

# 신생아 선별검사를 통해 진단된 1형 타이로신혈증의 NTBC 치료 사례 보고

서울대학교 의과대학 소아청소년과학교실

정지은 · 김화영 · 고정민

## Case Report on NTBC Treatment of Type 1 Tyrosinemia Diagnosed through Newborn Screening

Ji Eun Jeong, Hwa Young Kim, Jung Min Ko

Department of Pediatrics, Seoul National University College of Medicine, Seoul, Korea

Hereditary tyrosinemia type 1 (HT-1) is a metabolic disorder caused by biallelic pathogenic variants in the fumarylacetoacetate hydrolase (*FAH*) gene, which impairs the function of the *FAH* enzyme, resulting in the accumulation of tyrosine's toxic metabolites in hepatocytes and renal tubular cells. As a consequence, individuals with HT-1 exhibit symptomatic manifestations. Rapid diagnosis and treatment of HT-1 can prevent short-term death and long-term complications. A 15-day-old boy presented to the outpatient department with elevated levels of tyrosine on his newborn screening tests conducted at the age of 3 and 10 days, respectively. Further blood tests revealed increased levels of alpha-fetoprotein and amino acids including tyrosine and threonine. Urine organic acid tests indicated a significant elevation in tyrosine metabolites, as well as the presence of succinylacetone (SA), which led to the diagnosis of HT-1. Two pathogenic and likely pathogenic variants of *FAH* compatible with HT-1 were also detected. He began a tyrosine-restricted diet at one month old and received nitisinone (NTBC) at two months old. With continued treatment, the patient's initially elevated AFP level, detection of SA in the urine, and mild hepatomegaly showed improvement. During four years and seven months of treatment, there were no exceptional complications apart from an increase in tyrosine levels and a delay in speech. We report a case of tyrosinemia type 1 detected through newborn screening, treated with dietary restriction and NTBC, with a good prognosis.

**Key words:** Hereditary tyrosinemia type 1, Acute tyrosinemia, NTBC, Nitisinone, Tandem mass spectrometry, Neonatal screening test

### 서론

제1형 타이로신혈증 (Hereditary tyrosinemia type 1 (HT-1); OMIM #276700)은 타이로신 분해 경로의 최종 단계에 관여하는 fumarylacetoacetate hydrolase (*FAH*)

효소의 결핍에 의한 상염색체 열성 유전 질환으로, 15q23-q25에 위치한 *FAH* 유전자의 변이에 의해 발생한다. *FAH* 효소가 결핍되면 maleylacetoacetate (MAA), fumarylacetoacetate (FAA), succinylacetoacetate, succinylacetone (SA)와 같은 대사산물이 축적된다. 이러한 대사산물의 축적은 유아기에 심각한 진행성 간 질환, 저인산혈증성 구루병을 동반한 신세뇨관 결손 및 신경학적 위기 등 여러 가지 증상을 유발할 수 있고 조기에 적절한 치료

책임저자: 고정민, 서울특별시 종로구 대학로 101(연건동 28) 서울대학교 어린이병원  
Tel: 02)2072-7592, Fax: 02)2072-0274  
E-mail: jmko@snu.ac.kr

를 받지 못할 경우 생후 10년 이내에 간부전이나 간세포암(hepatocellular carcinoma (HCC))으로 사망할 수 있다<sup>1-3)</sup>. HT-1은 타이로신 이화 작용 경로와 관련된 가장 중증의 질환으로 나쁜 예후를 예방하기 위해 조기 발견과 치료가 필요하다<sup>4)</sup>.

국내에서는 조기 진단하고자 신생아 대사이상 선별검사(NST)를 통해 혈중 타이로신 농도를 확인한다. HT-1에서 고타이로신혈증이 관찰되나, 신생아의 일시적인 타이로신혈증, 조산아의 미숙한 간 기능 등에서도 타이로신 농도가 올라갈 수 있어 이것만으로는 감별이 어렵고, 혈액과 소변의 SA 상승으로 HT-1을 진단할 수 있다<sup>3)</sup>. 혈액 내 SA는 탠덤매스 스크리닝으로 검출할 수 있고, 높은 특이도와 민감도를 보인다<sup>5)</sup>. 추가적으로 *FAH* 유전자의 염기서열분석을 통해 HT-1 진단을 확인할 수 있다<sup>3)</sup>.

치료는 타이로신 및 페닐알라닌 제한식이를 해야 하며, 2-(2-nitro-4-trifluoro-methylbenzyl)-1,3 cyclohexanedione nitisinone (NTBC, Orfadin<sup>®</sup>) 약물 치료를 함께 하는 경우 4년 생존율은 88%이고, 정상 성장, 간 기능 보존, 간경화 방지 등 좋은 예후를 보인다<sup>4,6)</sup>. NTBC는 타이로신 분해 과정의 두 번째 효소인 4-hydroxyphenylpyruvate dioxygenase (4-HPPD)를 방해하는 역할을 하여 독성 대사산물인 FAA, MAA와 그 파생물, SA의 축적을 예방한다. NTBC 치료는 HT-1이 진단되면 가능한 한 빨리 시작해야 한다<sup>4)</sup>. 타이로신과 페닐알라닌 무함유 분유인 TYR anamix<sup>®</sup> formula는 (주한독에서 공식 수입해 국내에서 인터넷으로 구매 가능하며, 거주지의 시군구 보건소에 선천성대사이상 환아관리 신청시 특수조제분유를 지원받을 수 있다. NTBC는 한국희귀질환의약품센터를 통해 신청 및 구입한다.

HT-1은 전 세계적으로 매우 드물며, 국내 유병률은 알려져 있지 않다. 국내의 경우 5례에서 1-10개월간 NTBC 치료 경과가 보고되었으나 장기적인 예후에 대해서는 보고된 바 없다<sup>7-11)</sup>. 저자들은 생후 1개월에 급성 HT-1으로 진단 후 생후 2개월부터 4년 7개월째 NTBC 치료 중인 1례를 문헌 고찰과 함께 보고하고자 한다.

## 증 례

환이는 재태연령 38주에 출생체중 3.08 kg, 제왕 절개

에 의해 출생한 첫째 남아로, 생후 3일에 총 빌리루빈 14 mg/dL로 2일 동안 광선 치료 후 10 mg/dL로 호전되어 퇴원하였던 병력이 있었다. 생후 3일에 시행한 신생아 선별검사 결과 타이로신 408  $\mu\text{mol/L}$  (참고치: 30-90  $\mu\text{mol/L}$ ), 생후 10일에 시행한 재검 결과 타이로신 682  $\mu\text{mol/L}$ 로 보다 상승하는 소견 보여 추가 검사를 위해 생후 15일에 본원 외래로 내원하였다. 이학적 검사에서 신장 51.9 cm (86 백분위수), 체중 3.8 kg (81 백분위수), 머리둘레 35.5 cm (79 백분위수) 였으며, 간과 비장은 만져지지 않았다. 검사상 백혈구  $14.140 \times 10^3/\mu\text{L}$ , 혈색소 15.5 g/dL, 혈소판  $265 \times 10^3/\mu\text{L}$ , 총단백질 5.0 g/dL, 알부민 3.7 g/dL, 아스파라테이트아미노전달효소/알라닌아미노전달효소 29/16 IU/L, 총 빌리루빈/직접 빌리루빈 8.1/0.63 mg/dL, 혈중 요소질소/크레아티닌 10/0.26 mg/dL, 혈청 칼슘/인 10.6/6.6 mg/dL, 알칼리성 인산분해효소 389 IU/L, 프로트롬빈 시간/국제 정상화 비율 47%/1.7, 알파태아단백 190,384 ng/mL (참고치: 580-23,000 ng/mL) 이었다. 혈장 아미노산 검사에서 타이로신 775  $\mu\text{mol/L}$  (참고치: 13-91  $\mu\text{mol/L}$ ), 트레오닌 694  $\mu\text{mol/L}$  (참고치: 46-222  $\mu\text{mol/L}$ )으로 증가되어 있었다. 소변 유기산 검사에서 타이로신 대사산물인 4-OH-phenylacetic acid 874.3 mmol/mol creatinine (참고치: <174 mmol/mol creatinine), 4-OH-phenyllactic acid 1605.5 mmol/mol creatinine (참고치: <3.1 mmol/mol creatinine), 4-OH-phenylpyruvic acid 692.8 mmol/mol creatinine (참고치: <0.4 mmol/mol creatinine)의 현저한 증가와 함께 SA의 증가(SA 117.4 mmol/mol creatinine)가 확인되어 HT-1으로 진단되었다(Table 1). *FAH* 유전자 직접 염기서열 분석(Sanger sequencing)에서 Exon 12-14 deletion과 c.782C>T (p.Pro261Leu)가 복합 이형 접합체로 확인되었고, 환아 부에서 Exon 12-14 deletion 변이가, 환아 모에서 c.782C>T (p.Pro261Leu) 변이가 이형접합자로 확인되었다. 환아는 생후 1개월부터 TYR anamix formula로 타이로신 제한식이를 시작하였고, 생후 2개월부터 NTBC 1.0 mg/kg/일로 복용을 시작하였다. 생후 3개월에 시행한 복부 초음파 상 지방 변화를 시사하는 간 실질의 에코 증가가 동반된 경미한 간비대 및 경계성 비장 크기(7.09 cm) 소견을 보였다.

약 복용 3개월 후인 생후 5개월 때 혈액 검사상 아스

파르테이트아미노전달효소/알라닌아미노전달효소 39/51 IU/L, 총 빌리루빈 0.2 mg/dL, 알칼리성 인산분해효소 249 IU/L, 알파태아단백 91.0 ng/mL (참고치: 1-130 ng/mL)이었고, 혈장 아미노산 검사에서 페닐알라닌 24 umol/L (참고치: 26-98 umol/L), 타이로신 263 umol/L (참고치: 19-119 umol/L), 소변 유기산 검사에서 SA 2.0 mmol/mol creatinine로 호전 소견을 보였다. 약 복용 시작 5개월 후부터 소변의 SA는 검출되지 않았다. 마지막 내원 당시 생후 57개월로 신장 113 cm (88 백분위수), 체중 24 kg (98 백분위수)이었고, 타이로신 530-739 umol/L, 페닐알라닌 40-56 umol/L이었다. 6개월마다 추적한 간초음파에서 생후 48개월부터 간 및 비장비대가 호전되어 현재까지 정상 소견을 보이고 있다(Table 1). 생후 13개월에 시행한 안과 검진 상 특이소견 없었고, 생후 54개월에 눈부심 및 안구 통증 일시적으로 호소하였으나 엄격한 식이 제한 후 곧 호전되었다. 생후 43개월에 시행한 발달 평가상 언어 영역 만 2세 정도로 정도의 언어 지연 확인되어 현재까지 언어치료 지속하며 일반 유치원 다

닌는 중이다.

## 고 찰

타이로신은 갑상선 호르몬, 카테콜아민, 멜라닌 합성에 관여하는 아미노산이다. 타이로신은 5개의 효소 반응에 의해 푸마레이트와 아세트아세테이트로 분해된다. 이 5가지 분해 과정 중 특정 효소 결핍으로 인해 4가지 상염색체 열성 효소 결핍 질환이 발생할 수 있으나, 모든 질환이 고타이로신혈증(혈중 타이로신 농도 >200 umol/L)을 유발하는 것은 아니다<sup>12,13</sup>. HT-1은 간세포와 근위세뇨관에 주로 분포하는 FAH 효소의 결핍으로 인해 발생한다. FAH 효소 결핍으로 타이로신 및 MAA, FAA, SA와 같은 타이로신의 독성 대사 산물이 간세포와 신장 근위세뇨관 세포에 축적되어 간과 신장의 손상을 초래한다<sup>13,14</sup>. 이에 간비대, 간기능 부전에 의한 황달, 저혈당, 응고장애, 저알부민혈증, 알파태아단백 상승, 간경화, Fanconi 증후군, 근위세뇨관병증으로 인한 구루병, 말초 신경병증을 비

Table 1. Clinical and Hormonal Data in a Patient with Tyrosinemia Type 1

	At diagnosis	Latest visit	Reference range
Age, month	1	57	-
Height, cm (percentile)	51.9 (86)	113 (88)	-
Weight, kg (percentile)	3.8 (81)	24 (98)	-
Head circumference, cm (percentile)	35.5 (79)	50.1 (27)	-
Laboratory studies			
Aspartate aminotransferase, IU/L	29	38	0-40
Alanine aminotransferase, IU/L	16	34	0-40
PT, %	47	89	80-120
PT INR	1.7	1.08	0.8-1.2
Alpha-fetoprotein, ng/mL	190,384	1.39	580-23,000 (At diagnosis) 0.89-8.78 (Latest visit)
Serum amino acid			
Methionine, imol/L	51	-	9-44 (At diagnosis)
Tyrosine, imol/L	775	612	13-91 (At diagnosis) 19-119 (Latest visit)
Phenylalanine, imol/L	66	46	25-74 (At diagnosis) 26-98 (Latest visit)
Urine organic acid			
Succinylacetone, mmol/mol creatinine	1,17.4	Not detected	Not detected
Radiologic studies			
	Mild hepatomegaly (suggestive of fatty change)	Normal liver and spleen Spleen size (8.9 cm)	
	Borderline spleen size (7.09 cm)		

Abbreviations: INR, international normalized ratio; PT, prothrombin time.

롯한 포르피린증과 유사한 증상, 다발성 신경병증 등 다양한 증상을 보인다<sup>4</sup>). HT-1은 전세계적으로 출생아 1:50,000,000명에서 1:120,000명으로 매우 드물게 발생하는 것으로 추정된다<sup>12</sup>). 국내의 경우 현재까지 본 증례를 포함하여 10례가 보고되었다<sup>7-11</sup>). HT-1은 증상 발현 시기에 따라 생후 6개월까지는 급성, 6개월에서 12개월은 아급성, 생후 12개월 이후 증상이 발현되는 경우는 만성으로 분류한다. 네덜란드의 한 연구에서는 급성 비율이 77%로 아급성(14%), 만성(9%)에 비해 높았으며, 국내의 경우 본 급성 증례를 포함한 급성 8례, 아급성 1례, 만성 1례로 급성 비율이 높았다<sup>7-11</sup>).

HT-1은 임상증상과 생화학검사를 통해 진단한다. 혈중 및 소변의 SA 농도 증가가 진단에 특징적인 소견이며, 혈중 타이로신, 메티오닌, 페닐알라닌 증가, 뇨중 타이로신 대사 산물 증가가 진단에 도움이 될 수 있다. 국내의 경우 2018년 이후 국가 선천성 대사이상검사 항목이 HT-1을 포함하는 50여종으로 확대되면서 치명적인 간부전이나 혈액 응고장애와 같은 급성 임상증상이 나타나기 이전에 조기진단이 가능해졌다<sup>9,10</sup>). 본 증례의 경우에도 알파태아단백 상승, 경도의 프로트롬빈 시간 증가, 간초음파상 정도의 간 비대 및 경계성 비장비대 이외에 급성 임상 증상 없었으며 선별검사상 혈중 타이로신 증가가 확인되어 추가로 시행한 검사상 뇨중 SA 검출 및 혈장 타이로신, 메티오닌, 페닐알라닌이 현저히 증가된 소견을 보여 초기에 진단할 수 있었다. 그러나 혈중 타이로신 농도만 측정할 경우 초기에 혈중 타이로신 농도의 상승이 경미한 경우나 타이로신 대사와 관련한 효소의 미성숙으로 발생하는 신생아 일과성 타이로신혈증은 감별이 어려우므로 생후 초기부터 증가를 보이는 SA 측정을 신생아 선별검사에 추가해야 한다는 의견도 있다<sup>10</sup>). 따라서 임상적으로 의심되는 경우 소변 유기산 분석을 포함한 추가 검사가 고려되어야 하며, 분자 유전 검사에서 *FAH*의 이형 접합 변이를 확인함으로써 확진할 수 있다. 현재까지 89개의 병원성(pathogenic), 69개의 유사병원성(likely pathogenic) *FAH* 돌연변이가 보고되었다<sup>5</sup>). *FAH* 유전자형과 표현형 사이의 상관관계는 아직 불분명하다<sup>4</sup>). 본 증례의 exon 12-14 deletion 변이는 병원성 변이로 한국인 HT-1 환자에서 동형접합자로 보고된 바 있다<sup>8</sup>). c.782C>T (p.Pro261Leu) 변이 역시 여러 증례들에서 반

복적으로 보고된 유사병원성 변이이며, 유태인(Ashkenazi Jew)에서 상대적으로 많이 발견되는 변이로 보고된 바 있다<sup>12,14,16</sup>).

HT-1의 치료법으로 페닐알라닌과 타이로신 제한식을 하며, 간부전이 발생할 경우 간이식을 시행한다. 1992년부터 NTBC가 도입된 이후 약물치료와 제한식이 병행만으로 4년 생존율이 88%까지 증가했다<sup>6,17</sup>). NTBC는 타이로신 이화 작용의 두 번째 단계인 4-HPPD의 활성을 억제한다. 이 대사 장애는 타이로신 축적을 막지는 못하지만 독성 물질인 MAA, FAA 및 SA의 축적을 방지하여 정상 성장, 간기능 및 신장기능 보존, 진행성 간질화와 신경학적 증상을 예방 할 수 있다<sup>4,6</sup>). NTBC 치료의 부작용은 거의 없고, 일시적인 혈소판 감소증, 중성구 감소증, 피부 가려움, 작열감, 눈부심, 각막 미란 등이 보고되었다<sup>6</sup>). 그 외 NTBC 치료를 받는 HT-1 환자들에서 학교 교육 및 인지 문제 비율이 높게 보고되었으나, 이는 NTBC 치료의 부작용인지 질병 자체로 인한 것인지 불명확하다<sup>6,17</sup>). 본 증례의 환아도 생후 43개월째에 약 1.6년의 언어 지연 소견을 보여 14개월간 언어치료를 받고 있으나, 그 외 기준에 보고된 부작용들은 관찰되지 않았다.

국내에서 NTBC를 복용한 HT-1 증례는 급성형 4례(남아 1례, 여아 3례), 만성형 여아 1례가 보고되었다(Table 2)<sup>7-11</sup>). 2004년 국내 첫 보고의 경우 급성형 남아에서 생후 2개월부터 복용 시작하였다. 치료 시작 4개월 후 간 기능 검사 결과 및 간 비대 호전되었고 8개월간 복용 유지하며 양호한 성장, 발달 보였다<sup>7</sup>). 급성형 1개월 여아 1례, 만성형 60개월 여아 1례에 각각 1개월, 10개월간 NTBC 치료한 보고에서 역시 추적 기간 동안 뇨중 SA 음성이며 다른 부작용 없는 좋은 예후를 보였다<sup>9,10</sup>). 본 증례에서와 동일한 exon 12-14 deletion 이형접합변이를 가진 급성형 생후 47일 여아 1례는 NTBC 투약 1주일 후부터 소변 SA 감소하며 생후 2개월 때 소변의 타이로신, 메티오닌 수치 정상으로 호전되었으나, 생후 4개월에 흡인성 폐렴과 패혈증으로 사망하였다<sup>8</sup>). 또다른 급성형 생후 14일 여아 1례는 치료 기간에 대한 언급은 없으나 보고된 시점까지는 특이 부작용 없었다<sup>11</sup>). 단백질 제한식과 NTBC 복용을 병행한 4명의 HT-1 환아를 대상으로 한 프랑스 연구에서는 4년 9개월의 평균 치료 기간 동안(최소 3개월-최대 12년 9개월) 4명의 환아만 치료 실패나

Table 2. Comparison of tyrosinemia type 1 cases treated with NTBC in Korea

Author, year	Kang, 2004 <sup>7)</sup>	Park, 2009 <sup>8)</sup>	Sohn, 2012 <sup>9)</sup>	Choi, 2014 <sup>11)</sup>	Yang, 2020 <sup>10)</sup>	Jeong, 2023
Diagnosis Age	36 days	47 days	1 months	14 days	57 months	1 months
Sex	Male	Female	Female	Female	Female	Male
Clinical features	Jaundice, vomiting, petechiae, hepatomegaly	Abnormal NST	Abnormal NST	Abnormal NST	Hepatosplenomegaly, abnormal LFT	Abnormal NST, mild hepatomegaly
Management	Tyrosine restriction diet NTBC	Tyrosine restriction diet NTBC	Tyrosine restriction diet NTBC	Tyrosine restriction diet NTBC	Phenylalanine/ tyrosine restriction diet NTBC	Phenylalanine/ tyrosine restriction diet NTBC
Age of NTBC initiation	2 months	47 days	2 months	-	60 months	2 months
Duration	8 months	3 months	1 months	-	10 months	55 months
Progress	Improved hepatomegaly (at 6 months old) Normal growth and development	Death at 4 months old (Aspiration pneumonia, sepsis)	Normal growth and development	Normal growth and development	Normalized LFT levels, normal growth and development	Improved hepatomegaly (at 48 months old) normal growth, mild speech delay

LFT, liver function test; NST, newborn screening test; NTBC, 2-[2-nitro-4-trifluoromethylbenzoyl]-1,3-cyclohexanedione.

질병의 합병증으로 NTBC를 중단하고 간이식을 받았다. 치료 기간 동안 일시적인 호중구 감소증, 혈소판 감소증이 각각 12명, 9명의 환아에게서 관찰되었으나 임상적인 증상은 없었다. 다만, 23명의 학령기 환자 중 8명(35%)에서 주요 인지 장애 등으로 인해 학교 교육을 받는데 어려움을 보였다<sup>6)</sup>. 현재까지 NTBC는 안전하고 내약성이 좋은 것으로 밝혀졌지만, NTBC 사용과 관련한 장기적인 치료 효과 및 합병증 발생 여부에 대해서는 보다 많은 환자를 대상으로 한 장기적인 추적 관찰이 요구된다.

## 요 약

HT-1은 *FAH* 유전자의 돌연변이에 의해 타이로신 대사의 중간산물이 축적되어 발생하는 유전성 대사 질환이다. 치료하지 않으면 치명적인 결과를 초래할 수 있으며, 간 기능 및 신세뇨관 기능 장애와 더불어 Fanconi 증후군, 포르피린증과 유사한 증상, 지능지수 감소, 인지기능 저하 등을 초래할 수 있다. 국내에서는 탠덤매스 스크리닝을 이용한 신생아 대사이상 선별검사를 통한 조기 진단과 함께 NTBC 약물 치료의 도입으로 치료 성적이 향상되었다. 본 증례는 생후 1개월에 급성 HT-1으로 진단 후

4년 7개월째 NTBC 치료 중인 증례로, 환아는 현재까지 단백 제한식사와 NTBC 복용을 유지하면서 언어 지연 외에 특별한 합병증 없이 추적 관찰 중이다. NTBC의 복용이 간 및 신장 기능의 보존과 신경학적 예후에 미치는 영향에 대해서는 장기적인 추적 연구가 필요하다.

## 참 고 문 헌

- Morrow G, Tanguay RM. Biochemical and Clinical Aspects of Hereditary Tyrosinemia Type 1. *Adv Exp Med Biol* 2017;959:9-21.
- St-Louis M, Tanguay RM. Mutations in the fumarylacetoacetate hydrolase gene causing hereditary tyrosinemia type I: overview. *Hum Mutat* 1997;9:291-9.
- Russo PA, Mitchell GA, Tanguay RM. Tyrosinemia: a review. *Pediatr Dev Pathol* 2001;4:212-21.
- Chinsky JM, Singh R, Ficicioglu C, van Karnebeek CDM, Grompe M, Mitchell G, et al. Diagnosis and treatment of tyrosinemia type I: a US and Canadian consensus group review and recommendations. *Genet Med* 2017;19.
- Stinton C, Geppert J, Freeman K, Clarke A, Johnson S, Fraser H, et al. Newborn screening for Tyrosinemia type 1 using succinylacetone - a systematic review of test accuracy. *Orphanet J Rare Dis* 2017;12:48.
- 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.
- 7) Kang HY, Kim SZ, Song WJ, Chang MY. Hereditary Tyrosinemia Type I. *Journal of The Korean Society of Inherited Metabolic disease* 2004;4:13-7.
  - 8) Park HD, Lee DH, Choi TY, Lee YK, Kim JW, Ki CS, et al. Clinical, biochemical, and genetic analysis of a Korean neonate with hereditary tyrosinemia type 1. *Clin Chem Lab Med* 2009;47:930-3.
  - 9) Sohn YB, Lee HS, Lee JH, Hwang JS. A Case with Tyrosinemia Type I Detected by Neonatal Screening Test. *Journal of The Korean Society of Inherited Metabolic Disease* 2012;12:99-103.
  - 10) Yang S, Choi HW, Kang YK, Lee JS, Namgoong MK. Chronic Hereditary Tyrosinemia Type I with Novel Mutation in FAH Gene. *Journal of The Korean Society of Inherited Metabolic Disease* 2020;20:55-62.
  - 11) Choi HJ, Bang HI, Ki CS, Lee SY, Kim JW, Song J, et al. Two novel FAH gene mutations in a patient with hereditary tyrosinemia type I. *Annals of Clinical & Laboratory Science* 2014;44:317-23.
  - 12) Imtiaz F, Rashed MS, Al-Mubarak B, Allam R, El-Karaksy H, Al-Hassnan Z, et al. Identification of mutations causing hereditary tyrosinemia type I in patients of Middle Eastern origin. *Molecular Genetics and Metabolism* 2011;104:688-90.
  - 13) Grompe M. The pathophysiology and treatment of hereditary tyrosinemia type 1. *Semin Liver Dis* 2001; 21:563-71
  - 14) King LS, Trahms C, Scott CR. Tyrosinemia Type I. In: Adam MP, Feldman J, Mirzaa GM, et al., editors. *GeneReviews®* [Internet]. Seattle (WA): University of Washington, Seattle; 1993-2023. 2006 [Updated 2017]. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK1515/>.
  - 15) National Center for Biotechnology Information. FAH [gene] [Internet]. the United States: National Library of Medicine; [cited 2023 November 30]. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/clinvar/?term=FAH%5Bgene%5D&redir=gene>.
  - 16) Angileri F, Bergeron A, Morrow G, Lettre F, Gray G, Hutchin T, et al. Geographical and ethnic distribution of mutations of the fumarylacetoacetate hydrolase gene in hereditary tyrosinemia type 1. *JIMD Reports* 2015;19:43-58.
  - 17) van Ginkel WG, Rodenburg IL, Harding CO, Hollak CE, Heiner-Fokkema MR, van Spronsen FJ. Long-term outcomes and practical considerations in the pharmacological management of tyrosinemia type 1. *Pediatric Drugs* 2019;21:413-26.