



# Case Report of Lethal Perinatal Hypophosphatasia with Seizure and Respiratory Failure Diagnosed by *ALPL* Gene Mutation

Seung Jae Lee, MD, Dong Won Lee, MD, and Won Duck Kim, MD

Department of Pediatrics, Daegu Fatima Hospital, Daegu, Korea

## ABSTRACT

Hypophosphatasia is a rare disease characterized by defective bone mineralization due to deficiency of tissue-nonspecific alkaline phosphatase. The patient was an 8-day-old male infant who presented with seizure since that day. Other symptoms included respiratory failure, requiring the use of a mechanical ventilator. Physical examination revealed a large bulging anterior fontanelle, soft skull bone, and radial deviation of both wrists. Laboratory examination showed normal serum calcium, low parathyroid hormone, normal 25-hydroxy vitamin D, and severely low alkaline phosphatase levels. Skeletal X-ray revealed dysplasia of the skull and cupping of the epiphysis of the limbs. Two heterozygous mutations (c.1052A>G, c.1559delT) of the *ALPL* gene were identified by Sanger sequencing. Thus, we report a case of confirmed lethal perinatal hypophosphatasia in Korea.

**Key Words:** Hypophosphatasia; *ALPL*; Alkaline phosphatase; Lethal perinatal hypophosphatasia

Received: 26 August 2019

Revised: 8 October 2019

Accepted: 18 October 2019

**Correspondence to:** Won Duck Kim, MD  
Department of Pediatrics, Daegu Fatima Hospital, 99 Ayang-ro, Dong-gu, Daegu 41199, Korea

**Tel:** +82-53-940-7246

**Fax:** +82-53-954-7417

**E-mail:** 0101turtle@gmail.com

## 서론

저인산증은 *ALPL* gene의 돌연변이로 인하여 혈청과 뼈에 존재하는 조직 비특이적 알칼리성 인산가수분해효소(tissue-nonspecific alkaline phosphatase, TNSALP)의 활성이 저하되어, 뼈 또는 치아에 다양한 정도의 골석회화 장애를 나타내는 질환이다<sup>1-4)</sup>.

진단 당시의 연령에 따라 치명적 주산기형(lethal perinatal form), 양성 주산기형(perinatal benign form), 영아기형(infantile form), 아동기형(childhood form), 성인기형(adult form) 및 치아저인산증(odontohypophosphatasia)의 6가지 임상유형으로 분류할 수 있다<sup>1)</sup>. 그 중 치명적 주산기형 저인산증은 유럽에서는 30만 명 중 1명에서 발생한다고 알려져 있으며<sup>5)</sup>, 자궁 내에서부터 극심한 골석회화의 장애를 보이며 상지 또는 하지로부터 돌출된 뼈 연결 돌기가 피부에 덮여 존재하는 특징이 있다<sup>6)</sup>. 그 외에도 폐의 저형성과 흉곽의 구루성 기형으로 인한 호흡부전, 무호흡, 발작, 고칼슘혈증, 장골의 현저한 단축이 있을 수 있다<sup>1,6)</sup>.

저자들은 생후 8일째 경련과 호흡부전을 주소로 내원한 환아를 *ALPL* gene 돌연변이의 확인

Copyright(c)

By Korean Society of Neonatology.

All right reserved.

This is an Open-Access article distributed under the terms of the Creative Commons Attribution Non-Commercial License (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc/4.0>), which permits unrestricted non-commercial use, distribution, and reproduction in any medium, provided the original work is properly cited.

을 통해 저인산증으로 확진한 증례를 경험하였기에 이를 보고하고자 한다.

## 증례

환아는 재태 연령 41주, 출생체중 3,100 g (35 percentile)으로 개인병원에서 자연분만을 통해 출생하였으며, 아프가 점수는 1분 8점, 5분 9점으로 분만 손상 없이 양호하였다. 개인병원에서 퇴원 후, 생후 8일째 간대성 발작 양상을 보이며 수유 시 청색증이 동반되어 본원 신생아중환자실로 입원하였다.

산모는 분만력 2-0-0-2인 24세 카자흐스탄인으로 매독을 포함한 특이 질환의 과거력 및 특이 약물 복용력이 없었으며, 산전 혈액검사 및 초음파 검사상 특이 소견을 보이지 않았다. 친부는 43세 한국인으로, 부모 모두에서 출생 후 급사 또는 골격 기형의 가족력은 없

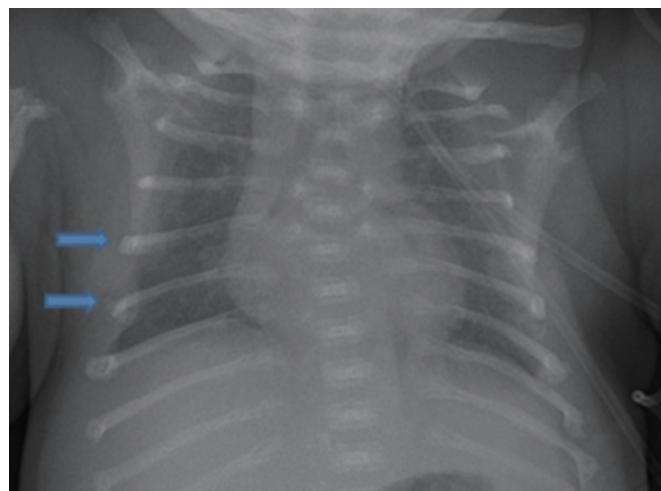


Figure 1. Chest X-ray showing shortening of the ribs (arrows).

었다. 환아의 형은 생후 47개월이었으며 특이 질환 없이 정상 발달을 보였다.

입원 시 시행한 신체 계측상 신장 49 cm (25-50 percentile), 체중 2,810 g, 머리둘레 33 cm (25 percentile), 가슴둘레 29 cm이었으며, 활력징후는 혈압 82/56 mm Hg, 맥박 160회/분, 호흡수 64회/분, 체온 36.7℃였다. 신체진찰에서 크고 융기된 대천문과 물렁하게 만져지는 두개골, 흉부함몰과 호기성 신음을 동반한 불안정한 호흡이 확인되었으며, 상, 하지의 길이가 짧고 양측 손목이 요골측으로 휘어져 있었다. 그 외에 심장의 잡음 및 복부의 팽만은 확인되지 않았다. 호흡부전에 대해 기도삽관 및 인공호흡기 치료를 시행하였으며, 전신에 대해 방사선 검사를 시행하였다. 흉곽에서 일부의 갈비뼈가 짧아져 있었으며(Figure 1), 두개골에서 전두 봉합의 벌어짐과 대천문의 크기 증가를 동반한 형성 부전이 있었으며(Figure 2), 사지의 장골 골단부의 함몰(epiphysis cupping)을 확인할 수 있었다(Figure 3). 말초혈액검사에서는 백혈구  $23,630/\text{mm}^3$  (neutrophil 35%), 혈액색소 16.3 g/dL, 혈소판  $375,000/\text{mm}^3$ , C-반응단백 0.25 mg/dL, 나트륨 140 mEq/L, 칼륨 97 mEq/L, 마그네슘 2.2 mg/dL, 암모니아 98  $\mu\text{mol/L}$ , 혈당 204 mg/dL로 백혈구, C-반응단백 및 혈당이 증가되어 있었으며, 칼슘 수치는 10.4 mg/dL (범위, 9.0-11.0)로 정상, 인 수치는 8.7 mg/dL (범위, 4.0-7.0)로 증가되어 있었다. 감염으로 인한 호흡부전의 가능성을 고려하여 정맥 내 항생제를 투여하였으며, 지속되는 발작에 대해 페노바르비탈을 정맥 내로 투여하였다.

생후 9일째 발작의 재발 없이 호흡이 안정적으로 유지되어 기계환기를 제거하였고, 비강 내로 산소를 투여하며 경구수유를 시작하였으며, 말초혈액검사에서 부갑상선호르몬 수치가 11 pg/mL (범위, 12-88)로 다소 낮았고, 25-hydroxy vitamin D 수치는 32.9 ng/mL (범위, 30.1-100.0)로 정상범위였다. 뇌파검사 및 두경부 초음파검사에서 특이 소견은 보이지 않았으며, 두부의 자기공명영상검사는 시행하지 않았다. 생후 10일째부터 흉부엑스선 사진의 변화 없이

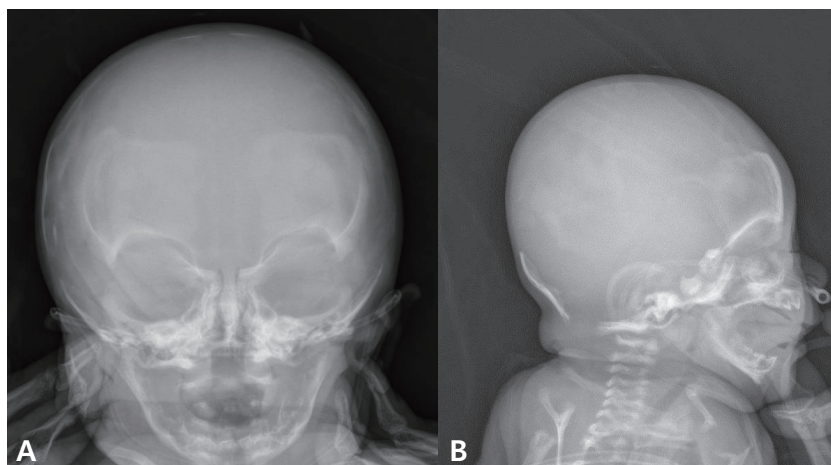
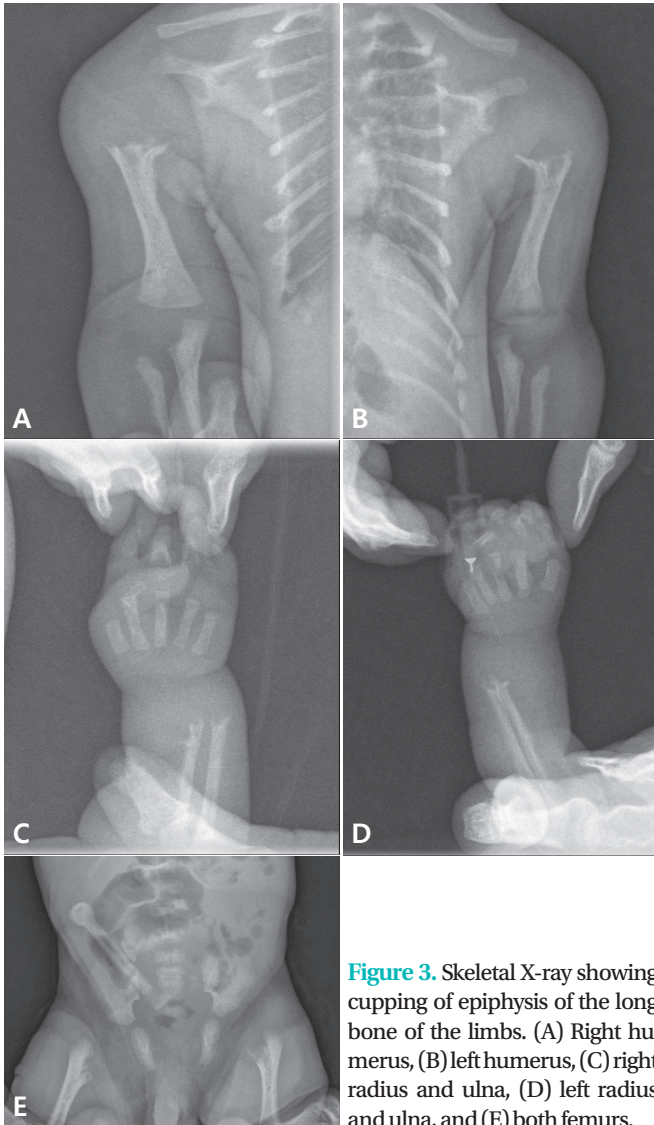


Figure 2. Skull X-ray showing dysplasia throughout the skull. (A) Skull anteroposterior, (B) skull lateral view.



**Figure 3.** Skeletal X-ray showing cupping of epiphysis of the long bone of the limbs. (A) Right humerus, (B) left humerus, (C) right radius and ulna, (D) left radius and ulna, and (E) both femurs.

호흡수의 증가가 있었으며, 생후 12일째부터 전신의 근긴장 저하가 확인되었다. 생후 15일째 시행한 말초혈액검사에서 백혈구  $19,410/\text{mm}^3$ , C-반응단백  $0.05 \text{ mg/dL}$ , 혈당  $93 \text{ mg/dL}$ 으로 정상범위였으며, 혈청 알칼리인산분해효소(alkaline phosphatase, ALP)가  $5 \text{ IU/L}$ 로 신생아 시기 정상범위인  $40\text{--}130 \text{ IU/L}$ 보다 현저하게 떨어져 있었다. 또한, 특소플라스마, 면역글로불린M (IgM), 풍진, 거대세포바이러스, 단순헤르페스바이러스 정상검사에서 모두 음성이 확인되었으며, 신장, 부신 및 방광 초음파에서도 특이 소견 보이지 않았다. 환자의 임상증상과 방사선 소견, ALP 결과를 통해 신생아에서의 저인산증을 의심할 수 있었으며, 호흡보조, 경구수유, 항생제 투여, 폐노바르비탈 투여 및 vitamin D 제제 복용을 하며 *ALPL* gene에 대한 유전자 검사를 고려하였다.

생후 20일째, 산소포화도 저하를 동반한 무호흡 및 호흡부전이 발생하여 기도삽관 및 인공호흡기 치료를 시작하였으며, 유전자 검사

를 통한 확진 및 치료를 위해 3차병원으로 전원하였다. 환아는 전원된 병원에서 시행한 *ALPL* gene에 대한 유전자 검사에서 2개의 이형 접합(c.1052A>G/c.1559delT) 돌연변이가 확인되어, 저인산증으로 확진되었다.

## 고찰

저인산증은 조직 TNSALP의 활성화 저하에 의해 발생하는 질환으로, 조직 TNSALP는 *ALPL* gene (1p36.12)에 암호화되어 있으며, 전 세계적으로 315개 이상의 돌연변이들이 밝혀져 있다<sup>2)</sup>. 이 효소는 생리적으로 피로인산염(inorganic pyrophosphate)을 인산염(phosphate)으로 가수분해 시켜 치아와 뼈의 성분인 수산화인회석(hydroxyapatite)을 생성 시키는데, 만약 *ALPL* gene의 돌연변이가 있다면 다양한 정도의 저골석회화가 나타나게 된다<sup>3,4)</sup>. 저인산증은 대체로 증상이 나타난 시기가 빠를수록 병의 중증도는 증가한다<sup>7)</sup>고 알려져 있는데, 치명적 주산기형에서는 자궁 내에서부터 극심한 골석회화의 장애를 보이며, 상지 또는 하지로부터 돌출된 뼈 연골 돌기가 피부에 덮여 존재하거나, 폐의 저형성과 흉곽의 구루성 기형으로 인한 호흡부전, 무호흡, 발작, 고칼슘혈증, 장골의 현저한 단축이 있을 수 있다<sup>1,6)</sup>. 반면, 양성 주산기형 저인산증은 출생 전에 사지의 단축 및 장골의 휘어짐이 나타나지만, 임신 후기 동안 골격의 이상과 골석회화가 점진적으로 호전을 보이는 질환이다. 영아기형 저인산증은 출생 시에는 정상소견을 보이나 생후 6개월 이전에 호흡부전, 조기 두개골 유합증, 전신의 저골석회화, 흉곽의 구루성 기형, 고칼슘혈증, 근긴장저하 등의 증상이 발생<sup>1)</sup>하며, 아동기형 저인산증의 경우는 관절의 비대나 보행의 지연, 저신장, 뒤통 걸음, 두개내압상승, 성장장애가 흔하지만<sup>2,8)</sup>, 골질환의 자발적인 호전이 있을 수 있다<sup>1)</sup>. 성인형 저인산증에서는 중족골의 골절로 인한 발의 통증이나 대퇴골의 가성골절로 인한 대퇴부 통증이 중년에서 첫 증상으로 많이 나타나며, 이후 연골증과 골관절염이 호발하는 경향을 보인다<sup>9)</sup>. 제일 경미한 증상을 나타내는 치아저인산증은 골격계의 이상 소견 없이 영구치의 조기 발치가 발생한다<sup>1)</sup>.

저인산증은 저인산증에 부합하는 증상, 방사선 검사의 결과와 함께 임상검사를 통해서 진단하게 된다. 저인산증의 임상검사에서는 현저히 감소된 ALP가 특징적인데, 일반적으로 질환의 중증도가 심할수록 혈청 ALP 수치가 낮다고 알려져 있다<sup>10)</sup>. 그러나 연령과 성별, 약물, 갑상선 저하증, 빈혈과 같은 여러 상황에 따라 수치의 변화가 있을 수 있기<sup>1)</sup> 때문에, ALP 수치가 절대적인 예후를 판단하는 기준은 될 수 없다. 그 외에 인산피리독살(pyridoxal 5'-phosphate, PLP)의 증가 및 소변에서의 포스포에탄올아민(phosphoethanolamine, PEA)의 증가가 저인산증에서 나타날 수 있다<sup>11)</sup>. 저인산증의 확진은 *ALPL* gene의 유전자 염기서열분석을 통해 이루어지는데<sup>1,2)</sup>, 약 95%



의 치명적 주산기형 및 영아기형 저인산증을 진단할 수 있다<sup>1)</sup>.

현재 공인된 저인산증에 대한 치료법은 없으며, 보존적 치료가 주된 치료이다. 최근 많은 센터들에서 asfotase alfa (재조합 조직 TNSALP) 효소 대체 요법을 시험적으로 시행 중이며, Whyte 등<sup>12)</sup>에 의해 시행된 연구에 따르면, 생후 6개월 이전에 저인산증의 증상이 발생한 11명의 환아들에게 최소 6개월 이상의 asfotase alfa 효소 대체 요법을 시행하였으며, 9명의 환아에서 골석회화의 호전과 함께 발달의 호전 및 폐 기능의 호전이 보고되었다.

치명적 주산기형 저인산증은 대부분 수일 또는 수주 안에 사망하며, 영아기형 저인산증의 약 50%는 호흡기계의 합병증으로 인하여 생후 1년 내에 사망한다고 알려져 있다<sup>7)</sup>. 아동기형 저인산증 환아의 수명에 대한 연구는 보고된 바가 없으며, 성인형 또는 치아저인산증은 정상 수명을 가진다고 알려져 있다<sup>1)</sup>.

최근 발표된 Whyte 등<sup>13)</sup>에 의한 연구에 따르면, 주산기형과 영아기형 저인산증에서 주로 발생하는 증상은 흉곽기형, 고칼슘혈증 또는 고칼슘뇨증, 호흡부전, 피리독신 의존 발작 순으로 많았다. 고칼슘혈증은 정상적인 골 흡수가 있는 상황에서 골석회화의 부전으로 발생하는 것<sup>14)</sup>으로, 본 증례의 환아와 같이 고칼슘혈증이 나타나지 않는 환아들도 보고되어 있다<sup>13)</sup>. 또한, 이 논문은 호흡부전과 피리독신 의존 발작의 유무가 이른 시기 사망의 위험을 증가시키는 중요한 증상임을 발표하였는데, 조직 TNSALP의 활성 저하는 중추신경계에 순환하는 PLP의 저하를 초래하여, 이로 인해 일부 신경전달물질의 생성을 저하시켜 피리독신 의존 발작이 발생한다고 알려져 있다<sup>15)</sup>. 피리독신 의존 발작의 경우 발작의 조절을 위해 vitamin B6를 치료제로 사용하기도 한다<sup>16)</sup>. 본 증례의 환아는 생후 8일째부터 인공호흡기의 사용이 필요할 정도의 호흡부전 및 무호흡과 발작이 동반된 치명적 주산기 저인산증으로 예후가 나쁠 것으로 생각되지만, 발작은 vitamin B6의 투여 없이 페노바르비탈만의 투여에도 잘 조절되는 양호한 경과를 보였다. 또한, 일반적으로 질환의 중증도가 심할수록 혈청 ALP 수치가 낮다고 알려져<sup>10)</sup>있는데, 본 증례의 환아는 ALP 수치가 5 IU/L (정상치, 40-130)로 매우 낮게 확인되어 예후가 좋지 않을 것으로 생각된다. 본 환아는 *ALPL* gene에 대한 유전자 검사에서 2개의 이형접합(c.1052A>G/c.1559delT) 돌연변이가 확인되었으며, 하나의 돌연변이(c.1052A>G)는 'The Tissue Nonspecific Alkaline Phosphatase Gene Mutations Database'에 따르면 지금까지 보고되지 않은 유전자형이며, 나머지 하나(c.1559delT)는 치명적 주산기형 저인산증으로 진단된 일본인 환아에서 많이 보고된 돌연변이이다. 일본에서 동형접합 1559delT 돌연변이의 예후에 대한 연구들이 있으나 동일 유전형의 환아들에서 질환의 중증도가 상반되게 보고가 되어<sup>3,11)</sup>, 유전형으로 본 환아의 예후를 짐작하기는 어렵다.

본 증례의 환아는 생후 20일째 타 병원으로 전원 되었으며, 저인산증으로 확진된 이후 생후 31일째부터 asfotase alfa 효소 대체 요법

을 시작하였다. 전원 이후에도 발작의 발생은 없었으나, 생후 87일째까지 인공호흡기 치료를 받았으며, 생후 95일째 퇴원하였다. 퇴원 이후 외래를 통해 효소 대체 요법을 지속 중이며, 생후 37개월째 진료 당시 신장 89.4 cm (3 percentile), 체중 13.7 kg (10-25 percentile)으로 확인되었다.

저인산증은 희귀한 유전 질환으로, 현재 북미, 유럽, 일본, 중국 등에서 증례 및 관련 연구 결과들이 발표되고 있으나, 국내에서 이루어진 연구는 많지 않고, 신생아기에 발생한 치명적 주산기형 저인산증의 증례보고는 전무한 실정이다. 본 증례에서는 *ALPL* gene 돌연변이의 확인을 통해 치명적 주산기형 저인산증을 국내에서 확진하여 보고하는 바이다.

## ARTICLE INFORMATION

### Ethical statement

This study was approved by the Institutional Review Board of Daegu Fatima Hospital (DFE19ORIO052). Informed consent was waived by the board.

### Conflicts of interest

No potential conflict of interest relevant to this article was reported.

### Author contributions

Conception or design: W.D.K.

Acquisition, analysis, or interpretation of data: S.J.L., D.W.L.

Drafting the work or revising: S.J.L., D.W.L., W.D.K.

Final approval of the manuscript: W.D.K.

### ORCID

Seung Jae Lee <https://orcid.org/0000-0001-8695-3192>

Won Duck Kim <https://orcid.org/0000-0001-8778-7720>

### Acknowledgments

None

## REFERENCES

1. Mornet E. Hypophosphatasia. Orphanet J Rare Dis 2007;2:40.
2. Mornet E. Genetics of hypophosphatasia. Arch Pediatr 2017;24: 5S51-6.
3. Michigami T, Uchihashi T, Suzuki A, Tachikawa K, Nakajima S,

- Ozono K. Common mutations F310L and T1559del in the tissue-nonspecific alkaline phosphatase gene are related to distinct phenotypes in Japanese patients with hypophosphatasia. *Eur J Pediatr* 2005;164:277-82.
4. Riancho-Zarrabeitia L, Garcia-Unzueta M, Tenorio JA, Gomez-Gerique JA, Ruiz Perez VL, Heath KE, et al. Clinical, biochemical and genetic spectrum of low alkaline phosphatase levels in adults. *Eur J Intern Med* 2016;29:40-5.
  5. Mornet E, Yvard A, Taillandier A, Fauvert D, Simon-Bouy B. A molecular-based estimation of the prevalence of hypophosphatasia in the European population. *Ann Hum Genet* 2011;75:439-45.
  6. Shohat M, Rimoin DL, Gruber HE, Lachman RS. Perinatal lethal hypophosphatasia: clinical, radiologic and morphologic findings. *Pediatr Radiol* 1991;21:421-7.
  7. Whyte MP. Hypophosphatasia: aetiology, nosology, pathogenesis, diagnosis and treatment. *Nat Rev Endocrinol* 2016;12:233-46.
  8. Fallon MD, Teitelbaum SL, Weinstein RS, Goldfischer S, Brown DM, Whyte MP. Hypophosphatasia: clinicopathologic comparison of the infantile, childhood, and adult forms. *Medicine (Baltimore)* 1984;63:12-24.
  9. Whyte MP, Murphy WA, Fallon MD. Adult hypophosphatasia with chondrocalcinosis and arthropathy. Variable penetrance of hypophosphatasemia in a large Oklahoma kindred. *Am J Med* 1982;72:631-41.
  10. Whyte MP. Hypophosphatasia and the role of alkaline phosphatase in skeletal mineralization. *Endocr Rev* 1994;15:439-61.
  11. Nakamura-Utsunomiya A, Okada S, Hara K, Miyagawa S, Takeda K, Fukuhara R, et al. Clinical characteristics of perinatal lethal hypophosphatasia: a report of 6 cases. *Clin Pediatr Endocrinol* 2010;19:7-13.
  12. Whyte MP, Greenberg CR, Salman NJ, Bober MB, McAlister WH, Wenkert D, et al. Enzyme-replacement therapy in life-threatening hypophosphatasia. *N Engl J Med* 2012;366:904-13.
  13. Whyte MP, Leung E, Wilcox WR, Liese J, Argente J, Martos-Moreno GA, et al. Natural history of perinatal and infantile hypophosphatasia: a retrospective study. *J Pediatr* 2019;209:116-24.
  14. Park EG, Cho SY, Lee J, Kim J, Cho H, Kim J, et al. First Korean case of infantile hypophosphatasia with novel mutation in ALPL and literature review. *Ann Clin Lab Sci* 2016;46:302-7.
  15. Baumgartner-Sigl S, Haberlandt E, Mumm S, Scholl-Burgi S, Sergi C, Ryan L, et al. Pyridoxine-responsive seizures as the first symptom of infantile hypophosphatasia caused by two novel missense mutations (c.677T>C, p.M226T; c.1112C>T, p.T371I) of the tissue-nonspecific alkaline phosphatase gene. *Bone* 2007;40:1655-61.
  16. Litmanovitz, Reish O, Dolfin T, Arnon S, Regev R, Grinshpan G, et al. Glu274Lys/Gly309Arg mutation of the tissue-nonspecific alkaline phosphatase gene in neonatal hypophosphatasia associated with convulsions. *J Inherit Metab Dis* 2002;25:35-40.