

Wolman Disease

성균관대학교 의과대학 삼성의료원 소아과, 전남대학교 의과대학 소아과학교실*

백경훈 · 김준성* · 진동규

서 론

Wolman disease는 지방분해효소의 일종인 lysosomal acid lipase(LAL)의 결핍에 의한 유전성 지질 대사이상 질환으로 상염색체 열성으로 유전되는 희귀한 질환이다. Cholesteryl ester와 triglycerides가 여러 장기에 축적되어 복부팽만, 간비종대, 호흡부전을 초래하며 지방변, 구토, 설사 등의 위장관 증상과 이로 인한 흡수장애, 기아성 쇠약, 성장장애 등을 일으키고, 복부 X선 검사상 특징적인 부신의 석회화를 보이며, 결국 생후 수개월 이내에 사망을 초래하게 되는 매우 드물고 치명적인 질환이다. 말초혈 백혈구 및 배양된 피부 섬유모세포에서 LAL 활성도의 감소를 확인함으로써 진단할 수 있다. 잘 치료되지 않는 난치 질환이지만 현재 골수 이식과 유전자 이식에 의한 치료에 대해 활발한 연구가 진행되고 있다.

이 질환의 전형적인 임상양상을 보이고, 말초혈 백혈구와 배양된 피부 섬유모세포에서 감소된 LAL 활성도를 증명하여 Wolman disease로 확진된 증례를 경험하였기에 소개하고자 한다(본 증례는 1998년 소아과 학회지 제41권 제4호에 발표되었던 증례임¹⁾).

증 례

생후 2개월된 남아가 생후 2주경부터 시작된 복부 팽만, 구토 및 설사를 주소로 생후 45일경 인근 대학 병원에 입원하여 치료받다가 보호자가 원하여 본원으로 전원되었다. 환자의 누나가 생후 3개월경 비슷한 증상을 보인 후 사망한 가족력이 있었다. 입원당시 체중이 5 kg(3-10백분위수)이었고, 간이 우측 늑골하연에서 4횡지까지, 비장이 좌측늑골하연에서 3횡지까지 축적되었다. 말초혈 검사상 혈색소 13.9 g/dl, 백혈구

21,970/ μ L, 혈소판 254,000/ μ L, AST 97 U/L, ALT 53 U/L, protein/albumin 5.7/3.6 g/dL, ammonia 36 ug/dL, cholesterol 93 mg/dL, triglyceride 191 mg/dL, HDL-cholesterol 15 mg/dL, LDL-cholesterol 40 mg/dL 였고 선천성대사이상증의 선별검사에서 이상소견은 없었다. 혈액배양검사상 coagulase negative staphylococcus가 자랐다. 복부 X선 검사상 하부 흉추 양측으로 중앙상복부에 여러개의 작은 석회화 음영이 관찰되었고 복부 초음파 검사에서 양측 부신의 석회화 병변이 관찰되었으며 외부병원에서 시행한 복부 전산화 단층 촬영에서 미만성 간비종대, 간음영의 감소 및 양측 부신의 대칭적인 비대와 심한 석회화 소견이 관찰되었다. 말초혈액 도말에서 공포가 생긴 림프구, 골수 도말에서 다수의 지방 공포를 함유한 조직구가 관찰되었고, 외부병원에서 시행한 간조직검사에서 팽창된 간세포 및 Kupffer 세포내의 미세소낭 지방변화가 뚜렷하였고 전자현미경검사에서 lysosome내의 무수한 지방소적(lipid droplets)과 Kupffer 세포 내의 cholesteryl ester crystal clefts가 관찰되었다. 외국에 의뢰하여 측정된 LAL 활성도는 말초혈 백혈구에서 0.02 pmol/min/mg protein(정상: 0.78-4.6), 배양된 피부 섬유모세포에서 0.06 pmol/min/mg protein(정상: 1.0-7.5)으로 심하게 감소된 소견을 보였다. 환아는 패혈증에 대한 항생제 투여, 경정맥영양(지방제한), HMG-CoA reductase 억제제(lovastatin) 투여 등의 보존적인 치료를 받다가 퇴원 후 사망하였다.

고 찰

Wolman disease는 지방분해효소의 일종인 lysosomal acid lipase(LAL)의 결핍에 의한 유전성 지질 대사이상 질환으로 상염색체 열성으로 유전되는 희귀한 질환이다²⁾. LAL은 적혈구를 제외한 인체의 거의

모든 세포에 존재하는데, 혈청 지단백의 세포내 처리 과정에서 중요한 역할을 함으로써 혈중 지단백의 항상성 조절 및 지질의 세포내 과잉축적방지에 기여한다. 이 질환에서는 LAL의 3가지 isoenzymes(A, B, C) 중 A isoenzyme이 완전히 결핍되어 있다는 것이 알려져 있고³⁾, Anderson 등⁴⁾은 LAL에 대한 유전인자가 chromosome 10q23.2-q23.3에 존재한다고 주장하였다.

상염색체 열성으로 유전되며, 이환된 환자들의 남녀비는 거의 같다. 임상증상은 대개 생후 첫 수주 이내에 시작되는데, 환자들은 대부분 구토, 난치성 설사, 지방변, 복부팽만, 간비종대, 흡수장애, 성장장애, 기아성 쇠약, 빈혈, 미열 등을 보이나, 신경학적 검사는 대개 정상조건을 보인다. 환자의 임상증상 및 전신상태는 급격히 악화되는 경과를 취하게 되고, 환자의 50%는 생후 3개월 이전에 사망하고, 90% 이상이 생후 6개월 이전에 사망하는 것으로 알려져 있다⁵⁾.

특징적인 검사실 소견으로는 간기능검사 이상, 심한 빈혈, 지방변, 말초혈 도말검사상 공포가 생긴 립프구가 관찰되며 혈청 총 cholesterol과 triglyceride는 대개 정상이다.

병리조직학적으로는, 간조직검사에서 간세포 및 Kupffer 세포가 무수한 공포를 함유하여 팽창되고, 간문맥 및 그 주위에 포말성 조직구(foamy histiocytes)가 침윤되며, 일부에서는 섬유화 및 간경화 소견도 관찰된다. 조직화학적으로는 간실질세포에서는 주로 triglycerides가 염색되고, Kupffer 세포에서는 cholesteryl esters가 염색된다. 전자현미경을 이용한 초미세구조적 분석에서 대부분의 공포는 lysosome내에서 관찰되고, Kupffer 세포에서 cholesteryl ester clefts가 관찰된다⁶⁾. 본 질환에서 간에서의 triglyceride 농도는 정상의 2-10배, cholesteryl ester 농도는 정상의 5-160배까지 증가된 소견을 보인다²⁾.

방사선학적으로는 양측부신의 석회화 및 대칭적 비대가 특징적인데, 부신 석회화를 초래할 수 있는 다른 질환들로 Addison씨병, 부신 기형종, 신경아세포종, 부신 출혈, 신경절성 신경종, 부신낭종, 부신피질암, 갈색 세포종 등이 있지만, 간비종대, 위장관 증상과 함께 양측 부신이 정상모양을 유지한채 비대되고 점상의 석회화가 관찰되면 본 질환을 시사하는 질병특유의(pathognomonic) 소견이라 할 수 있다^{2, 7)}.

진단은 전형적인 여러 임상증상과 복부 X선 검사상

의 양측성 부신 석회화 및 비대, 생검 조직에서 cholesteryl esters와 triglycerides의 비정상적인 축적을 증명함으로써 가능하다. 확진은 말초혈 백혈구 또는 배양된 섬유모세포에서 LAL의 결핍을 증명하는 것이다. LAL의 활성도는 말초 백혈구 또는 배양된 섬유모세포에서 효소분석법, 조직화학적, 화학적 정량 등이 다양한 방법을 통하여 측정되는데, 본 질환에서는 정상인의 10% 미만인 것으로 알려져 있다⁸⁾. 감별해야 할 질환으로는 먼저 본 질환처럼 LAL의 결핍이 원인 이지만 임상적으로는 훨씬 경한 경과를 취하고, 부신 석회화를 동반하지 않는 cholesteryl ester storage disease(CESD)가 있고, 다른 지질대사 이상 질환으로 Niemann-Pick disease가 있는데 이때는 본 질환과는 달리 임상적으로 경련을 포함한 중추신경계 증상이 특징적이고, 부신석회화가 관찰되지 않으며, 각 조직에 축적되는 지질이 phospholipids이다. 본 질환의 산전진단은 용모막 용모세포와 양막세포에서 LAL의 정량을 통해 성공적으로 시행되어 왔고, 이는 조기진단, 유전 상담 등에 이용된다^{9, 10)}.

현재까지 본 질환에서 효과적인 치료로 골수 이식이 제안되고 있으나 대개는 지지적인 치료가 시행되어 왔다. 본 질환처럼 LAL의 결핍이 원인인 CESD 환자에서 cholesterol 합성과 apolipoprotein B의 생산을 억제하기 위하여 HMG-CoA reductase의 경쟁적 억제제인 lovastatin이 투여되었고^{11, 12)}, 이와 함께 cholestyramine을 병합 투여하여 혈청 cholesterol, triglycerides, LDL cholesterol치를 다소 낮추는 제한적인 효과를 거두었다는 보고들이 있다¹³⁾. 또한 CESD 환자의 섬유모세포에서 효소치환(enzyme replacement)을 시도하기도 하였으나 성공적이지는 못했다¹⁴⁾. 한편 1989년 Wolman¹⁵⁾은 환자들의 각 조직에 축적된 지질의 대부분은 섭취한 음식물에서 기인한 것이라고 밝히면서 외인성 cholesterol을 줄임으로써 임상증상을 개선시킬 수 있다고 제안하였고, 비경구적 영양공급을 통해 부분적인 성공을 거둔 두 연구가 이 가설을 뒷받침하고 있다^{16, 17)}. 따라서 소수성 에스테르(hydrophobic esters)가 제거된 식이가 본 질환을 앓는 환자에게 이롭게 작용할 것으로 생각되고 있다.

1992년 Krivit 등¹⁸⁾은 4명의 환자에게 골수이식을 시행하여 2명에서는 생착(engraftment)에 성공하였고 이들의 LAL 활성도가 정상화됨을 관찰하여, 골수이식

에 의해 LAL 결핍이 교정될 수 있음을 증명하였고, 2000년 골수이식 후 3년 6개월 이상 LAL 활성도가 정상화된 상태로 유지되고 있는 증례를 보고하였다¹⁹⁾. 2001년 Tietge 등²⁰⁾은 환자의 섬유모세포에 adenovirus를 이용하여 human LAL cDNA를 이식하여 in vitro에서 LAL이 발현되도록 하는데 성공하였고 또한 mice에서도 LAL cDNA를 이식하여 in vivo에서 LAL이 높은 활성도로 발현되게 하는데 성공하였다. 향후 이 질환의 치료는 LAL 유전자 재조합을 이용한 유전자 치료와 이의 매개체로서 자가 골수이식에 초점이 맞춰질 것으로 보인다²¹⁾.

결 론

신생아기에 시작되는 간비종대와 구토, 설사와 함께 흡수장애, 성장장애를 보이는 환자 중에서 특히 양측 부신의 비대 및 석회화를 보이는 경우 Wolman's diseases를 의심하여야 하겠다. LAL 효소농도를 측정하여 확진이 된 후 조직적합이식항원이 일치한 공여자가 있다면 골수이식을 시행하는 것이 현재로서는 가장 적절한 치료방법일 수 있으며 향후 유전자 치료에 대한 연구가 더 진행된다면 유전자 치료의 좋은 적응증이 될 수 있을 것이다.

참 고 문 헌

- 1) 김준성, 조태형, 국훈, 최승희, 최영륜, 박창수, 강형근, 진동규, 황태규. 남매에서 발생한 Wolman's disease 2례. 소아과 1998;41:529-37.
- 2) Assmann G, Seedorf U. Acid lipase deficiency: Wolman disease and cholesteryl ester storage disease. In: Scriver CR, Beaudet AL, Sly WS, Valle D, editors. The metabolic and molecular bases of inherited disease. 7th ed. New York: McGraw-Hill, 1995:2563-87.
- 3) Cortner JA, Coates PM, Swoboda E, Schnatz JD. Genetic variation of lysosomal acid lipase. *Pediatr Res* 1976;10:927-32.
- 4) Anderson RA, Rao N, Byrum RS, Rothshild CB, Bowden DW, Hayworth R, et al. In situ localization of the genetic locus encoding the lysosomal acid lipase/cholesteryl esterase(LIPA) deficient in Wolman disease to chromosome 10q23.2-q23.3. *Genomics* 1993;15:245.
- 5) Coates PM, Cortner JA. Lysosomal acid lipase deficiency: cholesterol ester storage disease and Wolman's disease. In: Walker WA, Durie PR, Hamilton JR, editors. Pediatric gastrointestinal disease. Philadelphia: BC Decker, 1991:957.
- 6) Lough J, Fawcett J, Wiegensberg B. Wolman's disease: An electron microscopic, histochemical, and biochemical study. *Arch Pathol* 1970;89:135:45-53.
- 7) Harrison RB, Francke P Jr. Radiologic findings in Wolman's disease. *Radiology* 1977;124:188.
- 8) Negre A, Salvayre R, Maret A. Lymphoid cell lines as a model for the study of Wolman's disease: enzymatic, metabolic and ultrastructural observations. *J Inher Metab Dis* 1986;9:193-201.
- 9) Coates PM, Cortner JA, Mennuti MT. Prenatal diagnosis of Wolman's disease. *Am J Med Genet* 1978;2:397-407.
- 10) Gatti R, Lombardo C, Filocoma M. Comparative study of 15 Lysosomal enzymes in chorionic villi and cultured amniotic fluid cells: early prenatal diagnosis in seven pregnancies at risk for lysosomal storage disease. *Prenat Diagn* 1985;5:329-36.
- 11) Ginsberg HN, Le NA, Short PM, Ramakrishnan R, Desnick RJ. Suppression of apolipoprotein B production during treatment of cholesteryl ester storage disease with lovastatin. *J Clin Invest* 1987;80:1692-7.
- 12) Tarantino MD, McNamara DJ, Garnstrom P. Lovastatin therapy for cholesterol ester storage disease in two sisters. *J Pediatr* 1991;118:131-5.
- 13) McCoy E, Yokoyama S. Treatment of cholesteryl ester storage disease with combined cholestyramine and lovastatin. *Ann N Y Acad Sci* 1991;623:453-4.
- 14) Pznansky MJ, Hutchison K, David PJ. Enzymatic replacement therapy in fibroblasts from a patient with cholesterol ester storage disease. *FASEB J* 1989;3:152-3.
- 15) Wolman M. Proposed treatment for infants with Wolman disease. *Pediatrics* 1989;83:1074-5.
- 16) Crocker AC, Fisher JN, Filler RM. Nutritional support, including intravenous alimentation, for the infants with Wolman's disease. In: Volk BW, Aronson SM, editors. Sphingolipids, sphingolipidosis and allied disorders. New York: Plenum Press, 1972:661-70.
- 17) Meyer WF, Hoeg JM, Demosky SJ. The use of parenteral hyperalimentation and elemental formula feeding in the treatment of Wolman disease. *Nut Res* 1985;5:423-9.
- 18) Krivit W, Freese D, Chan KW, Kulkarni R.

- Wolman's disease: A review of treatment with bone marrow transplantation and considerations for the future. *Bone Marrow Transplant* 1992;10: 97-101.
- 19) Krivit W, Peters C, Dusenbery K, Ben-Yoseph Y, Ramsay NKC, Wagner JE, Anderson R. Wolman disease successfully treated by bone marrow transplantation. *Bone Marrow Transplant* 2000;26: 567-70.
- 20) Uwe J.F. Tietge, Gwoshing Sun, Sunsan Czarnecki, Qian-Chun Yu, Peter Lohse, Hong Du, Gregory A. Grabowski, Jane M. Glick, Daniel J. Rader. Phenotypic correction of lipid storage and growth arrest in Wolman disease fibroblasts by gene transfer of lysosomal acid lipase. *Human Gene Therapy* 2001;12:279-89.
- 21) Kuriyama M, Yoshida H, Suzuki M, Fujiyama J, Igata A. Lysosomal acid lipase deficiency in rats: lipid analysis and lipase activities in liver and spleen. *J Lipid Res* 1990;31:1605-12.
-