

타이로신 혈증 2례; 간암이 유발된 1례와 급성 간부전으로부터 회복된 1례의 비교

한국 유전학 연구소/김숙자 소아청소년 병원¹

Division of Genetics², Children's Hospital and Department of Pediatrics,
Harvard Medical School, Boston, Massachusetts, USA

김숙자¹ · 송웅주¹ · 전영미¹ · Harvey L. Levy²

Two Cases of Tyrosinemia; One with Hepatocellular Carcinoma and the other with Acute Liver Failure

Sook Za Kim¹, Woong Ju Song¹, Young Mi Jeon¹, Harvey L. Levy²

Korea Genetics Research Center/KSZ Children's Hospital¹

Division of Genetics², Children's Hospital and Department of Pediatrics,
Harvard Medical School, Boston, Massachusetts, USA

Tyrosinemia I (fumarylacetoacetate hydrolase deficiency) is an autosomal recessive inborn error of tyrosine metabolism that produces liver failure in infancy or a more chronic course of liver disease with cirrhosis, often complicated by hepatocellular carcinoma in childhood or early adolescence. We studied a 37-year-old woman with tyrosinemia I whose severe liver disease in infancy and rickets during childhood were resolved with dietary therapy. From 14 years of age, she resumed unrestricted diet with the continued presence of the biochemical features of tyrosinemia, yet maintained normal liver function. In adult years, she accumulated only a small amount of succinylacetone. Despite this evolution to a mild biochemical and clinical phenotype, she eventually developed hepatocellular carcinoma. Her fumarylacetoacetate hydrolase genotype consists of a splice mutation, IVS6-1G>T, and a novel missense mutation, p.Q279R. Studies of resected liver revealed the absence of hydrolytic activity and immunological expression of fumarylacetoacetate hydrolase in tumour. In the non-tumoral areas, however, 53% of normal hydrolytic activity and immunologically present fumarylacetoacetate hydrolase were found. This case demonstrates the high risk of liver cancer in tyrosinemia I even in a seemingly favorable biological environment. In this study of tyrosinemia I, Case 2 with negative succinylacetone accumulation and the recovery of acute liver failure was compared with Case 1. Diet restriction and NTBC treatment are crucial to prevent hepatocellular carcinoma until liver transplant can take place and cure the condition. Further studies are needed to examine cases where liver cancer did not result despite clinical symptoms/signs of tyrosinemia type I.

Kew words: Tyrosinemia type I, Succinylacetone, Hepatocellular carcinoma

책임저자: 김숙자, 충청북도 청주시 흥덕구 운천동 965
한국유전학연구소
Tel: 043)263-8280, Fax: 043)215-8288
E-mail: kimgene@unitel.co.kr

서론

타이로신 혈증은 상염색체 열성으로 유전하는 간 대

사이상으로서 간기능 부전, 간경화, 저인산구루병, 신세뇨관 재흡수 기능장애와 말초신경염을 일으키는 제1형과 피부와 눈, 그리고 뇌에 영향을 주는 제2형 그리고 임상적으로 특별한 증세를 보이지 않는 제3형이 있다. 특히 제1형은 급성형과 만성형 두 가지로 분류한다. 타이로신혈증 제1형은 fumarylacetoacetate hydrolase (FAH) 효소결핍으로 타이로신이 대사되는 마지막 과정에서 대사가 되지 않아 succinylacetone이 축적되어 간과 신장에 손상을 입히며 간암으로 진행되는 대사질환이다¹⁾.

저자들은 심한 간기능 장애, 저혈당, 출혈 성향을 보인 타이로신 혈증 환자 중 succinylacetone이 증가하여 간암이 유발된 1례와 또 다른 1례는 저혈당, 심한 간기능 부전, 피부의 갈색 착색을 보였으나 succinylacetone이 음성이었던 2례를 비교하고자 한다.

증 례

1. Case 1

정상질식분만으로 만삭에 2,410 g 체중으로 태어난 여자 환아로 생후 첫 10일간 모유수유를 하다가 잘 먹지 않아 분유수유로 전환했으나 성장이 5 percentile 미만으로 자라다가 생후 9개월에 피를 토하고 대변으로 혈변이 나와 병원에 입원을 하게 되었다. 간기능 이상(AST 200 U/L, ALT 160 U/L)을 동반한 황달이 총 36 $\mu\text{mol/L}$ ($<2 \text{ mg/dL}$) 소견을 보였다. 또한 prothrombin time은 21.5 sec ($<12 \text{ sec}$)로 증가되었으며 비타민K 투여로 지혈이 되지 않았고, 정맥 신장 조형 촬영(IVP)상 신장의 크기가 커져 있었으며 혈장 아미노산 분석결과 threonine과 tyrosine이 증가되어 간기능 장애로 인한 2차적인 소견으로 사료되었다. 또한 간문맥 고혈압과 비장이 커지고, 만성 간염이 관찰되었다. 26개월 때 비장과 간이 심하게 커져 다시 입원하였으나 간기능 검사가 모두 정상을 보이고 prothrombin time이 약간 증가되었다. 간 생검상 간에 정상적인 조직 소견이 없어지고 커다란 regenerative nodules이 관찰되어 postnecrotic cirrhosis로 진단되었다. 유년

기동안 간과 비장의 비대는 지속되었고 키와 몸무게 성장은 10 percentile로 작았다. 6살 때 양쪽다리에 genu valgus 장애가 있고 X선 소견상 구루병 소견을 보였다. Serum alkaline phosphatase는 증가하였으나 칼슘 (9.5 mg/dL)과 인(4.5 mg/dL)은 정상이었다. 소변 유기산 분석결과 타이로신 대사산물이 증가되었고 전반적인 아미노산농도 소견이 관찰되었다. 이때 혈장 타이로신 수치가 $662 \mu\text{mol/L}$ 로 증가되었고 methionine은 $119 \mu\text{mol/L}$ 로 약간 증가되어 있었다. 타이로신 혈증으로 진단되어 만 6세부터 식이요법을 시작했고, 이때 serum alkaline phosphatase가 증가하였고 PT는 증가되었으나 AST/ALT는 정상으로 유지되었다. 9세가 되어 다시 입원하여 검사한 결과 체중은 25 percentile, 키는 5 percentile로 작았다. 이때 시행된 X선 소견상 구루병 소견은 더 이상 관찰되지 않았다. 간생검 소견상 변성된 간세포가 불규칙하게 간엽을 형성하였으나 조직검사 소견상 간암은 없었으며 타이로신 대사효소검사가 정상에 20%로 낮았다. 소변으로 8-aminolaevulinic acid가 증가되어 유전성 타이로신 혈증으로 진단을 받았다. 계속 단백질 제한 식이요법을 하였고 그 후 성장과 사춘기 발달은 정상으로 이루어졌으며 14세 때에는 더 이상 간과 비장이 커지지 않았다. 16세 때 혈장 tyrosine 수치는 $234 \mu\text{mol/L}$ 였고, 소변 tyrosine 수치는 $1,427 \mu\text{mol/g creatinine}$ 였으며 소변 succinylacetone은 ALA dehydratase 효소를 inhibition 시킬 정도로 증가했다. 이후 간기능 검사는 ALT 16 U/L, serum α -fetoprotein은 $10 \mu\text{g/L}$ 로 정상을 유지했다. IQ테스트(WAIS)는 107로 정상 이었고 약간의 안짱다리는 지속되어 정형외과 교정 수술을 받았으며, X선 소견상 구루병 소견은 없었다. 20세가 되어 골반염증과 toxic shock syndrome이 있어 입원하였으나 입원 중 간기능 검사는 정상이었고 혈액 아미노산 검사 소견으로는 tyrosine이 약간 증가되어 있었다. α -fetoprotein은 지속적으로 정상이었으며 혈액 serum phosphorus는 $1.9-2.7 \text{ mg/dL}$ 으로 낮았으며 복부 초음파 소견상 비장이 약간 커있었다. 복부 MRI 검사상 간에 섬유화된 부분과 국소적으로 지방간 소견이 관찰되었다. 결혼생활을 했지만 불임의 원인은

밝혀지지 않았다. 37세 때 추적검사를 하였다. 정상으로 식사를 했으며(단백질 몸무게 kg/1.4 g) 이때 갈슘은 8.8 mg/dL로 정상이었으나 혈청 인은 1.3 mg/dL로 낮았다. 지속적으로 간기능 검사는 정상이었으며 PT는 11.5 sec, PPT 25.9 sec, fibrinogen은 265 mg/dL로 모두 정상이었다. α -fetoprotein은 3.7 μ g/L로 정상이었다. 이때 tyrosine은 351 μ mol/L로 증가되었으나 다른 phenylalanine과 methionine을 포함한 아미노산은 모두 정상이었으며 소변으로 전반적인 아미노산뇨증과 tyrosyluria (4-hydroxyphenyllactate, 4-hydroxyphenylpyruvate, 4-hydroxyphenylacetate)는 지속되었다. 소변 succinylacetone은 1.4 mmol/mol creatinine과 plasma succinylacetone은 0.62 μ mol/L로 증가했다. 또한 적혈구 ALA dehydratase 활성도는 0.4 nkat/g Hb로 감소되었다 (0.58-1.25 nkat/g Hb). 그리고 피부 섬유아세포에서 FAH 활성도는 0.32 nmol/min per mg protein (2.3-3.9 nmol/min per mg protein), 복부 초음파 검사상 비장이 약간 커있었고, 담낭에 결석이 있었으며 신장 에코상의 증가되었다. 간에 종괴 소견이 보여 생검한 결과 간세포암으로 확진되어 간절제 수술을 받고 간이식을 실시하였다. 절제된 간 검사상 국소적으로 간 섬유화와 간암이 생겼으며 부위마다 새로 재생된 간세포를 관찰하였다.

가족력상 환자가 10개월 되었을 때 남동생이 태어났고 출생 5주에 심한 설사가 있어 탈수상태를 보이다가 혼수상태로 진행되었고 장출혈이 있었으며 그 후에 대장균 패혈증으로 사망했다. 부검결과 심한 간에 심한 염증 소견이 있었으며 신장 또한 커져있었고 신세뇨관에 확장이 있었다. 타이로신 혈증이라는 진단은 이 환자가 타이로신 혈증으로 확진 받은 이후에 같은 선천성 대사질환이라는 것을 알게 되었다. 근친결혼 가족력은 없었고, 환자는 독일, 아일랜드와 폴란드계 후손이었다.

2. Case 2

제태연령 38주, 제왕절개분만으로 출생한 남아로 출생체중이 3,500 g이며 합병증이 없었으나 출생 6일째

황달이 나타났다. 건강하게 지내던 환아가 생후 22일 경부터 전신에 진한 황록색과 갈색을 띠는 황달과 잦은 구토, 복부 팽만 발생하여 생후 27일째 충남대학 부속 병원으로 입원했다. 입원 3일전 부터 전신에 멍이 잘 들고 끽끽거리며 자주 보채고 잠을 자지 않는 증상을 동반한 황달이었다. 내원 당시 약간의 발열 동반하고 가족력상 첫 번째 형은 자연유산, 두 번째 형은 인공유산, 그리고 건강한 형(당시 9세)이 있었으며 외증조모가 간질환으로 사망했다. 입원 당시 진찰 소견상 키, 몸무게, 머리둘레 성장은 90 percentile 이상으로 컸으며 울음소리가 약하고 움직임이 떨어졌다. 전신에 진한 갈색 혹은 황록색을 띠는 황달소견이 보였고 배와 팔, 다리에 다발성 출혈반점이 관찰되었다. 주사부위에서 지속적으로 출혈이 있어 잘 응고가 되지 않았다. 복부가 팽만 되었고 간이 중간 쇄골 선에서 5 cm 가량 촉진되었으며 장음은 저하되었다. 신경학적 검사상 이상소견은 없었으나 검사실 소견상 빈혈이 있었으며, 헤모글로빈이 10.1 g/dL, 백혈구 $7.7 \times 10^3/\mu$ L, 총 빌리루빈 19.99 mg/dL, 직접형 빌리루빈 12 mg/dL, 빈혈, 혈소판 감소, 혈액 응고시간 연장, 저혈당증(56 mg/dL), 소변에 빌리루빈 검출, CRP이 약간 상승하였으며 간기능 검사상 AST는 4,929 U/L, ALT 1,237 U/L, PT 36.6 sec (11-15 sec), PTT 120.9 sec (22.4-40.4 sec), α -fetoprotein >350 ng/mL이었고, 생후 5일째 시행된 6종 검사 결과는 정상이었다. 입원 8일째 시행된 텐덤 질량분석기 신생아 스크리닝 검사상 tyrosine 증가. 혈장 아미노산 분석결과 tyrosine이 906 μ mol/L (29-135 μ mol/L), methionine 56 μ mol/L, phenylalanine 68 μ mol/L, 소변 유기산 분석결과 4-OH-phenylacetic 1,106 μ mol/gCr, 4-OH-phenylpyruvic 61.08 μ mol/gC, 4-OH-phenylacetic 1,623 μ mol/gCr, succinylacetone은 음성이었다. 생후 35일 진단 이후 tyrosine 제한 식이요법 시작하였으며 출혈이 멈추지 않아 신전동결혈장치료를 했다. 생후 2개월부터 NTBC를 체중 kg당 1 mg을 복용했다. 그 후로 2개월 동안 치료하여 간기능 검사상 AST/ALT는 각각 169/190 U/L으로 저하되었으며 혈장 타이로신 수치는 426 μ mol/L으로 감소되었다. 8개월간 치료 후 간 효

소증가와 간종대, 출혈성 경향은 사라졌으나 소변 유기산 검사상 타이로신 대사물질의 소변 배출되는 소견과 피부의 검은 갈색 착색은 호전되지 않았다. 타 병원에서 시행된 타이로신 혈중에 대한 분자 생물학적 검사에서 타이로신 혈중에 대한 돌연변이 검사는 음성이었고, 이후 환자의 추적관찰은 중단되었다.

3. 방 법

아미노산 분석은 이온교환 수지 크로마토그래피²⁾로 시행되었으며 소변 유기산 분석³⁾은 GC/MS로 시행되었고 δ -aminolaevulinic acid⁴⁾는 spectrophotometry로 측정했으며 succinylacetone은 유기산 분석(oxime)으로 확인하였다. FAH 효소측정은 간암 조직 Western blot⁵⁾에서 immunohistochemistry^{6, 7)} 방법으로 측정했다. DNA sequencer (Applied Biosystems)와 ABI prism dye terminator cycle sequencing ready reaction kit를 사용하여 분자생물학적 검사를 시행하였다.

결 과

FAH유전자는 분자생물학적 분석으로 엄마로부터는 intronic mutation IVS6-1g>t, 대한 이형접합으로 나타났고, 환자의 아빠로부터는 복합이형접합으로써 splice mutation, IVS6-1G>T와 missense mutation, codon 279에서 glutamine이 arginine으로 치환된 p.Q279R로 밝혀졌다. 환자의 간조직 여러 부위로부터 측정된 FAH효소는 거의 측정할 수가 없었으며, FAH 유전자 DNA분석으로 IVS6-1G>T와 p.Q279R mutation이 발견되었다. 그러나 암조직 옆에 큰 결절에는 immuno-reactive FAH가 정상 조직의 53% 정도로 측정되었다.

고 찰

증례 1에서는 효소측정과 분자생물학적 유전형이 확인이 되었고, 영아기에 심한 간 질환과 유년기에 구

루병을 앓았지만, 간기능과 심한 골격 이상 수치는 식이요법으로 사춘기까지 잘 조절 되었다. 그러나 14세 이후 음식조절을 하지 않으면서 간기능은 정상을 유지했으나 지속적으로 저인산혈증과 퇴행성 골 변화가 진행되었다. 또한 생화학적 검사로는 단백질 제한을 하지 않는데도 불구하고 21년간 결혼하여 정상생활을 유지했다. 그러나 여러 가지 내분비 검사 등 해부학적 검사로 불임에 대한 원인을 밝힐 수가 없었다. 간초음파 검사로 간에 종괴 소견이 있어 수술로 간절제 수술을 받았다. 혈액 간암 표지자검사인 α -fetoprotein이 음성으로 나왔으나, 조직검사 소견상 간 세포암으로 밝혀졌다. 암 조직이 없는 결절에는 부분적으로 FAH 효소가 재활성화 한 것을 관찰했다. 유전학적으로 타이로신혈증의 돌연변이가 복귀되어 일부 간조직을 보호하고 생화학적 결과의 심한 정도를 감소시킬 수 있지만 궁극적으로 간암으로 전환되는 것을 막을 정도로 보호할 수 없다.

타이로신혈증 제 1형에 대한 식이요법에 대한 국제적인 연구로부터 환자가 생존율에 따라 세 그룹으로 구분되었다. 2개월 이전에 나타날 경우는 아주 조기표현형, 2개월에서 6개월에 나타날 경우는 조기표현형, 6개월 이후에 나타나는 경우는 지발 표현형 그룹으로 분류했다⁸⁾. 지발형 그룹에서 환자의 60%는 15세 이후까지 생존하지만 성인이 될 때까지 생존하는 경우는 드물다고 보고되었다. 20세 이후까지 생존한 타이로신혈증 환자는 총 8례가 보고되었다^{1, 9-12)}. 이번 보고가 9번째 장기생존자가 되는 셈이다. 전에 보고된 타이로신혈증에서 간암이 21세에 발견된 례¹³⁾와 31세에 발견된 1례¹²⁾가 있었다. 우리가 보고한 환자 증에 한 환자만이 가장 오랫동안 생존해 있었다¹¹⁾. 소아기 동안에 식이요법으로 간기능장애가 회복되었을 경우 식이요법을 중단해도 계속적으로 간기능이 정상으로 유지될 수 있을 것인가 하는 것은 의문이다. 이 증례에서 소변으로 타이로신 대사물이 지속된 것을 보면 음식조절이 제대로 되지 않았다는 것을 반영하는 것이다. 더욱이 식이요법만으로는 타이로신 제 1형의 가장 중요한 간암 발생을 예방할 수 없다는 보고가 있다¹⁴⁾.

어렸을 때 심했던 타이로신혈증 환자가 영아. 소아

기 이후에 간기능이 회복되었을 때 식이요법을 더 이상 하지 않아도 계속 간기능이 정상으로 유지되는 이 유가 무엇 때문인지 설명되지 않는다.

타이로신 대사 과정에서 succinylacetone의 축적은 maleylacetoacetate와 fumarylacetoacetate 등 중간 대사산물과 함께 타이로신 혈중의 독성물질로 추정된다는 보고가 있다^{1, 15, 16}. 최근에 타이로신혈증 제 1형의 치료로는 식이요법으로 타이로신을 줄이고 NTBC를 투여하여 4-hydroxyphenylpyruvate dioxygenase를 억제하여 타이로신 대사 경로 마지막 부분 독성대사물질이 축적되는 것을 막아준다. 이 증례에서 maleylacetoacetate와 fumarylacetoacetate가 낮은 것이 succinylacetone이 낮은 것을 의미하는가 하는 문제에서 소변으로 배출되는 succinylacetone의 수치와 질병의 심한 정도 사이에는 서로 상관관계가 뚜렷하지 않은 것으로 보고되어 있다¹⁷. 이 증례에서 식이제한을 하지 않아도 succinylacetone도 낮고 δ -aminolaevulinic acid도 소량으로 배출되는 것으로 보아 어느 정도 fumarylacetoacetate가 대사되는 것으로 사료된다.

이 증례에서 치료를 하지 않아도 생화학적인 대사물이 낮게 검출되는 것은 간 조직이 일부는 효소가 있고 나머지는 효소가 없는 모자이크 형태로 어느 정도 간 효소에 대한 재생능력이 있는 것으로 보고하였다^{18, 19}.

Poudrier는 만성, 급성 타이로신 혈증 환아에서 FAH 효소가 양성인 결절로 조직이 재생하는 두 레를 보고하였다⁵. 이번연구에서 간암 때문에 제거된 간조직에서 FAH 효소가 없고 섬유화된 조직과 간암조직 그리고 간조직이 재생된 결절을 관찰 할 수 있었다. 타이로신혈증을 가진 쥐의 모델에서 FAH효소를 가진 세포는 선택적으로 더 잘 자라고 간이 재생이 더 잘 된다는 보고가 있었다²⁰. 쥐에서 FAH 효소 활성도가 없는 간세포는 간암이 발생한 조직을 사람의 FAH유전자에 세포감염 시킨 결과 대량의 간세포암이 관찰되었다²⁰.

NTBC는 독성대사물을 제거하여 간암으로 변화되는 것을 막을 수 있는 것으로 알려졌다. 타이로신 제 1형은 간기능이 완전히 좋아졌다 하더라도 NTBC 사용으로 독성 대사물질을 완전히 차단하여 간 이식을 해서 완치 될 때까지 치료를 유지해야 한다.

급성으로 간기능 장애가 있을 때 아미노산의 변화는 methionine, phenylalanine, ornithine과 tyrosine이 증가되지만 증례2에서 오직 tyrosine만 대량으로 증가되었으며 소변으로 타이로신 대사산물인 4-OH-phenylacetate, 4-OH-phenylactate 그리고 4-OH-phenylpyruvate이 대량으로 배출되었다. 급성 간기능 부전과 혈액응고인자 감소를 동반하는 출혈 성향 이외에도 이 환아에서는 피부에 갈색착색이 특징이었다. 식이요법과 NTBC로 임상증세가 모두 호전되었으나 소변으로 배출되는 타이로신 대사물질과 피부착색은 호전되지 않았다. 이 두 레를 통하여 타이로신혈증의 비슷한 임상양상을 보이지만 간암을 유발하는 형과 간암은 유발되지 않지만 피부에 검은 착색을 동반하는 임상 형에 대한 병태생리에 대한 연구가 더 필요할 것으로 사료된다.

결론적으로, 타이로신 제 1형은 급성형이던 만성형이던 간기능 장애와 출혈 그리고 간암으로 결국은 진행되기 때문에 조기에 발견하여 타이로신 제한 식이요법, NTBC로 타이로신 대사 독성물질의 생성을 차단한 후 간이식으로 완치가 가능하다. 그러나 임상적으로는 1형과 같은 간 장애를 일으키지만 간암은 유발되지 않으면서 타이로신 대사물질이 지속적으로 배출되고 피부에 멜라닌 착색을 일으키는 타이로신혈증에 대한 병태생리에 대한 연구가 필요하다.

참 고 문 헌

- 1) Lindblad B, Lindstedt S, Steen G. On the enzymic defects in hereditary tyrosinemia. Proc Natl Acad Sci USA 1977;74:4641-5.
- 2) P. B. Hamilton. Ion Exchange Chromatography of Amino Acids. A Single Column, High Resolving, Fully Automatic Procedure. Anal. Chem., 1963;35: 2055-64.
- 3) Anderson PJ, Fitch WL, Halpern B. Rapid and simplified extraction procedure for gas chromatographic mass spectrometric profiling for urinary organic acids. J Chromatogr 1978;146:481-4.
- 4) Sassa S, Kappas A. Hereditary tyrosinemia and the heme biosynthetic pathway. Pro-found inhibition of aminolaevulinic acid dehydratase activity by succinylacetone. J Clin Invest 1983;71:625-34.

- 5) Poudrier J, Lettre F, Scriver CR, Larochelle J, Tanguay RM. Different clinical forms of hereditary tyrosinemia type 1 in patients with identical genotypes. *Mol Genet Metab* 1998;64:119-25.
- 6) Poudrier J, Lettre F, St-Louis M, Tanguay RM. Genotyping of a case of tyrosinemia type I with normal level of succinylacetone in amniotic fluid. *Prenat Diagn* 1999;19:61-3.
- 7) Tanguay RM, Valet JP, Lescault A, et al. Different molecular basis for fumarylacetoacetate hydrolase deficiency in the two clinical forms of hereditary tyrosinemia (type I). *Am J Hum Genet* 1990;47:308-16.
- 8) Van Spronsen FJ, Thomasse Y, Smit GPA, et al. Hereditary tyrosinemia type I: a new clinical classification with difference in prognosis on dietary treatment. *Hepatology* 1994;20:1187-91.
- 9) Grenier A, Lescault A, Laberge C, Gagne R, Mamer O. Detection of succinylacetone and the use of its measurement in mass screening for hereditary tyrosinemia. *Clin Chim Acta* 1982;123:93-9.
- 10) Kvittingen EA, Jellum E, Stokke O, et al. Liver transplantation in a 23-year-old tyrosinaemia patient: effects on the renal tubular dysfunction. *J Inherit Metab Dis* 1986;9:216-24.
- 11) Lissitzky S, Laurent B, Bernard P, Fenasse R. Etudes experimentales sur un cas de tyrosinose. Nouvelle hypothese pathogenique. *Rev Franc Etudes Clin Biol* 1969;14:19-30.
- 12) Stowers JM, Dent CE. Studies on the mechanism of the Fanconi syndrome. *QJMed* 1947;16:275-92.
- 13) Kvittingen EA, Talseth T, Halvorsen S, Jakobs C, Hovig T, Flatmark A. Renal failure in adult patients with hereditary tyrosinaemia type I. *J Inherit Metab Dis* 1991;14:53-62.
- 14) Cederbaum SD, Scott CR, Wilcox WR. Amino acid metabolism. In Rimoin DL, Con-nor JM and Pyeritz RE, eds. *Principles and Practice of Medical Genetics*, 3rd edn. New York: Churchill Livingstone, 1996; 1867-95.
- 15) Jorquera R, Tanguay RM. The mutagenicity of the tyrosine metabolite, fumarylacetoacetate, is enhanced by glutathione depletion. *Biochem Biophys Res Commun* 1997;232:42-8.
- 16) Jorquera R, Tanguay RM. Cyclin B-dependent kinase and caspase-1 activation precede mitochondrial dysfunction in fumarylacetoacetate-induced apoptosis. *FASEB J* 1999;13:2284-2298.
- 17) Holme E, Lindstedt S. Tyrosinaemia type I and NTBC (2-(2-nitro-4-trifluoro-methylbenzoyl)-1,3-cyclohexanedione). *J Inherit Metab Dis* 1998;21:507-17.
- 18) Kvittingen EA, Rootwelt H, Brandtzaeg P, Bergan A, Berger R. Hereditary tyrosinemia type I: self-induced correction of the fumarylacetoacetase defect. *J Clin Invest* 1993;91:1816-21.
- 19) Kvittingen EA, Rootwelt H, Berger R, Brandtzaeg P. Self-induced correction of the genetic defect in tyrosinemia type I. *J Clin Invest* 1994;94:1657-61.
- 20) Overturf K, Al-Dhalimy M, Tanguay R, et al. Hepatocytes corrected by gene therapy are selected in vivo in a murine model of hereditary tyrosinemia type I. *Nature Genetics* 1996;12:266-73.