

HPRT 유전자 돌연변이에 의한 HPRT 부분결핍증 1례

성균관대학교 의과대학 강북삼성병원 소아과, 울산대학교 의과대학 서울아산병원 소아과*

양주희 · 박민혁 · 김덕수 · 심재원 · 심정연 · 정혜림 · 박문수 · 유한욱*

= Abstract =

Partial HPRT Deficiency Due to a Missense Mutation in the HPRT Gene

Ju Hee Yang, M.D., Min Hyuk Park, M.D., Deok Soo Kim, M.D.
Jae Won Shim, M.D., Jung-Yeon Shim, M.D., Hye Lim Jung, M.D.
Moon Soo Park, M.D. and Han-Wook Yoo, M.D.*

*Department of Pediatrics, Kangbuk Samsung Hospital, Sungkyunkwan University School of Medicine, and *Department of Pediatrics, Asan Medical Center, Ulsan University College of Medicine, Seoul, Korea*

An 8-month-old male infant presented with persistent, gross, orange-colored crystals in his urine. His physical and neurological development was normal. Laboratory study showed hyperuricemia, hyperuricosuria and urate crystaluria. He was determined to have partial hypoxanthine-guanine phosphoribosyl transferase(HPRT) deficiency. The molecular genetic analysis revealed a missense mutation in the patient's HPRT gene. By sequencing the patient's cDNA, we identified an A-to-G transition at nucleotide 239, resulting in the replacement of Aspartate with Glycine at amino acid 80 in the HPRT. To our knowledge, this mutation has not previously been reported. Our patient is now being placed on allopurinol therapy, and has had no problem since. Partial HPRT deficiency has been known to cause recurrent acute renal failure without the phenotypic features of Lesch-Nyhan syndrome. Therefore, we think that early diagnosis and treatment are very crucial in preventing acute renal failure. (J Korean Soc Pediatr Nephrol 2003;7:86-90)

Key Words : Urate crystaluria, Partial HPRT deficiency, HPRT gene mutation

서 론

Hypoxanthine phosphoribosyl transferase (HPRT)는 퓨린의 대사과정 중 salvage pathway에 관여하는 효소로 hypoxanthine과 guanine을 각각 inosine과 guanine monophosphate로 전환시켜 과다한 요산생성을 방지하는 역할을

한다¹⁾. HPRT의 결핍시 혈액과 소변에서 요산의 증가가 나타나며 효소결핍의 정도에 따라 다양한 정도의 신경증상을 보인다²⁻⁶⁾. HPRT의 완전결핍에 의한 Lesch-Nyhan 증후군은 고노산혈증, 발달지연, 무도증, 심한 신경학적 증상과 함께 강박적 자해행동을 특징으로 한다^{2-4, 7, 8)}. 또한 HPRT의 부분결핍에 의한 Kelley-Seegmiller 증후군은 통풍, 요로결석과 같은 고노산혈증에 의한 증상이 주로 나타나며 효소결핍의 정도에 따라 신경학적 증상의 정도는 다양하다고 알려져 있으며^{2, 4, 8, 9)}, HPRT의 완전결핍을 보이면서 심한 신경학적 증상을 보이지만 Lesch-Nyhan 증후군의

접수 : 2003년 3월 18일, 승인 : 2003년 4월 12일
책임저자 : 박문수, 서울시 종로구 평동 108
성균관대 강북삼성병원 소아과
Tel : 02)2001-2203 Fax : 02)2001-2199
E-mail : parkms@kbsmc.co.kr

특징인 강박적 자해행동을 나타내지 않는 경우도 보고되었다³⁾. HPRT 결핍 환자에서 고노산혈증으로 인한 급성신부전증은 흔히 일어나지는 않지만 1983년 이후부터 최근까지 꾸준히 보고되고 있다^{2, 10-16)}.

HPRT의 결핍은 성염색체 연관성으로 유전되고 임상적으로나 유전학적으로 이질성(heterogeneity)이 심하다²⁾. HPRT 유전자는 X염색체 장완의 26-27에 위치하고, 9개의 exon으로 구성되어 있으며, 완전한 염기서열이 밝혀진 상태로^{4, 5, 17)} 현재까지 9개의 exon 모두에서 2,000개 이상의 HPRT 유전자 돌연변이가 보고되었다¹⁸⁾. Jinnah 등은 Medline search를 통해 2000년 1월까지 문헌상 보고된 196례와 새로운 증례 75례를 합쳐 271례를 분석하였는데, 200례가 Lesch-Nyhan 증후군이었고, 63례가 HPRT 부분결핍증, 나머지 8례는 임상정보가 부족하였다⁶⁾. 우리나라에서는 1997년 Lesch-Nyhan 증후군을 가진 다섯 가족에서 HPRT 유전자에 대한 염기서열 분석이 처음으로 이루어졌으며¹⁹⁾, 1998년 Lesch-Nyhan 증후군을 가진 네 가족에서 각각의 태아에 대해 산전 염기서열 분석이 이루어진 바 있으나²⁰⁾, HPRT의 부분결핍증에 대한 보고는 아직 없었다.

이에 저자들은 HPRT 부분결핍증으로 고노산혈증 및 고노산뇨증을 보인 환자에서 유전자 분석 결과 지금까지 보고되지 않은 새로운 돌연변이를 발견하여 이를 보고한다.

증 례

환 아 : 김○○, 8개월, 남아

주 소 : 출생시부터 지속된 육안적 오렌지색 소변 결정체

과거력 : 특이소견 없었다.

가족력 : 재태기간 41주, 2,840 g으로 정상분만 한 첫째아이로 가족력상 유전질환, 신경학적 이상, 통풍, 요로결석, 또는 신부전 등의 특이소견

은 없었다.

발달력 : 해당 월령에 적절하였다.

신체검사 및 신경학적 검사 소견 : 특이소견 없었다.

검사 소견 : 내원 당시 혈색소 12.8 g/dL, 백혈구 8,470/mm³, 혈소판 644,000/mm³이었고, 혈청 BUN 11 mg/dL, creatinine 0.6 mg/dL, 요산 9.0 mg/dL이었다. 소변 현미경 검사상 많은 산 결정체가 발견되었고, 24시간 소변에서 배설되는 요산 707.4 mg/day/8 kg, creatinine 276.6 mg/day/8 kg으로 소변 요산 대 creatinine 비는 2.56이었으며, 신장초음파상 신장크기는 정상이었으며 신결석 등의 이상 소견은 없었다. HPRT 효소활성도는 환자에서 0.2 μmol/min/gHb, 환자의 어머니에서 5.8 μmol/min/gHb로 측정되었으며, 정상범위는 3.5-6.0 μmol/min/gHb였다.

분자유전학적 검사 :

백혈구 분리 : 5 cc 혈액을 동량의 Ficol hypaque(1077-Histopaque, Sigma) 위에 조심스럽게 분주한 후, 실온에서 1,000 rpm으로 25-30분간 원심분리하였다. 가운데 위치한 백혈구층을 피펫을 이용하여 조심스럽게 따서 새로운 tube로 옮겼다. 동량의 식염수를 첨가하고 2,000 rpm으로 5분간 원심분리하여 백혈구를 얻었다

RNA 분리 : WBC pellet에 1 mL의 RNAzol B(Tel-Test Inc.)를 첨가한 다음, 100 μL의 chloroform 용액을 첨가한 후, 약 15초 동안 vortex 하여 cell을 분쇄시켰다. 얼음에 10분간 방치한 후, 4°C에서 14,000 rpm으로 15분간 원심분리하였다. 상층을 피펫을 이용하여 조심스럽게 새로운 tube로 옮긴 후, 동량의 isopropranol을 첨가하여 얼음에 15분간 두었다. 다시 4°C, 14,000 rpm으로 15분간 원심분리하여 RNA pellet을 얻었다.

역전사-중합효소연쇄반응(Reverse Transcription-Polymerase Chain Reaction) : 약 2 μg의 RNA와 4 μL의 5×reaction buffer, 그리고 1 μL의 dNTP mix, 1 μL의 oligo dT를 첨가하여 최종 용적이 20 μL가 되게 하였다. 80°C

에서 10분간 denaturation 시켜준 후, 37도로 서서히 식혔다. 1 μ L의 MMLV-Reverse Transcriptase(Gibco-BRL)를 첨가하여 1시간 30분 동안 반응시켜 cDNA를 얻었다. 본 용액 1-2 μ L를 취하여 PCR 반응에 이용하였다.

염기서열분석 : Automatic Sequencer(ABI3100 DNA analyzer)를 이용하여 전기영동하고, DNA collection software를 이용하여 염기서열을 분석하였다.

결 과 : 환자의 HPRT 유전자의 80번째 아미노산인 Aspartate를 coding하는 GAT가 GGT로 치환되어 Glycine으로 변하는 돌연변이를 보였으며, 환자의 어머니에서 염기서열은 모두 정상이었다(Fig. 1).

치료 및 경과 : Allopurinol(10 mg/kg)과 potassium citrate 사용 후 2개월째 혈청 요산농도는 6.5 mg/dL로 감소하였고 소변에서 더 이상 요산결정체는 관찰되지 않았다. 환아는 현재 생후 16개월로 allopurinol과 potassium citrate을 계속 사용하면서 혈청 요산농도는 4.4 mg/dL까지 감소한 상태로 외래에서 지속적으로 추적 관찰 중이며 현재까지 신경학적 이상은 관찰되지 않았다.

고 찰

HPRT의 결핍은 고뇨산혈증에 의한 증상과 더불어 효소결핍의 정도에 따라 다양한 정도의 신경학적 증상을 보인다²⁻⁶⁾. Lesch-Nyhan 증후군은 HPRT의 완전결핍에 의해 고뇨산혈증, 발달 지연, 무도증, 심한 신경학적 증상과 함께 강박적 자해행동을 특징으로 하는 질환이다^{2-4, 7, 8)}. 또한 HPRT의 부분결핍에 의한 Kelley-Seegmiller 증후군은 HPRT의 활성도가 정상범위의 1.5-60%로 HPRT의 활성도가 1.5-8%일 경우 신경학적 증상의 정도는 다양하며, HPRT의 효소활성도가 정상치의 8% 이상이면 신경학적 증상은 거의 나타나지 않고 고뇨산혈증에 의한 증상이 대부분이라고 알려져 있으며^{2, 4, 8, 9)}, HPRT 효소활성도가 0%이면서 심한 신경학적 증상을 보이지만 정상적인 인지기능을 가지며 Lesch-Nyhan 증후군의 특징인 강박적 자해행동을 나타내지 않는 경우도 보고되었다³⁾.

HPRT의 결핍시 고뇨산혈증에 따른 고뇨산뇨증은 요로결석 발생의 위험성을 증가시킨다¹⁶⁾. 또한 이로 인해 급성신부전증이 나타나는 경우는

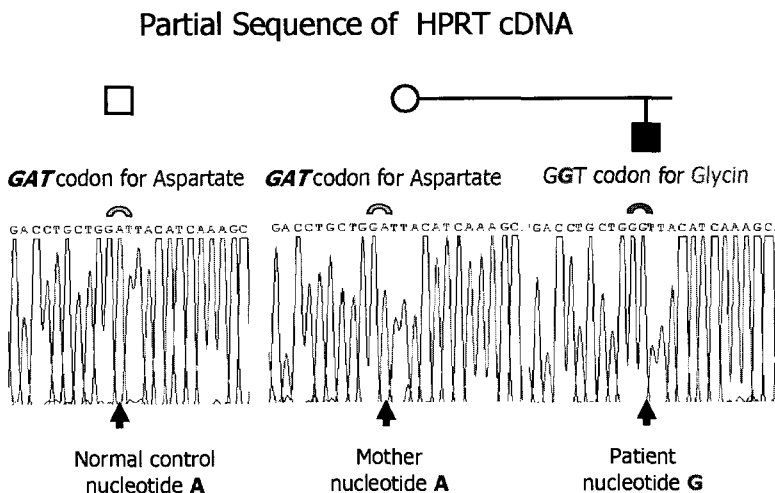


Fig. 1. These graphs show that the patient(right) has A-to-G transition at nucleotide 239, which results in the replacement of Aspartate with Glycine. DNA sequence of the patient's mother(center) is normal.

흔하지는 않지만 지속적으로 보고되고 있다^{2, 10-16}. 1987년 Simmonds 등은 Lesch-Nyhan 증후군 환자의 1/3에서 신부전증이 동반된다고 보고하였다. 또한 1967년 Kelley 등이 처음 기술하였던 HPRT 부분결핍증 환자와 그의 자손을 추적 관찰한 결과 모두에서 신장기능의 저하가 관찰되었다². 최근에는 원인을 알 수 없는 신부전의 가족력과 요로결석을 가진 두 소년에서 HPRT 효소의 부분결핍이 발견되었다².

HPRT 결핍증 환자에서 신경학적 증상의 진행을 억제할 수 있는 치료법은 현재까지 밝혀지지 않았으나, 고뇨산혈증으로 인한 신장 합병증은 조기 진단과 적절한 치료를 통해 예후가 달라질 수 있다². 정신운동발달 지연은 HPRT의 완전 또는 부분결핍 환자에서 처음 나타나는 신경학적 징후이다⁸. 그러나 이보다 더 먼저 나타나는 고뇨산혈증의 초기 징후는 요산결정뇨이다. 가족력이 없는 경우 환자에게 이러한 고뇨산혈증의 초기징후가 있음에도 불구하고 신경학적 증상이 나타나기 전에 진단되는 경우는 매우 드물며^{1, 20}, 또한 소아에서는 성인에 비해 신장의 요산 청소율이 높아 혈중 요산농도는 정상범위일 수 있어 초기에 나타나는 고뇨산뇨증은 간과되기 쉽다¹. HPRT의 결핍시 나타나는 급성신부전증은 탈수, 감염, 항생제사용 등에 의한 고뇨산혈증의 악화에 기인하기도 한다¹. 고뇨산혈증에 의한 신부전을 예방하기 위해서는 충분한 수분공급, allopurinol의 투여, alkali의 투여, 저퓨린식 등이 필요하다^{1, 2, 16}. allopurinol의 장기간 투여시 나타나는 부작용으로 xanthine석, oxypurinol석 등이 보고되어 있는데 이를 방지하기 위해 소변으로 배설되는 요산, xanthine, hypoxanthine, allopurinol, oxypurinol 농도와 소변 pH를 자주 측정하고, 주기적으로 신장초음파를 시행해야 한다^{1, 2, 16}. 본 증례는 신경학적 증상 없이 HPRT의 결핍에 기인한 고뇨산혈증에 의해 심한 요산결정뇨를 보이는 8개월 남아의 경우로 고뇨산혈증에 의한 신부전을 방지하기 위하여 potassium citrate와 al-

lopurinol을 사용하였고 수분섭취를 장려하였다. 환아는 치료에 잘 반응하고 있으며, allopurinol에 의한 부작용은 발견되지 않았다.

HPRT의 결핍은 성염색체 연관성 질환이지만 본 증례에서와 같이 환자의 30%에서는 돌연변이가 비유전성(de novo mutation)으로 나타난다⁵. HPRT 유전자는 돌연변이에 있어 heterogeneity가 심하며 유전자 모든 부위에서 현재까지 2,000개 이상의 HPRT 유전자 돌연변이가 보고되었다^{4, 5, 18, 19}. 2000년 Jinnah 등은 271개의 HPRT 유전자 돌연변이 중 218개의 서로 다른 돌연변이를 보고하였고, 이 중에서 본 증례와 같이 HPRT 부분결핍증을 가지는 경우의 대부분(87.3%)은 과오돌연변이였다. 이들에 따르면 HPRT 유전자 돌연변이는 유전자의 모든 부위에서 발견되지만 상대적으로 빈도가 높은 부위가 존재하며, 돌연변이의 위치나 종류가 표현형이나 심한 정도를 반영하지는 않는다⁶.

본 증례는 HPRT 부분결핍증에 대한 국내 최초의 보고이며, 80번째 아미노산인 Aspartate를 coding하는 GAT가 GGT로 치환되어 Glycine으로 변하는 D80G missense mutation으로서 이는 아직까지 보고되지 않은 새로운 돌연변이다. 결론적으로 HPRT 결핍시 고뇨산혈증으로 인한 급성신부전을 예방하기 위해서는 조기진단 및 치료가 필요하며, 이를 위해 요산결정뇨 등의 초기 임상징후와 가족력에 대한 병력청취가 매우 중요하다.

한 글 요약

저자들은 출생시부터 지속된 육안적 오렌지색 소변 결정체를 주소로 내원한 8개월된 남아에서 HPRT 유전자의 돌연변이에 의한 HPRT 부분결핍증 1례를 경험하였기에 이를 문헌고찰과 함께 보고한다.

참 고 문 헌

- 1) Cameron JS, Moro F, Simmonds HA. Gout,

- uric acid and purine metabolism in pediatric nephrology. *Pediatr Nephrol* 1993;7:105-18.
- 2) Augoustides-Savvopoulou P, Papachristou F, Fairbanks LD, Dimitrakopoulos K, Marnaki AM, Simmonds HA. Partial hypoxanthine-guanine phosphoribosyl transferase deficiency as the unsuspected cause of renal disease spanning three generations: a cautionary tale. *Pediatrics* 2002;109(1). URL: <http://www.pediatrics.org/cgi/content/full/109/1/e17>.
 - 3) Nyhan WL. The recognition of the Lesch-Nyhan syndrome as an inborn error of purine metabolism. *J Inherit Metab Dis* 1997; 20:171-8.
 - 4) Behrman RE, Kliegman RM, Jenson HB. Nelson textbook of Pediatrics. 16th ed. Philadelphia: W.B. Saunders Co, 2000:425-6.
 - 5) Puig JG, Torres RJ, Mateos FA, Ramos TH, Arcas JM, Buno AS, et al. The spectrum of Hypoxanthine-guanine phosphoribosyl transferase(HPRT) deficiency. *Medicine* 2001;80:102-12.
 - 6) Jinnah AH, DeGregorio LJ, Harris JC, Nyhan WL, O'Neill JP. The spectrum of inherited mutations causing HPRT deficiency: 75 new cases and a review of 196 previously reported case. *Mutat Res* 2000;463: 309-26.
 - 7) Lesch M, Nyhan WL. A familial disorder of uric acid and central nervous system function. *Am J Med* 1964;36:561-70.
 - 8) Mateos FA, Puig JG. Purine metabolism in Lesch-Nyhan syndrome versus Kelly-Seegmiller syndrome. *J Inherit Metab Dis* 1994; 17:138-42.
 - 9) Greene ML. Clinical feature of patients with the "Partial" deficiency of the X-linked uric aciduria enzyme. *Arch Intern Med* 1972;130: 193-8.
 - 10) Holland PC, Dillon MJ, Pincott J, Simmonds HA, Barratt TM. Hypoxanthine guanine phosphoribosyl transferase deficiency presenting with gout and renal failure in infancy. *Arch Dis Child* 1983;58:831-3.
 - 11) Batch JA, Riek RP, Gordon RB, Burke JR, Emmerson BT. Renal failure in infancy due to overproduction of urate. *Aust N Z J Med* 1984;14:852-4.
 - 12) Lorentz WB Jr., Burton BK, Trillo A, Browning MC. Failure to thrive, hyperuricemia, and renal insufficiency in early infancy secondary to hypoxanthine-guanine phosphoribosyl transferase deficiency. *J Pediatr* 1984;104:94-7.
 - 13) Andres A, Praga M, Ruilope LM, Marinez JM, Millet VG, Bello I, et al. Partial deficit of hypoxanthine-guanine phosphoribosyl transferase deficiency presenting as acute renal failure. *Nephron* 1987;46:179-81.
 - 14) Simmonds HA, Cameron JS, Barratt TM, Dillon MJ, Meadow SR, Trompeter RS. Purine enzyme defects as a cause of acute renal failure in childhood. *Pediatr Nephrol* 1989;3:433-7.
 - 15) Hidalgo-Laos RI, Kedar A, Williams CA, Neiberger RE. A new point mutation in a hypoxanthine-guanine phosphoribosyl transferase deficient patient. *Pediatr Nephrol* 1997;11:645-8.
 - 16) Srivastava T, O'Neill JP, Dasuki M, Smickes AM. Childhood Hyperuricemia and acute renal failure resulting from a missense mutation in the HPRT gene. *Am J Med Genet* 2002;108:219-22.
 - 17) Scully DG, Dawson PA, Emmerson BT, Gordon RB. A review of the molecular basis of hypoxanthine-guanine phosphoribosyl transferase(HPRT) deficiency. *Hum Genet* 1992;104:195-207.
 - 18) Mak BS, Chi CS, Tsai CR, Lee WJ, Lin HY. New mutations of the HPRT gene in Lesch-Nyhan syndrome. *Pediatr Neurol* 2000;23:332-5.
 - 19) Ki Joong Kim, Yamada Y, Suzumori K, Yong Choi, Sei Won Yang, Hae Il Cheong, et al. Molecular analysis of hypoxanthine-guanine phosphoribosyl transferase(HPRT) gene in five Korean families with Lesch-Nyhan syndrome. *J Korean Med Sci* 1997; 12:332-9.
 - 20) Han-Wook Yoo, Gu-Hwan Kim. Molecular characterization and prenatal molecular evaluation of three fetuses in four unrelated Korean families with Lesch-Nyhan syndrome. *J Genet Med* 1998;2:17-22.