

GNPTAB 유전자에서 새로운 돌연변이가 확인된 뮤코지방증 III형 남매

성균관대학교 의과대학 삼성서울병원 소아청소년과¹, 진단검사의학과²

김민선¹ · 박에스터¹ · 송아리¹ · 임민지¹ · 박형두² · 조성윤^{1*} · 진동규^{1*}

A Case Report of Novel Mutation in *GNPTAB* in Two Siblings with Mucopolidosis Type III Alpha/beta

Min-Sun Kim¹, Esther Park¹, Ari Song¹, Minji Im¹
Hyung-Doo Park², Sung Yoon Cho^{1*}, Dong-Kyu Jin^{1*}

Department of Pediatrics¹ and Laboratory Medicine and Genetics², Samsung Medical Center,
Sungkyunkwan University School of Medicine, Seoul, Republic of Korea

Mucopolidosis type III (pseudo-Hurler polydystrophy) is a mucolipids degrading disorder caused by a mutation in the *GNPTAB* gene and is inherited by autosomal recessive. It is diagnosed by examining highly concentrated mucolipids in blood and the diagnosis can be confirmed by genetic testing. Mucopolidosis type III is a rare and progressive metabolic disorder. Its initial signs and symptoms usually occur around 3 years of age. Clinical manifestations of the disease include slow growth, joint stiffness, arthralgia, skeletal abnormalities, heart valve abnormalities, recurrent respiratory infection, distinctive facial features, and mild intellectual disability. Here, we are presenting two siblings of mucopolidosis type III, a 4-year-old female and a 2 years and 7 months old male with features of delayed growth and coarse face. The diagnosis was confirmed by [c.2715+1G>A(p.Glu906Leufs*4), c.2544del(p.Glu849Lysfs*22)] mutation in targeted gene panel sequencing. In this case, c.2544del is a heterozygote newly identified mutation in mucopolidosis type III and was not found in the control group including the genome aggregation database. And it is interpreted as a pathogenic variant considering the association with phenotype. Here, we report a Korean mucopolidosis type III patients with novel mutations in *GNPTAB* gene who have been treated since early childhood. Owing to recent development of molecular genetic techniques, it was possible to make early diagnosis and treatment with pamidronate was initiated appropriately in case 1. In addition to these supportive therapies, efforts must be made to develop fundamental treatment for patients with early diagnosis of mucopolidosis.

Key words: Mucopolidosis types III, N-acetylglucosamine-1 phosphotransferase, *GNPTAB*

서론

책임저자: 조성윤, 서울시 강남구 일원로 81
성균관대학교 의과대학 삼성서울병원 소아청소년과
Tel: 02)6190-5227, Fax: 02)3410-0043
E-mail: sungyoon.cho@samsung.com

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

뮤코지방증 II, III형은 *GNPTAB* 유전자의 돌연변이로 인해 리소좀 효소단백질의 당 결사슬 합성 과정의 장애로 발생하는 점액(Mucolipids) 분해 능력 장애 질환이며 상염색체 열성으로 유전된다¹⁾. *GNPTAB*는 염색체 12q23.3에 위치하고, 1,256개의 아미노산을 암호화하는 21개의 엑손으로 구성되어 있다²⁾. 이러한

GNPTAB 유전자의 돌연변이는 GlcNAc-1-phospho-transferase의 활성을 감소시키고 mannose-6-phosphate (M6P) 분자 결합이 안 되어 효소를 리소솜에 표적화 시키지 못하여, 혈청 및 체액에서 과량의 효소가 축적되게 한다.

뮤코지방증 II형은 전 세계적으로 출생아 당 1:100,000-625,500의 빈도로 발생하고^{1,3)} 뮤코지방증 III형의 발병률은 출생아 당 1:53,000-500,000으로 추정된다⁴⁾. II형 환자는 출생 시부터 심한 정신 운동 발달 지연, 다발성 골격 형성 장애, 근긴장 저하, 간비 비대 등의 증상이 나타나며 10세 무렵에 거의 사망에 이르게 되나 III형 환자는 II형에 비해 증상의 시작이 느리고 그 정도가 경하여, 3-5세까지 특별한 증상을 보이지 않다가 그 이후부터 성장 속도가 점진적으로 느려지고, 경미한 골격 이형성, 관절의 경직 및 통증, 거친 얼굴과 두꺼워진 피부, 발달 지연과 지적 장애가 경미한 정도이거나 혹은 거의 없는 것이 특징이다^{1,5,6)}.

본 증례에서는 성장 지연과 거친얼굴을 보인 남매에게서 시행한 targeted gene panel sequencing을 통해 뮤코지방증을 진단한 증례를 보고하는 바이다.

증 례

1. Case 1

환자는 재태 연령 39주 3일로 출생했고 당시 신장 46.5 cm (3-10th percentile), 체중 2,500 g (3-10th percentile), 두위 33 cm (25th percentile), 이었으며 3세 6개월 무렵부터 양쪽 손가락 관절 구축을 주소로 내원하였다. 내원 당시 신장 95.6 cm (3th percentile), 체중 19 kg (75th percentile), 두위 50 cm (50th percentile)이었고 저신장, 평평한 얼굴과 낮은 콧대의 거친 얼굴(coarse facial feature), 관절 경직이 관찰되었다. 골격계 엑스선 촬영 결과 척추뼈 전안부에 새부리모양(anteroinferior beaking appearance of L5 vertebral body)과 양측 손과 발의 말단 지골의 총알 모양(bullet shaped), 양측 갈비뼈의 노모양(canoe paddle shape), 작고 좁은 장골뼈가(Fig. 1) 확인되어 뮤코다당증 및 뮤코지방증 의심 하에 targeted gene panel sequencing을 시행하였다. 말초 혈액으로부터 genome DNA를 추출하였고, 라이브러리는 임상

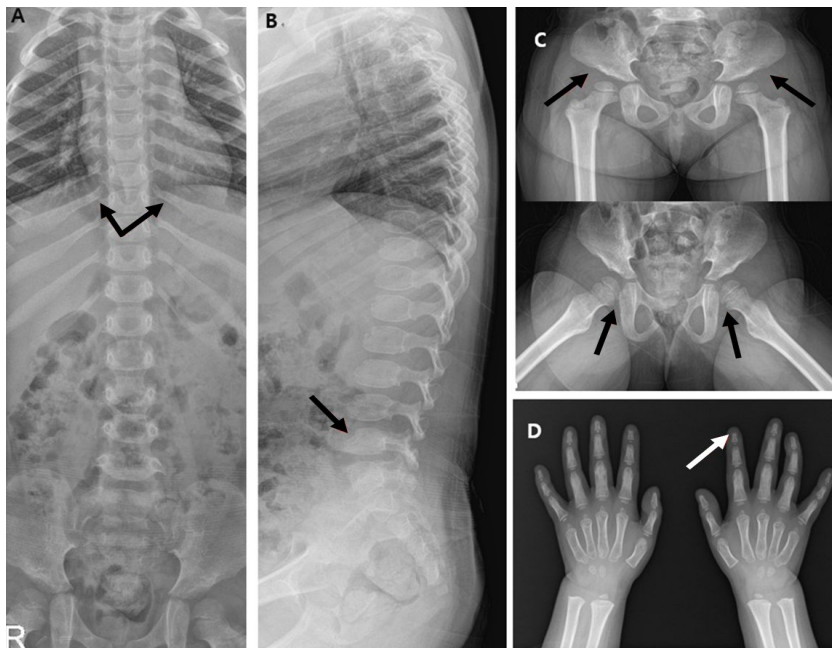


Fig. 1. Skeletal survey of a patient in case 1 (A) A canoe paddle shape of both ribs. (B) Anteroinferior beaking appearance of L5 vertebral body. (C) Constricted iliac wings, underdeveloped acetabula. (D) Bullet-shaped phalanges.

관련성 있는 총 4,813개의 유전자의 약 62,000개의 표적 exon을 TruSight One sequencing panel을 사용하여 capture 했고 Illumina NextSeq plat form을 사용하여 대규모 parallel sequencing이 시행되었다. 검사 결과 뮤코다당증 관련 *IDUA*, *IDS*, *HGSSNAT*/*GNS*/*NAGLU*/*SGSH*, *GALNS*/*GLB1* 유전자 변이가 발견되지 않았으며 뮤코지방증 II/III alpha/beta와 관련된 *GNPTAB* 유전자에서 c.2715+ 1G>A (p.Glu906 Leufs*4), c.2544del (p.Glu849Lys sfs*22), 두 개의 변이가 복합 이형접합체로 발견되었다(Fig. 2).

c.2715+1G>A 변이는 exon 13의 변두리에 위치한 intron의 염기서열이 G에서 A로 치환되는 변이로, canonical splice site에 해당하고, 기존에 뮤코지방증 III형 환자에서 보고된 바 있다²⁾. c.2544del 변이는 exon 13에 위치한 2544번째 염기인 A가 결실되어 849번째 아미노산인 Glutamic acid가 Lysine으로 치환되고 이로부터 22번째 위치에서 protein이 조기에 종결되는 변이로 기존에 보고되지 않은 새로운 변이이며, truncating variant이고 KRGDB (Korean Reference Genome database) 1,722명, 1000G database 1,000

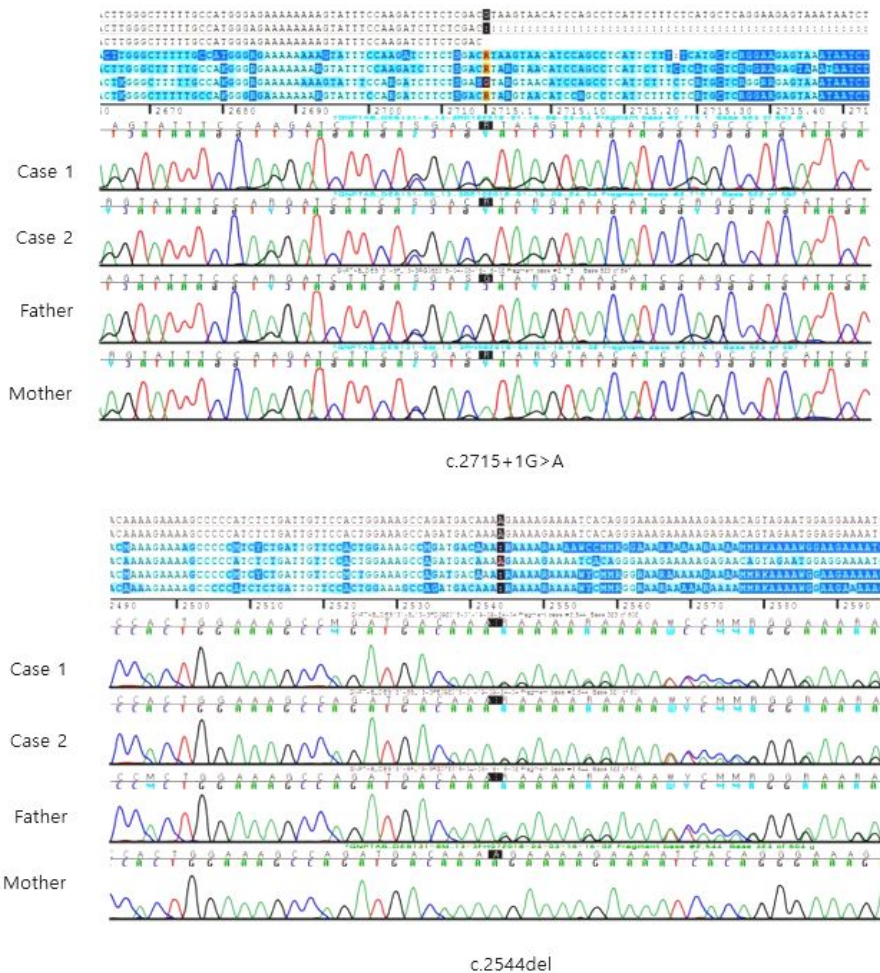


Fig. 2. Chromatogram of mutations in mucopolidosis type III in two siblings and their parents. Mucopolidosis type III pathogenic variants were identified by targeted exome sequencing in the patients and confirmed by Sanger sequencing in the patients and parents. Compound heterozygous mutation, c.2715+1G>A (p.Glu906Leufs*4) and c.2544del (p.Glu849Lysfs*22), were found in the patients, and the parents were heterozygous carriers.

명, EPS6500 database 6,503명, ExAC database 60,706명의 게놈 집계 데이터베이스(Genome Aggregation Database)로 123,136개의 exome sequences와 15,496개의 whole genome sequence를 포함한 대조군에서 발견되지 않았고 표현형과의 연관성을 고려하였을 때 pathogenic variant로 해석된다. Mannose-6-phosphate dependent pathway에 해당하는 네 가지 효소 활성도를 측정하였다. 환자의 혈장과 배양된 섬유아세포 추출물을 이용한 전기 영동 분석을 했으며 그 결과 혈장 내는 Arylsulfatase α 1,150.1 (control 검사 결과, 57.4 nmol/hr/mg protein), β -hexosaminidase 6,945 (참고치, 374-666 nmol/hr/mg protein), β -glucosidase 5.49 (control 검사 결과, 0.99 nmol/hr/mg protein) 및 a-N-acetylglucosaminidase 204.52 (참고치, 22.3-60.9 nmol/hr/mg protein)로 정상에 비해서 확연하게 증가되어 있다. 백혈구의 효소 활성도는 Arylsulfatase α 55.6 (control 검사 결과, 59.5 nmol/hr/mg protein), β -glucosidase 9.09 (control 검사 결과, 9.86 nmol/hr/mg protein), 및 a-N-acetylglucosaminidase 0.81 (control 검사 결과, 1.19 nmol/hr/mg protein)으로 감소되어 있었다. 이는 리소좀으로 운반에 관여한 효소의 결핍으로 인해, 골지(golgi)에서 합성된 효소가 리소좀으로 이동되지 못하고 세포 밖(혈장)으로 빠져나오기 때문에 뮤코지방증에 합당한 소견이다. 소변 검체로 시행한 Toluidine blue spot test와 Cetylpyridinium chloride precipitation test는 음성이었다. 시행한 생화학적 검사 결과와 GNPTAB 유전자 검사 결과를 종합하여 볼 때 뮤코지방증에 합당하며 환자에게서 관찰되던 임상 양상을 고려하면 뮤코지방증 III형이라 할 수 있다.

혈액 검사 상 백혈구 수 $8,780/\text{mm}^3$ (참고치, $3,800-10,508/\text{mm}^3$), 혈색소 12.7 g/dL (참고치, 13.6-17.4 g/dL), 혈소판 수 $323,000/\text{mm}^3$ (참고치, $141,000-316,000/\text{mm}^3$) 이었다. 혈청 생화학 검사 상, AST/ALT 23/10 unit/L (참고치, 0-40 unit/L), BUN/Creatinine 11.5/0.29 mg/dL (참고치, 8-22/0.6-1.1 mg/dL), 혈청 전해질 농도는 나트륨 141 mEq/L (참고치, 136-145 mEq/L), 칼륨 4.0 mEq/L (참고

치, 3.5-5.1 mEq/L), 칼슘 9.7 mg/dL (참고치, 8.4-10.2 mg/dL), 인 5.0 mg/dL (참고치, 2.5-4.5 mg/dL), C-반응단백 0.03 mg/dL (참고치, 0.0-0.3 mg/dL), 갑상선 자극 호르몬(TSH) 0.443 $\mu\text{IU}/\text{mL}$ (참고치, 0.4-5.0 $\mu\text{IU}/\text{mL}$), 유리형 티록신 1.26 ng/dL (참고치, 0.8-2.0 ng/dL), 오스테오칼신(osteocalcin) 67.23 ng/mL (참고치, 14-46 ng/mL) 이었다. 심초음파 검사상 판막은 모두 정상이었고 복부 초음파 검사에서 간비 비대는 없었다. 4세 9개월에 시행한 골밀도 검사(dual energy X-ray absorptiometry, DXA)에서는 1번에서 4번 요추뼈(L1-L4)의 Z 점수가 -2.89로 골다공증이 확인되었다. 안과 검진 상 각막 혼탁 없으며 시각 정상이었고 청력 검사 정상이었으며 고막 상태도 정상이었다. 발달 평가 시행 결과는, KABC-II (Kaufman Assessment Battery for Children-second edition)로 전반적인 지능 평가 시 순차 처리 지수 80, 9.0%, 동시처리 지수 104, 61%, 학습력 지수 108, 70%, 지식 지수는 85, 16% '보통 정도'로 나타났다 K-Vineland-II를 이용한 적응 행동 조합은 72, 3%로 '약간 낮음' 수준으로 평가됐다. 운동 발달은 정상이었고 언어 평가는 취학 전 아동의 수용언어 및 표현언어 척도로 PRES (Preschool Receptive-Expressive Language Scale)를 사용하여 평가했고 수용언어와 표현언어에서 약 4-6개월 정도 지체를 보였고 자음 정확도 약 72.09%로 저하된 조음능력 관찰됐다. 따라서 이후 환자는 언어 재활 치료를 받고 있으며 또한 관절의 기능과 움직임을 향상시키기 위해 운동 재활 치료를 받고 있다. 안과, 이비인후과 검진도 정기적으로 받고 있으며 골다공증 치료를 위하여 파골세포(osteoclast)를 억제해서 뮤코지방증 환자에게 통증이나 골절을 예방하는데 도움이 된다고 알려져 있는⁷⁾ pamidronate 7.5 mg/m²을 정맥 주사로 1개월 마다 투약 중이며 특별한 부작용 없이 치료를 지속하고 있다.

2. Case 2

Case 1 환자의 남동생으로, 재태 연령 39주에 출생했고 당시 신장 49 cm (10-25th percentile), 체중 2,700 g (3-10th percentile), 두위 34cm (25-50th

percentile) 이었으며 특별한 증상 없이 건강하게 지냈다. 환자의 누나(Case 1 환자)의 관절 구축 증상에 대해 시행한 검사상 *GNPTAB* 유전자에서 두 개의 변이가 발견되어 환자도 유전자 변이에 대해 추가 확인 위해 2세 7개월에 내원했다. 내원 당시 체중 14 kg (50th percentile), 신장 85 cm (10th percentile) 이었고 평평한 얼굴과 낮은 콧대의 거친 얼굴(coarse facial feature)이 관찰되었다. 환자는 관절 경직이나 통증은 없었다. 골격계 엑스선 촬영 결과 양측 갈비뼈 노 모양이 확인되었고 L2 척추전방전위증, L5 척추뼈 형성 장애, 작고 좁은 장골뼈 소견을 보였다(Fig. 3). Sanger sequencing으로 확인된 유전자 검사 결과 Case 1 환자와 동일하게 뮤코지방증 IIIA 환자에서 보고된 바 있는 c.2715+1G>A 변이와 Novel mutation인 c.2544del이 복합 이형접합체로 확인되었다(Fig. 2). Mannose-6-phosphate dependent pathway에 해당하는 네 가지 효소 활성도를 측정한 결과 혈장 내는 Arylsulfatase a 977.9 (control 검사 결과, 57.4 nmol/hr/mg protein), β -hexosaminidase 6,294.7 (참고치, 374-666 nmol/hr/mg protein), β -glucosidase 5.49 (control 검사 결과, 0.99 nmol/hr/mg protein) 및

a-N-acetylglucosaminidase 233.39 (참고치, 22.3-60.9 nmol/hr/mg protein)로 정상에 비해서 확연하게 증가되어 있었다. 반면 백혈구의 효소 활성도는 Arylsulfatase a 63.4 (control 검사 결과, 59.5 nmol/hr/mg protein), β -glucosidase 8.93 (control 검사 결과, 9.86 nmol/hr/mg protein), 및 a-N-acetylglucosaminidase 0.79 (control 검사 결과, 1.19 nmol/hr/mg protein)으로 감소되어 있었다. 소변 검체로 시행한 Toluidine blue spot test와 Cetylpyridinium chloride precipitation test는 음성이었다. 환자의 임상 소견과 생화학적 검사 결과, *GNPTAB* 유전자 검사 결과를 종합하여 볼 때 환자의 누나(Case 1 환자)와 동일하게 뮤코지방증 III형을 진단할 수 있었다.

혈액 검사 상 백혈구 수 9,170/mm³ (참고치, 3,800-10,508/mm³), 혈색소 12.5 g/dL (참고치, 13.6-17.4 g/dL), 혈소판 수 236,000/mm³ (참고치, 141,000-316,000/mm³) 이었다. 혈청 생화학 검사 상, AST/ALT 25/8 unit/L (참고치, 0-40 unit/L), BUN/Creatinine 10.7/0.28 mg/dL (참고치, 8-22/0.6-1.1 mg/dL), 혈청 전해질 농도는 나트륨 141 mEq/L (참고치, 136-145 mEq/L), 칼륨 4.4 mEq/L (참고치,

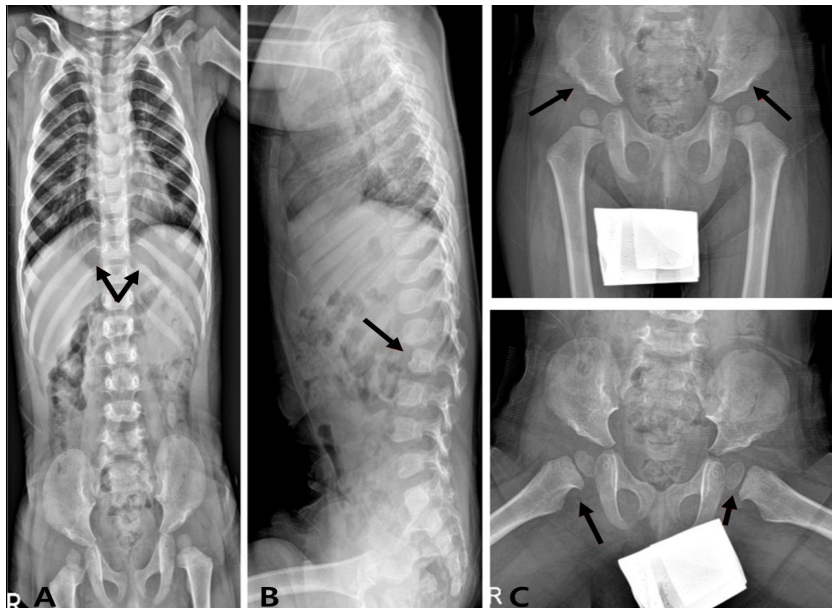


Fig. 3. Skeletal survey of a patient in case 2. (A) A canoe paddle shape of both ribs. (B) Anteroinferior beaking appearance of L2 vertebral body. (C) Constricted iliac wings, underdeveloped acetabula.

3.5-5.1 mEq/L), 칼슘 9.9 mg/dL (참고치, 8.4-10.2 mg/dL), 인 5.8 mg/dL, (참고치, 2.5-4.5 mg/dL, C-반응단백 0.03 mg/dL (참고치, 0.0-0.3 mg/dL) 갑상선 자극 호르몬(TSH) 0.957 μ U/mL (참고치, 0.4-5.0 μ U/mL), 유리형 티록신 1.32 ng/dL (참고치, 0.8-2.0 ng/dL), 오스테오칼신(osteocalcin) 70.91 ng/mL (참고치, 14-46 ng/mL) 이었다. 심초음파 검사 상 대동맥 판막 두꺼우나 대동맥 역류는 없으며 심박출률 64.9% 로 정상이었다. 복부 초음파 검사에서 경미한 간비대 11.6 cm (참고 장축길이, 7.4-11.9 cm), 비장비대 7.2 cm (참고 장축길이, 4.1-9.3 cm)^{5,8)}가 있었다. 2세 5개월에 시행한 골밀도 검사(dual energy X-ray absorptiometry, DXA)에서는 L1-L4 0.401 g/cm², L2-L4 0.424 g/cm²이나 환자 연령이 뼈 형성 초반의 단계라 연령 대비 참고 문헌이 없어 Z 점수 산출이 어려웠다. 골절력이나 일상 생활에서의 통증이 없고 아직 환자의 나이가 어리기에 pamidronate 치료는 시작하지 않았다. 청력 검사로 청성뇌간반응 (Brainstem evoked response audiometry, BERA) 검사는 정상, 이음향방사(optoacoustic emissions, OAEs) 검사상 양쪽 모두 무반응 확인되어 경도의 난청이 있었으며 안과 검진 시 각막 혼탁 없었고 시력 정상이었다. 발달 평가 시행 결과는, K-Vineland-II로 시행한 적응 행동 조합은 77, 6% (95% 신뢰구간 74-80), '약간 낮음' 수준으로 평가됐다. 운동 발달은 18개월에 혼자 걷기 시작하여 경도의 운동 발달 지연 소견이었고 언어 발달은 수용언어와 표현언어를 PRES를 이용하여 평가했을 시 각각 백분위수 69%, 64% 수준으로 양호한 발달을 보였다. 따라서 이후 환자는 안과, 난청에 대해 이비인후과, 치과 검진을 정기적으로 받고 있으며 소아내분비, 심장, 소화기 외래 추적관찰 중이다.

고 찰

뮤코지방증은 1967년에 소변에서 낮은 점액다당류와 섬유아세포 내 저장물질(abundant inclusions)의 특징을 가진, 뮤코다당증과 유사한 질병으로 처음 기술되었다⁹⁾. 이후로 뮤코지방증 II형은 I-Cell disease로,

뮤코지방증 III형은 pseudo-Hurler polydystrophy로 명명되었다. 뮤코지방증 II/III 형은 *GNPTAB* 유전자의 돌연변이에 의해 야기된다. 상염색체 열성 유전으로 GlcNAc-1-phosphotransferase의 알파, 베타 및 감마 서브유닛으로 구성되는 효소가 II형에는 존재하지 않으며 III형에는 결여되어 있어 II형이 보다 심각한 표현형을 나타낸다^{10,11)}. 본 증례의 두 남매는 뮤코지방증 III형으로, 이 질환의 증상은 전형적으로 3세 무렵에 나타나며 80-99% 환자에서 인지 기능 이상, 두개 안면골 과다증, 난청, 시각장애, 관절 경직, 척추뼈 이상이 동반되고 30-79% 환자에서 평평한 얼굴과 낮은 콧대의 거친 얼굴, 각막혼탁, 척추 과전만, 서혜부 탈장이 동반될 수 있고 5-29% 환자에서 대동맥 판막 이상, 골다공증, 구개열이 동반될 수 있다¹⁾. 또한 기도 내경이 좁아질 수 있어 호흡기 감염이 반복적으로 발생하는 특징이 있고 이로 인해 호흡 능력이 감소되어 중년기에 사망할 수 있다. 본 증례의 환자 Case 1, 2는 각각 4세, 2세 7개월에 뮤코지방증 III형으로 진단되었다.

Human Gene Mutation Database에 따르면 뮤코지방증 II/III 환자에서 130개 이상의 *GNPTAB* 돌연변이가 보고되었다¹⁰⁾. 40명의 일본 뮤코지방증 환자를 대상으로 한 연구에서 가장 빈번하게 관찰된 돌연변이는 c.3565C>T (33/80, 41.25%)이고²⁾, 13명의 우리나라 뮤코지방증 환자를 대상으로 한 연구에도 가장 빈번하게 관찰된 돌연변이가 역시 c.3565C>T (5/26, 11.5%) 이었고, 두번째로 흔한 돌연변이는 c.2574_2575del (3/26, 7.7%)이었다¹⁰⁾. 16명의 중국 뮤코지방증 환자를 대상으로 한 연구에서는 가장 빈번하게 관찰된 돌연변이가 c.2715+1G>A (9/32, 28%), 두번째로 흔한 돌연변이는 c.1090C>T (4/32, 13%)이었다¹²⁾. 프랑스-캐나다에서 시행한 연구에서 c.3503_3504delTC 돌연변이가 가장 빈번히 발생하였고(27/54, 50%), 이 변이는 아시아에서 관찰되지 않았음을 고려할 때 돌연변이 유형은 인종적 차이를 나타내는 것으로 보인다¹³⁾. 본 증례에서 발견된 돌연변이 중 c.2715+1G>A 는 기존에 알려진 변이고 중국환자 대상 연구에서 가장 빈번하게 나타났으며¹²⁾ 이 환자들의 경과에는 1-6세 사이에 손가락 관절 경직 증상이 나타나고 심한 경우 걸기 장애가 발생하였다. 또 6세 전에는

거의 모든 환자에게서 손목의 움직임 제한이나 어깨 경직이 동반되었고 심장 판막 이상이 동반되었다¹²⁾. 본 증례 환자들의 임상증상은, Case 1에서 뼈 형성 이상, 관절 경직, 골다공증, 성장지연 및 언어 발달 지연을 보였고, Case 2에서는 뼈 형성 이상, 난청, 대동맥 판막 두께 이상, 경미한 간비 비대가 있었다. 이 환자들의 치료로, Case 1 환자에게 투약중인 pamidronate는 비스포스포네이트의 한 종류로, 오심, 구토, 설사, 두통 등의 경미한 부작용이 있을 수 있으며 골흡수를 감소시켜 골밀도 향상 효과가 있으며 따라서 뼈 관련 통증이 감소하고 호흡기 감염 시에도 통증 없이 기침할 수 있는 능력도 향상되어 만성 감염률도 감소시키는 것으로 알려져 있다¹⁴⁾.

소아에서 관절 경직, 성장 지연, 골격계 엑스선 검사 이상 및 골다공증이 확인될 시 뮤코지방증을 의심해야 하며 특히 뮤코지방증 III형의 임상 양상은 경증에서 중증 형태의 뮤코다당증 I형(Hurler 증후군) 및 IVA형(Morquio 증후군)에서 나타나는 증상과 유사하므로 이들 질환과 감별해야 한다. 뮤코다당증 I, IVA형 질환과 달리 뮤코지방증 III형은 소변에서 점액 다당류가 검출되지 않아¹⁵⁾ 감별진단에 도움이 되나 뮤코다당증 모든 환자에서 소변 점액 다당류가 양성인 아닐 수 있으므로 진단이 어려운 경우가 있다. 또한 GlcNAc-1-phosphotransferase 활성도를 직접 측정하는 방법이 우리나라를 포함하여 대부분의 나라에서 불가능하므로 본 증례의 환자들처럼 간접적인 방법을 사용하게 되며, 유전자 검사가 진단에 도움이 될 수 있다. 최근 분자유전학적 진단 기술의 발달로 인해, 임상 증상이 확연하게 나타나기 전, 조기에 뮤코지방증을 진단하는 것이 가능해졌다. 실제로 융모막융모표본(Chorionic villi samples)을 채취한 산전 검사를 이용해 뮤코지방증 II형을 조기에 진단하기도 하였다¹⁶⁾. 또한 치료제 개발을 위한 노력도 진행되고 있으며 실제로 *GNPTAB* knock out 마우스 모델에서 adeno-associated viral vector (AAV 2/8-*GNPTAB*)를 이용한 치료를 시도하여 골밀도의 유의한 증가를 확인하기도 했다¹¹⁾. 그러나 아직 이 질환의 효소치료제는 개발되어 있지 않다. 따라서 pamidronate 등과 같은 보조적 치료 외에도 향후 뮤코지방증 환자들을 위한 근본적인 치료법을 개발하기 위한 노

력이 필요하다.

요 약

뮤코지방증 III alpha/beta는 *GNPTAB* 유전자의 돌연변이로 야기되는 점액(Mucopolysaccharides) 분해 능력 장애이며 상염색체 열성으로 유전된다. 이는 혈액에서 고농축의 점액을 검사하여 진단되며 유전자 검사를 통해 진단을 확인할 수 있다. 뮤코지방증 III형은 희귀하고 점진적으로 진행되는 대사장애로 증상은 3세 경에 나타나며 성장지연, 관절 경직, 관절통, 골격 이상, 심장 판막 이상, 반복되는 호흡기 감염, 평평한 얼굴과 낮은 콧대의 거친 얼굴, 지적장애 또는 학습 문제를 보인다. 본 증례는 성장 지연과 거친 얼굴을 보이는 4세, 2세 7개월 남매에서 targeted gene panel sequencing으로 [c.2715+1G>A (p.Glu906Leufs*4), c.2544del (p.Glu849Lysfs*22)] 두 개의 변이가 이형 접합체로 발견되어 뮤코지방증 III형을 진단하였으며 c.2544del은 새로운 돌연변이로 대조군에서 발견되지 않았고 표현형과 연관성 고려 시 pathogenic variant로 해석된다. 이와 같이 *GNPTAB* 유전자에서 새로운 돌연변이가 확인되어 뮤코지방증 III형 남매 증례를 보고하는 바이다. 본 증례처럼 최근 분자유전학적 기술이 발달함에 따라 조기 진단이 가능해지고 진단 후 Case 1 환자에서와 같이 치료를 위하여 pamidronate 투약 가능하나, 이와 같은 보조적 치료 외에도 조기 진단을 받은 뮤코지방증 환자들을 위한 근본적인 치료법 개발을 위한 노력이 필요하다.

참고문헌

- 1) Leroy JG, Cathey SS, Friez MJ. Mucopolysaccharidosis III Alpha/Beta. Synonyms: Mucopolysaccharidosis IIIA, Pseudo-Hurler Polydystrophy. In: Adam MP, Ardinger HH, Pagon RA, Wallace SE, Bean LJH, Stephens K, et al., editors. GeneReviews((R)). Seattle (WA): University of Washington, 1993.
- 2) Otomo T, Muramatsu T, Yorifuji T, Okuyama T, Nakabayashi H, Fukao T, et al. Mucopolysaccharidosis II and III alpha/beta: mutation analysis of 40 Japanese patients showed genotype-phenotype correlation. J Hum

- Genet 2009;54:145-51.
- 3) Leroy JG, Cathey S, Friez MJ. Mucopolipidosis II. Gene-Reviews. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK1828/>.
 - 4) Niwa T, Aida N, Tachibana K, Shinkai M, Ohhama Y, Fujita K, et al. Congenital absence of the portal vein: clinical and radiologic findings. *J Comput Assist Tomogr* 2002;26:681-6.
 - 5) Paik KH, Song SM, Ki CS, Yu HW, Kim JS, Min KH, et al. Identification of mutations in the GNPTA (MGC4170) gene coding for GlcNAc-phosphotransferase alpha/beta subunits in Korean patients with mucopolipidosis type II or type IIIA. *Hum Mutat* 2005;26:308-14.
 - 6) Mueller OT, Honey NK, Little LE, Miller AL, Shows TB. Mucopolipidosis II and III. The genetic relationships between two disorders of lysosomal enzyme biosynthesis. *J Clin Invest* 1983;72:1016-23.
 - 7) Pinto R, Caseiro C, Lemos M, Lopes L, Fontes A, Ribeiro H, et al. Prevalence of lysosomal storage diseases in Portugal. *Eur J Hum Genet* 2004;12:87-92.
 - 8) Dhingra B, Sharma S, Mishra D, Kumari R, Pandey RM, Aggarwal S. Normal values of liver and spleen size by ultrasonography in Indian children. *Indian Pediatr* 2010;47:487-92.
 - 9) Leroy JG, Demars RI. Mutant enzymatic and cytological phenotypes in cultured human fibroblasts. *Science* 1967;157:804-6.
 - 10) Yang M, Cho SY, Park HD, Choi R, Kim YE, Kim J, et al. Clinical, biochemical and molecular characterization of Korean patients with mucopolipidosis II/III and successful prenatal diagnosis. *Orphanet J Rare Dis* 2017;12:11.
 - 11) Ko AR, Jin DK, Cho SY, Park SW, Przybylska M, Yew NS, et al. AAV8-mediated expression of N-acetylglucosamine-1-phosphate transferase attenuates bone loss in a mouse model of mucopolipidosis II. *Mol Genet Metab* 2016;117:447-55.
 - 12) Liu S, Zhang W, Shi H, Yao F, Wei M, Qiu Z. Mutation Analysis of 16 Mucopolipidosis II and III Alpha/Beta Chinese Children Revealed Genotype-Phenotype Correlations. *PLoS One* 2016;11:e0163204.
 - 13) Plante M, Claveau S, Lepage P, Lavoie EM, Brunet S, Roquis D, et al. Mucopolipidosis II: a single causal mutation in the N-acetylglucosamine-1-phosphotransferase gene (GNPTAB) in a French Canadian founder population. *Clin Genet* 2008;73:236-44.
 - 14) Noble J. Intravenous pamidronate treatment in mucopolipidosis II/III. http://www.ismrd.org/__data/assets/pdf_file/0006/10500/IntravenousPamidronateTreatmentInMucopolipidosis.pdf.
 - 15) Pseudo-Hurler Polydystrophy, Mucopolipidosis III. <https://themedicalbiochemistrypage.org/pseudo-hurlerpolydystrophy.php>.
 - 16) Alegria T, Koppe T, Acosta A, Sarno M, Burin M, Kessler RG, et al. Pitfalls in the prenatal diagnosis of mucopolipidosis II alpha/beta: A case report. *Meta Gene* 2014;2:403-6.