

새로운 GALT 유전자의 돌연변이에 의한 갈락토스혈증

순천향대학교 부천병원 소아과학교실

김신아 · 신영림 · 홍용희

A Case of Galactosemia with Novel Mutation in the GALT Gene

Shin ah Kim, Young Lim Shin, Yong Hee Hong

Department of Pediatrics, Hospital of Bucheon Soonchunhyang University

Galactosemia is a metabolic disorder inherited by the recessive autosome, and appears by the deficiency of one enzyme out of GALT (Galactose-1-Phosphate Uridyltransferase), GALK (galactokinase), and GALE (epimerase) enzymes, among which the GALT deficiency disease is denominated as classical galactosemia and known to have symptoms such as severe nausea, jaundice, hepatomegaly, sucking difficulty and so on. We report the case of a 16-day-old female baby with the new p.A101D mutation together with p.N413d in the GALT gene analysis found in the neonatal screening test and diagnosed to have galactosemia by the GALT deficiency through the enzyme analysis. For the prognosis prediction, the treatment, the genetic counseling and the prenatal diagnosis of the patients, more detailed genetic diagnosis is required by performing GALT gene analysis, and it is deemed to be necessary to analyze the correlation between the phenotype and the genotype of the domestic galactosemia patients.

Key words: Galactosemia, GALT Activity, New Mutant

서론

Galactokinase (GALK), galactose-1-phosphate uridyltransferase (GALT), UDP-galactose-4-epimerase (GALE)는 galactose를 glucose로 전환하는데 관여하는 효소이다¹⁾. 갈락토스혈증은 위의 세 효소 중 한가지의 결핍에 의하여 출생 후 갈락토스가 축적되면서 증상이 나타난다. 첫째는 GALT 결핍증으로 고전적 갈락토스혈증이라 하며 발육부전, 구토, 간질환, 백내장 등의 심한 증상을 보인다. GALT는 galactose-1-phosphate를 uridine diphosphate galactose로 전환시키는 효소로 GALT 유전자는 9p13에 위치하며

200개 이상의 mutation이 보고되고 있다²⁾. 둘째는 GALK 결핍증으로 GALK 저하에 의하여 갈락토스가 상승하여 갈락토스뇨가 나타나며 백내장을 일으키지만 발육장애나 간장애는 없다. 셋째는 GALE 결핍증으로 광범위한 결핍이 있을 때 GALT 결핍증과 유사한 증상을 보이거나 경한 결핍일 경우 거의 증상이 없다³⁾.

고전적 갈락토스혈증은 상염색체 열성 유전질환으로 GALT 활성도의 심각한 결손으로 발생하여 galactose-1-phosphate가 체내에 축적된다²⁾. 고전적 갈락토스혈증은 유럽에서 약 1:30,000-40,000, 일본에서 1:1,000,000⁴⁾, 국내에서는 1:59,9625)의 발생률을 보이고 있다. 고전적 갈락토스혈증은 일반 수유 시작한 수일 이내에 기면상태, 수유곤란, 황달, 간비대 등의 증상이 나타난다⁴⁾.

Duarte 갈락토스혈증은 GALT의 부분적 결실로 인해 발생하며 임상증상이 약하거나 나타나지 않는다.

책임저자: 홍용희, 경기도 부천시 원미구 조마루로 170
순천향대학교 부천병원 소아청소년과
Tel: 032)621-6723, Fax: 032)621-5016
E-mail: dr4baby@naver.com

Duarte의 유전자형 중 가장 흔한 것은 D2 allele로 분류되는 N314D 및 5' promoter deletion이다. N314는 아미노산 314에서 aspartate가 asparagine으로 치환된 형태이다⁶⁾.

신생아 선별검사에서 이상소견을 보여 효소분석을 통하여 GALT 결핍에 의한 갈락토스혈증으로 진단된 신생아에서 GALT 유전자 분석에서 p.N314D (Duarte variant)와 함께 새로운 p.A101D 돌연변이를 발견하여 보고하는 바이다.

증 례

생후 16일된 여자 환자로 제태 기간 38주 3일에 제왕절개로 출생 체중 2.9 kg으로 출생하였다. 두 차례의 신생아 선별검사상 각각 24.0, 19.9 mg/dL (정상범위: <8 mg/dL)로 galactose 상승 소견 보여 본원 소아청소년과 외래에 내원하였다. 본 환아는 2년 중 두 번째 아이로 부모 양 가계에서 선천성 기형이나 유전성 질환의 가족력 없었다. 환아는 구토, 설사, 경련 등의 호소하는 증상 없었으며 타병원에서 갈락토스혈증이 의심된다는 얘기를 듣고 보호자 임의로 줄곧 대두 분유를 수유하고 있는 중이었다.

내원 당시 체중 3.2 kg (25-50백분위수), 신장 53 cm (90-95백분위수)였으며 외관상 아파 보이지 않았고, 공막에 황달은 관찰되지 않았다. 흉부 청진상 호흡음은 깨끗했으며 심잡음은 들리지 않았다. 복부는 부드럽고 간과 비장은 촉진 되지 않았으며, 그 외 이학적 검진상 이상소견 없었다.

환아는 내원 당시 시행한 간기능 검사에서 AST/ALT 15/9 IU/L, Total bilirubin 5.6 mg/dL이었다. 대두 분유 수유하며 시행한 검사상 galactose는 효소 비색법으로 측정하였을 때 3.4 mg/dL (정상범위: 0-9 mg/dL), 형광측정법으로 측정하였을 때 0.4 mg/dL (정상범위: 0-8 mg/dL)으로 각각 정상범위에 속하였다. Galactose-1-phosphate도 3.1 mg/dL (정상범위: 0-10 mg/dL)로 정상범위에 속하였다. 그러나 동시에 시행한 효소 분석에서 GALT는 6.2 umol/h/g Hb (정상범위: 20.0-35.0 umol/h/g Hb)로 효소의 활성

도가 현저히 감소된 소견을 보였다. 같이 시행한 GALK, GALE의 활성도는 정상이었다(Table 1).

GALT 유전자의 돌연변이 유무를 확인하기 위하여 보호자 동의하에 환자의 말초 혈액으로부터 분리한 DNA를 이용하여 염기서열 분석을 시행하였다. 분석결과 GALT activity 감소에 일부 관여하는 것으로 알려져 있는 c.940A>G Duarte variant가 heterozygote로 관찰되었고 또한 c.302C>A variant가 관찰되었다(Fig. 1). c.302C>A 변이는 기존 SNP/Mutation database에 보고된 적이 없는 새로운 변이다.

환아는 현재까지 특이 증상은 관찰되지 않았고 대두 분유를 수유하고 있다. 유리체 출혈, 백내장 여부를 확인을 위해 안과에 의뢰하였고 백내장 의심되는 소견 보여 지속적인 검진 시행할 예정이며 부모의 유전자 분석을 진행할 예정이다.

고 찰

갈락토스혈증은 상염색체 열성 유전질환으로 galactokinase (GALK), galactose-1-phosphate uridyl-transferase (GALT), UDP-galactose-4-epimerase (GALE)는 세 효소의 결핍에 의해 발생한다. 그 중 고전적 갈락토스혈증은 GALT 활성도의 심각한 결손으로 발생하여 galactose-1-phosphate가 체내에 축적된다²⁾. 고전적 갈락토스혈증은 일반 수유 시작한 수일 이내에 증상이 나타나며 증상으로 발육부전, 구토, 설사, 기면상태, 수유곤란, 황달, 간비대, 근육긴장저하, 패혈증, 사망 등이 나타난다. 장기간 합병증으로는 인

Table 1. Laboratory Finding of Classical Galactosemia Patient

Tests	Patient value	Normal range
Galactose (mg/dL)		
Enzyme colorimetry	3.4	0-9
Fluorescent assay	0.4	0-8
Galactose-1-phosphate (mg/dL)	3.1	0-10
GALT (umol/h/g Hb)	6.2	20-35
GALK (umol/h/g Hb)	3.1	1.2-1.8
GALE (umol/h/g Hb)	31.7	19-35

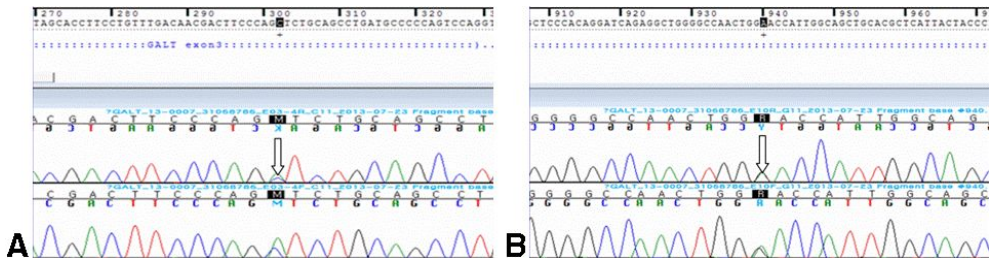


Fig. 1. Partial sequence of the GALT gene in galactosemia patient, showing novel mutation, (A) c.302C>A variant, (B) c.940A>G Duarte variant.

지장애, 언어장애, 학습장애, 백내장, 고생식샘자극호르몬성 생식샘기능부전증, 골밀도 감소, 성장장애, 전진, 소뇌 운동 실조 등이 나타난다⁷⁾. 백내장은 갈락토스혈증 환자의 30%정도에서 보고되고 있다. 이는 free galactose의 감소에 의해 galactitol이 생성되어 lens fiber의 부종을 일으킴으로 발생하고 대부분 galactose 제한 식이를 하면 사라지게 된다⁴⁾. 본 증례에서는 고전적 갈락토스혈증에서 나타나는 심한 증상은 없었으나 백내장을 시사하는 소견이 있었다. 고생식샘자극호르몬성 생식샘기능부전증은 갈락토스혈증을 가진 여자에서 흔하며 기전은 정확히 알려져 있지 않으나 galactose-1-phosphate와 galactitol에 장기적으로 노출되면 이것이 난소를 직접적으로 손상시키는 것으로 생각되고 있다⁴⁾. 생후 3일에서 10일까지 기간 동안 lactose/galactose 제한 식이를 하면 증상이 빨리 사라지고 간부전, 패혈증, 신생아 사망, 정신지체 등의 합병증을 예방할 수 있다^{2, 3)}.

검사실 소견은 간수치 상승, 단백뇨, 혈중 직접/간접 빌리루빈 상승, 혈중 fibrinogen 감소 보이고 드물게 prothrombin time/activated partial thromboplastin time 증가, 저혈당, 고염소성 대사성 산증 등을 보일 수 있다⁷⁾. 혈중 갈락토스가 상승하고 조직과 적혈구내 galactose-1-phosphate가 증가하며 소변, 혈중, 조직내의 galactitol이 증가한다. 진단은 적혈구내 galactose-1-phosphate의 증가가 중요한 진단적 단서이고 적혈구 내 GALT의 활성도를 측정하여 확진할 수 있다³⁾.

신생아 선별검사서 정상범위 이상의 galactose 보인 환자는 재검을 해야 하며 재검에서도 정상범위 이상

일 경우 갈락토스혈증의 가능성이 높기 때문에 효소활성도 측정과 유전자검사를 신속히 시행하여야 한다. 또한 신생아 선별검사를 아직 시행하지 않은 상태이거나 또는 확진 전이라도 임상적으로 갈락토스 대사장애가 의심되는 경우에는 신속히 갈락토스혈증에 대한 평가를 시행하고 갈락토스 포함 분유 섭취를 제한해야 한다⁸⁾. 갈락토스 제한 분유의 사용은 초기 임상적 평가에서 가족적 성향이나 초기증상을 알지 못하게 만들 수 있다. 본 증례에서도 GALT 활성도는 고도로 저하되어 있었으나 대두 분유 수유 중 검사를 시행하여 galactose-1-phosphate가 정상이었던 것으로 보인다. 갈락토스혈증을 진단받고 난 후에는 갈락토스 제거 분유를 이용한 식이 치료를 시행한다⁴⁾. 식이 요법 후 오심, 구토 등의 증상이 없어지고 체중이 증가되고 간기능 이상, 갈락토스뇨, 단백뇨, 아미노산뇨 등이 사라진다. 백내장도 광범위하게 침범되어 있지 않으면 식이요법 후 시력 손실은 없다³⁾.

Duarte형은 D1과 D2로 나뉘어 지는데, D1 allele은 Los Angeles alleles라고 불리며 L218L (c.652C>T)/N314D 유전자형을 말한다. D2 allele은 N314D 및 5' promoter deletion으로 GALT 유전자의 polymorphic allele로 GALT의 효소활성도를 25%로 감소시킨다. Duarte형 갈락토스혈증은 증상을 보이지 않고 lactose를 섭취하게 되면 혈중 galactose, galactose-1-phosphate의 농도가 약하게 증가한다⁶⁾. 출생아 4,000명 중 한 명 가량 신생아 선별검사서 확인되며 이것은 고전적 갈락토스혈증 진단률의 약 10배가량 된다⁹⁾.

GALT 유전자변이는 백인에서 p.Q188R 형태가 가

장 흔하며 약 50-70% 정도로 보고되고 있으며 그 외에 p.N314D와 p.K285N이 흔하다. African-American과 African 흑인 환자에서는 p.S135L이 48%로 가장 흔한 것으로 알려져 있다^{2, 4)}.

반면 국내의 경우 Ko 등²⁾의 연구에서 국내에 GALT 유전자변이를 보인 환자 18명 가량이 보고되었으며 이들의 GALT 유전자 검사를 시행한 결과에서 p.N314D (66.7%)가 가장 흔하며 그 다음으로 p.Q169H (16.7%), p.H186P (16.7%)가 흔한 것으로 보고되었다. 같은 연구에서 정상인 100명을 대상으로 Duarte allele (p.N314D)의 존재를 확인하는 검사를 시행한 결과 heterozygote로 총 4개의 Duarte allele이 확인되어 2.0%의 발생률을 보였다. Lee 등⁹⁾의 연구에서는 11년간 총 3명의 고전적 갈락토스혈증 환자를 발견하였고 이 환자들에서 c.252+1G>A, p.Q169H, p.E363K 총 3가지의 유전자변이가 관찰되었다. 그 중 c.252+1G>A는 3명 모두에서 관찰되었고 이 유전자변이는 국내 고전적 갈락토스혈증 환자에서 흔하다고 하였다. Yang 등¹⁰⁾의 연구에서는 N314D 및 c.116_119delGTCA를 보인 Duarte variant/classical galactosemia compound heterozygote 1례, Koo 등⁶⁾의 연구에서는 N314D와 c.116_119delGTCA/E363K를 보인 Duarte variant/classical galactosemia compound heterozygote 쌍둥이 1례를 보고하였다. 이처럼 국내에서는 아직까지 갈락토스혈증의 증례 보고가 적은 상태로 특히 고전적 갈락토스혈증은 매우 드물고 이 중 N314D의 Duarte variant 갈락토스혈증이 가장 흔히 나타남을 알 수 있다.

Duarte형 갈락토스혈증의 경우 치료가 필요한지에 대해서는 아직 논란의 여지가 많다. 일반적으로 생후 1-4개월간 적혈구내 galactose-1-phosphate가 정상인 될 때까지 갈락토스 제거 분유를 먹이고 그 후 적혈구내 galactose-1-phosphate 정상인지 확인하면서 갈락토스 포함 식이를 진행한다¹¹⁾.

본 증례에서는 고전적 갈락토스혈증의 심한 임상 증상은 없으나 백내장이 동반되어 있었다. 환자의 정확한 진단과 치료, 유전 상담 등을 위해 유전자 분석을 통한 유전학적 진단이 필요하며 국내 갈락토스혈증 환자의

표현형과 유전형간의 상관관계 분석이 필요하다. 저자들은 신생아 선별검사에서 발견되어 효소분석을 통하여 GALT 결핍에 의한 갈락토스혈증으로 진단된 신생아에서 GALT 유전자 분석에서 p.N314D (Duarte variant)와 함께 새로운 p.A101D 돌연변이를 발견하여 보고하는 바이다. 외국과 국내의 환자들의 GALT 유전자 분석 결과를 비교해 보면 흔한 돌연변이 형이 다를 수 있다. 아직까지 국내에서 갈락토스혈증 환자들에 대한 연구가 부족하다. 환자들의 예후 예측과 치료, 유전상담 및 산전진단을 위해 GALT 유전자 분석을 시행하여 보다 자세한 유전학적 진단을 내리는 것이 필요하며 국내 갈락토스혈증 환자의 표현형과 유전형 간의 상관관계를 분석하는 것이 필요하다

참 고 문 헌

- 1) Linda T. Juergen R, Judy FK, David TC, Louis JE, Wolfgang S, et al. Classical Galactosemia and Mutations at the Galactose-1-phosphate uridyl transferase (GALT) gene. Hum Mutat 1999;13:417-30.
- 2) Ko DH, Chang HE, Song SH, Park KU, Kim JQ, Kim MC, et al. Molecular and biochemical characterization of the GALT gene in Korean patients with galactose-1-phosphate uridyltransferase deficiency. Clinica Chimica Acta 2010;411:1506-10.
- 3) Park IS, Cho HJ, Lee DH, Song JH. Galactosemia Detected by Neonatal Screening Test. J Korean Pediatr Soc 2003;46:440-6.
- 4) Keith R. Ridel, BS, Nancy D. Leslie, Donald L. Gilbert. An Updated Review of the Long-Term Neurological Effects of Galactosemia. Pediatr Neurol 2005;33:153-61.
- 5) Lee DH. The prevalence of pediatric endocrine and metabolic diseases in Korea. Korean J Pediatr 2008;51:559-63.
- 6) Koo KY, Lee CH, Yang JY, Lee SL. A Twin diagnosed with Duarte Variant/Classical Galactosemia (D/G). J Korean Soc Inher Metab Dis 2012;12:58-63.
- 7) Berry GT. Galactosemia: When is it a newborn screening emergency?. Mol Genet Metab 2012;106:7-11.
- 8) Cheon CK, Cho MS, Ko JM, Kim GH, Yoo HW. A Case of Classical Galactosemia caused by Compound Heterozygous Mutations of the GALT Gene.

- J Genet Med 2008;5:131-5.
- 9) Lee BH, Cheon CK, Kim JM, Kang M, Kim JH, Yang SH, et al. Low prevalence of classical galactosemia in Korean population. J Hum Genet 2011; 56:94-6.
- 10) 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: 84-9.
- 11) Jean MS, Georges B, John HW. Inborn Metabolic Disease 5th ed. New York: Springer, 2011:143-7.