

## 당원 축적증 (Glycogenosis)

—1예 보고 및 문헌고찰—

연세대학교 의과대학 병리학교실

최원희 · 권태정 · 박찬일 · 이유복

연세대학교 의과대학 소아과학교실

김 명 진 · 정 기 섭

= Abstract =

### Glycogenosis

—Report of a case—

Won Hee Choi, M.D., Tai Jung Kwon, M.D., Chan Il Park, M.D.,  
Yoo Bock Lee, M.D., Myung Jin Kim, M.D.\* and Ki Sup Chung, M.D.\*

Department of Pathology and Department of Pediatrics\*, Yonsei University College of Medicine,  
Seoul, Korea

With knowledge of the clinical presentation, the response of blood sugar level to intravenous injection of glucagon or epinephrine, and the light and electron microscopic findings of liver and skeletal muscle, a presumptive diagnosis can be made in most of the glycogenosis.

We have experienced a case of type I glycogenosis in a 13-year-old male patient, who presented severe hepatosplenomegaly, hypoglycemia, hyperlipidemia and hyperuricemia without any skeletal abnormalities.

The hypoglycemia after 24 hour-fasting failed to respond to glucagon or epinephrine tests. The liver cells were swollen apparently due to accumulation of large amount of glycogen which was confirmed by PAS, diastase-PAS and Best's carmine stains, and fatty metamorphosis. Nuclear glycogenation was present in periportal hepatocytes. Portal or septal fibrosis was not noted. The electron microscopy of the liver clearly demonstrated uniform increase of normal glycogen particles with displacement of other intracellular organelles, numerous lipid droplets and nuclear glycogenation.

With these findings one can make a presumptive diagnosis of type I glycogenosis until ultimate chemical proof of glucose-6-phosphatase deficit.

### 서 론

당원축적증이란 유전적으로 당원의 대사에 관여하는 효소가 결핍되어 신체 여러 조직 장기에 정상, 혹은 비정상 당원이 축적(glycogen storage)되는 것을 말하

며, 결핍 효소의 종류 및 효소가 결핍된 장기에 따라 지금까지 11가지 유형이 밝혀져 있다<sup>1)</sup>. 최초의 당원 축적증은 1921년 Wagner와 Parnas<sup>2)</sup>에 의하여 기술된 바 있으나, 이 분야에 대한 활발한 연구는 1952년 Cori 및 Cori<sup>3)</sup>가 당원축적증환아에서 효소의 결핍을 생화학적으로 입증한 이후이다. 소아에서 간장

접 수 : 1982년 12월 11일

비대, 저혈당, 성장 지연, 혈중 지방 증가등이 있으면 반드시 당원축적증의 가능성에 유념하여야 하며<sup>1,4,5</sup>, 물론 각 유형에 해당하는 효소의 결핍을 화학적으로 증명하는 것이 결정적인 진단 방법이지만, 이학적 소견, 임상 검사소견, 광학 및 전자 현미경적 소견들을 종합하면 어느 유형인지를 추정할 수 있다<sup>6</sup>.

저자들은 제 1유형으로 사료되는 당원축적증 1예를 경험한 바 보고하는 바이다.

### 증 례

환자는 13세 남자로서 5~6세 경부터 비출혈 및 피하출혈이 잦았으며, 입원 전 약 5일간의 기침과 발열을 주소로 입원하였다. 환아는 NSVD로 태어난 세번째 남아로서 만형은 생후 8개월 때 원인 불명의 발열로 사망하였으며 둘째 형은 현재 18세로서 건강하다.

신장은 115 cm, 체중은 28 kg 으로서 각각 약 15 percentile 및 3 percentile 미만이었으며 하악골의 발육부전으로 전형적인 doll face를 정하였다.

복부 촉진상 간장이 8횡지, 비장이 5횡지 정도로 촉진되었으며 복부는 중등도로 팽대되어 있었으나 복수는 없었다. 간 scan에서도 간장의 심한 비대와 비장 비대의 소견을 볼 수 있었다.

검사 소견상 헤모글로빈은 4.7 gm/dl였고 WBC는 4,100/mm<sup>3</sup>였으며 혈소판은 433,000/mm<sup>3</sup>이었고 FBS 36 mg%, cholesterol은 240 mg%, uric acid 9.6 mg%, alkaline phosphatase 175 IU, SGOT 및 SGPT가 각각 150 및 220 unit, LDH가 310 unit였으며, HBsAg은 음성이었으나 HBsAb는 양성이었다. 24시간 공복시의 저혈당은 glucagon(1 mg IV)과 epinephrine(0.25 cc sq.) 검사에 아무 반응을 보이지 않았다.

### 병리학적 소견

공복 상태에서 행한 간 생검 조직의 광학 현미경적 검사상 간 실질 세포들은 중등도 내지 고도로 증창되고 동상 혈관은 압박되어 'mosaic pattern'을 취하고 있었다. 세포질은 전반적으로 창백하나 대소부동한 지방적의 침착을 동반하고 있었으며 PAS, diastase-PAS 및 Best's carmine 염색으로 세포질 내에 다량의 당원 축적을 알 수 있었다. 핵은 대체로 작고 염색질은 균일하였으나 문맥역 주위의 일부 간 세포는 핵이 크고, nuclear glycogenation의 소견을 보였으며 섬유화는

관찰되지 않았다.

전자 현미경적 검색상 간세포의 세포질에는 당원 입자가 심하게 증가되고 다양한 크기의 지방적이 관찰된 반면, 사립체, RER, SER 등의 미세 구조들은 격리되면서 세포질의 주변으로 밀려있는 소견을 보였고 핵내에서도 당원 입자의 축적을 관찰할 수 있었다.

이상의 임상 소견, 광학 및 전자 현미경적 소견을 종합하여 제 1유형의 당원축적증으로 추정하였으나, glucose-6-phosphatase 결핍을 입증하기 위한 생화학적 효소 검사는 시행하지 못하였다.

### 고 찰

당원축적증은 결핍된 효소의 종류 및 당원이 축적된 조직 또는 장기에 따라 11가지 유형이 밝혀져 있으며, 그 중 반성으로 유전되는 제 6형을 제외한 모든 당원축적증은 체염색체상에서 열성으로 유전되고, 횡문근을 침범하는 제 5 및 제 7형을 제외한 모든 유형들은 심한 간장 비대를 특징으로 한다<sup>1,4,5</sup>.

각 유형간의 결정적인 감별을 위하여는 효소의 결핍을 생화학적으로 증명하여야 하나 당원이 축적된 조직 혹은 장기에 따른 임상 증상, 다른 선천성 질환의 수반 여부, glucagon이나 epinephrine 투여에 의한 혈당의 변화, 그리고 간 및 횡문근의 광학 및 전자 현미경적 변화등을 종합하면 거의 모든 당원축적증에서 그 유형을 추정할 수 있다<sup>6</sup>.

본 증례는 환아가 횡문근의 침범없이 심한 간 및 비장 비대를 보였으며 성장지연과 함께 전형적 doll face를 정하는 제 1유형(von Gierke)이었다. 공복시의 저혈당이 glucagon과 epinephrine에 의하여 전혀 회복되지 않은 것으로는 제 1유형 외에 제 6, 10 및 11유형들이 있으나 제 6 유형은 비장 비대와 저혈당 및 혈중 지방 증가가 없고 제 10유형은 저혈당이 없으며 의견상 정상 발육 소견을 보이고 제 11유형은 vitamin D-resistant rickets의 소견을 보여야 한다<sup>1,6</sup>.

광학 현미경적 소견상 당원의 축적으로 간 실질 세포가 불규칙적으로 증창된다는 점에서 제 3, 8, 9 및 제 10유형과 유사하지만 이들은 nuclear glycogenation가 제 1유형보다 저명치 못하며 제 3유형은 임상 소견상 저혈당과 혈중 지방 증가가 없고 조직학적 소견상 세포질내 축적된 지방적들이 작고 균일한 크기를 가지는 것이 보통이다<sup>1,6</sup>.

전자 현미경적으로는 당원이 lysosome내에만 축적되는 제 2유형과 형태가 다양하고 막(membrane)으로

싸여 있지 않는 비 정상적인 당원이 세포질내에 축적되는 제 4 유형을 제외한 모든 당원축적증은 서로 비슷하다<sup>5)</sup>.

본 증례에서는 세포질내 당원의 축적으로 인해 세포소체들이 서로 격리되어 있었으며 핵내에 당원축적이 뚜렷하고 대소부동한 지방적들과 당원입자들이 균등하게 증가되어 있는 양상이 제 1 유형의 당원축적증에 부합되는 중요한 소견이라고 사료되었다<sup>1, 5, 6)</sup>.

그 외에도 본 증례에서는 혈소판치가 정상이면서 출혈하는 경향을 볼 수 있었는데 이는 혈소판의 응집력(凝集力)이 감소되어 2차적으로 출혈 경향을 보이는 것으로서 당원축적증 제 1 유형의 한 특징이다<sup>1, 4, 6)</sup>.

당원축적증은 비교적 드물어서 유형별 빈도에 관한 자료는 찾아보기 어려우며 다만, 전체적으로 볼 때에 약 40,000출생에 1명 꼴의 빈도를 보이거나 지역이나 민족에 따라 차이가 있으며<sup>4)</sup> 국내에서는 문헌에 보고된 바가 없다.

당원축적증의 예후는 유형에 따라 의견상 정상적인 아등으로 기술되기도 하고 어른으로 성장하기도 하나 제 1 유형의 경우에는 약 50%가 소아기를 넘기지 못한다<sup>4)</sup>.

치료법은 자주 feeding 시킴으로써 산증(acidosis)이나 저혈당의 즉각적인 위험을 경감시키는 것으로 간혹 diazoxide를 투여하거나 portocaval shunt를 시행하기도 하지만 일부 환자들은 조직내 당원의 함량이나 해당 효소의 활성에 별 변화없이 성장과 계반 증상의 호전이 있으며 제 2, 4 및 제 8 유형은 치료에도 불구하고 사망하는 것으로 보고되어 있다<sup>1, 4)</sup>.

또한 10대 연령에서 간 선종(hepatocellular adenoma) 혹은 드물게 악성종양(carcinoma)이 관찰되기도 하는데<sup>5)</sup> 이들은 예외없이 가임기의 여성에서 관찰된다<sup>3)</sup>.

당원축적증은 유전적인 측면에서 볼때 해당 환자뿐 아니라 그 혈연들의 조기 발견, 조기 치료를 위해서도 좀 더 관심을 가지고 연구되어야 할 것으로 사료된다.

### 결 론

저자들은 임상적 소견, 저혈당의 glucagon 및 epin-

ephrine에 대한 반응, 광학 및 전자 현미경적 소견들로 제 1 유형의 당원축적증으로 추정되는 1예를 보고하였다.

### 참 고 문 헌

- 1) Schiff L, Schiff ER: *Diseases of the Liver*, pp. 1300-1307, 1982, J.B. Lippincott Company Philadelphia, Toronto.
- 2) Wagner R, Parnas JK: *Ueber eine Eigenartige Störung des Kohlenhydratstoffwechsels und ihre Beziehungen zum Diabetes Mellitus: Eine klinisch experimentelle Studie. Z Ges Exp Med* 25:361, 1921(Cited by Huijing F: *Glycogen metabolism and glycogen-storage diseases. Physiol Rev* 55:609, 1975
- 3) Cori GT, Cori CF: *Glucose 6-phosphatase of the liver in glycogen-storage disease. J Biol Chem* 199:661, 1952(Cited by Huijing F: *Glycogen metabolism and glycogen-storage disease. Physiol Rev* 55:609, 1975
- 4) Huijing F: *Glycogen metabolism and glycogen-storage disease. Physiol Rev* 55:609, 1975
- 5) Macsween RNM, Anthony PD, Scheuer PJ: *Pathology of the Liver* pp.92-96, 1979. Churchill Livingstone
- 6) McAdams AJ, Hug G, Bove KE: *Glycogen-storage diseases, type I to X, criteria for morphologic diagnosis. Hum Pathol* 5:463, 1974
- 7) Spencer-Peet J, Norman ME, Lake BD, McNamara J, Patrick AD: *Hepatic glycogen-storage diseases. Quart J Med* 157:95, 1971
- 8) Howell RR, Stevenson RE, Ben-Menachim Y, Phyliky RL, Berry DH: *Hepatic adenomata with type I glycogen-storage disease. J Am Med Ass* 235:1481, 1976
- 9) Ishak KG, Rabin L: *Benign tumors of the liver Med Clin North Am* 59:995, 1975