

유전자 분석을 시행한 당원병 Ia형 1예

영남대학교 의과대학 내과학 교실, 병리학교실², 성균관대학교 의과대학 삼성서울병원 진단검사의학과³

이현주 · 은종렬 · 장병익 · 이정훈 · 이형우 · 최준혁² · 기창석³

=Abstract=

A case of glycogen storage disease type Ia performed molecular genetic analysis

Heon Ju Lee, M.D., Jong Ryul Eun, M.D., Byung Ik Jang, M.D.,
Jung Hoon Lee, M.D., Hyoung Woo Lee, M.D.,
Joon Hyuk Choi, M.D.² and Chang Suk Ki, M.D.³

Departments of Internal Medicine and Pathology², Yeungnam University College of Medicine, Daegu, Korea; Department of Laboratory Medicine³, Samsung Medical Center, Snugkyunkwan University School of Medicine, Seoul, Korea

Glycogen storage disease type Ia is caused by a deficiency of glucose-6-phosphatase (G6PC), which leads to glycogen accumulation in many organs including liver. We could diagnose a case of glycogen storage disease type Ia with molecular genetic analysis. A 17-year-old man visited Yeungnam university hospital because of abdominal discomfort. Clinical features were characterized by short stature, hepatosplenomegaly, accompanying hypoglycemia, hypercholesterolemia, hyperuricemia. Liver needle biopsy disclosed compatible findings of glycogen storage disease. Molecular genetic analysis of the G6PC gene was performed by direct sequencing method. We identified two mutations within the exon 5 of the G6PC gene, 727G>T and 743G>A. We report this rare case with a review of the literature.(Korean J Med 71:91-96, 2006)

Key Words : Glycogen storage disease type Ia, Gene analysis

서 론

당원병은 glucose-6-phosphatase의 부족 혹은 결핍에 의해 glycogen이 간이나 다른 장기에 축적됨으로써 초래되는 선천성 탄수화물 대사장애 질환으로 1929년 von Gierke가 처음으로 보고하였고, 국내에서는 1972년 서등이 최초로 증례 보고하였다¹⁾. 당원병은 우리나라에서도 간헐적으로 보고되었으나²⁻⁶⁾ 임상에서 당원병을 경험할 기회는 그리 많지 않다. 과거에는 간조직 검사에서

효소분석을 통해 진단하였으나 최근에는 유전자 분석으로 당원병을 진단하고, 환자의 유전자형과 표현형간의 상관관계를 연구하여 환자의 치료에 이용하려는 노력을 하고 있다⁶⁻⁸⁾. 저자들은 영남대학병원 내과에 상복부불쾌감으로 내원한 17세 남자 환자에서 간비종대, 고지혈증, 저혈당증, 고요산혈증 및 저신장이 있어 간조직 검사 및 유전자 분석을 시행하여 당원병 Ia형을 진단하였기에 문헌고찰과 함께 보고하는 바이다.

• 접수 : 2005년 11월 28일
• 통과 : 2006년 2월 7일
• 교신저자 : 이현주, 대구시 남구 대명동 317-1, 영남대학교의료원 소화기내과(705-717)
E-mail : hjlee@med.yu.ac.kr



Figure 1. The 17-year-old man presented short stature, abdominal distension, no axillary and pubic hair (arrows).

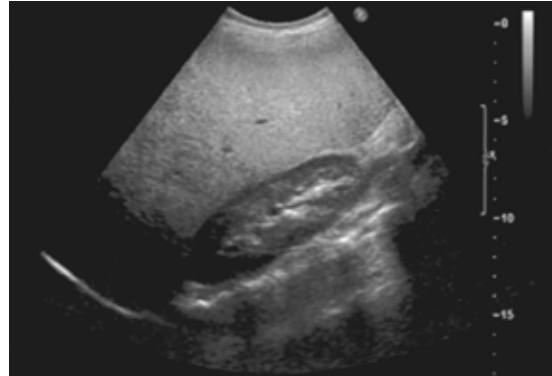


Figure 2. Liver ultrasonography showed hepatomegaly and moderate degree of fatty liver.

증 례

환 자 : 17세 남자

주 소 : 상복부 불쾌감

과거력 및 현병력 : 나이에 비해 키가 작고 성장이 느렸으나 별다른 검사를 하지 않고 지내다 최근 상복부 불쾌감이 있어 내원함.

가족력 : 어머니가 간암으로 사망하였고, 형이 군대에서 원인미상의 간질환으로 사망하였다고함.

진찰 소견 : 신장 144 cm, 체중 41 kg으로 각각 3백분위 미만이었으며, 혈압은 120/80 mmHg, 맥박수 90회/분, 호흡수 20회/분, 체온 36.5℃였다. 전신상태는 양호하였고, 의식은 명료하였으며 외형상 기형은 없었다. 심음, 호흡음 모두 정상이었으며, 복부는 팽창되어 있었으며 간이 우측 늑골 밑으로 약 8 cm, 비장이 좌측 늑골 밑으로 2 cm 정도 만져졌다. 액모 및 음모가 관찰되지 않았다 (그림 1).

검사실 소견 : 말초혈액 검사상 백혈구 6,010/uL, 혈

색소 11.2 g/dL, 혈소판 309,000/uL였고, 생화학검사에서 공복시 혈당 66 mg/dL, 요산 12.98 mg/dL, 총 콜레스테롤 368 mg/dL, HDL/LDL 콜레스테롤 24/137 mg/dL, 중성지방 1443 mg/dL, AST/ALT 98/62 IU/L, alkaline phosphatase 527 IU/L, γ -GTP 228 IU/L, 총 빌리루빈 0.4 mg/dL, 총 단백/알부민 8/4.92 g/dL, lactic acid 6.7 mmol/L, Na/K/Cl 140/5.6/96 mmol/L, BUN/creatinine 12.4/0.6 mg/dL였다. 혈액응고 검사상 PT/aPTT 10.7/30.8초, 바이러스 표지자는 HBsAg, HBsAb, HBcAb (IgG), anti-HCV 모두 음성이었으며, AFP 2.11 ng/mL였다. 자가항체검사에서 anti-smooth muscle Ab, anti-mitochondrial Ab, anti-LKM Ab 음성이었고, 혈청 ceruloplasmin은 22 mg/dL였다. 24시간 소변 구리는 1.1 ug이었고, 혈청 구리는 75.4 ug/dL였다. Fe/TIBC 117/525 ug/dL, ferritin 32.67 ng/mL였고, 호르몬 검사에서 FSH/LH 2.22/1.88 IU/L, testosterone 0.4 ng/mL, E2 10 pg/mL, TSH 2.93 mU/L, free T4 17.19 pmol/L, prolactin 2.09 ng/mL, ACTH 1.3 pg/mL, cortisol 19.04

Table 1. Combined anterior pituitary test showed normal stimulation of anterior pituitary gland.

	0	30	60	90	120min
Glucose (mg/dL)	67	26	22	40	48
hGH (ng/mL)	5.74	7.50	17.19	13.11	6.69
Cortisol (ug/dL)	21.90	18.05	27.35	32.09	30.52
Prolactin (ng/mL)	1.55	12.85	9.39	6.35	4.32
LH (IU/L)	1.88	9.83	23.43	18.64	15.75
FSH (IU/L)	2.22	3.1	3.35	3.59	3.33
TSH (uIU/mL)	2.69	15.61	13.05	8.44	7.26

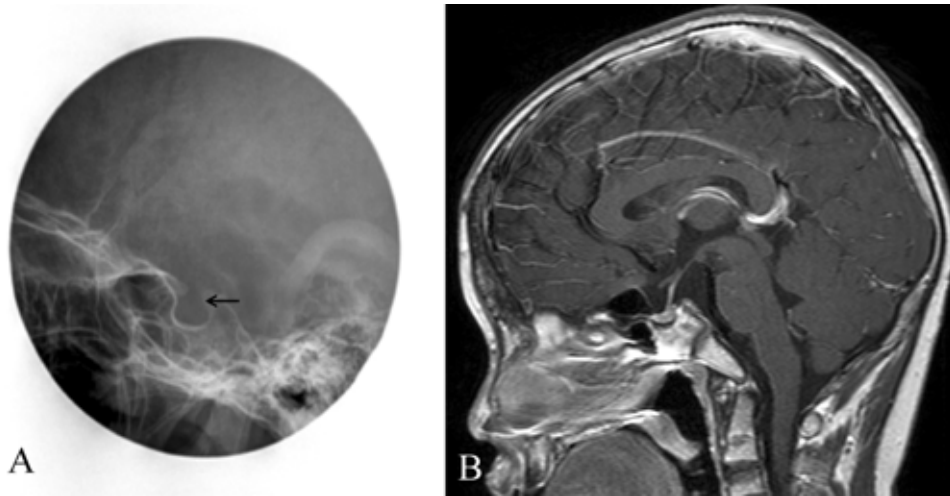


Figure 3. Sellar cone down view and brain MRI showed normal finding.



Figure 4. The epiphysis of ulna and radius was not enclose yet. So the bony age was estimated to be 10 years old (arrows).

ug/dL였다.

종합적 뇌하수체 전엽 기능검사(Combined anterior pituitary test)에서 insulin, TRH, LHRH 세가지 호르몬 주입 후 glucose, hGH, ACTH/TSH, prolactin, LH, FSH 반응은 정상이었다(표 1).

방사선 검사 : 흉부 사진은 정상이었고, 복부 초음파 검사상 간종대 및 비장종대와 중등도의 지방간 소견이 관찰되었다(그림 2). 두개골 Sella cone down view 및 뇌 자기공명영상은 정상소견이었고(그림 3), 방사선학적 골 연령은 요골과 척골의 골단(epiphysis)이 아직 닫히지 않아 10세 정도로 추정되었다(그림 4).

간조직 검사 : H&E 염색에서 경한 macrovesicular steatosis, 얇은 fibrosis septa, hepatocyte swelling, rarefied cytoplasm, nuclear glycogenosis 소견이 관찰되었고, PAS 염색에서 양성소견, DPAS 염색에서는 음성으로 나타나므로 당원병에 합당하였다(그림 5).

염색체 검사 : 46XY로 정상이었다.

유전자 분석 : 유전자 분석은 삼성서울병원 진단검사의학과 유전검사실에 의뢰하여 시행하였다. 임상적으로 가장 의심이 되고 빈도가 높은 당원병 Ia형에 대한 염색체 17q21에서 G6PC gene에 대한 돌연변이 분석을 시행하였는데, 환자말초혈액 백혈구로부터 genomic DNA를 분리하여 G6PC gene을 분석하였고, 모두 5개 exons의 direct sequencing method로 하였다. 이 중 5번 exon에서 727G>T (Leu216Leu) splice mutation과 743G>A

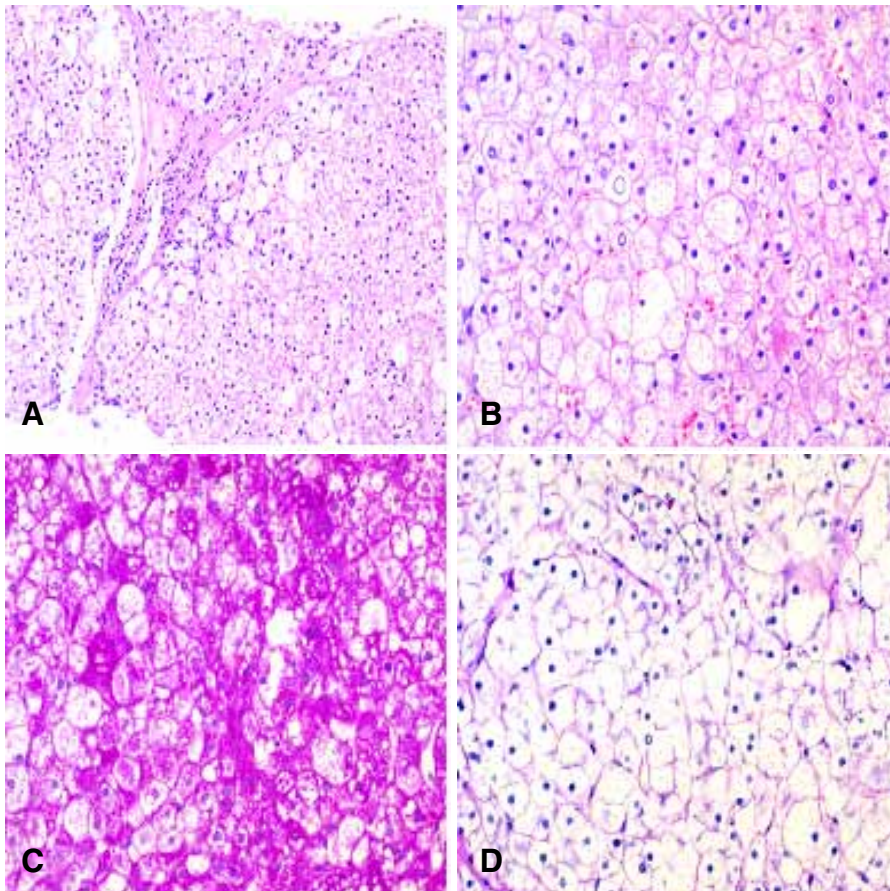


Figure 5. Liver needle biopsy showed that hepatocytes were swollen and had pyknotic nuclei with rarefied cytoplasm, occasional glycogenated nuclei and fibrous septa (A,B, H&E $\times 100$, $\times 200$). Hepatocytes were positive in periodic acid schiff (PAS) stain (C, $\times 200$) and negative in destase periodic acid schiff (DPAS) stain (D, $\times 200$). Thin fibrosis was noted in trichome stain (E, $\times 200$). These all findings are consistent with glycogen storage disease.

(Gly222Arg) missense mutation의 2개 돌연변이가 관찰되었다(그림 6).

진단 및 치료 : Glycogen storage disease Ia로 진단하고 allopurinol 300 mg/day, fibric acid 160 mg/day, uncooked cornstarch diet로 치료를 시작하고 외래 경과 관찰 중이다.

고 찰

당원병 Ia형은 glucose-6-phosphatase의 결핍에 의해 glycogen이 간, 신장, 장점막 등에 축적되는 상염색체 열성 유전질환으로 1929년 von Gierke에 의해 처음 보고되었고, 국내에서는 1972년 서 등이 최초로 증례 보고

하였다¹⁾. 당원병은 우리나라에서도 간헐적으로 보고되었으나²⁻⁷⁾ 여전히 임상에서 흔히 볼 수 있는 질환은 아니다. 간내 glycogen이 축적되어 소량의 포도당만이 간에서 유리되므로 저혈당이 발생하고, 2차적으로 고유산혈증, 고요산혈증, 고지혈증과 같은 생화학적 변화가 나타나며, 적절히 치료하지 않았을 때 저신장, 심한 간종대 등이 생긴다^{10, 11)}. 장기 합병증으로 저신장 외에 골다공증, 통풍, 신질환, 폐고혈압, 간선종, 간세포암 등이 있으며 이에 대한 증례 보고가 이루어 졌다^{4-6, 12)}.

간조직 검사상 glycogen의 축적으로 간세포는 커져 있으며 medium to large sized lipid vacuole 및 당원핵이 관찰된다¹⁵⁾. 과거에는 간조직에서의 glucose-6-

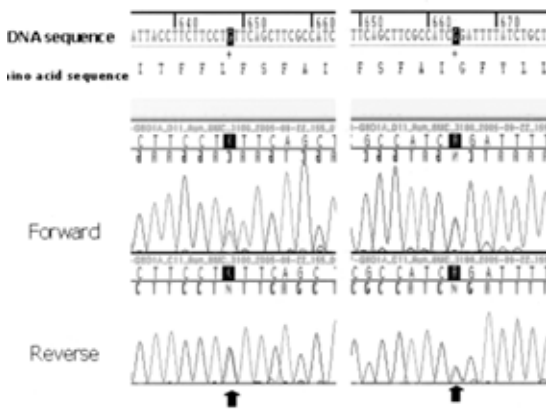


Figure 6. Molecular gene analysis showed two mutations within the exon 5 of the G6PC gene, 648G>T (727G>T*) and 664G>A (743G>A*). *The nucleotide positions were 648, 664 bp from the ATG translation start site based on the reference sequence; however, 727G>T, 743G>T were used in the text in line with the previous reports to avoid confusion.

phosphatase 활성도 측정에 의해 확진하였으나 최근 유전자 검사가 가능해지면서 여러 형태의 1형 당원병의 진단에 유전자 분석이 간조직 검사에서 효소분석을 대체하고 있다⁷⁻⁹⁾. 1993년 Lei 등이 염색체 17q21에 G6Pase를 encoding하는 유전자(G6PC)가 존재함을 확인한 후 당원병의 다른 형태들이 발견되어 현재 당원병 1형(von Gierke병)에서 11형까지 명명되었다¹⁴⁾.

Matern 등의 연구에서 G6PC mutation의 빈도는 exon 2의 326C>T (Arg83Cys), exon 5의 727G>T (Leu216Leu), exon 5의 1118C>T (Gln347Stop)순으로 각각 29.0%, 16.4%, 14.3%였고, 일본인의 경우 727G>T (Leu216Leu)가 84.6%로 가장 흔한 돌연변이였다⁸⁾. 한국인에 대한 연구로는 기 등이 Ia형의 당원병 환자 13명을 분석하였는데 727G>T mutation이 81%로 가장 많았다. 이와 같이 유전자 분석을 통한 연구가 많이 진행되고 있는데 당원병을 진단하는데 침습적인 간조직 검사를 대체할 수 있고, 산전진단을 통해 잠재적 환자를 찾아 조기에 치료할 수 있으며, 유전자형과 표현형간의 상관관계를 밝혀 환자의 임상경과 및 예후를 예측할 수 있을 것이라는 기대를 하고 있다⁷⁻⁹⁾. 일부에서는 유전자형과 표현형간의 상관관계가 존재하는데 예를 들면, G6PC 돌연변이에 대한 동질접합체(homozygosity) G188R의 경우 당원병 비 Ia표현형과 관련있고, 727G>T 돌연변이에

대한 동질접합체는 경한 표현형을 보이지만 간세포암의 발생위험은 증가한다고 한다⁸⁾. 그러나 아직 당원병의 유전자형과 표현형간의 상관관계가 명확히 밝혀진 것은 없다.

당원병 환자를 보다 효과적으로 관리하고 치료하기 위해서 유전자 분석 및 유전자형-표현형의 상관관계에 대한 보다 많은 연구가 이루어져야 할 것으로 생각한다.

중심 단어 : 당원병 Ia형, 유전자 분석

REFERENCES

- 1) 서동진, 신무현, 고창무, 이문호. Von Gierke씨 병 1예. 대한내과학회잡지 15:46-51, 1972
- 2) 전성국, 이태호, 유성태, 이서우, 장연복, 선덕재. von Gierke병 1예. 대한내과학회지 40:702-707, 1991
- 3) 최영일, 최영인, 박지원, 정윤석, 김현주. 제 Ia형 당원병 1예. 대한내분비학회지 14:786-792, 1999
- 4) 김현국, 윤지열, 이은영, 이창근, 박중열, 유빈, 문희범. 심한 통풍을 동반한 당원병 Ia형의 임상경과 1예. 대한내과학회지 63:421-425, 2002
- 5) 김은경, 유한옥, 제갈양진, 전병민, 홍상범, 심태선, 임채만, 고윤석, 김우성, 김동순, 김원동, 이상도. 폐고혈압증을 동반한 제 Ia형 당원병 1예. 결핵 및 호흡기질환 48:973-979, 2000
- 6) 송상용, 김철우, 김용일, 서정기. 당원축적병에 발생한 다발성 간세포선종 1예보고. 대한소화기병학회지 26:586-591, 1994
- 7) Ki CS, Han SH, Kim HJ, Lee SG, Kim EJ, Kim JW, Choe YH, Seo JK, Chang YJ, Park JY. Mutation spectrum of the glucose-6-phosphatase gene and its implication in molecular diagnosis of Korean patients with glycogen storage disease type Ia. Clin Genet 65:487-489, 2004
- 8) Matern D, Seydewitz HH, Bali D, Lang C, Chen YT. Glycogen storage disease type I: diagnosis and phenotype/genotype correlation. Eur J Pediatr 161 (Suppl):S10-S19, 2002
- 9) Qiu WJ, Gu XF, Ye J, Han LS, Zhang YF, Liu XQ. Molecular genetic analysis of glycogen storage disease type Ia in 26 Chinese patients. J Inherit Metab Dis 26:811-812, 2003
- 10) Wolfsdorf JI, Weinstein DA. Glycogen storage diseases. Rev Endocr Metab Disord 4:95-102, 2003
- 11) Rake JP, Visser G, Labruno P, Leonard JV, Ullrich K, Smit GP. Glycogen storage disease type I: diagnosis, management, clinical course and outcome: results of the European Study on Glycogen Storage Disease Type I(ESGSD I). Eur J Pediatr 161

(Suppl):S20-S34, 2002

- 12) Franco LM, Krishnamurthy V, Bali D, Weinstein DA, Arn P, Clary B, Boney A, Sullivan J, Frush DP, Chen YT, Kishnani PS. *Hepatocellular carcinoma in glycogen storage disease type Ia: a case series. J Inherit Metab Dis* 28:153-162, 2005
- 13) Lei KJ, Shelly LL, Pan CJ, Sidbury JB, Chou JY. *Mutations in the glucose-6-phosphatase gene that cause glycogen storage disease type Ia. Science* 262: 580-583, 1993
- 14) Chen YT. *The glycogen storage diseases. In: Scriver CR, Beaudet AL, Sly WS, Valle D, Childs B, Kinzler KW, Vogelstein B, eds. The metabolic and molecular bases of inherited disease. p.1521-1551, New York, McGraw-Hill, 2000*
- 15) Zakim D, Boyer TD. *Hepatology. 3rd ed. p.1587-1600, Philadelphia, WB Saunders Co, 1996*