

Mucopolysaccharidosis 1 증례 보고

충남대학교 의과대학 병리학교실

서 광 선·강 대 영

서 론

Mucopolysaccharidoses(MPSs)는 유전적으로 결정되는 질환군으로서 glycosaminoglycans(GAGs)¹⁾의 대사에 동반되는 여러 효소들의 결핍으로 초래된다²⁾.

1917년 Hunter³⁾와 1919년 Hurler⁴⁾에 의해서 골격에 chondrodystrophic changes, 각막 혼탁, 간 및 비장비대, 심질환, 기이한 얼굴모습, 그리고 지능장애등을 나타내는 증후군이 보고된 이래, 현재 사람에서는 위에서 언급되어진 임상적 소견, 소변에 GAGs 배설, 그리고 특수한 lysosomal enzymes의 결핍등을 조합시켜서 12가지 정도의 subclassification^{2,5)}이 있다. 비교적 희유한 질환으로서 우리나라에서도 수예가⁶⁻⁹⁾ 보고되어 있다.

최근 저자들은 9세된 남아에서 임상적 소견을 토대로하여 X선 검사 및 간생검을 시행하여 진단된 MPS 1예를 경험하였기에 이를 보고하고자 한다.

증 례

1) 주소 및 병력

환자는 9세된 남아로서 성장·발육의 지연을 찾기 위해 내원하였다. 2살때 부터 복부 팽만이 나타났으며 3살때부터는 전두정골의 돌출이 보였다. 그후 환아는 빈번한 상기도 염증으로 고통을 받았다. 지능의 성숙도는 현재, 학교 성적이 중등도인 점으로 미루어 심한 장애는 없는 것으로 생각된다.

2) 가족력

환아는 1남 3녀중의 외아들로서, 이 환아를 제외한

접 수 : 1984년 10월 25일

* 1984년 3월 16일 월례집담회에서 구연으로 발표하였음.

다른 여자형제들은 정상이라고 한다. 부모에서도 비정상적인 소견은 보이지 않았다. 그밖의 친가·외가쪽 가족의 병력에 대해서는 부모들이 부인하였다.

3) 이학적 소견

일견해서 환아의 표정은 odd-looking 하였으며, 볼출된 supraorbital ridges, large nose with flared nares, thick and patulous lips, 낮은 모상선, 그리고 큰 혀등이 아주 특징적이었다(Fig. 1).

신장은 106.6 cm 로 3 percentile 미만에 해당되었고, 체중은 21 kg 으로 3~10 percentile, 두개는 54 cm 으로 97 percentile 이상이었으며, 흉위는 58 cm 으로 3~10 percentile 에 속하였다. 위와같이 환아는 체구에 비해서 균형이 맞지 않게 큰 두개골이 눈에 띄는 소견이었다. 복부는 심하게 팽만되어 있었으며 4횡지 정도의 간비대와 2횡지 정도의 비장이 촉지되었다. 또한 좌측 서혜부에서는 탈장이 동반되었다. 동공의 대광반사는 양안 모두 신속하였으며 각막혼탁은 관찰되지 않았다. 흉부의 청진상, 호흡음은 비염으로 인해 거칠었지만 수포음은 들리지 않았고 심음은 정상이었다.

4) 검사실 소견

혈액검사 소견은 혈색소 11.9 gm/dl, hematocrit 35.8 g%, 백혈구수는 4,800/mm³(PML 30%, lympho 50%, Mono 7%, Eosino 4%)이었고 혈침속도는 30 mm/hr(교정치 13 mm/hr)이었다. 일반적인 소변 및 대변검사는 정상범위였으나 대사산물은 측정치 못하였다. 혈액 화학적 검사는 총 단백량 6.8 gm%, 알부민 4.4%, BUN 8 mg%, creatinine 0.4 mg%, sodium 145 mEq/L, potassium 5 mEq/L, chloride 107 mEq/L, 총 cholesterol 양은 230 mg%, alkaline phosphatase 30 Bodanski 단위, S-GOT, GPT 는 49, 50 unit 였다. 갑상선 기능검사에서는 T₃-RIA 1.8 ng/ml, T₄-RIA 15 µg/dl, free T₄ 2.9 ng/dl, TSH 4.0 µ/ml 였



Fig. 1. Appearance of the patient. Note the typical facial features and protrudent abdomen.



Fig. 2. Roentgenogram of skull showing the scaphocephalic deformity and J-shaped sella.

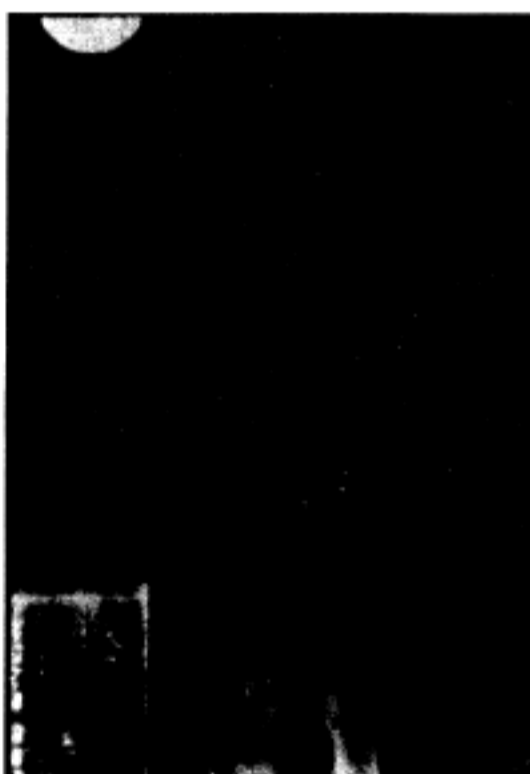


Fig. 3. Roentgenogram of both hands showing short and broad appearance of phalanges, pointed proximal ends of metacarpals, and tilting of distal ends of radius and ulna.



다. 심전도는 정상이었고 Mantoux 반응은 음성이었다. 말초혈액 도말 검사소견상, Reilly 소체는 증명되지 못하였다. 청력 검사상에서는 중등도의 지각·신경성 청력장애가 관찰되었다.

5) X선 소견

두개골(lat. view, Fig. 2)의 전체 형태는 주상두(scaphocephaly)였으며, J-shaped sella가 특징적이었다. Mastoid와 모든 부비동의 pneumatization은

빈약하였다. 척추골에서는 요추체의 전방과 하방의 beaking이 관찰되었다. 요골과 척골(Fig. 3)의 말단은 짧고 내측으로 경사졌으며 중수골의 근위부는 뾰족했다. 지골의 길이는 비교적 짧았으며 그 골간은 넓어져 있었다.

6) 광학 현미경 소견

간 생검상에서, 간 소엽에는 전반적인 섬유조직의 증식이 관찰되었고(Fig. 4), 개개의 간세포들은 작은



Fig. 4. Diffuse fibrosis with heavy deposition of collagen bundles, producing microdissection of the lobules(Ret, ×100).



Fig. 5. Hepatocytes are markedly swollen and have an empty vacuolated cytoplasm(H & E, ×450).

공포들로 채워져 있었다(Fig. 5). 이들은 PAS, D-PAS 염색에서 중등도의 양성을 보였고, acid mucopolysaccharides를 염색하기 위한 Colloidal Iron 염색에서 강한 양성으로 관찰되었다(Fig. 6).

고 안

1917년 Hunter³⁾는 굳어진 관절들, 쥐수(claw ha-



Fig. 6. The cytoplasm of the liver cells has an abundant amount of acid mucopolysaccharide(Colloidal-Iron stain, ×450).

nds), 간·비장비대, short neck, noisy respiration, 그리고 난청등을 특징으로 하는 두 증례를 기술하였다. 또한 이는 표현형적 소견만으로도 반성유전임에 틀림이 없다고 주장하였다. 1919년 Hurler⁴⁾는 자막 혼탁 및 지능장애에 대해서도 언급을 하여 Hunter-Hurler 질환으로 명명되었다. Ellis 등¹⁰⁾에 의해서는 이런 환자에서 관찰되는 기이한 얼굴모습과 비교적 큰머리가 중세 대성당의 이무기 불(gargoyle)과 유사하다 하여 "gargoylism"이란 명칭이 붙여지기도 했다.

수년 동안 gargoylism은 lipid-storage disease인 것으로 생각되어 졌으나 1952년 Brante¹¹⁾가 환자들의 간장에서 hexosamine, uronic acid, 그리고 sulfate를 추출해 낸 이후, mucopolysaccharide라는 것이 밝혀졌고 "mucopolysaccharidosis"란 용어가 사용되었다. 그 후 Stacey와 Barker¹²⁾는 glycosaminoglycan 성분을 추출해 냈다. 1957년 Dorfman과 Lorincz¹³⁾, 1958년 Meyer 등¹⁴⁾에 의해서 두가지 종류의 acid mucopolysaccharides(chondroitin sulfate B, heparitin sulfate)가 이런 환자들의 소변에 다량으로 배설된다는 것이 보고된 후, 여러 사람들의^{14,15)} 지지를 받았다. 그러므로 GAGs의 분포와 양적 측정이 임상에서 사용되는 통상적인 진단방법이 되었다.

1960년 Berry와 Spinanger¹⁶⁾는 acid MPSs 중의 주 성분인 chondroitin sulfate-B를 검출해 내기 위해서는 toluidine-blue reagent를 이용한 paper spot test가 유용하다고 보고하였다. 여기에서 관찰되는 변색성 효과는 염료의 염기성군과 polysaccharide polymer에 있는 산성군의 직접적인 결합에 기인된다고 하였다.

1948년 Reilly 와 Lyndsay¹⁷⁾는 말초혈액의 백혈구에서 Reilly 소체를 증명하였으며 이는 본 질환의 진단에 도움이 되나 타 질환에서도 관찰된다고 하였다.

1966년 Matalon 과 Dorfman¹⁸⁾은 Hunter-Hurler 표현형 환자들의 섬유아세포를 배양하여 축적되어진 dermatan sulfate 를 정량 분석하였고, 1968년 Fratanoni 등¹⁹⁾은 ³⁵S-labeled sulfate 를 이용하여, 환자의 세포는 정상 세포처럼 ³⁵So₄를 흡수할 수는 있으나 전환은 안되어 축적된다고 주장하였다. 즉 MPSs 는 세포내에서 acid MPSs 의 감성(degradation)에 장애가 있는 것으로 증명되었다. 그리고 배양시, 돌연변이 세포에 missing factor 를 부가시킴으로써 교정이 가능하다고 하였다^{19~21)}. 위와같은 연구를 통하여 Hurler 증후군의 효소결핍은 a-L-iduronidase 이고^{22,23)} Hunter 증후군에서는 iduronate sulfate sulfatase 로 밝혀졌다²⁴⁾.

1965년 McKusick 등²⁵⁾은 임상적으로 표현형의 차이, 골격계 이상의 정도, 지능 장애나 자막혼탁의 유무, 유전 양상(대다수는 열성 상염색체 유전을 하며, 소수 반성 열성유전을 하는 경우를 Hunter 증후군이라 함), 그리고 뇨중에 배출되는 MPSs 의 종류에 따라서 6가지로 분류하였다. 1973년 Sly 등²⁶⁾은 백혈구와 피부 섬유아세포에 대한 효소연구를 하여 β-D-glucuronidase 가 결핍된 MPS 1예를 보고하였다. 이외에도 atypical MPSs 다수례가 보고되었다^{2,5)}.

Hunter 증후군은 Hurler 증후군에 비해 증상 발현이 늦고 그 정도도 경하다. 그리고 감별진단에 중요한 소견은 자막 혼탁과 척추후만 형성이 전자에서는 관찰되지 않는다는 점이다²⁷⁾. 본 증례는 1남 3여중의 외아들로서 여자 형제들에서는 전혀 증상이 없고, 양친도 정상인 점으로 반성 열성유전인 것으로 추측되나, 그의 가족력이 뚜렷치 않아 확정적이라고는 할 수 없다. 그리고 자막 혼탁과 척추 후만도 없었으므로 Hunter 증후군일 가능성이 더 높다고 사료된다.

1982년 Young 과 Harper²⁸⁾는 경한 형태의 Hunter 증후군(MPS II) 31예를 분석한 결과, 증상이 나타날 때의 평균 연령은 4.3세이고 대부분 큰 머리에 비해 작은 키가 뚜렷하였으며 제대부와 서혜부 탈장은 95%, 61%에서 관찰되었고, 91%에서는 심질환이 동반되었다 한다. 사망은 평균 29.7세이고 대부분 사인은 심질환 때문이라고 하였다. 본 환자에서도 서혜부 탈장이 동반되었는데, 이는 부분적인 결체조직의 이상에 기인된다고 한다²⁸⁾.

그외에도 독특한 얼굴 표정, 키에 비해 큰 두개골,

심한 간·비장비대, 난청등의 임상증상과 X선상의 두개골과 척추골의 변형, 수지골의 변화등으로 진단이 가능하다고 생각하였다. 그리고 진단에 도움을 받은 것은 간 생검 결과이다. 즉, 개개의 간 세포내에 축적된 acid-MPSs 를 검색키 위한 Colloidal-Iron 염색에서 양성으로 염색되었다는 점이다. 그러나 뇨중에서 대사산물은 측정치 못하였다.

1966년 Callahan 과 Lorincz²⁹⁾는 Hurler 증후군 환자의 간조직에 EM study 를 하여 간세포와 Kupffer 세포에서 많은 electron-lucid 공포들을 관찰하였고, 이런 공포안에는 lysosome-like body 가 존재한다고 하였다. 결국 이런 심한 공포화는 과도한 양의 MPSs 가 축적되어, 이차적으로 일어난다고 주장하였다.

치료 방법은 특수한 것이 없으나, steroid 호르몬을 사용하여 임상증상의 경한 호전 및 뇨중 acid-MPSs 배설이 감소되었다는 보고도 있다³⁰⁾. 1981년 Hobbs 등³¹⁾은 1세된 Hurler 증후군 환자에서 결핍된 효소인 a-L-iduronidase 를 대체시키기 위해서 그의 모친으로부터 골수이식을 받아 좋은 효과를 얻었다고 보고하였다.

결 론

저자들은 9세된 남아에서 특징적인 임상 소견, 가족력 및 X선 소견, 그리고 간 생검을 시행하여 Hunter 증후군이라고 생각되는 MPS. 1예를 경험하였기에 문헌고찰과 함께 보고하는 바이다.

REFERENCES

- 1) Stacey M and Barker SA: *Chemical analysis of tissue polysaccharides. J Clin Pathol* 9:314, 1956
- 2) Dorfman A and Matalon R: *The mucopolysaccharidoses. A review. Proc Nat Acad Sci USA* 73:630, 1976
- 3) Hunter C: *A rare disease in two brothers. Proc R Soc Med* 10: 104, 1917
- 4) Hurler G: *Über einen typ multipler abartungen, vorwiegend am skelettsystem. Z Kinderheilkd* 24:220, 1919
- 5) Brady RO: *Inherited metabolic storage disorders. Ann Rev Neurosci* 5:33, 1982
- 6) 서세모, 허인무, 박창윤, 이종무: *Gargoylism 5*

- 에에 대한 임상적 관찰과 몇가지 특이소견에 대하여. 소아과 8(4):160, 1965
- 7) 윤영욱, 이완주, 김연기, 이용일 : Gargoylism 의 1예. 소아과 18(7):527, 1975
 - 8) 강세진, 최병환, 신명식, 독고영창 : 폐렴을 합병한 Gargoylism 1예. 소아과 20(6):471, 1977
 - 9) 정해일, 양희우, 이규덕, 문형로 : Hunter 씨 증후군(Mucopolysaccharidosis type II). 소아과 22(12):1074, 1979
 - 10) Ellis RWB, Sheldon W and Capon NB: Gargoylism(chondroosteo-dystrophy, corneal opacities, hepatosplenomegaly, and mental deficiency). QJ Med 5:119, 1936
 - 11) Brante G: Gargoylism. A mucopolysaccharidosis. Scand J Clin Lab Invest 4:43, 1952
 - 12) Dorfman A and Lorincz AE: Occurrence of acid mucopolysaccharides in the Hurler syndrome. Proc Nat Acad Sci USA 43:443, 1957
 - 13) Meyer K, Grumbach MM, Linker A and Hoffman P: Excretion of sulfated mucopolysaccharides in gargoylism(Hurler's syndrome). Proc Soc Exp Biol Med 97:275, 1958
 - 14) Zellweger H, Ponseti IV, Pedrini V, Stamler FS and von Noorden GK: Morquio-Ullrich's disease, Report of two cases. J Pediat 59:549, 1961
 - 15) Sanfilippo SJ, Podosin R, Langer L and Good RA: Mental retardation associated with acid mucopolysacchariduria(heparitin sulfate type). J Pediat 63:837, 1963
 - 16) Berry HK and Spinanger J: A paper spot test useful in study of Hurler's syndrome. J Lab Clin Med 55:136, 1960
 - 17) Reilly WA and Lyndsay S: Gargoylism(Lipochondrodystrophy). A review of clinical observation in 18 cases. Am J Child 75:595, 1948
 - 18) Matalon R and Dorfman A: Hurler's syndrome. Biosynthesis of acid mucopolysaccharides in tissue culture. Proc Nat Acad Sci USA 56:1310, 1966
 - 19) Fratantoni JC, Hall CW and Neufeld EF: The defect in Hurler's and Hunter's syndromes. Faulty degradation of mucopolysaccharides. Proc Nat Acad Sci USA 60:699, 1968
 - 20) Fratantoni JC, Hall CW and Neufeld EF: The defect in Hurler's and Hunter's syndromes. II. Deficiency of specific factors involved in mucopolysaccharide degradation. Proc Nat Acad Sci USA 64:360, 1969
 - 21) Neufeld EF and Fratantoni JC: Inborn errors of mucopolysaccharide metabolism. Science 169:141, 1970
 - 22) Matalon R, Cifonelli JA and Dorfman A: L-iduronidase in cultured human fibroblasts and liver. Biochem Biophys Res Commun 42:340, 1971
 - 23) Matalon R and Dorfman A: Hurler's syndrome, an α -L-iduronidase deficiency. Biochem Biophys Res Commun 47:959, 1972
 - 24) Sjöberg I, Fransson LA, Matalon R and Dorfman A: Hunter's syndrome. A deficiency of α -L-iduronosulfatase. Biochem Biophys Res Commun 54:1125, 1973
 - 25) McKusick VA, Kaplan D, Wise D, Hanley WB, Suddarth SB, Sevick ME and Maumanee AE: The genetic mucopolysaccharidoses. Medicine 44:445, 1965
 - 26) Sly WS, Quinton BA, McAlister WH and Rimoin DL: Beta glucuronidase deficiency. Report of clinical, radiologic, and biochemical features of a new mucopolysaccharidosis. J Pediat 82:249, 1973
 - 27) McKusick VA: Hereditary disorders of connective tissue. 4th edition. St Louis. CV Mosby Co, 1972, p556
 - 28) Young ID and Harper PS: Mild form of Hunter's syndrome. Clinical delineation based on 31 cases. Arch Dis Child 57:828, 1982
 - 29) Callahan WP and Lorinca AE: Hepatic ultrastructure in the Hurler syndrome. Am J Pathol 48:277, 1966
 - 30) Wolfson SL, Davidson E, Harris JS, Kahana L and Loring AE: Long term corticosteroid therapy in Hurler's syndrome. Am J Dis Child 106:3, 1963
 - 31) Hobbs JR, Hugh-Jones K, Barrett AJ, et al: Reversal of clinical features of Hurler's diseases and biochemical improvement after treatment.

ent by bonemarrow transplantation. Lancet ii
(8249): 709:1981

=Abstract=

Mucopolysaccharidosis

—A case report—

Kwang Seon Suh, M.D. and Dae Young Kang, M.D.

Department of Pathology, College of Medicine,
Chungnam National University

The mucopolysaccharidoses are a group of genetic diseases characterized by storage of incompletely degraded glycosaminoglycans.

A case of Hunter's syndrome (mucopolysaccharidosis type II) in 9 year-old male child is presented.

The diagnosis was established on the basis of combined clinical, radiological and pathological examinations.

We report this case with a brief review of literatures.