

멘케스병 환자의 copper-histidine 장기 치료 효과

울산대학교 의과대학 서울아산병원 소아과

최진호 · 유한욱

서 론

멘케스병(Menkes disease)은 1962년 Menkes 등에 의해 기술되었으며 급속히 진행되는 신경계의 퇴행 및 결체 조직의 이상, 특징적인 머리카락의 이상을 동반한 질환으로 알려졌다¹⁾. 대부분의 임상 증상은 구리를 함유하는 여러 가지 효소들의 결핍에 의해 발생한다. 빈도는 250,000명당 1명으로 매우 드문 질환이며, ATP7A 유전자의 결함에 의한 세포 내 구리 운반의 장애로 인하여 발생하여 치료하지 않을 경우 대개 3세 이내에 사망한다²⁾. 현재까지 멘케스병의 유일한 치료는 구리를 비경구적으로 투여하는 것이다. 여러 가지 형태의 구리가 멘케스병의 치료에 사용되었으나 신경 퇴행 증상의 진행을 예방하거나 치료하는데는 큰 효과가 없었다³⁾. 최근 copper-histidine 치료를 시행하여 멘케스병의 중증도를 감소시키고 생존 기간을 연장시킨 증례들이 보고되었다⁴⁾. histidine은 알루미늄과 결합한 구리의 분비를 촉진시켜 영양막 세포(trophoblast cell)의 구리 섭취율을 증가시킨다. 일부의 환자에서 진행성 신경계 퇴행 증상의 예방할 수 있음에도 불구하고 copper-histidine 치료는 아직까지 실험적인 수준으로 여겨지고 있다. 최근 보고에 의하면, 출생 후 copper-histidine 치료를 초기에 시작하면 신경학적 장애를 예방할 수 있으나, 치료가 늦어지면 진행성 신경계 퇴행 증상을 예방할 수 없다고 보고

하였다⁴⁾. 따라서 조기 진단과 치료가 멘케스병의 예후에 중요하다고 할 수 있겠다. 저자들은 영아기에 멘케스병으로 진단 받고 생후 3개월부터 장기간 copper-histidine 치료를 시행하여 만 3년째 생존하여 추적 관찰 중인 사례를 경험하여 이를 보고하는 바이다.

증 례

환 아 : 강○현, 73일, 남아

주 소 : 수유 곤란

현병력 : 내원 5일 전부터 수유량이 점점 감소하면서 잘 울지 않고 처져 보였으며, 내원 1일전 양측 팔과 다리의 근간대성 경련이 동반되어 입원하였다.

과거력 및 가족력 : 재태 연령 37+3주, 출생 체중 2345 g, 이란성 쌍생아 중 두 번째 아기로 제왕절개술로 출생하였다.

진찰 소견 : 환아는 처져 보였으며 활력 징후는 혈압 114/69 mmHg, 체온 37.6°C, 심박수 125 회/분, 호흡수 38 회/분이었다. 체중은 5.3 kg(50-75 백분위수)이었고 신장은 56.5 cm(25-50 백분위수), 두위는 39 cm(50-75 백분위수)이었다. 담갈색의 머리카락을 보였으며 끝이 잘 부서지고 꼬여 있었다. 흉부는 대칭적으로 팽창하였고 호흡음은 양측 폐야에서 대칭적으로 들렸고 나옴이나 천명음은 들리지 않았다. 간과 비장은 만져지지 않았

고 경부나 서혜부의 만저지는 임파선은 없었다. 신경학적 검사상 의식은 기면 상태였으며 근긴장도가 저하되어 있었다.

검사 소견 : 말초 혈액 검사상 혈색소 9.9 g/dL, 백혈구 4,400/mm³, 혈소판 298,000/mm³이었다. 일반 화학 검사상 Na 136 mEq/L, K 4.3 mEq/L, AST/ALT 27/15 IU/L, 총 빌리루빈 0.7 mg/dL, 암모니아 94 μmol/L이었다. 요 검사 및 뇌 척수액 검사는 정상이었다. 혈청 ceruloplasmin 3.9 mg/dL(16.5-31.5), 혈청 구리 15.0 μg/dL(70-155)이었고, 선천성 대사 이상 검사는 정상, ferric chloride 검사는 음성이었다. 혈청 아미노산 분석 및 소변 유기산 분석 결과는 정상이었다. 뇌 핵 자기 공명 영상 소견은 정상이었고, 뇌 핵 자기 공명 혈관 조영술 검사상 기저 동맥이 좌측으로 치우쳐 있으며 양측 특히 좌측의 중뇌동맥이 연장되어 있고 꼬여 있는 양상을 보이고 있었다(Fig. 1). 뇌파 검사상 다수의 간질파가 관찰되었다. 유전자 검사상 유전자 ATP7A에 대한 돌연변이의 확인을 위하여 배양된 섬유아세포로부터 분리된 RNA를 이용하여 RT-PCR 후 염기 서열 분

석을 시행하였다. cDNA에 대한 염기 서열 분석 결과 exon 8과 9에 대한 염기 서열이 결실되어 있었다. 말초 혈액으로부터의 genomic DNA를 이용하여 exon 8과 9를 포함하도록 디자인된 PCR 증폭에서는 결실된 PCR 산물이 나타났다. 염기 서열 분석을 통하여 결실 부위를 확인한 결과 IVS8(-308)-IVS9(+213)의 1,019bp가 결실되어 있었다(Fig. 2). 환자의 어머니는 PCR 확인 결과 exon 8, 9 결실에 대한 보인자였으며 할머니는 정상이었다.

치료 및 경과 : 입원 2일째 경련 지속되어 phenobarbital 부하(20 mg/kg) 후 유지 용량(5 mg/kg/일)으로 투여하면서 경련이 조절되어 퇴원하였다. 퇴원 후 외래에서 생후 3개월 제부터 copper-histidine(757.4 μg/μL) 100 μL/day 경피 주사로 투여하기 시작하였으며 당시 혈청 구리 12.0 μg/dL, 혈청 ceruloplasmin 5.8 mg/dL이었다. 생후 4개월에 머리카락의 색깔이 검게 변하기 시작하였으며, 혈청 구리 41.0 μg/dL, 혈청 ceruloplasmin 14.9 mg/dL이었고 근간대성 경련이 조절되지 않아 clonazepam(0.07 mg/kg/일)을

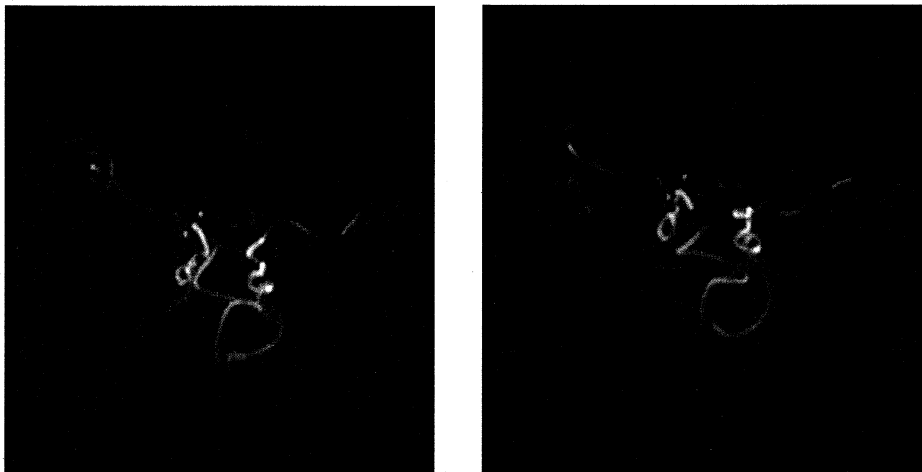


Fig. 1. The brain magnetic resonance angiographic finding shows elongated and tortuous intracerebral vessels. The basilar artery is swept to left side and both midcerebral arteries is tortuous and elongated.

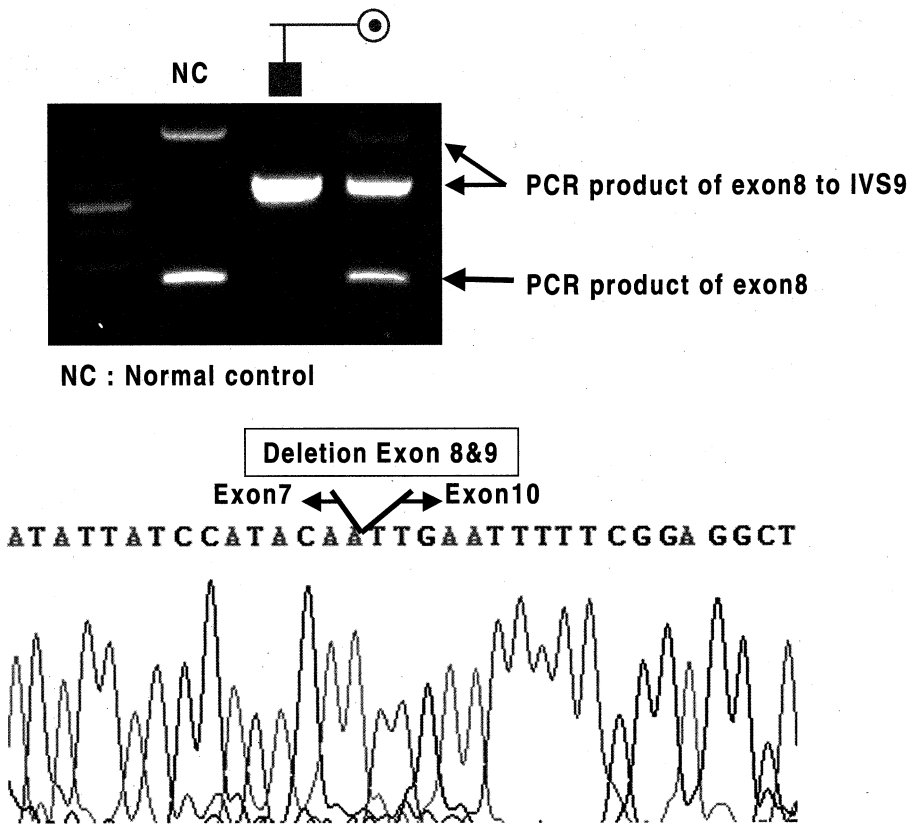


Fig. 2. To confirm the mutations of ATP7A, RT-PCR and sequencing of ATP7A were performed with RNA isolated from cultured fibroblasts. Sequencing of cDNA shows deletion of exon 8 and 9 (1,018 bp of IVS8(-308)-IVS9(+213)).

추가하였다. 생후 6개월경 혈청 구리 90.0 $\mu\text{g/dL}$, 혈청 ceruloplasmin 14.0 mg/dL 이었으며 경련은 하루 2회 정도 지속되어 topiramate(6 mg/kg/일)를 추가하였다. 생후 8개월에 혈청 구리 81.8 $\mu\text{g/dL}$, 혈청 ceruloplasmin 21.1 mg/dL 이었으며, 생후 12개월에 혈청 구리 92.5 $\mu\text{g/dL}$, 혈청 ceruloplasmin 23.0 mg/dL 이었으며 흡인성 폐렴이 발생하여 입원 치료하였다. 생후 17개월에 뇌파 검사상 간질과는 이전보다 감소하였으며 반복적인 흡인성 폐렴으로 입원 치료하였다. 생후 27개월에 혈청 구리 28.0 $\mu\text{g/dL}$, 혈청 ceruloplasmin

12.0 mg/dL 이었으며 경련이 지속되어 clonazepam은 중단하고 topiramate(12.5 mg/kg/일), vigabatrin(50 mg/kg/일)을 추가하였다. 당시 흡인성 폐렴이 반복되어 비루관을 삽입하여 식이를 진행하기 시작하였다. 생후 30개월째 체중 7.9 kg (<3 백분위수), 키 84.2 cm (3-10 백분위수)로 성장과 발달의 지연을 보이고 있으며 혈청 구리 38.0 $\mu\text{g/dL}$, 혈청 ceruloplasmin 15.1 mg/dL 이었고 copper-histidine은 지속적으로 투여하고 있다(Table 1).

Table 1. Results of Serum Copper and Ceruloplasmin Measurements with Copper-Histidine Therapy

Age(months)	Serum Copper($\mu\text{g/dL}$)	Ceruloplasmin(mg/dL)
2	15.0	3.9
3	12.0	5.8
4	41.0	14.9
6	90.0	14.0
8	81.8	21.1
12	92.5	23.0
27	28.0	12.0
30	38.0	15.1
40	24.0	10.6
Normal Range	70-155	16.5-31.5

고 찰

멘케스병은 성염색체 열성으로 유전되며 X 염색체의 장완(Xq13.3)에 위치하는 ATP7A 유전자의 이상으로 인해 장에서의 구리 흡수의 장애, 구리의 혈액-뇌 장벽 통과와 장의 장애, 세포 내 구리 운반의 장애를 초래하여 세포 내 구리 농도가 증가한다¹⁾. 멘케스병의 유전자는 1500 개의 아미노산으로 이루어진 copper-transporting P-type ATPase(ATP7A)에 암호화되어 있고, 23개의 exon과 약 150 kbp의 genomic region으로 구성되어 있다⁵⁾. ATP7A는 구리를 세포질로부터 이동시켜 분비되는 여러 가지 구리 의존적인 효소에 결합되어 효소의 활성을 나타내는데 중요한 미량 원소로 작용한다²⁾. ATP7A 유전자의 돌연변이는 매우 다양하며 결실이나 재조합에 의해 일어나며 환자의 60-70%에서 발견될 수 있다⁶⁾. Tümer 등⁷⁾은 383명의 비혈연 관계의 환자에서 ATP7A 유전자의 57개의 결실을 발견하였으며 이는 멘케스병의 14.9%가 결실에 의해 발생함을 제시하고 있다. 돌연변이의 75%는 점 돌연변이로 중합 효소 연쇄 반응으로 검사한다^{8,9)}. 본 증례에서는 cDNA에 대한 염기 서열 분석 결과 exon 8과 9에 대한 염기 서열이 결실되어 있었다. 환자의 모친은 이

형접합체(heterozygote)인 보인자로서 저색소 피부색과 머리카락의 변화를 보일 수 있으나 대부분은 멘케스병의 임상 증상이 없으며 섬유아세포의 배양에서 세포 내 구리 농도가 증가되어 있다¹⁰⁾. 1972년 Danks 등¹¹⁾은 멘케스병의 임상 양상이 구리의 결핍과 관련되어 있다는 것을 발견하였으며 이는 장의 구리 흡수 장애로 인한 장 내 구리의 침착에 의한 것임을 증명하였다. 조직 내 구리의 농도는 뇌와 간에서는 감소되어 있고, 장 점막, 근육, 비장, 신장 등에서는 증가되어 있다.

멘케스병 환자들은 대개 출생 당시에는 정상으로 보이며 첫 6-12주 동안은 정상적인 성장과 발달을 보이거나 생후 첫 몇 개월 이내에 증상이 나타나기 시작하는데, 출생 후 임상 증상은 급격히 진행하여 저긴장증, 경련, 심한 정신 지체와 시신경 위축을 나타내며, 수유 곤란으로 인하여 성장 장애를 유발하고, 특징적인 얼굴과 머리카락의 이상, 요로 감염, 요로계 개실, 경막하혈종이 동반된다. 임상 증상은 대부분 lysyl oxidase, cytochrome C oxidase, dopamine β -hydroxylase, tyrosinase, superoxide dismutase 등의 구리 의존적인 요소들의 활성 저하에 의하여 발생된다. lysyl oxidase 결핍은 결체 조직의 이상을 초래하여 꼬이고 윤택이 없고 잘 부스러지는 두발의 양상을 나타낸

다. 머리카락을 현미경으로 보면 두발 뿌리를 따라 생긴 골절과 철사줄 같은 머리카락 성장(pili torti)을 보인다. 골다공증, wormian bone, 늑골 골절 등의 골격계 이상과 혈관의 비틀림과 파열, 얼굴은 특징적으로 통통하고 장밋빛 뺨을 보인다. cytochrome C oxidase 결핍은 체온 조절의 이상을 초래하여 저체온증과 진행성 신경계 퇴행을 일으킨다. 가장 중요한 임상 양상은 신경계 증상으로 경련, 기면 근긴장도 저하, 진행성 신경계 퇴행, 심한 발달 지연 등이 있다. tyrosinase 결핍은 피부와 머리카락의 저색소증을 초래한다. superoxide dismutase와 dopamine β -hydroxylase는 신경계 퇴행과 관련되어 있다⁶⁾.

멘케스병의 진단은 임상 양상과 생화학적 검사로 의심할 수 있다. 장에서의 구리 흡수와 세포 내 구리 운반의 결손에 의하여 낮은 혈청 구리 및 혈청 ceruloplasmin을 보인다. 혈청 구리 농도가 6 $\mu\text{g}/\text{dL}$ 이하이고 혈청 ceruloplasmin 농도가 5 mg/dL 이하이며 간과 뇌 조직 내의 구리 농도가 감소되어 있다²⁾. 멘케스병의 신경 병리적 변화는 특히 소뇌의 회백질에서 두드러지는데, 퇴행성 변화를 나타내며 뇌혈관 촬영에서 특징적으로 뇌내 동맥의 연장과 꼬임이 관찰된다. 뇌파 검사에서는 다초점성 발작성 간질파(multifocal paroxysmal discharges)가 관찰된다. 확진은 섬유아세포를 배양하여 세포 내 구리의 침착을 증명하는 것이다. ATP7A 유전자의 돌연변이의 발견은 멘케스병의 확진에 도움이 되지만 유전자의 크기가 크고 다양한 돌연변이 때문에 의심의 여지가 있을 수 있다¹²⁾.

멘케스병의 치료는 구리를 보충하는 것으로 경구 투여시 흡수 장애가 있어 경피 혹은 정맥 주사 하나 아직 만족스럽지 못한 수준이다. 여러 가지 형태의 구리 치료가 혈청과 간의 구리 농도와 혈청 ceruloplasmin 농도를 정상화할 수 있는 것으

로 알려져 있는데 copper-histidine이 뇌로 가장 효과적으로 전달되는 것으로 알려져 있다¹³⁾. histidine은 혈장에서 세포로의 구리의 이동을 촉진시키며 이것은 알부민과 결합된 구리의 분비에 기인한다. 멘케스병에서의 copper-histidine 치료는 Baerlocher 등에 의해 처음 시도되었으며, copper-histidine 치료의 임상적 유용성에 대하여 많은 시도가 있었으나 효소 활성의 저하에 대한 copper-histidine 치료의 효과는 아직 증명되지 않았다¹⁴⁾. 지금까지 혈청 구리와 ceruloplasmin을 정상으로 유지할 수 있으나 뇌 조직 내 구리 농도는 정상으로 유지할 수 없어 신경계 증상의 경과에 도움이 되지 않는 것으로 알려져 있다. 그러나 출생 직후 신생아기에 copper-histidine 치료를 시작하면 일부의 환자에서 비교적 경한 임상 양상과 생존 기간의 연장을 볼 수 있었다⁴⁾. Sarkar 등¹⁵⁾은 copper-histidine 치료를 생후 2개월 이내에 시작하면 일부의 환자에서 심한 신경계 퇴행 증상을 예방할 수 있다고 보고하였다. 생후 2개월 이후에 시작하면 머리카락의 색깔과 생화학적 검사 소견은 호전될 수 있지만, 신경학적 퇴행 증상을 막을 수 없고 결체 조직, 골 변형도 호전되지 않는다^{16,17)}. Kreuder 등³⁾은 copper-histidine 치료로 6주 이내에 혈청 구리와 ceruloplasmin 농도가 정상화되고 근긴장도 및 운동 기능의 호전과 뇌파 검사상 간질파가 감소된 증례를 보고하였다. 치료에 대한 반응은 혈청 구리, 혈청 ceruloplasmin, 소변 내 구리 배설, 간 조직 내 구리 함량으로 측정할 수 있는데 본 증례에서는 혈청 구리와 혈청 ceruloplasmin을 측정하였다. 본 증례에서는 생후 2개월경부터 근간대성 경련이 시작되어 이미 신경 증상이 동반된 후 copper-histidine 치료를 시작하여 현재 신경 퇴행 증상은 호전되지 않고 있으며 잦은 호흡기 감염 및 흡인성 폐렴으로 수차례 입원 치료를 시행하였다. 치료 시작 후 1개월

뒤 머리카락의 색깔은 검은색으로 변하기 시작하였으며, 3개월 뒤 혈청 구리 농도가 정상화되었고, 혈청 ceruloplasmin은 치료 후 5개월 뒤 정상화되었다. 치료받지 않은 환자들은 대부분 3세 이전에 사망한다.

저자들은 영아기에 진단되어 생후 3개월부터 copper-histidine 치료를 시작하여 현재까지 생후 3년 4개월째 생존하여 추적 관찰 중인 멘케스병을 경험하여 보고하는 바이다. copper-histidine은 멘케스병의 초기에 신경 퇴행 증상을 예방하고 생존율을 높이는데 효과적인 치료법으로 생각된다.

참 고 문 헌

- 1) Cox DW, Tümer Z, Roberts EA. In: Fernandes J, Saudubray JM, Van den Berghe G, editors. *Inborn metabolic diseases*. 3rd ed. New York: Springer; 2000:384-91.
- 2) Kodama H, Murata Y. Molecular genetics and pathophysiology of Menkes disease. *Pediatr Int* 1999;41:430-5.
- 3) Kreuder J, Otten A, Fuder H, Tümer Z, Tonnesen T, Horn N, Dralle D. Clinical and biochemical consequences of copper-histidine therapy in Menkes disease. *Eur J Pediatr* 1993;152:828-32.
- 4) Christodoulou J, Danks DM, Sarkar B, Baerlocher KE, Casey R, Horn N, Tümer Z, Clarke JT. Early treatment of Menkes disease with parenteral copper-histidine: long-term follow-up of four treated patients. *Am J Med Genet* 1998;76:154-64.
- 5) Voskoboinik I, Camakaris J. Menkes copper-translocating P-type ATPase (ATP7A): biochemical and cell biology properties, and role in Menkes disease. *J Bioenerg Biomembr* 2002;34:363-71.
- 6) Harrison MD, Dameron CT. Molecular mechanisms of copper metabolism and the role of the Menkes disease protein. *J Biochem Mol Toxicol* 1999;13:93-106.
- 7) Tümer Z, Møller LB, Horn N. Screening of 383 unrelated patients affected with Menkes disease and finding of 57 gross deletions in ATP7A. *Hum Mutat* 2003;22:457-64.
- 8) Poulsen L, Horn N, Heilstrup H, Lund C, Tümer Z, Møller LB. X-linked recessive Menkes disease: identification of partial gene deletions in affected males. *Clin Genet* 2002;62:449-57.
- 9) Kim BE, Smith K, Meagher CK, Petris MJ. A conditional mutation affecting localization of the Menkes disease copper ATPase. Suppression by copper supplementation. *J Biol Chem* 2002;277:44079-84.
- 10) Poulsen L, Horn N, Møller LB. X-linked recessive Menkes disease: carrier detection in case of a partial gene deletion. *Clin Genet* 2002;62:440-8.
- 11) Danks DM, Cartwright E, Stevens BJ, Townley RRW. Menkes' kinky hair disease: Further definition of the defect in copper transport. *Science* 1973;179:1140-2.
- 12) Tümer Z, Møller LB, Horn N. Mutation spectrum of ATP7A, the gene defective in Menkes disease. *Adv Exp med Biol* 1999;448:83-95.
- 13) Barnea A, Katz BM. Uptake of ⁶⁷Copper complexed to 3 H-histidine by brain hypothalamic sites: Evidence that dissociation of the complex is not the only factor determining ⁶⁷Copper uptake. *J Inorg Biochem* 1990;40:81-93.
- 14) Nadal D, Baerlocher K. Menkes disease: long-term treatment with copper and d-penicillamine. *Eur J Pediatr* 1988;147:621-25.
- 15) Sarkar B, Lingertat-Walsh K, Clarke JT. Copper-histidine therapy for Menkes disease. *J Pediatr* 1993;123:828-30.
- 16) George DH, Casey RE. Menkes disease after copper histidine replacement therapy: case report. *Pediatr Dev Pathol* 2001;4:281-8.
- 17) Kirodian BG, Gogtay NJ, Udani VP, Kshirsagar NA. Treatment of Menkes disease with parenteral copper histidine. *Indian Pediatr* 2002;39:183-5.