

부신백질형성장애가 있는 한국인 가족 안에서 나타난 다양한 임상양상

¹이화여자대학교 의과대학 목동병원 신경과학교실, ²연세대학교 의과대학 신경과학교실

윤민정¹ · 박형준¹ · 장윤경¹ · 김현진¹ · 최지현¹ · 최영철² · 박기덕¹

– Abstract –

Variable Clinical Presentations in a Korean Family with an Adrenoleukodystrophy

Minjung Youn, M.D.¹, Hyung Jun Park, M.D.¹, Yoon Kyung Chang, M.D.¹,
Hyeon Jin Kim, M.D.¹, Ji Hyun Choi, M.D.¹, Young-Chul Choi, M.D.²,
Kee Duk Park, M.D.¹

¹Department of Neurology, Mokdong Hospital, Ewha Womans University, School of Medicine, Seoul, Korea

²Department of Neurology, Yonsei University, College of Medicine, Seoul, Korea

Adrenoleukodystrophy (ALD), caused by the alteration in *ABCD1* gene, is an X-linked progressive neurodegenerative disease characterized by the accumulation of very long chain fatty acids (VLCFA). ALD shows highly variable clinical presentations. The proband, a 53-year-old man, presented with a six-year history of progressive spastic paraparesis and voiding difficulty. The plasma VLCFA level was elevated. Because c.1394-2A>G *ABCD1* mutation was identified through genetic test, the patient was diagnosed with adult onset adrenomyeloneuropathy (AMN). Additionally, there were affected men with variable phenotypes of ALD in his family. The grandson of proband's sister revealed juvenile onset AMN. The proband's nephew and younger brother had child onset cerebral ALD and spinocerebellar phenotype, respectively. Here, we report phenotypic variability in a Korean family with ALD. This intrafamilial variability suggests the presence of modifying factors besides *ABCD1* mutations in ALD.

Key Words: adrenoleukodystrophy, adrenomyeloneuropathy, *ABCD1*

서 론

부신백질형성장애(adrenoleukodystrophy)는 매우 긴 사슬 지방산(very long-chain fatty acids)의 축적으로 인한 성염색체 연관유전의 신경퇴행성 질환이

다.¹ 부신백질형성장애의 원인 유전자는 과산화소체(peroxisome)가 매우 긴 사슬 지방산을 받아들이는 통로인 adrenoleukodystrophy 단백을 형성하는 *ABCD1* (ATP-binding cassette subfamily D, member 1) 유전자이다.² *ABCD1* 유전자의 돌연변이

Address reprint requests to **Kee-Duk Park, M.D.**

Department of Neurology, Ewha Womans University College of Medicine,
1071, Anyangcheon-ro, Yangcheon-gu, Seoul 158-710, Korea.

TEL: 82-2-2650-6010, FAX: 82-2-2650-2652, E-mail: pkd1165@ewha.ac.kr

투고일: 2014년 9월 12일, 1차 수정일: 2014년 10월 24일, 2차 수정일: 2014년 11월 18일, 게재확정일: 2014년 11월 18일

는 과산화소체(peroxisome)에서 매우 긴 사슬 지방산의 분해를 차단하여 중추신경계, 부신피질 및 고환의 신체 조직에 축적시킨다. 부신백질형성장애의 대표적인 임상표현형은 대뇌형 부신백질형성장애(cerebral adrenoleukodystrophy)와 부신척수신경병증(adrenomyeloneuropathy)이다.³ 대뇌형 부신백질형성장애는 일반적으로 소아에서 대뇌기능장애로 나타나서 빠르게 진행하고, 염증성 탈수초의 병리소견을 보인다. 부신척수신경병증은 성인에서 하지의 강직과 소변장애로 나타나서 천천히 진행하며, 비염증성 축삭손상의 병리소견을 보인다. 이 밖에도 대뇌침범을 동반하는 부신척수신경병증, 운동실조를 보이는 척수소뇌형(spino-cerebellar phenotype), 부신피질 호르몬 부족만 있는 에디슨씨형(Addison's phenotype) 및 증상이 없는 무증상형도 존재한다. 그러나, 부신백질형성장애의 유전형과 표현형 사이에는 뚜렷한 연관관계는 없다고 알려져 있다.³

저자들은 부신백질형성장애로 진단된 한 가계 내에서 다양한 임상표현형의 존재를 확인하였기에 이를 보고하고자 한다.

증 례

53세 남자(II-10, Fig. 1A)가 서서히 진행되는 보행장애와 배뇨장애 때문에 병원에 왔다. 47세경부터 우측이 더 심한 양측 다리의 근력약화를 느꼈다. 52세경부터는 빈뇨와 잔뇨감이 있었고 증상은 서서히 진행하였다. 상기 증상에 대해서 허리 추간판탈출로 진단 후 수술을 받았으나 호전은 없었다. 과거력상 고혈압 외에 다른 병력은 없었다. 본원에서 시행한 신체검사상 양측 다리의 근력약화와 강직, 발목 이하의 진동감각 감소가 있었다. 양측 무릎과 발목에서 건반사는 항진되었고 바빈스키 징후는 양성이었다. 그러나, 운동실조증, 시력과 청각의 손상은 없었다. 신경전도검사상 축삭형 감각운동다발신경병증이 있었고, 체성감각유발전위검사와 청신경유발전위검사서 전도장애가 있었다. 그러나, 시신경 유발전위검사는 정상이었다. 척수 자기공명영상에서 척수 내 신호강도의 변화는 없이 전반적인 위축만 있었고(Fig. 2A), 뇌 자기공명영상에서는 우연히 발견된 중간덮개 강(velum interpositum)의 낭성 병변을 제외한 다른 소견은 없었다(Fig. 2B). 매우 긴 사슬 지방산 분석검사서 C24:0은 119.039 $\mu\text{mol/L}$ (정상범

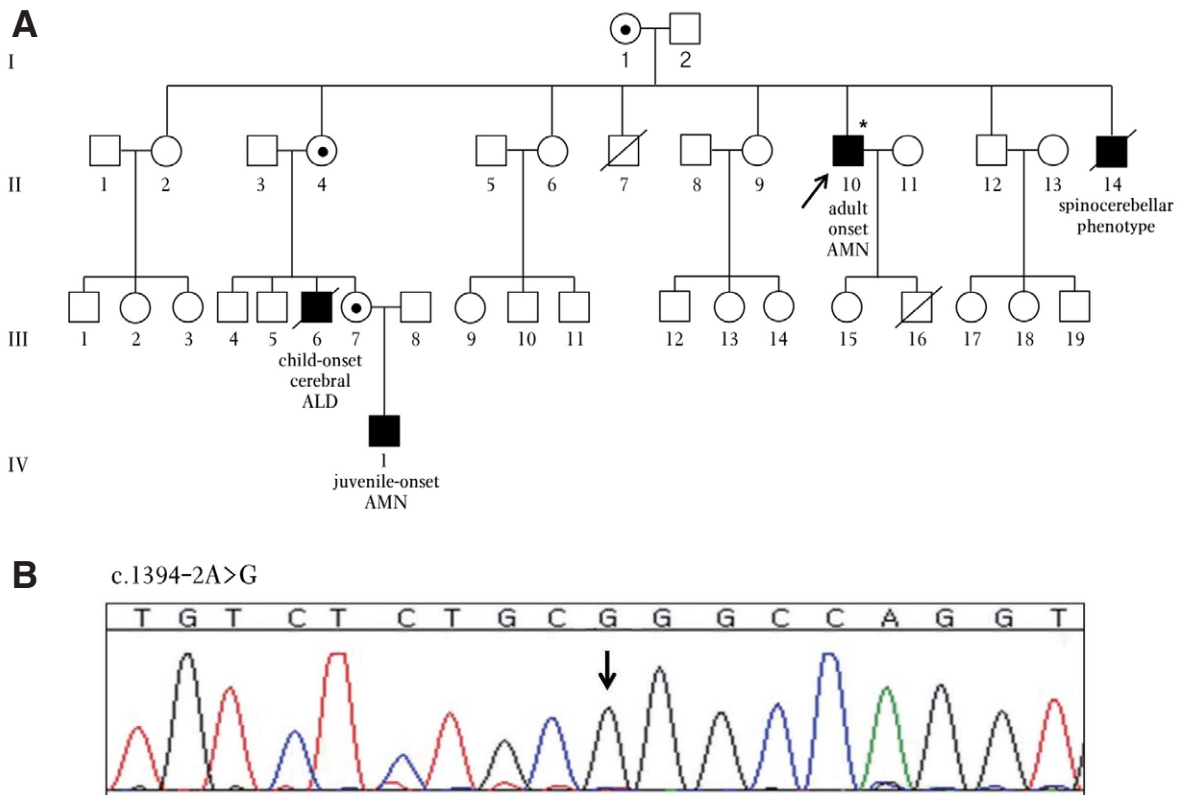


Fig. 1. Pedigree and sequencing chromatograms. (A) Pedigrees of a Korean family with adrenoleukodystrophy. Asterisks (*) indicate the proband whose DNA was used for direct sequencing of *ABCD1* gene. Filled symbols indicate affected members (arrow: proband) and a dot in the middle of the symbol indicated a heterozygous carrier of an x-linked disorder. (B) Sequencing analysis of *ABCD1* mutation c.1394-2A>G.

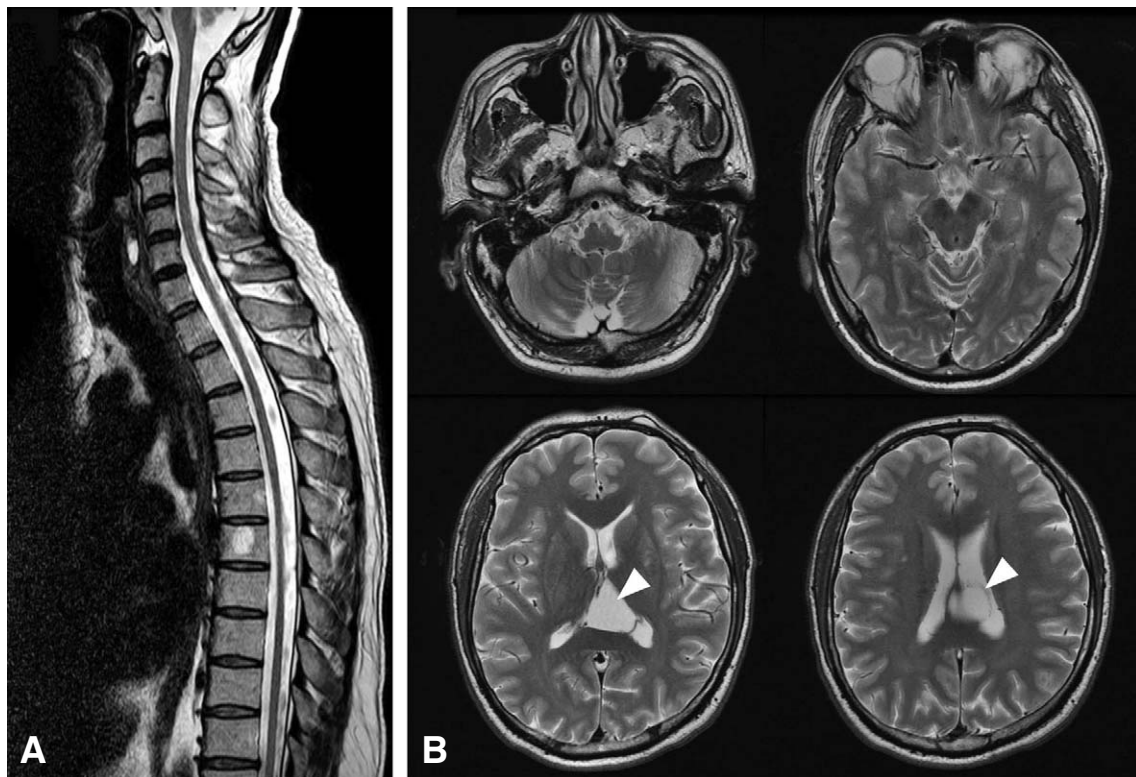


Fig. 2. Magnetic resonance images of the proband (II-10). (A) Spine MRI showed diffuse spinal cord atrophy without parenchymal lesions. (B) Brain MRI showed a cyst lesion originating from the velum interpositum (white arrow head).

위: $0\sim 91.400\ \mu\text{mol/L}$, C26:0은 $6.782\ \mu\text{mol/L}$ (정상범위: $0\sim 1.310\ \mu\text{mol/L}$), C24/C22의 비율은 2.173 (정상범위: $0\sim 1.390$), C26/C22의 비율은 0.124 (정상범위: $0\sim 0.023$)로 증가되었다. 아침 부신피질호르몬(cortisol)의 혈중농도는 $4.3\ \mu\text{g/dL}$ (정상범위: $6.5\sim 19.5\ \mu\text{g/dL}$)로 감소되었지만, 부신피질자극 호르몬 급속 자극검사(rapid adrenocorticotrophic hormone stimulation test)에서는 부신피질호르몬의 혈중농도가 $11.5\ \mu\text{g/dL}$ 로 두 배 이상 증가되는 정상소견을 보였다. *ABCD1* 유전자에 대한 염기서열분석을 시행하였고 c.1394-2A>G 돌연변이를 확인하였다(Fig. 1B).

가족력을 통해서 3명의 남자친척에서 부신백질형성장애를 의심할 수 있었다. 누나의 손자(IV-1, Fig. 1A)는 12세부터 보행장애와 배뇨장애가 나타났고 매우 긴 사슬 지방산의 증가가 확인되어 청소년기에 발현된 부신척수신경병증으로 진단하였다. 남자조카(III-6, Fig. 1A)와 막내 남동생(II-14, Fig. 1A)은 사망해서 비록 진단을 할 수는 없었지만 병력상 각각 대뇌형 부신백질형성장애와 척수소뇌형을 의심할 수 있었다. 남자조카(III-6, Fig. 1A)는 4세경부터 과잉행동으로 시작하여 사지근력감소와 지능저하를 나타난 후 7세경 사망한 병력이 있었다. 이것은 소아 대뇌형 부신백질형성장애의

전형적인 임상양상이다. 막내 남동생(II-14, Fig. 1A)은 20대 초부터 나타난 보행장애와 운동실조증으로 소뇌위축증을 진단받았다. 막내남동생은 점차 지능저하를 보여서 정신병원에서 입원치료를 받다가 30대초반에 사망하였다. 이것은 부신백질형성장애의 척수소뇌형에 합당한 임상증상이다.

고 찰

본 증례에서 매우 긴 사슬 지방산의 증가와 *ABCD1* 유전자의 c.1394-2A>G 돌연변이를 확인하여 부신백질형성장애를 진단하였다. 이 돌연변이는 부신백질형성장애 환자에서 원인 돌연변이로 이미 보고된 것이다.⁴ 또한 한 가계 안에서 부신백질형성장애의 다양한 임상양상이 존재함을 확인하였다.

본 증례는 부신백질형성장애의 대표적인 표현형을 잘 보여주고 있다. 발단자(proband)인 II-10 환자는 대표적인 성인형 부신척수신경병증이었다. 부신척수신경병증은 척수와 말초신경을 주로 침범하여 20세부터 50세 사이에 강직성 하지마비, 하지의 진동감각 저하와 배뇨장애가 나타나서 천천히 진행한다. 그러나, 약 20%의 환자는 대뇌백질의 손상을 동반하고 대뇌형 부신백질형성장애와 마찬가지로 임상증상이 빠르게 진행하고 사망

에 이른다.⁵ 이러한 대뇌백질의 손상은 IV-1환자와 같이 초기에 발병한 부신척수신경병증 환자에서 많은 것으로 알려져 있다.⁶ III-6환자는 대뇌형 부신백질형성장애의 전형적인 임상양상을 보여준다. 임상증상은 2세 이후로 특히 5~12세 사이에 전체 환자의 35~40%가 나타난다. 초기증상은 과잉행동장애나 지적 장애로 시작되지만 빠르게 진행해서 사지위약을 보이며 결국 사망한다. II-14 환자와 같은 척수소뇌형은 한국과 일본에서 비교적 많이 보고되는 유형으로 하지의 강직성 마비와 상지의 운동실조가 특징이다.⁷

발단자인 II-10 환자는 부신척수신경병증의 전형적인 검사소견을 보여주었다. 부신척수신경병증 환자는 신경전도검사에서 축삭형 감각운동다발신경병증을 보이고, 감각유발전위검사에서 전도차단을 보인다. 뇌와 척수의 자기공명영상에서는 뚜렷한 병변 없이 위축 또는 월러 변성(Wallerian degeneration)으로 인한 손상만 보이는 경우가 많다.³ 그러나 앞서 언급하였듯이 20%의 부신척수신경병증환자는 뇌백질의 손상을 동반하기 때문에 뇌 자기공명영상은 예후예측에 도움이 된다.

부신백질형성장애의 병리기전은 아직 완전히 밝혀지지 않았다. 부신백질형성장애는 같은 유전자 결합에 의해서 유발됨에도 불구하고 대뇌형 부신백질형성장애의 염증성 탈수초화와 부신척수신경병증의 비염증성 축삭손상이라는 전혀 상반된 병리소견을 보이기 때문에 병리기전을 확립하는데 어려움이 있다.⁸ 현재 가장 유력한 가설은 매우 긴 사슬 지방산의 축적이 희소돌기아교세포(oligodendrocyte)에 산화 스트레스를 유발해서 일차적으로 축삭 변성이 나타나고, 여기에 과산화소체의 기능이상 등의 이차적 이유로 염증성 탈수초 병변이 나타난다는 것이다.³ 이 가설은 축삭변성으로 인한 증상은 성인에서 시작되어 천천히 진행하고, 염증성 탈수초와 관계된 증상은 갑자기 나타나서 빠르게 진행되는 임상적 특징에 잘 부합한다. 대뇌형 부신백질형성장애를 갖는 소아에서 염증성 탈수초 병변 외에 축삭변성도 함께 관찰되어서 이 가설을 뒷받침하고 있다.³ 그리고, 부신백질형성장애는 유전형과 표현형의 연관성은 약하고,⁶ 본 증례와 같이 유전적 배경을 같은 한 가계 내에서도 서로 다른 표현형이 나타나는 경우도 드물지만 있다.^{9, 10} 이러한 소견들은 *ABCD1* 유전자의 돌연변이 외에도 부신백질형성장애의 표현형과 관계되는 여러 환경적 요인, 민족적 요인 및 다른 유전적 요인이 조절인자로 작용할 가능성을 제시한다. 현재 부신백질형성장애 연관 단백을 발현하는 *ABCD2* 유전자를 비롯하여 몇몇 유전자를 대상으로 부신백질형성장애의 변형유전자(modifier gene)를 찾는 연구가 실제 진행 중에 있다.³

저자들은 부신척수신경병증 환자를 생화학적 방법과 유전학적 방법으로 진단하였고, 한 가계 내에서 부신백

질형성장애의 다양한 임상표현형이 존재함을 확인하였다. 이러한 한 가계 내의 다양한 임상양상은 부신백질형성장애의 표현형과 관련하여 원인유전자 유전형 외에도 다른 조절인자의 존재를 반영하는 것이기에 이를 보고하는 바이다.

REFERENCES

1. Moser HW, Mahmood A, Raymond GV: X-linked adrenoleukodystrophy. *Nat Clin Pract Neurol* 2007;3:140-151
2. Mosser J, Douar AM, Sarde CO, Kioschis P, Feil R, Moser H, et al: Putative X-linked adrenoleukodystrophy gene shares unexpected homology with ABC transporters. *Nature* 1993;361:726-730
3. Kemp S, Berger J, Aubourg P: X-linked adrenoleukodystrophy: clinical, metabolic, genetic and pathophysiological aspects. *Biochim Biophys Acta* 2012;1822:1465-1474
4. Kumar N, Shukla P, Taneja KK, Kalra V, Bansal SK: De novo *ABCD1* gene mutation in an Indian patient with adrenoleukodystrophy. *Pediatr Neurol* 2008;39:289-292
5. van Geel BM, Bezman L, Loes DJ, Moser HW, Raymond GV: Evolution of phenotypes in adult male patients with X-linked adrenoleukodystrophy. *Ann Neurol* 2001;49:186-194
6. 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
7. Park HJ, Shin HY, Kang HC, Choi BO, Suh BC, Kim HJ, et al: Clinical and genetic aspects in twelve Korean patients with adrenomyeloneuropathy. *Yonsei Med J* 2014;55:676-682
8. Powers JM, DeCiero DP, Ito M, Moser AB, Moser HW: Adrenomyeloneuropathy: a neuropathologic review featuring its noninflammatory myelopathy. *J Neuropathol Exp Neurol* 2000;59:89-102
9. Soardi FC, Esquiveto-Aun AM, Guerra-Junior G, Lemos-Marini SH, Mello MP: Phenotypic variability in a family with x-linked adrenoleukodystrophy caused by the p.Trp132Ter mutation. *Arq Bras Endocrinol Metabol* 2010;54:738-743
10. Sobue G, Ueno-Natsukari I, Okamoto H, Connell TA, Aizawa I, Mizoguchi K, et al: Phenotypic heterogeneity of an adult form of adrenoleukodystrophy in monozygotic twins. *Ann Neurol* 1994;36:912-915