

24개월에 만성 화농성 비루를 주소로 내원하여 진단된 헌터 증후군 1례

순천향대학교 부천병원 소아청소년과

김이안 · 진장용 · 박재옥 · 홍용희

A Case of Hunter Syndrome Presented with Chronic Purulent Rhinorrhea in 24-month-old Boy

I An Kim, Jang Yong Jin, Jae Ock Park, Yong Hee Hong

Department of Pediatrics, Soonchunhyang University Hospital, Bucheon, Korea

Hunter syndrome(Mucopolysaccharidosis type II, MPS type II) is an X-linked disorder of glycosaminoglycans (GAGs) metabolism caused by an iduronate-2-sulfatase (IDS2) deficiency. A 24-month-old boy visited the department of pediatrics with the chief complaint of chronic purulent rhinorrhea beginning at age one. He had a history of repeated acute otitis media and chronic rhinitis. On physical examination he had a coarse face, enlarged tongue, distended abdomen, joint stiffness, and Mongolian spots at his first visit. The urine GAGs level was elevated at 66.10 mg/mmolCr (reference range, <11.1) and iduronate-2-sulfatase activity in leukocyte was decreased at 0.21 nmol/mg protein/hr (reference range, 18.7-57). Finally with an IDS gene mutational analysis, recombinant known mutation between intron 7 and distal of exon 3 in IDS2 was detected. Recombinant iduronate-2-sulfatase therapy was started without any infusion related reactions. The author highlights the importance of suspecting Hunter syndrome when pediatric patients visit with chronic purulent rhinorrhea which is a common cause of hospital visits for infants and children.

Key words: Mucopolysaccharidosis type II (MPS type II), Iduronate-2-sulfatase (IDS2), Hunter syndrome, Chronic rhinorrhea

서론

뮤코다당증(Mucopolysaccharidosis, MPS)은 글리코사미노글리칸(glycosaminoglycans, GAGs)을 분해하는 리소좀 효소를 코딩하는 유전자 변이에 의해 발생하는 진행성 유전질환이다. 글리코사미노글리칸이 분해되지 않아 리소좀 내부에 글리코사미노글리칸 대사물질들이 축적되어 세포 기능을 방해하며 이로 인해 특징적

인 임상적, 방사선학적, 생화학적 특징들이 나타난다. 뮤코다당증은 상염색체 열성 유전 질환이나 예외로 헌터증후군은 성염색체 열성으로 유전된다. 국내에는 아직 뮤코다당증에 대한 정확한 빈도가 보고된 바 없으나 2013년 7월까지 발견된 환자(사망자 포함)는 I형 19명, II형 83명, III형 26명, IV형 14명, VI형 2명^{1,2)}이며 VII형은 보고되지 않았다. 이를 볼 때 III형이 가장 많다는 서양의 보고와는 다르게 국내에서는 II형이 가장 많이 보고되고 있다. 헌터 증후군(뮤코다당증 II형, MPS II)은 iduronate-2-sulfatase (IDS2) 효소가 결핍되어 발생하며 헌터증후군의 80%에서 IDS 유전자의 점 돌연변이가 발견되었다. 임상적으로 거친 외모,

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

저신장, 다발성 골이상증, 관절강직, 지능지연, 간비장 비대, 심비대, 두꺼운 피부와 결절성 및 몽고 반점을 특징으로 한다³⁾.

조기 진단되어 조기에 효소 보충요법을 시행할 경우 보다 나은 효과가 있기에 어린 나이에 임상 증상과 신체 진찰을 통해 헌터증후군을 의심하는 것이 매우 중요하다. 저자들은 소아청소년과에 방문하는 흔한 원인인 만성 화농성 비루를 주소로 내원했던 24개월 환아가 Iduronate sulfatase 검사, GAGs 정량 검사와 유전자 검사를 통해 이른 시기에 헌터증후군으로 진단된 증례를 경험하였기에 보고하는 바이다.

증 례

재태연령 40주, 출생체중 3,800 g, 질식분만으로 출생한 24개월 남자 환자가 12개월경부터 지속적인 약물 치료에도 호전되지 않는 만성 화농성 비루를 주소로 내원하였다. 반복적인 중이염으로 입원했던 병력이 있었다. 화농성 비루 외에 특이한 외모(넓적하며 큰 코, 수평한 콧구멍, 많이 움기된 눈썹 부근의 뼈, 턱살), 갈퀴손, 코골이, 코막힘이 동반되었으며 크고 두꺼운 혀를 가지고 있었다(Fig. 1). 환아는 말을 이해하는 것 같다고 하였으나 배우려 하지 않았으며 두 어절의 문장을 구사하지 못하였고 걸을 때 뒤통거리는 모습을 보였으나 과거력에서 특이한 점은 발견되지 않았다.

신체 진찰에서 양쪽 편도가 Grade III로 비대되어 있었으며 후비루가 관찰되었고 손가락을 최대한으로 신전시키지 못하였으며 복부는 팽창되어 있었다. 생징후는 안정적이었다. 신장은 93 cm (75-90백분위수), 체중은

15 kg (75-90백분위수)로 두위는 51.2 cm (75- 90 백분위수)로 정상 범위에 속해 있었다.

1남 2녀 중 둘째이고 가족력상 환자의 외삼촌이 정확히 진단되진 않았으나 외모가 비슷했고 당시 치료방법이 없다고 듣고 사망했다 하여 뮤코다당증 의심 하에 효소 검사 및 유전자 검사를 시행하였다.

소변 GAGs 정량 검사상 수치가 66.10 mg/mmolCr (reference range, <11.1)로 증가되어 있었고 Thin Layer Chromatography 검사상 Heparan sulfate, Dermatan sulfate가 확인되었다. Leukocyte에서 측정된 Iduronate sulfatase의 활성도는 0.21 nmol/mg protein/hr (reference range, 18.7-57)로 감소되어 있어 헌터증후군으로 진단하였다. IDS유전자의 돌연변이를 확인하기 위하여 IDS 유전자의 9개 exon 및 exon-intron boundary에 대한 염기서열을 분석하고 가성유전자(Pseudogene)인 IDS2와의 재조합에 의한 돌연변이 여부 확인을 위해 cross-PCR을 시행하였다. 분석 결과 재조합 돌연변이(recombination between intron 7 and seq. distal of exon 3 in IDS2)가 관찰되었으며 이는 문헌에 보고된 돌연변이⁴⁾로 헌터증후군으로 확진 하였다(Fig. 2). 이후 모계 가족 문진 및 유전자 검사 결과 환아 외조모, 모친, 누나, 여동생에게서도 같은 유전자 돌연변이가 확인되었다.

복부 초음파, 골격계 검사, 심초음파 등을 시행하였고 간비대, 척추측만증, 판막질환 등의 이상 소견 없었고 협조되지 않아 폐활량, 수면다원검사, 6분 걷기 검사는 시행하지 못했으며 4년 5개월이 된 현재까지 이상 주입관련 반응 없이 매주 효소보충요법을 시행하고 있다. 현재 언어 치료 중이나 엄마, 아빠 정도만 말하는



Fig. 1. (A) A Photograph showing facial feature of Hunter syndrome. (B) Claw hand of the patient.

등 언어 발달 늦고 추적 관찰한 복부초음파, 골격계 검사는 정상 소견 보이나 심초음파에서는 승모판 역류를 보이고 있다.

고 찰

뮤코다당증(Mucopolysaccharidosis, MPS)은 1917년 캐나다 외과의사 Charles Hunter에 의해 처음으로 언급되었으며 1952년 Brante가 Mucopolysaccharidosis라는 용어를 처음으로 사용하기 시작하였다³⁾. 뮤코다당증 중 헌터증후군 또는 제 2형 뮤코다당증이란 Iduronate-2-sulfatase (IDS2)라는 효소의 결핍으로 인해 글리코사미노글리칸(glycosaminoglycans, GAGs)이라 불리는 일종의 뮤코다당체가 분해되지 못하여 리소좀 내에 축적되는 리소좀 축적 질환(Lysosomal storage diseases, LSD) 중 하나이다. 170,000명당 1명으로 드물게 발생하는 것으로 알려져 있으며⁵⁾ X염색체 열성으로 유전되고 IDS 유전자는 Xq28에 위치하며 지금까지 300개 이상의 돌연변이가 발견되었다. GAG는 신체의 모든 세포 내에 축적되어 여러 가지 증상을 초래할 수 있는데 특징적인 외모, 간과 비장의 비대, 관절강직, 폐 기능이상, 심근 비후와 심장 판막 기능 이상, 지능 저하 등의 신경학적 증상이 나타난다. Severe phenotype의 경우 임상 양상이 2-4세 사이에 나타나기 시작하며 점진적인 신경학적 장애가 진행

되고 주로 10-20대 경 기도 폐색 또는 심부전 등에 의해 사망한다. Attenuated phenotype은 임상 증상과 징후는 전자에 비해 증상이 좀더 늦게 나타나며 신경학적 퇴화가 적고 정상 지능을 가지며 성인까지 생존하는 경우도 많다. Severe phenotype의 유병률이 3배 가량 더 높다고 알려져 있다⁶⁾. 본 증례의 24개월 환아도 반복되는 중이염과 만성 후비루를 주소로 내원하였으며 이외에도 보호자는 인지하지 못하였으나 거친 외모, 간, 비장비대로 인한 복부팽만, 관절 강직, 갈퀴손, 두꺼운 혀, 발달 지연 등이 동반되었다. 더불어 12개월 경부터 상기 증상이 동반되어 severe form에 가깝다고 할 수 있겠다.

헌터증후군은 질병 시작 당시에는 무증상이며 증상과 징후가 소아기에 쉽게 호소할 수 있는 것들이므로 비가역적 장기 손상이 일어나기 전까지는 진단이 매우 힘들다. 이 점은 특히 인지장애가 동반되지 않는 attenuated form의 경우 더욱 그러하다. 정상 소아 환자에서도 잘 동반될 수 있는 일련의 증상과 징후들이 한 환아에서 한꺼번에 2-4세 사이에 나타날 경우 헌터증후군을 의심해 보아야 하며 이러한 "Red flag signs & symptoms"은 거친 외모, 잦은 호흡기 감염, 만성 비루, 코골이, 재발성 중이염, 청력 소실, 심잡음, 간비대, 배꼽/살굴 탈장, 재발성 설사, 관절강직, 발달 지연이 해당 된다¹¹⁾. 미국과 유럽을 중심으로 구성된 Hunter Outcome survey (HOS)는 헌터증후군을 연상할 수 있는 임상적 특징^{2, 7)}을 선별검사로 정리하였으며 이는 Table 1과 같다.

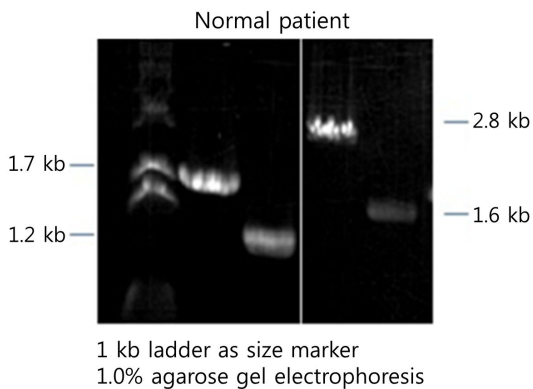


Fig. 2. Cross PCR analysis for recombination of IDS and IDS2. In agarose gel electrophoresis, recombination products were shown on the right side as whitish spots.

Table 1. The Hunter Mnemonic Screening Instrument for Identifying Patients with Hunter Syndrome Adopted from Reference^{2, 7)}

연상 단어	주된 임상증상
H Hernia Hearing	탈장 청력 저하, 보청기 착용, 급만성 중이염
U Unusual faces	거친 얼굴 모습
N Nasal obstruction	코막힘, 콧물
T Tongue and tonsils	큰 혀, 큰 편도
E Enlarged liver and spleen	간비장 비대
R Respiration	기도 폐쇄, 수면무호흡
Range or motion	관절구축

2008년 HOS (Hunter outcome survey) cohort에 따르면 각 임상양상의 유병률 및 평균 연령은 조약한 외모 95% (2.4세), 중이염 74% (1.2세), 비폐색은 34% (2세), 큰 혀 70% (3.4세), 편도/아데노이드 비대 68% (2.9세), 간, 비장비대 89% (2.8세), 탈장 78% (1.3세), 관절강직 84% (3.6세)로 보고된 바 있다³⁾. 본 환자의 경우 돌 이전부터 시작된 중이염, 만성 후비루와 큰 혀, 편도비대가 있었다. 뮤코다당증 환자에서 상/하기도 폐색, 제한성 폐질환이 자주 동반되며 특히 헌터증후군의 경우 타 뮤코다당증에 비해 상/하기도 폐색이 호발하며 제한성 폐질환은 혈러 증후군(뮤코다당증 I형, MPS type I), 모르키오 증후군(뮤코다당증 IV형, MPS type IV)에 비해 적은 빈도로 일어나는 것으로 알려져 있다⁸⁾. 구강 증상으로는 치은 비대, 점막 부종, 점액 분비 증가, 개구 장애 등이 동반될 수 있으며⁹⁾ 만성 부비동염과 만성 중이염으로 인해 청력소실이 올 수 있다. 이러한 증상들은 각 부위에 GAGs가 과도하게 축적되고 이차적 염증으로 인해 야기되는 것으로 이로 인해 호흡곤란, 기침, 천명, 만성 기관염 또는 폐렴이 발생한다¹⁰⁾. 호흡기 증상에 대한 치료로 과도한 점액분비를 교정하기 위해 비충혈제거제를 써볼 수 있으며 부종은 스테로이드로 조절할 수 있다¹¹⁾. Severe form의 경우 더 자주 중이염 및 화농성 비루가 반복되므로 이른 시기에 환기관 삽입술이 추천된다¹²⁾. 편도 및 아데노이드 절제술은 유스타키오관 장애나 기도 폐색 시에 시행해 볼 수 있으나¹³⁾ 뮤코다당증 환아들은 정상아에 비해 큰 혀, 두껍고 경직된 인후부 조직, 상기도의 반흔 조직으로 인해 마취 시 기도확보에 어려움이 있으며 수술 후 합병증의 가능성이 높아 반드시 신중하게 결정해야 하겠다.

하기도 폐색이 있는 환아는 기도 염증을 감소시키기 위해 흡입 스테로이드를 써볼 수 있으며 뮤코다당증 환자의 기관, 기관지의 불안정성으로 인해 베타항진제보다 항콜린제 기관확장제에 더 잘 반응할 수 있다.

기도폐색으로 인해 수면 호흡 장애가 발생하며 뮤코다당증 환자의 80%에서 동반된다고 한다¹¹⁾. 본 증례 환아는 만성 비염 및 중이염이, 구강증상으로 큰 혀와 편도비대를 보이고 있었으나 그로 인한 호흡곤란 및 수

면 호흡 장애는 없는 상태였다. 그러나 뮤코다당증은 진행성 질환이므로 증상이 나타날 시 후두경 시행, 산소 포화도 측정 및 폐기능 검사를 시행해야 하며 호흡기 증상 진행 상태에 대해 평가해야 한다. CPAP (Continuous positive airway pressure)은 수면 중 숨쉬는 것을 편하게 할 뿐만 아니라 수면의 질을 향상시킨다는 보고가 있으므로 증상이 심하면 고려해야 한다¹⁴⁾.

CPAP (Continuous positive airway pressure) 또는 비침습적 환기술에도 호전이 없거나 기관연골연화증(tracheomalacia)이 심할 시에는 기관 절개술을 고려해볼 수 있다¹⁵⁾. 그러나 기관 절개를 하는 수술 과정이 어렵고 수술 부위의 좁아짐, 육아종 형성, 수술 부위 아래의 기관 협착, 수술 부위 감염, 기관 연골 연화증을 악화시킬 수 있다.

상기 치료에 호전이 없을 시에는 조절 불가능한 폐성심을 동반한 호흡기 부전으로 인해 사망할 수도 있다¹⁵⁾.

환아는 헌터증후군으로 진단된 뒤 효소보충요법으로 유전자 재조합 iduronate-2-sulfatase를 0.5 mg/kg 용량으로 매주 투여 받고 있으며 2년 정도 지속 중이다.

헌터증후군은 여러 기관에 질환을 야기하며 증상 시작 연령과 진행 속도가 개개인마다 다양한 질환이다. 본 증례 환자의 경우 호흡기 증상(만성 후비루와 비염, 중이염)을 첫 증상으로 내원하였으며 헌터증후군으로 진단되어 생후 25개월부터 효소 보충 요법을 시작하였다.

소아기에 소아청소년과 진료를 보러 오는 경우 흔한 원인인 만성 후비루가 보호자가 인지한 주된 증상이었던 증례로 보고하는 바이며 조기에 효소보충요법을 시작한 환자군에서 더 개선된 운동 기능, 폐기능 결과(흉부 X선, 산소포화도, 폐활량, 수면다원검사, 6분 걷기 검사) 등을 보이므로 헌터증후군을 의심해야 하는 주요 임상적 특징을 잘 파악하여 조기에 진단하여 치료를 받게 해야 하겠다.

참 고 문 헌

- 1) Choi MR, Kwun YH, Jin DK, Lee JE. A Case of Hunter Syndrome Diagnosed at Age of 2.5 Year. J

- Korean Soc Inher Metab Dis 2014;14:178-81.
- 2) 진동규, 광민정, 손영배, 신영림, 이준화, 임한혁 등. 헌터증후군 길잡이. 1판. 대한민국:KMEC, 2014:17-31.
 - 3) Rick M, Michael B, Christine E, Roberto G, Paul H, Verónica M, Recognition and Diagnosis of Mucopolysaccharidosis II. *Pediatrics* 2008;121:377-84.
 - 4) Lagerstedt K, Karsten S, Carlberg B, Kleijer W, Tønnesen T, Pettersson U, et al. Double-strand breaks may initiate the inversion mutation causing the Hunter syndrome. *Hum Mol Genet* 1997;6:627-33.
 - 5) Lee SH, Park WS, Lee YS, Yu JS. A Case of Early Diagnosed Hunter Syndrome Detected by Large Head on Routine Examination. *J Korean Soc Inher Metab Dis* 2014;14:156-62.
 - 6) Edmond W, Michael B, Roberto G, Joe C, Rick M, Joseph M. Initial report from the Hunter Outcome Survey. *Genetics* 2008;10:508-15.
 - 7) Cohn GM, Morin I, Whiteman DA. Development of a mnemonic screening tool for identifying subjects with Hunter syndrome. *Eur J Pediatr* 2013;172:965-70.
 - 8) Muhlebach M, Wooten W, Muenzer J. Respiratory Manifestations in Mucopolysaccharidoses. *Paediatr Respir Rev* 2011;12:133-8.
 - 9) Angela T, Tim C, Gerald F. Hunter's syndrome and oral manifestations. *Pediatr Dent* 1995;17:98-100.
 - 10) Kamin W. Diagnosis and management of respiratory involvement in Hunter syndrome. *Pediatr Pulmonol* 2008;97:57-60.
 - 11) Burton K, Giugliani R. Diagnosing Hunter syndrome in pediatric practice: practical considerations and common pitfalls. *Eur J Pediatr* 2012;171:631-9.
 - 12) Roberto G, Martha L, Solano V, Araceli A, Antonieta M, Norberto, et al. Guidelines for diagnosis and treatment of Hunter Syndrome for clinicians in Latin America. *Genet Mol Biol* 2014;37:315-29.
 - 13) Kenneth I, Berger C, Simone C, Roberto G, Karen A, Ciarán M, et al. Respiratory and sleep disorders in mucopolysaccharidosis. *J Inher Metab Dis* 2013;36:201-10.
 - 14) Maeng SH, Jin DK. Current Trends in Diagnosis and Treatment of Mucopolysaccharidosis. *J Korean Soc Inher Metab Dis* 2012;12:75-80.