

고요산 혈증을 나타낸 부분적 Hypoxanthine Guanine Phosphoribosyltransferase(HGPRT)결핍 1예

예수병원 내과, 기독교의학 연구원*

허원영 · 신성혜* · 이순형 · 양성욱
 강대송 · 김미애 · 이용웅 · 이광영

서 론

Lesch-Nyhan 증후군은 선천적 hypoxanthine-guanine phosphoribosyltransferase(HGPRT) 결핍으로 요산의 과대생산으로 인한 고요산혈증(hyperuricemia) 및 자학(self-mutilation), 무도증(choreo-athetosis), 강직(spasticity), 정신발달 지체(mental retardation) 등의 신경학적인 증상을 나타내는 성염색체 열성 유전을 보이는 질환이다. 또한 부분적 HGPRT 결핍은 요산 과다형성, 통풍, 신경학적인 증상을 보이나, 자학은 보이지 아니하면서 성염색체 열성 유전을 보인다. 저자들은 부분적 HGPRT 결핍을 보이는 1예를 경험 하였기에 문헌 고찰과 함께 보고하는 바이다.

증 례

환 자 : 이○혁, 14세 남자.

주 소 : 6개월 간의 간헐적 통성 욕안적 혈뇨.

과거력 : 영아기에 기저귀에 요침전물이 자주 보였고, 3세 때 원위부 요도 결석으로 타병원에서 감자 결석 제거술을 받았다.

가족력 : 외삼촌이 통풍이 있었고, 다른 특이사항 없음.(Fig. 1)

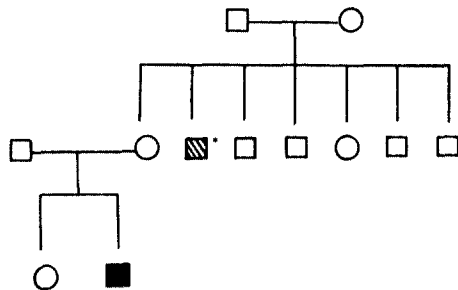
현병력 : 환자는 내원 6개월 전부터 통성 욕안적 혈뇨, 야뇨, 빈뇨를 보여 본원에 내원함

이학적 소견 : 내원시 환자는 급성 병색은 보이지

않았고, 신장 135.7cm, 체중 27.8kg, 흉위 62cm로 체격은 나이에 비해 왜소(3 percentile 이하)하였다. 의식은 명료하였고, 입원시 생장후는 체온 36.5°C, 맥박 88/분, 호흡수 22/분, 혈압 100/60mmHg로 정상이었다. 두경부 소견상 안면 홍조나 인후의 염증 및 갑상선 비대 등은 보이지 않았지만, 우측 귀바퀴에 완두콩 크기의 결절성 용기(tophus)가 보였다. 흉부 소견상 호흡음은 깨끗하였고, 심박동은 잡음없이 규칙적이었다. 복부소견상 복부 종물 및 압통은 없었으며, 장 운동도 정상이었다. 우슬관절 외측과 좌 족관절 외측에 완두콩 크기의 무통성 결절이 촉진 되었다. 신경학적 검사는 정상이었다.

Table 1. APRT and HGPRT Activities in Erythrocytes from the Patient and Normal Subjects(control n=11) Measured by HPLC(μ Mol/min/gHb)

	APRT	HGPRT
Patient	55.5	28
control(n=11)	43.73 \pm 9.76	118.03 \pm 15.7



■ patient ▨*gout

Fig. 1. Pedigree of the patient.

접 수 : 1994년 6월 15일
 통 과 : 1994년 7월 18일



Fig. 2. HPLC profiles of the reaction mixtures after the enzyme reaction of erythrocyte APRT and HGPRT from standard, control and patient(adenin=adenine, hypoxa=hypoxanthine, adenos=adenosine, inosin=inosine). Reduced inosine production from hypoxanthine due to low level of HGPRT activity in patient.

검사실소견 : 말초혈액검사상 백혈구 $4,400/\text{mm}^3$ (중성구 40%, 임파구 50%), 혈색소 12.1g/dl, 헤마토크리트 37.2%, 혈소판 $289,000/\text{mm}^3$, 간기능은 정상 범위였으며, 혈청 요산 12.1mg/dl(정상 2.0-7.0mg/dl), 혈중 요소 질소 농도는 24mg/dl, 혈청 크레아티닌 1.1mg/dl이었으며, 소변 검사상 적혈구가 다량 검출되었다. 고성능 액체 크로마토그래피(high performance liquid chromatography, HPLC)를 이용한 적혈구내 HGPRT의 효소 활성도를 측정¹⁾한 결과 정상²⁾의 23.7%였으며(Table 1, Fig. 2), 환자의 가족들의 HGPRT의 효소 활성도는 모두 정상이었다.

단순 신, 요관, 방광(KUB)에서 방광내 원형의 결석이 보였으나(Fig. 3), 경정맥 신우 조영술은 특이사

항 없고, 방사선 동위원소의 신주사는 우측 신장의 크기가 약간 감소하였으며 수신증이나 신우 신배의 확장은 없었으나 양측 신장 피질의 동위원소 활동도는 감소되었다. 신초음파상 우측신장의 크기가 감소되어 있으며 신실질의 수질부 확장이 보이며 신석증이 의심되었다. 역행성 요로 조영술 및 방광경 검사상 방광의 우측에 $2 \times 2\text{cm}$ 크기의 음영 결석(Fig. 4)이 보였으며 이 결석을 방광경으로 확인하였다.

치료 및 경과 : 경피적 방광 결석 제거술(percutaneous cystolithotomy with suprapubic cystostomy with Electrohydraulic lithotripsy)을 시행하였고, allopurinol으로 보존적 치료를 하고 있음.

고 찰

1964년 Lesch와 Nyhan이 심한 고요산 혈증, 과다한 요산 생성, 무도증, 특징적인 정신박약 및 성장지연, 강직, 자해 등을 보이는 두 형제에 대하여 기술²⁾한 이후 3년 뒤 Seegmiller등에 의하여 HGPRT의 완전한 결핍에 대하여 보고³⁾하였고, 그 후로 HGPRT 활성도의 부분적인 결핍에 대한 보고 및 연구가 있었다⁴⁻⁸⁾.

HGPRT의 완전한 결핍(Lesch-Nyhan 증후군)은 요산의 과다한 생성으로 고요산혈증을 나타내고, 고요산요증(hyperuricaciduria), 심한 신경학적인 장애(무도증), 정신박약, 강직 및 자해 등을 나타내고³⁾, HGPRT의 부분적 결핍은 요산의 과다생성으로 인한 고요산 혈증, 심한 통풍 및 요산 신석증⁷⁾ 나타내며 자해가 없는 신경학적인 증상이 때때로 나타나기도 한다.

Lesch-Nyhan증후군은 인구 1/100,000의 발생율을 보이며, HGPRT의 부분적인 결핍은 통풍 환자의 1% 미만에서 발생한다. 인간에서의 HGPRT의 유전 인자는 성염색체에 존재하며^{9,10)}, 열성 유전하여 남자에서만 증상이 나타나고 여자에서는 증상이 나타나지 않고 잠복상태로 존재한다⁴⁾.

HGPRT는 PRPP(5-phosphoribosyl-1-pyrophosphate) 존재하에 hypoxanthine을 inosinic acid로, guanine을 guanylic acid로 전환시키는 효소^{3,8,11)}로서 마그네슘등에 의하여 활성화가 촉진되고, guanylic acid와 이것의 diphosphate 또는 triphosphate, 그리고 inosinic acid, xanthylic acid등에 의해 활성이 억제된다. 그러므로 이 효소의 결핍으로 구제경로(salvage pathway)에서 hypoxanthine의 재사용이 안되므로 purine base가 요산으로 산화되고, 세포내의 hypoxanthine재사용의 감소로 생긴 PRPP의 증가로 purine생합성이 유발되며 이로 인해 요산 결정(uric acid crystal)과 결석이 형성되고 고요산 혈증이 유발되어 통풍성 관절염 및 결절성 침전이 발생한다¹²⁾.

HGPRT결핍의 임상적 표현형은 세가지로 나눌수 있는데, 첫째는 가장 흔한 경우인 HGPRT의 완전 결핍으로 인한 Lesch-Nyhan증후군으로, 자해, 정신발달의 지연, 강직, 무도증등을 고요산 혈증의 증상과

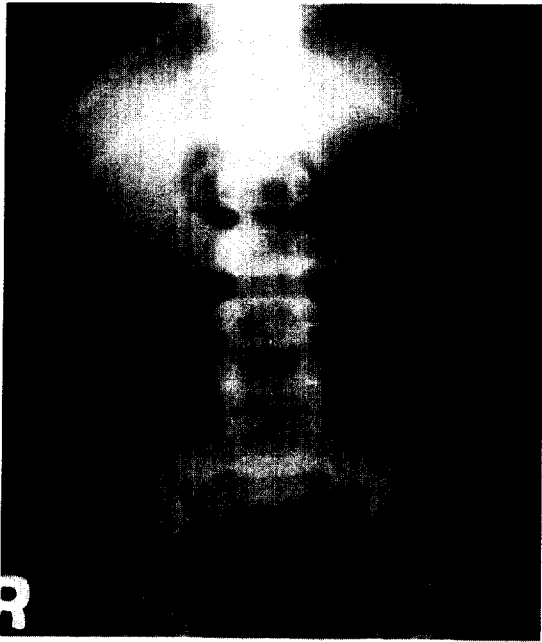


Fig. 3. KUB of the patient shows a round stone in the bladder.

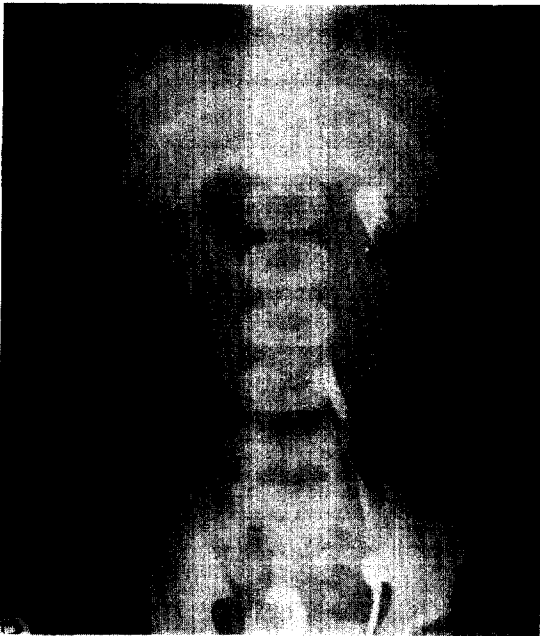


Fig. 4. Retrograde cystourethrogram of the patient shows a radiolucent round filling defect of a stone within the bladder cavity.

함께 나타낸다. 부분적 HGPRT 결핍시에는 신경학적인 이상 증상 없이 고요산 혈증의 증상만 나타나며, 통풍이나 고요산혈증에 의한 신 합병증을 동반할 수 있다¹¹⁾. 세번째는 HGPRT 결핍 및 임상 증상이 위 두 표현형의 중간 범위에 해당되는 환자군이 이에 속한다^{13,14)}.

HGPRT의 활성도는 적혈구 용해액 및 섬유아세포, 모낭에서 효소분석¹⁵⁻¹⁷⁾을 통하여 검출할 수 있으며, HGPRT결핍시 단백질의 동적 전기영동적(dynamic electrophoretic) 특성의 불균질성(heterogenicity)이 있음이^{18,19)} 알려졌으며, 최근에는 분자 생물학적인 방법을 이용한 효소 단백질의 sequencing, mRNA mapping, cDNA sequencing을 통하여 이 질환의 기초가 특징적인 분자 불균질성임이 밝혀졌다²⁰⁻²²⁾.

HGPRT결핍의 진단은 Lesch-Nyhan증후군의 가장 특징적인 자기 파괴적 행동을 보이고, 신경학적인 증상을 보이며, 고요산 혈증을 나타낼 때, 적혈구 용해액, 피부 섬유아세포 또는 모낭에서 HGPRT 활성도를 측정하여 진단 할 수 있다. 특히 부분적 결핍은 젊은 남자의 통풍성 관절염의 발현과 요결정, 요산 신석증, 요산의 과다 생성, 24시간 소변에서 요산/크레아티닌의 비²³⁾등으로 진단 할 수 있다. 치료는 임상적 고요산 혈증 및 과다한 요산 배설 등으로 인한 통풍성 신 병증, 요산 신석증이 유발되므로 다량의 수분섭취, 낮은 purine함유 음식, 중탄산 나트륨등에 의한 소변의 알칼리화등이 요결정화 조절에 효과적이며, 혈증 및 소변의 요산을 allopurinol 투여로 감소시킬 수 있다²³⁻²⁵⁾.

요 약

저자들은 고요산 혈증 및 방광 결석을 동반한 부분적 HGPRT 활성도의 감소를 보이는 14세 남자 환자 1예를 경험하였기에 문헌 고찰과 함께 보고하는 바이다.

= Abstract =

A Case of Partial Deficiency of Hypoxanthine Guanine Phosphoribosyltransferase with Hyperuricemia

Weon Young Huh, M.D., Sung Hye Shin, Ph.D.*
Soon Hyung Lee, M.D., Seong Wook Yang, M.D.
Dae Song Kang, M.D., Mi Ae Kim, M.D.
Yong Ung Lee, M.D.
and Kwang Young Lee, M.D.

Department of Internal Medicine and Christian
Medical Research Center*, Presbyterian
Medical Center, Chonju, Korea

Hypoxanthine-guanine phosphoribosyltransferase deficiency is an inborn error of purine metabolism, and transmitted by X-linked recessive trait. complete deficiency of the enzyme causes the Lesch-Nyhan syndrome which is characterized by hyperuricemia, hyperuricaciduria, severe neurologic dysfunction including hyper-reflexia, choreo-athetosis, mental retardation and self mutilation. Partial deficiency of the enzyme causes uric acid overproduction and uric acid nephrolithiasis, but does not manifest neurologic dysfunction.

We report a case of partial hypoxanthine-guanine phosphoribosyltransferase deficiency. The enzyme activity, measured by high performance liquid chromatography from erythrocyte lysate, was 23.7% of normal control. The patient exhibited hyperuricemia, bladder stone, and growth retardation, without neurologic manifestation.

Key Words: Hypoxanthine-guanine phosphoribosyltransferase(HGPRT), Lesch-Nyhan syndrome, Partial HGPRT deficiency

REFERENCES

- 1) Nishina T, Sakuma R, Kojima T, Kiyamura M, Kamatani N, Nishioka K: *High performance liquid chromatographic method for simultaneous screening of the deficiency of APRT and HGPRT. Adv Exp Med Biol 253A:59-65, 1989*
- 2) Lesch M, Nyhan W.: *A familial disorder of uric acid metabolism and central nervous system function. Amer J Med 36:561-570, 1964*

- 3) Seegmiller JF, Rosenbroom FM, Kelley WN: *Enzyme defect associated with a sex linked human neurological disorder and excessive purine synthesis. Science* 155:1682-1684, 1967
- 4) Kelley WN, Greene ML, Rosenbroom FM, Henderson JF, Seegmiller JE: *Hypoxanthine-guanine phosphoribosyltransferase deficiency in gout. Ann Int Med* 70:155-206, 1969
- 5) Emmerson BT, Thompson CJ, Wallace DC: *Partial deficiency of hypoxanthine-guanine phosphoribosyltransferase: Intermediate enzyme deficiency in heterozygote red cells. Ann Int Med* 76:285-287, 1972
- 6) Danis J, Silver DN, Elion GB, Gutman AB: *Rarity of X-linked partial hypoxanthine-guanine phosphoribosyltransferase deficiency in a large gouty population. Ann Int Med* 76:255-264, 1972
- 7) Kogut MD, George N, Donnell, William L, Nyhan WN, Sweetman L: *Disorder of purine metabolism due to Partial deficiency of hypoxanthine-guanine phosphoribosyltransferase. Amer J Med* 48:148-161, 1970
- 8) Kelley WN, Rosenbroom FM, Henderson JF, Seegmiller JF: *Specific enzyme defect in gout associated with overproduction of uric acid. Proc Nat Acad Sci USA* 57:1735-1739, 1967
- 9) Shapiro SL, Sheppard GL, Dreifuss FE, Newcombe DS: *X-linked recessive inheritance of a syndrome of mental retardation with hyperuricemia. Proc Exp Biol* 122:609-611, 1966
- 10) Nyhan WL, Pesek J, Sweetman L, Carpenter DG, Carter CH: *Genetics of a X-linked disorder of uric acid metabolism and cerebral function. Pediat Res* 1:5-13, 1967
- 11) Crawhall JC, Henderson JF, Kelley WN: *Diagnosis and treatment of the Lesch-Nyhan syndrome. Pediat Res* 6:504-513, 1972
- 12) Krenitsky TA, Papalanou R, Elion GB: *Human hypoxanthine phosphoribosyltransferase; Purification, properties and specificity. J Biol Chem* 244:1263-1276, 1967
- 13) Bakay B, Nissinen E, Sweetman L: *Utilization of purines by an HPRT variant in an intelligent, nonmutative patient with features of the Lesch-Nyhan syndrome. Pediat Res* 13:1365-1370, 1979
- 14) Gottlieb RP, Koppel MM, Nyhan WL: *Hyperuricemia and choreoathetosis in a child without mental retardation or self mutilation—a new HPRT variant. J Inher Met Dis* 5:183-186, 1982
- 15) DeBruyn CHMM: *Hypoxanthine guanine phosphoribosyltransferase deficiency. Hum Genet* 31:127-150, 1976
- 16) Seegmiller JE: *Inherited deficiency of hypoxanthine-guanine phosphoribosyltransferase in X-linked uric aciduria. Adv Hum Genet* 6:75-163, 1976
- 17) Fujimoto WY, Seegmiller JE: *Hypoxanthine-guanine phosphoribosyltransferase deficiency; Activity in normal, mutant and heterozygote cultured human skin fibroblast. Proc Nat Acad Sci USA* 67:577-584, 1970
- 18) Kelley WN, Meade JC: *Study on hypoxanthine-guanine phosphoribosyltransferase in fibroblast from patient with the Lesch-Nyhan syndrome: Evidence for genetic heterogeneity. J Biol Chem* 246:2953-2958, 1971
- 19) Arnold WJ, Meade JC, Kelley WN: *Hypoxanthine-guanine phosphoribosyltransferase: Characteristics of the mutant enzyme in erythrocytes from patients with the Lesch-Nyhan syndrome. J Clin Invest* 51:1805-1812, 1972
- 20) Wilson JM, Kelley WN: *Molecular basis of hypoxanthine-guanine phosphoribosyltransferase deficiency in a patient with the Lesch-Nyhan syndrome. J Clin Invest* 71:1331-1335, 1983
- 21) Davidson BL, Tarle SA, Paellas TD, Kelley WN: *Molecular basis of Hypoxanthine-guanine phosphoribosyltransferase deficiency in ten subjects determined by direct sequencing of amplified transcripts. J Clin Invest* 84:342-346, 1989
- 22) Yang TP, Stout JT, Konecki DS, Patel PI, Alford RL, Caskey CT: *Spontaneous reversion of novel Lesch-Nyhan syndrome mutation by HPRT gene rearrangement. Somat cell Mol Genet.* 14:293-303, 1988
- 23) Kaufman JM, Greene ML, Seegmiller JE: *Urine uric acid to creatinine ratio—a screening test for inherited disorder of purine metabolism. J Pediat* 73:583-592, 1968
- 24) Marks JF, Baum J, Keele DK, Kay JL, MacFarlen A: *Lesch-Nyhan syndrome detected from early neonatal period. Pediat* 42:357-364, 1968
- 25) Newcombe DS, Shapiro L, Sheppard GL, Dreifuss FE: *Treatment of X-linked primary hyperuricemia with allopurinol. JAMA* 1987:315-317, 1966