

Lesch-Nyhan 증후군 1례

전남대학교 의과대학 소아과학교실, 연세대학교 의과대학 소아과학교실*,
서울아산병원 소아과 의학유전학 클리닉 및 검사실†

김준성 · 이재승* · 노하영 · 김병주 · 우영종 · 박지민* · 김명관* · 김구환† · 유한욱†

A Case of Lesch-Nyhan Syndrome

Joon-Sung Kim, M.D., Jae-Seung Lee, M.D.*, Ha-Young Noh, M.D., Byung-Ju Kim, M.D.,
Young-Jong Woo, M.D., Jee-Min Park, M.D.*, Myung-Gwan Kim, M.D.*
Gu-Hwan Kim, M.S.† and Han-Wook Yoo, M.D.†

Department of Pediatrics, Chonnam National University Medical School, Gwangju,
Department of Pediatrics*, College of Medicine, Yonsei University,
Department of Pediatrics†, Medical Genetics Clinic & Laboratory,
Asan Medical Center, Seoul, Korea

Lesch-Nyhan syndrome is an X-linked recessive disorder characterized by hyperuricemia, choreoathetosis, spasticity, mental retardation, and compulsive, self-injurious behavior. This disorder results from a complete deficiency of the purine salvage enzyme, hypoxanthine-guanine phosphoribosyl transferase(HPRT). We report here on a case of Lesch-Nyhan syndrome in a 1-year, 7-month-old male who presented with frequent vomiting, failure to thrive, and developmental delay. The diagnostic work-up revealed hyperuricemia, hyperuricosuria, and medullary nephrolithiasis. The HPRT activity in the erythrocytes was undetectable with a biochemical assay. We also identified *de novo* mutation which was a deletion of the 649th base, adenosine, in HPRT gene(649delA) by analysis of cDNA using RT-PCR technique coupled with direct sequencing. (*J Korean Pediatr Soc* 2003;46: 505-509)

Key Words : Lesch-Nyhan syndrome, Hypoxanthine guanine phosphoribosyl transferase(HPRT) gene, Hyperuricemia, Nephrolithiasis

서 론

Lesch-Nyhan 증후군은 성염색체 열성 유전질환으로, 퓨린(purine) 대사 과정중 구제 및 재순환에 관여하는 효소인 hypoxanthine-guanine phosphoribosyl transferase(HPRT)의 완전 결핍으로 인한 고요산혈증, 무도성 무정위운동(choreoathetosis), 연축성(spasticity), 정신지체, 강박적인 자해 행위 등의 임상 증상들을 특징으로 하는 대사 이상 질환이다¹⁾.

1964년 Lesch와 Nyhan¹⁾에 의해 특징적인 상기 증상을 보인 형제의 증례가 처음 보고되었고, 1967년 Seegmiller 등²⁾에 의하여 이 병의 원인이 효소 HPRT의 완전 결핍으로 인한 것이 밝혀졌다. 이후 분자유전학 기술의 발달로 HPRT 유전자가 X 염색체의 장완 즉, Xq26-q27.2의 위치에 존재하고 9개의 exon

으로 구성되어 있으며 약 45 kb의 크기를 갖는 것으로 확인되었다³⁾. 결국 이 HPRT 유전자의 다양한 돌연변이로 인하여 본 질환이 초래되는데, 현재까지 200여 가지의 HPRT 유전자 돌연변이가 보고되어 있다^{4,5)}. Lesch-Nyhan 증후군은 전 세계적으로 인종에 관계없이 인구 380,000명 당 1명의 빈도로 발생하는 것으로 알려져 있으나⁵⁾, 국내의 보고는 비교적 드문 편이다^{6,7)}. X-염색체 열성으로 유전되므로 환자의 거의 대부분은 남자이지만, 드물게 여자에서도 보고되고 있다^{8,9)}. 고요산혈증은 allopurinol 등 요산 생성을 억제하는 약제의 투여로 개선이 가능하지만, 신경 증상에 대한 근본적인 치료법이 아직까지는 없는 실정이고 현재 유전자 치료에 대한 연구가 진행 중인 상태이다.

저자들은 빈번한 구토와 성장 장애, 발달 지연 등을 주소로 내원한 1년 7개월된 남아에서 생화학적 효소 분석으로 HPRT의 완전 결핍 상태임을 확인하고, HPRT 유전자에 대한 분자유전학적 분석을 통해 병인이 되는 돌연변이를 규명하였던 Lesch-Nyhan 증후군 1례를 경험하였기에 이를 문헌고찰과 함께 보고하는 바이다.

접수 : 2002년 12월 24일, 승인 : 2003년 2월 28일

책임저자 : 김준성, 전남대학교병원 소아과

Tel : 062)220-6646 Fax : 062)222-6103

E-mail : drkimjs@hanmail.net

증 례

환 아 : 박○영, 남아, 1년 7개월

주 소 : 구토, 성장 장애, 발달 지연

출생력 : 제태기간 40주, 출생 체중 3.4 kg으로 개인 산부인과에서 정상 분만으로 출생하였으며 출생 당시 및 주산기에 특이 사항은 없었다.

가족력 : 특이 소견 없음.

과거력 및 현병력 : 생후 3개월경부터 경구 섭취와 배뇨량이 서서히 감소하고 자주 보채는 양상을 보이다가 심한 탈수와 기면 상태로 본원으로 전원되어 시행한 검사에서 급성 신부전, 대사성 산증, 빈혈 소견 등이 관찰되었다. 수액 공급, 수혈 등 보존적인 치료 후에 환자의 전반적인 상태는 현저하게 호전되어 퇴원하였다. 그 후 추적 관찰이 되지 않다가, 생후 1년 7개월에 빈번한 구토와 경구 섭취량의 감소, 성장 장애, 발달 지연 등을 주소로 다시 내원하였다.

진찰 소견 : 내원 당시 체온은 36.6°C, 맥박 100회/분, 호흡 28회/분, 혈압 100/70 mmHg였으며, 체중은 8.7 kg(3 백분위수 미만), 신장 77.6 cm(3-10 백분위수), 두위 45.0 cm(3-10 백분위수), 흉위 45.6 cm(3-10 백분위수)이었다. 환자의 의식은 비교적 명료하였으나, 자주 보채는 양상이었고 전반적으로 영양 상태가 불량하였으며 중등도 탈수 증상으로 피부, 입술 및 구강 점막이 건조하였다. 행동 이상이나 자해로 인한 손상은 관찰되지 않았다. 한국판 영유아 발달 검사(대한소아과학회 발달 소위원회편)에서 환아는 누운 자세에서 뒤집기가 가능한 정도의 조대운동 발달을 보이고 있었고, 떨어져 있는 곳의 물건을 손을 뻗어 잡으며, 낮가림을 하고, '마마, 바바' 같은 소리를 내며, 책장을 넘기는 소견을 보여서 발달지수 40점 정도로 현저한 발달 지연을 보였다. 신경학적 검사상 상하지의 심부건 반사가 항진되고 하지의 연속성이 증가된 소견이 관찰되었다.

검사 소견 : 말초 혈액 검사에서 혈색소 12.3 g/dL, 백혈구

7,200/mm³, 혈소판 298,000/mm³이었고, CRP는 음성이었다. 생화학 검사상 혈당 97 mg/dL, Na/K/Cl 137/3.6/100 mEq/L, Ca/iP 10.8/5.4 mg/dL, AST/ALT 46/24 IU/L, BUN/Cr 32.9/0.7 mg/dL, 총단백/알부민 7.0/4.8 g/dL였고, 혈청 요산이 15.2 mg/dL(정상: 1.7-5.8)로 상승되어 있었다. 소변 검사에서는 적혈구 10-19/HPF, 요산 결정체 5-9/LPF의 소견을 보였으며, 무작위 소변에서의 요산/Cr 비는 4.6(97/21 mg/dL)이었고, 24시간 소변에서 측정된 요산 배설량은 155 mg(17.8 mg/kg/day)이었다. 뇌 자기공명영상에서 정상 소견을 보였으며 식도조영술, 상부위장관조영술, 복부 X-선 촬영 등에서도 특이 소견은 없었다. 신장 초음파 검사에서 양측 신 피질과 신 수질의 경계가 불분명하고 에코가 미만성으로 증가되어 있었으며 신 수질 부위에 다발성의 결석 음영이 관찰되었다(Fig. 1). 적혈구에서 생화학적 효소 분석을 시행하여 HPRT 효소의 활성도를 측정한 결과, 0 nmol/min/mg hemoglobin(정상: 7-15)으로 HPRT의 완전 결핍 소견을 보였다.

분자 유전학적 검사 : 환아와 환아의 어머니의 말초 혈액에서 분리된 백혈구에서 mRNA를 추출한 후에 역전사(reverse transcription)와 중합효소 연쇄반응(polymerase chain reaction, PCR)을 시행하여 HPRT cDNA를 증폭하고 전기영동해서 PCR 산물을 얻었다. 이 PCR 산물을 다시 BigDye ver.3.0 terminator와 30-35회 cycle 반응을 시키고 전기영동한 후 DNA collection software를 이용하여 염기서열 분석을 시행한 결과, 환아의 어머니는 정상이었으나 환아는 HPRT 유전자의 649번째 염기인 adenosine이 결실된 소견을 보여서(Fig. 2), HPRT 유전자의 649delA 돌연변이에 의한 Lesch-Nyhan 증후군으로 확진되었다. 환아의 어머니는 이 부위에서의 결실이 없어서 새로운 돌연변이(*de novo mutation*)인 것으로 생각되었지만 배아 모자이시즘(*germinal mosaicism*)의 가능성도 배제할 수 없었다.

치료 및 경과 : 환아는 현재 요산 생성의 감소를 위한 allopurinol, 요의 알칼리화를 위한 중탄산염(bicarbonate), 연속성 억제제를 위한 baclofen 등의 약물 투여와 함께 재활 치료를 받으

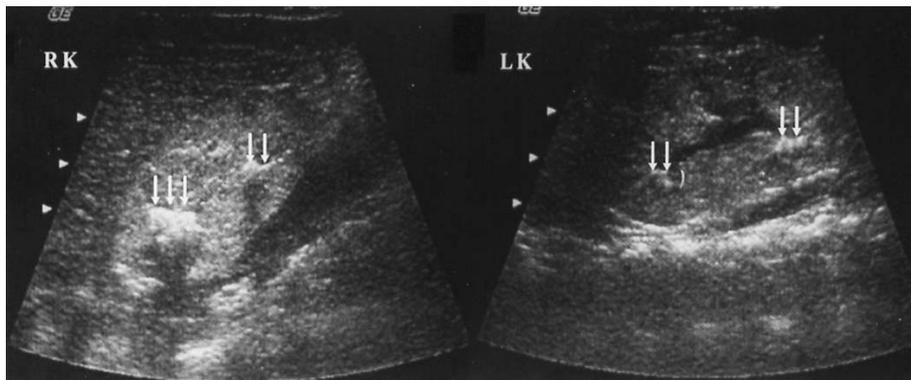


Fig. 1. Renal ultrasound shows multiple echogenic foci with posterior acoustic shadows representing medullary nephrolithiasis in the both kidneys(white arrows). RK stands for the right kidney, and LK for the left kidney.

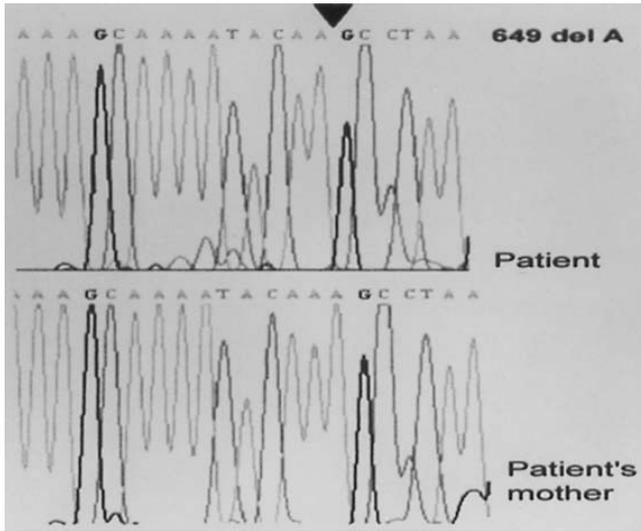


Fig. 2. Partial sequence of HPRT cDNA of the patient and his mother. Note the deletion of adenosine(A) in the patient compared with his mother.

며 추적 관찰 중인 상태이다. 그리고 부모와의 유전 상담을 통하여 향후의 임신 시에는 융모막 융모나 양수 세포에서 HPRT 효소 활성도를 측정하거나 HPRT 유전자에 대한 산전 스크리닝을 시행해서 Lesch-Nyhan 증후군 및 돌연변이의 발생 여부를 검사하기로 하였다.

고 찰

퓨린 대사에서 HPRT 효소는 퓨린 염기인 hypoxanthine과 guanine을 각각 inosine monophosphate(IMP)와 guanosine monophosphate(GMP)와 같은 뉴클레오티드(nucleotides)로 전환시키는 대사성 구제 경로(salvage pathway)의 촉매 역할을 한다. HPRT 효소의 결핍에 의해 IMP와 GMP의 생산이 저하되면 퓨린의 *de novo* 합성이 증가하게 되고 과도한 요산이 생산되어 결국 신장과 근골격계 증상을 초래하게 된다. 또한 중추 신경계에서는 이와 같은 퓨린 구제 경로의 붕괴로 인하여 뇌 세포에 필요한 뉴클레오티드를 생산할 수 없게 된다¹⁰.

1967년 Seegmiller 등²⁾에 의해 Lesch-Nyhan 증후군이 HPRT 효소의 완전 결핍에 의해 발생하는 것으로 처음 기술되었고, 그 후 분자유전학 기술의 발달로 Jolly 등^{11, 12)}은 인간 HPRT에 대한 유전자 클론의 특성을 밝히고 HPRT를 암호화하는 mRNA에 대한 1.6 kb 크기의 cDNA를 클로닝하여 이 cDNA의 전체 nucleoside 배열 순서도 밝혔다. Patel 등³⁾은 HPRT 유전자가 X 염색체의 장완 즉, Xq26-q27.2의 위치에 존재하며 9개의 exon으로 구성되어 있고 약 45 kb의 크기를 갖는다고 보고하였다. 결국 이 HPRT 유전자의 돌연변이에 의해 HPRT 결핍이 초래되는데, 돌연변이는 9개의 exon 모두에서 확인되어 있는데 단일염기 치환이나 결실, 삽입, 중복 등 매우 다

양한 양상으로 나타난다⁴⁾. 본 증례에서는 HPRT 유전자의 649 번째 염기인 adenosine의 결실, 즉 649delA 돌연변이를 확인하였다.

Lesch-Nyhan 증후군의 임상 양상은 크게 신경학적, 신장, 근골격계 증상 등 세 가지로 나눌 수 있다. 신경학적 증상으로 생후 3-6개월경부터 나타나는 발달 지연과 성장 장애, 빈번한 구토와 함께 강박적인 자해 행위, 구음장애, 정신 지체(IQ 40-80)를 포함한 인지 장애, 연속성, 무도성 무정위운동, 근긴장도 이상, 운동실조 등이 있다. 신장 증상으로는 오렌지색의 요산 결정뇨, 혈뇨, 요산에 의한 신결석, 폐쇄성 신병증 등이다. 근골격계 증상은 급성 통풍성 관절염과 피하조직이나 팔꿈치, 무릎, 손가락, 발가락 등에 통풍이 형성된다고 하나, 대개의 환아는 섭식 장애가 있어서 통풍 발생은 드물다⁵⁾. 또한 HPRT 효소의 잔여 활성도에 따라서는 다음과 같은 세 가지 형태의 임상 증후군으로 나타난다. 즉, 남아있는 효소 활성도가 적어도 8% 이상인 환자의 경우는 고요산혈증으로 인해 사춘기 이후에 신결석, 통풍 등이 초래되는 'Kelley-Seegmiller 증후군'과 연관되고, 효소의 잔여 활성도가 1.5-8%인 경우는 요산 과다 생산과 함께 사소한 서투름에서 심각한 추체외로 및 추체로 운동 장애까지 다양한 신경학적 장애가 초래되는 Lesch-Nyhan 증후군의 '신경학적 변이형(neurologic variants)'으로 간주된다. 반면에 HPRT의 잔여 활성도가 1.5% 미만으로 완전히 결핍된 환자에서는 요산 과다 생산과 연속성, 무도성 무정위운동을 포함하는 심각한 신경학적 장애, 다양한 정도의 인지 장애, 강박적인 자해 행위를 포함한 행동 장애 등이 임상적으로 나타나게 되는 'Lesch-Nyhan 증후군'에 해당된다^{5, 13)}.

본 질환에서 특징적으로 나타나는 정신 지체와 자해 행위 등의 증상에 대한 정확한 기전은 현재까지 불분명한 상태이지만, HPRT 결핍이 기저핵(basal ganglia)의 도파민(dopamine) 전달 체계의 기능 이상과 밀접한 관련이 있다는 근거로 다음의 3가지 연구 결과가 있다. 즉, 3명의 Lesch-Nyhan 증후군 환자에 대한 부검 결과 미상핵(caudate nucleus)과 피각부(putamen)에서 도파민의 양과 DNA 합성 효소가 현저히 감소되어 있었고¹⁴⁾, 신생 환아에서 neurotoxin 6-hydroxydopamine으로 도파민을 고갈시키고 3,4-dihydroxyphenylalanine(L-dopa)을 투여하게 되면 본 질환에서 보이는 것과 유사한 자해 행위가 나타났으며¹⁵⁾, HPRT-결핍 돌연변이 마우스 주에서 선조체(striatum)의 tyrosine hydroxylase와 도파민 운반체의 수가 감소하였다¹⁶⁾. 이와 같이 본 질환에서 나타나는 도파민 결핍을 증명하기 위하여, 1996년 Wong 등¹⁷⁾은 도파민 운반체에 결합하는 리간드(ligand)를 이용하여 전형적인 Lesch-Nyhan 증후군 환자 6명의 미상핵과 피각부에서 도파민-함유 신경원의 농도를 측정하였는데, 환자군에서는 정상 대조군에 비해 도파민 운반체에 결합하는 비율이 미상핵에서 50-63% 감소하였고 피각부에서는 64-75% 감소하였다. 이런 이상은 기저핵에만 국한되는 것이 아니라 모든 도파민성 경로에 영향을 미치게 된다. 즉, 도파민 결핍은 전반적인

고 발달성 기원으로 보이고, 정신 지체나 자해 행위와 같은 본 질환의 특징적인 신경정신학적 표현 양상에 기여함을 시사한다.

Lesch-Nyhan 증후군의 진단은 상기한 특징적인 임상 증상들과 함께 고요산혈증, 고요산뇨증, 신결석을 확인하고 배양된 피부 섬유아세포 또는 적혈구에서 HPRT 효소의 활성도가 없음을 증명함으로써 이루어진다^{2, 5-10)}. 본 증례에서도 일부 행동 장애와 통풍을 제외한 특징적인 임상 양상들과 고요산혈증, 요산 결정뇨, 고요산뇨증, 혈뇨, 요산 결석 등을 관찰하였으며 HPRT 효소의 완전 결핍상태와 원인이 되는 HPRT 유전자 돌연변이를 확인하였다. 산전에는 산모에게서 용모막 검사나 양수 검사를 통해 배양된 태아 세포에서 HPRT 효소의 활성도가 없음을 확인할 수 있다. 1968년 Fujimoto 등¹⁸⁾은 제태 20주 이전의 태아기에 양수천자로 얻어진 세포에서 HPRT 활성도를 자가방사선학적 검사로 측정하여 본 질환을 확인할 수 있다는 것을 처음 제시하였고, 이를 이용하여 Boyle 등¹⁹⁾은 산전 진단과 치료적 유산을 시행하였다. 본 증례 환자의 어머니는 보인자가 아니기 때문에 재발률은 낮아지지만, 배아 모자이시즘의 가능성도 있어서 일반 모집단에 비해서는 재발률이 높으므로 상담을 통해 다음 임신 시에는 산전 유전자 검사를 시행하도록 하였다.

본 질환의 신경 증상들에 대한 근본적인 치료법이 아직까지는 없는 실정이지만, 지지요법으로 소아과, 신경과, 신장과, 류마티스과, 재활의학과 등의 다각적인 접근을 통해 환자의 병의 진행과 예후를 호전시키기 위한 건강 관리를 해주어야 하고 자해하는 환아들을 위해서 억제제 등을 사용할 수 있으며 행동치료도 이용되고 있다. 고요산혈증에 의한 신장이나 근육격계 증상은 xanthine oxidase 억제제인 allopurinol 등 요산 생성을 억제하는 약물의 투여로 개선이 가능하지만, 불행하게도 allopurinol은 신경학적 증상에 대해서는 아무런 효과가 없다^{5, 20)}. 그 외의 약물요법으로 요의 알칼리화를 위한 중탄산염이나 연속성 억제제를 위한 baclofen 등을 투여할 수 있다. 현재 신경 증상에 대한 보다 효과적인 치료 전략의 일환으로 유전자 치료에 대한 연구가 진행중이다⁵⁾. 드물게는 약 40세까지 생명을 유지하지만¹³⁾, allopurinol 등의 약물 치료가 없이 관리가 잘 안된 경우에는 5세 이하의 연령에서 신부전, 패혈증, 흡인성 폐렴, 돌연사 등으로 사망하는 불량한 예후를 보인다^{5, 13, 20)}.

결론적으로, 발달 지연과 성장 장애 등을 주소로 내원하는 환아에서 Lesch-Nyhan 증후군도 한 원인이 될 수 있으므로 반드시 감별 진단에 포함시켜야 하겠고, 아울러 HPRT 효소의 활성도 측정이나 HPRT 유전자 분석을 통한 산전 진단의 중요성을 깊이 인식하는 것이 필요하다.

요 약

저자들은 빈번한 구토와 성장 장애, 발달 지연 등을 주소로 내원한 1년 7개월된 남아에서 HPRT에 대한 생화학적 효소 분석을 통해 진단하고, HPRT 유전자에 대한 분자유전학적 분석을

시행하여 병인이 되는 돌연변이가 확인된 Lesch-Nyhan 증후군 1례를 경험하였기에 이를 문헌고찰과 함께 보고하는 바이다.

참 고 문 헌

- 1) Lesch M, Nyhan WL. A familial disorder of uric acid and central nervous system function. *Am J Med* 1964;36:561-70.
- 2) Seegmiller JE, Rosenbloom FM, Kelly WN. Enzyme defect associated with a sex-linked human neurological disorder and excessive purine synthesis. *Science* 1967;155:1682-4.
- 3) Patel PI, Framson PE, Caskey CT, Chinault AC. Fine structure of the human hypoxanthine guanine phosphoribosyltransferase gene. *Mol Cell Biol* 1986;6:393-403.
- 4) Sculley DG, Dawson PA, Emmerson BT, Gordon RB. A review of the molecular basis of hypoxanthine-guanine phosphoribosyl transferase(HPRT) deficiency. *Hum Genet* 1992; 90:195-207.
- 5) Jinnah HA, Friedmann T. Lesch-Nyhan disease and its variants. In: Scriver CR, Beaudet AL, Sly WS, Valle D, editors. *The metabolic and molecular bases of inherited disease*. 8th ed. New York: McGraw-Hill Co, 2001:2537-70.
- 6) Choi Y, Koo JW, Ha IS, Yamada Y, Goto H, Ogasawara N. Partial hypoxanthine-guanine phosphoribosyltransferase deficiency in two Korean siblings - a new mutation. *Pediatr Nephrol* 1993;7:739-40.
- 7) Kim KJ, Yamada Y, Suzumori K, Choi Y, Yang SW, Cheong HI, et al. Molecular analysis of hypoxanthine guanine phosphoribosyltransferase(HPRT) gene in five Korean families with Lesch-Nyhan syndrome. *J Korean Med Sci* 1997;12:332-9.
- 8) Hara K, Kashiwamata S, Ogasawara N, Ohishi H, Natsume R, Yamanaka T, et al. A female case of the Lesch-Nyhan syndrome. *Tohoku J Exp Med* 1982;137:275-82.
- 9) Ogasawara N, Stout JT, Goto H, Sonta S, Matsumoto A, Caskey CT. Molecular analysis of a female Lesch-Nyhan patient. *J Clin Invest* 1989;84:1024-7.
- 10) Murray AW. The biological significance of purine salvage. *Ann Rev Biochem* 1971;40:811-8.
- 11) Jolly DJ, Esty AC, Bernard HU, Friedmann T. Isolation of a genomic clone partially encoding human hypoxanthine phosphoribosyltransferase. *Proc Natl Acad Sci USA* 1982; 79:5038-41.
- 12) Jolly DJ, Okayama H, Berg P, Esty AC, Filpula D, Bohlen P, et al. Isolation and characterization of a full-length expressible cDNA for human hypoxanthine phosphoribosyltransferase. *Proc Natl Acad Sci USA* 1983;80:477-81.
- 13) Christie R, Bay C, Kaufman IA, Bakay B, Borden M, Nyhan WL. Lesch-Nyhan disease: clinical experience with nineteen patients. *Dev Med Child Neurol* 1982;24:293-306.
- 14) Lloyd KG, Hornykiewicz O, Davidson L, Shannak K, Farley I, Goldstein M, et al. Biochemical evidence of dysfunction of brain neurotransmitters in the Lesch-Nyhan syndrome. *N Engl J Med* 1981;305:1106-11.
- 15) Breese GR, Criswell HE, Duncan GE, Mueller RA. A dopamine deficiency model of Lesch-Nyhan disease: the neonatal-6-OHDA-lesioned rat. *Brain Res Bull* 1990;25:447-84.
- 16) Jinnah HA, Wojcik BE, Hunt M, Narang N, Lee KY, Gold-

- stein M, et al. Dopamine deficiency in a genetic mouse model of Lesch-Nyhan disease. *J Neurosci* 1994;14:1164-75.
- 17) Wong DF, Harris JC, Naidu S, Yokoi F, Marenco S, Dannels RF, et al. Dopamine transporters are markedly reduced in Lesch-Nyhan disease in vivo. *Proc Natl Acad Sci USA* 1996;93:5539-43.
- 18) Fujimoto WY, Seegmiller JE, Uhlendorf BW, Jacobson CB. Biochemical diagnosis of X-linked disease in utero. *Lancet* 1968;2:511-2.
- 19) Boyle JA, Raivio KO, Astrin KH, Shulman JD, Graf ML, Seegmiller JE, et al. Lesch-Nyhan syndrome: preventive control by prenatal diagnosis. *Science* 1970;169:688-9.
- 20) Mizuno T. Long-term follow-up of ten patients with Lesch-Nyhan syndrome. *Neuropediatrics* 1986;17:158-61.
-