

뇌자기공명영상 검사를 통해 조기 발견된 제2형 뮤코다당증 1례

성균관대학교 의과대학 삼성서울병원 소아청소년과

이윤경* · 조성윤* · 김진섭 · 허림 · 진동규

A Case of Mucopolysaccharidosis Type 2 Diagnosed Early through Brain MRI

Yoon kyoung Lee*, Sung Yoon Cho*, Jinsup Kim, Rimm Huh, Dong-Kyu Jin

Departments of Pediatrics, Samsung Medical Center, Sungkyunkwan University School of Medicine, Seoul, Republic of Korea

Mucopolysaccharidosis (MPS) is an inherited disease entity associated with lysosomal enzyme deficiencies. MPS type 2, also known as Hunter syndrome, has a characteristic morphology primarily involving x-linked recessive defects and iduronate-2-sulfatase gene mutation. The purpose of this case report is to provide important clues to help pediatricians identify Hunter syndrome patients earlier (i.e., before the disease progresses). A 30-month-old boy showed developmental delay and decreased speech ability. Physical examinations revealed a flat nose and extensive Mongolian spots. Brain magnetic resonance images (MRIs) showed bilateral multiple patchy T2 hyperintense lesions in the periventricular and deep white matter, several cyst-like lesions in the body of the corpus callosum, and diffuse brain atrophy, which were in keeping with the diagnosis. Based on these findings, the patient was suspected of having MPS. In the laboratory findings, although the genetic analysis of IDS (Iduronate-2-sulfatase) did not show any pathogenic variant, the enzymatic activity of IDS was not detected. We could confirm the diagnosis of MPS, because other sulfatases, such as α -L-iduronidase, were detected in the normal range. Early enzymatic replacement therapy is essential and has a relatively good prognosis. Therefore, early diagnosis should be made before organ damage becomes irreversible, and brain MRIs can provide additional diagnostic clues to help distinguish the disorder.

Key words: Mucopolysaccharidosis type 2, Iduronate-2-sulfatase, Brain MRI, Developmental delay

서론

헌터증후군(Hunter syndrome)은 1917년 최초로 보고된 질환으로 제2형 뮤코다당증(mucopolysaccharidosis type II)으로 불리며, 리소좀 효소 가운데 idu-

ronate-2-sulfatase의 기능 손상으로 인해 대부분의 조직에 글리코사미노글리칸(glycosaminoglycan)인 dermatan sulfate와 heparan sulfate가 축적되는 선천성 대사 질환의 하나이다^{1,3)}.

출생시에는 뚜렷한 증상을 보이지 않으나, 18개월에서 4세 사이에 중증도에 따라 증상이 발현되며, 특히 특징적인 얼굴 모양은 2-4세에 분명하게 된다. 콧구멍이 크고, 코가 넓으며, 상안과 윙기가 뚜렷하고 목살이 많은 편이며 입술이 두껍고 혀가 큰 편으로 입 밖으로 나와 있기도 한다. 두껍고 거친 피부를 보이는 경우가

*These authors contributed equally to this article.

책임저자: 진동규, 서울시 강남구 일원동 50
성균관대 삼성서울병원 소아청소년과
Tel: 02)3410-3525, Fax: 02)3410-0043
Email: jindk@skku.edu

많고 몽고반점이 일반 영아에 비해 뚜렷하게 많이 보인다. 질병이 진행함에 따라 조잡한 얼굴 모양, 관절 강직, 지능 지연, 골격 강직, 간비장 종대, 심비대 등이 발생하여 대개 성인 나이에 이르기 전에 사망한다¹⁻⁴⁾.

본 증례는 언어 발달 지연을 주소로 내원한 환아에서 신체 검진 소견과 함께 뇌자기공명영상 검사를 통해 헌터증후군을 조기에 의심할 수 있었고, 효소검사 결과를 통해 확진할 수 있었던 증례를 경험하였기에 이를 보고하는 바이다.

증 례

환아는 재태 연령 39주, 출생 체중 3,230 g (50백분위수)의 남아로 질식분만으로 출생하였으며, 출생 후 울음 및 활동성은 양호하였다. 출생 시 시행하였던 신체 진찰에서 이상 소견은 없었으며 선천성 대사 검사에서도 이상 소견은 없었다. 환아는 첫째 아이였고 부모는 혈족이 아니었다. 가족력상 대사질환은 없었으나, 어머니의 남자 형제 3명이 모두 발달 지연이 있었고 만 11세 이전에 원인 미상으로 사망하였다. 어머니의 언니 2명은 정상 발달을 보였으며 각각 1명의 아들이 있었고 이들은 모두 정상 발달을 보이며 건강하였다.

환아는 만 12개월까지 정상 발달을 하였고 16개월에 혼자 걷기가 가능하였지만, 이후 말하기 능력이 떨어져 28개월 나이에도 불구하고 단어를 사용하지 않고 용알이 하는 모습을 보였기에 발달 지연에 대한 평가를 위해 타병원에 입원하였다. 타병원에서 시행한 염색체 검사 결과는 46 XY로 정상이었다. 발달지수는 73/100 점, 조대 운동 능력은 24개월 정도였고, 미세운동, 사회성, 언어, 인지능력은 20개월 정도로 발달 지연을 보였다. 신경학적 신체 검진에서 특이 사항은 없었다. 이에 언어 발달 지연에 대한 평가를 위해 뇌자기공명영상검사를 시행한 이후, 추가 평가를 위해 삼성서울병원에 내원하였다.

삼성서울병원 내원 당시 환아는 만 30개월이었으며 키는 106 cm (95 백분위수 이상), 체중은 25.5 kg (95 백분위수 이상), 두위는 54.4 cm (95 백분위수 이상)으로 비슷한 연령대에 비해서 과성장한 소견이었

다. 신체 검진상 납작한 코, 등과 엉덩이에 몽고반점을 보였으며 경미한 복부 팽만과 간 비대가 있었고 배꼽이나 사타구니에 탈장은 없었다.

일반 혈액 검사와 요산, 암모니아 등을 포함한 일반 화학 검사 결과는 정상하였고, 갑상선 기능 검사도 정상이었다. 골격계의 단순 촬영 사진에서 특이소견은 보이지 않았으며, 요추 단순 촬영 사진에서 척추측만증이나 부리모양의 척추뼈(beaking sign)는 없었다. 복부 초음파 검사에서 간 비대 소견을 보였으며 심장초음파 검사에서는 경미한 삼첨판 역류 외에 특이 소견은 없었다.

이에 타병원에서 시행한 뇌자기공명영상 검사 결과를 평가하였고, 영상 사진에서는 뇌실주위 백색질에 여러 개의 증가된 신호 강도 병변들과 뇌교량체에 위치한 다수의 낭종, 중등도의 미만성 뇌수축, 양측 대뇌반구에 다발성의 작은 낭종성 병변들이 있었다(Fig. 1) 이런 영상 사진과 앞선 신체 검진 이상 소견 및 발달 지연을 종합하여 헌터증후군을 의심할 수 있었다.

이후 헌터증후군의 확진을 위하여 시행한 소변 Cetylpyridinium Chloride (CPC) 침전 검사 결과에서, 843.4 CPC unit/g Cr으로(참고치: 9세 이하 <175 CPC unit/g Cr) 증가 소견을 보였고, 소변 Thin Layer Chromatography (TLC) 검사에서 dermatan sulfate, chondroitin sulfate, heparan sulfate band가 확인되었다. 백혈구에서 측정된 iduronate-2-sulfatase (IDS)의 활성도는 측정이 안될 정도로 떨어져 있었으나 다른 sulfatase의 효소 활성도는 정상이었다. 하지만, Iduronate-2-sulfatase (IDS)를 코딩하는 유전자 분석에서 돌연변이는 검출되지 않았다. 분자유전학적 검사에서 돌연변이가 발견되지 않았으나, 다른 sulfatase (α -L-iduronidase)의 효소 활성도 검사는 정상임을 확인하였으므로 헌터증후군을 확진할 수 있었다. 다음 2세에 대한 산전 검사에 도움을 주기 위해 분자유전학적 확진을 위한 추가적인 검사(Whole exome sequencing)를 시행할 예정이다. 환자는 헌터증후군 진단을 받은 이후 현재 우리나라에서 새로 개발된 약(Hunterase[®], idursulfase beta: Green Cross Corp., Yongin, Korea)을 사용하여 효소대체치료(Enzyme

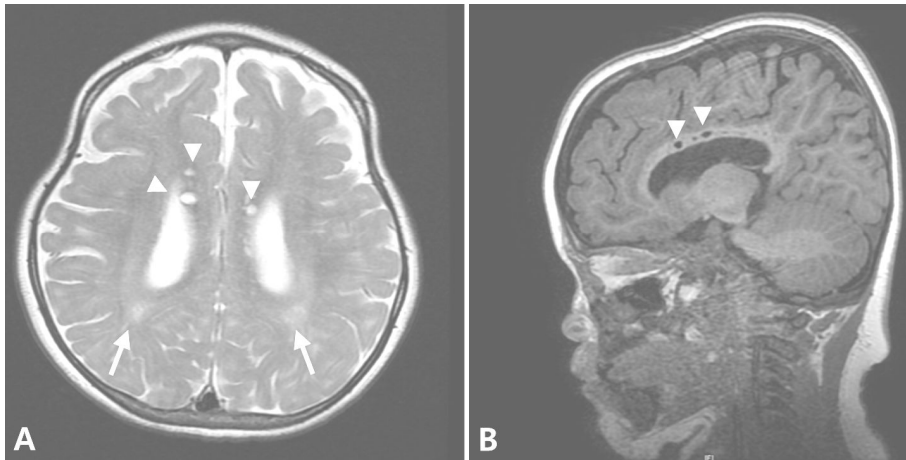


Fig. 1. Brain MRI with 30 month-old boy. (A) T2-weighted fast spin echo axial image. There were several (less than 10) cystic or cribriform lesions on both cerebral hemispheres (arrowhead). The abnormal signal intensity lesions of white matter were mainly located in the deep white matter and periventricular white matter (arrow). Other findings included ventricular enlargement and moderate brain atrophy (The diameter of the third ventricle was over 1 cm, and the frontal and occipital horn of the lateral ventricle were measured at 8.3 mm and 15.2 mm). The cerebrospinal fluid (CSF) space width of the sylvian fissure or interhemispheric fissure was about 4.5 mm). There was localized CSF space widening at the posterior fossa, cistern magna, and left middle cranial fossa. (B) T2-weighted fluid-attenuated inversion recovery (FLAIR) sagittal image. There was fluid-equivalent signal change lesions at body of corpus callosum with moderate degree of brain atrophy (arrowhead). These features provide the clues of the metabolic disease.

Replacement Therapy)를 받고 있다. 어린 소아이기 때문에 소량인 0.2 mg/kg로 시작해서 현재 0.5 mg/kg을 매주 정맥 투여 받고 있으며 전처치로 chlorpheniramine, acetaminophen syrup을 경구로 사용하고 있다. 현재 효소보충요법 3개월째로 추적 관찰 기간 동안 치료와 관련된 부작용은 없는 상태이다.

고 찰

뮤코다당증의 임상형은 제1형 부터 제7형 까지 분류되었으며, 우리나라의 경우 뮤코다당증 제2형이 가장 많고(54.6%), 제3형(18.4%), 제1형(15.25%), 제4형(9.5%), 제6형(1.4%) 순의 빈도를 보인다⁸⁾. 헌터증후군의 국내 발병률은 100,000-160,000명 중의 한 명 정도로 보고되고 있다^{1, 2)}.

거친 얼굴, 대두증, 치아 이상, 반복되는 중이염, 지속적 콧물, 수면 무호흡, 간비장 비대, 배꼽 탈장, 서혜부 탈장, 만성 설사, 관절 구축 등의 신체 증상들을 보이는 경우 헌터증후군을 의심해야 하는데, 질환 초기에는 이

러한 증상이 모든 환자에서 보이지는 않으며 미약할 수 있다.

남아 있는 IDS 효소의 활성도에 따라 증상의 발현 정도가 달라지며 경증과 중증으로 구분 할 수 있는데, 중증의 경우에는 2-4세 무렵부터 발달 지연, 언어 지연 등을 보이기 시작하며, 10대가 되면 심각한 인지장애를 보이게 된다. 국내에 발표된 연구에 의하면 헌터증후군의 진단시 연령은 1세부터 20세까지 있었으며¹¹⁾, 평균 5.5세였고 외국의 발표에 의하면 증상이 나타나 진단되는 평균 나이가 2-4세였다^{13, 16)}. 본 증례의 환자는 발달 지연을 주소로 내원하여 진단 당시 만 30개월의 나이로 비교적 초기에 진단되었다.

헌터증후군 환아는 유아기 시기에는 오히려 키와 체중이 일반적인 소아보다 큰 편이고 3-4세 이후에 성장 속도가 떨어지기 시작해서 8세 무렵이 되어야 성장 장애가 뚜렷해지고 명백하게 저신장을 보이게 된다¹⁷⁾. 본 환아에서 특징적인 이학적 검진 소견으로는 등과 엉덩이에 전체적으로 퍼져있는 몽고 반점, 간 비대, 두껍고 거친 피부가 있었으며, 30개월에 시행한 신체 계측상

키와 몸무게, 머리둘레가 95 백분위수 이상으로 심하게 과성장 되어 있었다. 또한 30개월 나이에도 단어를 사용하지 않고 웅얼이를 하는 언어 발달 지연이 관찰되었다.

본 증례에서는 이러한 신체 검진 이상 소견과 언어 발달 지연을 토대로 감별 진단을 위하여 뇌자기공명영상 검사를 추가로 시행하였다. 뇌자기공명영상 검사에서 보인 뇌 백색질의 이상 소견, 뇌교량체에 위치한 다수의 낭종, 중등도의 미만성 뇌수축 소견은 헌터증후군을 의심할 만한 중요한 진단의 단서를 제공할 수 있었다. 헌터증후군은 뇌자기공명영상 검사에서 뇌실주위 백색질에 경계가 불분명하게 증가된 신호강도, 현저한 혈관주위공간(Virchow-Robin perivascular space, PVS)의 확장, 미만성 뇌실질 위축, 다발성의 작은 낭종성 병변들이 보인다고 알려져 있다¹⁶⁾. 뇌실질의 이러한 비정상 백색질 병변들은 뮤코다당증 제1형, 2형, 3형, 7형에서 많이 발견되는 것으로 알려져 있다^{16, 18)}. 뮤코다당증 제3형에서는 비정상 백색질 병변이 미만성으로 보이지만, 뮤코다당증 제1형, 2형, 7형에서는 드문드문하게 분포하는 형태를 보이고^{18, 19)}, 본 증례에서도 드문드문 분포하는 형태를 보였다. 이러한 변화는 신경 세포와 별아교세포에 글리코사미노글리칸과 강글리오시드(ganglioside)의 축적에 의해 신경 세포 소실 또는 탈수초화 과정으로 인하여 발생하는 것으로 알려져 있다¹⁸⁾. 또 하나의 특징적인 소견인 혈관주위공간의 확장은 다양한 질환에서 보일 수 있는 비특이적 변화이지만, 체모양(cribriform) 또는 방추형(spindle-like) 모양이 뮤코다당증의 특징으로 제시되고 있다^{16, 18, 19)}. 혈관주위 공간 확장은 뮤코다당증 제1형, 2형, 3형, 6형에서 주로 보이며, 대개 뇌실주위 백색질이 가장 흔한 위치이지만, 제2형에서는 뇌실주위 백색질과 함께 뇌교량체에서도 보일 수 있다^{18, 19)}. 현재 받아들여지는 가설로는 혈관주위 공간 확장은 아마도 뮤코다당의 연질뇌척수막(leptomeninges) 내 축적으로 인하여 뇌척수액의 흡수 장애로 인한 것이라고 설명하고 있다¹⁸⁾. 그 밖에 교통성 수두증과 뇌실 확장 등을 보일 수 있다^{16, 18, 19)}. 본 증례에서는 중증의 뇌실확장증(ventriculomegaly)이 있었는데, 이는 뮤코다당증 제1형과 2

형에서 흔한 것으로 알려져 있다¹⁸⁾. 대개 뇌실질 위축(atrophy)과 연관된 2차적 신경학적 퇴화, 정맥성 고혈압, 그리고 뇌척수액 흡수 장애가 원인으로 제시되고 있다¹⁸⁾. 본 증례에서는 미만성 뇌실질 위축(diffuse brain atrophy)이 동반 되었는데, 이는 뮤코다당증 제2형과 3B형에서 흔하며, 역시 뮤코다당의 축적에 의한 신경세포소실과 신경아교증(gliosis)으로 인한 변화라는 가설이 받아들여지고 있다¹⁸⁾. 이러한 뇌자기공명영상 검사 소견을 종합해 볼 때 뮤코다당증 제2형, 즉 헌터증후군을 가장 먼저 의심해 볼 수 있었고, 이에 대한 선별 검사와 확진 검사를 시행할 수 있었다.

본 증례에서 진단된 헌터증후군은 성염색체 열성 유전으로 대부분 남성에게만 나타나고, 불활성화된 X염색체를 가진 여성의 헌터증후군도 일부 보고된 경우가 있다¹⁾. X 염색체의 장완에 위치한 IDS 유전자의 돌연변이에 의해 야기되며 이로 인한 IDS 효소의 결핍은 뮤코다당인 heparan sulfate와 dermatan sulfate를 세포내와 세포외에 축적시킨다. 임상적으로 헌터증후군이 의심되는 환자는 선별 검사로서 소변 글리코사미노글리칸을 측정하고 그 다음 단계로 백혈구, 혈장 또는 혈청을 이용하여 효소 활성화 측정 검사를 하여 IDS 효소 활성화가 감소되거나 없는 경우에 IDS 유전자에 대한 분자 유전자학적 검사를 시행할 수 있다. 남자인 경우에는 다른 sulfatase 효소 활성화가 정상이면서 IDS 효소 활성화가 감소되거나 없는 경우에도 헌터증후군으로 확정적 진단을 할 수 있다¹⁷⁾. 본 증례의 환아는 소변 Cetylpyridinium Chloride (CPC) 침전 검사에서 CPC가 증가된 소견이었고, 소변 Thin Layer Chromatography (TLC) 검사에서 dermatan sulfate, chondroitin sulfate, heparan sulfate band가 확인 되었으며 백혈구에서 측정된 IDS의 활성화는 측정할 수 없을 정도로 낮았던 증례로 헌터증후군에 합당한 소견을 보였다.

현재 뮤코다당증의 치료로 제1형, 2형, 6형에 대한 효소 보충 요법이 시행되고 있으며, 그 외에도 고셔병 제1형, 파브리병, 폼페병 등의 리소좀 축적 질환이 효소 보충 요법이 가능하다. 뮤코다당증 제2형인 헌터증후군에 대해서는 2002년에 미국에서 효소치료제 (Ela-

prase[®], idursulfase: Shire HGT Pharmaceuticals, Cambridge, MA)가 개발되었으며 우리나라에서는 2009년부터 치료가 가능해졌다. 최근에는 헌터증후군에 대한 신약(Hunterase[®], idursulfase beta: Green Cross Corp., Yongin, Korea)이 국내에서 개발되어 2012년 가을부터 본격적으로 환자들이 치료를 받고 있다⁸⁾. 본 증례의 환이는 헌터증후군 진단후 새로 개발된 신약(Hunterase[®])을 사용하여 효소대체치료(Enzyme Replacement Therapy)를 시행하고 있다.

헌터증후군은 발병률이 낮은 질환이지만, 조기에 진단하고 치료를 시작하는 것이 질환의 빠른 진행을 막는데 있어 매우 중요하다. 진단이 지연될수록 치료 또한 지연되므로 비가역적인 기관 손상이 진행될 수 있고 이후 효소 보충 요법의 효과를 감소시키게 된다. 따라서 헌터증후군을 의심할 수 있는 증상이나 소견이 있을 때 가족력과 신체검진을 시행하는 것이 중요하지만, 발달 지연 같은 비특이적 증상을 보이는 경우 뇌자기공명영상 검사를 시행하는 것이 필요하다.

헌터 증후군의 특징적인 뇌자기공명영상 검사 소견에는 뇌 백색질의 이상 소견, 뇌교량체에 위치한 다수의 낭종, 중등도의 미만성 뇌수축이 있으며 이런 소견이 있을 때 헌터 증후군을 의심해서 선별검사와 확진 검사를 시행한다면 조기진단을 통해 질병의 진행을 늦추어 향후 환자의 삶의 질을 높일 수 있을 것으로 생각된다.

요 약

뮤코다당증(mucopolysaccharidosis)은 글리코사미노글리칸(glycosaminoglycans)의 분해에 필요한 리소좀 효소의 결함으로 인해 야기되는 질병으로 글리코사미노글리칸의 대사 산물이 세포의 리소좀 내에 축적되어 세포, 조직 그리고 기관의 기능 이상을 초래해 신체적, 신경학적인 퇴행을 보이며, 심한 경우 조기에 사망하게 되는 다양한 임상양상을 보이는 질환이다. 뮤코다당증 가운데 가장 높은 비율을 차지하는 헌터증후군(뮤코다당증 제2형)은 조기에 진단하여 효소보충요법을 시행하는 것이 중요하다. 본 증례는 언어발달지연

과 등과 엉덩이에 몽고반점, 간비대, 두껍고 거친 피부가 있었으며 과성장된 신체 검진소견을 보였던 환아에서, 뇌자기공명영상 검사 결과에서 뇌교량체에 다수의 낭종, 백색질에 비정상 신호 증가 병변들, 미만성 뇌수축 소견을 보여 헌터증후군을 의심하였으며 효소검사 결과를 통해 확진하였다. 저자들은 언어발달지연을 주소로 내원한 환아에게 시행한 뇌자기공명영상에서 조기에 헌터증후군을 의심하여 효소검사를 통해 확진을 할 수 있었던 증례를 경험하였기에 이를 보고하는 바이다.

참 고 문 헌

- 1) Wraith JE, Scarpa M, Beck M, Beck M, Bodamer OA, Meirleir LD, et al. Mucopolysaccharidosis type II (Hunter syndrome) : a clinical review and recommendations for treatment in the era of enzyme replacement therapy. *Eur J Pediatr* 2008;167:267-77.
- 2) Ahn SY, Lee Y, Jeon SY, Lim BK, Lee WS. A Case of Hunter Syndrome. *Kor J Dermatol* 2008;46:928-32.
- 3) Lin SP, Chang JH, Lee-Chen GJ, Lin DS, Lin HY, Chuang CK. Detection of Hunter syndrome (Mucopolysaccharidosis type II) in Taiwanese: biochemical and linkage studies of the iduronate-2-sulfatase gene defects in MPS II patients and carriers. *Clin Chim Acta* 2006;369:29-34.
- 4) Faragher MW, Stark RJ. Hunter syndrome complicated by hydrocephalus and an endogenous anticoagulant. *J Clin Neurosci* 1997;4:252-5.
- 5) Hunter C. A rare disease in two brothers. *Proc R Soc Med* 1917;10:104.
- 6) Hurler G. Über einen Typ multipler Abartungen, vorwiegend am Skelettsystem. *Z Kinderheilkd* 1919; 24:220.
- 7) Mackusick VA, Kaplan D, Wise D, Hanley WB, Suddarth SB, Sevick ME. The genetic mucopolysaccharidosis. *Medicine* 1965;44:44.
- 8) Cho SY, Jin DK. Distribution of patients with mucopolysaccharidosis in east asia and current status and prospect for treatment 2013;13:81-8.
- 9) Downs AT, Crisp T, Ferretti G. Hunter's syndrome and oral manifestations : a review. *Pediatr Dent* 1995;17:98-100.
- 10) Cho SY, Huh R, Chang MS, Lee JE, Kwun YH, Maeng SH, et al. Impact of Enzyme Replacement Therapy on Linear Growth in Korean Patients with

- Mucopolysaccharidosis Type II. *J Korean Med Sci* 2014;29:254-60.
- 11) Sohn WY, Lee JH, Paik KH, Kwon EK, Kim AH, Jin DK. Clinical and laboratory features of Korean mucopolysaccharidoses. *Korean J Pediatr* 2005;48:1132-8.
 - 12) Jurecka A, Krumina Z, Žuber Z, Rózdzyńska-Świątkowska A, Kłowska A, Czartoryska B, Tyłki-Szymańska A. Mucopolysaccharidosis Type II in Females and Response to Enzyme Replacement Therapy. *Am J Med Genet A* 2012;158A:450-4.
 - 13) Gauri Shankar Shah, Tania Mahal, Subodh Sharma. Atypical clinical presentation of mucopolysaccharidosis type 2 : a case report. *Journal of Medical Case Reports* 2010;4:154.
 - 14) Akemi Tanaka a, Torayuki Okuyama b, Yasuyuki Suzuki, et al. Long-term efficacy of hematopoietic stem cell transplantation on brain involvement in patients with mucopolysaccharidosis type II: A nationwide survey in Japan. *Molecular Genetics and Metabolism* 2012;107:513-20.
 - 15) Lee S, Kim CS, Yang MK, Choi SJ, Lee BD, Park YO, et al. Clinical Experience of the Anesthetic Management of Mucopolysaccharidosis. *Korean J Anesthesiol* 2003;45:672-6.
 - 16) Sohn WY, Lee JH, Paik KH, Kwon EK, Kim AH, Jin DK. Clinical and Laboratory Features of Korean Mucopolysaccharidoses (MPSs). *Korean J Pediatrics* 2005;48:1132-8.
 - 17) Jin DK, Cho SY. *헌터증후군길잡이*. 1st ed. Seoul: IMED Korea, 2014:147
 - 18) Zafeirous DI, Batziou SP. Brain and Spinal MR Imaging Findings in Mucopolysaccharidoses: A Review. *AJNR* 2013;34:5-13.
 - 19) Rasalkar DD, Chu WC, Hui J, Chu CM, Paunipagar BK, Li CK. Pictorial review of mucopolysaccharidosis with emphasis on MRI features of brain and spine. *Br J Radiol* 2011;84:469-77.