

생화학적 검사 및 분자유전학적 검사에 의해 뮤코다당증 제3A형으로 진단된 한국인 환자의 증례 보고

성균관대학교 삼성서울병원 진단검사의학과¹, 소아청소년과²
아주대학교병원 의학유전학과³, 분당서울대학교병원 진단검사의학과⁴

김보람¹ · 조성윤² · 손영배³ · 박형두¹ · 이수연¹ · 송정현⁴ · 진동규²

A Case Report for a Korean Patient with Mucopolysaccharidosis IIIA Confirmed by Biochemical and Molecular Genetic Investigation

Borahm Kim¹, Sung Yoon Cho², Young Bae Sohn³
Hyung-Doo Park¹, Soo-Youn Lee¹, Junghan Song⁴, Dong-Kyu Jin²

Departments of Laboratory Medicine and Genetics¹ and Pediatrics²,
Samsung Medical Center, Sungkyunkwan University School of Medicine, Seoul, Korea
Department of Medical Genetics³, Ajou University School of Medicine, Suwon, Korea
Department of Laboratory Medicine⁴, Seoul National University College of Medicine,
Seoul National University Bundang Hospital, Seongnam, Korea

Mucopolysaccharidosis (MPS) IIIA is a lysosomal storage disorder caused by abnormalities of the enzyme Heparan N-sulfatase that is required for degradation of heparan sulfate. The patient in this study was a 5 year-old boy who presented with macrocephaly and developmental delay. Urinary excretion of glycosaminoglycan was increased (26 g/mol creatinine, reference range: <7 g/mol creatinine) and a distinct band of heparan sulfate was shown in electrophoresis. Heparan N-sulfatase activity was significantly decreased in skin fibroblasts (0.2 pmol/min/mg protein, reference range: 9-64 pmol/min/mg protein). PCR and direct sequencing analysis of the *SGSH* gene showed compound heterozygous mutations: c.1040C>T (p.S347F) and c.703G>A (p.D235N). This is the first report for a Korean patient with MPS IIIA who was confirmed by biochemical investigation and molecular genetic analyses.

Kew words: Heparan N-sulfatase, Korean, Mucopolysaccharidosis type IIIA, *SGSH*

서론

뮤코다당증 제3형(MPS III; Mucopolysaccharidosis III, Sanfillippo syndrome)은 진행성 정신 지체와 행

동 장애를 특징으로 하는 특징으로 하는 리소좀 축적 질환(lysosomal storage disease)이다. 이 질환은 상염색체 열성으로 유전되며, heparan sulfate가 분해되는 과정에 관여하는 여러 가지 효소들의 결핍으로 인해 대사물질이 축적되고 소변으로 배출량이 증가하게 된다¹⁾. 뮤코다당증 제3형을 일으키는 4가지 효소들은 heparan N-sulfatase (MPS IIIA, OMIM #252900), α-N-acetylglucosaminidase (MPS IIIB, OMIM #252920), acetyl-CoA:α-glucosaminide acetyltrans-

*No potential conflicts of interest relevant to this article were reported.

책임저자: 박형두, 서울시 강남구 일원로 81
성균관대학교 삼성서울병원 진단검사의학과
Tel: 02)3410-0290, Fax: 02)3410-2719
E-mail: nayadoo@hanmail.net

ferase (MPS IIIC, OMIM #252930), N-acetylglucosamine 6-sulfatase (MPSIIID, OMIM #252940) 등이 알려져 있으며, 결핍된 효소의 종류에 따라 뮤코다당증 제3A형부터 제3D형까지 네 가지 아형으로 나뉘어진다¹⁾.

뮤코다당증 제3형은 중추 신경계의 이상이 주요 증상이고, 다른 유형의 뮤코다당증에 비하여 신체 증상은 가벼운 것으로 알려져 있는데, 세부 유형의 구별은 어려운 것으로 보고되어 있다¹⁾. 표현형은 매우 다양하나 임상양상을 세 단계로 나누기도 한다²⁾. 생후 1년까지는 특별한 증상이 없는 것이 보통이며, 제1기는 1-4세경 시작되어 발달 지연이 나타나고 언어장애가 먼저 나타난다. 제2기는 3-4세경 나타나는데 과다 행동, 공격성, 수면 장애, 진행성 인지 장애를 비롯한 심한 행동 장애가 나타난다. 10세경 제3기에 접어들면서 행동 장애는 점차 사라지지만 치매 증상을 보이게 된다. 이후 점차 운동 능력과 인지 능력이 상실되면서 식물 인간 상태가 되며, 기대 수명은 20-30년 정도이다.

뮤코다당증의 진단은 소변에서 glycosaminoglycan (GAG) 배설 증가를 확인하는 것으로 선별할 수 있는데, 흔히 사용되는 검사는 dimethylmethylene blue (DMB) 검사이며, GAG가 dimethylmethylene 염색 시약에 결합한 것을 분광 광도계로 검출한다³⁾. 몇몇 환자들에서는 소변 GAG가 경도로 증가되어 있는데, 이런 경우 DMB 검사의 예민도가 높지 않으므로 정성 검사인 전기영동 검사를 함께 시행할 것이 권고된다⁴⁾. 확진 검사로는 생화학적 검사로서 관련 효소 활성도를 측정하며, 분자 유전학적 검사로서 각각의 해당 효소에 해당하는 유전자 검사를 시행한다.

뮤코다당증 제3A형은 제3형의 아형들 중에서 가장 심한 중증도를 보이는데, 증상의 시작이 빠르고 기대수명도 짧은 것으로 보고되어 있다⁵⁾. 뮤코다당증 제3A형은 heparan N-sulfatase의 결핍으로 인해 생기는 질환이며 *SGSH* 유전자의 이상에 기인한다. *SGSH* 유전자는 염색체 17q25.3에 위치하며, 11 kb 가량의 크기로 8개의 엑손으로 구성되어 있다⁶⁾. 뮤코다당증 제3A형은 서북부 유럽에서 흔한 유형으로 보고되어 있는데, 우리나라에서의 유병률은 알려져 있지 않다. 지금까지

몇 증례가 보고된 바 있지만, 제3A형에 대해 분자 유전학적 검사를 통해 확진된 경우는 아직까지 알려진 바 없다⁷⁻⁹⁾. 이에 한국인에서 처음으로 생화학적 검사 및 유전자 분석을 시행하여 진단된 뮤코다당증 제3A형 환자 사례를 보고하는 바이다.

증 례

5세 남아가 대두증과 발달 지연으로 내원하였다. 환아는 4.1 kg으로 출생하였으며 내원 당시 관절구축은 없었다. 임상상에 기초하여 뮤코다당증을 의심하였고, 뮤코다당증의 선별검사로서 소변 DMB 검사와 전기영동 검사를 시행하였다. DMB 검사상 소변 GAG 배출이 26 g/mol creatinine (참고치: <7 g/mol creatinine)으로 증가하여 뮤코다당증의 가능성을 시사하였으며, heparan sulfate의 밴드가 뚜렷한 전기영동 검사의 패턴으로 뮤코다당증 제3형이 의심되었다. 생화학적 진단을 위하여 피부 섬유아세포에서 시행한 효소 활성도 검사에서 heparan N-sulfatase 활성이 0.2 pmol/min/mg protein (참고치: 8.9-64 pmol/min/mg protein)로 감소하여 뮤코다당증 제3A형으로 진단하였다.

이후 환자는 추적 관찰 기간 동안 수면 장애와 근육 강직, 잦은 발작을 호소하였고, 영상검사에서도 대뇌 위축 소견을 보여 전형적인 뮤코다당증 제3A형의 경과를 보였다. 중합효소연쇄반응-염기서열분석법에 의한 *SGSH* 유전자 검사에서는 c.1040C>T (p.S347F) 및 c.703G>A (p.D235N) 돌연변이가 각각 이형접합체 양상으로 나타나 뮤코다당증 제3A형을 분자유전학적으로 확진하였다(Fig. 1).

고 찰

뮤코다당증 제3A형의 임상 경과에 대해서는 보고된 증례가 적고 질환의 자연사를 알기 어렵지만 몇몇 보고가 있다^{5, 10)}. 진단 전 증상으로는 언어 발달 장애가 가장 흔하며, 정확한 세부 유형의 진단은 4세경에 이루어진다. 65%의 환자에서 3세경에는 과다 행동이 나타났고, 45%의 환자는 8.7세에 발작을 일으켰으며 사망

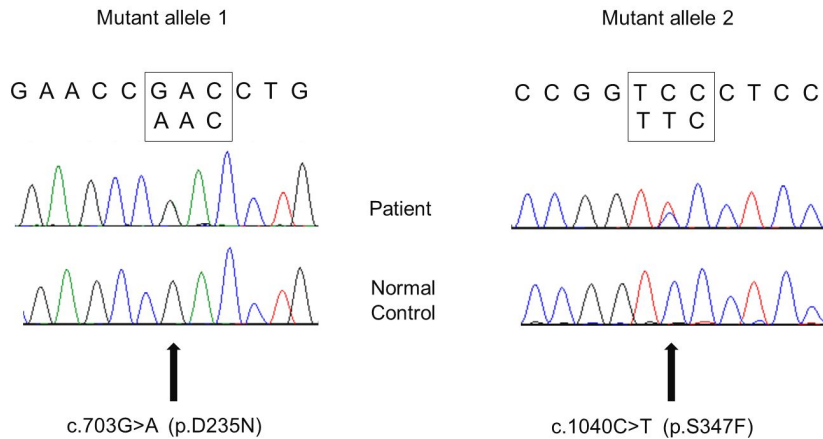


Fig. 1. *SGSH* mutations detected by PCR-sequencing analysis. The patient was a compound heterozygote for c.703G>A (p.D235N) and c.1040C>T (p.S347F).

한 나이는 15세경이었다. 본 환자는 발달 지연과 대두증을 주요 소견으로 내원하여 임상 양상을 바탕으로 뮤코다당증을 의심하였고, 추적 관찰 기간 중 수면 장애, 연하 장애를 보이다가 이어 발작과 보행 장애를 보여 뮤코다당증 제3A형의 임상양상과 일치하는 경과를 보였다.

뮤코다당증 제3형의 유병률은 지역마다 차이가 있는데, 100,000 출생 당 네덜란드에서는 1.89명, 독일에서는 1.57명, 호주에서는 1.71명으로 보고되어 있다¹⁾. 뮤코다당증 중에서는 제3형이 가장 흔하며, 서북부 유럽에서는 제3A형이, 남동부 유럽과 타이완, 일본 등에서는 제3B형이 많은 것으로 보고되어 있다^{1, 11, 12)}. 한국인 가운데 뮤코다당증 제3형의 유병률은 밝혀진 바가 없으나 몇몇 증례가 보고된 바 있다. 2005년에 발표된 국내 보고에 의하면 10년간 진단된 80명의 뮤코다당증 환자들을 분석한 결과, 뮤코다당증 제2형(Hunter Syndrome)이 51명(64%)으로 가장 많았고, 제3형은 14명(18%)이었는데 그 중 제3A형은 5명이었다⁹⁾. 이후 Kim 등은 제3B형에 대해서, Huh 등은 제3C형의 뮤코다당증에 대해서 유전자 분석까지 시행한 증례를 보고한 바 있다^{7, 8)}. 뮤코다당증 제3형의 경우 신체적 증상이 가볍고 질환의 중증도와 표현형이 매우 다양하므로 제3형 환자의 수가 과소 평가 되었을 가능성이 있다.

Heparan N-sulfatase를 코딩하는 *SGSH* 유전자는

1995년에 발견되었고, 염색체 17번의 17q25.3에 위치하고 있다⁶⁾. *SGSH* 유전자는 82-1,696 bp 크기의 엑손 8개로 이루어져 있으며, 502개의 아미노산으로 이루어진 단백질은 다섯 개의 N-당화 부위를 포함한다¹⁾. *SGSH* 돌연변이를 분석한 논문에 의하면, 48개의 과오 돌연변이(missense mutation), 4개의 무의미 돌연변이(nonsense mutation), 한 개의 splice site 돌연변이(splice site mutation), 8개의 소결실(small deletion), 그리고 7개의 소삽입(small insertion) 돌연변이 등의 분포를 보이며, 지역에 따라 돌연변이가 일어난 부위가 다른 경향이 있다¹⁾. 독일과 네덜란드에서는 p.R245H 돌연변이가 각각 37%와 57%로 흔하지만, 이 변이는 스페인이나 이탈리아 등에서는 발견되지 않으며, 그 대신 이탈리아에서는 p.S66W 변이가, 스페인과 폴란드에서는 p.R74C 및 c.1079delC 변이가 흔하게 발견된다¹³⁻¹⁷⁾. 그리고 p.G122R, p.R206P, p.S298P, p.I322S, p.E369K 등의 변이는 증상의 중증도가 경미한 경향을 나타내는 것으로 알려져 있다^{6, 18)}. 본 환자에서는 c.1040C>T (p.S347F) 변이와 c.703G>A (p.D235N)의 변이가 나타났으며 돌연변이 데이터베이스(HGMD, <http://www.hgmd.org>)에 의하면 기존의 뮤코다당증 제3형 환자들에서 보고된 적이 있는 돌연변이들이다^{19, 20)}.

요약하면, 본 연구는 생화학 검사와 유전자 검사로

통해 진단된 뮤코다당증 제3A형 환자 증례를 한국에서 처음으로 보고하는 바이다. 한국인 뮤코다당증 제3A형 환자들에서 유전자 변이의 분포 양상 및 유전형-표현형 관계를 알아보기 위해서는 더 많은 환자들을 대상으로 하는 연구가 필요할 것이다.

요 약

뮤코다당증 제3A형(Mucopolysaccharidosis IIIA, Sanfilippo syndrome type A)은 heparan sulfate 대사에 관여하는 heparan N-sulfatase의 결핍으로 유발되는 리소좀 축적 질환이다. 본 연구는 대두증과 발달 지연을 보이는 5세 환아를 대상으로 하였다. 환아 소변의 glycosaminoglycan은 26 g/mol creatinine으로 증가되어 있었고(참고치: <7 g/mol creatinine), 소변의 전기영동 검사에서는 heparan sulfate 분획이 뚜렷하게 관찰되었다. 피부 섬유아세포에서 측정된 heparan N-sulfatase 활성도는 0.2 pmol/min/mg protein으로 매우 감소되어 있었다(참고치: 9-64 pmol/min/mg protein). 중합효소연쇄반응-염기서열분석법에 의한 *SGSH* 유전자 검사에서는 c.1040C>T (p.S347F) 및 c.703G>A (p.D235N) 돌연변이가 각각 이형접합체 양상으로 나타났다. 이에 생화학적 검사 및 분자유전학적 검사를 통해 뮤코다당증 제3A형으로 확진된 첫 번째 한국인 사례를 보고하는 바이다.

Acknowledgements

This study was supported by a grant from the Korea Health Technology R&D Project, Ministry of Health & Welfare, Republic of Korea (A120030).

참 고 문 헌

- 1) Valstar MJ, Ruijter GJ, van Diggelen OP, Poorthuis BJ, Wijburg FA. Sanfilippo syndrome: a mini-review. *J Inher Metab Dis* 2008;31:240-52.
- 2) Cleary MA, Wraith JE. Management of mucopolysaccharidosis type III. *Arch Dis Child* 1993;69:403-6.
- 3) de Jong JG, Wevers RA, Liebrand-van Sambeek R. Measuring urinary glycosaminoglycans in the presence of protein: an improved screening procedure for mucopolysaccharidoses based on dimethylmethylene blue. *Clin Chem* 1992;38:803-7.
- 4) Gray G, Claridge P, Jenkinson L, Green A. Quantitation of urinary glycosaminoglycans using dimethylmethylene blue as a screening technique for the diagnosis of mucopolysaccharidoses: an evaluation. *Ann Clin Biochem* 2007;44:360-3.
- 5) Meyer A, Kossow K, Gal A, Muhlhausen C, Ullrich K, Bräulke T, et al. Scoring evaluation of the natural course of mucopolysaccharidosis type IIIA (Sanfilippo syndrome type A). *Pediatrics* 2007;120:e1255-61.
- 6) Yogalingam G, Hopwood JJ. Molecular genetics of mucopolysaccharidosis type IIIA and IIIB: Diagnostic, clinical, and biological implications. *Hum Mutat* 2001;18:264-81.
- 7) Huh HJ, Seo JY, Cho SY, Ki CS, Lee SY, Kim JW, et al. The first Korean case of mucopolysaccharidosis IIIC (Sanfilippo syndrome type C) confirmed by biochemical and molecular investigation. *Ann Lab Med* 2013;33:75-9.
- 8) Kim YE, Park HD, Jang MA, Ki CS, Lee SY, Kim JW, et al. A novel mutation (c.200T>C) in the *NAGLU* gene of a Korean patient with mucopolysaccharidosis IIIB. *Ann Lab Med* 2013;33:221-4.
- 9) Sohn WY, Lee JH, Paik KH, Kwon EK, Kim AH, Jin DK. Clinical and Laboratory Features of Korean Mucopolysaccharidoses (MPSs). *Korean J Pediatr* 2005;48:1132-8.
- 10) Delgadillo V, O'Callaghan Mdel M, Gort L, Coll MJ, Pineda M. Natural history of Sanfilippo syndrome in Spain. *Orphanet J Rare Dis* 2013;8:189.
- 11) Lin HY, Lin SP, Chuang CK, Niu DM, Chen MR, Tsai FJ, et al. Incidence of the mucopolysaccharidoses in Taiwan, 1984-2004. *Am J Med Genet A* 2009;149A:960-4.
- 12) Tanaka A, Kimura M, Lan HT, Takaura N, Yamano T. Molecular analysis of the alpha-N-acetylglucosaminidase gene in seven Japanese patients from six unrelated families with mucopolysaccharidosis IIIB (Sanfilippo type B), including two novel mutations. *J Hum Genet* 2002;47:484-7.
- 13) Di Natale P, Balzano N, Esposito S, Villani GR. Identification of molecular defects in Italian Sanfilippo A patients including 13 novel mutations. *Hum Mutat* 1998;11:313-20.
- 14) Esposito S, Balzano N, Daniele A, Villani GR, Per-

- kins K, Weber B, et al. Heparan N-sulfatase gene: two novel mutations and transient expression of 15 defects. *Biochim Biophys Acta* 2000;1501:1-11.
- 15) Bunge S, Ince H, Steglich C, Kleijer WJ, Beck M, Zaremba J, et al. Identification of 16 sulfamidase gene mutations including the common R74C in patients with mucopolysaccharidosis type IIIA (Sanfilippo A). *Hum Mutat* 1997;10:479-85.
- 16) Montfort M, Vilageliu L, Garcia-Giralt N, Guidi S, Coll MJ, Chabas A, et al. Mutation 1091delC is highly prevalent in Spanish Sanfilippo syndrome type A patients. *Hum Mutat* 1998;12:274-9.
- 17) Weber B, Guo XH, Wraith JE, Cooper A, Kleijer WJ, Bunge S, et al. Novel mutations in Sanfilippo A syndrome: implications for enzyme function. *Hum Mol Genet* 1997;6:1573-9.
- 18) Gabrielli O, Coppa GV, Bruni S, Villani GR, Pontarelli G, Di Natale P. An adult Sanfilippo type A patient with homozygous mutation R206P in the sulfamidase gene. *Am J Med Genet A* 2005;133A:85-9.
- 19) Miyazaki T, Masuda N, Waragai M, Motoyoshi Y, Kurokawa K, Yuasa T. An adult Japanese Sanfilippo A patient with novel compound heterozygous S347F and D444G mutations in the sulphamidase gene. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2002;73:777-8.
- 20) Lee-Chen GJ, Lin SP, Ko MH, Chuang CK, Chen CP, Lee HH, et al. Identification and characterization of mutations underlying Sanfilippo syndrome type A (mucopolysaccharidosis type IIIA). *Clin Genet* 2002;61:192-7.