

성인에서 발생한 진행되는 강직하반신불완전마비를 보인 남자 환자에서 새로운 ABCD1 유전자의 돌연변이 확인

윤별아 김지선 이금봉 김재우 천상명

동아대학교 의과대학 신경과학교실

A Man with Adult-onset Progressive Spastic Paraparesis: Genetically Confirmed as Novel Mutation of ABCD1 Gene

Byeol A Yoon, MD, Jisun Kim, MD, Geum Bong Lee, MD, Jae Woo Kim, MD, Sang-Myung Cheon, MD

Department of Neurology, Dong-A University College of Medicine, Busan, Korea

Spastic paraparesis is caused by various etiologies such as autoimmune, infection, genetic and metabolic disorder. Adrenomyeloneuropathy (AMN) is very rare but one of important causes in spastic paraparesis. We experienced a patient presenting with adult-onset progressive spastic paraparesis, who was diagnosed as AMN with hemizygous c.431C>T (p.A144V), a novel mutation in exon1. The level of very long chain fatty acid should be included in diagnostic work-up for patients presenting with adult-onset progressive spastic paraparesis.

J Korean Neurol Assoc 36(1):31-34, 2018

Key Words: Adrenomyeloneuropathy, Spastic paraparesis

성인에서 발생하는 진행되는 강직불완전마비(spastic paresis)는 자가면역질환, 혈관 이상, 감염, 유전 및 대사 이상 등 다양한 원인에 의해 발생하며, 그중 부신백질형성장애(adrenoleukodystrophy, ALD)는 강직불완전마비를 일으키는 유전질환 중 드물지만 감별해야 하는 중요한 원인 중 하나이다.¹ ALD는 소아기에 발생하며 뇌기능 이상이 주된 증상인 대뇌형 ALD가 가장 대표적이거나 성인에서는 척수증상이 주된 증상인 부신척수신경병(adrenomyeloneuropathy, AMN)으로 발병하며 20-30대에 호발하는 것으로 알려져 있다.² 저자들은 강직불완전마비를 주증상으로 내원한 56세 남자 환자에서 AMN을 진단하고 새로운 ABCD1 유전자의 돌연변이를 확인하여 이를 보고하고자 한다.

증례

57세 남자가 2년 전부터 진행되는 손발저림과 보행장애로 내원하였다. 환자는 2년 전부터 간헐적인 허리통증과 다리가 뻣뻣한 증상이 나타났고, 1년 전부터는 걸을 때 양발이 끌리고 균형을 잡기 어려워 자주 비틀거렸다. 이와 비슷한 시기부터 발끝의 저림이 시작되어 발목과 손끝까지 증상이 진행되었다. 하루 평균 2회의 야뇨증이 있었으나 그 외의 배뇨장애나 성기능장애는 동반되지 않았다. 가족력은 2남 5녀 중 막내로, 첫째 형이 백혈병으로 사망하였고, 여섯째 누나의 아들이 11세부터 몸이 굳기 시작하여 14세에 사망하였는데 원인을 찾지 못하였다고 하였다. 혈압, 당뇨 및 고지혈증 등의 과거력은 없었다. 이학적 검사에서 피부가 검은색으로 과다 색소침착되어 보였는데(Fig. A), 어릴 때부터 환자의 가족 중 유일하게 얼굴이 검은 편이었다고 하며 탈모는 없었다.

신경학적 검사에서 인지기능과 뇌신경기능은 정상이었다. 근력은 양측 하지가 Medical Research Council 등급 4로 대칭적으로 저하되어 있었으나 그 외의 근력은 정상이었다. 심부건반사는 양측 무릎반사가 증가되어 있었고, 호프만징후, 트롬너(Trömner)징후, 차도크(Chaddock)징후와 바빈스키(Babinski)징후가 모두 양성

Received August 3, 2017 Revised November 22, 2017

Accepted November 22, 2017

Address for correspondence: Sang-Myung Cheon, MD
Department of Neurology, Dong-A University College of Medicine, 32
Daesingongwon-ro, Seo-gu, Busan 49201, Korea
Tel: +82-51-240-5266 Fax: +82-51-244-8338
E-mail: sangmcheon@gmail.com

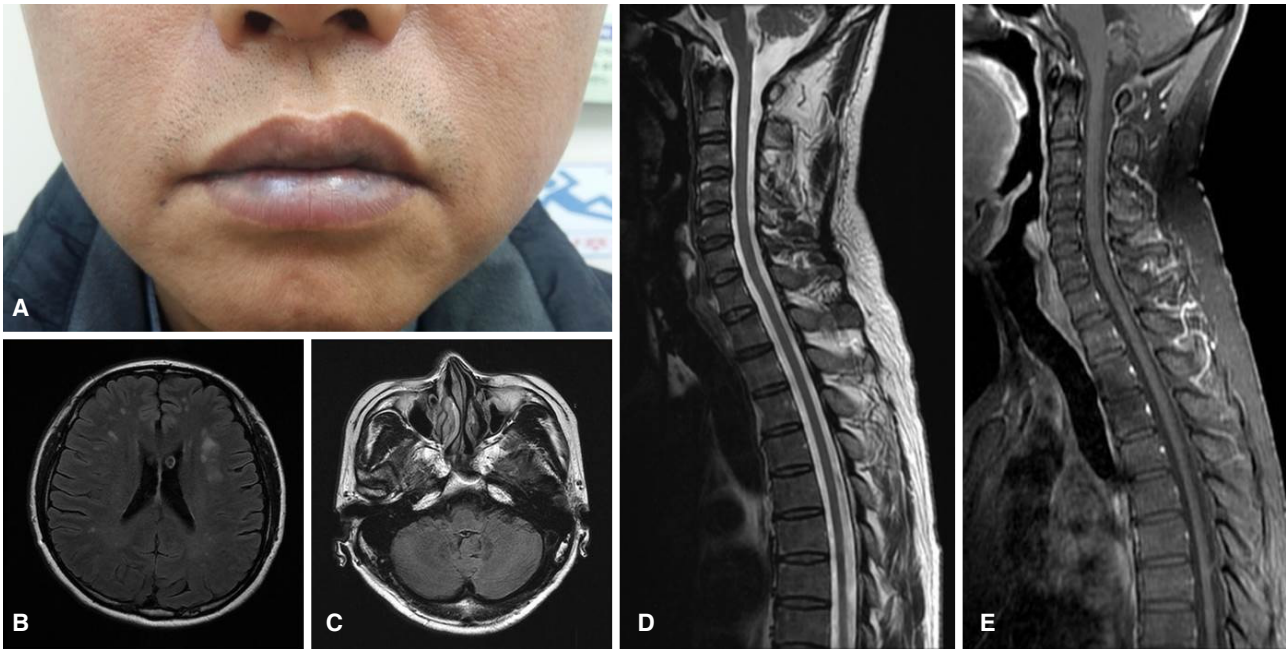


Figure. Physical examination and magnetic resonance image (MRI) of the patient. (A) Discoloration of lips of the patient. (B, C) T2 weighted fluid-attenuated inversion recovery image showed multifocal white matter changes in bilateral frontal area without cerebellar and brainstem atrophy. (D, E) Diffuse spinal cord atrophy was shown in cervical MRI in T2WI and contrast-enhanced T1WI.

이었으며, 지속적인 발목간대(ankle clonus)가 관찰되었다. 양측 손발의 이상감각(dysesthesia)이 확인되었고, 진동감각이 양측 하지에서 감소되어 있었지만 위치감각은 보존되었다.

콩팥 및 간기능검사, 갑상샘기능검사, 전해질검사는 정상 범위였고, 류마티스인자와 항핵항체검사를 포함한 자가항체검사 및 사람T세포백혈병/림프종바이러스(human T-cell leukemia/lymphoma virus)와 사람면역결핍바이러스(human immunodeficiency virus) 항체검사 결과는 음성이었다. 혈액의 항-아쿠아포린 4 (anti-aquaporin4)항체와 뇌척수액의 올리고클론띠(oligoclonal band)검사는 음성이었다. 뇌척수액검사에서 백혈구 증가는 관찰되지 않았고, 단백이 56 mg/dL로 경미하게 증가되어 있었다. 과다색소침착의 원인으로 원발알도스테론증(primary aldosteronism)의 유무를 감별하기 위해 부신피질자극호르몬급속자극검사(rapid adrenocorticotrophic hormone [ACTH] stimulation test)를 시행하였고, 기저의 코티솔과 알도스테론의 농도는 각각 5.667 µg/dL (정상 5-25 µg) 및 1.7 ng/dL (정상 0.75-15 ng)로 정상범위에 해당되었으나, ACTH는 1,970 pg/mL (정상 6-60 pg/mL)로 매우 증가되었다. 250 mg의 cosyntrophin을 근육 주사한 뒤 30분째 측정된 혈중 코티솔과 알도스테론의 농도는 4.573 µg/dL와 1.5 ng/dL로 증가되지 않아 일차 알도스테론증으로 진단되었다. 매우긴사슬지방산

(very long chain fatty acid, VLCFA) 검사에서 C26:0 4.01 µmol/L (정상 ≤1.39), C24:0/C22:0 1.89 (정상 ≤1.39), C26:0/C22:0 0.104 (정상 ≤0.023)로 각각 증가되어 있었다. 복부 전산화단층촬영에서 좌측의 3.2 cm의 부신종양이 발견되었으나 부신우연종으로 확인되었다. 뇌 자기공명영상의 T2 강조영상에서 경도의 백질(white matter)병변이 보였으나 T1 강조영상과 조영증강영상에서 이상 소견은 관찰되지 않았다(Fig. B, C). 경부 자기공명영상에서는 T1과 T2 강조영상에서 이상 신호는 보이지 않았으나 광범위한 척수의 위축이 확인되었다(Fig. D, E). 신경전도검사에서 운동신경 중 정중신경(median nerve)과 자신경(ulnar nerve)의 잠복기와 F파의 연장 및 종아리신경(peroneal nerve)과 정강신경(tibial nerve)의 F파가 연장되는 이상이 있었고, 감각신경에서는 자신경의 신경전도속도가 감소되어 있었으나 그 외 신경기능은 정상이었다. 정중신경과 뒤정강신경자극 몸감각유발전위검사(somatosensory evoked potential study)는 정상이었다.

ABCD1 유전자 분석검사서 새로운 c.431C>T (p.A144V) 돌연변이가 확인되어 부신척수신경병증으로 확진하였고 히드로코르티손 10 mg을 처방하고 있다.

고 찰

지방산의 분해는 베타산화(β -oxidation)과정을 통해 이루어지며 대부분의 경우 미토콘드리아에서 일어나지만, VLCFA는 과산화소체(Peroxisome)에서 분해된다. VLCFA가 과산화소체로 들어가기 위해서는 과산화소체막을 구성하는 특별한 단백질인 부신백질이 형성단백(adrenoleukodystrophy protein)이 필요하며, ALD는 이 단백질을 만드는 유전자인 ABCD1 유전자의 돌연변이로 인해 발생한다.³ ABCD1 유전자는 Xq28에 위치하여 일반적으로 남성에만 발병하는 것으로 알려졌으나 코호트 연구를 통해 60대 이상의 여성 보인자 중 80% 이상에서 임상증상이 나타남이 확인되었다. 전형적인 ALD와는 달리 보인자의 경우 부신기능저하나 대뇌형 ALD가 발생하는 빈도는 1% 이하로 매우 드물게 발생하고, 대부분에서 진행되는 강직불완전마비증상을 호소하므로 다발성 경화증으로 오인되기도 한다.⁴ 또한 여성 보인자의 경우 VLCFA 수치가 정상이므로 유전자검사를 통해서만 진단할 수 있어 여성에서 발생하는 강직불완전마비의 경우 ABCD1 유전자를 검사하도록 권장된다.

2010년도 이후부터 현재까지 국내에서는 총 17명의 성인 ALD 환자가 보고되었고, 그중 3명에서 가족력이 있었다(Table).⁵⁻¹⁰ 강직불완전마비 증상으로 인한 보행장애가 모든 환자에서 발생하였고, 다음으로 흔한 증상은 감각장애, 배뇨장애, 부신기능장애, 소뇌기능장애, 인지기능장애 및 시야장애의 순서였다. 전체 ALD 환자를 임상증상으로 분류하여 빈도가 높은 순서대로 나열하면 대뇌형 ALD, AMN, 1차성 부신기능저하만을 동반한 애디슨병(addison's disease) 및 올리브다리뇌소뇌형(olivopontocerebellar type)이며 성인의 경우는 AMN의 빈도가 가장 높은 것으로 알려져 있으나 국내 보고된 성인 ALD 환자들은 전형적인 AMN이 12명 올리브 다리뇌소뇌형이 5명으로 확인되었다. 올리브다리뇌소뇌형은 전체 ALD 환자의 1-2%로 매우 드물게 나타나는 것으로 알려져 있으나, 제시된 환자들의 상당수가 증례 보고된 환자들로 증상의 특이성으로 인한 선택치우침의 영향을 받는 것으로 판단된다. 그러나 12명의 국내 환자를 대상으로 조사한 연구에서도 올리브다리뇌소뇌형 환자 3명이 포함되었고, 아시아 지역에서는 서구에 비해 비교적 드물지 않은 것으로 알려져 있어 실제 빈도도 다른 ALD의 아형과 비교하여 적지 않을 것으로 생각된다.^{5,9,10} 대부분 환자들의 증상은

Table. Clinical characteristics and mutational analysis of 22 Korean patients

No.	Sex/age, yr	FH	Onset age, yr	Spastic paraparesis	Sensory deficit	Urinary dysfunction	Adrenal dysfunction	Cerebellar ataxia	Cognitive impairment	Other signs	Mutation site	Reference
1	M/25	No	23	Yes	Yes	No	N/A	No	No		Exon1, c.479T>C	Park et al. ⁵
2	M/57	No	55	Yes	Yes	Yes	No	No	No		Exon3, c.1166G>A	Park et al. ⁵
3	M/38	No	32	Yes	Yes	Yes	Yes	No	No		Exon9, c.1970_72del	Park et al. ⁵
4	M/30	No	23	Yes	Yes	Yes	N/A	No	No		Exon1, c.421G>A	Park et al. ⁵
5	M/55	No	48	Yes	Yes	Yes	N/A	No	No		N/A	Park et al. ⁵
6	M/19	No	18	Yes	Yes	No	N/A	No	No		Exon7, c.1679C>T	Park et al. ⁵
7	M/28	No	25	Yes	Yes	Yes	Yes	No	No		N/A	Park et al. ⁵
8	M/38	No	30	Yes	Yes	Yes	Yes	No	No	Personality changes	Exon7, c.1679C>T	Park et al. ⁵
9	M/20	No	18	Yes	Yes	Yes	N/A	No	No	Visual disturbance	Exon1, c.225_242del	Park et al. ⁵
10	M/37	Yes	35	Yes	Yes	No	No	Yes	Yes		Exon1, c.277_296dup20	Park et al. ⁵
11	M/24	No	23	Yes	Yes	No	Yes	Yes	No		Exon7, c.1661G>A	Park et al. ⁵
12	M/38	Yes	36	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	No		IVS1, c.901-1G>A	Park et al. ⁵
13	M/30's	No	30	Yes	Yes	Yes	Yes	No	No	Visual disturbance	c.1679C>T	Hyun et al. ⁶
14	M/20	No	20	Yes	Yes	Yes	No	No	No	Visual disturbance	Exon1, c.225_242del	Lee et al. ⁷
15	M/33	No	20	Yes	Yes	Yes	Yes	No	No	Swallowing difficulty	N/A	Park et al. ⁸
16	M/37	Yes	35	Yes	No	Yes	Yes	Yes	Yes		Exon1, c.277_296dup20	Kang et al. ⁹
17	M/20	No	20	Yes	N/A	N/A	N/A	Yes	N/A	Nystagmus	N/A	Kim et al. ¹⁰

FH; family history, N/A; not available.

20-30대에 발생하여 기존의 연구와 비슷한 결과를 보였다. 증례 환자처럼 40대 이후에 발병하는 경우가 2명 포함되었고, 이들은 모두 대뇌증상이나 부신기능 이상 없이 척수증상만을 호소하는 전형적인 AMN 환자로, 후기에 발병할수록 경한 임상증상을 보였다.⁵ 본 증례의 특징은 50세 이상에서 발병하였음에도 부신기능저하가 동반되어 있어 기존의 환자들과는 차이가 있었는데, 무증상의 일차성 부신기능저하증이라 진단이 지연되었을 가능성이 높아 보인다. 환자에서 확인된 새로운 ABCD1 유전자의 돌연변이와 매우 경미한 신경학적 증상 간의 연관성을 설명하기는 어려운데, 그 까닭은 가족력을 고려하였을 때 소아기에 대뇌형 ALD로 사망한 조카가 있었고, 기존의 보고에서도 동일한 가계에서 다양한 임상증상이 발생하여 유전형과 임상증상 간의 관련성은 크지 않은 것으로 알려져 있다.⁵

위 환자는 50세 이상의 성인에서 진행되는 강직불완전마비와 피부의 과다색소침착으로 ALD를 감별하기 위해 시행한 혈액검사에서 VLCFA의 증가가 확인되었고, 새로운 ABCD1 유전자의 돌연변이가 발견된 경우이다. 성인에서 발생한 강직불완전마비에서 가족력이 의심되는 경우 유전강직하반신마비(hereditary spastic paraplegia)나 척수소뇌실조(spinocerebellar ataxia)를 감별해야 하지만 해당 유전자검사 전 진단이 되어 이에 대한 검사는 시행하지 않았다. 50대 이상의 남성이라도 원인을 알 수 없는 진행되는 강직불완전마비가 있는 경우 ALD는 중요한 감별진단 중 하나이므로 혈중 VLCFA검사를 확인해야 한다. 또한 첫 증상이 AMN으로 발현하더라도 10년 이내에 전체 AMN의 20%에서 대뇌증상이 동반됨이 알려져 있어 6개월에서 1년의 간격으로 주기적인 뇌 자기공명영상 촬영을 시행하여 대뇌형 ALD로 진행되는지 추적 관찰이

필요하다.

REFERENCES

1. Ryerson LZ, Herbert J, Howard J, Kister I. Adult-onset spastic paraparesis: an approach to diagnostic work-up. *J Neurol Sci* 2014;346:43-50.
2. Spurek M, Taylor GR, Van US, Khandwala HM. Adrenomyeloneuropathy as a cause of primary adrenal insufficiency and spastic paraparesis. *CMAJ* 2004;171:1073-1077.
3. Shinnoh N, Yamada T, Yoshimura T, Furuya H, Yoshida Y, Suzuki Y, et al. Adrenoleukodystrophy: the restoration of peroxisomal beta-oxidation by transfection of normal cDNA. *Biochem Biophys Res Commun* 1995;210:830-836.
4. Engelen M, Barbier M, Dijkstra IM, Schür R, de Bie RM, Verhamme C, et al. X-linked adrenoleukodystrophy in women: a cross-sectional cohort study. *Brain* 2014;137:693-706.
5. 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.
6. Hyun JW, Kim SH, Hwang SH, Kim HJ. Cerebral adrenomyeloneuropathy clinically mimicking primary progressive multiple sclerosis. *J Mul Sci* 2014;5:22-24.
7. 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;29:356-360.
8. Park HD, Park SJ, Choi YM, Kang JH. Adrenomyeloneuropathy presenting with adrenal insufficiency. *Ann Rehabil Med* 2013;37:563-566.
9. Kang JW, Lee SM, Koo KY, Lee YM, Nam HS, Quan Z, et al. Isolated cerebellar variant of adrenoleukodystrophy with a de novo adenosine triphosphate-binding cassette D1 (ABCD1) gene mutation. *Yonsei Med J* 2014;55:1157-1160.
10. Kim SH, Kim SS, Ha HM, Lee SH. X-linked adrenoleukodystrophy presenting with positional downbeat nystagmus. *Neurology* 2016;86:2214-2215.