

## 발달의 퇴행을 보여 진단된 제2형 GM1 gangliosidosis 1례

서울대학교 의과대학 소아과학교실<sup>1</sup>, 서울대학교 어린이병원 소아청소년과<sup>2</sup>,  
서울대학교 의과대학 정형외과학교실<sup>3</sup>

고정민<sup>1, 2</sup> · 조태준<sup>3</sup> · 채종희<sup>1, 2</sup>

### Type 2 GM1 Gangliosidosis Presented with Developmental Regression: A Case Report

Jung Min Ko<sup>1, 2</sup>, Tae Joon Cho<sup>3</sup>, Jong-Hee Chae<sup>1, 2</sup>

Department of Pediatrics<sup>1</sup>, Seoul National University College of Medicine,  
Seoul National University Children's Hospital<sup>2</sup>

Department of Orthopedic Surgery<sup>3</sup>, Seoul National University College of Medicine

GM1 gangliosidosis is a rare autosomal recessively inherited metabolic disease due to deficiency of  $\beta$ -galactosidase caused by mutations in the *GLB1* gene. There have been three clinical subgroups in GM1 gangliosidosis, however it is difficult to differentiate because there is considerable overlap between classical phenotypes and clinical and imaging findings among the subgroups. Here, we report a Korean girl with type 2 GM1 gangliosidosis, who showed dysostosis multiplex and progressive neurological deterioration. Developmental regression was first noted at the age of 9 months, and she was diagnosed as GM1 gangliosidosis by  $\beta$ -galactosidase enzyme analysis and *GLB1* mutation analysis at the age of 16 months.

**Key words:** GM1 gangliosidosis, *GLB1*, Lysosomal storage disease, Dysostosis multiplex

### 서론

GM1 gangliosidosis (OMIM# 230500, 230600, 230650)는 상염색체 열성의 형태로 유전되는 리소좀 축적성 대사이상 질환의 하나로,  $\beta$ -galactosidase 효소가 감소되어 기질인 GM1 ganglioside가 분해되지 않아 여러 조직 및 기관, 특히 뇌 및 척수에 점차 축적되어 신경세포를 점진적으로 손상시켜 증상을 나타나게 된다<sup>1)</sup>. 전통적으로는 질환의 증상 및 징후가 처음 나타난

연령에 따라 제1형, 제2형, 제3형의 세가지 아형으로 구분해 왔다. 그러나, 임상적인 양상은 세 아형간에 확실한 구분이 어렵고 서로 겹쳐져 있어, GM1 gangliosidosis는 연속적인 질병의 스펙트럼을 보이는 하나의 질환으로 생각 된다<sup>2)</sup>.

*GLB1* 유전자가 현재까지 알려진 유일한 GM1 gangliosidosis의 원인유전자로, 염색체 3p21.33에 위치하고 있으며 16개의 엑손으로 구성되어있다<sup>3, 4)</sup>. *GLB1* 유전자는 리소좀에 존재하는  $\beta$ -galactosidase 효소를 암호화하고 있는데, Morquio 증후군 B형(OMIM# 253010)이 GM1 gangliosidosis의 대립유전자 질환(allelic disorder)으로 동일한 *GLB1* 유전자에 돌연변이에 의해 질병이 발생하지만 신경 증상을 보이지 않으면서 골

책임저자: 고정민, 서울시 종로구 대학로 101  
서울대학교 어린이병원 소아청소년과  
Tel: 02)2072-3570, Fax: 02)743-3455  
E-mail: jmko@snu.ac.kr

격계 증상만을 나타내는 경우이다<sup>5)</sup>.

GM1 gangliosidosis는 전세계적으로 10만내지 20만명당 한 명의 빈도를 보인다고 알려져 있다<sup>6)</sup>. 제1형이 다른 형에 비해 흔하며, 대부분의 제3형은 일본인에서 주로 보고되고 있다<sup>5)</sup>. 그러나, 현재까지 한국에서의 GM1 gangliosidosis의 증례 보고는 아직 없는 상태이다. 본 증례보고에서는 전형적인 골격계 증상 및 진행성 신경 퇴행 증상을 보여 진단된 제2형 GM1 gangliosidosis 환아를 보고하고자 한다.

## 증 례

16개월 된 여아가 발달장애를 주소로 본원에 내원하였다. 환아는 만삭에 정상질식분만으로 출생하였으며 출생체중은 2.9 kg (10-25 백분위수) 이었고 특별한 주산기 가사의 병력은 없었다. 가족력상 특별한 병력은 없었으며 환아의 오빠는 3세로 건강하였다. 과거력상 생후 3개월에 목가누기, 생후 6개월에 뒤집기가 가능하였으며, 배밀이 및 낮가림을 보이는 등 정상적인 발달의 단계를 보이다가, 생후 7개월 이후 서서히 뒤집기 빈도가 줄었고 뒤집어 놓아도 배밀이를 하지 않게 되어 생후 9개월에 타병원을 방문하였다. 척수성 근위축(spinal muscular atrophy)을 의심하고 SMN 유전자 검사 및 근전도 검사를 실시하였으나 이상 소견은 확인되지 않았다. 뇌자기공명영상에서는 뇌수축화의 지연 소견이 보였고, 뇌파에서는 수면 중 서파가 관찰되었다. 이에 생후 16개월까지 물리 및 작업 치료 실시하였으나, 발달의 호전 보이지 않고 오히려 점차 퇴행하여 본원을 방문하였다.

본원 방문 시, 신장은 80.8 cm (25-50 백분위수), 체중은 10.0 kg (25-50 백분위수), 두위는 46.0 cm (25-50 백분위수)으로 측정되었으며 얼굴은 거칠지 않았고 전신 관절의 구축은 확인되지 않았다. 신경학적 검진상 하지 근력의 항진 및 심부건반사의 항진이 관찰되었으며, 목가누기 및 뒤집기가 불가능하였고 눈맞춤도 잘되지 않는 상태였다. 타병원에서 촬영한 뇌자기공명영상의 본원 재판독상 J 모양의 터키 안장이 확인되어 골격계 단순 촬영을 실시하였으며, 노(paddle) 모양

의 갈비뼈, 고관절 비구의 이형성 및 대퇴골두의 외반(coxa valga) 변형, 뾰족한 척추 뼈, 끝으로 갈수록 늘어 지는 손바닥뼈 등이 관찰되어 뮤코다당증에서 주로 보이는 다발성 골이상증(dysostosis multiplex)으로 판단하였다(Fig. 1). 감별진단을 위해 혈액과 소변의 생화학적 검사, 복부 및 심장 초음파 검사, 안과 및 이비인후과 검진을 실시하였다. 복부 초음파에서 간 및 비장의 비대는 없었으며, 심장 초음파 소견은 정상이었다. 안저 검사에서는 체리색 반점(cherry-red spot)이 확인되지 않았으며, 각막의 혼탁 또한 없었다. 이비인후과 검진에서는 양측성 삼출성 중이염 소견이 관찰되었다. 소변 glycosaminoglycans 선별검사는 약양성으로 확인되었으며, 뮤코다당증과 관련된 효소활성도검사상  $\beta$ -galactosidase가 1.5 nmol/hr/mg protein (정상 80-140 nmol/hr/mg protein)으로 심하게 감소되어



Fig. 1. Simple radiographs of the patient show kyphotic curvature in the T-L spine, oval shape vertebrae with inferior beaking, pointed appearance of the metacarpal bones, and bilateral dysplastic acetabulum with coxa valga deformities.

있어 환아는 GM1 gangliosidosis로 진단되었다. 확진 및 유전상담을 위해 실시한 GLB1 유전자 분석에서, p.Arg68Gln 및 p.Asp448Val 돌연변이가 확인되었고 부모 및 오빠는 모두 각각 하나씩의 돌연변이를 보유한 보인자로 확인되었다.

물리치료 지속하면서 지내오던 중, 생후 20개월에 전신성 긴장 간대성 발작이 10여분간 지속되어 응급실에 내원하였으며, 당시 실시한 뇌파에서 왼쪽 전두엽에 극파 및 극서파 복합 패턴이 관찰되어 항경련제 치료를 시작하였다. 이후에도 잦은 흡인에 의한 폐렴으로 입원 치료를 받은 바 있으며, 항경련제를 증량 및 추가하여 투여하고 있으나 현재 하루 10회 가량의 경련이 지속되고 사지의 강직 관찰되고 있는 상태이다.

## 고 찰

GM1 gangliosidosis의 세 가지 아형 중, 제1형 GM1 gangliosidosis는 GM1 gangliosidosis 중에 가장 심한 증상 및 징후를 보이며, 대개 생후 6개월 이내에 증상이 발현하게 된다. 제1형 환아는 전형적으로 증상이 발현되기 전까지는 정상적인 발달을 보이다가 증상이 발현된 이후에 발달의 퇴행 및 근력의 약화가 진행되며, 간과 비장의 비대가 발생하고 다양한 골격계 증상, 경련, 심한 지능 저하 및 각막의 혼탁이 동반될 수 있다. 대개 어린 소아기에 사망에 이르게 되며, 안저 검사에서 확인되는 체리색 반점 소견은 제1형의 특징적인 소견으로 진단에 도움이 된다. 제2형 GM1 gangliosidosis는 정상적인 영아시기의 발달을 보이다가 7개월-3세까지 질환의 증상 및 징후가 확인된다. 발달의 퇴행이 동반되어 보통 소아기 중반 혹은 성인기 초반까지 생존하며, 안저의 체리색 반점(cherry-red spot)은 대개 보이지 않는다. 제3형 GM1 gangliosidosis는 가장 경한 형으로, 증상의 발현 시기는 평균 10대 이후이고 특징적인 임상 양상은 다양한 정도의 근육 긴장이상증과 척추 뼈의 변형이다<sup>2)</sup>. 본 증례는 생후 9개월경 발달의 지연이 처음 관찰되었고 16개월에 진단되었으며, 안저 검사에서 체리색 반점이 확인되지 않았고, 간 및 비장비대, 각막혼탁, 심근비대 등이 동반되지 않아 제2형으로 분류

할 수 있다.

GM1 gangliosidosis는 *GLB1* 유전자 돌연변이로 인해 리소좀 내에  $\beta$ -galactosidase 효소가 결핍되어 발생하는 리소좀 축적질환이다.  $\beta$ -galactosidase 리소좀 안에서 GM1 ganglioside를 포함한 몇 가지 물질을 분해하는 역할을 한다. GM1 ganglioside는 뇌 신경세포의 정상적인 기능에 중요한 역할을 하지만,  $\beta$ -galactosidase 효소가 결핍되면 GM1 ganglioside가 분해되지 않아 여러 조직 및 기관, 특히 뇌에 점차 축적되고 신경의 손상을 초래하여 진행성 신경 증상을 나타내게 된다. 따라서, GM1 gangliosidosis의 중증도는  $\beta$ -galactosidase의 잔존 활성도와 밀접한 연관이 있으며, 비교적  $\beta$ -galactosidase의 잔존 활성도가 높은 경우에는 증상이 경하고 낮은 경우에는 증상이 심하다<sup>1, 7, 8)</sup>. 본 증례의 환아는  $\beta$ -galactosidase의 잔존 활성도가 정상 하한치의 2% 정도로 감소되어 있어 신경 증상의 발현 시기 및 진행 속도가 비교적 빠르고 중증도가 심한 것으로 생각된다. 또한, 본 증례의 환아에서 발견된 두 돌연변이 모두 GM1 gangliosidosis 환자에서 이미 보고되었던 돌연변이로, 이중에 p.Arg68Gln은 4세에 진단된 제2형 독일인 환자에서 처음으로 보고된 돌연변이였으며<sup>9)</sup>, p.Asp448Val은 1세에 진단된 제1형 터키 환자에서 처음으로 보고된 돌연변이였다<sup>10)</sup>. 본 증례 환아의 경우 생후 9개월경 증상이 발현되어 16개월에 진단되었음을 고려할 때, 효소활성도 및 *GLB1* 유전자형 간에 상관관계를 유추해 볼 수 있다.

질환의 진단은 말초혈액 백혈구 혹은 피부의 피부아세포에서  $\beta$ -galactosidase의 활성도를 측정하거나<sup>1)</sup>, *GLB1* 유전자 분석을 실시하여 두 대립유전자에서 돌연변이를 발견하는 것이다<sup>11)</sup>. GM1 gangliosidosis의 근본적이고 효과적인 치료제는 아직 개발되어 있지 않다. 일부 환자에서 골수 이식이 시행된 바 있으나, 장기적으로는 효과가 없었다는 보고가 있다<sup>12)</sup>. 따라서, 현재 GM1 gangliosidosis의 치료는 신경학적 합병증에 대한 대증적인 치료 및 재활치료가 주된 치료이며, 이를 위해서는 임상유전학, 심장학, 정형외과학, 신경학 및 재활의학 전문가들의 다학제적인 접근이 필수적이다. 특히, 환아의 적절한 성장을 유지하기 위한 영양, 보형

및 움직임 기능에 대한 재활 치료, 공격적인 경련의 조절, 음식물의 기도 흡인을 방지하기 위한 구강 재활 및 관리, 요로 감염 및 심근병증의 위험에 대한 추적 관찰 및 치료 등이 다양하게 요구된다.

### 참 고 문 헌

- 1) Okada S, O'Brien JS. Generalized gangliosidosis: beta-galactosidase deficiency. *Science* 1968;160:1002-4.
- 2) Suzuki Y, Nanba E.  $\beta$ -Galactosidase deficiency ( $\beta$ -galactosidosis) GM1-gangliosidosis and Morquio B disease, *The Metabolic and Molecular Basis of Inherited Disease*, McGraw-Hill, New York, 2001.
- 3) Yoshida K, Oshima A, Shimmoto M, Fukuhara Y, Sakuraba H, Yanagisawa N, et al. Human beta-galactosidase gene mutations in G(M1)-gangliosidosis: a common mutation among Japanese adult/chronic cases. *Am J Hum Genet* 1991;49:435-42.
- 4) Nishimoto J, Nanba E, Inui K, Okada S, Suzuki K. GM1-gangliosidosis (genetic beta-galactosidase deficiency): identification of four mutations in different clinical phenotypes among Japanese patients. *Am J Hum Genet* 1991;49:566-74.
- 5) Suzuki Y, Nanba E, Matsuda J, Higaki K, Oshima A.  $\beta$ -galactosidase deficiency ( $\beta$ -Galactosidosis): GM1 gangliosidosis and Morquio B disease. In: Valle D, Beaudet AL, Vogelstein B, Kinzler KW, Antonarakis SE, Ballabio A, Gibson K, Mitchell G, eds. *The Online Metabolic and Molecular Bases of Inherited Disease (OMMBID)*, McGraw-Hill, New York, 2014.
- 6) Sinigerska I, Chandler D, Vaghjiani V, Hassanova I, Gooding R, Morrone A, et al. Founder mutation causing infantile GM1-gangliosidosis in the Gypsy population, *Mol Genet Metab* 2006;88:93-5.
- 7) Celtikçi B, Aydin HI, Sivri S, Sönmez M, Topçu M, Ozkara HA. Four novel mutations in the  $\beta$ -galactosidase gene identified in infantile type of GM1 gangliosidosis. *Clin Biochem* 2012;45:571-4.
- 8) Brunetti-Pierri N, Scaglia F. GM1 gangliosidosis: review of clinical, molecular, and therapeutic aspects. *Mol Genet Metab* 2008;94:391-6.
- 9) Hofer D, Paul K, Fantur K, Beck M, Bürger F, Caillaud C, et al. GM1 gangliosidosis and Morquio B disease: expression analysis of missense mutations affecting the catalytic site of acid beta-galactosidase. *Hum Mutat* 2009;30:1214-21.
- 10) Hofer D, Paul K, Fantur K, Beck M, Roubergue A, Vellodi A, et al. Phenotype determining alleles in GM1 gangliosidosis patients bearing novel GLB1 mutations. *Clin Genet* 2010;78:236-46.
- 11) Suzuki Y, Sakuraba H, Oshima A, Yoshida K, Shimamoto M, Takano T, et al. Clinical and molecular heterogeneity in hereditary beta-galactosidase deficiency. *Dev Neurosci*. 1991;13:299-303.
- 12) Shield JP, Stone J, Steward CG. Bone marrow transplantation correcting beta-galactosidase activity does not influence neurological outcome in juvenile GM1-gangliosidosis. *J Inher Metab Dis* 2005;28:797-8.