

비후성 심근병증으로 발현된 비전형적 영아형 폼페병 2례

울산대학교 의과대학 서울아산병원 소아과학교실¹, 의학유전학클리닉²,
아주대학교 의과대학 의학유전학과³

김은희¹ · 고정민³ · 이범희^{1,2} · 김구환² · 최진호¹ · 유한욱^{1,2}

Two Patients with Atypical Infantile Pompe Disease Presenting with Hypertrophic Cardiomyopathy

Eun-Hee Kim¹, Jung Min Ko³, Beom Hee Lee^{1,2}, Gu-Hwan Kim², Jin-Ho Choi¹,
and Han-Wook Yoo^{1,2}

¹Department of Pediatrics, ²Medical Genetics Clinic and Laboratory, Asan Medical Center Children's Hospital, University of Ulsan College of Medicine, Seoul, Korea

³Department of Medical Genetics, Ajou University School of Medicine, Suwon, Korea

Pompe disease (glycogen storage disease type II) is an autosomal recessive disorder caused by deficiency of acid- α -glucosidase (GAA) resulting in lysosomal glycogen accumulation in multiple tissue, particularly cardiac and skeletal muscle. The classic infantile form of Pompe disease is characterized by marked cardiomegaly, respiratory failure and severe generalized hypotonia. Most patients die from cardiorespiratory failure or respiratory infection within the first year or two of life without treatment. A "non-classic" phenotype presents with less severe clinical feature and slow progression of disease. We report two patients with non-classic infantile Pompe disease from one family manifested hypertrophic cardiomyopathy and progressive proximal weakness.

Key Words: Non-classic infantile Pompe disease, acid- α -glucosidase (GAA), hypertrophic cardiomyopathy

서론

폼페병(Pompe disease)은 라이소좀의 acid- α -glucosidase (GAA) 효소의 결핍에 의해 발생하며 상염색체 열성으로 유전되는 드문 질환이다¹⁾. 심장, 골격, 내장근의 라이소좀

에 당원이 축적되는데, 증상의 발현 연령, 기관의 침범 정도, 사망으로 진행되는 속도 등을 근거로 임상형을 분류할 수 있다. 전신적인 근력 약화와 비후성 심근병이 빠르게 진행되어 대개 생후 1년 이내에 사망에 이르는 전형적 영아형, 심장의 침범은 없으면서 운동 발달 지연 등의 증상으로 시작되어 점차적으로 근위부, 호흡 및 체간 근육의 근력 약화가 진행되는 소아형, 10대 이후에 서서히 진행되는 근육병증을 보이는 성인형으로 분류된다. 그러나 실제로 질병의 스펙트럼은 유형 간에 중복되는 경향을 나타내며, 임상 양상은 잔존 효소의 활성도에 따라 결정된다²⁾. 영아기에 발병한 폼페병의 일부 환자에서 상대적으로 경한 심근병증을 보이며 천천히 진행되는 비전형적 영아형 폼페병 환자가 보고되었다³⁾. 폼페병의 치료에는 보존적 치

접 수: 2009년 11월 22일

수정본접수: 2009년 12월 16일

게재승인일: 2009년 12월 18일

게재일: 2009년 12월 31일

책임저자: 유한욱

우138-736 서울특별시 송파구 풍납동 388-1

울산대학교 의과대학 서울아산병원 소아청소년과학교실

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

E-mail: hwwoo@amc.seoul.kr

료와 함께 최근 유전자 재조합으로 합성된 GAA 효소(Myozyme®, Genzyme Corp., USA)가 개발되어 임상에 활용되고 있다⁴⁾. 비전형적 영아형 폼페병의 경우 조기에 발견하여 효소 보충 요법을 시행하면 근력과 호흡 기능이 향상되고 전형적인 영아형 폼페병보다 좋은 예후를 보일 수 있다⁵⁾.

저자들은 영아기에 비후성 심근병증으로 진단받았으나 서서히 근위부 근력의 약화가 진행되었던 남매에서 효소 분석 및 유전자 분석으로 폼페병으로 진단되어 효소 보충 요법을 시행 중인 증례를 경험하였기에 보고한다.

증례보고 1

7세 남아로 생후 8개월 경 급성 장염으로 다른 병원에서 실시한 생화학적 검사에서 간효소 및 근육 효소 수치가 상승되어 있어(AST/ALT 189/143 IU/L, creatine kinase (CK) 1,061 IU/L, lactate dehydrogenase (LDH) 531 IU/L) 본원으로 전원되었다. 재태 연령 40주, 출생체중 3,950 g, 정상 질식 분만으로 출생하여 이전까지는 특이 증상 없이 지내왔다. 진찰 소견에서 간이 우측 늑골하 3횡지 정도에서 만져졌고 근

긴장도는 감소되어 있었다. 흉부 방사선 촬영에서 심장 비대 및 폐혈관 음영의 증가를 보였고, 심초음파 검사에서 비후성 심근병증을 보였다(Fig. 1). 당시 시행한 근전도 및 신경 전도 속도 검사는 정상이었다. 이후 비후성 심근병증에 대해 베타 차단제를 복용하며 경과 관찰하던 중, 5세경 목욕탕에서 미끄러져 양측 하지의 골절이 발생한 이후 우측 하지 근육의 가성비대가 발견되었으며 양측 하지의 근 위약감이 서서히 진행되었다. 신경학적 검사상 Gower 징후를 보였으며 생화학적 검사에서 AST/ALT 170/131 IU/L, CK/LDH 1,087/665 IU/L로 증가되어 있었다. 신경 전도 속도 검사는 정상이었으나 근전도 검사에서 근병증의 소견을 보였다(Fig. 2). 근육 생검 소견에서 당원 침착을 동반한 공포성 근 병변과 근 형질 및 근 형질막하 당원 축적 등 당원병 제2형에 합당한 소견을 보였다(Fig. 3). 말초 혈액 백혈구에서 측정된 GAA 활성도는 0.21 nmol/min/mg protein (정상, 0.5-0.7)으로 감소되어 있었고, GAA 유전자 검사에서는 c.[1669A>T]+[2132C>G] (p.I557F/p.T711R)의 복합 이형돌연변이를 보였다(Fig. 4). 베타 차단제를 복용하면서 외래 추적 관찰하던 중 만7세에 체중 26 kg (50-75 백분위수), 신장 122.7 cm (50-75 백분위

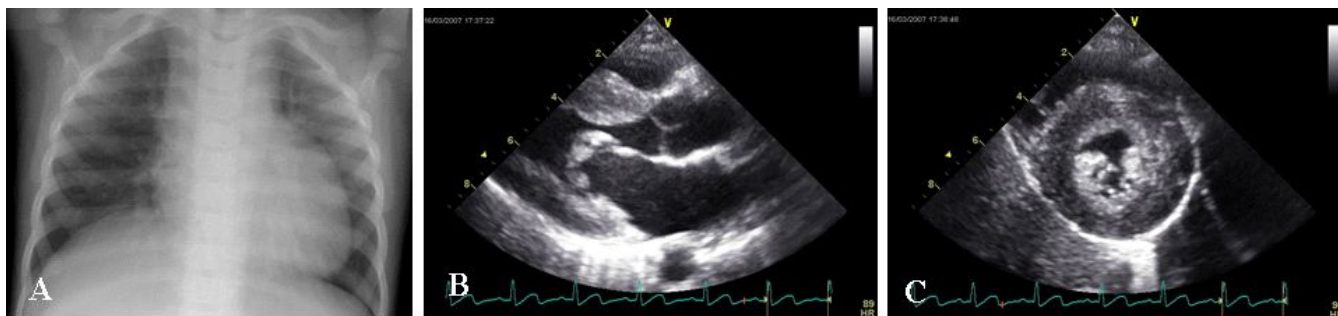


Fig. 1. Chest radiograph (A) and echocardiographic findings (B and C) of patient 1. A. Chest X-ray demonstrates cardiomegaly and increased pulmonary vascularity in both lungs. B and C. Hypertrophic cardiomyopathy with concentric left ventricular hypertrophy is noted on echocardiographic findings.

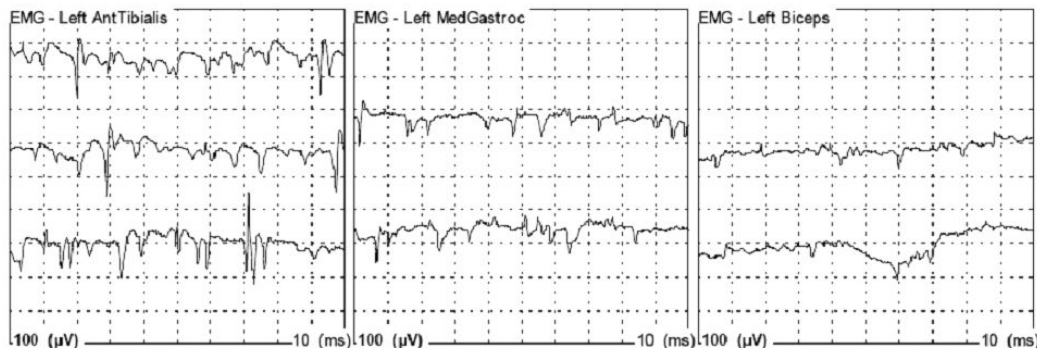


Fig. 2. Electromyographic findings of patient 1. There were increased insertional activities in all tested muscles, and fibrillation and positive sharp waves on rest. These findings are suggestive of generalized active myopathy.

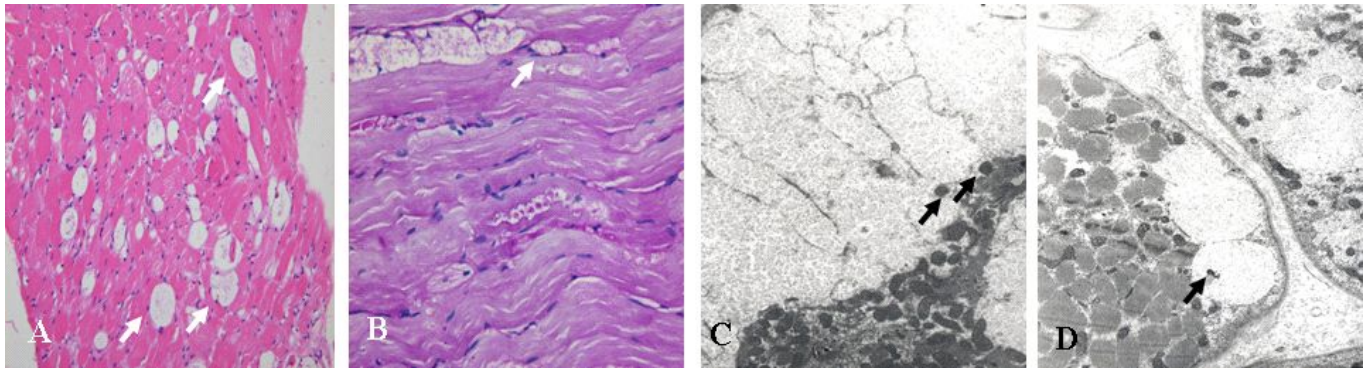


Fig. 3. Histologic findings of muscle biopsy in patient 1. There were vacuolar myopathy with glycogen accumulation on periodic-acid-Shiff (PAS) staining (A, X200) and hematoxylin and eosin (H & E) section (B, X200), and accumulation of glycogen in sarcoplasm and sarcolemma, and fibers with marked loss of myofibrils on electron microscopy (C and D).

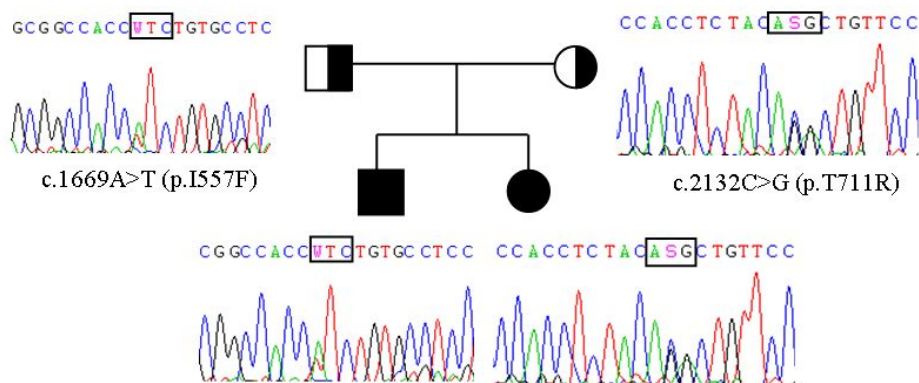


Fig. 4. Partial genomic sequences of the *GAA* gene in patients 1 and 2. Direct sequencing of the *GAA* gene identified compound heterozygotes, leading to the substitution of isoleucine (I) with phenylalanine (F) at codon position 557 and threonine (T) for arginine (R) at position 711 (p.I557F/p.T711R).

수)였고 간이 우측 늑골연하 3횡지 정도 만져졌으며, 유전자 재조합 GAA 효소 보충 요법을 시작하면서 2회 투여 후부터 간의 크기가 점차 감소하고 있다.

증례보고 2

3세 여아로 증례 1의 여동생으로 재태 연령 40주, 출생 체중 4,120 g, 정상 질식 분만으로 출생하여 특이 증상 없이 지내던 중, 생후 3개월 경 우연히 심잡음이 청진되어 내원하였다. 진찰 소견에서 우측 늑골연하 2횡지 정도 간이 만져졌다. 생화학적 검사에서 AST/ALT 152/88 IU/L, CK/LDH 237/1,062 IU/L로 증가되어 있었다. 흉부 방사선 촬영에서 심비대를 보였으며 폐혈관 음영은 양측 폐야에서 증가되어 있지 않았다. 심장 초음파 검사에서 비후성 심근병증의 소견을 보였다. 오빠가 폼페병으로 진단되어 같은 질환이 의심되어 시행한 *GAA* 유전자 검사에서 p.I557F/p.T711R로 오빠와 같은 결과를 보였다. 부

모의 유전자 분석을 시행한 결과 부친은 p.I557F 보인자였으며, 모친은 p.T711R 보인자였다. 16개월부터 혼자 걷기 시작하였으나 평지를 조금만 걸어도 힘들어하고 계단을 오를 때 난간을 잡고 힘들게 오르내렸으며 걸을 때마다 뒤통거리면서 걷는 양상을 보였다. 말을 배우기 시작하면서 비음(nasal voice)을 보였다. 만3세경 체중 11.5 kg (25-50 백분위수), 신장 90.2 cm (25-50 백분위수)였고 간이 우측 늑골연하 3횡지 정도 만져졌으며 Gower 징후 양성하였고, 이때부터 효소 보충 요법을 시작하면서 간 크기가 감소하고 근력이 점차 호전되고 있다.

고 찰

폼페병은 *GAA* 효소의 유전적 결핍에 의해 심장, 골격근, 내장근 세포의 라이소좀에 당원 축적을 일으키는 질환으로 *GAA* 유전자는 염색체 17q25.2-q25.3에 위치하고 이 유전자의 돌

연변이로 인해 폼페병을 일으키며 상염색체 열성으로 유전된다²⁾.

국내에서는 근육 조직 검사를 광학 현미경 하에서 관찰하여 1984년 첫 증례가 보고된 이래⁶⁾, 효소 분석 및 근육 조직 검사를 통해 진단된 폼페병이 드물게 보고되었다^{7, 8)}. 폼페병은 다양한 연령에서 여러 형태의 임상 양상으로 발현되는 질환으로 특히 영아에서는 빠르게 진행되는 심근병증으로 조기에 사망에 이르는 치명적인 질환이다⁹⁾. 영아형 폼페병은 생후 수개월 내에 근긴장저하, 근력 약화, 비후성 심근병증이 발생하여 돌 이전에 사망에 이른다. 그러나 비전형적 영아형 폼페병 환자들은 생후 수개월 이내에 증상을 보이고 전형적 영아형 폼페병에 비해 느린 임상 경과를 보이며 2세까지 생존하기도 한다⁵⁾. 국내에서 비전형적 영아형 폼페병이 1례 보고되어 효소 보충 요법이 시행되었으며 증상의 호전을 보였다¹⁰⁾. 전형적인 영아형 폼페병의 경우 효소 활성도가 거의 측정되지 않으나 비전형적 영아형 폼페병의 경우 잔존 효소 농도가 대개 측정된다³⁾.

폼페병의 진단은 임상 증상으로 의심할 수 있고 CK 측정을 선별 검사로 이용할 수도 있으며 근전도, 심전도, 심초음파 검사 등을 통해 진단에 도움을 받을 수 있다. 확진을 위해서는 근생검, GAA 효소의 활성도 측정 및 GAA 유전자 분석이 필요하다¹¹⁾. 폼페병의 원인인 GAA 유전자 돌연변이는 지금까지 130개 이상이 보고되었으며 (<http://www.hgmd.org/>), 주로 GAA 유전자의 3가지 주요 부위에 위치하고 있는데 개시 코돈인 엑손 2, 효소 촉매 부위(enzyme catalytic site)를 포함하는 엑손 10-11, 단백질의 highly conserved area인 엑손 14에 집중되어 있다^{12, 13)}. 본 증례에서는 복합 이형돌연변이로 2개의 과오(missense) 돌연변이가 발견되었는데 엑손 11에서 c.1699A>T (p.I557F/), 엑손 14에서 c.2132C>G (p.T711R) 돌연변이를 보였으며 모두 이전에 보고된 적이 없는 새로운 돌연변이로 과오 돌연변이가 많이 발견되는 hot spot에 위치하고 있어 단백질 기능에 영향을 끼치는 것으로 보인다.

최근 효소 보충 요법이 개발되어 폼페병의 조기 진단과 치료가 강조되고 있다¹⁴⁾. 특히 영아형 폼페병에서 효소 보충 요법으로 심비대가 감소하고 심기능 및 골격근 기능이 향상되어 생존 기간이 연장된다는 연구 결과가 다수 보고되었고 조기에 치료를 시작할 때 양호한 임상 경과를 나타내는 것으로 알려져 있어 이 질환의 조기 진단의 중요성이 더욱 강조되고 있다¹⁵⁻¹⁷⁾. 특히 본 증례와 같이 폼페병에 대한 가족력이 있는 경우 혹은 원인 불명의 심근병증이 있는 가족에서는 유전 상담을 통한 조

기 진단 및 치료가 병의 진행 경과를 늦추고 심각한 합병증의 진행을 막아 예후를 호전시키는데 도움이 될 수 있다. 본 증례의 환자들은 효소 보충 요법을 시작한지 얼마 되지 않아 심근병증의 호전이나 근력의 향상 정도를 평가하기에는 추적 관찰 기간 짧아 추후 신경학적 검사 및 심초음파로 호전 여부에 대한 추적 검사가 필요하겠다.

저자들은 남매에서 비후성 심근병증 및 진행성 하지 근력 약화로 발현된 비전형적인 영아형 폼페병을 경험하였기에 문헌 고찰과 함께 보고한다.

감사의 글

본 연구는 보건복지가족부 희귀내분비질환의 분자유전학적 진단 및 치료지침 개발 과제(A080588)의 연구비 지원에 의하여 이루어졌음.

국문초록

폼페병은 상염색체 열성으로 유전되는 질환으로 GAA 효소의 결핍에 의해 심장과 골격근 조직의 라이소좀과 세포질에 당원이 축적된다. 전형적 영아형 폼페병은 심비대, 호흡 부전, 근긴장 저하가 발생하고, 대부분 심폐 부전이나 호흡기 감염으로 1-2세 경에 사망에 이른다. 비전형적 영아형은 상대적으로 임상 양상이 경하고 진행이 느리다. 저자들은 영아기에 심근병증을 진단받고 서서히 근위부 근력의 약화가 진행되었던 남매에서 근생검, 효소 활성도 분석 및 GAA 유전자 분석으로 확진된 비전형적 영아형 폼페병을 경험하였기에 보고하는 바이다.

참고문헌

- 1) Kishnani PS, Howell RR. Pompe disease in infants and children. *J Pediatr* 2004;144:S35-S43.
- 2) van der Ploeg AT, Reuser AJ. Pompe's disease. *Lancet* 2008;372:1342-53.
- 3) Slonim AE, Bulone L, Ritz S, Goldberg T, Chen A, Martiniuk F. Identification of two subtypes of infantile acid maltase deficiency. *J Pediatr* 2000;137:283-5.
- 4) Klinge L, Straub V, Neudorf U, Schaper J, Bosbach T, Görlinger K, et al. Safety and efficacy of recombinant acid alpha-glucosidase (rhGAA) in patients with classical infantile Pompe disease: results of a phase II clinical trial. *Neuromuscul Disord* 2005;15:24-31.

- 5) Bembi B, Ciana G, Martini C, Benettoni A, Gombacci A, Deganuto M, et al. Efficacy of multidisciplinary approach in the treatment of two cases of nonclassical infantile glycogenosis type II. *J Inher Metab Dis* 2003;26:675-81.
- 6) Choo DH, Kim DK, Moon HR, Kim CK. A Case of Glycogen Storage Disease Type IIa. *J Korean Pediatr Soc* 1984;27:621-7.
- 7) Kim YH, Chung SY, Kim W, Whang KT, Chi JG. A Case of Glycogen Storage Disease Type IIa. *J Korean Neurol Assoc* 1992;10:559-65.
- 8) Cho A, Jeong GU, Lim BC, Park JY, Moon JH, Chae JH, et al. Clinical Characteristics of Childhood Pompe Disease. *J Korean Child Neurol Soc* 2007;15:83-9.
- 9) Kishnani PS, Hwu WL, Mandel H, Nicolino M, Yong F, Corzo D; Infantile-Onset Pompe Disease Natural History Study Group. A retrospective, multinational, multicenter study on the natural history of infantile-onset Pompe disease. *J Pediatr* 2006;148:671-6.
- 10) Jeon YH, Eun BL, Son CS, Lee DH. Clinical improvement in a case of atypical infantile onset Pompe disease with enzyme replacement therapy. *Korean J Pediatr* 2007;50:213-7.
- 11) Bembi B, Cerini E, Danesino C, Donati MA, Gasperini S, Morandi L, et al. Diagnosis of glycogenosis type II. *Neurology* 2008;71:S4-11.
- 12) Fernandez-Hojas R, Huie ML, Navarro C, Dominguez C, Roig M, Lopez-Coronas D, et al. Identification of six novel mutations in the acid alpha-glucosidase gene in three Spanish patients with infantile onset glycogen storage disease type II (Pompe disease). *Neuromuscul Disord* 2002;12:159-66.
- 13) Raben N, Plotz P, Byrne BJ. Acid alpha-glucosidase deficiency (glycogenosis type II, Pompe disease). *Curr Mol Med* 2002;2:145-66.
- 14) Kishnani PS, Corzo D, Nicolino M, Byrne B, Mandel H, Hwu WL, et al. Recombinant human acid α -glucosidase: major clinical benefits in infantile-onset Pompe disease. *Neurology* 2007;68:99-109.
- 15) Kishnani PS, Corzo D, Leslie ND, Gruskin D, Van der Ploeg A, Clancy JP, et al. Early treatment with alglucosidase alpha prolongs long-term survival of infants with Pompe disease. *Pediatr Res* 2009;66:329-35.
- 16) Kishnani PS, Nicolino M, Voit T, Rogers RC, Tsai AC, Waterson J, et al. Chinese hamster ovary cell-derived recombinant human acid alpha-glucosidase in infantile-onset Pompe disease. *J Pediatr* 2006;149:89-97.
- 17) Klinge L, Straub V, Neudorf U, Voit T. Enzyme replacement therapy in classical infantile pompe disease: results of a ten-month follow-up study. *Neuropediatrics* 2005;36:6-11.