

신생아 대사이상 선별검사 이상으로 진단된 I형 타이로신혈증

아주대학교 의과대학 의학유전학과¹, 소아청소년과²

손영배¹ · 이해상² · 이장훈² · 황진순² ·

A Case with Tyrosinemia Type I Detected by Neonatal Screening Test

Young Bae Sohn¹, Hae-Sang Lee², Jang Hoon Lee², and Jin Soon Hwang²

Department of ¹Medical Genetics, ²Pediatrics, Ajou University School of Medicine, Suwon, Korea

Tyrosinemia type I is an autosomal recessive inborn error of tyrosine metabolism that caused a mutation. Clinical symptoms include progressive liver damage with liver failure, coagulopathy, hypophosphataemic rickets, renal tubular dysfunction and a high risk of hepatocellular carcinoma. If left untreated, the affected infants may die from liver failure within the first year of life. Pharmacological therapy with 2-(2-nitro-4-trifluoromethylbenzoyl)-1,3-cyclohexanedione (NTBC) has offered an effective therapeutic option in addition to dietary restriction of tyrosine and phenylalanine. As prognosis of tyrosinemia type I is improving with early diagnosis and early treatments, it meets the criteria for a condition that would benefit from newborn screening. We report a case of tyrosinemia type I diagnosed by newborn screening and successive biochemical analysis of plasma and urine, treated by dietary restriction and NTBC

Key words: Tyrosinemia type I, Newborn screening, NTBC

서론

I형 타이로신혈증은 타이로신의 분해 과정 중 최종 단계에 관여하는 효소인 fumarylacetoacetate hydrolase (FAH, EC 3.7.1.2)의 결핍에 의한 대사 이상 질환으로, FAH 유전자 돌연변이에 의해 유발되며 상염색체 열성 유전하는 선천성 타이로신 대사장애이다¹⁾. 임상 양상은 급성형과 만성형 두 가지로 구분되는데 조기발생형 또는 영아형이라고도 불리는 급성형은 6개월 이전에 성장부전, 부종, 복수, 출혈, 저혈당, 구토, 설사를 유발하게 되고 적절한 치료를 받지 못할 경우 6-8개월에 진행성 간부전, 심각한 혈액 응고 장애, 신세뇨관

부전 등으로 사망하게 된다. 후기 발생형이라고도 불리는 만성형은 6개월 이후에 발병하며 신세뇨관 신병증, 성장부전, 구루병, porphyria 와 유사한 신경학적 증상, 간부전 및 간암 등을 유발한다^{2, 3)}. 치료는 타이로신 및 페닐알라닌 제한식을 해야하며 간이식을 했으나 최근 2-(2-nitro-4-trifluoro-methylbenzoyl)-1,3-cyclohexanedione nitisinone (NTBC, Orfadin[®])를 이용한 약물 치료가 가능해 졌다²⁾. NTBC 치료와 함께 타이로신 제한식을 하는 경우 생존률은 90%에 이르게 되었으며, 정상 성장과, 간기능 보존, 간경변을 방지할 수 있다⁴⁾.

타이로신혈증은 과거에는 치명적인 간부전이나 혈액 응고장애와 같은 급성 임상증상이 나타난 이후 진단되었으나, 최근에는 탠덤매스 스크리닝을 이용한 신생아 대사이상 선별검사 항목에 포함되어 심각한 임상 증상이 나타나기 전 조기 진단이 가능해졌으며, 타이로신혈

교신저자: 이장훈, 경기도 수원시 영통구 월드컵로 164
아주대학교 의과대학 소아청소년과
Tel: 031)219-5166, Fax: 031)219-5617
E-mail: neopedlee@gmail.com

증의 치료 성적이 향상됨에 따라 신생아 대사이사 선별 검사를 통한 조기 진단과 조기 치료가 더욱 중요해졌다고 할 수 있다. 국내에서는 1996년 한 등⁵⁾이 간비종대와 간기능이상을 주소로 내원한 5개월 남아에서 진단된 I형 급성 타이로신혈증을 보고하였고, Kim 등⁶⁾이 2002년 급성 간부전으로 내원하여 I형 급성 타이로신혈증으로 진단된 생후 4일, 7개월 여아 2례를 보고하였으며, 2004년 Cho 등⁷⁾이 황달을 주소로 내원한 4개월 남아에서 거대세포 바이러스 감염과 동반된 I형 타이로신혈증을 보고한 바 있다. 저자들은 간부전과 같은 중한 임상증상이 발현되기 전 신생아 선별검사로 진단된 I형 타이로신혈증 1례를 경험하였기에 문헌 고찰과 함께 보고하는 바이다.

증 례

환아는 재태연령 36주 2일에 2,330 g으로 제왕절개술로 태어난 여아로, 산전 검사상 특이사항 없었으며 출생시 아프가 점수는 8점(1분) 과 9점(5분)이었다. 생후 1일째 설사가 있어 신생아 중환자실에 입원 후 상태 호전되어 미숙아분유 수유하면서 퇴원 하였다. 생후 7일에 시행한 신생아 대사이사 선별검사상 타이로신이 648.0 μM (ref. 19.1-196.3)로 증가하였으나 환아는 정상 활동력을 보이고 진찰 소견 이상 없어 생후 14일에 신생아 대사이사 선별검사를 재시행하였으며 타이로신이 985.4 μM (ref. 19.1-196.3)로 더욱 상승하여 혈중 단백분석 및 소변 유기산 분석을 시행하고 결과 확인 시까지 무단백분유를 수유하였다. 당시 환아는 물은 변을 보였으나 정상 활동력을 보이고 진찰 소견상 결막 황달 이외 이상 없었다. 생후 1개월 쯤 확인 된 혈중 단백분석 결과 혈장 타이로신 1026 $\mu\text{mol/L}$ (ref. 55-147), 페닐알라닌 125 $\mu\text{mol/L}$ (ref. 38-137), 메티오닌 86 $\mu\text{mol/L}$ (ref. 10-60 $\mu\text{mol/L}$) 으로 증가하고, 소변 유기산 분석 검사 결과 4-hydroxyphenyl pyruvic acid, 4-hydroxyphenyl acetic acid, 4-hydroxyphenyl lactic acid 가 증가하였으며 succinylacetone 이 검출되어 I형 타이로신혈증에 합당한 소견으로 (Table 1) 타이로신이 제거된 특수분유인 티외이알 아

나믹스(TYR anamix) 분유 수유하였다. 특수 분유 수유 중 생후 6주째 설사와 함께 발열 있어 신생아중환자실 입원하였으며 입원 시 활력 징후는 혈압 80/40 mmHg, 체온 38.2°C, 맥박 148회/분, 호흡 42회/분 이었고 발육 상태는 체중 3.2 kg (3-5th percentile), 신장 57 cm (75-90th percentile) 이었다. 환아는 급성 병색을 보이고 결막 황달 있었으며 간은 촉지되지 않았다. 말초 혈액 검사상 혈색소 10.4 g/dL, 백혈구 수 $13.1 \times 10^3/\mu\text{L}$, 혈소판 수 $483 \times 10^3/\mu\text{L}$ 이었다. 혈청 검사상 AST/ALT 28/15 IU/L, 총 빌리루빈/직접 빌리루빈 3.7/0.8 mg/dl, Na 134 mEq/L, K 4.2 mEq/L, Cl 105 mEq/L, 혈당 106 mg/dL, 총단백/알부민 5.6/4.1 g/dL, BUN/Cr 9.1/0.5 mg/dL, alkaline phosphatase (ALP) 282 IU/L, 암모니아 33 $\mu\text{mol/L}$, alpha fetoprotein (AFP) 1,052 ng/mL이었다. 복부 초음파 검사상 간 및 담도계, 신장, 비장 정상 소견이었다. PT/aPTT 20.5/78초로 연장되어 있었으며 혈청 CRP 19.02 mg/dL로 상승되어 신생아 패혈증에 준해 항생제 치료 후 발열 없고 감염의 증상 호전되어 생후 9주째 퇴원하였으며 혈액 및 요 배양 검사상 균은 동정되지 않았다. 생후 8주째부터 1.0 mg/kg/일 용량으로 NTBC 복용 시작하였고, 약물 복용 후 특별한 부작용은 없었다. 퇴원 이후 타이로신 제거 특수분유 수유와 NTBC 복용 지속하면서 추적 검사상 혈장 타이로신 농도 100-150 $\mu\text{mol/L}$ (ref. 22-108) 정도로 유지하고 소변 검사상 succinylacetone 검출 되지 않으며 (Table 1) 현재 생후 3개월째로 체중증가 양호하며 정상 발달 보이고 있다.

고 찰

I형 타이로신혈증은 주로 간과 신장에 분포하는 fumarylacetoacetate hydrolase 효소의 결함으로 발생하는 선천성 타이로신 대사이사 질환으로 상염색체 열성으로 유전한다. FAH 유전자는 염색체 15번 q23-q25에 존재하며 30-35 kb의 14개의 엑손으로 구성된다. 현재까지 80여 가지의 돌연변이가 보고되고 있으며 (<http://www.hgmd.cf.ac.uk>) 유전자형과 표현형의 상관관계는 명확히 밝혀지지 않고 있다^{2, 8)}. 타이로신혈증

Table1. Results of Plasma Amino Acid and Urine Organic Acid Analysis

Age at test	4 weeks	6 weeks	9 weeks	12 weeks
Body weight	2.7 kg	3.2 kg	3.7 kg	4.2 kg
Diet	Formula for preterm infant	Protein free formula	Tyrosine free formula	Tyrosine free formula
Plasma amino acid analysis				
Tyrosine (ref. 55-147 $\mu\text{mol/L}^*$) (ref. 22-108 $\mu\text{mol/L}^\dagger$)	1026	54	135	126
Phenylalanine (ref. 38-137 $\mu\text{mol/L}^*$) (ref. 31-75 $\mu\text{mol/L}^\dagger$)	125	52	25	28
Methionine (ref. 10-60 $\mu\text{mol/L}^*$) (ref. 9-42 $\mu\text{mol/L}^\dagger$)	86	11	19	23
Urine organic acid analysis				
4-hydroxyphenyl pyruvic acid (ref. 0.0-33.8 mmol/mol Cr)	1433.6	428.3	1520.7	
4-hydroxyphenyl acetic acid (ref. 0.0-219.7 mmol/mol Cr)	260.7	-	-	
4-hydroxyphenyl lactic acid (ref. 0.0-28.7 mmol/mol Cr)	4663.7	-	3296.8	
N-Acetyltyrosine (ref. 0.0-6.4 mmol/mol Cr)	148.6	-	49.7	
Succinylacetone (ref. 0.0-0.0 mmol/mol Cr)	0.5	Not detected	Not detected	
Lactic acid (ref. 3.1-119.3 mmol/mol Cr)	377.5	414.8		

*reference for age ≤ 1 month

†reference for age > 1 month

의 진단은 임상증상과 생화학검사를 통해 가능하다. 타이로신과 그 대사물인 hydroxyphenyl pyruvate와 hydroxyphenyl lactate의 요배출 증가와 타이로신, 메티오닌, 페닐알라닌의 혈중 농도 증가가 진단에 도움이 된다. Succinylacetone의 축적은 I형 타이로신혈증의 진단에 특징적인(pathognomonic) 소견으로 여겨지며 신생아 대사이상 선별검사 항목에 succinylacetone을 이용하기도 한다^{9, 10}. 본 증례에서도 succinylacetone을 검출과 동반한 현저한 소변내 유기산 증가와 혈장 타이로신, 메티오닌, 페닐알라닌이 현저히 증가된 소견을

보였다.

치료는 페닐알라닌과 타이로신의 섭취를 제한하는 것이며 제한식은 환자의 상황에 맞게 개별화되어야 한다. 같은 개인에서도 식이제한은 성장속도와 에너지 필요량, 단백 섭취, 건강상태에 따라 달라져야 하며 식이제한을 하는 동안 혈장 타이로신은 200-500 $\mu\text{mol/L}$ 정도로 유지하고, 페닐알라닌은 20-80 $\mu\text{mol/L}$ 정도로 유지되도록 한다¹¹. 식이제한 이외에 간식이 치료에 도입되었고, 이식된 간의 정상 효소 활성화에 의해 간 질환을 완치시키고 신기능을 호전시켜 간 이식 후 2년 생

존율은 83%로 높게 보고되고 있다^{12, 13)}. 이후 1991년 임상시험을 시작으로 NTBC 가 치료제로 쓰이기 시작하면서 예후는 급격히 좋아지고 있으며 90%의 환자는 NTBC에 잘 반응하고 약의 부작용은 매우 드문 것으로 알려져 있다¹⁴⁾. NTBC는 4-hydroxyphenylpyruvate dioxygenase 의 길항제로 타이로신 이화 작용을 억제하고 그 결과 독성 대사산물이 축적되는 것을 막아준다^{2, 12, 15)}. NTBC 치료 중에는 타이로신 농도가 상승하기 때문에 치료 중에도 페닐알라닌과 타이로신의 섭취는 지속적으로 제한해야 한다. NTBC 투약으로 독성 대사산물과 AFP의 혈중 농도를 상당 부분 낮출 수 있을 뿐 아니라 신세뇨관 질환과 환자의 영양상태를 호전시켜 응급 간 이식을 요하는 경우를 현저히 줄여준다. 특히 혈액응고장애나 간부전이 확연하게 나타나기 전 타이로신과 페닐알라닌의 섭취를 제한 식이와 NTBC 치료를 하는 경우 좋은 예후를 보인다¹⁰⁾. NTBC 치료에서 보고된 부작용으로는 일시적인 혈소판 감소증, 중성구 감소증, 가려움, 작열감, 눈부심, 각막 미란 등이 있으나 본 증례에서는 약물 부작용은 관찰되지 않았다.

다른 선천성 대사이상 질환과 마찬가지로 이 질환은 초기에 진단하여 즉각적으로 치료를 시작하여야 이환율과 사망률을 줄일 수 있다¹⁰⁾. 급성 I형 타이로신혈증의 예후는 치명적인 간부전이나 혈액응고장애와 같은 급성 임상증상이 나타난 이후에는 불량하여 대개 생후 1년 이내에 사망하였다. 국내에서 간부전으로 진단된 환자 2례도 모두 사망한 것으로 보고되었다⁶⁾. 그러나 최근에는 신생아 대사이상 선별검사를 통해 조기 진단이 가능해졌고 NTBC를 이용한 타이로신혈증의 치료 성적이 향상됨에 따라 신생아 대사이상 선별검사를 통한 조기 진단과 조기 치료가 더욱 중요해졌다고 할 수 있다. 본 증례는 심각한 출혈이나 간부전과 같은 급성 이상 증상이 나타나기 전 신생아 대사이상 선별검사서 진단된 경우로 조기 진단 및 조기 증재적 치료가 예후에 큰 영향을 미쳤을 것으로 사료되며 향후 장기 추적관찰의 필요하겠다.

요 약

I형 타이로신혈증은 타이로신의 분해 과정 중 최종 단계에 관여하는 효소인 fumarylacetoacetate hydroxylase (FAH)의 결핍에 의한 대사 이상질환이다. 급성 I형 타이로신혈증은 치명적인 간부전이나 혈액응고장애와 같은 급성 임상증상이 나타난 이후에는 예후가 불량하였으나 최근에는 신생아 대사이상 선별검사를 통해 조기 진단이 가능해졌고 2-(2-nitro-4-trifluoromethylbenzoyl)-1,3 cyclohexanedione nitisonone (NTBC) 약물 치료로 타이로신혈증의 치료 성적이 향상됨에 따라 신생아 대사이상 선별검사를 통한 조기 진단과 조기 치료가 더욱 중요해졌다고 할 수 있다. 이에 저자들은 심각한 출혈이나 간부전과 같은 급성 이상 증상이 나타나기 전 신생아 대사이상 선별검사로 조기 진단 및 조기 증재적 치료로 양호한 경과를 보이고 있는 I형 타이로신혈증 1례를 경험하였기에 문헌 고찰과 함께 보고하는 바이다.

참 고 문 헌

- 1) Lindblad B, Lindstedt S, Steen G. On the enzymic defects in hereditary tyrosinemia. Proc Natl Acad Sci U S A 1977;74:4641-5.
- 2) Pitkanen ST, Salo MK, Heikinheimo M. Hereditary tyrosinaemia type I: from basics to progress in treatment. Ann Med 2000;32:530-8.
- 3) Mitchell G, Larochelle J, Lambert M, Michaud J, Grenier A, Ogier H, et al. Neurologic crises in hereditary tyrosinemia. N Engl J Med 1990;322: 432-7.
- 4) Masurel-Paulet A, Poggi-Bach J, Rolland MO, Bernard O, Guffon N, Dobbelaere D, et al. NTBC treatment in tyrosinaemia type I: long-term outcome in French patients. J Inherit Metab Dis 2008;31: 81-7.
- 5) 한시훈, 배기수, 이기범, 박광희, 김옥화, 홍창호. 제 1형 급성 타이로신혈증 1례. 소아과 1996;39:866-72.
- 6) Kim KT, Kim YM, Park SE, Nam SO, Park JH. Two cases of acute form of tyrosinemia type I. 소아과 2002;45:131-6.
- 7) Cho JH, Shim KJ, Kim SK, Shin SH, Lee KH, Yun HS. A case of tyrosinemia type I with cyto-

- galovirus infection. Korean J Pediatr 2004;47:111-4.
- 8) Labelle Y, Phaneuf D, Leclerc B, Tanguay RM. Characterization of the human fumarylacetoacetate hydrolase gene and identification of a missense mutation abolishing enzymatic activity. Hum Mol Genet 1993;2:941-6.
 - 9) Morrissey MA, Sunny S, Fahim A, Lubowski C, Caggana M. Newborn screening for Tyr-I: two years' experience of the New York State program. Mol Genet Metab 2011;103:191-2.
 - 10) Sander J, Janzen N, Peter M, Sander S, Steuerwald U, Holtkamp U, et al. Newborn screening for hepatorenal tyrosinemia: Tandem mass spectrometric quantification of succinylacetone. Clin Chem 2006; 52:482-7.
 - 11) Grompe M. The pathophysiology and treatment of hereditary tyrosinemia type 1. Semin Liver Dis 2001; 21:563-71.
 - 12) Holme E, Lindstedt S. Diagnosis and management of tyrosinemia type I. Curr Opin Pediatr 1995;7:726-32.
 - 13) Paradis K, Weber A, Seidman EG, Larochelle J, Garel L, Lenaerts C, et al. Liver transplantation for hereditary tyrosinemia: the Quebec experience. Am J Hum Genet 1990;47:338-42.
 - 14) Holme E, Lindstedt S. Nontransplant treatment of tyrosinemia. Clin Liver Dis 2000;4:805-14.
 - 15) Al-Dhalimy M, Overturf K, Finegold M, Grompe M. Long-term therapy with NTBC and tyrosine-restricted diet in a murine model of hereditary tyrosinemia type I. Mol Genet Metab 2002;75:38-45.