

피부계 이상을 동반하는 선천성대사질환

연세대학교 의과대학 강남세브란스병원 피부과학교실

이 상 은

Congenital Metabolic Disorders with Cutaneous Changes

Sang Eun Lee, MD, PhD

Department of Dermatology, Gangnam Severance Hospital,
Yonsei University College of Medicine, Seoul, Korea

Congenital metabolic disorders are rare inherited disorders resulting from a defect in biochemical and metabolic pathways affecting proteins, fats, carbohydrates metabolism or impaired organelle function. Depending on the abnormality of biochemical metabolism, various precursors and their abnormal metabolites can accumulate in the body and the final products which are critical in normal physiology can be deficient, resulting in disease. Congenital metabolic disorders present complicated medical conditions involving several human organ systems, including nervous system, eyes, liver, and kidneys. Various proteins and lipids are involved in the development and homeostasis of the skin, so many congenital metabolic disorders present abnormal changes in skin and hair. In this review, congenital metabolic diseases related to amino acid and lipid metabolism accompanying skin abnormalities will be discussed.

Key words: Congenital metabolic disorders, Skin, Hair, Amino acid, Lipid

서 론

선천성 대사질환은 아미노산 대사, 에너지 대사, 지질 또는 지질단백 대사에 관여하는 다양한 효소, 수용체, 수송단백, 세포막, 구조단백 등에 유전적 결함이 발생하여 대사 경로에 문제가 발생하는 다양한 질환을 지칭한다. 생화학적대사의 이상에 따라 여러 가지 전구물질 및 이들의 비정상적인 대사물질이 체내에 축적될 뿐만 아니라 최종산물의 생성도 장애를 받으며 이 물질이 인체에 중요한 경우에는 이 물질의 결핍으로 여러 가지 장애를 초래하게 된다. 선천성 대사질환에서는 뇌를 포함한 신경계, 눈, 간장이나 신장 등 내부 장기가 장애를 받기 쉬우며, 피부의 발생과 항상성 유지에 있어서도 여러 아미노산과

지질, 지질단백들이 관여하므로 피부에도 여러 이상 증상이 나타날 수 있다. 본 총설에서는 피부에 이상을 동반하는 아미노산 대사와 지질 및 지질단백 대사 관련 선천성 대사질환에 대하여 고찰해보고자 한다.

본 문

1. 아미노산 대사 질환^{1,2)}

여러 아미노산 대사질환들은 신경계를 포함한 다기관 장애와 더불어 피부와 모발의 변화를 초래할 수 있으며 여러 질병에는 진단의 단서가 될 수 있는 중요한 피부 징후가 있다. 아미노산 대사의 오류를 나타내는 핵심 피부 증상의 예는 acrodermatitis acidemica로 이 환자들은 입 주위 홍반 및 표피 탈락, 몸통과 사지의 건선양 피부염, 미만성 탈모증과 부서지기 쉬운 모발 등 장병성 선단피부

책임저자: 이상은, 서울 강남구 언주로 211
연세대학교 의과대학 강남세브란스병원 피부과학교실
Tel: 02-2019-3363, Fax: 02-2019-4882
E-mail: jennifer823@yuhs.ac

염과 유사한 특징적인 피부 병변을 보인다. 이러한 말단 피부염은 섭식 불량, 무기력, 근육긴장저하, 구토 및 탈수 와도 관련이 있으며, 이들 환자들에서는 종종 진행성 신경학적 증상을 보인다.

Methylmalonic academia (메틸말론산혈증), propionic academia (프로피온산혈증), glutaric academia (글루타르산혈증), biotinidase deficiency (비오틴시다제 결핍증), multiple carboxylase deficiency (다발성 카복실라제 결핍증), maple syrup urine disease (메이플 시럽 소변 질환) 등 분지쇄 아미노산병증(branchedchain aminoacidopathies)이 있는 환자들도 피부의 문제를 종종 동반한다.

1) Tyrosinemia (티로신혈증)

유전적 티로신혈증은 염색체 밴드 16q22.1-22.3 (OMIM #276600)의 결함과 관련된 세포질 티로신 아미노트랜스퍼라제의 결핍에 의해 유발되는 상염색체 열성 질환으로 체액과 조직에 티로신이 축적되는 것이 특징이다. 티로신은 식이 단백질이나 조직 단백질의 가수분해 또는 필수 아미노산인 페닐알라닌의 하이드록실화로부터 유리되는 준필수 아미노산이며 카테콜아민, 갑상선 호르몬 및 멜라닌 생성(melanogenesis)의 출발점이다. 티로신혈증의 세 가지 유형 중 피부는 티로신혈증 유형 I 및 III에 관여하지 않지만 눈피부 티로신혈증 및 Richner-Hanhart 증후군 이라고도 하는 티로신혈증 II에 관여한다. 피부 병변은 생후 1년 정도에 시작되는 손발바닥의 과각화성 황색피부병변이 특징적이며, 소양증은 없으나 통증과 다한증이 종종 동반되며, 주로 손가락 끝과 hypthenar eminences, 압력을 받는 부위에서 발생한다. 수포와 홍반이 동반되는 경우도 있다. 드물게 과색소침착 및/또는 과각화성 조갑하 병변이 동반되며, 노인에서는 팔꿈치, 무릎 및 발목에 과각화증이 나타날 수 있다. 피부 외 증상으로는 각막 미란과 약 50%에서 정신지체가 동반된다. 페닐알라닌과 티로신의 식이 제한으로 피부 증상과 눈 병변의 개선을 유도할 수 있다.

2) Phenylketonuria (페닐케톤뇨증)

페닐알라닌이 티로신으로 전환될 수 없는 방향족 아미노산 대사(OMIM #261600)의 상염색체 열성 장애로 염색체 밴드 12q22-24.1의 유전자와 연관하여 페닐알라닌

수산화효소 또는 페닐알라닌 수산화효소에 대한 보조 인자의 결핍으로 인해 발생한다. 피부와 연관된 임상적 특징으로는 미만성 저색소 변화, 습진성 피부염 및 광과민성이 있다. 아토피피부염 또는 지루피부염과 감별하기 어려운 초기 영아 습진은 페닐케톤뇨증의 첫 징후 중 하나일 수 있으며 20-50%에서 생후 1년 안에 발생한다. 저페닐알라닌 식이요법으로 습진성 피부 병변이 완화된 사례도 일부 환자에서 보고되고 있다. 페닐케톤뇨증의 또 다른 피부 단서는 색소 희석으로, 환자의 90%에서 저색소, 금발 머리 및 파란 눈을 보인다. 저색소 변화 및 탈모는 페닐알라닌의 제한 요법으로 호전될 수 있다. 이중 저색소 변화는 피부색이 진한 동양인 및 흑인 환자에서 현저할 수 있지만, 눈과 머리카락의 색소 감소는 같은 인종에 비해 현저히 나타날 수 있다. 이러한 저색소 병변은 페닐알라닌의 증가와 그 산화 생성물(페닐피루브산, o-하이드록시페닐아세트산, 페닐아세트산)이 티로시나아제 효소를 억제함으로써 멜라닌 생성을 억제하여 발생하는 것으로 생각된다. 실제 조직학적 검사에서 멜라닌 세포의 수는 정상이지만 성숙한 멜라닌소체의 감소가 보인다. 또한 광과민성이 나타날 수 있고, 손과 발을 제외한 사지 피부의 부종성 경피증과 같은 경결이 특징적으로 나타난다.

3) Argininosuccinic aciduria (아르기니노숙신산뇨증)

아르기니노숙신산뇨증(ASA; OMIM #207900)은 urea 회로의 상염색체 열성 장애로 간비대, 정신지체, 발작, 간혈적 기면 및 운동실조가 특징적이며 보고된 환자의 약 절반에서 결절성모발모증의 형태를 가진 부서지기 쉽고 부서지기 쉬운 모발을 특징으로 한다. 모발을 편광 현미경 하에서 관찰 시 전형적인 어둡고 밝은 밴딩과 함께 pseudotrichothiodystrophy를 보일 수 있다.

4) Alkaptonuria (알카톤뇨증)

알카톤뇨증(OMIM #203500) 또는 Homogentisic acid oxidase 결핍증은 드문 대사 장애로 페닐알라닌과 티로신 대사의 중간 생성물인 호모젠티스산이 더 이상 대사될 수 없는 상염색체 열성 대사 질환이며(OMIM #203500), 염색체 밴드 3q21-q23에 있는 homogentisate 1,2-dioxygenase acid oxidase 유전자의 돌연변이와 관련이 있다. 공막, 얼굴, 귓바퀴, 연골 및 손발톱의 청흑색 또는 회색

변색이 특징적으로 5세 미만에서 암갈색 또는 검은색 귀지가 관찰될 수 있으며 10세 전후로 겨드랑이 피부 색소 침착(녹청색, 청색, 녹황색 또는 갈색)이 나타날 수 있다. 20세 이후 성인기에는 귀 연골 위의 회청색 기미가 관찰되며 피부의 색소침착은 눈에 잘 띄지 않지만 코와 뺨, 심지어 손바닥에 나비 모양으로 나타날 수 있고, 드물게 푸르스름한 회색 손톱과 어두운 색의 모반이 보고되고 있다.

5) 그 이외 피부 발현을 동반한 아미노산 및 유기산 대사의 유전적 장애 (Table 1)

2. 지질대사 이상 질환^{3,4)}

1) 트리글리세리드 대사

(1) 중성지질 축적 질환(Chanarin-Dorfman 증후군)
Chanarin-Dorfman 증후군(중성지질 축적 질환; OMIM #275630)은 희귀한 열성 장애로 지질 가수분해 효소인 ABHD5를 암호화하는 유전자의 돌연변이로 인해 발생하며 백혈구, 근육, 간, 섬유아세포 및 기타 조직의 세포질에 트리글리세리드가 축적되는 것을 특징으로 한다. 상염색체 열성 선천성 어린선과 유사한 다양한 홍반을 동반한 일반화된 미세한 인설이 관찰되는 것이 특징이다. 종종 ectropion과 eclabium를 동반한 콜로디온 막에

Table 1. Genetic disorders of amino acid and organic acid metabolism accompanied by skin expression

질병	피부 증상	결핍효소/병태생리학 (유전방식)
Aspartylglycosaminuria (아스파르틸글리코사민뇨증)	두꺼운 피부 얼굴이 거칠어짐 늘어진 피부 주름 여드름 증가 Photosensitivity	Argininosuccinase (AR)
Biotinidase deficiency (비오틴다아제 결핍증)	홍반성 발진 탈모증 구강 칸디다증 지루성 피부염 Glossitis	Biotinidase (AR)
Citrullinemia (시트룰린혈증) Hartnup disease (하르트누프병)	Light, short hair with interrupted cuticle 펠라그라 (Pellagra) 유사 병변 Photosensitivity	Aspartylglycosamidase (AR) 신장 및 장 브러시 경계 (AR)에서의 중성 아미노산 수송 결함; 트립토판 대사 산물의 배설 증가
Histidinemia (히스티딘혈증) Holocarboxylase synthetase deficiency (홀로카르복실라제 합성효소 결핍증)	밝은 색의 머리카락과 눈 지루성 피부염 탈모증	Histidase (AR) Holocarboxylase synthetase (AR)
Homocystinuria (호모시스틴뇨증)	가늘고 희박하며 부서지기 쉬운 모발 얇은 피부 Livedo reticularis malar 홍조 혈관 폐색 Marfanoid habitus	Cystathionine β -synthetase (AR)
Hydroxykynureninuria (하이드록시키누레닌뇨증)	만성 구내염 궤양성 잇몸, 치은염 Photosensitivity	Kynureninase (AR)
Hyperprolinemia (고프롤린혈증) Iminodipectiduria (이미노디펩티뇨증)	어린선 (Ichthyosis) 만성 피부 궤양 재발성 감염	Proline oxidase (AR) Prolidase (AR)
Isovaleric acidemia (이소길초산혈증) Xanthurenic aciduria (크산투렌 산뇨증)	발에서 팍냄새, 탈모증 두드러기	Isovaleryl-coenzyme A dehydrogenase (AR) Kynureninase (AD)

AD, 상염색체 우성; AR, 상염색체 열성. Modified from Table 131-1 Inherited Disorders of Amino Acid and Organic Acid Metabolism with Skin Manifestations in Fitzpatrick's Dermatology in General Medicine, 8e, chapter 131.

둘러쌓여 출생할 수 있다. 피부 외 침범에는 백내장, 청력 감소, 비정상적인 간 효소 및 지방간을 동반한 간비종대, 정신운동 지연, 혈청 근육 효소 상승을 동반한 근병증이 동반될 수 있다.

2) 지방산 대사

상염색체 열성 선천성 어린선(autosomal recessive congenital ichthyosis, ARCI)은 세포간 지질층 또는 케라티노사이트의 각질화된 외피의 형성에 중요한 상이한 유전자들의 변이에 의해 발생하는 선천적 ichthyosis (어린선)의 그룹이다. 표피에서는 hydroxyepoxyalcohols이 높은 비율로 에스테르화(esterification) 되어 인지질을 형성하는데, 이 과정의 peroxidated lipid pathways에 관여하는 여러 효소의 유전적 결함들은 ARCI의 발생과 관련이 있다. 12R-lipoxygenase (LOX)와 hydroperoxide isomerase (epoxyalcohol synthase) eLOX3는 arachidonic acid (아라키돈산)로부터 hydroxyepoxyalcohols을 형성하는데 중요한 효소이며, 염색체 17p13에 존재하는 ALOX12 (for arachidonate lipoxygenase)와 ALOXE3의 변이는 ARCI와 관련이 있다. 염색체 5q33의 ichthyin은 ALOX12, ALOXE3와 동일한 대사 경로를 따라 협력하여 아라키돈산의 류코트리엔 유도체를 hydroxyepoxyalcohols로 분해하는 기능을 하며 ichthyin의 유전적 결함 역시 ARCI 환자들에서 보고되었다. ARCI 환아들은 신생아는 일반적으로 팽팽하고 반짝이는 콜로디온 막을 가지고 있으며, 수일 또는 수주 후 막이 벗겨진 다음 미세한 흰색의 인설을 보이고 피부가 전반적으로 붉은 빛을 띄게 된다.

3) 콜레스테롤 대사

(1) X 연관비늘증(X-linked ichthyosis) (OMIM #308100)

스테로이드 설파타아제는 황산 콜레스테롤 및 황산화 스테로이드 호르몬을 포함하는 황산 에스테르를 가수분해한다. 스테로이드 설파타아제의 유전적 결함이 있는 경우 콜레스테롤 설파이트 수치는 혈청, 표피 및 비늘에서 상승하고, 이는 X 연관비늘증(X-linked ichthyosis)에서 피부세포의 제거 속도를 늦추어 비늘 또는 각질을 계속 쌓이게 한다. 목, 몸통, 사지의 펍쪽에 우세하게 나타나는

비늘증으로 시작하여 나이가 들수록 다각형의 어두운 색의 각질이 발생한다. 성인 남자 환자의 약 50%와 여성 보인자의 약 25%에서 안과 세극등검사 상 섬유 모양의 각막 혼탁이 관찰되나 시력에 영향을 주지는 않는다고 알려져 있다. 약 20%에서 잠복고환이 나타날 수 있다.

(2) CHILD syndrome (an acronym for congenital hemidysplasia with ichthyosiform erythroderma and limb defects)

포스트스쿠알렌 콜레스테롤 생합성 경로에서 기능하여 라노스테롤을 콜레스테롤로 전환하는 중간 단계를 촉매하는 효소인 Delta(8)-Delta(7) sterol isomerase (EBP) 및 NAD(P)H steroid de hydrogenase-like (NSDHL)에 유전적 결함이 있는 경우 CHILD syndrome (OMIM #308050)이 발생한다. 이는 선천성 반이형성증, 기형 홍피증 및 사지 결함으로 구성된 희귀 장애로 거의 여성에게서만 발견 된다. 피부 증상은 날카로운 정중선 경계로 구별되는 건선형 어린선이 특징적이며, 오른쪽의 침범이 왼쪽보다 더 자주 발생한다. 사지 결손은 어린선과 동측에서 발생하며 손가락 발육부전에서 사지의 무형성에 이르기까지 다양하며, 일측성 형성저하증은 중추신경계, 심혈관계, 폐계, 신장계, 내분비계 및 비뇨생식계를 포함할 수 있다.

결 론

선천성 대사질환은 모발, 피부의 이상을 흔히 동반할 수 있으므로, 단서가 될 수 있는 중요한 피부 징후를 통해 선천성 대사질환을 빠르게 정확하게 진단하는 것은 환자의 예후에 매우 중요하다.

요 약

다양한 아미노산 및 지질 대사 질환에서 피부와 모발의 변화가 관찰된다. 탈모증이 관찰되는 경우 장병성 선단피부염(아연 대사 장애), 비오틴다아제 결핍증 (비타민 B), 다발성 카르복실라제 결핍증, acrodermatitis acidemica 등 아미노산 및 비타민 대사 결함을 의심해볼 수 있다. 또한 부서지기 쉬운 모발이 관찰되는 경우 아르기

니노숙신산노증 또는 시트룰린혈증 및 점액다당증을 의심해볼 수 있다. 건조하고 두꺼워진 인설을 가진 피부 또는 비늘증은 중성지질 축적 질환, 지방산 대사 장애, 콜레스테롤 합성 및 대사 장애와 관련하여 나타날 수 있다. 수포성 병변은 장병성 선단피부염, 비오틴다아제 결핍증, 홀로카르복실라제 합성효소 결핍증, acrodermatitis acidaemica 등에서 나타날 수 있다.

참 고 문 헌

1) Saudubray JM, Charpentier C: Clinical approach to

inherited metabolic diseases. In: The Metabolic and Molecular Bases of Inherited Disease, 8th edition, edited by CR Scriver et al. New York, McGraw-Hill, 2001, p. 1327

- 2) Fitzpatrick's Dermatology in General Medicine, 8e, chapter 131
- 3) Wells RS, Kerr CB: Genetic classification of ichthyosis. Arch Dermatol 1965;92:1.
- 4) Williams ML, Elias PM: Genetically transmitted, generalized disorders of cornification. The ichthyoses. In: Dermatologic Clinics. The Genodermatoses, edited by JC Alper. Philadelphia, W.B. Saunders, 1987, p. 155