

유전자 검사로 진단된 제2형 Crigler-Najjar 증후군 1예

연세대학교 의과대학 세브란스 어린이병원 소아과학교실,
*성균관대학교 의과대학 삼성서울병원 진단검사의학교실

김상이 · 이수현 · 고 흥 · 이승태* · 기창석* · 김종원* · 정기섭

A Case of Crigler-Najjar Syndrome Type 2 Diagnosed Using Genetic Mutation Analysis

Sang Yee Kim, M.D., Soo Hyun Lee, M.D., Hong Koh, M.D., Seung Tae Lee, M.D.*,
Chang Seok Ki, M.D.*, Jong Won Kim, M.D.* and Ki Sup Chung, M.D.

Department of Pediatrics, Severance Children's Hospital, Yonsei University College of Medicine,
*Department of Laboratory Medicine and Genetics, Samsung Medical Center,
Sungkyunkwan University School of Medicine, Seoul, Korea

Crigler-Najjar syndrome is a rare inherited disease associated with unconjugated hyperbilirubinemia. It is inherited via an autosomal recessive pattern and is caused by mutation in one of the five exons of the bilirubin uridine-diphosphoglucuronate glucuronosyltransferase (UGT1A1) gene. The synthesis of inactive isoforms of bilirubin uridine-diphosphoglucuronate glucuronosyltransferase (B-UGT) results in unconjugated hyperbilirubinemia. A 13-year-old boy with jaundice for 4 months was admitted to our hospital. He had unconjugated hyperbilirubinemia with no evidence of infection, hemolysis, or structural abnormalities on abdominal ultrasonography or 99mTc-DISIDA scan. The authors identified a missense mutation of Tyr486Asp in the fifth exon of the UGT1A1 gene and diagnosed the patient with Crigler-Najjar syndrome type II. This is the first reported case of Crigler-Najjar syndrome in a Korean child, and it is also the first reported case of a genetic mutation leading to Crigler-Najjar syndrome in Korea. (*Korean J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2008; 11: 219~222)

Key Words: Crigler-Najjar syndrome, Unconjugated hyperbilirubinemia, Bilirubin UDP-glucuronosyltransferase, UGT1A1, Genetic mutation

서 론

비포함형 고빌리루빈혈증은 신생아나 어린 영아에서 흔히 볼 수 있다. 주 원인은 신생아의 생리적 황달이지만, 용혈, 갑상선 기능 저하, 약물, 감염, 유전 질환 등을 감별해야 하며, 신생아기 이후에는 특히 Gilbert

접수 : 2008년 7월 31일, 승인 : 2008년 9월 4일
책임저자 : 정기섭, 120-752, 서울시 서대문구 신촌동 134번지
연세대학교 의과대학 소아과학교실
Tel: 02-2228-2050, Fax: 02-393-9118
E-mail: kschung58@yuhs.ac

증후군, 제1형 및 2형 Crigler-Najjar 증후군에 대한 감별이 필요하다. 이 중에서 Crigler-Najjar 증후군은 출생 시부터의 비포합형 고빌리루빈혈증과 정상 간 기능을 특징으로 하는 매우 드문 질환으로 국내에서는 1994년도에 최초로 25세 성인 남자에서 보고되었고¹⁾ 1995년도에 22세 성인 남자 1예가 더 보고되었으나²⁾ 소아에서 Crigler-Najjar 증후군에 대한 증례 보고는 아직 없다. 최근 저자들은 황달로 내원한 환아에서 유전자 검사로 UGT1A1 유전자 돌연변이를 확인하고 제2형 Crigler-Najjar 증후군을 진단하였기에 보고한다.

증 례

환 아: 우○○, 13년 6개월, 남아
주 소: 4개월간 지속된 황달
현병력: 4개월 전부터 지속된 피부 및 공막 황달을 주소로 입원하였다.
과거력: 생후 5년 10개월 경에 1주일간 지속된 황달로 본원에 입원하였다. 당시 신체검사상에서 피부와 공막 황달이 있었으며 혈청검사상에서 AST 31 IU/L, ALT 19 IU/L, 총빌리루빈 1.9 mg/dL, 포합빌리루빈 0.6 mg/dL였다. 용혈이나 감염 등을 의심할 만한 특이소견은 없었고 복부 초음파 검사도 정상이었다. 바이러스 항원 항체 검사 시행 결과 anti-HBs Ab 양성, HBsAg 음성이었으나 EBV EA-IgM 및 EBV EA-IgG, EBV EBNA-IgG 양성이었다. 황달의 원인을 EBV 감염으로 추정하고 퇴원 후 외래에서 추적하기로 하였으나 재내원하지 않았다.
가족력: 간 질환 및 황달 등의 가족력은 없었다.
신체 검사: 입원 당시 급성 병색 없었고 의식은 명료하였다. 혈압 102/65 mmHg, 맥박 70회/분으로 정상이었다. 피부 황달은 뚜렷하지 않았으나 공막에 황달이 있었고 결막 창백은 없었다. 복부는 부드럽고 팽만되지

않았으며 장음은 정상이었다. 압통은 없었고 간 및 비비대도 없었으며 기타 증괴도 촉진되지 않았다.

혈액 검사: 입원 당시 시행한 혈액검사상에서 백혈구 7,970/mm³ (호중구 52%, 림프구 35%, 단핵구 7%), 혈색소 14.0 g/dL, 혈소판 389,000/mm³, 망상적혈구 1.25%, PT 100%, PTT 30.8 sec였고, AST 20 IU/L, ALT 23 IU/L, 총빌리루빈 2.5 mg/dL, 포합빌리루빈 0.7 mg/dL이었으며 소변 검사는 정상이었다. 바이러스 항원 및 항체 검사 시행 결과 특이사항 없었고 EBV EA-IgM도 음성이었다.

영상 검사: 복부 초음파 검사와 99mTc-hepatobiliary scan은 정상이었다.

유전자 검사: 임상적으로 Gilbert 증후군과 제2형 Crigler-Najjar 증후군의 의심하에 유전자 검사를 시행하였다. UGT1A1 유전자의 5개 exon 및 promoter 부위에 대해 직접염기서열분석법(direct sequencing)을 시행하여 5번째 exon의 1456번째 염기 치환(1456T>G)으로 인한 486번째 아미노산인 tyrosine이 aspartate로 치환된 변이(Y486D)를 확인하였다(Fig. 1).

경 과: 환아는 제2형 Crigler-Najjar 증후군으로 진단 후 페노바비탈 60 mg을 매일 경구 투여하였다. 투여 전 3.9 mg/dL까지 상승하였던 총빌리루빈은 투여 3주째 후부터 2.9 mg/dL로 떨어졌으며 페노바비탈을 1년 10개월째 계속 유지하고 있다.

고 찰

가족성 비용혈성 비포합형 고빌리루빈혈증을 보일 수 있는 질환으로 B-UGT의 생성 및 활성에 장애를 일으키는 유전 질환, 즉 Gilbert 증후군과 Crigler-Najjar 증후군이 있다. B-UGT는 간에서 빌리루빈이 빌리루빈 글루쿠론산(bilirubin glucuronic acid)으로 포합되도록 촉진제로 작용하며 염색체 2q37에 위치한 UGT1A1 유

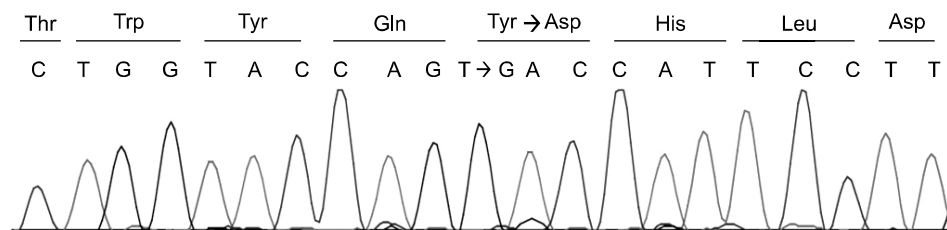


Fig. 1. Sequence of the patient's mutation: 1456 T>G substitution in 5th exon of UGT1A1 gene (homozygous Y486D).

전자에 의해 합성된다³⁾.

UGT1A1 유전자의 정상 promoter sequence는 A[TA]6TAA이나 Gilbert 증후군에서는 thymine adenine (TA) 핵산 삽입이 일어나 A[TA]7TAA 구조로 바뀌어 promoter 연장이 일어나며 이러한 돌연변이가 생긴 유전자를 UGT1A1*28이라 일컫는다. 동중접합의 UGT1A1*28 대립유전자가 있으면 B-UGT 합성 과정 중 전사인자의 결합이 저해되고 B-UGT 합성 감소가 초래되어 빌리루빈의 포합 과정이 충분히 일어나지 못하여 비포합형 고빌리루빈혈증이 발생한다⁴⁾. Gilbert 증후군은 비교적 흔하여 아시아인에서 약 2%, 유럽인에서 약 16%에서 나타나는 것으로 보고되었다⁵⁾.

UGT1A1 유전자의 1번에서 5번 exon의 coding sequence에서 돌연변이가 일어나면 Crigler-Najjar 증후군으로 발병한다^{6,7)}. 돌연변이로 인하여 이상 단백질이 합성되어 정상 효소 작용을 갖는 B-UGT가 생성되지 않거나 활성도가 감소되어 비포합형 고빌리루빈혈증이 발생한다. 이 질환은 1952년에 Crigler와 Najjar⁸⁾에 의하여 처음 보고되었으며 이후 유전자 기술이 발달하면서 Crigler-Najjar 증후군의 UGT1A1 유전자 돌연변이들이 계속 보고되고 있다⁹⁾. Crigler-Najjar 증후군은 상염색체 열성 유전 방식을 취하며 제1형과 제2형으로 분류된다. 제1형은 돌연변이 유전자가 stop codon을 만들거나 frameshift 돌연변이를 일으켜 B-UGT 활성도가 없어지고 빌리루빈의 포합이 일어나지 않아 담즙 성분 분석에서 글루쿠로나이드를 확인할 수 없다^{10,11)}. 신생아기에 심한 비포합성 고빌리루빈혈증이 나타나고 핵황달 및 영아기 사망의 위험이 높아 치명적이며, 광선치료에 일시적으로 반응할 수 있으나 현재로서 최선의 치료는 간이식으로 알려져 있다¹²⁾. 제2형은 UGT1A1 유전자의 coding region의 점돌연변이로 인해 한 개의 아미노산 대치가 일어나 B-UGT의 활성도가 떨어진다. 제1형에 비해 양호한 경과를 보여 임상 양상이나 효소 활성도 감소 정도가 Gilbert 증후군과 비슷한 경과를 보이며 핵황달 및 영아기 사망의 위험은 제1형에 비해 훨씬 적다¹³⁾. 중등도 혹은 경도의 비포합성 고빌리루빈혈증을 나타내고 담즙 성분 분석에서도 글루쿠로나이드의 확인이 가능하다. 또한 제1형과의 중요한 차이점으로 페노바비탈 투여시 B-UGT의 효소 작용이 유도되어 빌리루빈 포합 과정이 개선될 수 있다^{10,11)}. 비포합성 고빌리

루빈혈증을 일으키는 질환들을 감별하기 위한 담즙 성분 분석 및 간 조직검사는 침습적이고 술기가 쉽지 않아 거의 시행되지 않고 있으며¹⁴⁾ 최근 UGT1A1 유전자 분석이 Gilbert 증후군 및 Crigler-Najjar 증후군의 확진 수단으로 이용되고 있다. 현재까지 제1형 Crigler-Najjar 증후군에서 50개 이상, 제2형에서 30개 이상의 UGT1A1 유전자 돌연변이가 보고되었다^{9,14~17)}. UGT1A1 유전자 돌연변이는 인종간에 차이가 있을 것으로 추측되나¹⁷⁾ 현재까지 보고된 유전자 돌연변이 대다수가 코카시안에서의 연구 결과로 향후 국내 및 아시아 지역에서 더 많은 연구가 이루어져야 할 것이다.

국내에서 1994년 25세 성인 남자에서 Crigler-Najjar 증후군이 1예 보고¹⁾되었고 1995년에도 22세 성인 남자에서 제2형 Crigler-Najjar 증후군이 1예 보고²⁾되었으나 모두 유전자 검사는 시행되지 않았다. 본 증례에서 저자들은 비포합성 고빌리루빈혈증을 가진 13년 6개월 남아의 유전자 검사 결과 UGT1A1 유전자의 5번째 exon에서 1456번째 염기 치환(1456T>G)으로 인한 486번째 아미노산인 tyrosine이 aspartate로 치환된 변이(Y486D)를 확인하였다. 이 돌연변이는 1993년에 Aono 등¹⁸⁾이 이미 일본에서 제2형 Crigler-Najjar 증후군의 원인으로 보고한 바 있고, Takeuchi 등¹⁷⁾이 2004년에 제2형 Crigler-Najjar 증후군 4예에서 모두 확인한 돌연변이로 동양인에서 빈도가 더 높을 것으로 추측된다. 국내에서 유전자 검사로 진단된 Crigler-Najjar 증후군은 본 증례 보고가 처음이다. 향후 비포합성 비용혈성 고빌리루빈혈증을 보이는 환자들에서 UGT1A1 유전자의 돌연변이 여부를 확인한다면 진단에 도움이 될 것으로 생각한다.

요 약

저자들은 4개월간 지속된 황달을 주소로 내원한 13년 6개월 남아에서 유전자 검사로 UGT1A1 유전자의 5번째 exon에서 1456번째 염기 치환(1456T>G)으로 인한 486번째 아미노산인 tyrosine이 aspartate로 치환된 변이(Y486D)를 확인하고 제2형 Crigler-Najjar 증후군으로 진단한 증례를 경험하였기에 보고한다.

참 고 문 헌

- 1) Park SH, Chi JG. Hepatic ultrastructural findings of familial hyperbilirubinemia syndrome. *Seoul J Med* 1994; 35:239-53.
- 2) 이돈행, 최정현, 안홍석, 윤일국, 장태정. 제2형 Crigler-Najjar 증후군 1예. *대한소화기학회지* 1995;27:488-92.
- 3) Jansen PL. Diagnosis and management of Crigler-Najjar syndrome. *Eur J Pediatr* 1999;158Suppl2:S89-94.
- 4) Bosma PJ, Chowdhury JR, Bakker C, Gantla S, de Boer A, Oostra BA, et al. The genetic basis of the reduced expression of bilirubin UDP-glucuronosyltransferase 1 in Gilbert's syndrome. *N Engl J Med* 1995;333:1171-5.
- 5) Mammaev SN. Molecular diagnosis of heritable unconjugated hyperbilirubinemias. *Klin Lab Diagn* 2005;8:13.
- 6) Moghrabi N, Clarke DJ, Boxer M, Burchell B. Identification of an A-to-G missense mutation in exon 2 of the UGT1 gene complex that causes Crigler-Najjar syndrome type 2. *Genomics* 1993;18:171-3.
- 7) Bosma PJ, Seppen J, Goldhoorn B, Bakker C, Oude Elferink RP, Chowdhury JR, et al. Bilirubin UDP-glucuronosyltransferase 1 is the only relevant bilirubin glucuronidating isoform in man. *J Biol Chem* 1994;269:17960-4.
- 8) Crigler JF, Najjar VA. Congenital nonhemolytic jaundice with kernicterus. *Pediatrics* 1952;10:169-79.
- 9) Costa E. Hematologically important mutations: bilirubin UDP-glucuronosyltransferase gene mutations in Gilbert and Crigler-Najjar syndromes. *Blood Cells Mol Dis* 2006; 36:77-80.
- 10) Arias IM, Gartner LM, Cohen M, Ezzer JB, Levi AJ. Chronic nonhemolytic unconjugated hyperbilirubinemia with glucuronyl transferase deficiency : clinical, biochemical, pharmacologic and genetic evidence for heterogeneity. *Am J Med* 1969;47:395-409.
- 11) Hardikar W. Genes for jaundice. *J Paediatr Child Health* 1999;35:522-4.
- 12) Lysy PA, Najimi M, Stephenne X, Bourgois A, Smets F, Sokal EM. Liver cell transplantation for Crigler-Najjar syndrome type I: update and perspectives. *World J Gastroenterol* 2008;14:3464-70.
- 13) Maruo Y, Sato H, Yamano T, Doida Y, Shimada M. Gilbert syndrome caused by a homozygous missense mutation (Tyr486Asp) of bilirubin UDP-glucuronosyltransferase gene. *J Pediatr* 1998;132:1045-7.
- 14) Bosma PJ. Inherited disorders of bilirubin metabolism. *J Hepatol* 2003;38:107-17.
- 15) Servedio V, d'Apolito M, Maiorano N, Minuti B, Torricelli F, Ronchi F, et al. Spectrum of UGT1A1 mutations in Crigler-Najjar (CN) syndrome patients: identification of twelve novel alleles and genotype-phenotype correlation. *Hum Mutat* 2005;25:325.
- 16) Huang CS, Tan N, Yang SS, Sung YC, Huang MJ. Crigler-Najjar syndrome type 2. *J Formos Med Assoc* 2006;105:950-3.
- 17) Takeuchi K, Kobayashi Y, Tamaki S, Ishihara T, Maruo Y, Araki J, et al. Genetic polymorphisms of bilirubin uridine diphosphate-glucuronosyltransferase gene in Japanese patients with Crigler-Najjar syndrome or Gilbert's syndrome as well as in healthy Japanese subjects. *J Gastroenterol Hepatol* 2004;19:1023-8.
- 18) Aono S, Yamada Y, Keino H, Hanada N, Nakagawa T, Sasaoka Y, et al. Identification of defect in the genes for bilirubin UDP-glucuronosyltransferase in a patient with Crigler-Najjar syndrome type II. *Biochem Biophys Res Commun* 1993;197:1239-44.