

# 성인에서 제2형 당뇨병을 동반한 울프람 유사 질환 1예

최승욱 · 배수경 · 김현수 · 김경록 · 허기환 · 임성협<sup>1</sup> · 홍영애<sup>2</sup> · 정성창

동강병원 내과, 안과<sup>1</sup>, 진단검사의학과<sup>2</sup>

## A Case of Wolfram Like Disorder with Type 2 Diabetes Mellitus in an Adult

Sung Uk Choi, Soo Kyung Bae, Hyun Soo Kim, Kyung Rok Kim, Ki Hwan Hur, Sung Hyup Lim<sup>1</sup>,  
Young Ae Hong<sup>2</sup>, Sung Chang Chung

Departments of Internal Medicine, Ophthalmology<sup>1</sup>, Laboratory Medicine<sup>2</sup>, Dongkang Medical Center, Ulsan, Korea

Wolfram-like disorder is one of the WFS1-related disorders that are caused by mutation of the WFS1 genes. WFS1-related disorders are classified as Wolfram syndrome, Wolfram like disorder and nonsyndromic low-frequency sensorineural hearing loss (DFNA6/14/38). Wolfram syndrome is known to DIDMOAD (diabetes insipidus, diabetes mellitus, optic atrophy and deafness), and it is an autosomal-recessive disorder that predisposes a patient to developing type 1 diabetes in association with progressive optic atrophy, and the disease shows various phenotypes. Wolfram like disorder is an autosomal-dominant disorder that predisposes a patient to develop type 2 diabetes in association with optic atrophy and hearing impairment. We experienced a case of Wolfram like disorder with diabetes, optic atrophy and sensorineural hearing loss in a 28-year-old woman who was admitted to our hospital. Our case demonstrated the E737K missense mutation on the WFS1 gene, which has been previously reported in the medical literature. The diagnosis of WFS1-related disorder was confirmed by the clinical features and molecular genetic testing of the WFS1 gene. (*Endocrinol Metab* 25:131-134, 2010)

**Key Words:** Wolfram like disorder, WFS1-related disorder, Wolfram syndrome

### 서 론

울프람 유사 질환은 WFS1 관련 질환 중에 하나로서 아주 드문 질환이다. WFS1 관련 질환은 WFS1 유전자의 돌연변이에 의해서 야기 되는 질환으로 GeneReviews에선 울프람 증후군, 울프람 유사 질환, 비증후군적 저주파 감각신경난청(DFNA6/14/38)으로 분류하였다. 울프람 증후군은 1938년 Wolfram 등[1]에 의해 처음 보고되었다. 요붕증, 당뇨, 시신경 위축, 난청이 특징적으로 나타나므로 DIDMOAD (diabetes insipidus, diabetes mellitus, optic atrophy and deafness) 라고도[2] 불리는 상염색체 열성유전질환이며 이 밖에 정신질환, 운동실조 등 신경학적 증상 및 성선기능 저하증 등 내분비학적 이상도 동반가능하며 당뇨, 시신경 위축이 대부분에서 나타난다. 울프람 유사 질환은 울프람 증후군과 유사하나 비교적 발병 연령이 늦으며 주로 제2형 당뇨 및 상염색체 우성 유전질환이며 당뇨, 난청, 시신경

위축 및 정신 질환 외 다른 울프람 증후군 증상은 나타나지 않는다. WFS1 유전자는 염색체4번 단완에 위치하며 8개의 엑손으로 구성된 유전자로서 wolframin이라는 단백질을 생성한다. Wolframin은 세포질세막에 존재하면서 단백질 가공(processing) 및 세포막 간의 이동(membrane trafficking)을 조절한다. 특히 WFS1 돌연변이 시  $\beta$ -cell의 세포자연사에 중요한 역할을 하는 것으로 알려져 있다[3]. 치료는 이환 질환에 대한 대증요법이며 친족에 대해서는 유전자 검사 및 향후 발현에 대한 정기 검진과 유전 상담이 필요하다.

저자들은 체중감소, 다음, 당뇨, 시력 및 청력감소를 주소로 내원한 28세 여자에서 WFS1 유전자 돌연변이를 확인한 wolfram 유사 질환을 경험하였기에 문헌고찰과 함께 보고한다.

### 증 례

**환자:** 28세 여자

**주소:** 체중감소와 시력 및 청력감소

**현병력:** 내원 6개월 전부터 청력감소 및 양안 뻑뻑하고 건조한 느낌을 동반한 시력감소 및 다음, 당뇨가 발생하였으며 2달 전부터 5

Received: 28 October 2009, Accepted: 5 January 2010

Corresponding author: Sung Chang Chung

Department of Internal Medicine, Dongkang Medical Center, 123-3 Taehwa-dong, Jung-gu, Ulsan 681-711, Korea

Tel: +82.52-241-1225, Fax: +82.52-241-1146, E-mail: jusi430@hanmail.net

kg 가량의 체중감소가 있어 본원 외래로 내원하였다.

**과거력:** 고혈압, 결핵, 간염의 병력은 없었다.

**가족력:** 외할머니가 당뇨병자였으며 어머니는 20대에 진단된 당뇨 및 진행성 시야저하를 동반한 실명이 있었으며 40대에 사망한 상태로 사망원인은 명확치 않았다. 첫째, 셋째 언니 또한 임신 시 진단된 당뇨로 투약 중이었다(Fig. 1).

**사회력:** 특이사항 없었다.

**진찰 소견:** 내원 당시 신장은 150 cm, 체중은 46 kg이었고, 평소 체중은 51 kg이었다고 하였다. 혈압은 110/80 mmHg, 맥박은 분당 80회, 체온은 36.8°C였으며 흉부, 복부 검진 및 신경학적 검사상에서 이상소견은 없었다.

**검사실 소견:** 내원 당시 말초 혈액소견은 혈색소 14.8 g/dL, 헤마토크리트 44.6%, 백혈구 8,100/mm<sup>3</sup> (중성구 63%), 혈소판수 294,000/mm<sup>3</sup>, 요검사상 요비중 1.030, 요당(4+), 요단백질 음성, 케톤체(3+), 혈청 화학검사상 대부분 정상 범위였으나 LDH 740 IU/L, 총 콜레스테롤 249 mg/dL, 혈당 363 mg/dL, HbA1c 14.5%, microalbumin/

creatinine ratio 42.85 µg/mg, C-peptide 2.31 ng/mL이었다.

**안저검사:** 시야검사상 양이측반맹 및 안저검사상 시신경위축 소견 보였다.

**청력검사:** 순음청력검사상 좌측 귀는 전농상태이며 우측 귀에는 34 dB의 경도 난청 소견 관찰되었으며 청성뇌간유발 반응검사에서도 좌측 귀에는 반응 관찰되지 않고 우측 귀에는 40 dB의 자극에 반응 관찰 되었다.

**방사선 검사:** 흉부 X선 검사는 정상이며 뇌 자기공명영상 또한 시신경 교차 및 뇌위축 소견 등은 보이지 않았다.

**분자유전학 검사:** WFS1 유전자 직접염기서열분석 검사상 737번째 codon 즉, 2,209번째 염기인 glutamate가 lysine으로 치환된 heterozygous mutation을 보였다(Fig. 2). 형제자매의 분자유전학 검사 등은 거부하여 이루어지지 않았다.

**치료 및 임상경과:** 상기 환자의 분자유전학적 검사에서 보인 E737K 미스센스(missense) 점돌연변이는 기존에 보고된 바[4] 있고 임상 소견으로 보아 wolfram 유사 질환으로 식이요법 및 인슐린 투여 외 증상요법 유지하면서 외래경과 관찰 중이다.

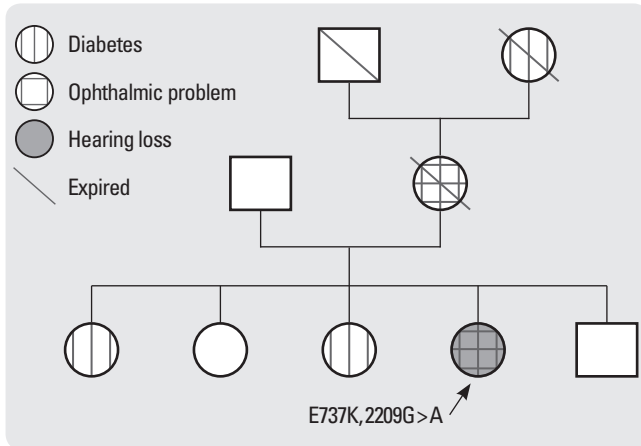


Fig. 1. Pedigree of the family, arrow indicates patients.

## 고 찰

WFS1 관련질환은 WFS1 유전자의 돌연변이에 의해서 야기되는 질환으로 울프람 증후군, 울프람 유사 질환, 비증후군적 저주파 감각신경난청이 있다. WFS1은 1998년 Inoue 등[5]에 의해 명명되었으며 8개의 엑손으로 구성된 4번 염색체 단완에 위치하는 유전자이다. 890개의 아미노산 정보를 가지고 있으며 주로 세포질세막에 존재하면서 뇌, 췌장, 심장, 인슐린종 등에서 발현한다. 이 유전자는 wolframin이라는 단백질을 생산한다. Wolframin은 세포질세막에 존재하면서 단백질 가공 및 세포막간의 이동, 칼슘 항상성을 조절한다[6]. WFS1 돌연변이시 세포내 wolframin이 감소하며 이로 인해 세포기능 저하를 야기한다. 특히  $\beta$ -cell의 세포자연사 과정을 유도하

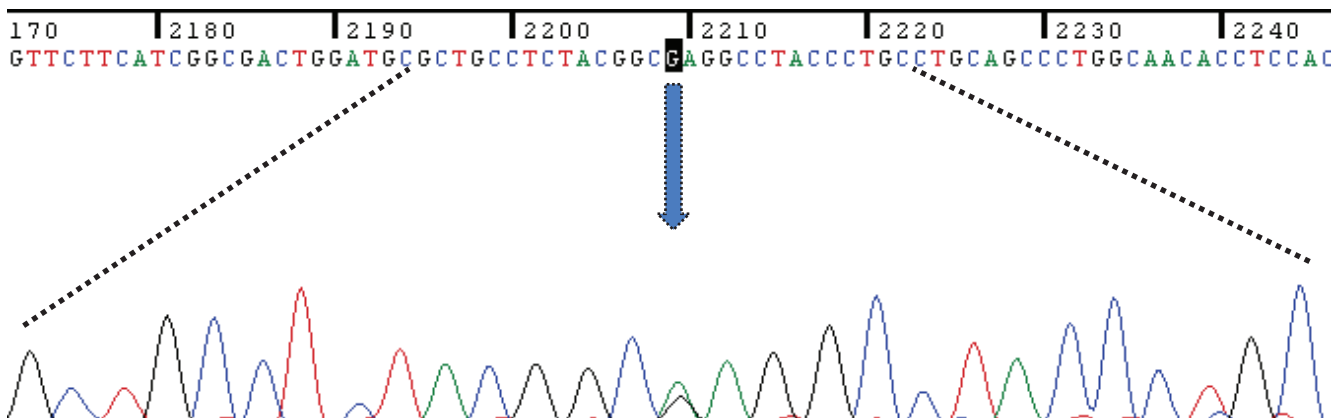


Fig. 2. Result of direct sequencing of genomic DNA in WFS1 gene of our patient, direct sequencing reveals G to L mutation at nucleotide 2209 in 737 codon.

여 세포자멸에 중요한 역할을 하는 것으로 알려져 있다[3].

울프람 증후군은 상염색체 열성으로 유전하며 점진적으로 진행되는 신경변성질환이다[5]. 유병률은 영국에선 77만 명 중에 1명으로 보고한 바 있다[7]. 특징적으로 당뇨와 시신경 위축이 유년기에 발생하며 감각신경성 난청과 점차 진행되는 신경학적 이상 즉, 운동실조, 말초 신경염, 치매, 정신질환 및 신경성 방광염 같은 요로 이상 등이 발생할 수 있다. 또한 성선기능저하증도 동반될 수 있다. 임상적 발현은 다양하며 Barrett 등[7]은 진단에 15세 이하에서 발병한 당뇨 및 시신경 위축 기준으로 할시 양성 예측치 83%, 음성 예측치 1% 보였다고 보고한 바 있다.

당뇨는 임상적으로는 대부분 제1형 당뇨와 같으나 차이점은 비자가면역성 당뇨이며 평균 6세에서 발병한다[7]. 부검 시  $\beta$ -cell이 소실되어 있으며[8] 비교적 당뇨에 의한 미세혈관 합병증 즉, 당뇨성 망막병증 및 신증의 유병률은 전형적인 제1형 및 2형 당뇨보다 낮게 보고되고 있다. 이는 wolframin의 기능소실에 의한  $\beta$ -cell 파괴 및 인슐린 분비저하가 유발되지만 일부분 분비기능이 남아 있어 제1형 당뇨에 비해 혈당조절이 비교적 잘 되며 이로 인해 미세혈관 합병증이 낮은 것으로 생각된다[9].

시신경 위축도 거의 대부분 발병한다. 당뇨 발병 이후에 발병하며 평균 발병연령은 11세이며 점차 진행되는 양상을 나타낸다[7]. 당뇨 및 시신경 위축 이후 감각신경성 난청이 발병되며 고주파성이며 주로 유년기에 남성보다 여성에 더 많이 발현한다. Pennings 등[10]은 이에 대해서 estrogen의 관련성을 제시하였다. 점차 진행되는 양상을 나타내고 이로 인해 언어인지 장애 또한 유발 가능하므로 정기적인 청력, 언어인지 검사 및 필요시 청력보조기를 사용할 수 있다.

신경학적 이상은 3분의 2에서 발생하고 평균 30세에서 발병한다. 이 또한 점차 진행되는 양상을 나타내며 방사학적 검사상 뇌위축 소견 등을 보인다. 증상으로는 소뇌 및 뇌간 이환에 의한 운동실조와 중추성 수면 무호흡 그 외 치매, 정신병적 질환, 자살 등이 있으며 자살과 관련된 돌연변이로 H611R 변이가 보고된 바 있다[11]. 이외 내분비학적 이상으로 요붕증 및 성선 기능저하 등이 보일 수 있다. 요붕증은 vasopressin 전구체의 가공장애[12] 또는 시각 교차위해와 뇌실액의 변성으로[13] 인한 것으로 생각되며 vasopressin 및 desmopressin의 비강내 및 경구 투여에 일반적으로 잘 반응한다. 성선 기능저하증은 주로 남자에서 더 호발하며 여자에선 주로 월경장애 등이 나타나지만 임신도 보고된 바 있다[7]. 울프람 증후군의 평균수명은 30세 (25-49세)이며 사망원인으로는 중추성 호흡부전, 자살 등이 있다[7].

울프람 유사 질환은 울프람 증후군과 거의 유사하다. 상염색체 우성 질환으로 즉, 이종접합체 WFS1 돌연변이로 야기되며 당뇨, 시신경 위축, 감각신경난청, 정신병적 질환이 나타날 수 있으며 그 외 울프람 증후군 증상은 없다. 당뇨는 비교적 발병 연령이 늦으며 제2형 당뇨로 발현된다. 아직까지 울프람 유사 질환은 거의 보고된 적이 없으며 Valéro 등[18]은 WFS1 돌연변이와 함께 상염색체 우성으로

유전되는 제2형 당뇨 및 선천성 난청을 보고한 바 있고, Eiberg 등 [19]은 상염색체 우성으로 유전되는 시신경 위축, 난청, 내당능 장애를 보고 한 적이 있다.

비증후군적 저주파 감각신경난청은 WFS1 돌연변이를 동반하며 상염색체 우성으로 유전되며 저주파 영역의 난청 외에는 다른 임상적 발현이 없다.

진단은 다양한 임상적 특징 및 분자유전학적 검사로 가능하며 진단 시 가족구성원에 대한 유전자 검사 및 혈당검사, 청력 검사, 안저 검사를 시행해야 한다. 울프람 증후군은 상염색체 열성질환으로 유전자 검사를 통해 무증상의 WFS1 이형접합 보인자 유무를 확인할 수 있으며 차후 유전상담을 시행하여야겠다. 이형접합 보인자는 저주파 감각신경난청, 우울증, 자살, 당뇨의 유병률이 높은 것으로 알려져 있다[14,15]. 유전자형과 표현형의 관계는 아직 불명확하며 같은 돌연변이를 가진 타인 및 가족조차도 표현형의 정도가 다양하다 [16]. 다만 유전자 검사상 심한 비활동 돌연변이 즉, 삽입 또는 결손에 의한 무의미 돌연변이 시 과오 돌연변이 같은 경한 비활동성 돌연변이보다 심한 임상양상과 나쁜 예후를 나타낸다[17]. 즉 과오 돌연변이가 없는 경우 좀 더 일찍 임상적으로 발현된다.

본 예에서는 WFS1 유전자 검사에서 737번째 codon, 즉 2,209번째 nucleotide가 glutamate에서 lysine으로 전환된 것으로 기존에 보고된 바 있는 돌연변이다[20]. 환자는 이형접합체 돌연변이를 가지고 있으며 가족력상 어머니가 20대에 진단된 당뇨 및 진행성 시야저하를 동반한 실명이 있었음을 보아 어머니로부터 유전 가능성을 추측할 수 있으며 임상소견상 울프람 유사 질환, 즉 제2형 당뇨, 시신경위축, 감각신경성 난청이 발현된 바 울프람 유사 질환이 합당하다 하겠다. 다만 모친이 초기에 사망함에 따라 모친의 돌연변이를 확인할 수 없었으며 환자의 가족들에 대한 정확한 유전자 검사 및 선별 검사 또한 거부하여 시행하지 못한 점이 미흡하다 하겠다.

일반적으로 사용되는 WFS1 유전자에 대한 직접염기서열분석 검사는 울프람 증후군의 90%에서 돌연변이를 보이고 큰 결손 또는 중복 돌연변이는 검출하기 어려운 것으로 알려져 있다[16]. 임상적으로 울프람 증후군이 의심되나 염기서열 분석검사서 음성 시 결손/중복 분석법을 시행해야 한다.

치료는 현재까지는 불행히도 발현된 증상 대에 대한 대증요법이다. 다만 가족구성원에 대한 유전자 검사 및 발병 가능한 증상 대에 대한 선별검사를 시행할 수 있고 특히 WFS1 관련질환의 자녀에 대한 WFS1 돌연변이 유무를 파악하고 유전상담 및 심리적 안정 제공 등이 중요하다 하겠다.

## 요 약

울프람 유사 질환은 WFS1 관련질환 중 하나이며 WFS1 관련질환은 당뇨, 시신경 위축, 난청 등을 특징으로 하는 유전질환이다.

아직까지 유병률에 비해서 국내에서 보고된 바가 없다. 이는 일반적으로 의료인에게 WFS1 관련 질환이 아직까지 보편적으로 알려져 있는 않은 것과도 관련 있다고 하겠다. 이른 시기에 당뇨, 청력 소실 및 시신경 위축이 있다면 WFS1 관련 질환을 염두에 두어야 한다.

저자들은 WFS1에 대한 WFS1 유전자 돌연변이 보고는 전 세계적으로 다양하게 보고되고 있으나 국내에선 아직 보고된 바가 없어 본 예를 보고하는 바이다.

### 참고문헌

1. Wolfram DJ, Wagoner HP: Diabetes mellitus and simple optic atrophy among siblings. *Mayo Clin Proc* 13:715-718, 1938
2. Blasi C, Pierelli F, Rispoli E, Saponara M, Vingolo E, Andreani D: Wolfram's syndrome: a clinical, diagnostic, and interpretative contribution. *Diabetes Care* 9:521-528, 1986
3. Riggs AC, Bernal-Mizrachi E, Ohsugi M, Wasson J, Fatrai S, Welling C, Murray J, Schmidt RE, Herrera PL, Permutt MA: Mice conditionally lacking the Wolfram gene in pancreatic islet beta cells exhibit diabetes as a result of enhanced endoplasmic reticulum stress and apoptosis. *Diabetologia* 48:2313-2321, 2005
4. Gomez-Zaera M, Strom TM, Rodriguez B, Estivill X, Meitinger T, Nunes V: Presence of a major WFS1 mutation in Spanish Wolfram syndrome pedigree. *Mol Genet Metab* 72:72-81, 2001
5. Inoue H, Tanizawa Y, Wasson J, Behn P, Kalidas K, Bernal-Mizrachi E, Mueckler M, Marshall H, Donis-Keller H, Crock P, Rogers D, Mikuni M, Kumashiro H, Higashi K, Sobue G, Oka Y, Permutt MA: A gene encoding a transmembrane protein is mutated in patients with diabetes mellitus and optic atrophy (Wolfram syndrome). *Nat Genet* 20:143-148, 1998
6. Takeda K, Inoue H, Tanizawa Y, Matsuzaki Y, Oba J, Watanabe Y, Shinoda K, Oka Y: WFS1 (Wolfram syndrome 1) gene product: predominant subcellular localization to endoplasmic reticulum in cultured cells and neuronal expression in rat brain. *Hum Mol Genet* 10:477-484, 2001
7. Barrett TG, Bunday SE, Macleod AF: Neurodegeneration and diabetes: UK nationwide study of Wolfram (DIDMOAD) syndrome. *Lancet* 346:1458-1463, 1995
8. Karasik A, O'Hara C, Srikanta S, Swift M, Soeldner JS, Kahn CR, Herskowitz RD: Genetically programmed selective islet beta-cell loss in diabetic subjects with Wolfram's syndrome. *Diabetes Care* 12:135-138, 1989
9. Cano A, Molines L, Valéro R, Simonin G, Paquis-Flucklinger V, Vialettes B; French Group of Wolfram Syndrome: Microvascular diabetes complications in Wolfram syndrome (diabetes insipidus, diabetes mellitus, optic atrophy, and deafness [DIDMOAM]): an age- and duration-matched comparison with common type 1 diabetes. *Diabetes Care* 30:2327-2330, 2007
10. Pennings RJ, Huygen PL, van den Ouweland JM, Cryns K, Dikkeschei LD, Van Camp G, Cremers CW: Sex-related hearing impairment in Wolfram syndrome patients identified by inactivating WFS1 mutations. *Audiol Neurotol* 9:51-62, 2004
11. Sequeira A, Kim C, Seguin M, Lesage A, Chawky N, Desautels A, Tousignant M, Vanier C, Lipp O, Benkelfat C, Rouleau G, Turecki G: Wolfram syndrome and suicide: evidence for a role of WFS1 in suicidal and impulsive behavior. *Am J Med Genet B Neuropsychiatr Genet* 119B:108-113, 2003
12. Garbreëls BA, Swaab DF, de Kleijn DP, Dean A, Seidah NG, Van de Loo JW, Van de Ven WJ, Martens GJ, Van Leeuwen FW: The vasopressin precursor is not processed in the hypothalamus of Wolfram syndrome patients with diabetes insipidus: evidence for the involvement of PC2 and 7B2. *J Clin Endocrinol Metab* 83:4026-4033, 1998
13. Scolding NJ, Kellar-Wood HE, Shaw C, Shneerson JM, Antoun N: Wolfram syndrome: hereditary diabetes mellitus with brainstem and optic atrophy. *Ann Neurol* 39:352-360, 1996
14. Ohata T, Koizumi A, Kayo T, Shoji Y, Watanabe A, Monoh K, Higashi K, Ito S, Ogawa O, Wada Y, Takada G: Evidence of an increased risk of hearing loss in heterozygous carriers in a Wolfram syndrome family. *Hum Genet* 103:470-474, 1998
15. Swift RG, Polymeropoulos MH, Torres R, Swift M: Predisposition of Wolfram syndrome heterozygotes to psychiatric illness. *Mol Psychiatry* 3:86-91, 1998
16. Khanim F, Kirk J, Latif F, Barrett TG: WFS1/wolframin mutations, Wolfram syndrome, and associated diseases. *Hum Mutat* 17:357-367, 2001
17. Cryns K, Sivakumaran TA, Van den Ouweland JM, Pennings RJ, Cremers CW, Flothmann K, Young TL, Smith RJ, Lesperance MM, Van Camp G: Mutational spectrum of the WFS1 gene in Wolfram syndrome, nonsyndromic hearing impairment, diabetes mellitus, and psychiatric disease. *Hum Mutat* 22:275-287, 2003
18. Valéro R, Bannwarth S, Roman S, Paquis-Flucklinger V, Vialettes B: Autosomal dominant transmission of diabetes and congenital hearing impairment secondary to missense mutation in the WFS1 gene. *Diabet Med* 25:657-661, 2008
19. Eiberg H, Hansen L, Kjer B, Hansen T, Pedersen O, Bille M, Rosenberg T, Tranebjærg L: Autosomal dominant optic atrophy associated with hearing impairment and impaired glucose regulation caused by a missense mutation in the WFS1 gene. *J Med Genet* 43:435-440, 2006
20. Ohtsuki T, Ishiguro H, Yoshikawa T, Arinami T: WFS1 gene mutation search in depressive patients: detection of five missense polymorphisms but no association with depression or bipolar affective disorder. *J Affect Disord* 58:11-17, 2000