

## 갈락토키나아제 결핍증과 척수근위축증을 동반하여 나타난 양안 각막혼탁

### Bilateral Corneal Opacities with Galactokinase Deficiency and Spinal Muscular Atrophy

조순영<sup>1</sup> · 김상범<sup>1</sup> · 정성근<sup>2</sup>

Soon Young Cho, MD<sup>1</sup>, Sangbum Kim, MD<sup>1</sup>, Sung Kun Chung, MD, PhD<sup>2</sup>

동국대학교 의과대학 안과학교실<sup>1</sup>, 새빛안과병원<sup>2</sup>

Department of Ophthalmology, Dongguk University College of Medicine<sup>1</sup>, Gyeongju, Korea  
Saevit Eye Hospital<sup>2</sup>, Goyang, Korea

**Purpose:** To report a case of bilateral corneal opacities and rare spinal muscular atrophy type III (Kugelberg-Welander disease) in a galactokinase-deficiency patient.

**Case summary:** A 6-year-old female presented with bilateral ground glass-like superficial stromal corneal opacities in the corneal center. The patient exhibited developmental motor delay. On muscle biopsy, skeletal muscle neurogenic atrophy consistent with spinal muscular atrophy type III, i.e., Kugelberg-Welander disease, was diagnosed, as well as galactokinase deficiency. On genetic examination, mutation analysis showed an A198V mutation of galactokinase in chromosome 17q24 ("Osaka" variant).

**Conclusions:** Bilateral corneal opacities and spinal muscular atrophy type III was found in a galactokinase-deficiency patient. J Korean Ophthalmol Soc 2019;60(12):1318-1322

**Keywords:** Corneal opacity, Galactokinase deficiency, Kugelberg-Welander disease, Spinal muscular atrophy

유년기에 발견될 수 있는 양안 각막혼탁은 안외상, 감염 각막염 등 염증에 의해 발생할 수 있으며, 각막이상증에 의해 나타날 수 있다. 홍역이나 풍진 등의 감염질환을 앓고 난 후 발생하기도 하며, 비타민 A 결핍증과 같은 영양 공급 부족으로 나타나기도 한다.<sup>1</sup> 선천이상 및 전신이상과 동반 되거나 대사질환과 동반되기도 한다. 유년기에 발생한 각막혼탁은 직접적인 빛의 차단과 고도의 부정난시로 시력저

하를 유발하여 약시를 유발할 수 있어 정기적인 경과 관찰이 필요하다.

갈락토키나아제 결핍증은 제 2형 갈락토오스 혈증으로도 알려져 있으며, 열성으로 유전되는 대사질환이다. 갈락토키나아제는 갈락토오스의 인산화 과정을 촉매하는 효소로서 결핍될 경우 갈락토오스에서 갈락토오스-1-인산염으로의 전환이 되지 않아 갈락토오스와 갈락시톨이 축적된다.<sup>2</sup> 갈락토키나아제 결핍증의 증상은 심하지 않으며, 주된 증상은 백내장으로 이는 갈락시톨이 수정체 내에 축적되어 발생한다.<sup>3</sup>

척수근위축증(spinal muscular atrophy)은 소아에서 대표적인 상염색체 열성 유전질환으로 척수 전각세포의 진행성 퇴행 및 소실로 인해 근육의 위약 및 위축이 진행되는 운동신경원 질환이다.<sup>4</sup> 지능발달은 정상인데 비해 운동발달이 느리고 근긴장도가 감소하고, 심부전반사가 소실되는 양상

■ Received: 2019. 6. 28.      ■ Revised: 2019. 7. 25.

■ Accepted: 2019. 12. 6.

■ Address reprint requests to Sung Kun Chung, MD, PhD  
Saevit Eye Hospital, #1065 Jungang-ro, Ilsandong-gu, Goyang 10447, Korea  
Tel: 82-31-900-7700, Fax: 82-31-900-7777  
E-mail: eyekun@gmail.com

\* Conflicts of Interest: The authors have no conflicts to disclose.

© 2019 The Korean Ophthalmological Society

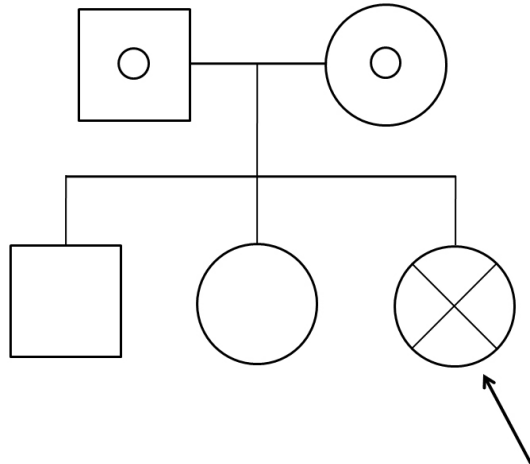
This is an Open Access article distributed under the terms of the Creative Commons Attribution Non-Commercial License (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc/3.0/>) which permits unrestricted non-commercial use, distribution, and reproduction in any medium, provided the original work is properly cited.

을 보인다. 발병 원인은 5q13에 위치하는 survival motor neuron (SMN)의 *SMN1* 또는 *SMN2*의 결실 또는 돌연변이로 알려져 있다.<sup>5</sup>

현재까지 국내에서 상염색체 열성 유전질환인 갈락토키나아제 결핍증, 척수근위축증과 동반된 각막혼탁은 보고된 바가 없다. 이에 저자들은 각막혼탁으로 내원한 환자에서 갈락토키나아제 결핍증, 척수근위축증이 동반된 1예를 경험하였기에 문헌고찰과 함께 이를 보고하는 바이다.

## 증례보고

6세 여아가 양안의 각막혼탁을 주소로 내원하였다. 양안 각막의 중심에서 간유리같은 혼탁이 기질표층에서 관찰되었다. 환자 보호자는 출생 시에는 양안 각막에 혼탁이 없었

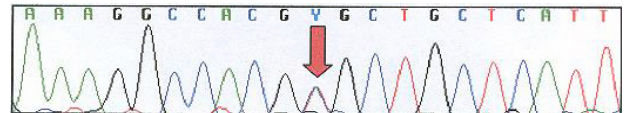


**Figure 1.** Pedigree of the patient showed that she is the only affected person in the family. A cross inside the circle indicates an affected subject (arrow). A small circle inside a circle or square indicates possible heterozygous carrier.

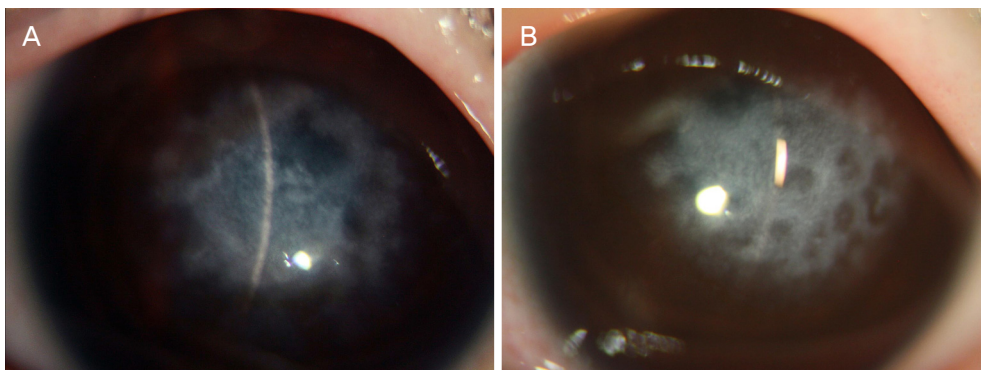
으며, 양안 각막은 투명하였다고 한다. 정도의 전낭혼탁이 양안 수정체에서 관찰되었으며, 정도의 봉합선 백내장이 좌안에서 관찰되었다. 초진 시 시력은 우안 0.1, 좌안 0.3이었으며, 시신경유두비는 양안 0.7/0.7로 측정되었다. 빛간섭단층촬영상 망막신경섬유층결손은 관찰되지 않았다. 환자는 삼남매 중 셋째로 각막혼탁을 가진 다른 형제는 없었다 (Fig. 1).

언어발달과 지능은 정상이었으나 운동발달은 지연을 보이고 있었다. 1년 후 운동발달 지연에 대한 원인을 알아보기 위해 대퇴부에서 근육 생검을 시행하였다. 전자현미경상 신경근위축증에 합당한 위축된 근섬유가 관찰되었다. 병리 슬라이드소견상 섬유상 다발의 위축과 함께 보상적으로 커진 근원섬유가 관찰되었다. 척수근위축증 제3형, 쿠젤베르그-웰란더병으로 진단되었다. *SMN1* 유전자와 neuronal apoptosis inhibitory protein (NAIP) 유전자 분석이 실시되었다. 그러나 *SMN1* 유전자 exon 7, 8과 *NAIP* 유전자 exon 5, 13에서 변이가 관찰되지 않았고, 정상 소견을 보였다.

환아는 신생아선별검사를 시행한 기왕력이 없었다. 9세 때 식욕부진, 심한 구토 등의 증세는 없었으나 시력저하와 반복적인 감염이 있어 갈락토오스 혈중 효소검사가 실시되었다. 갈락토키나아제가 14.8 (정상, 20-30)로 감소되었고, 갈락토오스-1-포스페이트우리딜전이효소는 29.8 (정상, 25.7 ± 3.6)로 증가되어 있었고, 우리딜인산-갈락토오스-4-에피



**Figure 3.** Mutation of A198V in exon 4 of the galactokinase gene at 17q24 showed "Osaka" variant. The base of codon 593 C was changed to T. Therefore, an amino acid changed from 198 alanine to valine.



**Figure 2.** Anterior segment photographs showing diffuse ground glass stromal opacities in the corneal center. (A) Right eye. (B) Left eye.

머라제는 22.0 (정상, 19-35)로 정상 소견이었고, 갈락토오스-1-인산은 0.05 (정상, 0-0.3)로 감소되었다. 갈락토키나아제 결핍증으로 진단되었으며, 무갈락토오스 식단을 시작하였다.

10세에 우안 시력 0.02, 좌안 0.3으로 측정되었으며, 환자는 눈부심을 호소하였다. 중심각막 기질혼탁은 양안에서 관찰되었으며 우안이 조금 더 심하였다(Fig. 2). 중심각막두께는 감소된 소견을 보였고, 우안의 중심각막기질혼탁은 이전에 비해 진행한 소견을 보였다. 양안의 전당혼탁 및 봉합선 백내장의 정도는 이전과 동일하였다.

14세 때 갈락토오스혈증에 대한 유전검사가 시행되었다. 유전자 변이 분석이 직접염기서열법에 의해 말초혈액 백혈구에서 시행되었다. 또한 갈락토키나아제 *A198V*변이가 *17q24*에서 관찰되었다. *Exon 4, codon 593 C*에서 T로 변화되었고, 아미노산은 알라닌에서 발린으로 변화되었다(Fig. 3). 이는 “Osaka” 변이<sup>6</sup>로 알려져 있다.

## 고 찰

유년기에 발견될 수 있는 양안 각막혼탁은 안외상, 감염각막염 등 염증에 의해 발생할 수 있다. 홍역이나 풍진 등의 전신적인 감염을 앓고 난 후 발생하기도 하며, 저개발국가에서는 비타민 A 결핍증과 같은 영양 공급 부족으로 나타나기도 한다.<sup>1</sup> 각막이상증에 의해 나타날 수 있으며, 선천 이상 및 전신이상과 동반되거나 대사질환과 동반되기도 한다. 본 증례는 안외상이나 감염각막염의 병력이 없었으며, 홍역이나 풍진 등의 전신감염도 없었고 영양 공급이 부족한 상태도 아니었다.

소아에서 진행되는 각막혼탁을 보여 각막이상증일 가능성이 있어 이에 대한 유전자검사를 시행하였다. 각막이상증에 대한 유전검사는 아벨리노각막이상증, 라이스-뵈클러 각막이상증, 별집모양각막이상증, 격자각막이상증을 감별하기 위해 *BIGH3* 유전자 검사를 시행하였고, 폭스각막내피이상증을 감별하기 위해 *COL8A2* 유전자, 반점 각막이상증을 검사하기 위해 *CHST 6* 유전자, 아교모양물방울이상증을 감별하기 위해 *MISI* 유전자, 미스만연소각막상피이상증을 감별하기 위해 *KRT3*와 *KRT12* 유전자, 선천유전내피각막이상증을 감별하기 위해 *SLC4A11* 유전자, 슈나이더 결정이상증을 감별하기 위해 *UBIAD1* 유전자의 돌연변이 여부를 검사하였다. 상기 각막이상증의 유전검사서 질환을 유발하는 돌연변이는 관찰되지 않았다.

다음으로 대사질환이며 상염색체 열성 유전질환인 점액다당류증의 동반으로 인한 각막혼탁은 아닌지 의심하여 보았다. 점액다당류증은 리소좀 효소의 유전적 장애에 의해

세포 내 또는 세포 외에 글라이코사미노글라이칸이 축적되어 발생하는 질환군이다.<sup>7</sup> 전신질환으로 인한 2차적 대사질환으로 각막 내 대사산물이 비정상적으로 축적될 수 있다. 점액다당류증에서는 각막기질에 글라이코사미노글라이칸이 축적되어 각막이 전체적으로 뿌옇게 보이게 되며, 각막의 두께가 증가한다.<sup>8</sup> 본 증례에서는 중심부에 국한된 혼탁이었으며, 중심부 각막의 두께가 감소하였으므로 점액다당류증이 아닌 것으로 판단하였다. 혈장이나 백혈구에서 효소를 측정하거나 소변검사를 시행한다면 더 정확한 감별 진단이 될 것으로 사료된다.

무갈락토오스식단을 9세때부터 시행하였음에도 각막혼탁이 진행하여 갈락토키나아제 결핍과의 관련성도 확실하지 않았다. 6세에서 9세까지는 무갈락토오스 식이를 하지 않아 각막혼탁이 진행하였을 수도 있지만 각막혼탁과 갈락토키나아제 결핍 사이에 관련성이 없을 가능성도 있다. 쿠웨이트에서 고전적인 갈락토오스혈증에 상염색체 열성 유전질환인 피터 이상이 동반되어 단안의 각막혼탁이 발견되었음이 보고된 바 있다.<sup>9</sup> Schmidt et al<sup>10</sup>에 의하면 고전적인 갈락토오스혈증 환자에서 수정체불완전탈구, 홍채전위, 백내장, 근시가 동반되어 보고된 바가 있다. Laumonier et al<sup>11</sup>은 갈락토오스혈증 신생아에서 동반된 유리체출혈을 보고한 바 있다. 다량의 우유를 섭취한 갈락토키나아제 결핍증 환자에서 황반부에 백색의 침착물이 관찰됨이 보고된 바 있다.<sup>12</sup> 갈락토키나아제 결핍증의 증상으로 각막혼탁이 보고된 예는 없었다.

본 증례에서 각막혼탁에 대한 치료로 각막이식을 고려할 수 있으나 유년기에서의 각막이식은 감염이나 거부 반응으로 인한 수술 실패율이 높아 재수술이 필요한 경우가 많아 주의하여야 한다.<sup>13</sup> 수술 후 발생할 수 있는 각막난시로 인해 치료되기 어려운 심한 약시를 유발할 수도 있다. 본 증례에서는 이러한 점을 고려하여 각막이식술을 시행하지 않고, 경과 관찰을 하였다. 차후 각막이식술을 시행한다면 조직검사를 통해 기질표층에 혼탁을 유발한 물질에 대한 규명이 가능할 것으로 사료된다.

갈락토키나아제 결핍증은 선천 대사이상 질환으로 우리 몸의 생화학적인 대사 경로를 담당하는 효소의 결핍으로 발생하는 질환이다. 본 환자의 경우 갈락토키나아제의 *17q24*의 *A198V*변이를 가지고 있으며, 유전자변이 분석에서 “Osaka” 변이로 밝혀졌다. “Osaka” 변이의 유병률은 일본에서는 4.1%, 한국에서는 2.8%로 알려져 있으며, 대만이나 중국에서는 한국보다 유병률이 더 낮고, 미국의 흑인이나 백인에서는 거의 발생하지 않는다. “Osaka” 변이는 갈락토키나아제의 활성을 80%까지 감소시키며, 백내장의 발생과 관련이 있다.<sup>6</sup>

연소형 III 형 척수근위축은 쿠젤베르그-웰란더병이라고도 하며, 팔과 다리의 근육이 쇠약해지고 근육경련이 일어나 보행장애를 보이며, 결국 신체 반사 능력을 상실하는 유전 신경근육계 희귀질환이다. 척추근위축증에서는 98% 이상의 환자가 말단부위 *SMN1* 유전자의 결손을 가지고 있다.<sup>14</sup> 척추근위축증 제 1형의 약 45%의 환자와 척추근위축증 제 2형과 3형의 18%의 환자는 *NAIP* 유전자의 결손을 가지고 있다.<sup>15</sup> 그러나 7% 이하의 척추근위축증환자는 유전검사상 정상 형태를 보이기도 한다.<sup>7</sup> 본 증례의 경우 *SMN1* 유전자의 *exon 7, 8*과 *NAIP* 유전자의 *exon 5, 13*에서 정상을 보여 환자는 유전자검사상 정상 형태를 보이는 경우임을 알 수 있었다. 본 증례는 최초로 한국인에서 갈락토키나아제 결핍증과 양안의 각막혼탁 동반된 증례로서 척수근위축증이 함께 발견되어 보고하는 바이다.

## REFERENCES

- 1) Rahi JS, Gilbert CE. Epidemiology and world-wide impact of visual impairment in children. In: Taylor D, Hoyt C, eds. Taylor and Hoyt's Pediatric Ophthalmology and Strabismus. 5th ed. London: Elsevier, 2012.
- 2) Gitzelmann R. Deficiency of erythrocyte galactokinase in a patient with galactose diabetes. *Lancet* 1965;2:670-1.
- 3) Stambolian D, Ai Y, Sidjanin D, et al. Cloning of the galactokinase gene and identification of mutations in two families with cataract. *Nat Genet* 1995;10:307-12.
- 4) Lefebvre S, Bürglen L, Reboullet S, et al. Identification and characterization of a spinal muscular atrophy-determining gene. *Cell* 1995;80:155-65.
- 5) Hahnen E, Forkert R, Marke C, et al. Molecular analysis of candidate genes on chromosome 5q13 in autosomal recessive spinal muscular atrophy: evidence of homozygous deletions of the *SMN* gene in unaffected individuals. *Hum Mol Genet* 1995;4:1927-33.
- 6) Okano Y, Asada M, Fujimoto A, et al. A genetic factor for age-related cataract: identification and characterization of a novel galactokinase variant, "Osaka," in Asians. *Am J Hum Genet* 2001;68:1036-42.
- 7) Futerman AH, van Meer G. The cell biology of lysosomal storage disorders. *Nat Rev Mol Cell Biol* 2004;5:554-65.
- 8) Northover H, Cowie RA, Wraith JE. Mucopolysaccharidosis type IVA (Morquio syndrome): a clinical review. *J Inher Metab Dis* 1996;19:357-65.
- 9) Faras H, Al-Raquim F, Ramadan D. Classic galactosemia presenting with unilateral Peters' anomaly. *Med Princ Pract* 2010;19:324-6.
- 10) Schmidt D, Shin YS, Auw-Haendrich C, Tacke U. Congenital ocular malformations (lens subluxation, pupillary displacement, cataract, myopia) and classic galactosemia associated with Q188R and/or G1391A mutations. *Acta Ophthalmol* 2011;89:489-94.
- 11) Laumonier E, Labalette P, Morisot C, et al. Vitreous hemorrhage in a neonate with galactosemia. A case report. *J Fr Ophthalmol* 2005;28:490-6.
- 12) Hodes BL, Schietroma JM, Lane SS, et al. Macular deposits in galactokinase deficiency. *Metab Pediatr Syst Ophthalmol* 1985;8:39-42.
- 13) Lowe MT, Keane MC, Coster DJ, Williams KA. The outcome of corneal transplantation in infants, children, and adolescents. *Ophthalmology* 2011;118:492-7.
- 14) Mahadevan MS, Korneluk RG, Roy N, et al. SMA genes: deleted and duplicated. *Nat Genet* 1995;9:112-3.
- 15) Roy N, Mahadevan MS, McLean M, et al. The gene for neuronal apoptosis inhibitory protein is partially deleted in individuals with spinal muscular atrophy. *Cell* 1995;80:167-78.

= 국문초록 =

## 갈락토키나아제 결핍증과 척수근위축증을 동반하여 나타난 양안 각막혼탁

**목적:** 갈락토키나아제 결핍증에 드문 척수근위축증인 쿠겔베르그-웰란더병과 양안 각막혼탁이 동반되어 나타난 1예를 경험하였기에 이를 보고하고자 한다.

**증례요약:** 6세 여자 환자가 양안 각막의 중심에서 간유리같은 혼탁이 기질표층에서 관찰되어 내원하였다. 환아는 운동발달 지연을 보였다. 근육생검상 골격근 신경위축증의 하나인 척수근위축증 제 3형인 쿠겔베르그-웰란더병으로 진단되었다. 갈락토오스혈증효소 검사상 갈락토키나아제 결핍증으로 진단받았으며, 유전자 변이 분석에서 17q24에서 갈락토키나아제의 A198V 변이인 “오사카” 변이가 관찰되었다.

**결론:** 갈락토키나아제 결핍증 환아에서 척수근위축증 3형과 양안 각막혼탁이 동반되어 나타났다.

〈대한안과학회지 2019;60(12):1318-1322〉

조순영 / Soon Young Cho

동국대학교 의과대학 안과학교실  
Department of Ophthalmology,  
Dongguk University College of Medicine

