Xq28에 위치하는 ABCD1 염색체의 돌연변이로 인해 발생하며, 이러한 돌연변이는 1,300개 이상이 보고 되어왔다. 이전 국내에서 부신백질형성장애에 대하여 보고된 케이스가 있었으나, 본 증례에서 발견된 유전자변이와 동일한 변이가 국내에서 확인된 경우가 없었기에, 이에 학습능력, 인지능력의 퇴행을 보인 9세 남자 환아가 대뇌 부신백질형성장애로 진단되었고 추후 유전자검사를 통해 ABCD1 염색체의 돌연변이가 확인된 증례를 보고하는 바이다.

책임저자: 진동규, 서울시 강남구 일원로 81
성균관대학교 의과대학 삼성서울병원 소아청소년과
Tel: 02)3410-3525, Fax: 02)3410-0043
E-mail: jindk@skku.edu

증 례

9세 남아 환자가 약 1년 전부터 발생한 공격적인 양상의 성격 변화, 인지, 학습 능력의 퇴행으로 정신과 방문 후, 시야 장애 동반되어 본원 신경과에 내원하였다. 환아는 근친 관계가 아닌 건강한 부모에게서 만삭에 제왕절개로 출생하였고, 내원 1년 전까지는 또래 아이들 처럼 학교 생활이 가능하였고, 학업 성적이 좋은 편이었으나, 이후부터 학습 능력에 퇴행을 보이고, 옷을 입을 때 시간이 오래 걸리고, 단추를 잘 잠그지 못하는 등의 운동 기능의 저하, 요실금이 발생하고, 시야 장애로 물건을 앞에 두고도 찾지 못하였으며, 방향 감각 상실을 보였다.

4세 경 천식 및 투베르쿨린검사 양성으로 치료 받았으며, 8세에 사시 수술을 받았다. 환아는 다른 형제는 없었고, 환아의 어머니는 특이 증상은 없었다. 가족력상 환아의 이종사촌이 자폐증이 있었으며, 환아 외할머니의 자매들 중 2명이 소아기에 사망하였다.

내원 당시 혈압 126/78 mmHg, 체온 36.6°C, 맥박수 105 회/분, 호흡수 20 회/분이었다. 신경학적 검사상 의식은 명료, 지남력은 유지되었고, 구음장애는 없었으며, 뇌신경 검사는 동공 반사 및 청력을 포함하여 모두 정상이었다. 상하지의 근력은 정상이었으나, 심부건반사는 양측 하지에서 감소되어 있었고, 감각은 양측 대칭적으로 이상이 없었다. 안과 검사상 환아의 비협조로 제한적이나 시야 결손은 없어 보였다. 피부에 비정

상적인 색소 침착은 관찰되지 않았다. 혈액 검사에서 전해질, 혈당, 요검사, BUN 및 creatinine, 혈청 갑상선호르몬은 정상 범위 내에 있었다. 그러나 혈장 ACTH가 81.3 pg/mL (정상: 0-60 pg/mL)로 증가되어 있었고, cortisol은 15.2 ug/dL (정상: 8-28 ug/dL)로 정상이었으며, ACTH 자극 시험에서는 정상에 비해 증가를 보이지 않았다(Table 1). 24시간 소변 17-alpha-hydroxycorticosteroid (17-OHCS)와 17-Ketosteroid 배설량은 각각 0.6 mg/day (정상: 4-15 mg/day) 및 2.2 mg/day (정상: 3-10 mg/day)로 감소되어 있었다.

혈장 지방산의 분석에서는 C24:0/22:0은 1.640 (정상: 0-1.39), C26:0/C22:0은 0.032 (정상: 0-0.02)로 C24와 C22의 비율과 C26과 C22의 비율이 정상 기준치에 비하여 증가되어 있어, 매우 긴 사슬 지방산이 증가된 것이 확인되었다(Table 2).

뇌자기공명영상에서 양측 두정-후두엽 백질의 대칭적 고신호 강도가 관찰되었는데, 이 병변은 상대적으로 덜 고강도인 앞쪽 부분과, 고신호 강도를 보이는 뒤쪽 부분으로 구성된 두 층으로 구성되어있었고, 두정-후두엽의 속백질, 속섬유막의 후반부, 걸섬유막의 일부 및 난형 중심의 일부를 포함하였다(Fig. 1). T2 강조 영상에서 뇌량 팽대 역시 영향을 받아 고신호 강도를 보였다. 양측 기저핵과 시상선 정상 소견이었다. 뇌파검사는 양측 두정-후두엽 부위의 간헐적 서파가 관찰되었고, 신경전도 검사는 양측 모두 정상 소견을 보였다.

이러한 소견을 바탕으로 환아는 대뇌 부신백질결장

Table 1. ACTH Stimulation Test

	baseline	15 min	30 min	60 min	90 min	120 min
Cortisol*	15.2	21.5	26.3	26.5	28.5	24

*Unit: ug/dL

Table 2. Very Long Chain Fatty Acid Analysis

C22:0*	C24:0*	C26:0*	C26:0/C22:0 [†]	C24:0/C22:0 [†]
39.3 (Ref.0-96)	64.4 (Ref.0-91.4)	1.25 (Ref.0-1.31)	1.64 (Ref.0-1.39)	0.032 (Ref.0-0.023)

*Unit: umol/L

[†]Ratio

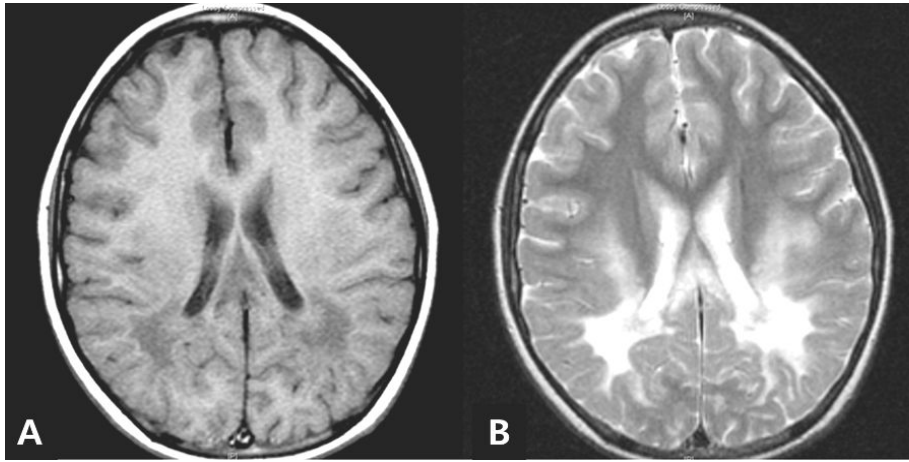


Fig. 1. Initial magnetic resonance image (MRI) when the patient was 9 years old. (A) T1-weighted image shows anterior isosignal areas and posterior low signal areas. (B) Symmetrical high signal areas are seen in the white matters of bilateral parieto-occipital lobes by T2-weighted image.

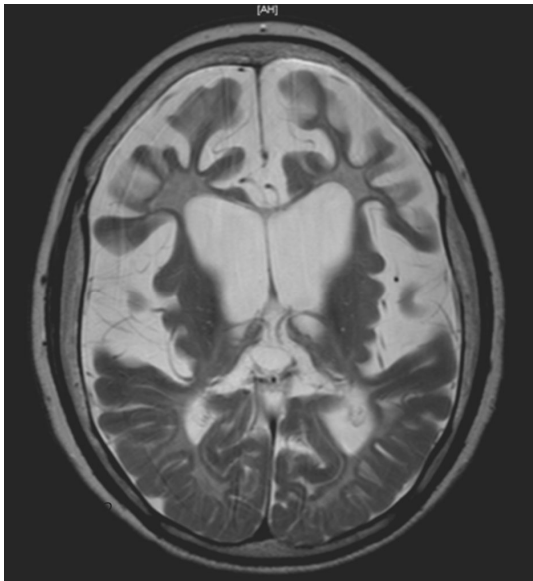


Fig. 2. Follow up T2-weighted MRI, taken when the patient was 24 years old, shows interval progression of diffuse atrophic change and extensive white matter involvement in the brain.

애로 진단하였으며, 로렌조 오일을 복용하기 시작하였다. 무지방식, 로렌조 오일 복용 4개월 후, 왼쪽 하지에 운동 및 감각이 감소하고, 발열, 구토, 식이 저하 등의 부신 기능 부전 증상으로 입원하여 hydrocortisone 복용을 시작 하였고, 10세(발병 14개월 후)에 환이는 전

신 강직으로 질환이 진행되었다. 14세(발병 5년 후)에 환이는 혈액 검사상 혈소판이 낮아지는 성향을 보여 로렌조 오일복용을 중단하고, lovastatin 복용을 시작하였고, 휠체어 보행하였으며, 고형음식 삼킴이 어려워 유동식만 섭취하게 되었다. 24세(발병 15년 후) 시행한 추적 뇌자기공명영상에서 시상, 기저핵을 포함한 대뇌반구의 전반적인 위축이 진행하였으며, 거의 모든 대뇌 백질에서 고신호 강도가 관찰되었다(Fig. 2). 또한, 뇌파검사상에서도 좌측 두정엽에서 기인하는 이상 뇌파 및 전반적인 대뇌 기능부전을 시사하는 소견이 관찰되었다. 분자유전학적 확진을 위하여 시행한 ABCD1 gene 검사상 Xq28에 위치한 ABCD1 유전자의 엑손 4에서 c. 1252C>T (p.Arg418Trp) 돌연변이를 확인하였다. 이후 환아 추적 관찰 되지 않다가 발병 17년 후(25세) 반복적인 흡인성 폐렴으로 경피적 내시경 위창냄술(percutaneous endoscopic gastrostomy)을 본원에서 시행하였으며 이후 현재까지 누워 지내는 상태로 hydrocortisone 및 pitavastatin 치료 지속 중이다.

고 찰

부신백질형성장애는 매우 다양한 표현형으로 나타나는 것으로 알려져 있으나, 임상적으로는 크게 2가지로

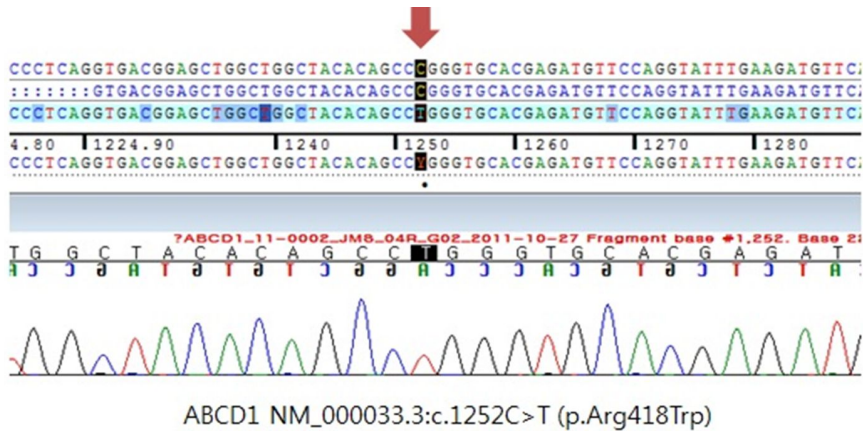


Fig. 3. Identification of missense mutation in *ABCD1* gene. Sequencing chromatogram shows point mutation of c.1252C>T from exon 4 of the *ABCD1* gene which locates at Xq28.

분류할 수 있다⁴⁾. 대뇌 부신백질형성장애는 소아기, 청소년기, 성인기에 발병할 수 있으며, 빠른 속도로 염증성 탈수초화가 되어 뇌의 심각한 인지 및 신경학적 장애를 일으키고, 2년에서 5년 이내에 식물인간상태로 진행하여, 5년 생존율이 증상 발현 이후로부터 59%로 보고된 바 있다⁵⁾. 다른 한가지는 부신 척수 신경병증으로 이는 대뇌 부신백질형성장애와는 달리 대부분 척수의 긴 신경로를 포함하는 비염증성 원위 축삭병증으로 척수 또는 말초신경 증상을 보이며, 일부에서는 뇌를 침범하고, 청소년기나 성인기에 주로 발병한다⁶⁾.

이 중 본 증례에서 관찰된 소아 대뇌 부실백질형성장애는 주로 4-12세, 7-8세 경 가장 많이 발병하며⁷⁾, 증상이 나타나기 전까지 성장발육이 정상이다. 신경학적 증상은 행동 변화, 기억력 저하, 학업 능력 저하, 주의집중력장애부터 치매까지 진행되며, 시야 장애, 청각장애, 비정상적인 보행, 경련, 사지 위약 등이 흔히 관찰된다⁸⁾. 구토, 위약감, 혼수, 피부착색 등의 증상이 부신 기능 저하로 인한 과도한 부신피질자극호르몬의 분비로 발생 할 수 있으나, 이러한 증상은 신경학적 증상 이후에 발견되는 일이 흔하고, 더 앞서 나타나거나, 신경학적 증상 없이 부신 기능 저하 증상만 관찰되기도 하며, 대뇌 병변을 가지는 환자의 약 80%에서 관찰되는 것으로 알려져 있다^{5, 6)}. 본 증례에서는 이러한 신경학적 증상이 먼저 선행되었고, 당시 피부 착색 등의 부

신 기능 저하 증상은 관찰되지 않았으나, 이후, 구토, 위약감 등의 증상이 발생하였다.

부신백질형성장애는 매우 긴 사슬지방산의 산화분해에 관여하는 과산화소체막단백질의 기능부전으로 조직과 혈청 내에 매우 긴 사슬 지방산이 과도하게 침착됨으로 인해 발생하며¹⁾, X-연관성 부신백질형성장애 환자의 섬유모세포에서 C24:0과 C26:0의 산화가 감소된 반면, 동위원소가 부착된 C16:0의 산화는 정상적인 것이 알려지게 되었다⁹⁾. 이후에도 보고된 여러 연구를 통해, 현재 혈청의 매우 긴 사슬 지방산 분석은 X-연관성 부신백질형성장애의 진단에 가장 유용한 생체표지자이며, C26:0의 양, C24:0/C22:0과 C26:0/C22:0의 비율, 이 세가지 표지자가 사용된다¹⁰⁾.

뇌 영상소견도 진단에 유용한데, 소아 부신백질형성장애의 병변은 뇌량 팽대와 뇌실주위 두정-후두엽 백질을 대칭적으로 포함하며¹¹⁾, 후방에서 전방으로 진행하게 되는 것이 전형적이다. 일반적으로 뇌량 팽대로부터 시작하여, 주변의 두정-후두엽의 백질로 퍼져거나, 뇌랑슬로부터 시작하여, 전두엽으로 진행하며, 초기의 탈수초병변은 뇌간, 속섬유막 사이의 추체로에서 시작해 난형중심까지 퍼질 수 있다^{6, 12)}.

본 질환은 Xq28에 위치하는 ATP-binding cassette, subfamily D, member 1 (*ABCD1*) 유전자 돌연변이에 의해 주로 발생하는데, 2013년까지 1301개의 돌연

변이가 관찰되었고, 그 중 47%는 비재발성이었다¹³⁾. ABCD1 유전자는 19.9 Kb로 10개의 엑손을 포함하며 ATP-binding cassette (ABC) 전달체의 구조를 포함하는 745개의 아미노산으로 이루어진 산화소체 막 단백질의 암호화한다. 모든 X-연관성 부신백질형성장애 환자에게서는 ABCD1 gene의 돌연변이가 관찰되며, 이로서 X-연관성 부신백질형성장애의 유전적 원인을 알 수 있다¹⁴⁾. 본 증례에서는 유전자 검사를 실시하여 ABCD1 유전자의 Arg418Trp 돌연변이를 확인하였다. 이 유전자 변이는 X-연관성 부신백질형성장애 돌연변이 데이터베이스(www.x-ald.nl)에 보고되어 있으며, 이전 연구에서 본 증례의 환자에서 나타난 돌연변이를 포함한 30명의 부신백질형성장애 환자의 돌연변이를 조사하였을 때, 유전형과 표현형과의 뚜렷한 상관관계는 없었다¹⁵⁾. 또한, 이 돌연변이가 보고된 문헌들에는 환자에 대한 임상적 양상에 대한 기술이 없어 본 증례의 환자와의 비교는 어렵다.

치료는 부신기능 부족증의 경우, 스테로이드 치료가 필요하나, 이는 중추신경계의 병의 진행을 막지 못한다. 또한 로렌조 오일의 사용 역시 정상 자기공명영상 소견을 보이는 X-연관성 부신백질형성장애를 가진 무증상 환자에서 질환의 진행 위험을 줄이는 점과 관련이 있어 사용이 추천되었으나¹⁶⁾, 중추신경계 문제의 진행을 바꿀 수는 없다고 보고되었다^{7, 8)}. 한편, 부신백질형성장애의 초기단계에서 조혈모세포이식은 탈수초화 과정을 역전시킬 수 있다는 증례 보고가 있다. 이식과정 후부터, 탈수초화 병변은 보통 12개월에서 18개월까지 지속되다가 그 이후에는 진행이 멈추었는데, 이 지연은 골수 이식을 통해 얻어진 세포로부터 뇌의 미세아교세포가 천천히 대체되기 때문인 것으로 보인다¹⁶⁾. 본 증례에서 환자가 치료제로 사용하고 있는 HMG-CoA reductase inhibitor는 X-연관성 부신백질형성장애 환자에서 혈장내의 매우 긴 사슬 지방산 수치를 낮추는 것으로 보고된 바 있다¹⁷⁾. 본 증례의 환자에서는 HMG-CoA reductase inhibitor를 복용한 후 확인한 혈장 내 C24:0과 C26:0은 각각 44.6 umol/L (정상: 0-91.4 umol/L)와 1.570 umol/L (정상: 0-1.31 umol/L)로 C26:0은 정상보다 증가된 소견을 보였다. 이 질환을 가

진 환자 14명을 대상으로 lovastatin 40 mg을 22주간 매일 복용한 후에 확인한 C24:0과 C26:0의 혈장 수치는 임상적으로 유의하지 않은 수준의 감소만을 보인 보고 역시 있어, 대규모의 임상연구는 아니나 복용 효과에 대해서는 논쟁의 여지가 있는 것으로 보인다⁷⁾. 면역글로불린의 투약 역시 사춘기 대뇌 부신백질형성장애 환자 한 명에게서 유용했다는 보고가 있었으나¹⁸⁾, 이후 2차 연구에서는 12명의 환자 중 11명에서 이득이 없었으며, 로렌조 오일을 복용하고 있는 12명의 소아 대뇌 부신백질형성장애 환자 중 6명에게는 면역 글로불린을 투약하고, 다른 6명에게는 투여하지 않았을 때 두 군간의 치료 효과에 유의한 차이가 없었다¹⁹⁾. 이외에도 ABCD 수송체 군중 ALDP의 가장 근접한 상동체인 ABCD2염색체는 66%의 아미노산 동질성을 갖고, X-연관성 대뇌 부신백질형성장애 환자의 섬유모세포에서 과발현 시켰을 때, 과산화소체의 베타산화를 정상화시키고, 매우 긴 사슬 지방산의 축적을 막는 보고가 있어²⁰⁾ 이러한 ABCD2염색체의 약리적 유도 역시 치료로 연구되고 있다. 또한 histone deacetylase (HDAC) 억제제인 4-phenylbutyrate와 valproic acid, 항산화 치료법, 축삭병증 및 마이엘린의 불안정화의 치료를 목적으로 insulin-like growth factor-1 및 neurotrophin-3 (NT-3) 등이 연구 중에 있다⁷⁾.

Glucocorticoid 결핍 증상만을 보이는 환자 군을 포함한 애디슨 병의 증상을 보이는 남성 환자에서 steroid-21-hydroxylase 또는 organ-specific 항체가 없을 경우에는, 성염색체 연관 부신대뇌백질형성장애를 고려해야 하며, 혈장 내 매우 긴 사슬 지방산을 측정해 보아야 한다. 또한, 인지 및 신경학적 증상을 보이는 남성 환자에서 역시 성염색체 연관 부신대뇌백질형성장애 감별을 위해 뇌 자기공명영상을 통해 백질 병변을 확인할 필요가 있다⁶⁾.

저자들은 부신대뇌백색형성장애의 발병이 드물고, 국내에서 분자유전학적으로 확진된 증례가 보고된 바가 적으며, 본 증례의 염색체 돌연변이는 이미 세계적으로 알려진 바 있으나 국내에 보고된 바 없기에 문헌 고찰과 함께 보고하는 바이다.

요 약

부신백질형성장애는 성염색체-연관성 유전대사 질환으로 ABCD1 유전자의 돌연변이에 의해 발생한다. 이중 대뇌 부신백질형성장애는 부신백질형성장애의 한 표현형으로, 급격한 뇌백질의 탈수초화와 부신 기능 부전을 보인다. 9세 남아가 인지 및 신경 기능의 퇴행을 주소로 내원하여 시행한 혈청 내 매우 긴 사슬 지방산이 증가되어 있었고 뇌 MRI에서 특징적인 양쪽 두정-후두엽 백질의 대칭적 고신호강도 소견을 보였으며 ABCD1 유전자에 돌연변이 c. 1252C>T (p.Arg418 Trp)가 발견되어 이를 보고하는 바이다.

참 고 문 헌

- 1) Melhem ER, Barker PB, Raymond GV, Moser HW. X-linked adrenoleukodystrophy in children: review of genetic, clinical, and MR imaging characteristics. *AJR Am J Roentgenol* 1999;173:1575-81.
- 2) Moser HW. Adrenoleukodystrophy: phenotype, genetics, pathogenesis and therapy. *Brain* 1997;120 (Pt 8):1485-508.
- 3) 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.
- 4) Moser HW, Mahmood A, Raymond GV. X-linked adrenoleukodystrophy. *Nat Clin Pract Neurol* 2007; 3:140-51.
- 5) Mahmood A, Dubey P, Moser HW, Moser A. X-linked adrenoleukodystrophy: therapeutic approaches to distinct phenotypes. *Pediatr Transplant* 2005;9 Suppl 7:55-62.
- 6) Kim TK, Kim IO, Kim WS, Yeon KM. MR imaging of childhood adrenoleukodystrophy. *J Korean Radiol Soc* 1994;31:171-6.
- 7) Berger J, Pujol A, Aubourg P, Forss-Petter S. Current and future pharmacological treatment strategies in X-linked adrenoleukodystrophy. *Brain Pathol* 2010;20:845-56.
- 8) Shin SJ, Kim JH, Kim YM, Kim GH, Lee BH, Yoo HW. An incidentally identified sporadic case with adrenoleukodystrophy with the ABCD1 mutation. *J Genet Med* 2013;10:43-6.
- 9) Singh I, Moser HW, Moser AB, Kishimoto Y. Adrenoleukodystrophy: impaired oxidation of long chain fatty acids in cultured skin fibroblasts an adrenal cortex. *Biochem Biophys Res Commun* 1981;102:1223-9.
- 10) 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.
- 11) Kim JH, Kim HJ. Childhood X-linked adrenoleukodystrophy: clinical-pathologic overview and MR imaging manifestations at initial evaluation and follow-up. *Radiographics* 2005;25:619-31.
- 12) Kemp S, Berger J, Aubourg P. X-linked adrenoleukodystrophy: clinical, metabolic, genetic and pathophysiological aspects. *Biochim Biophys Acta* 2012;1822:1465-74.
- 13) Niu YF, Ni W, Wu ZY. ABCD1 mutations and phenotype distribution in Chinese patients with X-linked adrenoleukodystrophy. *Gene* 2013;522:117-20.
- 14) Kemp S, Theodoulou FL, Wanders RJ. Mammalian peroxisomal ABC transporters: from endogenous substrates to pathology and clinical significance. *Br J Pharmacol* 2011;164:1753-66.
- 15) Lachtermacher MB, Seuanez HN, Moser AB, Moser HW, Smith KD. Determination of 30 X-linked adrenoleukodystrophy mutations, including 15 not previously described. *Hum Mutat* 2000;15:348-53.
- 16) Moser HW, Raymond GV, Lu SE, Muenz LR, Moser AB, Xu J, et al. Follow-up of 89 asymptomatic patients with adrenoleukodystrophy treated with Lorenzo's oil. *Arch Neurol* 2005;62:1073-80.
- 17) Albet S, Causeret C, Bentejac M, Mandel JL, Aubourg P, Maurice B. Fenofibrate differently alters expression of genes encoding ATP-binding transporter proteins of the peroxisomal membrane. *FEBS Lett* 1997;405:394-7.
- 18) Miike T, Taku K, Tamura T, Ohta J, Ozaki M, Yamamoto C, et al. Clinical improvement of adrenoleukodystrophy following intravenous gammaglobulin therapy. *Brain Dev* 1989;11:134-7.
- 19) Cappa M, Bertini E, del Balzo P, Cambiaso P, Di Biase A, Salvati S. High dose immunoglobulin IV treatment in adrenoleukodystrophy. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1994;57 Suppl:69-70; discussion 71.
- 20) Flavigny E, Sanhaj A, Aubourg P, Cartier N. Retroviral-mediated adrenoleukodystrophy-related gene transfer corrects very long chain fatty acid metabolism in adrenoleukodystrophy fibroblasts: implications for therapy. *FEBS Lett* 1999;448:261-4.