

◆ 증례

## 이염성 백질 이영양증 환자의 치아우식 치료 증례 보고

류지연 · 신터전 · 현홍근 · 김영재 · 김정욱 · 장기택 · 김종철 · 이상훈\*

서울대학교 치의학대학원 소아치과학교실

### Abstract

#### DENTAL TREATMENT IN A PATIENT WITH METACHROMATIC LEUKODYSTROPHY UNDER GENERAL ANESTHESIA : A CASE REPORT

Jiyeon Ryu, Teo Jeon Shin, Hong-Keun Hyun, Young Jae Kim, Jung-Wook Kim, Ki-Taeg Jang, Chong-Chul Kim, Sang-Hoon Lee\*

*Department of Pediatric Dentistry, School of Dentistry, Seoul National University*

Metachromatic leukodystrophy (MLD) is a progressive and degenerative neurological disease caused by a deficiency of the catabolic enzyme arylsulfatase A. Deficiency of arylsulfatase A results in accumulation of sulfatide in the white matter of the peripheral and central nervous system and it occurs demyelination as a result. The patient gradually goes through mental and motor failure. General symptoms of MLD include gait disturbance, mental deterioration, muscle rigidity and impaired swallowing. Inheritance of the disease is autosomal recessive.

We report a dental caries treatment of a 3-year old boy with MLD. The patient underwent hematopoietic stem cell transplantation (HSCT) to slow the progression of the disease. He was suffered from difficulties of mastication and swallowing from the degenerative neurological symptom. He was ingesting food by both oral feeding and tubal feeding after he took percutaneous endoscopic gastrostomy (PEG). The cause of multiple caries was mainly presumed as patient's prolonged time of meal.

The treatment was performed under general anesthesia considering patient's incomppliance. Severely affected lower primary molars were treated with pulp treatment and restored with stainless steel crown. Others were restored with composite resin. There were no postoperative complications.

MLD is life threatening progressive disease and also has an impact on unfavorable condition for oral health. Routine home oral care and periodic professional dental care should be emphasized to the caregiver of patient considering the susceptibility of dental caries. Not only the medical care, but periodic dental office visit would benefit the quality of life of the patient. [J Korean Dis Oral Health Vol.12, No.2: 96-100, December 2016]

**Key words :** Metachromatic leukodystrophy, Dental treatment, General anesthesia

\*Corresponding author : Sang-Hoon Lee  
101 Daehak-ro, Jongno-gu, Seoul, 03080, Korea  
Department of Pediatric Dentistry, School of Dentistry, Seoul National University  
Tel: +82-2-2072-2680, Fax: +82-2-744-3599  
E-mail: musso@snu.ac.kr

## I. 서 론

이염성 백질 이영양증(MLD: metachromatic leukodystrophy)은 arylsulfatase A(ASA)의 결핍으로 이염성 물질인 sulfatide(cerebroside sulfate)가 중추 및 말초 신경의 백질과 수초에 축적되어 신경성 퇴행을 일으키는 질환으로 신생아 100,000명 당 1명의 비율로 발생한다<sup>1,2)</sup>. ASA를 암호화하고 있는 원인 유전자는 ARSA로 22번 염색체의 장완(22q13-13qter)에 위치하며 질병은 상염색체 열성으로 유전된다<sup>2)</sup>. ASA의 결핍으로 sulfatide가 신경세포의 축삭돌기를 둘러싸고 있는 수초에 축적되어 탈수초화를 일으키면서 나타나는 뇌 백질의 위축이 이 질환에서 특징적으로 나타난다<sup>3)</sup>. 이염성 백질 이영양증은 발병 연령 및 신경학적 증상의 진행 속도 및 심각성과 같은 임상 양상에 따라 세가지 형태로 세분되는데, 후기 영아형(late infantile form)은 가장 심한 형태로서 전체의 약 80%를 차지하며 생후 수개월에서 2년 사이에 발병하여 정신운동성(psychomotor) 발달의 지연 및 퇴행, 보행 장애, 언어 장애, 경직성 사지마비 등이 나타나 발병 후 2년에서 10년 사이에 사망한다<sup>3-5)</sup>. 유년기형(juvenile form)은 3세에서 16세 사이에 증상이 나타나며 학업의 부진을 동반하고 질병의 진행에 따라 잦은 발작이나 반복적인 폐 감염 소견을 보인다<sup>3)</sup>. 마지막으로 16세 이상에서 발병하는 성인형(adult form)은 질환의 진행이 다소 느린 편으로 기억력이나 집중력 장애 등의 증상으로 시작하는데, 많은 수의 환자에서 환각이나 섬망 등의 정신병적 증상이 나타나 정신분열증으로 오진되기도 한다<sup>4,6)</sup>.

본 증례는 이염성 백질 이영양증으로 진단받은 환자의 다발성 치아우식 치료에 대한 것으로 신경성 퇴행으로 섭식 장애와 영양 결핍을 보이는 환자의 치과적 문제에 관하여 고찰해보고자 한다.

## II. 증례보고

이염성 백질 이영양증으로 진단 후 질병 진행 억제를 위한 치료의 일환으로 골수 이식 수술을 시행한 3세 4개월의 남아가 조혈모세포 이식 수술 후 구강위생 관리가 잘 안되어 우식이 생겼다는 것을 주소로 서울대학교 치과병원 소아치과에 내원하였다. 환아는 임신 38주에 자연분만으로 출생하였으며, 출생 당시 체중은 2.94kg이었다. 18개월에 이르기까지 정상적인 발달 상태를 보이던 환아는 걸을 때 뒤뚱거리는 모습을 보여 경직성 뇌성마비의 가능성에 대해 경과 관찰하던 중 21개월 이후 잘 걷지 못하며 25개월 부터는 혼자서 서지 못하는 등 운동기능의 장애가 진행되는 양상을 보였다고 하였다. MRI상에서 뇌실 주위 백질(PVWM: Periventricular White Matter)의 음영 증가 소견이 보였으며 생화학적 검사결과 arylsulfatase A(ASA) 활성도의

현저한 저하가 확인되어 이염성 백질이영양증으로 확진되었다. 이후 분자유전학적 검사 결과, 모계 22번 염색체의 411번째 아미노산인 아스파르트 산(Asp: aspartic acid)이 글라이신(Gly: Glycine)으로, 동일한 번호 부계 염색체의 493번째 아미노산이 시스테인(Cys: cysteine)에서 세린(Ser: serine)으로 치환된 ARSA유전자의 돌연변이가 확인되었다.

환아는 조혈모세포 이식 후 지속적 재활 치료에도 저작기능 원활치 않아 식사 시간이 1시간 정도 소요되었으며 식이량 늘지 않고 체중이 지속적으로 감소하여 PEG(percutaneous endoscopic gastrostomy) 시행 후 구강 및 튜브식이 병행중이었다. 임상 및 방사선학적 검사 결과 환아는 상·하악 제2유구치가 맹출 중이었으며 거의 모든 치아에 걸쳐 우식과 탈회 소견이 관찰되었다. 이는 이식 수술 후 회복 과정 중 원활치 않은 구강위생 관리 및 섭식 장애로 인한 장시간의 식사 시간 때문인 것으로 추측되었다. 환아는 발병 후 계속된 치료 및 시술 등으로 병원에 대한 강한 거부감을 표현하는 상태로 제한적인 협조만을 얻을 수 있었기에 광범위한 치과치료의 필요성을 고려하여 전신마취 하 치료를 진행하기로 계획하였다.

치료 당일 환아의 신장과 체중은 각각 89cm, 10.5kg으로 표준성장 도표 상 하위 3%에 못 미치는 발육지연을 보이고 있었다(Fig. 1). 전신마취는 혈압, 심전도, 맥박산소포화도 등 생징후와 BIS(Bispectral index) 감시하에 세보플

Height and weight -for-age percentiles: Boys

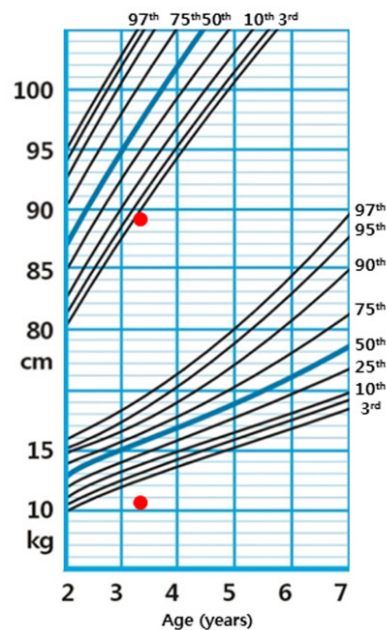


Fig. 1. Standard growth chart and patient's developmental state.

루레인(sevoflurane)을 이용한 마스크 환기(mask ventilation)로 유도되었고 환자의 우측 하지에 정맥로 확보 후 베큐로니움(vecuronium) 1mg과 글리코피롤레이트(glycopyrrolate) 0.05mg을 투여하였다. 의식소실 및 근이완 상태에서 후두경을 이용하여 경비 기관내 삽관을 시행하였으며, 치과 치료 동안 전신마취는 약 30%의 아산화질소(N<sub>2</sub>O)와 2.0%의 세보플루레인(sevoflurane)을 통해 유지되었다.

전신마취하 임상적, 방사선학적 재평가 시행하였으며(Fig. 2) 우측 진행이 심한하악 제1유구치는 치수치료 후 기성 기성관으로 수복하였고 모든 치면에 걸쳐 탈회와 우식이 진행중인 상하악 유구치 및 상악 제1유구치는 복합레진으로 수복하였다(Fig. 3, Fig. 4). 상악 제2유구치는 이체막 구강내 맹출이 시작된 상태였으며, 하악 제2유구치는 치면의 약한 탈회가 관찰되었으나 교합면 원심 치은판개가 존재하는 상태로 뚜렷한 우식 소견 보이지 않아 보호자와 상의 후 추후 구강위생 관리 및 불소도포 시행하며 경과 관찰하기로 하였다. 치료 중 마취 심도 및 생징후가 안정적으로 유지되었으며 우식 치료와 전신마취가 종료된 후에도 환자는 경련 등의 특이할 이상 소견을 보이지 않아 운동 및 인지 기능 회복 후 퇴원하였다.

### Ⅲ. 고 찰

MLD는 중추와 말초 신경계 외에도 신장, 췌장, 부신, 뇌하수체 등의 장기도 침범하는 것으로 알려졌으나 기능적인 장애는 주로 신경계에 국한되는 편이다<sup>3)</sup>. 상염색체 열성 질환으로 분자 유전학적 검사 또는 백혈구나 섬유아세포의 ASA 활성도를 측정함으로써 보인자의 확인이 가능하며 보인자의 효소활성도는 정상인의 25 - 50% 수준으로 MLD 환자 보다는 10배 이상 높다<sup>4)</sup>. 본 증례 환자의 경우 유전자 검사를 통해 양친에서 모두 ARSA유전자의 돌연변이가 확인되었다. 이염성 물질인 sulfatide가 축적되어 신경성 퇴행을 일으키는 질환의 특성이 구강 영역에도 나타나 악하 신경절 및 치수 내 신경섬유에 과량의 sulfatide 및 갈색의 이염성 과립이 발견되었다는 조직학적 연구 결과가 알려져 있으나 임상적으로 인지할 만한 특별한 치과적 소견은 보고된 바 없다<sup>7,8)</sup>. 그러나 이와는 대조적으로 MLD와 감별 진단해야 하는 질환 중 여러 sulfatase의 효소활성 문제를 보이는 다중 설파타제 결손증(MSD: multiple sulfatase Deficiency)에서는 중안모의 형성부전을 포함하는 안면 이형성과 치배의 저발육 및 범랑질 저형성 소견이 보고된 바 있다<sup>9,10)</sup>.

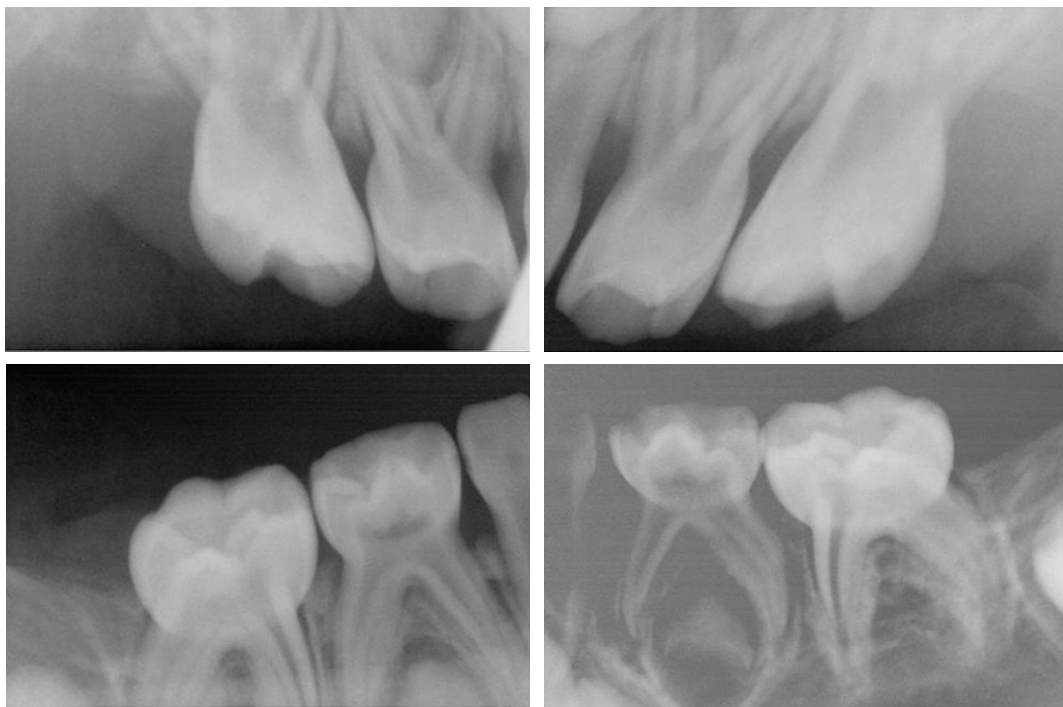


Fig. 2. Intraoral radiography before treatment.

환아는 정상적으로 발달하다가 18개월 경 증상이 발현하여 검사 결과 이염성 백질 이영양증으로 확진된 경우로 운동기능 장애를 보이기 시작한 시기로 미루어보아 후기 영아형(late infantile form)으로 판단된다. 세가지 유형 중 가장 예후가 좋지 않은 경우로, 전체 MLD 환자의 대부분을 차지하며 질환이 진행함에 따라 운동 장애뿐 아니라 시신경 위축, 구음 장애, 안구 진탕증 및 발작 등이 발생하며 제뇌 자세라고 불리는 경직성 마비로 인해 앉거나 서지 못하고 침대에 누워 생활하게 된다<sup>4)</sup>.

유전자 치료 또는 효소 대체 치료 등의 방법이 연구되고 있지만 근본적인 치료 방법은 아직 없으며 주로 항경련제, 근이완제 등의 증상 조절치료가 주로 행해진다. 1985년 Bayer 등<sup>11)</sup>은 생후 11개월의 후기 영아형 MLD 환아에게 골수이식을 시행하여 2년 이상의 질병 진행 억제 효과를 보고하였으며, 1990년 Krivit 등은 골수 이식 후 5년 간의 관

찰을 통해 MLD에서 골수 이식의 효용성에 대하여 보고하였다<sup>12)</sup>. 이후 총 14년 간의 추적 관찰을 통해 ASA 활성도 및 뇌척수액 및 소변의 sulfatide 농도 정상화 수준의 탈락 및 대뇌 위축의 정지 등을 확인하였다<sup>13)</sup>. 그러나 최 등<sup>5)</sup>은 22개월 남아 MLD 환아에 대한 조혈모세포 이식 증례에서 성공적인 생착과 신경학적 증상의 진행 정지를 보고하면서 중추신경계의 이상을 동반한 유전성질환에서 골수 이식후 이식편대숙주 반응에 의한 탈수초화의 악화 가능성과 명백한 신경학적 증상이 발현된 경우는 조혈모세포 이식의 적응증이 될 수 없음을 들어 치료의 한계를 언급하였다.

본 증례의 환아 역시 신경학적인 증상이 계속 진행될 수도 있다는 설명을 듣고 조혈모세포 이식 후 경과 관찰 시행 하던 중 다발성 우식을 주소로 치과에 내원한 경우였다. 저작기능 장애로 식사에 소요되는 시간이 1시간 정도로 식이가 원활하지 않아 체중이 지속적으로 감소되었으며 전신 상



Fig. 3. Intraoral photo before treatment.



Fig. 4. Intraoral photo after treatment.

태의 회복이 더더 PEG 시행 후 현재는 유동성 음식만을 구강으로 섭취하고 나머지 영양은 위루관을 통해 섭취하면서 재활치료를 병행하고 있다고 하였다. 보호자는 이식 수술 후 다시 PEG 시술을 하기까지 저조한 전신 상태로 구강 위생을 철저히 할 수 없었다고 호소하였는데, 불량한 구강 위생과 긴 식사시간으로 인해 다발성 우식이 진행되었음을 짐작할 수 있었다.

원활하지 않은 저작기능으로 유동성 음식만을 구강으로 섭취하는 상황에서 저작에 의한 자정작용은 기대할 수 없으며 환자의 협조도 부족으로 철저한 구강위생 관리가 어려운 상태임을 고려할 때 본 증례에서 추가 우식 발생의 우려가 매우 높다고 판단되었다. MLD에서 보이는 저작장애는 운동신경 퇴행의 결과로서 일반적으로 진행성 소견을 보이므로 증상을 개선하기는 어려우며 질환의 진행에 따라 결국 영양섭취를 위루관에 의존할 수 밖에 없다는 치료의 어려움이 있다. 당분 위주 유동식의 구강 내 잔류 시간이 증가하면 우식 위험성을 더욱 높게 되므로, 식사 후 구강 세정의 중요성을 강조한 보호자 교육이 필수적이며 특히 본 증례의 환아는 제2유구치 맹출이 진행 중인 상태로 우식 진행을 막고 구강 건강을 유지하기 위해 불소 도포 등 정기적인 예방 치료가 필요하다고 생각하였다. 또한 증상 완화 치료의 일환으로 항경련제를 복용하고 있으므로 이에 대한 구강 합병증 여부를 확인하고 보호자에게 정보를 제공하는 등의 역할을 통해 치과의사로서 환아 및 보호자의 삶의 질 향상에 기여할 수 있다고 판단된다.

#### IV. 요약

저자는 후기 영아형 이염성 백질 이영양증으로 인해 신경학적인 퇴행이 관찰되고 섭취 장애로 인한 다발성 우식을 보이는 환아를 전신마취 하 치료하였기에 문헌 고찰과 함께 보고하는 바이다. 저작기능 장애로 인한 영양 결핍으로 환아는 신체 발육이 매우 저하되었으며 긴 식사 시간으로 다발성 치아 우식에 이환된 상태였다. 협조도 부족 및 치료 범위 등을 고려하여 전신마취 하에 치과 치료를 시행하였고 정기적인 검진을 시행 중이다. 진행성, 신경성 퇴행질환의 특징을 이해하고 환아의 상태를 고려한 구강 건강 관리 및 보호자 교육을 제공하는 것이 필요할 것으로 사료된다.

#### REFERENCES

1. Kim TS, Kim IO, Hwang YS : MR of Childhood Metachromatic Leukodystrophy. AJNR Am J Neuroradiol, 18:733-738, 1997.
2. Cesani M, Lorioli L, Biffi A : Mutation Update of ARSA and PSAP Genes Causing Metachromatic

- Leukodystrophy. Hum Mutat, 37:16-27, 2016.
3. Patil SA, Maegawa GH : Developing therapeutic approaches for metachromatic leukodystrophy. Drug Des Devel Ther, 7:729-745, 2013.
4. Kim YJ, Chae KY, Kim IO : Clinical and Neurologic Features of Metachromatic Leukodystrophy. J Korean Child Neurol Soc, 3: 31-42, 1995.
5. Choe JH, Yoon HC, Shin SM : A Case of Matched Unrelated Donor CD34<sup>+</sup> Stem Cell Transplantation in a Patient with Metachromatic Leukodystrophy. Blood research, 9:45-48, 2004.
6. Hyde TM, Ziegler, JC, Weinberger DR : Psychiatric Disturbances in Metachromatic Leukodystrophy. Arch Neurol, 49:401-406, 1992.
7. Gardner DG, Zeman W : Oral findings in metachromatic leukodystrophy. Oral Surg, 29: 431-436, 1970.
8. Gardner DG, Zeman W : Biopsy of the Dental Pulp in the Diagnosis of Metachromatic Leucodystrophy. Develop. Med. Child Neurol, 7:620-627, 1965.
9. Zilberman U, Bibi H : The Effect of Multiple Sulfatase Deficiency (MSD) on Dental Development: Can We Use the Teeth as an Early Diagnostic Tool? JIMD Rep, 30:95-101, 2016.
10. Busche A, Hennermann JB, Horn D, et al. : Neonatal manifestation of multiple sulfatase deficiency. Eur J Pediatr, 168:969-973, 2009.
11. Bayever E, Ladisch S, Sparkes R : Bone-Marrow Transplantation for Metachromatic Leukodystrophy. The Lancet, 31:471-473, 1985.
12. Krivit W, Shapiro E, Kaye E : Treatment of late infantile metachromatic leukodystrophy by bone marrow transplantation. Medical Intelligence, 322:28-32, 1990.
13. Krivit W, Aubourg P, Peters C : Bone marrow transplantation for globoid cell leukodystrophy, adrenoleukodystrophy, metachromatic leukodystrophy, and Hurler syndrome. Current Opinion in Hematology, 6:377-382, 1999.