

모야모야병이 동반된 성인형 부신백질이양증 1예

원광대학교 의과대학 내과학교실, 재활의학교실¹, 원광의과학 연구소

김용철 · 박병현 · 유태양 · 진애령 · 노혜정 · 양충용¹ · 김하영 · 조정구

A Case of Adult-Onset Adrenoleukodystrophy Combined with Moyamoya Disease

Yong Cheol Kim, Byoung Hyun Park, Tae Yang Yu, Ae Ryoung Jin,
Hye Jung Noh, Chung Yong Yang¹, Ha Young Kim, Chung Gu Cho

Department of Internal Medicine, Department of Rehabilitation Medicine¹,
Wonkwang University School of Medicine, The Institute of Wonkwang Medical Sciences

ABSTRACT

Adrenoleukodystrophy (ALD) is a rare inherited metabolic disease associated with the accumulation of very long chain fatty acids (VLCFA) in the central and peripheral nervous systems and adrenal glands, and leads to leukoencephaly myeloneuropathy, adrenal insufficiency, and hypogonadism. Frequent phenotypes, which account for 80% of cases, are infantile ALD and adrenomyeloneuropathy. Adult-onset ALD is rare (1~3%). The diagnosis of X-linked ALD is based on clinical findings and abnormal plasma concentrations of VLCFA. Here, we report a rare case of adult-onset ALD, which might involve a brain vascular operation as an aggravating factor, combined with moyamoya disease, in a 35-year-old male who presented with adrenal insufficiency, abnormal brain imaging, and elevated VLCFA levels. (*J Korean Endocr Soc* 24:58-62, 2009)

Key Words: adrenoleukodystrophy, moyamoya disease

서 론

부신백질이영양증(Adrenoleukodystrophy, ALD)은 성염색체 열성으로 유전되는 유전적 질환으로 신경계의 백질과 부신피질 및 고환을 침범한다[1]. 현재 발생빈도는 약 17,000명 당 1명으로 매우 드문 것으로 알려져 있다[2]. 이는 과산화소체(peroxisome) 내에 있는 효소 결핍에 의하여 very long chain fatty acid (VLCFA)가 뇌, 부신, 적혈구, 그리고 혈장에 비정상적으로 축적되는 것과 관련된다[3]. ALD는 소아기 대뇌형, 청소년기 대뇌형, 부신척수신경병형, 성인 대뇌형, 애디슨형, 무증상형으로 나뉘며, 80% 가량의 대부분이 소아기에 발병하며 성인형은 약 1~3%로 드문 것으로 알려져 있다[1,4]. ALD는 부신 기능저하증 등의 임상증

상, 뇌 영상과 VLCFA 수치의 상승으로 진단 한다. 한편, 동정맥 기형과 ALD와의 연관성은 알려져 있지 않으며, 이전의 보고에 의하면 뇌의 동정맥 기형에서 출혈성 병변이 발생하고 이후 점차적인 탈수초화 병변이 동반된 ALD의 1예가 보고된 바 있다[5]. 한편 국내의 경우 30세 이후 성인에서 발병한 ALD의 경우는 1예[6]로 이의 경우 부신 기능 이상이 동반되지 않은 부신척수신경병증(adrenomyeloneuropathy)으로 진단된 경우로서 현재까지 성인형 ALD는 보고된 바가 없다. 따라서, 본 저자들은 동정맥기형의 하나인 뇌 모야모야병의 뇌 수술후 허혈성 탈수초화 뇌 병변으로 진단받은 환자에서 부신 기능저하증을 동반한 성인형 ALD 1예를 경험하였기에 문헌 고찰과 함께 보고하는 바이다.

증 례

35세 남자환자가 전신 근력 저하 및 쇠약감으로 내원하였다. 내원 6년 전부터 걷거나 계단을 오를 때 근력저하와 불안정성을 보여 시행한 경추 및 흉추 자기공명영상검사와

접수일자: 2008년 11월 16일

통과일자: 2009년 1월 5일

책임저자: 박병현, 원광대학교 의과대학 내과학교실

* 본 연구는 일부 2008년 원광대학교 교내연구비 지원에 의해 이루어졌음.

다른 병원에서 실시한 뇌 자기공명영상검사에서 특이소견은 관찰되지 않았다. 내원 3년 전, 점차적으로 두드러진 좌측 근력 약화가 진행되어 다른 병원에서 시행한 뇌혈관 자기공명영상검사에서 모야모야병(Moyamoya disease)과 함께 좌측 내경동맥 협착을 진단 받고 좌측 두개 내-외우회로형성술(intra-extracranial arterial bypass)을 시행 받았다. 이후 주로 독립적 이동이 어려운 상태의 실내 수준(indoor level)

의 생활을 하던 중 약 6개월 전부터 양측 상지의 근력이 점진적으로 더욱 저하되어 방문하였다. 가족력상 외삼촌이 환자와 비슷한 증상으로 사망하였으며, 환자 여동생의 아들도 소아형 ALD를 진단받고 골수이식술을 시행 받았다(Fig. 1). 내원 시 생체 징후는 정상 범위였고, 신경학적 검사에서 의식은 비교적 명료하였으며 구음 장애와 연하장애를 보이면서 침 흘림이 심하였고 혀의 전후 움직임이 약하게 나타났

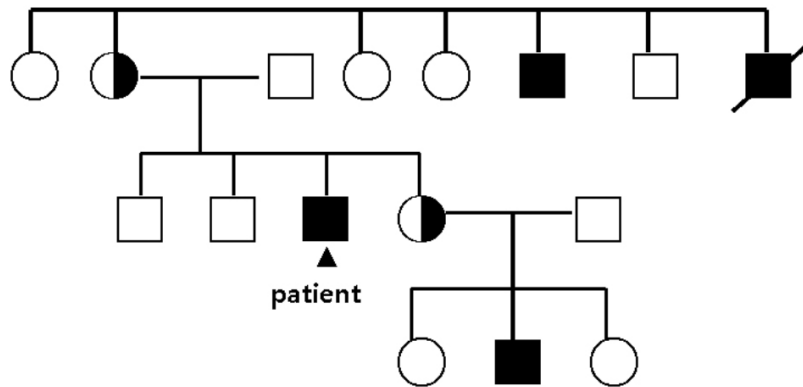


Fig. 1. Pedigree of the patient (■ affected male, ● Carrier female).

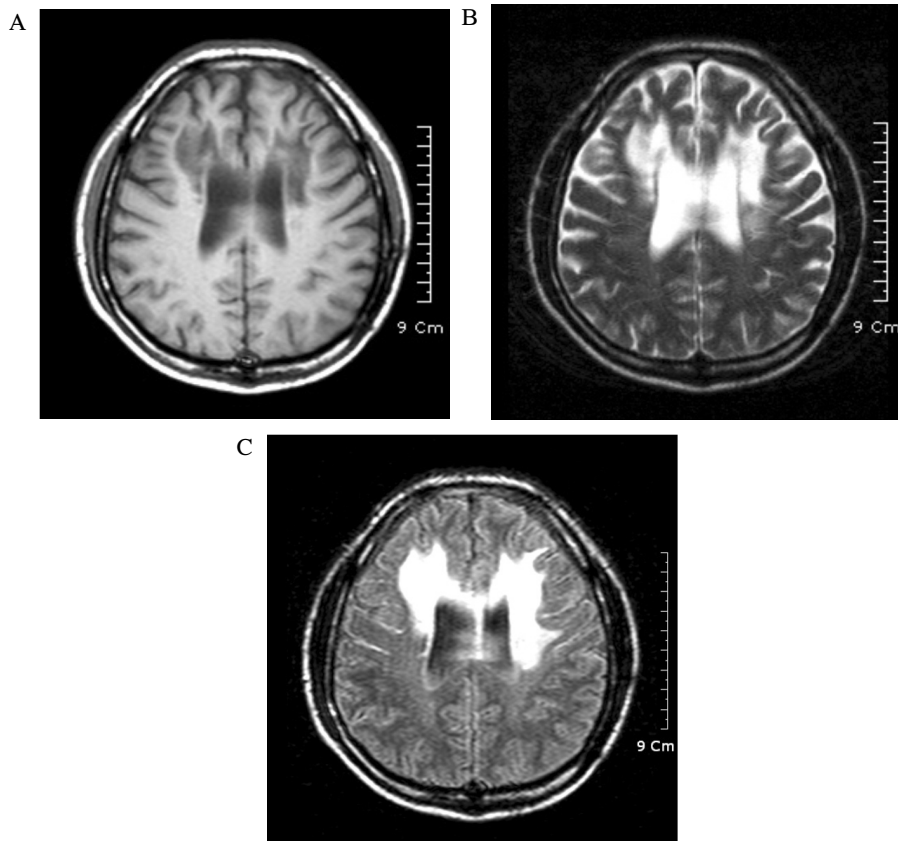


Fig. 2. Axial T1 weighted image of the brain (Fig 2A) reveals both frontal lobe white matter and corpus callosum demyelination. Axial T2 weighted image (Fig 2B) and FLAIR image (Fig 2C) also shows both involvement of frontal lobe white matter and corpus callosum.

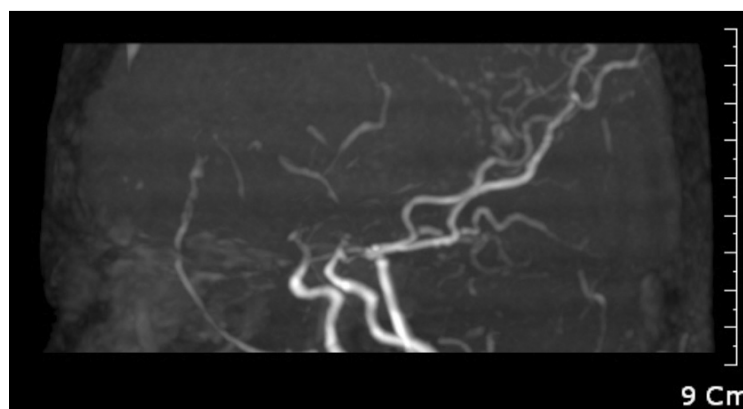


Fig. 3. Brain magnetic resonance angiography reveals moyamoya vessels with total occlusion of the both supraclinoid internal carotid arteries.

Table 1. Plasma profile of very long chain fatty acids (VLCFA)

	Case's data	Reference values	Unit
C22:0	22.493	≤ 96.3	μmol/L
C24:0	40.846	≤ 91.4	μmol/L
C26:0	7.845	≤ 1.31	μmol/L
C24:0/C22:0	1.816	≤ 1.39	
C26:0/C22:0	0.349	≤ 0.023	

다. 우측 중추성 안면신경마비 소견을 보이고, 안구는 외측의 외안구 운동이 감소되어 있었으며, 근력검사서 우측 마비가 더욱 심한 양측성 편마비 소견을 보여서 우측 상하지는 MRC grade에서 I~II단계, 좌측상하지는 MRC grade에서 II~III단계로 근력의 심한 저하가 관찰되었다. 내원 시 심전도, 흉부 X-선 사진, 백혈구, 적혈구, 전해질, 간기능 검사, 신기능 검사, 뇨 검사는 모두 정상이었으며, 중성지방은 245 mg/dL (정상: 200 mg/dL)로 증가되어 있었다. 부신 기능검사에서 부신피질자극호르몬은 3,410 pg/mL (정상: 0~90 pg/mL)로 증가되어 있었으며, 코르티솔은 3.9 μg/mL (정상: 5~25 μg/mL)로 감소되어 있었다. 그 외 혈청 젖산 12.2 mg/dL (정상: 4.5~19.8 mg/dL), 비타민 B₁₂ 261.0 μg/L (정상: 243~894 μg/L), 엽산 6.1 μg/L (정상: 1.5~16.9 μg/L), 황체화호르몬 6.73 mIU/mL (1.7~8.6 mIU/mL), 난포자극호르몬 6.82 mIU/mL (정상: 1.5~12.4 mIU/mL), 남성호르몬 3.01 ng/mL (정상: 2.8~8.0 ng/mL), 젖분비호르몬 11.45 ng/mL (정상: 4.1~18.4 ng/mL), 젖산탈수효소 296 IU/L (정상: 100~450 IU/L), 갑상선자극호르몬 0.918 μIU/mL (정상: 0.49~4.67 μIU/mL) 및 유리 T₄ 1.23 ng/dL (정상: 0.71~1.85 ng/dL)로 정상 범위였다. 뇌 자기공명영상검사에서는 T2 강조영상에서 전두엽(frontal lobe)과 뇌량(corpus callosum), 기저핵(basal ganglia) 그리고 내섬유막(internal capsule)에 만성 뇌연화증성 병변이 관찰되었다(Fig. 2). 뇌 혈관 자기공명영상검사에서는 양측성 상상돌기 상내경동맥

(supraclinoid internal carotid artery)의 완전 협착과 함께 후 대뇌동맥으로의 혈류 증가 및 일부에서의 모야모야 혈관을 확인할 수 있었다(Fig. 3). 진단을 위해 실시한 혈청 VLCFA 검사에서 C26:0 수치와 C24/C22, C26/C22 비율의 값이 증가되어 있었다(Table. 1). 환자는 모야모야병 수술 후 허혈성 탈수초화 뇌병변을 동반한 성인형 ALD로 진단 하에 약 3주간 중추신경계 재활 치료와 스테로이드 대치요법을 시행하면서 타인의 관찰하에 보행기(walker)를 이용하여 실내보행 상태로 퇴원하였고, 현재 외래에서 추적관찰 중이다.

고 찰

ALD은 중추 신경계의 탈수초화와 부신 기능저하증 및 조직과 체액에 VLCFA (주로 C26:0과 C24:0)의 축적을 동반한 심각한 퇴행성 신경질환이다[1,3,4,7]. 어머니는 대개 증상이 없는 보인자이며, 성염색체 열성유전에 의해 아들에게 증상이 나타난다. 본 환자의 어머니의 경우 타 병원의 유전자 검사에서 이상 소견이 확인되었으며, 환자의 여동생 또한 검사에 이상을 보였고, 남조카의 경우 소아기 대뇌형으로 진단 받고 골수 이식술을 시행받은 병력이 있는 점 등이 조사되어 X-염색체 열성으로 유전되는 가계도를 구성할 수 있었고, 증상 발현 시점이 29세경인 점을 들어 성인형 ALD을 진단할 수 있었다.

ALD은 VLCFA가 과산화소체 내로 이송되는데 문제가

있는 것으로 여겨지며, 이는 최근 Xq28에 있는 peroxisomal transporter gene (ABCD1)의 돌연변이와 관련된 것으로 밝혀졌다[8]. 그러나 일란성 쌍둥이의 ALD의 발현이 일치하지 않으며 유전적 결함에도 불구하고 증상이 없는 경우도 있어서 다른 외부요건도 증상발현에 중요한 것으로 알려져 있다[5,9]. 또한 기존 보고에 의하면 두부 손상에 의해 이 질병의 손상이 시작될 수도 있음이 시사되었다[10~13]. 본 환자의 경우도 모야모야병을 진단 받고 수술적 치료를 시행 받은 후 점차적으로 증상이 악화된 바 이러한 가능성을 염두에 두어야 할 것으로 생각되며, 향후 ALD의 발현에 영향을 미치는 인자에 대한 포괄적이고 체계화된 연구들이 필요할 것으로 생각한다.

전 세계적으로는 뇌동정맥 기형의 출혈성 병변에 대해 수술적 처치를 시행하고 이 후 점차적인 편측 근력약화, 뇌 자기공명영상검사에서 탈수초화병변의 확인, C26:0/C22:0의 비율 및 C24:0/C22:0의 비율이 증가로 ALD가 확진된 1예가 있으나 뇌동정맥 기형에 대한 뇌혈관 수술이 ALD발병의 하나의 중요한 외부조건임을 명확하게 증명하지는 못하였다.

ALD의 진단은 특징적인 신경학적 이상이 점차적으로 진행되는 임상증상과 뇌 영상의 특징적인 이상소견으로 추정할 수 있다. 신경학적 증상으로는 행동의 변화와 퇴행, 주의집중력 장애, 기억력저하, 학업능률저하 그리고 치매 등이 다양하게 발생할 수 있다. 또한 보행장애, 구음장애, 연하곤란, 시력장애, 피질성 청력장애, 사지부전마비, 경련성 발작 등이 나타날 수 있다[1,15]. 뇌 자기공명영상검사에서 임상 증상이 나타나기 전에 이상소견을 발견할 수 있으며, 양측 대뇌를 포함하여 외측내실 주위의 대칭적인 탈수초화 양상을 확인할 수 있다[14]. 본 환자의 경우 내원 3년 전에 증상이 악화되어 촬영한 뇌자기공명영상검사에서 뇌 모야모야병과 좌측 내경동맥 협착증을 진단 받고 두개 내외우회로형성술(intra-extracranial arterial bypass)을 시행 받은 상태였으며, 진행성 사지부전마비, 구음장애, 연하곤란, 외안근운동장애 등의 특징적 임상증상과 본원에서 실시한 뇌혈관 자기공명영상검사에서 모야모야병을 확인할 수 있었으며, 뇌 자기공명영상검사에서 양측 대뇌에 다발성으로 발생한 만성 뇌연하증성 병변인 뇌 탈수초화 질환이 관찰되었고, 검사실 소견상 부신기능저하증과 C26:0와 C26:0/C22:0의 비율, C24:0/C22:0의 비율이 증가되어 있어 확진할 수 있었다.

질환의 확진을 위해서는 혈장이나 배양된 피부섬유배아세포에서 VLCFA의 증가를 확인하는 것이 필수적이며, 주로 C26:0 (hexacosanoic acid)는 나이와 상관없이 증상이 있는 X-linked ALD 남자환자의 99%에서 증가하고, C26:0/C22:0의 비율과 C24:0/C22:0의 비율 또한 대다수에서 증가한다[15]. 그러나 증상이 없는 보인자에서는 혈청 VLCFA는 85%에서만 증가하고, 약 20%는 정상소견을 보일 수 있다.

한편, 혈청 부신피질자극호르몬 증가와 부신피질자극호르몬 자극검사를 통한 혈청 코르티솔 측정을 통한 부신 기능부전의 확인도 진단에 도움이 되는데 본 환자의 경우 현격한 부신피질자극호르몬의 증가와 코르티솔의 감소를 보여 부신피질자극호르몬 자극검사는 실시하지 않았다. 최근에는 분자유전학적 검사를 통한 유전자 돌연변이를 확인하는 방법도 진단에 이용되고 있다[16].

현재까지는 ALD의 근본적인 치료법은 없으며, 부신 기능저하증이 동반된 경우 부신피질 호르몬의 투여가 반드시 필요하며, 물리치료, 신경인성 방광의 치료, 정신의학적 또는 교육적 지지 등의 보존적인 치료 등이 시행되고 있다[1,6,7]. 골수이식은 소아 대뇌형과 청소년 대뇌형 ALD의 치료 중의 하나이지만, 심각한 신경학적 및 신경정신학적 장애를 가진 환자의 경우 추천되지 않으며, 골수이식 자체의 사망률이 높기 때문에 뇌 자기공명영상에서 뇌 병변이 확인되고 정상 신경검사 소견을 보이며 경미한 신경정신학적 장애를 가진 환자에서만 추천된다[17]. 약물치료는 Odone 부부에 의해 소아 대뇌형 ALD환자에게 glycerol trioleate (GTO)와 glycerol trierucate (GTE)를 4:1의 비율로 섞은 Lorenzo oil을 사용하여 혈청 VLCFA의 수치가 정상화되었다는 획기적인 보고에 의해 1989년 이후 대부분의 ALD 환자에서 투여되기 시작하였다[18]. 그러나 지금까지 보고된 연구 결과에 따르면 혈청 VLCFA의 수치가 감소함에도 소아 대뇌형 환자들의 임상경과의 진행을 막지 못하였다[19,20].

요 약

저자들은 과거력에서 뇌 모야모야병으로 진단받고 뇌혈관 수술한 이후 부신 기능저하증을 동반한 성인형 ALD가 서서히 발현되어 뇌동정맥 기형에 대한 뇌혈관 수술이 하나의 중요한 발병의 외부조건으로 여겨질 수 있는 성인형 ALD 1예를 경험하였기에 문헌 고찰과 함께 보고하는 바이다.

참 고 문 헌

1. van Geel BM, Assies J, Wanders RJA, Barth PG: X linked adrenoleukodystrophy: clinical presentation, diagnosis, and therapy. J Neurol neurosurg Psychiatry 63:4-14, 1997
2. Bezman L, Moser AB, Raymond GV, Rinaldo P, Watkins PA, Smith KD, Kass NE, Moser HW: Adrenoleukodystrophy: incidence, new mutation rate, and results of extended family screening. Ann Neurol 49:512-517, 2001
3. Igarashi M, Schaumburg HH, Powers JM, Kishimoto Y,

- Kolodny E, Suzuki K: Fatty acid abnormality in adrenoleukodystrophy. *J Neurochem* 26:851-860, 1976
4. Kumar AJ, Kohler W, Kruse B, Naidu S, Bergin A, Edwin D, Moser HW: MR findings in adult-onset adrenoleukodystrophy. *Am J Neuroradiol* 16:1227-1237, 1995
5. Kubota M, Kurihara E, Yonezawa M, Mizuno Y, Tamagawa K, Komiya K, Suzuki Y: Adrenoleukodystrophy associated with cerebral arteriovenous malformation. *Acta Paediatr Jpn* 32:543-547, 1990
6. Jeong JP, Kim CH, Lee SA: A case of adrenomyeloneuropathy. *J Korean Neurol Assoc* 19:431-434, 2001
7. Moser HW, Smith KD, Watkins PA, Powers J, Moser AB: In: Scriver CR, Beaudet AL, Sly WS, Valle D, editors, X-linked Adrenoleukodystrophy. 8th ed The metabolic and molecular bases of inherited disease, 8th ed, New York : McGraw-Hill company, 3257-3301, 2001
8. Moser HW, Fatemi A, Zackowski K, Smith S, Golay X, Muenz L, Raymond G: Evaluation of therapy of X-linked adrenoleukodystrophy. *Neurochem Res* 29:1003-1016, 2004
9. Korenke GC, Fuchs S, Krasemann E, Doerr HG, Wilichowski E, Hunneman DH, Hanefeld: Cerebral adrenoleukodystrophy (ALD) in only one of monozygotic twins with an identical ALD genotype. *Ann Neurol* 40:254-257, 1996
10. Weller M, Liedtke W, Peterson D, Opit H, Poremba M: Very-late-onset adrenoleukodystrophy: possible precipitation of demyelination by cerebral contusion. *Neurology* 42:367-370, 1992
11. Wilkinson IA, Hopkins II, Pellard AC: Can head injury influence the site of demyelination in adrenoleukodystrophy? *Dev Med Child Neurol* 29:797-800, 1987
12. Turpin JC, Paturneau-Jouas M, Sereni C, Pluot M, Baumann N: Revelation a l'age adulte d'un cas d'adrenoleucodystrophie familiale. *Rev Neurol(Paris)* 141:289-295, 1985
13. Yoon KH, Suh DC, Lee SA, Lee HK, Choi CG, Yoo SJ: Delayed-onset adrenoleukodystrophy after cerebral contusion: progressive pattern of demyelination on serial MRImaging. *J Korean Radiol Soc* 35:173-176, 1996
14. Kumar AJ, Köhler W, Kruse B, Naidu S, Bergin A, Edwin D, Moser HW: MR findings in Adult-onset adrenoleukodystrophy. *Am J Neuroradiol* 16:1227-1237, 1995
15. Moser AB, Kreiter N, Bezman L, Lu S, Raymond GV, Naidu S, Moser HW: Plasma very long chain fatty acids in 3,000 peroxisome disease patients and 29,000 controls. *Ann Neurol* 45:100-110, 1999
16. Kemp S, Wei HM, Lu JF, Braiterman LT, McGuinness MC, Moser AB, Watkins PA, Smith KD: Gene redundancy and pharmacological gene therapy: implications for X-linked adrenoleukodystrophy. *Nat Med* 4:1261-1268, 1998
17. Shapiro E, Krivit W, Lockman L, Jambaque I, Peters C, Cowan M, Harris R, Blanche S, Bordigoni P, Loes D, Ziegler R, Crittenden M, Ris D, Berg B, Cox C, Moser H, Fischer A, Aubourg P: Long-term effect of bone-marrow transplantation for childhood-onset cerebral X-linked adrenoleukodystrophy. *Lancet* 356:71-78, 2000
18. Odone A, Odone M: Lorenzo's oil : a new treatment for adrenoleukodystrophy. *J Pediatr Neurosci* 5:55-61, 1989
19. Moser HW, Raymond GV, Lu SE, Muenz LR, Moser AB, Xu J, Jones RO, Loes DJ, Melhem ER, Dubey P, Bezman L, Brereton NH, Odone A: Follow-up of 89 asymptomatic patients with adrenoleukodystrophy treated with Lorenzo's oil. *Arch Neurol* 62:1073-1080, 2005
20. Kim HJ, Kim EY, Woo YJ, Kook H: Lorenzo's oil treatment x-linked adrenoleukodystrophy. *Korean J Pediatr* 48:1232-1238, 2005