

Lesch-Nyhan 증후군 환자의 자해 예방

이지현 · 김지훈* · 김재문 · 정태성 · 김 신

부산대학교 치과대학 소아치과학교실, 의과대학 정신과학교실*

국문초록

Lesch-Nyhan 증후군은 purine의 대사장애를 보이는 질환이다. 신생아에서 대략 1:100,000 정도의 이환율을 보이는 X 염색체 열성 유전 질환으로 남자에서 흔하며, purine의 대사에 관여하는 효소인 hypoxanthine guanine phosphoribosyl transferase(HGPRT)의 결손 또는 활성 감소 결과, 과도한 요산 형성 및 과요산혈증(hyperuricemia)이 일어난다.

이 질환은 임상적으로 정신지체, 무도증(choreoathetosis), 경련성 뇌성 마비, 심각한 자해 행위가 특징이다. 이 중 자해 행위는 입술과 혀, 손가락을 깨무는 경우가 흔하고, 혀와 손가락이 완전히 절단될 수도 있다. 이 경우 자해로 인한 통증 뿐 아니라, 상처 부위로의 2차 감염 및 연조직 결손으로 인한 심미성이 문제가 된다.

본 증례는, 상악악 유전치의 입술 깨물기 습관에 의해 하순이 심하게 손상된 Lesch-Nyhan 증후군 환아로서, mouth guard를 이용한 보존적인 방법과 소아정신과와의 협진을 통한 신경학적 약물치료를 자해에 의한 손상을 방지하여, 단기간에 비교적 만족할 만한 결과를 얻었기에 이를 보고하는 바이다.

주요어 : 레쉬-나이한 증후군, 마우스가드, 자해행위

I. 서 론

Lesch-Nyhan 증후군은 purine의 대사에 장애를 보이는 질환으로 1964년 Lesch와 Nyhan에 의해 처음 보고되었다¹⁾. 신생아에서 1:100,000 정도의 이환율을 보이는 X 염색체 열성 유전질환으로 남자에서 흔하며, purine의 대사에 관여하는 효소인 hypoxanthine guanine phosphoribosyl transferase (HPRT)의 결손 또는 활성 감소를 보인다^{2,3)}. 요산 과다생성에 의한 과요산혈증 등의 신기능 장애가 나타나고, 신경학적 증상으로 인해 단순한 뇌성마비로 오진되는 경우가 흔하다^{3,4)}.

민족에 따른 호발성은 없고, 한국인에서도 비교적 흔히 볼 수 있으며, 연령증가와 함께 신장계, 신경학적 증상들이 나타나 결국 장애와 수명의 단축을 초래한다⁵⁾.

이 질환은 임상적으로 정신지체, 무도증(choreoathetosis), 경련성 뇌성마비, 심각한 자해 행위 등을 특징으로 한다⁶⁾. 치과적으로 가장 문제가 되는 것은 자해 행위로서 입술과 혀, 손가락을 깨무는 경우가 흔하고, 심한 경우에는 혀와 손가락이 완전히 절단되며^{1,7)}, 자해로 인한 통증 뿐 아니라 상처 부위를 통한 2차 감염과 연조직 결손에 따른 심미성 손상이 문제가 된다.

환자의 자해 행위를 막기 위해서는 치과 의사의 적극적인 개입이 요구되며, 이를 차단하기 위하여 지금까지 신체속박, 전악 발치, 교상을 방지하기 위한 다양한 형태의 장치들이 사용되어 왔다^{7,8)}. 또한, 상악골 절단술에 의한 인위적인 전치부 개교의 형성도 한 방법으로 추천된 바 있다⁹⁾.

그러나 위와 같은 방법들은 조직의 손상을 막아주는 보존적 효과는 있으나, 자해 행동 자체를 줄이는 데는 한계를 보여 지속되는 자해로 인한 조직 손상이 점진적으로 악화될 가능성이 있었다. 또한 물리적으로 자해를 막을 경우에는 새로운 방법으로 다른 부위로 자해 행위가 전이되거나, 차단 장치를 제거하기 위해 노력하는 과정에서 다른 손상을 입는 경우도 있다¹⁰⁾. 따라서 자해 행동 자체를 줄여주는 것이 치아와 구강 조직에 대한 더 이상의 손상을 막아주는 효과적인 원인요법이 될 수 있다.

교신저자 : 정 태 성

부산시 서구 아미동 1가 10번지

부산대학교 치과대학 소아치과학교실

Tel: 051-240-7451

E-mail: tsjeong@pusan.ac.kr

의학적으로 이 질환의 치료제로 알려진 allopurinol은 요산의 농도를 낮추어 고요산에 의한 신부전을 예방하는 데에는 효과적이나 신경학적, 행동학적 문제의 개선에는 비효과적이다¹¹⁾.

본 증례에서는, 상하 유전치의 입술 깨무는 습관에 의해 하순이 심하게 손상된 Lesch-Nyhan 증후군 환아를 대상으로, 발치를 배제한 치아삭제와 soft mouth guard를 이용한 보존적인 방법으로 자해에 의한 손상을 방지하고, 한편으로는 소아정신과와의 협진을 통한 약물요법으로 자해 행동을 줄이는 방법을 시도하여 비교적 만족할 만한 결과를 얻었기에 이를 보고하는 바이다.

Ⅱ. 증 례

부산대학교병원 소아과에서 Lesch-Nyhan 증후군을 보이며 과요산혈증과 경련성 뇌성마비로 치료 중인 4세 남아가 자해로 인한 아랫입술과 손가락 손상의 방지를 위한 대책으로 전악발치를 위해 의뢰되었다. 가족력 상, 2살 위의 형도 Lesch-Nyhan 증후군으로 자해 예방을 위한 적절한 처치를 받지 못해 구강주위 안면조직이 광범위하게 결손된 상태였고, 환아의 어

머니가 Lesch-Nyhan 증후군의 보인자로 추정되었다.

초진의 구강검사서 하악 좌측 유중절치와 유측절치는 이미 발치되어 있었고, 입술깨물기 습관에 의해 하순에는 열상과 궤양이 보였으며, 2차 감염으로 인하여 구강주위 연조직 부위에 화농이 형성된 상태였다(Fig. 1). 소아과의 담당의는 전악 발치를 의뢰하였으나, 상담과정에서 보호자는 가급적 비발치에 의한 치료를 원하였으므로, 1차적으로는 발치를 배제한 치료계획으로 구강보호장치를 이용하여 보존적인 접근을 시도하고, 이에 실패할 경우 2차적으로 발치를 고려하기로 계획하였다.

다양한 장치 중 비교적 손상방지 효과가 뛰어나고 장착이 간편한 soft mouth guard로 자해를 예방하기로 결정하고 환자의 자해와 관련한 정신심리학적 분석을 위해 소아정신과에 의뢰하였다. 소아정신과 전문의가 정신의학적 면담과 관찰을 시행한 결과, 환아가 보호기관에 상주하고 있어 충분한 양육을 받지 못한 환경으로 밝혀졌고, 자신이 돌봄을 받지 못하고 있거나 욕구의 좌절이 있을 때, 불안이 증가되는 경향이 발견되었다. 따라서 환아는 불안을 줄이고 공격성을 표현하기 위해 운동기능이 미약한 팔, 다리 대신 치아를 통한 자해 행동을 반복적으로 하는 것으로 파악되었다.



Fig. 1. Lesch-Nyhan syndrome patient, showing soft tissue injuries of lower lip.

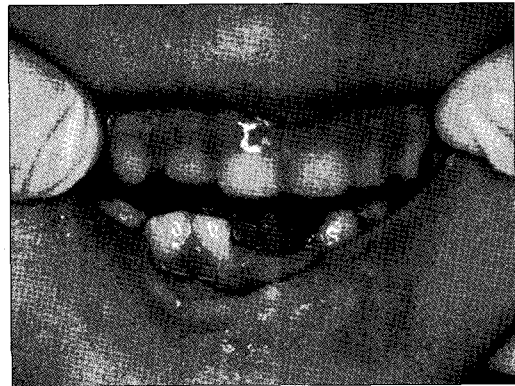


Fig. 2. Immediate after of mouthguard delivery.



Fig. 3. The injuries of lower lip was not observed 7 months after mouthguard therapy.

이러한 평가에 따라 자해와 관련한 정신심리학적 환경을 개선할 목적으로 보호자의 양육시간을 늘이는 한편, 약물 투여를 결정하였다. 항불안제인 sertraline 12.5mg과 세로토닌-도파민 길항제인 risperidone 0.25mg을 투여하였으며, 1주후 용량을 증가시켜 sertraline 25mg, risperidone 0.5mg으로 유지하였다. 내원 15일째부터 자해 행동과 짜증이 현저하게 줄었으며 보호자와 상호작용하는 시간과 웃는 시간이 늘어났다. 내원 1개월 후부터는 자해 행동이 거의 소실되어 주 1회 이하로 유지되었으며, 이후 자해 행동은 감소되어 내원 4개월째에는 월 1회 이하가 되었다.

치과적으로는 진공성형 과정으로 mouth guard를 제작하여, 환아에게 적용하였으며(Fig. 2) 이후 7개월간의 관찰 결과, 환아는 mouth guard 에 잘 적응하고 있었다. 초진에서 보였던 자해로 인한 입술 주위 조직의 외상은 더 이상 관찰되지 않았고, lip line도 결손되지 않고 연속성이 유지되었다(Fig. 3).

III. 총괄 및 고찰

1964년 Lesch-Nyhan 증후군이 처음 알려진 이후, 이 질환에 대한 많은 연구보고가 있었다. 1967년에는 이 질환의 생화학적 특성이 알려져 효소 진단이 가능하게 되었고²⁾, 1983년 cDNA가 cloning 되고¹²⁾, 1990년 genomic DNA의 구조가 알려짐에 따라¹³⁾ 분자유전학적 연구와 진단 및 치료법 개발에 관한 의학적 연구가 활발히 진행되고 있다.

Lesch-Nyhan 증후군은 purine의 대사 이상으로 생기는 질환이다. Purine은 세포 에너지의 1차적 근원인 ATP를 생산하며 pyrimidine과 결합해서 RNA와 DNA의 근원을 생산하고, 대사조절, 신호전달과 신호해석에 중요한 역할을 하는 기본 조효소인 NAD, NADH, GTP, cAMP 및 cGMP를 생산한다. Purine 대사의 마지막 산물인 요산은 불용성이며 체내에 잔류되면 독성을 보이므로 반드시 계속 배설되어야 한다. Lesch-Nyhan 증후군과 같은 purine 대사 이상 유전질환은 여러 임상 증상을 동반하는데, 이에는 고요산혈증, 급성 신부전, 통풍, 설명되지 않는 신경질환(경련, 근무력, 무도병과 보행실조), 발달장애, 정신지체, 자해와 공격성, 자폐적 행동양상, 해명되지 않는 빈혈, 잦은 감염(면역결핍)과 청력 소실 등이 있다.¹⁷⁾

Lesch-Nyhan 증후군은 출생시에는 명백한 신경학적 장애를 보이지 않으나, 수개월 후에 발달 지연과 신경학적 증상이 발현되며 8~12개월에는 추체 외로 증상이 나타나고 무도증과 근육 경직이 나타난다. 12개월 무렵 반사 항진, 지속적인 발목 클로누스, 바빈스키 양성, 하지의 가위 현상 등이 관찰된다. 인지 능력은 대개 경도 또는 보다 진행된 정도의 정신지체를 보인다.¹⁴⁾

자해 증상은 대개 1세 전후에 시작되며 간혹 10대 후반에 나타나기도 한다. 대개는 자신의 신체를 물어뜯는 행동을 보이면서 시작되는데, 손가락의 절단과 입술 주위 조직의 손실을 초래하므로, 적절한 예방적 치치가 요구된다.

Breese 등¹⁵⁾은 Lesch-Nyhan 동물 모델을 사용한 연구에서 자해행동은 기저핵에서의 도파민 기능 이상의 결과임을 증명하였다. 이 연구에서 신생 쥐에게 6-hydroxydopamine을 주사하여 성장시킨 경우 선조체 뉴런에서 도파민 과민감성(초민감성)이 나타났으며, 이들 쥐에서 Lesch-Nyhan 증후군에서 나타나는 증상인 입과 사지의 상동증, 자신의 신체를 무는 등의 자해 행동을 보였다. 또한 도파민 전달을 증가시키는 약물(pemoline)도 실험쥐에서 자해 행위를 야기한다.¹⁶⁾

원숭이에서 조기의 사회적 박탈이 자해행동 및 상동적 행동과 관계있는데, Lewis 등¹⁷⁾은 어린 시절 조기에 사회적 박탈을 경험한 동물에서 선조체 및 흑질의 도파민 뉴런의 감소와 함께 도파민 수용체의 과민성이 있음을 보고하였다.

자해행동에는 도파민 외에도 다른 신경전달물질이 관여하는데, 세로토닌이 그 하나이다. 신생 쥐에게 6-hydroxydopamine을 주사하여 성장시킨 경우 선조체 뉴런에 도파민의 과민감과 함께 세로토닌(5-HT)이 증가된 것이 보고되었다.^{18,19)} 그러나 도파민 수용체에만 관여하거나, 세로토닌 수용체에만 관여하는 약물들만으로는 자해행동을 줄이는데 한계가 있는 반면²⁰⁾, clozapine이나 risperidone 등 세로토닌-도파민 길항제들은 다른 항정신병 약물에 비해 비교적 일관된 효과들이 보고되고 있다.^{21,22)} 그러나 clozapine은 agranulocytosis 등의 치명적인 부작용이 나타날 가능성이 있기 때문에 매주 CBC(count blood cell) 검사를 해야 하는 단점이 있어, 본 증례에서는 risperidone을 사용하였다. 4개월간 risperidone 1mg을 사용하였으며, 관찰 기간 동안 근긴장 곤란증, 정좌 불능증 및 파킨슨 증후군 등의 부작용은 관찰되지 않았으며 병용한 세로토닌의 부작용도 관찰되지 않았다.

대부분의 의학문헌에서는 구강주위 조직의 자해를 막기 위한 방법으로 발치만 언급하고 있다. 발치는 자해로 인한 구강 주위 조직의 손상을 방지하는 가장 확실한 방법이지만, 유치를 너무 어린 나이에 발거하는 경우 심미적이지 못하고, 저작이 어려워지며, 치조골의 성장에 지장을 줄 수 있고 치은퇴축이나 공간 소실 등의 무수한 이차적인 문제를 초래할 수 있다.²³⁾ 그러므로 Lesch-Nyhan 증후군에서 무조건적인 발치 보다는 보존적인 접근을 통해 자해 예방이 시도되어야 할 것이다.¹⁾

자해 예방을 위한 장치로는 soft mouth guard와 전치부를 개교시키는 bite block, 연조직을 직접 피개하여 보호해 주는 lip / tongue guard, 구강 밖으로 strap을 연결해서 사용하는 acrylic tray, 교정용 band에 연결한 lip bumper 등이 사용되고 있다.²⁴⁻²⁶⁾ 그러나 이러한 장치들은 환아의 구강내에 장치를 고정하는 동안 행동조절의 어려움이나 장치 자체의 구강내 유지에 어려움이 있어 실패할 가능성이 높다. 이 중 soft mouth guard는 투명한 sheet로 제작되므로 심미적이고 파절의 위험이나 실수로 삼킬 위험이 없고, 부드러운 재질이므로 환자가 다른 장치에 비해 비교적 잘 적응하는 장점이 있다. 그러나 mouth guard는 시간이 지나면서 변색되어 재제작이 고려될 수 있고, 환자의 신경정신학적 문제로 협조도가 불량한 경우에

는 자해 예방에 비효과적이다. 그러므로 신경정신학적 문제 완화를 위한 정신과적 약물 치료가 동반되어야 자해예방의 효과가 더 크다고 생각된다.

본 증례에서는 soft mouth guard와 함께 소아정신과와의 협진을 통해 항경련 작용을 하는 진정제인 diazepam과 자해 행동을 줄이기 위해 risperadone을 사용하였고, sertaline HCl을 투여하여 항불안작용을 통해 자해 행동의 감소를 유도하였다. 7개월간 사용한 결과, 자해의 빈도는 현저히 감소되고 불안의 감소로 인한 양육자와의 상호작용이 증가되는 등 비교적 단기간에 만족스러운 수준의 호전을 보였다. 결론적으로, 자해로 인해 구강조직의 손상을 초래하는 Lesch-Nyhan 증후군에서, 발치를 배제한 보존적인 접근을 시도한 결과, 상당한 성과를 얻었으며, 향후 이러한 방법을 통해 환자의 증상이 호전되고 안모의 심미성이 유지되며, 삶의 질이 향상되는 등 여러 측면에서 더 바람직한 결과를 가져 올 것으로 사료되었다.

IV. 요약

신경정신과적인 증상으로 신체에 대한 자해행위를 보이는 증례들에 있어서, 아직까지 자해행위를 예방할 수 있는 표준적인 치료법은 확립된 바 없고, 단지 증상에 따른 대증요법과 함께 발치가 흔히 시행되고 있다. 본 증례에서는 뇌성마비를 동반한 유전성 질환인 Lesch-Nyhan 증후군으로 진단된 4세 남아를 대상으로 자해행위를 예방하기 위하여 soft mouth guard를 이용한 보존적인 방법과 소아정신과와의 협진을 통한 약물치료에 의하여 자해로 인한 조직의 이차 손상을 방지하여, 단기간에 비교적 만족할 만한 결과를 얻었다.

참고문헌

1. Lesch M, Nyhan WL : A familial disorder of uric acid metabolism and central nervous system function. *Am J Med*, 36:561-70, 1964.
2. Seegmiller JE, Rosenbloom FM, Kelly WN : Enzyme defect associated with a sex-linked human neurological disorder and excessive purine synthesis. *Science*, 155:1682-1684, 1967.
3. Bailys ME, Krakoff IH, Berman PH : Urinary metabolites in congenital hyperuricosuria. *Science*, 156:1122-1123, 1967.
4. Partington MW, Hennen BK : The Lesch-Nyhan syndrome: self-destructive biting, mental retardation, neurological disorder and hyperuricaemia. *Developmental Medicine and Child Neurology*, 9:563-572, 1967.
5. Smith BM, Cutilli BJ, Fedele M : Lesch-Nyhan syndrome. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol*, 78:317-8,

- 1994.
6. Scully C : The orofacial manifestation of the Lesch-Nyhan syndrome. *Int J Oral Surg*, 10:380-3, 1981.
7. Bundick J : Lesch-Nyhan syndrome. *Journal of Dentistry for Children*, 36:277-280, 1969.
8. Dick JL : Lesch-Nyhan syndrome: a treatment planning dilemma. *Pediatr Dent*, 4:127-30, 1982.
9. Macpherson DW, Wolford LM, Kortebein MJ : Orthognathic surgery for the treatment fo chronic self-mutilizationn of the lips. *Int J Oral and Max-Fac Surg*, 21:133-136, 1992.
10. Samuel MA, Steven NR : Risperidone antagonism of self-mutilation in a Lesch-Nyhan patient. *Prog Neuro-Psychopharmacol & Biol Psychiat*, 20:793-800, 1996.
11. Rashid N, Yusuf H : Oral self-mutilation by a 17 month-old child with Lesch-Nyhan syndrome. *Int J Paediatr Dent*, 7(2):115-7, 1997.
12. Jolly DJ, Okayama H, Berg P, et al. : Isolation and characterization of a full-length expresible cDNA for human hypoxanthine posphoribosyl transferase. *Proc Natl Acad Sci USA*, 80:477, 1983.
13. Edwards A, Voss H, Rice P, et al. : Automated DNA sequencing of the human HPRT locus. *Genomics*, 6:593, 1990.
14. 홍창의 : 소아과학. *대한교과서*(7판), 서울, 212-213, 2001.
15. Breese GR, McCown TJ, Baumeister AA, et al. : L-DOPA induced self-biting in rats treated with 6-hydroxydopamine(6-OHDA) as neonate:Models of self-mutilation observed in Lesch-Nyhan syndrome. *Fed Proc*, 43:928, 1984.
16. King BH, Cromwell HC, Hoa TL, et al. : Dopaminergic and Glutamatergic interaction in the expression of self-injurious behavior. *Dev Neurosci*, 20:180-187, 1998.
17. Lewis MH, Gluck JP, Beauchamp AJ, et al. : Long-term effects of early social isolation in rhesus monkeys(Macaca mulatta) : in vivo evidence for alterations in dopamine receptor sensitivity. *Brain Res*, 513:67-73, 1990.
18. Luthman J, Bolioli B, Tsutsumi T, et al. : Sprouting of striatal serotonin nerve terminals following selective lesions of nigro striatal dopamine neurons in neonatal rats. *Brain Res Bull*, 19:269-274, 1987.
19. Towle AC, Criswell HE, Maynard EH, et al. : Serotonergic innervation of the rat caudate following

- a neonatal 6-hydroxydopamine lesion: An anatomical, biochemical, and pharmacological study. *Pharmacol Biochem Behav*, 34:367-374, 1989.
20. Plech A, Brus R, Kalbflesch JH, et al. : Enhanced oral activity responses to intrastriatal SKF 38393 and m-CPP are attenuated by intrastriatal Mianserin in neonatal 6 OHDA-lesioned rats. *Psychopharmacology* 119:466-473, 1995.
 21. Roth BL, Craigo SC, Choudhary MS, et al. : Binding of typical and atypical agents to 5 hydroxytryptamine 6 and 5 hydroxytryptamine 7 receptor. *J Pharmacol Exp Ther*, 268:1403-1410, 1994.
 22. Sumiyoshi T, Kido H, Sakamoto H, et al. : In vivo dopamine-D2 and serotonin-5-HT2 receptor binding study of risperidone and haloperidol. *Pharmacol Biochem Behav*, 47:553-557, 1994.
 23. Lee JH, Berkowitz RJ, Choi BJ : Oral self-mutilation in the Lesch-Nyhan syndrome. *Journal of Dentistry for Children*, 69(1):66-9, 2002.
 24. Saemundsson SR, Roberts MW : Oral self-injurious behavior in the developmentally disabled: review and a case. *ASDC J Dent Child*, 64(3):205-9, 228, 1997.
 25. Evans J, Sirikumara M, Geogory M : Lesch-Nyhan syndrome and the lower lip guard. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol*, 76(4):437-40, 1993.
 26. Davila JM, Aslani MB, Wentworth E : Oral appliance attached to a bubble helmet for prevention of self-inflicted injury. *ASDC J Dent Child*, 63(2):131-4, 1996.

Abstract

PREVENTION OF SELF-MUTILATION IN PATIENT WITH LESCH-NYHAN SYNDROME:
A CASE REPORT

Ji-Hyun Lee, Ji-Hoon Kim*, Jae-Moon Kim, Tae-Sung Jeong, Shin Kim

Department of Pediatric Dentistry, College of Dentistry, Pusan National University

*Department of Psychiatry, College of Medicine, Pusan National University**

Lesch-Nyhan syndrome is a rare disorder of purine metabolism, first described in 1964. The incidence is estimated to be 1:100,000 birth. It is an X-linked recessive disorder in which affected males have a virtually complete deficiency of the enzyme hypoxanthine guanine phosphoribosyl transferase(HGPT). This enzyme deficiency gives rise to excessive uric acid production and consequent hyperuricemia.

Lesch-Nyhan syndrome is clinically characterized by mental retardation, choreoathetosis, spastic cerebral palsy, and severe self-mutilation behavior. Patient with Lesch-Nyhan syndrome mostly bite their lip, tongue and finger. In severe cases, partial or total amputation of the lip and tongue is common. Self-inflicted bites are often further complicated by secondary infection to injured site as well as pain. And tissue loss by biting results in esthetic problems.

This report presents a Lesch-Nyhan syndrome patient with self-mutilation, who have a destruction of perioral tissue, especially the lower lip. He was treated successfully with soft mouthguard, psychological and pharmacological method.

Key words : Lesch-Nyhan syndrome, Mouthguard, Self-mutilation