

이차성 적혈구증다증으로 발현된 부신백질이양증

아주대학교 의과대학 신경과학교실, 국군수도병원 혈액종양내과^a

홍지만 김상일^a

Adrenoleukodystrophy Presenting as Secondary Erythrocytosis

Ji Man Hong, M.D., Sang-Il Kim, M.D.^a

Department of Neurology, Ajou University School of Medicine, Suwon;

Department of Hematology^a, Armed Forces Capital Hospital, Seongnam, Korea

A 22-year-old man, who had complained of dizziness and morning headaches, was admitted because of persistent polycythemia with elevated erythropoietin. Subsequently during the work-up, he had frequent sleep apneas without respiratory efforts and a brain MRI revealed multiple bilateral leukoencephalopathies without enhancement. Adrenoleukodystrophy was diagnosed by clinical manifestations including adrenal insufficiency, brain imaging, and an elevated very long chain fatty acids (VLCFA) level. We report a case of adolescent cerebral type of adrenoleukodystrophy presenting with central sleep apnea and secondary erythrocytosis

J Korean Neurol Assoc 24(3):282-285, 2006

Key Words: Sleep apnea, Adrenoleukodystrophy, Very long chain fatty acids

부신백질이양증(Adrenoleukodystrophy; ALD)은 성염색체 열성으로 유전되고 과산화세포소기관(peroxisome)에 의한 초고급포화지방산(very long-chain fatty acids; VLCFA)의 베타산화과정 장애로 VLCFA가 축적되는 질환이다.¹ VLCFA는 신경계의 수초와 부신피질 및 고환 Leydig 세포에 축적되며 이로 인해 임상증상이 나타난다.² 이 중 청소년기 대뇌형은 전체 ALD 환자의 약 5%를 차지하며 임상양상은 소아기 대뇌형과 거의 비슷한 것으로 알려져 있다.²

저자들은 빈번한 어지러움과 기상 후 두통으로 내원한 22세 남자가 이차성 적혈구증다증(secondary erythrocytosis)과 호기노력이 없는 수면무호흡증을 나타내고 뇌 MRI에서 백질 병변이 발견되어 감별 진단하던 중 VLCFA의 증가가 확인되어 청소년기 대뇌형 ALD로 진단된 1예를 보고한다.

22세 남자가 간헐적인 어지러움과 두통으로 내원하였다. 수년 전, 두통과 빈번한 어지러움으로 진료를 받는 중에 적혈구증다증이 발견되어 골수검사 등의 검사를 시행하였지만 특별한 원인을 발견하지 못하였다. 주로 낮에 운동을 하면 간헐적인 어지러움이 발생하고 손과 발이 저린 증상이 동반되었다. 내원 3개월 전 군에 입대하였고 훈련 시 어지러움을 호소하였으며 동시에 손과 발이 저리고 꼬이는 증상이 발생하였다. 상기 증상으로 1차 군병원에 내원하여 시행한 동맥혈가스검사에서 경미한 호흡성알칼리증을 보여 신임병 시기에 발생하는 과호흡증후군으로 생각되었다. 하지만 지속적인 혈색소 수치의 증가가 있어 혈액종양내과로 전원되었다. 내원 시 혈색소 20.8 g/dl, 적혈구 용적률 58.4%, 백혈구 7,400/ μ l, 혈소판 248,000/ μ l였다. 혈장 내 erythropoietin수치는 5개월 동안 3번 검사하여 21.5 (참고치: 3.5-16.2 mIU/ml), 27.1, 24.1로 모두 증가되어 있었고, 동 기간 내 혈색소는 모두 19 g/dl 이상이었다. 환자가 어지럽다고 할 때 시행한 동맥혈검사서 pH 7.427, PCO₂ 36.8 mmHg, PO₂ 102 mmHg, HCO₃ 23.4 mmHg였다. 전해질 및 생화학검사, 폐기능검사와 심초음파검사는 정상이었다. 지속적인 두통으로 신경과에 협진되었다. 아침 기상 후 시작되어 2시간 이내에 없어지는 두통이 수년 전부터 있었고 가족력은 없었

증례

Received August 9, 2005 Accepted January 16, 2006

* Ji Man Hong, M.D.

Department of Neurology, Ajou University School of Medicine
San 5 Woncheon-dong, Yeongtong-gu, Suwon-si, 442-749, Korea
Tel: +82-31-219-5175 Fax: +82-31-219-5178
E-mail: dacda@hanmail.net

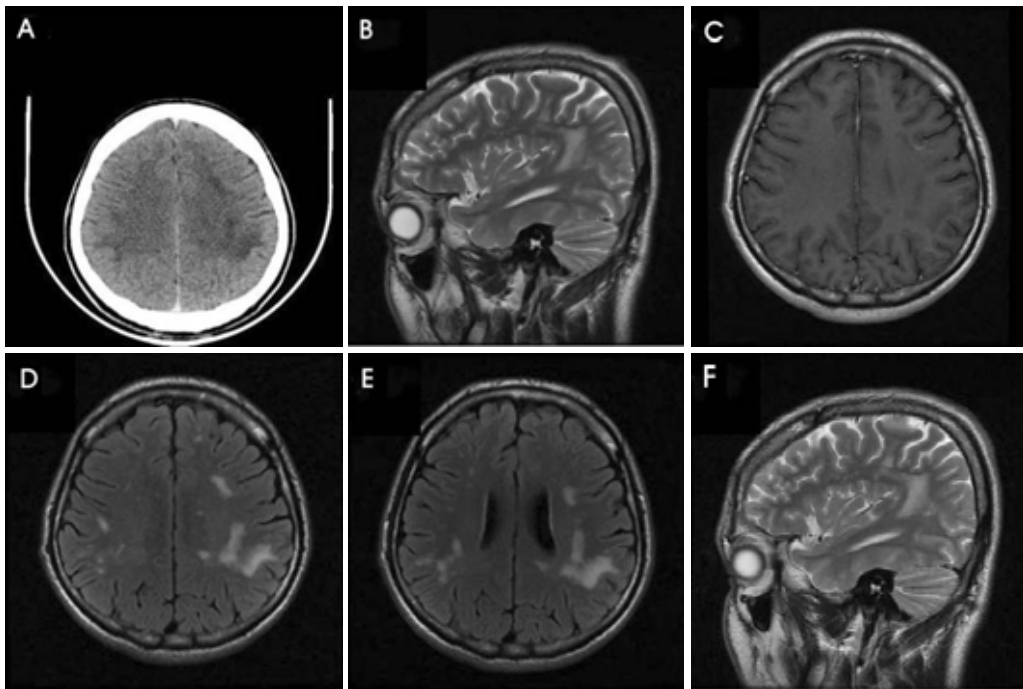


Figure 1. Initial (A-D) brain images and follow-up images (E, F) of the patient. Brain CT (A) shows multiple, variable sized, finger-like, low density lesions in the bilateral white matter adjacent to cortical U-fiber. T2-sagittal image (B) shows hyperintense lesion according to axonal projection. This lesion is hypointense and not enhanced on T1-enhanced image (C). FLAIR image (D) shows hyperintense lesion. Two months later, little changes are shown in the follow-up study on FLAIR (E) and T2-sagittal image (F).

다. 신경학적검사서서 운동과 감각기능 및 심부건반사는 정상이었고 다른 병적 반응은 없었다. 두통의 감별을 위해 뇌 MRI를 시행하였다(Fig. 1). T2WI에서 양측의 백질을 침범하는 다발성 병변들이 관찰되었고 T1WI에서 조영증강되지 않았다. 뇌척수액검사서서 백혈구 $0/\text{mm}^3$, 단백질 21 mg/dl 당 74 mg/dl 였고, IgG 지수는 0.33, oligoclonal band는 음성이었다. 혈청 항핵항체, 항인지질항체증후군에 대한 검사, 비타민B12, 엽산 등의 검사를 시행하였고 모두 정상이었다. 같은 병실원들이 환자가 수면 시 숨을 쉬지 않아 불안하다고 하여 수면 모습을 관찰하였다. 환자는 밤 10시에 잠을 잤고 새벽 2시부터 3시까지 1시간동안 거의 숨을 쉬지 않는 모습이 10회 이상 목격되었고 그 시간은 10초 이상이었다. 동시에 맥박산소계측기(pulse oximeter)와 가슴벽운동(chest wall motion)을 측정하였다. 호흡이 점차적으로 커졌다가 줄어들고 동시에 호흡의 횟수도 감소하는 양상의 Cheyne-Stokes Respiration (CSR) 양상이었으며 무호흡 시기에 호기노력은 보이지 않았다. 가슴벽운동의 측정결과(GEMS information technologies[®]), 1시간 동안 총 32회의 CSR (호흡운동의 진폭이 50% 이상 감소하는 것으로 정의)가 나타났고 맥박산소계측기서서 호흡의 진폭이 가장 낮아졌을 때

동맥내 산소포화도가 84%까지 떨어졌다. 수면 시 동맥혈가스검사에서 pH 7.370, pCO_2 45.5 mmHg, pO_2 99.6 mmHg, HCO_3 25.7 mmHg였다. 같은 양상으로 무호흡 수면을 하는 것이 주위 사람들과 의료진에 의해 수차례 목격되었으며, 환자는 지속적인 기상 후 두통을 호소하였다. 내원 2개월 후 점점 좌측 시야가 좁아진다고 호소하여 시야검사를 하였다(Fig. 2). 금식 후 오전에 시행한 혈청 VLCFA 검사서서 C22:0 (docosanoic acid) 32.304, C24:0 (tetracosanoic acid) 24.953, C26:0 (hexacosanoic acid) 1.340 (정상: $0.46\text{--}0.98 \mu\text{mol/l}$), C24/C22 0.772 (정상: $0.62\text{--}1.01$), C26/C22 0.041 (정상: $0.008\text{--}0.0026$)였고, 결과는 C26:0 수치와 C26/C22 비율의 값이 증가되어 있었다. 부신기능검사서서 오전 8시에 채취한 환자의 cortisol농도는 10.5 (정상: $5\text{--}24 \mu\text{g/dl}$)이었다. cosyntropin 0.25 g을 정맥 주사한 후 30분, 60분 후에 시행한 혈장 cortisol 농도는 15.7, $17.7 \mu\text{g/dl}$ 로 기저 수치는 정상이지만 2배 미만의 비정상적인 증가를 보여 부신 기능저하는 스트레스 후 스테로이드 생산능력 저하의 형태였다. 이후 환자는 지속적인 이명을 호소하였으며 추적관찰 도중 이탈되었다.

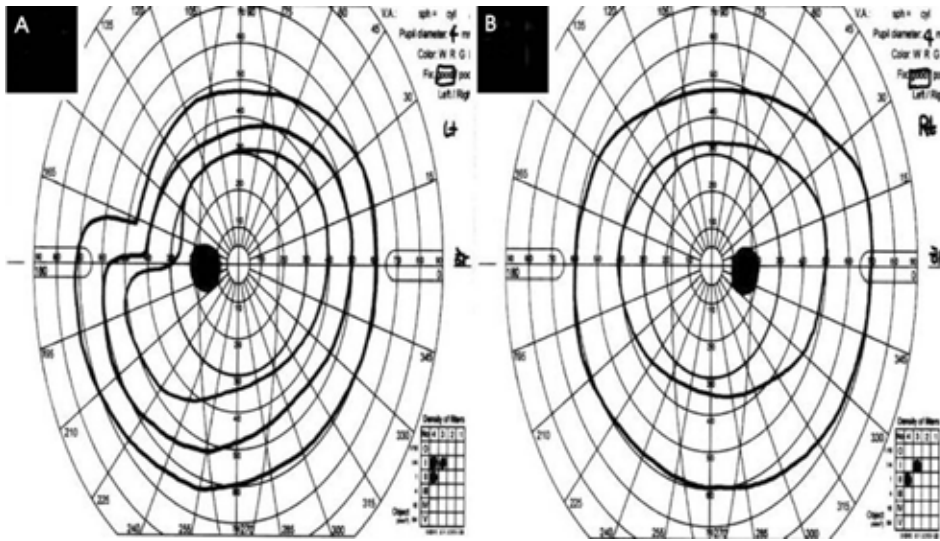


Figure 2. Goldmann perimetry of the patient. (A) Perimetry on the left side reveals an outer-upper quadrantanopia with normal blind spot. (B) Perimetry on the right side reveals normal field.

고 찰

ALD의 진단은 특징적인 신경학적 이상이 점차적으로 진행하며 부신의 침범여부 및 자기공명영상의 특징적인 이상소견으로 추정한다. 생화학적인 진단 표지자로 혈장이나 배양된 피부섬유배아세포에서 VLCFA가 증가된 것으로 확진하고, 주로 C26:0 (hexacosanoic acid)이 증가하며 C26:0를 C24:0 (lignoceric acid) 및 C22:0 (behenic acid)로 나눈 비율을 이용하여 진단한다.^{1,2} 한국에서 측정되어 발표한 보고에 의하면 C26:0(%)와 C26:0/C22:0 및 C26:0 (g/ml)는 100%의 진단력 (estimated diagnostic power)을 갖지만 C24:0/C22:0은 94%였다.³

ALD는 소아기 대뇌형, 청소년기 대뇌형, 부신척수신경병형, 성인기 대뇌형, Addison형, 무증상형으로 나뉜다. 이중 무증상형을 제외하고 부신피질 기능저하는 모두 있을 수 있다.¹ 임상증상으로 소아기 대뇌형은 7세를 전후로 하여 주의력 결핍, 행동장애, 시-청각장애 등을 보이고, 부신척수신경병형은 대뇌보다 척수를 침범하여 강직성 하지마비와 배뇨장애 및 성기능 장애가 나타난다.^{1,2} 상대적으로 드문 청소년기형과 성인형인 경우는 소아기 대뇌형과 비슷하지만 성인형은 진행속도가 매우 빠르다.¹ ALD는 과산화세포소기관의 막단백질을 암호화하는 ALD유전자의 변이로 단백질 이상이 발생하여 VLCFA가 축적되어 임상증상이 발생하는 것으로 알려졌다.^{1,2} 하지만 일란성 쌍둥이의 ALD의 발현이 동일하지 않고 유전적 결함에도 불구하고 증상이 없을 수도 있어서 유전적 조건 외에 다른 외부요인도 증상발현에 중요한 것으로 알려져 있다.⁴ 또한 무증상의 ALD 환자 8명의 MRI에서 7명이 대뇌백질의 “posterior

pattern” 의 이상소견을 나타냈고,² 10년간의 추적에서 무증상의 ALD 환자 32명 중에서 16명이 결국 MRI에서 병변이 발견되고 신경학적 증상이 나타나는 것이 보고되었다.⁵ 위의 경우를 종합해 보면 본 증례는 점차 진행되는 시야감소와 이명, 방사선학적인 소견, VLCFA의 증가 소견으로 부신 기능부전을 가진 청소년기 대뇌형 ALD로 판단하였다.

중추성 수면무호흡증(central sleep apnea; CSA)은 대부분 심부전과 뇌간 이상의 환자에서 일어난다. 하지만 실제적인 CNS의 기질적 이상에 의해 발생하는 CSA는 대뇌부터 연수까지 광범위한 중추신경계의 부전에 의해 일어날 수 있다. 말초성과 중추성 수면무호흡증을 구별하는 가장 중요한 요소는 수면무호흡증이 일어날 때 “호기노력의 유무” 이다.⁶ 본 환자의 경우 의료진과 같은 병실 환자들에 의해 무호흡증이 자세히 관찰되어 호기 노력이 없는 형태로 CSA로 판단하였고 가슴운동을 기록한 정보를 바탕으로 CSA중에서 0.53회/분의 빈도를 보이는 Cheyne-Stokes respiration (CSR)으로 판단하였다. CSR은 심부전 환자에서 빈번히 일어나지만 양측의 광범위한 대뇌피질의 병변부터 양측 시상의 병변에 의해 일어날 수 있다.⁷ 지금까지 뇌경색에서 CSR의 발생에 대해 몇몇 보고가 있었고, 한 연구에 의하면 순차적으로 입원한 급성 뇌졸중에서 CSR은 천막상부 뇌경색에서 53%가 발생하였고 이는 뇌 병변의 위치와 관련이 없어서 CNS의 다양한 위치의 병변에 의해 비특이적으로 발생하는 증상이라고 보고하였다.⁸ 현재까지 CSR이 ALD의 초기 증상으로 보고된 바는 없지만, ALD가 주로 양측성 대뇌백질을 침범하고 점점 진행되는 병이라는 점을 생각하면 임상적으로 ALD가 의심되는 환자에서 수면 병력을 확인할 필요가 있을 것으로 판단된다. 따라서 심장질환이 없는 본 환자의 CSR은 양측

대뇌피질하 병변에 의해 발생한 것이라고 판단하였다.

수면무호흡증에서 적혈구증다증은 폐쇄성 수면무호흡증에서 주로 보고되었고 시간당 무호흡-저호흡지수(apnea-hypopnea index)가 높은 군에서 발생률이 높았다. 또한 적혈구증다증이 낮 시간 저산소증과는 무관하며,⁹ 동물에서는 간헐적인 저산소증에 의해서도 발생되었다.¹⁰ 본 증례는 지속적인 erythropoietin 증가로 이차성이라고 할 수 있었다. 채혈로 발생한 통증 때문에 과호흡이 유발되어 동맥 내 산소 치가 실제 값보다 높아졌을 가능성이 있었지만 PCO₂가 정상보다 높았고, 맥박산소측정기의 산소포화도의 최저치가 84%까지 떨어지는 것을 확인하였다. 따라서 본 환자의 적혈구증다증은 간헐적 저산소증에 의한 이차적인 원인에 의한 것으로 판단되었다.

일반적으로 부신 기능저하에 의해 발생하는 어지러움증은 피곤함, 근력약화, 식욕부진, 간헐적인 저혈당, 저혈압 등의 증상과 동반된다. CSA환자에서 수면 시 과호흡과 무호흡의 발생은 정상인에 비해 PCO₂의 수치에 더 의존적으로 변하여 호흡의 “smoothing effect”가 없어지는 형태로 나타나고,⁷ 각성 시에는 생리적으로 호흡발생에 필요한 PCO₂가 오히려 낮게 적응하여 과호흡이 빈번히 일어난다고 알려졌다.⁶ 따라서 일상생활에서 호소하는 어지러움은 임상적 증상과 당시 시행한 동맥혈가스 검사에서 손-발 연축(carpo-pedal spasm)으로 판단하였다.

결론적으로 일상생활 중 빈번한 과호흡 및 CSR이 초기 증상이고, 이것에 의한 수면 시 저산소증으로 이차성 적혈구증다증이 발생하였으며, 뇌 MRI에서 발견된 백질 병변의 감별이 진행되면서 VLCFA를 통해 ALD로 확인된, 흔치 않은 초기 증상인 중추성 수면무호흡증과 이차성 적혈구증다증으로 발현한 청소년기 대뇌형 ALD 1예를 보고한다.

REFERENCES

1. van Geel BM, Assies J, Wanders RJ, Barth PG. X linked adrenoleukodystrophy: clinical presentation, diagnosis, and therapy. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1997;63:4-14.
2. Moser AB, Kreiter N, Bezman L, Lu S, Raymond GV, Naidu S, et al. Plasma very long chain fatty acids in 3,000 peroxisome disease patients and 29,000 controls. *Ann Neurol* 1999;45:100-110.
3. Paik MJ, Kim KR, Yoon HR, Kim HJ. Diagnostic patterns of very-long-chain fatty acids in plasma of patients with X-linked adrenoleukodystrophy. *J Chromatogr B Biomed Sci Appl* 2001;760:149-157.
4. Korenke GC, Fuchs S, Krasemann E, Doerr HG, Wilichowski E, Hunneman DH, et al. Cerebral adrenoleukodystrophy (ALD) in only one of monozygotic twins with an identical ALD genotype. *Ann Neurol* 1996;40:254-257.
5. Riva D, Bova SM, Bruzzone MG. Neuropsychological testing may predict early progression of asymptomatic adrenoleukodystrophy. *Neurology* 2000;54:1651-1655.
6. Kasper DL, Braunwald E, Fauci AS, Hauser SL, Longo DL, Jameson JL, et al. *Harrison's principles of internal medicine*. 16th ed. New York: McGraw-Hill, 2005;1573-1576.
7. Brazis PW, Masdeu JC, Biller J. *Localization in clinical neurology*. 4th ed. Philadelphia: Williams & Wilkins, 2001;559-564.
8. Nachtmann A, Siebler M, Rose G, Sitzer M, Steinmetz H. Cheyne-Stokes respiration in ischemic stroke. *Neurology* 1995;45:820-821.
9. Eisensehr I, Noachtar S. Haematological aspects of obstructive sleep apnea. *Sleep Med Rev* 2001;5:207-221.
10. McGuire M, Bradford A. Chronic intermittent hypoxia increases haematocrit and causes right ventricular hypertrophy in the rat. *Respir Physiol* 1999;117:53-58.