

비대심장근육병증을 동반한 당원축적병 1 예

김동희 · 강상욱 · 박원종 · 장경애 · 최준혁* · 김 웅 · 이상희 · 홍그루

영남대학교 의과대학 내과학교실, 병리학교실*

A Case of Glycogen Storage Disease with Hypertrophic Cardiomyopathy

Dong Hee Kim, Sang Wook Kang, Won Jong Park, Kyoung Ae Jang,
Joon Hyuk Choi*, Woong Kim, Sang Hee LEE, Geu Ru Hong

*Department of Internal Medicine and *Department of Pathologic Medicine,
College of Medicine, Yeungnam University, Daegu, Korea*

—Abstract—

Glycogen storage diseases are a heterogeneous group of metabolic disorder affecting multiple organ system: liver, skeletal muscle, heart and brain. Clinical features include: short status, hepatomegaly, hypoglycemia, dyslipidemia and rare involvement of the myocardium except in the case of type III, glycogen storage diseases with hypertrophic cardiomyopathy in adult, which is extremely rare. We treated a case of hypertrophic cardiomyopathy with hepatomegaly that was unknown etiology. The patient was diagnosed as having glycogen storage disease. This 46-year old women was transferred with dyspnea on exertion and abnormal LFTs. She was diagnosed with hypertrophic cardiomyopathy by echocardiography but there was no specific cause for hypertrophic cardiomyopathy. A liver biopsy was performed. The result showed glycogen storage disease possible type III, IV or IX. In conclusion, patients with hypertrophic cardiomyopathy of unknown etiology and abnormal LFTs should be evaluated for glycogen storage disease.

Key Words: Glycogen storage disease, Hypertrophic cardiomyopathy, Hepatomegaly

서 론

당원축적병은 상염색체 열성으로 유전되는
흔치 않은 질환이며 효소 결핍의 종류에 따라

type 0 에서 XI 까지 다양하다.¹⁾ 당원축적병은 거의 모든 조직에 영향을 줄 수 있으나 흔히 간과 골격근에 축적되어 증상이 나타나며 임상적 예후는 불량하다. 주로 저신장, 간비대, 저혈당증, 고지질혈증 등의 임상소견이 나타난다. 심근에 당원이 축적되어 심근병증으로 발현되는 경우는 흔치 않으나 type II, III, IV, V 형에서 보고되고 있다.²⁾ 국내에서 비대심장근육병증에 동반된 당원축적병이 보고된 바 없어 저자들은 비대심장근육병증을 동반한 당원축적병 1예를 경험하였기에 보고 하는 바이다.

증 례

환자: 여자, 51세

주소: 운동시 호흡곤란과 잦은 피로감

과거 및 현 병력: 환자는 어린시절 (초등학교) 부터 간기능에 이상이 있다고 알고 있었으나 특별한 검사나 치료 없이 지내던 중 최근 점점 심해지는 운동시 호흡곤란과 잦은 피로감을 주소로 개인의원을 방문했으며, 시행한 검사에서 AST/ALT 243/122 U/L, 간 담도 초음파 검사

상 간비대와 경한 지방간의 소견을 보였으며, 심전도에서 좌심실 비대소견과 II, III, aVF 및 V2-6 유도에서 T파 역전 소견을 보여 본원으로 전원 되었다. 본원 외래에서 시행한 검사에서 AST/ALT 95/77 U/L로 증가되었으며 ANA 약양성, 항 미토콘드리아항체 음성, 혈청 ferritin 72 ng/ml, 혈청 구리 79.3 ug/dL, ceruloplasmin 38 mg/dL 이었고 LDL이 853 U/L 로 증가되어 있었다. 간염 표식자는 HBs Ab 양성, Hbc-Ab(IgG) 양성 이었다. 심초음파 검사(Acuson, USA)에서 심실 중격 두께 19mm 로 비폐쇄성 비대심장근육병증 (Maron type III)소견을 보였고 구출율은 67%였으며 폐동맥 쇄기압이 22.6mmHg로 증가 되어 있었다.(Fig. 1A, 1B) 환자에게 atenolol 25 mg, ursula 100 mg tid, atrovastatin 10mg PO 하며 외래에서 경과 관찰하였으나 간기능 수치의 호전이 없어 간 조직 검사를 위해 입원하였다.

가족력: 특이사항이 없었다.

신체검사 소견: 입원 당시 혈압은 130/80, 맥박수 70회/분, 호흡수 20/분, 체온은 36.5°C 였고 의식은 명료하였으며 신경검사에서 특이 소견

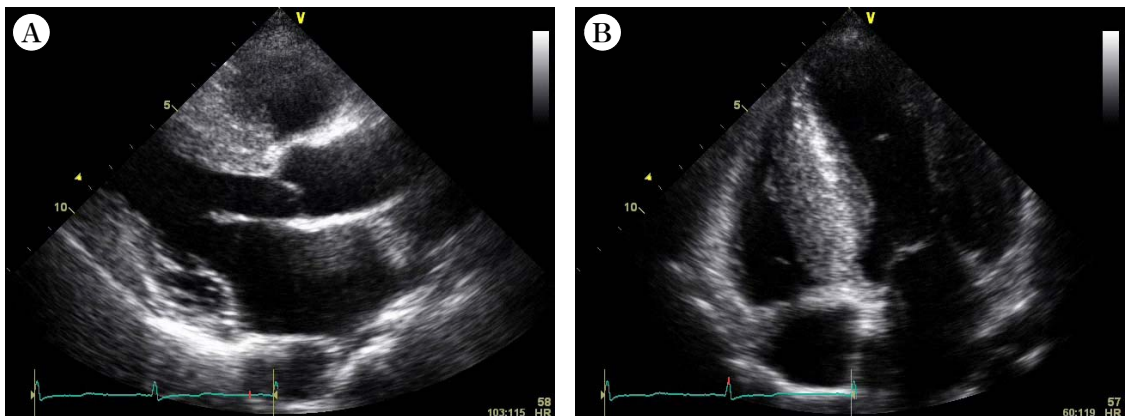


Fig. 1. Echocardiography showing septal wall hypertrophy. (A) parasternal long axis view (B) four chamber view.

은 없었다. 키는 154 cm, 몸무게는 57 kg였고 전반적으로 발육상태가 불량해 보였다. 등근 얼굴과 가는 사지를 가지고 있었고 양하지의 근육 발달이 미약하였다. 흉부청진 소견에서 호흡음은 정상이었고 심첨부에서 grade II 정도의 수축성 기능성 심잡음이 청취되었다. 복부 진찰에서 흉곽의 하부 경계를 기준으로 아래로 간은 16 cm 촉지 되었고 비장은 크기는 정상 범위였다.

검사실 소견: 말초혈액검사에서 백혈구 4650 K/uL, 혈색소 10.6 g/dL, 혈소판 282 K/uL 의 정상소견을 보였고 혈청 생화학 검사에서 AST/ALT 77/60 U/L, ALP 278 U/L, 혈당 56 mg/dL, 알파 태아 단백 1.46 ng/mL, 콜레스테롤 204 mg/dL, 중성 지방 80 mg/dL, 저밀도 단백 콜레스테롤 145 mg/dL, 고밀도 단백 콜레스테롤 52.2 mg/dL 로 저혈당증, 고지혈증, 간기능 이상 소견을 보였다. 심전도에서는 여전히 II, III, aVF 및 V2-6 유도에서 T파 역전 소견이 보였다.

방사선 소견: 복부단순촬영에서는 우측 상행 결장에 분변 체증 소견 외 특이사항 없었고 복

부 초음파 검사에서는 심한 간비대 소견과 국소병변이 없으나 미만성 고에코 소견으로 지방 간의 소견을 보였다. 복부컴퓨터 단층 촬영에서도 심한 간 비대소견을 보였으나 비장은 정상 크기였다.(Fig. 2)

병리학 소견: 환자는 입원 1일째 간 조직 검사를 시행하였고 특별한 합병증 없이 퇴원 하였다. 병리학 소견으로는 PAS 염색에서 희박한 세포질과 농축핵을 가진 팽창된 간세포 및 경한 지방증과 함께 Trichrome 염색에서 문맥 주위 및 중격의 섬유화가 관찰되었다. (Fig. 3A, 3B)

치료 및 경과: 외래에서 확인한 병리학 소견에서 당원축적병 type III, IV, XI 에 해당하여 환자에게 유전자 검사 및 효소 면역검사를 권유하였으나 환자는 경제적인 이유로 시행 하지 못했다. 외래에서 촬영한 안장 자기공명촬영 (sella MRI)에서 비정상적인 소견은 없었다. 이후 환자는 전기 근육 검사에서 근육병증에 해당한 소견을 보여 좌하지 허벅지 근육 (Vastuslateralis) 에서 조직검사를 시행하였고 PAS 염색에서 근육 섬유질의 공포변성 및 당원

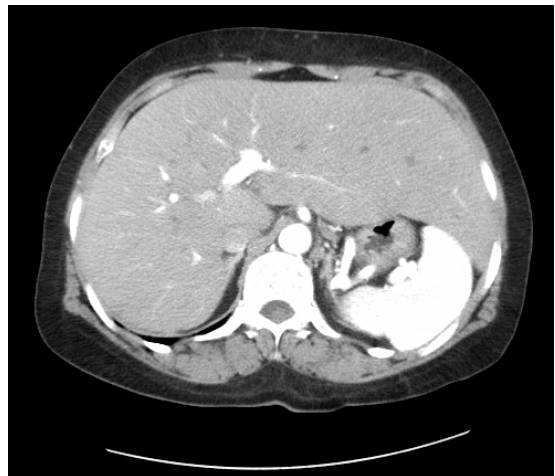


Fig. 2. CT scan of diffuse hepatomegaly.

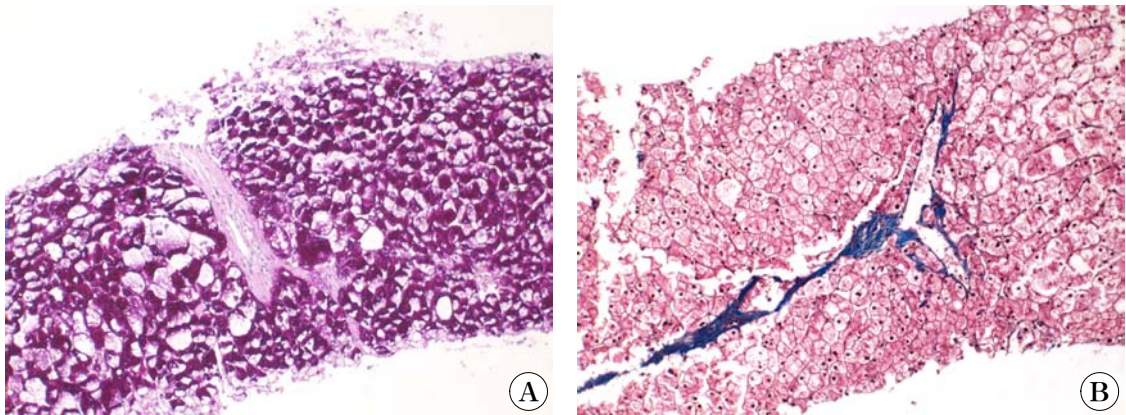


Fig. 3. In liver biopsy, (A) swollen hepatocyte with pyknotic nuclei and rarefied cytoplasm and steatosis, macrovesicular are shown (PAS, *100). (B) periportal and septal fibrosis are shown(Trichrom, *100).

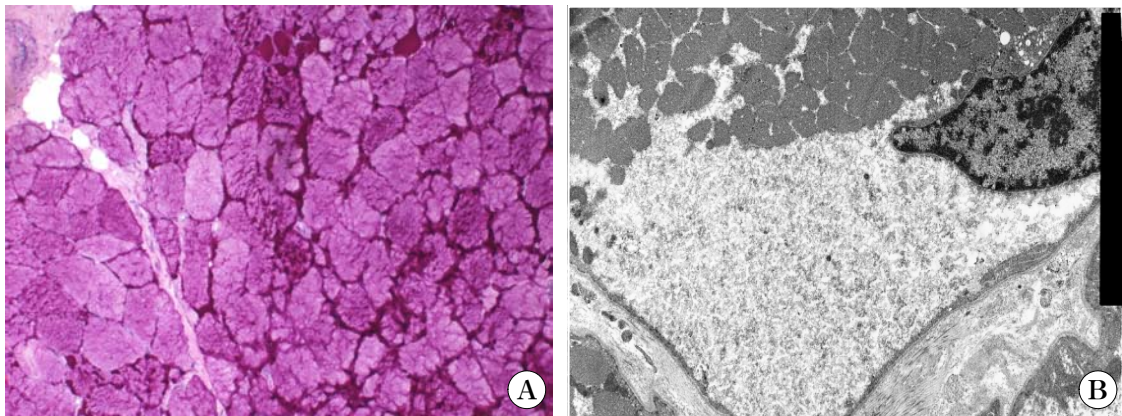


Fig. 4. In skeletal muscle biopsy, (A) small to large-sized vacuolar changes and glycogen accumulation are shown (PAS, *100). (B) excessive glycogen particles that are not membrane bound is shown (electromicroscope).

축적과 전자현미경 소견으로 과도한 당원입자가 관찰 되었다.(Fig. 4A, 4B) 환자는 현재식이 요법으로 생육수수 전분을 경구 섭취하게 하고 고단백 식이를 교육했으며 atenolol 25 mg, atrovastatin 10 mg, ursula 100 mg tid 로 경구 투여 받으며 외래 관찰 중이다.

고 찰

당원병축적병은 탄수화물 대사 장애로써 섭

취된 포도당이 글리코젠의 형태로 간, 근육, 신장 등에 축적되며 필요시에 포도당으로 전환되지 못해 발생하는 질환이다. 당원병은 type I이 1929년 Von Gierke 에 의해 처음 보고된 이래 결핍된 효소의 종류에 따라 type 0 에서 type XI 까지 세분화 되어 보고되고 있으며 한국인에게는 Ia 형이 가장 흔하다. 대부분 상염색체 열성유전을 하며 동반되는 증상으로는 간과 비장이 비대해지고 성장장애, 저혈당, 경련이 동반되기도 한다.³⁾ 일반적으로 진단을 위해서는

신선한 간 생검을 하여 당원의 축적 및 효소활성의 저하를 증명하며 최근에는 유전자 검사를 통해서도 DNA를 분석하여 그 형을 알 수 있다. 치료로는 지질 대사 질환과 점액다당류 또는 다른 축적 질환과 다르게 식이 요법이 많은 대사 질환에서 효과가 있다. 식이요법으로는 포도당 이외의 단당류(과당이나 유당)의 섭취를 피하며 저혈당을 예방하는 목적으로 자주 식사를 하여야 한다. 이외에도 요산이 높으면 요산 억제제를, 고지혈증이 있으면 HMG-CoA 억제제를 사용한다. 최근에는 제 II 형 당원 축적병에서 효소 대체 치료를 시험 중이며 이는 고형장기에 침착된 글리코겐의 유의한 감소와 함께 심전도상 좌심실의 용적감소 및 전압 감소를 가져왔다.^{4, 5)} 또한 심근병을 동반한 당원축적병의 치료로 심장이식술이 시행되고 있다.⁶⁾ 특히 당원축적병에 동반된 비대심장근육병증에는 WPW 증후군과 방실 차단이 나타나며 치료를 위해 인공심장 박동기를 삽입하는 경우도 있다.⁷⁾

일반적인 당원축적병은 비대심장근육병증을 동반하는 경우는 드물지만 III형에서 가장 흔히 있을 수 있고 그 외에도 II형, IV형과 V형이 심근병을 동반할 수 있다.²⁾ III형의 경우는 글리코겐 가지제거 효소(debranching enzyme)가 부족해서 발생하며 역시 간비대와 저혈당증, 단신 다양한 골격 질환과 심근 질환을 유발한다. 대부분에서 간비대와 간 증상이 있으나 나이가 들면서 호전되고 제 I 형과는 공복 시 케톤증이 뚜렷하고 혈중 젖당과 요산농도가 대부분 정상이라는 점이 차이가 있다. 진단은 간, 골격근, 그리고 심근에서 가지제거 효소의 부족을 확인하고 비 침습적인 방법으로 DNA 분석을 할 수 있다. 저혈당이 있으며 고탄수화

물 식이를 하고 고단백 식이가 추천된다. 원인을 알 수 없는 비대심장근육병을 가지고 있는 환자 75 명 중 여러 조직에 당원축적병을 유발하는 유전자인 LAMP2 (lysosome-associated membrane protein-2)와 PRKAG2(AMP-activated protein kinase γ sub 2') 변이를 가진 환자는 3명이었다는 연구결과가 있다.⁸⁾ 또한 심근비대와 말초 근육병증의 정도와 상관관계가 없으며 당원축적병에 동반된 비대심장근육병증은 심장 이환률과 사망률의 위험이 일반적인 비대심장근육병증의 환자보다 낮은 특징을 가진다.^{9, 10)}

저자들이 경험한 환자에서는 호흡곤란을 주소로 방문하여 비대심장근육병증을 진단받고 추적관찰 중 간기능 이상의 호전이 없어 시행한 간 조직 검사에서 당원병으로 진단되어 치료 받은 환자이다. 특별한 원인이 없는 비특이성 심비대를 동반한 간기능의 이상 및 간비대가 있는 환자에서 당원축적병을 고려해 보아야 할 것이다.

참 고 문 헌

1. Yuan-Tsong C. Glycogen storage disease and other inherited disorders of Carbohydrate metabolism. In: Kasper DL, Braunwald E, Fauci AS, Hauser SL, Longo DL, Jameson JL, editors. Harrison's principle of internal medicine. 16th ed. New York: Mcgraw Hill; 2004. p. 2319-23.
2. Toda G, Yoshimuta T, Kawano H, Yano K. Glycogen storage disease associated with left ventricular aneurysm in an elderly patient. Jpn Circ J. 2001 May;65(5):462-4.
3. Talente GM, Coleman RA, Alter C, Baker L, Brown BI, Cannon RA, et al. Glycogen storage

- disease in adults. *Ann Intern Med.* 1994 Feb 1;120(3):218-26.
4. Ansong AK, Li JS, Nozik-Grayck E, Ing R, Kravitz RM, Idriss SF, et al. Electrocardiographic response to enzyme replacement therapy for Pompe disease. *Genet Med.* 2006 May;8(5):297-301.
 5. Raben N, Danon M, Gilbert AL, Dwivedi S, Collins B, Thurberg BL, et al. Enzyme replacement therapy in the mouse model of Pompe disease. *Mol Genet Metab.* 2003 Sep-Oct;80(1-2):159-69.
 6. Ewert R, Gulijew A, Wensel R, Dandel M, Hummel M, Vogel M, et al. Glycogenosis type IV as a seldom cause of cardiomyopathy - report about a successful heart transplantation. *Z Kardiol.* 1999 Oct;88(10):850-6.
 7. Francosconi M, Auff E, Ursin C, Sluga WPW syndrome combined with AV block 2 in an adult with glycogenosis (Type II). *Wien Klin Wochenschr.* 1982 Aug 6;94(15):401-4.
 8. Arad M, Maron BJ, Gorham JM, Johnson WH Jr, Saul JP, Perez-Atayde AR, et al. Glycogen storage diseases presenting as hypertrophic cardiomyopathy. *N Engl J Med.* 2005 Jan 27;352(4):362-72.
 9. Labrune P, Huguette P, Odievre M. Cardiomyopathy in glycogen-storage disease type III: clinical and echographic study of 18 patients. *Pediatr Cardiol.* 1991 Jul;12(3):161-3.
 10. Lee PJ, Deanfield JE, Burch M, Baig K, McKenna WJ, Leonard JV. Comparison of the functional significance of left ventricular hypertrophy in hypertrophic cardiomyopathy and glycogenosis type III. *Am J Cardiol.* 1997 Mar 15;79(6):834-8.
-