

테타니가 발생한 윌슨병 1예

연세대학교 의과대학 소아과학교실, 세브란스 어린이병원
라채익 · 김상용 · 고 흥

Tetany in a 13-Year-Old Girl with Wilson's Disease

Chaeik Ra, M.D., Sang Yong Kim, M.D. and Hong Koh, M.D.

Department of Pediatrics, Yonsei University College of Medicine, Seoul, Korea

Wilson's disease is an autosomal recessive disorder of copper metabolism consequence of which leads to accumulation of copper in the liver, brain, cornea and other tissues. The manifestations are more likely to be hepatic in the early childhood and neurological in the adolescents. In addition, the abnormalities that develop during disease progression may result in other manifestations such as hematologic, endocrine, or renal findings. We report a thirteen year-old girl who manifested tetany shortly after the initial diagnosis of Wilson's disease. Despite aggressive calcium, magnesium and vitamin D replacement, the hypocalcemia and hypomagnesemia did not respond to the therapy promptly. It took more than three weeks for blood levels of the minerals to be normal. We concluded that tetany occurred in our patient because of hypoparathyroidism as a rare complication of Wilson disease, vitamin D deficiency resulting from various conditions, and inconclusive hypomagnesemia. (**Korean J Pediatr Gastroenterol Nutr 2011; 14: 86~90**)

Key Words: Wilson's disease, Hypoparathyroidism, Hypocalcemic, Tetany, Vitamin D deficiency

서 론

구리는 우리 몸에 꼭 필요한 필수 미량 원소이지만 과잉의 구리는 독이 된다¹⁾. 윌슨병은 상염색체 열성으로 유전하는 구리 대사 이상 질환으로 간, 뇌, 각막, 신장 및 적혈구 등 여러 조직에 구리가 축적되어 발병한다^{2,3)}. 어린 소아기에는 주로 간질환의 증상으로 발병하

고 청소년기 이후에는 신경 증상으로 시작되는 경우가 많다. 간 손상 또는 신경 장애에 따른 증상 이외에도 적혈구에 대한 구리 독성으로 기인한 용혈성 빈혈이 초기 증상인 경우도 있으며 신장, 심장, 췌장, 갑상샘 또는 부갑상샘 등을 비롯한 신체 여러 조직 내의 구리 축적 또는 독성 때문에 신세뇨관 장애, 근골격계 이상, 내분비계 장애 등의 다양한 합병증이 나타날 수 있다⁴⁾. 저자들은 초기 증상으로 신경 장애가 나타나 윌슨병으로 진단받아 triethylenetetramine (trientine) 치료를 받던 중 부갑상샘저하증과 비타민 D 결핍이 합병된 테타니가 발생하였던 증례를 경험하였기에 문헌고찰과 함께 보고하는 바이다.

접수 : 2010년 10월 11일, 수정 : 2010년 10월 15일, 승인 : 2010년 10월 26일
책임저자 : 고 흥, 120-752, 서울시 서대문구 성산로 250
연세대학교 의과대학 소아과학교실, 세브란스 어린이병원
Tel: 02-2228-2050, Fax: 02-393-9118
E-mail: KHONG@yuhs.ac

증 례

환 아: 이○○, 여아, 13년 8개월

주 소: 양쪽 손의 연축

과거력 및 가족력: 3,200 g 만식의 정상 질식 분만으로 출생하였으며 과거 병력에 특이 소견은 없었고 가족력에도 특이 사항은 없었다. 2년 중 둘째로 건강한 언니가 있었다.

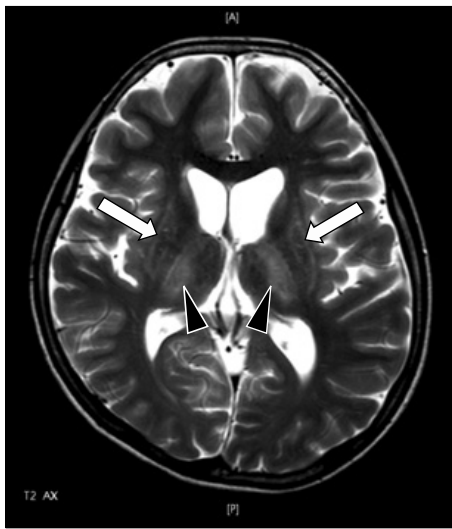


Fig. 1. T2-weighted axial image of brain MRI demonstrated bilateral hyperintensity with central low signal intensity in the putamen and globus pallidi (white arrows). Irregular hyperintensity in both thalami (black arrow heads) was also noted.

현병력: 환아는 출생 후 성장과정에서 특이 소견 없이 정상 발달 보이던 중 내원 2년 전부터 식사할 때 음식물을 흘리기 시작하였으며 내원 1년 전부터 말이 어눌해지기 시작하여 의사소통에 어려움을 주는 상태까지 진행하였으며, 내원 4개월 전부터는 손가락이나 펜을 잡는 것과 같은 미세 운동 장애증상과 함께 활동 떨림, 양측 하지에 힘이 없어서 걷기 힘든 증상이 시작되어 2010년 4월 8일 본원에 첫 번째 입원을 하였다. 당시 시행한 뇌 자기공명영상 검사에서는 신경변성질환이 의심되었고(Fig. 1), 안과 검사에서 Kayser-Fleischer (K-F) ring이 관찰되었으며 혈청 ceruloplasmin이 3.3 mg/dL로 감소되어 있었다. 혈청 생화학 검사에서 총단백과 알부민이 각각 7.0 g/dL, 4.2 g/dL였고, AST 29 IU/L, ALT 14 IU/L, alkaline phosphatase 211 IU/L, 총빌리루빈 0.4 mg/dL였으며, 혈액응고검사서 prothrombin time 12.7초(INR 1.07), activated partial thromboplastin time 37.5초로 측정되었으며 복부 진찰에서 간 또는 비장비대, 복수 등의 이상소견은 관찰되지 않았다. 혈청 전해질 검사에서 나트륨 141 mEq/L, 칼륨 3.9 mEq/L, 칼슘 9.1 mg/dL, 인 4.0 mg/dL, 마그네슘 0.9 (정상0.75~1.2) mmol/L였다. 24시간 소변구리 배출량과 D-penicillamine 투여 후 24시간 소변구리 배출량이 각각 145.4 μg과 502.5 μg으로 측정되어 윌슨병으로 진단하고 2010년 4월 13일부터 trientine 투여를 시작하였다. 또한 환아는 *ATP7B* 유전자에 대한 돌연변이 검사에서 병적상태로 여겨지는 p.Ala874Val 및 p.Gly1035Val

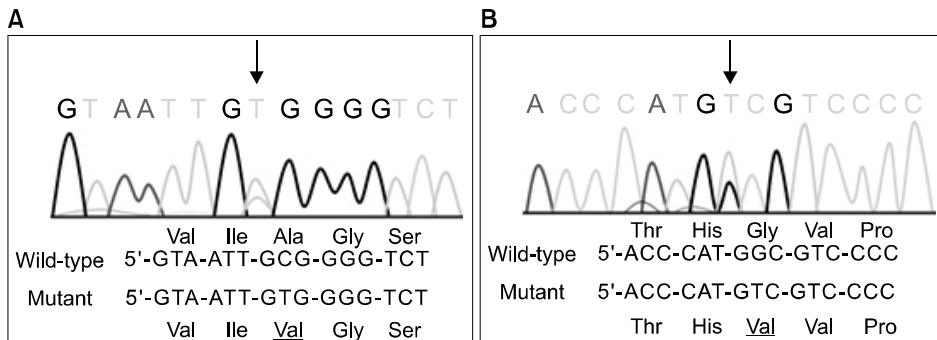


Fig. 2. The identification of missense mutations in the *ATP7B* gene, A direct sequence analysis of exon 8~18 in the *ATP7B* gene revealed uncommon heterozygous missense mutations, (A) A mutation caused by a C to T substitution at nucleotide 2621 resulted in an amino acid substitution at 874 (Ala874Val), (B) A mutation caused by a G to T substitution at nucleotide 3104 resulted in an amino acid substitution at nucleotide 1035 (Gly1035Val).

돌연변이(Fig. 2)가 발견되어 월슨병으로 확진되었다^{5,6)}. 퇴원 후 외래에서 경과 관찰하던 중 2010년 5월 17일부터 양쪽 손에 연축이 발생하고 얼굴이 불수의적으로 쩍그려져 다시 입원하였다.

진찰 소견: 환자의 체중과 신장은 각각 32 kg (3백분위수 미만) 및 150 cm (10~25 백분위수)였고 체질량지수는 14.2 kg/m²로 저체중에 해당하였다. 내원당시 혈압 104/78 mmHg, 맥박 94회/분, 체온 36.7°C, 호흡수 20회/분으로 과호흡을 비롯한 이상 활력징후는 관찰되지 않았다. 환자는 몹시 불안해 보였으며 안면은 약간 창백하고 황달은 없었으며, 전신 부종, 복부팽만은 관찰되지 않았으나 간은 늑골 하연 아래에서 2 cm가량 비교적 단단하게 촉진되었으며, 비장은 하단만 촉진되었다. 양쪽 손에서 연축으로 인한 강직이 관찰되었고 Chvostek 징후가 양성이었다.

검사 소견: 입원 당시말초혈액검사에서 혈색소 12.4 g/dL, 백혈구 수 10,750/ μ L (중성구 84%, 림프구 10%), 혈소판 수 123,000/ μ L였고, 소변 검사에서 잠혈반응 양성(1+)이었으나 현미경검사에서 이상 소견 관찰되지 않았다. 혈청 생화학 검사에서 총단백 6.4 g/dL, 알부민 4.2 g/dL, AST 102 IU/L, ALT 80 IU/L, 혈액요소질소 13.5 mg/dL, 크레아티닌 0.57 mg/dL, alkaline phosphatase 296 IU/L, 총빌리루빈 1.5 mg/dL, 혈청 철 87 μ g/dL, 총철결합능 230 μ g/dL, ferritin 108 ng/mL였으며 혈청 전해질 검사에서 나트륨 137 mEq/L, 칼륨 3.2 mEq/L, 칼슘 5.3 mg/dL, 인 5.1 mg/dL, 마그네슘 0.30 mmol/L였다. 1회 배설뇨의 칼슘-크레아티닌 농도비는 0.18이었으며, 24시간 소변 검사에서 칼슘과 크레아티닌 배설은 각각 67 mg과 418 mg으로 24시간 소변 칼슘 배설은 2.1 mg/kg이었다.

혈액응고검사에서 prothrombin time 14.5초(INR 1.39), activated partial thromboplastin time 38.1초이었다. 내분비학적 검사에서 부갑상샘호르몬이 8.69 pg/mL (정상치: 10~57 pg/mL), 그리고 25-hydroxy vitamin D 농도가 5.12 ng/mL (정상치: 9.0~37.6 ng/mL)로 각각 감소하였다. 심전도검사에서 교정 QT 간격이 0.49초로 연장되어 있었다.

영상의학적 소견: 단순X-선 검사에서 구루병이 의심되는 소견 보이지 않았으며 복부 초음파검사에서도 초음파 창이 좋지 않아 정확한 관찰이 어려웠지만 간비대,

비장 비대 또는 복수 등의 이상 소견이 관찰되지 않았으며, 간섬유화스캔검사에서 35.3 kPa로 간섬유화 4단계에 해당하는 소견을 보였다.

치료 및 경과: 입원 후 실시간 심전도 관찰 하에 정맥내 10% calcium gluconate 188 mg/kg/day, magnesium sulfate 94 mg/kg/day 정맥 투여를 비롯하여 경구비타민 D (calcitriol 0.5 μ g/day) 투여를 시작한 후 양손의 연축은 입원 2일째에 소실되었으나 지속적인 비경구적 및 경구적 칼슘과 마그네슘 보충에도 혈액 칼슘과 마그네슘의 정상화가 예상보다 늦어져 입원 2주 지난 후에야 안정적으로 유지되어 이들 무기질을 경구 투여로 전환하여 입원 3주 후에 퇴원하였다. 외래에서 calcium lactate 234 mg/kg/day, magnesium lactate 88 mg/kg/day, calcitriol 0.5 μ g/day를 분복하였으며, 치료 시작 6개월 후 외래에서 시행한 검사에서 칼슘과 마그네슘은 각각 9.5 mg/dL, 0.7 mmol/L로 정상 상태를 유지하였다.

고 찰

월슨병은 구리 대사에 이상을 나타내는 상염색체 열성 유전 질환으로, 주로 간과 뇌 그리고 각막 내 구리 축적으로 간질환, 뇌의 퇴행성 변화 그리고 K-F ring이 각막에서 관찰되는 특징을 갖고 있다^{3,7)}. 전 세계적으로 3~10만 명에 한 명 꼴로 유병률을 보이는 것으로 보고되어 있고 국내 조사에서 의하면 15세 이하 월슨병 환자는 37,000명에 한 명 정도로 추정되고 있다⁸⁾. 임상적으로 대부분의 경우 간질환 증상과 신경 증상이 월슨병의 주요 증상과 징후이지만, 간과 신경 조직뿐만 아니라 신장, 적혈구, 췌장, 갑상선 및 부갑상선 등의 여러 신체 조직에서의 구리 축적, 구리 독성 또는 치료에 대한 부작용으로 여러 합병증과 그에 따른 다양한 증상이 나타날 수 있다. 본 증례는 월슨병으로 진단받은 후 부갑상샘저하증과 비타민 D 결핍이 합병되며 테타니가 나타났던 경우이다.

칼슘 대사는 칼슘 자체뿐만 아니라 인, 마그네슘 등과 같은 무기질의 대사와 서로 밀접한 영향을 주고 있으며, 이들 무기질 대사에는 부갑상샘 호르몬과 비타민 D가 깊이 관여하고 있다. 따라서 저칼슘혈증은 드물게 여러 원인이 복합적으로 작용하여 발생할 수 있다. 본 증례의 기저 질환인 월슨병에서도 부갑상샘저하증이

합병되었던 보고가 매우 드물게 있었다^{9,10}. 발병 기전은 밝혀져 있지 않지만 부갑상샘 조직 내의 구리 축적에 의한 것으로 추측되고 있으며 구리 킬레이트화 치료에 따른 증상의 가역성 여부는 알려져 있지 않다. 본 증례에서 관찰된 저칼슘혈증과 저마그네슘혈증은 부갑상샘저하증으로 인한 소견일 수 있지만, 다른 이유로 발생한 저마그네슘혈증 또한 부갑상샘저하증 및 이로 인한 테타니를 초래할 수 있다. 저자들은 환자의 병력과 임상 상황을 통하여 정상 소견을 보였던 혈중 마그네슘 농도가 짧은 시간 내에 급격하게 감소할 수 있는 위장관 소실, 여러 약제의 부작용 등에 의한 신장 소실 등 다른 원인을 배제할 수 있어서 킬레이트화 제제인 trientine에 의한 저마그네슘혈증 발생 가능성에 대하여 문헌 검색을 하였다. 그러나 trientine에 의한 저마그네슘혈증에 대한 보고는 찾을 수 없었고 상당한 용량의 trientine 투여에도 혈청 칼슘, 마그네슘, 아연 농도에 영향이 없었다는 연구가¹¹ 있어 trientine 투여에 따른 저마그네슘혈증의 가능성은 낮을 것으로 생각하였다. 비록 입원 당시 24시간 소변에 대한 마그네슘 농도 측정을 간과하여 신장을 통한 마그네슘의 소실 가능성을 완전히 배제하지는 못하였지만, 퇴원 후 경구 마그네슘의 투여만으로 혈중 마그네슘 농도가 유지되는 것으로 미루어 지속적이고 심각한 저마그네슘혈증을 일으키는 기저 질환이 없음을 추측할 수 있었다. 저칼슘혈증과 정도의 부갑상샘저하증을 나타내는 다른 원인인 칼슘 감지 수용체에 이상이 있는 경우에는 1회 배설뇨의 칼슘-크레아티닌 농도비가 일반적으로 0.3 이상으로 증가하지만¹² 본 증례에서는 0.18의 소견을 보여 그 가능성을 배제할 수 있었다.

본 증례는 신경 질환에 따른 구음 장애, 미세운동 장애 및 보행 장애가 나타나게 되어 율슨병으로 진단되었고 당시에는 간질환을 시사하는 소견은 관찰되지 않았다. 뇌 자기공명영상은 과거 연구 보고에 따라 분석해보면, T2 강조영상에서 양측 조가비핵, 꼬리핵과 시상 부위에서 신호강도의 증가가 관찰되었고 T1 강조영상에서는 이상 소견이 관찰되지 않았던 것으로 미루어보면 간질환보다는 신경 증상이 주요 증상으로 나타났던 다른 환자들의 경우와 유사하였으며 뇌 병변과 신경학적 증상의 호전이 기대되었다¹³. 그러나 테타니로 재입원할 때에는 비경구적으로 비타민 K를 투여하여도 반

응하지 않는 정도의 prothrombin 시간의 연장과 간비장 비대 등의 간기능 장애를 시사하는 소견이 발견되었으며 간섭유화스캔에서도 중증의 간섭유화에 해당하는 소견이 관찰되었다. 비타민 D 결핍은 일반적으로 햇빛 노출 부족, 피부에서의 비타민 D 합성 결핍, 식사를 통한 섭취 부족, 장간 순환 장애 및 소변을 통한 이상 배출 등이 주요 원인으로 알려져 있으며¹⁴, 본 증례에서는 활동 장애로 인해 햇빛 노출 부족과 함께 장간 순환 장애와 간기능 장애 등으로 인한 비타민 D 결핍도 테타니 발생에 중요한 기여 인자로 작용하였을 것으로 판단되었다.

저칼슘혈증에 따른 임상 양상은 저칼슘혈증 발생의 기간, 중증도와 속도에 따라 다르지만 가장 대표적으로 근경련, 입주위 저림, 후두 또는 기관지 경련과 발작과 같은 신경근육계 증상이 나타날 수 있다. 신경근육계 증상에 더하여 조기 백내장, 가성 뇌종양, 기저핵의 석회화, 심기능 이상 등과 같은 합병증이 나타날 수 있으므로 적극적으로 신속한 진단과 치료가 필요하다¹⁵. 본 증례에서와 같이 부갑상샘저하증과 비타민 D 결핍이 원인인 경우 칼슘 및 비타민 D 투여가 치료의 근간이다. 발작, 후두 또는 기관지 경련, 심부전과 의식의 변화와 같은 심각한 증상이 있는 경우에는 정맥을 통한 칼슘 투여가 필수적이며 가능한 빨리 경구 칼슘과 비타민 D 보충을 시작해야 한다. 본 증례와 같이 간기능에도 이상이 있는 경우에는 특히 비타민 D 제제 중에서 25-수산화 과정이 필요 없고 약효가 신속한 calcitriol이 적합한 것으로 알려져 있으며, 일부에서 주사제를 이용한 인체 부갑상샘 호르몬(human PTH 1-34) 투여가 시도되었지만 아직까지 효과와 안전성이 확립되어 있지 않아 임상에 적용되고 있지 않고 있다^{15,16}. 이 환자는 정맥을 통한 칼슘과 마그네슘 투여를 비롯하여 적절한 용량의 경구 칼슘, 마그네슘 및 calcitriol 투여에도 혈중 칼슘치의 회복이 입원 3주가 지난 후에야 안정적으로 유지되어 퇴원하였으며 외래 추적 관찰 및 치료 중이다.

요 약

구리를 운반하는 P형 ATPase 단백을 합성하는 *ATP7B* 유전자의 돌연변이로 인하여 간, 뇌, 각막, 신장

및 적혈구 등 여러 조직에 구리가 축적되어 발병하는 상염색체 열성 유전 질환인 윌슨병은 간 증상과 신경 증상이 주요 증상이지만 이외에도 용혈성 빈혈, 심장, 신장 및 내분비 이상 증상을 초래할 수 있다. 저자들은 윌슨병으로 진단되어 치료 받던 중 부갑상샘의 구리 침착에 의한 것으로 추측되는 부갑상샘저하증, 여러 복합 요인에 의한 비타민 D 결핍 그리고 원인이 불명확한 저마그네슘혈증으로 인하여 발생한 테타니를 칼슘, 마그네슘 및 비타민 D 투여로 치료하였던 1예를 경험하였기에 보고하는 바이다.

참 고 문 헌

- 1) Seo JK. Molecular genetic testing and diagnosis of Wilson disease. *Korean J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2008;11:72-82.
- 2) Gitlin N. Wilson's disease: the scourge of copper. *J Hepatol* 1998;28:734-9.
- 3) Seo JK. Wilson disease: an Update. *Korean J Hepatol* 2006;12:333-63.
- 4) Moon JS, Ko JS, Seo JK. Long-term clinical follow-up of Korean children with Wilson disease; Twenty years' experience. *J Korean Pediatr Soc* 2001;44:127-38.
- 5) Yamaguchi A, Matsuura A, Arashima S, Kikuchi Y, Kikuchi K. Mutations of ATP7B gene in Wilson disease in Japan: identification of nine mutations and lack of clear founder effect in a Japanese population. *Hum Mutat* 1998;Suppl 1:S320-2.
- 6) Nanji MS, Nguyen VT, Kawasoe JH, Inui K, Endo F, Nakajima T, et al. Haplotype and mutation analysis in Japanese patients with Wilson disease. *Am J Hum Genet* 1997;60:1423-9.
- 7) Tanner S. Wilson's disease. In: Kleinman RE, Walker WA, editors. *Walker's pediatric gastrointestinal disease; physiology, diagnosis, management*. 5th ed. Hamilton, Ont.; Lewiston, NY: BC Decker; 2008:1035-48.
- 8) Seo JK, Kim YS, Hahn CJ, Baik SK. A nationwide survey for prevalence and clinical characteristics of Wilson disease in Korea. *Korean J Hepatol* 2004;10(6 Suppl):5S-15S.
- 9) Carpenter TO, Carnes DL Jr, Anast CS. Hypoparathyroidism in Wilson's disease. *N Engl J Med* 1983; 309:873-7.
- 10) Okada M, Higashi K, Enomoto S, Fujii Y, Yamane H, Tsujiuti K, et al. A case of Wilson's disease associated with hypoparathyroidism and amenorrhea. *Nippon Shokakibyo Gakkai Zasshi* 1998;95:445-9.
- 11) Cho HY, Blum RA, Sunderland T, Cooper GJ, Jusko WJ. Pharmacokinetic and pharmacodynamic modeling of a copper-selective chelator (TETA) in healthy adults. *J Clin Pharmacol* 2009;49:916-28.
- 12) Singh J, Moghal N, Pearce SH, Cheetham T. The investigation of hypocalcaemia and rickets. *Arch Dis Child* 2003;88:403-7.
- 13) Kim TJ, Kim IO, Kim WS, Cheon JE, Moon SG, Kwon JW, et al. MR imaging of the brain in Wilson disease of childhood: findings before and after treatment with clinical correlation. *AJNR Am J Neuroradiol* 2006;27: 1373-8.
- 14) Poskitt EM, Cole TJ, Lawson DE. Diet, sunlight, and 25-hydroxy vitamin D in healthy children and adults. *Br Med J* 1979;1:221-3.
- 15) Shoback D. Clinical practice. Hypoparathyroidism. *N Engl J Med* 2008;359:391-403.
- 16) Winer KK, Sinaii N, Reynolds J, Peterson D, Dowdy K, Cutler GB Jr. Long-term treatment of 12 children with chronic hypoparathyroidism: a randomized trial comparing synthetic human parathyroid hormone 1-34 versus calcitriol and calcium. *J Clin Endocrinol Metab* 2010; 95:2680-8.