

## ***FAH* gene novel mutation을 가진 만성형 Hereditary tyrosinemia 1형**

연세대학교 원주의과대학 소아청소년과<sup>1</sup>, 연세대학교 의과대학 소아청소년과<sup>2</sup>

양성민<sup>1</sup> · 최효원<sup>1</sup> · 강윤구<sup>1</sup> · 이진성<sup>2</sup> · 남궁미경<sup>1</sup>

### **Chronic Hereditary Tyrosinemia Type I with Novel Mutation in *FAH* Gene**

Sungmin Yang<sup>1</sup>, Hyo Won Choi<sup>1</sup>, Yun Koo Kang<sup>1</sup>, Jin-Sung Lee<sup>2</sup>, Mee Kyung Namgoong<sup>1</sup>

Department of Pediatrics<sup>1</sup>, Wonju Severance Christian Hospital,  
Yonsei University Wonju College of Medicine, Wonju, Korea

Division of Clinical Genetics, Department of Pediatrics<sup>2</sup>,  
Severance Children's Hospital, Yonsei University College of Medicine, Seoul, Korea

A 22-month-old girl who had taken iron supplements due to iron deficiency anemia, presented bloody mucoid stool for one month. She had a bruise at the right periorbital area due to minor trauma and hepatosplenomegaly. Laboratory studies showed anemia, thrombocytopenia, elevated alkaline phosphatase (ALP), hypophosphatemia, decreased haptoglobin, hypocomplementemia, negative direct/indirect Coomb's test, normal vitamin D3 level and high PTHi. Wrist x-ray showed no signs of rickets. The abdominal ultrasound showed only accessory spleen. Tandem mass spectrometry was normal. During follow up, bloody stool regressed after seven days of withdrawal of iron supplement and cow milk, and the total CO<sub>2</sub> level had been within 15-20 mEq/L with normal anion gap. NGS (next generation sequencing) panel test for evaluation of renal tubular acidosis showed negative results. After low dose steroid and vitamin D supplements under the impression of hypocomplementemic vasculitis, thrombocytopenia, C3/C4, decreased haptoglobin, and elevated ALP level became normal. At 57 months of age, laboratory findings showed elevated liver enzyme, ALP and gamma-glutamyl transferase again. And liver cirrhosis with splenomegaly and diffuse renal disease were reported with abdomen CT scan. Liver biopsy reported macro- and micronodular cirrhosis. Urine organic acid profile showed elevated succinylacetone level. Whole exome sequencing revealed novel compound heterozygous mutations (NM\_00137.2:c.107T>C, NM\_00137.2:c.614T>C) in *FAH* gene and confirmed by Sanger sequencing. Consequently, the patient was diagnosed as chronic hereditary tyrosinemia type I. She started low phenylalanine/tyrosine diet and nitisinone treatment. Our case had presented symptoms very slowly, which is the first case of chronic tyrosinemia type I in South Korea.

**Key words:** Hereditary tyrosinemia type 1, Chronic tyrosinemia, Metabolic disorder, Tandem mass spectrometry

## 서론

Hereditary tyrosinemia type 1 (HT-1)은 선천 대사이상 질환의 일종으로 치료되지 않은 경우 치명적인 결과를 초래할 수 있는 질병이다. HT-1은 *FAH* 돌연변이에 의하여 나타나는 fumarylacetoacetate hy-

책임저자: 남궁미경, 강원도 원주시 일산로 20  
원주세브란스기독병원 소아청소년과  
Tel: 033)741-1902, Fax: 033)742-3245  
E-mail: ngmk@yonsei.ac.kr

drolase (FAH)의 활성도 저하로 타이로신 이화작용의 중간산물이 세포 내에 축적되어 간비대, 간기능부전을 일으키며, 간경화, 간암의 위험성이 증가한다. 신장에 영향을 주어 Fanconi 증후군, 비타민D 저항성 구루병, 만성 신부전이 발생하며, 신경계에도 영향을 미쳐 통증이나 마비가 동반되는 급성 말초신경병증, 포르피린증-유사 증상이 동반되며, 지능지수의 감소, 인지기능 저하, 기억력 장애가 발생한다<sup>1,2)</sup>. HT-1은 생후 6개월 이전에 증상이 발생하는 급성형이 대부분이나, 드물게 12개월 이후에 증상이 발현되기도 하며, 이러한 경우 응고장애 또는 저인산혈증구루병, 성장부진이 나타난다<sup>3)</sup>.

저자들은 만 2세부터 혈소판 감소, 대사성 산증이 동반되어 대사이상 질환 감별을 위하여 시행한 탠덤매스 분석이 정상이었으나, 5세에 소변 유기산 검사와 간생검으로 만성형 HT-1을 진단, next generation sequencing (NGS)으로 FAH의 새로운 돌연변이를 확인한 증례를 경험하였기에 기존에 발표된 한국의 관련 사례를 문헌 고찰과 함께 보고하는 바이다.

## 증 례

특이 가족력 없는 세 자매 중 셋째인 여아로, 재태연령 37주에 출생 체중 3.4 kg, 산전 진찰 및 신생아 6종 국가선별검사서 특이 소견은 없었다. 생후 15개월부터 철 결핍 빈혈로 경구 철분 보충 중 생후 19개월부터 혈성, 점액성 대변을 매일 보아 본원 외래로 내원하였다. 이학적 검사에서 신장은 80.3 cm, 체중은 10.5 kg로 모두 25백분위였으며, 우측 안와부의 명, 1 cm 가량의 간비장비대가 있었다. 검사상 혈색소 10.2 g/dL, 적혈구용적률 31.6%, 평균혈구용적 89.0 fL, 평균 혈구내 헤모글로블린 농도 32.4%, 망상적혈구 3.39%, 페리틴 62.3 ng/mL, 혈소판 106,000/ $\mu$ L, 혈청 소듐/포타슘/염소/중탄산염 137/4.5/106/15.9 mEq/L, 혈청 칼슘/인 8.9/4.4 mg/dL, 아스파르테이트아미노전달효소/알라니아아미노전달효소 20/23 U/L, 총빌리루빈 0.67 mg/dL, 알칼리성 인산분해효소 548 U/L, 감마글루타밀 전이효소 88 U/L, 알부민 4.2 g/L, 혈중요소질소/크레아티닌 15.3/0.29 mg/dL, 프로트롬빈시간/

부분트롬보플라스틴시간/국제 정상화 비율 13.9 sec/43.5 sec/1.25, C3/C4는 48.7/6.1 mg/dL (정상치: C3 62-180, C4 7-40 mg/dL), 직접 및 간접 쿼츠검사 음성, 합토클로빈 <1 mg/dL, 항혈소판항체 약양성, 항핵항체(ANA) 1:40, Sm 항체, ds-DNA IgM 항체 모두 음성이었다. 요검사서 요비중 1.017, 요단백 trace, 요단백/크레아티닌 비 0.2,  $\beta$ 2 마이크로글로블린 0.07 mg/L으로 정상이었다. 철분제와 유제품 복용 중단 뒤 점액성 혈변은 사라졌으며 추적 부분트롬보플라스틴 시간은 34 sec로 정상화되었다. 원인 미상의 저보체혈증은 지속되어 저보체성 혈관염 의심 하 저용량 프레드니솔론 투약 6개월 후 C3/C4 71/15 mg/dL, 혈색소 11.5 g/dL, 혈소판 159,000/ $\mu$ L 이었다, 이후 환아 혈청 소듐, 포타슘은 정상, 신기능 정상이나, 중탄산염 15.6-21 mEq/L, 음이온차 14-17의 대사이상을 계속 보여 소변 pH 5.5, 소변 칼슘/크레아티닌 비율 0.2, 세뇨관 산증에 대한 NGS 유전자 패널검사(1차 분석: ATP6V0A4, ATP6V1B1, CA2, SLC4A1, SLC4A4, 2차분석: ATP6V0A4, ATP6V1B1, ATP6V1C2, BCS1L, CA2, CLCN7, CLDN16, FOXI1, Gene symbol, GNA11, RMND1, SLC4A1, SLC4A4, VAX2, WDR72, ABCC8, ACAD9, ACADM, ACADS, ACADVL, ACE, ACTN4, AGT, AGTR1, AGXT, AHI1, ALG2, ANKS6, APPL1, AQP2, ARL13B, ATP6V0A4, ATP6V1B1, B2M, B9D1, B9D2, BBS1, BBS2, BBS4, BCS1L, BSND, CA2, CASQ1, CASR, CC2D2A, CCR6, CD2AP, CEP120, CEP290, CFH, CFTR, CLCN5, CLCN7, CLCNKA, CLCNKB, CLDN16, COQ2, COQ6, COQ8A, COQ8B, COQ9, COX10, COX15, CPT2, CTNS, CUBN, CUL3, CYP27B1, DARS2, DGUOK, DYNC2H1, DYNC2I1, DYNC2I2, DYNC2LI1, EGF, EHHADH, ENPP1, ETFA, ETFDH, EVC, EVC2, FAH, FANCI, FBXL4, FGF23, FGFR3, FH, FN1, FOXI1, FXSD2, GATA3, GCM2, GDNF, GLI3, GLIS2, GNAS, GRHRP, HADH, HADHA, HNF1A, HNF1B, HNF4A, HOGA1, IFT122, IFT140, IFT172, IFT27, IFT43, IFT52, IFT80, IL6, INF2, INPP5E, INS, INVS, IQCB1, IVD, KCNJ1, KIAA0586, KLHL3, LAMB2,

LDHA, LRP2, LRP5, LRPPRC, LRRK1, MITF, MKS1, MPV17, MT-ATP6, MT-CO1, MT-CO2, MT-CO3, MT-CYB, MT-ND1, MT-ND4, MT-ND6, MTOR, MT-TK, MT-TL1, NAGLU, NDUFAF5, NDUFB8, NEK1, NEK8, NPHP1, NPHP3, NPHP4, NPHS1, NPHS2, NR3C2, OCRL, OFD1, OTC, PAX2, PC, PDHB, PDSS2, PHEX, PIK3C2A, PKD1, PKD2, PKHD1, POLG, PRCC, PRODH, PUS1, REN, RET, RMND1, RPGRIP1L, RRM2B, RYR1, SCNN1A, SCNN1B, SCNN1G, SCO2, SDC CAG8, SDHB, SDHC, SDHD, SLC12A1, SLC12A3, SLC26A1, SLC2A2, SLC34A1, SLC34A3, SLC4A1, SLC4A4, SLC5A1, SLC5A2, SLC9A3, SPP1, STIM1, SUCLG1, SURF1, TCTEX1D2, TCTN2, TFE3, TFEB, TMEM216, TMEM67, TMEM70, TRAF3IP1, TRMU, TRPM6, TRPV4, TSC1, TTC 21B, TYMP, UMOD, UQCC2, UQCRC2, UQCRFS1, VEGFA, VIPAS39, VPS33B, WDR19, WDR35, WDR72, WNK1, WNK4, WT1, YARS2)을 하였으나 음성이었다. 환자의 지속적인 혈소판 감소, 대사산 증에 대한 검사를 위하여 탠덤매스 분석을 시행하였으나 음성이었다. 외래 관찰 도중 내반슬 소견 계속되어 생리적 내반슬보다는 구루병 의심되어 시행한 검사상 알칼리성 인산분해효소 400-500 U/L로 증가된 소견, 3.6-4.5 mg/dL의 경미한 저인산혈증, 비타민 D3 23 ng/mL, 부갑상샘호르몬 89 pg/mL을 보였으나 FePO<sub>4</sub> 5.5%, 손목 엑스 선 방사선 촬영에서는 요골, 척골의 함몰과 해침은 보이지 않아 구루병 또는 Fanconi 증후군을 진단할 정도는 아니었다. 복부 초음파 검사에서는 1.3 cm의 부비장(accessory spleen) 외의 신장석회증, 간비종대와 같은 특이 소견은 없었다. 비타민 D3 투약하였으며, 6개월 이후 검사한 비타민 D3 32 ng/mL, 부갑상샘호르몬 38 pg/mL, 알칼리성 인산분해효소 300 U/L으로 감소하였다. 이후 환아는 1 cm 정도의 간비대가 지속되어 1년 후 4세경 재시행한 복부초음파상 다결절성 병변, 간 컴퓨터 단층 촬영에서 골수의 조혈 소견을 보였다. 관련 유전자에 대해 NGS를(골수의 조혈소견 관련: ERBB2, EPO, HMGA2, BMP6, EZH2, ANPEP, ASXL1, KMT2A, MIR223, CD34,

CD177, CDKN2B-AS1, KIT, FLT3, FGF2, IDH1, IDH2, HRAS, IL3, JAK1, JAK2, MEG3, CXCL8, CSF2, CSF3, LBR, FGFR2, FKBP5, IFNA1, IFNA2, CALR, GATA1, DNMT, MPIOG6B, MPL, MIR146B, SELP, TNFSF11, TGFB1, TIMP1, NPM1, U2AF1, VPS45, STAT5A, STAT5B, SRC, SRSF2, TCIRG1, TET2, THPO, SH2B3, CXCL12, WT1-AS, TNFRSF11B, 간내 조혈소견 관련: ERBB2, EPO, HMGA2, BMI1, BMP6, EZH2, ETV6, BCL2L1, F5, PTPN11, HMOX1, H19, HFE, ANXA5, PRDM16, GNB1, GYPA, GZMB, MIR127, KRAS, MIR10A, KMT2A, MIR223, MIR34A, G6PC3, CDKN2B, CDKN2B-AS1, CFLAR, KIT, KITLG, FLT3, FGF2, IDH1, HP, HRAS, IL11, IL3, CEBPA, JAK2, CHEK2, MEG3, ATRX, CXCL8, CR1, CSF1, CSF2, CSF3, FGFR2, IFNG, IFNA1, IFNA2, IRF1, CD55, GATA1, CD59, MT-TL1, RUNX1, DNMT1, DNMT, MPIOG6B, CDKN1C, MIR146B, SELP, EGR1, NF1, TNF, TNFSF11, TGFB1, PDGFRA, PDGFRB, NPM1, CREBBP, PF4, TOP1, TP53, STAT3, STAT5B, SRC, TF, TFRC, THBD, TERT, TERC, TET2, THPO, SOCS3, NUP98, NRAS, WT1, WT1-AS, TNFRSF11B) 시행하였으나 이상 소견은 없었다.

1년 후 5세경 추적 검사상 아스파르테이트아미노전달효소/알라닌아미노전달효소 123/113 U/L, 알칼리성 인산분해효소 687 U/L, 감마 글루타밀 전이효소 109 U/L, 총 빌리루빈 0.42 mg/dL, 혈청 칼슘/인 9.4/3.55 mg/dL, 중탄산염 23.5 mEq/L, 혈색소 12.1 g/dL, 혈소판 196,000/ $\mu$ L, 합토글로빈 7 mg/dL, C3/C4 101/24 mg/dL, 비타민 D3 30.3 ng/mL, 부갑상샘호르몬 45.9 pg/mL, 알파 태아단백 128  $\mu$ g/L, 복부 초음파 상 간경화와 약간의 비장비대(9.6 cm), 전반적인 신질환 양상을 보였다. 간 조직검사상 결절성 간경화 소견이 보고되었다. *FAH* 유전자에서 발견된 불확실성 변이형 2개(Table 1) (c.107T> C(p.Ile36Thr).c.614T>C (p.Phe205Ser)가 타이로신혈증에 의한 간, 신장 증상을 야기했을 수도 있겠다고 판단하여, 혈장 타이로신, 소변 유기산 검사를 시행하였으며 혈장 타이

**Table 1. Result of Next Generation Sequencing of Patient**

Clinical significance	Nucleotide	Amino acid	Genotype	dbSNP	ExAC <sup>†</sup>
Uncertain significance	NM_000137.2:c.107T>C	NP_000128.1:p.Ile36Thr	Heterogenous	rs774648934	0.00
Uncertain significance	NM_000137.2:c.614T>C	NP_000128.1:p.Phe205Ser	Heterogenous	-	-

Abbreviations: dbSNP, database of single nucleotide polymorphism; ExAc, exome aggregation consortium.

**Table 2. Comparison of Cases of Tyrosinemia Reported in Korea**

Author, year	Han, 1996 <sup>(1)</sup>	Kim, 2002 <sup>(5)</sup>	Kim, 2002 <sup>(5)</sup>	Cho, 2004 <sup>(6)</sup>	Park, 2009 <sup>(7)</sup>	Choi, 2014 <sup>(8)</sup>	Yang, 2020
Diagnosis Age, Sex	5 month, male	4 days, female	7 month, female	4 month, male	47 days, female	14 days, female	57 months, female
Familial history	Sepsis, twin sister (deceased)	None	Diabetes mellitus (grandfather)	Hepatitis B virus carrier (mother)	None	None	None
Clinical features	Hepatosplenomegaly Abnormal liver function test	Vomiting Tachypnea	Jaundice Vomiting Poor oral intake	Jaundice	Abnormal Newborn screening test	Abnormal Newborn screening test	Hepatosplenomegaly Abnormal liver function test
Laboratory studies							
White blood cell (μL)	6100	17600	15500	22700			7530
Hemoglobin (g/dL)	9.8	16.5	12.9	11.5			12.1
Hematocrit (%)	28.7	50	38.8				38.2
Platelet (μL)	119000	160000	328000	291000			196000
Bicarbonate (mEq/L)		17.3					24.4
Calcium(mg/dL)	8.2						9.4
Phosphorus (mg/dL)	1.4						3.6
Aspartate aminotransferase (U/L)	132	60	1095	209	55	54	123
Alanine aminotransferase (U/L)	34	22	1885	696		42	113
Alkaline phosphatase (U/L)	2058	768	2672	3216	1650	1624	687
Gamma-glutamyl transferase (U/L)				55			109
Albumin (g/L)	3	3.6	3.8	3.6			4.4
Total bilirubin (mg/dL)		18.1	18.0	9.2			0.42
Direct bilirubin (mg/dL)		0.3	9.3	4.8			0.34
Glucose (mg/dL)		46	56				86
Lactate dehydrogenase (U/L)		921	1462				285
Prothrombin time (sec)	32.7	100	100	165			12.4
Partial thromboplastin time (sec)	74.1	106	134	240			36.8
Ammonia (μg/dL)	99	286		240		64.4	
Lactate (mmol/L)	1.5				6.5		1.0
Alpha-fetoprotein (μg/L)	1090650			31242		7292	128.6
Serum amino acid (mmol/mL)							
Methionine	492	57	563	309.2	199		43.6
Tyrosine	921.3	636	739	732.6	481	400	414.5
Phenylalanine	183.4	147	1003	411.1	155		82.2
Asparagine				282.9			
Urine amino acid (μmol/g Creatinine)	Methionine 959.4 Threonine 1031 Phenylalanine 24.2 Hydroxyproline 205 Throsine 1507 Proline 101 Alanine 1159 Asparagine 485 Citruiline 33.6	Histidine 5301 Threonine 1349 Tyrosine 1976 Hydroxyproline 2287 Cystathionine 1147 Proline 993 Lysine 3352 Alanine 2628	Histidine 28743 Threonine 32613 Tyrosine 21275 Hydroxyproline 1548 Cystathionine 804 Proline 770 Lysine 1781 Alanine 6216				
Urine organic acid (mmol/mol creatinine)	Succinylacetone* p-hydroxyphenyllactate* p-hydroxyphenylpyruvate* Acetyltyrosine*	4-hydroxyphenyllactate* 4-hydroxyphenylpyruvate* 4-hydroxyphenyllactate*	Succinylacetone 8.44 4-hydroxyphenyllactate 271.28 4-hydroxyphenylpyruvate 373.63 phenyllactate 670.86	Not available	Succinylacetone 28 4-hydroxyphenyllactate 893 4-hydroxyphenylpyruvate 563	Succinylacetone 1.9 4-hydroxyphenyllactate 616 4-hydroxyphenylpyruvate 310	Succinylacetone 7.2 4-hydroxyphenyllactate 98.5 4-hydroxyphenylpyruvate 2465.3 4-hydroxyphenyllactate 98.5
Radiologic studies	Hepatosmegaly Liver cirrhosis Enlarged kidney, both	Not available	Enlarged kidney, both Increased echogenicity of liver	Increased echogenicity of periportal area of liver Thickening of gallbladder wall	Ascites Decreased echogenicity of liver	Not available	Nodular cirrhosis Accessory spleen
Genetic studies	Not available	Not available	Not available	Not available	FAH mutation c.960+1130_+1260+10539d e18036	FAH mutation c.536A>G (p.Gln179Arg) c.913+5G>A	FAH mutation c.107T>C (p.Ile36Thr) c.614T>C (p.Phe205Ser)
Management	phosphate, calcitriol, carbitine supplement Tyrosine restriction diet	Fresh frozen plasma, cryoprecipitate	Fresh frozen plasma, cryoprecipitate	Phenylalanine/tyrosine restriction diet	Phenylalanine/tyrosine restriction diet NTBC	Tyrosine restriction diet NTBC	Phenylalanine/Tyrosine restriction diet NTBC
Progress	Deceased at 8 month (Liver failure)	Deceased at 6month (Liver failure)	Deceased at 7 month (Liver failure)	Observation	Deceased at 4 month (Aspiration pneumonia, sepsis)	Observation	Observation

\*Exact concentration was not presented in article.

Abbreviations: FAH, fumarylacetoacetate hydrolase; NTBC, 2-[2-nitro-4-trifluoromethylbenzoyl]-1,3-cyclohexanedione.

로신 농도의 증가(414.5 nmol/mL) 및 타이로신혈증의 특징적 소견인 SA의 증가(7.2 mmol/mol creatinine)가 확인되어 HT-1을 진단하였다(Table 2). 환자에서 발견된 *FAH* 변이는 환자의 HT-1 원인 유전자로 사료된다. 환자의 자매는 특이 증상을 보이지 않았으나, 부모에서는 각기 한개의 유전자변이가 발견되었다(Fig. 1). 생후 60개월부터 HT-1 진단 후 1.0 g/kg/d 미만으로 단백 제한식이 및 2-[2-nitro-4-trifluoromethylbenzoyl]-1,3-cyclohexanedione (NTBC, Orfadin®) 1.0 mg/kg/일로 복용을 시작하였으며, 이후 본원 및 타 병원 외래 통하여 추적관찰 중이다.

마지막 내원당시 생후 70개월로 약제는 NTBC 1.0 mg/kg/일만 복용 유지하고 있으며, 발달 지연 및 신경학적, 안과적 이상 소견 보이지 않았다. 신장 108.7 cm (24백분위), 체중 22.4 kg (86백분위)로 확인되었다. 혈색소 11.7 g/dL, 혈소판 238,000/ $\mu$ L, 아스파르트아미노전달효소/알라닌아미노전달효소 35/26 U/L, 혈청 칼슘/인 9.2/5.1 mg/dL, 알칼리성 인산 분해효소 398 U/L, 소변 SA는 검출되지 않았다.

## 고 찰

HT-1는 국내에서 매우 드문 대사질환으로 본 증례를 제외하면 2020년 현재까지 국내, 국외에 보고된 모든 국내 사례도 6례뿐이다(Table 2)<sup>4-8)</sup>.

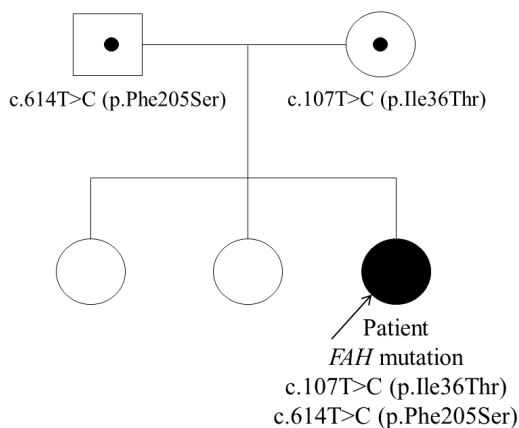


Fig. 1. Pedigree.

HT-1은 상염색체 열성질환으로 15q23-q25에 위치한 *FAH*의 돌연변이에 의해 발생하며, 현재까지 대략 100 종의 *FAH* 돌연변이가 보고되었다<sup>1)</sup>. *FAH*의 변이의 종류가 질병의 중증도나 경과에 영향을 미치는지 여부는 명확하지 않다<sup>9)</sup>. *FAH*의 기능 저하에 의한 타이로신 대사 산물, 특히 fumarylacetoacetate (FAA)와 succinylacetone (SA)의 축적으로 발생하는 독성에 의하여 HT-1의 증상이 발생한다. 본 사례의 경우는 기존의 알려진 *FAH* 돌연변이가 아닌 불확실성 변이형이 발견되어 처음에는 타이로신혈증을 고려하지 못했으나 차후에 간경화와 소변 내 SA의 발견을 통해 확진할 수 있었다.

Halvorsen의 분류에 따르면 증상 발현 시기에 따라 생후 6개월까지는 급성, 6개월에서 12개월은 아급성, 생후 12개월 이후 증상이 발현되는 경우는 만성으로 분류한다. Van Spronsen의 연구에 따르면 총 108의 HT-1 환자 중 77%가 급성, 14%가 아급성, 9%가 만성형으로 분류되었다<sup>3)</sup>. 국내사례는 모두 급성 또는 아급성이었다. 급성 HT-1은 생후 수 주 내에 급성 간부전을 보여 간비대, 간기능 부전에 의한 황달, 저혈당, 응고장애, 저알부민혈증, 알파태아단백의 상승이 관찰되며, 만성적으로는 간경화를 일으킬 수 있다<sup>10)</sup>. HT-1은 간세포암종의 발생 가능성을 증가시키는데, Ozcan 등에 따르면 80%의 HT-1 환자에서 간 영양상감사상 간내 결절 소견이 관찰되었다고 한다<sup>11)</sup>. 본 환자도 간경화 이전에 간내 결절 소견이 관찰되었다. 신경학적 증상으로는 사지 또는 복부를 침범하는 포르피린증 유사 증상, 호흡근 마비에 의한 호흡부전이 발생하며, Mitchell 등의 연구에 따르면 전체 환자 중의 42%에서 신경학적 증상이 발생했으며, 신경학적 증상을 보인 환자 중 20%는 기계환기가 필요할 정도의 호흡근 마비를 보였으며, 70%는 사망하였다<sup>12)</sup>. 장기적으로는 인지기능, 학습능력의 저하를 일으킬 수 있다<sup>2)</sup>. 신장 질환으로는 Fanconi 증후군, 비타민D 저항성 구루병이나 만성 신부전이 발생할 수 있으며, Masurel-Paulet 등의 다기관 연구에 따르면 HT-1 진단 당시 전체 환자의 43%는 구루병, 86%는 세뇨관 질환이 확인되었다<sup>13)</sup>.

HT-1은 임상양상과 혈장 또는 소변의 SA의 상승

소견을 통하여 진단한다. 임상적으로 타이로신혈증이 의심되는 경우, 혈청 아미노산, 간기능 검사, 프로트롬빈시간/부분트롬보플라스틴 시간/국제 정상화 비율, 알파태아단백, 소변 SA를 확인해야 한다. 증상 발현 당시 혈중 타이로신 농도가 증가하지 않는 경우도 빈번하기 때문에 타이로신 농도가 증가하지 않았다고 하여 HT-1을 배제할 수 없다. 본 환자에서도 처음 검사상에서는 뚜렷한 혈중 타이로신 증가는 보이지 않았다. 진단 후에는 간과 신장에 대한 영상 검사를 포함하여 정기적으로 추적관찰이 필요하다. 타이로신혈증이 진단되는 경우, 환자의 형제자매에서도 타이로신혈증 여부를 감별하여야 한다<sup>11</sup>.

1992년 NTBC가 도입되기 전까지는 타이로신과 페닐알라닌 제한식이와 간 이식만이 치료법이었으며 상당수의 환자들은 간부전예외의한 응고장애, 간세포암종 또는 신경병증에 의한 호흡부전으로 사망하였다<sup>3</sup>). NTBC는 타이로신 이화작용에 관여하는 효소인 4-hydroxyphenylpyruvate (4-HPPD)를 억제함으로써, FAA의 생성과 축적을 막아 세포독성을 방지하는 효과를 가지고 있다(Fig. 2). NTBC가 도입된 이후 진행성 간질화와 신경학적 증상의 발현을 예방할 수 있게 되었다.

NTBC는 부작용으로 눈의 가려움증, 광과민성 사례가 보고되었다<sup>14</sup>). 동물실험에서는 각막 혼탁이 확인되었으나, 타이로신이 풍부한 식단을 시행한 대조군에서 유사한 증상을 보여 NTBC 자체의 독성보다는 혈중 타이로신 농도의 증가에 의한 것으로 사료된다<sup>15</sup>). 다른 부작용으로는 백혈구 감소증, 혈소판 감소증, 가려움증,

피부발진, 변비가 있다<sup>15</sup>). NTBC의 작용에 의하여 혈중 페닐알라닌 농도가 감소하여 성장지연, 신경학적 장애, 피부 증상을 유발하는 사례도 보고된 바 있다<sup>16</sup>).

이미 진행된 간 손상은 NTBC로도 회복되지 않아 간이식을 해왔으나 최근 간 이식에 대한 대안으로 유전자 치료가 대두되고 있다. 질병에 영향을 받은 세포들을 채취하여 유전자 치료 이후 재이식하는 ex vivo 치료법이 동물실험에서 연구되었으며, 유의한 효과를 보였다<sup>7</sup>). 아데노바이러스나 렌티바이러스 운반자를 이용한 in vivo 치료 역시 연구 중이며, 동물실험 결과 HT-1이 치료된 결과들이 2019년에 보고된 바 있다<sup>18</sup>). 아직은 의도하지 않은 면역반응, 유전자의 운반도중 발생하는 핵심 유전자의 손상, 감염 위험성, 암 발생과 같은 위험성이 있다<sup>9</sup>).

예후는 이른 시기에 진단되어 치료를 시작할수록 양호하다. 조기에 진단되어 임상양상이 발현되기 전부터 NTBC 치료를 시작한 경우 간부전과 간세포암종 발생이 감소, 신장기능이 보존되었으나, 학동기 연령 이후 지능지수, 학업능력 저하는 여전히 보고되고 있다<sup>13</sup>).

본 증례는 증상의 발현 시점 외에도 기존 증례들과 차이가 있었다. Han 등<sup>4</sup>)과 본례를 제외하고는 기존 국내 증례에서는 혈소판 감소는 보고된 바가 없었다. Yazici의 HT-1 증례보고에 따르면, 터키 내의 29명의 HT-1 환자들은 진단 연령이 평균 12.2개월이었으며 52%의 환자에서 혈소판 감소증이, 48%에서 간경화가 확인되었다<sup>20</sup>). 만성간질환이나 간경화 발생 시 유허성 비장비대에 의한 비장 격리, 간 기능 저하에 따른 혈소판조혈인자의 생성 감소로 혈소판 생성에 영향을 주는 것이 알려져 있어, 본 저자들은 혈소판 감소증과 간기능 감소가 연관되어 있을 것으로 추정하였다<sup>21</sup>). 또한 본 증례는 간기능수치가 정상이면서 C3/C4, 합도글로빈이 지속적으로 감소 소견을 보였는데, 이 또한 간기능 장애에 의한 소견으로 추정된다<sup>22</sup>). 다른 국내 증례와는 달리 본 사례에서는 근위 신세뇨관 손상이 진행되어 보이는 저인산혈증, 신세뇨관 산증을 보였으나, 정도가 심하지 않으며 저분자단백뇨나 고인산소변도 뚜렷하지 않아 Fanconi 증후군을 진단할 수 없었으며, HT-1 진단 역시 늦어지게 되었다.

본 증례 전까지 보고된 국내 사례 6례 중 4례는 증

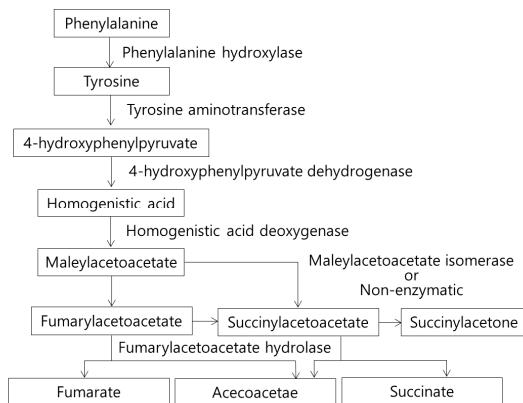


Fig. 2. Metabolism of tyrosine.

상 발현 후 진단되었으며, 나머지 2례는 탠덤매스 분석 도입으로 인해 증상 발생 이전에 조기진단 되었다. 증상 발현 후 진단된 4례 중 3례는 생후 12개월 내로 사망하였다<sup>4-8)</sup>. 2018년 이후 국내에서 국가 선천성대사 이상검사는 6종에서 HT-1을 포함하는 50여종으로 검사 범위가 확대되었다<sup>23)</sup>. 이에 따라 이전보다는 진단 시기가 빨라지며 예후 또한 개선될 것으로 기대되나, 탠덤매스 분석은 혈중 타이로신 농도만을 측정하기 때문에 신생아에게서 4-hydroxyphenylpyruvate dehydrogenase (4-HPD)가 미숙하여 발생하는 일시적인 신생아 타이로신혈증과 HT-1의 감별이 어려우며, HT 증상 발현 초기에 타이로신 증가 정도가 심하지 않은 경우 본 사례처럼 HT-1의 진단이 늦어질 우려가 있다<sup>1,24)</sup>. 타이로신과 달리 SA는 생후 초기부터 증가를 보이므로 SA 측정을 신생아 선별검사에 추가하는 것을 고려함으로써 타이로신혈증 신생아선별검사의 거짓양성과 거짓음성을 피할 수 있다. SA는 건조 혈액샘플만으로도 측정이 가능하므로, 북미처럼 SA를 신생아선별 검사 항목에 추가하는 것과 이에 대한 비용-편익 분석에 대한 적극적 연구가 필요할 것으로 생각된다<sup>25,26)</sup>.

HT-1은 구토, 수유량 감소와 같은 비특이적 증상을 보이며, 본 증례와 같이 탠덤매스 분석에서 음성 확인 뒤, 추후 재검 시 진단될 수도 있다. HT-1은 신속한 진단과 치료로 단기적 사망과 장기적 합병증을 방지할 수 있는 질병으로, SA가 포함되지 않은 탠덤매스 분석만을 시행하는 현시점에서는 임상 의뢰가 진료 과정에서 선천성대사이상검사를 했더라도 원인 미상의 알칼리성 인산분해효소의 상승, 지속되는 혈소판 감소, 경미한 감마 글루타미드 전이효소의 상승소견과 대사산 중에서도 HT-1 같은 대사이상질환을 의심해 보는 것이 신속한 진단과 치료를 위해 중요한 것으로 생각된다.

## 요 약

HT-1은 *FAH*의 돌연변이에 의한 *FAH*의 결핍으로 타이로신 대사의 중간산물인 FAA, SA가 간세포, 신세뇨관 세포에 축적되어 증상을 일으키는 대사이상질환의 일종이다. 생후 6개월 내에 증상이 발현되는 급성형의 경우 간기능 저하에 따른 간부전, 응고장애,

Fanconi 증후군, FAA 축적에 의한 델타-아미노레부릭산 탈수효소의 기능 저하에 의한 포르피린증 유사 증상이 발생한다. 증상이 생후 12개월 이후 발현되는 만성형의 경우 간경화, 간세포암종, 저인산혈증 구루병, 인지기능 저하와 같은 증상이 발생할 수 있다. 본 증례는 생후 20개월 경 간비장비대, 내반술, 대상산증으로 대사이상질환 감별을 위하여 시행한 탠덤매스 분석에서 특이 소견이 보고되지 않았으나, 57개월에 시행한 복부 초음파 검사에서 간경화, 소변 유기산 분석에서 SA 상승, NGS에서 *FAH* 돌연변이 c.107T>C (p.Ile36Thr), c.614T>C (p.Phe205Ser)가 확인되어 HT-1이 진단된 증례로, 환아는 현재까지 NTBC 및 단백질 제한식을 유지하며 특이 합병증 없이 외래 추적관찰 중이다. HT-1은 혈장 타이로신 농도가 증가하지 않은 경우도 있으며, 만성형의 경우 임상양상이 생후 12개월 이후에 나타나므로 탠덤매스 검사에서 음성 소견이 보고되어도 임상적으로 의심되는 경우 소변 유기산 분석과 같은 추가적 검사가 필요하다. 또한 기존의 탠덤매스 분석을 통하여는 HT-1이 진단되지 않는 경우가 있을 수 있어, 신생아 선별검사에서 혈장 타이로신 농도뿐 아니라 SA 농도도 추가로 확인하는 것의 비용 편익에 대한 추가적 연구가 필요하다.

## 참 고 문 헌

- 1) 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.
- 2) Pohorecka M, Biernacka M, Jakubowska-Winecka A, Biernacki M, Kuśmierska K, Kowalik A, et al. Behavioral and intellectual functioning in patients with tyrosinemia type I. *Pediatr Endocrinol Diabetes Metab* 2012;18:96-100.
- 3) van Spronsen FJ, Thomasse Y, Smit GP, Leonard JV, Clayton PT, Fidler V, et al. Hereditary tyrosinemia type I: a new clinical classification with difference in prognosis on dietary treatment. *Hepatology* 1994;20:1187-91.
- 4) Hahn SH, Pai KS, Lee KB, Park KH, Kim OH, Hong CH, et al. Acute Tyrosinemia Type 1 in a 5 Month Old Korean Boy. *J Korean Pediatr Soc* 1996;39:866-

- 72.
- 5) Kim KT, Kim YM, Park SE, Nam SO, Park JH. Two Cases of Acute Form of Tyrosinemia Type I. *J Korean Pediatr Soc* 2002;45:131-6.
  - 6) Cho JH, Shim KJ, Kim SK, Shin SH, Lee KH, Yun HS. A Case of Tyrosinemia Type 1 with Cytomegalovirus Infection. *Clin Exp Pediatr* 2004;47:111-4.
  - 7) 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.
  - 8) 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. *Ann Clin Lab Sci* 2014;44:317-23.
  - 9) Poudrier J, Lettre F, Scriver CR, Larochelle J, Tanguay RM. Different Clinical Forms of Hereditary Tyrosinemia (Type I) in Patients with Identical Genotypes. *Molecular Genetics and Metabolism* 1998;64:119-25.
  - 10) Weinberg AG, Mize CE, Worthen HG. The occurrence of hepatoma in the chronic form of hereditary tyrosinemia. *The Journal of Pediatrics* 1976;88:434-8.
  - 11) Ozcan HN, Karcaaltincaba M, Pektas E, Sivri HS, Oguz B, Dursun A, et al. Imaging liver nodules in tyrosinemia type-1: A retrospective review of 16 cases in a tertiary pediatric hospital. *European Journal of Radiology* 2019;116:41-6.
  - 12) 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.
  - 13) 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 Inher Metab Dis* 2008;31:81-7.
  - 14) Couce ML, Sánchez-Pintos P, Aldámiz-Echevarría L, Vitoria I, Navas V, Martín-Hernández E, et al. Evolution of tyrosinemia type 1 disease in patients treated with nitisinone in Spain. *Medicine (Baltimore)* 2019; 98:e17303.
  - 15) van Ginkel WG, Rodenburg IL, Harding CO, Hollak CEM, Heiner-Fokkema MR, van Spronsen FJ. Long-Term Outcomes and Practical Considerations in the Pharmacological Management of Tyrosinemia Type 1. *Paediatr Drugs* 2019;21:413-26.
  - 16) van Vliet D, van Dam E, van Rijn M, Derks TG, Venema-Liefwaard G, Hitzert MM, et al. Infants with Tyrosinemia Type 1: Should phenylalanine be supplemented? *JIMD Rep* 2015;18:117-24.
  - 17) Hickey RD, Nicolas CT, Allen K, Mao S, Elgilani F, Glorioso J, et al. Autologous Gene and Cell Therapy Provides Safe and Long-Term Curative Therapy in A Large Pig Model of Hereditary Tyrosinemia Type 1. *Cell Transplant* 2019;28:79-88.
  - 18) Kaiser RA, Nicolas CT, Allen KL, Chilton JA, Du Z, Hickey RD, et al. Hepatotoxicity and Toxicology of In Vivo Lentiviral Vector Administration in Healthy and Liver-Injury Mouse Models. *Hum Gene Ther Clin Dev* 2019;30:57-66.
  - 19) Thompson WS, Mondal G, Vanlith CJ, Kaiser RA, Lillegard JB. The future of gene-targeted therapy for hereditary tyrosinemia type 1 as a lead indication among the inborn errors of metabolism. *Expert Opinion on Orphan Drugs* 2020;8:245-56.
  - 20) Yazıcı H, Er E, Canda E, Habif S, Ucar S, Coker M. Clinical Features of 29 Patients with Hereditary Tyrosinemia I in Western Turkey. *The Journal of Pediatric Research* 2018;5.
  - 21) Mitchell O, Feldman DM, Diakow M, Sigal SH. The pathophysiology of thrombocytopenia in chronic liver disease. *Hepatic medicine : evidence and research* 2016;8:39-50.
  - 22) Baumann M, Witzke O, Canbay A, Patschan S, Treichel U, Gerken G, et al. Serum C3 complement concentrations correlate with liver function in patients with liver cirrhosis. *Hepatogastroenterology* 2004;51: 1451-3.
  - 23) Ministry of Health and Welfare. Maternal and child health service 2020. 2020. p. 192.
  - 24) Jun SH, Do Seo J, Lee K, Song J. Measurement of Succinylacetone Using HPLC-Tandem Mass Spectrometry and Establishment of a Cut-off Value. *Journal of Laboratory Medicine and Quality Assurance* 2018; 40:149-54.
  - 25) Metz TF, Mechtler TP, Merk M, Gottschalk A, Lukačič R, Herkner KR, et al. Evaluation of a novel, commercially available mass spectrometry kit for newborn screening including succinylacetone without hydrazine. *Clinica Chimica Acta* 2012;413:1259-64.
  - 26) la Marca G, Malvagia S, Pasquini E, Cavicchi C, Morrone A, Ciani F, et al. Newborn Screening for Tyrosinemia Type I: Further Evidence that Succinylacetone Determination on Blood Spot Is Essential. *JIMD Rep* 2011;1:107-9.