

Glutaric Aciduria Type I 1례

지방공사 강남병원 소아과, 서울의과학연구소(SCL) 유전성대사질환팀*

신우종 · 문여옥 · 윤혜란* · 동은실 · 안영민

A Case of Glutaric Aciduria Type I with Macrocephaly

Woo Jong Shin, M.D., Yeo Ok Moon, M.D., Hye Ran Yoon, Ph.D.*
Eun Sil Dong, M.D. and Young Min Ahn, M.D.

Department of Pediatrics, Kangnam General Hospital Public Co.,
Metabolic Disease Detection Laboratory*, Seoul Medical Science Institute, Seoul, Korea

Glutaric aciduria type 1(GA1) is an autosomal recessive disorder of the lysine, hydroxylysine and tryptophan metabolism caused by the deficiency of mitochondrial glutaryl-CoA dehydrogenase. This disease is characterized by macrocephaly at birth or shortly after birth and various neurologic symptoms. Between the first weeks and the 4-5th year of life, intercurrent illness such as viral infections, gastroenteritis, or even routine immunizations can trigger acute encephalopathy, causing injury to caudate nucleus and putamen. But intellectual functions are well preserved until late in the disease course. We report a one-month-old male infant with macrocephaly and hypotonia. In brain MRI, there was frontotemporal atrophy(widening of sylvian cistern). In metabolic investigation, there were high glutaryl-carnitine level in tandem mass spectrometry and high glutarate in urine organic acid analysis, GA1 was confirmed by absent glutaryl-CoA dehydrogenase activity in fibroblast culture. He was managed with lysine free milk and carnitine and riboflavin. He developed well without a metabolic crisis. If there is macrocephaly in an infant with neuroradiologic sign of frontotemporal atrophy, GA1 should have a high priority in the differential diagnosis. Because current therapy can prevent brain degeneration in more than 90% of affected infants who are treated prospectively, recognition of this disorder before the brain has been injured is essential for treatment. (**J Korean Pediatr Soc 2003;46:295-301**)

Key Words : Glutaric aciduria type 1, Glutaryl-CoA dehydrogenase, Macrocephaly, Acute encephalopathy, Frontotemporal atrophy, Lysine free milk, Carnitine

서 론

글루타린산뇨증 1형(Glutaric aciduria type 1)은 미토콘드리아의 glutaryl-CoA 탈수소효소(dehydrogenase)의 결핍이 원인이며 그 결과로 글루타르산(glutaric acid)이 증가되는 질환으로 대두증(macrocephaly)과 다양한 정도의 신경학적 증상이 나타날 수 있다¹⁻³⁾. 1975년 Goodman에 의해 처음 기술되었고 비교적 흔한 대사이상 질환으로 알려져 있다¹⁾. 진단은 소변 유기산 검사, 탄뎀질량분석검사(tandem mass spectrometry), 혈중 아미노산 검사가 있으며 glutaryl-CoA 탈수소효소의 활성도를 측정함으로써 확진할 수 있다. 치료하면 90%에서 뇌변성(brain

degeneration)을 예방할 수 있으므로 조기 진단이 중요하다⁴⁾. 치료에는 저단백 식이나 라이신(lysine)이 없는 식이를 하고 카르니틴(carnitine)과 리보플라빈(riboflavin)을 보충하며 baclofen이나 benzodiazepine과 같은 신경약물을 투여 할 수 있다. 우리나라에서는 13개월 된 여아가 생후 4개월까지 정상적인 발달과정을 보이다가 생후 4개월경 발열을 동반한 전신경련 후 목을 가누지 못하고 무도증의 양상이 생기면서 운동발달이 지연된 1례가 보고되어 있을 뿐이다⁵⁾. 본원에서는 생후 1개월 된 남아를 대두증과 호흡곤란이 있어 검사하던 중 글루타린산뇨증 1형을 경험하였기에 보고하는 바이다.

증 례

환 아 : 안○○, 1개월, 남아
주 소 : 출생 시부터 발견된 대두증, 호흡곤란

접수 : 2002년 9월 13일, 승인 : 2002년 11월 1일
책임저자 : 안영민, 지방공사 강남병원 소아과
Tel : 02)3430-0640 Fax : 02)567-0685
E-mail : ymahn@kangnamhosp.or.kr

출생력 및 과거력 : 재태 기간은 알 수 없고 출생 체중 2.6 kg로 질식분만으로 태어났다. 신생아 황달로 광선요법을 받았는데 당시 혈중 빌리루빈 최고 농도는 20.3 mg/dL이었다. 머리가 커서 시행한 뇌초음파 검사에서 뇌연화증(encephalomalacia)의 소견을 보였다고 했다.

가족력 : 사회복지회 소속 환자로 가족력은 알려져 있지 않았으나 환자의 아버지가 외국인이라고 하였다.

현병력 : 출생 시부터 발견된 대두증과 대천문의 팽윤으로 뇌초음파 검사를 시행하기 위해 포수클로랄(chloral hydrate) 시럽을 먹은 후 갑자기 발생한 호흡곤란과 청색증을 주소로 입원하게 되었다.

진찰 소견 : 내원 당시 환자의 발육 상태는 체중 3.2 kg(<3

백분위수), 신장 44.8 cm(<3 백분위수), 두위 37.7 cm(50-75 백분위수), 흉위 30 cm(<3 백분위수)였고, 활력 징후는 맥박수 160회/분, 호흡수 38회/분, 체온 36.3℃였다. 환자의 진신 상태는 급성 병색에 처져 보였고 두부 진찰상 상대적으로 두부가 커져 있었고 대천문 팽윤이 있었으며 봉합은 넓어져 있었다(Fig. 1). 흉부 진찰상 호흡음은 거칠었고 나옴과 천명음이 들렸으며 심잡음은 들리지 않았다. 복부는 부드럽고 팽만되지 않았으며 간비종대는 없었다. 사지 기형은 없었다. 신경학적 검사상 근긴장이 감소 되어 있었다.

검사 소견 : 내원 당시 말초 혈액 검사상 백혈구 9,000/mm³, 혈색소 8.9 g/dL, 혈소판 478,000/mm³였고, 동맥혈 가스 검사상 pH 7.286, pCO₂ 47.2 mmHg, pO₂ 76.0 mmHg, HCO₃⁻ 21.8 mmol/L였다. AST/ALT 26/15 IU/L, BUN/Cr 11/0.5 mg/dL, glucose 90 mg/dL, Ca/P/Mg 9.6/7.6/2.4 mg/dL였고, Na/K/Cl 135/4.37/104 mmol/L였다. 소변검사는 정상이었다. 비인두 흡인물로 시행한 RSV Ag검사는 양성이었다. 혈액 배양 검사는 음성 있었고 심초음파 검사도 정상이었다.

대사검사 소견 : CK/LDH 93/557 IU/L, 암모니아(ammonia) 81 umol/L, 혈청 케톤체(ketone bodies)는 음성이었다. 혈액 젖산(lactic acid) 1.16 mmol/L(정상 0.5-2.2), 피루빈산(pyruvic acid) 0.091 mmol/L(정상 0.03-0.08)이었다. 혈액 총카르니틴(total carnitine)은 49.6 umol/L(정상 45-91)이고 유리카르니틴(free carnitine)은 30.0 umol/L(정상 36-74), 아실카르니틴(acyl carnitine)은 19.6 umol/L(정상 6-23), 아실카르니틴/유리카르니틴의 비율은 0.65이었다. 소변 유기산 검사에서 glutarate가 1,470 mmol/mol Cr(정상 <3)이고 3-hydroxy glurarate는 239 mmol/mol Cr(정상 <3), 2-hydroxy glurarate는 189 mmol/



Fig. 1. The patient shows macrocephaly at 1 month of age.



Fig. 2. The patient sit without support, transfer toy to another hand(A) and stand with support(B) at 11 month of age.

mol Cr(정상 5-69.5)이었다. 탄뎀질량분석검사에서 glutarylcarnitine가 0.761 nmol/L(정상 0-0.12)이었다. 혈청 아미노산 분석에서 글루탐산(glutamic acid)은 274.9 nmol/mL(정상 10-133)이었다. 일본 Seiji Yamaguchi에게 보낸 피부 생검으로 얻은 섬유아세포 배양에서 Glutaryl-CoA 탈수소효소의 활성도 검사를 시행하였는데 활성도는 전혀 없었다.

방사선 사진 소견 : 뇌초음파 검사에서 지주막하 공간이 확장되어 있고 백질의 음영이 증가 되어 있었다. 생후 1개월에 시행한 뇌 MRI에서 양측 대뇌와 소뇌 심부, 피질하 백질을 포함한 모든 백질에 T1 강조영상에서 저신호 강도와 T2 강조영상에서 고신호 강도를 보였다. 기저핵은 정상이었으며 지주막하 공간이 넓어져 있고 특히 전두측과 측두측에 실비우스열(sylvian fissure)와 quadrigeminal cistern이 확대되어 지주막하 낭종의 가능성도 있었다(Fig. 3). 복부 초음파 검사에서는 이상이 없었다.

치료 및 경과 : 입원 후 탄뎀질량분석검사 결과가 나온 후 무단백 분유를 먹다가 선천성대사이상질환 식이지침서에 따라서

Glutarex(Abbott사) 분유와 일반 분유를 섞여 먹었다⁶⁾. 카르니틴 500 mg과 리보플라빈 200 mg도 같이 주었다. Glutarex 분유와 일반 분유를 섞여 먹이고 2주 후에 시행한 소변 유기산 검사에서 glutarate가 543 mmol/mol Cr으로 감소하였고 3-hydroxy glurarate도 129.8 mmol/mol Cr(정상 <3)로 감소하였으며 2-hydroxy glurarate는 137.8 mmol/mol Cr(정상 5-69.5)로 감소하였다. 카르니틴 추적 검사에서 총카르니틴은 81.0 umol/L(정상 45-91)이고 유리카르니틴은 55.7 umol/L(정상 36-74), 아실카르니틴은 25.3 umol/L(정상 6-23)으로 모두 정상이었으며 카르니틴 주기 전 보다 높았다. 아실카르니틴/유리카르니틴의 비율은 0.45로 감소하였다. Glutarex 분유와 일반 분유를 섞여 먹이고 4주 후에 시행한 탄뎀질량분석검사에서 glutarylcarnitine은 0.415 nmol/L(정상 0-0.12)로 감소하였고 혈청 아미노산 분석에서 글루탐산은 173.7(정상 10-133 nmol/mL)로 감소하였다(Table 1). 생후 5개월 때 운동 발달은 머리는 겨우 가누고 뒤집을 수 있는 상태이며 물건을 잡지만 다른 손으로 옮기지는 못

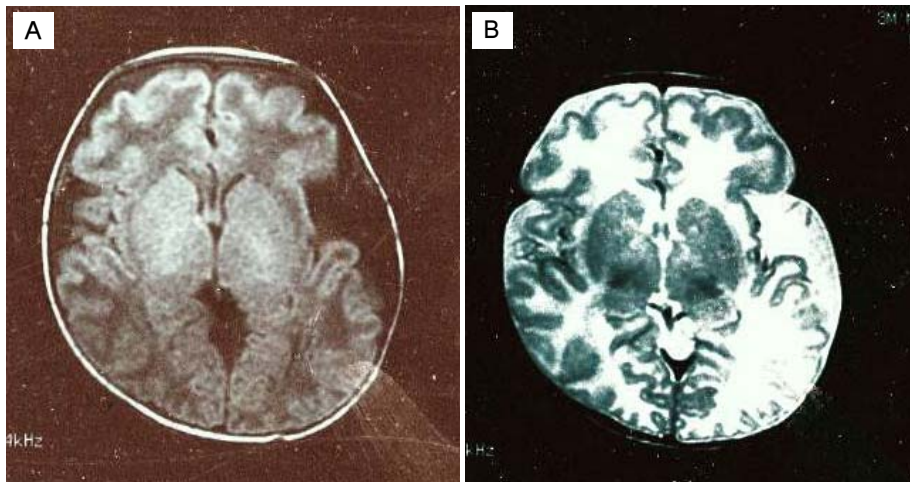


Fig. 3. Brain MRI shows widening of sylvian cistern(A) and widening of gyrus and diffuse high SI of white matter(B) at 1 month of age.

Table 1. Metabolic Laboratory Result

Lab.	Age(wks)			Normal
	7	9	11	
Lactic acid	1.16			0.5-2.2 mmol/L
Pyruvic acid	0.091			0.03-0.08 mmol/L
Glutarylcarnitine(tandem MS)	0.761		0.415	0.007-0.126 uM
Glutarate(urine organic acid)	1,470	543		< 3 mmol/mol Cr
3-Hydroxyglutarate(urine)	239	129.8		< 3 mmol/mol Cr
2-Hydroxyglutarate(urine)	189	137.8		5-69.5 mmol/mol Cr
Glutamic acid(plasma amino acid)	274.9		173.7	10-133 nmol/mL
Total carnitine(plasma)	49.6	81.0		45-91 umol/L
Free carnitine(plasma)	30.0	55.7		36-74 umol/L
Acylcarnitine(plasma)	19.6	25.3		6-23 umol/L
Acylcarnitine/Free carnitine	0.65	0.45		

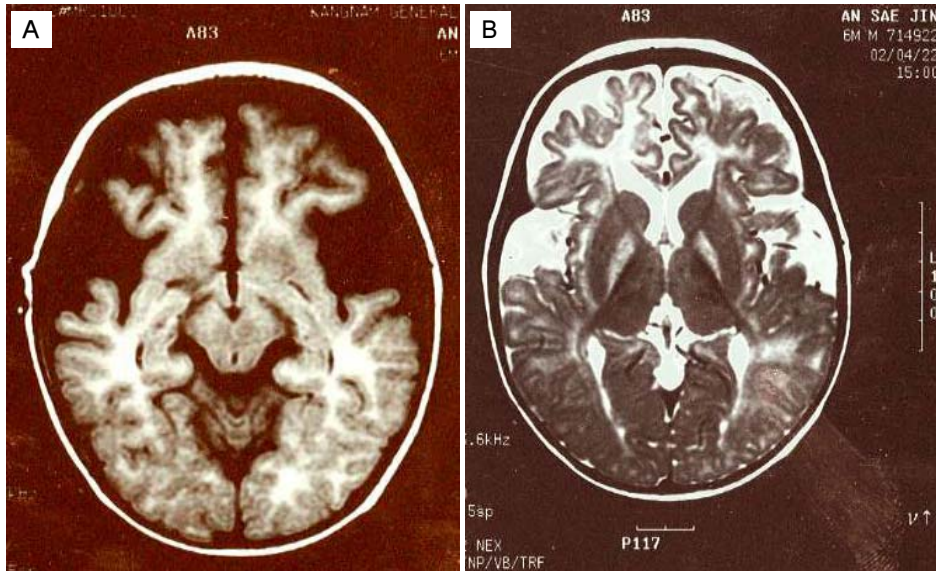


Fig. 4. Brain MRI shows widening of sylvian cistern widening of gyrus(A) and atrophic change in white matter and newly developed high SI in globus pallidus(B) at 9 month of age.

했다. 언어는 보고 큰 소리로 웃을 수 있고 웅아리는 잘 했다. 입원 중 감기로 인한 열이 있었으나 대사성 위기나 뇌증 위기는 없었다. 무단백분유 수유시 안면과 몸통에 피부 발진이 오랜 기간 생겼으나 스테로이드 연고 도포와 Glutarex 섭취 후 호전되었다. 생후 5개월 때 체중 6.73 kg(3-10 백분위수), 신장 61.0 cm(3 백분위수), 두위 45.0 cm(90 백분위수), 흉위 44.0 cm(75-90 백분위수)였다. 생후 9개월 때 운동 발달은 겨우 앉을 수 있는 상태였다. 언어는 엄마라고 말할 수 있는 정도였다. 생후 9개월 때 체중 8.80 kg(25-50 백분위수), 신장 71.0 cm(10-25 백분위수), 두위 48.0 cm(90-97 백분위수), 흉위 45.0 cm(25-50 백분위수)였다. 생후 9개월에 시행한 뇌 MRI에서는 대뇌백질의 심한 위축이 생겼고 지주막하 공간이 생후 1개월 보다 더 확장되어 있었으며 뇌실의 확장을 보였다. T2 강조영상에서 양측 globus pallidus에 새로운 고신호 강도를 보였다. 양측 심부백질 특히 뇌실주위는 T1 강조영상에서 저신호 강도와 T2 강조영상에서 고신호 강도를 보였다(Fig. 4). 생후 11개월 때 운동 발달은 혼자서 앉을 수 있고 붙잡고 서 있는 정도였다(Fig. 2).

고 찰

글루타린산뇨증 1형(GA1)은 미토콘드리아의 glutaryl-CoA 탈수소효소의 결핍이 원인이며 그 결과 글루타르산이 증가되는 상염색체 열성질환으로 남아비는 비슷하다. 글루타르산은 라이신, 하이드록시라이신(hydroxylysine), 트립토판(tryptophan) 대사의 중간 물질이다. GA1은 영아에서 급성 대사성 뇌손상의 비교적 흔한 원인으로 치료하면 유아기 때의 뇌성마비와 비슷하게 보이는 근육긴장이상(dystonia)-운동이상증(dyskinesia) 급성 뇌

손상을 예방할 수 있다²⁾.

Glutaryl-CoA 탈수소효소의 유전자는 19번 염색체의 단완에 있다⁷⁾. 약 100여개의 병적인 변이가 밝혀졌지만 임상표현형과는 관계가 없었다⁴⁾. 발생률은 약 1:30,000이고 유병률은 아직 잘 모른다²⁾. 이 질환은 북미, 유럽, 이스라엘, 사우디 아라비아, 일본 등에서 보고되었고 특히 미국 펜실베이니아주의 Amish 사람들과 캐나다의 Saulteaux/Ojibway 인디언에게 많다^{2, 8)}. 우리나라에서는 1례가 보고되었다⁵⁾.

임상증상의 경중은 대사물질의 패턴과 효소의 활성도와는 일치하지 않기 때문에 글루타르산이 유일한 신경독성물질은 아닌 듯 하다⁹⁾. 실제로 신경변성(neurodegeneration)의 병리기전을 보면 글루타르산이 아닌 3-hydroxyglutaric acid가 간접적으로 N-methyl-D-aspartate(NMDA) 수용체를 활성화 시키기 때문이다¹⁰⁾. 따라서 신경변성은 글루타르산염(glutamate)의 수용체가 많은 기저핵에서 발견된다^{10, 11)}. GA1이 나이와 부위에 따라 특이한 신경병리 합병증이 나타나는 이유는 NMDA 2B 수용체의 아형이 과자극을 받은 것으로 설명하고 있다⁴⁾. 부검결과 뇌조직의 소견은 부종이 있거나 허혈성 신경 변화가 있다¹¹⁾. 전두엽-측두엽 위축, 대두증, 기저핵 피사의 발생기전에 대해서는 아직 잘 모른다⁷⁾.

임상증상은 대두증과 다양한 정도의 신경학적 증상이 나타날 수 있다¹²⁾. 많은 환아에서 출생 시 혹은 출생 직후부터 대두증이 나타나는데 이것이 다른 질환과 감별진단 하는데 있어 GA1을 우선적으로 생각할 수 있는 단서이고 이 때문에 많은 수에서 출생 시 제왕절개술이 필요하다⁵⁾. 병적으로 머리둘레가 증가하는 것은 3-6개월 사이이고 대개 생후 수주일에서 수개월 사이에 증가한다. 신경학적 증상으로는 보챔, 머리를 가누지 못하고 후궁

반장, 저긴장성, 이긴장성, 무도병 아테토시스, 경련, 발달 지연 등이 있다. 신경학적 증상이 첫 몇년 안에 점차적으로 생길 수 있고 어떤 환자에서는 2세까지 정상적으로 발달할 수 있다. 환아는 대사성 위기(metabolic crisis)와 급성 뇌증 위기(encephalopathic crisis)를 경험할 수 있다. 대사성 위기는 심한 저혈당과 다양한 정도의 대사성 산증이 감염 혹은 스트레스와 병발하여 라이 증후군과 비슷하게 나타나고 이때에 사망할 수도 있다. 아마도 카르니틴의 결핍이 대부분의 대사성 위기의 원인이라고 생각된다. 대사성 위기는 어느 나이에서도 올 수 있고 포도당, 카르니틴, 중탄산염(bicarbonate) 치료에 잘 반응한다. 급성 뇌증은 생후 첫 주부터 4-5세까지 바이러스 감염, 장염, 예방접종 후에 생길 수 있고 미상핵(caudate nucleus)과 피각(putamen)의 손상이 원인이다^{2,7)}. 급성뇌증의 초기 징후로는 보챔, 기면, 저긴장증이 생기고 더 진행하여 수 시간 안에 혼미나 혼수에 빠질 수 있다²⁾. 급성 뇌증은 수일 이내에 회복되지만 회복 이후에 획득된 운동기능의 상실이나 이운동성이 나타날 수 있다⁷⁾. 경미한 두부 손상으로 급성 경막하 출혈이 쉽게 생길 수 있어 부모가 아동학대를 하였다고 오해 받을 수도 있다¹³⁾. 임상양상의 경증은 글루타르산의 배설양, glutaryl-CoA 탈수소효소의 활성도나 유전형보다는 급성 뇌증의 발생 정도와 연관이 더 깊다^{2,14)}. 단백질제한으로 인한 영양불량으로 손과 발에 피부염이 생길 수 있으며 본 증례에서도 이와 같은 소견이 있었고 고칼로리 단백질 영양과 더불어 아연, 셀레늄, 비타민 보충요법으로 호전이 된다¹⁵⁾.

진단검사로서는 소변 유기산 검사, 혈중 아미노산 검사, 탄핵 질량분석검사, glutaryl-CoA 탈수소효소의 활성도 검사와 변이 유전자 분석이 있다. 일반적으로 소변 유기산 분석을 사용하면 글루타르산이 증가된 것을 볼 수 있다. 보통 유기산뇨증에 동반되는 케토산증(ketoacidosis), 저혈당, 고암모니아혈증, 전이효소 상승 등은 나타나지 않고 중탄산염은 낮다. 글루타르산의 배설증가는 미토콘드리아 기능 이상과 관련된 다른 질병에서도 발견되므로 반복적이고 정량적인 소변 유기산 검사가 필요하다²⁾. 3-hydroxyglutaric acid가 소변에서 발견 될 수 있는데 이것이 글루타린산뇨증 2형(glutaric aciduria type II)와 구별되는 점이다²⁾. 글루타린산뇨증 2형에서는 3-hydroxyglutaric acid보다 2-hydroxyglutaric acid가 증가되어 있다. 본 증례에서는 2-hydroxyglutaric acid도 증가되어 있었지만 3-hydroxyglutaric acid가 더 많이 증가되어 있었다. 탄핵질량분석검사로 혈액내에서 아실카르니틴 분석을 통해 glutarylcarnitine의 증가를 볼 수 있다⁴⁾. 본 증례에서도 glutarylcarnitine이 증가 되어 있었다. 축적된 glutaryl-CoA의 일부가 카르니틴 acyltransferase에 의해 카르니틴과 에스터화 되고 혈액과 소변에서 아실카르니틴/유리카르니틴의 비율이 증가하게 되며 glutarylcarnitine이 배설되어 이차적으로 카르니틴 결핍을 초래한다. 따라서 혈청내의 총카르니틴과 유리카르니틴의 감소와 증가된 아실카르니틴/유리카르니틴 비율도 비특이적이지만 진단에 도움이 된다⁷⁾. 본 증례에서

도 유리카르니틴이 낮았으며, 카르니틴 보충요법 전후 아실카르니틴/유리카르니틴의 비율이 0.65에서 0.45로 감소하였다²⁾. 확진은 glutaryl-CoA 탈수소효소의 활성도 검사와 변이 유전자 분석을 통해서 할 수 있다²⁾. 일부 환자에서 소변 glutaric, glutaconic, 3-hydroxyglutaric acid가 정상일 수가 있어서 이런 환자에서는 뇌척수액의 유기산 분석이 도움이 된다^{2,9)}. 정상에서는 뇌척수액에서 글루타르산이 발견되지 않으나 GA1에서는 20-40 mol/L로 나타난다⁵⁾. 본 증례에서는 탄핵질량분석검사와 소변 유기산검사를 통해서 GA1을 의심했기 때문에 뇌척수액 검사는 시행하지 않았다. 급성 증상 발현 시에는 가벼운 정도에서 보통의 대사성 산증과 케톤증이 나타날 수 있다. 저혈당, 고암모니아혈증, 혈청 전이효소의 상승이 몇몇 환아에게서 생길 수 있다. 혈청 아미노산의 농도는 보통은 정상 범위에 있다.

산전 진단은 양수에서 글루타르산을 측정하거나 양수세포(amniocyte)나 용모막용모(chorionic villi)에서의 효소 활성도 측정을 통해 할 수 있다¹⁵⁾.

방사선적인 소견을 보면 임상 증상이 나타나기 전에 지주막하 공간과 경막하 공간이 점차적으로 넓어진다⁷⁾. GA1 환자에서 보이는 방사선적인 두 가지 분명한 특징이 있는데 첫번째가 전두엽과 측두엽의 위축으로 실비우스열이 확대되어 본 증례의 소견과 같고 두번째가 미상핵과 피각의 위축이다⁷⁾. 미상핵과 피각의 변성은 주로 6-18개월 사이에 일어난다²⁾. 담창구(globus pallidus)와 시상선은 보통 정상이다⁷⁾. 그 외에 양측 측두와에 지주막 낭종, 경막하 활액낭종, 경막하 출혈, 뇌실 확장을 보일 수 있다^{17,18)}. 뇌수종은 드문 것으로 되어 있다. 후기에는 백질 특히 미상핵과 피각의 조영이 증가된다. 우리나라에서 보고된 1례는 양측 실비우스열이 넓어져 있었고 미상핵과 피각이 위축되어 있으면서 T2 강조영상에서는 고신호 강도를 보였다⁵⁾. 본 환자에서도 실비우스열의 확대와 더불어 양측 대뇌와 소뇌 심부, 피질하 백질을 포함한 모든 백질에 T1 강조 영상에서 저신호 강도와 T2 강조영상에서 고신호 강도를 보여 백질에 국한된 질환이 의심되었다. 그리고 다른 GA1 환아와 달리 본 증례에서는 미상핵과 피각은 정상이었다. 생후 9개월에 시행한 뇌 MRI에서는 T2 강조영상에서 양측 담창구에 새로운 고신호 강도를 보여 본 증례에서는 담창구에도 변성을 보였다.

치료가 이미 손상된 뇌에 대해서는 치료효과가 미미하므로 조기진단과 치료가 필수적이다^{4,9)}. 조기 치료하면 90% 이상의 환아에서 뇌변성을 예방할 수 있다. 치료하지 않으면 90% 이상의 환아에서 심각한 신경학적 장애를 초래한다⁴⁾. 치료에는 응급치료, 식이요법, 카르니틴과 리보플라빈 보충요법, 신경약물, 다방면의 지지요법이 있다.

질병을 앓은 동안에 응급 사태시에는 자주 먹이고, 고탄수화물과 단백질이 없는 식이를 하고 필요하다면 포도당과 카르니틴을 정주한다²⁾. Clomethiazole이 이상고열증(hyperpyrexia)에 유용한 것으로 되어 있다.

식이요법으로는 저단백이나 라이신이 없는 식이를 한다²⁾. 트

립토펜 역시 감소 시켜야 하는데 이는 트립토펜이 전체 glutarate 생성에 20% 이하를 담당하지만 정기적 아미노산 분석에서 쉽게 측정되지 않고 트립토펜의 농도가 중추신경계의 세로토닌 (serotonin) 생성을 직접적으로 조절하기 때문이다. 그러나 트립토펜이 없는 식이는 심각한 부작용이 있고 1례에서 사망한 보고가 있어 하지 말아야 한다²⁾. 저트립토펜 식이로 생길 수 있는 부작용으로는 불면증, 아파 보이고, 보챔, 식욕부진이 있지만 이때문에 저트립토펜 식이를 제한하지는 않는다⁷⁾. 신경학적으로 증상이 있는 환아에서는 식이요법이 주된 임상증상을 호전시키지 못한다⁷⁾. 그럼에도 불구하고 단백 제한과 카르니틴의 보충은 최소한 질병의 경과를 멈출 수 있다. 뇌증위기의 위험은 4-5세 이후에는 감소하므로 심한 단백제한은 6세 이후에는 하지 않는다²⁾.

카르니틴은 유기산을 미토콘드리아로 운반하는데 필요한 내인성(endogenous) 아민으로 GA1 환아에서는 카르니틴이 소변으로 많이 배설되어 카르니틴의 결핍이 일어난다⁷⁾. 카르니틴의 결핍은 지방산 산화에 장애가 생겨 이차적으로 저혈당이 생긴다⁷⁾. 따라서 카르니틴의 보충은 글루타르산을 제거하는 것이 아니고 라이신과 트립토펜 대사물의 배설을 향상시켜 이차적인 대사성 위기를 예방하는 것이다¹⁹⁾. 유리 카르니틴이 15 umol/L 이하이면 반드시 카르니틴을 투여한다. 리보플라빈은 glutaryl-CoA 탈수소효소의 조효소로 효과는 아직 증명되지 않았으나 추천되고 있다²⁾.

Baclofen과 benzodiazepine은 불수의 운동을 감소시키고 운동기능을 향상시키지만 일부 환아에서는 저긴장증을 악화시킬 수 있다²⁰⁾. Vigabatrin, L-dopa, 항파킨슨약 등도 치료에 시도되었지만 효과가 없었고 valproic acid, carbamazepine 등은 부작용이 생겼다⁷⁾. Valproic acid는 L-카르니틴이 글루타르산과 에스테르화 하는 것과 경쟁하여 미토콘드리아의 acetyl CoA/CoA 비율의 장애를 초래할 수 있다²⁾.

다방면의 지지요법도 중요하다. 명심해야 할 것은 심각한 운동장애에도 불구하고 지능은 질병의 후기까지 보존된다는 것이다. 안면근육의 불수의적 운동으로 음식 섭취의 문제가 될 수 있다²⁾. 근육 긴장도의 증가와 발한의 증가로 고열량의 에너지와 수분 섭취가 필요하다. 경막하 활액낭종(hygroma)과 혈종이 두개내압 상승과 관련이 드물고 단락술(shunt)이 대뇌조직의 위축을 호전시키지 못하므로 가능하다면 영아시기와 학령전기에서는 신경외과적 처치는 하지 않는다²¹⁾.

예후는 치료하지 않으면 10세 이내에 사망하는 것으로 알려져 있으나 조기 진단하여 치료하면 대두증 이외에 증상이 없는 영아에게서는 단백질 제한과 카르니틴, 리보플라빈 보충요법만으로도 정상적인 발달을 할 수 있다.

사상 지주막하 공간이 확장되어 있고 백질의 음영이 증가 되어 있었고 뇌 MRI 소견은 실비우스열의 확장과 양측 대뇌, 소뇌 피질과 백질이 T1 강조 영상에서 저신호 강도와 T2 강조영상에서 고신호 강도를 보였으며 경피생검으로 얻은 섬유아세포 배양에서 glutaryl-CoA 탈수소효소의 활성도가 전혀 없어 GA1을 확진하게 되었다. 대두증이 있는 신생아나 영아에서 전측두엽 위축의 신경방사선학적 징후가 있으면 우선적으로 GA1을 의심해 보아야 한다. 이후 특수분유인 Glutatex 분유의 수유와 카르니틴, 리보플라빈 보충요법을 시행하여 대사성 위기나 급성 뇌증의 위기 없이 양호한 발달을 하고 있는 환아를 경험하였기에 보고 하는 바이다.

참 고 문 헌

- 1) Whelan DT, Hill R, Ryan ED, Spate M. L-Glutaric acidemia: investigation of a patient and his family. *Pediatrics* 1979;63:88-93.
- 2) Baric I, Zschocke J, Christensen E, Duran M, Goodman SI, Leonard JV, et al. Diagnosis and management of glutaric aciduria type I. *J Inherit Metab Dis* 1998;21:326-40.
- 3) Amir N, el-Peleg O, Shalev RS, Christensen E. Glutaric aciduria type I: clinical heterogeneity and neuroradiologic features. *Neurology* 1987;37:1654-7.
- 4) Hoffmann GF, Zschocke J. Glutaric aciduria type I: from clinical, biochemical and molecular diversity to successful therapy. *J Inherit Metab Dis* 1999;22:381-91.
- 5) 유한옥. Glutaric aciduria type I. 제1회 대한 유전성 대사 질환 창립 학술대회; 2002년 5월 1일; 서울. 한국유전성대사질환학회 2000:74-6.
- 6) 한영자, 배제현, 이동환, 김지영, 황은미, 신소영 등. 선천성대사 이상질환 식이지침서. 한국보건사회연구원 보건복지부 2000:58.
- 7) Superti-Furga A, Hoffmann GF. Glutaric aciduria type 1 (glutaryl-CoA-dehydrogenase deficiency): advances and unanswered questions. Report from an international meeting. *Eur J Pediatr* 1997;156:821-8.
- 8) Haworth JC, Booth FA, Chudley AE, deGroot GW, Dilling LA, Goodman SI, et al. Phenotypic variability in glutaric aciduria type I: Report of fourteen cases in five Canadian Indian kindreds. *J Pediatr* 1991;118:52-8.
- 9) Bennett MJ, Marlow N, Pollitt RJ, Wales JK. Glutaric aciduria type 1: biochemical investigations and postmortem findings. *Eur J Pediatr* 1986;145:403-5.
- 10) Ullrich K, Flott-Rahmel B, Schluff P, Musshoff U, Das A, Lucke T, et al. Glutaric aciduria type I: pathomechanisms of neurodegeneration. *J Inherit Metab Dis* 1999;22:392-403.
- 11) Goodman SI, Norenberg MD, Shikes RH, Breslich DJ, Moe PG. Glutaric aciduria: biochemical and morphologic considerations. *J Pediatr* 1977;90:746-50.
- 12) Gregersen N, Brandt NJ, Christensen E, Gron I, Rasmussen K, Brandt S. Glutaric aciduria: clinical and laboratory findings in two brothers. *J Pediatr* 1977;90:740-5.
- 13) Morris AA, Hoffmann GF, Naughten ER, Monavari AA, Collins JE, Leonard JV. Glutaric aciduria and suspected child abuse. *Arch Dis Child* 1999;80:404-5.
- 14) Busquets C, Merinero B, Christensen E, Gelpi JL, Campis-

요 약

출생 이후 머리둘레가 커지는 1개월 남아에게서 뇌초음파 검

- tol J, Pineda M, et al. Glutaryl-CoA dehydrogenase deficiency in Spain: evidence of two groups of patients, genetically, and biochemically distinct. *Pediatr Res* 2000;48:315-22.
- 15) Niiyama S, Koelker S, Degen I, Hoffmann GF, Happle R, Hoffmann R. Acrodermatitis acidemica secondary to malnutrition in glutaric aciduria type I. *Eur J Dermatol* 2001;11:244-6.
- 16) Busquets C, Coll MJ, Christensen E, Campistol J, Clusellas N, Vilaseca MA, et al. Feasibility of molecular prenatal diagnosis of glutaric aciduria type I in chorionic villi. *J Inher Metab Dis* 1998;21:243-6.
- 17) Mandel H, Braun J, el-Peleg O, Christensen E, Berant M. Glutaric aciduria type I. Brain CT features and a diagnostic pitfall. *Neuroradiology* 1991;33:75-8.
- 18) Woelfle J, Kreft B, Emons D, Haverkamp F. Subdural hemorrhage as an initial sign of glutaric aciduria type 1: a diagnostic pitfall. *Pediatr Radiol* 1996;26:779-81.
- 19) Land JM, Goulder P, Johnson A, Hockaday J. Glutaric aciduria type 1 an atypical presentation together with some observations upon treatment and the possible cause of cerebral damage. *Neuropediatrics* 1992;23:322-6.
- 20) Merinero B, Perez-Cerda C, Font LM, Garcia MJ, Aparicio M, Lorenzo G, et al. Variable clinical and biochemical presentation of seven Spanish cases with glutaryl-CoA-dehydrogenase deficiency. *Neuropediatrics* 1995;26:238-42.
- 21) Martinez-Lage JF. Neurosurgical treatment for hydrocephalus, subdural hematomas, and arachnoid cysts in glutaric aciduria type 1. *Neuropediatrics* 1996;27:335-6.
-