대한 유전성 대사 질환 : 2013;13(2):104~110

원 저

BH4 responsive PKU 환자들의 임상적 특성과 유전자분석

순천향대학병원 소아과학교실

이민희 · 김지원 · 이정호 · 이동환

Clinical Findings and Gene Analysis of BH4 Responsive PKU Patients in Korea

Minhee Rhee, M.D., Jiwon Kim, M.D., Jeongho Lee, M.D., Dong Hwan Lee, M.D.

Department of Pediatrics, Soonchunhyang University Hospital, Seoul, Korea

Purpose: Phenylketonuria (PKU) is the first inherited metabolic disease of which treatment is known. We performed this study to find out clinical symptoms and prognosis of tetrahydrobiopterin (BH4) responsive PKU patients and genetic relation.

Methods: Clinical, biochemical, genetic analysis were done retrospectively in 23 patients diagnosed BH4 responsive PKU in Soonchunhyang University Hospital from March 2000 to September 2012.

Results: Patients were classified to mild hyperphenylalaninemia and mild phenylketonuria with initial plasma phenylalanine level below 20 mg/dL. After BH4 loading, blood phenylalanine decrease level ranged between 37% and 99%. Initial treatment with low phenylalanine formula or BH4 was started before 2 month after birth except 2 patients. And one of them resulted in developmental delay in language and social activity. The others showed satisfactory progress without developmental delay. In genetic analysis, of 46 allele, R241C allele mutation was identified most commonly (41%). R241C/A259T, R241C/R243Q, R241C/V388M, R241C/T278I was detected in 5 (21.7%), 3 (13%), 2 (8%), 2 (8%) patients, respectively.

Conclusion: R241C mutation was detected most frequently in this study group and R243Q mutation which is known to be prevalent in Korean PKU patients was found in 4 patients (8.6%).
Early diagnosis and treatment is important in PKU patients.

Key words: BH4 responsive PKU, Tetrahydrobiopterin

서 론

전형적인 페닐케톤뇨증은 페닐알라닌 수산화효소 (phenylalanine hydroxylase, PAH) 유전자의 돌연변이에 의해 발생하는 선천적 대사이상 질환이다. 페닐알라닌 수산화효소는 페닐알라닌을 타이로신으로 전환시키는 역할을 하며, 이때 철과 조효소인 tetrahydrobiopterin (BH4)이 필요하다. 이 효소의 결핍시에는 혈중 페닐알라닌 농도가 상승하고 이에 대한 치료를 하지 않을 시에는 정신지체, 소두증, 언어지연, 경련, 행동이상 등의 증상이 나타날 수 있다[1, 2].

페닐케톤뇨증은 임상적 증상을 방지하기 위한 치료방법이 밝혀진 첫 유전대사질환이라는 점에서 중요하다[3]. 전형적인 페닐케톤뇨증의 치료는 페닐알라닌 제

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

한식이이며, 이 중에는 정상적인 BH4 대사과정을 갖는 페닐케톤뇨증 이더라도 BH4 투여시 반응을 보이는 경우가 있어 이를, BH4 반응성 페닐케톤뇨증이라 하고 철저하게 페닐알라닌 섭취를 제한해야 하는 경우와 달리 BH4 복용을 통해 혈중 페닐알라닌 농도를 조절할 수 있어 중요하다. 이에 저자들은 순천향대학교 서울병원 소아청소년과 유전대사 클리닉에서 BH4 반응성 페닐케톤뇨증으로 진단된 환자들 23명의 임상양상 및 유전자 검사결과에 대해 후향적으로 분석하였다.

대상 및 방법

2000년 3월부터 2012년 9월까지 순천향대학교 서울병원 소아청소년과 유전대사 클리닉을 방문하여 페닐케톤뇨증으로 진단된 환자들을 보면, 전형적 페닐케톤뇨증 156명, BH4 반응형 페닐케톤뇨증 23명, PTPS (6 pyruvoyl-tetrahydropterin synthase) 결핍증 9명, DHPR (dihydropteridine reductase) 결핍증 1명, GTPCH (Guanosine triphosphate cyclohydrolase) 결핍증 1명이 있었으며, 이중 BH4 반응형 페닐케톤뇨증으로 진단된 환자들 23명의 진료기록을 후향적으로 조사하였다. 연령별, 성별 분포, 진단 시 검사수치와 유전자 변이, 경련이나 발달지연 유무 등의 예후에 대해 분석하였다. 23명 모두 한국인이었고 남아가 16명, 여아가 7명이었으며 진단 당시 연령분포는 생후 21일에서 7세까지였다.

BH4 반응형 페닐케톤뇨증의 진단은 신생아 대사이상 선별검사, 혈장 아미노산분석, BH4 부하검사와 소변 테린 분석, DHPR 활성도 검사 및 유전자 분석을 시행하여 이루어졌다. 진단 당시 모든 환자들에게 BH4 부하검사, 신생아 대사이상 선별검사, 혈장 아미노산분석, 유전자 분석을 시행하였고, 23명 중 12명의 환자들에서 DHPR 활성도를 측정하였고 20명에서 소변 테린 분석을 시행하였다. 입원하여 BH4 부하검사를 시행, BH4 반응형 페닐케톤뇨증으로 진단된 환자는 특수분유 없이 BH4 복용만으로 치료하며 외래에서 페닐알라닌 수치를 확인하였고, 이를 통해 약물의 적정 용량을 결정하고, 경우에 따라서는 특수분유를 병행하기도 하였다. 경련이 동반된 환자가 1명 있었으나 항경련제를 복용하지는 않았다. 치료에 대한 평가와 추적 관찰은 혈중 페닐알라닌을 정기적으로 검사하고 임상양상을 관찰하며 시행하였다.

결 과

23명 중 1명을 제외한 환자들 모두 만삭아로 태어났으며, 출생체중은 체중이 확인되지 않은 7명을 제외하고 평균 3,120 g으로 25-50 percentile 정도에 해당하였다.

신생아 선별검사에서 페닐알라닌 수치는 4.0 mg/dL에서 19.4 mg/dl까지 다양하였고, 모두 고페닐알라닌혈증과 경증의 페닐케톤뇨증에 해당하였다. Table 1에 환자들의 진단 시 나이와 초기 혈중 페닐알라닌 농도, 소변 테린분석, 적혈구의 DHPR 활성도 검사결과를 정리해놓았다.

모든 환자들에서 유전자 분석을 하였으며(Table 2), 발견된 유전자 돌연변이 중 241A>C가 가장 많았고 환자들 중 형제관계였던 경우 형과 동생에서 동일하게 R241C/T278I가 발견되었고, 남매관계였던 환자 둘에서는 R241C/A259T로 유전자 변이가 발견되었다.

1명의 환자에서 경련증상이 나타났으며, 이 환자는 생후 3주째에 타병원에서 페닐알라닌 14 mg/dL로 상승하여 전형적 페닐케톤뇨증 진단 후 특수분유 먹다가 생후 1달째에 본원으로 전원된 아이로 BH4 복용 후 페닐알라닌 농도 83% 감소하여, 생후 35일경부터 BH4 복용 시작하였고, 현재 28.5 mg/kg/day로 대상 환자들 중 가장 고용량으로 복용 중이다.

그 외 특수분유 또는 BH4 치료 시작 시기와 BH4의 사용 용량, 임상 소견은 Table 3에 요약하였다. 각 약물의 사용 용량이 1.3 mg/kg/day에서 28.5 mg/kg/day까지 다양한 것으로 보아 환자 마다 약물에의 반응이 상이함을 알 수 있었다. 23명 중 1명은 첫 치료를 시작한 시기와 치료 방법이 확실하지 않은 아이로 7세경 본원 전원 되었을 당시 혈중 페닐알라닌 농도 10 mg/dL였으며, BH4 부하검사상 BH4복용 후 12시간 뒤 혈중 페닐알라닌 농도 65% 감소하여, BH4 치료 시

Table 1. Laboratory Data of BH4 Responsive PKU Patients at the Time of Diagnosis

Patient number	Age at diagnosis	Sex	Phe (B) newborn screening (mg/dL)	BH4 loading test	Neopterin (U) (mmol/mol creatinine)	Biopterin (U) (mmol/mol creatinine)	DHPR activity (nmol/min/mg Hb)
1	50d	M	10.0	+	4.78	4.91	-
2	7y 6m	M	10.0	+	1.75	8.81	-
3	1y 7m	M	19.4	+	-	-	-
4	21d	M	5.5	+	-	-	3.3
5	2m 7d	M	7.1	+	5.89	2.25	2.19
6	1m 7d	F	5.8	+	9.43	10.13	9.2
7	5m	M	4.0	+	0.31	3.24	3.4
8	1m 5d	M	10.3	+	7	7.37	-
9	1m 10d	M	11.5	+	5.32	1.97	-
10	1m 14d	F	10.4	+	1.82	2.09	3.2
11	1m 10d	F	10.8	+	6.11	2.42	-
12	1m 7d	M	16.5	+	3.18	2.63	-
13	24d	F	14.9	+	6.53	5.39	5.1
14	2y 10m	M	13.3	+	0.61	2.1	7.1
15	1y 4m	F	14.9	+	1.26	1.74	-
16	6m	M	11.9	+	1.38	3.64	-
17	10m	M	10.6	+	-	-	-
18	19d	M	6.5	+	5.66	2.35	2.6
19	2m	M	5.9	+	17.27	3.72	-
20	21d	F	7.1	+	8.21	6.47	-
21	2m	F	5.6	+	17.94	5.44	11
22	21d	M	7.6	+	5.94	2.37	12.8
23	2m	F	11.1	+	0.39	1.61	9.9

Abbreviations: Phe(B), phenylalanine in blood; (U), in urine; +,responsive; -, not done.

Table 2. Genotypes of 23 BH4 Responsive PKU Patients

Patient number	Genotype	Patient number	Genotype
1	241A>C/111A>X	13	247G>R/388V>M
2	241A>C/278T>I	14	204Y>C/241A>C
3	241A>C/278T>I	15	241A>C/259A>T
4	241A>C/259A>T	16	241A>C/259A>T
5	241A>C/259A>T	17	241A>C/243A>Q
6	259A>T/107H>R	18	241A>C/344G>D
7	241A>C/356Y>X	19	241A>C/356Y>X
8	65I>T/65I>T	20	241A>C/388V>M
9	241A>C/243A>Q	21	53R>H/413R>P
10	241A>C/243A>Q	22	241A>C/243A>G
11	241A>C/241A>C	23	241A>C/388V>M
12	241A>C/259A>T		

작한 아이로, 발달과 성장은 정상이었다. 유전자형은 R241C/T278I의 돌연변이를 보였으며, 형제관계인 동생은 생후 3주경 혈중 페닐알라닌 19.4 mg/dL 체크되고, BH4 부하검사시 페닐알라닌 농도 52% 감소하여, 생후 1달 경부터 약물치료 시작하였다. 유전자형은 형과 동일한 R241C/T278I의 돌연변이를 보였다. 다른

Table 3. Medication, Clinical Signs and Symptoms of Patients

No.	Sex (M/F)	Birth Weight (g)	Present age (yrs)	Start of Treatment (low-phenylalanine formula)	Start of Treatment (BH4)	BH4 dose (mg/kg/d)	Present developmental status
1	M	3,200	8	1m	50d	14.5	Normal
2	M	-	21	-	7yr	4.2	Normal
3	M	-	14	1m	1m 7d	7.6	Normal
4	M	3,500	2	21d	21d	10.0	Normal
5	M	3,670	4	1m	2m 7d	25.0	Normal
6	F	3,280	5	1m 7d	1m 7d	1.3	Normal
7	M	3,700	15	21d	5m	5.7	Normal
8	M	-	8	21d	1m 5d	28.5	Normal
9	M	3,280	7	1m	1m 10d	10.9	Normal
10	F	-	12	1m 14d	1m 14d	3.6	Normal
11	F	-	7	1m 10d	1m 10d	11.1	Normal
12	M	3,400	11	10d	1m 7d	8.0	Normal
13	F	-	9	17d	24d	7.6	Normal
14	M	3,270	7	-	2y 10m	11.7	Delayed
15	F	1,450	13	2m	1y 4m	4.5	Normal
16	M	3,200	12	2m	5m	3.3	Normal
17	M	-	11	1m	10m	8.5	Delayed
18	M	4,120	9	2m 14d	19d	12.0	Normal
19	M	3,160	8	2m	2m	11.1	Normal
20	F	1,920	8	21d	21d	7.6	Normal
21	F	2,480	5	2m	2m	17.6	Normal
22	M	3,120	2	21d	21d	11.6	Normal
23	M	3,300	4	21d	2m	6.9	Normal

Abbreviations: No., patient number; M/F, male/female; y/n, yes/no; -,not checked; d/m/yr,day/month/year.

1명의 환자는 출생 시에 Neonatal screening test (NST), Tandem mass 검사 시행하지 않았으며, 발달지연 있어 2년 8개월경 타병원 내원하여 처음 페닐케톤뇨증 진단받았고, BH4 부하검사 시행하였으나, 결과 명확하지 않아 본원 전원된 아이로, 본원에서 시행한 BH4 부하검사상 페닐알라닌 농도 70% 감소 보이며, DHPR 활성도 검사 및 소변 테린분석에서 정상 소견보여, 30개월경부터 BH4 복용을 시작하였으나, 언어와 사회발달 지연이 나타났다. 또 다른 1명의 환자는 NST상 페닐알라닌 상승하여 PKU 진단 하에 1개월경부터 특수분유 치료하였으나, 10개월경 본원 전원되어 BH4 복용 시작한 환자로 인지기능검사상 IQ 85로 경도의 지능저하를 보였다.

23명 중 2명을 제외한 환자들에서 출생 2개월 이전에 특수분유 또는 BH4 치료를 시작하였고, 생후 2개월 이전에 치료를 시작한 환자들 중에서는 생후 1개월부터 특수분유 치료하였으나, 10개월부터 BH4 반응형 페닐케톤뇨증으로 진단되어 BH4 복용시기가 늦어진 환자 1명을 제외하고 발달지연은 보이지 않았다. 치료가 늦어진 환자 두 명중 한 명은 치료 시작시기가 명확하지 않으나 정상발달 보였으며, 생후 30개월경에 처음 BH4 반응형 페닐케톤뇨증으로 진단받은 환자는 이미 발달지연이 있는 상태였다.

23명의 환자들 모두 유전자검사를 시행하였으며, 46개의 대립유전자중 R241C가 41.3%로 가장 많이 발견되었다. 유전자조합은 R241C/A259T 5명(21.7%), R241C/R243Q 3명(13%), R241C/V388M, R241C/T278I가 2명(8%)씩 나타났다. R243Q는 4개(8.6%) 발견되었다.

고 찰

전형적 페닐케톤뇨증은 PAH 유전자의 돌연변이에 의해 발생하는 선천적 대사이상 질환으로 1934년 Folling이 생화학적으로 처음 정의했고, 1953년 Jervis가 페닐알라닌 수산화효소 결핍이 원인이 되어 발생한다고 밝혔다[4]. 페닐알라닌 수산화효소는 철과 조효소인 tetrahydrobiopterin (BH4)이 함께 존재시 페닐알라닌을 타이로신으로 전환시킬 수 있다. 이 효소 결핍 시 혈중과 다른 조직의 페닐알라닌 농도를 높이고 치료받지 않으면 정신지체, 소두증, 언어지연, 경련, 습진, 행동이상 등의 증상이 나타날 수 있다[1, 2].

혈중 페닐알라닌 농도에 따라 세 분류로 나눌 수 있으며, 혈중 페닐알라닌 농도 600 μmol/L 미만의 경한 고페닐알라닌혈증, 600-1,200 μmol/L의 경한 페닐케톤뇨증, 1,200 μmol/L 를 초과하는 전형적 페닐케톤뇨증으로 나눌 수 있다[2]. 페닐알라닌 농도 상승은 PAH 유전자이상 뿐만 아니라 BH4 결손증과 같이 BH4의 합성이나 재활용이 되지 않아 발생하는 경우도 있으며, 이는 2% 미만을 차지하고, 소변 테린분석, DHPR 활성도 검사를 통해 감별할 수 있다[5].

PAH 유전자는 12번째 염색체 장완에 위치하며 13개의 엑손(exon)으로 구성되고[6], 지금까지 보고된 PAH 유전자 돌연변이는 IVS10nt-11G>A, IVS12-1G>A, V388M, R261Q, R270K, R243Q, R413P 등을 포함하여 약 627개 정도이다[7, 8]. 국가별 가장 흔한 대립유전자 돌연변이를 살펴보면, 한국, 중국은 R243Q, 일본 R413P, 대만 R241C, 유럽 IVS12-1G>A로 나타났고, R243Q , IVS4-1G>4, Y204C 돌연변이들은 한국에서만이 아니라 동양국가 등에서 비교적 흔한 돌연변이로 밝혀졌다[9, 10]. 이번 연구에서 23명의 환자 모두 유전자검사를 시행하였으며, 46개의 대립유전자 중 R241C가 41.3%로 가장 많이 발견되었고, 한국, 중국에서 흔한 대립유전자 돌연변이로 알려진 R243Q가 이번 연구에서도 역시 흔하게 발견되었다.

국가별 페닐케톤뇨증의 유병률을 보면, 가장 높은 곳은 아일랜드로 1:4,500[11], 동유럽 중에서는 슬로바키아 1:5,900[1], 에스토니아 1:6,000, 헝가리가 1:9,000으로 높은 편이며[11], 미국은 1:13,500 (Hegge et al. 2009; NIH 2001)[12], 인도 1:18,300[13], 낮은 곳으로는 핀란드가 1:100,000, 일본 1:108,000, 태국 1:212,000으로 나타났다[11]. 한국은 1998년 NST를 도입한 이래로 약 1:41,000의 유병률을 보였다[10].

신생아에서 영구적 뇌손상을 피하기 위해 음식을 통한 페닐알라닌 섭취제한이 필수적이다[1]. 생후 첫 수주에 페닐알라닌 제한식이를 시작하면 전반적인 인지발달이 정상적이나, 일찍 식이조절을 시작하는 경우에도 경도의 인지장애를 보이는 경우가 있다. 또한 인지능력이 정상범위 안에 있더라도 정상인 집단에 비해 낮은 편에 해당하고, 주의집중, 전략 기획, 억제조절, 작업기억, 인지유연성 같은 실행기능의 결함이 있다[14]. 혈중 페닐알라닌 농도는 600 μmol/L 이상일 경우, 식이제한치료를 해야 하는 것은 확실하나 나이에 따른 이상적인 혈중 페닐알라닌농도에 대한 의견 일치는 아직 없다. 미국에서는 전형적 페닐케톤뇨증에서 12세 이하일 경우 <120-360 μmol/L (2-6 mg/dL), 12세 이상은 <120-600 μmol/L (2-10 mg/dL)를 유지하도록 권장하며, 영국에서는 10세 이하는 4-240 μmol/L, 10-15세는 40-900 μmol/L, 15세 이후는 40-1,200 μmol/L를 유지하도록 권장한다[11]. 또 다른 연구에서는 혈중 페닐알라닌 농도를 360 μmol/L 이하로 유지하는 것이 정상 신경인지 및 행동 발달에 중요하다고 하였고[15] 이전의 연구에서는 혈중 페닐알라닌 농도가 >300 μmol/L 이면 경도의 인지저하와 연관이 있다고 하였다[14].

처음에는 BH4 합성이상과 PAH 결핍을 감별하기 위해 BH4 부하검사를 시행하였으나, 1975년 Milstein과 Kaufuman은 페닐알라닌 수산화효소 결핍증 환자에서 BH4 복용시 페닐알라닌 농도가 감소하는 것이 BH4가 남아있는 PAH의 활성을 자극해 효과를 나타내는 것일 거라고 제안했고, 1999년 Kure et al.이 PAH 결핍 시에 정상적인 BH4 대사과정을 갖더라도 BH4에 반응을 보이는 경우가 있다는 것을 발표하였으며, 그 이후로 이에 대한 많은 연구가 이뤄졌다[1, 5, 16]. BH4 반응형 페닐케톤뇨증에서 BH4의 약리기전은 처

음에는 PAH 유전자의 돌연변이로 단백질과 조효소의 친화력이 감소하여 고용량의 BH4를 공급해 줌으로써 결합을 늘린다는 개념이었으나 실제로 이런 경우는 드물고, 최근에 알려진 바에 따르면 BH4가 분자적 샤페론(molecular chaperone) 역할을 하여 잘못 접힌 PAH 단백질(misfolded protein)의 안정성을 증가시키고, 기능을 하는 PAH의 농도를 높이는 것으로 알려졌다[7].

BH4에 반응을 보이는 환자 대부분은 경한 고페닐알라닌혈증과 경한 페닐케톤뇨증 표현형이었으나[17], 이전까지의 보고와는 달리 경증, 중등증 페닐케톤뇨증 뿐 아니라 중증의 표현형인, 전형적 페닐케톤뇨증의 경우도 BH4에 반응할 수 있다고 알려졌다[18, 19].

이번 연구에서 23명의 환자 모두 초기 페닐알라닌 농도가 20 mg/dL 이하의 경한 고 페닐알라닌혈증과 경한 페닐케톤뇨증에 해당하였고, 경한 표현형일수록 BH4에 더 잘 반응한다고[5] 알려진 사실과 일치하였다. BH4 투여 후 19명의 환자는 12시간째에 기저 페닐알라닌 농도의 30%이상 감소를 보여주었다. 2명의 환자는 8시간째에 54%, 57%의 감소를 보여주었고, 다른 2명의 환자가 24시간째에 61%, 78% 감소를 보였다.

지난 50년간 전통적인 치료법은 페닐알라닌 제한식이였으나 이는 영양 결핍과 사회적 문제를 일으킬 수 있다[8]. 엄격하게 페닐알라닌 섭취를 제한하는 것이 유일한 치료였던 과거와 달리 페닐케톤뇨증 환자에서 치료 방법의 선택범위가 넓어졌으며, 평생 유지해야하는 페닐알라닌 제한식이가 환자의 삶의 질에 미치는 영향이 크므로 모든 페닐케톤뇨증 환자에서 BH4 반응성을 확인하는 것이 중요하다 하겠다.

2007년 US FDA와 2008년 Europe Medicine Agency에서 조효소 BH4를 인공적으로 합성한 형태인 Sapropterin dihydrochloride (Kuvan)를 승인한 이래로 이는 페닐케톤뇨증 치료의 표준이 되어 BH4 반응형 페닐케톤뇨증에서 페닐알라닌 제한식이와 함께 치료로 사용되게 되었다. 이것은 혈중 페닐알라닌 농도를 낮출 뿐 아니라 페닐알라닌 식이 허용치를 높이며, 안전한 약물이다[2, 19].

이번 연구에서 23명중 2명을 제외한 환자들이 생후 2개월 이전에 특수분유 또는 BH4 치료를 시작하였고, 생후 2개월 이전에 치료를 시작한 환자들 중에서는 1명을 제외하고 정상 발달을 보였다. 발달 지연을 보인 1명의 환자는 1개월경부터 특수분유 치료하였으나, 10개월경 BH4 반응형 PKU 로 진단되어 BH4 복용시기가 늦어졌고, 내원 당시 혈중 페닐알라닌 농도가 19.3 mg/dL 였던 것으로 보아 특수분유로 페닐알라닌 제한식이를 철저히 하지 않았던 것으로 생각된다. 남매관계였던 2명의 환자 중 누나는 29주, 1,450 g으로 출생하였으며, 1년 3개월경 본원 전원시 페닐알라닌 14.9 mg/dL였고, 동생은 4개월경 누나와 함께 본원전원시 페닐알라닌 11.9 mg/dL로 BH4 복용 시기는 각각 1년 4개월, 6개월로 늦었지만, 발달지연은 보이지 않았고, 이전에 특수 분유로 치료를 하고 있었기 때문인 것으로 생각되었다.

치료 시작이 7세와, 30개월 경으로 늦어진 환자가 두 명 있었으며, 7세에 BH4 복용을 시작한 환자는 그 이전의 치료여부가 명확하지 않으나 정상발달 보였으며, 30개월경 처음 BH4 반응형 페닐케톤뇨증으로 진단받은 환자는 이미 발달지연이 있는 상태로 내원하였고, 치료유지 하였으나 언어와 사회성 부문에서 발달지연을 보였다. 총 23명중 발달지연을 보인 두 명의 환자는 R241C 대립유전자 돌연변이를 갖고 있었고, 이는 이전까지의 연구에서 경한 고페닐알라닌혈증 카테고리에 포함시킬 수 있는 유전자형이고(Guldberg et al. 1998), R241C는 조효소 결합부위 가까운 곳에 위치, 조효소와 직접적으로 상호작용하지는 않아, 돌연변이가 간접적으로 경한 구조적 변형을 유발(Erlandsen and Stevens 2001) 한다[10]고 했던 만큼 빠른 진단이 이뤄졌다면 발달지연을 방지할 수 있었다는 점에서 신속한 진단과 치료의 중요함을 알 수 있었다.

참 고 문 헌

1) Polak E, Ficek A, Radvanszky J, Soltysova A, Urge O, Cmelova E, et al. Phenylalanine hydroxylase deficiency in the Slovak population: Genotype-phenotype correlations and genotype-based predictions of BH4-responsiveness. Gene 2013;526:347-

55.
2) Trefz FK, Scheible D, Frauendienst-Egger G. 11. Long-term follow-up of patients with phenylketonuria receiving tetrahydrobiopterin treatment. J Inherit Metab Dis 2010;33 Suppl 3:S163-9.
3) van Spronsen FJ, Enns GM. Future treatment strategies in phenylketonuria. Mol Genet Metab 2010;99 Suppl 1:S90-5.
4) Cederbaum S. Tetrahydrobiopterin and PKU: Into the Future. Harefuah 2012;151:362-3, 377, 376. Hebrew.
5) Cerone R, Andria G, Giovannini M, Leuzzi V, Riva E, Burlina A. Testing for Tetrahydrobiopterin Responsiveness in Patients with Hyperphenylalaninemia due to Phenylalanine Hydroxylase Deficiency. Adv Ther 2013;30:212-28.
6) Lee YW, Lee DH, Kim ND, Lee ST, Ahn JY, Choi TY, et al. Mutation analysis of PAH gene and characterization of a recurrent deletion mutation in Korean patients with phenylketonuria. Exp Mol Med 2008;40:533-40.
7) Staudigl M, Gersting SW, Danecka MK, Messing DD, Woidy M, Pinkas D, et al. The interplay between genotype, metabolic state and cofactor treatment governs phenylalanine hydroxylase function and drug response. Hum Mol Genet 2011;20: 2628-41.
8) Rivera I, Mendes D, Afonso Â, Barroso M, Ramos R, Janeiro P, et al. Phenylalanine hydroxylase deficiency: Molecular epidemiology and predictable BH4-responsiveness in South Portugal PKU patients. Mol Genet Metab 2011;104 Suppl:S86-92.
9) Yoo SJ, Hong YH, Lee YW, Jung SC, Ki Ch, Lee DH. The study of DNA mutations of phenylketonuria in Koreans. J Genet Med 2008;5:26-33.
10) Lee DH, Koo SK, Lee KS, Yeon YJ, Oh HJ, Kim SW, et al. The molecular basis of phenylketonuria in Koreans. J Hum Genet 2004;49:617-21.
11) Waisbren SE, Noel K, Fahrbach K, Cella C, Frame D, Dorenbaum A, et al. Phenylalanine blood levels and clinical outcomes in phenylketonuria: A systematic literature review and meta-analysis. Mol Genet Metab 2007;92:63-70.
12) Lindegren ML, Krishnaswami S, Reimschisel T, Fonnesbeck C, Sathe NA, McPheeters ML. A Systematic Review of BH4 (Sapropterin) for the Adjuvant Treatment of Phenylketonuria. JIMD Rep 2013;8:109-19.
13) Bashyam MD, Chaudhary AK, Reddy EC, Devi AR, Savithri GR, Ratheesh R, et al. Phenylalanine hydroxylase gene mutations in phenylketonuria patients from India: identification of novel mutations that affect PAH RNA. Mol Genet Metab 2010; 100:96-9.
14) Gassió R, Vilaseca MA, Lambruschini N, Boix C, Fusté ME, Campistol J. Cognitive functions in patients with phenylketonuria in long-term treatment with tetrahydrobiopterin. Mol Genet Metab 2010;99 Suppl 1:S75-8.
15) Burton BK, Adams DJ, Grange DK, Malone JI, Jurecki E, Bausell H, et al. Tetrahydrobiopterin therapy for phenylketonuria in infants and young children. J Pediatr 2011;158:410-5.
16) Levy H, Burton B, Cederbaum S, Scriver C. Recommendations for evaluation of responsiveness to tetrahydrobiopterin (BH4) in phenylketonuria and its use in treatment. Mol Genet Metab 2007;92: 287-91.
17) Desviat LR, Pérez B, Bèlanger-Quintana A, Castro M, Aguado C, Sánchez A, et al. Tetrahydrobiopterin responsiveness: results of the BH4 loading test in 31 Spanish PKU patients and correlation with their genotype. Mol Genet Metab 2004;83:157-62.
18) Hennermann JB, Bührer C, Blau N, Vetter B, Mönch E. Long-term treatment with tetrahydrobiopterin increases phenylalanine tolerance in children with severe phenotype of phenylketonuria. Mol Genet Metab 2005;86 Suppl 1:S86-90.
19) Keil S, Anjema K, van Spronsen FJ, Lambruschini N, Burlina A, Bélanger-Quintana A, Long-term follow-up and outcome of phenylketonuria patients on sapropterin: a retrospective study. Pediatrics 2013;131:e1881-8.