

일과성 신생아 당뇨병과 선천성 부신 과형성증이 동반된 1례의 유전자 변이

제명대학교 의과대학 소아과학교실*, 임상병리학교실*, 성균관대학교 의과대학 소아과학교실†,
전북대학교 의과대학 소아과학교실‡

권혜진 · 박진아 · 이상락 · 김홍식 · 전동석* · 진동규† · 황평한‡

= Abstract =

Genetic Analysis in a Case of Transient Neonatal Diabetes Mellitus with Congenital Adrenal Hyperplasia

Hye Jin Kwon, M.D., Jin A Park, M.D., Sang Lack Lee, M.D.

Heung Sik Kim, M.D., Dong Seok Jeon, M.D.*

Dong Kyu Jin, M.D.† and Pyoung Han Hwang, M.D.‡

Department of Pediatrics, Department of Clinical Pathology*,

College of Medicine, Keimyung University, Daegu,

Department of Pediatrics †, Sungkyunkwan University, Seoul,

Department of Pediatrics ‡, Chonbuk National University, Chonju, Korea

A case of transient neonatal diabetes mellitus combined with congenital adrenal hyperplasia(CAH) is described. A female infant was born by cesarean delivery due to fetal distress, she had sunken eyeball and anterior fontanelle, large protruded tongue and thin subcutaneous tissues. She had large clitoris and progressive pigmentation on whole body was observed since 10th day of birth. Hyperglycemia and glycosuria was noted at 3rd day of birth. Level of insulin and C-peptide was 3.0 mU/L and 0.35 ng/mL respectively. Serum ACTH was 870.4 pg/mL and 17-hydroxyprogesterone was increased to 20,000 ng/dL. Serum Na was 124 mEq/L, K 5.6 mEq/L. Abdominal MRI showed no abnormality. Chromosomal study showed 46,XX. Genetic analysis with polymorphic DNA markers for chromosome 6 showed paternal uniparental isodisomy at D6S276, D6S1704 and DNA analysis of CYP 21 gene showed mutation at P435S. She required insulin therapy for 8 months after birth. Hydrocortisone and florigene was needed for the control of CAH. (J Korean Soc Pediatr Endocrinol 2002;7:116-121)

Key Words : Transient neonatal diabetes mellitus, Congenital adrenal hyperplasia,
Paternal uniparental isodisomy, CYP 21 gene mutation

서 론

책임자자 : 김홍식, 대구광역시 중구 동산동 194
제명의대 동산의료원 소아과
Fax : 053)250-7516, Fax : 053)250-7783
E-mail : kimhs@dsmc.or.kr

신생아 당뇨병은 생후 1일부터 6주 사이에 발병하여¹⁾ 고혈당증이 최소한 2주 이상 지속되고 인슐린 치료를 필요로 하는 드문 질환으로²⁾ 인슐린 치

— 일과성 신생아 당뇨병과 선천성 부신 과형성증이 동반된 1례의 유전자 변이 —

료를 지속적으로 하느냐에 따라 일과성 신생아 당뇨병(transient neonatal diabetes mellitus, TNDM)과 영구성 신생아 당뇨병(permanent neonatal diabetes mellitus, PNDM)으로 나누며, 수주에서 수개월간 증상이 지속되다가 자연 치유되거나, 영구적인 당뇨병이 되기도 하고, 치유되었다가 재발하는 경우도 있다³⁾. 이 중 TNDM은 유전적으로 6번 염색체의 부계 동종 이체성(paternal uniparental isodisomy of 6 chromosome, UPD 6 pat)과 관련되어 있음이 근래에 보고되고 있다^{4, 5)}.

선천성 부신 과형성증(congenital adrenal hyperplasia, CAH)은 콜레스테롤로부터 코티솔 합성에 필요한 효소의 선천적 결핍으로 부신피질호르몬의 분비가 부족하게 되어 부신의 과형성 및 기능 항진이 일어나는 질환으로 상염색체 열성으로 유전되고 결핍효소에 따라 여러 가지 유형이 있으며⁶⁾ 이 중 21-hydroxylase 결핍증은 6번 염색체 단완에 위치한 CYP21 유전자 결실이나 돌연변이 등의 유전자 이상에 의하는 것으로 보고되었다^{7, 8)}.

TNDM과 CAH가 동반된 예는 문헌에서 보고된 바를 찾을 수 없었다. 저자들은 TNDM과 CAH가 동반된 환아에서 UPD 6 pat을 보이고 CYP 21 유전자 돌연변이를 나타낸 환아 1례를 경험하였기에 이를 보고하는 바이다.

증례

환아 : 강○○ 애기, 여아, 생후 3일

출생력 : 본 병원에서 재태기간 37주 5일(2001년 2월 1일)에 태아 곤란증으로 제왕절개술로 출생하였으며, 출생시 체중은 1,760 gm이었다.

산모 병력 : 재태기간 7주경 개인산부인과 의원에서 임신 진단 후 주기적으로 산전진찰을 받았으며 산모는 약물복용이나 특별한 병력을 가지고 있지 않았다.

가족력 : 35세의 아버지와 33세의 어머니 사이의 두 번째 아이이고, 첫 번째 아이는 남자 아이로 가족들은 모두 건강하였으며 외할아버지가 65세로 2년 전 당뇨로 진단받았으며 식이요법과 운동으로

혈당조절을 하고 있었다.

진찰 소견 : 환아는 출생 당시 맥박수 144회/분, 호흡수 48회/분이었으며 체중 1,760 gm, 신장 42 cm, 두위 31 cm로 모두 10백분위수 미만이었다. 외관상 비교적 활동적이었고 다소 창백하였으며 큰 혀를 내밀고 있었으며, 청진상 규칙적인 심박동에 심잡음은 들리지 않았으며, 호흡음은 잘 들렸으며, 복부 촉진상 간이나 비장은 촉지되지 않았으며, 발금은 발바닥 전체에서 보였으며, 음핵비대가 관찰되었다(Fig. 1A, 1B).

생후 3일에 구토, 뚝은 변이 나왔으며, 외관상 다소 처진 모습을 보이고, 대천문과 안구가 함몰되고, 입술과 혀는 매우 말라 있었고, 복부는 심하게 팽만되었으며 장유동음이 감소되고, 피부탄력도는 불량하였고 피하 조직이 감소되었으며, 생후 10일

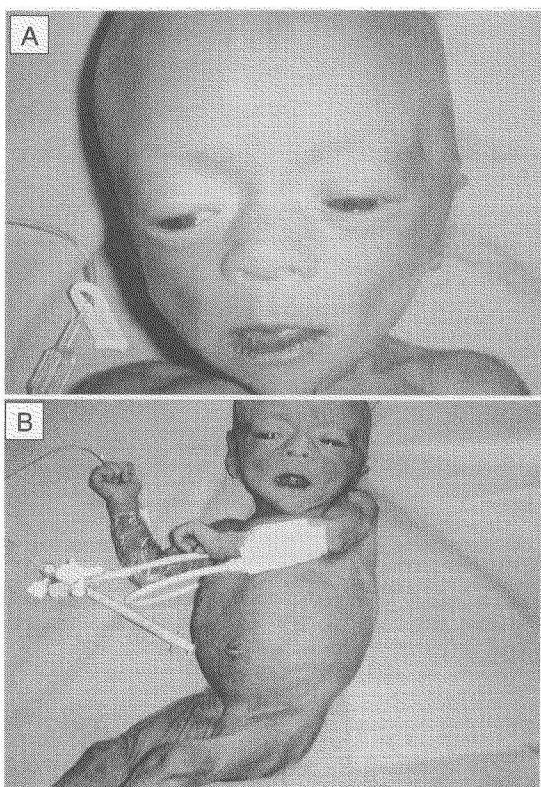


Fig. 1. Facial and general appearance. She had sunken eyeball, large protruded tongue(A) and thin subcutaneous tissues(B). Pigmentation on whole body was also observed.



Fig. 2. Genitalia. She had large clitoris and markedly increased pigmentation around the genitalia.

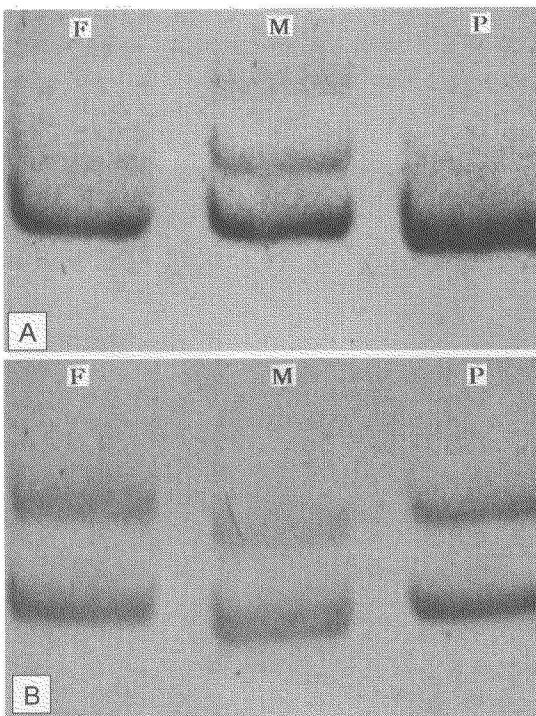


Fig. 3. DNA analysis of chromosome 6 for D6S276 (A) and D6S1704 (B). Patient was showed the paternal uniparental isodisomy of chromosome 6.
F : father, M : mother, P : patient

부터 점차 전신에 색소 침착이 진행되었다(Fig. 2).

검사 소견 : 입원 당시 말초 혈액 검사상 혈색소 11.8 g/dL, 백혈구수 3,360/mm³(중성구 34%, 림프구 56%, 단핵구 3%), 혈소판 178,000/mm³이었다. 생후 3일에 혈당이 512 mg/dL, 요당이 1,000 mg/

dL이었고, 요케톤은 음성이었다. 인슐린 3.0 mU/L, C-peptide 0.35 ng/mL로 감소되어 있었고, ACTH 870.4 pg/mL, 17-hydroxyprogesterone (17-OHP) 20,000 ng/dL로 증가되어 있고, 생후 12일에 혈청 Na 124 mEq/L, K 5.6 mEq/L이었으며, 산혈증은 없었다(동맥혈 분석상 정상). 복부 초음파에서는 특이 소견 없었으며, 복부 자기공명영상에서 자궁과 양측 난소가 모두 관찰되었다.

염색체 검사상 46, XX이었으며, HLA 검사상 A(30,-), B(51,-), DR(11,-)이었고, insulin auto-antibody, islet cell antibody(ICA), glutamic acid decarboxylase antibody 모두 음성이었다.

말초 혈액으로 환아와 부모의 6번 염색체 중 두 군데(D6S276, D6S1704)에서 Temple 등⁴⁾에 의한 방법으로 DNA 분석을 실시하였으며 환아는 두 군데 모두에서 UPD 6 pat을 나타내었다(Fig. 3A, 3B).

환아의 말초 혈액으로 CYP21 유전자를 Josep 등⁹⁾에 의한 amplification-created restriction site (ACRS) 방법으로 분석하였으며 환아는 P453S 돌연변이를 나타내었다(Table 1, Fig. 4).

치료 및 경과 : 생후 3일 이후로 고혈당증이 지속되어 속효성 인슐린 0.2 U/kg/day를 투여하였고, 생후 20일부터 CAH에 대해 호르몬 보충요법으로 hydrocortisone 15 mg/m²/day, florigen 0.5 mg/day를 투여하였으며, 생후 50일에 전신상태 호전되고 체중 증가하여 퇴원하였으며, 이후로도 불규칙적으로 인슐린 투여하다가 생후 8개월부터 인슐린 투여없이 혈당 조절이 되고 있으며, hydrocortisone과 florigen은 계속 투여하는 상태로 외래에서 추적 관찰 중이다.

고 찰

신생아 당뇨병은 1:400,000-1:600,000 출생아당 1명으로^{2, 10)}, 지속적으로 인슐린 치료를 필요로 하느냐에 따라 TNDM과 PNDM으로 나누며 PNDM은 인슐린 의존성 당뇨병(insulin dependent diabetes mellitus, IDDM)의 신생아 발병형

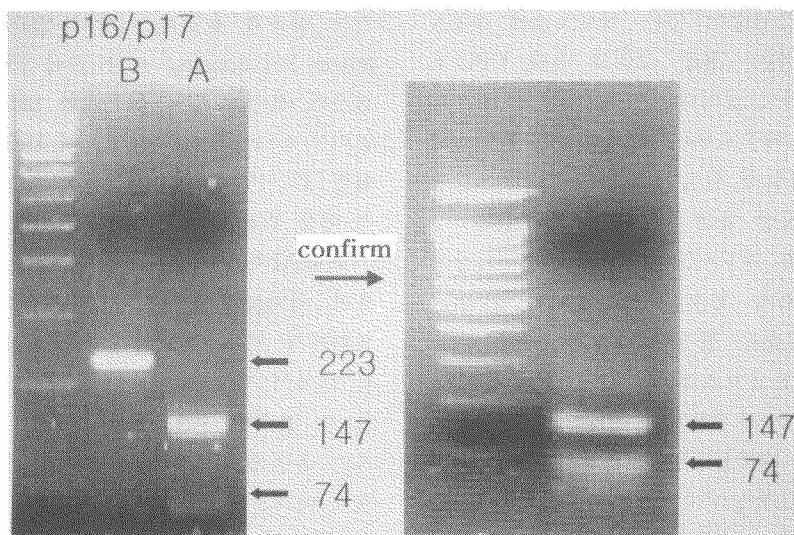


Fig. 4. Patient was showed the point mutation of CYP 21 gene at position 453, proline → serine.
p16/p17: primer 16/primer 17, A : after digestion, B : before digestion

Table 1. DNA Analysis for CYP 21 Gene

Primer	Mutation type	PCR size (bp)	Normal fragment (bp)	Patient fragment (bp)
p16/p17	Pro453Ser	223	2,23,51,147	2,74,147

bp : base pair, Pro : proline, Ser : serine

으로 그 빈도는 극히 드물다. 이 두 가지의 증상과 징후는 동일하여 구별이 어렵다^{3, 11)}.

TNDM에서 6개월 이상 인슐린 치료를 요하는 경우는 약 18% 정도이고, 대개는 12개월 이내에 자연치유되지만⁴⁾, 심지어 18개월까지 지속되는 예도 있다¹²⁾.

발병시기는 생후 1일부터 81일로 다양하게 나타나며 대개는 12-15일 사이이다¹³⁾. 대부분의 환아에서 재태연령에 비해 저체중을 보이며 발육지연, 다뇨, 열, 탈수를 나타내고, 뇌당과 고혈당증으로 확진할 수 있다.

TNDM에서는 거대설이 보고되고 케톤혈증이 드문 것이 특징이며¹⁴⁾, 그 외에도 서혜부탈장, 빈혈, 배꼽탈장이 나타날 수 있고¹⁵⁾, 원인은 아직 잘 알려져 있지 않으나 훼장 β 세포의 기능적 성숙지연이 거론되고 있으며, 4-5개월 후에 β 세포의

기능이 정상화되는 것이 관찰되었으며¹⁶⁾, HLA DR 3, 4가 존재하는 경우가 흔하다³⁾.

전형적인 연소형 IDDM에서 제시되는 자가 면역이론은 ICA나 HLA형이 자가면역 과정을 일으키기에는 재태기간이 너무 짧기 때문에 TNDM에서는 받아들여지고 있지 않고 있다. 유전학적으로 1995년 Temple 등⁴⁾이 서로 혈연관계가 없는 두 가족의 연구에서 TNDM과 UPD 6 pat과의 연관성을 제시한 이후로, 최근 연구들에서 TNDM에서 UPD 6 pat이 보고되고 있다^{13, 17)}.

동종 이체성(uniparental isodisomy, UPD)은 정상적인 유전 방식과는 달리 양쪽 부모로부터 각각 한 염색체씩을 받는 것이 아니라, 한쪽 부모로부터 한 쌍의 염색체가 모두 유전되는 것을 말한다.

치료는 소량의 인슐린 정주요법으로 속효성 인슐린 0.2-1.0 U/kg/day 정도로 혈당 조절이 이루어지고 보조적 치료로는 감염, 뇌부종, 저혈당 등의 합병증을 방지하여야 한다. 적절한 인슐린 치료 시에는 신경학적으로도 정상이며 신체발달도 대개 정상적이다.

TNDM과 PNDM은 구별하기 쉽지 않지만, TNDM임을 예측할 수 있는 몇 가지 인자들이 있다¹⁴⁾. 첫째, 인슐린 치료를 장기간 요하는 경우, 둘

째, 산혈증과 케톤혈증이 없는 경우, 셋째, HLA DR3가 존재하지 않는 경우, 그리고 넷째, UPD 6 pat이 있는 경우가 그것이다.

CAH는 콜레스테롤로부터 코티솔 및 알도스테론이 합성되는 과정에 필요한 효소의 결핍으로 생기는 상염색체 열성 유전 질환으로 발병률은 약 1:5,000~1:20,000 정도이고 이 중 95% 이상이 cytochrome P450계 효소인 스테로이드 21-hydroxylase의 결핍으로 발생한다. 21-hydroxylase 효소의 결핍으로 프로게스테론과 17-OHP에서 11-deoxycorticosterone과 11-deoxycortisol로의 생성 과정이 차단되어 전구물질인 프로게스테론과 17-OHP가 증가하고, 부신에서 생성되는 코티솔과 알도스테론의 생성이 저하되고, ACTH의 과분비로 부신 피질의 증식이 일어나고 안드로겐의 생성이 촉진되어 남성화가 일어난다^{6, 7, 18)}.

임상양상은 크게 염분소실형(salt-losing type), 단순 남성화형(simple virilizing type), 비전형형(non-classic type)으로 나뉘며, 이 중 염분소실형이 2/3 정도를 차지하고 증상이 심하여 여아에서 음핵 크기의 증가와 음순 융합 등의 남성화가 나타나면서 심한 탈수 및 전해질 불균형을 유발하며 진단이 늦어지면 사망할 수도 있다. 이보다 증상이 약한 단순 남성화형은 전해질의 이상은 초래하지 않지만, 여아에서는 남성화가 나타나며, 남아의 경우 이차 성징이 조기에 나타나 골연령 항진으로 저신장 등이 나타난다.

가장 임상증세가 약한 비전형형은 신생아기에는 증상이 비특이적이며, 소아기 이후에 안드로겐의 과잉분비에 의해 사춘기 조기발현, 골단 조기 융합으로 저신장, 월경불순, 다모증, 불임 등이 나타나게 된다^{18, 19)}.

21-hydroxylase 결핍의 진단은 혈청 17-OHP의 증가와 요중 17-ketosteroid의 증가 등으로 할 수 있으며 최근 CYP21 유전자의 구조 및 염기서열이 모두 밝혀지고, 돌연변이 결과도 많이 알려져 있어 이를 이용하여 임상형 예측이 가능하다^{8, 9, 19)}.

진 등¹⁸⁾의 보고에 의하면 염분소실형이 78%, 단순 남성화형이 22%였고, 비전형형은 없었으며, 10

가지 종류의 유전자 이상이 발견되었는데, 이 중 intron 2의 splicing 이상(i2)이 35%, m CYP21 유전자의 결손이 32%, I172N이 11%였고 다른 돌연변이는 1~4%씩 발견되었으며 P453S는 단순 남성화형 4%이었고 염분소실형은 0%이었으며 저자들의 경우 염분 소실형으로 P453S으로 밝혀졌다.

TNDM과 CAH가 동반된례는 보고된 바 없었으며, 저자들의 경우 우연히 동반되었거나 혹은 두 질환에서 모두 6번 염색체의 이상이 있었던 점으로 미루어 서로 연관되어 나타났을 가능성도 생각할 수 있으며 앞으로도 이 두 질환에서의 유전학적인 측면에서 더 많은 연구가 이루어져야 할 것으로 여겨진다.

요 약

일과성 신생아 당뇨병과 염분 소실형의 선천성 부신 과형성증이 동반된 환아에서 6번 염색체의 부계 동종 이체성과 CYP21 유전자 돌연변이를 보인 1례를 경험하였기에 보고하는 바이다.

참 고 문 헌

- 1) 김혜현, 유경하, 이근. 일과성 신생아 당뇨병 1례. 소아과 1988;31:1346-9.
- 2) Von Muhlendahl KE, Herkenhoff H. Long-term course of neonatal diabetes. N Engl J Med 1995; 333:704-8.
- 3) Stephan F. Transient and permanent neonatal diabetes. Eur J Pediatr 1995;154:944-8.
- 4) Temple IK, James RS, Crolla JA, Sitch FL, Jacobs PA, Howell WM, et al. An imprinted gene(s) for diabetes? Nat Genet 1995;9:110-2.
- 5) Whiteford ML, Narendra A, White MP, Cooke A, Wilkinson AG, Robertson KJ, et al. Paternal uniparental disomy for chromosome 6 causes transient neonatal diabetes. J Med Genet 1997;34: 167-8.
- 6) Miller WL, Levine LS. Molecular and clinical advances in congenital adrenal hyperplasia. J Pediatr 1987;111:1-17.
- 7) Miller WL. Molecular biology of steroid hormone synthesis. Endocrin Rev 1988;9:295-318.
- 8) Wedell A. Molecular genetics of congenital ad-

— 일과성 신생아 당뇨병과 선천성 부신 과형성증이 동반된 1례의 유전자 변이 —

- renal hyperplasia(21-hydroxylase deficiency) : implication for diagnosis, prognosis and treatment. *Acta Paediatr* 1998;87:159-64.
- 9) Josep O, Isabel P, Isabel M, Carles P, Francisca R-F. Rapid screening method for detecting mutations in the 21-hydroxylase gene. *Clin Chem* 1997;43:557-61.
- 10) Shield JPH, Gardner RJ, Wadsworth EJK, Whiteford ML, James RS, Robinson DO, et al. Aetiology and genetic basis of neonatal diabetes. *Arch Dis Child* 1997;76:39-42.
- 11) Kruger C, Dorr HG, Von Muhlendahl KE, Herkenhoff H. Neonatal diabetes and intra-uterine growth retardation. *Eur J Pediatr* 1997;156:1-2.
- 12) Campbell IW, Fraser DM, Duncan LJ, Keay AJ. Permanent insulin-dependent diabetes mellitus after congenital temporary diabetes mellitus[letter]. *Br Med J* 1978;2:174.
- 13) Helene C, Michel P, Severine D, Erick D, Paul C. Refinement of the 6 q chromosomal region implicated in transient neonatal diabetes. *Diabetes* 2000;49:108-13.
- 14) 이대열, 이호근, 황평한. 신생아 당뇨병 1례 : 일과성 또는 영구적? *대한소아내분비학회지* 2000;5:210-4.
- 15) Gertart JW, Chin W. The syndrome of transient diabetes. *J Pediatr* 1962;61:89-93.
- 16) Paglia AS, Karl IE, Kipnis DB. Transient neonatal diabetes : delayed maturation of the pancreatic beta cell. *J Pediatr* 1973;82:97-101.
- 17) Hermann R, Laine AP, Johansson C, Niederland T, Tokarska L, Dziatkowiak H, et al. Transient but not permanent neonatal diabetes mellitus is associated with paternal uniparental isodisomy of chromosome 6. *Pediatrics* 2000;105:49-52.
- 18) 김성섭, 송승미, 박은정, 김정심, 장윤실, 박원순 등. 선천성 부신피질 과형성 신생아 선별검사에서 17-hydroxyprogesterone 값에 영향을 주는 인자들에 대한 연구. *소아과* 1999;42:1717-24.
- 19) 진동규, 김정심, 송승미, 박성준, 황혜진, 온화영 등. 한국인에서 21-hydroxylase 결핍에 의해 초래되는 선천성 부신피질 과형성의 유전자형과 임상형에 관한 연구. *대한내분비학회지* 2000;15:237-47.