

유전자분석과 신장 조직검사를 통해 진단된 Fabry 병 2예

순천향대학교 의과대학 천안병원 ¹내과학교실, ²병리학교실

윤규태¹ · 장영환¹ · 이선효¹ · 이지혜² · 양종오¹ · 이은영¹ · 홍세용¹

Two Cases of Fabry Disease in Women with Proteinuria Diagnosed by Molecular Analysis of the α -Galactosidase A Gene and Kidney Biopsy

Kyu Tae Yoon¹, Young Hwan Jang¹, Sun Hyo Lee¹, Ji Hye Lee², Jong Oh Yang¹, Eun Young Lee¹, and Sae Yong Hong¹

Department of ¹Internal Medicine and ²Pathology, Soonchunhyang University Cheonan Hospital,
Soonchunhyang University College of Medicine, Cheonan, Korea

Fabry disease is an X-linked lysosomal storage disorder caused by α -galactosidase A deficiency, which results in the intracellular accumulation of globotriaosylceramide and leads to severe painful neuropathy with progressive renal, cardiovascular, and cerebrovascular dysfunction and early death. We report 52- and 55-year-old women with proteinuria and hematuria that were proven to be due to Fabry disease. A gene analysis using PCR direct sequencing confirmed a missense mutation of the GLA (α -galactosidase A) gene. Electron microscopy of a kidney biopsy showed lamella inclusion bodies, which are typical findings of Fabry disease. The patients were treated with enzyme replacement therapy as outpatients. They had a reduction in proteinuria and normal renal function. (Korean J Med 2015;89:571-575)

Keywords: Fabry disease; Proteinuria; α -galactosidase A

서 론

Fabry 병은 α -galactosidase A의 결핍으로 세포 내 리소좀(lysosome)에 globotriaosylceramide (Gb3)가 축적되는 질환이다. 이 질환은 반성 열성으로 유전되는 특징이 있고, 1898년 Fabry와 Anderson에 의해 처음 기술되었다. 임상 증상은 사지의 통증, 피부질환, 무한증, 심혈관계, 뇌혈관계, 신장 혈관

장애를 동반한다. 진단은 말초혈액 내 α -galactosidase A 활성도 감소와 조직검사를 통해 확진된다.

저자들은 단백뇨와 현미경적 혈뇨가 있고 Fabry 병의 가족력이 있는 자매에서 α -galactosidase A 유전자 분석과 신장 조직검사를 통해 진단된 Fabry 병 2예를 경험하였기에 문헌 고찰과 함께 보고하는 바이다.

Received: 2015. 3. 26

Revised: 2015. 5. 27

Accepted: 2015. 6. 11

Correspondence to Jong Oh Yang, M.D., Ph.D.

Department of Internal Medicine, Soonchunhyang University Cheonan Hospital, Soonchunhyang University College of Medicine, 31 Suncheonhyang 6-gil, Dongnam-gu, Cheonan 31151, Korea

Tel: +82-41-570-3760, Fax: +82-41-570-3919, E-mail: joyang@schmc.ac.kr

Copyright © 2015 The Korean Association of Internal Medicine

This is an Open Access article distributed under the terms of the Creative Commons Attribution Non-Commercial License (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc/3.0/>) which permits unrestricted noncommercial use, distribution, and reproduction in any medium, provided the original work is properly cited.

증례

증례 1

환자: 박○옥, 여자, 52세

주소: 단백뇨, 혈뇨

현병력: 환자는 8년 전부터 단백뇨 및 혈뇨가 있었고 3년 전 다른 대학병원에 내원하여 사구체 신염 진단 하에 valsartan 80 mg을 복용하였고 소변검사 결과 단백뇨가 지속되어 본원 신장내과로 내원하였다. 외래에서 시행한 검사에서 단백뇨 및 혈뇨가 있어서 신장 조직검사를 위해 입원하였다.

과거력: 특이소견 없음.

가족력: 4남 3녀 중 여섯째로 첫째 언니와 그 아들이 Fabry 병으로 진단되어 타 대학병원에서 효소 대체요법을 받고 있다(Fig. 1).

진찰소견: 입원 시 혈압은 110/60 mmHg, 맥박수 64회/분, 호흡수 16회/분, 체온 36.5°C이었다. 키는 163 cm, 체중은 54 kg이었다. 의식은 명료하였고 흉부 청진 시에 양측 폐야에서 호흡음이 잘 들렸고 심박동은 규칙적이며 심잡음은 들리지 않았다. 복부 청진 시에 장음은 정상이었고, 압통이나 반발통은 없었다. 양측 하지의 함요부종은 관찰되지 않았고 전신 피부에 특이소견은 없었다.

검사소견: 혈액 검사에서 백혈구 5,650/mm³, 혈색소 13.2 g/dL, 혈소판 212,000/mm³이었다. 일반화학검사서 총단백 7.2 g/dL, 알부민 4.5 g/dL, BUN 10.2 mg/dL, 크레아티닌 0.7 mg/dL이었고 그 외 다른 이상소견은 보이지 않았다. 소변검사서 단백질(2+), 광학현미경 고배율에서 5-9개의 적혈구가

관찰되었다. Spot urine 단백/크레아티닌비는 601 mg/g이었다. 24시간 소변검사서 단백질 533.0 mg, 크레아티닌 1,043.9 mg이었다.

방사선 검사: 흉부 X-ray에서 특이 소견이 없었고, 복부 computed tomography (CT)에서 양쪽 신장의 이상소견은 보이지 않았다.

심전도 검사: 좌심실 비대 소견을 보였으나 심초음파 검사에서 이상은 없었다.

신장 조직검사: 광학현미경에서 32개의 사구체 중 2개에서 전경화증을 보였고, 메산지움 기질의 정도의 팽창을 보였고 메산지움 세포의 정도의 세포 증식 소견을 보였다. 사구체 모세혈관 벽은 약간 두꺼워져 있었고 세뇨관 상피세포의 투명하나 거품양상의 공포가 관찰되었다. 간질의 부종은 없었으나 정도의 섬유화와 염증세포 침윤 소견을 보였다. 혈관에서 중등도로 혈관 내막이 두꺼워져 있었고, 혈관 중막의 경화소견 및 혈관 내피세포는 투명하나 거품양상의 공포가 관찰되었다. 면역형광검사에서는 메산지움의 IgM 축적 소견(1+)을 보였다. 전자현미경에서 전자고밀도의 침착은 없었고, 사구체 기저막 두께는 정상이었으며, 족세포발달기의 소실이 모세혈관 바깥 표면의 50-60%에서 보였고, 족세포에 전자고밀도의 층판 구조를 보이는 특징적인 층판소체(Zebra body)를 볼 수 있었다(Fig. 2).

효소 검사: 혈액으로 시행한 α -galactosidase activity (조직내 활성도)는 0.59 nmol/min/mg protein (0.5-2.0)으로 정상이었다.

안구 검사: 소용돌이 모양의 각막 혼탁(vortex keratopathy)

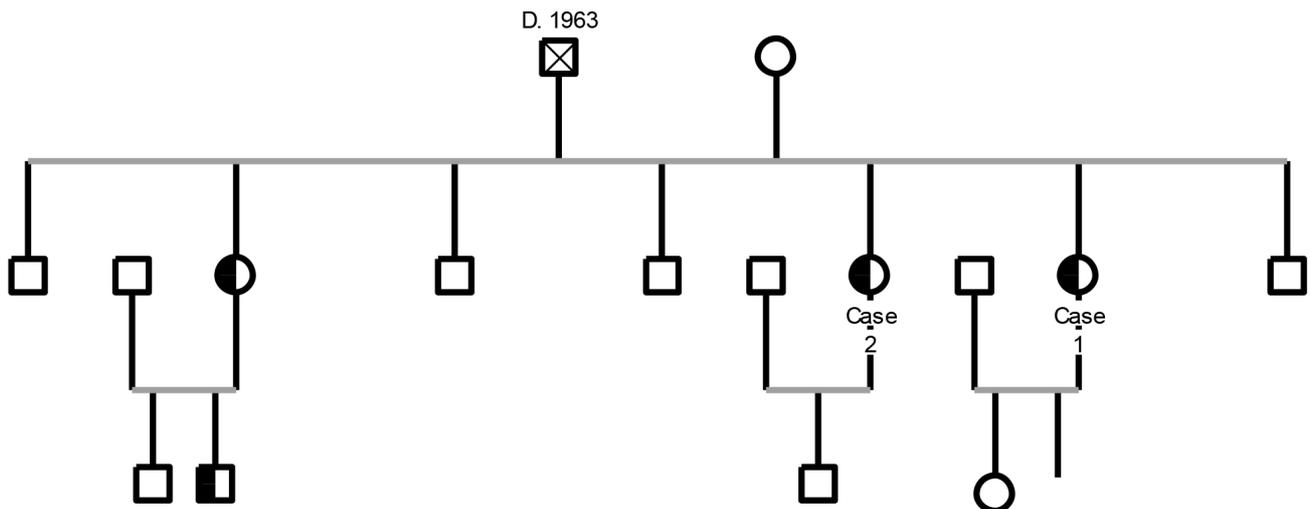


Figure 1. Pedigree of the cases. The two patients (cases 1 and 2) and their sister and nephew had Fabry disease. The oldest sister and her son are being treated for Fabry disease in another university hospital.

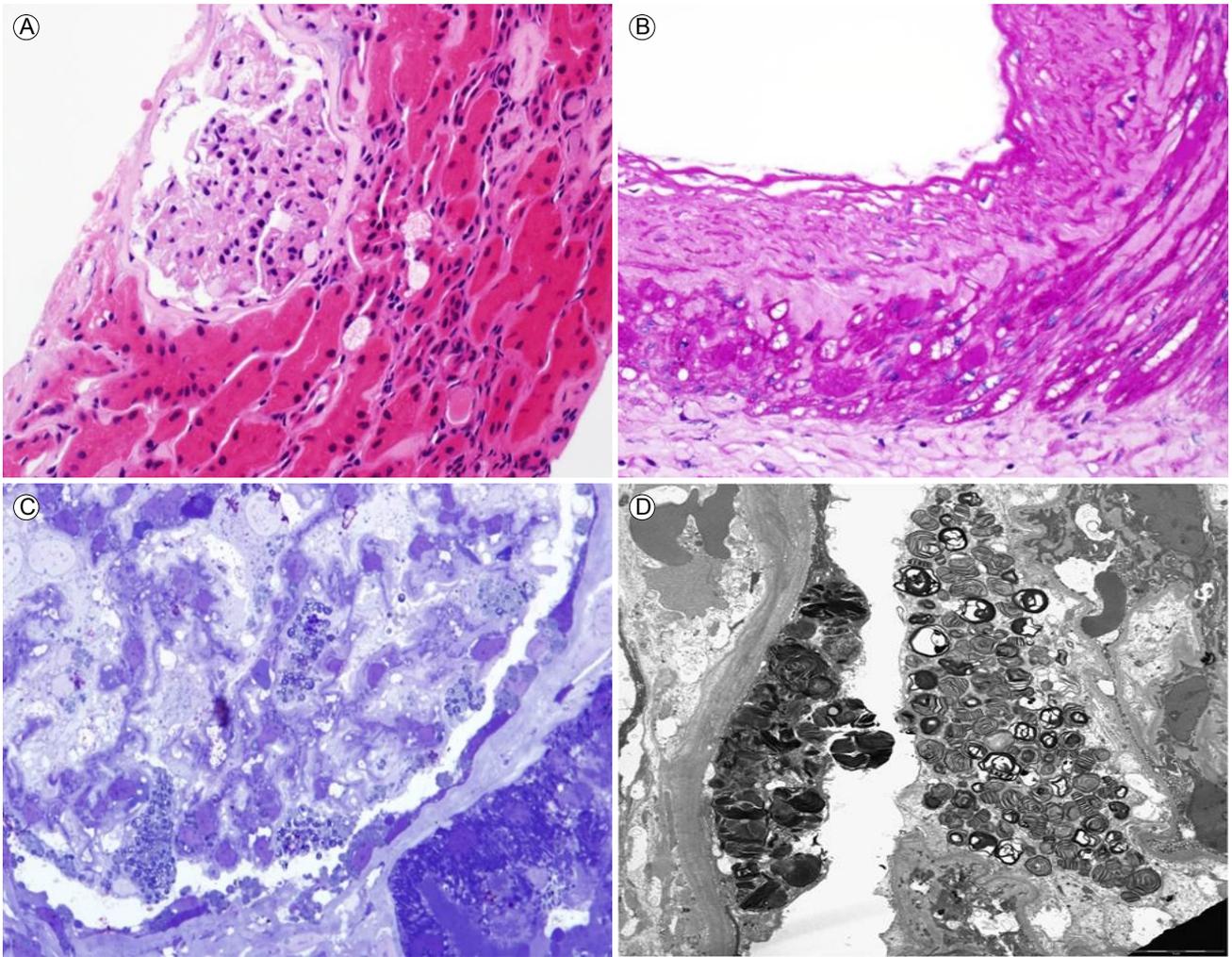


Figure 2. (A) Several visceral epithelial cells show prominent fine cytoplasmic vacuolization. Fine vacuolization is also seen in the tubular epithelial cells ($\times 400$, H&E). (B) This artery shows intimal fibrosis and cytoplasmic vacuolization in smooth muscle cells of the media ($\times 400$, PAS stain). (C) A toluidine blue-stained semi-thin section shows lamellar intracytoplasmic structures in the visceral epithelial cells ($\times 1000$). (D) On electron microscopy, myeloid or zebra bodies are identified in the visceral and parietal epithelial cells ($\times 3000$).

이 관찰되었다(Fig. 3).

유전자 분석: 환자의 유전자를 PCR direct sequencing으로 분석하여 GLA (α -galactosidase A) 유전자에서 질병연관성이 있는 것으로 추정되는 병원성 돌연변이 c.679C > T (pR227X) heterozygote가 검출되었고, α -galactosidase A를 생성하는 GLA gene exon 5 중 227번째 codon의 arginine이 stop codon으로 변경하는 돌연변이를 확인하여 Fabry 병을 확진 할 수 있었다.

치료 및 경과: 환자는 valsartan 80 mg 복용 중이고, α -galactosidase (Fabrazyme) (Genzyme Corporation, Cambridge, MA, USA) 54 mg을 2주 간격으로 정맥주사로 투여하였고, 주입 시 특별한 부작용은 호소하지 않았다. 외래에서 시행한 혈청



Figure 3. Slit lamp photographs of case 1 showing vortex keratopathy.

크레아티닌 0.6 mg/dL이었고 spot urine 단백/크레아티닌비 616 mg/g이었다. 안지오텐신효소억제제와 함께 향후 2주 간격으로 Fabrazyme (Genzyme Corporation)을 투여하며 외래 관찰 중이다.

증례 2

환 자: 박○희, 여자, 55세

주 소: 혈뇨

현병력: 수년 전부터 현미경적 혈뇨가 있었고 Fabry 병의 가족력이 있어서 신장 조직검사를 위해 입원하였다.

과거력: 특이소견 없음.

가족력: 4남 3녀 중 셋째로 첫째 언니와 그 아들이 Fabry 병으로 진단되었고, 여동생(증례 1)도 Fabry 병으로 진단되었다.

진찰소견: 내원 당시 혈압은 100/60 mmHg, 맥박 72회/분, 호흡 수 16회/분, 체온 36.6°C이었다. 병색 소견은 보이지 않았으며 공막의 황달 소견 보이지 않았고, 결막은 창백하지 않았다. 심음은 규칙적이며, 잡음은 들리지 않았으며 호흡음도 깨끗하였다. 복부 촉진에서 압통, 장기 비대 소견은 보이지 않았다. 사지에 부종은 없었고 신경학적 검사에서 이상 소견은 보이지 않았다.

검사소견: 말초 혈액검사에서 백혈구 6,160/mm³, 혈색소 11.5 g/dL, 혈소판 209,000/mm³이었다. 일반화학검사에서 총단백 7.0 g/dL, 알부민 4.3 g/dL, BUN 17.7 mg/dL, 크레아티닌 0.6 mg/dL이었고 그 외 다른 이상소견은 보이지 않았다. 소변검사에서 단백질(trace), 광학현미경 고배율에서 5-9개의 적혈구가 관찰되었다. Spot urine 단백/크레아티닌비는 441 mg/g 이었고 24시간 소변검사에서 단백질 93.5 mg이었다.

방사선 검사: 흉부 X-ray에서 우상엽에 이전의 결핵 병소를 보였고, 단순 복부촬영에서는 특이 소견이 없었다. 복부 CT에서 양쪽 신장의 이상은 없었다.

심전도 검사: 심전도 검사에서 정상 소견이었고, 심 초음파검사에서도 이상은 없었다.

신장 조직검사: 광학현미경에서 32개의 사구체 중 1개에서 부분 경화증 소견을 보였다. 메산지움 기질의 정도의 팽창을 보였고, 메산지움 세포의 정도의 세포 증식 소견을 보였다. 사구체 모세혈관 벽은 얇고, 혈관 내 증식소견은 보이지 않으나 족세포 세포질에 거품형태가 관찰되었다. 세뇨관 위축은 경하며 염증 세포 침윤 소견은 보이지 않았고 세뇨관 상피 세포 일부에 거품양상의 세포질이 보였다. 간질의 부종은 없었으나 정도(4-5%)의 섬유화와 염증세포 침윤 소견을

보였다. 혈관에서 중등도 내지 중증으로 혈관 내막이 두꺼워져 있었고, 혈관 중막의 경화소견 및 혈관벽의 무정형의 물질 침착이 관찰되었다. 면역형광검사에서는 메산지움의 IgM 축적 소견(trace)이 보였다. 전자현미경에서는 전자고밀도의 침착은 없었고, 사구체 기저막 두께는 얇았으며(254.3 nm), 족세포발달기의 소실이 모세혈관 바깥 표면의 60-70%에서 보였고, 족세포 및 두정부 상피세포에 증판소체(Zebra body)가 관찰되었다.

효소 검사: 혈액으로 시행한 α -galactosidase activity (조직 내 활성도)는 3.85 pmol/punch/hr (4.9-38.2)로 감소되어 있었다.

안구 검사: 소용돌이 모양의 각막 혼탁(vortex keratopathy)이 관찰되었다.

유전자 분석: 환자의 유전자를 PCR direct sequencing으로 분석하여 GLA 유전자에서 질병연관성이 있는 것으로 추정되는 병원성 돌연변이 c.679C > T (p.R227X) heterozygote가 검출되었고, α -galactosidase A를 생성하는 GLA gene exon 5 중 227번째 codon의 arginine이 stop codon으로 변경하는 돌연변이를 확인하여 Fabry 병을 확진할 수 있었다.

치료 및 경과: 환자는 α -galactosidase (Fabrazyme) (Genzyme Corporation) 46 mg을 2주 간격으로 정맥주사로 투여하였고, 주입 시 특별한 부작용은 호소하지 않았다. 외래에서 시행한 혈청 크레아티닌 0.6 mg/dL이었고, 연고지 관계로 다른 대학병원으로 전원되어 효소 대체요법을 시행 중이다.

고 찰

파브리 병(Fabry disease)은 글리코스핑고리피드(glycosphingolipid)의 유전적 대사 장애로 생기는 병으로, 용해소체 효소인 α -galactosidase A의 결핍[1]으로 ceramidetrihexoside가 신장을 포함한 다양한 조직에 침착되는 질환이다. 1898년 Anderson과 Fabry가 각각 전신에 혈관종이 있는 환자들을 보고하면서 angiokeratomacorporisdiffusum이라고 명명하였다. 1960년대 상기 질환에서 α -galactosidase A라는 효소가 결핍되어 있음이 밝혀졌고, Optiz 등에 의해 반성 열성 유전(X-linked recessive)을 하고 있음이 알려졌다.

임상 증상으로 미만성 구간혈관 각화증[2], 각막혼탁[3], 심혈관 질환[4], 신경학적 증세[5]가 나타난다. 미만성 구간혈관 각화증(diffuse angiokeratoma)은 glycosphingolipid가 내피세포에 침착됨으로서 약화된 피부 혈관의 확장으로 생기지만 다른 전신질환에서도 생길 수 있다. 각막 혼탁은 대개 증세가 없어 세극등 현미경 검사로 진단하게 되며 특히 보균자에게

유용할 수 있다. 신경학적 증세는 일시적인 심한 통증[6], 지속적인 선단 지각이상, 심혈관질환, 자율계 신경병증[7]으로 크게 나눌 수 있다. 어린 시절에 시작하는 일시적인 심한 통증이 이 질환의 초기에 특히 반접합체(hemizygotes)인 남성에게서 나타난다. 대개 운동, 감정적 스트레스, 급작스런 온도 변화 등에 의해 통증이 유발되며 류마티스 열로 오인하는 발열이 발생하기도 한다. 심근층, 전도 조직, 대동맥, 관상동맥, 판막 소엽 등에 글리코스핑고리피드가 축적되어 다양한 병리학적 양상을 보이게 된다. 특히 삼첨판에 침범하여 좌심방, 좌심실의 확장을 보이게 된다. 히스 결절과 방실 결절에 침착됨으로써 빠른 전도를 유발하여 PR 간격이 짧아지는 심전도 이상소견을 흔히 동반하여 50세 전에 신부전이나 심혈관 질환으로 사망하게 된다[8].

본 증례에서는 증례 1과 2는 자매 관계이며 큰 언니와 그 아들이 Fabry 병으로 진단을 받았다. 지금까지 국내에서는 Choi 등[2], Kim 등[9]은 모세혈관 확장성 구진을 보이는 피부 병변의 조직검사 소견을 기초로 하였으며, Kim 등[9]은 국내에서는 처음으로 신장 조직검사와 효소 활성도 검사를 직접 측정함으로써 형제에서 발생한 Fabry 병을 보고하였으며 Kim 등[9]은 신이식의 상대적 금기 질환인 Fabry 병이 진단된 환자에게 신 이식 후 4년 이상 신기능을 정상으로 유지하고 있는 예를 보고하였다. Lee 등[10]은 말기신부전으로 진행된 Fabry 병에서 복막투석으로 혈압이 조절되고 시력 및 심비대 증의 호전과 간헐적인 고열 및 하지 동통의 증상이 호전된 예를 보고하였다.

Fabry 병의 진단은 임상 증상과 전자현미경에서 층판 구조를 보이는 특징적인 층판소체(Zebra body)의 세포질 내의 봉입체와 같은 조직검사에서 특이한 현미경적 소견과 세극 등 현미경검사로 각막 변화, 그리고 α -galactosidase A라는 효소의 결핍을 확인하여 진단할 수 있다. 증례 1에서는 이에 합당한 세뇨관 상피세포의 공포, 메산지움의 크기 증가, 사구체의 전반적인 경화소견을 확인할 수 있었고, 증례 2에서는 사구체 부분 경화, 메산지움 크기 증가, 다리 세포의 공포 형성과 같은 특징을 보였다.

최근까지 Fabry 병의 치료로 통증 조절 등 대증적 지지요법이 주를 이루었으나, α -galactosidase A의 투여로 Gb3의 축적을 막을 수 있음이 확인되면서 이 질환의 치료와 예방이 가능해졌고, 이에 따라 관심이 높아지고 있다. 효소 대체 요법 이후 본원에서 추적관찰 중인 증례1의 경우 혈중 크레아티닌은 안정적으로 유지 중이며, Spot urine 단백/크레아티닌

비의 감소 소견을 보이고 있다. 앞으로 단백뇨가 있는 환자에서 원인이 불분명할 경우 Fabry 병의 감별진단을 위해 신장 조직검사가 필요할 것으로 생각되며, 여자 환자에서는 무증상이더라도 효소 활성도 검사나 유전자 분석을 통해 확진할 수 있고 피부, 눈, 심혈관계, 신경계 질환 등의 합병증에 대한 적극적인 검사가 필요하다고 생각된다.

요 약

본 증례는 단백뇨와 현미경적 혈뇨가 있고 Fabry 병의 가족력이 있는 여자 환자에서 α -galactosidase A 유전자 분석과 신장 조직검사를 통해 진단된 Fabry 병 2예를 경험하였기에 문헌고찰과 함께 보고하는 바이다.

중심 단어: 파브리병; 단백뇨; 알파 갈락토시데이즈

REFERENCES

1. Brady RO, Gal AE, Bradly RM, Martensson E, Warshaw AL, Laster L. Enzymatic defect in Fabry's disease ceramide trihexosidase deficiency. N Eng J Med 1967;276:1163-1167.
2. Choi SW, Park CW, Choo EH, et al. A case of angiokeratoma corporis diffusum. Korean J Dermatol 1984;22:522-526.
3. Klein P. Ocular Manifestations of Fabry's disease. J Am Optom Assoc 1986;57:672-674.
4. Ferrans VJ, Hibbs RB, Burda CD. The heart in Fabry's disease: a histochemical and electron microscopic study. Am J Cardiol 1969;24:95-110.
5. Christensen HO, Reske-Nielsen E. The central nervous system in Fabry's disease; a clinical, pathological, and biochemical investigation. Arch Neurol 1971;25:351-359.
6. Pyeritz RE, Bender WL, Lipford EH 3rd. Anderson--Fabry disease. Johns Hopkins Med J 1982;150:181-187.
7. Cable WJ, Kolondney EH, Adams MD. Fabry disease: impaired autonomic function. Neurology 1982;32:498-502.
8. Sheth KJ, Roth DA, Adams MB. Early renal failure in Fabry's disease. Am J Kidney Dis 1983;6:651-654, 1983.
9. Kim DY, Kim GY, Kim MC, Kim JJ, Sin SH, Lee HY. Fabry's disease in two brothers. J Korean Med Assoc 1989;32:1362-1368.
10. Lee SH, Kim HS, Kim SK, et al. A case of Fabry's disease with chronic renal failure effectively managed with CAPD. Kidney Res Clin Pract 1993;12:690-697.