

10 year follow up of a boy with Lesch Nyhan Syndrome

Korea Genetics Research Center, Cheong Ju City, South Korea

Sook Za Kim • Wung Ju Song

= Abstract =

Lesch-Nyhan syndrome is a X-linked recessive disorder caused by a deficiency of the enzyme hypoxanthine-guanidine phosphoribosyltransferase (HPRT), enzyme to recycle purines.

Case history: born induced vaginal delivery at 40 weeks complicated by premature membrane rupture, body weight 2.820 gm. He showed failure to thrive showing severe protein aversion like milk products and pink daper. Developmental delay revealing rolling over at 10.5 month, followed by regression. Seizure at 2 months, His poor oral feeding was lifelong problem. Weak crying, spastic, choreoathetoid movement. Self mutilating behavior noted and diagnosed at age 3 years. No family history of consanguinity and neurological disorders. Method: Laboratory test, physical exam, imaging study and molecular. Clinical follow up Treatment with allopurinol.

Result: uric acid 10.5 mg/dL (N 3.5-7.9), APRT 151.1uM/ min/ml pro(25.7-101), HPRT 7.6 (N 233.5-701) and c.151C>T hemizygote (p,Arg51X). Abdominal sonogram showed staghorn calculi in both kidneys, brain MRI brain atrophy. Clinical follow up showed, seizure at 2 mo, developmental delay (head control and, rolling over at at 11mo, pointing body part at 2 yr 7 mo, eye hand coordination at 2 y 11mo,creeping at 3 y 7 mo, speaking words at 6 y 6 mo),and developmental regression at 3 yr of age. Sleeping problem including insomnia and severe constipation. Self mutilating behavior (lip bite) started at 2.5 yr, neurologic sx including intermittent upward gaze accompanied by swallowing difficulty at 3 y 7 mo grand mal seizure at 4.5 yr and spastic extremity and truncal hypotonia and choreoathetoid movement and ataxia at 6.5 yr. Scoliosis with severe spasticity at 9 yr 9 mo. Acute life threatening episode with irregular breathing at 9 yr and 9 mo, Emaciation and nephrolithiasis and recurrent pneumonia. Died suddenly at 10 yr 3 mo.

Conclusion: life long feeding problem, chronic gut motility dysfunction, sleeping difficulty and progressing neurologic deterioration and nephrolithiasis despite normal serum uric acid maintenance by allopurinol treatment.

퓨린 & 피리미딘 대사 (purine and pyrimidine metabolism)

Purine과 pyrimidine nucleotides는 세포에 에너지를 전달하고 대사를 조절한다. 또한 DNA ·

RNA의 합성에 필수적인 세포 구성원이다. 모든 purine과 pyrimidine 대사는 3가지 경로(pathway)로 나뉘어진다.

1. 생합성경로(biosynthetic pathway): de novo 라는 용어로 사용되며, 작은 분자로부터 purine과 pyrimidine이 합성된다.

2. 이화경로(catabolic pathway): Purine의 대사 산물은 요산(uric acid) 이고, pyrimidine의 대사 산물은 TCA cycle intermediates이다.

3. 재활용 경로(salvage pathway): 음식물 섭취에 의해서나 혹은 이화경로에 의해서 이루어진다. Purine ribonucleotide triphosphate는 ATP와 GTP가 있고, pyrimidine과 purine diphosphate sugar는 UDP-glucose와 CDP-choline이 있다. Purine과 pyrimidine의 거의 대부분은 인체 내부에서 생성되며(endogenous sources), 음식물 섭취로부터 오는 것은 극히 소수이다. 이화경로에서 purine의

4. 최종 대사 산물은 요산이며 정상인에서 하루에 2-3 mmol/24hr가 배출된다. 이 요산의 2/3가 신장으로 배설되고, 나머지 1/3은 장으로 배설된다.

Purine과 pyrimidine 대사 질환은 현재까지 24 가지 효소 결핍이 보고되어 있다. 그 중 14가지는 심각한 임상 증상을 나타내고 여러 기관이 동시에 증상을 보일 수 있다. 임상적으로 뇌신경계 증상, 혈액학적 이상, 면역결핍증, 신장결석 및 신장질환 그리고 항암제에 대한 과민반응이 나타나는 것으로 알려져 있다.

Purine과 pyrimidine의 pathway는 다음 그림과 같다.

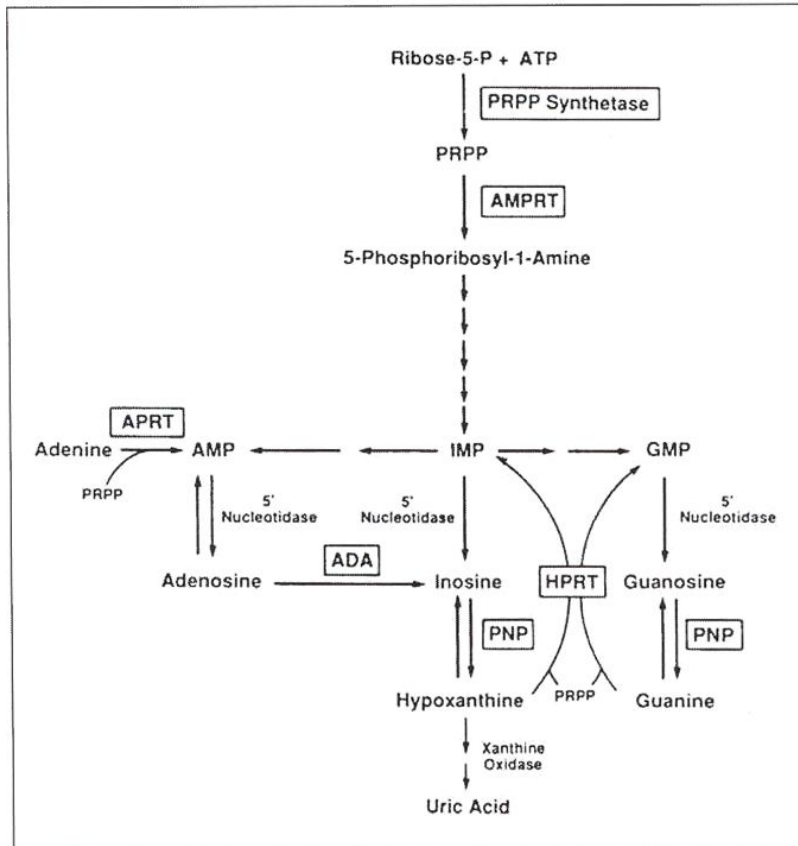


Fig. 1. Purine synthetic pathway. AMPRT=phosphoribosyl pyrophosphate aminotransferase; PNP=purine nucleotide phosphorylase; PRPP=5-phospho-a-d-ribose 1-pyrophosphate; APRT=adenine phosphoribosyl transferase; ADA=adenosine diaminase; HPRT=hypoxanthine guanine phosphoribosyltransferase.

Purine과 pyrimidine 대사 질환

Purine과 pyrimidine 대사 질환은 1954년에 최초로 보고된 신장 결석을 동반한 심한 빈혈과 1959년에 보고된 xanthine oxidase 결핍증이다. Lesch-Nyhan 증후군은 1967년에 최초로 보고되었고, 그 당시 환아는 통풍을 주소로 내원하였다⁵⁾.

임상 증상

Purine과 pyrimidine의 대사 질환의 임상 증상은 대단히 다양하고 연령과 무관하다. 대부분의 증상들은 영아기 혹은 사춘기에 나타날 수 있으나, 일찍 나타날 경우에는 출생 시에 나타날 수 있고 늦게는 80대에 나타날 수도 있다⁶⁾. 이 대사 질환들은 여러 기관의 증상을 보이며 한 가족 중에서도 증상의 정도가 다를 수 있다. Genetic heterogeneity를 보이며 어떤 경우에는 오진되거나 질병에 대한 진단이 되지 않는 경우가 있다. 때로는 항암제 중 antimetabolite 치료 도중에 심각한 부작용을 보일 수도 있다. 대부분의 임상 증상은 성장장애, 근육위축, 근육 이상, 관절이상, 심장기형, 용혈현상, 설사, 면역결핍증, 신장기능장애 그리고 신경증상을 들 수가 있다.

Purine 대사 질환

1. Phosphoribosyl pyrophosphate synthetase (PRPS) superactivity

1) 관련된 효소: 대부분의 대사 질환은 효소의 결핍으로 오지만 이 질환은 효소의 과도한 작용으로 인해서 임상적인 문제가 야기된다. PRPS는 ribose-5-phosphate와 ATP로부터 phosphoribosyl pyrophosphate (PRPP)를 형성한다. PRPP는 purine

nucleotides de novo 합성의 첫번째 중간산물(intermediate)이고 결국은 IMP로 대사된다. 여러 가지 유전적인 조절이나 효소 이상으로 PRPS가 과도하게 작용하여 PRPP가 상승하게 된다. 이로 인해 purine nucleotides와 요산이 증가하게 된다.

2) 병태 생리: 이 질환의 신경증상이 나타나는 기전은 아직 잘 모르지만 환자의 적혈구 GTP가 낮다. 이로 인해 중추신경의 GTP가 유지 되지 않아 임상 증상을 보인다고 주장 되어왔다. 이 질환은 X염색체를 따라 유전하기 때문에 성인남자에서 증상을 보이며, 임상증상으로는 통풍으로 인한 심한 관절염과 요산으로 인한 신장결석 그리고 신장기능장애를 들 수 있다.

3) 증상: 영아기 환자에서는 보고가 드물고, 소아에서 근긴장도저하(hypotonia), 청각장애(sensorineural deafness), 운동발달지연(motor delay), 운동실조증(ataxia), 자폐증(autism)을 보일 수 있다. 여자 환자에서는 purine이 과도하게 생성되어 통풍을 일으킬 수 있고, 심한 경우에는 청력장애(sensorineural deafness)를 보일 수 있다.

4) 진단: 환자들의 혈청 요산은 10-15% 이상(정상은 2.9-5.5) 증가하고, 소변으로 배출되는 요산량은 2400 mg/24h(정상은 500-800)이다. 질병의 진단은 혈청 요산 측정과 적혈구나 섬유아세포에서 효소 측정으로한다.

5) 치료: 이 질환은 allopurinol 치료로 요산 생성을 차단하고, 저 purine 식이요법으로 혈청 요산을 조절하고, 충분한 수분 섭취와 뇨의 알칼리화로 신장결석을 줄일 수 있다.

2. Phosphoribosyl pyrophosphate synthetase 결핍

현재까지 일본인 남아에서 일례가 보고 되어 있고, 임상증상은 정신지체, 경련, 저 요산 혈증, 소변 오로틴산 증가, 골수의 거대아구(megaloblastic changes)를 들 수 있다.

3. Adenylosuccinase (Adenylosuccinate lyase= ADSL) 결핍

1) 병태 생리: Adenylosuccinase는 purine 합성의 두 단계에 영향을 준다. Succinylamino imidazole carboxamide ribotide (SAICAR)에서 AICAR (amino imidazolecarboxamide ribotide)로 전환이 되지 않고, IMP에서 AMP로 전환이 되지 않는다. 이 효소의 결핍으로 인해 SAICA (succinylamino imidazolecarboxamide) riboside와 succinyladenosine이 증가하게 된다. 이 purine nuclotide 회로 (cycle)의 장애로 뇌기능장애와 성장장애를 일으킬 수 있다. 이 질환은 상염색체 열성으로 유전하며 지금까지 12명에서 보고 되었다,

2) 임상증상: 심한 정신지체, 경련, 자폐증상, 심한 성장장애를 들 수 있다.

3) 진단

(1) 소변과 척수에서 SAICA riboside와 succinyladenosine이 증가

(2) 적혈구를 용혈시켜 아미노산 분석을 하여 aspartic acid와 glycine 상승여부를 확인

(3) 간생검 (Fresh liver), 근육, 섬유아세포 (fibroblasts), 임파구 (lymphocytes)로 효소 분석

(4) 치료 : adenine과 allopurinol 치료로 체중 증가와 성장 호조는 볼 수 있으나 특별한 치료는 없다.

4. Muscle adenosine monophosphate deaminase (AMP-DA, Myoadenylate deaminase) 결핍

1) 병태생리: AMP-DA, adenylosuccinate synthetase와 ADSL은 adenine nucleotide cycle을 형성한다. 그리고 AMP-DA는 deamination 작용으로 AMP를 IMP로 전환시키는데 작용을 한다. 또한 근육 운동 중에 암모니아와 IMP가 유리되어

glycolysis를 자극하고 이로부터 에너지를 생성하게 된다. IMP에서 AMP 되는 단계에서 fumarate가 생성되며, 이것이 TCA cycle을 통해서 에너지를 생산한다. 이 효소에 이상이 생기면 근육이 수축하는데 필요한 에너지 공급이 되지 않아 증상이 나타난다. 이 효소는 근육과 간·적혈구에 각각 다른 기능을 가진 isoforms가 있다. 이 질환은 상염색체 열성으로 유전하며 환자들은 근육이 허약하고 운동 적응 능력이 떨어진다. 1차 결핍(Primary deficiency)

2) 임상 증상: 심한 근육피로, 근무력, 근긴장도 저하를 보이고 때로는 creatinine kinase (CK)의 상승을 보일 수도 있다. 2차 결핍(Secondary deficiency)는 amyotrophic lateral sclerosis, fascioscapulohumeral myopathy, Kugelberg-Welander syndrome, Werdnig-Hoffmann diseases, polyneuropathies를 들 수 있다.

3) 진단 : 운동 적응 검사(exercise test)와 근육 효소 검사로 할 수 있다. 근육운동 후에 정상인 사람은 젖산이 상승하지만 이 환자에서는 암모니아(NH3)가 상승한다.

4) 치료: ribose를 경구로 투여한다. 또한 운동으로 인한 rhabdomyolysis와 myoglobinuria가 오지 않도록 주의 해야 한다.

5. Adenosine deaminase (ADA) 결핍

1) 병태 생리: DNA가 분해되는 과정에서 ADA는 adenosine과 deoxyadenosine이 탈 아민(deamination)되어 각각 inosine과 deoxyinosine으로 대사되는데 작용하는 효소이다. 이 효소는 임파조직에 많이 있으며 이 효소가 없으면 면역결핍증을 보인다. 면역결핍증이 오는 이유는 DNA의 합성에 필수적인 ribonuclotide reductase의 inhibition으로 인해 dATP가 상승하여, 독성이 강한 deoxyadenosine이 축적되어 일어나는 것으로 추정된다. 또한 S-adenosylhomocysteine hydrolase의 비활성화로 인해 임파구 기능의 필수적인 transmethylation

장애로 deoxyadenosine이 증가한다. 이 질환은 상염색체 열성으로 유전한다.

2) 임상 증상: Severe combined immunodeficiency disease (SCID)는

- (1) 생후 1주일 혹은 수개월에 나타나며,
- (2) 생후 6개월 이내에 임파조직이 없거나 발육 부전(hypoplasia)를 보인다.

(3) 골격 변화 : costochondral rib junctions이 돌출 되거나, 늑골이 cupping 혹은 flaring 되는 골격 변화를 보인다.

(4) 신경학적 이상 : 목을 잘 가누지 못하고, 근육의 근긴장도가 증가하며 운동 장애(movement disorders) 혹은 안구 진탕증을 보일 수가 있다.

3) 진단 :

- (1) 임파구 수 측정
- (2) 면역 글로불린(모체로부터 오는 항체 때문에 IgM이 IgG보다 조기에 감소) 측정
- (3) 예방 접종 후 항체 미생성, 칸디다와 결핵에 대한 음성 반응 검사
- (4) 적혈구의 효소 검사 결과가 초기에는 정상인 0-1%, 후기에는 0-5% 이하인 때 확진

4) 치료

- (1) 골수이식
- (2) 효소 요법
- (3) PEG-ADA를 이용한 유전자 치료

6. Purine nucleoside phosphorylase (PNP)

결핍

1) 병태 생리: PNP는 inosine, guanosine, deoxyanalogues가 대사 되지 않아 guanosine, inosine, deoxyguanosine, deoxyinosine이 상승하며 uric acid 생산이 감소하게 된다.

2) 유전 양상 : 상염색체 열성 유전

3) 임상 증세 : 빈번한 감염과 빈혈, 신경 증상을 보일 수가 있다.

4) 진단: 혈청과 소변의 요산 감소, 혈청 guano-

sine, inosine, deoxyguanosine, deoxyinosine의 증가, 임파구 감소, 적혈구 내에 효소 측정으로 가능하다.

5) 치료 : 골수 이식과 적혈구 수혈

6) 예후 : 심한 경우에는 대부분 5세 이내에 사망

7. Xanthine oxidase (=Xanthine dehydrogenase, XDH) 결핍 (=Hereditary xanthinuria)

1) 이 질환은 상염색체 열성으로 유전하며 100례 이상이 보고 되었다.

2) 병태 생리: 이 질환은 xanthine oxidase의 효소 결핍으로 hypoxanthine과 xanthine으로부터 요산 합성이 되지 않는다. 결과적으로 xanthine이 증가한다. Xanthine oxidase 효소는 molybdenum, FAD와 철 (iron)이 필요하다. Molybdenum 조효소(cofactor) 결핍 때는 sulphite, sulphur-containing metabolites가 증가되고, inorganic sulphate가 감소한다.

3) 증상

(1) 대부분 증상이 없으나 신장요석(radiolucent)을 형성하여 신장기능 장애

(2) 근육 이상

(3) Combined xanthine oxidase/sulphite oxidase deficiency는 신생아에서 항경련제로 조절이 되지 않는 경련, 수유 장애, 심한 정신지체, 근긴장도 저하 또는 증가, myoclonia, 안구 수정체의 탈구(ocular lens dislocation)

4) 진단

(1) 혈청 요산 감소

(2) 소변의 hypoxanthine과 xanthine 증가

(3) 간과 장 점막의 효소 측정으로 한다.

(4) Combined xanthine oxidase/sulphite oxidase deficiency는 소변 sulphite 상승(신선한 소변이어야 한다), sulphocysteine 증가, taurine 증가, thiosulphate 증가와 간 세포와 섬유아세포에서의 효소 측정

5) 치료

- (1) 저 purine 식이
- (2) 충분한 수분 섭취
- (3) allopurinol의 투여
- (4) 그러나 combined xanthine oxidase/sulphate oxidase deficiency의 치료는 특별한 방법이 없고 예후가 좋지 않다.

8. Adenine phosphoribosyltransferase (APRT) 결핍

1) 병태 생리: 이 질환은 adenine에서 AMP로 전환되는데 작용하는 Adenine Phosphoribosyltransferase (APRT)의 결핍으로 adenine salvage가 감소되고, xanthine oxidase에 의해 adenine이 2,8 dihydroxyadenine으로 전환 되어 잘 녹지 않는 결정체를 만들게 한다. 효소의 완전 결핍은 코카시안족에 많이 보고되어 있으며, 부분 결핍은 일본인에게 보고되고 있다. 이 질환은 상염색체 열성 유전

2) 임상 증상 : 신장결석으로 인한 신부전

3) 진단

- (1) 적혈구에서 APRT의 효소 측정
- (2) 소변 adenine과 2,8 dihydroxyadenine
- (3) UV와 infrared spectroscopy, MS와 X-ray crystallography로 신장 결석을 분석

4) 치료

- (1) purine 제한 식이, 충분한 수분 섭취
- (2) allopurinol
- (3) 투석

9. 레쉬-나이안 증후군(Lesch-Nyhan Syndrome)

1) 병태 생리: Lesch-Nyhan 증후군은 X-염색체 열성으로 유전하며, 소변과 혈액에 요산이 증가하는 질환으로 purine의 과다한 생성으로 신경증상을 보인다. 신경증상으로는 athetoid cerebral palsy

와 집착적으로 자해를 하는 행동장애를 보이는 것이 특징이다. 정맥으로 glycine의 전구물질을 투여했을 경우에 정상 20배 이상 purine 합성을 보인다. 통풍으로 인한 관절에서 보이는 요산의 2배가량 관찰된다. 이 질환은 HPRT (Hypoxanthine-guanine Phosphoribosyl Transferase)의 효소 결핍으로 인해서 온다. HPRT는 PPRP의 phosphoribosyl 분자를 bases의 hypoxanthine과 guanine의 purine ring으로 이동시켜 IMP와 GMP를 형성하는데 중요한 효소이다. Lesch-Nyhan 증후군에서는 HPRT의 효소결핍으로 PRPP aminotransferase가 증가하여 요산 합성이 많아진다. 또한 hypoxanthine과 guanine의 재활용이 감소되어 inosinate cycle이 중단되고 nucleotides 합성이 저하된다. 결국 합성의 feedback control이 감소되고, 이 bases의 이화작용으로 요산이 증가한다. 신경증상의 병태생리는 확실하지 않지만 dopamine과 dopamine 합성에 관여하는 효소의 활성도가 떨어져 신경조직에 GTP가 고갈되고, GTP의 dopamine D1 receptor의 상호관계로 receptor sensitivity가 증가하여 자해행위를 하는 것으로 추정한다. 이 질환에서는 말초 혈액과 골수의 거대아구 (megaloblastic) 변화가 올 수 있으며, 혈청의 엽산은 낮으나 엽산 치료로는 호전되지 않는다. 혈소판의 모양도 비정상적이며, 말초 혈액의 T-림파구는 정상이나 B-림파구의 감소가 보고되어 있다.

2) 임상 증상 : HPRT 효소의 완전결핍과 HPRT의 부분결핍의 두 가지형으로 분류할 수 있으며, HPRT 효소의 완전결핍은 Lesch-Nyhan 증후군으로 명명한다.

(1) 임상증상으로는 출생 이후 6-8개월까지 정상이던 남자 아이에게서 처음에는 기저귀에 오렌지색의 결정체 또는 오렌지색깔을 보인다.

(2) 성장이 부진하고 운동발달이 지연

(3) 운동이상(athetoid movements, athetoid dysarthria), 근육경직, 건반사 증가, scissoring

(4) 강박적으로 자신을 해치는 행동증상이 나타

나 자기 입술을 깨물거나 손가락을 물어 뜯는다.

(5) 대부분의 환아들은 지능지수가 50정도를 유지하나 어떤 경우에는 정상지수를 가진다.

(6) 환자의 50%에서 경련을 보인다.

(7) 소변에 배출되는 요로결석으로 인해 폐쇄성 신장장애.

3) 진단

(1) Lesch-Nyhan 증후군의 진단은 남자환자에서 혈청요산 증가(8 mg/dL), 요산/creatinine 비율(정상의 2-4배), 24 hour urate excretion >20 mg/kg, hypoxanthine in urine

(2) 적혈구·섬유아세포·임파아세포에서 HPRT 효소 측정(정상의 1.5% 미만)

(3) 성장하고 있는 6-thioguanine이 존재하는 배지에서 임파구 성장을 관찰하여 진단(proliferation of peripheral blood T-lymphocytes in the presence of the purine analogues, 6-thioguanine or 8-azaguanine, confirmatory in most cases)로 할 수 있다.

(4) 유전자형을 가진 여자 보인자에서는 Biochemical analysis on hair bulbs from women(가음성 가양성일 가능성이 있음), HPRT1 돌연변이 검사와 분자 유전학적으로 HPRT1 유전자는 Xq26-27.2에서 위치하며 200종 이상의 돌연변이가 발견되었으며 1/3에서는 새로운 돌연변이가 여자환자에서도 질환이 보고된 바 있음.

4) 감별진단 :

(1) PRPS superactivity

(2) 당원병 제1형

(3) Lymphoproliferative disease

5) 산전진단: 양수검사 또는 융모막 검사로 효소 검사와 분자유전검사가 가능하다.

6) 치료

(1) Lesch-Nyhan 증후군의 치료로는 allopurinol 투여: xanthine oxidase 효소를 차단하여 요산 생성을 억제

(2) 다량의 수분섭취

(3) 요칼리화로 신장결석을 예방

(4) 신경학적 증상은 adenine 투여와 diazepam, haloperidol, barbiturates 투여

(5) 유전자 치료로는 골수이식을 시도했으나 신경증상은 효과가 없음

7) 예후

(1) 치료를 하지 않을 경우 10년 이내에 신장부 전증상

(2) 효소가 부분적으로 결핍이 있을 경우 그 증상이 사춘기 이후에 통풍으로 인한 관절염

(3) 신경증상으로는 근육의 경직, 발음이상, 척수 소뇌 증상을 보일 수 있다.

PYRIMIDINE 대사 질환

1. Uridine monophosphate (UMP) synthase 결핍 (Hereditary orotic aciduria)

1) 병태 생리: 이 질환은 두 가지 기능을 가진 단백질 (bifunctional protein)인 uridine monophosphate Synthase가 결핍되어 orotic acid가 상승하고 pyrimidine nucleotides가 감소된다. Cytosolic CPS II에 있는 pyrimidine nucleotides에 의해 feedback inhibition이 감소되어 소변의 orotic acid가 상승한다. Pyrimidine nucleotides가 감소되면 세포 분열에 지장이 있고 거대구성 빈혈과 성장발달 지연을 초래한다. 이 질환은 상염색체 열성으로 유전하며 지금까지 14례가 보고되었다.

2) 임상 증상

(1) macrocytic hypochromic megaloblastic anemia가 생후 몇 주 이내에 나타나며 비타민 B12, 엽산, 철분 치료로 전혀 증상이 호전되지 않음

(2) 성장 장애, 발달 장애, 심장기형, 사시, 탈모

(3) Heterozygotes는 mild orotic aciduria를 보이지만 임상 증상은 없음.

3) 진단

- (1) 소변에 orotic acid 측정
- (2) 적혈구에서 효소 측정
- (3) 감별 진단으로는 azauridine, 5-azaorotic acid, allopurinol 투여로 인한 secondary orotic aciduria와 urea cycle defects를 들 수 있음.

4) 치료

- (1) uridine 경구 투여로 (100-150 mg/kg/day) 빠른 혈액 반응, 성장 호전 여부를 관찰
- (2) 충분한 수분 섭취로 소변으로의 배출을 유도

2. Dihydropyrimidine dehydrogenase (DPD or DPYD) 결핍

1) 병태 생리: 이 질환은 Dihydropyrimidine dehydrogenase (DPD or DPYD)의 효소 결핍으로 uracil과 thymine이 각각 dihydrouracil과 dihydrothymine으로 대사 되지 않아서 uracil과 thymine이 증가된다. Neurotransmitter β -amine이 신경증상에 역할을 할 수 있을 것으로 추정한다. 이런 환자에서는 항암제인 5-fluorouracil을 사용했을 경우 DPD를 통한 대사가 충분히 되지 않아 독성이 심하게 나타날 수가 있다. 이 질환은 상염색체 열성으로 유전하며

2) 임상 증상: 시기에 따라 영아형과 성인형으로 분류한다.

(1) 영아형은 간질, 발달지연, 정신박약, 근긴장도의 증가, 성장장애, 소두증을 보일 수 있으며, MRI상 뇌 수초화가 심하게 지연될 수 있음.

(2) 성인형은 대부분 증상이 없다가 항암제 사용시 심한 독 작용으로 혈중 pyrimidine 증가, 혈구 감소증, 구내염, 설사, ataxia 마비를 동반한 신경증상, 정신혼미

(3) 여성에 있어서 영아형의 heterozygotes는 5-fluorouracil에 의한 예기치 않은 부작용을 경험

(4) 진단: 소변, thymine과 uracil 측정, oral loading test, 임파구·간·섬유아세포에서의 효소

측정

- 3) 치료 : 5-fluorouracil를 즉시 중단

3. Dihydropyrimidinase (DPYS) 결핍

1) 병태 생리: 이 질환은 Dihydropyrimidinase 효소 결핍으로 dihydrouracil이 uridopropionate로 전환 되지 않고 dihydrothymine이 β -ureidoisobutyrate로 대사되지 않아 dihydrouracil, dihydrothymine, uracil, thymine이 소변으로 배출된다. 또한 neurotransmitter β -amine이 감소된다. 이 질환은 상염색체 열성으로 유전 된다.

2) 임상증상: 경련, 대사 산혈증, 정신지체, 간질, 소두증 증상을 보일 수 있다. 어떤 경우에는 전혀 증상이 없는 경우도 있음.

3) 진단

(1) 소변 dihydrothymine, dihydrouracil, uracil, thymine 측정

(2) oral loading test

(3) 간에서 효소 측정, 단 이 효소는 적혈구와 섬유아세포에는 발현 되지 않는다.

4) 치료: 현재까지 특별한 치료는 없으며 5-fluorouracil 독성을 예방하는 것이 좋다.

4. Ureidopropionase (UP) 결핍 (=β-Alanine synthase deficiency)

1) 병태 생리: 이 질환은 β -ureidopropionate와 β -ureidoisobutyrate에서 각각 β -amine과 β -aminoisobutyrate로 대사되지 않아 일어나며, 지금까지 1례에서 보고가 되어 있다.

2) 임상 증상

(1) 여아에서 truncal hypotonia, dystonic movements, 심한 발달지연, 소두증

(2) MRI 상 뇌 전체의 위축과 수초화가 지연

(3) 소변의 in vitro proton MRI spectroscopy로 ureidopropionic acid와 ureidoisobutyric acid

가 증가

3) 진단: dihydrothymine, dihydrouracil, uracil, thymine 측정과 간에서 효소 측정으로 한다.

5. Pyrimidine-5'-Nucleotidase (=UMP Hydro-lase, UMPH) 결핍

1) 병태 생리 :

(1) 이 질환은 Pyrimidine-5'-Nucleotidase의 specific hydrolysis가 되지 않아 적혈구 내에 pyrimidine nucleotides가 증가 결과로 적혈구의 용혈이 심하게 나타난다.

(2) 상염색체 열성으로 유전

2) 임상 증상

(1) 만성 용혈성 빈혈, 적혈구 basophilic stippling, indirect hyperbilirubinemia

(2) 비장 종대와 담석증을 초래한다. Non-spherocytic hemolytic anemia 환자에서 이 질환을 의심해야 한다.

3) 진단: 적혈구에서 효소 측정과 적혈구 내에 UDP-glucose, UDP-N-acetylglucosamine, CDP-choline, UTP, CTP (HPLC) 측정

4) 치료: 아주 드물게 수혈이 필요할 수 있다.

참 고 문 헌

- 1) Van den Berghe G, Vincent MF: Disorders of purine and pyrimidine metabolism. In Fernades J, Saudebray J-M, Van den Berghe G, editors: Inborn Metabolic Diseases, 2nd ed, Basel, 1996, Springer-Verlag.
- 2) Rossiter B, Caskey C: Hypoxanthine-guanine phosphoribosyltransferase deficiency: Lesch-Nyhan syndrome and gout. In Scriver CR, Beaudet AL, Sly WS, Valle D, editors: The Metabolic and Molecular Bases of Inherited Disease, 7th ed, McGraw-Hill, New York, 1995
- 3) Ryrah LN: Recurrent renal stone: Br Med J. Oct 23;4894:963-7
- 4) Pravdina KI, Tiunov LA: Effect of roentgen rays on

xanthine oxidase and aldehyde dehydrogenase activity in the liver in white rats; Med Radiol. 1959 Dec;4: 81-2

- 5) Partington MW, Hennen BK, The Lesch-Nyhan syndrome: Self-destructive biting, mental retardation, neurological disorder and hyperuricaemia; Dev Med Child Neurol. 1967 Oct;9(5):563-72
- 6) Simmonds HA, When and how does one search for inborn errors of purine and pyrimidine metabolism; Pharm World Sci. 1994 Apr 15;16(2)139-48.
- 7) Becker, M.A., Kostel, P.J., Meyer, L.J. and Seegmiller, J.E. Human phosphoribosylpyrophosphate synthetase: increased enzyme specific activity in a family with gout and excessive purine synthesis. Proc. Natl Acad. Sci. USA. 1973;70:2749.
- 8) Becker, M.A., Losman, M.H. and Simmonds, H.A. Inherited phosphoribosyl-pyrophosphate synthetase superactivity due to aberrant inhibitor and activator responsiveness, in Purine and Pyrimidine Metabolism in Man, V. Part A: Clinical Aspects Including Molecular Genetics, (eds W.L. Nyhan, L.F. Thompson and R.W.E Watts), Plenum Press, New York, pp. 1986:59-66.
- 9) Becker, M.A., Losman, M.H., Rosenberg, A.L. et al. Phosphoribosylpyrophosphate synthetase superactivity. A study of five patients with catalytic defects in the enzyme. Arthritis Rheum. 1986;29:880.
- 10) Haggard ME, Lockgart LH. Megaloblastic anemia and orotic aciduria. A hereditary disorder of pyrimidine metabolism responsive to uridine. AM J Dis child. 1967 Jun;113(6): 733-40.
- 11) Jaeken, J.F., Van der Bergh, F., Vincent, M.F. et al. Adenylosuccinase deficiency: a newly recognized variant, J. Inher. Metab. Dis. 1992;15:416.
- 12) Sebesta, I., Krijt, J., Kmoch, S. et al. Adenylosuccinase deficiency-clinical and biochemical findings in 5 Czech patients. J Inher Metab Dis 1996;19:2(abstr. 04).
- 13) Van den Bergh, F., Vincent, M.F., Jaeken, J. and Van den Berghe, G. Residual adenylosuccinase activities in fibroblasts of adenylosuccinase deficient children: parallel deficiency with adenylosuccinate and succinyl-AICAR in profoundly retarded patients and on-parallel deficiency in a mildly retarded girl. J. Inher. Metab. Dis. 1993;16:415.
- 14) Jaeken, J.F., Van der Bergh, F., Vincent, M.F. et al. Adenylosuccinase deficiency: a newly recognized

- variant, *J. Inher. Metab. Dis.* 1992;15:416.
- 15) Pantoju-Martinez J, Navarro Fernandez-Balbuena C, Gormaz-Moreno M, Quintans-Castro BB, et al.: Myoadenylate deaminase deficiency in a child with myalgias induced by physical exercise.; *Rev Neurol.* 2004 Sep 1-15;39(5):431-4. Spanish.
 - 16) Scola RH, Iwamoto FM, Camargo Ch, Arruda WO, et al.: Myotonia congenita and myoadenylate deaminase deficiency: *Arq Neuropsiquiatr.* 2003 Jun; 61(2A):262-4
 - 17) Danylovyh IuV. Possible role of ammonium as a paracrine regulator in the uterine tissue; *Fiziol Zh.* 2004;50(6): 48-55.
 - 18) Bilinska M, Chodorowski Z, Nyka W, Nyka W, Rybakowska I, Smolenski R, Kaletha K.; Myoadenylate deaminase deficiency among patients with myasthenia gravis; *Lek.* 2003;60(11):724-5.
 - 19) Coleman, M.S., Donofrio, J., Hutton, J.J. et al. Identification and quantitation of adenine deoxynucleotides in erythrocytes of a patient with adenosine deaminase deficiency and severe combined immunodeficiency. *J. Biol. Chem.* 1978;253:1619.
 - 20) Jaeken, J., Wadman, S.K., Duran, M. et al. adenylosuccinase deficiency: an inborn error of purine nucleotide synthesis. *Eur. J. Ped.* 1988;148:126.
 - 21) Dissing, J. and Knudsen, B. Adenosine-deaminase deficiency and combined immunodeficiency syndrome. *Lancet ii.* 1972:1316.
 - 22) Donofrio, J., Colmena, M.S., Hutton, J.J. et al. Overproduction of adenine deoxynucleosides and deoxynucleotides in adenosine deaminase deficiency with severe combined immunodeficiency disease. *J. Clin. Invest.* 1978;62:884.
 - 23) Dyminski, J.W., Daoud, A., Lampkin, B.C. et al. Immunological and biochemical profiles in response to transfusion therapy in an adenosine-deaminase deficient patient with severe combined immunodeficiency. *Clin Immunol Immunopathol* 1979;14:307.
 - 24) Meuwissen, H.J., Moore, E. and Pollara, B. Maternal marrow transplant in a patient with combined immunodeficiency disease (CID) and adenosine deaminase (ADA) deficiency. *Pediatr. Res.* 1973;7:362.
 - 25) Hershfield, M.S., Chaffee, S. and Sorensen, R.U. Enzyme replacement therapy with polyethylene glycol-adenosine deaminase in adenosine deaminase deficiency overview and case reports of three patients, including two new receiving gene therapy. *Pediatr. Res.* 1993;33(Suppl. 1):S42.
 - 26) Cohen, a., Hirschhorn, R., Horowitz, S.D. et al. Deoxyadenosine triphosphate as a potentially toxic metabolite in adenosine deaminase deficiency. *Proc. Natl Acad. Sci. USA.* 1978;75:472.
 - 27) Hirschhorn, R., Papageorgiou, P.S., Kesariwala, H.H. and Taft, L.T. Amelioration of neurologic abnormalities after. 'enzyme replacement' in adenosine deaminase deficiency. *New Engl. J. Med.* 1980;303: 377.
 - 29) Polmar, S.H., Stern, R.C., Schwartz, A.L. et al. Enzyme replacement therapy for adenosine deaminase deficiency and severe combined immunodeficiency. *New Engl. J. Med.* 1976;295:1337.
 - 30) Shovlin, C.L., Simmonds, H.A., Fairbanks, L.D. et al. Adult onset immunodeficiency caused by inherited adenosine deaminase deficiency. *J. Immunol.* 1994; 153:2331.
 - 31) Ziegler, J.B., Van der Weyden, M.B., Lee, C.H. and Daniel, A. Prenatal diagnosis for adenosine deaminase deficiency. *J. Med. Genet.* 1981;18:154.
 - 32) Wolfson, J.J. and Cross, V.F. The radiographic findings in 49 patients with combined immunodeficiency, in *Combined Immunodeficiency Disease and Adenosine Deaminase Deficiency. A Molecular Defect*, (eds H.J. Meuwissen, R.J. Pickering, B. Pollara and I.H Porter), Academic Press, New York, p. 1975:225.
 - 33) Cohen, a., Hirschhorn, R., Horowitz, S.D. et al. Deoxyadenosine triphosphate as a potentially toxic metabolite in adenosine deaminase deficiency. *Proc. Natl Acad. Sci. USA.* 1978;75:472.
 - 34) Dror Y, Grunebaum E, Hitzler J, Narendran A, Ye C, Tellier R, Edwards V, Freedman MH, Roifman CM.; Purine nucleoside phosphorylase deficiency associated with a dysplastic marrow morphology. *Pediatr Res.* 2004 Mar; 55(3) :472-7. Epub 2004 Jan 7.
 - 35) Tabarki B, Yacoub M, Tlili K, Trabelsi A, Dogui M, Essoussi AS.; Familial spastic paraplegia as the presenting manifestation in patients with purine nucleoside phosphorylase deficiency.; *J Chlid Neurol.* 2003 Feb;18(2) : 140-1
 - 36) Tsutani H, Rakagi K.; First Department of internal medicine, Fukui Medical university, School of medicine; *Presse Med.* 1998 Apr 11;27(14):661-3.
 - 37) Mayaudon H, Burnat P, Eulry F, Payen C, Dupuy

- O, Ducorps M, Bauduceau B.: Hereditary Xanthinuria, rare cause of hypo-uric acidemia. *Nippon Rinsho*. 1996 Dec;54(12):3333–6.
- 38) Sumi S, Wada Y.: Department of Pediatrics, Nagoya City University Medical School. Xanthine oxidase deficiency (hereditary xanthinuria), molybdenum cofactor deficiency.; Article in Japanese
- 39) Debray, H., Cartier, P., Temstet, A. and Cendron, J. Child's urinary lithiasis revealing a complete deficit in adenine phosphoribosyltransferase. Athird case presenting as renal stones in a young child. *Arch. Dis. Child*. 1979;54:25.
- 40) Fye, K.H., Sahota, A., Hancock, D.C. et al. Adenine phosphoribosyltransferase deficiency renal deposition of 2,8-dihydroxyadenine leading to nephrolithiasis and chronic renal failure. *Arch. Int. Med*. 1993; 153:767.
- 41) Kamatani, N., Terai, C., Kuroshima, S. et al. Genetic and clinical studies on 19 families with adenine phosphoribosyltransferase. *Hum. Genet*. 1987;75:163.
- 41) Kuroda, M., Miki, T., Kiyohara, H. et al. Urolithiasis composed of 2,8-dihydroxyadenine due to partial deficiency of and adenine phosphoribosyltransferase. *Jpn J. Urol*. 1980;71:283.
- 42) Abe, S., Hayasaka, K., Narisawa, K. et al. Partial and complete adenine phosphoribosyltransferase deficiency associated with 2,8-dihydroxyadenine urolithiasis: kinetic and immunochemical properties of APRT. *Enzyme*. 1987;37:182.
- 43) Sumi S.: Hereditary orotic aciduria.; Department of pediatrics, Nagoya city university medical school.; Article in Japanese
- 44) Seiler N, Grauffel C, Daune-Anglard G, Sarhan S, Knodgen B.; *Ingerit Metab Dis*. 1994;17(6):691–703.
- 45) *J Chemother*. Lethal toxicity after 5-fluorouracil chemotherapy and its possible relationship to dihydropyrimidine dehydrogenase deficiency: a case report and review of the literature.; 2004 Dec;16(6):599–603.
- 46) *Am J Vet Res*. Effects of submaximal exercise on adenine nucleotide concentrations in skeletal muscle fibers of horses with polysaccharide storage Myopathy.; 2005 May;66(5):839–45.
- 47) Kuilenburg AB, Meinsma R, van Gennip AH.: Pyrimidine degradation defects and severe 5-fluorouracil toxicity.; *Clin colorectal cancer*. 2004 Sep;4(3): 181–9.
- 48) Van Kuilenburg AB, Meinsma R, van Gennip AH.: Pyrimidine degradation defects and severe 5-fluorouracil toxicity.; *Nucleosides Nucleotides Nucleic acids*. 2004 Oct;23(8–9):1371–5.
- 49) Miwa S.: Studies on pyruvate kinase deficiency, pyrimidine 5-nucleotidase deficiency and adenosine deaminase overproduction.; *Acta Biol Med Ger*. 1981;40(4–5):543–6.
- 50) Lesch, M. and Nyhan, W.L. (1964) A familial disorder of uric acid metabolism and central nervous system function. *Am. J. Med*. 36 561
- 51) Ven der Zee SPM, Monnens LAH, Schretlen EDAM: En hereditaire purine-stofwisselingsstoornis met een cerebrale aandoening en megaloblastaire anemie (syndroom van Lesch en Nyhan) *Ned Tijdschr Geneesk* 112:1475, 1968.
- 52) Hernandez Nieto L, Brito Barroso ML, Nyhan WL: Anemia megaloblastica en la enfermaedad de Lesch-Nyhan. *Sangre (Barc)* 29:476, 1984.
- 53) Christie, R., Bay, C., Kaufman, I.A. et al. (1982) Lesch-Nyhan disease: clinical experience with nineteen patients. *Develop. Med. Child Neurol*. 24 293.
- 54) Fujimoto WY, Greene ML, Seegmiller JE: X-linked ric aciduria with neurological disease and self-mutilation: diagnostic test for the enzyme defect. *J Pediatr* 73:920, 1968.
- 55) Silvers DN, Cox RP, Balis ME, et al: Detection of the heterozygote in Lesch Nyhan disease by hair-root analysis. *N Engl J Med* 286:390, 1972.
- 56) Kelley WN, Wyngaarden JB: Clinical syndromes associated with hypoxanthine-guanine phosphoribosyltransferase deficiency. In Stanbury JB, Wyngaarden JB, Fredrickson DS, Goldstein JL, Brown MS, editors: *The Metabolic Basis of Inherited Disease*, 5th ed, New York, 1983, Mc-Graw-Hill, p 1115.
- 57) Bakay, B., Francke, U., Nyhan, W.L and Seegmiller, J.E. Experience with detection of heterozygous carriers and prenatal diagnosis of Lesch-Nyhan disease, in *Purine Metabolism in Man II: Regulation of Pathways and Enzyme Defects*, (eds M.M. Muller, E. Kaiser and J.E. Seegmiller), Plenum Press, New York, pp. 1977:351–358.
- 58) Lloyd, K.G., Hornykewicz, O., Davidson, L. et al. Biochemical evidence of dysfunction of brain neurotransmitters in the Lesch-Nyhan syndrome. *New Engl. J. Med*. 1981;305:1106.