

B형 Niemann-Pick 병에 이환된 한국인 성인 1예: 이차성 Sea-blue 조직구증 및 분자적 특성 규명

조영욱¹ · 채정돈¹ · 이원미² · 우정주³ · 이홍복⁴ · 공수정⁴ · 박찬정⁵ · 김구환⁶ · 유한욱^{6,7}

울지외대 을지병원 진단검사의학과, 병리과², 영상의학과³, 내과⁴, 울산의대 서울아산병원 진단검사의학과⁵, 의학유전학클리닉⁶, 소아과⁷

A Case of a Korean Adult Affected by Type B Niemann-Pick Disease: Secondary Sea-blue Histiocytosis and Molecular Characterization

Young-Uk Cho, M.D.¹, Jeong Don Chae, M.D.¹, Won Mi Lee, M.D.², Jeong Joo Woo, M.D.³, Hong Bock Lee, M.D.⁴,
Soo Jung Gong, M.D.⁴, Chan-Jeoung Park, M.D.⁵, Gu-Hwan Kim, Ph.D.⁶, and Han-Wook Yoo, M.D.^{6,7}

Departments of Laboratory Medicine¹, Pathology², Radiology³, and Internal Medicine⁴, Eulji University School of Medicine, Eulji General Hospital, Seoul; Departments of Laboratory Medicine⁵, Medical Genetics Clinic & Laboratory⁶, and Pediatrics⁷, University of Ulsan, College of Medicine and Asan Medical Center, Seoul, Korea

Niemann-Pick disease (NPD) is an inherited metabolic disorder caused by a deficiency of the enzyme acid sphingomyelinase coded by *SMPD1* gene. In contrast with type A NPD, a severe neurodegenerative disease of infancy, type B NPD patients have little or no neurodegeneration, and frequently survive into adulthood. Although over 100 mutations have been found within the *SMPD1* gene causing NPD, there was only one report about *SMPD1* mutation status of a Korean NPD patient. We report a case of a 32-yr-old female, who presented with thrombocytopenia without any neurologic involvement. Hepatosplenomegaly was detected by both physical examination and imaging studies, and a thoracic radiograph examination showed a pattern of interstitial lung disease. Biochemical tests revealed increased liver enzymes, cholesterol, triglyceride, and LDL-cholesterol, and decreased HDL-cholesterol. Sea-blue or foamy vacuolated histiocytes occurred in bone marrow and liver. Sequencing analysis of *SMPD1* using genomic DNA from peripheral leukocytes identified a compound heterozygote of two mutations at exon 2: p.E246K and p.A357V. The former is a known mutation in an Italian patient, and the latter has not been reported yet. She has received oral rosuvastatin to treat hyperlipidemia at a dose of 10 mg per day for 4 months. This is the second report in which the mutation of *SMPD1* gene was detected in a Korean NPD patient. The active genetic analysis of *SMPD1* gene in patients with typical findings of type B NPD would enable us to facilitate diagnosis as well as to accumulate data on molecular characteristics of Korean NPD patients. (*Korean J Lab Med* 2009;29:97-103)

Key Words : Type B Niemann-Pick disease, *SMPD1* mutation, Sea-blue histiocytes

서론

Received : November 26, 2008
Revision received : January 23, 2009
Accepted : February 2, 2009

Corresponding author : Jeong Don Chae, M.D.

Department of Laboratory Medicine, Eulji General Hospital,
280-1 Hagye 1-dong, Nowon-gu, Seoul 139-711, Korea
Tel : +82-2-970-8324, Fax : +82-2-978-7040
E-mail : jdchae@eulji.ac.kr

Manuscript No : KJLM2205

Niemann-Pick 병(Niemann-Pick disease, NPD)은 산성 스핑고미엘린분해효소(acid sphingomyelinase, ASM) 활성의 결핍으로 인해 스핑고미엘린(sphingomyelin)과 같은 지질이 세포와 조직에 축적되는 용해소체축적병(lysosomal storage

disease)의 일종으로, 상염색체 열성으로 유전된다. NPD는 임상양상에 따라 크게 두 가지 아형으로 구분된다. A형은 심한 신경학적 이상을 특징으로 하며, 대개 출생 6개월 이내에 발현되어 급속히 진행되는 신경변성으로 3세 이내에 사망한다. 이에 반해 B형은 신경학적 증상이 없거나 경미하게 발현되므로 성인 연령까지 생존하는 경우가 많고, 매우 다양한 표현형을 보인다[1]. 이외에 ASM 결핍에 의하지 않고 NPC (Niemann-Pick C) 유전자의 돌연변이로 인해 콜레스테롤의 수송장애가 일어나 용해소체에 축적되는 형태를 C형 NPD라고 한다. 형태학적으로 NPD는 sea-blue 조직구증을 동반할 수 있다. NPD에 속발된 sea-blue 조직구증 증례는 외국에서는 지속적으로 보고되고 있고, 국내에서도 소수 보고된 바 있다[2-9].

ASM은 염색체 11p15.1-11p15.4 부위의 *SMPD1* (sphingomyelin phosphodiesterase 1) 유전자에 의해 생성된다. 현재까지 100개가 넘는 *SMPD1* 유전자의 돌연변이가 ASM-결핍 NPD를 유발하는 것으로 밝혀졌다. ASM-결핍 NPD에서 일부 돌연변이는 유전자형-표현형 상호연관성을 가진다[1]. 즉, 특정 돌연변이가 중한 임상소견을 보이는 환자들에서 특징적으로 나타나거나 이와 반대로 어떤 돌연변이는 보다 경미한 표현형을 가진 환자들과 연관성을 보인다는 것이다[10-15]. 또한 일부 돌연변이는 특정 인구집단에서 유의하게 높은 빈도로 검출되기도 한다[12, 16-19]. 이러한 이유로 ASM-결핍 NPD 환자에서 돌연변이 선별을 통한 분자적 특성규명은 임상결과를 예측할 수

있게 할뿐더러 대규모 유전자 선별을 통해 임상적으로 발현되지 않은 NPD의 발견을 가능하게 한다.

저자들이 KoreaMed에서 “Niemann-Pick disease”를 주제로 검색해본 결과 국내에서는 1983년 이후 8편의 NPD 증례가 보고되어 있었다[8, 9, 20-25]. 8예 모두 4개월에서 12세 사이의 유소아 연령이었고, A형이 5예, B형이 2예, C형이 1예이었다. C형 NPD를 제외한 나머지 7예에서 조직검사 소견이 기술되어 있었는데, A형과 B형 NPD 각각 1예에서 골수의 sea-blue 조직구증을 동반하였다[8, 9]. 또한 국내에서는 B형 NPD 소아 1예에서 *SMPD1* 유전자의 돌연변이가 확인되어 국내와 외국학 회지에 보고된 바 있다[23, 26]. 이에 저자들은 골수의 sea-blue 조직구증을 동반한 B형 NPD를 가진 한국인 성인 1예를 *SMPD1* 유전자의 돌연변이 검출과 함께 보고하는 바이다.

증 례

환자는 32세 여자로 산부인과에서 시행한 건강검진에서 우연히 발견된 혈소판감소증을 주소로 내원하였다. 환자는 3남 1녀 중 막내로 특이할만한 과거력 및 가족력은 없었다. 이학적 검진에서 간비대(3 지폭)와 비장비대(2 지폭) 외에는 특이소견이 없었다.

일반혈액검사에서 백혈구 수 $3.8 \times 10^9/L$, 혈색소 11.4 g/dL, 혈소판 수 $87 \times 10^9/L$ 이었고, 적혈구 지수 및 백혈구 감별 계산은 모두 정상범위였다. 생화학검사에서 AST 89 IU/L, ALT 79

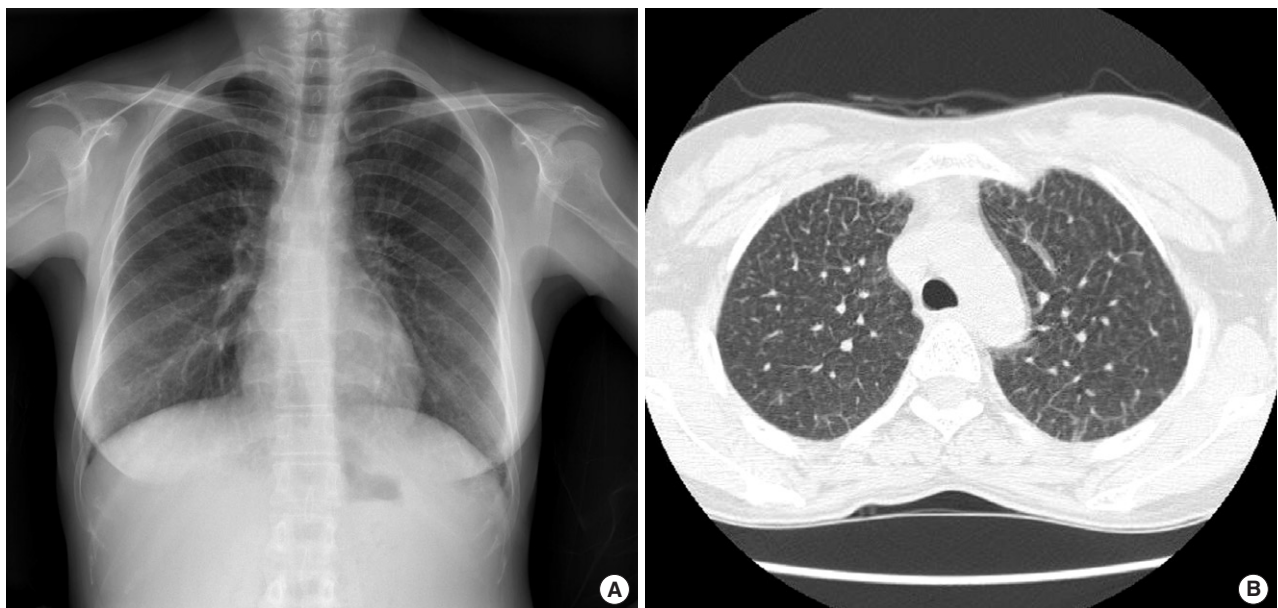


Fig. 1. Images of chest PA and high resolution CT. (A) Chest radiograph shows subtle widespread reticulonodular pattern with peripheral septal thickening. (B) High resolution CT image through both upper lobes demonstrates diffuse thickening of the interlobular septa and intralobular interstitium.

IU/L, 총 단백 7.3 g/dL, 알부민 4.1 g/dL, 총 빌리루빈 0.8 mg/dL, 알칼리성 인산분해효소 305 IU/L, 젖산 탈수소효소 280 IU/L, 혈중요소질소 14 mg/dL, 크레아티닌 0.6 mg/dL, 혈당 99 mg/dL 이었다. 혈청지질검사에서 총 콜레스테롤 294 mg/dL (참고범위 150–250), 중성지방 188 mg/dL (참고범위 10–160), LDL-콜레스테롤 243 mg/dL (참고범위 70–150), HDL-콜레스테롤 23 mg/dL (참고범위 42–74)이었다. 소변검사에서 요잠혈 양성(2+), 요침사 검사에서 적혈구가 5–9/high power field로 관찰되었다. 면역혈청학적 검사에서 류마티스인자 54.7 IU/mL (참고범위 0–18)이었고, discrete speckled 형태의 항핵항체가 1:640의 역가로 관찰되었다. 그러나 VDRL은 음성이었고, anti-ds DNA Ab, anti-cyclic citrullinated peptide

(CCP) Ab, anti-parietal cell Ab, 루푸스 항응고인자, anti-cardiolipin IgG와 IgM, anti-phospholipid IgG 검사 모두 음성이었다. 바이러스 검사에서 HBsAg 음성, anti-HBs Ab 양성, anti-HCV Ab 음성, anti-HAV IgM 음성이었다.

단순흉부 X-ray상 말단 부위의 증격비후를 동반한 미세한 망상결절 형태(reticulonodular pattern)가 폐의 전영역에 퍼져 있었다(Fig. 1A). 고해상도 흉부 CT에서는 심한 간비종대와 함께 엽간 증격 및 엽내 기질의 비후 소견이 미만성으로 퍼져있어 간질성 폐질환에 합당한 양상을 보였다(Fig. 1B).

혈소판감소증의 원인을 밝히고자 시행한 골수의 흡인도말에서 정상 조혈세포와 함께 조직구의 증식이 관찰되었다. 증식된 조직구는 형태학적으로 미세한 공포성의 포말 Niemann-Pick

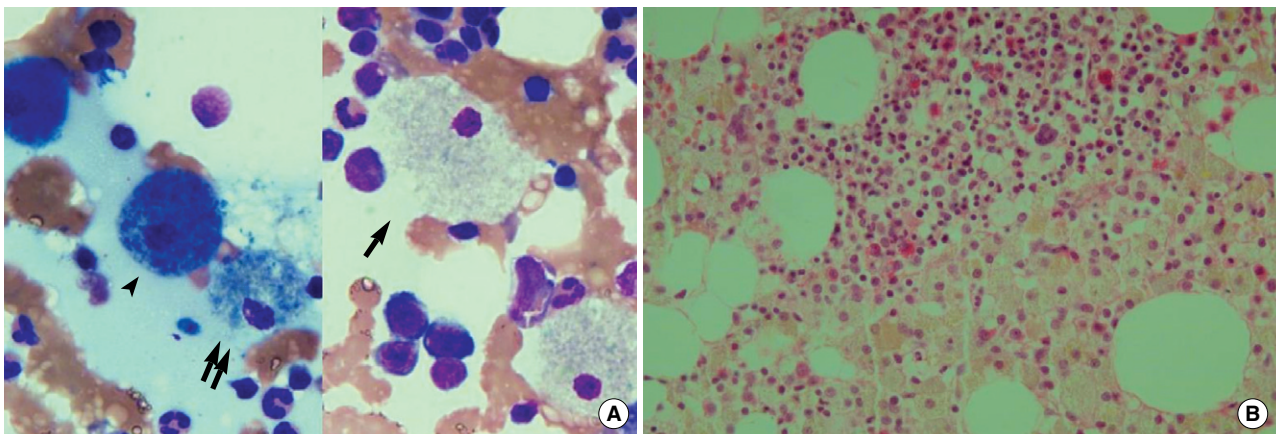


Fig. 2. Pictures of bone marrow aspirate smear and biopsy section. (A) Bone marrow aspirate smear illustrates a typical sea-blue histiocyte with voluminous cytoplasm containing numerous coarse, basophilic granules (arrowhead), a finely vacuolated foamy Niemann-Pick cell (arrow), and an intermediate form (double arrow) (Wright stain, $\times 1,000$). (B) The histiocytic infiltrates exhibit a patchy, clustered appearance on the bone marrow biopsy section (H&E stain, $\times 400$).

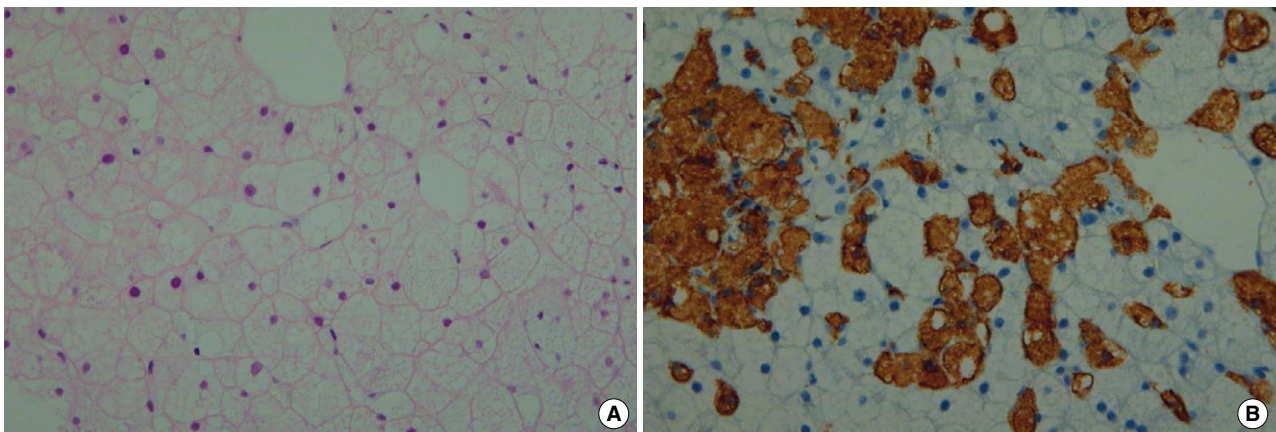


Fig. 3. Pictures of liver biopsy. (A) The hepatocytes are diffusely swollen and have pale and bubbly cytoplasm, and are admixed with foamy histiocytes (H&E stain, $\times 400$). (B) CD68 immunostaining reveals abundant foamy histiocytes between hepatocytes (Immunohistochemical stain, $\times 400$).

세포(finely vacuolated foamy Niemann-Pick cell), sea-blue 조직구, 그리고 그 중간단계의 형태를 보이는 세포로 구분할 수 있었다(Fig. 2A). 골수생검에서도 포말조직구가 정상 조혈부위를 침습하는 소견이 확인되었다(Fig. 2B). 함께 시행한 간생검에서는 문맥로(portal tract)와 굴모양혈관(sinusoid)에 포말조직구의 침습이 관찰되었고, 조직구는 CD68에 대한 면역염색에서 양성소견을 보여 중대된 간세포와 구분되었다(Fig. 3).

이상의 소견들을 바탕으로 환자는 B형 NPD로 진단되었고, 적절한 치료를 위해 타병원으로 전원되었다. 전원 후 *SMPD1* 유전자의 돌연변이 검출을 위해 말초혈액 백혈구로부터 분리한 genomic DNA를 이용하여 염기서열분석을 실시하였다. 그 결과 엑손 2에서 코돈 246이 글루탐산(glutamic acid)에서 라이신(lysine)으로 치환된 c.736G>A (p.E246K)와 코돈 357이 알라닌(alanine)에서 발린(valine)으로 치환된 c.1070C>T (p.A357V) 등 두 종류의 점돌연변이가 이형접합자(heterozygote)로 검출되었다(Fig. 4). 부가적으로 NPD에서 보이는 주요 다형성 중 하나인 엑손 6의 c.1516G>A (p.G506R)가 이형접합자로 검출되었다. 호흡기 기능검사에서 forced vital capacity (FVC) 2.70 L (예측값의 82%), forced expired volume in 1 second (FEV1) 2.46L (예측값의 94%), FEV1/FVC 91 (예측값의 115%)로 모두 정상범위였다. 고지혈증의 치료를 위해 rosuvastatin (1일 10 mg)을 4개월간 복용한 후 시행한 혈청지질검사에서 총 콜레스테롤 237 mg/dL, 중성지방 132 mg/dL, LDL-콜레스테롤 181 mg/dL, HDL-콜레스테롤 28 mg/dL이었다. 환자는 현재 임신 증으로 rosuvastatin 복용을 중단한 상태이며, NPD와 연관된 특별한 증상없이 외래 추적 중이다.

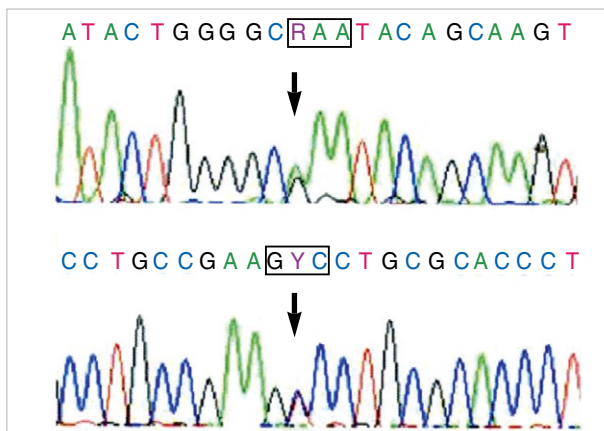


Fig. 4. Results of *SMPD1* gene sequencing analysis. The upper electropherogram shows heterozygous c.736G>A (p.E246K), and the lower one does heterozygous c.1070C>T (p.A357V). Arrows mark the location of each mutation. Nucleotide numbers are derived from cDNA *SMPD1* sequences (RefSeq NM_001007593.1).

고 찰

A형 NPD는 심한 신경변성 증상을 보이는 유아기 질환으로, 진행성 정신운동 지연, 성장장애, 간비종대, 선홍색 황반(cherry-red macula) 등을 특징으로 하며, 3-4세 이전에 사망한다. 다양한 인구집단에서 보고되고 있기는 하지만 Ashkenazi 유태인에서 특징적으로 호발한다. 이에 반해 B형 NPD는 신경학적 증상이 없거나 상대적으로 경미하게 발현되며, 특징하게 호발하는 인구집단은 없다. 간비종대, 혈소판감소증, 간질성 폐질환, 고지혈증 등이 주요한 임상적 소견이다. 이밖에 보고된 임상소견으로 간기능 이상, retinal stigmata, 성장지연, 출혈, 두통, 피곤함, 위장관 통증 및 기능이상, 관절통, 골절 등이 있다[1, 27]. 본 증례는 B형 NPD의 주요한 특징을 모두 가지고 있는 전형적인 경우로, 형태학적으로 골수의 sea-blue 조직구증을 동반하였다. *SMPD1* 유전자 염기서열분석에서는 두 종류의 돌연변이 (p.E246K와 p.A357V)와 한 종류의 다형성(p.G506R)이 확인되었다.

Sea-blue 조직구는 작고, 뚜렷하지 않은 핵과 거칠고, 푸른색의 과립으로 가득찬 큰 부피의 세포질을 형태학적 특징으로 한다. 세포질의 푸른 과립은 ceroid lipofuscines과 같은 산화된 지질색소이다. Sea-blue 조직구는 골수내 세포 주기가 항진되어 있는 경우 또는 각종 축적병에서 관찰된다. 전자의 대표적인 예는 만성골수성백혈병, 특발성혈소판감소자반증, 골수이형성 증후군, 호지킨림프종, 골수종 등과 같은 혈액학적 질환이고, 후자의 대표적인 예가 바로 NPD와 Gaucher 병과 같은 선천성 대사이상 질환이다. 예전에는 sea-blue 조직구증이 독립된 축적병의 한 종류로 분류되었으나, 지금은 NPD의 형태학적 아형으로 간주되고 있다[28]. Sea-blue 조직구증을 동반한 NPD의 경우 종종 전형적인 공포성 포말 Niemann-Pick 세포, 중간형 세포 등과 혼합되어 있으며, 본 증례에서도 이와 같은 소견이 뚜렷이 관찰되었다. 저자들의 검색에 따르면 골수의 sea-blue 조직구증을 동반한 NPD로는 본 증례가 국내에서 세 번째 보고이다.

본 증례에서는 p.E246K와 p.A357V 등 두 종류의 *SMPD1* 유전자 이상이 이형접합자로 검출되었다. 한국인 NPD 환자에서 확인된 *SMPD1* 유전자 돌연변이로는 호흡기 증상, 간비대, 고지혈증 등을 주소로 내원한 5세 남아에서 검출된 p.Q21X와 p.G508R에 이어 본 증례가 두 번째이다[23, 26]. p.E246K는 이탈리아의 A형 NPD 환자군에서 확인된 바 있고, 아미노산의 치환으로 인해 펩타이드의 전하를 변화시키는 것으로 알려졌다[13]. 현재까지 B형 NPD 환자에서는 보고된 바 없어 본 증례가 B형 NPD에서 검출된 p.E246K의 첫 예라 할 수 있다. p.A357V

은 NPD에서 아직 보고되지 않은 돌연변이다. 물론 p.A357V가 p.G506R과 같은 다형성일 가능성을 완전히 배제할 수 없어 엄밀하게는 추정(putative) 돌연변이라고 해야 할 것이다. 그러나 p.A357V와 같은 위치에 다른 아미노산이 치환된 돌연변이인 c.1070C>A (p.A357D)가 본 증례와 같은 B형 NPD 환자에서 확인된 것은 흥미로운 소견이다[12]. 하지만 현재까지 p.A357D가 NPD의 발현에 미치는 영향에 대해서는 아직 보고된 바 없다. 다양한 *SMPD1* 유전자의 이상들 중 p.E246K와 p.A357V는 과오돌연변이(missense mutation)에 속한다. 일반적으로 과오돌연변이가 무의미돌연변이(nonsense mutation)나 틀이동돌연변이(frameshift mutation)보다 표현형에 끼치는 영향이 경미한 것으로 알려져 있으며, 이는 NPD를 유발하는 돌연변이에서도 동일하게 적용된다. B형 NPD 환자에서 검출된 돌연변이를 COS-1 세포에 일시적으로 핵내주입(transfection)한 후 ASM의 활성도와 단백질 발현정도를 확인하는 방식으로 *SMPD1* 돌연변이의 체외에서의 기능적 특성을 규명한 최근의 한 연구 결과, p.W32X, p.G34fsX42, p.P189fsX1, p.P192fs14 등과 같은 무의미 또는 틀이동돌연변이의 경우 단백질 발현 자체가 없었으나, p.L103P, p.V130A, p.L225P, p.W244C, p.A281T, p.D563Y, p.R600H, p.R600P 등과 같은 과오돌연변이에서는 정상 ASM 발현 세포와 유사한 정도로 단백질이 생성되었다. 특히 p.V130A, p.D563Y, p.R600H 돌연변이에서는 효소 활성도 유의하게 잔존해 있었고, p.V130A와 p.D563Y가 검출된 환자는 매우 경미한 임상증상을 가지고 있었다[15]. 두 종류의 과오돌연변이가 검출된 본 증례도 비정상적인 방사선편환, 검사실적 소견만 있었을 뿐 신경학적 증상을 비롯한 NPD 관련 임상증상은 전혀 보이지 않았다.

본 증례와 같은 복합이형접합자는 NPD 환자에서 빈번히 관찰된다. B형 NPD 환자군을 대상으로 한 연구에서 비교적 흔한 돌연변이를 가지고 있는 69명 중 복합이형접합자의 빈도는 54% (37/69)였다[12]. 특히 p.R608del이 검출된 30명 중 21명(70%)에서 p.Q21X, p.D49V, p.L225M, p.G245S, p.S379P, p.R441X, p.Y446C, p.P475L, p.R494S, R496L, p.H575L, p.R600H 등의 과오돌연변이와 연관되어 있었다. 18명의 B형 NPD 환자를 대상으로 한 보고에서도 복합이형접합자의 비율은 72% (13/18)이었다[14]. 특히 p.W32X가 관찰된 5명의 환자들 중 4명에서 p.L225P, p.R600H, p.P189fsX65, p.T542fsX68 등과 연관되어 있었다. 본 증례에서 확인된 p.E246K가 처음으로 기술된 보고에서도 25명의 A형 NPD 환자들 중 10명(40%)에서 복합이형접합자가 검출되었고, p.E246K가 검출된 2명의 환자 중 1명은 p.W571X와 연관되어 있었다[13].

일부 *SMPD1* 유전자 돌연변이는 질환의 임상양상과 연관성을 가지는 것으로 알려졌는데, 이와 같은 유전자형-표현형 상호 연관성은 복합이형접합자를 보이는 환자들을 통해 확인되었다. 대표적인 예가 바로 엑손 6의 3-bp 결손에 의해 608번 위치의 아르기닌(arginine)이 제거된 돌연변이인 p.R608del이다. 이것은 최초로 B형 NPD를 가진 Ashkenazi 유대인에서 발견되었는데, 반대쪽 유전자 좌위에는 A형 NPD Ashkenazi 유대인의 주요 돌연변이들 중 하나인 p.R496L이 있었다. 심한 임상양상과 관련된 p.R496L의 존재에도 불구하고 이 환자의 임상증상이 경미한 것으로 미루어 p.R608del은 “신경보호적(neuroprotective)” 작용을 하는 것으로 알려졌다[10]. 이러한 연관성은 B형 NPD 환자군을 대상으로 한 이후의 연구에서 p.R608del을 가진 환자들이 상대적으로 경미한 임상양상을 보이는 소견을 통해 뒷받침되고 있다[12, 14]. 또한 p.W32X를 가진 환자들도 심한 임상양상과 연관된 돌연변이와 동반되어 있음에도 불구하고 경한 임상양상을 보였다[14]. 이와는 반대로 엑손 4의 코돈 421이 히스티딘(histidine)에서 티로신(tyrosine)으로 바뀐 p.H421Y 돌연변이를 가진 B형 NPD 환자들의 경우 질환이 초기에 발현하고 중한 임상증상과 연관되어 있다[12]. 왜냐하면 이 돌연변이가 ASM의 활성화 부위에 위치해 있고, 히스티딘 부위가 아연결합(zinc binding) 과정에 관여할 가능성이 있기 때문이다. 이외에 B형 NPD 환자군에서 표현형과의 연관성이 알려진 *SMPD1* 유전자의 돌연변이로는 비교적 경미한 임상증상과 연관된 것으로 p.L137P, p.A196P, p.R474W, p.R600P 등이 있고, 중한 임상증상과 연관된 것으로는 p.L103P, p.T542fsX68, p.M382I, p.G34fsX42 등이 있다[11, 12, 14].

몇몇 연구들을 통해 ASM-결핍 NPD의 빈도는 출생아 100,000명당 0.5-1명으로 알려져 있다[1]. 그러나 이는 전체인구집단이 아닌 임상적으로 용해소체축적병이 의심되는 환자를 대상으로 하였기 때문에 역학적으로 타당한 NPD의 빈도라 할 수 없다. 게다가 B형 NPD의 빈도는 실제보다 낮게 평가되어 있을 것으로 추정된다. 왜냐하면 환자가 보이는 임상증상의 종류 및 정도가 매우 다양하여 NPD가 초기에 감별진단에 포함되는 경우가 드물고, ASM의 활성 측정이 용이하지 않으며, 임상과의 검사실의 B형 NPD에 대한 인식이 매우 저조하기 때문이다. 그러므로 B형 NPD 환자를 정확히 진단하려면 무엇보다도 질환에 대한 의료진의 이해도를 높이는 것이 중요하다.

우리나라를 비롯한 아시아 지역의 경우 유럽, 북미, 중동, 북아프리카 등에 비해 B형 NPD 환자군의 분자적 특성에 대해 알려져 있지 않다. NPD에서 *SMPD1* 유전자 분석은 병인에 대한 이해를 제공할 뿐 아니라 미래에는 최적의 치료를 선택하는 기

준이 될 수도 있다. 또한 환자들에 따라 변이가 심한 ASM 활성 측정보다 객관적이고 직접적인 결과를 제시함으로써 보인자 검출 등 유전상담에 이용할 수도 있다. 아쉽게도 본 증례에 대해서는 간단한 문진 외에 실제적인 가계조사 및 유전상담을 실시하지 못하였다. 향후 검사실적, 병리학적 그리고 방사선학적 소견상 B형 NPD의 특징적인 소견을 보이는 환자의 경우 임상증상의 유무와 상관없이 적극적인 *SMPD1* 유전자 분석을 실시해 B형 NPD의 진단을 촉진하고 한국인 NPD 환자군의 분자적 특성에 대한 자료를 축적해야 할 것으로 생각된다.

요 약

Niemann-Pick 병(Niemann-Pick disease, NPD)은 *SMPD1* 유전자에 의해 생성되는 효소인 산성스핑고마이엘린분해효소가 결핍되는 유전성 대사질환이다. 유아기의 심한 신경변성질환으로 발현하는 A형 NPD와는 달리 B형 NPD 환자들은 신경변성이 없거나 경미하므로 성인기까지 생존하는 경우가 많다. 현재까지 100개가 넘는 *SMPD1* 돌연변이가 NPD를 유발하는 것으로 알려져 있는데, 한국인 NPD 환자의 *SMPD1* 돌연변이에 대한 보고는 1예에 불과하다. 증례는 32세 여자 환자로 신경학적 증상 없이 혈소판감소증을 주소로 내원하였다. 이학적 검진과 방사선학적 검사에서 간비종대가 있었고, 흉부방사선검사에서는 간질성폐질환에 합당한 소견이 관찰되었다. 생화학 검사에서는 간효소, 총 콜레스테롤, 중성지방, LDL-콜레스테롤 증가, HDL-콜레스테롤 감소 등을 보였고, 골수 및 간생검에서 sea-blue 조직구 또는 공포성 포말조직구가 관찰되었다. 말초혈액 백혈구에서 추출한 genomic DNA를 이용한 *SMPD1* 유전자의 염기서열분석 결과 엑손 2에서 p.E246K와 p.A357V 돌연변이가 복합이형접합자로 확인되었다. 전자는 이탈리아 환자에서 보고된 바 있으나, 후자는 아직 보고된 바가 없다. 환자는 고지혈증 치료를 위해 rosuvastatin을 1일 10 mg의 용량으로 4개월간 복용하였다. 본 증례는 한국인 NPD 환자에서 *SMPD1* 유전자의 돌연변이가 확인된 2번째 예이다. 앞으로는 B형 NPD의 특징적인 소견을 보이는 환자들에서 적극적인 *SMPD1* 유전자 분석을 실시해 B형 NPD의 진단을 촉진하고 한국인 NPD 환자군의 분자적 특성에 대한 자료를 축적해야 할 것이다.

참고문헌

- Schuchman EH. The pathogenesis and treatment of acid sphingomyelinase-deficient Niemann-Pick disease. *J Inher Metab Dis* 2007; 30:654-63.
- Rodon P, Romain JP, Bruandet P, Piedon A, Akli J, Penot J. Type B Niemann-Pick disease and sea-blue histiocytes syndrome. *Rev Med Interne* 1991;12:299-302.
- Strigaris K, Kokkinis K, Liberopoulos K, Kavvadias S, Tsouroulas M, Nikolacopoulou Z. Liver lesion on computed tomography and ultrasonography in adult Niemann Pick disease related to sea blue histiocyte syndrome--a case report. *Hepatogastroenterology* 1993; 40:240-3.
- Candoni A, Grimaz S, Doretto P, Fanin R, Falcomer F, Bembi B. Sea-blue histiocytosis secondary to Niemann-Pick disease type B: a case report. *Ann Hematol* 2001;80:620-2.
- Gonzalez-Reimers E, Sanchez-Perez MJ, Bonilla-Arjona A, Rodriguez-Gaspar M, Carrasco-Juan JL, Alvarez-Arguelles H, et al. Case report. Pulmonary involvement in an adult male affected by type B Niemann-Pick disease. *Br J Radiol* 2003;76:838-40.
- Falco F, Bembi B, Cavazza A, Pittis MG, Zucchi L. Pulmonary involvement in an adult female affected by type B Niemann Pick disease. *Sarcoidosis Vasc Diffuse Lung Dis* 2005;22:229-33.
- Suzuki O and Abe M. Secondary sea-blue histiocytosis derived from Niemann-Pick disease. *J Clin Exp Hematopathol* 2007;47:19-21.
- Kim YS, Lim SH, Seo JK, Ahn HS, Moon HR. A case of Niemann-Pick disease with sea-blue histiocytes in the bone marrow. *J Korean Pediatr Soc* 1985;28:72-8. (김영선, 임수홍, 서정기, 안효섭, 문형로. 골수에서 Sea Blue Histiocytes가 출현된 Niemann Pick씨병 1예. 소아과 1985;28:72-8.)
- Cho HN, Lee HJ, Song JW, Choi JH, Moon HR, Ji JG, et al. A case of type A Niemann Pick disease. *J Korean Pediatr Soc* 1987;30:1461-7. (조효남, 이홍진, 송재원, 최중환, 문형로, 지제근 등. A형(유아형) Niemann Pick씨병 1예. 소아과 1987;30:1461-7.)
- Levrano O, Desnick RJ, Schuchman EH. Niemann-Pick type B disease. Identification of a single codon deletion in the acid sphingomyelinase gene and genotype/phenotype correlations in type A and B patients. *J Clin Invest* 1991;88:806-10.
- Takahashi T, Suchi M, Desnick RJ, Takada G, Schuchman EH. Identification and expression of five mutations in the human acid sphingomyelinase gene causing type A and B Niemann-Pick disease, Molecular evidence for genetic heterogeneity in the neuropathic and non-neuropathic forms. *J Biol Chem* 1992;267:12552-8.
- Simonaro CM, Desnick RJ, McGovern MM, Wasserstein MP, Schuchman EH. The demographics and distribution of type B Niemann-

- Pick disease: novel mutations lead to new genotype/phenotype correlations. *Am J Hum Genet* 2002;71:1413-9.
13. Ricci V, Stroppiano M, Corsolini F, Di Rocco M, Parenti G, Regis S, et al. Screening of 25 Italian patients with Niemann-Pick A reveals fourteen new mutations, one common and thirteen private, in SMPD1. *Hum Mutat* 2004;24:105.
 14. Pittis MG, Ricci V, Guerci VI, Marçais C, Ciana G, Dardis A, et al. Acid sphingomyelinase: identification of nine novel mutations among Italian Niemann Pick type B patients and characterization of in vivo functional in-frame start codon. *Hum Mutat* 2004;24:186-7.
 15. Dardis A, Zampieri S, Filocomo M, Burlina A, Bembi B, Pittis MG. Functional in vitro characterization of 14 SMPD1 mutations identified in Italian patients affected by Niemann Pick Type B disease. *Hum Mutat* 2005;26:164.
 16. Levran O, Desnick RJ, Schuchman EH. Niemann-Pick disease: a frequent missense mutation in the acid sphingomyelinase gene of Ashkenazi Jewish type A and B patients. *Proc Natl Acad Sci USA* 1991;88:3748-52.
 17. Levran O, Desnick RJ, Schuchman EH. Identification and expression of a common missense mutation (L302P) in the acid sphingomyelinase gene of Ashkenazi Jewish type A Niemann-Pick disease patients. *Blood* 1992;80:2081-7.
 18. Levran O, Desnick RJ, Schuchman EH. Type A Niemann-Pick disease: a frameshift mutation in the acid sphingomyelinase gene (fs-P330) occurs in Ashkenazi Jewish patients. *Hum Mutat* 1993;2:317-9.
 19. Vanier MT, Ferlinz K, Rousson R, Duthel S, Louisot P, Sandhoff K, et al. Deletion of arginine (608) in acid sphingomyelinase is the prevalent mutation among Niemann-Pick disease type B patients from northern Africa. *Hum Genet* 1993;92:325-30.
 20. Kim SH, Choi YJ, Kim IH, Kim SW. A case of Niemann Pick disease. *J Korean Pediatr Soc* 1983;26:1039-43. (김성환, 최영주, 김인호, 김상우. Niemann Pick병 1예. *소아과* 1983;26:1039-43.)
 21. Moon YB, Im YB, Lee DH, Lee SJ, Kim IS, Kwon TJ, et al. A case of type A Niemann-Pick disease. *J Korean Pediatr Soc* 1989;32:402-11. (문영봉, 임양빈, 이동환, 이상주, 김인숙, 권태정 등. A형 Niemann-Pick 병 1예. *소아과* 1989;32:402-11.)
 22. Jeon EY, Choi KA, Koo CH, Lee WM, Jeon YS, Lee CH, et al. A case of type A Niemann-Pick disease. *J Korean Pediatr Soc* 1998;41:275-80. (전은영, 최경아, 구철회, 이화모, 전영석, 이창훈 등. A형 Niemann-Pick 병 1예. *소아과* 1998;41:275-80.)
 23. Lee CW and Goo HW. Three-year follow-up of Niemann-Pick disease with pulmonary involvement: a case report. *J Korean Radiol Soc* 2005;52:37-40. (이충욱 및 구현우. 폐 침윤을 동반한 Niemann-Pick Disease의 3년간 추적검사: 증례 보고. *대한영상의학회지* 2005;52:37-40.)
 24. Yu HY, Oh JE, Park JS, Kim MH, Kim SD, Jung KS. A case of Niemann-Pick disease type A. *Korean J Pediatr* 2006;49:1358-62. (유호연, 오지은, 박재선, 김미향, 김신동, 정경순. A형 Niemann-Pick 병 1예. *대한소아과학회지* 2006;49:1358-62.)
 25. Lee JH, Jung WS, Lee HY, Kim AR, Yoon HS, Go YK. An anesthetic experience in a patient with Niemann-Pick disease -a case report-. *Korean J Anesthesiol* 2008;54:109-12. (이준화, 정우석, 이호영, 김아름, 윤희석, 고영권. Niemann-Pick 병 환자의 전신마취 경험 -증례보고-. *대한마취과학회지* 2008;54:109-12.)
 26. Choi JH, Shin YL, Kim GH, Hong SJ, Yoo HW. Treatment of hyperlipidemia associated with Niemann-Pick disease type B by fenofibrate. *Eur J Pediatr* 2006;165:138-9.
 27. McGovern MM, Wasserstein MP, Giugliani R, Bembi B, Vanier MT, Mengel E, et al. A prospective, cross-sectional survey study of the natural history of Niemann-Pick disease type B. *Pediatrics* 2008; 122:e341-9.
 28. Foucar K, ed. Bone marrow pathology. 2nd ed. Chicago: ASCP Press, 2001:528-31.