

## 진단이 지연된 Fabry 병 환자에서 효소대체요법을 통한 사지 말단 동통의 호전을 보인 1례

성균관대학교 의과대학 삼성서울병원 소아청소년과

양아람 · 김진섭 · 조성윤 · 진동규

### Improved Acroparesthesia During Enzyme Replacement Therapy in a Patient Lately Diagnosed with Fabry Disease

Aram Yang, Jinsup Kim, Sung Yoon Cho, Dong-Kyu Jin

Department of Pediatrics, Samsung Medical Center,  
Sungkyunkwan University School of Medicine, Seoul, Korea

Fabry disease (FD) is an X-linked lysosomal storage disorder caused by an  $\alpha$ -galactosidase A (GLA, MIM 300644) enzyme deficiency due to pathogenic variants in the  $\alpha$ -galactosidase A gene (GLA). The disease leads to accumulation of globotriaosylceramide (Gb3) and related glycopospholipids affecting nearly all major organ systems, with the primary sites damaged by Gb3 including renal glomeruli, myocardium, neurons of the dorsal ganglion and autonomic nervous system, and vascular endothelial and smooth muscle. Progressive deposition in these organ systems present with various clinical manifestations including acroparesthesia, renal failure and heart failure. Here, we report a Chinese male diagnosed with Fabry disease in his late 4<sup>th</sup> decades showing improvement of acroparesthesia during enzyme replacement therapy (ERT). A 48-year-old Chinese man who presented with chronic recurrent severe burning pain in his fingers and toes since the age of 10, with worse involvement of the former visited to our clinic for further evaluation. His medical history included a transient ischemic attack aged 40 and diagnosed with stage 4-5 chronic kidney disease aged 47. In the family history, the patient's brother was found to have Fabry disease 1 month before his visit. Except for his brother, all other members of the family are healthy. Based on his medical history and family history, he was strongly suspicious for Fabry disease. He was found to have a galactose- $\alpha$ -1,3-galactose level 4.96 (Reference range, 42.5-67.9) suggestive of Fabry disease. The followed sequencing of GLA coding region in our patient revealed hemizyosity for the mutation c.988C>T (Q330X) in Exon 7. Since ERT start, he showed significant improvement in his symptoms of burning sensation of fingers and toes. On the contrary, due to deteriorating kidney function even with ERT, he is considered for kidney transplantation. Despite of diagnostic delay until late 4th decades, ERT showed a potential improvement of acroparesthesia in our patient. However, late start of ERT can lead to poor outcome in multiorgan function. Therefore, early diagnosis with high index of suspicion followed by continuous ERT with regular monitoring have an impact on quality of life in Fabry disease.

**Key words:** Fabry disease, Acroparesthesia, Alpha galactosidase

## 서론

책임저자: 진동규, 서울시 강남구 일원로 81  
성균관대학교 의과대학 삼성서울병원 소아청소년과  
Tel: 02)3410-3525, Fax: 02)3410-0043  
E-mail: jindk@skku.edu

Fabry 병(OMIM #301500)은  $\alpha$ -galactosidase A (GLA) 효소를 코딩하는 유전자의 변이로 인해 발생

하는 드문 반성 열성 유전 대사 질환이다<sup>1)</sup>. Gaucher 병 다음으로 2번째로 흔한 리소좀(lysosome) 축적 질환으로 발병 빈도는 117,000분의 1이다. 남자의 유병률은 40,000분의 1에서 60,000분의 1로 추정된다<sup>2)</sup>. Fabry 병은 리소좀에 globotriaosylceramide (이하 GL-3)가 축적되어 임상적으로는 사지의 말단 동통, 피부의 혈관 각화증, 무한증, 허혈성 심질환, 점진적 신부전, 뇌졸중, 자율신경계의 장애를 동반하는 것이 특징이다<sup>3,4)</sup>. GL-3의 심근세포 내 축적은 심근 비대를 야기하고, 혈관 내피 세포 내 축적은 혈관의 허혈 및 경색을 야기할 수 있다. GL-3의 축적은 사구체 전역 및 신장 혈관계에 축적되어 메산지움의 확장 및 사구체 경화증과 연관된 점진적인 사구체 손상을 야기하게 된다<sup>5)</sup>.

Fabry 병의 초기 증상은 말단 동통, 피부 각화증, 각막 혼탁이 있으며, 성인 환자에서는 glycolipid가 축적되어 만성 신부전 및 뇌졸중을 야기한다. 대개 50대에 신장기능 저하 및 투석, 신장 이식등과 관련되어 남자 환자에서 사망에 이르는 경우가 많다<sup>6)</sup>.

최근 치료제로 개발된 합성  $\alpha$ -galactosidase를 투여함으로써 질병의 진행을 늦추게 되었으며 이에 따른 조기진단 및 치료의 중요성이 높아졌다. 특히 Fabry 병에서의 말단 통증은 매우 조절하기 힘들고, 각 개인마다의 통증의 정도에 따라 세심한 치료가 요구된다. 저자들은 40대 후반에 Fabry 병으로 진단된 중국인 남자 환자에서 효소치료를 시행하며, 말단 동통이 호전된 예를 경험하였기에 문헌 고찰과 함께 보고하는 바이다.

## 증 례

48세 중국인 남자가 양 손, 양 발의 반복되는 통증을 10세 경부터 호소하여 중국 신경과를 방문하였다. 통증은 말단 쪽의 매우 타는 듯한 양상이었으며 휴식 및 활동, 시간대와 상관없었고 35세경부터는 더욱 악화되어 일상생활에 지장이 있는 정도였다. 과거력 상 1년 전 중국 병원에서 혈액검사를 통해 신장기능 수치가 만성 신부전에 해당하는 수치 이상을 보였으나 이후 영상검사나 혈액검사 및 추가적인 진료를 보지는 않았다. 가족력상 2남중 첫째로 남동생이 2개월 전 중국 병원에서 효소검사를 통해 Fabry 병으로 진단되었다. 남동

생은 Fabry 병에 대한 효소치료를 포함하여 공식 승인된 치료 없이 한약 복용을 주 치료로 하였다. 남동생을 제외하고 외가 쪽 가계를 포함하여 특별한 가족력은 없었다. 이후 Fabry 병의 가족력 및 증상을 토대로 추가적인 검사 및 치료 위해 삼성서울병원 소아청소년과에 내원하였다.

내원 시 혈압은 103/60 mmHg, 맥박수 87회/분, 호흡수 20회/분, 체온 36.7°C이었다. 키는 175 cm, 체중은 72 kg 이었다. 의식은 명료하였고 흉부 청진 시에 양측 폐야에서 호흡음이 잘 들렸고 심박동은 규칙적이었으며 심잡음은 들리지 않았다. 복부 청진 시에 장음은 정상이었고, 압통이나 반발통은 없었다. 양측 하지의 함요 부종은 관찰되지 않았고 전신 피부 진찰 상 오른 서혜부에 통증을 동반한 혈관 각화증으로 의심되는 피부 병변이 한 개 있었으며 크기는 약 10×15 mm 였다.

혈액 검사에서 백혈구 혈액 검사에서 백혈구 6,950/mm<sup>3</sup> (참고치 3,800-10,580), 혈색소 13.6 g/dL (참고치 13.6-17.4), 혈소판 164,000/mm<sup>3</sup> (참고치 141,000-316,000) 이었다. 일반화학검사서 AST 22 IU/L (참고치 0-40), ALT 12 IU/L (참고치 0-40), 총 단백 6.4 g/dL (참고치 6-8.2), 알부민 4.0 g/dL (참고치 3.5-5.2), BUN 37.9 mg/dL (참고치 8-22), 크레아티닌 2.42 mg/dL (참고치 0.70-1.30), eGFR 28.6 mL/min (참고치 60-150), 나트륨 144 mEq/L (참고치 136-145), 칼륨 4.4 mEq/L (참고치 3.5-5.1), 칼슘 8.6 mg/dL (참고치 8.4-10.2), 인 3.9 mg/dL (참고치 2.5-4.5) 였다. 특수 화학 검사서 CK-MB 14.15 ng/mL (참고치 0-5), Troponin I 0.432 ng/mL (참고치 0-0.040), NT-proBNP (N-Terminal pro-Brain natriuretic peptide) 14,406 pg/mL (참고치 0-88) 였다. 지질 검사서 총 콜레스테롤 171 mg/dL (참고치 110-240), 고밀도 지단백 콜레스테롤 56 mg/dL (참고치 35-50), 중성지방 102 mg/dL (참고치 50-200), 저밀도 지단백 콜레스테롤 116 mg/dL (참고치 40-130) 였다. 호르몬 검사상 갑상선 자극호르몬이 41.893  $\mu$ IU/mL (참고치 0.55-4.78)로 상승되어 있었고, FreeT4는 0.84 ng/dl (참고치 0.89-1.8)로 감소되어 있었다.

소변검사서 단백질(+++) 이었으며, spot urine 단백/크레아티닌 비는 5.29 mg/mgCr (참고치 0-0.2), 알부민/크레아티닌 비는 5054.04 mcg/mgCr (참고치 0-30) 이었다.

흉부 X-ray에서는 특이 소견이 없었으며, 심전도 검사에서는 정상 동 박동 리듬을 보였다. 심장 초음파에서는 좌심실 벽 두께가 28 mm로 현저히 증가되어 있고, 우심실 벽도 두꺼워져 있는 심근비대 병증 소견 보였으며, 1단계의 이완 기능 부전을 보이고 있었다. 복부 초음파 상에서 양측 콩팥 내부가 비균질한 음영을 보이며 위축된 만성 신부전 의심되는 소견과 함께 경도의 비장비대가 보였다. 청력 검사에서는 고음 영역에서의 양측 난청소견을 보였다.

혈액으로 시행한 효소검사서 α-galactosidase 활성도가 4.96 nmol/hr/mg protein nmol/min (참고치 42.5-67.9)으로 현저히 낮아져 있었다. 환자의 유전자를 exon 1부터 7까지 포함하는 PCR direct sequencing으로 분석하여 GLA 유전자의 exon 7에서 돌연변이 c.988C>T (Q330X) hemizygot가 검출되었으며(Fig. 1) 이는 질환과의 연관성이 보고된 병원성 돌연변이였다<sup>7)</sup>.

그는 본원에서 진단 직후 재조합 인간 α-galactosidase인 Fabagal® (Agalsidase Beta) 70 mg (약 1 mg/kg/dose)을 2주 간격으로 정맥주사로 투여하였고, 주입 시 특별한 부작용은 호소하지 않았다. 또한 우연히 발견된 갑상선 기능저하증에 대해 levothyroxine

75 mcg을 하루 1회 복용하기 시작하였다.

3번의 효소치료가 끝난 6주 뒤, 청력 및 신장 기능, 피부 각화증의 호전을 보이지는 않았지만, 그의 말단 동통은 평균 통증점수 8점에서 4점으로 치료 이전에 비해 호전된 소견을 보였다.

## 고 찰

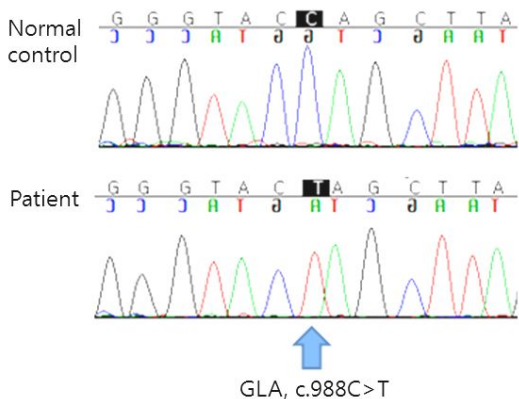
파브리 병(Fabry disease)은 글리코스핑고리피드(glycosphingolipid)의 유전적 대사 장애로 생기는 병으로, 용해소체 효소인 α-galactosidase A의 결핍으로 ceramidetrihexoside가 신장을 포함한 다양한 조직에 침착되는 질환이다<sup>8)</sup>. 1898년 Anderson과 Fabry가 각각 전신에 혈관종이 있는 환자들을 보고하면서 angiokeratoma corporis diffusum이라고 명명하였다<sup>4)</sup>. 1960년대 상기 질환에서 α-galactosidase A라는 효소가 결핍되어 있음이 밝혀졌고, Optiz 등에 의해 반성 열성 유전(X-linked recessive)을 하고 있음이 알려졌다<sup>1)</sup>.

이 중 질환과 관련된 신경학적 증세는 일시적인 심한 통증<sup>6)</sup>, 지속적인 선단 지각이상, 심혈관질환, 자율계 신경병증<sup>7)</sup>으로 크게 나눌 수 있다. 비교적 유년기에 발생하는 심한 통증이 질환 초기에 반접합체(hemizygotes)인 남성에게서 특히 발현되기 쉽다. 이러한 통증은 대개 운동, 감정적 스트레스, 급작스런 온도 변화 등에 의해 통증이 유발되며 류마티스 열로 오인하는 발열이 발생하기도 한다.

α-galactosidase A는 GLA 유전자에 의해 코딩되며 Xq22.1에 위치한 7개의 exon을 포함한다<sup>9)</sup>. 최근에는 분자 유전 진단학의 발전과 더불어 유전자 변이를 통해 확진되는 경우가 많아졌으며, 400개가 넘는 유전자 변이가 Human Gene Mutation Database (<http://www.hgmd.org/>)에 밝혀져 있다.

최근까지 Fabry 병의 치료로 통증 조절 등 대증적 지지요법이 주를 이루었으나, α-galactosidase A의 투여로 GL-3의 축적을 막을 수 있음이 확인되면서 이 질환의 조기진단 및 치료와 합병증 예방에 대한 중요성이 대두되고 있다.

이미, 여러 임상시험을 통해 효소대체요법의 효능과



**Fig. 1.** Electropherogram of GLA gene by PCR direct sequencing. Our case had a hemizygous c.988C>T (p.Gln330\*) of the GLA gene.

안전성은 입증되었으며, 단기간 치료 시에도 여러 장기 및 조직에 축적된 GL-3가 감소된 것을 확인할 수 있었다<sup>10)</sup>. 특히 말단 동통 및 이로 인한 통증 위기, 무한 증 등은 효소대체 요법을 통해 개선될 수 있음이 알려져 있다<sup>11)</sup>.

본 증례는 심각한 말단 동통으로 방문한 Fabry 병 환자가 비록 늦은 나이에 효소대체요법을 시작하였음에도 불구하고, 치료 후 통증이 호전되는 경험을 한 증례이다. 환자는 효소검사 및 유전자 검사로 Fabry 병으로 확진되었으며, 진단 당시 이미 투석직전의 심한 만성 신부전을 겪고 있었지만, 효소대체요법을 하면서 6주 뒤 일상생활에 지장을 주었던 말단 동통이 그 강도와 빈도가 약해지며 호전되었다.

저자들은 본 증례를 통해, 단기간의 효소치료를 통해 말단 동통의 호전을 관찰하였으며, 비록 하나의 증례에 불과하지만 늦은 나이에 진단이 되더라도 적극적인 효소치료를 꾸준히 하는 것이 Fabry 병 환자들의 삶의 질 개선과 연관될 수 있음을 시사하는 바이다.

## 요 약

Fabry 병은 성염색체 연관 유전성 리소좀 대사 질환으로  $\alpha$ -galactosidase A 를 코딩하는 GLA 유전자의 변이로 인한  $\alpha$ -galactosidase A 효소의 결핍에 의해 발생한다. 이 질환은 globotriaosylceramide (GL-3) 및 관련된 글리코스핑고리피드(glycophospholipids)가 신장 사구체, 심근, 후근 신경절 및 자율 신경계, 혈관 내피 세포 및 평활근 등에 축적되어 사지 말단 동통, 신부전, 심부전 등의 다양한 임상양상을 보이게 된다. 대증적 요법으로만 치료하던 Fabry 병은 효소대체요법의 발전으로 신부전을 포함하여, 심각한 합병증의 예방 및 호전과 함께 질환의 예후를 향상시키고 있다. 또한 사지 말단 동통은 Fabry 병 환자들의 삶의 질을 특히 떨어뜨리며, 적절한 효소대체요법에 효과가 있는 것으로 알려져 있다. 저자들은 40대 후반에 Fabry 병을 진단받고 효소대체요법을 시작하여 사지 말단 동통이 호전된 중국인 남자 환자에 대해 보고하는 바이다.

## 참고문헌

- 1) Kint JA. Fabry's disease: alpha-galactosidase deficiency. Science (New York, NY). 1970;167(3922):1268-9.
- 2) Meikle PJ, Hopwood JJ, Clague AE, Carey WF, et al. Prevalence of lysosomal storage disorders. JAMA 1999; 281(3):249-54.
- 3) Cable WJ, Kolodny EH, Adams RD. Fabry disease: impaired autonomic function. Neurology 1982;32(5): 498-502.
- 4) Desnick RJ. Fabry disease: From dermatologic entity to a treatable multi-organ disease. Clinical Therapeutics 32:S90-S2.
- 5) Sheth KJ, Roth DA, Adams MB, et al. Early renal failure in Fabry's disease. American journal of kidney diseases : the official journal of the National Kidney Foundation 1983;2(6):651-4.
- 6) Branton MH, Schiffmann R, Sabnis SG, Murray GJ, Quirk JM, Altarescu G, et al. Natural history of Fabry renal disease: influence of alpha-galactosidase A activity and genetic mutations on clinical course. Medicine 2002;81(2):122-38.
- 7) Dobrovolny R, Dvorakova L, Ledvinova J, Magage S, Bultas J, Lubanda JC, et al. Recurrence of Fabry disease as a result of paternal germline mosaicism for alpha-galactosidase a gene mutation. American journal of medical genetics Part A 2005;134a(1):84-7.
- 8) Brady RO, Gal AE, Bradley RM, Martensson E, Warshaw AL, Laster L. Enzymatic Defect in Fabry's Disease. New England Journal of Medicine 1967;276 (21):1163-7.
- 9) Kornreich R, Desnick RJ, Bishop DF. Nucleotide sequence of the human alpha-galactosidase A gene. Nucleic acids research 1989;17(8):3301-2.
- 10) Schiffmann R, Kopp JB, Austin HA, 3rd, Sabnis S, Moore DF, Weibel T, et al. Enzyme replacement therapy in Fabry disease: a randomized controlled trial. Jama 2001;285(21):2743-9.
- 11) Schiffmann R, Floeter MK, Dambrosia JM, Gupta S, Moore DF, Sharabi Y, et al. Enzyme replacement therapy improves peripheral nerve and sweat function in Fabry disease. Muscle & nerve 2003;28(6):703-10.
- 12) Pisani A, Spinelli L, Sabbatini M, Andreucci MV, Proccacci D, Abbaterusso C, et al. Enzyme replacement therapy in Fabry disease patients undergoing dialysis: effects on quality of life and organ involvement. American journal of kidney diseases : the official journal of the National Kidney Foundation 2005;46(1):120-7.