

Duarte Variant/Classical Galactosemia (D/G) Heterozygote으로 진단된 일란성 쌍둥이 1례

연세대학교 의과대학 임상유전과¹, 소아청소년과²

구교연^{1, 2} · 이철호¹ · 양정윤¹ · 이진성^{1, 2}

A Twin diagnosed with Duarte Variant/Classical (D/G) Galactosemia

Kyo Yeon Koo^{1, 2}, Chul Ho Lee¹, Jeong Yoon Yang¹, Jin-Sung Lee^{1, 2}

Department of Clinical Genetics¹, Department of Pediatrics²,
Yonsei University College of Medicine, Seoul, Korea

Classical galactosemia (OMIM# 230400) is an autosomal recessive disorder of carbohydrate metabolism, due to a complete loss in galactose-1-phosphate uridylyltransferase (GALT; E.C.2.7.7.12) enzyme activity. It caused by mutations in the GALT gene (OMIM* 606999) that is located at chromosome 9p13. The GALT enzyme deficiency results in a build-up of galactose and galactose-1-phosphate, causing life threatening complications such as feeding problems, failure to thrive, hepatocellular damage, bleeding and sepsis. However, Duarte galactosemia, a variant form of GALT deficiency, has residual GALT enzyme activities in erythrocytes and do not have manifest the symptoms of classical galactosemia. Since the advent of newborn screening (NBS) for galactosemia, we rarely encounter such overwhelmingly ill newborns. The positive NBS with no symptoms indicates the possibility of Duarte galactosemia besides a simple false positive and it has to be differentiated from classical galactosemia which is a medical emergency. In Korea, detection rate of Duarte galactosemia is very low and its genetic information is restrictive, too. We report a case of monozygotic twins with D/G galactosemia compound heterozygote in proven by the mutational analysis of GALT gene, which revealed N314D polymorphism and -119 to -116 delGTCA.

Key words: Galactosemia, Galactose-1-phosphate uridylyltransferase gene, Duarte variant

서론

고전적 갈락토오스혈증(Classical galactosemia; OMIM #230400)은 Galactose-1-phosphate uridylyltransferase (GALT; E.C.2.7.7.12)의 심각한 결손으로 인해 유발되는, 상염색체 열성 유전의 갈락토오스 대사장애를 말한다. 9번 염색체의 단완 부위의 13

번에 위치하는 GALT 유전자(OMIM *606999)로부터 전사되는 GALT는 간에 존재하는 효소로서, galactose를 glucose로 변환시키는 단계 중, galactose-1-phosphate를 glucose-1-phosphate로 전환시키는 역할을 한다. GALT의 결함이 있는 경우 galactose-1-phosphate는 정상적으로 분해되지 못하고 체내에 축적되어 간, 신장, 뇌를 비롯한 여러 체내 장기에 축적되어 손상을 유발한다¹⁾. 이러한 고전적 갈락토오스혈증은 유럽에서 약 1/30,000-40,000, 일본에서 1/1,000,000²⁾, 국내에서는 1/60,000³⁾의 발생률을 보이며, 갈락토오스혈증의 아형 중 가장 흔하고, 가장 심각한 아

책임저자: 이진성, 서울시 서대문구 성산로 250
연세대학교 의과대학 임상유전과
Tel: 02)2228-2540, Fax: 02)362-0755
E-mail: jimsunglee@yuhs.ac

형으로 분류된다^{1, 4)}.

고전적 갈락토오스혈증 환아들은 신생아기에는 정상 체중이나 갈락토오스가 함유된 일반 수유를 시작하면서 체중이 감소되기 시작하고 생후 3-4일 후에 구토, 수유 곤란, 황달, 복수, 경련 발작, 기면 상태 등의 증상을 나타내며, 검사상에서 간기능 장애 및 산증, 단백뇨, 아미노산뇨, 저혈당 소견을 보일 수 있다. 이 후 점차적으로 간비대, 부종과 복수가 뒤따르며 수일 내에 대장균에 의한 패혈증으로 사망하기도 한다. 신속한 진단으로 갈락토오스가 제거된 수유로 치료를 받기 시작하면, 증상의 완화와 함께 신경발달의 정도도 향상시킬 수 있지만, 치료를 받지 못한 영아는 대개 사망하고, 치료시기가 늦어진 영아는 정신지체, 강직, 백내장 등의 가능성이 높아진다. 즉 고전적 갈락토오스혈증은 조기에 주의 깊게 진단하고 치료해야 할 내과적 응급 질환에 속한다^{1, 4, 5)}.

반면 Duarte형 갈락토오스혈증은 적혈구에서의 GALT 효소 활성도가 어느 정도 감소되어 있지만 임상적으로는 거의 증상을 보이지 않는 아형이다. Duarte형 갈락토오스혈증은 GALT 유전자의 promoter의 결실로 인해 GALT 활성도가 낮아져 혈중 galactose와 galactose-1-phosphate의 농도가 증가하는 것으로 알려져 있다¹⁾. Duarte의 유전자형 중 가장 흔한 것은 D2 allele로 분류되는 N314D 및 5' promoter deletion (-119_-116delGTCA)이다. N314D는 아미노산 314에서 aspartate가 asparagine으로 치환된 형태로서, 이의 동형접합체인 Duarte galactosemia (D/D) 환아는 약 50%정도의 GALT의 활성도를 보이지만, 복합이형접합체인 Duarte variant/classical galactosemia (D/G) 환아인 경우에는 정상의 약 25%의 효소 활성도가 가진다^{1, 6)}. Duarte allele의 발생 빈도는 인종에 따라 다르며, 국내에서는 2003년 처음으로 보고된 이래, 매우 드물게 보고되었다^{1, 3, 4)}.

즉, 신생아 선별검사서 갈락토오스혈증 양성판정을 받은 환아가 고전적 갈락토오스혈증인지 Duarte형 갈락토오스혈증인지를 감별하는 것은 치료와 예후의 관점에 있어 매우 중요한 문제라고 할 수 있다¹⁾. 저자들은 신생아 선별검사서 갈락토오스 양성 판정을 받

았으나, 시행한 GALT 유전자 분석에서, N314D와 -119delGTCA의 Duarte allele을 보여, Duarte variant/classical galactosemia (D/G) compound heterozygote로 확진된 일란성 쌍둥이 1례를 경험하였기에 이를 보고하는 바이다.

증 례

성별 및 연령: 생후 1개월, 일란성 쌍둥이 남아

주소: 대사 이상 선별 검사에서 galactose 상승 소견

가족력: 본 환아들은 29세의 어머니와 33세의 아버지 사이에서 출생한 첫 번째 아이들로 부모 양 가계에서 선천성 기형이나 유전성 질환의 가족력은 없었다.

현병력: 재태 기간 36주 4일에 정상질식분만으로 출생한 일란성 쌍둥이 남아는 모두 출생체중 2.8 kg이었다. 이후 별다른 문제없이 수유를 진행하였으나, 생후 10일째, 13일째 시행한 두 차례의 대사 이상 선별 검사에서 serum total galactose가 상승한 소견을 보여 생후 1개월경 본원 임상유전학과에 내원하였다.

진찰 소견: 내원 당시 쌍둥이 중 첫째는 체중 4.6 kg (약 50 백분위수), 신장 53.5 cm (약 25 백분위수), 두위 37 cm (약 50 백분위수) 이었으며, 쌍둥이 중 둘째는 체중 3.9 kg (약 25백분위수), 신장 51.9 cm (3-10 백분위수), 두위 35 cm (약 25백분위수) 이었다. 두 환아 모두 외견상 아파 보이지 않았고, 공막에 황달은 관찰되지 않았다. 안과적 검진상 백내장은 없었으며, 흉부 청진상 호흡음은 부드러웠고 심잡음은 들리지 않았다. 복부는 부드러웠고 간과 비장은 촉진되지 않았으며, 다른 부위에도 이학적 검진상 이상 소견은 없었다.

검사 소견: 쌍둥이 중 첫째는 내원 당시인 생후 1개월경 간기능 검사에서 총빌리루빈치가 2.6 mg/dL, ALT/AST가 23/14 IU/L이었다. 암모니아는 60 µg/dL, 전해질과 혈청 크레아티닌 요검사는 정상이었다. 혈청 total galactose는 생후 10일째 16.0 mg/dL, 생후 13일째 14.2 mg/dL (정상범위; <10.7)로 약간 증가되어 있었다. 내원 당시 환아의 적혈구에서 시행한 galactose-1-phosphate는 20.86 mg/dL (정상범위;

0-0.3)로 상승되어 있었다. galactose-1-phosphate uridyltransferase (*GALT*)는 6.01 $\mu\text{mol/hr/g Hb}$ (정상범위; 12.96-29.46)로 효소의 활성도가 정상에 비해 현저히 감소된 소견을 보였다. 그러나 동시에 시행한 galactokinase (*GALK*)나 UDP-galactose-4-epimerase (*GALE*)의 활성도는 각각 88.90 nmol/min/g Hb과 7.36 $\mu\text{mol/hr/g Hb}$ 으로 정상이었다.

쌍둥이 중 둘째는 생후 1개월경 간 기능 검사에서 총 빌리루빈치가 1.7 mg/dL, ALT/AST가 각각 24/11 IU/L이었다. 암모니아는 68 $\mu\text{g/dL}$, 전해질과 혈청 크레아티닌 요검사는 정상이었다. 혈청 galactose-1-phosphate는 생후 10일째 16.0 mg/dL, 생후 13일째 14.2 mg/dL (정상범위; <10.7)로 약간 증가되어 있었다. 내원 당시 환자의 적혈구에서 시행한 galactose-1-phosphate는 18.42 mg/dL (정상범위; 0-0.3)로 상승되어 있었다. galactose-1-phosphate uridyltransferase (*GALT*)는 5.48 $\mu\text{mol/hr/g Hb}$ (정상범위; 12.96-29.46)로 효소의 활성도가 정상에 비해 현저히 감소된 소견을 보였다. 그러나 동시에 시행한 galactokinase (*GALK*)나 UDP-galactose-4-epimerase (*GALE*)의 활성도는 각각 95.76 nmol/min/g Hb과 7.13 $\mu\text{mol/hr/g Hb}$ 으로 정상이었다.

유전자 검사: 두 환자 모두 갈락토오스혈증 의심 하에 *GALT* 유전자의 돌연변이 유무를 확인하기 위하여 직접 염기서열분석을 시행하였다. 환자의 말초 혈액에서 genomic DNA를 뽑아 *GALT* (NM_000155.2) 유전자의 11개의 exon과 인접한 intron 염기서열을 포함하는 부분을 PCR을 통하여 증폭한 후 이를 이용하여 염기서열 분석을 시행하였다. 염기서열 분석은 BigDye Terminator V3.1 Cycle sequencing ready reaction kit (Applied Biosystems, Foster, CA, USA)를 이용하여 반응 후, ABI3130xl Genetic analyzer (Applied Biosystems, Foster, CA, USA)를 이용하여 전기영동하고 분석하였다. 그 결과 두 환자 모두 *GALT* 유전자에서 c.1087G>A (E363K), c.940A>G (N314D)의 점돌연변이와 promoter에서 c.-116_-119delGTCA 돌연변이가 발견되었다(Fig. 1).

c.940A>G (N314D), c.-116_-119delGTCA의

돌연변이가 부모 각각의 한쪽 대립유전자에 존재하는지를 확인하기 위하여 환자의 부모를 대상으로 *GALT* 유전자의 c.-116_-119del4, N314D, E363K 돌연변이 여부를 확인하였다. 검사 결과 환자의 아버지에게서 c.-116_-119delGTCA 및 N314D가 heterozygote 형태로 발견되었으며 환자의 어머니에게서 E363K 돌연변이가 heterozygote 형태로 발견되어, 두 환자의 N314D 변이는 c.-116_-119delGTCA와 동일 allele에 존재하는 Duarte 변이형으로 확인되었고, 부모는 모두 갈락토오스혈증 보인자로 진단되었다(Table 1).

즉 두 환이는 Duarte 변이형/고전적 갈락토오스혈증(D/G) 복합 이형접합자에 부합하였다. 확인된 돌연변이들은 이미 모두 보고된 바 있다.

치료 및 경과: 두 환이는 갈락토오스혈증으로 의심되어 내원한 시점부터 유당 제거 식이를 시작하였고, 유전자 분석 결과에서 Duarte 변이형/고전적 갈락토오스혈증(D/G) 복합 이형접합자로 확인된 이후 현재까지 특별한 임상증상 관찰되지 않고 있다. 약 4개월가량 유당제거식이를 유지하다가 이후 적혈구 galactose-1-

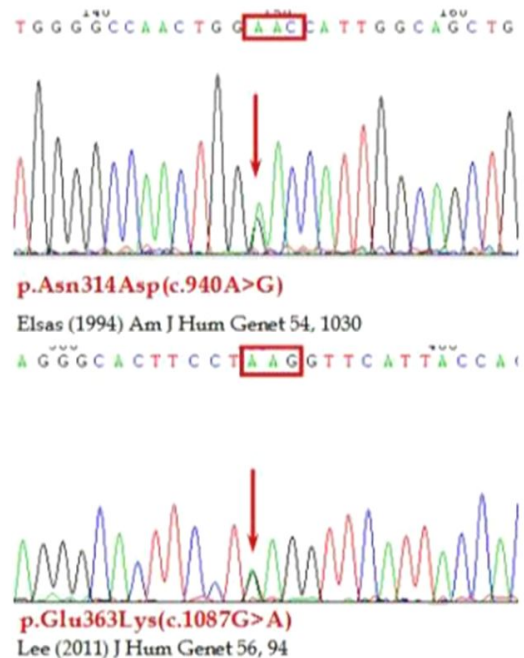


Fig. 1. 일란성 쌍둥이의 *GALT* 유전자 염기서열분석 결과.

Table 1. 환아 부모의 GALT 유전자 염기서열분석 결과

	c.-116_-119del4	N314D	363
Father	x	x	O, heterozygotes
Mother	O, heterozygotes	O, heterozygotes	x

phosphate 수치를 측정하며 정상 식이를 시작할 예정이다.

고 찰

최근 신생아 선별검사의 발달과 함께, 갈락토오스혈증 양성 판정을 받은 환아는 늘고 있지만 이 중 실질적으로 식이 치료를 요하는 고전적 갈락토오스혈증 환아의 비율은 낮은 편이다. 서양에서는 이미 무증상이면서 갈락토오스혈증 양성 판정을 받은 대다수의 환아가 단순한 위양성의 오류 이외에도 Duarte형 갈락토오스혈증 환아들임을 밝힌 바 있다. 국내에서도 이러한 감별점은 매우 중요하지만, 무증상 양성 판정 환아들의 유전형에 대한 연구는 아직까지 가시화되지 않은 상태이다¹⁾.

GALT 효소 활성도의 결핍에 의한 갈락토오스혈증은 GALT 유전자의 돌연변이로 인하여 유발되며, 현재까지 약 230개 이상의 변이와 다형성이 보고되어 있다¹⁾. 가장 흔한 돌연변이는 Q188R과 K285N 변이로 백인 환자에서 약 70-80% 정도의 대립유전자 빈도를 가지며 심한 임상 증상과 관련이 있다. 반면 S135L 변이는 미국 흑인계 환자의 62%에서 발견되며, 국내에서는 보고된 바가 없다. Δ5.2 kb del 변이는 유태인에서 많이 발견된다^{1, 5)}. 임상증상을 유발하지 않는 Duarte 대립유전자인 N314D의 경우 주로 남자에게서 발생되며 유럽의 경우 일반인에서 발생하는 빈도는 대략 5-8%로 알려져 있으나⁴⁾, 한국인은 2% 정도로 낮은 빈도를 보인다³⁾. 이들 유전형은 대부분 표현형과 밀접한 상관관계를 가지고 있어, Q188R/Q188R과 K285N/K285N, L195P/L195P, Δ5.2 kb del/Δ5.2 kb del의 동형접합체는 고전적 갈락토오스혈증으로, S135L/S135L 동형접합체는 임상적 변이형 갈락토오스혈증으로, 4 bp 5' del+N314D의 Duarte 유전형은 생화학

적 변이형 갈락토오스혈증으로 발현된다¹⁾.

고전적 갈락토오스혈증, 임상적 변이형 갈락토오스혈증, 생화학적 변이형 갈락토오스혈증의 세 가지 아형은 상기 유전형태뿐 아니라 질병의 예후, 효소 활성도를 고려하여 분류된 것이다¹⁾. 고전적 갈락토오스혈증은 대장균에 의한 패혈증 및 심각한 간독성과 백내장이 신생아 시기에 발현될 위험성이 높다. 또한 장기 합병증인 성장지연, 언어발달지연, 언어장애, 공간과 시각 인지장애, 경미한 지능저하가 관찰될 수 있고, 여성에서는 거의 모두에서 난소기능부전이 나타난다. 고전적 갈락토오스혈증에서 이들 장기 합병증은 아무리 식이 치료를 엄격히 한다고 하더라도 예방하기 어렵다고 알려져 있다. 고전적 갈락토오스혈증에서는 효소 활성도가 거의 없거나 현저하게 감소되어 있으며, 혈청 galactose와 galactose-1-phosphate가 현저하게 증가되어 있어, 주로 총 galactose는 20 mg% (1,110 μmol/L)보다, galactose-1-phosphate는 10 mg% (384 μmol/L)보다 증가된다^{1, 2)}.

반면 생화학적 변이형 갈락토오스혈증은 성장지연, 간질환, 백내장과 같은 신생아 시기의 급성 증상들에 노출될 위험은 있으나, 대장균으로 인한 패혈증, 사망 등의 치명적인 증상은 발생하지 않는다. 또한 난소기능부전과 같은 식이 치료와 무관한 장기 합병증은 나타나지 않는 것으로 알려져 있다. 생화학적 변이형 갈락토오스혈증은 간의 GALT 효소 활성도가 약 10% 혹은 그 미만으로 존재하므로, 유당 제거 식이 치료가 필요하다. 즉 이와 같은 분류에 따라 의사는 갈락토오스혈증 환아 보호자에게 장기 합병증에 대한 유전 상담을 시행할 수 있을 것이다^{1, 2)}.

마지막으로 본 증례에서 보고된 Duarte형은 생화학적 변이형 갈락토오스혈증에 속한다. Duarte형은 D1과 D2로 나뉘어 지는데, D1은 Los Angeles 변이형이라고도 불리며 L218L/N314D의 유전자형을 말한다.

이는 효소활성도가 오히려 115%까지 증가하기 때문에 갈락토오스혈증의 임상증상이 나타나지 않는다. D2 allele는 N314D 및 5' promoter deletion (-119_-116delGTCA)을 말하는 것으로, 주로 이형접합체로 나타난다. 이형접합체 Duarte형(D2) 환자의 경우, 효소의 활성도는 13%에서 33% 사이 즉, 평균 25% 정도의 *GALT* 효소 활성도를 보인다. 생후 1달경 적혈구 galactose-1-phosphate는 증가되어 있으며, 이러한 소견은 후기 영아기, 초기 아동기까지 지속되어 관찰될 수 있다. 갈락토오스혈증의 급성기 임상 증상은 관찰되지 않는다. 그러나 아직까지 D1, D2의 Duarte형 갈락토오스혈증 환아들을 대상으로 인지장애, 발달 부진, 난소기능부전 등과 같은 장기 합병증에 대한 연구가 실질적으로 이루어진 것은 아니다. 또한 N314D 및 5' promoter deletion (-119_-116delGTCA)의 Duarte allele가 다른 돌연변이와 같이 존재할 때는 어느 정도 나머지 돌연변이의 영향을 받아 효소 활성도와 표현형이 결정된다^{1, 2, 4, 6)}.

본 환아 역시 신생아 선별검사 시행 당시 무증상이었으며, 검사상 total galactose는 경미하게 증가되어 있으면서, 적혈구내 galactose-1-phosphate는 현저히 증가한 소견을 보였다. 또한 적혈구에서의 *GALT* 효소 활성도는 정상인의 약 25%정도로 유지되고 있어 Duarte 변이형/고전적 갈락토오스혈증 이형접합체에 합당한 임상증상이 관찰되었다.

Duarte 변이형/고전적 갈락토오스혈증 (D/G) 이형접합체 환아에서 치료가 필요한지에 대해서는 아직 논란의 여지가 많다. 일부에서는 1-4개월간 혹은 6개월-1년간 갈락토오스를 제거한 식이를 한 뒤, 이후 적혈구내 galactose-1-phosphate가 정상 수준인지를 확인하거나 혹은 갈락토오스를 먹이기 시작하면서 그 대사산물의 증가가 없는지를 확인하면서 일반 식이를 시작하기도 한다. 또한 일부에서는 아무 치료를 하지 않고 있기도 하다^{1, 6)}.

고전적 갈락토오스혈증의 경우 진단이 늦어지면 치명적인 손상을 초래할 수 있으므로, 현재 우리나라에서는 모든 신생아에서 대사 이상 선별 검사를 통해 이를 조기 발견하여 조기 치료를 시행하고 있다. 그러나 선

별 검사에서 양성 판정을 받더라도 임상적인 증상이 없거나 경미한 경우에는 Duarte형 갈락토오스혈증의 가능성을 고려해 보아야 할 것이며, *GALT* 유전자의 분석을 통해 보다 자세한 유전학적 진단을 내리는 것이 환자들의 예후 판정과 치료를 위해 필요할 것이다. 또한 향후 국내에서는 이에 대한 보다 광범위한 유전자 분석 연구가 시행되어야 할 것으로 여겨진다^{1, 5, 6)}.

요 약

고전적 갈락토오스혈증(classical galactosemia; OMIM #230400)은 삼염색체 열성 유전의 갈락토오스 대사장애로, 9번 염색체에 위치하는 *GALT* 유전자(OMIM *606999)로부터 전사되는 galactose-1-phosphate uridylyltransferase (*GALT*; E.C.2.7.7.12)의 심각한 결손으로 인해 유발되는 질환이다. *GALT*의 결함은 galactose-1-phosphate의 체내 축적을 일으켜, 신생아 시기부터 구토, 수유 곤란, 황달, 복수, 경련 발작, 기면 상태 등의 증상을 유발하고, 장기적으로는 백내장, 성장지연, 지능저하를 초래한다. 반면 Duarte형 갈락토오스혈증은 적혈구에서의 *GALT* 효소 활성도가 감소되어 있어 혈중 galactose와 galactose-1-phosphate의 농도가 증가하지만 임상적으로는 거의 증상을 보이지 않는 아형이다. 최근 신생아 선별검사의 발달과 함께, 무증상의 양성 판정 환아들이 늘고 있으며, 이들 환아들이 Duarte형 갈락토오스혈증일 가능성이 제기되고 있다. 이에 저자들은 국내에서 그동안 드물게 보고되었던 N314D와 -119_-116delGTCA/E363K이형접합체의 Duarte형 갈락토오스혈증 일란성 쌍둥이 1례를 보고하고자 한다.

참 고 문 헌

- 1) Berry GT. Galactosemia: when is it a newborn screening emergency? *Mol Genet Metab* 2012;106:7-11.
- 2) Tyfield LA. Galactosaemia and allelic variation at the galactose-1-phosphate uridylyltransferase gene: a complex relationship between genotype and phe-

- notype. *Eur J Pediatr* 2000;159:S204-7.
- 3) Ko DH, Chang HE, Song SH, Park KU, Kim JQ, Kim MC, Song YH, Hong YH, Lee DH, Song J. Molecular and biochemical characterization of the GALT gene in Korean patients with galactose-1-phosphate uridyltransferase deficiency. *Clin Chim Acta* 2010;9:411:1506-10.
 - 4) Yang HR, Kim JE, Ko JS, Song JH, Park SS, Seo JK. Analysis of the Galactose-1-Phosphate Uridyltransferase (GALT) Gene in a Duarte Variant/classical Galactosemia (D/G) Compound Heterozygote. *Korean J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2003; 6:84-89.
 - 5) Lee DH. Newborn screening of inherited metabolic disease in Korea. *Korean J Pediatr* 2006;49:1125-40.
 - 6) 김서정. 유전성대사질환. *고려의학*, 555-563.