

파브리병 환자의 진단과 선별검사의 최신지견

덕성여자대학교 약학대학 생의약분석실

윤혜란 · 조지훈

A Recent Insight into the Diagnosis and Screening of Patients with Fabry Disease

Hye-Ran Yoon, Jihun Jo

Duksung Women's University, College of Pharmacy, Biochemical Disease Detection Laboratory

Fabry disease (FD) is an X-linked lysosomal storage disorder. It is caused by mutations in the α -galactosidase A gene, which results in deficient or absent activity of α -galactosidase A (α -Gal A). This leads to a progressive accumulation of globotriaosylceramide (Gb3) in various tissues. Manifestations of Fabry disease include serious and progressive impairment of renal and cardiac function. In addition, patients experience pain, gastrointestinal disturbance, transient ischaemic attacks, and strokes. Additional effects on the skin, eyes, ears, lungs, and bones are often seen. Reduced life expectancy and deadly consequences are being caused by cardiac involvement. Chaperone therapy or enzyme replacement therapy (ERT) are two disease-specific treatments for FD. Thus, early detection of FD is critical for decreasing morbidity and mortality. Globotriaosylsphingosine (lyso-Gb3) for identifying atypical FD variants and highly sensitive troponin T (hsTNT) for detecting cardiac involvement are both significant diagnostic indicators. This review aimed to offer a basic resource for the early diagnosis and update on the diagnosis of having FD. We will also provide a general diagnostic algorithm and information on ERT and its accompanying treatments.

Key words: Fabry disease, hypertrophic cardiomyopathy, proteinuria, heart failure, Gb3, Lyso Gb3, α -galactosidase A

개 요

앤더슨-파브리병이라고도 불리는 파브리병(이하, FD)은 인체의 여러 기관에서 계통적으로 발병하는 희귀질환의 하나로 빈번하게 발생하는 X-연관 리소좀 축적 장애로 α -갈락토시다제 A (α -Gal A) 결핍으로 인해 발생하는 질환이다¹⁾. 스프링피드 대사경로의 이상으로 나타나는 임상 증상은 globotriaosylceramide (Gb3 또는 GL3)의 리소좀 축적에 의해 2차적으로 나타난다. 대부분의 희

귀 질환에서 볼 수 있듯이, FD의 진단은 평균 3년 정도 지연된다. 전신 질환이므로 여러 전문과(소아과, 내과, 심장 전문의, 신경과 전문의, 통증 전문의, 신장 전문의, 유전학 전문의 등)의 임상가가 환자를 만나 FD를 의심하면서 진단이 시작될 수 있다. 임상가는 FD의 주요 증상과 여성도 보인자일 뿐만 아니라 전형적인 FD로 진단될 수 있다는 사실을 알고 있어야 한다. 조기 진단으로 효과적인 치료가 가능하므로 장기 손상을 예방하기 위해 조기에 진단과 치료를 받는 것이 매우 중요하다. 유전적 돌연변이에 따라 FD는 감각 이상, 땀 침범, 혈관각막종 및 각막 정맥류로 조기에 시작되는 고전적인 형태로 나타날 수 있다. 30년이 경과된 이후 환자인 경우 심장, 신장 및 뇌혈

책임저자: 윤혜란, 서울 도봉구 삼양로144길 33
 덕성여자대학교 약학대학 생의약분석실
 Tel: 02)901-8387, Fax: 02)901-8386
 E-mail: hyeran11@duksung.ac.kr

관 침범이 나타나고 초기에 특별한 치료가 없으면 증상은 점점 심해진다. 때로는 심장이 유일하게 영향을 받는 장기로서 고립된 비후성 심근증이 나타날 수 있다. 측정된 α -Gal 효소 활성도가 매우 낮거나 요인으로 나타나는 고전적 FD인 남성환자는 쉽게 진단된다. 반면 X-연관 질환의 여성과 후기 발병 형태의 여성은 진단이 쉽지 않다.

2001년부터 효소 대체 요법(ERT)과 2016년부터 미갈라스타트(Galafold[®], 아미커스 테라퓨틱스, 미국 뉴저지주 크랜베리)를 사용한 사페론 치료(Chaperone treatment) 가능하게 되었지만 완치되기 어려운 질환이다²⁻⁴. 재조합 효소는 아갈시다제-알파(Replagal[®], Shire Human Genetic Therapies AB, 스웨덴 스톡홀름) 및 아갈시다제-베타(Fabrazyme[®], 사노피 젠자임, 미국 매사추세츠주 케임브리지)가 나와 있다^{5,6}. 그러나 질병발병률, 즉 이환율(morbidity)과 사망률(mortality)을 낮추기 위해서는 초기에 FD를 진단하는 것이 중요하다. 심혈관 합병증은 FD 환자의 주요 사망 원인이 된다.

파브리병의 역학 및 발병 기전

FD의 유병률은 1:40,000에서 1:117,000 사이로 추정된다. 그러나 이 유병률은 과소평가된 수치로 여겨지며 여러 보고에서 신생아 선별검사에서는 더 높은 유병률로 수치가 나타났다. 예를 들어 스페인의 경우, 남성의 FD 유병률은 1:7575 (0.013%)로 추정되었고, 고위험군에 대한 유전자 선별 검사 연구에서 중요성 미상 유전자 변이(GVUS)를 포함한 α -갈락토시다제 A(*GLA*) 유전자 변이를 가진 개인의 전체 유병률은 0.62%, 최종 FD 진단 유병률은 0.12%로 보고하였다. 도헤니 등은 1995년부터 2017년까지 발표된 모든 FD 선별 연구를 재분석하여 남성 신장이식 환자에서는 1.6배 증가, 남성 및 여성 뇌졸중 환자에서 각각 33배와 15배로 증가한 것으로 추정하였다^{7,8}.

신생아 선별 검사 프로그램에서는 FD의 유병률이 좀 높게 나타나며 비병리학적 변이, 다형성 및 중요성이 알려지지 않은 변이를 발견할 수 있기도 하다. 전형적인 FD와 연관된 돌연변이 발병률은 남성의 경우 1:22,000-1:40,000명이며, 비전형 또는 후기 발병 FD 돌연변이는 남성의 경우 1:1,000-1:3,000명의 유병율을 보였다. 또한

FD는 모든 인종 집단에서 나타난다⁹.

FD는 α -Gal의 효소결핍 또는 효소기능부재로 인해 발생하며, *GLA* 유전자(Xq22.1에 위치)의 돌연변이로 인한 활성으로 globotriaosylceramide (Gb3)의 세포 내 축적과 다기관 손상을 초래한다. 이형접합 여성도 FD의 임상 증상이 나타날 수 있지만 일반적으로 남성 환자보다 평균 10년 정도 늦게 나타난다. 동일한 변이를 가진 같은 가족 내에서도 다양한 임상적 표현형을 보이며, 초기에는 심한 전형적인 증상이 나타나고 나중에는 경미한 증상이 나타나기도 한다. 전형적인 FD를 가진 남성은 아동기 또는 청소년기에 초기 징후와 증상이 나타난다(예: 사지의 주기적인 심한 감각이상과 걷기 어려운 통증, 신경병증성 통증, 모세혈관 확장증 및 혈관 혈관종(사타구니, 엉덩이 및 배꼽 주위 부위), 발한 이상(다한증-자매 및 다한증), 위장 증상, 각막(각막 원추형) 및 수정체 혼탁)이라고 하는 혈관 병변, 혈관 합병증, 원인 불명의 단백뇨 또는 미세알부민뇨를 포함한 원인 불명의 신부전, 육종성 HCM을 모방한 원인 불명의 LVH 또는 신경학적 증상(예: 일과성 허혈 발작[TIA], 감각신경성 난청, 편두통, 암호성 뇌졸중)은 성인에서 임상적 특징이 될 수 있다. 비전형 변형을 가진 환자는 말기 신부전, LVH, 뇌혈관 질환 또는 이들의 조합이 발생할 수 있다. 여성 FD 환자인 경우 증상은 무증상부터 심각한 증상까지 다양하게 나타나지만, 일반적으로 남성 FD환자에 비해 나이가 많은 경우가 많다. Gb3 침착과 Gb3가 탈아실화된 대사체인 globotriaosylsphingosine (lyso-Gb3)은 세포 침범과 관련이 있다. 혈장 Lyso-Gb3 농도는 질병 단계, 돌연변이의 정도와 밀접한 상관관계가 있는 것으로 보이며 ERT 동안 혈장 Lyso-Gb3 농도가 감소한 것으로 보고되었다. FD 환자 또는 환자의 변이가 실제로 치료 반응(또는 ERT와 샤프론 모두)으로서 Lyso-Gb3 수치와 상관관계를 보이는데 대해서는 여전히 논쟁이 계속되고 있다¹⁰⁻¹¹.

파브리병 진단

1. 파브리병 진단

남성과 여성 모두 유전자 확인 검사는 필수이다. *GLA* 유전자의 돌연변이는 전형적인 FD, 변이 표현형 또는

GVUS와 관련이 있을 수 있다. Fig. 1에 업데이트된 진단 알고리즘이 나와 있다. FD 진단 시, 미갈라스타트를 사용한 약리학적 사프론 요법에 대한 적합성 여부는 우수 실험실 관행(GLP) (검증된 인간 배아 신장 세포 기반 체외 분석)을 통해 결정할 수 있다. 이 체외 분석법은 현재 이 평가에 대해 승인된 유일한 방법이다.

Lyso-Gb3는 임상적으로도 관련성이 있으며, 특히 가변적인 α -Gal A 활성과 돌연변이 등 FD에 대한 강력한 바이오마커로 부상했다. GVUS 환자에서 돌연변이가 임상적으로 유의미한지, 그리고 FD를 진단해야 하는지를 결정하기 위해 Lyso-Gb3 검사를 사용할 수 있다. Lyso-Gb3는 임상 증상이 나타나기 전에도 환자를 클래식 표현형과 변이 표현형으로 분류하는 데 사용할 수 있다. Lyso-Gb3는 특히 여성에서 가장 두드러지게 나타나는 표현형 변동성 때문에 표현형 판별 마커로 유용하다¹²⁾.

2. 뼈, 폐, 눈, 말초신경 증상

파브리병은 성숙 전 골감소증과 골다공증의 원인 질환으로 잘 알려져 있지 않지만, 환자 50-87%가 FD에 해당하는 것으로 보고되었다. 환자들은 운동 중 호흡곤란, 만성 기침 또는 천명음과 같은 폐 증상을 자주 보고한다. 폐 활량 측정시 정상 또는 객관적인 폐쇄성 기도 제한으로 나타날 수 있다¹²⁾.

3. 심장 증상

파브리 심근증을 평가하는 첫 번째 단계는 경흉부 심초음파 검사이다. FD의 전형적인 징후는 동심원형 좌심실 확장증과 두드러진 유두근이다. 또한 대부분의 환자는 이완기 기능 장애의 징후를 보인다. 심초음파 검사 중 심

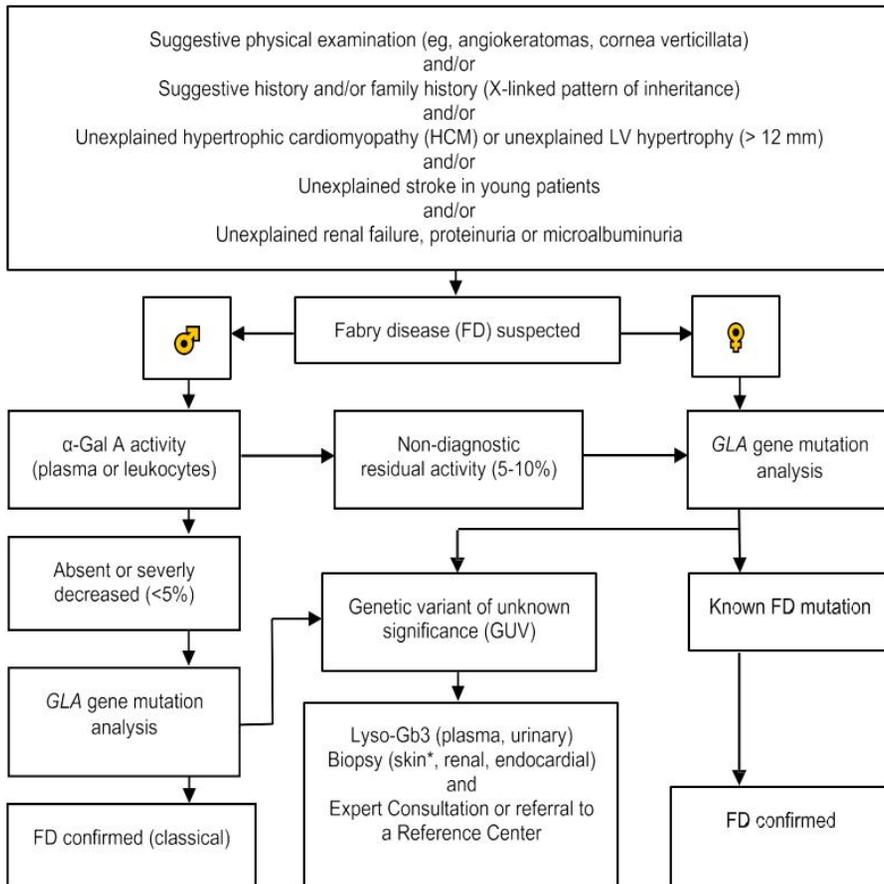


Fig. 1. Updated FD diagnostic algorithm. Systematic review of screening tests for Fabry disease²⁰⁾.

장 박출물로 평가한 전체 좌심실 기능은 말기 환자에게서만 감소한다.

심장 침범이 의심되는 FD 환자는 가능한 한 빨리 심장 자기공명영상(CMR) 촬영, 심장 초음파 검사, 24시간 홀터 심전도 검사를 통해 심장 구조와 기능을 평가해야 한다. FD 심근병증 환자의 심장 섬유증에 대한 진단 표준은 후기 가돌리늄 증강(LGE-CMR)을 사용한 CMR 영상 검사이다.

금기 사항이있는 환자(예: 이식 된 심장 박동기 또는 심박 조율기 환자 또는 말기 신장 질환이 있는 환자)의 경우 심장 침범을 간접적으로 평가하기 위해 심장 초음파 양식(예: 반점 추적 심장 초음파(STE))을 사용할 수 있다. 장기 침범의 임상 징후가 보이는 즉시(예: LGE가 처음 발견되는 경우) ERT를 시작하는 것이 좋다. T1-MRI 매핑은 FD와 다른 LVH의 원인을 감별하기 위해 제안되었다. LVH가 있는 FD 환자에서는 비정상적인 원시 심근 T1 값이 매우 흔하다. 심장 MRI- 파생 심근 매핑은 감도가 높아 FD 환자를 구별할 수 있는 특이성을 제공한다. PET-MR 검사는 심근 염증을 감지할 수 있는 고유하고 동시적인 결과를 비디오로 제공할 수 있다¹³⁾.

심전도 소견과는 상관관계가 있지만 심근 섬유증과는 상관관계가 없다. 그러나 NT-proBNP 수치는 질병 진행과 상관관계가 없다. 심근 섬유증의 평가는 심근 병증의 단계를 관찰하는 것이 가능하며 예후가 좋지 않은 경우와 관련이 많다.

FD 진단을 위한 비침습적 생화학 마커, 영상 전략 및 유전자 검사 등의 발전으로 심내막 생검의 필요성이 감소하고 있다. 심장학에서는 심근 조직 손상을 감지하기 위해 고감도 트로포닌 T (hsTNT) 검사가 확립되어 있다¹⁴⁻¹⁷⁾.

그러나 파브리 심근병증의 경우 심장 침범을 감지하는 바이오마커에 관한 데이터는 거의 없다. 세이텔만 등은 hsTNT가 FD에서 심장 침범에 대한 가장 유망한 바이오마커이며, 14 ng/mL 이상의 값은 MRI에서 병리학적 후기 증강을 시사한다는 것을 보여주었다. 이 바이오마커는 FD의 진행과 상관관계가 있으며, 관찰 기간 동안 hsTNT가 상승한 환자는 심근 섬유증의 진행과 EF의 감소를 보였다. hsTNT의 상승은 섬유증의 증가를 예측할 수 있다. 심초음파 소견으로 평가한 FD 및 심장 침범 환자에서 NT-proBNP 수치가 상승한다.

4. 신장 증상 관련 진단

신장 기능의 기본 평가를 위한 일반적인 진단 도구(예: 혈청 크레아티닌, 계산된 GFR 및 소변 단백질 검사(24시간 수집이 이상적이지만, 현장 소변 총 단백질/크레아티닌 및 알부민/크레아티닌 비율이 확립되어 있음) FD 환자의 진단에 처음에 사용할 수 있다. 또한 신장 기능 평가에는 크레아티닌 및 시스타틴 C 기반 GFR 계산이 권장된다. 혈청 시스타틴 C 농도는 크레아티닌보다 더 민감한 마커로 조기 신장 기능 장애를 감지할 수 있다. 소변 lyso-GB3는 FD의 신장 침범과 상관관계가 없는 것으로 나타났다. 단백뇨와 알부민단백뇨는 FD의 초기 신장 침범에 대한 가장 중요한 지표이므로 정기적인 측정이 필수적이다. 미세알부민뇨의 조기 발견을 위해 소변에서 알부민-크레아티닌 비율을 측정하는 것이 적극 권장된다. 사구체과여과(연령 보정 사구체과여과) >130 mL/min/1.73/m² (연령 보정)는 조기에 발견할 수 있다. 지속적인 알부민뇨 및/또는 단백뇨가 있는 FD 환자의 경우 신장 생검을 실시해야 한다¹⁸⁾.

5. 신경학적 증상 관련 진단

안타깝게도 FD 환자의 신경학적 징후를 평가할 수 있는 특정 혈액 바이오마커는 아직 없다. 신체 검사 및/또는 가족력(예: 감각 이상/감각 이상, 다한증/다한증, 만성 작열 통증, 극심한 통증 발작, 감각 상실, 이명, 난청, 메스꺼움, 현기증, 복부 경련, [식후] 설사, 복부 팽만)이 의심되는 경우 추가적인 신경학적 진단을 시작해야 한다. 신경학적 관련성은 일반적으로 뇌 MRI, 청력 측정 등을 통해 평가합니다. 백질 고강도, 돌연변이, 경색은 전형적인 FD에서 뇌 MR 영상에서 발견되는 특징적인 징후이다¹⁹⁾.

6. GI 증상 관련 진단

위장관 증상은 환자의 50-60%에서 발생하는 흔한 증상이다. 이러한 증상은 장의 자율 기능 및 혈관 병증과 관련된 이차적인 증상이다. 보통, 복부 팽만감, 설사, 변비, 메스꺼움, 구토 또는 가성 폐색 증후군이 나타날 수 있다. 장내 용모에 당지질 침착으로 인한 영양소 흡수 장애로

인한 영양실조가 이차적으로 나타날 수 있다. 내시경 검사를 하면 일반적으로 정상이며, 이러한 상황은 전구 위장관 증상이 있는 환자에서 FD진단이 지연되는 이유가 되기도 한다.

7. 삶의 질

FD는 정상인에 비해 삶의 질이 낮다. 삶의 질 저하와 관련된 요인으로는 통증, 위장 증상, 청력 상실 무력증, 격월 정맥 요법 등의 치료 등이 포함된다.

파브리병의 선별검사

역학에서 선별 검사는 다음과 같이 정의된다. 무증상자를 검사하여 검사 대상인 질병에 걸릴 가능성이 있거나 없을 가능성이 있는지를 분류하기 위해 실시하는 검사이다. 질병에 걸릴 가능성이 있는 것으로 보이는 사람들은 최종 진단을 내리기 위해 추가 조사를 받는다. 그런 다음 질병이 있는 것으로 확인된 사람들은 치료를 받는다⁹⁾.

일반적으로 사용하기에 적합하려면 조기 발견 및 치료 절차가 이환율 또는 사망률을 줄이는 것 외에도 여러 기준을 충족해야 한다. 비용 대비 효과를 위해서는 검진 대상 집단에서 높은 양성 예측값(PVP)이 필요하다. 따라서 현재 FD에 대한 선별 검사는 고위험군과 지표환자의 가족에게만 권장된다. 다양한 이유로 인해 FD에 대한 체계적인 신생아 선별 검사는 도입되지 않았다. 몇 가지 선별 전략이 가능하다. 남성의 경우 처음에는 바이오마커 기반 스크리닝 방법(α -Gal A 또는 lyso-Gb3)이 사용된다. 효소 기반 선별 방법은 여성에게는 적합하지 않다. 혈관 병변, 특히 망막 혈관 직경은 FD를 선별하는 데 도움이 될 수 있다⁹⁾.

고위험군 선별 검사

다음과 같은 고위험군에 대한 선별 검사는 심방세동 진단율을 높일 수 있다: 1) 비평활근경화증 또는 설명할 수 없는 좌심실 비대증(>12 mm)이 있는 환자; 2) 말기 신장 질환 환자(혈액 투석 치료를 받는 환자), 신장 이식

후 환자 또는 원인 불명의 단백뇨 또는 미세 알부민뇨 환자; 3) 원인 불명의 뇌졸중을 앓고 있는 개인(15-55세).

고위험군을 대상으로 한 많은 선별 검사 연구에서 다음과 같은 사실이 밝혀졌다.

갈락토시다제 알파 유전자(GLA)에 예기치 않게 많은 수의 돌연변이 또는 GVUS가 있거나 α -gal A 활동이 손상된 경우이다. 고전적으로 영향을 받는 남성의 α -gal A 활동이 없거나 거의 없는 것과는 대조적으로, 대부분의 GVUS 남성 환자는 α -gal A의 잔류 활성을 가지고 있다.

진단 알고리즘(Fig. 1)은 FD 선별 검사에도 적용할 수 있다²⁰⁾.

1. 혈장 검사(Plasmatic tests)

남성과 여성 모두에서 α -Gal A 활성도 측정은 진단의 첫 번째 단계이다. 백혈구(황금 표준), 혈장 또는 건조혈반(DBS)에서 쉽게 측정할 수 있다. DBS 검사를 사용하는 것이 더 실용적이고 비용 효율적이다. 측정은 대사 질환 검사 가능한 의뢰 검사실에서 수행해야 한다. 축적된 스피고지질도 측정할 수 있다. 일반적으로 Gb3는 소변에서 측정하지만, 그 분해산물인 글로보트리오실스핑고신(Lyso-Gb3)의 혈장 측정이 더 민감하고 특이적인 것으로 나타났다. FD에서 Lyso-Gb3는 남성의 경우 항상 증가하지만 여성의 경우 40~60%에서만 증가한다. 실제로 여성의 경우 Lyso-Gb3 수치는 나이가 들면서 증가한다.

어린 시절에는 정상 범위이므로, 성인 여성만 고려할 경우, α -Gal A 활성도와 혈장 Lyso-Gb3의 측정은 의심되는 FD 증상을 감지하는 매우 중요한 진단 가치를 가진다.

Gb3 또는 Lyso-Gb3 수준은 일반적으로 FD 심각도와 상관관계가 있다. 늦게 발병한 FD 환자는 고전적 FD 환자보다 혈장 Gb3 및 Lyso-Gb3 수치가 낮다. 이 마커는 치료에 대한 반응을 평가하는 데 매우 유용하다²¹⁻²⁵⁾.

2. 조직 생검(Tissue biopsy)

요즘에는 조직 생검이 필요한 경우가 드물다. 진단에 도움이 되는 당지질 침착물을 보여줄 수 있다. 중요성이

알려지지 않은 *GLA* 변이가 있고 Lyso-Gb3 결과가 결정적이지 않은 환자에서는 진단을 평가하기 위해 여전히 논의 과정이 필요하다.

피부 생검은 쉽게 시행할 수 있지만 관련 장기에 상당한 침착물이 있는지 확인할 수는 없다. 신장 생검은 FD를 암시할 수 있으며, 빛을 이용하여 표시된다. 현미경으로 족세포의 세포질, 관상, 간질, 사구체 및 혈관 Gb3 침착물 및 족세포의 세포질에 있는 얼룩말 체의 진공화상태가 보인다. 그럼에도 불구하고, FD를 증명하기에 충분하지 않으며 분광광도법을 사용한 Gb3 측정이 더욱 진단에 용이하다. 신장 생검은 비가역적 손상(사구체 경화증, 세뇨관 위축증, 간질성 섬유증, 동맥 경화증)을 평가하는 데도 유용하다. 전자 현미경은 얼룩말 몸을 보여준다. 심장 변이 또는 중요성이 알려지지 않은 변이가 있는 환자의 경우 심내막 생검이 필수적일 수 있다^{24,25}.

3. 유전자 검사(Genetic testing)

유전자 돌연변이에 대한 유전자 검사는 원인 돌연변이를 확인하기 위해 필요하다. 동일한 *GLA* 변이를 가진 표현형 변이도 가능하지만, 일부 변이는 고전적 FD와 관련이 있는 것으로 알려져 있고, 다른 변이는 후기 발병 FD와 관련이 있으며, 다른 변이는 다형성이거나 중요성이 알려지지 않은 것으로 알려져 있다²³. 가족 구성원을 검사하고 영향을 받는 사람을 식별하기 위해서도 유전자 검사가 필요하다. 약리학적 보호자인 미갈라스타트는 돌연변이가 있는 경우에만 처방할 수 있으므로(환자의 40%) 치료 결정을 내리는 데 중요할 수 있다. 효소 활성은 낮지만 엑손 돌연변이가 없는 FD 환자는 인트론 돌연변이 평가를 수행해야 한다.

4. 진단 알고리즘(Establishing diagnosis)

M Michaud 등은 Fig. 2의 진단 알고리즘을 제시하였다.

남성의 경우, 잔류 α -Gal A 효소 활성도가 0이거나 3% 이상이면 고전적 FD로 확인된다. FD가 늦게 발병한 남성의 경우 효소 활성도는 3-30%까지 다양하다. 진단을 확인하는 것만으로는 충분하지 않다. 관련 기관의 생검에

서 당지질 침착물에 의해 입증되어야 한다. 혈장 Lyso-Gb3 농도 증가는 또한 진단을 지원할 수 있다.

고전적 또는 비고전적 FD를 가진 여성의 경우, α -Gal A 효소 활성도가 낮거나 정상 범위 내에 있을 수 있다. 최근 연구에 따르면 Lyso-Gb3의 체계적인 복용량이 여성의 진단 가치를 향상시킨다고 한다. 그러나 N215S 심장을 가진 여성의 경우 정상 범위 내에 있어야 한다. FD가 의심되는 여성의 가족 남성(아버지와 형제)을 검사하는 것이 도움이 될 수 있다(중요도가 알려지지 않은 변종). 신경병증성 통증, 혈관각화증 및/또는 각막 원추각막은 고전적 형태의 FD 진단의 주요 임상 특징이며, 고전적 형태의 FD를 가진 여성과 남녀 모두에서 후기 발병 형태의 여성에게는 나타나지 않을 수 있다.

GLA 유전자 다형성을 가진 환자의 경우, lyso-Gb3는 항상 정상이다. 지표 사례에서 FD 진단을 받은 후에는 다른 유병자를 확인하기 위해 가족의 선별검사를 엄격하게 실시해야 한다. 인덱스 사례 한 명당 5명의 가족 구성원이 진단되는 것으로 추정된다. 유전 상담사는 가계도를 철저히 작성함으로써 FD 환자의 가능 위험에 처한 가족 구성원을 구별할 수 있다. 산전 검사 또한 필요하다.

효소 대체 요법 및 약리학적 사페론과 같은 특정 치료법은 허가된 치료이며 파브리 경험이 풍부한 지정 센터에서 상의되고 치료해야 한다. 진통제, 항 단백뇨제 및 심장 강화제와 같은 보조 요법도 필수적이다. 환자에게 심리적, 사회적 지원 및 환자 모임 또한 간과하지 말아야 할 중요한 사항이다.

5. 가계 유전상담 및 검사

FD 환자에게는 가계의 유전자분석과 유전 상담이 중요하며, 친척들이 유전자 검사를 받을 수도 있다. FD를 의심할 때 가족력의 여부를 질문하고 가계도를 그리는 것은 중요한 포인트이다. 임상적은 뇌졸중 또는 일과성 허혈 발작(TIA), 급사, 조기 사망, 심근병증(특히 비대성), 신장 침범 또는 투석, 복통 또는 설명할 수 없는 위장 증상 등의 병력을 확인해야 한다.

여성만이 보인자가 아니기 때문에 가계도는 X-linked 또는 의사 우성 패턴을 보인다. 그럼에도 불구하고 새로운 돌연변이, 거짓 친자 관계 또는 모자이크의 위험은 항

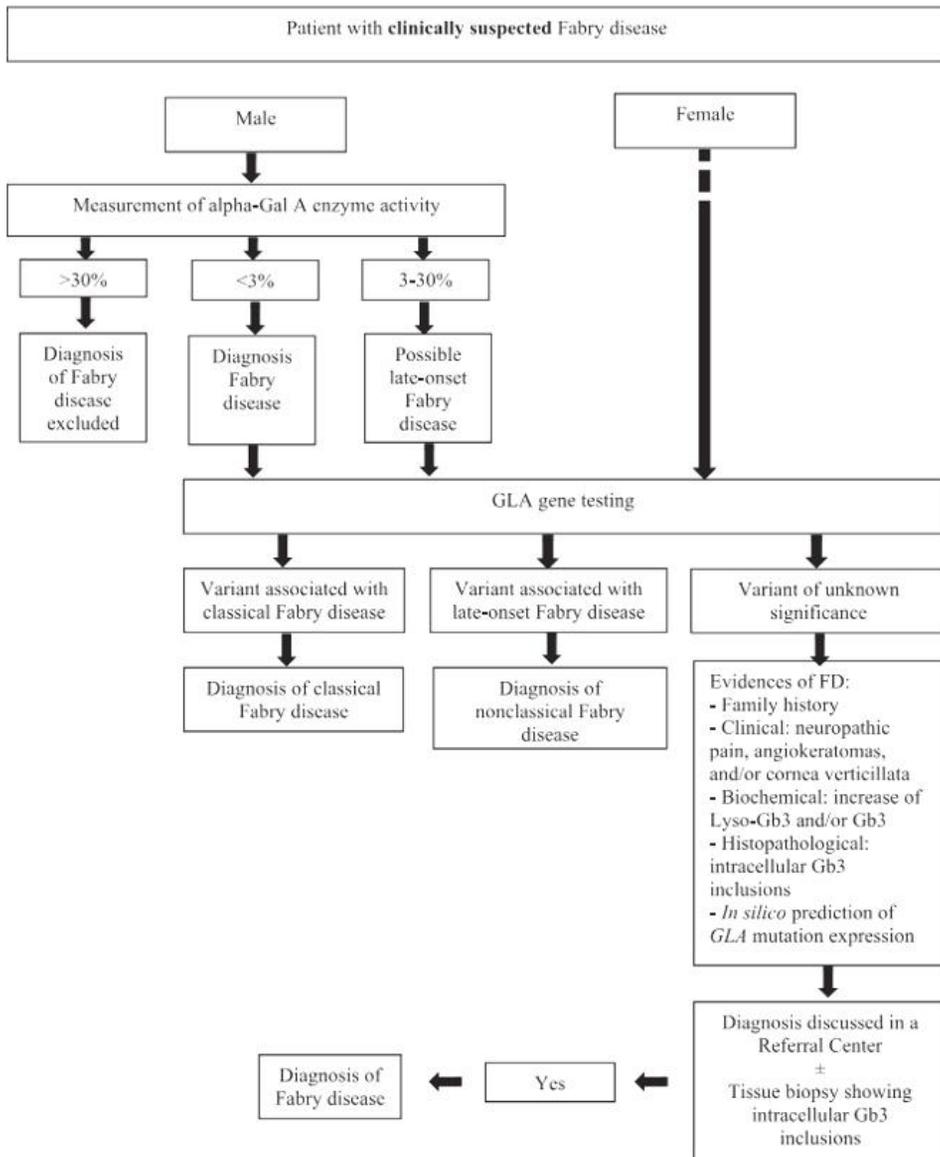


Fig. 2. Diagnostic algorithm for FD²⁶⁾.

상 존재한다. 가계도를 그리는 것이 전체 혈통을 선별하는 데 도움이 된다.

결론

FD는 드물기도 하지만 진단이 제대로 이루어지지 않는 질환이다. 신체 전반적으로 시스템적으로 나타나는 질환인 FD의 임상 증상은 소아과 및 내과 의사가 FD의 발

현을 잘 인지하여 조기에 효과적인 치료제를 처방하면 FD의 자연 경과를 바꿀 수 있기 때문에 조기 진단은 매우 중요한 문제이다.

FD는 기대 수명을 단축시키는 희귀하고 진행성인 다기관계통 질환이다. 따라서 본 논문에서 제시한 이미보고된 합의된 가이드라인에 따른 진단 및 선별 절차를 통해 FD를 조기에 진단하는 것이 바람직한 진단과 치료의 방향이 될 것이다.

요 약

파브리병은 X염색체-연관 리소솜 축적 장애이다. 이는 α -갈락토시다제 A(α -Gal A)의 활성이 없거나 결핍되어있는 α -갈락토시다제 A 유전자의 돌연변이로 인해 발생한다. 이러한 효소활성의 저하로 인해 대사되지 못한 지질인 globotriaosylceramide (Gb3)가 다양한 인체 조직에 점진적으로 축적된다. 파브리병의 조기진단 시기를 놓치는 경우 신장 및 심장 기능의 점진적인 손상이 심각하게 발생한다. 환자는 말초 근육 통증, 위장 장애, 일과성 허혈 발작 및 뇌졸중을 경험하기도 한다. 피부, 눈, 귀, 폐 및 뼈 등에서 이 병의 진행으로 인한 추가 증상이 종종 나타난다. 치료과정 없이 병이 진행되면 심장이나 신장의 개입으로 인해 기대 수명이 단축되는 치명적인 결과를 초래한다. 따라서 파브리병을 조기에 발견하는 것이 발병율과 사망율을 감소시키는 데 매우 중요하다. 비정형성 파브리병의 변이를 식별하기 위한 globotriaosylsphingosine (lyso-Gb3)과 심장 침범을 식별할 수 있는 고감도로 탐지할 수 있는 트로포닌 T(hsTNT)는 모두 중요한 진단 마커이다. 효소 대체 치료(enzyme replacement therapy) 또는 샤페론 치료(chaperone therapy)는 파브리병 치료의 주요 두 가지 방법이다. 질환이 드물기도 하지만 진단이 제대로 잘 되지 않는 놓치기 쉬운 질환이기도 하다. 따라서 이 종설의 목적은 파브리병의 조기 진단과 진단에 대한 최근의 업데이트된 현황 보고와 진단을 위한 기본 자료를 제공하는 데 있다. 또한 효소 대체 치료 및 일반적인 진단 알고리즘과 그에 연관된 필요한 정보를 제공한다.

References

- 1) Brady RO, Gal AE, Bradley RM, Martensson E, Warshaw AL, Laster L. Enzymatic defect in Fabry's disease. Ceramidetrihexosidase deficiency. *N Engl J Med* 1967;276:1163-7.
- 2) Eng CM, Guffon N, Wilcox WR, Germain DP, Lee P, Waldek S, et al. Safety and efficacy of recombinant human alpha-galactosidase A replacement therapy in Fabry's disease. *N Engl J Med* 2001;345:9-16.
- 3) Kramer J, Lenders M, Canaan-Kuhl S, Nordbeck P, Üçeyler N, Blaschke D, et al. Fabry disease under enzyme replacement therapy-new insights in efficacy of different dosages. *Nephrol Dial Transplant* 2018; 33:1362-72.
- 4) Muntze J, Gensler D, Maniuc O, Liu D, Cairns T, Oder D, et al. Oral chaperone therapy migalastat for treating fabry disease: enzymatic response and serum biomarker changes after 1 year. *Clin Pharmacol Ther* 2019;105:1224-33.
- 5) Benjamin ER, Della Valle MC, Wu X, Katz E, Pruthi F, Bond S, et al. The validation of pharmacogenetics for the identification of Fabry patients to be treated with migalastat. *Genet Med* 2017;19:430-8.
- 6) Lukas J, Cimmaruta C, Liguori L, Pantoom S, Iwanov K, Petters J, et al. Assessment of gene variant amenability for pharmacological chaperone therapy with 1-deoxygalactonojirimycin in fabry disease. *Int J Mol Sci* 2020;21:956
- 7) Capuano I, Garofalo C, Buonanno P, Pinelli M, Risi TD, Feriozzi S, et al. Identifying Fabry patients in dialysis population: prevalence of GLA mutations by renal clinic screening, 1995-2019. *J Nephrol J Nephrol* 2020;33:569-81.
- 8) Wozniak MA, Kittner SJ, Tuhim S, Cole JW, Stern B, Dobbins M, et al. Frequency of unrecognized Fabry disease among young European-American and African-American men with first ischemic stroke. *Stroke* 2010;41:78-81.
- 9) Linthorst GE, Bouwman MG, Wijburg FA, Aerts JM, Poorthuis BJ, Hollak CE. Screening for Fabry disease in high-risk populations: a systematic review. *J Med Genet* 2010;47:217-22.
- 10) Aerts JM, Groener JE, Kuiper S, Donker-Koopman WE, Strijland A, Ottenhoff R, et al. Elevated globotriaosylsphingosine is a hallmark of Fabry disease. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2008;105:2812-7.
- 11) Germain DP, Elliott PM, Falissard B, Fomin VV, Hilz MJ, Jovanovic A, et al. The effect of enzyme replacement therapy on clinical outcomes in male patients with Fabry disease: a systematic literature review by a European panel of experts. *Mol Genet Metab Rep* 2019;19:100454.
- 12) Niemann M, Rolfs A, Stork S, Bijnens B, Breunig F, Beer M, et al. Gene mutations versus clinically relevant phenotypes: lyso-Gb3 defines Fabry disease. *Circ Cardiovasc Genet* 2014;7:8-16.
- 13) Reisin RC, Romero C, Marchesoni C, Nápoli G, Kisinovsky I, Cáceres G, et al. Brain MRI findings in patients with Fabry disease. *J Neurol Sci* 2011;305: 41-4.
- 14) Kramer J, Niemann M, Liu D, Hu K, Machann W, Beer M, et al. Two-dimensional speckle tracking as a non-invasive tool for identification of myocardial fibrosis in Fabry disease. *Eur Heart J* 2013;34:1587-

- 96.
- 15) Kramer J, Weidemann F. Biomarkers for diagnosing and staging of fabry disease. *Curr Med Chem* 2018; 25:1530-7.
 - 16) Kramer J, Niemann M, Stork S, Frantz S, Beer M, Ertl G, et al. Relation of burden of myocardial fibrosis to malignant ventricular arrhythmias and outcomes in Fabry disease. *Am J Cardiol* 2014;114:895-900.
 - 17) Riccio E, Sabbatini M, Capuano I, Pisani A. Early biomarkers of fabry nephropathy: a review of the literature. *Nephron* 2019;143:274-81.
 - 18) Auray-Blais C, Lavoie P, Abaoui M, Côté A, Boutin M, Akbari A, et al. High-risk screening for Fabry disease in a Canadian cohort of chronic kidney disease patients. *Clin Chim Acta* 2019;501:234-40.
 - 19) Low M, Nicholls K, Tubridy N, Hand P, Velakoulis D, Kiers L, et al. Neurology of Fabry disease. *Intern Med J* 2007;37:436-47.
 - 20) Vardarli, I, Rischpler C, Herrmann K, Weidemann, F. Diagnosis and screening of patients with Fabry disease. *Ther Clin Risk Manag* 2020;551-8.
 - 21) Togawa T, Kodama T, Suzuki T, Sugawara K, Tsukimura T, Ohashi T, et al. Plasma globotriaosyl-sphingosine as a biomarker of Fabry disease. *Mol Genet Metab* 2010;100:257-61.
 - 22) Yamashita S, Saotome M, Satoh H, Kajihira J, Mochizuki Y, Mizuno K, et al. Plasma Globotriaosyl-sphingosine Level as a Primary Screening Target for Fabry Disease in Patients With Left Ventricular Hypertrophy. *Circ J* 2019;83:1901-7.
 - 23) Nowak A, Mechtler T, Kasper DC, Desnick RJ. Correlation of Lyso-Gb3 levels in dried blood spots and sera from patients with classic and Later-Onset Fabry disease. *Mol Genet Metab* 2017;121:320-4.
 - 24) Maruyama H, Miyata K, Mikame M, Taguchi A, Guili C, Shimura M, et al. Effectiveness of plasma lyso-Gb3 as a biomarker for selecting high-risk patients with Fabry disease from multispecialty clinics for genetic analysis. *Genet Med* 2018;21:44-52.
 - 25) Nowak A, Mechtler TP, Desnick RJ, Kasper DC. Plasma LysoGb3: a useful biomarker for the diagnosis and treatment of Fabry disease heterozygotes. *Mol Genet Metab* 2017;120:57-61.
 - 26) Michaud M., Mauhin W, Belmatoug N, Garnotel R, Bedreddine N, Catros F, et al. When and how to diagnose Fabry disease in clinical practice. *Am J Med Sci* 2020;360:641-9.