

Fabry 병

— 전자 현미경 소견과 효소검사의 증례보고 —

고려대학교 의과대학 해화병원 병리과

김준미 · 한정호 · 원남희 · 백승룡

서 론

Fabry 병은 α -galactosidase A의 결핍으로 인해 glycosphingolipid인 galactosyl galactosyl glucosyl ceramide (ceramide trihexoside)가 신체 여러장기와 조직에 축적되는 매우 드문 반성 열성 유전 질환이다¹⁾.

특징적인 피부병변으로 미만성 구강 혈관각화증 (Angiokeratoma corporis diffusum)을 보이며 그외 사지의 지각이상, 발작적 발열, 신 및 심부전, 무한증 등과 함께 각막 및 수정체의 혼탁을 동반한다²⁾.

저자들은 21세 남자에서 피부의 생검, 안구검사, 검사실 소견 및 전자현미경소견과 효소측정 결과 Fabry병을 확진한 1예를 경험하고 본 질환의 희귀성에 비추어 이를 보고하는 바이다.

증 례

환 자 : 남자 21세.

주 소 : 전신적인 모세혈관 확장성 구진 및 무한증

현병력 : 환자는 군인으로서 약간의 훈련만으로도 숨이차고 열이나는 증상을 보여 신체검사를 위해 내원한 환자로서 구강 및 사지, 안면, 액와, 음낭등에 적자색의 구진을 보였고 (Fig. 1, 2), 전신적인 무한증과 함께 사지의 간헐적인 동통을 호소하였다. 무한증은 학령기부터 생기기 시작하여 평소 심한 운동을 하여도 땀이나지 않으면서 열이나는 증세를 보였다. 13세부터 하배부에 자색의 모세혈관 확장성 구진이 발생하기 시작하여 전신적으로 퍼졌으며, 16세경부터는 수부 및 족부의 간헐적 동

통을 호소하였다. 또한 18세에 단백뇨가 있다고 진단받은 과거력이 있다.

가족력 : 남동생이 환자와 비슷한 적자색 구진이 있고 외숙부는 구진은 없으나 어렸을때부터 무한증을 호소하였다고 한다. 그의, 환자의 외조모 및 모친에서 신장질환이 의심되었으나 확인할 수 없었고 혈족 결혼의 기왕력은 없었다 (Fig. 3).

이학적 소견 : 병색은 없었으며 혈압 140/100 mmHg 이었고 안면모 및 액와모가 거의 없었다.

안구 소견 : 시력은 정상이었으나 세극등 검사상 각막에서 소용돌이 모양의 황갈색 색소침착이 관찰되었고 결막의 혈관이 노장되어 있었다. 수정체의 혼탁 및 기타 이상소견은 보이지 않았다. 안저 검사상 정맥의 확장 및 뒤틀림을 볼 수 있었다 (Fig. 4).

검사실 소견 : 혈액 검사는 정상이었고 소변 검사에서 2+의 단백뇨와 뇨침사의 현미경 검사에서 지질비말이 묻쳐있는 탐식세포가 관찰되었다.

광학 현미경 소견 : 구강의 모세혈관 확장성 구진이 있는 부위 및 인접한 정상부위에서 피부 생검을 시행하였다. 확장된 혈관이 상부진피에서 관찰되고 그 위의 표피는 얇아져 있으면서 과각화를 보였다. Rete peg는 혈관 확장부에서는 소실되고 주변부에서는 표피의 극세포증과 함께 rete peg가 신장되는 형태를 보였다 (Fig. 5). 혈관 내피세포 및 혈관 주위세포에서 작은 공포가 발견되었고 이는 sudan black B염색에서 양성 반응을 보인 것으로 미루어 지질축적물이라고 생각되었다. 한선 역시 전반적으로 감소되었음을 알 수 있었다.

전자 현미경적 소견 : 특징적 병변을 보였던 피부 조직 생검에서 혈관 내피세포 및 혈관주위 세포와 섬유아세포, 그리고 신경의 perineural 세포에서 다수의 크기가 다양한 난형의 붕입체가 관찰되었으며, 이는 막에 의해

*본 논문의 요지는 1988년 5월 20일 대한병리학회 제14차 춘계학술대회에서 발표되었음.

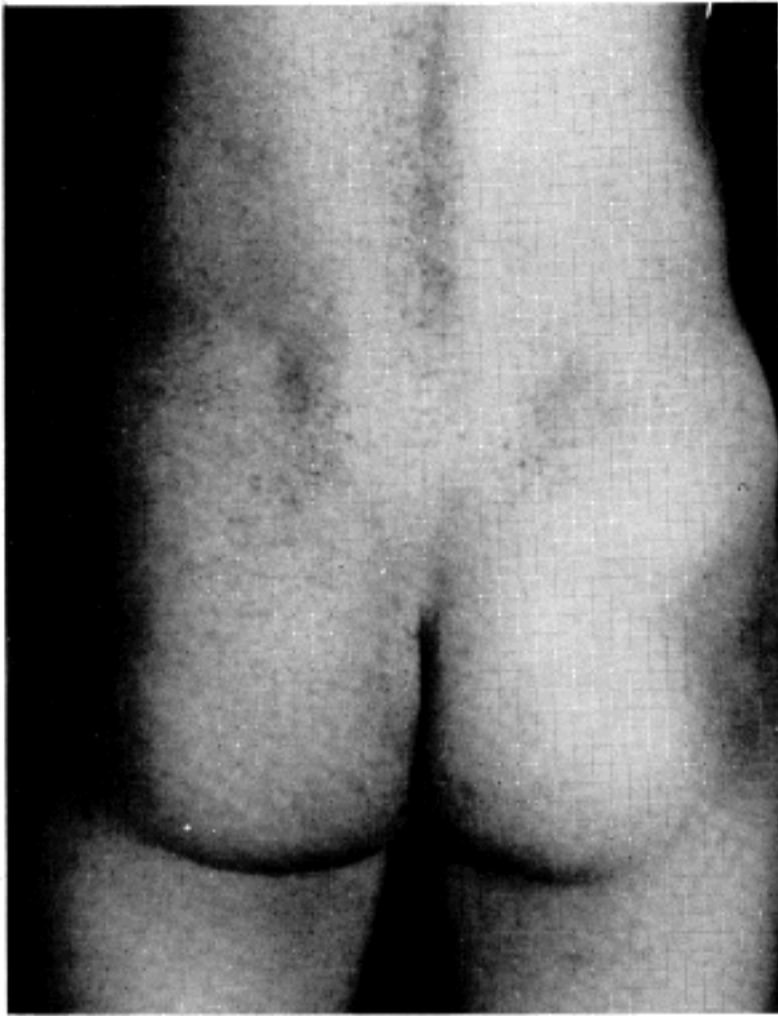


Fig. 1. Generalized telangiectatic papules.

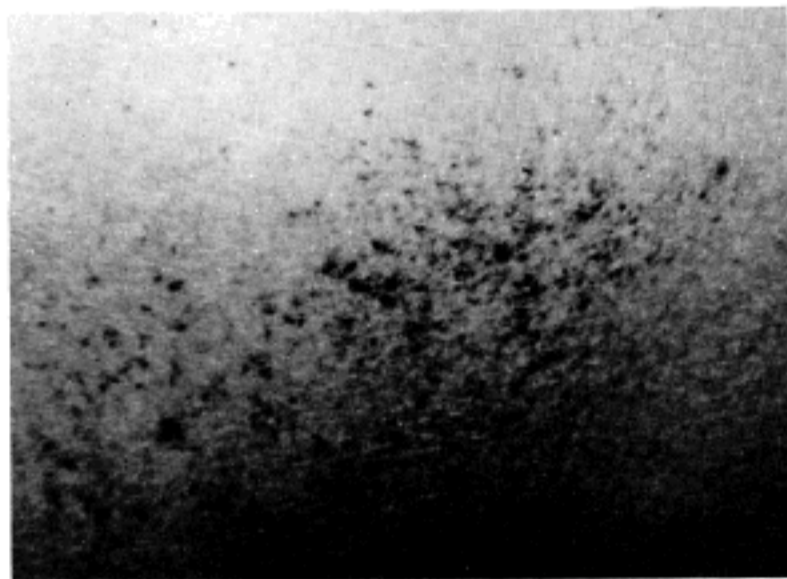


Fig. 2. The papules are flat or slightly elevated, measuring 1 - 2 mm in diameter.

둘러싸여져 있었다(Fig. 6). 이러한 봉입체는 특이하게 층판구조를 갖고 있으며 지문무늬 또는 얼룩말 무늬 모양을 하였다. 이를 고배율로 보면 오스미움에 친화성인 부분과 오스미움 비친화성인 부분이 매우 규칙적으로 배열되어 있었으며, 각각 약 50Å, 25Å의 두께를 보였다

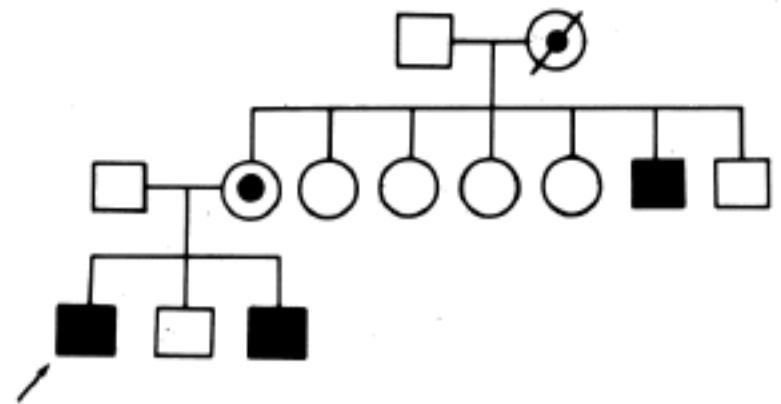


Fig. 3. Patient's pedigree. Square symbols represent male, round one, female : If blackened they represent someone affected with Fabry's disease : a round dot in the center of a female symbol represent a carrier hemizygote. A diagonal bar through a symbol means that the person was dead at the time of investigation. Arrow indicates the patient.

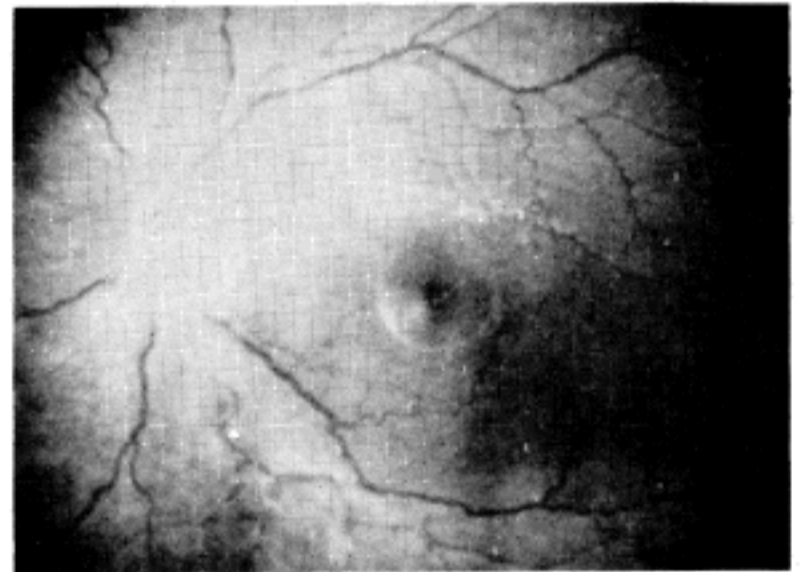


Fig. 4. Dilated and tortuous blood vessels in fundus.



Fig. 5. Angiokeratoma : hyperkeratosis of epidermis and moderately dilated blood vessels in upper dermis. (H & E, X40)

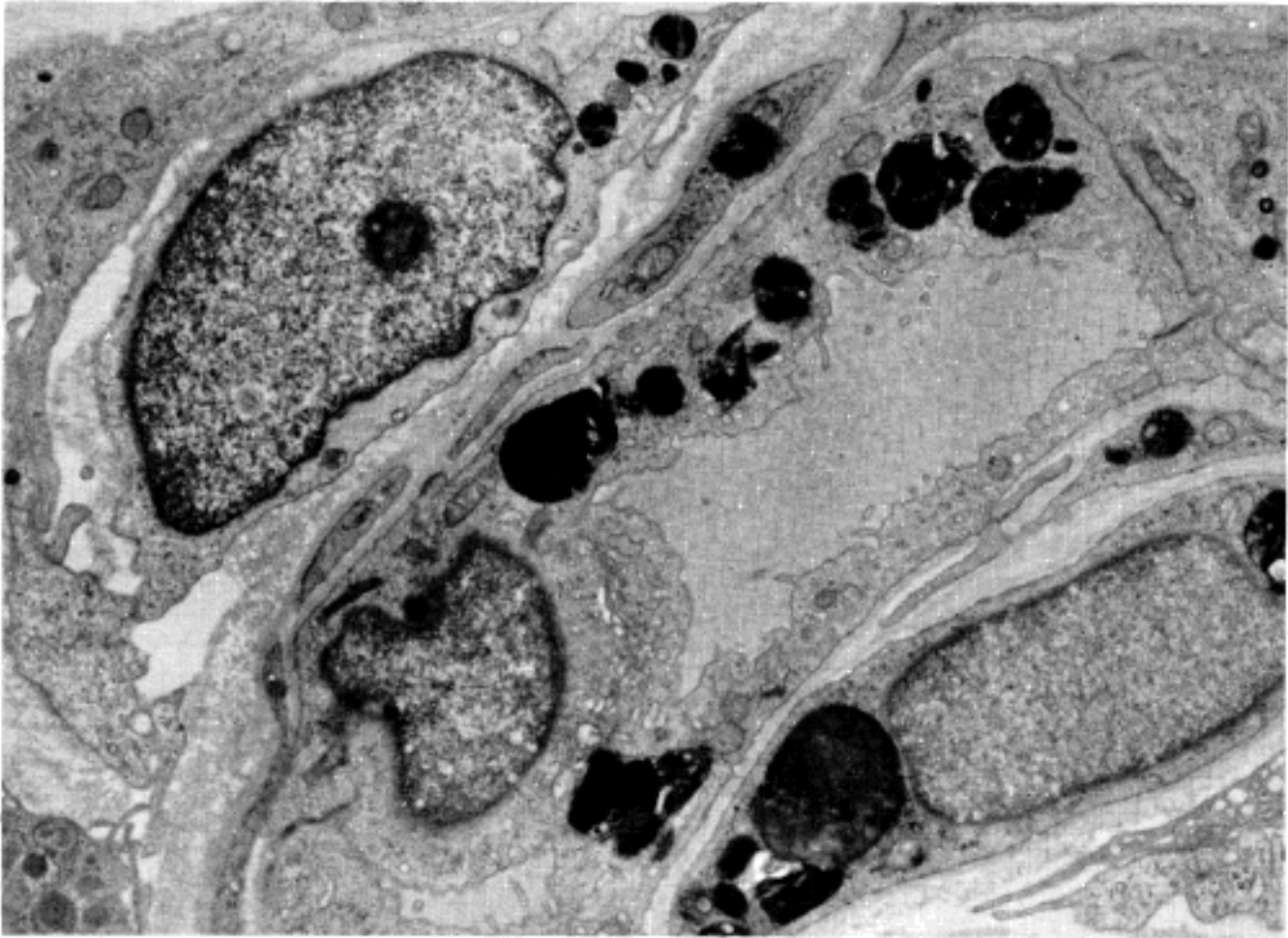


Fig. 6. Endothelial cells and pericytes showing variable sized intracytoplasmic inclusions. (EM., X5,000)

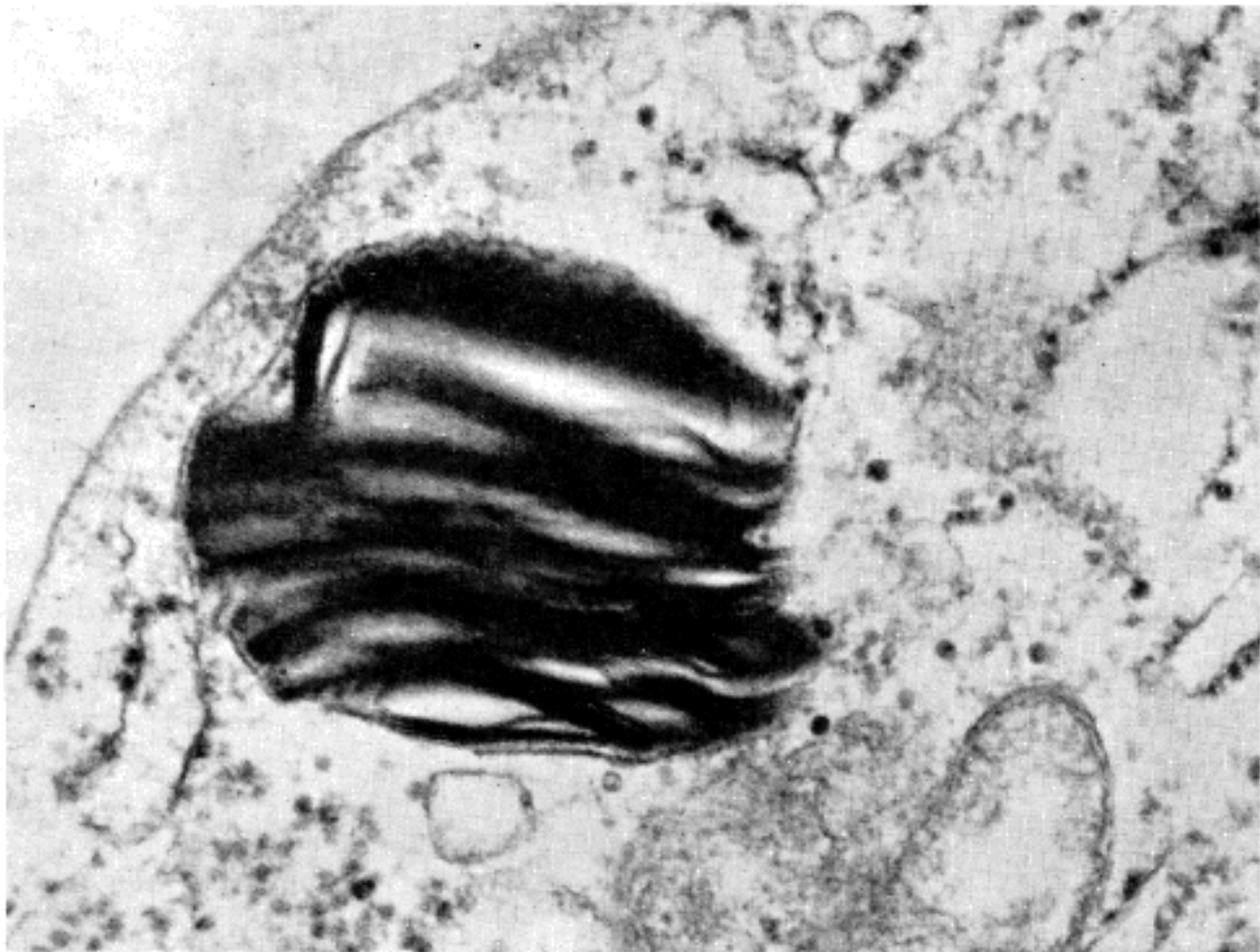


Fig. 7. High power view of the inclusion, showing fine lamellation alternating black zone and white zone, measuring 25\AA and 50\AA respectively. (EM, X80,000).

Table 1. * γ -Galactosidase activity in leukocytes

Subjects	Sex	Age (yr)	Activity (nanomole/hr/10leukocytes)
Patient	M	21	0
Uncle	M	29	0
Control			
1	M	29	7.1
2	M	28	9.0

*This assay was performed by one of author (MKC) according to method described in Kint JA. Science 167 : 1268, 1970

(Fig. 7). 한선은 관찰할 수 없었으며, 단지 한선과 선관의 이행부위만이 관찰되었는데, 역시 같은 물질의 침착이 보였다.

효소 측정 검사 : 말초 혈액에서 채취한 백혈구에서 α -galactosidase의 활성도를 1970년 Kint 등의 방법³⁾에 의해 측정한 결과 표 1에서와 같이 정상인의 대조치보다 심하게 감소되었다.

고 찰

Fabry병은 1898년 Fabry⁴⁾와 Anderson⁵⁾이 각각 특이한 피부병변과 신장의 병소에 대해 보고한 이래 전 세계적으로 약 100여 정도가 보고⁶⁾ 되어 있는 희귀한 대사성 유전질환으로 우리나라에서는 최등⁷⁾ 및 강동⁸⁾에 의해 각각 1예가 보고되어 있다. 이 질환은 반성 열성으로 유전되는데⁹⁾ 본 예에서도 외조모와 모친에서 경미한 신장질환의 병력이 있고, 외숙부는 피부병변은 없으나 무한증이 있었고, 남동생은 혈관 확장성 구진을 보인 점으로 보아 반성 유전방식에 합당하다 하겠다.

임상증상은 α -galactosidase의 활성 장애로 인해 trihexosylceramide (galactosyl galactosyl glucosyl ceramide)가 신장⁹⁾, 심장¹⁰⁾, 폐^{11,12)}, 중추신경계¹⁵⁻¹⁷⁾, 피부¹⁸⁻²⁰⁾, 안구²¹⁾ 등 전신장기에 축적됨으로써 이에 따른 증상들이 발현된다. 흔히 아동기에 피부병변이 가장 먼저 나타나고²²⁾, 그후 사지의 감각 이상, 동통, 발열 등 다양한 증상을 나타내며 특히 신장은 잘 침범되는 장기로 단백뇨, 혈뇨, 지질뇨, 고질소혈증등이 나타나며^{9,23-28)}, 신부전증은 Fabry병의 흔한 사망원인이 된다²⁹⁾.

본 예에서는 아동기에 무한증으로 인해 운동후 체온이

올라가는 것을 경험하였으며 그후 특징적인 피부 병변이 나타났다. 소변 검사상 2+ 단백뇨 및 난형의 지방체가 관찰되었으나, 신조직검사는 시행하지 못하였다.

각막의 혼탁과 결막 및 안저부 정맥의 확장과 뒤틀림 등이 있었으며, 턱수염, 액와모 등 체모가 거의 관찰되지 않았는데, 이는 고환에 침습이 있는 경우 사춘기가 지연되고³⁰⁾ 안면모 및 체모가 거의 없을뿐만 아니라³¹⁾ 수정울도 감소된다고 하며³²⁾ 이때 고환과 부고환에서 특징적인 광학현미경과 전자현미경 소견이 관찰된다고³³⁾ 한 것으로 보아 본 환자의 경우도 고환의 침습을 생각할 수 있겠다.

또한 근육 세포와 심근 세포에도 침착이 되고 특히 심근 세포에 침착된 경우 심부전을 일으킨다고 한다¹⁰⁾. 피부에서는 혈관 내피 세포와 혈관 주위세포, 섬유아세포, 혈관주위의 평활근등에 침착되며^{32,34-37)}, 한선을 침범한 경우도 드물게 보고되고 있으나^{8,34,37)} 본 예의 경우 광학현미경 소견에서 이미 한선의 감소가 있었고 전자 현미경 관찰에서는 한선과 선관의 이행부위만이 관찰되었는데, 역시 같은 물질의 침착이 보였다.

세포질내의 봉입체는 층판 구조로서 20~27Å의 오스미움 친화성인 부분과 40~50Å의 오스미움 비친화성인 부분이 매우 규칙적으로 배열되어 있으며 이는 지문 무늬나 또는 얼룩말무늬를 보인다³⁸⁻⁴⁰⁾.

감별해야 할 질환으로는 Fucosidosis가 있으며, 이는 lysosomal α -fucosidase의 결핍으로 fucose를 함유한 당지질이 체내에 축적되는 상염색체 열성 유전질환이다^{7,22,41,42)}. 이 역시 미만성 구간 혈관 각화증이 나타나나, 그 시기가 생후 6개월에서 8세로 Fabry병보다 이르고, 유아기에 수의 운동의 퇴행과 경련 및 발작이 동반된다는 점이 임상적으로 다르다^{7,22,41,42)}.

전자 현미경적으로는 그 구조가 유사하므로, 궁극적인 진단은 효소 검사라고 하겠다. 본 예에서도 Kint 등 방법³⁾에 의한 백혈구내 α -galactosidase의 활성화를 검사한 결과 정상대조군에 비해 현저히 감소된 것을 알 수 있었으며, 환자의 외숙부에서도 같은 결과를 얻었다 (표 1).

결 론

임상적으로 특징적인 피부 병변인 미만성 구간 혈관 각화증과 무한증을 보인 21세 남자환자에서 그 피부 생

검 조직의 광학현미경 및 전자현미경 소견과 백혈구에서 시행한 α -galactosidase의 활성도 검사로 확진한 Fabry병 1예를 경험하고 이를 문헌고찰과 함께 보고하는 바이다.

참 고 문 헌

- 1) **Opitz JM, Stiles FC, Wzise D, et al:** *The genetics of angiokeratoma corporis diffusum (Fabry's disease) and its linkage relations with the Xg locus. Am J Hum Genet 17:325, 1965*
- 2) **HJ Wallace:** *Anderson-Fabry disease. Br J Dermatol 88:1, 1973*
- 3) **Kint JA:** *Fabry's disease: Alpha-galactosidase deficiency. Science 167:1268, 1970*
- 4) **Fabry J:** *Ein Beitrag Zur Kenntniss der purpura hemorrhagica nodularis (Purpura papulosa hemorrhagica hebrae). Arch Dermat U Syph 43:187, 1898*
- 5) **Anderson W:** *A case of "Angiokeratoma". Brit J Dermatol 10:113, 1898*
- 6) **Warren WE:** *Angiokeratoma corporis diffusum. Arch Dermatol 107:754, 1973*
- 7) **최성우, 박천욱, 주은희, 최국주, 김형욱, 김정원, 송례용:** 미만성 구강혈관 각화증 1예. 대한피부과학회지 22:522, 1984
- 8) **Kang WH, Chun SI, Lee SN:** *Generalized anhidrosis associated with Fabry's disease. Am Acad Dermatol 17:883, 1987*
- 9) **Pabico RC, Atanocio BC, Mckenna BA, et al:** *Renal pathologic lesions and functional alterations in a man with Fabry's disease. Am J Med 55:414, 1973*
- 10) **Ferrans VJ, Hibbs RB, Burda CB:** *The heart in Fabry's disease: A histochemical and electron microscopic study. Am J Cardiol 24:95, 1969*
- 11) **Bagdade JD, Parker F, Ways PO, et al:** *Fabry's disease, a correlative clinical, morphological and biochemical study. Lab Invest 18:681, 1968*
- 12) **Bartimmo EE Jr, Guisan M, Moser KM:** *Pulmonary involvement in Fabry's disease: A reappraisal. Am J Med 53:755, 1972*
- 13) **Riuter M:** *Some further observations on angiokeratoma corporis diffusum. Br J Dermatol 69:137, 1957*
- 14) **O'Brien BD, Shnitka TK, et al:** *Pathophysiologic and ultrastructural basis for intestinal symptoms in Fabry's disease. Gastroenterology 82:957, 1982*
- 15) **Christensen HO, Reske-Nielsen E:** *The central nervous system in Fary's disease. Arch Neurol 25:351, 1971*
- 16) **Grunet ML, Spilsbruy PR:** *The central nervous system in Fabry's disease: An ultrastructural study. Arch Neurol 28:231, 1973*
- 17) **Miyatake T, Ariga T:** *Sphingoglycolipids in the nervous system in Fabry's disease. J Neurochem 19:1911, 1972*
- 18) **Frost P, Yasukazu T, Spaeth GL:** *Fabry's disease: Glycolipid lipidosis. Am J Med 40:618, 1966*
- 19) **Hashimoto K, Gross BG, Lever WF:** *Angiokeratoma corporis diffusum (Fabry): Histochemical and electron microscopic studies of the skin. J Invest Dermatol 44:119, 1965*
- 20) **Sogebiel RW, Parker F:** *Cutaneous lesions of Fabry's disease: Glycolipidosis-Light and electron microscopic findings. J Invest Dermatol 50:208, 1968*
- 21) **Atsuko T, Yukio U, et al:** *Corneal findings in a fetus with Fabry's disease. Acta Ophthalmol 62:923, 1984*
- 22) **Lever WF, Schaumburg-Lever G:** *Histopathology of the skin. 6th edition. McGraw Hill Co, 1983, p389*
- 23) **Colley JR, Miller DL, Hutt MS, et al:** *The renal lesion in angiokeratoma corporis diffusum. Br Med J 1:1266, 1958*
- 24) **Henry EW, Rally CR:** *The renal lesion in angiokeratoma corporis diffusum (Fabry's disease). Can Med Assoc J 89:206, 1963*
- 25) **McNary WF, Lowenstein LM:** *A morphologic study of the renal lesion in angiokeratoma corporis diffusum universale (Fabry's disease). J Urol 93:641, 1965*
- 26) **Wise D, Wallace HJ, Jellinek EH:** *Angiokeratoma corporis diffusum: A clinical study of eight effected families. Q J Med 31:177, 1962*
- 27) **Malmquist E, Ivemark BI, Limsten J, et al:** *Pathologic lysosomes and increased urinary glycosylceramide excretion in Fabry's disease. Lab Invest 25:1, 1971*
- 28) **Peter MB, Stuart JU, Richard AW, et al:** *Clinicopathologic, enzymatic, and genetic features in a case of Fabry's disease. Arch Pathol Lab Med 104:17, 1980*
- 29) **Spargo, Seymour, Ordonez:** *Renal biopsy. Pathology. 1st ed. John Wiley & Sons, Inc. 1980, p402*
- 30) **Pittelkow RB, Kierland RR, Montgomery H:**

Polariscopic and histochemical studies in angiokeratoma corporis diffusum. A.M.A. Arch Derm 76:59, 1957

- 31) **Ruiter M, Van MPJ:** *Electron microscopy angiokeratoma corporis diffusum. Dermatologica* 138:341, 1964
- 32) **De Groot WP:** *Angiokeratoma corporis diffusum Fabry. Dermatologica* 128:321, 1964
- 33) **M. Nistal, R. Paniagua, ML Picazo:** *Testicular and epididymal involvement in Fabry's disease. J Pathol* 141:113, 1983
- 34) **Fukuhara N, Suzuki M, Fujita N, Tsubaki T:** *Fabry's disease: On the mechanism of the peripheral nerve involvement. Acta Neuropathol (Berl)* 33:9, 1975
- 35) **Cable WJL, Drorak AM, Osage JE, Kolodny EH:** *Fabry disease: Significance of ultrastructural localization of lipid inclusions in dermal nerves. Neurology* 32:347, 1982
- 36) **Hashimoto K, Lieberman P, Lankin N:** *Angiokeratoma corporis diffusum (Fabry disease): A lysosomal disease. Arch Dermatol* 112:1416, 1976
- 37) **Nakamura T, Kaneko H, Nishino Z:** *Angiokeratoma corporis diffusum (Fabry disease). Acta Derm Venereol (Stockh)* 61:37, 1981
- 38) **Frost P, Spaeth GL:** *α -Galactosidase A deficiency: Fabry's disease. In: Fitz Patrick TB, Eisen AZ, Wolff K, et al: Dermatology in general medicine. New York: McGraw-Hill, 1125, 1979*
- 39) **Mashimoto K, Lieberman P, Lamkin N:** *Angiokeratoma corporis diffusum (Fabry disease): a lysosomal disease. Am J Dermatopathol* 2:57, 1980
- 40) **Luderschmit C, Wolff HH:** *Subtle clues of diagnosis of skin diseases by electron microscopy: Intracytoplasmic granules with lamellae as signs of heterozygous Fabry's disease. Am J Dermatopathol* 2:57, 1980
- 41) **Kornfeld M, Snyder RD, Wenger DA:** *Fucosidosis with angiokeratoma. Arch Pathol Lab Med* 101:478, 1977
- 42) **EpINETTE WW, Norins AL, Drew AL, et al:** *Angiokeratoma corporis diffusum with α -L-fucosidase deficiency. Arch Dermatol* 107:754, 1973

— Abstract —

Fabry's Disease

— A case report of
electronmicroscopy and enzyme studies —

**Joon Mee Kim, M.D., Joung Ho-Han, M.D.,
Nam Hee Won, M.D. and Seung Yong Paik, M.D.**

*Department of Pathology, Haewha Hospital
College of Medicine, Korea University*

Fabry's disease is a rare hereditary metabolic disease caused by α -galactosidase deficiency, resulting in abnormal accumulation of galactosyl galactosyl glucosyl ceramide (ceramide trihexoside) in various organs.

Articles in English reported approximately one hundred cases but only two cases in Korea.

Recently the authors experienced a case of Fabry's disease of a male patient and studied the electronmicroscopy on skin biopsied tissue and enzyme assay of α -galactosidase activity in his peripheral blood leukocytes.

The male patient was a 21-year-old soldier who suffered from anhidrosis with heat intolerance and generalized telangiectatic papules (Angiokeratoma corporis diffusum) since childhood.

Other clinical findings were ocular change, paroxysmal pain of lower extremities and proteinuria with oval fat bodies on urinalysis.

The ultrastructural study of skin demonstrated abnormal lysosomal deposits of finger-prints or "zebra" body configuration in the endothelial cells, pericytes, perineural cells and intercalated ductal epithelium of sweat glands.

Enzyme activity of α -galactosidase was markedly decreased in the peripheral blood leukocytes comparing to the normal control, which was conclusive to make a diagnosis of Fabry's disease.

Key Words: Fabry's disease, α -galactosidase, angiokeratoma corporis diffusum, lysosomal inclusion bodies, α -galactosidase activity in peripheral blood leukocytes