

## 지속되는 신생아 담즙 정체증과 간비비를 주소로 내원하여 유전자분석으로 확진된 C형 Niemann-Pick병

<sup>1</sup>울산대학교 의과대학 서울아산병원 소아청소년과, <sup>2</sup>의학유전학 클리닉 및 검사실

정민희<sup>1</sup> · 고정민<sup>1</sup> · 김구환<sup>2</sup> · 유한욱<sup>1,2</sup>

### Molecular diagnosis of Niemann-Pick type C presenting with neonatal cholestasis and hepatosplenomegaly

Min Hee Jeong<sup>1</sup>, Jung Min Ko<sup>1</sup>, Gu-Hwan Kim<sup>2</sup> and Han-Wook Yoo<sup>1,2</sup>

<sup>1</sup>Department of Pediatrics, <sup>2</sup>Medical Genetics Clinic and Laboratory, Asan Medical Center  
University of Ulsan College of Medicine, Seoul, Korea

Niemann-Pick type C is an inborn error of metabolism that affects lipid degradation and storage, which is characterized by hepatosplenomegaly and progressive neurological symptoms. A 7-month-old girl with jaundice was presented cholestasis and hepatosplenomegaly. Laboratory study showed elevated acid phosphatase, angiotensin converting enzyme and mild decrease of cholesterol. Characteristic foamy cell and sea-blue histiocytes in bone marrow biopsy consistent with Niemann-Pick disease. Niemann-Pick type C was suspected by past medical history and findings of physical examination. Therefore, molecular analysis was performed and found mutations of *NPCI* gene. We report the first Korean case of type C Niemann-Pick disease confirmed by mutation analysis.

**Key words :** Niemann-Pick type C, neonatal cholestasis, hepatosplenomegaly, *NPCI* mutation

## 서 론

C형 Niemann-Pick병은 상염색체 열성으로 유전되는 리소솜 축적질환으로, 콜레스테롤의 세포내 처리에 장애가 있어 비에스테르화한 콜레스테롤이 리소솜과 엔도솜에 축적되는 질환이다. 이 질환의 발생 빈도는 150,000명당 1명 정도이며 임상 양상 및 진단 시기는 환자마다 매우 다양하게 보고되고 있다<sup>1-3</sup>. 신생아 황달이 오래가는 증상 이외에는 생후 1,2년간은 특별한 이상이 없을 수 있으나 이후 간비비대와 서서히 진행되는 안구의 수직운동 마비, 조화운동불능, 구음장애, 근육긴장이상, 경련 등의 신경학적 증상이 나타나게

되며, 이에 대한 특별한 치료법이 없는 것으로 알려져 있어 증상에 대한 적절한 조기 치료가 중요하다<sup>4</sup>. 이 질환과 연관된 유전자는 *NPCI*과 *NPC2* 유전자가 알려져 있고 *NPCI* 유전자의 돌연변이로 인한 경우가 환자의 95% 정도를 차지하고 있다<sup>3</sup>. 저자들은 생후 7개월에도 지속되는 담즙 정체증과 간비비대가 있는 환아에서 골수 검사와 유전자분석으로 C형 Niemann-Pick병을 확진하였기에 보고하는 바이다.

## 증 례

환 아: 김○○, 7개월, 여아

주 소: 황달 및 간비비대

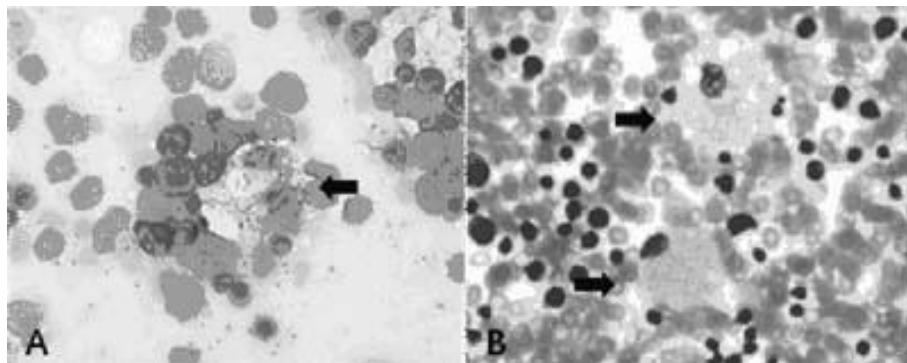
현병력: 재태연령 37주에 2,850 g으로 정상 질식분만된 환아로 특별한 가족력은 없었으며 생후 2일경 신생아 황달

로 타원에서 일주일간 광선치료를 받았다. 이후에도 황달 및 복부팽만이 지속되어 생후 2개월 경 시행한 혈액 검사상 간효소수치의 상승을 보였으며 초음파검사상 간비비대 및 소량의 복수가 관찰되었다. 간외담도 폐쇄증의 감별진단을 위해 시행한 간담도 스캔에서 담즙은 정상적으로 장으로 배출되었으며, 간조직 검사는 신생아 간염에 합당한 소견 이외에 특이소견은 없었다. 소변 거대세포바이러스 배양 검사와 혈액 PCR 검사에서 양성 소견으로 거대세포바이러스에 의한 신생아 간염으로 진단받고 특별한 치료 없이 외래에서 추적 관찰 하였다. 그러나 생후 6개월경 소변 및 혈액 검사에서 거대세포바이러스는 검출되지 않았으나 경한 황달과 간비비대 소견은 지속되어 재입원하였다.

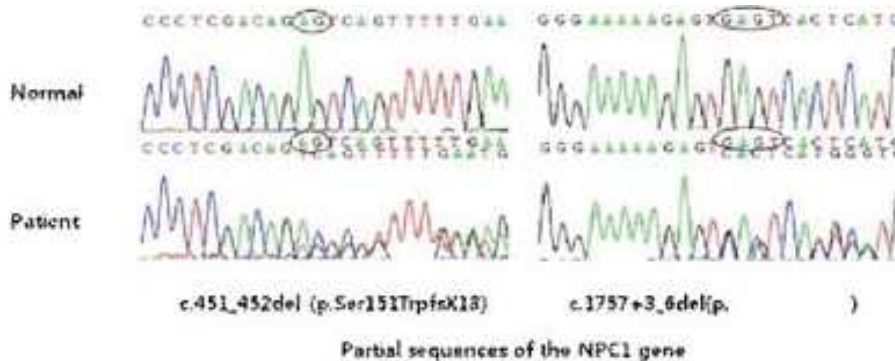
**진찰 소견:** 내원 당시 키는 69.1cm (50-75백분위수), 체중은 8 kg (25-50백분위수)였으며 생체활력징후는 혈압 82/63 mmHg, 맥박은 분당 124회, 호흡수는 분당 32회, 체온은 36.3°C 였다. 내원 시 의식은 명료하였으며 두경부 진찰상 양측 동공반사는 정상이었고 공막은 약간 노란빛을 띄고 있었다. 흉부 진찰에서 특이소견은 없었고 복부는 부드러웠으며

장음은 정상이었으나 좌우 늑골연으로부터 간이 3 cm, 비장이 11 cm 촉지 되었다. 신경학적 검사에서 이상 소견은 없었다.

**검사 소견:** 말초혈액 검사는 혈색소 8.2 g/dL, 백혈구 9,600/mm<sup>3</sup>, 혈소판 261,000/mm<sup>3</sup> 이었고 혈액검사에서 aspartate aminotransferase 72 IU/L, alanine aminotransferase 32 IU/L, 총빌리루빈 3.0 mg/dL, 직접빌리루빈 1.5 mg/dL, 총단백량 7.0 g/dL, 알부민 4.5 g/dL이었다. 전해질 검사에서는 모두 정상이었다. 지속되는 간비비대로 리소좀성 축적질환 (storage disease)이 의심되어 대식세포의 기능을 간접적으로 나타내주는 지표인 acid phosphatase와 angiotensin converting enzyme를 측정하였고 각각 22.1 IU/L, 67.6 U/L로 증가되어 있었으며, 총 cholesterol은 76 mg/dL로 감소되어 있었다. 확진을 위해 시행한 골수검사에서 거품형태의 조직구(foamy histiocyte, Fig. 1)가 관찰되어 Niemann-Pick병으로 진단하였다. 임상 양상 및 과거력을 통하여 Niemann-Pick병 중 C아형이 의심되었으며 원인 유전자인 *NPC1*과 *NPC2* 유전자 분석을 실시하였다. *NPC1* 유전자에서 c.451\_



**Fig. 1.** Bone marrow aspirate shows typical foamy, vacuolated histiocytes with excessive accumulation of sphingoglycolipids (A: Sudan black B stain, B: Wright stain).



**Fig. 2.** Partial sequences of the *NPC1* gene revealed heterozyte of c.451\_452del and c.1757+3\_6del mutations.

452del (p.Ser151TrpfsX18) 및 현재까지 보고되지 않은 새로운 돌연변이인 c.1757+3\_6del의 이형접합체임이 확인되었다 (Fig. 2).

경과: 현재 환아는 생후 14개월로 정상 성장과 발달을 보이고 신경학적 이상소견은 관찰되지 않고 있다. 황달은 소실되었으나 간비비대는 큰 변화 없이 간이 3 cm, 비장이 8 cm 가량 계속 축적되며 특별한 치료 없이 외래 추적관찰 중이다.

## 고 찰

신생아 간질환은 출생아 2,500명당 1명 정도로 발생하는 흔한 질환군이다<sup>5)</sup>. 가장 흔한 원인은 간외담도 폐쇄증, 특발성 신생아 간염이며, 특발성 신생아 간염을 일으키는 대사성 질환 중에서는 C형 Niemann-Pick병이 Alpha-1-antitrypsin 결핍증에 이어 2번째로 빈도가 높은 것으로 알려져 있다<sup>6)</sup>. 그러나 Yerushalmi 등<sup>5)</sup>은 C형 Niemann-Pick병이 특발성 신생아 간염의 대사성 원인 중 가장 흔하다고 보고하였다. 또한 C형 Niemann-Pick병 환자 중 신생아 담즙 정체증 또는 간비비대와 같은 신생아 간질환으로 초기 증상이 발현되는 경우가 전체의 45-65%를 차지하고 있다<sup>7)</sup>.

A형과 B형 Niemann-Pick병이 acid sphingomyelinase 유전자의 돌연변이로 인해 발생하는 것과는 달리, C형 Niemann-Pick병은 콜레스테롤의 세포내 이동의 결함으로 인해 2차적으로 acid sphingomyelinase의 활성화에 장애가 생겨 질환이 발생하게 된다<sup>8)</sup>. C형 Niemann-Pick병의 원인이 되는 유전자는 *NPC1*과 *NPC2* 유전자가 있고, 대부분의 경우 *NPC1* 유전자의 돌연변이에 의해 발생하게 된다. *NPC1* 유전자는 18번 염색체의 장완(18q11.12)에 위치하고 있으면서 1,278개의 아미노산으로 이루어진 *NPC1* 단백질을 암호화하고 있다<sup>9)</sup>. *NPC1* 단백질은 후기 엔도솜에 위치한 multi-transmembrane 단백질로서 13개의 transmembrane domain과 후기 엔도솜 내로 돌출되어 있는 3개의 큰 고리, 여러 개의 세포질내 고리, 그리고 c-말단 세포질내 꼬리(c-terminal cytoplasmic tail)로 구성되어 있으며, 세포내 콜레스테롤의 이동을 조절하는 것이 가장 중요한 기능이라고 알려져 있다<sup>3, 10)</sup>. *NPC1* 유전자의 돌연변이로 인해 *NPC1* 단백질의 기능에 이상이 생기면 저밀도지질단백에서 유래한 콜레스테롤(LDL-derived cholesterol)의 후기 리소솜, 골지체, 세포막으로의 이동에 장애가 생겨 세포 내에 비에스테르화한 콜레스

테롤이 축적되게 된다<sup>11)</sup>. 간, 비장, 골수 등의 말초 조직에는 주로 비에스테르화된 콜레스테롤이 축적되는 반면에 중추신경계에는 glucosylceramide, lactosylceramide, sphingosine, bis-monoacyl glycerol phosphate, GM1,2 gangliosides와 같은 glycosphingolipids가 주로 축적되게 되며 이중 GM2 ganglioside는 이소성 가지돌기세포형성(ectopic dendritogenesis)과 meganeurite 형성을 촉진함으로써 C형 Niemann-Pick병의 신경학적 증상의 발생에 중요한 역할을 하게 된다<sup>2)</sup>. 전형적인 환자에서는 소뇌성 운동실조증, 구음장애, 섭식장애, 진행성 치매 등의 증상이 나타나며 경련, 허탈발작, 근긴장증 등도 관찰할 수 있다<sup>3)</sup>.

C형 Niemann-Pick병은 증상의 발생 시기에 따라 주산기 발현형(perinatal presentation), 영아기 발현형(infantile presentation), 청소년기 발현형(childhood and adolescence presentation) 그리고 성인 발현형(adult presentation) 4가지로 분류하고 있다<sup>3)</sup>. 주산기 발현형의 경우 신생아 담즙정체와 간비비대가 가장 흔한 증상이며, 대부분의 환자에서 담즙정체의 증상은 생후 2-4개월 경 점차 호전되지만 약 10%에서는 빠르게 진행되는 간부전으로 인해 사망하게 된다. 이에 비해 영아기 발현형의 경우 수년간 간비비대 특히 비비대만이 증상일 수 있으며, B형 Niemann-Pick병과 고셔병과의 감별이 필요하다. 청소년기에 발병하는 경우에는 간비비대와 운동실조증이 첫 증상으로 나타나는 경우가 많으며, 이후 점차적으로 신경학적 증상이 심해지게 되어 대부분이 10대에 사망하게 된다. 대부분의 아형에서 신생아 시기의 황달과 간질환의 기왕력이 있거나 발현 당시에도 간질환을 보이는 경우가 많은 것으로 알려져 있다<sup>12, 13)</sup>. 본 증례에서는 첫 증상으로 신생아 황달이 있었으나 이후 경하게 지속되는 황달과 간비비대 이외에는 현재까지 신경학적 증세를 보이지 않아 주산기 혹은 영아기 발현형으로 분류할 수 있겠다.

Niemann-Pick병의 진단에는 간 조직검사 및 골수 검사 등이 이용되어 왔으며 골수검사서 Luxol fast blue, Periodic acid Schiff, Sudan black 염색에 양성반응을 보이는 특징적인 대식세포가 관찰되면 Niemann-Pick병일 가능성이 높다고 일부에서는 보고하고 있다<sup>2)</sup>. 그러나 Rodrigues 등<sup>7)</sup>이 연구한 바에 의하면 골수 검사는 Niemann-Pick병의 아형을 결정하는 데에는 적절하지 않으며, C아형의 확진을 위해서는 배양된 섬유모세포에서 비정상적인 콜레스테롤 에스테르화 과정을 확인하거나 *NPC1* 또는 *NPC2* 유전자의 돌연변이를 확인하는 것이 필요하다고 보고하였다. 현재까지

230종 이상의 NPC1 돌연변이가 밝혀져 있으며, 과오돌연변이, 결손, 삽입, 중복 등 돌연변이의 양상도 다양하다<sup>9)</sup>. 본 증례에서도 NPC1 유전자를 분석하여 Yamamoto 등<sup>15)</sup>에 의해 이미 보고된 c.451\_452del (p.Ser151TrpfsX18) 돌연변이와 현재까지 보고되지 않은 새로운 돌연변이인 c.1757+3\_6del 돌연변이를 확인하여 C형 Niemann-Pick병을 확진할 수 있었다.

저자들은 지속되는 신생아 황달과 간비비대를 보이는 환아에게서 NPC1 유전자 분석을 통해 C형 Niemann-Pick병을 진단하였다. C형 Niemann-Pick병은 현재까지 효과적인 치료법이 개발되지 않은 질환이나, 적절한 대증치료를 위해서는 조기에 진단하는 것이 중요하므로 NPC1 및 NPC2 유전자 분석으로 질환의 확진에 도움을 받을 수 있다.

### 한글요약

C형 Niemann-Pick병은 NPC1 및 NPC2 유전자의 돌연변이로 인해 발생하는 질환으로 상염색체 열성으로 유전되며 신생아 간염과 간비비대, 이후 안구의 수직운동 마비, 조화운동불능, 구음장애, 근육긴장이상, 경련 등 서서히 진행하는 신경학적 이상을 보이게 된다. 환아는 7개월 된 여아로 출생 후부터 황달과 간비비대가 지속되어 리소솜성 축적질환을 의심하였고 시행한 골수검사상 거품형태의 조직구가 관찰되어 Niemann-Pick병을 진단하였다. 신생아 황달, 간비비대 등 환아의 임상양상을 고려했을 때 C형 Niemann-Pick병이 의심되었고 확진을 위해 시행한 NPC1 유전자 검사에서 c.451\_452del (p.Ser151TrpfsX18) 및 새로운 돌연변이인 c.1757+3\_6del의 이형접합체임을 확인하여 질환을 확진 하였다.

### 참고문헌

- 1) Trendelenburg G, Vanier MT, Maza S, Millat G, Bohner G, Munz DL, et al. Niemann-Pick type C disease in a 68-year-old patient. J Neurol Neurosurg Psychiatry 2006; 77:997-8.
- 2) Patterson MC. A riddle wrapped in a mystery: understanding Niemann-Pick disease, type C. Neurologist 2003;

- 9:301-10.
- 3) Vanier MT, Millat G. Niemann-Pick disease type C. Clin Genet 2003;64:269-81.
- 4) Ory DS. Niemann-Pick type C: a disorder of cellular cholesterol trafficking. Biochim Biophys Acta 2000;1529:331-9.
- 5) Yerushalmi B, Sokol RJ, Narkewicz MR, Smith D, Ashmead JW, Wenger DA. Niemann-pick disease type C in neonatal cholestasis at a North American Center. J Pediatr Gastroenterol Nutr 2002;35:44-50.
- 6) Mieli-Vergani G, Howard ER, Mowat AP. Liver disease in infancy: a 20 year perspective. Gut 1991;Suppl:S123-8.
- 7) Rodrigues AF, Gray RG, Preece MA, Brown R, Hill FG, Baumann U, et al. The usefulness of bone marrow aspiration in the diagnosis of Niemann-Pick disease type C in infantile liver disease. Arch Dis Child 2006;91:841-4.
- 8) Sturley SL, Patterson MC, Balch W, Liscum L. The pathophysiology and mechanisms of NP-C disease. Biochim Biophys Acta 2004;1685:83-7.
- 9) Scott C, Ioannou YA. The NPC1 protein: structure implies function. Biochim Biophys Acta 2004;1685:8-13.
- 10) Sun X, Marks DL, Park WD, Wheatley CL, Puri V, O'Brien JF, et al. Niemann-Pick C variant detection by altered sphingolipid trafficking and correlation with mutations within a specific domain of NPC1. Am J Hum Genet 2001;68:1361-72.
- 11) Liscum L, Klansek JJ. Niemann-Pick disease type C. Curr Opin Lipidol 1998;9:131-5.
- 12) Imrie J, Dasgupta S, Besley GT, Harris C, Heptinstall L, Knight S, et al. The natural history of Niemann-Pick disease type C in the UK. J Inherit Metab Dis 2007;30: 51-9.
- 13) Garver WS, Francis GA, Jelinek D, Shepherd G, Flynn J, Castro G, et al. The National Niemann-Pick C1 disease database: report of clinical features and health problems. Am J Med Genet A 2007;143:1204-11.
- 14) Kelly DA, Portmann B, Mowat AP, Sherlock S, Lake BD. Niemann-Pick disease type C: diagnosis and outcome in children, with particular reference to liver disease. J Pediatr 1993;123:242-7.
- 15) Yamamoto T, Nanba E, Ninomiya H, Higaki K, Taniguchi M, Zhang H, et al. NPC1 gene mutations in Japanese patients with Niemann-Pick disease type C. Hum Genet 1999;105:10-6.