

남매에서 가족력을 가진 galactosialidosis 1례

임선주·남상욱
부산대학교 의과대학 소아과학교실

≡ Abstract ≡

Galactosialidosis with a Family History in a Sibling

Sun Ju Im, M.D., Sang Ook Nam, M.D.

Departments of Pediatrics, College of Medicine, Pusan National University, Busan, Korea

Galactosialidosis is a lysosomal storage disease associated with a combined deficiency of β -galactosidase and α -neuraminidase, secondary to a defect of another lysosomal protective protein. It is a neurodegenerative disorder clinically characterized by psychomotor deterioration, cerebellar ataxia, coarse facies, generalized bony deformity and organomegaly. Three phenotypic subtype are recognized: early infantile, late infantile and juvenile/adult type. We report a 13 months old boy with a late infantile galactosialidosis. He was presented with progressive mental regression and motor disturbance and observed cherry red spot, hearing loss, moderate dysostosis multiplex and vacuolated lymphocytes in peripheral blood. He showed only β -galactosidase deficiency in the lymphocytes and was initially diagnosed as GM₁-gangliosidosis type 1. However, further studies revealed the possible defect of α -neuraminidase suggesting that he was a case of galactosialidosis which was mimicking GM₁-gangliosidosis type 1.

Key words : Galactosialidosis, Sialidosis, GM₁-gangliosidosis type I

서 론

β-galactosidase 와 α-neuraminidase가 동시에 결핍되어 있는 galactosialidosis는 상염색체 열성으로 유전하는 신경 퇴행성 질환으로, 의식과 운동 발달의 퇴행, 거친 얼굴 생김새, 각막 혼탁, 청력 저하, 골격계 이형성증, 장기 비대, 임상 특징을 보인다¹⁾. 뮤코 다당체 침착증의 증상을 보이는 환자에서 mucopolysacchariduria가 없을 때 의심해 볼 수 있고, 말초 도말 검사에서 림프구와 단구의 공포화(vacuolization)와 골격계 방사선 촬영이 도움이 되며 림프구와 피부 섬유 모세포에서 효소 결핍을 확인함으로써 진단할 수 있다.

Galactosialidosis는 증상의 발현과 심한 정도에 따라 초기 영아형²⁻³⁾, 후기 영아형⁴⁻⁵⁾과 연소/성인형⁶⁻⁷⁾의 세 가지 표현형으로 분류되고 있으며, 연소/성인형의 대부분은 일본인에서 보고되고 있으며, 국내에서는 보고된 바가 없다.

저자들은 뮤코 다당체 침착증의 임상 양상을 보이고 누나가 비슷한 증세로 사망한 가족력이 있는 13개월 환아에서 효소 검사를 시행하여 β-galactosidase와 α-neuraminidase의 결핍이 확인되어 galactosialidosis로 진단된 증례를 보고하고자 한다.

증 례

환아 : 박○○, 13개월, 남아

주소 : 지적 능력과 운동 발달의 퇴행 (mental regression and motor disturbance)

현병력 : 생후 6개월까지 정상 발달을 보이던 환아는 점점 목을 가누지 못하고 물건을 잡지 못하는 등의 운동 발달이 퇴행하고, 엄마 소리를

하였으나 최근에는 말을 하지 못하고 까꿍 하면 웃지 않으며 낮가림이 없어지는 등 발달의 퇴행을 보여 내원하였다. 생후 10개월경에 폐렴으로 타 대학 병원에 입원하면서 시행한 뇌 자기공명 영상에서 양쪽 시상에 약간의 고강도 신호의 증가가 있었으나 그 외는 정상 소견이었고, 염색체 검사도 정상이었다. 생후 11개월, 12개월에도 폐렴으로 입원을 반복하였다. 지적 능력과 운동 발달의 퇴행에 대한 조사를 위해 생후 13개월에 본원에 내원하였다. 환아에게 실시한 덴버 발달 검사상 개인성, 사회성은 5개월, 미세운동 적응은 4개월, 언어 영역은 4개월, 전체 운동은 1개월로 전반적인 발달 지연을 보였다. 생후 14개월에 폐렴으로 타병원에 입원 치료를 하였다. 당시에 경련을 보여 케톤 식이를 시행하였으나 간간이 경련을 하였다고 하였다. 생후 20개월에 호흡 곤란과 청색증을 주소로 본원에 재입원하였다.

과거력 : 재태 기간 40주, 3,650 gm으로 제왕 절개술로 출생한 환아로 출생시 특별한 문제는 없었다.

가족력 : 환아의 누나가 생후 7개월까지는 정상 발달을 보였으나 점차 앉지 못하고, 허리 부위의 돌출이 있어 타 병원에 입원하여 요추 뼈 촬영 결과 요추의 새부리양(beaking) 변화가 보여 뮤코 다당체 침착증 의심하고 소변, 혈액 채취하여 관련된 검사를 시행하였으나 음성 소견을 나타내었고 정확한 진단을 할 수 없었다. 이후 경련이 발생하여 항경련제 복용하다가 임의로 중단하고 지내던 중, 생후 25개월경 경련 발작과 호흡 부전으로 사망하였다.

진찰 소견 : 체중은 10 kg (50백분위수), 신장은 78.1 cm (25-50 백분위수), 머리 둘레는 47 cm (50 백분위수)였고, 활력 증후는 혈압 90/60

mmHg, 심박동수 110회/분, 호흡수 30회/분, 체온 35.7°C였다. 의식 상태는 명료하였고, 동공 반사는 정상이었다. 심부건 반사는 증가되어 있었고 병적 반사는 보이지 않았다. 근력은 III/V 정도로 감소되어 있었고 강직성 사지마비가 관찰되었으며 감각 이상은 보이지 않았다. 흉부 청진 상 양쪽 폐야에 수포음이 청진되었고 복부 촉진상 부드러웠으나 간비장 비대가 관찰되었다 (Fig. 1).

Fig. 1. General appearance of the patient with coarse facial features, hepatosplenomegaly and flexion contracture of both hip and knee joint.



검사 소견 : 생후 13개월에 첫 번째 입원하였을 때 시행한 혈액과 소변의 아미노산과 유기산 분석은 정상이었고, mucopolysacchariduria 소견도 보이지 않았다. 안과 검사에서 cherry-red spot이 관찰되었고(Fig. 2), 치과 검진에서 치아 발육의 지연이 보였다. 청력 검사에서 중등도의 청력 소실이 관찰되었다. 심장 초음파에서 좌심실의 비대가 경하게 관찰되었으나 판막의 이상 소견은 없었다. 생후 20개월에 재입원하였을 때 시행한 말초 도말 검사에서 공포를 포함한 림프구들이 관찰되었고(Fig. 3), 골수 검사에서 청색의 타원형의 세포질이 특징적으로 관찰되는 조직구(histiocytes, foam cell)의 침윤이 있어, lysosome 축적 질환 소견에 합당하였다(Fig. 4). 효소 검사에서 β -galactosidase가 거의 검출되지 않았고 hexosaminidase A, B는 정상이었다.

Fig. 2. The macular cherry-red spot with surrounding white halo.

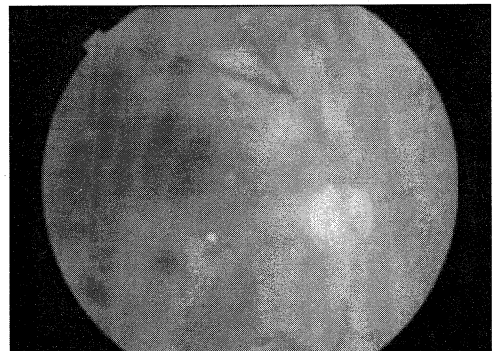


Fig. 3. Lymphocyte containing several vacuolation in periphreal blood smear.

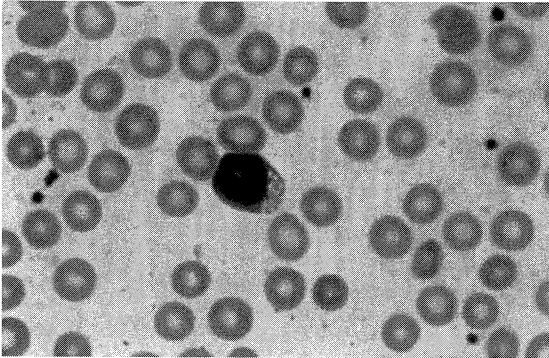
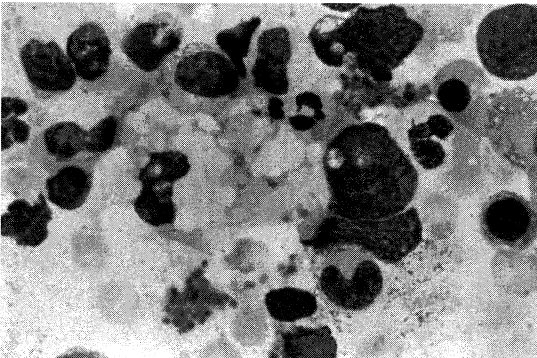


Fig. 4. Large histiocyte with the characteristic bluish globular cytoplasm in bone marrow



방사선 소견 : 타 대학병원에서 시행한 뇌 자기공명영상상 T2-강조 영상에서 양측 시상 부위에 약간의 신호 강도 증가가 관찰되었으나 이외는 정상 소견이었다. 요추 방사선 사진에서 요추의 새부리양 변화가 관찰되었다.

치료 및 경과 : 폐렴으로 재입원하여 18일 동안 항생제 요법을 시행하고 인공호흡기 치료하여 임상 증상의 호전을 보였다. 경련에 대해 vigabatrin, phenytoin, phenobarbital, carbamazepine을 투여하여 조절되는 양상을 보

였다. 효소 검사에서 GM₁-gangliosidosis type 1 진단하였고, 환아는 전신 소견의 호전을 보이며 25일 만에 퇴원하였다. 생후 22개월에 호흡 곤란과 경련 지속으로 다시 입원하였고 폐조직 검사에서 폐포와 간질에 foam cell 소견 보여 GM₁-gangliosidosis type 1의 폐침범으로 확인되었다. 생후 27개월에 폐렴으로 재입원 하였을 당시 시행한 α-neuramidase 검사에서 환아의 효소 활성도가 대조군의 42.9%로 낮게 나와 β-galactosidase와 α-neuramidase 두 효소가 결핍되어 있는 galactosialidosis로 진단하였다. 환아는 생후 29개월에 호흡 곤란과 경련으로 치료 도중 사망하였다.

고 찰

Mucopolipidosis는 뮤코 다당체 침착증과 지질 침착증의 임상 양상을 보이지만 mucopolisacchariduria와 sphingolipiduria의 소견이 없는 유전적인 축적 질환으로, 1970년에 Spranger 등⁸⁾에 의해 처음으로 알려졌다. 이 정의에 합당한 lysosome 질환은 mannosidoses, fucosidosis, GM₁-gangliosidosis, GM₂-gangliosidosis의 Sandhoff 이형과 aspartylglucosaminuria 등이 포함된다. 각각은 소변으로 배설되는 oligosaccharide와 뚜렷한 효소 이상을 보인다⁸⁾. 1970년대에 이 질환의 원인에 대한 발견 후 mucopolipidosis는 임상 양상과 축적 물질 및 결핍 효소에 따라 IV형까지 발견되었다⁹⁾. Mucopolipidosis I는 glycoprotein acid α-neuraminidase(sialidase) 효소의 결핍으로, 효소 이름을 따서 sialidosis로서 불리게 되었으며¹⁰⁾, 현재까지 임상적으로 5가지 다른 형이 보고되고 있다. Andria 등¹⁾은 α-neuraminidase

와 β -galactosidase 가 동시에 결핍되어 있는 질환으로 galactosialidosis라는 용어를 처음으로 제안하였으며, 이것은 mucopolipidosis I에 속하는 질환이다.

Galactosialidosis는 증상의 발현 시기에 따라 초기 영아형, 후기 영아형, 연소/성인형으로 나눌 수 있다. 이 중에 초기 영아형은 임상 양상이 GM₁-gangliosidosis와 유사하여, 태아 수종과 심한 부종, 복수를 동반한 신장 침범과, 심질환, 간비장 비대, 탈장, 골격계 이형성, 각막 혼탁, cherry-red spot을 보이며 대부분 출생 직후 사망한다²⁻³. 후기 영아형은 생후 6-12개월에 증상이 나타나기 시작하여 서서히 진행된다. 거친 얼굴 모양, 골격계 이형성, 장기 비대, cherry-red spot, 지능 저하 등이 특징이다. 승모판과 대동맥 판막이 두꺼워지고 판막 역류가 생기기도 한다. 경한 경우에는 정상적인 성장과 지능을 보이지만 심한 경우 저신장과 경련, 의식 장애(dementia)를 보인다. 처음에는 대개 근긴장도가 감소되어 있지만(hypotonic) 점점 뻣뻣(spastic)해진다. 청력 이상이 흔히 발견된다⁴⁻⁵. 각막 혼탁, cherry-red spot과 관절 운동의 제한이 없었던 한 환아는 심장 이상과 신부전으로 영아기에 사망하였고¹¹, 선천성 부신 증식증을 가진 환아도 보고되고 있다¹². 본 증례는 후기 영아형으로 생각되는데, 출생 후 정상적인 발달을 보이다가 생후 6개월에 지적 능력과 발달의 퇴행이 나타나기 시작하였고, 척추의 부리양 변화, cherry red spot, 간비장 비대, 사지의 강직과 경련 등의 소견을 보였으며, 심장 초음파에서 좌심실의 비대는 있었으나 판막의 이상 소견은 관찰되지 않았다. 연소/성인형⁶⁻⁷의 보고는 일본인이 대부분으로 알려져 있는데 임상 증상이 나타나는 시기와 경과가 다양하며 근간대성 경련,

운동 실조, 혈관 각화증(angiokeratoma) 등의 소견이 관찰되지만, 영아형과 달리 간비장 비대가 관찰되지 않는다.

뇌파 검사에서는 정상이거나 다발성의 극서파를 포함한 미만성의 서파를 보이나 특징적인 소견은 아니다. 시각과 뇌간 청각 유발 전위 검사에서 잠복기(latency)가 증가되어 있거나 전기적 활동이 보이지 않는다. 성인형에서는 망막 세포질이 파괴되어 망발전위유발검사에서 전위가 나타나지 않는다¹³. 근전도 검사는 정상이다. 심전도에서는 좌심실 비대나 양심실 비대를 보인다. 골격계 방사선 검사에서 척추 측만증, 납작해진 흉추와 요추, 흉추체와 요추체의 새부리양 변화가 관찰된다²⁻⁵. 골격계 이형성이 심해지면 비구개의 이형성증(acetabular dysplasia)이 생길 수 있다. 뇌 단층 촬영과 뇌 자기 공명 영상에서는 피질의 위축과 백질의 미만성 변화가 관찰될 수 있다. 본 증례에서는 생후 10개월경에 촬영한 뇌 자기공명영상에서 양쪽 시상에 약간의 고강도 신호의 증가가 있었으나 그 외는 정상 소견이었지만 생후 20개월에 시행한 뇌파 검사에서 다발성의 극서파가 관찰되었다.

Galactosialidosis의 병리 조직 소견의 대부분은 연소/성인형 환자에서 보고되고 있는데, 전형적으로 뇌, 척수, 교감 신경절과 Auerbach plexus의 신경 세포가, 공포와 포함물질에 의해 부풀어져서 손상된다. 후기 영아형 1례에서 심한 신경 세포의 손상이 뇌, 척수에서 관찰되었고¹⁴, 다른 예에서 망막과 시신경의 손상이 관찰되었다¹⁵.

Galactosialidosis는 "protective protein"이 없거나 부족하여 lysosome 효소인 β -galactosidase와 α -neuraminidase가 생성되지 않아 발생한다¹⁶. 이 protective protein은 섬유

모세포에 의해 54-kDa의 전구체로서 합성된 후, lysosome으로 세포내 이송에 필요한 mannose-6-phosphate를 포함하는 32-kDa의 다단백으로 된다. 나머지 20-kDa은 이황화 결합으로 부착하게 된다. Protective protein은 2가지 기능을 가지는데, 단량체의 ϵ -galactosidase를 결합시켜 고분자의 ϵ -galactosidase의 합성에 필요할 뿐만 아니라, neuraminidase의 안정과 활성화에도 관여한다. 그래서 이 protective protein이 없으면 α -neuraminidase는 불안정하여 점차 세포에 의해 분해되므로 sialidase가 부족하게 된다. 그러나 단량체의 ϵ -galactosidase는 잔여 활성이 있기 때문에 생체 내에서 GM₁-ganglioside 대사가 정상으로 나타날 수 있다. 초기 영아형에서는 protective protein 54-kDa의 합성이 거의 없기 때문에 32-kDa 형태도 결핍을 보인다. 후기 영아형에서는 54-kDa 전구체의 양은 정상이지만 유전적으로 변형되어 32-kD으로 전환되지 못한다. 연소/성인형에서도 54-kDa의 전구체는 다소 더 많이 생성 되지만 32-kDa은 형성되지 못한다¹⁷⁾.

Galactosialidosis는 상염색체 열성 유전을 보이며, 본 증례에서도 부모는 정상이었지만 환자의 누나가 비슷한 증세로 사망한 가족력이 있었다. Lysosome의 protective protein은 20q13에 위치한다고 알려져 있다¹⁸⁾. Protective protein 유전자의 다양한 돌연 변이가 galactosialidosis 환자들에서 보고되고 있다¹⁹⁾.

Galactosialidosis의 임상 특징은 mucopolysaccharidosis나 GM₁-gangliosidosis, fucosidosis, mannosidosis, aspartylglucosaminuria, sialic acid storage 질환과 같은 다른 복잡한 탄수화물 대사 이상과 감

별이 어렵다. 소변에서 mucopolysacchariduria 소견이 없는 것이 실마리가 되고, lysosome의 효소 분석을 하여 이 질환들을 감별하여야 한다. 말초 도말 검사에서 림프구와 단구의 공포화 (vacuolization)를 관찰하고 골격계 방사선 촬영을 해 보는 것이 좋다. 피부 조직 검사, 골수 검사, 대장 조직 검사 등도 도움이 된다.

Sialidosis와 galactosialidosis의 산전 진단은 양수 천자를 시행하여 얻은 세포를 배양하여 효소 분석을 하는 것으로 가능하다. 21주 태아 조직에서 세포질의 공포가 관찰되고 양수내에 sialyloligosaccharides가 증가된 것을 확인하여 선천성 sialidosis를 진단하였던 예가 보고되고 있다²⁰⁾. 또 galactosialidosis를 가진 태아의 태반에서 sialyloligosaccharides가 증가되어 있는 것이 발견되어²¹⁾, 양수내 sialyloligosaccharides를 측정하는 것이 산전 진단에 도움이 된다.

연소/성인형에서는 진행이 비교적 느리기 때문에 교육과 물리 치료가 효과적일 수 있으나 영아형에서는 치료가 어렵다. 특히 경련이 동반된 경우 조절하기가 무척 힘들다. 골수 이식이 galactosialidosis의 치료로 제안되고 있으나 아직 정립된 바가 없다²²⁾.

본 증례에서는 처음에 ϵ -galactosidase의 결핍을 확인하고 GM₁-gangliosidosis type 1으로 진단하였지만, 후에 추가적으로 시행한 효소 검사에서 α -neuraminidase의 결핍도 확인되어 galactosialidosis로 진단하였다. 1983년에 Okada 등³⁾도 GM₁-gangliosidosis type 1으로 진단하였다가 추후에 galactosialidosis로 진단하였던 증례를 보고한 바 있다. Lysosome 질환의 임상 양상이 비슷하므로 이러한 질환들을 감별하기 위해서는 주의 깊은 효소 분석이 필요할 것이라고 생각된다.

요 약

저자들은 출생 후 정상적인 발달을 보이다가 생후 6개월부터 의식과 운동 발달의 퇴행을 보이던 13개월 환아에서 효소 검사를 시행하여 ϵ -galactosidase의 결핍을 확인하고 GM₁-gangliosidosis type 1으로 진단하였지만, 후에 추가적으로 시행한 효소 검사에서 α -neuraminidase의 결핍도 발견되어 galactosialidosis로 진단한 증례를 경험하였기에 문헌 고찰과 함께 보고하고자 한다.

References

- 1) Andria G, Strisciuglio P, Pontarelli G, Sly WS, Dodson WE. Infantile neuraminidase and ϵ -galactosidase deficiencies (galactosialidosis) with mild clinical courses. *Perspect Inher Metab Dis* 1981;4:379-95.
- 2) Zammarchi E, Donati MA, Morrone A, Donzelli GP, Zhou XY, d'Azzo A. Early-infantile galactosialidosis: clinical, biochemical, and molecular observations in a new patient. *Am J Med Genet* 1996;23:64:453-8.
- 3) Okada S, Sugino H, Kato T, Yutaka T, Koike M, Dezawa T, et al. A severe infantile sialidosis (beta-galactosidase -alpha-neuraminidase deficiency) mimicking GM₁-gangliosidosis type 1. *Eur J Pediatr* 1983;140:295-8.
- 4) Strisciuglio P, Sly WS, Dodson WE, McAlister WH, Martin TC. Combined deficiency of beta-galactosidase and neuraminidase: natural history of the disease in the first 18 years of an American patient with late infantile onset form. *Am J Med Genet* 1990;37:573-7.
- 5) Yuce A, Kocak N, Besley GT. Galactosialidosis in two siblings. *Turk J Pediatr* 1996;38:85-9.
- 6) Loonen MC, Reuser AJ, Visser P, Arts WF. Combined sialidase (neuraminidase) and beta-galactosidase deficiency. Clinical, morphological and enzymological observations in a patient. *Clin Genet* 1984;26:139-49.
- 7) Matsuo T, Egawa I, Okada S, Suetsugu M, Yamamoto K, Watanabe M. Sialidosis type 2 in Japan. Clinical study in two siblings' cases and review of literature. *J Neurol Sci* 1983;58:45-55.
- 8) Spranger JW, Wiedemann HR. The genetic mucopolipidoses. *Neuropadiatrie* 1970;2:3-16.
- 9) Newell FW, Matalon R, Meyer S. A new mucopolipidosis with psychomotor retardation, corneal clouding, and retinal degeneration. *Trans Am Ophthalmol Soc* 1975;73:172-86.
- 10) Spranger J, Gehler J, Cantz M. Mucopolipidosis I--a sialidosis. *Am J Med Genet* 1977;1:21-9.
- 11) Sewell AC, Pontz BF, Weitzel D,

- Humburg C. Clinical heterogeneity in infantile galactosialidosis. *Eur J Pediatr* 1987;146:528-31.
- 12) Kyllerman M, Mansson JE, Westphal O, Conradi N, Nellstrom H. Infantile galactosialidosis presenting with congenital adrenal hyperplasia and renal hypertension. *Pediatr Neurol* 1993;9:318-22.
- 13) Usui T, Abe H, Takagi M, Yoshizawa T, Hasegawa S, Iwata K. Electroretinogram and visual evoked potential in two siblings with adult form galactosialidosis. *Metab Pediatr Syst Ophthalmol* 1993;16:19-22.
- 14) Oyanagi K, Ohama E, Miyashita K, Yoshino H, Miyatake T, Yamazaki M, Ikuta F. Galactosialidosis: neuropathological findings in a case of the late-infantile type. *Acta Neuropathol* 1991;82:331-9.
- 15) Usui T, Sawaguchi S, Abe H, Iwata K, Oyanagi K. Late-infantile type galactosialidosis. Histopathology of the retina and optic nerve. *Arch Ophthalmol* 1991;109:542-6.
- 16) Hoogeveen AT, Verheijen FW, Galjaard H. The relation between human lysosomal beta-galactosidase and its protective protein. *J Biol Chem* 1983;258:12143-6.
- 17) Palmeri S, Hoogeveen AT, Verheijen FW, Galjaard H. Galactosialidosis: molecular heterogeneity among distinct clinical phenotypes. *Am J Hum Genet* 1986;38:137-48.
- 18) Wiegant J, Galjart NJ, Raap AK, d'Azzo A. The gene encoding human protective protein (PPGB) is on chromosome 20. *Genomics* 1991;10:345-9.
- 19) Suzuki Y, Sakuraba H, Oshima A, Yoshida K, Shimmoto M, Takano T, et al. Clinical and molecular heterogeneity in hereditary beta-galactosidase deficiency. *Dev Neurosci* 1991;13:299-303.
- 20) Sasagasako N, Miyahara S, Saito N, Shinnoh N, Kobayashi T, Goto I. Prenatal diagnosis of congenital sialidosis. *Clin Genet* 1993;44:8-11.
- 21) Van Pelt J, Van Kuik JA, Kamerling JP, Vliegenthart JF, Van Diggelen OP, Galjaard H. Storage of sialic acid-containing carbohydrates in the placenta of a human galactosialidosis fetus. Isolation and structural characterization of 16 sialyloligosaccharides. *Eur J Biochem* 1988;177:327-38.
- 22) Leimig T, Mann L, Martin Mdel P, Bonten E, Persons D, Knowles J, et al. Functional amelioration of murine galactosialidosis by genetically modified bone marrow hematopoietic progenitor cells. *Blood* 2002;99:3169-78.