

Isovaleric Acidemia 3례

순천향대학교 의과대학 소아과학교실, 지방공사 강남병원 소아과*

이동환 · 전경수 · 안영민*

서 론

Isovaleric acidemia는 leucine metabolism 장애로 isovaleryl-CoA dehydrogenase의 결핍으로 인해 혈중 isovaleric acid가 현저히 증가하여 식욕저하, 구토, 기면, 저체온, 경련, 지능저하 등을 일으키는 상염색체 열성 대사이상 질환이다^{1,2)}. Tanaka 등¹⁾이 1966년 처음 보고하였으며 이후 전 세계적으로 60례 이상 보고되어왔고, 정확한 유병률은 알려져 있지 않다^{1,3)}. 임상적으로 심한 증상을 보이는 급성형과 간헐적 증상을 보이는 만성형으로 나뉜다^{1,2)}.

저자들은 잘 교정되지 않는 대사성 산혈증을 주소로 내원한 3세된 남아와 원인 모르는 기면과 구토로 5차례 입원했던 과거력을 가진 8세된 남아 형제가 유기산 분석에서 isovalerylglycine의 현저한 증가를 보여 간헐적 형태의 isovaleric acidemia로 진단된 예와 tandem mass screening으로 isovaleric acidemia로 진단되어 조기 치료하고 있는 예를 경험하였기에 보고하는 바이다.

증 례

증 례 1

환 아: 박○인, 3세, 남아

주 소: 교정되지 않는 산혈증과 범혈구 감소증

과거력 및 현병력: 세 아이중 셋째로 재태기간 39주 5일에 3.0 kg으로 제왕절개로 출산하였고 조제분유로 수유하였다. 생후 7일째 기면 및 식욕저하, 구토 증상을 보여 P 종합병원 신생아 중환자실에 신생아 패혈증으로 3주간 입원치료 받은 후 건강하게 지내왔으나 내원 7일전 콧물과 기침이 있다가 내원 5일전 미열을 동반한 사출성 구토가 하루에 약 20회 정도 있었고 기

면 상태를 보여 같은 병원에 입원 치료 후 약간의 발열 외에 다른 증상은 호전되었으나 수혈과 중탄산염에 잘 교정되지 않는 범혈구 감소증과 산혈증을 보여 본원으로 전원되었다. 평소 육식을 싫어하였고 구토와 기면 증상이 있을 때는 발냄새 같은 악취가 동반되었으며, 발달력상 목가누기는 5개월, 뒤집기는 8개월, 걷기는 19개월에 할 수 있었다.

이학적 검사: 체중 13 kg(3-10 백분위수), 키 100 cm(50-75 백분위수), 머리둘레 43 cm(3 백분위수 이하) 이었고 만성 병색 소견을 보였으며 의식은 어둔해 보였다. 생체 활력 징후는 체온 37℃, 맥박수 160회/분, 호흡수 28회/분이었고 피부는 창백하였으나 피부 긴장도는 정상이었고 머리가 작아 보였으며 결막 창백이나 공막 황달은 없었다. 흉부, 복부, 배부 및 사지 소견상 특이 소견은 없었다. DDST상 개인성·사회성은 3세, 미세운동·적응은 1세, 언어는 13개월, 전체운동은 21개월로 저하되어 있었다.

검사 소견: 입원당시 말초 혈액 검사는 백혈구 4,800/mm³, 혈색소 9.8 g/dL, 헤마토크리트 29.0%, 혈소판 622,000/mm³이었고 전해질 검사상 Na 143 mmol/L, K 4.6 mmol/L, Cl 106 mmol/L, total Ca 9.2 mg/dL이었으며, 일반화학 검사상 GOT 44 IU/L, GPT 25 IU/L, 총단백 6.6 g/dL, albumin 3.9 g/dL, glucose 48 mg/dL, BUN 6.0 mg/dL, creatinine 0.5 mg/dL, ammonia 123 μg/dL이었다. 정맥혈 가스 분석은 pH 7.404, pCO₂ 42.4 mmHg, HCO₃ 25.9 mmol/L, base excess 0.9 mmol/L으로 교정된 상태이었고, 일반 소변 검사상 정상이었다. 복통을 호소하여 시행한 복부 초음파검사서 다발성 담석이 보였다. 아미노산 분석에서 소변은 정상이었고 혈장은 비특이적 소견을 보였으며 유기산 분석에서 isovalerylglycine, 3-hydroxyisovaleric acid, 3-hydroxybutyric acid 가 현저히 증가되어 있어 isovaleric acidemia에 합당한 소견을

보였다(Table 1).

치료 및 경과: 환아는 입원 후 생징후는 안정되었고 고암모니아혈증이나 산혈증 소견 보이지 않아서 입원 2병일 제부터 저단백 식이(1.0-1.5 g/kg/day)를 시작하였고 정맥으로 L-carnitine(100 mg/kg/일)을 투여하였다. 같은 날 시행한 복부초음파검사에서 다발성 담석이 있었으나 증상이 없어서 관찰하기로 하였으며 제 3병일에는 carnitine(100 mg/kg/일)과 glycine(200 mg/kg/일)을 경구로 투여하였고 제 10병일째 퇴원 후 저단백식이요법(1.5 g/kg/일)과 carnitine(100 mg/kg/일), glycine(300 mg/kg/일)을 경구 투여하고 있으며, 수두로 한차례 입원하였으나, 대사성산증으로 입원하지는 않았다.

증 례 2

환 아: 박○빈, 8세, 남아

주 소: 반복되는 기면과 구토

과거력 및 현병력: 세 아이중 둘째로 재태기간 39 주 5일에 3.0 kg으로 자연분만으로 출생하였고 조제분유로 수유하였다. 생후 1주경 신생아 패혈증으로 P 종합병원에서 입원치료 받았고 이후 별문제 없이 지냈다. 5세경 기면과 구토 증상을 보여 같은 종합병원에 뇌수막염 의증으로 입원 치료 후 호전되었으나 이후 2년간 같은 증상으로 같은 병원에 4차례 더 입원치료 받았지만 원인은 밝히지 못했으나 내원 10일 전 환아의 동생이 isovaleric acidemia로 진단되었고 증상이 동생과 비슷하므로 같은 질환일 것으로 의심되어 이에 대한 검사를 위해 본원에 입원하였다. 육식을 싫어하고 구토와 기면증상이 있을때는 발냄새같은 악취가 동반되는 것도 동생과 일치하였다. 발달력상 목가누기는 5개월, 뒤집기는 8개월, 걷기는 17개월에 할 수 있었다.

이학적 검사: 체중 23 kg(3-10 백분위수), 키 129 cm(50-75 백분위수), 머리둘레 48 cm(3 백분위수 이하) 이었고 그다지 아파 보이지 않았으며 의식은 명료하였고 생체 활력 징후는 체온 36.5℃, 맥박수 70회/분, 호흡수 25회/분이었다. 머리가 작아 보였으며 피부, 흉부, 복부, 배부 및 사지 소견상 특이 소견은 없었다.

검사 소견: 입원당시 말초 혈액 검사는 백혈구 5,100/mm³, 혈색소 11.5 g/dL, 헤마토크리트 34.1%, 혈소판 285,000/mm³이었고 전해질 검사상 Na 139.2 mmol/L, K 3.94 mmol/L, Cl 106.6 mmol/L이었으며,

일반화학 검사상 GOT 21 IU/L, GPT 12 IU/L, 총단백 6.7 g/dL, albumin 4.6 g/dL, BUN 100, creatinine 0.5, ammonia 160 µg/dL이었다. 정맥혈 가스 분석에서 pH 7.454, pCO₂ 36.8 mmHg, HCO₃ 25.2 mmol/L, base excess 1.6 mmol/L이었고, 일반 소변 검사상 정상이었다. KEDI-WISC로 측정된 지능검사에서 전체 지능 61, 언어성 지능 70, 동작성 지능 61로 저하되어있었고 아미노산 분석에서 소변은 glycine 만 8.19 mmol/g creatinine(정상; 0.40-4.28 mmol/g creatinine)으로 약간 증가되어있었고 혈장은 정상이었으며 유기산 분석에서 isovalerylglycerine이 현저히 증가되어 있어 isovaleric acidemia에 합당한 소견을 보였다(Table 1).

치료 및 경과: 환아는 입원 후 저단백 식이(1.0-1.5 g/kg/day)를 시작하였고 L-carnitine(100 mg/kg/일)과 glycine(250 mg/kg/일)을 복용하였고 퇴원 후 저단백식이요법(1.5 g/kg/일)과 carnitine(100 mg/kg/일), glycine(250 mg/kg/일)를 경구투여하고 있으며, 고열과 구토로 한차례 입원하였으나 빨리 회복되었다.

증 례 3

환 아: 박○준, 1개월, 남아

주 소: 탄땀 질량분석검사에서 isovaleric acidemia 의심

현병력: 강남병원 소아과에서 신생아 screening 검사로 실시한 탄땀 질량분석검사에서 isovaleric acidemia가 의심되어 전원 되었다.

이학적검사: 체중 4.9 kg(50-75 백분위수) 신장56 cm(50-75 백분위수) 두위 39.5 cm(75-90 백분위수) 이었고, 흉골좌상연에 2/6도의 수축기잡음이 들렸다.

Table 1. The Result of Urine Organic Acid Analysis of Case 1 & 2

Organic acids	Result (case 1)	Result (case 2)	Reference	Unit
isovalerylglycine	1,148	1,170	0-3	mmol/mol creatinine
methylsuccinic acid	4	3	0-6	mmol/mol creatinine
3-OH-isovaleric acid	6	0	2-20	mmol/mol creatinine
2-OH-isovaleric acid	1	2	0-1	mmol/mol creatinine

피부가 약간 검은편이고, 복부 및 사지 소견상 특이 소견은 없었다.

검사소견: 입원 당시 말초혈액검사는 백혈구 12,200/mm³ 혈색소 9.6 g/dL, 헤마토크리트 28.2%, 혈소판 670,000/mm³ 이었고 일반화학검사상 GOT 36 IU/L, GPT 28 IU/L 였다. 정맥혈검사상 PH 7.386 PCO₂ 31.6 mmHg PO₂ 47.3 mmHg HCO₃ 18.5 mmol/L base excess 5.3 mmol/L, 혈장아미노산 분석결과는 정상이었다.

소변의 유기산분석상 isovalerylglycine 이 1608.15 mmol/mol cr.(정상:0.21-10.1)로 현저히 증가되어있어 isovaleric acidemia에 합당한 소견을 보였다. 심에코 검사상 심방중격결손의 소견을 보였다.

치료 및 경과: 환아는 모유와 매일유업의 leucine 제거분유를 이용한 저단백 식이요법(2.0 gm/kg/일)과 carnitine(100 mg/kg/일), glycine(150 mg/kg/일)으로 치료하고 있으며 현재 10개월인데 붙잡고 서 있으며 정상발육을 보이고 있다.

고 찰

Isovaleric acidemia는 leucine metabolism 장애로 사립체 내에서 isovaleric acid를 3-methylcrotonic acid로 전환시키는 isovaleryl-CoA dehydrogenase의 결핍으로 인해 isovaleric acid와 그 대사산물인 isovaleryl glycine이 현저히 증가하여 식욕저하, 구토, 기면, 저체온, 경련, 지능저하 등을 일으키는 질환이다^{1, 2}. 상염색체 열성으로 진단되며 isovaleryl-CoA dehydrogenase 유전자는 염색체 15q14-q15에 위치한다^{1, 2}. 임상양상에 따라 2가지 형태가 있는데 첫째는 급성형으로 출생시는 건강하지만 생후 수일(평균 3-6일, 최대 14일) 이내에 구토와 심한 산혈증, 저체온증이 나타나고 치료하지 않으면 기면, 경련, 가사, 사망으로 진행하며 둘째는 본 예와 같이 경한 형태(만성 간헐형)로 출생 후 수개월에서 수년 이내에 구토, 기면, 산혈증, 가사가 간헐적으로 발생하며^{1, 2}, 상기도 감염이나 단백 섭취의 증가가 선행하는 경우가 많다¹. 같은 가족 내에서도 2가지 형태가 모두 나타날 수 있다¹. 특징적으로 구토의 정도에 비해 산혈증이 심하고, 고단백식을 회피하는 경향을 보이며⁴, isovaleric acid의 증가가 심하면 발냄새 같은 악취가 난다^{1, 2, 4}. 나이가

들면서 감염 기회와 단백 섭취가 감소하므로 증상 발현빈도가 감소한다^{1, 3}. 검사소견에서 심한 대사성 산혈증, 유산혈증, 케톤뇨증이 나타날 수 있고 일부에서 저칼슘혈증, 고암모니아혈증(200-1,200 μg/dL)이 나타나며, 스트레스에 의한 호르몬 작용으로 고혈당증도 나타날 수 있다^{1, 2}. 중성구 감소증, 혈소판 감소증, 범혈구 감소증 등 혈액학적 이상은 골수내 전구세포의 성숙이 억제되기 때문이다⁵. Prothrombin 시간이 연장되기도 한다⁶. 진단은 혈액과 소변에서 isovaleric acid 및 그 대사산물(isovalerylglycine, 3-hydroxyisovaleric acid, 4-hydroxyisovaleric acid, methylsuccinic acid, methylfumaric acid, isovalerylglycuronide, isovalerylglytamic acid, isovalerylalanine, isovalerylsarcosine, isovalerylcarnitine 등)의 비정상적 증가를 증명하는 것인데¹⁻³, 휘발성인 isovaleric acid 보다는 비휘발성인 isovalerylglycine을 측정하는 것이 더 편리하다². 피부 섬유모세포배양에서 효소측정으로 확인할 수 있으며^{1-3, 7}, 환자는 정상인의 13% 정도의 효소 활성도를 보이는데^{1, 3}, 두 임상형 사이에 차이가 없으므로^{1, 2}, 스트레스를 받는 시기나 isovaleric acid를 isovalerylglycine으로 만드는 능력의 차이 등에 의한 것으로 생각된다^{1, 3}. 양수에서 isovalerylglycine이나 효소를 측정하여 주산기 진찰에 이용할 수 있다^{1, 2}. 치료는 급성기에는 당을 공급하여 열량을 공급하고 단백질 이화작용을 감소시키며, 단백질 섭취를 제한하고, 탈수 및 대사성 산증을 교정하고 glycine(250 mg/kg/일)과 carnitine(100 mg/kg/일)을 투여한다. Glycine은 glycine N-acylase를 통해 isovaleric acid를 isovalerylglycine으로 전환시키고 carnitine은 carnitine acetyltransferase를 통해 isovaleric acid를 isovalerylcarnitine으로 전환시켜 세포막 통과와 소변배출을 용이하게 한다^{1, 3, 8, 9}. 고암모니아혈증이 있는 경우 sodium benzoate(250-500 mg/kg/일), sodium phenylacetate(250-500 mg/kg/일), arginine hydrochloride(250-500 mg/kg/일)를 사용하고^{1, 2}, 필요하면 교환수혈이나 투석을 시행한다². 화학검사수치는 빨리 호전되지만 신경증상과 혈액소견의 정상화는 느리다⁶. 만성기 치료로 glycine과 carnitine을 투여하여 isovaleric acid의 상승을 억제시켜야 하는데, 적정 용량보다 많이 사용할 경우 오히려 대사산물의 배설이 줄어들 수도 있으므로 혈청 및 소변검사

를 통해 적절한 용량을 유지하여야하고³⁾, carnitine을 장기간 투여할 경우 calpin(intracellular nonlysosomal calcium-activated cysteine proteinase)을 활성화시켜 적혈구 파괴를 증가시키는 등 부작용을 일으킬 수 있으므로 장기간의 연구가 필요하다¹⁰⁾. 저단백식이(1.0-1.5 g/kg/일)의 효과는 확실하지 않다¹¹⁾. 급성기에 사망할 경우 사인은 심한 대사성 산혈증, 뇌 부종, 출혈, 감염이며¹⁾, 조기에 적절한 치료를 시행하면 정상적인 발달을 하지만, 경증 및 중증의 지능저하가 있을 수도 있다^{1, 4)}. Gerard 등은 9례를 10년간의 추적 관찰한 결과, 조기에 치료를 시작하였고 순응도가 높았던 경우는 신경정신발달에 이상이 없었다고 보고하였으나¹¹⁾, 더 많은 연구가 필요할 것으로 사료된다.

요 약

저자들은 잘 교정되지 않는 대사성 산혈증을 주소로 내원한 3세된 남아와 원인 모르는 기면과 구토로 5차례 입원했던 과거력을 가진 8세된 남아 형제가 유기산 분석에서 isovalerylglycine의 현저한 증가를 보여 만성 간혈형의 isovaleric acidemia로 진단된 예와 탄뎀질량분석검사에서 isovaleric acidemia로 진단되어 조기치료하고 있는 예를 경험하였기에 보고하는 바이다.

참 고 문 헌

1) Sweetman L, Williams J. Branched chain organic acidurias. In: Scriver CR, Beaudet AB, Sly WS, Valle D. The metabolic and molecular bases of inherited disease. 8th ed New York: McGraw-Hill Inc, 2001:2125-63.

2) Rezvani I. Valine, leucine, isoleucine, and related organic acidemias. In: Nelson WE, Behrman RE, Kliegman RM, Arvin AM. Textbook of pediatrics. 16th ed. Philadelphia: WB Saunders Co, 2000: 357.

3) Mary N, Rino S, Kevin M, Philip D, Louis E. The treatment of isovaleric acidemia with glycine supplement. *Pediatr Res* 1988;24:9-13.

4) Ketan CM, Kathy Z, Kevin CO, Ian D, Fred MH, Paige K. Lessons from the late diagnosis of isovaleric acidemia in a five-year-old boy. *J Pediatr* 1996;129:309-10.

5) John FK, Marc Y, Raymond H, Charles SA, Robert C. The pancytopenia of isovaleric acidemia. *Pediatrics* 1980;65:123-7.

6) Antonia V, Emma CP. Glycine in acute management of isovaleric acidemia. *Lancet* 1980;15: 313-4.

7) David BH, Kay T. Isovaleryl-CoA dehydrogenase activity in isovaleric acidemia fibroblasts using an improved tritium release assay. *Pediatr Res* 1986;20:56-61.

8) Meliss HF, Piero R, Eberhard SS, Elena J, Seymour P. Isovaleric acidemia. response to a leucine load after three weeks of supplementation with glycine, L-carnitine, and combined glycine-carnitine therapy. *J Pediatr* 1996;129:449-52.

9) Roe CR, Millington DS, Maltby DA, Kahler SG, Bohan TP. L-carnitine therapy in isovaleric acidemia. *J Clin Invest* 1984;74:2290-5.

10) Franca S, Fabio DL, Alberto BB, Roberta M, Roberta B, Roberto DT et al. Involvement of erythrocyte calpain in glycine- and carnitine-treated isovaleric acidemia. *Pediatr Res* 1994;36: 182-6.

11) Gerard TB, Marc Y, Stanton S. Isovaleric acidemia: Medical and neurodevelopmental effects of long-term therapy. *J Pediatr* 1988;113:58-64.

= Abstract =

3 Case of Isovaleric Acidemia

Dong Hwan Lee, M.D., Kyung Soo Cheon, M.D. and Young Min Ahn, M.D.

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

Isovaleric acidemia is an inborn error in metabolism due to a defect in isovaleryl-CoA dehydrogenase. Accumulation of serum isovaleric acid causes poor feeding, vomiting, lethargy, hypothermia, convulsion, mental retardation, etc. It is inherited as an autosomal recessive trait. Since the first reports of isovaleric acidemia by Tanaka et al in 1966, more than 60 cases have been reported. There are two clinically different presentations of isovaleric acidemia, with about half the patients presenting with an acute severe neonatal form and about half with a chronic intermittent form. The difference in clinical presentation may not be a consequence of differing severities of the causative mutation, but a result of the timing of application of catabolic stress or the ability to form isovalerylglycine. We described here clinical and organic acid analytical findings of in 3 cases isovaleric acidemia.

Key Words : Isovaleric acidemia, Organic acid analysis