

## GALT 유전자의 복합 이형 돌연변이에 의한 전형적 갈락토오스혈증 1례

울산대학교 의과대학 서울아산병원 소아과학교실<sup>1</sup>, 의학유전학클리닉<sup>2</sup>전종근<sup>1</sup> · 조민성<sup>1</sup> · 고정민<sup>1</sup> · 김구환<sup>2</sup> · 유한욱<sup>1,2</sup>

## A Case of Classical Galactosemia caused by Compound Heterozygous Mutations of the GALT Gene

Chong Kun Cheon<sup>1</sup>, Min Sung Cho<sup>1</sup>, Jung Min Ko<sup>1</sup>, Gu-Hwan Kim<sup>2</sup>, and Han-Wook Yoo<sup>1,2</sup><sup>1</sup>Department of Pediatrics, <sup>2</sup>Medical Genetics Clinic and Laboratory, Asan Medical Center, University of Ulsan College of Medicine, Seoul, Korea

Classical galactosemia is an autosomal recessive disorder of galactose metabolism, caused by a deficiency of the enzyme galactose-1-phosphate uridylyltransferase (GALT). Buildup of galactose-1-phosphate is toxic at high levels and can damage the liver, brain, eyes, and other vital organs. The case presented here was that of an 11-day-old female infant who had elevated galactose levels upon initial neonatal screening test with persistent cholestatic jaundice, coagulopathy, and hepatomegaly. The patient was transferred due to aggravation of clinical symptoms including bleeding and jaundice. She had a delayed galactose free diet because of an inappropriate diagnosis. We quickly provided her with a lactose/galactose-restricted diet as per her final diagnosis. Clinical and laboratory results were improved after a few days of treatment. For confirmatory testing for classical galactosaemia, we simultaneously analyzed for GALT enzyme activity and allele-specific PCR/fragments for seven mutations and two polymorphisms in the GALT gene. We were able to find several GALT-deficient and compound heterozygous mutations of the GALT gene.

**Key Words:** Classical galactosemia, GALT-deficient, GALT gene, Heterozygous mutation

## 서론

갈락토오스혈증(galactosemia)은 갈락토오스(galactose) 분해효소의 장애로 인하여 갈락토오스를 포도당으로 바꾸지 못하고 체내에 갈락토오스가 축적되는 질환으로 상염색체 열성으로 유전된다<sup>1)</sup>. 음식물에서 섭취한 갈락토오스는 글루코스

형태로의 전환을 통해서 우리 몸에서 에너지원으로 이용이 되는데, 이 대사과정에 관여하게 되는 효소가 Galactokinase (GALK), Galactose-1-Phosphate Uridyltransferase (GALT), Uridine Diphosphate-Galactose 4-Epimerase (GALE)이다<sup>1)</sup>. 이러한 효소의 결핍에 따라 갈락토오스혈증 유형 I(GALT deficiency, 전형적 갈락토오스혈증), 갈락토오스혈증 유형 II (GALK deficiency), 갈락토오스혈증 유형 III(GALE deficiency)으로 분류한다<sup>1)</sup>. 이중 GALT 결손에 의해 유발되는 전형적(classical) 갈락토오스혈증은 가장 흔하면서도 심한 형태로 출생 후에 이루어지는 일반 수유에 의하여 신생아와 영아 초기에 급성 증상으로 가장 먼저 나타나며 일반적으로 발육 부전을 보인다. 이후 구토, 설사 등이 나타나는데 주로 수유 시작 후 며칠이 지난 후부터 증상이 나타나며, 대부분의 환아들에서

접 수: 2008년 11월 17일

수정본접수: 2008년 12월 19일

게재승인일: 2008년 12월 23일

게재일: 2008년 12월 31일

책임저자: 유한욱

우138-736 서울특별시 송파구 풍납동

울산의대 서울아산병원 소아청소년과

Tel: 02)3010-3374, Fax: 02)473-3725

E-mail: hwyoo@amc.seoul.kr

생후 1주 이내에 황달이 나타나며 이 외에도 간경변, 대사성산증, 아미노산뇨증, 정신 발달 지체 등으로 진행하게 되며, 심한 경우 *E.coli* 패혈증에 의해 사망하게 된다<sup>2)</sup>. 신생아 선별검사에서 정상범위 이상의 갈락토오스를 보이는 환자는 재검을 하게 되며, 재검에서도 정상범위의 이상의 결과를 보일 시에는 갈락토오스혈증의 가능성이 높기 때문에 효소 활성도의 측정과 유전자검사가 조속히 이루어져야 한다<sup>3)</sup>. 생후 2, 3일 밖에 되지 않아 선별검사를 아직 시행하지 않은 상태나 또는 정상범위 이상의 결과를 보이는 경우에, 확진 전이라도 임상적 관점에서 갈락토오스 대사장애가 의심스러운 경우에는 일반적인 수유를 즉시 중지하는 것이 가장 중요하며 치료에는 갈락토오스가 함유되지 않은 두유가 대안이 될 수 있다. 본 증례는 신생아 선별검사에서 갈락토오스가 정상보다 증가되어 있어 재검이 의뢰되어 검사 중이던 환아가 갈락토오스가 함유되어 있는 일반적인 분유 수유를 지속하면서 황달, 응고장애 및 출혈과 간부전이 악화된 상태로 소아 집중치료실로 전원 되어, 확진 전에 즉시 소아 분유 수유를 하면서 갈락토오스 혈증으로 인하여 나타난 증상이 호전된 경우이다. 돌연변이 검출을 위한 유전자검사는 충분한 설명 후 보호자의 동의서(informed consent)를 받아 검사를 진행하였으며, 효소분석 결과 GALT 효소 결핍증과 유전자검사에서 아직까지 보고된 적 없는 GALT 유전자 돌연변이를 확인 하였기에 이를 보고하는 바이다.

## 증례보고

생후 11일된 남아로 재태연령 39주 2일, 출생체중 3,300 g, 자연분만으로 출생하였고, 출생 당시 특별한 문제가 없었다. 모유수유를 진행하던 중에, 생후 6일경 황달 및 심한 탈수증상으로 타 병원 입원해 시행한 검사상 총 빌리루빈/직접 빌리루빈 수치가 27.3/2.2 mg/d로 증가되어 광선치료를 시행하였으나 응고장애 및 심한 출혈경향을 보이고, 패혈증 소견을 보여 항생제 치료를 시작하였다.

생후 5일에 시행한 신생아 선별검사상 갈락토오스가 50 mg/dL로 증가되어 있었으나 일반 분유수유를 지속하며 재검사 시행 결과를 기다리던 중 출혈경향의 악화 및 간부전과 전신상태가 악화되어 본원 소아 집중치료실로 전원되었다. 가족력도 없었고 첫째 아이로 특이소견은 없었다. 입원시 생체 활력 징후 상 혈압은 90/44 mmHg, 맥박수 130회/분, 호흡수 60회/분, 체온 36.0°C 였다. 체중은 3.07 kg (5-10%), 신장 52.4 cm (50%), 두위 35 cm (50%) 였다. 전신적 급성 병색을

**Table 2.** Laboratory Findings of Classical Galactosemia Patient

Tests	Patient value	Normal range
Galactose (mg/dL)	2.5	<11
Galactose-1-phosphate (mg/dL)	10.4	<10
GALT (Umol/hr/g Hb)	14.9	20-35
GALE (Umol/hr/g Hb)	34.5	19-35
GALK (Umol/hr/g Hb)	1.9	1.2-1.8

Abbreviations: GALT, Galactose-1-phosphate uridylyltransferase; GALE, UDP galactose 4-epimerase; GALK, Galactokinase

보였으나 의식은 명료하였다(Fig. 1). 양측결막은 심하게 창백하였고, 각막혼탁은 없었으며 양측의 공막은 노란빛이었고 동공반사는 정상이었으며 주변의 소리에는 반응을 나타내었다. 호흡음은 거칠었고 흉곽의 함몰이 관찰되었고, 심잡음은 없었으나 규칙적으로 빠르게 청진되었다. 복부는 경하게 불러 있었고, 간은 2횡지 정도 촉지 되었으며 비장은 만져지지 않았다. 전신의 피부는 황달로 인한 노란빛이었고 양 상지에 부종과 심한 정맥염 소견이 관찰되었다(Fig. 2). 입원 당시 시행한 혈액 검사상 심한 빈혈과 혈액응고장애 및 총 빌리루빈/직접 빌리루빈 수치 상승을 보였다(Table 1). 확진은 되지 않았으나 임상적으로 갈락토오스혈증이 의심되어, 우선 치료로써 10% 포도당 정맥 내 수액공급 및 소아 분유를 135 kcal/kg로 130 mL씩 하루에 8회로 수유를 진행하였고, 심한 빈혈 및 출혈경향으로 인해 적혈구 수혈을 하였으며 패혈증



**Fig. 1.** Photograph showing the general appearance of patients with classical galactosemia at admission.



**Fig. 2.** Photograph showing phlebitis and a hematoma on the right arm of a patient with classical galactosemia.

**Table 1.** Routine Laboratory Findings of Classical Galactosemia Patient at Admission

Tests	Patient value	Normal range
CBC (/mm <sup>3</sup> ~ g/dL-10 <sup>3</sup> /mm <sup>3</sup> )	12,400	10,000-30,000
	7.0	14.0-20.0
	114	150-350
PT/PTT (sec)	43.2/71.4	12.4/42.6
AST/ALT (IU/L)	73/54	40/40
Protein/Albumin (g/dL)	4.4/2.5	6-8/3.3-5.2
BUN/Cr (mg/dL)	5/0.5	10-26/0.7-1.4
Cholesterol (mg/dL)	60	-199
T-bilirubin/D-bilirubin (mg/dL)	19.6/10.3	0.2-1.2/-0.5
Glucose (mg/dL)	74	70-110
Uric acid (mg/dL)	1.5	3-7
CRP (mg/dL)	0.8	0-0.6
Ammonia (umol/L)	86	10-35

Abbreviations: CBC, Complete blood count; PT, Prothrombin time; PTT, Partial thromboplastin time; AST, Aspartic acid transaminase; ALT, Alanine transaminase; BUN, Blood urea nitrogen; CRP, C-reactive protein

을 고려하여 경험적 항생제 치료를 시작하였다. 입원 5일경부터 황달이 호전되었고 혈액 검사상 총 빌리루빈/직접 빌리루빈 수치의 감소되었으며 응고기능 및 간기능의 호전을 보였고, 체중이 증가되었다.

진단을 위해 갈락토오스와 3종류의 효소분석 및 GALT 유

전자검사를 시행하였고, 간문맥전신단락증(portosystemic shunting)이나 간동정맥기형(hepatic arterio-venous malformation) 등을 감별하기 위하여 복부 초음파를 시행하였다. 복부 초음파검사 결과는 정상이었으며, GALT 효소의 활성도가 감소되었음을 확인하였다(Table 2). GALT 유전자의 돌연변이 여부를 확인하기 위하여 환자의 말초 혈액으로부터 분리한 DNA를 이용하여 GALT 유전자의 11개 exon 및 exon-intron boundary의 염기서열을 분석하였다. 분석결과 GALT 유전자의 exon2에서 c.252+1G>A 및 exon5에서 c.507G>C 변이가 나타났다(Fig. 3). 따라서 본 환자는 GALT 유전자 c.252+1G>A와 c.507G>C의 이형접합자에 의한 갈락토오스혈증으로 확진되었다. 입원하여 지속적인 소이 분유수유 진행으로 생화학적 검사결과가 호전 및 체중 증가로 전신상태가 양호해져 11일간의 입원치료 이후 퇴원하였다.

## 고 찰

갈락토오스혈증은 상염색체 열성으로 유전되는 유전성 대사 질환으로 세 가지의 효소 결핍에 의해 발생한다. 이중 전형적 갈락토오스혈증은 GALT 효소의 결핍에 의해 발생하는데 갈락토오스혈증이 심할 경우 대부분의 환자들은 갈락토오스를 섭취한 후 신생아 시기에 황달과 간비종대, 수유 불내성, 저혈당, 신세뇨관부전, 근력저하, 패혈증, 백내장 등을 보이게 된다<sup>1)</sup>. 가장 흔한 증상은 발육 부전이며 대부분의 환자들에서 생후 1주 이내에 황달이 나타난다<sup>2)</sup>. 검사실 소견은 간 기능 검사의 이상소견 외에 혈중 갈락토오스가 상승하고 조직과 적혈구내 galactose-1-phosphate가 증가하며 소변, 혈중, 조직내에 갈락티톨이 증가한다. 진단은 적혈구내 galactose-1-phosphate의 증가가 중요한 진단적 단서가 되며 적혈구내 GALT 활성도를 측정하면 확진이 가능하고 선별검사로 분유수유를 하면서 소변 내 환원물질을 검출하여 진단한다<sup>2)</sup>. 본 증례에서도 적혈구에 존재하는 GALT 효소가 14.9 μmol/hr/gHb (정상범위: 20-35)로 감소되어 GALT 결핍증을 확인하였다. 갈락토오스 제한 식이를 하는데도 혈중 농도가 지속적으로 증가한다면 GALT 동종효소와 소변내 갈락티톨치를 검사해야 한다. 또한, GALT 유전자에 대한 DNA 분석으로 이미 알려진 130가지 이상의 변이를 진단하는데 유용하다<sup>3)</sup>.

GALT 결핍증에 의한 전형적 갈락토오스혈증의 치료법은 증상이 있는 경우 즉시 신생아 집중치료실에 입원하여 간부전, 신세뇨관성 산증, 심혈관 쇼크, 또는 대장균에 의한 패혈

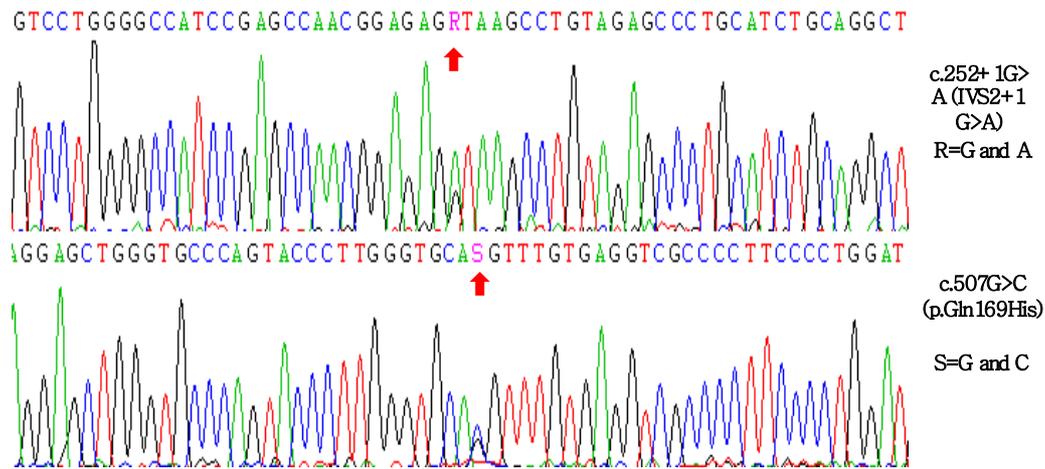


Fig. 3. Partial sequence of the GALT gene.

증을 치료해야 하며, 증상이 없는 영아의 경우는 모유나 우유 대신 유당이 없는 조제분유로 바꾸고 검사와 함께 임상적으로 추적관찰을 해야 한다<sup>3)</sup>. 하지만 갈락토오스의 엄격한 식이 제한에도 불구하고 많은 환자들은 정신 및 언어발달지체와 인지 및 운동장애 등의 후기 합병증을 경험하게 된다. 갈락토오스혈증의 합병증으로는 언어운동 장애, 백내장, 조화운동 불능, 성장과 발달의 지연 등이 있을 수 있으며 이외에도 고성선자극호르몬성 성선기능부전증(hypergonadotropic hypogonadism)과 저티록신(low thyroxine) 등이 알려져 있다<sup>4)</sup>. 갈락토오스혈증의 유전적 및 분자적인 측면에 관한 지식적 진보에도 불구하고 선택적인 신경학적 소실과 임상 신경학적인 표현형에 상대적인 비정상적인 뇌백질의 영향에 관해서는 여전히 많은 의문점이 남아있다<sup>5)</sup>. 신생아시기의 진단 또는 산전 진단과 장기간의 식이요법으로 대부분의 환자들이 증상이 되더라도 완전히 정상화는 되지 않는다고<sup>6)</sup>. Nelson 등<sup>7)</sup>은 24명의 갈락토오스 환자들 중 62%에서 언어병리(speech pathology)와 언어적 실행증(verbal dyspraxia)을 보고하였다. 초기 식이치료의 시작에도 불구하고 갈락토오스혈증 환자의 약 10-20%가 심하게 진행되는 ataxia와 tremor를 나타내었다<sup>3)</sup>. 전형적 갈락토오스혈증 환자의 성장에 관한 한 연구에서는 산전에는 정상 성장을 보이며 여아에서는 성장속도가 감소되고, 최종 예측키는 대부분의 환자에서 목표키보다 작았다<sup>8)</sup>. Waggoner 등<sup>9)</sup>은 298명의 환자들을 대상으로 발달과 IQ score를 조사하였는데, 10-16세와 16세 이상의 여성 환자들의 평균 IQ score가 남성 환자들보다 의미 있게 낮았음을 보고하였으며, Schweitzer 등<sup>10)</sup>의 연구에서는 12세 이상의 갈락토오스혈증 환자들의 83%에서 IQ가 85 이하로 나타났

다. 본 증례의 경우 전원 당시 임상적으로 증상이 매우 심하였고 유당 제거 식사 후 생화학적 검사의 호전과 체중 증가 및 전신상태가 호전되어 퇴원 하였으나, 향후 지능과 성장 및 발달검사의 평가가 이루어져야 할 것이다.

최근에는 GALT 유전자 분석으로 표현형을 예측할 수 있다는 근거가 증가하고 있는데<sup>3)</sup>, 본 증례에서 GALT 유전자의 exon2에서 c.252+ 1G>A 및 exon5에서 c.507G>C 변이가 각각 이형접합자로 분석되었다. c.252+ 1G>A(IVS2+ 1G>A)는 splicing 과정의 이상을 일으키며, c.507G>C(p.Gln169His)는 단백질 생성의 변화를 야기시키는 것으로 이들 모두 아직까지 보고된 적이 없는 돌연변이였다. 본 환자의 부모 유전자검사는 아직 시행하지 않았으나, 열성 유전하는 질환이기에 부모의 유전자검사가 필요할 것이다. 갈락토오스혈증의 임상 증상에 대한 올바른 이해를 통해 조기 진단하여 식이요법 등의 치료로 사망률을 줄이고, 유전자검사에 의한 갈락토오스혈증의 확진은 다음 번 임신을 위한 유전상담 및 산전진단에 유용할 것이라 생각된다.

## 국문초록

전형적 갈락토오스혈증(classical galactosemia)은 상염색체 열성으로 유전되는 galactose-1-phosphate uridyltransferase(GALT) 효소의 결핍에 의한 갈락토오스 대사 장애 질환이며 galactose-1-phosphate가 축적되어 간, 뇌, 신경에 심각한 영향을 끼친다. 본 증례는 GALT 효소 결핍 신생아에서, 출생 후 락토오스가 함유된 일반 수유를 시작하면서 심한 황달, 구토, 심한 출혈경향 및 간 부전 등이 발생하였다. 신생아

선별검사에서 갈락토오스의 증가로 재검을 의뢰하였고, 그 사이에 일반수유로 인해 임상증상이 악화 되어 생후 11일째 본원으로 전원되었다. 효소분석검사와 유전자검사로 확진 전에 임상적으로 갈락토오스혈증이 의심이 되어 소이 분유로 수유를 시작하였고, 이후 심한 황달과 출혈경향의 호전, 간기능 호전, 체중 증가와 전신상태가 회복되어 11일간의 입원 이후 퇴원하였다. 갈락토오스혈증의 임상 증상에 대한 올바른 이해를 통해 조기 진단하여 식이요법 등의 치료로 사망률을 줄이고, 유전자검사로 갈락토오스혈증을 확진하여 유전상담 및 산전진단에 유용하게 이용할 수 있는데, 본 증례에서는 효소분석 결과 GALT 효소 결핍증과 유전자검사에서 아직까지 보고된 적이 없는 GALT 유전자의 이형 돌연변이를 경험 하였기에 이를 보고하는 바이다.

## 참고문헌

- 1) Bosch AM. Classical galactosaemia revisited. *J Inherit Metab Dis* 2006;29:516-25.
- 2) Park IS, Cho HJ, Lee DH, Song JH. Galactosemia Detected by Neonatal Screening Test. *J Korean Pediatr Soc* 2003;46:440-6.
- 3) Lee DH. Newborn screening of inherited metabolic disease in Korea. *J Koera Pediatr Soc* 2006;49:1125-39.
- 4) Rubio-Gozalbo ME, Panis B, Zimmermann LJI, Spaapen LJ. The endocrine system in treated patients with classical galactosemia. *Mol Genet Metab* 2006;89:316-22.
- 5) Ridel KR, Leslie ND, Gilbert DL. Updated Review of the Long-Term Neurological Effects of Galactosemia. *Pediatr Neurol* 2005;33:153-61.
- 6) FRIDOVICH-KEIL JL. Galactosemia: The Good, the Bad, and the Unknown. *J Cell Physiol* 2006;3:701-5.
- 7) Nelson D, Waggoner D, Donnell G, Tuerck J, Buist N. Verbal dyspraxia in treated galactosemia. *Pediatrics* 1991; 88:346-50.
- 8) Panis B, Gerver WJ, Rubio-Gozalbo ME. Growth in treated classical galactosemia patients. *Eur J Pediatr* 2007; 166:443-6.
- 9) Waggoner D, Buist N, Donnell G. Long-term prognosis in galactosemia: Results of a survey of 350 cases. *J Inher Metab Dis* 1990;13:802-18.
- 10) Schweitzer S, Shin Y, Zimmerman GF, Klein JO. Long term outcome in 134 patients with galactosemia. *Eur J Pediatr* 1993;152:36-43.