

= 증례보고 =

두 가지 유전적 변이가 동반된 선천성 적혈구조혈성 포르피린증 1예

김성은 · 이형근

연세대학교 의과대학 안과학교실, 시기능개발연구소

목적: 선천성 적혈구조혈성 포르피린증(Congenital erythropoietic porphyria)은 상염색체 열성유전을 하는 매우 드문 유전질환으로서, Uroporphyrinogen III synthase (UROS) 결핍으로 이의 전구물질이 과량 생산됨으로써 발생한다. 분자유전학적으로 UROS 이상을 확인한 심한 안병변을 동반한 국내 사례가 관찰되어 문헌고찰과 함께 보고하고자 한다.

증례요약: 선천성 적혈구조혈성 포르피린증으로 진단된 27세 남자 환자가 양안의 안통과 이물감을 주소로 내원하였다. 시력은 양안 광각이었으며, 안검외반, 결막 섬유화, 철색소 침착과 신생혈관을 동반한 각막백반, 전윤부결핍증과 공막연화가 양안에서 관찰되었다. 유전자 검사상 UROS 유전자에서 p.Q249X (c.745C>T)와 p.L237P (c.710T>C)의 복합 이종접합 변이(Compound heterozygote mutation)가 발견되었다.

결론: 선천성 적혈구조혈성 포르피린증의 Subtype으로 UROS 유전자의 237번째, 249번째 아미노산의 이상이 복합적으로 동반되는 경우 전신적 질환과 함께 심한 안병변을 동반하여 조기에 실명함을 관찰할 수 있었다.

〈대한안과학회지 2009;50(3):477-480〉

선천성 적혈구조혈성 포르피린증은 상염색체 열성으로 유전되는 포르피린 대사장애 질환이다. Uroporphyrin III synthase (UROS)의 이상으로 인하여 uroporphyrin I과 coproporphyrin I이 과량 축적되는 것이 질환의 원인이며, 임상 증상은 태아수중에서부터 성인에서의 경한 피부병변까지 다양하게 나타난다.¹ 이 질환은 임상적으로 매우 희귀해 전 세계적으로 약 200예 정도만 보고가 되어 있으며, UROS 유전자의 이상 부위 남아있는 효소의 기능에 따라 다양한 증상을 보일 수 있다고 하며 심한 광과민증과 함께 수포, 반흔형성, 심한 경우 손, 귀, 코 등 광선 노출 부위의 기형화 등을 초래한다.² 안과적으로는 결막염, 각막염, 안검외반, 공막연화증, 유착성 각막백반을 일으키는 것으로 알려져 있다.³

국내에서는 1982년 Han and Lee⁴에 의해 1예 보고된 바 있으나, 유전적 검사가 이루어지지 않았고 임상적 소견과 검사실 소견으로 진단되었다. 본 연구는 분자유전학 검사를 통해 UROS 단백질의 237, 249번째 아미노산 치환을 확인하였으며 이러한 유전적 이상과 연관된 임상적 증례를 보고하고자 한다.

■ 접 수 일: 2008년 6월 5일 ■ 심사통과일: 2009년 2월 4일

■ 통 신 저 자: 이 형 근

서울시 강남구 도곡동 146-92
연세대학교 강남세브란스병원 안과
Tel: 02-2019-3440, Fax: 02-3463-1049
E-mail: shadik@yuhs.ac

* 본 논문의 증례는 JEAVID 2008 Jul 28,에 실린 "Compound heterozygosity for a premature termination codon and missense mutation in the exon 10 of the uroporphyrinogen III cosynthase gene causes a severe phenotype of congenital erythropoietic porphyria" 논문의 증례와 같은 증례임.

증례보고

27세 남자 환자가 양안의 안통과 이물감을 호소하여 피부과로부터 의뢰되었다. 생후 6개월에 얼굴, 두피, 상하지 등 일광노출부위에 수포가 발생하기 시작하였고, 다양한 정도의 반흔과 색소 침착을 남기며 회복되는 증상이 반복되었다. 보호자에 따르면, 환자는 출생 시부터 때때로 적색소를 배설하였다고 하며, 생후 1년에 빈혈과 비장종대로 소아과에서 입원치료를 받은 병력이 있었다. 가족 중에는 유사한 증상을 보이는 사람은 없었고, 근친결혼의 가족력은 없었다.

내원 당시 환자의 전신 상태는 양호하였으나, 발육상태는 불량하였다. 피부에 부분적인 색소탈실 및 색소침착을 관찰할 수 있었으며, 안면부에는 심한 반흔과 코와 귀의 피부 결손이 관찰되었다. 두정부에는 피부 반흔과 탈모증이 보였다. 양측 수지부에 색소탈실과 반흔 수축이 있었으며, 모든 손가락이 기절골만 남고 결손되어 있었다. 환자의 치아는 검붉은 색소 침착이 있었으며, 우드등(Wood's light) 하에서 적색 형광을 보였다. 복부 검사상 간종대와 비장종대가 관찰되었다.

환자는 유년기에는 양안 시력이 양호하였으며, 정밀한 안과 검사를 받은 경험은 없었다. 10세경 환자의 시력은 양안 광각으로 떨어졌다. 본원 내원 당시 안과적 검사상, 양안 시력은 광각이었으며, 안압은 양안 각각 16 mmHg이었다. 양안 하안검은 외번되었고 심한 반흔으로 안검의 움직임 제한이 보였으며, 양안의 안검열은 수축으로 좁아져 있었고, 하안검의 눈썹 소실이 관찰되었다. 양안에 결막 충혈과

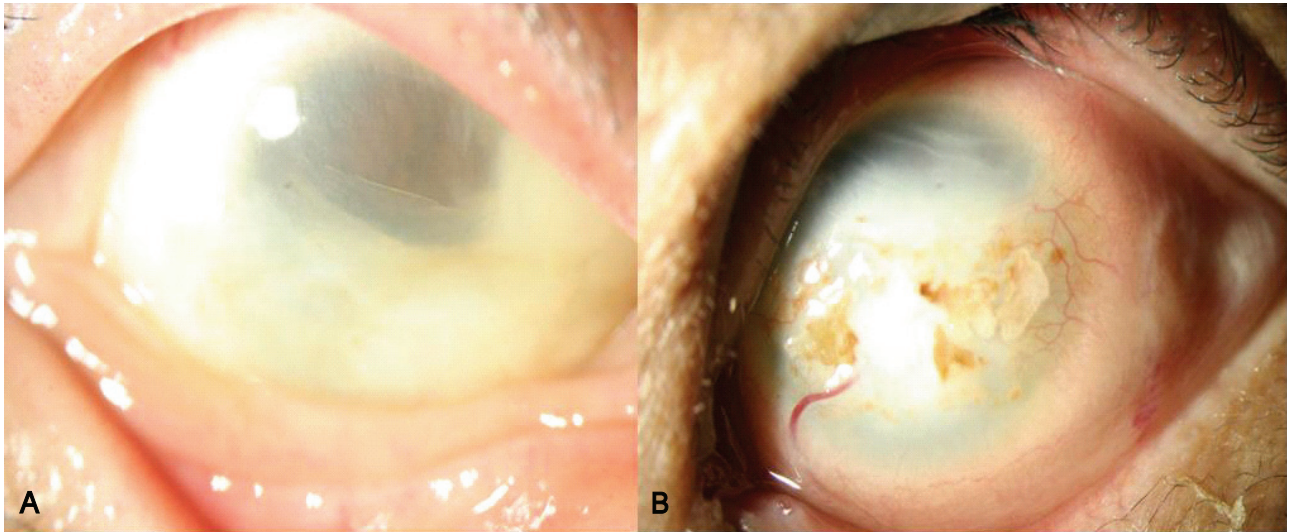


Figure 1. Ocular manifestation of the patient (A) Corneal leukoma with neovascularization on the left eye. (B) The right eye showed phthisis bulbi. Scleromalacia and total limbal deficiency were also evident in both eyes.

부종, 결막하 섬유화가 있었으나, 검구유착은 없었으며, 안구의 운동은 정상적이었다. 양안의 각막 윤부 결핍증과 공막연화가 관찰되었으며, 우안은 안구위축을 보였고, 좌안은 신생혈관을 동반한 각막백반과 철색소침착성 각막혼탁이 관찰되었다(Fig. 1). 각막 혼탁으로 수정체와 안저의 관찰은 불가능하였으나, 초음파 검사상 좌안의 안구후방은 특이 소견을 보이지 않았다.

혈액검사상 혈색소 8.9 g/dl, 헤마토크리트 26.4 %, 혈소판수 $104,000 / \text{mm}^3$, 백혈구수 $3,850 / \text{mm}^3$ 이었으며 적혈구 분포면적(Red blood cell distribution width: RDW)은 20.2% (정상 참고치=11.5~14.5%)이었다. 혈중 알부민, 글로불린, BUN, 크레아티닌 수치는 정상이었다. 간기능 검사상 간효소의 경미한 상승이 있었으며, 총 빌리루빈(Total bilirubin)은 1.4 mg/dl (정상 참고치=0.2~1.3 mg/dl)이었다. 혈중 free erythrocyte protoporphyrin은 2255.7 mg/dl (정상 참고치=13.1~55.1 mg/dl)로 크게 증가되어 있었다. 요검사상 적색뇨를 보였고, uroporphyrin과 coproporphyrin이 강양성으로 검출되었으며, Porphobilinogen을 포함한 다른 포르피린 전구물질은 정상 범위를 나타내었다.

상기의 전형적인 임상양상과 혈액검사상 선천성 적혈구조혈성 포르피린증을 진단할 수 있었으나, 본 환자의 경우 유전자 검사가 추가적으로 진행되었고, Uroporphyrin III synthase (UROS) 유전자의 복합 이종접합 변이(Compound heterozygote mutation)가 발견되었다.⁵(p.Q249X (c.745C>T), p.L237P (c.710T>C))이 변이는 10번 Exon의 249번째 아미노산과 237번째 아미노산의 비정상적인 발현을 일으키고, Uroporphyrin III synthase의 결핍을 초래하였다.

본 환자는 내원 당시 이미 안병변이 심하게 진행된 상태

로, 안과적으로 가능한 치료법은 없었기에 특별한 치료를 시행하지는 않았다.

고 찰

선천성 적혈구조혈성 포르피린증을 유발하는 유전자 변이로는 20가지 정도가 있으며, 가장 대표적으로 C73R, L4F 변이가 있다.^{6,7} 본 환자에서는 Uroporphyrin III synthase (UROS) 유전자의 10번째 Exon에서 나타난 Q249X 변이와 L237P 변이의 복합 이종접합 변이(Compound heterozygote mutation)를 확인할 수 있었다. Q249X (c.745C>T) 변이는 10번째 exon의 745번째 염기가 Cytosine에서 Thymine으로 치환되어 종결코돈(Termination codon)을 형성하여, 정상적으로 Glutamine으로 발현되어야 하는 249번째 아미노산이 발현되지 못하고 번역(Translation)이 멈추며 절단형 단백질(Truncated protein)을 형성한다. 또한 L237P (c.710T>C) 변이는 710번째 염기가 Thymine에서 Cytosine으로 치환되어, 237번째 아미노산이 정상 Leucine에서 Proline으로 바뀌므로 인하여, 비정상적인 Uroporphyrin III synthase를 생산하는 결과를 초래한다. 이 두 가지 변이가 복합됨으로써 본 환자에서 나타난 심각한 임상양상을 초래한 것으로 생각할 수 있다.

선천성 적혈구조혈성 포르피린증은 안과적으로 반흔성 안검외반, 눈썹과 속눈썹의 결실, 결막염, 안구 천공을 초래하는 공막연화증, 각막 반흔 등을 일으키는 것으로 알려져 있으며, 이러한 증상이 심할 경우 실명을 초래할 수 있다.³ 본 증례의 환자에서는 유착성 각막백반, 각결막염, 안검의 반흔성 위축, 공막연화증과 신생혈관증식을 관찰할 수 있었

다. 각막과 결막의 증상을 일으키는 병인은 광과민성 피부 변화의 병인과 유사한 것으로 알려져 있다. 또한 포르피린증 환자에서 각막 윤부 혈관 손상은 혈장의 유출을 초래하며, 주변부 각막 간질로의 염증세포 이주를 유도하여 신생혈관을 발생시키는 것으로 보고된 바 있다.⁸ 이에 더불어 눈물에 축적된 과량의 포르피린이 직접적으로 공막에 손상을 입힐 수도 있는 것으로 알려져 있다.⁹

선천성 적혈구조혈성 포르피린증의 치료는 기본적으로 일광과 자외선에 노출되는 것을 방지하는 것이다. 자외선 차단 안경을 사용하여 일광 노출을 막는 것이 안병변의 발생과 진행을 막는 데에 도움이 될 수 있다고 하며 안과적 치료 역시 전신적 치료에 기본한다. 적혈구 수혈 및 기타 혈액내과적 치료를 통해 포르피린의 과다 생성을 억제하거나, 비장적출술은 비록 일시적이지만 용혈을 막고, 비장 종대 환자에서의 수혈 요구를 줄이는 효과를 가져올 수 있다.¹⁰ 또한 동종골수 이식(Allogeneic bone marrow transplantation)이 선천성 적혈구조혈성 포르피린증에 치료 효과가 있음이 여러 논문을 통해 확인되었다.^{11,12} 효과적인 골수이식은 현저한 광과민성의 감소 및 포르피린 축적 감소, 간비장종대의 감소를 가져올 수 있다.¹³

본 환자의 경우 각막이식과 함께 전안부 재건술이 계획되었으나 망막과 맥락막의 심한 손상이 예상되어 수술 후 예후가 좋지 않을 것으로 생각되었으며 무엇보다도 환자 본인의 치료에 대한 의지가 없어 적극적인 치료를 시행하지는 못하였다. 그러나 이 질환의 경우 조기에 발견하여 전안부 손상과 함께 망막의 손상을 막을 수 있도록 전신적인 치료에 병행한 안과적 관찰과 치료가 지속될 경우 시력을 보전할 수 있을 것으로 생각된다. 저자들은 심한 안병변을 동반한 27세 남환의 선천성 적혈구조혈성 포르피린증의 증례를 경험하였으며, 유전자 검사를 통하여 돌연변이를 확인하고 확진 하였기에 문헌고찰과 함께 보고하는 바이며, 안병변의 경우 비가역적인 손상을 초래하는 경우가 많으므로, 환자의 조기 발견과 이에 따르는 적절한 치료가 중요함을 강조하는 바이다.

참고문헌

- 1) Sassa S, Kappas A. Molecular aspects of the inherited porphyrias. *J Intern Med* 2000;247:169-78.
- 2) Shigeru S. Modern diagnosis and management of the porphyrias. *Br J Ophthalmol* 2006;135:281-92.
- 3) Douglas WH. Congenital phophyria: general and ocular manifestations. *Trans Ophthalmol Soc U K* 1972;92:541-53.
- 4) Han HJ, Lee SK. Ophthalmic manifestations in congenital erythropoietic porphyria. *J Korean Ophthalmol Soc* 1982;23:271-4.
- 5) Kang TW, Oh SW, Kim MR, et al. Compound heterozygosity for a premature termination codon and missense mutation in the exon 10 of the uroporphyrinogen III cosynthase gene causes a severe phenotype of congenital erythropoietic porphyria. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2008 Jul 28 [Epub ahead of print].
- 6) Xu W, Astrin KH, Desnick RJ. Molecular basis of congenital erythropoietic porphyria: mutations in the human uroporphyrinogen III synthase gene. *Hum Mutat* 1996;7:187-92.
- 7) Wiederholt T, Poblete-Gutierrez P, Gardlo K, et al. Identification of mutations in the uroporphyrinogen III cosynthase gene in German patients with congenital erythropoietic porphyria. *Physiol Res* 2006;55:S85-92.
- 8) Ueda S, Rao GN, LoCascio JA, et al. Corneal and conjunctival changes in congenital erythropoietic porphyria. *Cornea* 1989;8:286-94.
- 9) Kurihara K, Takamura N, Imaizumi S, et al. Ocular involvement caused by the accumulation of porphyrins in a patient with congenital erythropoietic porphyria. *Br J Ophthalmol* 2001;85:1265-6.
- 10) Piomelli S, Poh-Fitzpatrick M, Seaman C, et al. Complete suppression of the symptoms of congenital erythropoietic porphyria by long-term treatment with high-level transfusions. *N Eng J Med* 1986;314:1029-31.
- 11) Tezcan I, Xu W, Gurgey A, et al. Congenital erythropoietic porphyria successfully treated by allogeneic bone marrow transplantation. *Blood* 1998;92:4053-58.
- 12) Thomas C, Ged C, Nordmann Y, et al. Correction of congenital erythropoietic porphyria by bone marrow transplantation. *J Pediatrics* 1996;129:453-6.
- 13) Harada FA, Shwayder TA, Desnick RJ, Lim HW. Treatment of severe congenital erythropoietic porphyria by bone marrow transplantation. *J Am Acad Dermatol* 2001;45:279-82.

=ABSTRACT=

Ocular Manifestation of Compound Heterozygotic Mutation in Congenital Erythropoietic Porphyria

Sung Eun Kim, MD, Hyung Keun Lee, MD

The Institute of Vision Research, Department of Ophthalmology, College of Medicine, Yonsei University, Seoul, Korea

Purpose: Congenital erythropoietic porphyria (CEP) is a rare disorder inherited as an autosomal recessive trait, which is characterized by almost complete reduction of uroporphyrinogen III synthase (UROS) activity. The authors of the present study report a case of congenital erythropoietic porphyria with severe ocular involvement.

Case summary: A 27-year-old male patient diagnosed with congenital erythropoietic porphyria was referred to our clinic with a history of ocular pain, and foreign body sensation in both eyes. Visual acuity was light perception in both eyes. Severe scarring of eyelids, corneal leukoma with neovascularization, total limbal deficiency and scleromalacia were observed in both eyes. Identification of the uroporphyrinogen III synthase (UROS) gene mutation revealed the patient had a compound heterozygote mutation at p.Q249X (c.745C>T) and p.L237P (c.710T>C) in exon 10.

Conclusions: CEP is clinically characterized by severe cutaneous photosensitivity, hemolytic anemia and porphyruria. In addition to these manifestations, the authors report a severe ocular involvement in a patient with CEP who had a compound heterozygote mutation at p.Q249X (c.745C>T) and p.L237P (c.710T>C) in exon 10.

J Korean Ophthalmol Soc 2009;50(3):477-480

Key Words: Congenital erythropoietic porphyria, Conjunctivalized cornea, Ectropion

Address reprint requests to **Hyung Keun Lee, MD**

Department of Ophthalmology, Kangnam Severance Hospital, Yonsei University College of Medicine

#146-92 Dogok-dong, Kangnam-gu, Seoul 135-720, Korea

Tel: 82-2-2019-3440, Fax: 82-2-3463-1049, E-mail: shadik@yuhs.ac