

AGL 유전자 검사로 확진된 제 3a형 당원병 1례

연세대학교 의과대학 소아청소년과¹, 임상유전과²

서정환¹ · 구교연² · 김규연¹ · 이철호² · 양정운² · 이진성²

Glycogen Storage Disease Type III Confirmed by AGL Gene Analysis

Junghwan Suh¹, Kyo Yeon Koo², Kyu Yeun Kim¹,
Chul Ho Lee², Jeong Yoon Yang², Jin-Sung Lee²

Department of Pediatrics¹, Clinical Genetics², Yonsei University College of Medicine, Seoul, Korea

Glycogen storage disease type III (GSD type III, OMIM #232400) is a rare autosomal recessive disease caused by a deficiency of the glycogen-debranching enzyme (GDE) with a mutation in the AGL gene (OMIM *610860). It is known to be bifunctional enzyme, that is, having two independent catalytic activities; 1,4- α -D-glucan 4- α -D-glycosyltransferase (EC 2.4.1.25) and amylo-1,6-glucosidase (EC 3.2.1.33) that occur at separate active sites on a single polypeptide chain. Most patients with GSD type III usually have symptoms related to decreased glycogenolysis in liver and muscles, such as hepatomegaly, hypoglycemia, failure to thrive, hyperlipidemia, muscle weakness and cardiomyopathy (type IIIa), however some patients show symptoms restricted to liver (type IIIb). GSD type III is diagnosed by enzyme test through liver or muscle biopsy or mutation analysis of the AGL gene. We report the case of GSD type III proven by gene study after liver biopsy, which revealed c.476delA, c.3444_3445insA in exon 6, 27 of AGL gene in Korean patient.

Key words: Glycogen storage disease Type III, Glycogen debranching enzyme system

서론

당원병은 당원의 분해와 합성에 관여하는 효소들의 결핍으로 인하여 정상 또는 비정상 당원이 신체 내 여러 조직과 장기에 축적되는 매우 드문 선천성 대사 질환으로, 그 중 제 3형 당원병(Glycogen Storage disease, Type III: OMIM #232400)은 Cori 병, 또는 Forbes병으로도 알려져 있으며 상염색체 열성으로 유전된다. 글리코겐으로부터 포도당의 방출은 인산화효소와 가지제거효소(Glycogen-debranching enzyme, GDE)의 기능을 필요로 하는데, 제 3형 당원병에서는 이 GDE의

결핍으로 인해 세포 내에 분해되지 못한 글리코겐이 침착되어 간비대가 유발된다. 또한 어떤 조직에서 GDE의 결핍이 일어나는지에 따라 임상증상이 다양하게 나타나는데, 약 80% 정도의 환자는 간, 근육, 심장, 백혈구 등에서도 이 효소의 기능이 감소되어 간질환 증상 외에도 근육질환 증상, 심근질환 증상을 보인다. 이러한 환자들은 제 3a형 당원병으로 분류되는 반면 간질환 증상만을 보이는 약 15% 정도의 환자들은 제 3b형 당원병으로 분류된다^{1, 2)}.

국내에서는 2006년 Choi 등이 46세 여자환자에서 간과 근육조직검사를 관찰하여 당원병 III형으로 추정되는 환자 1례를 보고하였으며³⁾, 2008년 Kim 등이 52세 여자환자에서 유전자검사를 통해 확진한 환자 1례를 보고하였다⁴⁾. 저자들은 간 조직검사서 당원병이 의심되었고, 유전자검사를 통해 제 3a형 당원병으로 확진된 1

책임저자: 이진성, 서울시 서대문구 성산로 250
연세대학교 의과대학 임상유전학과
Tel: 02)2228-2073, Fax: 02)393-9118
E-mail: jinsunglee@yuhs.ac

례를 경험하였기에 이를 보고하는 바이다.

증 례

25세된 여자 환자로 약 두 달 전부터 시작된 계단을 오를 때의 가슴 두근거림과 호흡곤란 증상을 주소로 본원 심장 내과 외래에 내원하였다. 부모 양 가계에서 선천성 기형이나 유전성 질환의 가족력은 없었으며, 특이 출생력 없이 정상질식분만 하였다. 환자는 4세 경 우측 늑골하부 8 cm 정도까지 만져지는 간종대, 약 10 cm 크기로 축지된 비종대와 발열 증상 보였고 시행한 혈액 검사 상 AST/ALT 130/78, total bilirubin 1.2, direct bilirubin 0.5 소견 보이고, 이후로도 지속적으로 간수치 상승 소견 관찰되어 타병원에서 간 조직검사 시행한 과거력이 있었다. 당시 광학 현미경 소견에서 간에 활성화된 염증소견은 없었으나 간세포가 cobble-stone 모습으로 현저하게 커져 있으면서 핵내의 공포(nuclear vacuolization)와 희미한 세포질(pale cytoplasm) 모습이 관찰되어 당원병 및 소아 당뇨병 의증으로 진단 받았다. 이후로 간장약 등의 대증 치료 유지하면서 간수치는 정상 범위로 떨어졌으나 환자는 지속적으로 추적 관찰 되지 못하였다.

환자는 계단을 오를 때 숨쉬기 곤란한 증상 외에도, 가끔씩 누워 있다가 일어날 때 오심, 발한, 가슴 두근거리는 증상과 함께 실신한 경험도 있었다. 내원 당시 활력 징후는 체온 36.0°C, 맥박수 90회/분, 호흡수 27회/분, 혈압 120/80 mmHg 이었으며, 신체 측정치는 신장 167 cm (약 75 백분위수), 체중 59 kg (약 50 백분위수) 로 정상 범위의 성장 지표를 보이고 있었다. 전신의 영양 상태는 비교적 양호하였고, 의식은 명료하였으며, 외견상 급성병색을 보였다. 흉부 청진상 호흡음은 부드러웠고, 심잡음은 들리지 않았다. 복부 촉진 상 간비종대가 뚜렷하게 촉진되지는 않았으며, 기타 부위에서 이학적 검진상 이상소견은 없었다.

시행한 검사 상 말초 혈액에서 혈색소 13.6 g/dL, 백혈구 7,860/mm³ (호중구 32%, 림프구 56%), 혈소판 334,000/mm³이었고, 혈청 생화학 검사상 AST/ALT 75/82 IU/L, total bilirubin 0.5 mg/dL, direct bilirubin

0.1 mg/dL 소견 보였고, cholesterol 230 mg/dL, CK 2184 IU/L, CK-MB 69.14 ng/mL 로 증가한 소견 보였다. serum glucose 69 mg/dL로 감소해 있었으나 소변에서 ketone은 관찰되지 않았다. 혈청의 전해질과 PT/PTT, BUN/creatinine, serum protein/albumin 및 요산은 정상 범위에 있었다.

흉부 X선 상 특이 이상 소견은 없었으나, 심전도 검사에서 좌심실 비대 소견 보였고, 심초음파 검사에서는 apex의 papillary muscle의 hypertrophy 소견 보였으나 심실 기능 및 다른 심장 기능은 정상이었다. 홀터 검사는 정상 소견 관찰되었으나, 운동부하 검사상 2-3 단계에서 2 mm 이상의 ST 분절의 하강이 관찰되었다. 이후 내분비 내과에서 포도당 견뎌 검사 시행하였고 공복시 혈당 66 mg/dL, 포도당 부하 2시간 뒤 혈당 135 mg/dL로 정상 소견을 보였다.

환자는 추적 관찰을 위한 복부 초음파 검사상 경한 고에코를 동반한 간종대 및 경계성 크기(12.1 cm)의 비종대 보였으나 신장 크기는 정상이었으며, 다른 이상 소견 관찰되지 않았다. 즉 간비종대는 어렸을 때 보다 크기가 줄어든 소견을 보였다. 그러나 환자는 오히려 아동기에는 뚜렷하지 않았던 손, 발 부위, 주로 원위부 근육의 근무력감을 호소하였으며, 더불어 불규칙한 생리를 보여 시행한 serum estradiol (E2) 39 pg/mL, LH 17.13 mIU/mL, FSH 8.3 mIU/mL로 여성 호르몬은 정상 수치를 보였다. 상기의 소견들을 근거로 당원병 1형으로 의심되어 시행한 glucose-6-phosphatase에 대한 유전자 검사를 시행하였으나 정상 소견을 보였으며 추가로 type 1b 당원병에 대한 *G6PT1* 유전자와 폼페병에 대한 *GAA* 유전자 검사를 시행하였으나 모두 정상 소견을 보였다. 따라서 제 3형 당원병의 원인으로 알려진 *AGL* 유전자의 돌연변이 여부를 direct sequencing을 통하여 확인하였다. 검사결과 *AGL* 유전자의 exon 6, 27 부위에서 각각 c.476delA, c.3444_3445 insA의 돌연변이가 발견되었다. 해당 돌연변이가 이전 문헌에 보고된 바는 없었으나 생화학적으로는 frame shift로 인해 nonfunctional amylo-1,6-glucosidase가 생성될 것으로 예상되며, 환자는 제 3형 당원병으로 진단할 수 있었다(Fig. 1).

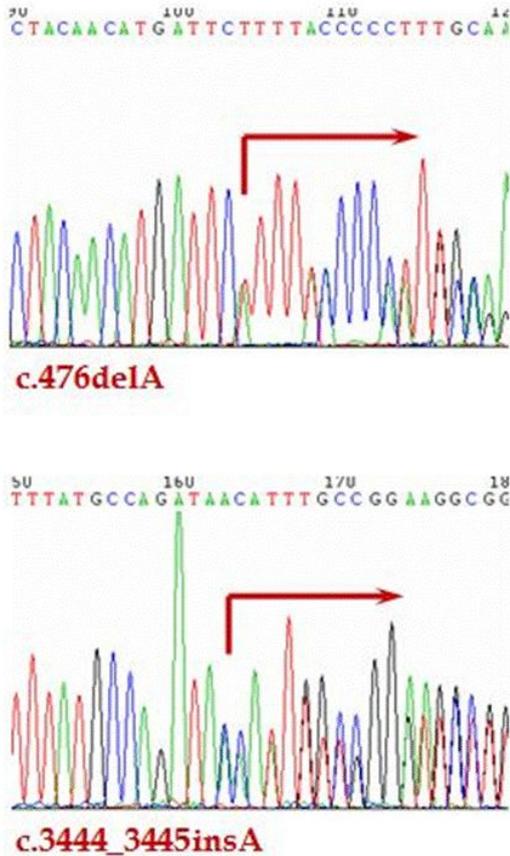


Fig. 1. 환자의 AGL 유전자 염기서열분석 결과.

환자는 정상적인 사회활동을 하며 생육수수 전분이 포함된 식이 치료를 유지하였고, 단백질 제한은 하지 않았다. 저혈당은 환자 자신의 예방과 적절한 조치로 잘 조절되고 있었으나, 고지혈증 소견이 점차로 진행되는 소견 관찰되어 식이 조절 및 세밀한 추적 관찰을 시행중에 있다. 또한 심근증과 불규칙한 생리 증상으로 인해 지속적으로 대증치료를 받고 있다. 간섭유화 및 간섭중 추적관찰을 위하여 정기적으로 간수치 및 응고검사 등의 생화학검사 및 복부 초음파나 복부 CT와 같은 영상 검사를 시행하고 있다.

고 찰

당원병은 글리코겐의 분해와 합성에 관여하는 여러 효소의 결핍에 의해서 발생하는 선천성 질환이다. 제 1

형 당원병이 대부분을 차지하며 빈도는 약 1:20,000으로 추정되고⁵⁾, 제 3형 당원병의 빈도는 약 1:400,000 정도로 추정된다⁶⁾.

제 3형 당원병은 Cori병, 또는 Forbes병으로 알려져 있으며, 독립된 두 가지의 기능을 갖는 글리코겐 가지제거효소(amylo-1,6 Glucosidase; EC 3.2.1.33 and 1,4- α -D-glucan 4- α -D-glycosyltransferase; EC 2.4.1.25)의 결핍으로 인해 발생하는 상염색체 열성 유전 질환이다. 제 3형 당원병의 환자 중 약 80%는 간, 근육, 심장, 백혈구 등에서 이 효소의 기능이 감소되어 간질환증세와 근육질환 증세, 또는 가끔 심근질환 증세를 보여 제 3a형 당원병으로 분류되며, 약 15%의 환자는 간질환 증세만 보여 제 3b형 당원병으로 분류된다. 반면 제 3c형 당원병은 글리코겐 가지제거효소 중 선택적으로 glucosidase의 결손과 관련이 있다고 보이며, 제 3d형 당원병은 선택적으로 transferase의 결손과 관련이 있는 것으로 보인다. 제 3c형과 제 3d형 당원병은 매우 희귀하다^{1, 2, 7)}.

전반적인 임상 양상은 제 1형 당원병과 비슷하지만 신장이 커져있지 않으며 신기능이 정상인 점, 그리고 혈중 젖산 농도가 정상인 점이 차이점이다. 간비대, 저신장, 그리고 공복시 케톤증을 동반한 저혈당증 증상이 아동기에 주로 나타나 나이가 들면서 증상이 호전되어 사춘기를 전후하여 정상이 되는 경우가 많다. 근무력감, 운동발달 지연 등의 근질환 증상은 영아기나 아동기에는 뚜렷하지 않지만 나이가 들면서 심해져 30-40대 이후 성인기에 근육 증상이 나타나는 경우가 많다. 근육 약화증은 원위 근육만 포함하기도 하고 전신적이기도 한데, 원위 근증인 환자에서는 다리나 손 근육의 위축이 나타나며 천천히 진행되고 심한 장애를 유발하지는 않으나, 전신형 근증 환자에서는 호흡근을 침범하여 심각한 증상을 유발하기도 한다. 이렇듯 제 3형 당원병은 사춘기 이후로 간질환 증상이 호전되면서 근질환 증상이 뚜렷해지는 특징적인 임상증상으로 인해 오히려 나이가 들면서 구별이 용이해지기도 한다. 심실비대가 흔히 관찰되나 오히려 심실벽이 얇아지는 경우도 있는데 이는 심근 섬유증(myocardial fibrosis) 때문으로 여겨진다. 제 3형 당원병에서는 심장의 근육섬유 사이로 글리코겐이

축적됨으로 심근세포 비대를 일으킬 수도 있지만, 손상으로 인한 심근 섬유증을 일으키기도 하는데, 이는 결과적으로 심근허혈, 심근병증을 일으키는 원인이 될 뿐 아니라, 비정상적인 전도 회로를 만들어 심실빈맥의 원인이 되기도 한다. 그러나 심부전, 또는 심한 심장이상으로 사망하는 예는 드물며, 몇몇의 제 3형 당원병 환자에서만 울혈성 심부전과 심실빈맥이 보고된 바가 있다^{1, 2, 8)}.

본 환자의 경우에 있어서도 병원을 처음 방문하였던 4세경에는 복부 검진상 간비종대가 현저하게 축적되었으나 내원한 25세경에는 복부 초음파에서만 경계성 크기로 간비종대가 관찰되었을 뿐, 진찰상에서 간비종대는 뚜렷하게 축적되지 않아 크기가 감소된 상태였다. 또한 간수치 증가 소견이 매우 경하게 관찰되었으며 정상으로 유지되는 경우도 많았다. 환자가 어려서부터 저혈당에 도달하기 전 증상을 미리 예감하고 적절한 조치를 취하는 등의 자가 조절로 인해 심한 저혈당 소견은 관찰되지 않았으나, 반면, 고지혈증의 경우에는 추적관찰 기간 동안 점차로 심해지는 소견이 관찰되었다. 문헌상의 기술대로 CK, CK-MB의 심근 수치는 지속적으로 높게 관찰되었다. 환자는 성인기에 접어들면서 특히 다리나 손 쪽의 원위 근육의 약화 증상을 호소하고 있었으며, 호흡곤란, 두근거림, 심하면 실신까지도 이어지는 심근 약화 증상을 보이고 있었고, 심실비대 소견도 관찰되었다. 환자의 경우 최종 신장과 체중 등의 신체 성장이 정상으로 관찰되었는데 이는 나이가 들면서 임상증상 및 생화학적 이상이 점차 소실되어 성장에의 영향이 미미하게 작용하였기 때문으로 여겨진다. 신장 크기가 정상이며, 소견 검사가 정상인 소견도 제 1형 당원병과 구별된 소견으로써 환자가 제 3형 당원병으로 진단을 받는데 주요한 단서가 되었다^{1, 2)}.

제 3형 당원병의 진단은 간조직 또는 근육조직의 효소분석을 시행하거나, 유전자 검사를 통한 가지체거효소(GDE) 유전자의 변이를 확인함으로써 할 수 있다. 글리코젠 가지체거효소(GDE)의 유전자는 1p21 염색체에 존재하며, 현재까지 총 148개의 유전자 변이가 보고되어 있다. 과오돌연변이 또는 정지돌연변이가 가장 많은 58개 보고되었고, 작은 결실 돌연변이가 46개, 이어 맞추기 돌연변이가 20개, 작은 삽입 돌연변이가 17개, 총

결실 돌연변이가 4개, 그리고 작은 유전인자 탈락 및 생성 돌연변이, 총 삽입 또는 중복 돌연변이, 복합 재배열 돌연변이가 각각 1개 씩 보고되었다. 이 중 17delAG와 Q6X을 포함한 엑손 3번의 돌연변이는 제 3b형 당원병을 일으키는 것으로 알려져 있으며, 다른 엑손의 변이는 제 3a형 당원병을 일으키는 것으로 알려져 있어, 엑손 3번이 가지체거효소의 조직에서의 분포를 결정하는 어떠한 중요한 역할을 할 것이라고 추측되고 있다. 이외에도 표현형과 관계된 몇 개의 중요한 유전자 돌연변이 형들이 밝혀져 있는데, IVS32-12A>G의 돌연변이는 경한 임상증상과, 396delT와 4529insA는 빠른 증상발현, 심한 임상증상과 관계가 있다고 알려져 있다^{9, 10)}. 치료의 목표는 식이를 조절하여 저혈당을 예방하고 고지질혈증을 교정하는 것이다. 식이 조절은 기본적으로 제 1형 당원병과 유사하지만 저혈당의 발생이 그리 흔하지 않기 때문에 야간 위장점적주입은 어린 아이, 또는 성장장애나 근무력증이 있는 환자에서만 필요한 경우가 대부분이다. 제 3형 당원병 환자에서는 제 1형과는 달리 과당과 갈락토오스의 제한이 필요하지 않아 유제품과 과일은 자유롭게 섭취할 수 있고, 신장 기능이 정상이기 때문에 단백질 섭취를 제한하지 않아도 좋다. 단백질의 충분한 섭취는 오히려 포도당 항상성 유지에도 도움이 되고 위축성 근질환에도 도움이 된다고 알려져 있다. 현재까지는 근증이나 심근증에 대해 대증치료 외의 다른 특별한 치료 방법은 없는 것으로 알려져 있다. 환자의 경우에는 불규칙한 생리를 보였으나 대부분의 환자에서 정상적인 임신과 출산이 보고되어 있으며, 임신 중에는 적당한 영양 공급과 증가된 열량 필요량에 대한 세심한 관리가 필요하다^{1, 2)}.

일부 환자는 간 조직검사 상 섬유화 소견을 보이며 간경변증이 유발될 수도 있다. 나이가 들면서 이러한 환자의 약 25%에서는 간샘종이 나타날 수 있고 이 중 악성화된 경우도 보고된 바 있으나 위험성은 그리 높지 않다. 간경변증은 글리코젠의 지속적인 축적에 의해 간세포가 손상됨으로써 일어나며, 비교적 어린 나이인 20대에도 나타날 수 있다. 간경변증이 어느 정도 진행된 환자는 낮은 serum albumin, 연장된 PT, 문맥 고혈압성 대장병증 등이 관찰된다. 제 3형 당원병증 환자에서 간

암이 나타나는 기전은 명확하지 않다. 그러나 제 1형 당원병에서 알려진 것과 같이 간섬증 이후의 시퀀스로 여겨지기 보다는, 제 3형 당원병에서는 간경변증이 더욱 간암의 유발과 연관성이 깊은 것으로 여겨진다. 치료의 늦은 시작이나 불규칙적인 추적관찰 및 치료에 대한 순응도가 낮은 경우가 간암의 발생과 연관된 인자로 알려져 있다. 제 1형 당원병과는 달리 제 3형 당원병에서 생긴 간암은 AFP와 같은 간암 표지자나 간수치가 정상인 경우가 많아 아직까지 간암을 선별할 수 있는 뚜렷한 방법이나 가이드라인은 없는 상태이다. 말기 간경변과 악성 간암 환자에서 간이식이 시도된 바가 있다^{1, 2, 11)}.

본 증례에서는 전형적인 제 3a형 당원병의 임상증상 및 생화학적인 특성이 관찰된 25세 여환에게서 AGL 유전자 분석을 통해 새로운 c.476del.A, c.3444_3445ins A의 두 개의 돌연변이를 발견함으로써 제 3a형 당원병을 확진할 수 있었다. 한국인에서 제 3형 당원병의 발생율은 1형, 2형 당원병 보다는 낮지만, 임상증상의 세심한 관찰을 통해 보다 정확한 진단이 이루어져야 할 것이다. 향후에는 유전자 기능과 표현형과의 관계를 파악하여 임상증상에 영향을 주는 다른 요소가 있는지 더욱 연구해야 할 것이며, 환자들의 모니터링에 대한 정확한 가이드라인 역시 구축되어야 할 것이다.

요 약

제 3형 당원병(Glycogen Storage disease, Type III: OMIM #232400)은 상염색체 열성 유전을 하는 매우 드문 유전 질환으로, 1p21 염색체에 존재하는 AGL 유전자(OMIM #610860)로 부터 전사되는 글리코젠을 분해하는 효소인 가지제거효소(amylo-1,6 Glucosidase; EC 3.2.1.33 and 1,4- α -D-glucan 4- α -D-glycosyltransferase; EC 2.4.1.25)의 결함으로 인해 유발되는 질환이다. 제 3형 당원병의 환자들은 분해되지 못한 글리코젠이 조직에 축적되면서 증상이 발생하는데, 효소가 분포하던 조직에 따라 그 증상은 다양하게 나타난다. 제 3a형 당원병에서 간비대, 저신장, 그리

고 저혈당증 증상은 아동기에 주로 나타나나 나이가 들면서 증상이 호전되어 사춘기를 전후하여 정상이 되는 경우가 많으며, 심근병증 및 근무력감, 운동발달 지연 등의 근질환 증상은 영아기나 아동기에는 뚜렷하지 않지만 나이가 들면서 심해져 30-40대 이후 성인기에 나타나는 경우가 많다. 저자들은 간비종대, 심근 약화 증상, 근무력증 등의 전형적인 제 3a형 당원병의 임상증상 및 생화학적 특성이 관찰된 25세 여환에게서, AGL 유전자의 분석을 통해 제 3a형 당원병을 확진하였기에 이를 보고하는 바이다

참 고 문 헌

- 1) 이동환. 유전성 대사질환. 고려의학, 565-85.
- 2) 김숙자. 유전성 대사질환의 진단과 치료지침. 고려의학, 153-5.
- 3) 최재원, 이준영, 문희정, 이상훈, 이지은, 김국현, 박윤선, 은종렬, 장병익, 김태년, 이현주, 최준혁. 당원병 3형으로 추정되는 당원병 1예. 대한소화기학회 2006;416.
- 4) 김경옥, 이현주, 최재원, 은종렬, 최준혁 성인에서 진단된 3a형 당원축적병 1예. The Korean Journal of Hepatology 2008;14:219-25.
- 5) 이선영, 서정기. 소아의 간성 당원축적증에서 생육수수 전분의 치료 효과에 대한 연구. 소아과 1995;38:36-43.
- 6) Buyse. Birth defects encyclopedia. 799p, James B. Sidbury. glycogenosis type III.
- 7) 안효섭, 소아과학. 8판. 대한교과서주식회사, 199-203.
- 8) Tada H, Kurita T, Ohe T, Shimomura K, Ishihara T, Yamada Y, Osawa N. Glycogen storage disease type III associated with ventricular tachycardia. AM Heart J 1995;130:911-2.
- 9) Shen JJ, Chen YT. Molecular characterization of glycogen storage disease type III. Current Molecular Medicine 2002;2:167-75.
- 10) Shen J, Bao Y, Liu HM, Lee P, Leonard JV, Chen YT. Mutations in exon 3 of the glycogen debranching enzyme gene are associated with glycogen storage disease type III that is differentially expressed in liver and muscle. J Clin Invest 1996;98:352-7.
- 11) Demo E, Frush D, Gottfried M, Koepke J, Boney A, Bali D, et al.. Glycogen storage disease type III-hepatocellular carcinoma a long term complication. J Hepatol 2007;46:492-8.