

신생아기 유전자 검사로 진단된 눈피부 백색증 1형

계명대학교 의과대학 소아청소년과학교실¹, 의학유전학교실²안영준¹·김천수¹·이상락¹·김대광²Oculocutaneous Albinism Type 1 Diagnosed by Genetic Study
in a Newborn InfantYoung Joon Ahn, M.D.¹, Chun Soo Kim, M.D.¹,
Sang Lak Lee, M.D.¹, and Dae Kwang Kim, M.D.²Departments of Pediatrics¹ and Medical Genetics², Keimyung University School of Medicine, Daegu, Korea

Oculocutaneous Albinism (OCA) is a heterogenous autosomal recessive disorder characterized by defective melanin biosynthesis. Physical findings including white scalp hair and depigmented skin of whole body in newborn infants are important clinical features of OCA 1. We report a newborn case of OCA 1 with two different *TYR* mutations, and gene defects of the baby revealed to be originated from both parents carriers of OCA.

Key Words : Oculocutaneous albinism, *TYR*, Mutation, OCA 1

눈피부 백색증(oculocutaneous albinism, OCA)은 멜라닌 색소 합성과정의 장애로 피부나 모발, 안구 등 전신에 무색소 또는 저색소증이 나타나는 상염색체 열성의 이질 유전질환(heterogenous hereditary disorder)이다.¹ 임상적으로 눈피부 백색증의 유형은 일생 동안 전신 멜라닌의 완전 합성장애를 보이는 경우와 나이가 들면서 색소결핍의 정도가 다양하게 나타나는 형태로 대별할 수 있다.² 유전자 돌연변이에 대한 분자생물학적 검사는 OCA를 1, 2, 3, 4형 등으로 구분하는 진단적 근거가 되며,^{1,3} 보인자 색출이나 적절한 유전상담을 위해서 반드시 필요하다.^{1,4,5} 저자들은 전신의 선천 저색소증을 보인 신생아에서 유전자 검사를 통해 OCA 1형으로 진단하고, 아기에서 발견된 2개의 tyrosinase 유전자(*TYR*) 돌연변이가 부모 보인자에서 유래되었음을 증명한 예를 경험하였기에 문헌고찰과 함께 보고하는 바이다.

증 례

환아: 김○○ 아기, 생후 1일, 여아

주소: 흰색 모발 및 전신 피부의 탈색

출생력 및 현병력 : 환아는 재태기간 40주, 출생체중 3,200 g으로, 산모는 자궁경관 무력증에 대해서 임신 중 경부 결찰술을 시행하였으며 제왕절개 분만으로 태어났다. Apgar 점수는 1분 8점, 5분 9점이었다. 양막 조기 파수의 병력과 전신의 저색소증 소견을 보여 신생아 중환자실에 입원하였다.

산모 병력 및 가족력 : 첫 번째 임신이었고 분만 6일 전부터 양막 파수가 있었다. 가족 내 유전질환이나 저색소증 등의 특이사항은 없었다.

진찰 소견 : 입원 당시 체온은 36.5°C, 호흡수는 58회/분, 맥박수는 132회/분, 혈압은 52/28 mmHg이었다. 심폐기능은 특이소견이 없었으나 흰색 모발 및 전신 피부의 저색소증이 관찰되었다(Fig. 1). 안과 검사에서 안진은 없었으나 안저의 저색소증과 망막과 저형성 소견을 보였다.

검사 소견 : 출생 초기 말초 혈액 검사에서 혈색소 17.4 g/dL, 백혈구 수 13,050/mm³ (중성구 50%, 림프구 40%),

접수 : 2013년 8월 7일, 수정 : 2013년 9월 11일

승인 : 2013년 9월 17일

주관책임자 : 김천수, 700-712 대구시 중구 달성로 56

계명대학교 의과대학 소아청소년과학교실

전화 : 053)250-7526, 전송 : 053)250-7783

E-mail : cskim@dsmc.or.kr

혈소판 수 $392,000/\text{mm}^3$ 였고 C-반응 단백은 0.1 mg/dL 였다. 간 기능 검사와 혈청 전해질 검사는 모두 정상이었고 혈액 배양검사 등은 특이소견이 없었다. 환자와 부모에 대한 유전자 검사는 말초혈액 백혈구를 이용해서 fluorescent dideoxy termination 방법을 적용한 ABI 377 기종(Perkin Elmer, USA)으로 tyrosinase 유전자의 DNA 염기서열을 분석하였다. 환자는 *TYR*의 exon 1과 2에서 돌연변이가 각각 검출되었다. Exon 1의 경우 230번째 염기서열인 G가 A로 치환되면서 77번째 아미노산인 arginine이 glutamine으로 바뀐 과오(missense) 돌연변이가 나타났다(Fig. 2). Exon 2에서는 929번째 염기서열 다음에 C가 삽입되는 틀 이동(frameshift) 돌연변이가 발견되었다(Fig. 3). 환자에



Fig. 1. Gross appearance of the patient: white scalp hair and depigmented skin of whole body.

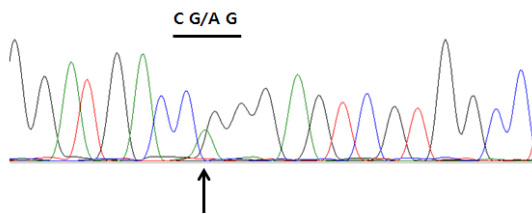


Fig. 2. Direct sequencing analysis. Heterozygous c.230G>A (CGG>CAG, p.Arg77Gln) (arrow) in exon 1 of the *TYR* gene.

서 발생한 유전자 돌연변이의 기원을 규명하고 유전 상담을 목적으로 중합효소 연쇄반응(polymerase chain reaction, PCR)-단일가닥 구조 다형성(single strand conformational polymorphism, SSCP) 분석법으로 유전자 변이 부위를 조사하였다. PCR-SSCP 결과, exon 1에서 정상 대조 DNA와 구별되는 비정상적인 밴드 형태가 환자와 아버지에서 나타난 점으로 보아 환자의 돌연변이는 아버지에서 기원했다고 평가하였다(Fig. 4A), exon 2에 대한 검사에서 비정상적인 밴드가 환자와 어머니에서 나타났으므로 해당 돌연변이는 어머니에서 기원했다고 평가하였다(Fig. 4B).

진단: 아기의 흰색 모발과 피부의 저색소증, 안저검사 소견, *TYR* 돌연변이 등을 근거로 OCA 1형으로 진단하였다.

치료 및 경과: 환자는 멜라닌 결핍으로 자외선에 대한 방어기능이 떨어져서 햇빛 노출에 의한 피부 화상을 방지하는 조치가 필요하고 향후 안진이나 사시, 시력 저하 등이 나타날 수 있음을 보호자에게 설명하였다.

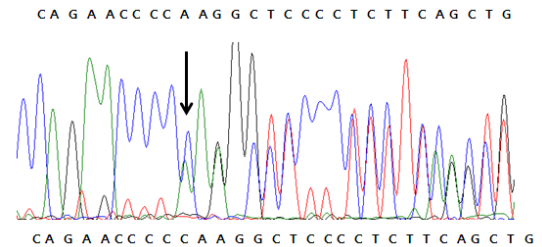


Fig. 3. The sequencing analysis of the *TYR* gene shows an insertion of a C at position 929/930 in exon 2 (c.929dupC) (arrow). Upper sequences is normal control, and the bottom is the patient's sequences with inserted mutation.

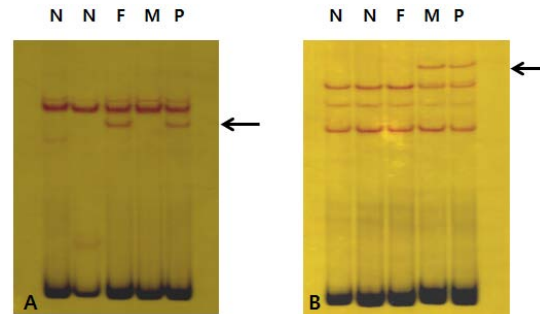


Fig. 4. PCR-SSCP analysis of exon 1 of the *TYR* gene shows aberrant band shifts (arrow) at father and patient (A). In exon 2, mother and patient have aberrant shifts (arrow) (B). Abbreviation: N, normal control; F, father; M, mother; P, patient.

고 찰

Tyrosine은 tyrosinase나 tyrosinase-연관 단백질의 작용에 의해 멜라닌으로 전환되며, 이 과정에 관련된 유전자 돌연변이로 효소가 결핍되어 멜라닌 색소의 합성장애가 일어난다.³ 눈피부 백색증은 유전자 돌연변이에 따라 OCA 1-4형으로 구분할 수 있으며 혈소판 이상에 따른 출혈질환을 보이는 Hermansky-Puldak 증후군, 면역장애 및 신경질환을 특징으로 하는 Chédiak-Higashi 증후군에서도 백색증이 나타날 수 있다.⁶ OCA 1형의 유병률은 대체로 1/40,000 정도로 알려져 있으나 아프리카계 미국인에서는 매우 드물다.^{1,2} OCA 2형의 유병률은 백인이 1/36,000인데 비해서 흑인은 1/3,900-10,000 정도로 알려졌다.¹

신생아에서 흰색 모발과 우유빛 피부는 OCA 1형을 시사하는 임상소견이 된다. Tyrosinase의 활성이 완전히 없는 OCA 1A형은 멜라닌 색소가 평생 형성되지 않아 아기의 성장에 따라서 모발이나 눈썹, 피부의 저색소증이 호전되지 않으며 햇빛에 노출되어도 정상적인 선전이 일어나지 않는다.^{1,2} 반면, 1B형은 tyrosinase의 활성이 감소되어 있는 상태로 1-3세경에는 모발과 피부에 어느 정도 색소 침착이 일어나게 된다.² OCA 2, 3, 4형은 멜라닌 합성 관련 효소의 활성이 일부 유지되기 때문에 신생아의 모발과 피부는 처음부터 다양한 색소 침착을 가진다.² 눈피부 백색증을 가진 환자는 안과 검사에서 안구의 저색소증이나 망막와 저형성, 안진, 눈부심, 시력 저하, 사시 등의 다양한 증상이 발생할 수 있으나 유형에 따라 심한 정도는 나이가 들면서 차이가 있다.^{7,8} 또한, 시각 유발 전위검사서 우안과 좌안의 파형이 비대칭 양상을 띠는 특징적 소견을 보인다.⁹ 특히 OCA 1A형은 출생 초기 분홍빛의 투명한 홍채가 나이가 들어도 변화가 없으나 OCA 1B형은 1A형과 달리 홍채의 색깔이 나중에는 갈색 등으로 변하게 된다.² 이 증례는 모발과 피부의 저색소증, 안진 검사 소견 등을 근거로 OCA 1형이 의심되었다. 또한 증례 환자에서 발견되지 않았던 안진이나 눈부심, 사시 등의 소견은 영유아기를 거치면서 나타날 가능성이 많다.⁷

눈피부 백색증의 유형을 정확히 진단하기 위해서 유전

자 돌연변이에 대한 분자생물학적 검사가 필수적이다. OCA 1형은 염색체 11q14-21에 위치한 *TYR* 돌연변이에 의해 발생한다. 현재 DNA 염기서열 분석법에 따른 *TYR* 돌연변이는 약 120종이 밝혀져 있다.^{4,10} *TYR*가 포함된 5개의 exon에서 돌연변이 유전자의 위치 빈도는 exon 1이 약 43%로 가장 많고, exon 2: 18%, exon 3: 21%, exon 4: 16%, exon 5: 2% 정도의 비율로 발견된다.⁴ OCA 1형은 열성 유전이므로 이론적으로 환자는 대립유전자(allele)의 양쪽에서 돌연변이가 발견되어야 한다. 하지만, 실제 OCA 1A형 환자의 83%에서 2개의 유전자 돌연변이가 발견되고 나머지 17%는 1개만 발견되며, OCA 1B형의 경우 2개의 유전자 돌연변이가 발견되는 환자는 37%에 불과하고 63%는 1개만 발견된다고 한다.¹⁰ 일부의 환자에서 돌연변이 유전자가 1개만 발견되는 이유는 염기서열 분석을 실시한 범위의 intron에서 *TYR* 발현에 관여하는 부위의 삽입이나 결손과 같은 돌연변이가 있거나 유전자 절단 부위에 *TYR* mRNA의 전사 후 과정에 영향을 미치는 돌연변이의 존재, 아직 유전자의 암호 해독이 이루어지지 않은 부위의 존재 등을 추정할 수 있다.¹¹ 눈피부 백색증 1형 환자의 *TYR* 돌연변이는 인종이나 국가에 따라 다양하게 나타난다. 한국인과 일본인은 c.929dupC가 가장 흔하지만^{4,12} 중국인은 c.896G>A (R299H),¹³ 백인은 c.1118C>A (T373K)가 가장 높은 빈도를 보인다.¹⁴ 최근까지 문헌에 보고된 한국인의 *TYR* 돌연변이는 c.929dupC 이 외에 c.230G>A (R77Q), c.832C>T (R278X), IVS2-10delTT-7t-a, D383N, c.155G>A (R52I), L288delT, R299H 등이 알려졌다.^{12,15} 이 증례는 *TYR* exon 1에서 c.929dupC 및 exon 2에서 c.230G>A 돌연변이 유전자를 가진 복합 이형접합체로 확인되었다.

PCR-SSCP 분석의 원리는 핵산의 구성 염기와 염기서열에 차이가 있으면 단일가닥 상의 DNA 형태에 영향을 주어 전기영동에서 이동 속도의 차이가 일어나며, 이에 따라 변이가 있는 경우에는 정상 대조 DNA와 비교되는 비정상 밴드 형태를 보이게 된다.¹⁶ 이 방법은 감수성과 특이성이 높아서 DNA 변이의 선별검사에 널리 사용된다.^{5,16} 저자들은 환자에서 발생한 유전자 돌연변이의 기원을 규명하고 부모에게 유전 상담을 통한 정확한 정보를 제공하기 위

해서 환자와 부모의 혈액 검체를 이용한 PCR-SSCP 분석을 시도하였다. 분석 결과 아기가 가진 2개의 TYR 유전자 이상이 부모 보인자에서 유래하였음을 규명하였고, 아기의 부모에게 상염색체 열성으로 유전되는 가계의 특징에 대해서 설명하였다.

환자는 신생아기 임상조건 및 TYR 돌연변이 결과를 근거로 OCA 1형 중 A형에 더 합당한 것으로 평가되나 영유아기를 거치면서 보일 수 있는 임상증상의 변화가 정확한 아형의 진단에 도움이 될 것으로 사료된다. 따라서 향후 여러 임상과의 협진과 외래 추적관찰이 필요하다.

References

- 1) Grønskov K, Ek J, Brøndum-Nielsen K. Oculocutaneous albinism. *Orphanet J Rare Dis* 2007;2:43.
- 2) Karaman A. Oculocutaneous albinism type 1A: a case report. *Dermatol Online J* 2008;14:13.
- 3) Tomita Y, Miyamura Y. Oculocutaneous albinism and analysis of tyrosinase gene in Japanese patients. *Nagoya J Med Sci* 1998;61:97-102.
- 4) Goto M, Sato-Matsumura KC, Sawamura D, Yokota K, Nakamura H, Shimizu H. Tyrosinase gene analysis in Japanese patients with oculocutaneous albinism. *J Dermatol Sci* 2004;35:215-20.
- 5) Oetting WS, Fryer JP, Oofuji Y, Middendorf LR, Brumbaugh JA, Summers CG, et al. Analysis of tyrosinase gene mutations using direct automated infrared fluorescence DNA sequencing of amplified exons. *Electrophoresis* 1994;15:159-64.
- 6) Summers CG. Albinism: classification, clinical characteristics, and recent findings. *Optom Vis Sci* 2009;86:659-62.
- 7) Lee KY, Ban MS, Song BR, Yoo JH. A case of oculocutaneous albinism. *J Korean Ophthalmol Soc* 2000;41:288-93.
- 8) Oh DH, Park SH, Lee JK, Moon NJ. Clinical findings and results of low vision devices in pediatric patients with albinism. *J Korean Ophthalmol Soc* 2011;52:466-71.
- 9) Creel DJ, Summers CG, King RA. Visual anomalies associated with albinism. *Ophthalmic Paediatr Genet* 1990;11:193-200.
- 10) King RA, Pietsch J, Fryer JP, Savage S, Brott MJ, Russell-Eggitt I, et al. Tyrosinase gene mutations in oculocutaneous albinism I (OCA1): definition of the phenotype. *Hum Genet* 2003;113:502-13.
- 11) Oetting WS. The tyrosinase gene and oculocutaneous albinism type 1 (OCA1): A model for understanding the molecular biology of melanin formation. *Pigment Cell Res* 2000;13:320-5.
- 12) Park SH, Chae H, Kim Y, Kim M. Molecular analysis of Korean patients with oculocutaneous albinism. *Jpn J Ophthalmol* 2012;56:98-103.
- 13) Wei A, Wang Y, Long Y, Wang Y, Guo X, Zhou Z, et al. A comprehensive analysis reveals mutational spectra and common alleles in Chinese patients with oculocutaneous albinism. *J Invest Dermatol* 2010;130:716-24.
- 14) Hutton SM, Spritz RA. Comprehensive analysis of oculocutaneous albinism among non-Hispanic caucasians shows that OCA1 is the most prevalent OCA type. *J Invest Dermatol* 2008;128:2442-50.
- 15) Kim WJ, Kim SH, Jung DS, Ko HC, Kim MB, Kwon KS. A case of oculocutaneous albinism induced by tyrosinase mutation. *Korean J Dermatol* 2009;47:1291-95.
- 16) Kakavas VK, Plageras P, Vlachos TA, Papaioannou A, Noulas VA. PCR-SSCP: a method for the molecular analysis of genetic diseases. *Mol Biotechnol* 2008;38:155-63.

= 국 문 초 록 =

눈피부 백색증은 멜라닌 색소 합성의 장애로 발생하는 상염색체 열성의 이질 유전질환이다. 신생아에서 흰색 모발과 피부의 저색소증은 눈피부 백색증 1형을 시사하는 임상조건이 된다. 저자들은 선천 저색소증을 보인 신생아에서 유전자 검사를 통해 OCA 1형으로 진단하고, 아기의 TYR 돌연변이가 부모 보인자에서 유래되었음을 증명한 예를 경험하였기에 보고하는 바이다.

중심 단어 : 눈피부 백색증, TYR, 돌연변이, OCA 1