

# 한국 BH4 결핍증 환자의 장기 추적관찰

순천향대학병원 소아과학교실

방현호 · 이정호 · 이동환

## Long-term Follow-up of Patients with BH4 Deficiency in Korea

Hyunho Bang, Jeongho Lee, Dong Hwan Lee

Department of Pediatrics, Soonchunhyang University Hospital, Seoul, Korea

**Background and objectives:** A deficiency of BH4 (tetrahydrobiopterin) not only causes the classical phenylketonuric phenotype, but also is the source of neurological signs and symptoms due to impaired syntheses of L-Dopa and serotonin. The treatment of BH4 deficiency usually consists of replacement with BH4 and the neurotransmitters. We performed this study to finding out long-term follow-up clinical symptoms and prognosis of BH4 deficiency.

**Methods:** Clinical and biochemical, genetic analysis were done retrospectively from January 1999 to July 2015 in Soonchunhyang University Hospital.

**Results:** In our study, total 207 patients were confirmed to hyperphenylalaninemia. Among them, 10 patients were BH4 deficiency, 9 patients were 6-pyruvoyl-tetrahydropterin (PTPS) deficiency and one patient was dihydropteridine reductase (DHPR) deficiency. The patients who received delayed treatment, most of our patients suffered from severe psychomotor retardation, hypotonia and seizure. c.259C>T mutation was identified most commonly in PTPS gene analysis. A patient with DHPR deficiency had a mental retardation, dystonia, seizure. His seizure semiology was dialeptic feature, His EEG showed generalized spike wave patterns. All patients had treated with tolerate L-Dopa, BH4 and 5-hydroxytryptophan. Most of the early treated patients have a good tolerance for drugs well. But some patients had neurologic symptoms, despite early detection and treatment.

**Conclusion:** BH4 deficiency patients who had delayed treatment tend to have severe psychomotor problem and neurologic deficits.

**Key words:** Phenylketonuria, BH4 deficiency, Tetrahydrobiopterin, PTPS, DHPR

### 서 론

페닐케톤뇨증(Phenylketonuria, PKU)은 상염색체 열성으로 유전되는 유전성 대사질환으로 간에서 페닐알라닌을 타이로신으로 전환시키는 페닐알라닌 수산화효소(phenylalanine hydroxylase, PAH)의 완전 혹은

부분적인 결핍으로 인하여 요중에 다량의 페닐케톤체를 배설하게 된다<sup>1)</sup>. PAH는 페닐알라닌을 타이로신으로 전환시키는 과정에서 조효소로 tetrahydrobiopterin (BH4)를 필요로 한다. 따라서 BH4가 결핍되어도 고페닐알라닌혈증이 나타나게 되며 이를 BH4 결핍증으로 진단하고, 여기에는 6-pyruvoyltetrahydropterin synthase (PTPS) 결핍증, Dihydropteridine reductase (DHPR) 결핍증, guanosine triphosphate cyclohydrolase (GTPCH) 결핍증, pterin-4a-carbinolamine dehydratase (PCD) 결핍증, 고페닐알라닌혈

책임저자: 이동환, 서울특별시 용산구 한남동 대사관길 22  
순천향대학교 의과대학 소아과학교실  
Tel: 02)709-9341, Fax: 02)794-5471  
E-mail: ldh@schmc.ac.kr

증을 동반하지 않는 Sepiapterin reductase (SR) deficiency 등의 다섯 가지 유형이 있다<sup>2)</sup>.

PTPS 결핍증은 상염색체 열성 유전질환으로 guanosine triphosphate가 BH4로 합성되는 과정에 관여하는 효소인 PTPS의 결핍으로 인해 발생하는 질환이다. 이는 BH4 결핍증 중 가장 흔한 형태이며, 이로 인해 BH4 결핍, 고페닐알라닌혈증, 신경전달물질인 도파민과 세로토닌의 고갈이 발생한다<sup>3)</sup>. 다양한 인종의 환자들을 포함하고 있는 BH4 결핍증의 국제 데이터베이스에 따르면 PTPS 결핍증은 BH4 결핍증의 약 60%를 차지한다<sup>4)</sup>. PTPS 결핍증의 흔한 임상 증상은 특징적으로 몸통의 긴장저하, 사지의 긴장 증가, 자세불안, 운동 저하증, 사지의 무도증 양상 움직임과 연하곤란 등으로 파킨슨 병과 유사하며 이는 도파민 고갈로 인한 증상임을 시사한다<sup>5)</sup>. 진단은 BH4 부하 검사와 함께 소변의 neopterin, biopterin 측정, 여파지에 건조시킨 혈액의 DHPR 활성 측정을 통해 이루어지며 PTPS 결핍증이 진단되면 BH4와 함께 신경전달물질 전구체인 levodopa, 5-hydroxytryptophan (5HTP)을 보충해 주어야 한다. 전형적 페닐케톤뇨증과 같은 식사요법은 필요하지 않다.

DHPR 결핍증은 상염색체 열성 유전 질환으로 PAH의 조효소로 작용하는 BH4의 결핍으로 발생하는 고페닐알라닌혈증의 한 원인이다<sup>6)</sup>. 이는 고페닐알라닌혈증과 함께 신경전달물질 전구체인 L-dopa와 5HTP의 결핍을 야기한다. DHPR 결핍증은 종종 출생 직후부터 임상증상을 보이기도 하나 주로 생후 4-5개월 경에 신경학적 증상을 나타낸다. 주요 임상증상으로는 정신운동 지연, 근긴장도 이상, 의식저하, 보챔, 이상 운동증, 고체온증, 연하곤란, 경련 등이 있다<sup>6, 7)</sup>. 따라서 DHPR 결핍증이 진단되면 신경전달물질 전구체인 L-dopa와 5HTP, 엽산의 보충을 빨리 해주어야 한다. DHPR 활성도는 말초혈액검사를 통해 적혈구 내의 효소 측정이 가능하다.

일생 동안 저페닐알라닌 식사를 유지해야 하는 전형적 페닐케톤뇨증과는 달리 BH4 결핍증의 경우 BH4 조효소와 신경전달물질을 복용함으로써 식사를 자유롭게 하면서도 치료할 수 있기 때문에 고페닐알라닌 혈증

을 보이는 환자에서 이를 구분하는 것이 중요하다.

저자들은 순천향대학교 서울병원 소아청소년과 유전대사 클리닉에서 PTPS 결핍증으로 확진된 환자 9명과 DHPR 결핍증으로 진단된 환자 1명을 장기적으로 추적관찰 하여 임상양상과 검사 소견 등에 대해 알아보고자 하였다.

## 대상 및 방법

본 연구에서는 1995년 1월부터 2015년 8월까지 순천향대학교 서울병원 소아청소년과 유전대사 클리닉을 방문하여 고페닐알라닌혈증으로 진단된 환자 중 PTPS 결핍증으로 진단된 환자 9명 및 DHPR 결핍증으로 진단된 환자 1명의 진료기록을 후향적으로 조사하였다. 연령별, 성별 분포, 진단 시 검사 수치와 유전자 변이, 경련이나 발달지연 유무 등의 예후에 대해 분석하였다. 10명 모두 한국인이었고 남아가 6명, 여아가 4명 이었으며 진단 당시 연령 분포는 3주-8세까지 였다. 진단 이후 4명은 타 병원 전원, 외국 입양 등의 이유로 추적관찰 하지 못했으며 6명은 2015년 8월까지 지속적으로 추적관찰 중이다.

진단은 신생아 대사이상 선별검사, BH4 부하검사와 소변 neopterin, biopterin 수치 검사를 시행하여 이루어졌다. 진단 당시 DHPR 활성 및 뇌척수액 5-hydroxyindoleacetic acid (5HIAA), homovalinic acid (HVA) 수치를 측정했으며 유전자 분석을 시행하였다. 치료는 BH4, levodopa, 5HTP의 세가지 약물을 사용하였고 진단이 된 경우 재입원 하여 약물에 대한 반응을 페닐알라닌 수치를 통해 평가하면서 적정 용량을 결정한 후 외래에서 추적 관찰 하였다. 경련이 동반된 경우 항경련제를 함께 복용할 때도 있었다. 치료에 대한 평가와 추적관찰은 혈중 페닐알라닌과 프로락틴을 정기적으로 검사하고 임상양상을 관찰하여 시행하였다.

## 결 과

Patient #1. 환아는 출생 후 시행한 선별검사서 이상 소견 발견되어 추가 검사 시행을 권유 받았으나

임의로 시행하지 않고 지내던 중 생후 5개월까지 체중과 키가 모두 3 percentile 미만으로 측정되며 목 가누기를 하지 못해 타 병원 내원하여 시행한 검사에서 페닐알라닌 수치 상승되어 본원으로 전원 되었다. 본원 내원 시 목을 가누지 못하고 전신적인 근긴장저하를 보였으며 입원하여 시행한 BH4 부하 검사에서 반응성을 보였다. 환아는 약을 복용한지 열흘 만에 목을 가누며 뒤집기를 시도하는 등의 호전을 보였으나 22개월부터 걷기 시작하였고 26개월에도 엄마 아빠만 말하는 지연 소견을 보였다. 4세경부터는 말을 잘하였고 운동발달도 따라잡기가 잘되었으나 출생 2개월 경부터 시작된 간헐적인 경련으로 항경련제를 복용 중이다. 유전자 돌연변이 검사 상 환아는 c.259C>T/317C>T로 밝혀졌고 이 중 c.259C>T는 아버지에게서, c.317C>T는 어머니에게서 발견되었다.

Patient # 2. 환아는 출생 후 시행한 선별검사서 페닐알라닌 수치가 상승되어 본원으로 전원 되었다. 3년 중 셋째로 진단 당시 10세였던 환아의 첫째 언니(patient #3)는 발달 지연과 경련이 있었으나 원인을 모르고 지내던 중이었다. 환아는 진단 직후 약 복용을 시작하였고 4개월에 뒤집고 11개월에 붙잡고 걷는 등 정상적인 발달을 보이며 특이증상 없던 중 해외로 입양되었다. 유전자 돌연변이 검사에서는 c.259C>T/c.259C>T가 발견되었다.

Patient # 3. 환아는 출생 12개월까지 목 가누기, 뒤집기, 앉기 등의 발달이 전혀 진행 되지 않고 12개월 이후로는 경련 동반되어 항경련제 복용하였으며 원인을 찾지 못한 채 진단 당시인 8세까지 원인불명의 뇌성마비 진단 하에 항경련제 복용하였다. 걷지 못하고 엄마 아빠만 말하며 지내던 중 셋째 동생(patient #2)이 출생 후 선별 검사를 통해 고페닐알라닌혈증으로 진단 되면서 환아도 함께 대사이상 검사를 시행하여 진단 되었다. 내원 당시 정신지체, 발달 장애가 심하였고 전신이 강직성을 띄었으며 척추 측만증이 있었다. 머리카락은 갈색이고 소변에서는 악취가 났다. 본원에 입원하여 시행한 신생아 선별검사에서는 정상소견을 보였고 BH4 부하 검사에서도 기저치가 0.6 mg/dL로 측정되었으나 퇴원 후 외래에서 혈중 아미노산 재검 시 페닐

알라닌이 2.9 mg/dL로 확인되어 5일간 단백질을 섭취하게 한 후 다시 BH4 부하 검사를 시행하였으며 기저치 6.1 mg/dL에서 0.1 mg/dL까지 떨어지며 반응성을 보였다. 소변 pterin 검사를 통해 PTPS 결핍증으로 진단하였으며 진단 이후 복용하던 항경련제 등의 약은 모두 끊었고 약을 복용한지 3주 만에 목을 가누고 1년 후에는 밥을 혼자 먹고 걸을 수 있었으며 17세에는 의사소통 가능하며 글씨도 혼자 쓰는 등 발달이 크게 호전되었다. 유전자 돌연변이 검사에서는 셋째 동생과 같은 c.259C>T/c.259C>T가 발견되었다.

Patient # 4. 환아는 출생 후 시행한 선별검사서 페닐알라닌 수치가 높아 진단되었고 1남 1녀 중 둘째로 환아의 누나는 특이병력이 없었다. 본원에 입원하여 BH4 부하 검사 시행 시 기저치는 35.5 mg/dL였고 진단 당시 시행한 뇌척수액 검사상 5HIAA는 9.88 ng/mL로 약간 상승하였으나, HVA는 10.96 ng/mL로 정상범위(5HIAA: 2.0-8.0 ng/mL, HVA: 1-73 ng/mL)였다. 치료 시작 후 경련이나 다른 신경학적 증상 없이 정상적으로 발달하여 12개월에 걷고 엄마 아빠를 말하는 등 발달지연 보이지 않았으며, 왼손 x-ray 촬영에서 골연령은 지속적으로 지연되는 상태이다. 유전자 돌연변이 검사상 c.259C>T/c.IVS1-291A>G로 밝혀졌고 아버지는 검사를 시행하지 못하였으나 어머니에서 c.IVS1-291A>G, 누나에게서는 c.259C>T가 발견되었다.

Patient # 5. 환아는 미국에서 출생하여 시행한 대사이상 선별검사서 페닐알라닌이 15 mg/dL까지 측정되어 특수 분유 먹으며 지내다가 1개월이 지난 후 추가 정밀 검사 위해 본원에 내원하였다. 환아는 약 복용하면서 11개월에 혼자 서고 붙잡고 걸었고 엄마 아빠를 말하는 등 2세까지 발달 지연 없이 성장하였고 이후 보호자 원하여 타 병원으로 전원 되었다. 유전자 돌연변이 검사상 c.272A>G/c.347A>G로 밝혀졌고 이 중 c.272A>G는 아버지에게서, c.347A>G는 어머니에게서 발견되었다.

Patient # 6. 환아는 38주 5일, 2,170 gm, 저출생체중아로 태어나 잘 먹지 못하는 증상 있어 타병원에 입원해 있었으며 신생아 선별검사서 페닐알라닌 수

치가 지속적으로 높게 측정되어 본원으로 전원 되었다. 진단 시 시행한 뇌척수액 검사에서 5HIAA는 3.0 ng/mL, HVA는 0.7 ng/mL로 정상범위였다. 환아는 12개월에 붙잡고 걸으며 엄마 아빠를 말하였고 이후에도 발달 지연 없이 성장하여 정상적으로 학교에 재학 중이다. 왼손 x-ray 촬영에서 골연령은 지연되지 않았다. 유전자 돌연변이 검사상 c.68G>C/c.155A>G로 밝혀졌고 이 중 c.68G>C는 아버지에게서, c.155A>G는 어머니에게서 발견되었으며 오빠에게서는 c.68G>C가 발견되었다.

Patient # 7. 환아는 신생아 선별검사를 시행하지 않았고 12개월 경부터 시작된 전신적으로 발생하는 경련과 16개월부터 걷기를 시작하는 등의 발달지연을 보였으나 원인을 찾지 못하다가 18개월 경 타병원에서 페닐케톤뇨증으로 진단받고 식이요법 하면서 지내던 중 전신적 경련의 횟수가 잦아지면서 지속시간이 길어져 7세 때 본원으로 전원 되었다. 내원 당시 발달검사상 언어는 12개월, 운동은 21개월, 사회성은 20개월 수준으로 지연되어 있었다. 환아는 본원에서 PTPS 결핍증으로 진단받고 약물 복용을 시작하였으나 이후에도 간헐적인 경련이 지속되어 항경련제 복용하다가 현재는 중단한 상태이며 발달지연은 큰 호전을 보이지 않았다. 유전자 돌연변이 검사상 c.155A>G/c.259C>T로 밝혀졌고 어머니는 검사를 시행하지 못하였으며 아버지에게서 c.259C>T가 발견되었다.

Patient # 8. 환아는 신생아 선별검사에서 페닐알라닌 수치 상승하여 본원으로 전원 되었다. 내원 당시 연령 1개월로 다른 특이증상 없었고 약물 복용 시작하였으나 18개월 경에 걷기 시작하고 5세까지 말을 잘 하지 못하여 언어치료 받았으며 학습 능력이 떨어지는 등 발달지연이 있고 간헐적인 손 떨림 증상이 있었다. 유전자 돌연변이 검사상 c.317C>T/c.259C>T로 밝혀졌고 아버지에게서 c.317C>T, 어머니에게서 c.259C>T가 발견되었다.

Patient # 9. 환아는 신생아 선별검사에서 페닐알라닌 수치 상승이 발견되어 진단되었다. 연령 1개월 때 입원하여 시행한 BH4 부하 검사에서 기저치는 31 mg/dL로 측정되었고 최저 1.29 mg/dL까지 저하되는 반응

성을 보였다. 소변 pterin 검사를 통해 PTPS 결핍증으로 진단되었고 이후 약물 복용하면서 3-4개월에 목을 가누고 9개월에 붙잡고 있으며 12개월에 엄마 아빠를 말하는 등 발달이 잘 진행되어 15세인 현재까지 학업도 잘 진행 중이나 가끔 약을 복용하는 시간 간격이 길어지면 팔다리가 저리는 증상을 호소한다. 유전자 돌연변이 검사상 c.259C>T가 밝혀졌고 상염색체 열성 유전 양상에 따라 다른 변이가 있을 것으로 예상되나 발견되지 않았다.

Patient # 10. 환아는 질식분만, 40주, 3,200 gm으로 특별한 문제 없이 태어났고 생후 3개월부터 경련 증상 있어 실시한 대사 질환 스크리닝 검사상 페닐케톤뇨증으로 진단 받고 생후 10개월 부터 식사요법을 시작하였다. 생후 13개월에 본원 내원하여 BH4 부하검사 시행하였고 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 감소만을 보여 전형적인 페닐케톤뇨증으로 진단 받고 저페닐알라닌 식사요법을 지속하였으며 이후 경련 증상은 없어 항경련제 복용은 중단하였다. 7세경 재시행 한 BH4 부하검사서 BH4 복용 후 시간이 지남에 따라 페닐알라닌 수치가 2 mg/dL 이하로 감소되어 BH4 반응형 페닐케톤뇨증 진단 하에 7세부터 BH4를 복용하였다. 9세 경부터 하루 10회 정도 30초-1분 가량의 의식 소실 동반하며 쓰러지는 양상의 경련 발생하여 타병원에서 항경련제(Na valproate, topiramate) 처방 받아 복용하고는 횟수는 감소하였으나 같은 양상으로 하루 3-4회 가량 경련 지속되어 본원 내원 하였다. 내원 하여 시행한 BH4 부하 검사상 페닐알라닌 기저치 10.3 mg/dL였고 시간이 지남에 따라 감소를 보이면서 6시간 후 1.9 mg/dL로 최저치를 보였다. 혈중 아미노산 분석 검사 상 페닐알라닌은 9.3 mg/dL (정상치 0-4)였고 뇌척수액검사상 HVA는 <0.1 mg/dL (정상치 2.0-8.0)로 감소되었고 5HIAA는 11.9 ng/mL (정상치 1-73)로 정상이었다. 뇌파 검사에서는 특이소견 보이지 않았다. 국내에서 시행한 DHPR 활성도는 3.38 nmol/min/5mm disc (정상치 2.65-4.09)

를 보였으나 L-dopa와 5HTP 투여 후 경련이 바로 소실되어 DHPR 결핍증이 강력히 의심되어 일본에 재의뢰한 DHPR 활성도 검사에서는 0 nmol/min/5 mm disc로 감소되어 있었다. 유전자 검사상 c.253T>C/c.515C>T이 발견되었다. 환아는 소변 및 뇌척수액 검사, DHPR 효소 활성도 및 유전자 검사로 비전형적 페닐케톤뇨증 중 DHPR 결핍증으로 진단받고 항경련제, DH4와 함께 L-dopa, 5HTP, 엽산 등으로 치료하여 투여 다음 날부터 경련이 소실되었으며 이후 외래 추적 관찰 하였다. 이후 경련 없이 지내던 중 15세 경 다시 generalized tonic 양상의 seizure와 양 손 dystonia 발생하여 본원 외래에서 dopamine responsive dystonia 의심 하에 dopamine 용량을 올렸으나 밥 먹다 갑자기 멍하게 있는 양상의 경련 지속되어 입원 하였으며, dopamine responsive dystonia와의 감별 위해 시행한 혈중 프로락틴은 35.27 ng/mL (정상치 1.8-15.9)로 상승되어 있었으며 시행한 EEG (Fig. 1)에서 3 Hz generalized spike wave 또한 확인 되어 L-dopa, 5HTP, 엽산과 함께 급성 경련 조절 위해 정주로 sodium valproate 사용하였으며 ictal EEG에서 seizure spike wave 호전 될 때까지 정주로 사용하다 호전 이후 경구로 바꾸어 levetiracetam과 함께 복용 하였으며 이후 경련 없이 외래에서 추적관찰 중이고 DHPR 결핍증에서의 부작용 예방을 위해 sodium val-

proate 용량을 감량하고 levetiracetam 용량을 증량하며 현재까지 외래에서 경과관찰 하고 있다.

본 연구에서는 후향적으로 BH4 결핍증, 그 중에서도 PTPS 결핍증과 DHPR 결핍증으로 진단 된 10명의 진료 기록을 조사하였다. 10명 모두 만삭아로 태어났지만 출생 체중은 2,926 gm으로 10 percentile 정도에 해당하여 전체적으로 작게 태어난 경향이 있었다. 신생아 선별검사에서 페닐알라닌 수치는 0.6 mg/dL에서 20.5 mg/dL까지 다양하였다. 선별검사에서 수치가 0.6 mg/dL였던 patient #3은 BH4 부하검사 시 기저치가 6.1 mg/dL로 높게 측정되었으며 BH4 부하 검사에서도 처음에는 비반응, 재검에서 반응성을 보여 가족력이 있거나 고페닐알라닌혈증이 강력하게 의심될 때 재검도 고려해 보아야 함을 알 수 있었다. 환아들은 소변 neopterin은 상승되어 있었고 biopterin은 대부분 저하되어 있었는데 patient #5, #6, #9에서는 정상 범위였고 신생아 시기에는 정상으로 측정될 수 있다는 보고가 있다<sup>8)</sup>. 4명에서 시행한 DHPR activity는 PTPS 결핍증으로 진단된 3명에서는 모두 정상범위였고 DHPR 결핍증으로 진단된 환자에서는 국내에서 시행한 검사는 정상범위였으나 일본에 재의뢰한 검사에서는 0 nmol/min/5mm disc로 감소되어 있었다. 10명 중 4명의 뇌척수액에서 시행한 5HIAA, HVA 수치는 PTPS 결핍증으로 진단 된 3명에서는 정상범위였으며 DHPR 결

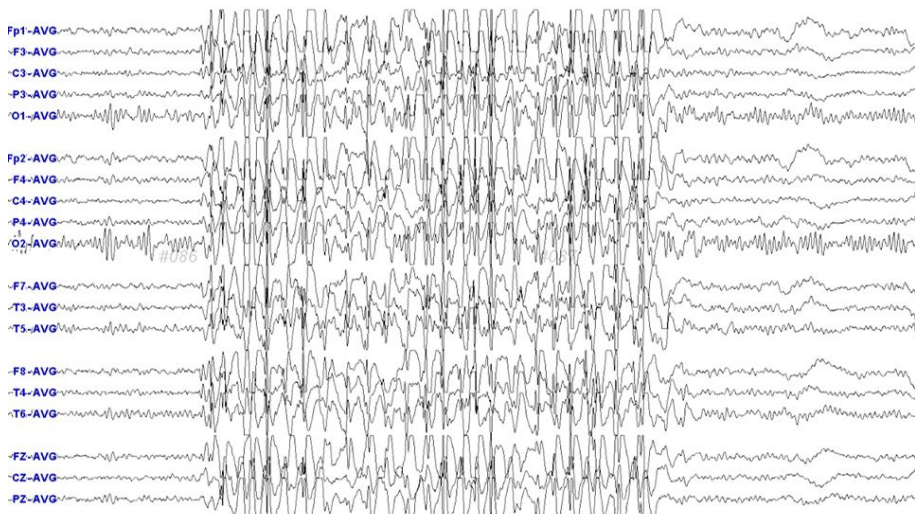


Fig. 1. Ictal EEG of patient # 10. 3 Hz generalized spike wave is seen on EEG.

핍증 환자는 5HIAA는 정상범위였으나 HVA는 감소되어 있었다. 비정상적으로 낮은 뇌척수액 5HIAA, HVA 수치는 발달장애나 향후 나타날 신경학적 증상의 지표가 될 수 있다는 보고가 있다<sup>9)</sup>. 이 같은 환자들의 진단 시 수치들은 Table 1에 정리하였다.

10명의 환자에서 유전자 분석을 시행 하였고 그 중 일부는 부모와 형제자매에서도 유전자 검사를 시행하였다(Table 2). 발견된 유전자 돌연변이 중 c.259C>T가 가장 많았고 patient #2와 patient #4는 자매로 유전자 변이가 일치하였다. Patient #5와 patient #7

의 형제자매는 각각 c.259C>T와 c.68G>C를 가지고 있었고 페닐케톤뇨증은 발현되지 않았다.

그 외 치료 시작 시기와 BH4, L-dopa, 5HTP의 사용 용량, 임상 소견은 Table 3에 요약하였다. 각 약물의 사용 용량이 2 mg/kg/d에서 11 mg/kg/d까지 다양한 것으로 보아 환자마다 약물에의 반응이 상이함을 알 수 있었다. 10명 중 7명은 출생 2개월 이전에 진단과 치료를 시작하였고 치료의 시작이 가장 빠른 경우가 3주, 가장 늦은 경우는 8세로 치료 시작 시기가 늦은 경우 이미 신경학적 증상이 나타난 상태였으며 치료 시작

**Table 1. Laboratory Data of Patients with BH4 Deficiency Patients at the Time of Diagnosis**

| Patient number | Age at diagnosis | Sex | Phe (B) newborn screening (mg/dL) (Normal range 0.1-2.1) | BH4 loading test | Neopterin (U) (nmol/mol creatinine) (Normal range 0.90-7.49) | Biopterin (U) (mmol/mol creatinine) (Normal range 1.73-3.68) | DHPR activity (nmol/min/mg Hb) (Normal range 2.65-4.09) | 5HIAA (CSF) (ng/mL) (Normal range 1-73) | HVA (CSF) (ng/mL) (Normal range 2-8) |
|----------------|------------------|-----|--|------------------|--|--|---|---|--------------------------------------|
| 1              | 6 m              | F   | 5.78   | +                | 13.2   | 0.15   | -   | -                                       | -                                    |
| 2              | 3 w              | F   | 11.1   | +                | 19.90  | 0.07   | -   | -                                       | -                                    |
| 3              | 8 y              | F   | 0.6  | ->+              | 10.63  | 0.17   | -   | -                                       | -                                    |
| 4              | 1 m              | M   | 4.5  | +                | 0.61   | 0.12   | -   | 9.88                                    | 10.96                                |
| 5              | 1 m 3 w          | M   | 13.2   | +                | 56.8   | 2.73   | -   | -                                       | -                                    |
| 6              | 1 m              | F   | 20.5   | +                | 3.54   | 1.86   | 4.3   | 3.0                                     | 0.7                                  |
| 7              | 18 m             | M   | 5.4  | +                | 6.95   | 0.42   | 4.9   | -                                       | -                                    |
| 8              | 1 m              | M   | 5.3  | +                | 26.24  | 0.32   | -   | -                                       | -                                    |
| 9              | 1 m              | M   | 7  | +                | 6.52   | 3.61   | 2.6   | 2.96                                    | 4.21                                 |
| 10*            | 13 m             | M   | 9.3  | ->+              | 1.59   | 12.31  | 3.38>0  | 11.9                                    | <0.1                                 |

Abbreviations: Phe(B), phenylalanine in blood; (U), in urine; 5HIAA(CSF), 5-hydroxyindoleacetic acid in cerebrospinal fluid; HVA(CSF), homovanillic acid in cerebrospinal fluid; -, nonresponsive; +, responsive.

\*Patient number 10 is DHPR deficiency patient.

**Table 2. Genotypes of 10 Korean BH4 Deficiency Patients and Their Family**

| Patient number | Genotype               | Father   | Mother        | Brother/Sister    |
|----------------|------------------------|----------|---------------|-------------------|
| 1              | c.259C>T/c.317C>T      | c.259C>T | c.317C>T      | -                 |
| 2*             | c.259C>T/c.259C>T      | -        | -             | c.259C>T/c.259C>T |
| 3*             | c.259C>T/c.259C>T      | -        | -             | c.259C>T/c.259C>T |
| 4              | c.259C>T/c.IVS1-291A>G | -        | c.IVS1-291A>G | c.259C>T          |
| 5              | c.272A>G/c.347A>G      | c.272A>G | c.347A>G      | -                 |
| 6              | c.68G>C/c.155A>G       | c.68G>C  | c.155A>G      | c.68G>C           |
| 7              | c.155A>G/c.259C>T      | c.259C>T | -             | -                 |
| 8              | c.317C>T/c.259C>T      | c.317C>T | c.259C>T      | -                 |
| 9              | c.259C>T/?             | -        | -             | -                 |
| 10†            | c.253T>C/c.515C>T      | -        | -             | -                 |

\*Patient number 2 and 3 are sisters.

†Patient number 10 is DHPR deficiency patient.

**Table 3. Medication, Clinical Signs and Symptoms of Patients**

| Patient number | Sex (M/F) | Birth Weight (g) | Premature (y/n) | Present age (yrs) | Start of treatment | BH4 (mg/kg/d) | L-Dopa (mg/kg/d) | 5HTP (mg/kg/d) | Hypotonia/hypertonia | Seizures | Present developmental delay |
|----------------|-----------|------------------|-----------------|-------------------|--------------------|---------------|------------------|----------------|----------------------|----------|-----------------------------|
| 1              | F         | 2,900            | n               | 12                | 6 m                | 5             | 9                | 7              | +                    | +        | -                           |
| 2              | F         | 2,800            | n               | 9                 | 3 w                | 7             | 8                | 8              | -                    | -        | uncertain                   |
| 3              | F         | 2,700            | n               | 17                | 8 y                | 5             | 5                | 5              | +                    | +        | +                           |
| 4              | M         | 3,500            | n               | 15                | 1 m                | 4             | 5                | 4              | -                    | -        | -                           |
| 5              | M         | 3,170            | n               | 13                | 1 m 3 w            | 3             | 4                | 3              | -                    | -        | uncertain                   |
| 6              | F         | 2,170            | n               | 18                | 1 m                | 4             | 2                | 2              | -                    | -        | -                           |
| 7              | M         | 2,700            | n               | 20                | 7 y                | 7             | 8                | 6              | +                    | +        | +                           |
| 8              | M         | 2,940            | n               | 9                 | 1 m                | 4             | 10               | 8              | -                    | -        | +                           |
| 9              | M         | 3,020            | n               | 18                | 1 m                | 5             | 11               | 5              | -                    | -        | -                           |
| 10*            | M         | 3,200            | n               | 16                | 13 m               |               | 5                | 4              | -                    | +        | -                           |

Abbreviations: y/n, yes/no; L-Dopa, Levodopa; 5HTP, 5-hydroxytryptopan.

\*Patient number 10 is DHPR deficiency patient.

후에도 경련이나 발달지연을 보였다.

## 고 찰

페닐케톤뇨증은 PAH 유전자의 돌연변이에 의해 발생하는 선천적 대사이상 질환으로 상염색체 열성으로 유전된다. PAH는 페닐알라닌을 타이로신으로 전환시키며 조효소로 BH4를 필요로 한다. 따라서 BH4가 결핍되어도 고페닐알라닌혈증이 나타나게 되며 이를 BH4 결핍증으로 진단하고, 여기에는 PTPS 결핍증, DHPR 결핍증, GTPCH 결핍증, PCD 결핍증, 고페닐알라닌혈증을 동반하지 않는 SR 결핍증의 다섯 가지 유형이 있다<sup>2)</sup>.

페닐케톤뇨증의 유병률은 전세계적으로 매우 다양하다. 미국에서는 1:15,000의 빈도로 발생하였고<sup>10)</sup> 유럽에서는 1:10,000의 빈도로 발생하였으며<sup>11)</sup> 터키에서는 1:4,000 빈도로 유병률이 비교적 높았는데 이는 근친 결혼이 많은 문화 때문인 것으로 생각되었다<sup>12)</sup>. 아시아에서는 일본은 1:70,000<sup>13)</sup>, 태국은 1:200,000, 중국은 지역에 따라 1:15,000에서 1:100,500까지 다양하였으며<sup>14)</sup> 대만은 1:31,000<sup>15)</sup>, 한국은 1:50,800 정도의 빈도를 보이고 있다. BH4 결핍증의 경우 중국에서 전체 페닐케톤뇨증의 12.9%를 차지한다는 보고가 있다<sup>16)</sup>. BH4 결핍증에서 가장 흔한 유형은 PTPS 결핍증으로 BH4 결핍증의 약 60%를 차지하며 그 다음으로 흔한 유형은 DHPR 결핍증이다. 본원의 유전대

사 클리닉에서 BH4 결핍증으로 진단된 10명 중에서도 PTPS 결핍증이 9명으로 90%를 차지하였으며 DHPR 결핍증이 한 명 이었다.

본 연구에서 10명의 환아는 모두 만삭아였지만 출생 체중이 10 percentile 정도에 해당하였는데 이는 PTPS 결핍증이 출생전기부터 영향을 미치는 가능성을 시사한다. 출생 체중과 성장 후의 인지 능력에 상호관계가 있다는 가설도 있지만 인지 능력에 영향을 미치는 요소는 많기 때문에 입증되기는 어렵다<sup>17)</sup>.

진단은 신생아 대사이상 선별검사로 정밀 검사가 필요한 환아들을 선별하고 BH4 부하 검사를 통해 BH4에 대한 반응성을 판별하여 BH4 결핍이 의심되는 환아들을 확인한다. 추가로 환아의 소변 neopterin, bipterin 수치와 함께 말린 혈액에서 DHPR 활성도를 측정하여 BH4 결핍증의 종류를 구분할 수 있다. 본원 유전대사 클리닉에서는 선별검사서 이상이었었던 환아들은 BH4 부하 검사와 소변 pterin 검사를 모두 시행하였다. 추가로 모두에서 유전자 변이 검사를 하고 일부는 그 부모와 형제자매도 포함하였으며 DHPR 활성도나 뇌척수액의 5HIAA, HVA를 시행하기도 하였다. 본 연구에서 patient #4의 경우 선별검사서 수치가 0.6 mg/d로 정상 범위였고 BH4 부하검사에서도 처음에는 비반응성을 보였으나 환아의 동생이 PTPS 결핍증으로 확진 되었고 환아도 강력히 의심되는 상태로 재검을 시행하여 진단되었다. 따라서 가족력이나 고페닐알라닌혈증이 강력하게 의심될 때는 재검도 고려해

보아야 함을 알 수 있었다. 비정상적으로 낮은 뇌척수액 5HIAA, HVA 수치는 발달장애나 향후 나타날 신경학적 증상을 예측하는 지표가 될 수 있다는 보고가 있으며<sup>9)</sup> 진단 시 함께 시행하는 것이 도움이 될 것으로 생각된다. 본 연구에서는 4명의 환아에게서 뇌척수액 검사를 시행하였으며 3명에서는 5HIAA, HVA의 수치가 정상 범위에 속하였고 3명 모두 추적 관찰 시 경련이나 발달 지연 등의 신경학적 증상 없이 정상적으로 성장하였으며 DHPR 결핍증으로 진단된 1명에서는 5HIAA는 정상이었으나 HVA 감소되어있었고 발달 지연이 있었으며 경련이 지속되었다.

유전자 검사의 경우 1986년 PAH 유전자가 발견된 이후 현재까지 500개 이상의 서로 다른 변이가 규명되어 PAH mutation database에 기록되었다<sup>18)</sup>. PTPS 유전자의 경우는 6개의 exon에 걸쳐 20가지 이상의 변이가 발견되었다. 대부분의 인구에서 PTPS 결핍증의 특별히 흔한 유전자 변이는 없지만 중국에서는 PTPS 결핍증 환자의 41%에서 c.259C>T가 발견되었으며<sup>15)</sup> 동아시아인 176명을 대상으로 한 연구에서는 37.5%에서 c.259C>T가 발견됐다<sup>19)</sup>. 본 연구에서도 9명의 PTPS 결핍증 환자에서 형제 한 명을 제외한 16 alleles 중 7개를 차지하여 43%에서 c.259C>T가 발견되었다. 그러나 서양에서는 c.259C>T가 발견되지 않아<sup>19)</sup> 유전자 변이에 인종이 중요한 인자라는 것을 알 수 있다.

전형적 고페닐알라닌 혈증의 경우 일생 동안 저페닐알라닌 식이요법을 통해 적절한 혈중 페닐알라닌 수치를 유지해야 한다. BH4는 PAH의 조효소일 뿐 아니라 모노아민 신경전달물질의 합성에 관여하는 타이로신 수산화효소, 트립토판 수산화효소의 조효소이기도 하므로 BH4 결핍증 때 저페닐알라닌 식이요법만으로 치료한다면 신경학적 장애가 진행하게 된다. 이런 경우 외인성 BH4와 levodopa, 5HTP를 함께 복용해야 한다<sup>20)</sup>. 본 유전대사 클리닉에서는 BH4 결핍증이 진단된 경우 입원하여 매일 혈중 페닐알라닌과 프로락틴 수치를 확인하고 손발 저림이나 피로 호소 등 환아의 증상에 따라 용량을 증량하여 조절하였다. 이런 과정은 환자마다 페닐알라닌의 수용 능력이 다르기 때문에 이루어진다.

Patient # 10은 9세 경부터 경련 발생하여 처음에는 epilepsy에 의한 경련으로 보고 항경련제 복용하였으나 경련 지속되었고 본원 내원 하여 검사 시행하여 DHPR 결핍증 진단되어 이에 의한 도파민 부족으로 발생하는 경련으로 보여 도파민 등 약물 투여 후 증상 호전되었다. 이후 항경련제는 복용하지 않으며 L-dopa, 5HTP, 엽산 등만 복용하며 치료 하던 중 15세 경 다시 경련 발생하여 도파민 부족에 의한 증상 감별 위해 검사 시행하였으나 프로락틴이 정상으로 나와 이에 의한 경련은 아니었고, 원인 감별위해 시행한 뇌파 검사에서 3 Hz generalized spike wave가 보여 levetiracetam, sodium valproate 등의 항경련제 추가 하였으며 이후 경련 호전되었다. 상기 환자와 같이 치료 중 경련을 보이는 경우 도파민 부족 등에 대한 감별을 시행해야 하고, 만약 이에 의한 경련이 아닐 경우 EEG 등 검사를 시행하여 필요 시 항경련제를 추가 하는 것이 치료에 도움이 될 것으로 보인다.

본 연구에서 치료 시작 연령이 각각 8세와 7세로 늦었던 patient #4, #8의 경우 진단 당시 이미 발달지연 및 경련이 있었고 치료 시작 후에도 현재까지 심각한 발달 지연이 지속되고 있었다. Patient #9의 경우는 1개월부터 치료를 시작했음에도 같은 연령보다 언어나 행동 발달이 조금씩 지연되면서 성장하여 언어치료도 시행하였고 일반 학교에 진학하였으나 학습능력은 떨어지는 상태였다. Patient #8의 경우는 18개월에 고페닐알라닌혈증을 진단 받았음에도 BH4 결핍증에 대한 약물 치료를 일찍 시작하지 못하여 현재까지 발달 지연이 있는 상태이다.

영아 초기에 빠른 진단과 적절한 치료가 이루어지지 않으면 모든 상태에서 정신 지체가 나타나게 된다<sup>21)</sup>. 빠른 진단과 치료는 좋은 예후와 연관되어 있으므로<sup>22)</sup> 신생아 선별검사의 철저한 시행 및 정확한 진단을 통한 적절한 치료가 중요하다 하겠다.

## 참 고 문 헌

- 1) Nam HK, Shim JS, Lee DH, Lee SJ, Cha KW, Yim JB. A clinical study in phenylketonuria. Korean J Pediatr 1992;35:69-79.



- 2) Nenad Blau, Barara K. Burton, Beat Thony, Francjan J. van Spronsen, Susan Waisbren. Phenylketonuria and BH4 deficiencies. 1st ed. London: UNI-MED, 2010:65-7.
- 3) Dau-Ming Niu. Disorders of BH4 metabolism and the treatment of patients with 6-pyruvoyl-tetrahydropterin synthase deficiency in Taiwan. *Brain & Development* 2011;33:847-55.
- 4) Blau NTB, Dianzani I. BIOMDB: database of mutations causing tetrahydrobiopterin deficiency. <http://www.bh4.org/BH4DatabasesBiomdb.asp>. Accessed May 6, 2007.
- 5) Ales Dudesk, Wulf Roschinger, Ania C. Muntau, Jorg Seidel, Dorothea Leupold, Beat Thony, et al. Molecular analysis and long-term follow-up of patients with different forms of 6-pyruvoyl-tetrahydropterin synthase deficiency. *Eur J Pediatr* 2001; 160:267-76.
- 6) Jean-Louis D. Defect in dihydropterine reductase. *Orpanet encyclopidia*, 2005;1-3.
- 7) Dhondt JL. International database of tetrahydropterine deficiencies *Inherit Metab Dis* 1996;19:8-14.
- 8) Nenad Blau, Julia B. Hennermann, Ulrich Langenbeck, Uta Lichter-Konecki. Diagnosis, classification, and genetics of phenylketonuria and tetrahydropterin (BH4) deficiencies. *Molecular genetics and metabolism* 2011; 104:S2-S9.
- 9) Leuzzi V, Carducci Ca, Carducci Cl, Pozzessere S, Burlina A, Cerone R, et al. Phenotypic variability, neurological outcome and genetics background of 6-pyruvoyl-tetrahydropterin synthase deficiency. *Clin genet* 2010;77:249-57.
- 10) R. Rodney Howell, Aravinda Chakravarti, Geraldine Dawson, Claibourne I. Dungey, Jack M. Fletcher, Mark S. Kamlet, et al. National institutes of health consensus development conference statement: phenylketonuria: screening and management. *Pediatrics* 2001;108:972-82.
- 11) Loeber JG. Neonatal screening in Europe: the situation in 2004. *J Inherit Metab Dis* 2007;30:430-8.
- 12) Ozalp I, Coskun T, Tokatli A, Kalkanoglu HS, Dursun A, Tokol S, et al. Newborn PKU screening in Turkey: at present and organization for future. *Turk J Pediatr* 2001;43:97-101.
- 13) Aoki K, Ohwada M, Kitagawa T. Long-term follow-up study of patients with phenylketonuria detected by the newborn screening programme in Japan. *J Inherit Metab Dis* 2007;30:608.
- 14) Zhan JY, Qin YF, Zhao ZY. Neonatal screening for congenital hypothyroidism and phenylketonuria in China. *World J Pediatr* 2009;5:136-9.
- 15) Tze-Tze Liu, Szu-Hui Chiang, Sheu-Jen Wu, Kwang-Jen Hsiao. Tetrahydrobiopterin-deficient hyperphenylalaninemia in the Chinese. *Clinica Chimica Acta* 2001;313:157-69.
- 16) Gu X, Wang Z, Ye J, Han L, Qiu W. Newborn screening in China: phenylketonuria, congenital hypothyroidism and expanded screening. *Ann Acad Med Singap* 2008;37:107-14.
- 17) Kai-Ming Liu, Tze-Tze Liu, Ni-Chung Lee, Ling-Yee Cheng, Kwang-Jen Hsiao, Dau-Ming Niu. Long-term follow-up of Taiwanese Chinese patients treated early for 6-pyruvoyl-tetrahydropterin synthase deficiency. *Arch Neurol* 2008;65:387-92.
- 18) Fang Song, Yu-jin Qu, Ting Zhang, Yu-wei Jin, Hong Wang, Xiao-ying Zheng. Phenylketonuria mutations in Northern China. *Molecular Genetics and Metabolism* 2005;86:S107-18.
- 19) Chiu YH, Chang YC, Chang YH, Niu DM, Yang YL, Ye J, et al. Mutation spectrum of and founder effects affecting the PTS gene in East Asian populations. *J Hum Genet.* 2012;57:145-52.
- 20) Nenad Blau, Francjan J van Spronsen, Harvey L Levy. Phenylketonuria. *Lancet* 2010;376:1417-27.
- 21) Kim SH, Suh ES, Lee DH. EEG in Phenylketonuria. *J of the Kor Pediatr Society* 1997;40:759-66.
- 22) Leandra Jaggi, Marcel R. Zurfluh, Agnes Schuler, Alberto Schuler, Alberto Ponzzone, Francesco Porta, et al. Outcome and long-term follow-up of 36 patients with tetrahydrobiopterin deficiency. *Molecular genetics and metabolism* 2008;93:295-305.