

남매에서 발생한 선천 지질 부신 과다형성

계명대학교 의과대학 소아청소년과학교실

백인환 · 김천수

Congenital Lipoid Adrenal Hyperplasia Developed in a Brother and Sister

In Hwan Baek, M.D. and Chun Soo Kim, M.D.

Department of Pediatrics, Keimyung University School of Medicine, Daegu, Korea

Congenital lipid adrenal hyperplasia (lipoid CAH) is an autosomal recessive disorder characterized by severe adrenal insufficiency. Clinical findings of patients are salt loss, hypoglycemia, pigmentation and male sex reversal. And also the baby with inadequate treatment may result in sudden death from adrenal crisis. We report the case of lipoid CAH developed in siblings with a brief review of associated literatures.

Key Words : Congenital lipid adrenal hyperplasia, Siblings

선천 지질 부신 과다형성(congenital lipid adrenal hyperplasia, Lipoid CAH)은 가장 심각한 임상양상을 보이는 부신 기능 부족증으로 신생아 초기에 저나트륨혈증, 고칼륨혈증, 저혈당, 색소 침착 등의 증상이 나타난다.¹ 여아는 정상적인 외부 여성 생식기를 가지나 남아는 태아 초기 testosterone의 결핍에 따른 Wolffian관의 분화 이상으로 정상적인 남성화 과정을 겪지 못하고 여성의 외부 생식기 모습을 보인다.^{2,3} 부신 기능 부족증에 대한 스테로이드 호르몬 투여, 전해질 보충 및 탈수 교정 등의 적절한 치료 가 지연되면 부신 위기와 돌연사를 초래할 수 있다.^{1,4}

이 질환은 상염색체 열성으로 유전되므로 모든 세대에 서 나타나지는 않고 동일 세대 즉, 환자의 남녀 형제에서 발현될 가능성이 있으나 증후성으로 동일 세대내에서 출생한 경우는 매우 드물다. 저자는 병력조사, 신체검사 및 임상소견을 근거로 진단된 남매에서 발생한 lipoid CAH를 경험하였기에 문헌고찰과 함께 보고하는 바이다.

증 례

증 례 1

환아: 백○○아기, 7일, 외견상 여아

주소: 수유장애, 활동력 저하

출생력 및 현병력: 환아는 재태기간 39주 2일, 체중 2,560 g으로 산부인과 의원에서 질식분만으로 태어났으며 Apgar 점수는 1분 7점, 5분 8점이었다. 수유장애와 활동력 저하소견으로 생후 7일경 응급실을 경유하여 입원하였다.

산모 병력 및 가족력: 첫 번째 임신이었다. 산모는 임신 중 감염이나 약물 복용 등의 병력은 없었다. 가족 내 유전 질환이나 특이사항은 없었다.

진찰 소견: 입원 당시 체온은 36.2°C, 호흡수는 38회/분, 맥박수는 114회/분, 혈압은 52/26 mmHg 이었다. 전신 피부의 흑갈색 색소 침착 소견을 보였으며, 특히 입술과 회음부, 무릎 부위에 뚜렷하였다. 복부나 서혜부의 종괴는 없었고 외부 생식기는 정상 여아의 모습이었다. 울음소리가 약하고 Moro 및 흡철 반사는 감소되어 있었다.

검사 소견: 입원 당시 저나트륨혈증과 고칼륨혈증, 저혈당증이 있었고 추가 검사소견상 부신 기능 부족 소견을 보

접수: 2010년 5월 25일, 수정: 2010년 6월 21일
승인: 2010년 6월 27일
주관책임자: 김천수, 700-712 대구시 중구 동산동 194
계명대학교 의과대학 소아청소년과학교실
전화: 053)250-7526 · 전송: 053)250-7783
E-mail: cskim@dsmc.or.kr

였다(Table 1). 초음파나 자기공명영상 등의 방사선 검사는 시행하지 못했고 말초혈 염색체 검사는 46, XY로 판명되었다.

치료 및 경과: 전해질 이상과 탈수, 다국소 간대 발작 등에 대해서 고농도 포도당액을 이용한 수액요법과 항경련제 투여, 스테로이드 정주 등의 치료를 하였다. 3병일에 발생한 서맥과 저혈압, 심정지 등에 대해 심폐소생술을 시행하였으나 사망하였다.

증례 2

환아: 백○○아기, 1일, 외견상 여아

주소: 호흡곤란, 청색증

출생력 및 현병력: 환아는 증례 1의 동생이며, 세 번째 임신으로 태어났다. 재태기간 38주 1일, 체중 2,680 g으로 산부인과 전문병원에서 질식분만으로 태어났으며 Apgar 점수는 1분 5점, 5분 6점이었다. 출생 후 호흡곤란과 청색증이 지속되어 생후 1일에 본원으로 전원 되었다.

산모 병력 및 가족력: 산모는 임신 중 감염이나 약물 복용 등의 병력은 없었다. 외견상 부모 모두 건강하였다. 둘째 아기는 재태기간 38주 5일, 체중 2,950 g으로 태어났으며 신생아 초기에 시행한 유전대사질환 선별검사는 정상이었다. 현재 4세, 여아로 발육에 특이소견이 없고 부신 기능 검사나 말초혈 염색체 검사 등을 시행한 적은 없었다.

진찰 소견: 입원 당시 체온은 36.6°C, 호흡수는 66회/분, 맥박수는 146회/분, 혈압은 72/30 mmHg 이었다. 청진상 양측 폐야에서 호흡음이 감소되고 청색증 등의 호흡곤란 증상이 있었다. 복부는 특이소견이 없었고 신생아 반사는 중등도로 감소되어 있었다. 약 10병일부터 전신 피부 특히 얼굴, 입술, 유륜, 회음부, 슬관절과 다리에 뚜렷한 흑갈색 색소 침착 소견을 보였으며(Fig. 1), 수유장애가 지속되었다.

검사 소견: 입원 초기의 검사에서 전체 혈구 계산, 간 기능검사, 혈청 전해질 및 혈당 등은 모두 정상이었으나 10병일 경 추적 검사에서 저나트륨혈증과 부신 기능 부족 소견을 보였다(Table 1). 여아의 외부 생식기를 가졌으며 말초혈 염색체 검사는 46, XX로 판명되었다. 입원 당시 흉부 방사선 영상 소견상 전 폐야의 망상 과립 음영을 보였고, 복부 자기공명영상검사에서 양측 부신은 결질의 지방 침착을 시사하는 고강도 음영을 동반한 비대 소견이 있었다(Fig. 2). 연고지 관계로 환아와 가족에 대한 steroidogenic acute regulatory (StAR) 단백질 이상에 대한 유전자 검사는 시행하지 못했다.

치료 및 경과: 호흡곤란증후군에 대해 폐 표면활성제 보충요법과 인공환기요법을 시행하였다. 경구영양과 수액요법을 병행하는 상태인 10병일 경에 발생한 저나트륨혈증과 탈수증을 교정하면서 부신 기능 부족증에 대해서 고

Table 1. Biochemical Characteristics of Patients at Diagnosis of Adrenal Insufficiency

	Normal range*	Case 1 (The brother)	Case 2 (The sister)
Sodium	134-146 mmol/L	112	117
Potassium	3.0-7.0 mmol/L	7.5	5.1
Glucose	50-90 mg/dL	34	62
Cholesterol	45-182 mg/dL	147	121
ACTH	6-57 pg/mL	1,462	1,059
Cortisol	2-24 µg/dL	0.5	0.5
Aldosterone	5-175 ng/dL	6.2	6.8
Plasma renin activity	235-3,500 ng/dL/hr	not done	1924
Testosterone (male)	75-400 ng/dL	<1	
Testosterone (female)	20-64 ng/dL		<1
Progesterone	7-350 ng/dL	72	90
17-OHP (male)	40-200 ng/dL	44	
17-OHP (female)	13-103 ng/dL		41

*Normal range at neonatal period

ACTH, adrenocortrophic hormone; 17-OHP, 17-Hydroxy progesterone



Fig. 1. General appearance of the sister (case 2) shows dark skin pigmentation of whole body, especially face and lips, mammary areolas, perineum, and both legs.

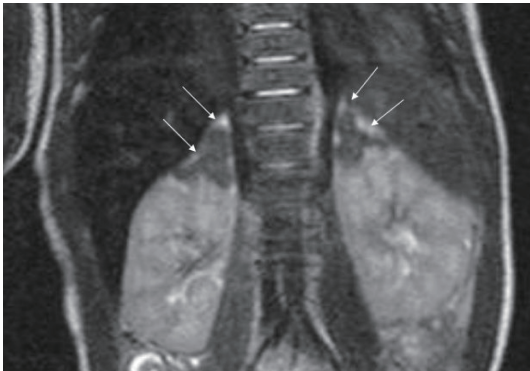


Fig. 2. Magnetic resonance imaging finding (coronal T2-weighted) of abdomen in the sister (case 2) shows diffuse enlargement of adrenal glands with cortical hyperintensity (arrows) suggesting lipid deposit.

용량 hydrocortisone (10 mg/kg/day, 4회 분할 정주) 2일간 사용 후 감량하였다. 이후 경구로 hydrocortisone과 fludrocortisone을 투여하였다. 스테로이드 투여 3일 후부터 혈청 전해질은 정상소견을 보였고 피부색이 얼어지고 전신상태가 양호해져서 22병일 퇴원하였다.

고 찰

선천 부신 과다형성은 콜레스테롤을 원료로 스테로이드 호르몬의 생성 과정에 관여하는 효소의 결핍으로

cortisol이나 aldosterone 등이 결핍되고 해당 효소의 전구물질이 증가되며 호르몬의 불균형으로 태아 성기장애와 피부 색소침착 등을 일으킨다. 이 중 lipoid CAH는 가장 심각한 형태의 부신 기능 부족증으로 흔히 신생아기 또는 영아 돌연사를 초래한다.^{1,4} 호르몬 결핍에 의한 부신 위기는 신생아에서 흔히 생후 2주 내 발생하는 것으로 알려져 있는데⁴ 본 증례에서도 각각 생후 7일과 10일에 발생하였으며 첫째 예는 수액요법과 hydrocortisone 등의 스테로이드 치료에 반응 없이 3병일에 부신위기의 합병증으로 사망하였다.

Lipoid CAH의 세포 병리 기전은 다음과 같다.^{5,6} 과거에는 이 질환에 이환된 경우 스테로이드 호르몬의 모든 전구물질이 생성되지 않기 때문에 호르몬 합성의 첫 단계, 즉 스테로이드 생합성 세포의 사립체 내막에 있는 P450 side-chain cleavage of cholesterol (P450 scc)의 작용에 의해 콜레스테롤에서 pregnenolone으로 전환되는 과정의 장애라고 생각하였다. 그러나 최근 이 질환에 이환된 환자의 유전자 분석 결과 P450 scc 유전자는 정상이며 부신이나 성선 등에서 스테로이드 생합성의 필수 선행 조건에 해당하는 세포질의 콜레스테롤을 사립체 내막으로 운반하는 과정을 매개하는 StAR 단백질의 이상으로 밝혀졌다. StAR 단백질은 부신 겉질 자극 호르몬(adrenocorticotropin,

ACTH)에 반응하는 285개의 아미노산으로 구성된 30-kD의 인산화 물질로 부신이나 성선의 스테로이드 합성에 필요하나 태반의 호르몬 합성에는 영향을 주지 않는다.⁷ 따라서 P450 scc 결핍과 달리 lipid CAH를 가진 태아는 만삭 임신까지 잘 유지될 수 있다.⁸ StAR 유전자의 이상 부위는 인종에 따라 차이가 있는데 일본과 한국인 이환자의 대부분은 Q258X 돌연변이를 가지나,^{9,10} 중동지역의 경우 R182L과 R188C, 유럽인에서 L260P 돌연변이가 보고되고 있다.¹¹⁻¹³

Lipid CAH의 임상소견은 호르몬 합성장애와 지질의 축적에 따른 "two-hit model"로 설명할 수 있다.¹¹ 첫 번째 타격은 StAR 유전자 결손에 따른 모든 스테로이드의 합성장애와 보상적인 ACTH나 황체화 호르몬(leutenizing hormone, LH)의 증가가 일어나는 현상이며, 두 번째 타격은 ACTH나 LH의 증가에 따라 세포 내 cyclic adenosinemonophosphate가 증가되어 저밀도 지질 단백 수용체의 생합성이 활발해지고 연쇄적으로 스테로이드를 합성하는 세포 내 cholesterol과 cholesterol ester, 항산화 물질 등의 과도한 축적에 따른 표적세포의 손상이 발생하는 것이다. 실제로 이환된 46,XY 태아는 임신 초기 고환의 Leydig 세포의 파괴에 의해 testosterone을 생성하지 못하고 정상적인 남성화 과정을 겪지 못한다. 따라서 이러한 아기는 정류고환을 가지며 여성의 외부 생식기 또는 맹질낭(blind vaginal pouch)을 가지고 태어나게 된다.² Sertoli 세포는 영향을 받지 않으므로 항 물리 호르몬의 작용에 따라 이환된 남아에서 자궁이나 난관 등이 생기지는 않는다.¹ 반면에 태아의 난소는 아직 스테로이드 생합성을 하지 않는 시기이므로 이환된 여아는 정상적인 생식기 발달을 보이나 사춘기 이후에는 progesterone 생합성 장애에 따른 지질 축적으로 난소 세포 손상과 무월경 등의 증상이 나타난다.¹ 본 증례의 경우 첫째 예는 성염색체는 46,XY이나 여아의 외부 생식기를 가진 성 전도(sex reversal)를 보였고 두 번째 예는 유전형과 표현형 모두 정상 여아에 해당하였다.

StAR 유전자 돌연변이의 존재가 이 질환의 확진에 필요하나 저혈당, 전해질 이상, 피부 착색 또는 탈수증 등의 증상을 보이는 아기에서 모든 스테로이드 호르몬이 결핍되고

혈중 ACTH와 renin의 증가가 있으며 초음파검사나 컴퓨터 단층촬영 등의 방사선 영상조건에서 지질의 축적에 따른 부신 피질의 비대 등의 소견이 관찰되면 임상적으로 진단이 가능하다.^{14,15} 또한 외부 생식기와 성염색체가 일치하지 않는 46,XY 및 성 전도 현상이 진단의 실마리가 될 수 있다.² 이론적으로 P450 scc나 steroidogenic factor 1 유전자의 돌연변이에서도 lipid CAH처럼 전 스테로이드의 결핍을 보일 수 있으나 전자는 태반에서 스테로이드 생합성이 이루어지지 않으므로 만삭까지 임신이 유지될 수 없으며,⁸ 후자는 산모가 빈번한 유산을 경험하고 이환된 아기는 고환이나 부신의 발육부전이나 무형성이 동반된다.¹⁶ 본 증례의 경우 두 아기 모두 만삭으로 태어났으며 부신 기능 부족 소견이 있었고, 산모는 유산의 병력이 없었다. 또한 첫째 예는 입원 초기 연휴기간에 사망하여 초음파나 자기공명영상 등의 방사선 검사를 시행하지 못했으나 염색체 검사에서 남성 성전도가 있었고, 둘째 예는 복부 자기공명 영상조건상 부신의 비대소견을 보였는데 이러한 병력 및 임상소견은 lipid CAH의 진단 및 감별의 근거가 된다고 사료된다. 이 질환의 치료는 당류 및 염류 cortocoid와 염분의 보충요법으로 성인기까지 생존이 가능하나 여성 외부 생식기를 가지는 남아는 고환 절제술을 시행하고 여성으로 양육하는 것이 필요하다.¹

Lipid CAH는 상염색체 열성으로 유전되므로 환자의 남녀 형제에서 발현될 가능성이 있으나 증후성으로 동일세대에서 발생한 예가 드문 이유는 생후 초기에 적절한 치료가 되지 않아 조기에 사망한 경우에는 진단에서 간과될 수 있으며,⁴ 또한 임신 16-18주경의 양수 검사에서 17 α -hydroxyprogesterone과 cortisol, dihydroepiandrosterone 등의 스테로이드의 감소, 모체 estriol의 감소, 46,XY 및 성 전도 등의 증후성 소견을 보이는 태아는 치료적 유산의 대상이 되는 점을 들 수 있다.^{17,18} 향후 본 증례의 부모와 가계에 대해서도 출산 전 유전상담이 제대로 이루어져야 할 것이다.

참 고 문 헌

- 1) Miller WL, Achremann JC, Fluck CE: The adrenal cortex

- and its disorders, in *Pediatric endocrinology*, edited by Sperling MA, 3rd ed, Philadelphia, Saunders, 2008, p444-511
- 2) Bhangoo A, Anhalt H, Ten S, King SR. Phenotypic variations in lipoid congenital adrenal hyperplasia. *Pediatr Endocrinol Rev* 2006;3:258-71.
 - 3) Kim SO, Choi C, Kim CJ, Kim JS, Kwon D, Kang TW, et al. Lipoid congenital adrenal hyperplasia: pathologic features of the testis. *Urology* 2010;75:176-8.
 - 4) Gassner HL, Toppari J, Quinteiro González S, Miller WL. Near-miss apparent SIDS from adrenal crisis. *J Pediatr* 2004;145:178-83.
 - 5) Lin D, Gitelman SE, Saenger P, Miller WL. Normal genes for the cholesterol side chain cleavage enzyme, P450scc, in congenital lipoid adrenal hyperplasia. *J Clin Invest* 1991;88:1955-62.
 - 6) Clark BJ, Wells J, King SR, Stocco DM. The purification, cloning, and expression of a novel luteinizing hormone-induced mitochondrial protein in MA-10 mouse Leydig tumor cells. Characterization of the steroidogenic acute regulatory protein (StAR). *J Biol Chem* 1994;269:28314-22.
 - 7) Lin D, Sugawara T, Strauss JF 3rd, Clark BJ, Stocco DM, Saenger P, et al. Role of steroidogenic acute regulatory protein in adrenal and gonadal steroidogenesis. *Science* 1995;267:1828-31.
 - 8) Miller WL. Why nobody has P450scc (20,22 desmolase) deficiency. *J Clin Endocrinol Metab* 1998;83:1399-400.
 - 9) Nakae J, Tajima T, Sugawara T, Arakane F, Hanaki K, Hotsubo T, et al. Analysis of the steroidogenic acute regulatory protein (StAR) gene in Japanese patients with congenital lipoid adrenal hyperplasia. *Hum Mol Genet* 1997;6:571-6.
 - 10) Yoo HW, Kim GH. Molecular and clinical characterization of Korean patients with congenital lipoid adrenal hyperplasia. *J Pediatr Endocrinol Metab* 1998;11:707-11.
 - 11) Bose HS, Sugawara T, Strauss JF 3rd, Miller WL. The pathophysiology and genetics of congenital lipoid adrenal hyperplasia. *N Engl J Med* 1996;335:1870-8.
 - 12) Chen X, Baker BY, Abduljabbar MA, Miller WL. A genetic isolate of congenital lipoid adrenal hyperplasia with atypical clinical findings. *J Clin Endocrinol Metab* 2005;90:835-40.
 - 13) Flück CE, Maret A, Mallet D, Portrat-Doyen S, Achermann JC, Leheup B, et al. A novel mutation L260P of the steroidogenic acute regulatory protein gene in three unrelated patients of Swiss ancestry with congenital lipoid adrenal hyperplasia. *J Clin Endocrinol Metab* 2005;90:5304-8.
 - 14) Takaya J, Ishihara R, Kino M, Higashino H, Kobayashi Y. A patient with congenital lipoid adrenal hyperplasia evaluated by serial abdominal ultrasonography. *Eur J Pediatr* 1998;157:544-6.
 - 15) Kwon JH, Kim JY, Kim HS, Lee SW, Yoo HW. A case of congenital lipoid adrenal hyperplasia: early diagnosis by using computed tomography. *J Korean Soc Pediatr Endocrinol* 2004;9:208-212.
 - 16) Achermann JC, Ozisik G, Ito M, Orun UA, Harmanci K, Gurakan B, et al. Gonadal determination and adrenal development are regulated by the orphan nuclear receptor steroidogenic factor-1, in a dose-dependent manner. *J Clin Endocrinol Metab* 2002;87:1829-33.
 - 17) Saenger P, Klonari Z, Black SM, Compagnone N, Mellon SH, Fleischer A, et al. Prenatal diagnosis of congenital lipoid adrenal hyperplasia. *J Clin Endocrinol Metab* 1995; 80:200-5.
 - 18) Jean A, Mansukhani M, Oberfield SE, Fennoy I, Nakamoto J, Atwan M, et al. Prenatal diagnosis of congenital lipoid adrenal hyperplasia (CLAH) by estriol amniotic fluid analysis and molecular genetic testing. *Prenat Diagn* 2008;28:11-4.

= 국 문 초 록 =

선천 지질 부신 과다형성은 상염색체 열성 유전되는 심각한 부신 기능 부족증으로 염분 소실과 저혈당, 색소 침착, 남아의 성 전도 등의 증상이 나타나고 적절한 치료가 지연되면 부신 위기와 신생아기 돌연사를 초래할 수 있다. 저자들은 남매에서 발생한 예를 경험하였기에 문헌고찰과 함께 보고하는 바이다.

중심 단어 : 선천 지질 부신 과다형성, 남매