

## 제1형 당뇨병이 발생하여 진단된 MELAS 증후군 1예

<sup>1</sup>서울대학교 의과대학 내과학교실, <sup>2</sup>서울대학교병원 내과, <sup>3</sup>분당서울대학교병원 내과

정찬현<sup>1,2</sup> · 노 은<sup>1,2</sup> · 안창호<sup>1,2</sup> · 김이경<sup>1,2</sup> · 임 수<sup>1,3</sup> · 장학철<sup>1,3</sup> · 최성희<sup>1,3</sup>

### A Case of MELAS Syndrome Presenting with Type 1 Diabetes Mellitus

Chan-Hyeon Jung<sup>1,2</sup>, Eun Roh<sup>1,2</sup>, Chang Ho Ahn<sup>1,2</sup>, Lee-kyung Kim<sup>1,2</sup>, Soo Lim<sup>1,3</sup>, Hak Chul Jang<sup>1,3</sup>, and Sung Hee Choi<sup>1,3</sup>

<sup>1</sup>Department of Internal Medicine, Seoul National University College of Medicine, Seoul;

<sup>2</sup>Department of Internal Medicine, Seoul National University Hospital, Seoul;

<sup>3</sup>Department of Internal Medicine, Seoul National University Bundang Hospital, Seongnam, Korea

Mitochondrial encephalopathy, lactic acidosis, and stroke-like episodes (MELAS) syndrome presents with various clinical features, including seizures, stroke-like episodes, encephalopathy, myopathy, cardiac involvement, and diabetes. However, due to its clinical heterogeneity, the diagnosis of MELAS syndrome is complex and difficult. The present report describes an 18-year-old male who was diagnosed with MELAS syndrome following the onset of type 1 diabetes. The patient had suffered from ataxia, mental retardation, and recurrent headaches for several years; following hospitalization for loss of consciousness, he was treated for cerebellar atrophy and Wolf-Parkinson-White (WPW) syndrome. Although the patient had no history of lactic acidosis, the recent onset of type 1 diabetes and his medical history of encephalopathy and WPW syndrome suggested MELAS syndrome. The diagnosis of MELAS syndrome was confirmed by molecular genetic testing, which revealed a point mutation (A3243G) in the patient's mitochondrial DNA. (Korean J Med 2015;88:706-710)

**Keywords:** MELAS syndrome; Mitochondrial encephalopathy; Wolff-Parkinson-White syndrome; Diabetes mellitus, Type 1

#### 서 론

사립체는 호흡연쇄반응을 통해 adenosine triphosphate (ATP)를 생성함으로써 세포 내 에너지대사에 중요한 역할을 하는 세포 내 소기관으로, 그 자신의 유전자를 가지고 있다. 이러한 유전자의 돌연변이에 의해 사립체의 호흡연쇄반응에 결함

이 발생하면 다양한 임상양상을 특징으로 하는 사립체 질환이 나타나게 된다. Mitochondrial myopathy, encephalopathy, lactic acidosis, and stroke-like episodes (MELAS) 증후군은 대표적인 사립체 질환의 모델로 1984년 Pavlakis 등[1]에 의해 처음으로 기술되었다. MELAS 증후군의 원인 유전자로는 사립체 유전자의 복제 및 호흡연쇄반응과 관련된 29가지가 넘는 사립체

Received: 2014. 7. 17

Revised: 2014. 8. 18

Accepted: 2014. 9. 25

Correspondence to Sung Hee Choi, M.D., Ph.D.

Department of Internal Medicine, Seoul National University Bundang Hospital, Seoul National University College of Medicine, 82 Gumi-ro 173beon-gil, Bundang-gu, Seongnam 463-707, Korea

Tel: +82-31-787-7033, Fax: +82-31-787-7029, E-mail: drshchoi@snu.ac.kr

Copyright © 2015 The Korean Association of Internal Medicine

This is an Open Access article distributed under the terms of the Creative Commons Attribution Non-Commercial License (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc/3.0/>) which permits unrestricted noncommercial use, distribution, and reproduction in any medium, provided the original work is properly cited.

유전자의 돌연변이가 알려졌으나, 약 80%는 tRNA의 3243 위치의 염기가 adenosine (A)에서 guanine (G)으로 치환된 점 돌연변이(A3243G)에 의해 발생하는 것으로 알려졌다[2].

MELAS 증후군 환자에서 증상 발현 시기 및 임상 양상은 매우 다양하여 의심이 어렵고 진단이 늦어지는 경우가 많다. 국내에서는 MELAS 증후군에 대한 증례보고가 모두 24건이 있으나 그 중 Wolf-Parkinson-White (WPW) 증후군을 동반한 예는 2예뿐이었으며[3,4], 소뇌 위축을 동반한 예는 아직까지 없었다. 저자들은 뇌졸중 유사 삽화, 근병증 및 젖산 혈증 등은 동반하지 않았으나 발작적 두통, 의식소실, 운동실조, 정신 지체, 청력 저하 등 신경학적 이상과 WPW 증후군으로 치료를 받던 환자에서 제1형 당뇨병이 발병함으로써 MELAS 증후군을 의심하고, 환자의 사립체 유전자를 분석하여 A3243G 점 돌연변이를 확인하여 MELAS 증후군을 진단한 예를 경험하였기에 이를 보고하는 바이다.

## 증 례

**환 자:** 18세 남자

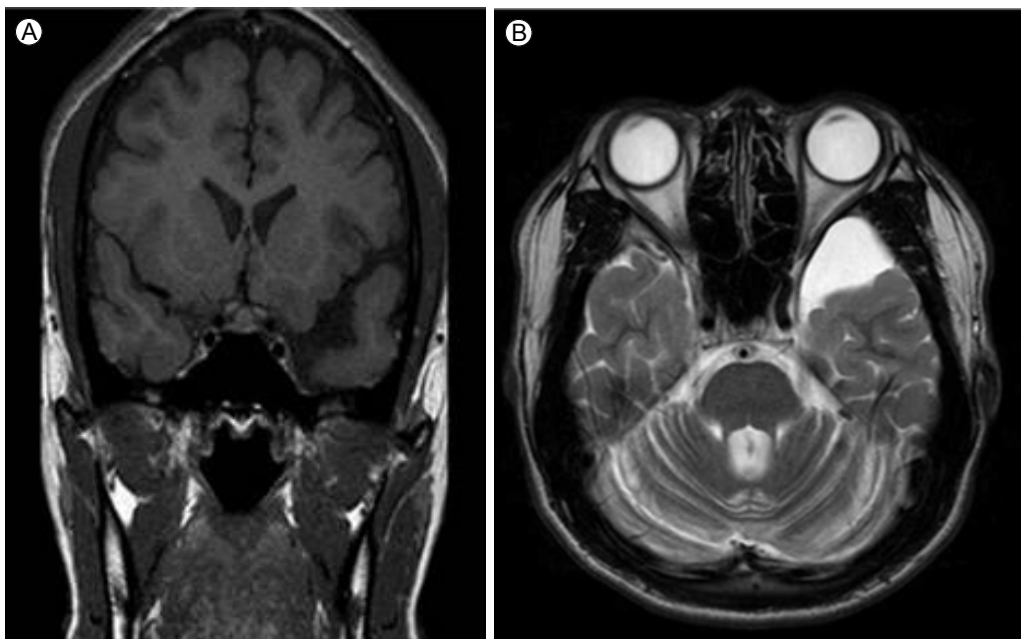
**내원 사유:** 고혈당

**현병력:** 내원 한 달 전부터 다음, 다뇨, 구갈 증상이 발생하였고, 1개월 동안 10 kg의 체중 감소가 동반되어 타 병원에 내원하여 시행한 혈액검사 결과 공복혈당이 400 mg/dL 이상

으로 측정되어 서울대학교병원 내분비내과에 내원하였다.

**과거력:** 5세 경부터 걸음걸이가 다소 휘청거리는 편이었고 또래에 비해 자주 넘어지는 편이었으나 크게 신경 쓰지 않았다. 언어 발달 및 운동발달은 또래에 비해 늦지 않았으나 이해력 및 응용력이 다소 부족하다고 생각되었으며 13세 때 시행한 지능검사에서는 지능지수 80으로 정신지체가 있었다. 5년 전부터 양측 귀가 잘 들리지 않았다고 하나 청력 검사는 시행하지 않고 지냈다. 2년 전부터 두통이 자주 발생하였고, 점차 그 빈도가 잦아졌다. 1년 전 갑작스러운 심한 두통과 의식소실이 발생하여 서울대학교병원 소아과에 내원하였고, 뇌 자기공명영상 결과 광범위한 뇌위축 및 소뇌 부위의 심한 뇌위축 소견(Fig. 1A and 1B)이 관찰되었다. 이에 환자의 운동 실조 및 보행장애는 소뇌 위축으로 인한 증상으로 판단하였고, 운동 실조가 더 진행하지는 않고 비교적 안정적인 상태로 유지되고 있어 경과를 관찰하였다. 5년 전부터 간헐적인 가슴 두근거림이 있었으나 특별한 검사 없이 지내던 중 의식소실로 내원하여 시행한 심전도에서 WPW 증후군에 해당하는 소견이 관찰되었다(Fig. 2). 간헐적 두근거림을 동반한 WPW 증후군에 대해 전극도자절제술을 시행하였고, 이후 정상 리듬으로 회복되었으며 두근거림 증상도 호전되었다.

**가족력:** 환자의 아버지는 특이 병력이 없었고 환자의 어머니는 우측 청력 이상 및 20세경 일시적인 사지마비의 병력이 있었다. 남동생은 16세로 저신장 및 정도의 지적 장애의

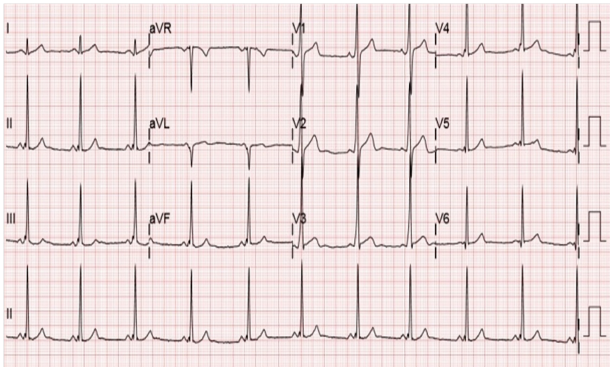


**Figure 1.** (A) T1-weighted brain magnetic resonance imaging (MRI) revealed diffuse brain atrophy with widening of the sulci. (B) T2-weighted MRI revealed cerebellar atrophy with prominent folia.

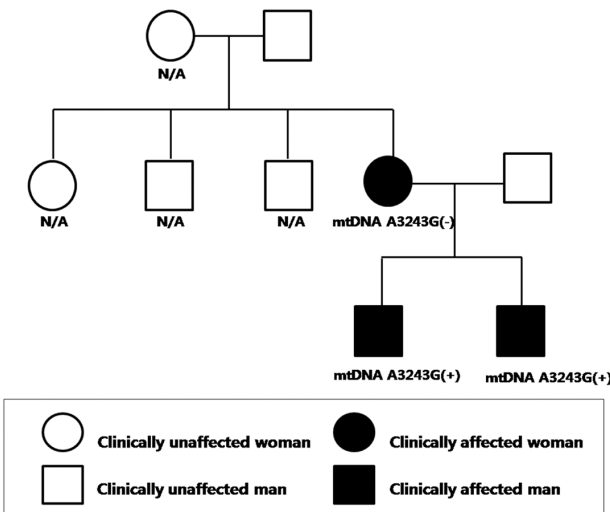
병력이 있었다(Fig. 3).

**신체 검사:** 내원 당시 혈압 115/68 mmHg, 맥박 86회/분, 호흡수 20회/분, 체온 36.1°C이었고, 키 168.3 cm, 체중 54.5 kg 이었다. 두경부 및 흉부, 복부 진찰에서 특이소견은 없었다. 신경학적 진찰에서 의식은 명료하였으며 운동실조 및 경미한 보행 장애를 보였고 finger to nose test 결과는 정상이었다. 안과 검진에서는 시야는 정상이었으나 색맹 및 색각 저하 소견을 보였다. 순음청력검사에서는 양측성 감각신경성 난청 소견을 보였다(Fig. 4).

**검사실 소견:** 말초혈액 검사에서 백혈구  $5.5 \times 10^3/L$ , 혈색소 12.2 mg/dL, 혈소판  $265 \times 10^3/L$ 였다. 생화학 검사에서 혈당은 745 mg/dL였고 혈액요소질소 16 mg/dL, 크레아티닌 0.77 mg/dL였다. 전해질 검사에서 나트륨 120 mmol/L, 칼륨 4.8



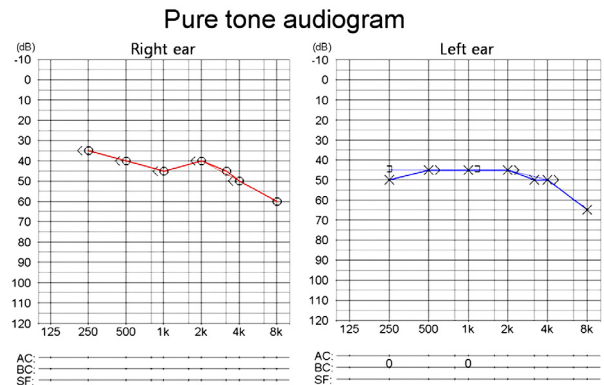
**Figure 2.** Electrocardiography revealed short PR intervals and accelerated AV conduction, which are consistent with Wolf-Parkinson-White syndrome. PR: 0.08 sec.



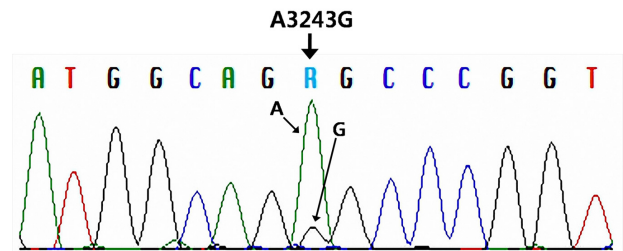
**Figure 3.** A family pedigree revealed a point mutation in the mitochondrial DNA of the patient and a clinically affected family member.

mmol/L, 염화물 84 mmol/L였다. 혈청 bicarbonate는 22.4 mEq/L였고, 젖산은 1.6 mmol/L (참고치: 0.7-2.5 mmol/L)로 정상이었다. 소변 케톤 양성이었으나 동맥혈 가스검사에서 pH 7.395이고 음이온 차(anion gap)는 17 mEq/L로 산증은 없었다. HbA1c 18.1%였고 혈청 C-peptide는 식전 0.2 ng/mL, 식후 2시간 0.1 ng/mL였으며 glutamatic acid decarboxylase Ab < 0.1 U/mL (참고치: 0-1.45 U/mL), insulin Ab 5.4% (참고치: 0-7%)였다. 자가 항체는 음성이나 혈청 C-peptide 저하 소견으로 제1형 당뇨병을 진단하고 인슐린 치료를 시작하였다. 환자의 저나트륨혈증은 심한 고혈당에 동반된 가성저나트륨혈증(pseudohyponatremia)으로 판단하였고, 혈당이 안정됨에 따라 호전되었다.

**치료 및 경과:** 소뇌 위축과 이로 인한 운동실조와 보행 장애, 정신 지체 및 WPW 증후군을 가지고 있던 18세 환자에서 제1형 당뇨병이 병발하였기에 MELAS 증후군이 의심되어 사립체 유전자 서열 분석 검사를 시행하였고, A3243G 점 돌연변이를 확인하였다(Fig. 5). 환자의 어머니에서 사립체 유전자 서열 분석을 시행하였으나 돌연변이는 확인되지 않았고, 저신장 및 지적 장애의 병력이 있던 환자의 남동생에서 사립체 유전자 서열 분석 검사를 시행한 결과 환자와 마찬가지로



**Figure 4.** Pure tone audiography indicated bilateral sensorineural hearing loss. AC, air conduction; BC, bone conduction; SF, sound field.



**Figure 5.** A sequencing electropherogram revealed the A3243G mutation in the patient's mitochondrial DNA.

A3243G 돌연변이가 확인되었다. 환자는 혈당이 안정화되어 퇴원하였고, 이후 6개월 동안 인슐린 치료를 유지하면서 HbA1c는 7.6%까지 감소하였다.

## 고 찰

MELAS 증후군은 사립체 유전자 돌연변이에 의해 발생하는 사립체 질환의 대표적인 모델로, 병태생리학적 기전은 ATP 부족과 활성산소의 발생으로 세포 자멸사가 유도되어 조직 기능 장애가 발생한다고 제시되고 있다[5]. 따라서 사립체 유전자 돌연변이와 관계된 질환의 증상은 주로 에너지 요구량이 많은 골격근, 중추신경계, 심장, 신세뇨관, 췌장 등에서 우선적으로 발생한다. MELAS 증후군에서는 다양한 중추신경계 증상이 나타날 수 있는데, 구토를 동반한 발작성 두통, 의식 소실, 시야 장애, 청각 장애, 반신 마비, 경련이 나타날 수 있고, 일부에서는 인지기능 장애 및 치매로 진행하기도 한다. 뇌졸중 유사 발작은 MELAS 증후군 환자의 99%에서 볼 수 있는 신경학적 증상으로 산화질소 대사 이상과 내피세포 장애에 의한 뇌허혈로 인한 것으로 생각되고 있으며, 뇌 자기공명영상에서 허혈성 병변과 혈관 영역이 정확히 일치하지 않는 것이 특징이다[5]. 또한 청력 장애는 MELAS 증후군 환자의 25%에서 볼 수 있으며 보통 감각신경성 양측성 난청의 형태로 나타난다. 반면 소뇌 위축 및 운동실조는 드물게 나타나는 비전형적 증상으로, 국내에서는 소뇌 위축이 동반된 MELAS 증후군 환자는 아직까지 보고된 바 없다. 본 증례에서는 발작성 두통이 수년간 지속되고 의식 소실 및 소뇌 위축으로 인한 운동실조와 보행장애 등 여러 신경학적 이상이 있었으나 젖산 혈증 및 뇌졸중 유사 삽화, 근육병증 등 MELAS 증후군의 전형적인 증상들이 나타나지 않아 MELAS 증후군에 대한 의심을 하기는 어려웠던 것으로 판단된다. MELAS 증후군에서 정신 지체 및 치매 등의 인지기능 장애는 약 50%의 환자에서 볼 수 있는 비교적 흔한 증상이고 본 환자에서도 정신 지체가 동반되었으나 정신 지체의 원인이 매우 다양하여 다른 전형적인 증상이 동반되지 않은 상태에서 MELAS 증후군을 의심하기는 어려웠을 것으로 생각된다.

MELAS 증후군에서 심장 질환이 흔하게 나타나는데, 비후성 심근병증 및 확장성 심근병증 등 심근을 침범하는 경우가 20%로 가장 흔하고 WPW 증후군, 동기능 부전 등 전도 장애도 보고되어 있다. 사립체 A3243G 점 돌연변이를 가지고 있는 MELAS 증후군 환자의 약 13% 정도가 WPW 증후군의 병력이나 심전도 소견을 가지고 있는 것으로 보고되었고, 이

는 일반 인구에서 WPW 증후군이 0.3% 정도의 유병률을 보이는 것에 비해 매우 높은 편이다[6]. Lee 등[3]이 WPW 증후군을 동반한 MELAS 증후군 환자의 1예를 보고하였으나 분자유전학적 검사를 통해 사립체 유전자의 변이를 확인하지는 않았다.

MELAS 증후군에서는 사립체 기능 이상에 의해 당뇨병이 자주 동반될 수 있다. 당뇨병의 임상적 양상에 따라 제1형 당뇨병 또는 제2형 당뇨병으로 분류되지만 엄밀히 분류하자면 MELAS 증후군의 당뇨병은 유전자 이상에 의한 기타형태의 당뇨병에 속한다. 본 증례의 환자는 비자가면역성 제1형 당뇨병으로 간주되어 인슐린 치료를 받았다. 한국인 당뇨병 환자를 대상으로 연구한 보고에 의하면 진단 후 1년 이상 인슐린 치료가 필요하지 않다가 완전한 인슐린 결핍으로 진행한 비전형적 양상의 제1형 당뇨병 환자 중 10%에서 사립체 유전자 A3243G 돌연변이를 가지고 있었다[7]. MELAS 증후군에서 당뇨병이 발생하는 기전으로 췌장의 베타 세포에 존재하는 사립체의 호흡연쇄반응의 장애로 활성산소 생성이 증가되고, 이로 인해 베타 세포의 유전자 변이 및 세포 자체의 손상으로 인슐린 분비능이 감소할 것이라는 가설이 지지를 받고 있다[8]. 또한 근육 등의 말초 조직에서 사립체 호흡연쇄반응의 장애는 지방산 산화의 저하 및 세포 내 diacylglycerol, fatty acyl-CoA의 증가, 이로 인한 serine kinase system의 활성화를 통해 인슐린 수용체의 tyrosine kinase activity를 억제함으로써 인슐린 신호전달을 방해하여 포도당 흡수를 저해하는 등 인슐린 저항성을 유발하는 데도 관여하는 것으로 알려져 있다[8]. 새로이 진단된 당뇨병 환자에서 사립체 유전자 돌연변이에 의한 당뇨병을 처음부터 의심하기는 어려우나, 본 증례와 같이 갑자기 당뇨병이 발생한 젊은 환자에서 이전 신경학적 이상이나 심장 질환 등 다양한 임상 증상을 동반한 경우 이의 가능성을 고려해야 할 것이다.

사립체 관련 질환은 개인마다 다양한 임상양상을 보이는데, 이는 사립체 유전자의 heteroplasmy로 설명할 수 있다. 한 개체의 각 세포 안에는 수백 내지 수천 개의 사립체가 존재하며 사립체 안에는 여러 개의 사립체 유전자가 존재하지만 사립체 유전자의 돌연변이는 일부분에서만 나타나기 때문에 체세포 분열 결과 각 세포의 사립체 유전자의 변이의 정도는 상당히 다를 수 있다. 혈중 세포의 사립체 유전자의 heteroplasmy와 환자의 증상 정도에 연관성이 있는지 분석해 보려는 시도가 있었으나 명확한 상관관계를 보이지는 않았다[9]. 실제로 미토콘드리아 변이의 정도는 각 조직마다 다르게 나타나며 이러한 무작위성 때문에 환자의 다른 모계

가족 구성원들에게서 유사한 임상적 양상이 관찰되지 않을 수 있고, 모든 가족 구성원의 유전자 검사를 시행하는 것의 유용성은 떨어진다고 알려져 있다. 본 증례의 경우 가장 흔한 사립체 유전자의 점 돌연변이가 확인되었으며, 경미하나 증상이 동반되어 있어 환자의 어머니와 동생에서도 유전자 검사를 시행하였다. 환자의 어머니는 청각장애 및 일시적인 사지마비의 병력이 있어 MELAS 증후군이 의심되었으나 유전자 검사에서 사립체 유전자의 점 돌연변이는 확인되지 않았다. 환자의 동생은 아직 별다른 임상증상이 없으나 유전자 검사에서 사립체 유전자의 점 돌연변이가 확인되어 MELAS 증후군의 증상이 발생하지 않는지 추적관찰 중이다.

아쉽게도 MELAS 증후군에 대해 근본적인 치료는 없으며, 치료에 대한 가이드라인 또한 현재까지는 없다. 심근침범이 동반된 경우 약물요법, 당뇨병이 동반된 경우 식이조절 및 인슐린을 통한 혈당 조절 등 대증적인 치료가 이루어지고 있다. 신경학적 증상으로 경련에 대해 항 간질제를 투약가능하나 valproic acid와 그 유도제, barbiturate, chloramphenicol 등은 carnitine 생성을 억제하여 미토콘드리아의 베타 산화 및 지방산 산화를 저해할 수 있어 피해야 한다. 뇌졸중양 삽화에 대해서는 특별한 치료제는 없으나 L-arginine therapy의 효과가 인정되고 있다. L-arginine therapy는 뇌혈관 평활근의 이완에 작용하여 뇌졸중 유사 증상 및 간질 등의 발생 빈도를 줄이는 것으로 나타났고, 급성기 증상의 중증도를 경감시키는 역할이 있음이 보고되었다[10]. 이와 함께 감염, 경련 등 에너지 요구가 증가되는 상황에 대한 예방 및 조기 치료가 중요하다.

MELAS 증후군의 대부분은 신경학적 이상이 관찰되어 진단을 받게 되지만, 환자에서 증상이 나타나는 시기 및 임상 양상이 매우 다양하기 때문에 의심하기는 상당히 어렵다. 본 증례와 같이 정신지체, 발작성 두통, 의식소실, 운동실조 등 다양한 중추신경계 증상이 비교적 어린 나이에 나타난 환자에서 WPW 증후군이나 비자가면역성 제1형 당뇨병 등 서로 연관성을 가지지 않은 여러 기관의 질환이 병발할 경우 MELAS 증후군의 가능성을 고려해야 한다. MELAS 증후군은 치명적인 뇌졸중 유사 발작, 심근병증, 경련 등이 발병할 수 있어 임상적 의심과 조기 진단이 환자의 치료와 예후에 중요할 것이다.

## 요 약

저자들은 정신지체, 발작성 두통, 의식 소실, 소뇌 위축에

의한 운동실조 등 여러 신경학적 이상 증상 및 WPW 증후군으로 치료 중이던 환자가 갑자기 발생한 고혈당에 대한 검사 결과 제1형 당뇨병의 임상 양상을 보여 MELAS 증후군을 의심하였고, 분자유전학적 검사를 통해 A3243G 사립체 유전자 점 돌연변이를 확인하였기에 이를 보고하는 바이다.

**중심 단어:** MELAS 증후군; 미토콘드리아성 뇌병증; Wolff-Parkinson-White 증후군; 제1형 당뇨병

## REFERENCES

1. Pavlakis SG, Phillips PC, DiMauro S, De Vivo DC, Rowland LP. Mitochondrial myopathy, encephalopathy, lactic acidosis, and stroke-like episodes: a distinctive clinical syndrome. *Ann Neurol* 1984;16:481-488.
2. Ruiz-Pesini E, Lott MT, Procaccio V, et al. An enhanced MITOMAP with a global mtDNA mutational phylogeny. *Nucleic Acids Res* 2007;35:D823-828.
3. Lee MH, Sung YJ, Yoon JH, et al. Wolff-Parkinson-white syndrome in a patient with mitochondrial encephalopathy, lactic acidosis and stroke-like episodes syndrome. *Korean Circ J* 2011;41:674-676.
4. Kim JA, Ahn JM, Lee YM, Kang HC, Lee JS, Kim HD. A case of early onset MELAS patient with Wolff-Parkinson-White syndrome. *J Korean Child Neurol Soc* 2011;19:266-271.
5. Finsterer J. Cognitive decline as a manifestation of mitochondrial disorders (mitochondrial dementia). *J Neurol Sci* 2008;272:20-33.
6. Sproule DM, Kaufmann P, Engelstad K, Starc TJ, Hordof AJ, De Vivo DC. Wolff-Parkinson-White syndrome in Patients With MELAS. *Arch Neurol* 2007;64:1625-1627.
7. Lee WJ, Lee HW, Palmer JP, et al. Islet cell autoimmunity and mitochondrial DNA mutation in Korean subjects with typical and atypical Type I diabetes. *Diabetologia* 2001;44:2187-2191.
8. Sivitz WI, Yorek MA. Mitochondrial dysfunction in diabetes: from molecular mechanisms to functional significance and therapeutic opportunities. *Antioxid Redox Signal* 2010;12:537-577.
9. Mehrazin M, Shanske S, Kaufmann P, et al. Longitudinal changes of mtDNA A3243G mutation load and level of functioning in MELAS. *Am J Med Genet A* 2009;149A:584-587.
10. Koga Y, Povalko N, Nishioka J, Katayama K, Kakimoto N, Matsuishi T. MELAS and L-arginine therapy: pathophysiology of stroke-like episodes. *Ann N Y Acad Sci* 2010;1201:104-110.