

Dihydropteridine Reductase 결핍증 1례

¹순천향대학교 의과대학 소아과학교실, ²순천향대학교 부천병원 진단검사의학과,
³성균관대학교 의과대학 진단검사의학교실

오세정¹ · 홍용희¹ · 이용화² · 이승태³ · 기창석³ · 이동환¹

A Case of Dihydropteridine Reductase Deficiency

Se Jung Oh¹, Yong Hee Hong¹, Yong Wha Lee², Seung Tae Lee³
 Chang Seok Ki³ and Dong Hwan Lee¹

¹Department of Pediatrics, College of Medicine, Soonchunhyang University

²Department of Laboratory Medicine & Genetics, Soonchunhyang University Bucheon Hospital and
 Soonchunhyang University College of Medicine

³Department of Laboratory Medicine & Genetics, Samsung Medical Center,
 Sungkyunkwan University School of Medicine

Tetrahydrobiopterin (BH₄) deficiency is caused by mutations in genes encoding enzymes involved in the synthesis and regeneration of BH₄. The condition is usually accompanied by hyperphenylalaninemia (HPA) and deficiency of neurotransmitter precursors L-dopa and 5-hydroxytryptophan. BH₄ deficiency is much rarer than classical phenylketonuria. Dihydropteridine reductase (DHPR) deficiency, an autosomal recessive genetic disorder, is a cause of malignant hyperphenylalaninemia due to BH₄ deficiency. When left untreated, DHPR deficiency leads to neurologic deterioration at the age of 4 or 5 months, including psychomotor retardation, tonic disorders, drowsiness, irritability, abnormal movements, hyperthermia, hypersalivation, and difficulty swallowing. Treatment of DHPR deficiency should be initiated as early as possible with BH₄ supplementation and replacement of the neurotransmitter precursors L-dopa and 5-hydroxytryptophan. We report the first case of DHPR deficiency in Korea, a child diagnosed at 9 years of age by genetic testing.

Key Words: Tetrahydrobiopterin, Dihydropteridine reductase deficiency

서론

Dihydropteridine reductase (DHPR) 결핍증은 상염색체 열성 유전 질환으로 phenylalanine hydroxylase의 조효소로 작용하는 Tetrahydrobiopterin (BH₄)의 결핍으로 발생하는 악성 고페닐알라닌혈증의 한 원인이다¹⁾. 이는 고페닐알라닌혈증과 함께 신경전달물질 전구체인 L-dopa와 5-hydroxytryptophan의 결핍을 야기한다. DHPR 결핍증은 종종 출생 직후부터 임상증상을 보이기도 하나 주로 생후 4-5개월 경에 신경학적 증상을 나타낸다. 주요 임상증상으로는 정신운동지연,

접 수: 2009년 12월 4일

수정본접수: 2009년 12월 14일

게재승인일: 2009년 12월 18일

게재일: 2009년 12월 31일

책임저자: 이동환

우140-743, 서울특별시 용산구 대사관길 22(한남동 657)

순천향대학교 의과대학 소아과학교실

Tel : 02) 709-9341, Fax : 02) 709-9135

E-mail : ldh@hosp.sch.ac.kr

근긴장도 이상, 의식저하, 보챔, 이상 운동증, 고체온증, 연하곤란, 경련 등이 있다^{1, 2)}. 따라서 DHPR 결핍증이 진단되면 BH₄ 복용과 함께 신경전달물질 전구체인 L-dopa와 5-hydroxytryptophan의 보충을 빨리 해주어야 한다. 또한 엽산 보충도 대뇌의 엽산 결핍을 예방하기 위해 필요하다³⁾. DHPR 활성도는 말초혈액검사를 통해 적혈구 내의 효소 측정이 가능하다. 관련 유전자인 quinoid dihydropteridine reductase (QDPR)의 위치는 4번 염색체의 q15.3 (7 exons)로 알려져 있고¹⁾ 유전자 분석을 통해 확진할 수 있다. 현재까지 국내에서는 DHPR 결핍에 의한 고페닐알라닌혈증에 대한 보고가 없다. 저자들은 효소 검사와 유전자 분석을 통해 국내에서 처음으로 진단되고 신경전달물질 전구체 투여 및 엽산 보충으로 치료한 DHPR 결핍증 환자를 경험하였기에 문헌고찰과 함께 보고한다.

증례보고

환자 : 9세, 남자

주소 : 내원 3개월 전부터 하루 13회 가량의 30초-1분 정도 발생하는 의식소실.

현병력 : 환아는 7세부터 BH₄ 반응형 페닐케톤뇨증 진단 하에 BH₄ 복용하던 중 내원 3개월 전부터 하루 13회 가량의 의식소실 동반하며 쓰러지는 양상의 경련 발생하여 타병원에서 항경련제 (Na valproate, topiramate)를 처방받고 횡수는 감소하였으나 30초에서 1분 정도, 하루 4회 이상 발생하는 경련 지속되어 입원하였다.

가족력 : 2남 중 둘째로, 가족 중에 유전성 대사질환이나 경련성 질환의 가족력은 없었다.

과거력 : 발달력상 지연된 발달 소견 및 지능 저하로 현재 일반학교 특수학급에 다니고 있다. 환아는 출생시 40주, 3,200 g, 질식분만으로 특별한 문제없이 태어났고 생후 3개월부터 경련 증상이 있어 실시한 대사 질환 스크리닝 검사상 페닐케톤뇨증으로 진단받고 생후 10개월부터 식사요법을 시작하였다. 생후 13개월에 본원 내원하여 BH₄ 부하검사 시행 결과 페닐알라닌은 기저치 12.9 mg/dL, 1시간 후 12.2 mg/dL, 2시간 12.4 mg/dL, 4시간 11.3 mg/dL, 6시간 8.8 mg/dL, 8시간 9.2 mg/dL, 12시간 11.0 mg/dL, 24시간 12.5 mg/dL로 30% 이내의 경한 감소를 보여 전형적인 페닐케톤뇨증으로 진단받고 저페닐알라닌 식사요법을 지속하였으며 이후 경련 증상은 없어 항경련제 복용은 중단하였다. 7세경 재시행한 BH₄ 부하

검사 검사에서 BH₄ 복용 후 시간이 지남에 따라 페닐알라닌 수치가 2 mg/dL 이하로 감소되어 BH₄ 반응형 페닐케톤뇨증으로 2007년 1월부터 BH₄를 복용하였다.

신체검사 소견 : 입원 당시 활력징후는 혈압 100/60 mmHg, 체온 36.7 °C, 맥박수 분당 92회, 호흡수 분당 24회였으며, 신체 계측에서 키 125 cm (50-75백분위수), 체중 34 kg (75-90백분위수)이었다. 피부에는 색소침착이나 궤양 등의 병변은 없었고 흉부, 복부 진찰에서 특이소견 없었다. 신경학적 진찰에서 대광 반사는 정상이었고, 동공의 크기도 양쪽 모두 3mm로 대칭적이었으며, 외안근 운동은 정상이었다. 환아는 절뚝거리는 걸음걸이 (limping gait)를 보이고 일어서거나 침대에서 내려올 때 균형잡기 힘들어 하는 모습을 보였으나 그외 심부진 반사는 정상이었고 병적 반사는 보이지 않았다.

검사실 소견 : 입원 당시 시행한 말초혈액검사는 백혈구 13,400/μL, 혈색소 13.3 g/dL, 헤마토크리트 37.3%, 혈소판 241,000/μL, AST 53 IU/L, ALT 59 IU/L, Alkaline phosphatase 88 IU/L, 혈중요소질소 11.4 mg/dL, 크레아티닌 0.5 mg/dL, 총단백 7.5 g/dL, 알부민 4.3 g/dL이고 전해질 및 공복시 혈당치는 정상이었다. BH₄ 부하 검사상 페닐알라닌은 기저치 10.3 mg/dL로 시간이 지남에 따라 감소를 보이면서 6시간 후 1.9 mg/dL로 최저치를 보였다 (Fig. 1). 혈중 아미노산 분석 검사상 페닐알라닌은 9.3 mg/dL (정상치 0-4)이었다. 뇌척수액검사상 homovalinic acid (HVA)는 <0.1 mg/dL (정상치 2.0-8.0)로 감소되었고 5-hydroxyindolacetic acid (HIAA)는 11.9 ng/mL (정상치 1-73)로 정상이었다. 뇌파 검사에서는 특이 소견 보이지 않았다. 소변에서 pterin 정량 실험상 (단위 μmol/mol creatinine) neopterin은 1.59 (정상치

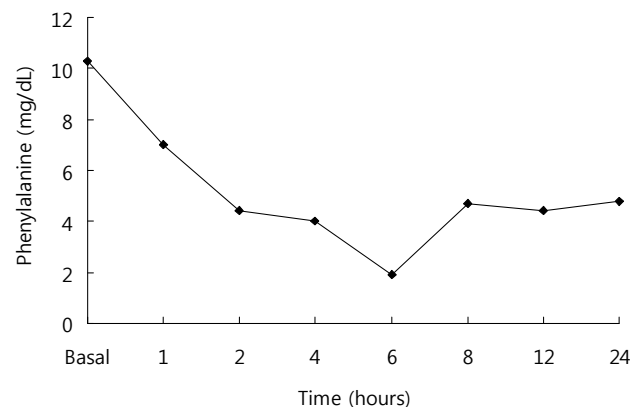


Fig. 1. The plasma phenylalanine level was decreased after BH₄ loading, indicating BH₄-responsive hyperphenylalaninemia.

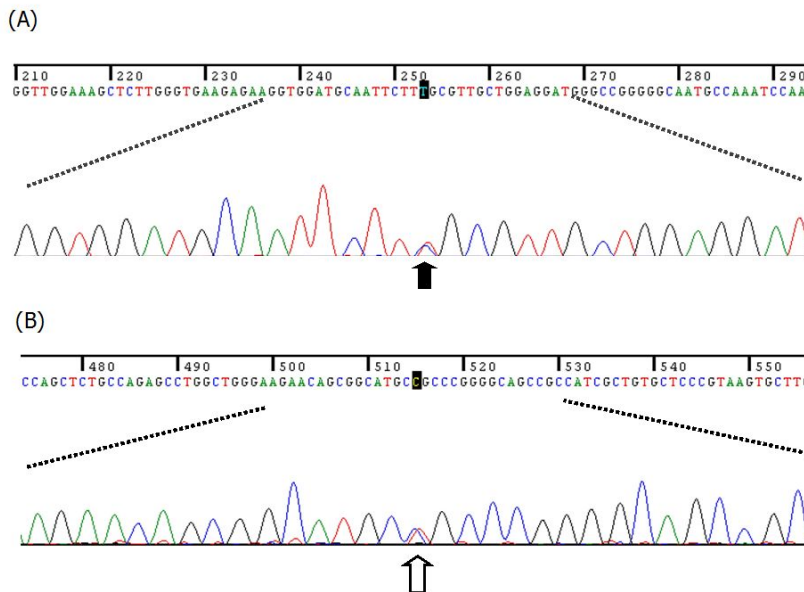


Fig. 2. Partial sequence of the genomic DNA of QDPR gene. Two novel variations were identified in the patient, *c.[253T>C]+[515C>T]* (*p.[C85R]+[p172L]*).

0.29–2.61)로 정상이었으나, biopterin이 12.31 (정상치 0.35–2.67)로 증가되어 biopterin/(neopterin+biopterin) 비율도 88.6% (정상치 42.7–75.9)로 증가되어 있었다. 국내에서 시행한 DHPR 활성도는 3.38 nmol/min/5mm disc (정상치 2.65–4.09)를 보였으나 L-dopa와 5-Hydroxytryptophan 투여 후 경련이 바로 소실되어 DHPR 결핍증이 강력히 의심되어 일본에 재의뢰한 DHPR 활성도 검사에서는 0 nmol/min/5mm disc으로 감소되어 있었다. QDPR 유전자 돌연변이 검사 상 *c.[253T>C]+[515C>T]* (*p.[C85R]+[p172L]*)이 발견되었고 이들은 이전에 보고되지 않은 변이이다(Fig. 2).

영상학적 소견: 뇌 자기공명영상은 T2 강조영상에서 뇌실 주위의 고신호 강도가 관찰되어 고페닐알라닌혈증에 의한 탈수초화로 고려되었다.

임상경과: 환아는 소변 및 뇌척수액 검사, DHPR 효소 활성도 및 유전자 검사로 비전형적 페닐케톤뇨증 중 DHPR 결핍증으로 진단받고, 항경련제, BH₄와 함께 5병일부터 L-dopa (1–2 mg/kg), 5-hydroxytryptophan (1–2 mg/kg), 엽산 (15 mg/day) 등으로 치료하여 투여 다음 날부터 경련이 소실되었으며, 10병일에 퇴원하였다. 이후 외래 추적관찰 중이며 현재까지 경련 증상이 BH₄, L-dopa, 5-hydroxytryptophan, 엽산 복용을 유지하고 있다.

고찰

페닐케톤뇨증은 대부분 페닐알라닌 수산화효소(Phenylalanine hydroxylase, PAH)의 결핍으로 발생하는 전형적인 페닐케톤뇨증에 속하지만 페닐알라닌 수산화효소의 조효소로 작용하는 BH₄의 결핍으로도 발생할 수 있는데 이런 경우 악성 고페닐알라닌혈증 또는 비전형적 페닐케톤뇨증이라 하기도 한다⁴. BH₄ 결손증은 BH₄ 합성에 관여하는 효소인 guanosin triphosphate cyclohydrolase (GTPCH), 6-pyruvoyltetrahydropterin synthase (PTPS), dihydropteridin reductase (DHPR), pterin-4- α -carbinolamine dehydratase (PCD)의 부족에 의해 발생하고, 전세계적으로 고페닐알라닌혈증의 1–2% 정도를 차지한다고 알려져 있는데 이 중 PTPS 결핍증과 DHPR 결핍증 두 가지가 가장 흔한 형이라고 알려져 있다^{5, 6}. 우리나라의 경우에는 고페닐알라닌혈증의 약 10%가 BH₄ 결손증이고 주로 PTPS 결핍증이 흔한 것으로 보고되고 있다⁷. DHPR 결핍증은 상염색체 열성 유전 질환으로 고페닐알라닌혈증과 함께 신경전달물질 전구체인 L-dopa와 5-hydroxytryptophan의 결핍을 야기한다. 따라서 치료하지 않을 경우 대개 생후 4–5개월 경에 신경학적 증상을 나타낸다^{1, 2, 8}. DHPR 결핍증의 주요 임상증상으로는 정신운동 지연, 근긴장도 이상, 의식저하, 보챔, 이상 운동증, 고체온

증, 연하곤란, 경련 등이 있다^{9-11, 13}). 그러나 일부의 환자는 신생아기에 증상을 보이기도 하는데 먹는 양 감소, 움직임 감소, 근 긴장 감소 등이 관찰될 수 있다.

신경영상학적 검사나 전기생리학적 검사에서는 대개 임상 결과보다 경한 소견을 보인다. 1세 이전의 DHPR 결핍증 환자들에서 뇌파 검사 시행시 38%가 정상이었고 고부정뇌파(hypsarrythmia), 예파, 간질성 방전(epileptic discharge)과 같은 발작파를 보이는 경우가 46%였다¹. 두개내 전산화 단층 촬영이나 자기공명영상촬영 등의 신경구조학적 검사상에서는 흔히 다소 조기에 발생하는 대뇌수축(brain atrophy)이 보일 수 있고, 진행성 뇌내 석회화가 발생할 수 있는데 이는 기저핵 뿐 아니라 수질과 백질에서도 관찰될 수 있다. 이러한 석회화는 대뇌 내 엽산 부족에 의한 결과로 생각되어진다^{1, 12}).

DHPR 결핍증은 소변, 혈액, 그리고 뇌척수액 내의 관련 대사물질을 측정함으로써 추정할 수 있으나 진단은 효소 활성도를 측정하는 것으로 혈액 검사를 통해 가능하다^{13, 14}). BH₄의 결핍으로 GTPCH에 대한 길항작용이 이루어지지 않아 pterin 합성이 증가되고 이로써 체액 내 biopterin 농도가 올라가게 된다. 뇌척수액의 5-HIAA와 HVA 분포는 PTPS 결핍증과 흡사한데 두 가지 모두 감소하나 5-HIAA의 감소가 HVA의 감소보다 유의한 의미를 가진다.

관련 유전자(QDPR)의 위치는 4번 염색체 q15.3 (7 exons)으로 알려져 있고 현재까지 약 30종의 돌연변이가 보고되고 있다¹).

DHPR 결핍증에서 치료의 목표는 식사요법과 BH₄ 복용으로 고페닐알라닌혈증을 조절하고 신경전달물질 전구체인 L-opa와 5-hydroxytryptophan의 보충으로 신경전달물질의 항상성을 유지하는 것이다. 이들의 적절한 용량은 환자마다 부작용과 신경학적 증상의 소실을 관찰하며 개별화하여 정하도록 해야 한다. 또한 DHPR 결핍증 환자에서 말초혈액과, 특히 뇌척수액 내의 엽산의 농도 감소를 보임으로써 DHPR이 중추신경계에서 엽산의 대사에 중요한 역할을 한다는 사실이 이전 연구들을 통해 알려졌고, 이에 엽산의 보충도 대뇌의 엽산 결핍을 예방하기 위해 필요하다^{3, 8, 15}).

본 증례는 매우 어렵게 진단된 DHPR 결핍증 1례로, 생후 13개월에 시행한 BH₄ 부하검사상 페닐알라닌 수치의 경한 감소율로 전형적인 페닐케톤뇨증으로 생각하였으나 DHPR 결핍증은 BH₄ 부하시 현저한 페닐알라닌 수치의 감소를 보이는 PTPS 결핍증과 달리 경한 반응을 보일 수 있으므로 모든 고페닐알라닌혈증의 첫 진단시 BH₄ 부하검사와 함께 적절구

DHPR 효소검사를 시행하여야 한다. DHPR 결핍증은 페닐케톤뇨증과는 치료 방향과 예후가 매우 다르므로 모든 고페닐알라닌혈증에서 조효소인 BH₄ 결핍증의 가능성을 반드시 생각하여 감별진단을 하는 것이 중요하겠다⁸).

국문초록

저자들은 생후 3개월에 전형적인 페닐케톤뇨증으로 진단받고 식사요법을 유지하였으나 지연된 발달 소견 및 지능 저하를 보이고 경련 증상이 있었던 9세 남자 환자에서 효소 검사와 유전자 분석으로 dihydropterine reductase (DHPR) 결핍증을 진단하였다. 그리고 BH₄, 신경전달물질 전구체 투여 및 엽산 보충으로 DHPR 결핍증을 치료한 1례를 경험하였기에 문헌고찰과 함께 보고한다.

참고문헌

- 1) Jean-Louis D. Defect in dihydropterine reductase. Orpanet encyclopidia, 2005:1-3.
- 2) Dhondt JL. International database of tetrahydropterine deficiencies Inherit Metab Dis 1996;19:8-14.
- 3) Neonad B. PKU and BH₄-Advances in phenylketonuria and tetrahydropterine. 1st Edition 2006:612-637.
- 4) Yoo SJ, Hong YH, Lee YH, Jung SC, Ki CS, Lee DH. The study of DNA mutations of phenylketonuria in Koreans. J Genet Med 2008;5:26-33.
- 5) O'Neil CA, Eisensmith RC, Croke DT, Naughten ER, Cahalane SF, Woo SL. Molecular analysis of PKU in Ireland. Acta Paediatr 1994;Suppl 407:S43-4.
- 6) Jun-ichi T. Central tegmental tract involvement in an infant with 6-pyruvoyltetrahydropterine synthetase deficiency. AJNR 2006;27:584-5.
- 7) Park YJ, Hong YH, Suh ES. 13 cases of BH₄ deficiency with neurologic symptoms. Program and Abstract, the 59th Annual Fall Meeting of the Korean Pediatric Society; 2009 Oct 23-24; Seoul, Seoul: Korean Pediatric Society, 2009.
- 8) Pogson D. Issues for consideration in dihydropteridine reductase (DHPR) deficiency: a variant form of hyperphenylalaninaemia. J Intellect Disabil Res 1997; 41:208-14.
- 9) Nenad B, Clause WH, Wolfgang S, Georg CK, Georg FH, Peter MS, et al. Atypical (mild) forms of dihydropteridine reductase deficiency: Neurochemical evaluation and mutation detection. Pediatr Res 1992;32:726-30.
- 10) Sahota A, Leeming RJ, Blair JA, Armstrong RA, Green

- A, Cohen BE. Partial dihydropteridine reductase deficiency and mental retardation. *J Inherit Metab Dis* 1986;9:247-9.
- 11) Nakabayashi H, Owada M, Kitagawa T. A mild case of dihydropteridine reductase deficiency with residual activity in erythrocytes. *J Inherited Metab Dis* 1984; 7:135-6.
- 12) Vermathen P, Robert L, Pietz J, Lutz T, Boesch C, Kreis R. Characterization of white matter alterations in phenylketonuria by magnetic resonance relaxometry and diffusion tensor imaging. *Magn Reson Med* 2007; 58:1145-56.
- 13) Hyland K. Abnormalities of biogenic amine metabolism. *J Inherit Metab Dis* 1993;16:676-90.
- 14) Suplice IM, Griffiths PD, Green A, Leeming RJ. Dihydropteridine reductase activity in eluates from dried blood spots: automation of an assay for a national screening service. *J Inherit Metab Dis* 1990;13:169-77.
- 15) Leeming RJ, Hall SK. Folate metabolism and the role of dihydropteridine reductase (DHPR). *Pteridines* 2006; 17:101-2.