

## 모계 유전된 제2형 당뇨병 및 청각 장애를 보인 MELAS 증후군 1예

분당제생병원 신경과, 한양대학교 의과대학 신경과학교실<sup>a</sup>

유현정 노숙영 이구은 고성호<sup>a</sup>

### A Case of MELAS with Maternally Transmitted Type II Diabetes Mellitus and Deafness

Hyun-Jeung Yu, M.D. Sook-Young Roh, M.D., Koo-Eun Lee, M.D., Seong-Ho Koh, M.D.<sup>a</sup>

Department of Neurology, Bundang Jesaeng General Hospital, Department of Neurology, College of Medicine, Hanyang University<sup>a</sup>

MELAS syndrome is typically a multisystemic disorder. We report one case of MELAS showing both maternally transmitted type II diabetes mellitus (DM) and deafness. A 41-year-old woman was admitted because of severe headache and vomiting. She developed type II DM at age 26 and was followed by bilateral sensorineural type hearing loss at age 37. Family history revealed that her mother and two sisters suffered from similar disorders. MELAS with A3243G point mutation was confirmed in the patient and her daughter.

J Korean Neurol Assoc 25(3):416-418, 2007

**Key Words:** MELAS, Deafness, Diabetes

사립체 DNA 유전자 변이에 의한 MELAS 증후군(Mitochondrial Encephalomyopathy with Lactic Acidosis and Stroke-like episode)은 두통, 구토, 의식 장애, 경련, 편마비와 같은 증상들을 흔히 야기하며, 당뇨, 감각신경성 청각 장애 등의 증상들도 일으킬 수 있다.<sup>1-3</sup> MELAS를 일으키는 사립체 DNA의 유전자 변이로 다양한 변이들이 보고되었으나 약 80%에서는 루이신 전달 RNA 3243번째 염기인 adenine이 guanine으로 점돌연변이되어 발생한다.<sup>4</sup>

외국의 경우 모계 유전성 제2형 당뇨병을 동반한 유전성 감각신경성 청각장애를 보인 환자에 대한 보고가 몇 차례 있었으나<sup>5</sup> 국내에는 아직 보고된 바가 없다. 본 저자들은 모계 유전성 제2형 당뇨병과 청각 장애를 경험하였기에 문헌고찰과 함께 보고

하고자 한다.

## 증례

41세 여자가 반복적인 두통과 열감을 주소로 내원하였다. 환자는 청력 소실로 대화가 불가능하여 보호자인 남편을 통해 문진을 진행하였다. 환자는 오른손잡이로 출생 시 건강하였으며 25세까지 특이한 병력 없이 지냈다고 하였다. 15년 전인 26세 때 처음 제2형 당뇨병이 있다는 진단을 받았으며, 4년 전부터 감각신경성 청력 장애가 생겨 전혀 듣지 못하게 되었고 당시 타 병원 이비인후과에서 당뇨 합병증에 의한 청력 소실로 진단되었다. 그 후 1년에 1회 정도 심한 두통, 열감 및 구토가 재발하여 타병원에 단기간 입원하였으며 곧 호전되어 퇴원했다고 한다. 내원 2달 전부터 시력 저하를 호소하였으나 타병원 안과 및 내과 진료에서 당뇨 이외에 이상 소견이 없다는 이야기만 들었다고 하였다. 내원 1일 전 발생한 심한 두통과 열감 및 구토로 본원 외래를 통해 입원하였다. 입원 3일경부터 간호사가 자신을 죽이려한다는 망상과 공격적인 행동 등의 정신병적 증상들을

Received April 8, 2007 Accepted May 25, 2007

\*Hyun-Jeung Yu, M.D.

Department of Neurology, Bundang Jesaeng General Hospital  
255-2 Seohyun-dong, Bundang-gu, Seongnam-si, Gyeonggi-do,  
463-774, Korea

Tel: +82-31-779-0216 Fax: +82-31-779-0897

E-mail: yhj3140@daum.net

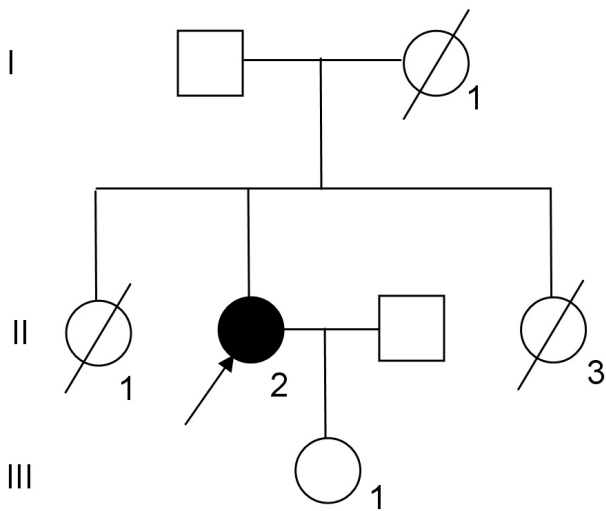


Figure 1. Pedigree diagram of the patient.

보였다.

가족력상 3녀 중 차녀로 제2형 당뇨병과 청력 소실로 고생 하던 어머니는 43세에 사망하였고 언니와 여동생 모두 제2형 당뇨병 및 청력장애로 고생하다 각각 22세와 19세에 사망하였다고 하였으나 정확한 사망 원인에 대해서는 모른다고 하였다. 환자에게는 16세의 딸이 하나 있으며 딸에게는 별다른 증상이 나타나지 않았다고 한다(Fig. 1, Table 1).

이학적 진찰에서 입원 당시 생체 활력 징후는 정상이었다. 신경학적 검사에서 의식은 명료하였으나 청력 소실로 인하여 고위피질기능 검사는 시행할 수가 없었으나 그 외 특이 사항은 확인되지 않았다. 입원 당시 측정된 흉부 X선 검사는 정상이었으나 혈액 검사에서 혈당이 247 mg/dl이었으며 HbA1c가 7.7%로 증가되어 있었다. 뇌척수액 검사를 포함한 다른 검사들에서는 특이 소견이 확인되지 않았다. 뇌병변을 확인하기 위하여 시행한 뇌자기공명영상 검사에서 다발성의 뇌병변과 심한 뇌위축을 확인하였다(Fig. 2-A). 뇌파검사에서는 전반적인 극서파 복합 소견을 확인하였다.

가족력과 반복적인 두통, 구토, 청각 장애, 제2형 당뇨병 등의 임상 증상 및 특정 뇌동맥 영역에 국한되지 않는 다발성 뇌병변의 뇌자기공명영상 검사 소견 등으로 MELAS의 가능성을

생각하였다. 이를 확인하기 위한 분자 유전학적 검사를 시행하였고 말초 혈액 백혈구의 사립체 DNA에 대한 직접 시퀀싱법으로 사립체 루이신 전달 RNA의 3243번 염기의 heteroplasmy와 A→ 점돌연변이를 확인하여 MELAS로 전달할 수 있었다(Fig. 2-B). 이와 같은 유전적 이상은 딸에게서도 확인되었다(Fig. 2-C).

## 고 찰

지금까지 국내에 8예가 보고된 바<sup>5</sup> 있는 MELAS 증후군의 기전으로 사립체 DNA의 점돌연변이에 의한 사립체 호흡쇄의 기능 장애가 가장 널리 받아들여지고 있다.<sup>6</sup> 사립체 DNA 유전자 점돌연변이 위치들로는 3243, 3252, 3271 및 14453 등이 알려져 있다.<sup>7</sup> 이 중 3243번째 염기인 adenine이 guanine으로 바뀐 경우가 가장 많아서 80% 이상을 차지한다.<sup>4</sup> MELAS 증후군은 두통, 구토, 의식 장애, 경련, 편마비, 당뇨 및 감각신경성 청각 장애 등의 다양한 임상 증상들을 나타낼 수 있다.<sup>1-3</sup> 외국의 보고에 의하면 MELAS 증후군의 증상으로 당뇨와 감각신경성 청각 장애가 함께 생기는 경우가 드물지 않다.<sup>3</sup> 그러나 국내에 보고된 MELAS 증후군 환자들에서 모계 유전성 제2형 당뇨병과 청각 장애를 동시에 보인 경우는 없었다. 이 등의 보고에서<sup>5</sup> 정신병적 증상을 보인 MELAS 환자의 가족 중 한 명이 당뇨와 청각 장애를 보인다고 하였으나 유전학적으로 확인되지 않았으며 가족 중 같은 증상을 보인 사람이 아무도 없다는 점 등은 전형적인 모계 유전성 당뇨병과 청각 장애라고 하기에는 무리가 있다. 본 증례의 경우 가족 중 아버지와 딸을 제외한 모든 구성원에서 제2형 당뇨와 청력 소실이 확인되었고 환자 및 딸에게서 유전자 검사를 통해 3243번째 염기가 adenine에서 guanine으로 점돌연변이된 것을 확인하여 MELAS의 증상으로 모계 유전된 제2형 당뇨와 청력 소실이 확인된 첫 증례이다.

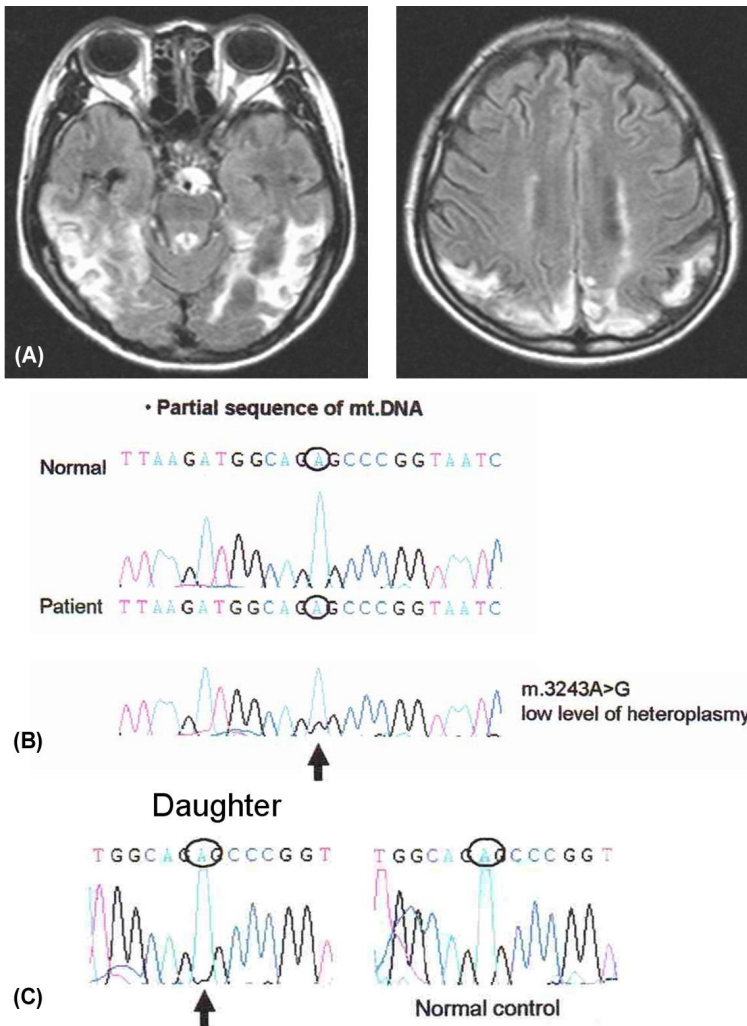
MELAS 증상으로 나타나는 제2형 당뇨 및 감각신경성 청각 장애에 대한 정확한 기전은 아직 확립되지 않았으나 다음과 같은 가설들이 제시되고 있다. 현재까지 인정되고 있는 당뇨의 기전으로는 췌장 소도 세포에 존재하는 사립체의 기능 이상으로 소도세포가 산화성자극에 의한 손상을 받게 되고 이로 인해 인슐

린의 분비기능이 떨어진다는 가설이다.<sup>8</sup> 감각신경성 청각 장애는 청각을 담당하는 신경 세포에서 사립체 기능 장애로 인하여 에너지 생성에 장애가 발생하고 이로 인한 신경세포의 사멸 및 청각신경의 기능 저하가 관여할 것이라는 설명이 널리 받아들여지고 있다.<sup>9</sup>

본 증례처럼 모계 유전된 감각신경성 청각

Table 1. Clinical features of the affected family members

Number	Clinical features
I-1	DM, Adult onset deafness, Death at age 43 (cause of death - unknown)
II-1	DM, Hearing difficulty, Death at age 22 (cause of death - unknown)
II-2 (proband)	DM, Adult onset deafness
II-3	DM, Hearing difficulty, Death at age 19 (cause of death - unknown)
III-1	There is yet no symptom.



**Figure 2.** Brain MR images of the proband. FLAIR axial images show high signal intensities in bilateral temporo-parieto-occipital area and diffuse brain atrophy with enlarged ventricles (A). Direct PCR-sequencing around MTTL1: 3234 shows A → G heteroplasmy and point mutation in the proband (B).

소실 및 제2형 당뇨병이 동반된 환자를 외국에서는 보고한 바 있으나,<sup>3</sup> 국내에서는 아직까지 유전적 검사를 통해 확진된 예가 없는 것을 고려할 때, 청력 소실을 동반한 당뇨병 환자를 진료함에 있어서 가족력에 대해 보다 정확하게 문진할 필요가 있으며, 의심이 되는 경우 유전자 검사를 통한 MELAS의 진단을 고려해야 할 것이다. 본 저자는 모계 유전된 감각신경성 청력 소실과 제2형 당뇨병을 보인 MELAS를 분자유전학적 검사를 통하여 확진한 1예를 보고한다.

## REFERENCES

- DiMauro S, Schon EA. Mitochondrial respiratory-chain diseases. *N Engl J Med* 2003;348:2656-2668.
- Huang CC, Kuo HC, Chu CC, Liou CW, Ma YS, Wei YH. Clinical phenotype, prognosis and mitochondrial DNA mutation load in mitochondrial encephalomyopathies. *J Biomed Sci* 2002;9: 527-533.
- van den Ouweland JM, Lemkes HH, Ruitenbeek W, Sandkuijl LA, de Vijlder MF, Struyvenberg PA, et al. Mutation in mitochondrial tRNA(Leu)(UUR) gene in a large pedigree with maternally transmitted type II diabetes mellitus and deafness. *Nat Genet* 1992; 1:368-371.
- Reardon W, Ross RJ, Sweeney MG, Luxon LM, Pembrey ME, Harding AE, et al. Diabetes mellitus associated with a pathogenic point mutation in mitochondrial DNA. *Lancet* 1992;340:1376-1379.
- Lee JY, Jo YS, Na SJ, Ki CS, Lee KE, Kim YD. A case of MELAS with schizophrenia-like psychiatric symptoms. *J Korean Neurol Assoc* 2005;23:830-832.
- Zeviani M, Spinazzola A, Carelli V. Nuclear genes in mitochondrial disorders. *Curr Opin Genet Dev* 2003;13:262-270.
- Ravn K, Wibrand F, Hansen FJ, Horn N, Rosenberg T, Schwartz M. An mtDNA mutation, 14453G-->A, in the NADH dehydrogenase subunit 6 associated with severe MELAS syndrome. *Eur J Hum Genet* 2001;9:805-809.
- Sener A, Malaisse WJ. Stimulation by D-glucose of mitochondrial oxidative events in islet cells. *Biochem J* 1987;246:89-95.
- Fischel-Ghodsian N. Mitochondrial deafness. *Ear Hear* 2003;24:303-313.