

신경 및 위장관 증세를 동반한 Erythropoietic Protoporphyria 환아 1예

연세대학교 의과대학 소아과학교실, *병리학교실

김 보 현 · 박 영 년* · 정 기 섭

A Case of Erythropoietic Protoporphyria with Severe Liver Dysfunction and Neurological Symptoms

Bo Hyun Kim, M.D., Young Nyun Park, M.D., Ph.D.* and Ki Sup Chung, M.D.

Departments of Pediatrics and *Pathology, Yonsei University College of Medicine, Seoul, Korea

Erythropoietic protoporphyria is a genetic disorder due to a deficiency of ferrochelatase resulting in excessive accumulation and excretion of protoporphyrin. The predominant clinical feature is photosensitivity. Severe hepatic failure occurs in a small percentage of patients, and neurological symptoms are very rare. We report a case of erythropoietic protoporphyria associated with severe hepatic dysfunction and neurological symptoms. A 9-year-old girl presented with severe abdominal pain, nausea, weakness and pain of extremities, and urinary retention. Ultrasonogram and abdominal CT scanning revealed a diffuse infiltrated and enlarged liver. Liver biopsy showed deposition of dense dark brown pigment within the bile, hepatocytes and Kupffer cells. Plus, dense dark brown deposits gave a red birefringent under polarize light. Porphyrin studies demonstrated markedly elevated serum free erythrocyte protoporphyrin. This girl was diagnosed as erythropoietic protoporphyria with severe liver dysfunction and neurological symptoms. (**Korean J Pediatr Gastroenterol Nutr 2005; 8: 263~268**)

Key Words: Erythropoietic protoporphyria, Neurological symptoms, Liver dysfunction

서 론

포르피린증은 heme 생합성 과정에 관계하는 효소

접수 : 2005년 7월 28일, 승인 : 2005년 8월 30일
책임저자 : 정기섭, 120-752, 서울시 서대문구 신촌동 134
연세대학교 의과대학 소아과학교실
Tel: 02-2228-2053, Fax: 02-393-9118
E-mail: kschung58@yumc.yonsei.ac.kr

들의 부분적 혹은 완전 결핍에 의해 발생하는 질환이며, 효소 결핍의 종류에 따라 크게 간성 포르피린증과 조혈성 포르피린증으로 구분된다. 간성 포르피린증은 신경 및 위장관계 증상이 주된 증상이며, 조혈성 포르피린증은 피부의 광과민성이 주된 증상으로 신경 및 위장관계 증상은 거의 나타나지 않는 것으로 알려져 있다^{1~3}). Erythropoietic protoporphyria (EPP)는 ferrochelatase의 결핍에 의하여 발생하며 조혈성 포르피린증에 속하는 질환으로^{1~4}), 현재까지 국

내에서는 소아 EPP 환자의 보고가 없다. 특히 신경 위장관계 증상을 동반한 EPP 환자는 세계적으로도 보고가 드물다⁵⁻⁸⁾.

저자들은 중증의 간 기능 부전과 함께 복통, 구토, 의식 변화, 사지 약화 및 동통, 배뇨장애 및 호흡 부전 등 신경 및 위장관계 증상을 동반한 EPP 환자 1예를 경험하였기에 보고하는 바이다.

증 례

환 아: 허○○, 9년 4개월, 여아

주 소: 5일간 지속된 심한 배꼽 주위 복통, 구토, 사지의 동통과 약화

현병력: 환아는 최근 5일간 지속된 심한 배꼽주위 복통, 구토, 사지의 동통과 약화를 호소하였다. 최근 7일간 변비와 배뇨 장애가 있었다.

과거력: 생후 8세 경에 진단된 복합 열성 경련으로 1년간 항경련제인 vigabatrin을 복용하였으며, 그 이후에는 발작이 없어 복용을 중단하였다. 생후 1개월 경에 심실 중격 결손 진단 받았으며, 내원 1개월 전에 마지막으로 시행한 심장 초음파 검사상 심실 중격 결손의 크기는 2.7 mm로 이전과 변화 없었다. 생후 3세 경부터 햇빛에 3~4시간 이상 노출되면 피부에 부종과 수포가 생기는 등 피부 광 과민성 증세가 있었으나, 특별한 검사나 치료 없이 지내오고 있었다.

가족력: 외삼촌 1명이 광과민성 증세가 있었으나 확실한 진단과 치료는 받지 않았다.

가족력 가계표는 Fig. 1에서 보는 바와 같다.

진찰 소견: 내원 당시 환아의 체중은 27.5 kg (25~50백분위수)이었고, 활력징후는 심박동수 95회/분, 체온은 36.5°C였다. 혈압은 135/110 mmHg로 높았으며, 외견상 급성 병색을 보였다. 공막과 피부에 황달이 있었고, 피부에는 다모증, 과색소침착, 각설, 가피 소견이 관찰되었다(Fig. 2A, B). 복부에서는 배꼽 주위에 심한 압통이 있었고, 늑골 하에서 간이 8.5 cm, 비장이 5 cm 촉진되었다(Fig. 2C).

검사 소견: 입원 당시 혈액검사상 백혈구 4,610/mm³, 혈색소 9.8 g/dL, 적혈구 용적치 30.0%, 혈소판 75,000/mm³이었다. 생화학적 검사에서 AST/ALT 200/

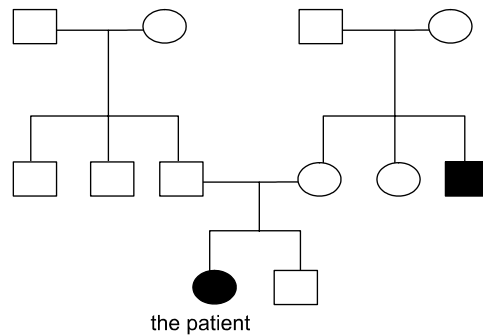


Fig. 1. Pedigree of the patient's family. Solid circle and square indicate the patient with photosensitivity.



Fig. 2. Hyperpigmentation, hypertrichosis, scale and clusters on the face and legs (A, B) and hepatomegaly (C).

93 IU/L로 상승되어 있었고, 총 빌리루빈/포합형 빌리루빈치 2.7/1.5 mg/dL, 총 단백/알부민 7.7/4.2 g/dL 였으며, 혈액응고 검사에서 프로트롬빈 시간은 INR 1.15였다. 바이러스 표지자 검사에서 HBs Ag/Ab (-/-), anti-HAV IgM (-), anti-CMV IgM/ IgG (-/-), EBV Ab EA IgM (-)로 모두 음성이었다. Heme 합성의 전구물질에 대한 검사에서, 소변 ALA (-), 소변 porphobilinogen (-), 소변 coproporphyrinogen (-)였으며, 혈청 free erythrocyte protoporphyrin은 5,792 μ g/

dL (정상 범위 13~59)로 매우 높게 상승되어 있어 EPP로 진단할 수 있었다.

방사선학적 소견: 내원 2일에 시행한 복부 초음파 및 내원 3일째 시행한 복부 전산화 단층 촬영 소견에서 간 비대, 비장 비대 및 간 실질의 침착성 병변이 관찰되었고, 간에서는 발달된 측부 혈관들과, 간-신장 단락이 있어 문맥압 항진증 및 대사성 간질환이 의심되었다(Fig. 3).

병리조직학적 소견: 골수 생검 검사에서는 이상

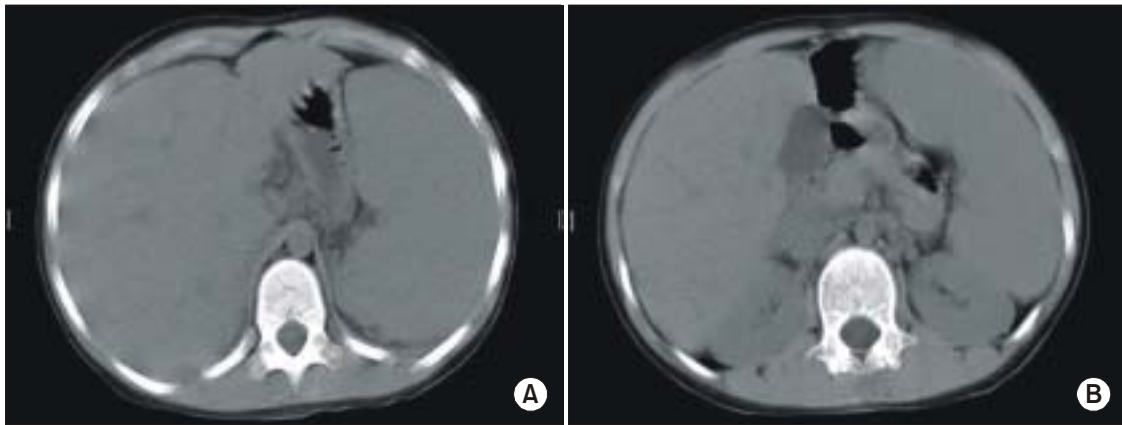


Fig. 3. Abdominal CT shows hepatosplenomegaly and lymph nodes enlargement in porta hepatis and portocaval space (A). Collateral vessels (gastrohepatic space) and splenorenal shunt suggest portal hypertension (B).

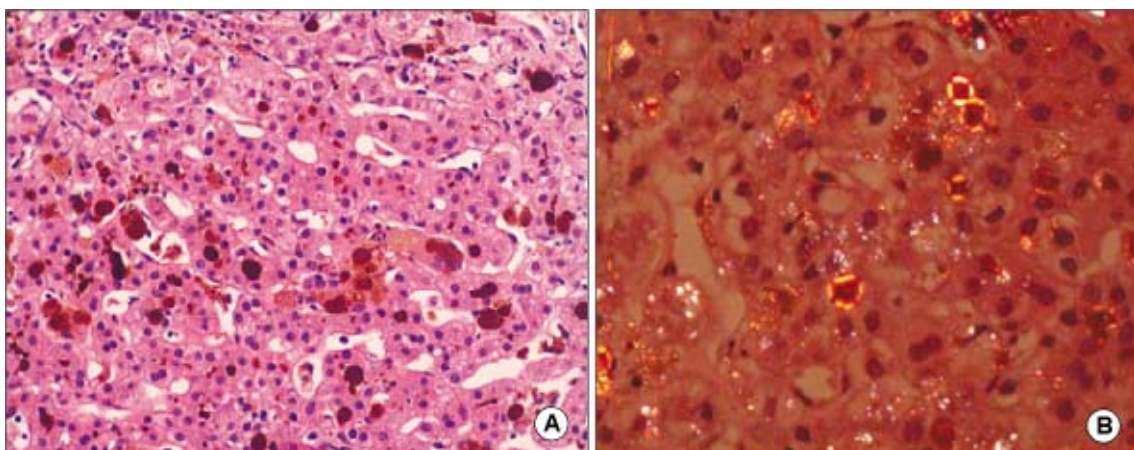


Fig. 4. Liver biopsy shows suspicious features of erythropoietic protoporphyria. Hematoxylin and eosin stain $\times 400$ (A). Dense dark brown deposits give a red birefringent under polarized light (B).

소견 없었다. 간 생검을 시행하였으며, 간 조직병리 소견에서 간실질 섬유증이 관찰되었고(Fig. 4A), 편광하에서 쿠퍼 세포와 간세포에 붉게 복굴절되는 진갈색의 색소가 침착되는 특징적인 EPP소견이 관찰되어 확진되었다(Fig. 4B).

치료 및 경과: 입원 후 환아는 고혈압 증세가 지속되었으며, 모르핀 제제의 정주로도 조절되지 않는 심한 복통이 지속되다가, 헤마틴을 정주한 후 증세가 호전되어 퇴원하였다. 그러나 이후에도 환아는 지속적인 복통, 호흡 곤란, 사지 마비, 배뇨곤란, 의식 상태 변화 등을 호소하며 입원과 퇴원을 반복하였으며, 증세는 호전되지 않고 점점 악화되었다. 진단 7개월 후 간과 비장의 비대 및 복수가 점점 심해지고, 혈소판은 80,000/mm³ 이하, 혈청 알부민은 2.7 g/dL 이하, 총 빌리루빈 및 포합 빌리루빈은 각각 10 및 5 mg/dL 이상, 프로트롬빈 시간은 INR 2이상 등 간 부전 증세가 점점 심해졌다. 또한 폐 출혈 증세가 있어 검사한 결과 F.D.P 양성, D-dimer 양성, 안티트

롬빈 III 70% 이하, 피브리노겐 200 mg/dL 이하로 감소하는 등 범혈구성 응고 장애의 소견이 나타났다. 진단 7개월째, 환아는 간 기능 부전, 패혈증, 범혈구성 응고 장애, 폐 출혈, 흉곽 근육 마비에 의한 호흡 부전으로 중환자실에 입원하여 인공 호흡기로 치료받았으나 사망하였다.

고 찰

포르피린증은 1911년 Günter에 의해 처음 기술되었으며, heme 생합성의 각 단계에 관여하는 8가지 효소 중 ALA-synthase를 제외한 7가지 효소 중 어느 한 가지가 부분 혹은 완전 결핍 되었을 때, heme의 전구 물질이 축적됨으로써 생기는 대사 질환이다¹⁻³⁾ (Fig. 5). 발생 빈도는 인구 10만명당 약 0.5~10명 정도인 것으로 알려져 있다⁹⁾. 우리나라에서는 성인 포르피린증 환자들에 대한 보고가 몇 편 있으며¹⁰⁻¹²⁾, 소아에서는 급성 간성 포르피리아 1예가 보고된 바

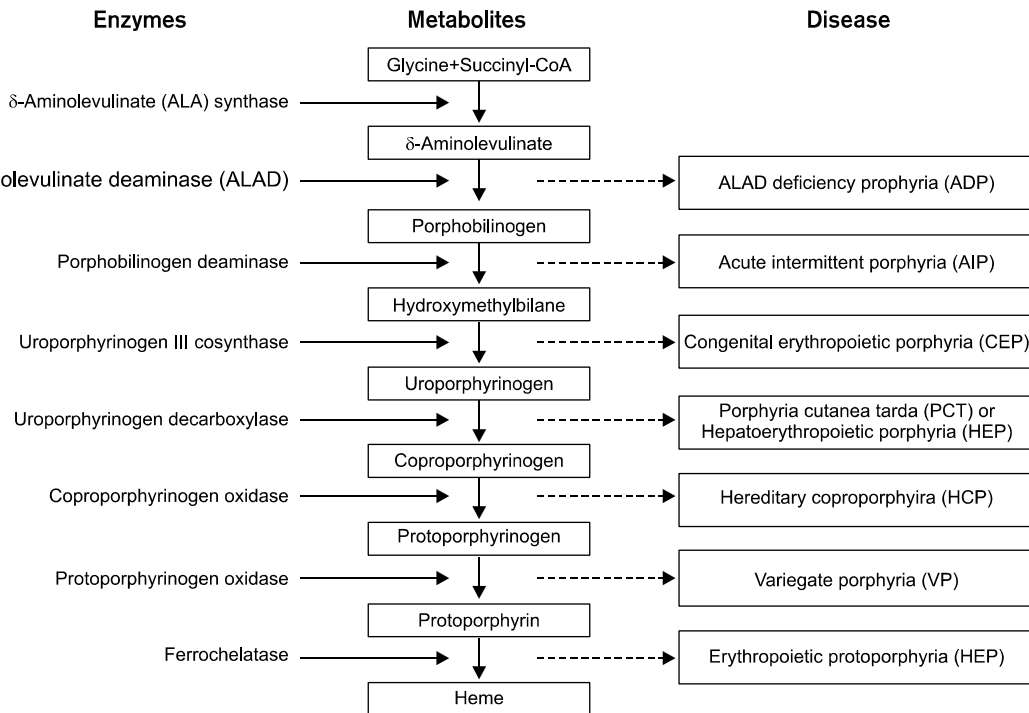


Fig. 5. Enzymatic defects in the porphyrias. Blocks at various parts of the pathway result in different porphyrias.

있다¹³⁾.

일반적으로 효소의 결함부위에 따라 조혈성 포르피린증과 간성 포르피린증으로 구분되며, 간성 포르피린증은 위장관 증상과 신경계 증상이 급격히 나타나는 특징을 가지고 있다. 조혈성 포르피린증은 피부 병변이 주된 증상이며, 위장관 증상이나 신경계 증상은 거의 나타나지 않는 것으로 알려져 있다¹⁻⁴⁾. EPP는 분류상 조혈성 포르피린증에 속하며, heme 생합성의 마지막 단계에 작용하는 ferrochelatase의 결핍에 의해 heme의 전단계 물질인 protoporphyrin이 축적됨으로써 발생한다¹⁻⁴⁾(Fig. 5). 본 환자의 경우도 혈청 free erythrocyte protoporphyrin이 5,792µg/dL (정상범위 13~59)로 매우 높게 상승되어 있고, 간 조직 병리 검사에서 EPP에서 특징적으로 볼 수 있는 PROTO 축적에 의해 편광하에서 붉게 복굴절되어 진갈색으로 보이는 세포들이 관찰되어 확진되었다(Fig. 4B). EPP는 소아에서 가장 흔한 형태의 포르피린증으로 알려져 있으며^{4,14)}, 국내에서는 1993년 봉 등¹⁰⁾에 의해 1예의 성인 EPP 환자가 보고된 바 있으나, 위장관, 간이나 신경계의 증상은 없었다. EPP는 대부분 상염색체 우성으로 유전되지만, 일부는 상염색체 열성 유전이나 돌연변이에 의해 발생한다고 알려져 있다. 대부분의 환자는 6세 이전에 광 과민과 같은 피부 증상을 호소하여 발견되지만, 간과되거나 다른 질환으로 오인되는 경우가 흔하다고 한다^{14,15)}. 또한 EPP는 조혈성 포르피린증으로 광과민성, 다모증, 각설 또는 가피 등 피부 증상이 주로 나타나고, 복통이나 사지 통증 같은 신경 위장관계 증상은 거의 나타나지 않는 것으로 알려져 있다^{1-4,14)}. EPP 환자의 가장 심한 합병증은 PROTO의 침착에 의한 간 부전으로 EPP 환자의 2.5~5% 정도에서 나타나며, 중증의 간 기능 부전으로 진행될 경우 간 이식이 유일한 치료법인 것으로 알려져 있다^{4-6,14,16)}. 본 환자 역시 진단시에 이미 방사선 및 간 조직 병리 검사 소견상 모두 심한 간 실질의 병변 소견을 보였으며, 간 기능 검사에서도 간 기능 부전 소견을 보였다. 진단 7개월 후 간 부전 증세가 점점 악화되어 결국 간 이식을 시행하기 전에 간 부전에 의한 합병증으로 사망하였다.

EPP 환자들에게서 심한 복통, 사지 약화와 동통, 배뇨장애와 같은 신경 위장관계 증상은 없다고 알려져 있으나, 최근에는 이러한 증상을 가진 EPP 환자들이 몇 예 보고되고 있으며⁵⁻⁸⁾, 1993년 Rank 등⁵⁾이 보고한 8예의 환자 중에는 13세의 소아 환자가 1예 포함되어 있었다. 그러나 그 외에서는 소아 환자의 보고를 찾아보기 힘들다. 보고된 EPP 환자들은 모두 간 이식을 시행 받은 후이거나, 본 환아와 같이 말기 간 부전증에 이른 상태였다. 이렇게 말기 간 부전증이 합병된 EPP 환자들에서 신경계통의 이상증상이 나타나는 원인은 간성 포르피린증 환자들에게서 ALA 침착 때문에 나타나는 기전과는 다른 것으로 생각되나, 정확한 원인은 알려져 있지 않아 이에 대한 연구가 더 필요하다^{6,7)}. 말기 간부전증에서도 자율 신경계 및 말초 신경계통의 이상이 올 수 있으나, 마약성 진통제가 필요할 정도로 심한 복통은 드물며, 사지 마비까지 올 정도의 신경계 이상은 거의 없다고 알려져 있다^{5,17)}. 따라서 본 환아에게 나타난 신경 및 위장관계 증상은 간부전보다는 EPP에 의한 신경계통의 장애에 의한 증상과 더 일치한다.

간부전에 의해 자율신경계에 이상이 있을 때는 저혈압이 주로 나타나며, 환아가 신장계와 심혈관계에 고혈압을 유발할 만한 원인이 없었던 사실로 보아, 본 환자의 고혈압 역시 EPP에 의한 자율신경계 이상에 의해 유발된 것으로 추측된다^{5,17)}.

현재 급성 간 부전이 합병된 EPP 환자들에게는 간 이식이 유일한 치료방법이다. 그러나 간 부전이 중증으로 진행된 경우, 간 이식술 자체가 어려울 수 있기 때문에 EPP 환자의 조기 발견이 무엇보다 중요하다. 그러므로 환아가 어린 시절부터 피부 광 과민 등의 증세를 보이면 포르피린증의 가능성을 생각하여 이에 합당한 검사를 시행하는 것이 필요하다.

요 약

본 저자들은 심한 간 부전과 함께 복통, 구토, 의식 변화, 사지 마비, 배뇨 장애 및 호흡부전을 동반

한 EPP 예를 경험하였기에 보고하는 바이다.

참 고 문 헌

- 1) Kauppinen R. Porphyrias. *Lancet* 2005;365:241-52.
- 2) Thadani H, Deacon A, Peters T. Diagnosis and management of porphyria *BMJ* 2000;320:1647-51.
- 3) Gross U, Hoffmann GF, Doss MO. Erythropoietic and hepatic porphyrias. *J Inherit Metab Dis* 2000;23:641-61.
- 4) Murphy GM. Diagnosis and management of the erythropoietic porphyrias. *Dermatol Ther* 2003;16:57-64.
- 5) Rank JM, Carithers R, Bloomer J. Evidence for neurological dysfunction in end-stage protoporphyric liver disease. *Hepatology* 1993;18:1404-9.
- 6) Komatsu K, Shimosegawa T, Uchi M, Maruhama Y, Toyota T. Erythropoietic protoporphyria with severe liver dysfunction and acute pancreatitis. *J Gastroenterol* 2000;35:391-5.
- 7) Muley SA, Midani HA, Rank JM, Caruthers R, Parry GJ. Neuropathy in erythropoietic protoporphyrias. *Neurology* 1998;51:262-5.
- 8) Herbert A, Corbin D, Williams A, Thompson D, Buckels J, Elias E. Erythropoietic protoporphyria: unusual skin and neurological problems after liver transplantation. *Gastroenterology* 1991;100:1753-7.
- 9) Anderson KE, Sassa S, Bishop DF, Desnick RJ. Disorders of heme biosynthesis: X-linked sideroblastic anemia and the porphyrias. In: Scriver CR, Beaudet A, Sly WS, Valle D, editors. *The metabolic and molecular bases of inherited disease*. 8th ed. New York: McGraw-Hill 2001:2991-3062.
- 10) 봉하옥, 이주홍, 이유신, 김정호. 적혈구 조혈성 프로토포피린증 1예. *대한피부과학회지* 1993;31:817-22.
- 11) 황종석, 나건일, 정상립, 서순봉. 선천성 적혈구 조혈성 프로피린증 1예. *대한피부과학회지* 1985;23:686-90.
- 12) 김성화, 정상립, 김상원. 만발성 프로피린증 4예. *대한피부과학회지* 1983;21:421-7.
- 13) 한영철, 주신행, 강진한, 이병철. 소아의 급성 간성 포르피리아 1예. *대한소아과학회지* 1988;31:253-7.
- 14) Ahmed I. Childhood porphyrias. *Mayo Clin Proc* 2002;77:825-36.
- 15) Goerz G, Bunselmeyer S, Bolsen K, Schurer NY. Ferrochelatase activities in patients with erythropoietic protoporphyria and their families. *Br J Dermatol* 1996;134:880-5.
- 16) Todd DJ. Erythropoietic protoporphyria. *Br J Dermatol* 1994;131:751-66.
- 17) Maheshwari A, Thomas A, Thuluvath PJ. Patients with autonomic neuropathy are more likely to develop hepatic encephalopathy. *Dig Dis Sci* 2004;49:1584-8.