

반복되는 복통과 고혈압을 동반한 급성 간헐성 포르피린증 1예

서울대학교 의과대학 소아과학교실

박미란 · 서정기 · 고재성 · 장주영 · 양혜란

Acute Intermittent Porphyria Presented with Recurrent Abdominal Pain and Hypertension

Mi Ran Park, M.D., Jeong Kee Seo, M.D., Jae Sung Ko, M.D.,
Ju Young Chang, M.D. and Hye Ran Yang, M.D.

Department of Pediatrics, Seoul National University College of Medicine, Seoul, Korea

Acute intermittent porphyria (AIP) is a rare disorder characterized biochemically by the increased excretion of porphyrins and porphyrin precursors, including delta-aminolevulinic acid (ALA) and porphobilinogen (PBG). AIP has variable clinical manifestations, such as acute abdominal pain, vomiting, nausea, constipation, peripheral neuropathy, seizures, tachycardia, and hypertension. A 16-year-old girl presented with recurrent abdominal pain, vomiting, hypertension, seizures, hypercholesterolemia, and red urine. AIP was confirmed by clinical features and increased 24-hour urine ALA and PBG. AIP should be considered in the differential diagnosis of patients who have abdominal pain, hypertension, and seizures when the results of all other tests are normal. (*Korean J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2011; 14: 81~85)

Key Words: Acute intermittent porphyria, Recurrent abdominal pain, Hypertension, Hypercholesterolemia, Red urine

서 론

급성 간헐성 포르피린증(Acute intermittent porphyria, AIP)은 헴 생합성 단계에 관여하는 효소 중 포르포빌리

노겐(porphobilinogen, PBG) 탈아미노효소(deaminase)의 결핍으로 인한 것으로 상염색체 우성으로 유전되는 질환이다. 포르피린증 중 가장 흔하며 유럽에서는 유병률이 10만 명당 1~2명으로 드문 것으로 알려져 있으며 국내에서는 1964년에 처음 보고가 되었으나 정확한 유병률은 알려져 있지 않다^{1~3)}. 유전적으로 효소 결핍이 있어도 90%에서는 특별한 증상을 보이지 않지만 영양상태, 약물 등의 영향에 의해 임상 증상이 나타날 수 있다. 다른 포르피린증과 달리 피부의 광과민성 등의 증상은 나타나지 않지만 급성 복통, 구토, 오심, 변비,

접수 : 2010년 7월 30일, 수정 : 2010년 8월 26일, 승인 : 2010년 8월 26일
책임저자 : 고재성, 110-740, 서울시 종로구 연건동 28번지
서울대학교 의과대학 소아과학교실
Tel: 02-2072-2197, Fax: 02-743-3455
E-mail: kojs@snu.ac.kr

감각이상, 발작, 정신이상, 호흡마비, 빈맥, 고혈압 등의 다양한 임상증상이 나타날 수 있다. 임상 증상이 나타나는 것은 대부분 사춘기 이후이며, 남자보다 여자에게서 유병률이 더 높다^{4,5)}.

델타-아미노레불린산(delta-aminolevulinic acid, delta-ALA)과 PBG 같은 포르피린 전구체들이 소변으로 다량 배설될 때 진단을 내릴 수 있다. 이러한 전구체들이 소변으로 배설되면 햇빛에 노출 시 소변의 색깔이 진한 붉은색 혹은 갈색으로 변하는 것이 관찰된다. 70% 정도에서 심혈관계에 영향을 미치기 때문에 빈맥, 고혈압을 유발하고, 일부 환자에서는 소변의 카테콜라민 배설량이 크롬친화세포종 환자에게서 나타나는 정도로 높게 검출되기 때문에 감별진단이 중요하고 이로 인해 진단이 지연되는 경우가 생길 수 있다⁴⁾. 국내에서는 현재까지 소아에 대한 증례 보고가 없으며, 복통 및 구토를 주소로 병원에 온 16세 여자 환자에게서 고혈압, 소변 색깔의 변화 등을 보인 급성 간헐성 포르피린증 1예를 보고하는 바이다.

증 례

환 자: 황○○, 16세, 여자

주 소: 6개월 전부터 시작된 복통과 구토

과거력 및 현병력: 건강하였던 여아가 6개월 전부터 시작된 복통, 구토 및 경련을 주소로 타병원 경유하여 전원하였다. 하복부의 통증이 주로 밤에 시작되어 한 시간 정도 지속되었으며 특별한 유발 요인은 없었다. 한 달에 한번 정도의 빈도로 생리 주기와 상관없는 복통으로 타병원에서 시행한 영상 검사에서 대장이 팽창되어 있어 선천 거대 결장이 의심되어 본원 소아 외과로 의뢰되었다. 전원 후 시행한 대장 조영 검사에서 이상 소견 보이지 않았으며 입원 중 고혈압 지속되며 간헐적으로 눈이 잘 보이지 않는다고 호소하며 전신성 긴장성 간대성 경련이 2차례(7분, 3분) 있었고 소변이 붉게 나오는 증상 있어 소아과로 전과 되었다.

과거력 및 가족력: 2개월 전부터 고지질혈증(콜레스테롤 295 mg/dL, 고밀도 콜레스테롤 82 mg/dL, 저밀도 콜레스테롤 205 mg/dL)으로 본원 내분비 분과 외래에서 콜레스테롤 제한 식이를 진행하며 경과 관찰 중이었다. 형제는 없었으며 아버지가 관상동맥 혈전증으로 34

세에 사망하였다.

신체 진찰: 내원 시 혈압은 141/91 mmHg였으며 체온은 36.8°C, 맥박수 88회/분, 호흡수 24회/분이었다. 체중은 58.2 kg (75 백분위수), 신장 169 cm (97 백분위수)였다. 의식은 명료하였으며 경부 및 흉부 진찰에서 이상 소견은 없었다. 복부는 부드러웠으며 장음은 정상이었으며 우상복부, 우하복부와 배꼽 주위로 압통이 있었으며 반발통은 없었다. 신경학적 검사 및 안과 검진에서 이상 소견 없었다.

검사 소견: 말초혈액검사에서 혈색소 11.4 g/dL, 백혈구 10,000/mm³, 혈소판 124,000/mm³였으며 혈청 생화학검사에서 Na 132 mEq/L, K 3.3 mEq/L, Cl 98 mEq/L, 칼슘 8.4 mg/dL, 인 3.6 mg/dL, 당 125 mg/dL, 혈액요소질소 7 mg/dL, 크레아티닌 1.0 mg/dL, 요산 4.2 mg/dL, 콜레스테롤 284 mg/dL, 고밀도 콜레스테롤 82 mg/dL, 저밀도 콜레스테롤 205 mg/dL, 총단백 7.8 g/dL, 알부민 4.1 g/dL, AST 37 IU/dL, ALT 27 IU/L로 고콜레스테롤혈증 소견 외 정상이었고 혈중 아밀라아제 172 U/L, 리파제 73 U/L였다.

고혈압을 감별 진단하기 위해 실시한 혈중 카테콜아민 검사에서 에피네프린 <30 pg/mL (정상: 0~375 pg/mL), 노르에피네프린 301 pg/mL (정상: 0~1,050 pg/mL), 도파민 4 ng/L (정상: 0~85 ng/L)로 정상이었으며 24시간 소변 VMA (vanillylmandelic acid) 3.4 mg/day (정상: 2~7 mg/day)로 정상이었다. 복부 초음파에서 양쪽 신동맥 협착이 의심되었으나 혈관 조영 전산화 단층 촬영에서는 신혈류는 정상이었다. 심장 초음파 검사는 정상이었다. 소변 색깔이 붉게 관찰되었으며(Fig. 1) 소변 검사에서는 이상소견을 보이지 않았다. 요중 PBG는 160.8 mg/day (정상: 1.3~7 mg/d), delta-ALA는 43.6 mg/day (정상: <7.5 mg/day), coproporphyrin 2,298 μ g/day (정상: 20~200 μ g/day), uroporphyrin 3,315 μ g/day (정상: 5~50 μ g/day)로 현저히 증가되어 있어 급성 간헐성 포르피린증을 진단하였다. 경련 후 시행한 뇌파검사는 정상이었으며, 뇌 자기공명영상 검사에서 T2 강조 영상에서 양쪽 후두부와 좌측 두정엽의 조영이 증강된 가역적 후두부 뇌병증 증후군(posterior reversible encephalopathy syndrome, PRES) 소견을 보였다.

치료 및 결과: 입원 7일째까지 복통 및 구토 지속되

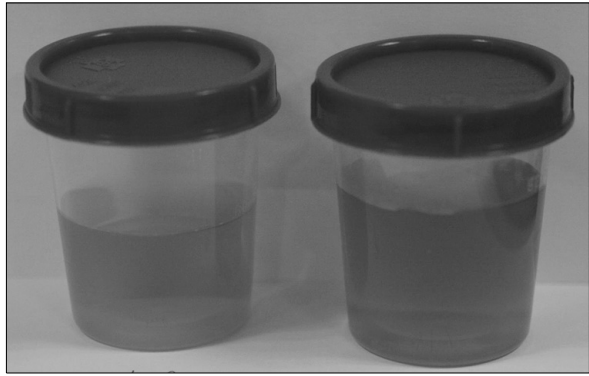


Fig. 1. Patient's urine was red in color (right) compared with normal urine (left).

어 급식 후 말초 정맥 영양 시행하였으며 마약성 진통제를 사용하여 복통을 조절하였다. 혈압이 높을 경우 간헐적으로 베타 차단제 및 칼슘 통로 차단제를 사용하였으나 용량에 관계없이 효과가 없었다. 이후 서서히 복통 호전되고 혈압 조절되었고 입원 9일째 검사 결과 상 급성 간헐성 포르피린증으로 진단되어 콜레스테롤 제한 식이 유지하며 영양 상담을 통해 저혈당 예방에 대해 교육하였다. 고혈압 및 복통 호전되어 hematin 치료는 시작하지 않았다.

경 과: 보호자(환자 어머니) 소변 PBG 및 ALA 검사를 거부하여 하지 못했으며, 현재 연고지 근처 병원에서 경과 관찰 중으로 증상이 반복될 때에는 hematin을 회귀 의약품 센터에 신청하여 사용할 것을 설명하였다.

고 찰

포르피린증은 헴 합성 과정에 필요한 효소의 결핍에 의하여 나타나는 대사 질환으로, 이로 인한 헴 생합성 경로의 중간 대사 물질이나 전구 물질의 과도한 축적 및 요배설의 증가로 발생한다.

이중 급성 간헐성 포르피린증은 급성 증상을 유발하는 대표적인 질환으로 생명을 위협할 정도로 심한 증상이 발생할 수 있으나 대부분 짧은 경과를 보인다. 소아에서 급성 간헐성 포르피린증에 관한 보고는 많지 않으나, 14세 이하에서는 남자에게서 더 흔하지만 15세 이상에서는 여자가 더 흔하다는 보고가 있으며, 2003년 61명의 18세 미만의 급성 간헐성 포르피린증 유전자 보유자를 대상으로 한 연구에서 약 10%에서만 임상증

상을 보였다는 보고가 있었으며 이때 소변의 ALA나 PBG 수치는 연령이 낮을수록 높게 측정되는 경향을 보인다고 한다^{6,7)}.

급성 간헐성 포르피린증은 평소에는 효소의 결핍이 증상을 유발하지는 않지만 환경적인 원인에 의해 간의 헴 요구량이 증가되면서 유발될 수 있다. 항경련제 및 안정제, 항생제 등이 증상을 악화시키며, 흡연이나 음주, 저 탄수화물이나 저 칼로리 식이 및 수술이나 감염 등에 의해서도 증상이 유발될 수 있다. 또한 기전은 알려져 있지 않지만 생리 전에 자주 발생하며 젊은 여성에게서 흔한 것에서 알 수 있듯 에스트로겐과 프로게스테론의 혈중 농도 변화로 인해 증상이 악화될 수 있다⁸⁾. 초기 증상으로 복통이 가장 특징적으로 보통 진통제에 반응하지 않는다. 복통과 동반하여 오심, 구토, 부정맥, 고혈압 등이 발생할 수 있다. 급성 증상이 발생하게 되면 헴 합성이 촉진되어 간에서 신경 독성을 유발하는 delta ALA와 PBG의 생성이 증가되고, 방어 기전이 없는 자율신경과 말초신경이 손상받게 된다⁹⁾. 복통과 변비는 자율신경계 증상으로 delta ALA와 PBG가 신경 주위에 침착해서 수초 탈락을 유발하여 신경 전도 속도가 느려지게 됨으로써 장의 운동성이 급격히 떨어져 발생한다. 고혈압은 자율신경의 이상 및 교감신경의 항진으로 인한 신동맥의 수축으로 신장의 허혈성 변화로 인한 이차적인 것일 수 있으며 50명의 급성 간헐성 포르피린증 환자를 대상으로 한 연구에서 고혈압이 56%에서 나타났다¹⁰⁾. 고혈압은 급성 복통과 연관되어 급성으로 발생하며 심한 경우 사망의 원인이 되기도 하지만 때로 크롬친화세포종과 유사한 양상을 보이고 요중 카테콜아민치가 정상보다 증가된 소견을 보일 수 있어 감별 진단이 문제가 된다. 고혈압의 치료는 베타차단제가 가장 선택적이며 labetalol과 diazoxide를 사용할 수 있다. 안지오텐신 전환효소 억제제, 하이드랄라진, 메틸도파, 티아지드 이뇨제, 스피로놀락톤과 클로니딘은 안전하지 못한 것으로 알려져 있으며 칼슘 통로 차단제의 사용에 있어서는 논란이 되고 있다¹¹⁾.

뇌는 독성 물질로부터 혈류-뇌 장벽에 의해 차단될 수 있지만 시상하부나 변연계 등은 손상을 받을 수 있다. 또한 순환하는 포르피린과 전구체들은 혈관 손상을 유발하여 뇌부종을 유발할 수 있다. 그러나 증상의 정도와 ALA, PBG 농도와는 비례하지 않는 것으로 나타

났다⁹⁾. 본 증례에서는 근력저하나 뇌신경의 이상증후는 보이지 않았고, 뇌 MRI에서 후두엽, 두정엽의 대뇌 겹질(cortex)의 일부에 조영 증강을 보이는 전형적인 가역적 후두부 뇌병증 증후군 소견을 보였다. 경련이 있었던 포르피린증 환자에서 뇌 MRI상 가역적 후두부 뇌병증 증후군 유사 소견을 보인 사례들이 많이 보고되어 있으며 Utz 등¹²⁾은 두통, 시각장애, 의식 변화, 경련 등의 증상을 보인 30세 포르피린증 환자의 뇌 MRI 소견이 PRES와 유사하였음을 처음 보고하였다. 그러나 Maramattom 등¹³⁾은 급성 간헐성 포르피린증으로 진단된 고혈압, 복통 및 반복되는 경련 증상이 있었던 18세 여자 환자의 뇌 MRI 영상에서 전두엽과 측두엽의 백질에서 T2 조영 증강이 되어 있는 병변을 보였으며 이는 대뇌 겹질에 조영 증강이 국한되는 전형적인 가역적 후두부 뇌병증 증후군 병변과는 차이가 있다고 하였다. 이러한 차이는 포르피린증에서 뇌의 혈관성 부종 및 신경 독성 물질에 의한 부종의 발생이 모두 가능하고, 일부에서는 허혈성 변화를 일으킬 수도 있기 때문인 것으로 생각한다.

급성 간헐성 포르피린증에서 고지혈증이 발생하는 기전은 잘 알려져 있지 않지만, 포르피린증 유발 물질인 allylisopropyl acetamide (AIA)와 3,5-dicarbethosy-1,4 dihydrocollidine을 투여한 토끼에서 콜레스테롤이 상승했다는 연구가 있었으며, AIA 투여 후 간 스테롤 합성이 증가하였다는 보고도 있다¹⁴⁾. 본 증례에서는 고밀도 콜레스테롤이 상승되어 있는 고지혈증 소견을 보였으며 Whitelaw¹⁵⁾도 고밀도 콜레스테롤만 상승된 급성포르피린증 증례를 보고한 바 있다. 급성포르피린증 환자 30명을 대상으로 한 다른 연구에서는 본 증례와 마찬가지로 대부분 콜레스테롤이 증가되어 있으며 고밀도 콜레스테롤과 저밀도 콜레스테롤이 모두 높은 양상을 보였다고 하였다¹⁶⁾. 급성포르피린증 환자에서 동맥경화, 심근경색 등의 발병률이 높다는 것에 대한 근거는 현재까지 없는 상태이다. 그러나 폐경기 이후의 환자에서는 고밀도 콜레스테롤이 떨어진다고 알려져 있으며 일반적인 고지혈증에서는 statin 계열의 약물이 효과적이지만 급성포르피린증 환자에서는 simvastatin이 포르피린 합성을 증가시켜 사용 시 주의해야 한다는 보고가 있었다¹⁷⁾. 그러나 pravastatin을 사용했던 연구에서는 포르피린 전구체의 요 배설량의 증가 없이 고지혈

증이 호전되었다¹⁶⁾.

급성 간헐성 포르피린증은 뇨중 PBG나 ALA의 정량 검사를 통해 확진할 수 있으며 정상 수치의 4배에서 20~50배까지도 증가되어 있는 소견을 보인다. 급성 간헐성 포르피린증 환자의 대부분이 정상적으로 생활하게 되지만 일부에서 고혈압으로 인한 합병증, 만성 신부전 및 간암으로 진행될 가능성이 높으므로 지속적인 경과 관찰이 필요하다¹⁰⁾. 적절한 식이 습관을 유지하고 증상을 유발시킬 수 있는 약물이나 음주를 피하도록 해야 하며 증상이 나타나면 간에서 ALA 합성효소의 생성을 억제하는 고용량의 포도당이나 포르피린 전구물질의 생성을 억제하여 신경 손상을 완화해주는 hematin이나 hematin arginate를 사용할 수 있다. Hematin은 미국에서 주로 사용되며 급성 증상이 발생하면 3~4 mg/kg를 4일간 사용한다. Hematin arginate는 유럽에서 주로 사용되며 hematin보다 안정적인 것으로 알려져 있다. 본 증례에서는 확진이 되었을 당시 증상이 호전되었기 때문에 hematin을 사용하지 않았다. Hematin은 철분을 다량 함유하고 있으므로 사용시 ferritin을 정기적으로 측정하여야 한다⁶⁾. Cimetidine도 ALA 합성효소의 간 내 대사를 지연시킨다고 알려져 있으나 국내 보고에서 신경학적 증상의 진행에는 큰 효과가 없었다¹⁾.

요 약

16세 여아에서 복통, 구토, 고혈압, 경련 및 고지혈증을 보였던 급성 간헐성 포르피린증 1예를 경험하였기에 보고하는 바이다. 소아에서 원인을 알 수 없는 복통에 고혈압, 경련 등 특징적 포르피리아 증상이 동반된 경우에 반드시 급성 간헐성 포르피린증을 고려해야 한다.

참 고 문 헌

- 1) Jun DW, Choi CS, Choi HS, Jung YC, Sohn JH, Han DS, et al. A case of acute intermittent porphyria showing respiratory failure and neurologic disorders. Korean J Gastroenterol 2000;36:413-8.
- 2) Kim SH, Chio KY, Park BR. Case reporte: a case report of acute intermittent porphyria. Korean J Intern Med 1964;7:377-80.

- 3) Elder GH, Hift RJ, Meissner PN. The acute porphyrias. *Lancet* 1997;349:1613-7.
- 4) Bravenboer B, Erkelens DW. Acute hypertension mimicking phaeochromocytoma as main presenting feature of acute intermittent porphyria. *Lancet* 1989;2:928.
- 5) Sassa S. Diagnosis and therapy of acute intermittent porphyria. *Blood Rev* 1996;10:53-8.
- 6) Daniela VA. Acute intermittent porphyria: case report and review of literature. *Rev Bras Ter Intensiva* 2008;20: 429-34.
- 7) Kaplan PW, Lewis DV. Juvenile acute intermittent porphyria with hypercholesterolemia and epilepsy: a case report and review of the literature. *J Child Neurol* 1986; 1:38-45.
- 8) Herrick AL, McColl KE. Acute intermittent porphyria. *Best Pract Res Clin Gastroenterol* 2005;19:235-49.
- 9) Kauppinen R. Porphyrias. *Lancet* 2005;365:241-52.
- 10) Andersson C, Lithner F. Hypertension and renal disease in patients with acute intermittent porphyria. *J Intern Med* 1994;236:169-75.
- 11) Singh V, Sud K, Kohli HS, Gupta KL, Sakhuja V. Acute intermittent porphyria: an unusual cause of malignant hypertension. *J Assoc Physicians India* 2003;51:225-6.
- 12) Utz N, Kinkel B, Hedde JP, Bewermeyer H. MR imaging of acute intermittent porphyria mimicking reversible posterior leukoencephalopathy syndrome. *Neuroradiology* 2001;43:1059-62.
- 13) Maramattom BV, Zaldivar RA, Glynn SM, Eggers SD, Wijedicks EF. Acute intermittent porphyria presenting as a diffuse encephalopathy. *Ann Neurol* 2005;57:581-4.
- 14) Taddeini L, Frantz I Jr, Sanghvi A. Acceleration of hepatic sterol synthesis after a single dose of the porphyrinogenic chemical allylisopropylacetamide. *J Lipid Res* 1974;15:84-8.
- 15) Whitelaw AG. Acute intermittent porphyria, hypercholesterolaemia, and renal impairment. *Arch Dis Child* 1974;49:406.
- 16) Fernandez-Miranda C, De La Calle M, Larumbe S, Gomez-Izquierdo T, Porres A, Gomez-Gerique J, et al. Lipoprotein abnormalities in patients with asymptomatic acute porphyria. *Clin Chim Acta* 2000;294:37-43.
- 17) Schoenfeld N, Mamet R, Lurie Y, Green P, Bomstein Y, Atsmon A. The porphyrinogenic effect of simvastatin in experimental systems. *Biomed Pharmacother* 1989;43: 135-9.