

## 저나트륨혈증성 탈수증으로 진단된 소아 부신백질이영양증 1례

인하대학교 의과대학 소아과학교실

이상헌 · 김형진 · 권영세 · 김순기 · 이지은

### A Case of Adrenoleukodystrophy Diagnosed as Hyponatremic Dehydration

Sang Heon Lee, HyungJin Kim, Young-Se Kwon, Soon-Ki Kim, Ji-Eun Lee

Department of Pediatrics, College of Medicine, Inha University, Incheon, Korea

X-linked adrenoleukodystrophy (ALD) is a uncommon metabolic disorder which derived by peroxisomal  $\beta$ -oxidation and elevation of serum very long chain fatty acid (VLCFA). VLCFA is mainly accumulated in the myelin of the central nervous system and adrenal cortex, by which the expressed symptoms of this disease are mainly neurologic and endocrinologic (such as adrenal insufficiency). The mutations in the ABCD1 gene causes X-linked ALD, nevertheless its phenotypes and genotypes are poorly coordinated. We report the case of a 12-year-old boy with X-linked ALD who developed vomiting, fatigue and poor oral intake. Severe dehydration and hyponatremia were found in initial physical examination and laboratory test, but his motor/sensory nerve function and mental status were completely normal. We diagnosed ALD with diffuse high-intensity signal in both parieto-temporal cerebellar white matter in brain MRI and elevated serum VLCFA. Later, we confirmed a novel c.1635-1G>A (IVS6-1G>A) mutations of the ABCD1 gene. With the discrepancy between its phenotypes and genotypes, various phenotypes could be seen in X-ALD patient. Careful examination and further studies for these patients will be needed.

**Key words:** Hyponatremia, Dehydration, Adrenoleukodystrophy

#### 서론

부신백질이영양증(Adrenoleukodystrophy, ALD)은 드문 빈도로 발생하는 유전성 대사질환으로서, 과산화소체의 베타 산화(peroxisomal beta-oxidation)과정의 장애로 인해 매우 긴 사슬 지방산(Very long chain fatty acid, VLCFA)이 주로 신경계의 백질과 부신 피

질을 비롯한 신체 내부에 축적되어 발생한다. 유전 패턴은 X 연관형으로, 과산화소체막단백질(peroxisomal membrane protein) 중 ATP-binding cassette (ABC) transporter형성에 관여하는 Xq28 부위에 위치한 ATP-Binding Cassette, Subfamily D, Member 1 gene (ABCD1 gene)의 돌연변이에 의해 주로 발생한다<sup>1)</sup>. 또한 이 질환은 보고된 유전자형과 표현형 사이에 뚜렷한 연관관계가 보이지 않으며, 발생 환자군의 나이대와 그 신경학적 증상이 다양한 것이 특징이다. 최근 Moser 등은 이를 7개의 표현형으로 분류하여 각각을 소아 대뇌형, 부신척수신경병증(Adrenomyelo-

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

neuropathy), 성인 대뇌형, 청소년형, 신경증상이 결핍된 부신결핍형, 그리고 이형접합체형으로 치장하였다<sup>2,3)</sup>. 국내 보고에서는 ALD의 진단 시 주 증상이 신경학적 증상이거나, 우연히 촬영한 뇌 자기공명영상의 이상 소견이 있는 경우가 대부분이었으나<sup>4-8)</sup>, 저나트륨혈증성 탈수로 진단된 경우는 드물었다. 본 저자들은 새로운 ABCD 1 유전자 돌연변이를 지닌 ALD 환자에서 신경학적 증상이 없이 중증의 저나트륨혈증성 탈수증이 일차성 부신피질기능부전증(Primary adrenocortical insufficiency)의 초기증상으로서 발현하였음을 경험하였기에 보고하고자 한다.

## 증 례

성별 및 연령: 12세 남자 환자

주증상: 구토, 식이섭취 저하 및 피로감

가족력: 부모 양 가계에서 선천성 기형이나 유전성 질환의 가족력, 경련, 돌연사 또는 어떠한 형태의 신경학적 이상도 확인되지 않았다.

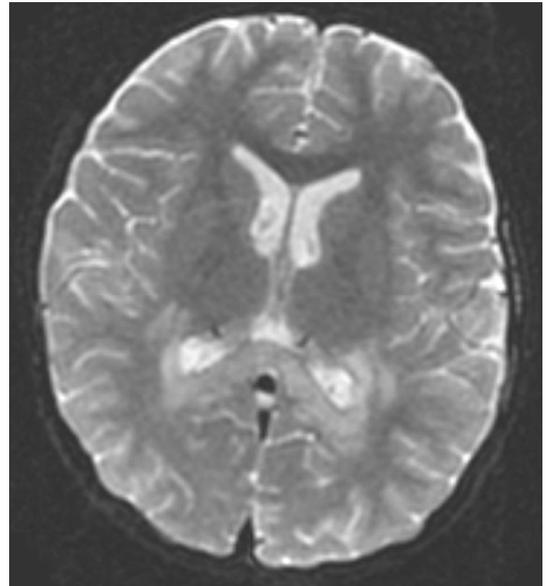
과거력: 성장 과정중에 정상적인 발달과정을 보였다.

현병력: 평소 건강하던 환아로 내원 5일 전부터 시작된 구토, 식이섭취 저하 및 피로감 호소가 시작되어 지속되었다. 3일 전 개인소아과병원 방문하여 수액처방 받은 후 구토가 호전되었으나, 이후 다시 증상이 심화되어 본원에 입원하였다.

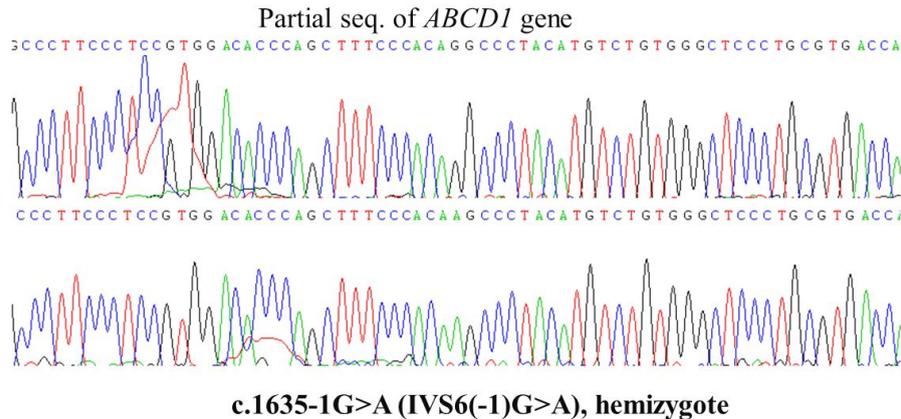
진찰 소견: 입원 당시 신장 143 cm (10-25 백분위수), 체중 33 kg (10 백분위수)으로 최근 일주일간 1 kg의 체중 감소가 있었다. 피부 긴장도가 감소된 소견 있었으며 입술이 말라 있는 등 탈수 증상이 관찰되었다. 피부착색이나 손상 등 눈에 띄는 이상은 발견되지 않았다. 신경학적 진찰에서 의식은 명료하였으며 의료진의 지시에 정확히 반응하였다. 양측 상하지의 근력은 4단계 정도로 일부 감소한 소견이 관찰되었다. 전반적인 상태는 탈수로 인해 다소 무기력한 상태였으나 보행이나 기본적인 운동 수행 능력에 이상은 없었다.

검사 소견: 입원 당일 시행한 검사에서 Hb 14.8 g/dL, Hct 40.4%, WBC 6.530/ $\mu$ L, PLT 401 k/ $\mu$ L, AST (GOT) 64 IU/L, ALT (GPT) 25 IU/L, BUN

22.7 mg/dL, Creatinine 1.00 mg/dL로 전반적 수치는 정상이었으나 혈중 나트륨 수치가 109 mEq/L, 칼륨 5.8 mEq/L, 염화이온 76 mEq/L 및 총 CO<sub>2</sub> 12.6 mEq/L로 중등도의 저나트륨혈증 및 탈수 소견이 확인되었다. 정맥혈 가스 분석검사서 pH 7.32, PCO<sub>2</sub> 32.5 mmHg, PO<sub>2</sub> 25.1 mmHg, HCO<sub>3</sub> 16 mmol/L, Base excess -8 이었으며 소변 전해질 Na 106 mEq/L, K 57.8 mEq/L, Cl 108 mEq/L였다. 부신키능 검사에서 ACTH 기저치는 9409.00 pg/mL로 증가되었고, Cortisol 기저치는 7.30 ug/dL, 30분 측정값은 7.76 ug/dL으로 증가되지 않았다. 입원 2일차에 시행한 뇌자기공명영상에서 T2/FLAIR 강조영상에서의 고신호강도 및 T1의 저신호강도가 뇌들보(corpus callosum)의 뇌량(splenium), 양측의 측두-두정엽 백질과 피질교뇌(corticopontine track)에서 양측에 대칭적으로 확인되었다(Fig. 1). 혈중 VLCFA 수치는 C22:0



**Fig. 1.** Brain MRI in the X-linked adrenoleukodystrophy patient. Coronal T2WI shows bilateral symmetric T2/FLAIR high, T1 low signal intensity in the splenium of corpus callosum, both parietotemporal deep white matter with peripheral enhancement and corticopontine track (lateral pons, posterior cerebral peduncle, posterior limb of interior capsule) with linear enhancement and both cerebral peduncle with no enhancement.



**Fig. 2.** PCR sequencing analyses of the *ABCD1* gene in the X-linked adrenoleukodystrophy patient, showing a novel mutation, c.1635-1G>A (IVS6-1G>A), hemizyote.

34.59 umol/L (정상:  $\leq 96.3$ ), C24:0 48.49 umol/L (정상:  $\leq 91.4$ ), C26:0 3.66 umol/L (정상:  $\leq 1.3$ ), C24:0/C22:0 비 1.40 (정상:  $\leq 1.39$ ), 26:0/C22:0 비 0.106 (정상:  $\leq 0.023$ )으로 상승되어 있었다.

유전자 검사: 확진을 위해 시행한 *ABCD1* 염기서열 분석 검사에서 coding region mutation인 c.1635-1G>A (IVS6-1G>A) 소견이 확인되었다.

치료 및 경과: 환아는 입원기간 중 수액치료를 받고 입원 5병일째 혈중 나트륨수치가 최초의 109 mEq/L에서 131 mEq/L로 교정되면서 주 증상인 구토 및 피로감이 호전되었다. 이후 환아는 일차성 부신피질기능부전증에 대해 Hydro<sup>®</sup> (hydrocortisone) 및 Florinef<sup>®</sup> (Fludrocortisone) 처방받은 후 퇴원하였으며 발병 3개월차 까지 별다른 신경학적 이상 증상 발생하지 않은 채 타병원 전원되어 치료 지속 중이다.

## 고 찰

ALD의 경우 일반적으로 질병의 진행에 따라 학교에서의 활동 장애로 나타나는 다양한 행동/인지 장애를 점진적으로 보이게 된다. ALD의 진단은 어려운데, 더욱 질병이 진행하여 경직, 시각 및 청각 손상 또는 치매 등의 증상이 보이기 전까지는 우울증, 학습 장애 및 주의력 결핍증 등의 증상과 혼동되기 쉽다. ALD 중 일

부는 급성 증상의 발생으로 인해 진단이 되기도 한다. Donna J. Stephenson 등은 485명의 ALD 환아를 분석하여 그 중 일부인 45명의 환아들이 급성 증상을 보였으며 그 구성은 경련(20명, 45%) 및 부신기능 부전증(adrenal crisis, 20명, 45%), 뇌병증(encephalopathy, 5명) 등이었음을 보고하였다<sup>9)</sup>. 국외 발표에서는 전체 ALD 환아 중 10%에서 본 환아의 증상인 애디슨병(Addison's disease)이 단일 증상으로 보고되며<sup>10)</sup>, 소년들에서 발생한 특발성 애디슨병 중 20% 정도의 원인이 ALD로 알려지는 등<sup>11)</sup> 보고가 다수 존재한다. 반면 국내의 경우 이러한 형태의 환자에 대한 보고가 아직 없어 향후 유사한 환자가 발생했을 시 감별 진단의 한 갈래로 ALD를 고려할 필요성이 있을 것으로 여겨져 본 증례를 보고하게 되었다.

본 증례는 중증도의 저나트륨혈증의 원인감별을 위해 시행한 ACTH 자극검사에서 양성 결과를 나타내어 일차성 부신피질결핍증으로 진단되었다. 처음 환아의 MRI 이상소견만으로는 뇌교 수초 용해증(central pontine myelinolysis, CPM)을 의심하였다. CPM의 경우 해당 병변은 특징적으로 T2 영상에서 고강도신호를, T1 강조영상에서 저강도 신호로 나타나고 non-contrast enhancing을 보인다. 임상 증상으로는 저나트륨혈증으로 인한 경련으로 시작되어 이후 급격히 호전되었다가 다시 구음장애(dysarthria), 삼킴장애(dysphagia), 이

완성 사지부전마비(flaccid quadriplegia) 등을 보이는 이상성(biphasic)의 경과를 보이며, 때에 따라서 임상 경과와 영상학적 경과가 불일치하여 임상 증상만이 선행하는 경우도 있다<sup>12)</sup>. 이와는 대조적으로 환자의 증상은 탈수로 인한 것으로 추정되는 다소의 근력 저하 이외에는 의식 변화 및 신경학적 이상 소견이 전무하였다. 따라서 이를 근거로 환자의 증상의 원인이 1차성 내분비계 이상 외의 질병일 수 있음을 고려하였으며, 이후 시행한 VLCFA 및 유전자 검사 등의 감별진단을 통하여 본 환아를 ALD로 진단하였다. 국외보고의 경우, 신경학적 이상 증세가 없는 상태에서 1차성 부신기능부전증과 함께 영상의학적 이상만이 발견되는 본 증례와 유사한 사례가 다수 있다<sup>11)</sup>.

본 환아와 같은 중등도의 저나트륨혈증의 경우, 혈중 나트륨 주입을 통한 교정 치료 과정에서 급격한 세포 내/외 삼투압 변화에 의한 CPM 발생의 우려가 있으므로 교정 속도에 충분히 주의해야 함이 알려져 있다. 일반적으로는 24시간 내에 10-12 mEq/L, 48시간 내에 18 mEq/L의 속도로 치료를 시행하는 것이 권장되고 있으나, 상기 치료 원칙을 준수하였음에도 불구하고 뇌교 수초 용해증이 발생한 사례가 보고된 바 있다<sup>13)</sup>. 에디슨병에서 저나트륨혈증 교정을 위해 스테로이드를 투여한 후에 발생한 급작스러운 혈중 나트륨 상승으로 인해 CPM이 보고된 증례<sup>14)</sup>도 있어, 저나트륨혈증 교정 시에는 혈중 나트륨농도 변화 및 스테로이드 투여 시점에 각별한 주의를 요한다.

현재까지 ALD환자에서 발견된 돌연변이 종류는 약 700가지이며, 본 증례에서 발견된 유전자 이상은 c.1635-1G>A (IVS6-1G>A)로 현재까지 보고되지 않은 새로운 형태의 돌연변이이다<sup>15)</sup>. X 연관성 부신백질이영양증은 형제 간에서도 증상에 이질성(heterogeneity)을 보이는 등 유전자 변이의 형태와 그 발생 증상 간의 연관 관계가 뚜렷하지 않다. 본 환아의 경우에서도 이후 시행한 가족 검사에서 남동생에서도 같은 형태의 유전자 변이가 확인되었으며, 국내에 잘 알려진 일반적인 발현 형태와는 다르게 신경학적 증상이 전무한 채로 저나트륨혈증만이 발생하는 경우도 존재할 수 있다. 본 저자들은 향후 신경학적 증상이 없는 저나트

륨혈증 환아의 진단시 그 원인질환으로 ALD를 고려해야 함을 확인하였기에 이에 보고하고자 한다.

## 참 고 문 헌

- 1) Mosser J, Lutz Y, Stoeckel ME, Sarde CO, Kretz C, Douar AM, et al. The gene responsible for adrenoleukodystrophy encodes a peroxisomal membrane protein. *Hum Mol Genet* 1994;3:265-71.
- 2) Moser HW, Loes DJ, Melhem ER, Raymond GV, Benzem 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 patient. *Neuropediatrics* 2000;31:227-39.
- 3) Moser HW. Adrenoleukodystrophy: phenotype, genetics, pathogenesis and therapy. *Brain* 1997;120:1485-508.
- 4) Shin SH, Kim JH, Kim YM, Kim GH, Lee BH, Yoo HW. An incidentally identified sporadic case with adrenoleukodystrophy with the ABCD1 gene mutation. *J Genet Med* 2013;10:43-6.
- 5) Park JA, Jun KR, Han SH, Kim GH, Yoo HW, Hur YJ. A novel mutation in the ABCD1 gene of a Korean boy diagnosed with X-linked adrenoleukodystrophy. *Gene* 2012;498:131-3.
- 6) Lee KS, Park EK, Hyun YS, Lee HJ, Chung KW, Koo HS, et al. Cerebral Adrenomyeloneuropathy with Trp77-Leu82del Mutation in ABCD1 gene. *J Korean Neurol Assoc* 2011;29:356-60.
- 7) Park SC, Kim CS, Chung KH, Cho PZ, Jang JH, Park JH, et al. Three Cases of Adrenoleukodystrophy. *J Korean Assoc* 1995;13:657-64.
- 8) Hong JM, Kim SI. Adrenoleukodystrophy Presenting as Secondary Erythrocytosis. *J Korean Neurol Assoc* 2006;24:282-5.
- 9) Donna J, Stephenson, Lena Bezman, G.V.Raymond. Acute presentation of Childhood Adrenoleukodystrophy. *Neuropediatrics* 2000;31:293-7.
- 10) Moser HW, Moser AB, Smith KD, Bergin A, Borel J, Shankroff J, et al. Adrenoleukodystrophy: phenotypic variability and implications for therapy. *J Inher Metab Dis* 1992;15:645.
- 11) Laureti S, Casucci G, Santeusano F, Angeletti G, Aubourg P, Brunetti P. X-linked adrenoleukodystrophy is a frequent cause of idiopathic Addison's disease in young adult male patients. *J Clin Endocrinol Metab* 1996;81:470.
- 12) Martin RJ. Central pontine and extrapontine my-

- elinolysis : the osmotic demyelination syndromes. J Neurosurg Psychiatry 2004;75(suppl III):iii22-iii28.
- 13) Udani VP, Dharnidharka VR, Gajendragadkar AR, D'Souza B. Extra and central pontine myelinolysis in a child with adrenal insufficiency. Pediatr Neurol 1997;17:158-60.
- 14) Ibrahim Lasheen, Suhail A.R.Do, Kamal A.S.Al-Shoumer. Glucocorticoid replacement in panhypopituitarism complicated by myelinolysis. Med Princ Pract 2005;14:115-7.
- 15) X-linked Adrenoleukodystrophy Database. <http://www.x-ald.nl>