

일란성 쌍생아에서 발생한 Gaucher병(증례 보고)

부산 침례병원 정형외과

강재도 · 김광열 · 이양훈 · 이근수

= Abstract =

Gaucher's Disease - A Report of Two Cases in Homozygous Twins -

Jae Do Kang, M.D., Kwang Yul Kim, M.D., Yang Hoon Lee, M.D. and Keun Soo Lee, M.D.

Department of Orthopaedic Surgery, Wallace Memorial Baptist Hospital, Busan, Korea

Gaucher's disease is an uncommon metabolic disorder, which was first described by Gaucher in 1882, characterized by accumulation of distinctive Gaucher's cells in the reticuloendothelial system such as spleen, liver, and bone marrow.

The great majority of cases have been reported in Jews, and others in negros and orientals.

We are presenting two cases in homozygous twins in Korea, whose clinical manifestations are hepatosplenomegaly and bone lesions due to expansion of involved bones.

Key Words: Gaucher's disease, Homozygous twins.

서 론

Gaucher병은 1988년 Gaucher에 의해 처음 기술된 대사성 질환으로, 비장, 간장 및 골수강 등 세망내피조직(reticuloendothelial system)에 특징적인 Gaucher세포가 축적되는 희귀한 질환이다.

대부분의 경우 유태인에서 발생하며, 흑인, 동양인에서도 보고된 바 있으나 국내에서는 그 예를 찾아보기 힘들다.

저자들은 9세된 남자 일란성 쌍생아에서 발생한 Gaucher병을 경험하였기에 문헌고찰과 함께 보고하는 바이다.

증 례

1) 연령 및 성별

남자 9세된 일란성 쌍생아 증례1(형), 증례2(동생).

2) 가족력 및 병력

특별한 질병의 과거력이 없는 부모의 아이로 정상분만하여 출생시 각각 3.0kg으로 정상체중

이었다. 두명 모두 5세때 비장비대로 비장절제술을 시행하였고, 그후 간헐적으로 우슬관절부위에 동통을 호소해 왔으며, 증례2에서는 8세때 1.5M.높이에서 낙상으로 우측 대퇴골두에 병적골절로 입원한 적이 있었다.

가족력으로는 남자형제 중에서 비슷한 증세로 11세때 사망하였으며, 그외 가족, 친가 및 외가쪽에서도 유사한 병력을 가진 경우는 없었다고 한다(Table 1).

3) 증상 및 이학적 소견

우측 슬관절에 심한 동통과 파행을 주소로 내원하였으며, 이학적 소견상 간비대(10-12cm)가 촉진되었고, 우슬관절 부위에 압통, 종창, 국소발열 및 심한 운동제한이 있었다(증례 1, 2).

4) 검사소견

말초혈액검사에서 백혈구 증가, 정도의 빈혈 및 적혈구 침강속도의 증가를 보였으며, 간기능검사에서 특징적으로 인산분리효소(acid phosphatase)의 증가소견을 보였다. 그외 뇨검사, 혈청내 Ca., P. 등은 정상범위였으며, 혈액 배양 검사에서도 균은 발견되지 않았다(Table 2).

5) 골주사 검사

증례1에서 ^{99m}Tc -MDP를 주사하여, 우측 경골간부에 증가된 음영을 보였고, 우측 대퇴골두에는 부분적으로 감소된 음영을 나타냈다(Fig. 1, 2).

6) 방사선 소견

양측 대퇴골 하단부에 피질골이 얇고 골수강이 넓은 Erlenmeyer flask deformity를 보였으며, 대퇴골두에는 병적골절이 동반된 무혈성괴사 소견을 보였다(Fig. 3~6).

7) 병리조직 소견

증례1에서 간장 및 장골에서 흡입천자술을 이용한 생검을 시행하여, 크기가 큰 도말세포 즉 Gaucher세포가 축적된 것을 확인했다(Fig. 7~10).

8) 치료 및 경과

약 2주정도의 피부전인과 고정을 시행하여 증상이 호전되었으며, 현재까지 약 3년간 추시 기간동안 불규칙한 간격으로 2-3회 동일한 증상으로 입원치료 하였다.

Table 1. Diagram of family tree

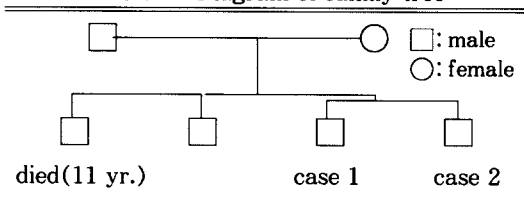


Table 2. Summary of Lab. data.

	Case 1	Normal	Case 2
W.B.C count	16,900	5,000-10,000/mm	14,900
Hgb	10.5	14-16gm %	11.1
Hct	32	40-48%	34
Plt. count	30.7	15-40/mm	19.7
Seg./Lym	50/32	60-70/20-30%	54/36
E.S.R.	51	0-9mm/hr	37
Al. Phosph.	20.7	5.0-14.0 KAU	20.0
Acid Phosph.	2.8	0-0.6 KAU	1.5
Serum Ca./P.	4.1/3.9	3.5-5.5/2.4-4.7mg	4.9/3.6
Urinalysis	normal		normal
Bl. culture	negative		negative
R.A. factor	negative		negative

고 찰

Gaucher병은 1882년 Gaucher¹⁰⁾가 비장내에 크기가 크고 희미하게 염색되는 특징적인 포말 세포(foam cell)를 발견한 이래, Brill(1904)이 골수강에서도 이 세포를 발견했으며, Mandlebaum과 Downey(1913)는 이 세포가 세망세포(reticulum cell)라고 확인했으며, 지방대사의 이상으로 나타난 결과라고 하였다²⁷⁾. 그후 Brady 등³⁾(1966)은 lysosome내의 glucosylceramide B-glucosidase (=glucocerebrosidase) 효소의 기능이 감소되어 세망내피세포내에 glucocerebroside가 축적된 것이라고 결론을 내렸다.

본 질환의 원인은 대부분의 경우에서 상염색체 열성으로 유전하고 일부에서는 상염색체 우성으로 유전하며¹³⁾, 남녀비는 같다⁴⁾.

분류는 그 임상적 양상에 따라 성인형(adult form), 유아형(infantile form), 유년형(juvenile form)으로 나눈다. 성인형은 그빈도가 가장 높으며 chronic non-neuronopathic form으로서 모든 연령에서 발생하고, 비장간장비대, 골병변, 피부침착등의 특징을 가진다.

유아형은 acute neuronopathic form으로 생후 2년 이내 심한 신경장애로 사망하여, 유년형은 subacute neuronopathic form으로 유년기에 증상이 시작되어 서서히 경련, 지능저하 사시등의 신경증상을 나타낸다²¹⁾.

현미경 소견으로는 본 질환의 특징적인 Gaucher세포를 볼수 있는데, 이는 직경 20-80 μm 로 크기가 크고 원형 또는 다각형 조직구(histiocyte)로서, 작고 진한 편심형 핵과 불규

Fig. 1, 2. Bone scanning reveals increased uptake in midshaft of Rt. tibia and focal decreased uptake in Rt. femoral head(case 1).

칙적인 망상의 원섬유(fibril)를 가지며²³⁾, 유사 핵분열은 보이지 않고 매우 천천히 퇴화한다⁸⁾. 이러한 원섬유는 EM소견상 lysosome내에 glucocerebroside의 미세관(tubule)을 나타내며 강한 인산분리효소의 작용을 가진다. 이 세포는 골수, 간장, 비장 및 임파절에 축적되며, 골수에서는 특히 대퇴골, 척추골, 흉골등에서 잘 볼 수 있다.

임상증상은 비장비대에 따른 빈혈, 혈소판

감소로 인한 출혈소인과 골수침착으로 인한 골성통(bone pain)이 흔히 나타난다. 골성통은 비특이성 동통과 가성골수염(pseudoosteomyelitis or bone crisis)증상으로 나누어지며 이는 주로 대퇴부나 상부 경골부에서 잘 일어난다. 비특이성 동통이 더 흔히 나타나며 1-2일간 지속적 둔통(dull pain)을 호소하며 불규칙적인 간격으로 재발한다. 가성골수염 증상은 국소에 심한 동통과 압통을 호소하며, 관절의 종창, 국소발열 및 운동제한이 있어 마치 급성골수염 증상과 비슷하다. 이는 수일에서 2주정도 지속하다가 자연치유된다. 이때 개방성 조직검사나 골소파술등 불필요한 수술을 시행해서는 안되며, 시행후 화농성 골수염, 중복감염, 처리하기 어려운 배농동이 발생한 보고도 있다^{1,9,27)}.

방사선 소견은 Junghagen¹⁴⁾(1926)이 Gaucher병의 특징적 소견을 다음과 같이 기술했다. 첫째, 전반적인 골조송증 둘째, 주상의 해면골(trabeculated spongiosa) 셋째, 골결손이 동반된 해면골의 파괴 넷째, 얇고 넓어진 피질골(특히 대퇴골 하단부) 다섯째, 침범된 골의 함몰(특히 대퇴골두)등이다. 대퇴골 하단부는 제일 먼저 침범되며 가장 호발하는 부위로서¹⁾, 대개 양측성으로 오며 피질골이 얇아지고 골간단과 골수강이 넓어져서 마치 삼각코르벤병 모양(Erlenmeyer flask deformity, Fischer's sign)을 나타낸다. 이러한 소견은 경골, 비골, 상완골등에서도 나타날수 있다⁷⁾. 본 질환의 약 75%에서 대퇴골두의 무혈성괴사가 일어나는데 5-12세에서 주로 나타나고 대부분 양측성으로 잘되며, Legg-Perthes병의 소견과 유사하다^{2,22,28)}. 이러한 현상은 출혈로 인한 골수강내 압력의 상승과 Gaucher세포가 세동맥이나 미세혈관에 축적되어 혈행을 차단시켜서 일어난다^{3,20,26)}. 그 외 상완골두의 무혈성괴사, 흉요추체의 압박골절, 대퇴골두와 간부의 병적골절등도 보일수 있다^{1,2)}.

진단은 원인모를 비장비대, 골수내 Gaucher세포의 검출, 혈청내 인산분리효소의 증가, 골수 또는 양수에서 배양된 섬유아세포나 백혈구에서 glucocerebrosidase효소의 감소등으로 알 수 있다.

감별진단은 Legg-Perthes병^{3,4)}, 거대세포종¹²⁾, 결핵²⁵⁾, 골수염²⁷⁾, 류마치스성 열²⁴⁾, 악성종양¹²⁾ 등이며 특히 Legg-Perthes병과의 감별은 주로 양측성에서 거의 전골단에 침범하는 점에서 차이가 난다.

Fig. 3, 4. A-P roentgenogram of Rt. knee shows typical Erlenmeyer flask deformity in distal femur (case 1.2.)

Fig. 5, 6. A-P roentgenogram of pelvis shows avascular necrosis of Rt. femoral head(case 1.2.) and pathologic fracture(case 2.).

치료는 비장비대와 함께 출혈소인이 있고 소화기 장애가 있을대 비장절제술을 시행한다. 수술후 빈혈과 혈소관 감소등은 정상으로 되며, 술후 사망률은 20%로 보고되고 있으나 최근 감소추세에 있다^{16, 18)}. 또한 술후 수년내 간비대와 골증상이 더 악화된다는 보고도 있으나¹⁷⁾, 발현이나 진행에 영향이 없다는 것이 지배적이다^{12, 19, 21, 29)}. 소아에서는 대퇴골두의 무혈성괴사나 병적골절이 있을때 절대안정 및 보조기착용

으로 치료하나, 성인에서는 고관절 전치환 성형술을 시행한다. 이때 감염, 출혈, 내고정물의 이완(loosening)등의 합병증이 잘 온다^{11, 15)}. 최근에는 태반에서 추출한 정제된 glucocerebrosidase를 투여하여 지방의 양을 감소시켰다는 보고도 있다⁶⁾.

본 질환의 예후는 성인형에서 대개 40세 이전 출혈 및 감염으로 사망한다고 하나 70세까지 산 경우도 있다.

Fig. 7, 8. Liver biopsy shows infiltration of large pale foam cells(Gaucher cells), H & E, 10×10, and magnification of Gaucher cells, H & E, 10×40(case 1).

Fig. 9, 10. Bone biopsy shows accumulation of multiple Gaucher cells, H & E, 10×10, and magnification of Gaucher cells, H & E, 10×40(case 1).

본 증례에서는 성인형으로 비장간장비대 및 특징적 골병변을 보이고 Gaucher세포검출 및 인산분리효소의 증가소견을 보였다.

결 론

저자들은 유전적 원인으로 생각되는 일관성 쌍생아에서 발생한 Gaucher병을 경험하였기에, 임상양상, 방사선 소견, 진단 및 치료에 대하여 문헌고찰과 함께 보고하는 바이다.

REFERENCES

- 1) Amstutz, H.D. and Carey, E.J.: *Skeletal manifestation and treatment of Gaucher's disease. Review of twenty cases. J. Bone and Joint Surg.*, 48A:671-701, 1966.
- 2) Amstutz, H.D.: *The hip in Gaucher's disease. Clin. Orthop.*, 90:83-89, 1973.
- 3) Arkin, M. and Schein, A.J.: *Aseptic necrosis in Gaucher's disease. J. Bone and Joint Surg.*, 30-A:631-641, 1948.
- 4) Atkinson, F.R.B.: *Gaucher's disease in children. Brit. J. Child. Dis.* 35:1-22, 1938.
- 5) Brady, R.O., et al.: *Demonstration of a deficiency of glucocerebrosidase-cleaving enzyme in Gaucher's disease. J. Clin. Invest.*, 45:1112-1115, 1966.
- 6) Brady, R.O., et al.: *Replacement therapy for inherited enzyme deficiency (use of purified glucocerebrosidases) in Gaucher's disease. N. Engl. J. Med.*, 291:989, 1974.
- 7) Bradilsford, J.: *Radiology of bones and joints. 5th Ed.*, 715, 1953.
- 8) Cazal, P.: *Le marques sur la stucture, l'histogenese, et al signification de la celulle de Gaucher. Sang.*, 16:28-32, 1944.
- 9) Draznin, S.I. and Singer, K.: *Legg-Perthes' disease with clinical and roentgenographic findings in case of Gaucher's disease. Am. J.*

- Roent. & Therapy*, 60:490-497, 1948.
- 10) Gaucher, P.C.E.: *De l'epithelioma primitif de la rate, hypertrophie de la rate sans leucemie. These de Paris*, 1882.
 - 11) Goldblatt, J., Sacks, S. and Beighton, P.: *The orthopaedic aspects of Gaucher's disease. Clin. Orthop.*, 137: 208-214, 1978.
 - 12) Gorden, G. L.: *Osseous Gaucher's disease.; Report of two cases in siblings. Am. J. Med.*, 8:332-341, 1950.
 - 13) Hsia, D.Y.Y., Naylor, J. and Bigler, J.A.: *Gaucher's disease.; Report of 2 cases in father and son and review of literature. N. Engl. J. Med.*, 261: 164-169, 1959.
 - 14) Junghagen, S.: *Roentgenologische skelettveränderungen bei Morus Gaucher. Acta Radiol.*, 5:506-516, 1926.
 - 15) Lau, M.N., Lichtman, D.M., Hamati, Y. I., et al.: *Hip arthroplasties in Gaucher's disease. J. Bone and Joint Surg.*, 63A:591-610, 1981.
 - 16) Logan, V.W.: *The results of splenectomy in Gaucher's disease. Surg. Gynec. and Obstet.*, 72:807-814, 1941.
 - 17) Matoth, Y. and Fried, K.: *Chronic Gaucher's disease.; Clinical Observations on 34 patients. Israel J. Med. Sci.*, 1: 521-530, 1965.
 - 18) Medoff, A.S. and Bayrd, E.D.: *Gaucher's diseases in 29 cases.; Hematologic complication and effect of splenectomy. Ann. Int. Med.*, 40:481-492, 1954.
 - 19) Milch, Henry, Pomeranz, and Maurice: *Bone changes in Gaucher's splenomegaly. Ann. Surg.*, 89:552-560, 1929.
 - 20) Noyes, F. R. and Smith, W.S.: *Bone crises and chronic osteomyelitis in Gaucher's disease. Clin. Orthop.*, 70:132-140, 1971.
 - 21) Pick, L.: *A classification of the diseases of lipid metabolism and Gaucher's disease. Am. J. Med. Sci.*, 185:453, 1933.
 - 22) Reed, James, and Sosman, M.C.: *Gaucher's disease. Radiology*, 38:579-583, 1942.
 - 23) Rywlin, A.M.: *Histopathology of bone marrow. Boston, Little, Brown & Co.*, 1976.
 - 24) Sacks, S.: *Arthritis in Gaucher's disease. "R" J. Int. League against Rheum.*, 3-2:131, 1973.
 - 25) Santee, H.E.: *Gaucher's disease. Ann. Surg.*, 86:707-714, 1927.
 - 26) Siffert, R.S., Platt, and Arthur: *Orthopaedic consideration in Gaucher's disease. A century of delineation and research, pp. 617-624, 1982.*
 - 27) Stickland, B.: *Skeletal manifestation of Gaucher's disease with some unusual findings. Brit. J. Radiol.*, 31:246-253, 1958.
 - 28) Todd, R.McL. and Keidan, S.E.: *Changes in the head of the femur in children suffering from Gaucher's disease. J. Bone and Joint Surg.*, 34B:447-453, Aug., 1952.
 - 29) Tuchman, L.R., Swick, and Moses: *High acid phosphatase level indicating Gaucher's disease in patient with protatism. J. Am. Med. Assn.*, 164:2034-2035, 1957.