

Galactosialidosis

성균관대학교 의과대학 소아과학교실

임동진 · 이지은 · 진동규

Galactosialidosis는 리소솜내에서의 protective protein의 결함으로 인하여 β -galactosidase와 neuraminidase의 결핍이 동시에 나타나는 상염색체 열성으로 유전되는 대사성 질환이다. 임상증세는 침범하는 부위와 병이 병발하는 시기에 따라 매우 다양하여 조악한 얼굴과 cherry red spot, 간대성 근경련, 운동 실조, 정신 지체, 간 및 비장 종대, 골격변형, 심장 판막의 침범등을 보인다^{1, 3, 4, 13, 14}. 저자들은 남매에서 임상증상과 세포배양을 통한 효소분석을 통하여 진단된 Galactosialidosis 2례를 경험하였기에 보고하는 바이다.

증 례

1. 증 례 1

11년 1개월된 여아가 6세경부터 조악한 얼굴과 척추후만증, 정신 지체, 근시로 타병원에 내원하여 선천성 대사질환이 의심되어 치료를 받던 중에 점차 심해지는 정신 운동성 장애와 진신성 강직 간대성 경련을 주소로 2001년 1월 본원에 내원하였다. 과거력상 환아

는 재태기간 40주에 출생체중 3.2kg으로 정상 질식 분만을 하였고 1세경에 걷기 시작하였으나 이후 혼자 잘 걷지는 못하였으며 언어 발달이 느리고 발음이 부정확하였다. 양친은 건강하였으며 1명의 13년 1개월된 오빠가 있었는데 사시가 있었고 비교적 건강히 지냈다. 양 가계에 유전적 질환이나 근친 결혼의 증거는 발견할 수 없었다. 이학적 소견상 쇠약해 보였으며 체중은 21 kg (3-10p), 두위는 55 cm (97p) 였으며 맥박수 89 회/분, 호흡수 20회/분, 체온은 37°C 이었다. 큰 머리와 조악한 얼굴을 보였고 안저검사상 황반부에 cherry red spot (Fig. 1) 양안에서 관찰되었다. 홍곽의 변형이 있었으며 호흡음은 깨끗하였으나 흉골 좌측 하연에서 Grade II의 수축기 잡음이 청진되었다. 복부 소견상 간과 비장은 촉진되지 않았고 만져지는 덩어리는 없었다. 정신 지체 및 언어 장애를 보였고 관절의 구축과 경한 운동 실조가 있었다. 사지 건 반사는 항진되어 있었고 족간대성 경련이 있었다. 검사 소견상 말초 혈액 소견은 백혈구 6900/ μ l, 혈색소 11.2 g/dl, Hct 33.4%, 혈소판 257000/ μ l 이었고 BUN 14.9 mg/dl, creatinin 0.6/dl, protein 6.6 g/dl, albumin 4 g/dl, SCOT 24 IU/L, SGPT 14 IU/L 였으며 전해질은 Na,

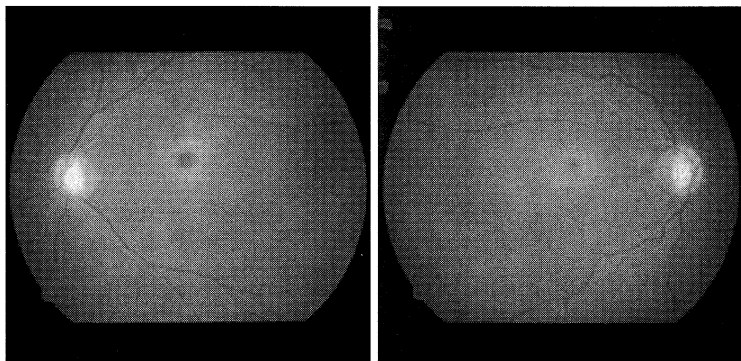


Fig. 1. Cherry red spot in case 1 pt.

K, Cl이 각각 142, 4.0, 112 (mEq/L), Ca/P은 9/5.5 (mg/dl)이었다. 소변검사는 S.G 1.025, RBC 0-2/HPF, WBC 0-2/HPF 였으며 단백뇨는 없었다. 흉부 X선 검사에서 흉곽의 변형을 보였으며 심초음파 검사에서 대동맥판의 비후와 심한 대동맥 역류를 보였고 더불어 좌심실의 확장이 있었다. 두부 MRI 검사상 axial flare image에서 양측 globus pallidus에서 고신호역을 나타냈으며 뇌실과 뇌실질은 정상소견을 나타내었다. 진단을 위한 우선적인 검사로 소변에서 oligosaccharide를 측정하였으며 측정 결과 의미있게 높아 감별 진단으로 sialidosis, galactosialidosis 혹은 mucopolidosis type II/III를 생각하였으며 이어서 피부의 섬유아세포를 추출, 배양하여 β -galactosidase와 neuramidase의 활성도를 측정하였다. 결과로 β -galactosidase의 활성도는 0.65 nmol/min/mg protein (reference range: 2.0-60), neuramidase의 활성도는 0.02 nmol/min/mg protein (reference range: 0.7-2.0)으로 두 효소 모두 현저히 낮은 활성도를 보여, Galactosialidosis로 진단되었다.

2. 증례 2

13세 남아가 여동생이 임상적으로 Galactosialidosis이 의심되어 검사를 위해 2001년 1월 본원에 내원하였다. 과거력상 발달 장애는 없었으며 6세경 사시로 타 병원에서 수술을 받았고 시력 장애로 안과서 치료중으로 8세경 한 차례 전신성 강직 간대성 경련이 있었고 최근 오래 걸거나 뛰면 힘들어진다고 하였다. 이학적 검사상 아파 보이지 않았으며 체중은 43 kg (25-50p), 신장은 148 cm (10-25p)였으며 맥박수 85회/분, 호흡수 20회/분, 체온은 37°C 혈압은 125/43 mmHg이었다. 얼굴이 특별히 조악한 모습은 아니었지만 안저 검사에서 cherry red spot을 보였다. 호흡음은 깨끗하였고 심잡음은 들리지 않았다. 복부에서 간과 비장은 만져지지 않았고 신경학적 검사상 정신 지체나 언어 장애는 없었으며 운동 실조도 보이지 않았으나 사지 건반사가 항진되어 있었고 족간대성 경련이 있었다. 검사 소견상 일반 혈액 및 일반 화학 검사는 정상 범위를 나타내었다. 척추 X선 검사에서 척추의 변형을 보였고 두경부 MRI 검사에서 특이 소견은 없었다. 심초음파 검사에서 대동맥판의 비후와 중등도의 역류 및 경한 좌심실의 확장을 보였다. 여동생이 Galactosialidosis로 진단되어 우선적인 검사로 소변에서 oligosac-

charide를 측정하였으며 측정 결과 동생과 같은 양상의 결과를 보여 Galactosialidosis로 진단할 수 있었다. 환아는 이후 점차적인 운동 능력의 저하를 나타내고 잦은 근간대성 경련을 보여 지속적인 치료중에 8개월 뒤 본원에서 동종 말초 조혈모세포 이식술을 시행 받았다.

고 찰

Galactosialidosis는 lysosomal protective protein/cathepsin A (PPCA)의 결핍으로 인해 lysosome에서의 neuraminidase와 β -galactosidase, serin esterase의 활성의 감소와 결과적인 조직과 소변에서의 sialylated oligosaccharides와 glycolipid의 축적을 나타내는 질환^{5,8)}으로 lysosomal protective protein/cathepsin A (PPCA)은 lysosome에서 다효소적 복합체의 형성을 통해 neuraminidase와 β -galactosidase의 발현을 조절하고 또한 일련의 endothelin-1을 포함하는 일련의 신경단백질의 말단 카르복실기에 대항하는 serin esterase의 활성(acid carboxypeptidase와 neutral esterase/deamidase)을 나타내는 다기능적인 당단백질이다^{2,5,7)}. Galjaard, D'Azzo 등이 neuraminidase와 β -galactosidase의 동시적 감소를 보인 질환에서 섬유아세포에서 추출된 일종의 당단백 교정인자를 주입하면 효소의 결핍이 교정될 수 있다고 기술한 이후 이 교정인자는 protective protein으로 불려졌으며¹⁻³⁾ 1974년 Norden과 O'Brien 등이 lysosomal β -galactosidase를 정제한 이후 많은 연구를 거쳐 protective protein가 현재 neuraminidase와 β -galactosidase와 더불어 복합체를 형성한다고 알려졌다¹⁵⁻¹⁷⁾. 현재 Galactosialidosis의 신뢰적인 진단은 생화학적 분석에 바탕을 두어 우선적으로 소변에서의 sialyloligosaccharides의 검출을 하고 말초 혈액의 백혈구와 피부에서 얻은 배양된 섬유 아세포에서 β -galactosidase의 감소와 섬유 아세포에서의 neuraminidase의 감소를 증명하여 확인한다고 알려졌다으며 본 환자도 이와 같은 결과를 보였다. 말초혈액의 백혈구에서의 neuraminidase 활성도는 검체를 얻은 후 즉시 검사하지 않으면 신빙성이 떨어진다고 알려져 있다. 병리적인 소견으로 말초 혈액에서의 세포질내에 공포를 보이는 임파구 및 골수에서의 조직구를 보인다. 공포적인 변화는 대부분의 장기에서 나타나며 뉴론은 lipofuscin

granule와 lamellar inclusion이 뇌에 전반적으로 나타난다. 부검 소견은 추체 피질, 동안 신경 핵, 설하신경 핵, lateral geniculate bodies, 치상 핵, Purkinje 세포, 척수의 전각 세포 및 dorsal root ganglia의 의 신경절 세포들에 분포한다. 이것은 GM1 gangliosidosis에서는 기저핵에 ganglioside의 축적을 보이는 것과 상이함을 보인다¹⁸⁾. 신장에 공포화된 상피세포를 보이고 심한 신경병증을 보인 경우도 보고되었으며 간에서는 Kupffer 세포들이 보다 잘 침범된다고 알려졌다. 과립상의 기질을 가진 섬유아세포들이 심장 판막과 각막에 증가하여 판막의 비후와 각막의 혼탁을 가져온다.

Galactosialidosis는 침범하는 기관 및 발병하는 연령에 있어서 다양한 임상적 특징들을 보이며 neuraminidase와 β -galactosidase의 연합된 결핍으로 알려지기 전까지 GM1 gangliosidosis나 sialidosis의 변종으로 보고되기도 하였다. 임상적으로 early infantile 형, late infantile 형, juvenile-adult 형, atypical juvenile adult 형으로 나뉜다. Early infantile 형은 항상 출생시에 비교적 동질적인 임상 증세를 나타내고 출생시 복수 혹은 복수 부종, 조악한 얼굴, 골의 변형, 간 및 비종대가 관찰된다. 또한 말초 혈관 확장증, 혼탁한 각막과 서혜부 탈장이 흔하다. 임상경과상 울혈성 심부전과 신부전을 보이며 신경학적 이상이 두드러지는 않지만 정신지체나 cherry red spot을 보인다. Infantile, congenital type II sialidosis, infantile GM1 gangliosidosis도 임상 증세가 비슷하여 진단에 있어서 주의 깊은 생화학적 분석이 필요하다^{12, 19)}. Late infantile 형은 보다 이질적인 임상증세를 보이고 경과에 있어 심장의 침범여부가 중요하다. 심장을 침범하면 주로 대동맥판 혹은 승모판의 비후를 보이고 좌심실의 확장이 흔하다. 근골격 이형성과 중이염을 동반한 난청, 간 및 비종대, 서혜부 탈장이 관찰된다. 신경학적 증세가 두드러지는 않지만 심장을 침범하지 않은 경우 강직성 사지마비, 정신 지체, 경련, 근간대성 경련, cherry red spot 등이 흔히 관찰된다. Juvenile/adult 형은 천천히 진행되는 임상 경과를 취하고 장기 침범의 정도에 따라 그 증세가 매우 다양하다. 대부분의 경우 10세에 15세 사이에서 처음 증세로 시력 장애를 나타내며 이후 신경 신체적 증세가 두드러져 운동 실조, 근간대성 경련, 정신 지체, 항진된 건반사가 나타난다. 또한 골격 이형성을 보여 조악한 얼굴, 척추의

변형을 보이고 각막의 혼탁, 혈관 각화증을 보인다^{1, 5)}. 장기의 비후와 신장의 침범도 두드러진다. 임상적으로 3명의 1명 정도로 심장 침범을 보인다. 혈소판 감소가 보고되기도 하는데²⁰⁾ 이는 혈소판에서의 protective protein이 deamidase로서 역할을 하는 것으로 보고되고 있다. Atypical juvenile-adult 형은 가장 드물며 증세가 보다 늦게 나타나고 신경학적 증세 및 골격의 이형성을 보인다고 보고되고 있다. 분자유전학적인 측면에서 protective protein의 gene은 염색체 20번에, β -galactosidase gene은 염색체 3번의 단완에 neuraminidase gene은 염색체 10번에 위치한다고 알려졌다. 최근에 β -galactosidase와 neuraminidase, protective protein에 대한 cDNA cloning 및 encoding이 이루어졌다. 각각의 형에 대한 유전학적 돌연변이의 기전도 점차 알려져 예로 adult/juvenile 형에서 돌연변이에 의한 m-RNA에서의 exon 7의 결실이 알려져 있다. 분자 유전학적인 발전 및 접근은 병인의 분석 및 치료에 있어서 획기적인 발전을 이룰 수 있을 것으로 기대된다^{1, 7)}. 현재 이 질환의 생화학적인 표현형을 이해하려고 연구중이며 세단백질의 전사와 번역에서의 조절의 본질, 복합체 형성에서의 세포단위 이하 소기관들의 발현, 각각의 단백질 형성에서의 복합체의 역할, 복합체와 연관되지 않았을 때의 protective protein의 효소적인 역할에 대해 연구가 진행중이다.

결 론

Galactosialidosis는 현재까지 국내에 보고된 바 없으며 저자들은 남매에서 임상 경과를 통하여 Juvenile/adult형으로 사료되고 생화학적 분석으로 확진된 Galactosialidosis 2례를 경험 하였기에 보고 하는 바이다.

참 고 문 헌

- 1) Okamura-Oho Y, Zhang S, Callahan JW. The biochemistry and clinical features of galactosialidosis. *Biochem Bio-phys Acta* 1994;1225:244-254.
- 2) D'Azzo A, Hoogeveen A, Reuser AJJ, Robinson D, Galjaard H. Mole-cular defect in combined β -galactosidase and neuraminidase deficiency in man. *Proc Natl Acad Sci USA* 1982;79:4535-4539.
- 3) Hoogeveen AT, Verheijen FW, Galjaard H. The relation between human lysosomal β -galactosidase

- and its protective protein. *J Biol Chem* 1983;258:12143-12146.
- 4) Atsuko Mochizuki, Yasufumi Motoyoshi, Megumi Takeuchi, Masahiro Sonoo, Teruo Shimizu. A case of adult type galactosialidosis with involvement of peripheral nerves. *J Neurol* 2000;247:708-710.
 - 5) Itoh K, Oyangi K, Takahashi H, Sato T, Hashizume Y, Shimmoto M, Sakuraba H. Endothelin-1 in the brain of patients with galactosialidosis: its abnormal increase and distribution pattern. *Ann Neurol* 2000;47:122-126.
 - 6) Itoh K, Takiyama N, Kase R, et al. Purification and characterization of human lysosomal protective protein expressed in stably transformed Chinese hamster ovary cells. *J Biol Chem* 1993;268:1180-1186.
 - 7) Galjart NJ, Gillemans N, Harris A, et al. Expression of cDNA encoding the human "protective protein" associated with lysosomal β -galactosidase and neuraminidase: homology to yeast proteases. *Cell* 1988;54:755-764.
 - 8) Kase R, Itoh K, Takiyama N, et al. Galactosialidosis: simultaneous deficiency of esterase, carboxyl-terminal deamidase and acid carboxypeptidase activities. *Biochem Biophys Res Commun* 1990;172:1175-1179.
 - 9) C. Nordborg, M. Kyllerman, N. Conradi, JE Manson. Early-infant galactosialidosis with multiple brain infarction: morphological, neuropathological and neurochemical findings. *Acta Neuropathol* 1997;93:24-33.
 - 10) Galjart NJ, Morreau H, Willemsen R, Gillemans N, Bosten EJ, D'Azzo A. Human lysosomal protective protein has cathepsin A-like activity distinct from its protective function. *J Biol Chem* 1991;266:14754-14762
 - 11) Kyllerman M, Manson JE, Westphal O, Conradi N, Nell-ström H. Infantile galactosialidosis presenting with congenital adrenal hyperplasia and renal hypertension. *Pediatr Neurol* 1993;9:318-322.
 - 12) Sewell AC, Pontz BF, Weitzel D, Humburg C. Clinical heterogeneity in infantile galactosialidosis. *Eur J Pediatr* 1987;146:528-31.
 - 13) Wenger DA, Tarby TJ, Wharton C. Macular cherry-red spot and myoclonus with dementia: coexistent neuraminidase and β -galactosidase deficiencies. *Biochem Biophys Res Commun* 1978;82:589-595.
 - 14) Sakuraba H, Suzuki Y, Akagi M, Sakai M, Amamo N. β -galactosidase deficiency (galactosialidosis): clinical, pathological, and enzymatic studies in a postmortem case. *Ann Neurol* 1983;13:497-503
 - 15) Norden AGW, Tennant LL and O'Brien JS. Ganglioside GM1 β -galactosidase A: purification and studies of the enzyme from human liver. *J Biol Chem* 1974;249:7969-7976
 - 16) Verheijen FW, Brossmer R and Galjaard H. Purification of acid β -galactosidase and acid neuraminidase from bovine testis: evidence for an enzyme complex. *Biochem Biophys Res Commun* (1982;108:868-875.
 - 17) Verheijen FW, Palmeri S, Hoogveen AT and Galjaard H. Human placental neuraminidase. Activation, stabilization and association with β -galactosidase and its protective protein. *Eur J Biochem* 1985;149:315-321.
 - 18) O'Brien JS. Beta-galactosidase deficiency (GM1-gangliosidosis, galactosialidosis, and Morquio syndrome type B): Gangliosidase deficiency (mucopolidosis IV). In: Scriver CR, Beaudet AL, Sly WS, et al., eds. *The metabolic basis of inherited disease*, 6th ed. New York: McGraw-Hill, 1989; 1797-806.
 - 19) Lowden JA, O'Brien JS. Sialidosis: a review of human neuraminidase deficiency. *Am J Hum Genet* 1979;31:1-8
 - 20) Oyanagi K, Ohama E, Miyashita K, et al. Galactosialidosis: neuropathological findings in a case of the late-infantile type. *Acta Neuropathol (Berl)* 1991;82:331-339