

## Duarte Variant/Classical Galactosemia (D/G) Heterozygote 환아에서 Galactose-1-Phosphate Uridyltransferase (GALT) Gene에 대한 유전자 분석 1례

서울대학교 의과대학 소아과학교실, \*진단검사의학과교실

양혜란 · 김정은 · 고재성 · 송정한\* · 박성섭\* · 서정기

### Analysis of the Galactose-1-Phosphate Uridyltransferase (GALT) Gene in a Duarte Variant/classical Galactosemia (D/G) Compound Heterozygote

Hye Ran Yang, M.D., Jeong Eun Kim, M.D., Jae Sung Ko, M.D., Jung Han Song, M.D.,  
Sung Sup Park, M.D.\* and Jeong Kee Seo, M.D.

Departments of Pediatrics, \*Laboratory Medicine, Seoul National University  
College of Medicine, Seoul, Korea

Galactosemia is a rare autosomal recessive disorder caused by the deficiency of galactose-1-phosphate uridyltransferase (GALT) enzyme activity. Classic galactosemia (G/G) is due to severe GALT deficiency in the presence of a GALT gene mutation, whereas Duarte variant (D/D) has 50% of normal GALT activity and benign clinical course. The D2 allele of Duarte variant is linked to a promoter deletion 5' to the translation start site (-119 to -116 delGTCA) in addition to N314D. So, Duarte variant/classical galactosemia (D/G) compound heterozygotes have relatively mild clinical manifestation than classical galactosemia and can be differentiated from classical galactosemia or Duarte variant by mutational analysis. We report a case of D/G galactosemia compound heterozygote proven by the reduction of GALT enzyme activity in erythrocytes and mutation analysis of GALT gene, which revealed N314D polymorphism and -119 to -116 delGTCA. (Korean J Pediatr Gastroenterol Nutr 2003; 6: 84~89)

**Key Words:** Galactosemia, Galactose-1-phosphate uridyltransferase gene, N314D, -119~-116 delGTCA, D/G heterozygote

### 서 론

접수 : 2003년 3월 2일, 승인 : 2003년 3월 14일  
책임저자 : 서정기, 110-740 서울시 종로구 연건동 28번지  
서울대학교 의과대학 소아과학교실  
Tel: 02-760-3627, 3570, 3468 Fax: 02-760-3917  
E-mail: jkseo@snu.ac.kr

Galactosemia는 혈중 galactose가 상승하는 것을  
특징으로 하는 드문 선천성 대사 질환으로서 발생  
빈도는 50,000~60,000명 중 1명으로 추정되는 상

염색체 열성 유전 질환이다.

전형적인 galactosemia에서는 galactose-1-phosphate uridylyltransferase (GALT)의 결핍이 galactose와 galactose-1-phosphate를 상승시켜 여러 가지 심각한 임상증상을 유발한다. 하지만 Duarte형 galactosemia는 GALT의 효소 활성도가 약 50% 정도만 감소되어 있으므로 임상 증상이 거의 발현되지 않는다. 따라서 Duarte 형은 대사 이상 선별 검사에서 galactosemia가 의심되는 모든 환아에서 반드시 감별해야 하는 galactosemia의 아형이다.

Classical galactosemia (G/G) 환아에서 가장 흔한 유전적 결함은 백인의 경우 Q188R과 K285N mutation으로 밝혀져 있으며<sup>1)</sup>, 흑인에서는 S135L에 위치하는 것으로 보고되어 있다<sup>2)</sup>. 반면, Duarte 형 (D/D) 환아의 D2 allele는 N314D 및 5'promoter deletion (-119delGTCA)과 관련있는 것으로 알려져 있는데<sup>3-6)</sup>, 국내에서는 아직까지 galactosemia의 증례 보고나 이에 대한 유전자 분석을 시행한 예가 없었다.

저자들은 대사 이상 선별 검사에서 발견된 galactosemia 환아가 생후 수개월 경부터 임상 증상이 발현되었고, 환아의 적혈구에서 GALT 효소 활성도를 검사하여 효소 활성도 저하를 증명하고 유전자 분석을 시행하여 Duarte 아형에서 흔히 보이는 N314D와 -119delGTCA를 입증함으로써 Duarte variant/classical galactosemia (D/G) compound heterozygote로 추정되었던 1례를 경험하였기에 이를 보고하는 바이다.

## 증 례

환 아: 박○○, 여아, 2개월

주 소: 대사 이상 선별 검사에서 galactose-1-phosphate 상승 소견

과거력: 만삭 질식분만, 출생체중 3.09 kg

가족력: 특이사항 없음

현병력: 만삭에 질식분만으로 출생한 환아는 출생체 중 3.09 kg으로 별다른 문제없이 수유를 진행하며 퇴원하였으나 생후 3일째 시행한 대사 이상

선별 검사에서 galactose-1-phosphate가 상승한 소견을 보여 재검사 시행 후 생후 2개월 경 본원으로 전원 되었다.

이학적 소견: 내원 당시 체중은 4.7 kg (10~25 percentile), 신장은 56.6 cm (25~50 percentile)였으며, 외견상 환아는 그다지 아파 보이지 않았고 안결막은 창백하지 않았고 공막에 황달도 관찰되지 않았다. 안과적 검진상 백내장은 없었다. 흉부 진찰 소견은 정상이었고, 복부는 부드럽고 간과 비장은 촉진되지 않았으며 다른 부위에도 이학적 검진에서 이상 소견은 없었다.

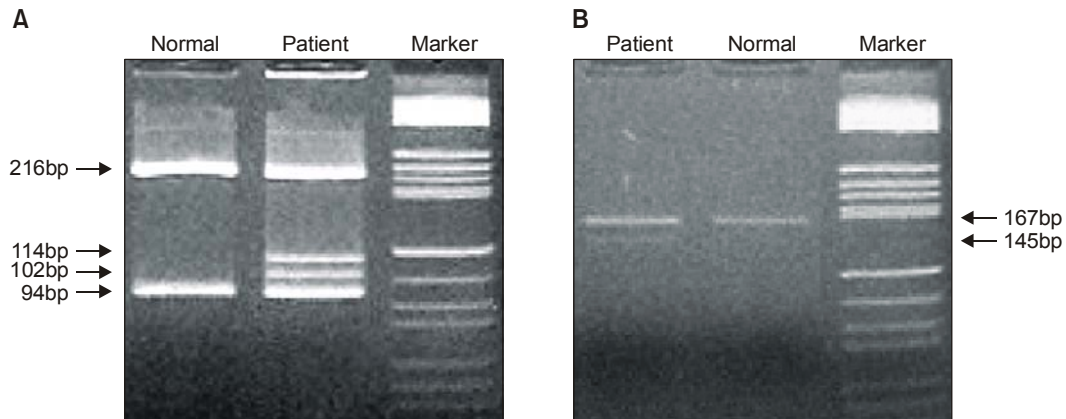
검사 소견: 내원 당시인 생후 2개월경 간 기능 검사에서 총빌리루빈치는 1.4 mg/dL, ALT/AST는 각각 54/41 IU/L이었다. 전해질과 혈청 크레아티닌, 요검사는 정상이었다.

혈청 galactose-1-phosphate는 생후 3일째 18.3 mg/dL, 생후 2주경 12.1 mg/dL, 생후 5주경 15 mg/dL로 증가되어 있었다. 내원 당시인 생후 2개월경 환아의 적혈구에서 시행한 galactose-1-phosphate는 7.99 mg/dL로 상승되어 있었다.

생후 2개월에 환아의 적혈구에서 시행한 galactose-1-phosphate uridylyltransferase (GALT)는 4.1μmol/hr/g Hb로 효소의 활성도가 정상에 비해 현저히 감소된 소견을 보였다. 그러나 동시에 시행한 galactokinase (GALK)나 UDP-galactose-4-epimerase (GALE)의 활성도는 각각 94.7 nmol/min/g Hb과 44.9μmol/hr/g Hb으로 감소되지 않았다.

GALT gene의 Duarte polymorphism 유무를 확인하기 위하여 환아의 말초 혈액에서 기존에 이미 보고된 방법에 따라<sup>5,6)</sup> PCR, RFLP 분석을 시행하였고 그 결과 N314D 및 -119~-116 delGTCA가 확인되어, 환아는 Duarte variant/classical galactosemia (D/G) compound heterozygote에 부합하였다 (Fig. 1A, B).

치료 및 경과: 환아는 내원 당시인 생후 2개월경까지는 별다른 증상을 보이지 않았고 성장발육이 양호하였으나 유당 제거 식이를 시작하기 전인 생후 70일경 갑자기 식은땀과 구역질을 보여 시행한 간기능 검사에서 ALT/AST가 274/279 IU/L까지 상



**Fig. 1.** PCR/RFLP analysis of the Duarte variant of galactose-1-phosphate uridylyltransferase. (A) N314D: The Duarte variant showed additional 114 bp and 102 bp fragments using previously reported method. (B) -119~-116delGTCA: Genomic DNAs were amplified with the primers of GGTGGCAGCCGACGGGAGTCACTCA and GCTGAGGATCG GTTCCACT, and digested with Ddel. The Duarte variant was cut and revealed an additional 145 bp band.

승하는 소견을 보였다. 이 때부터 유당 제거 식이를 시작하였으며 이후 더 이상의 증상은 없었다. 식이요법을 시행한 지 20일 후인 생후 3개월에 시행한 ALT/AST는 77/59 IU/L로 감소하였고, 적혈구 내 galactose-1-phosphate는 0.064 mg/dL까지 감소하였다.

이후 환아는 유당 제거 식이를 지속하면서 현재 생후 13개월까지 추적관찰하고 있는데 간기능 검사는 비교적 정상 범위 내에서 유지되고 있으며 체중증가와 성장발달도 정상적으로 이루어지고 있다.

## 고 찰

Galactosemia는 혈중의 galactose가 상승하는 것을 특징으로 하는 드문 선천성 대사이상 질환으로서 galactose의 대사과정에서 중요한 세 가지 효소인 galactose-1-phosphate uridylyltransferase (GALT)와 galactokinase (GALK) 또는 uridine diphosphate galactose-4-epimerase (GALE)에 결함이 생겨 발생하는 질환이다<sup>7)</sup>.

Galactose의 중요한 공급원은 유당을 함유하고 있는 우유나 유제품으로, 신생아가 섭취하는 calorie의 20% 정도는 우유나 모유에 들어있는 유당에 의

존하는데, 유당은 포도당과 galactose로 구성되어 있다. Galactose는 galactose-1-phosphate로 변환하는 과정에서 세포의 대사에 필요한 에너지를 발생시키며, 또한 glycoprotein, glycolipid, glycosaminoglycan과 같은 galactoside를 형성하는데 중요한 역할을 한다.

GALT의 결함에 의한 classical galactosemia는 세 가지 효소의 결핍 중 가장 흔한 형태로서 약 1/60,000의 빈도로 발생하며, 대개 신생아기 초기에 증상이 발현하는 심각한 질환이다<sup>7)</sup>. GALT는 간에서 galactose를 glucose로 변환시키는 과정의 두 번째 단계에 관여하는 중요한 효소인데, GALT가 결핍된 신생아는 galactose-1-phosphate를 대사시킬 수 없으므로 galactose-1-phosphate가 간, 신장, 뇌를 비롯한 여러 체내 장기에 축적되어 손상을 주게 된다. 또 세포에 축적된 galactose-1-phosphate는 phosphoglucomutase를 억제시켜 일시적으로 glycogen이 glucose로 변환되는 과정을 차단함으로써 저혈당을 초래할 수 있다.

따라서 GALT의 결여 또는 매우 심한 결핍에 의한 classical galactosemia의 임상 양상은 신생아기에 구토, 수유 곤란, 황달, 간비대, 저혈당, 경련, 기면 상태, 성장 부진, Fanconi 증후군 등으로 발현하며

일부 신생아는 초기에 백내장을 보일 수도 있다. 환자들은 유당이 함유된 모유 또는 분유를 섭취하기 시작한지 수일 이내에 증상을 보이기 시작하며, 검사에서는 간기능 장애와 함께 산증, 단백뇨, 아미노산뇨 등의 소견을 보일 수 있다. 만일 초기에 적절한 진단이 이루어지지 않으면 결국에서 비가역적인 장기 손상에 의하여 간 경화와 발달장애, 정신지체를 초래하게 된다.

따라서 galactosemia와 같은 선천성 대사질환은 환아가 증상을 보이기 이전에 대사 이상 선별 검사를 통해 초기에 질환을 의심하고 여러 검사 방법에 의해 정확한 진단을 내림으로써 이러한 손상을 최소화하는 것이 가장 중요하다고 할 수 있다.

본 증례의 환아도 임상적으로 증상이 나타나기 전에 대사 이상 선별 검사에서 galactose-1-phosphate 상승 소견을 확인함으로써 초기에 진단과 치료를 시도할 수 있었다.

Galactosemia를 진단함에 있어 환아가 모유나 우유를 비롯한 유당 함유 제품을 섭취하고 있는 동안에 시행하는 소변의 환원당 검사(non-glucose reducing substance)가 도움이 될 수 있는 것으로 알려져 있다.

또한 필요한 경우 간 조직 검사를 시행하여 간 조직의 섬유화나 특징적인 acinar formation 소견을 관찰하는 것이 도움이 될 수 있지만, 이러한 침습적인 조직 검사가 galactosemia를 진단하는 데 있어 꼭 요구되는 것은 아니다.

Galactosemia의 진단에서 가장 중요한 것은 환자 적혈구에서의 galactose-1-phosphate 상승과 GALT 효소 활성도 감소를 입증하는 것인데, 본 증례에서는 생후 2개월경에 환아의 적혈구에서 검사를 시행하여 galactose-1-phosphate의 상승과 GALT의 활성도가 감소한 소견을 증명하여 galactosemia로 확진할 수 있었다.

GALT 효소 활성도의 결핍에 의한 classical galactosemia (G/G)는 상염색체 열성으로 유전되는 질환이다. Classical galactosemia의 경우 백인에서는 전형적인 형태의 심한 galactosemia를 보이는 경우가 많은데, 이들의 유전자를 분석한 여러 논문에서 보

고하는 가장 흔한 mutation으로는 Q188R, K285N 등이 있다<sup>1)</sup>. 반면 흑인에서는 똑같은 classical galactosemia라 하더라도 좀더 경한 형태로 발현하는데, 이들에서 적혈구의 GALT 효소 활성도는 없으나 간이나 장점막 등에서 10% 정도의 효소 활성도를 보이며, 흑인인 경우 약 48% 정도에서 S135L mutation을 보이고 있다<sup>2)</sup>. 하지만 아직까지 국내에서는 이에 대한 보고가 없다.

GALT 활성도와 관련된 galactosemia에는 여러 아형이 있는데 그 중 대표적인 예가 Duarte 형 (D/D) galactosemia이다. Duarte 형은 적혈구에서의 GALT 효소 활성도가 어느 정도 감소되어 있지만 동형접합체라 하더라도 임상적으로는 거의 증상을 보이지 않는 형태로서, 신생아의 대사 이상 선별 검사 중 galactosemia 검사에서 양성으로 나온 경우에 Duarte 형을 감별하는 것이 필요하다. Duarte 형 galactosemia는 GALT 유전자의 promoter의 결실로 인해 GALT 활성도가 정상인의 50% 정도로 낮기 때문에 혈중 galactose와 galactose-1-phosphate의 농도가 증가하는 것으로 알려져 있다. Duarte의 GALT polymorphism 중에서 가장 흔한 것은 N314D이다<sup>3,4)</sup>. N314D는 아미노산 314에서 aspartate가 asparagine으로 치환된 형태로서, 일반인에서 N314의 빈도는 대략 5~8%로 알려져 있다. Duarte형에서의 D2 allele는 N314D와 5'promoter 부위에서 GTCA nucleotide deletion (-119 to -116 delGTCA)이 관련 있는 것으로 보고되어 왔다<sup>5,6)</sup>.

본 증례의 환아는 임상적으로 생후 2개월이 지나도록 전혀 증상을 보이지 않아서 처음에는 임상적으로 Duarte 형 galactosemia가 의심되었다.

그러나 본 환아에서 시행한 적혈구에서의 GALT 효소 활성도가 정상 범위인  $25.7 \pm 3.6 \mu\text{mol/hr/g Hb}$ 에 비해 훨씬 낮은 정도인  $4.1 \mu\text{mol/hr/g Hb}$ 까지 감소되어 있었다. 즉, GALT 효소 활성도가 정상인의 3% 미만에 불과한 classical galactosemia (G/G)나 정상인의 50% 정도로 유지되는 Duarte 형 (D/D)와는 달리, GALT 효소의 활성도가 완전히 소실되지 않으면서 정상인에 비해 75% 이상으로 상당히 감소함으로써 환아는 Duarte variant/classical galactosemia

(D/G) 이형접합체임을 시사하는 소견을 보였다.

이에 따라 환자의 유전자 분석은 일단 Duarte 형에서 가장 흔하게 보고되고 있는 N314D, -119 delGTCA에 대해 시행하였다. 그 결과 환아는 한쪽 allele에서 N314D polymorphism과 5'promoter 부위의 -119~-116 delGTCA를 확인할 수 있어서 Duarte 이형접합체임이 입증되었다.

이상의 결과에서 본 증례의 환아는 classical galactosemia (G/G)나 Duarte 형 galactosemia (D/D)가 아니라, Duarte polymorphism과 classical galactosemia의 돌연변이가 같이 있는 D/G (Duarte/Galactosemia) 이형접합체임 것으로 추정되었다.

실제로 환아는 생후 2개월경까지는 임상 증상을 보이지 않았으나 유당이 포함된 식이를 유지하면서 생후 70일경에는 경미한 증상과 함께 간효소치상승 소견이 동반되는 양상을 보여서 일반적인 classical galactosemia나 Duarte 형의 임상양상과는 차이를 보였는데, 이러한 임상양상도 효소 활성도 검사 결과 및 유전자 분석 결과에 부합하는 소견이라 할 수 있을 것이다.

Galactosemia에서 가장 중요한 치료는 환자의 식이에서 galactose를 제거하는 것이다. 신생아기부터 임상적인 증상을 보이는 classical galactosemia는 조기 진단과 조기 치료가 환자의 예후를 결정하는데 필수적이므로 치료를 지연시키지 않는 것이 매우 중요하다고 하겠다. 전형적인 galactosemia 환아인 경우 일단 이른 시기에 식이요법을 시작하면 비교적 정상적인 성장이 이루어지고 간, 신장의 기능도 정상으로 회복되게 된다. 그러나 일부에서는 유당 제거 식이를 하더라도 백내장은 어느 정도 호전되기는 하지만 완전히 사라지지는 않는 것으로 보고되어 있다. 또한 환자들을 장기간 추적 관찰하였을 때 상당수에서 발달지연, 학습장애, 언어장애 등의 문제를 보이고 일부 환자에서는 성장장애가 있는 것으로 알려져 있다<sup>8)</sup>. 특히 여아의 경우 난소에 손상을 입게 되면 성선 기능 저하에 의한 무월경이 초래될 수 있다<sup>9)</sup>. 이에 따라 galactosemia의 선별 검사에 의한 조기 진단과 조기 치료의 중요성이 더욱 부각되고 있다.

본 증례의 환아는 대사 이상 선별 검사에서 galactose-1-phosphate가 높게 나와 일찍 발견된 경우였으나, 전형적인 galactosemia의 임상 양상을 보이지 않는 경우였기에 실제 식이요법을 시작하기까지는 두 달 이상이 소요되었다. 여러 검사와 유전자 분석 결과 및 임상 양상을 토대로 하여 D/G (Duarte/Galactosemia) 이형접합체로 추정된 환아는 생후 70일경부터 장기적인 예후를 고려하여 유당 제거 식이요법을 시작하였고 당시 발현한 구역질 등의 증상과 간기능 이상 소견은 이후 완전히 소실되었다. 현재 환아는 생후 13개월까지 추적관찰 중이나 별다른 문제없이 성장과 발육이 정상적으로 이루어지고 있는 상태이다.

Galactosemia는 매우 드문 유전적 질환이지만 classical galactosemia의 경우 진단이 늦어지면 치명적인 손상을 초래할 수 있으므로, 현재 우리나라에서는 모든 신생아에서 대사 이상 선별 검사를 통해 이를 조기 발견하여 조기 치료를 시행하고 있다. 이 때 선별 검사에서 galactose-1-phosphate가 높게 나오는 경우라 하더라도 임상적인 증상이 없거나 경미한 경우에는 Duarte형 galactosemia 또는 D/G (Duarte/Galactosemia) heterozygote의 가능성을 함께 고려할 수 있는데, D/G 형의 galactosemia인 경우 식이요법의 시행 여부에 따라 환자의 장기적인 예후에 치명적인 영향을 미칠 수 있으므로 정확한 진단이 요구된다.

따라서 이러한 경우 적혈구에서의 galactose-1-phosphate 농도를 측정하고 GALT에 대한 효소 활성도 검사를 시행하여 조기에 확진을 하는 것이 매우 중요하며, galactosemia의 유전적 배경을 정확히 규명하기 위하여 GALT 유전자의 분석을 통해 보다 자세한 유전학적 진단을 내리는 것이 환자들의 예후 판정과 치료를 위해 필요할 것이다.

이를 위해서는 향후 국내에서 galactosemia에 대한 보다 광범위한 유전자 분석 연구가 시행되어야 할 것으로 여겨지며, 우리나라에서 흔하게 분포하는 돌연변이 대립인자를 밝히기 위해 노력하여야 할 것이다.

## 요 약

저자들은 대사 이상 선별 검사에서 galactose-1-phosphate 상승 소견을 보여 생후 2개월경 내원한 여아에서, 적혈구의 galactose-1-phosphate 수치 상승과 GALT 효소 활성도 감소를 입증하고 환아의 혈액에서 시행한 유전자 분석에서 N314D polymorphism과 -119~-116 delGTCA를 확인하여 D/G (Duarte/Galactosemia) heterozygote로 진단되었던 1례를 경험하였기에 이를 보고하는 바이다.

## 참 고 문 헌

- 1) Reichardt JK, Packman S, Woo SL. Molecular characterization of two galactosemia mutations: correlation of mutations with highly conserved domains in galactose-1-phosphatase uridyltransferase. *Am J Hum Genet* 1991;49:860-7.
- 2) Lai K, Langley SD, Singh RH, Dembure PP, Hjelm LN, Elsas II LJ. A prevalent mutation for galactosemia among black Americans. *J Pediatr* 1996; 128:89-95.
- 3) Elsas LJ, Dembure PP, Langley S, Paulk EM, Hjelm LN, Fridovich-Keil JL. A common mutation associated with the Duarte galactosemia allele. *Am J Hum Genet* 1994;54:1030-6.
- 4) Lin HC, Kirby LT, Ng WG, Reichardt JK. On the molecular nature of the Duarte variant of galactose-1-phosphate uridyl transferase (GALT). *Hum Genet* 1994;93:167-9.
- 5) Podskarbi T, Kohlmetz T, Gathof BS, Kleinlein B, Bieger WP, Gresser U, et al. Molecular characterization of Duarte-1 and Duarte-2 variants of galactose-1-phosphate uridyltransferase. *J Inherit Metab Dis* 1996;19:638-44.
- 6) Kozak L, Francova H, Pijackova A, Macku J, Stastna S, Peskovova K, et al. Presence of a deletion in the 5' upstream region of the GALT gene in Duarte (D2) alleles. *J Med Genet* 1999;36:576-8.
- 7) Stanley CA. Disorders of carbohydrate metabolism. In: Walker WA, Durie PR, Hamilton JR, editors. *Pediatric gastrointestinal disease*. 3rd ed. New York: B.C.Decker, 2000;1070.
- 8) Waggoner DD, Buist NRM, Donnell GN. Long-term prognosis in galactosemia: Results of a survey of 350 cases. *J Inherit Metab Dis* 1990;13:802.
- 9) Kaufman FR, Reichardt JK, Ng WG, Xu YK, Manis FR, McBride-Chang C, et al. Correlation of cognitive, neurologic, and ovarian outcome with the Q188R mutation of the galactose-1-phosphate uridyltransferase gene. *J Pediatr* 1994;125:225-7.