

6-pyruvoyl-tetrahydropterins Synthase 결핍증의 임상적 고찰

순천향대학병원 소아과학교실

이영석 · 배성필 · 이정호 · 이동환

Clinical Findings of 6-pyruvoyl-tetrahydropterins Synthase (PTPS) Deficiency in Korea

Youngsuk Yi, M.D., Bae Seong Phil, M.D., Jeong Ho Lee, M.D.
and Dong Hwan Lee, M.D.

Department of Pediatrics, Soonchunhyang University Hospital, Seoul, Korea

6-pyruvoyltetrahydropterin synthase (PTPS) deficiency is autosomal recessive disorder and the most common type of tetrahydrobiopterin (BH4) deficiency. It is caused by deficiency of PTPS, a cofactor involved in the biosynthesis of BH4 from guanosine triphosphate (GTP). Unlike classical phenylketonuria, which needs restriction of dietary phenylalanine for whole life, BH4 deficiency is treated by tetrahydrobiopterin, levodopa, and 5-hydroxytryptophan replacement. So it is important to make accurate diagnosis and initiate treatment as soon as possible for a better prognosis. There is no retrospective study of Korean patients undergoing long-term treatment for PTPS deficiency. We report 9 Korean patients with PTPS deficiency and their laboratory findings including BH4 loading tests, urine pterin tests, genotypes, dihydropteridine reductase (DHPR) activities and clinical manifestations including medication and developmental delay existence.

Kew words: PTPS deficiency, 6-pyruvoyl-tetrahydropterins synthase deficiency, clinical manifestation

서 론

6-pyruvoyltetrahydropterin synthase (PTPS) 결손증은 상염색체 열성 유전질환으로 guanosine triphosphate (GTP)가 tetrahydrobiopterin (BH4)으로 합성되는 과정에 관여하는 효소인 PTPS의 결핍으로 인해 발생하는 질환이다. 이는 BH4 결손증 중 가장 흔한 형태이며, 이로 인해 BH4 결핍, 고페닐알라닌혈증, 신경전달물질인 dopamine과 serotonin의 고갈이

발생한다¹⁾. 다양한 인종의 환자들을 포함하고 있는 tetrahydrobiopterin 결손증의 국제 database에 따르면 PTPS 결핍증은 BH4 결핍증의 약 60%를 차지한다²⁾. PTPS 결손증의 흔한 임상 증상은 특징적으로 몸통의 긴장저하, 사지의 긴장 증가, 자세 불안, 운동 저하증, 사지의 무도증 양상 움직임과 연관곤란 등으로 파킨슨 병과 유사하며 이는 dopamine 고갈로 인한 증상임을 시사한다³⁾. 진단은 BH4 부하 검사와 함께 소변의 neopterin, biopterin 측정, 여과지에 건조시킨 혈액의 dihydropteridine reductase (DHPR) 활성 측정을 통해 이루어지며 PTPS 결핍증이 진단되면 BH4와 함께 신경전달물질 전구체인 levodopa, 5-hydroxytryptophan (5HTP)을 보충해 주어야 한다. 전형적 페닐케톤뇨증

책임저자: 이동환, 서울시 용산구 한남동 대서관길 22
순천향대학교 의과대학 소아과학교실
Tel: 02) 709-9341, Fax: 02) 794-5471
E-mail: ldh@hosp.sch.ac.kr

과 같은 식사요법은 필요하지 않다.

일생 동안 저페닐알라닌 식사를 유지해야 하는 전형적 페닐케톤뇨증과는 달리 BH4 결손증의 경우 BH4 조효소와 신경전달물질을 복용함으로써 식사를 자유롭게 하면서도 치료할 수 있기 때문에 고페닐알라닌혈증을 보이는 환자에서 이를 구분하는 것이 중요하다.

현재까지 한국의 PTPS 결핍증 환아들에 대한 보고는 없으며 저자들은 순천향대학교 서울병원 소아청소년과 유전대사 클리닉에서 PTPS 결핍증으로 확진된 환아 9명의 임상양상과 검사 소견 등에 대해 알아보고자 하였다.

대상 및 방법

본 연구에서는 1995년 1월부터 2013년 3월까지 순천향대학교 서울병원 소아청소년과 유전대사 클리닉을 방문하여 고페닐알라닌혈증으로 진단된 환아 중 PTPS 결핍증으로 진단된 환아 9명의 진료기록을 후향적으로 조사하였다. 연령별, 성별 분포, 진단시 검사 수치와 유전자 변이, 경련이나 발달 지연 유무 등의 예후에 대해 분석하였다. 9명 모두 한국인이었고 남아가 5명, 여아가 4명이었으며 진단 당시 연령분포는 3주-8세까지였다.

PTPS 결핍증의 진단은 신생아 대사이상 선별검사, BH4 부하검사와 소변 neopterin, biopterin 수치 검사를 시행하여 이루어졌다. 진단 당시 3명의 환아에서 DHPR 활성을 측정하였고 3명에서 뇌척수액 5HIAA, HVA 수치를 측정하였으며 9명의 환아에서 유전자 분석을 시행하였다. 치료는 BH4, levodopa, 5HTP의 세 가지 약물을 사용하였고 진단이 된 경우 재입원하여 약물에 대한 반응을 phenylalanine 수치를 통해 평가하면서 적정 용량을 결정한 후 외래에서 추적 관찰하였다. 경련이 동반된 경우 항경련제를 함께 복용할 때도 있었다. 치료에 대한 평가와 추적 관찰은 혈중 페닐알라닌과 prolactin을 정기적으로 검사하고 임상양상을 관찰하며 시행하였다.

결 과

1. Patient 1

환아는 출생 후 시행한 선별검사에서 이상 소견 발견되어 추가 검사 시행을 권유 받았으나 임의로 시행하지 않고 지내던 중 생후 5개월까지 체중과 키가 모두 3 백분위수 미만으로 측정되며 목 가누기를 하지 못해 타병원에 내원하여 시행한 검사에서 페닐알라닌 수치 상승되어 본원으로 전원 되었다. 본원 내원시 목을 가누지 못하고 전신적인 근긴장저하를 보였으며 입원하여 시행한 BH4 부하 검사에서 반응성을 보였다. 환아는 약을 복용하지 열흘 만에 목을 가누며 뒤집기를 시도하는 등의 호전을 보였으나 22개월부터 걷기 시작하였고 26개월에도 엄마 아빠만 말하는 지연소견을 보였다. 4세경부터는 말을 잘하였고 운동발달도 따라잡기가 잘되었으나 출생 2개월 경 부터 시작된 간헐적인 경련으로 항경련제를 복용 중이다. 유전자 돌연변이 검사상 환아는 259C>T/317C>T로 밝혀졌고 이 중 259C>T는 아버지에게서, 317C>T는 어머니에게서 발견되었다.

2. Patient 2

환아는 출생 후 시행한 선별검사에서 페닐알라닌 수치가 상승되어 본원으로 전원 되었다. 3년 중 셋째로 진단 당시 10세였던 환아의 첫째 언니(patient #3)는 발달 지연과 경련이 있었으나 원인을 모르고 지내던 중이었다. 환아는 진단 직후 약 복용을 시작하였고 4개월에 뒤집고 11개월에 붙잡고 걷는 등 정상적인 발달을 보이며 특이증상 없던 중 해외로 입양되었다. 유전자 돌연변이 검사에서는 c.259C>T/c.259C>T가 발견되었다.

3. Patient 3

환아는 출생 12개월까지 목 가누기, 뒤집기, 앉기

등의 발달이 전혀 진행 되지 않고 12개월 이후로는 경련 동반되어 항경련제 복용하였으며 원인을 찾지 못한 채 진단 당시인 8세까지 걸지 못하며 엄마아빠만 말하고 지내던 중 셋째 동생(patient #2)이 출생 후 선별검사를 통해 고페닐알라닌혈증으로 진단 되면서 환아도 함께 대사이상 검사를 시행하여 진단되었다. 내원 당시 정신지체, 발달 장애가 심하였고 전신이 강직성을 띄었으며 척추 측만증이 있었다. 머리카락은 갈색이고 소변에서는 악취가 났다. 본원에 입원하여 시행한 신생아 선별검사에서는 정상소견을 보였고 BH4 부하 검사에서도 기저치가 0.6 mg/dL로 측정되었으나 퇴원 후 외래에서 혈중 아미노산 재검시 페닐알라닌이 2.9 mg/dL로 확인되어 5일간 단백질을 섭취하게 한 후 다시 BH4 부하 검사를 시행하였으며 기저치 6.1 mg/dL에서 0.1 mg/dL까지 떨어지며 반응성을 보였다. 소변 pterin 검사를 통해 PTPS 결핍증으로 진단하였으며 약을 복용한지 3주 만에 목을 가누고 1년 후에는 밥을 혼자 먹고 걷는 등 발달이 크게 호전되었다. 유전자 돌연변이 검사에서는 셋째 동생과 같은 c.259C>T/c.259C>T가 발견되었다.

4. Patient 4

환아는 출생 후 시행한 선별검사서 페닐알라닌 수치가 높아 진단되었고 1남 1녀 중 둘째로 환아의 누나는 특이병력이 없었다. 본원에 입원하여 BH4 부하 검사 시행 시 기저치는 35.5 mg/dL였고 진단 당시 시행한 뇌척수액 검사상 5HIAA는 9.88 ng/mL로 약간 상승하였으나, HVA는 10.96 ng/mL로 정상범위(5HIAA: 2.0-8.0 ng/mL, HVA:1-73 ng/mL)였다. 치료 시작 후 경련이나 다른 신경학적 증상 없이 정상적으로 발달하여 12개월에 걷고 엄마아빠를 말하는 등 발달지연 보이지 않았으며, 왼손 x-ray 촬영에서 골연령은 지속적으로 지연되는 상태이다. 유전자 돌연변이 검사상 259C>T/IVS1-291A>G로 밝혀졌고 아버지는 검사를 시행하지 못하였으나 어머니에서 IVS1-291A>G, 누나에게서는 259C>T가 발견되었다.

5. Patient 5

환아는 미국에서 출생하여 시행한 대사이상 선별검사서 phenylalanine이 15 mg/dL까지 측정되어 특수분유 먹으며 지내다가 1개월이 지난 후 추가 정밀 검사 위해 본원에 내원하였다. 환아는 약 복용하면서 11개월에 혼자 서고 붙잡고 걸었고 엄마아빠를 말하는 등 2세까지 발달 지연 없이 성장하였고 이후 보호자 원하여 타병원으로 전원 되었다. 유전자 돌연변이 검사상 272A>G/347A>G로 밝혀졌고 이 중 272A>G는 아버지에게서, 347A>G는 어머니에게서 발견되었다.

6. Patient 6

환아는 38주 5일, 2,170 g, 저출생체중아로 태어나 잘 먹지 못하는 증상 있어 타병원에 입원해 있었으며 신생아 선별검사서 phenylalanine 수치가 지속적으로 높게 측정되어 본원으로 전원 되었다. 진단시 시행한 뇌척수액 검사에서 5HIAA는 3.0 ng/mL, HVA는 0.7 ng/mL로 정상범위였다. 환아는 12개월에 붙잡고 걸으며 엄마아빠를 말하였고 이후에도 발달지연 없이 성장하여 정상적으로 학교에 재학 중이다. 왼손 x-ray 촬영에서 골연령은 지연되지 않았다. 유전자 돌연변이 검사상 68G>C/155A>G로 밝혀졌고 이 중 68G>C는 아버지에게서, 155A>G는 어머니에게서 발견되었으며 오빠에게서는 68G>C가 발견되었다.

7. Patient 7

환아는 신생아 선별검사를 시행하지 않았고 12개월 경부터 시작된 전신적으로 발생하는 경련과 16개월부터 걷기를 시작하는 등의 발달지연을 보였으나 원인을 찾지 못하다가 18개월 경 타병원에서 페닐케톤뇨증으로 진단받고 식이요법 하면서 지내던 중 전신적 경련의 횟수가 잦아지면서 지속시간이 길어져 7세 때 본원으로 전원 되었다. 내원 당시 발달검사상 언어는 12개월, 운동은 21개월, 사회성은 20개월 수준으로 지연되

어 있었다. 환아는 본원에서 PTPS 결핍증으로 진단받고 약물 복용을 시작하였으나 이후에도 간헐적인 경련이 지속되어 항경련제 복용하다가 현재는 중단한 상태이며 발달지연은 큰 호전을 보이지 않았다. 유전자 돌연변이 검사상 155A>G/259C>T로 밝혀졌고 어머니는 검사를 시행하지 못하였으며 아버지에게서 259C>T가 발견되었다.

8. Patient 8

환아는 신생아 선별검사에서 페닐알라닌 수치 상승하여 본원으로 전원 되었다. 내원 당시 연령 1개월로 다른 특이증상 없었고 약물 복용 시작하였으나 18개월 경에 걸기 시작하고 5세까지 말을 잘 하지 못하여 언어 치료 받았으며 학습 능력이 떨어지는 등 발달지연이 있고 간헐적인 손떨림 증상이 있었다. 유전자 돌연변이 검사상 c.317C>T/c.259C>T로 밝혀졌고 아버지에게서 c.317C>T, 어머니에게서 c.259C>T가 발견되었다.

9. Patient 9

환아는 신생아 선별검사에서 페닐알라닌 수치 상승이 발견되어 진단되었다. 연령 1개월에 입원하여 시행한 BH4 부하 검사에서 기저치는 31 mg/dL로 측정되었고 최저 1.29 mg/dL까지 저하되는 반응성을 보였다. 소변 pterin 검사를 통해 PTPS 결핍증으로 진단되었고 이후 약물 복용하면서 3-4개월에 목을 가누고 9개월에 붙잡고 섰으며 12개월에 엄마아빠를 말하는 등 발달이 잘 진행되어 15세인 현재까지 학업도 잘 진행 중이나 가끔 약을 복용하는 시간 간격이 길어지면 팔다리가 저리는 증상을 호소한다. 유전자 돌연변이 검사상 c.259C>T가 밝혀졌고 상염색체 열성 유전 양상에 따라 다른 변이가 있을 것으로 예상되나 발견되지 않았다.

본 연구에서는 후향적으로 BH4 결핍증, 그 중에서도 PTPS 결핍증으로 진단된 9명의 진료 기록을 조사하였다. 9명 모두 만삭아로 태어났지만 출생체중은 평균 2,896 g으로 10 percentile 정도에 해당하여 전체적으로 작게 태어난 경향이 있었다.

신생아 선별검사에서 페닐알라닌 수치는 0.6 mg/dL에서 20.5 mg/dL까지 다양하였다. 선별검사에서 수치가 0.6 mg/dL 였던 patient #3는 BH4 부하 검사시 기저치가 6.1 mg/dL로 높게 측정되었으며 BH4 부하 검사에서도 처음에는 비반응, 재검에서 반응성을 보여 가족력이 있거나 고페닐알라닌혈증이 강력하게 의심될 때 재검도 고려해보아야 함을 알 수 있었다. 환아들은 소변 neopterin은 상승되어 있었고 biopterin은 대부분 저하되어 있었는데 patient #5, #6, #9에서는 정상 범위였고 신생아 시기에는 정상으로 측정될 수 있다는 보고가 있다⁴⁾. 3명에서 시행한 DHPR activity는 모두 정상범위였다(patient # 10은 DHPR activity가 2.6으로 경하게 저하되어 있었으나 검체의 불안정성이 원인으로 생각되었고 재시행은 하지 않았다). 9명 중 3명의 뇌척수액에서 시행한 5HIAA, HVA 수치 또한 정상 범위에 속하였다. 비정상적으로 낮은 뇌척수액 5HIAA, HVA 수치는 발달장애나 향후 나타날 신경학적 증상의 지표가 될 수 있다는 보고가 있지만⁵⁾ 본 연구에서는 확인할 수 없었다. 이 같은 환아들의 진단 시 수치들은 Table 1에 정리하였다.

9명의 환아에서 유전자 분석을 하였고 그 중 일부는 부모와 형제자매에서도 유전자 검사를 시행하였다 (Table 2). 발견된 유전자 돌연변이 중 259C>T가 가장 많았고 patient #2와 patient #4는 자매로 유전자 변이가 일치하였다. Patient #5와 patient #7의 형제자매는 각각 259C>T와 68G>C를 가지고 있었고 페닐케톤뇨증은 발현되지 않았다.

그 외 치료 시작 시기와 tetrahydrobiopterin (BH4), levodopa (L-Dopa), 5-hydroxytryptophan (5HTP)의 사용 용량, 임상 소견은 Table 3에 요약하였다. 각 약물의 사용 용량이 2 mg/kg/d에서 11 mg/kg/d까지 다양한 것으로 보아 환아마다 약물에의 반응이 상이함을 알 수 있었다. 9명 중 7명은 출생 2개월 이전에 진단과 치료를 시작하였고 치료의 시작이 가장 빠른 경우가 3주, 가장 늦은 경우는 8세로 치료 시작 시기가 늦은 경우 이미 신경학적 증상이 나타난 상태였으며 치료 시작 후에도 경련이나 발달지연을 보였다.

Table 1. Laboratory Data of Patients with PTPS Deficiency 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)	5HIAA (CSF) (ng/mL)	HVA (CSF) (ng/mL)
1	6m	F	5.78	+	13.2	0.15	-	-	-
2	3w	F	11.1	+	19.90	0.07	-	-	-
3	8y	F	0.6	->+	10.63	0.17	-	-	-
4	1m	M	4.5	+	0.61	0.12	-	9.88	10.96
5	1m 3w	M	13.2	+	56.8	2.73	-	-	-
6	1m	F	20.5	+	3.54	1.86	4.3	3.0	0.7
7	18m	M	5.4	+	6.95	0.42	4.9	-	-
8	1m	M	5.3	+	26.24	0.32	-	-	-
9	1m	M	7	+	6.52	3.61	2.6	2.96	4.21

Phe(B): phenylalanine in blood, (U): in urine, 5HIAA(CSF): 5-hydroxyindoleacetic acid in cerebrospinal fluid, HVA(CSF): homovanillic acid in cerebrospinal fluid, -:nonresponsive, +: responsive

Table 2. Genotypes of 10 Korean PTPS Deficiency Patients and Their Family

Patient number	Genotype	Father	Mother	Brother/Sister
1	259C>T/317C>T	259C>T	317C>T	-
2*	c.259C>T/c.259C>T	-	-	c.259C>T/c.259C>T
3*	c.259C>T/c.259C>T	-	-	c.259C>T/c.259C>T
4	259C>T/IVS1-291A>G	-	IVS1-291A>G	259C>T
5	272A>G/347A>G	272A>G	347A>G	-
6	68G>C/155A>G	68G>C	155A>G	68G>C
7	155A>G/259C>T	259C>T	-	-
8	c.317C>T/c.259C>T	c.317C>T	c.259C>T	-
9	c.259C>T/?	-	-	-

*Patient number 2 and 3 are sisters

Table 3. Medication, Clinical Signs and Symptoms of Patients

Patient number	Sex (M/F)	Birth Weight(g)	Premature (y/n)	Present Age (yr)	Start of treatment	BH4 (mg/kg/d)	L-Dopa (mg/kg/d)	5HTP (mg/kg/d)	Hypotonia/hypertonia	Seizures	Present developmental delay
1	F	2,900 g	n	9	6m	5	9	7	+	+	-
2	F	2,800 g	n	6	3w	7	8	8	-	-	uncertain
3	F	2,700 g	n	14	8y	5	5	5	+	+	+
4	M	3,500 g	n	12	1m	4	5	4	-	-	-
5	M	3,170 g	n	10	1m 3w	3	4	3	-	-	uncertain
6	F	2,170 g	n	15	1m	4	2	2	-	-	-
7	M	2,700 g	n	17	7y	7	8	6	+	+	+
8	M	2,940 g	n	6	1m	4	10	8	-	-	+
9	M	3,020 g	n	15	1m	5	11	5	-	-	-

Abbreviations: y/n, yes/no; L-Dopa, Levodopa; 5HTP, 5-hydroxytryptopan

고 찰

페닐케톤뇨증은 phenylalanine hydroxylase (PAH) 유전자의 돌연변이에 의해 발생하는 선천적 대사이상

질환으로 상염색체 열성으로 유전된다. PAH는 페닐알라닌을 티로신으로 전환시키며 조효소로 BH4를 필요로 한다. 따라서 BH4가 결핍되어도 고페닐알라닌혈증이 나타나게 되며 이를 BH4 결핍증으로 진단하고, 여기에는 PTPS 결핍증, guanosine triphosphate cy-

clohydrolase (GTPCH) 결핍증, pterin-4a-carbinolamine dehydratase (PCD) 결핍증, DHPR 결핍증, 고페닐알라닌혈증을 동반하지 않는 Sepiapterin reductase (SR) deficiency의 다섯가지 유형이 있다⁶⁾.

페닐케톤뇨증의 유병률은 전세계적으로 매우 다양하다. 미국에서는 1:15,000의 빈도로 발생하였고⁷⁾ 유럽에서는 1:10,000의 빈도로 발생하였으며⁸⁾ 터키에서는 1:4000 빈도로 유병률이 비교적 높았는데 이는 근친 결혼이 많은 문화 때문인 것으로 생각되었다⁹⁾. 아시아에서는 일본은 1:70,000¹⁰⁾, 태국은 1:200,000, 중국은 지역에 따라 1:15,000에서 1:100,500까지 다양하였으며¹¹⁾ 대만은 1:31,000¹²⁾, 한국은 1:50,800 정도의 빈도를 보이고 있다. BH4 결핍증의 경우 중국에서 전체 페닐케톤뇨증의 12.9%를 차지한다는 보고가 있다¹³⁾. BH4 결핍증에서 가장 흔한 유형은 본 연구에서 다루고 있는 PTPS 결핍증으로 BH4 결핍증의 약 60%를 차지한다. 본원의 유전대사 클리닉에서 BH4 결핍증으로 진단된 11명 중에도 PTPS 결핍증이 9명으로 81%를 차지하였으며 그 외 DHPR 결핍증이 한 명¹⁴⁾, GTPCH 결핍증이 한 명이였다.

본 연구에서 9명의 환아는 모두 만삭아였지만 출생 체중이 10 percentile 정도에 해당하였는데 이는 PTPS 결핍증이 출생전기부터 영향을 미치는 가능성을 시사한다. 출생 체중과 성장후의 인지 능력에 상호관계가 있다는 가설도 있지만 인지 능력에 영향을 미치는 요소는 많기 때문에 입증되기는 어렵다¹⁵⁾.

진단은 신생아 대사이상 선별검사로 정밀 검사가 필요한 환아들을 선별하고 BH4 부하 검사를 통해 BH4에 대한 반응성을 판별하여 BH4 결핍이 의심되는 환아들을 확인한다. 추가로 환아의 소변 neopterin, biopterin 수치와 함께 말린 혈액에서 DHPR 활성도를 측정하여 BH4 결핍증의 네가지 종류를 구분할 수 있다. 본원 유전대사 클리닉에서는 선별검사서 이상이 있었던 환아들은 BH4 부하 검사와 소변 pterin 검사를 모두 시행하였다. 추가로 모두에서 유전자 변이 검사를 하고 일부는 그 부모와 형제자매도 포함하였으며 DHPR 활성도나 뇌척수액의 5HIAA, HVA를 시행하기도 하였다. 본 연구에서 patient #4의 경우 선별검사서 수

치가 0.6 mg/dL로 정상 범위였고 BH4 부하검사에서도 처음에는 비반응성을 보였으나 환아의 동생이 PTPS 결핍증으로 확진 되었고 환아도 강력히 의심되는 상태로 재검을 시행하여 진단되었다. 따라서 가족력이 있거나 고페닐알라닌혈증이 강력하게 의심될 때는 재검도 고려해보아야 함을 알 수 있었다. 비정상적으로 낮은 뇌척수액 5HIAA, HVA 수치는 발달장애나 향후 나타날 신경학적 증상을 예측하는 지표가 될 수 있다는 보고가 있으며⁵⁾ 진단 시 함께 시행하는 것이 도움이 될 것으로 생각된다. 본 연구에서는 3명의 환아에게서 뇌척수액 검사를 시행하였으며 5HIAA, HVA의 수치가 모두 정상 범위에 속하였고 3명 모두 추적 관찰시 경련이나 발달 지연 등의 신경학적 증상 없이 정상적으로 성장하였다.

유전자 검사의 경우 1986년 PAH 유전자가 발견된 이후 현재까지 500개 이상의 서로 다른 변이가 규명되어 PAH mutation database에 기록되었다¹⁶⁾. PTPS 유전자의 경우는 6개의 exon에 걸쳐 20가지 이상의 변이가 발견되었다. 대부분의 인구에서 PTPS 결핍증의 특별히 흔한 유전자 변이는 없지만 중국에서는 PTPS 결핍증 환자의 41%에서 259C>T가 발견되었으며¹²⁾ 본 연구에서도 70%인 7명이 259C>T 변이를 가지고 있었다.

전형적 고페닐알라닌 혈증의 경우 일생동안 저페닐알라닌 식이요법을 통해 적절한 혈중 페닐알라닌 수치를 유지해야 한다. BH4는 PAH의 조효소일 뿐만 아니라 모노아민 신경전달물질의 합성에 관여하는 타이로신 수산화효소, 트립토판 수산화효소의 조효소이기도 하므로 BH4 결핍증 때 저페닐알라닌 식이요법 만으로 치료한다면 신경학적 장애가 진행하게 된다. 이런 경우 외인성 BH4와 levodopa, 5HTP를 함께 복용해야 한다¹⁷⁾. 본 유전대사 클리닉에서는 BH4 결핍증이 진단된 경우 입원하여 매일 혈중 페닐알라닌 수치를 측정하면서 적절한 약물의 용량을 정하였다. 외래에서는 정기적으로 혈중 페닐알라닌과 prolactin 수치를 확인하고 손발 저림이나 피로 호소 등 환아의 증상에 따라 용량을 증량하며 조절하였다. 이런 과정은 환자마다 페닐알라닌의 수용 능력이 다르기 때문에 이루어진다.

연구에서 치료 시작 연령이 각각 8세와 7세로 늦었던 patient #4, 8의 경우 진단 당시 이미 발달 지연 및 경련이 있었고 치료 시작 후에도 현재까지 심각한 발달 지연이 지속되고 있었다. Patient #9의 경우는 1개월부터 치료를 시작했음에도 같은 연령보다 언어나 행동 발달이 조금씩 지연되면서 성장하여 언어치료도 시행하였고 일반 학교에 진학하였으나 학습능력은 떨어지는 상태였다. Patient #8의 경우는 18개월에 고페닐알라닌혈증을 진단 받았음에도 BH4 결핍증에 대한 약물 치료를 일찍 시행하지 못하여 현재까지 발달 지연이 있는 상태이다.

영아 초기에 빠른 진단과 적절한 치료가 이루어지지 않으면 모든 상태에서 정신 지체가 나타나게 된다¹⁸⁾. 빠른 진단과 치료는 좋은 예후와 연관되어 있으므로¹⁹⁾ 신생아 선별검사의 철저한 시행 및 정확한 진단을 통한 적절한 치료가 중요하다 하겠다.

참 고 문 헌

- 1) Dau-Ming Niu. Disorders of BH4 metabolism and the treatment of patients with 6-pyruvoyl-tetrahydropterin synthase deficiency in Taiwan. *Brain & Development* 2011;33:847-55.
- 2) Blau NTB, Dianzani I. BIOMDB: database of mutations causing tetrahydropterin deficiency. <http://www.bh4.org/BH4DatabasesBiomdb.asp>. Accessed May 6, 2007.
- 3) Ales Dudesk, Wulf Roschinger, Ania C. Muntau, Jorg Seidel, Dorothea Leupold, Beat Thony, et al. Molecular analysis and long-term follow-up of patients with different forms of 6-pyruvoyl-tetrahydropterin synthase deficiency. *Eur J Pediatr* 2001; 160:267-76.
- 4) Nenad Blau, Julia B. Hennermann, Ulrich Langenbeck, Uta Lichter-Konecki. Diagnosis, classification, and genetics of phenylketonuria and tetrahydropterin (BH4) deficiencies. *Molecular genetics and metabolism* 2011;104:S2-S9.
- 5) Leuzzi V, Carducci Ca, Carducci Cl, Pozzessere S, Burlina A, Cerone R, et al. Phenotypic variability, neurological outcome and genetics background of 6-pyruvoyl-tetrahydropterin synthase deficiency. *Clin genet* 2010;77:249-57.
- 6) Nenad Blau, Barara K. Burton, Beat Thony, Francjan J. van Spronsen, Susan Waisbren. Phenylketonuria and BH4 deficiencies. 1st ed. London: UNI-MED, 2010:65-7 .
- 7) R. Rodney Howell, Aravinda Chakravarti, Geraldine Dawson, Claibourne I. Dungy, Jack M. Fletcher, Mark S. Kamlet, et al. National institutes of health consensus development conference statement: phenylketonuria: screening and management. *Pediatrics* 2001;108:972-82.
- 8) Loeber JG. Neonatal screening in Europe; the situation in 2004. *J Inherit Metab Dis* 2007;30:430-8.
- 9) Ozalp I, Coskun T, Tokatli A, Kalkanoglu HS, Dursun A, Tokol S, et al. Newborn PKU screening in Turkey: at present and organization for future. *Turk J Pediatr* 2001;43:97-101.
- 10) Aoki K, Ohwada M, Kitagawa T. Long-term follow-up study of patients with phenylketonuria detected by the newborn screening programme in Japan. *J Inherit Metab Dis* 2007;30:608.
- 11) Zhan JY, Qin YF, Zhao ZY. Neonatal screening for congenital hypothyroidism and phenylketonuria in China. *World J Pediatr* 2009;5:136-9.
- 12) Tze-Tze Liu, Szu-Hui Chiang, Sheu-Jen Wu, Kwang-Jen Hsiao. Tetrahydrobiopterin-deficient hyperphenylalaninemia in the Chinese. *Clinica Chimica Acta* 2001;313:157-69.
- 13) Gu X, Wang Z, Ye J, Han L, Qiu W. Newborn screening in China: phenylketonuria, congenital hypothyroidism and expanded screening. *Ann Acad Med Singap* 2008;37:107-14.
- 14) Se Joung Oh, Yong Hee Hong, Yong Wha Lee, Seung Tae Lee, Chang Seok Ki, Eong Hwan Lee. A case of dihydropteridine reductase deficiency. *Journal of Genetic Medicine* 2009;6:170-4.
- 15) Kai-Ming Liu, Tze-Tze Liu, Ni-Chung Lee, Ling-Yee Cheng, Kwang-Jen Hsiao, Dau-Ming Niu. Long-term follow-up of Taiwanese Chinese patients treated early for 6-pyruvoyl-tetrahydropterin synthase deficiency. *Arch Neurol* 2008;65:387-92.
- 16) Fang Song, Yu-jin Qu, Ting Zhang, Yu-wei Jin, Hong Wang, Xiao-ying Zheng. Phenylketonuria mutations in Northern China. *Molecular Genetics and Metabolism* 2005;86:S107-18.
- 17) Nenad Blau, Francjan J van Spronsen, Harvey L Levy. Phenylketonuria. *Lancet* 2010;376:1417-27.
- 18) Kim SH, Suh ES, Lee DH. EEG in Phenylketonuria. *J of the Kor Pediatr Society* 1997;40:759-66.
- 19) Leandra Jaggi, Marcel R. Zurfluh, Agnes Schuler, Alberto Schuler, Alberto Ponzzone, Francesco Porta, et al. Outcome and long-term follow-up of 36 patients with tetrahydrobiopterin deficiency. *Molecular genetics and metabolism* 2008;93:295-305.