

탠덤매스 신생아 스크리닝 검사로 발견된 Isolated 3-Methylcrotonyl CoA Carboxylase 결핍증 1례

일신기독병원 소아과

곽주영 · 박준영 · 남경아 · 손상희 · 서순상

Isolated 3-Methylcrotonyl CoA Carboxylase Deficiency Detected by Newborn Screening Program Using Tandem Mass Spectrometry

Ju Young Kwak, M.D., Jun Young Park, M.D., Kyung A Nam, M.D.
Sang Hi Son, M.D. and Son Sang Seo, M.D.

Department of Pediatrics, Il Sin Christian Hospital, Pusan, Korea

Isolated deficiency of 3-methylcrotonyl CoA carboxylase is a rare disorder of the catabolic pathway for leucine and many patients have mild symptoms or no symptom. However, the introduction of tandem mass spectrometry in newborn screening has revealed an unexpectedly high incidence of this disorder. We report an asymptomatic premature infant with isolated 3-methylcrotonyl CoA carboxylase deficiency detected by newborn screening program using tandem mass spectrometry. She was born at preterm, 36 weeks of gestation and her birth weight was 1,912 gm. She was delivered by Cesarean section due to maternal preeclampsia and oligohydramnios. An elevation of 3-hydroxyisovaleryl carnitine in a blood sample obtained at Seven days was detected by tandem mass screening. Massively elevated excretion of 3-hydroxyisovalerate and 3-methylcrotonylglycine was detected in the urine collected at 15 days. L-carnitine(100 mg/kg/day) was administrated orally to correct secondary carnitine deficiency. Carnitine is conjugated with metabolites, to decrease the potential toxic effects. She is asymptomatic to date, and her growth and development are within normal limits. (Korean J Pediatr 2005;48:561-564)

Key Words : 3-Methylcrotonyl CoA carboxylase, Tandem mass spectrometry

서 론

3-Methylcrotonyl CoA carboxylase(3-MCC)는 네 가지 biotin-dependent carboxylase(pyruvate carboxylase[PC], propionyl CoA carboxylase[PCC], acetyl CoA carboxylase and 3-methylcrotonyl CoA carboxylase) 중 하나로 leucine 대사에 관여하며 결핍시 소변으로 3-hydroxyisovaleric acid(3-OHIVA)와 3-methylcrotonylglycine(3-MCG) 배설이 증가하고 혈장내 3-hydroxyisovaleryl carnitine(3-OHIVC)이 축적되며 secondary carnitine deficiency를 유발한다¹⁾. 1970년 Eldjarn 등²⁾이 3-methylcrotonylglycinuria를 새로운 대사장애 질환으로 처음 보고하였다. 국내에서는 탠덤매스를 이용한 신생아 대사질환 스

크리닝 검사로 우연히 발견된 모체의 3-methylcrotonylglycinuria가 보고된 바 있다³⁾.

본원에서는 탠덤매스를 이용한 신생아 대사질환 스크리닝을 통해 발견된 isolated 3-methylcrotonyl CoA carboxylase 결핍증 1례를 경험하여 이를 보고하고자 한다.

증 례

환 아 : 박○○, 생후 7일, 여아

주 소 : 탠덤매스를 이용한 신생아 대사질환 스크리닝 검사에서 3-OHIVC의 증가

출생력 및 가족력 : 환아는 제태연령 36주에 출생체중 1,912 gm(10-25 백분위수)으로 태어났다. 첫번째 임신이었고 모체의 자간전증과 양수과소증으로 제왕절개 하였으며 모체의 과거력에 특이 소견 없었다.

현병력 : 생후 7일에 본원에서 탠덤매스를 이용하여 시행한 신생아 대사질환 선별검사에서 3-OHIVC이 6.9 $\mu\text{M/L}$ (참고치 :

접수 : 2004년 7월 27일, 승인 : 2005년 1월 17일

책임저자 : 서순상, 일신기독병원 소아과

Correspondence : Son Sang Seo, M.D.

Tel : 051)630-0501 Fax : 051)634-3349

E-mail : sss@ilsin.or.kr

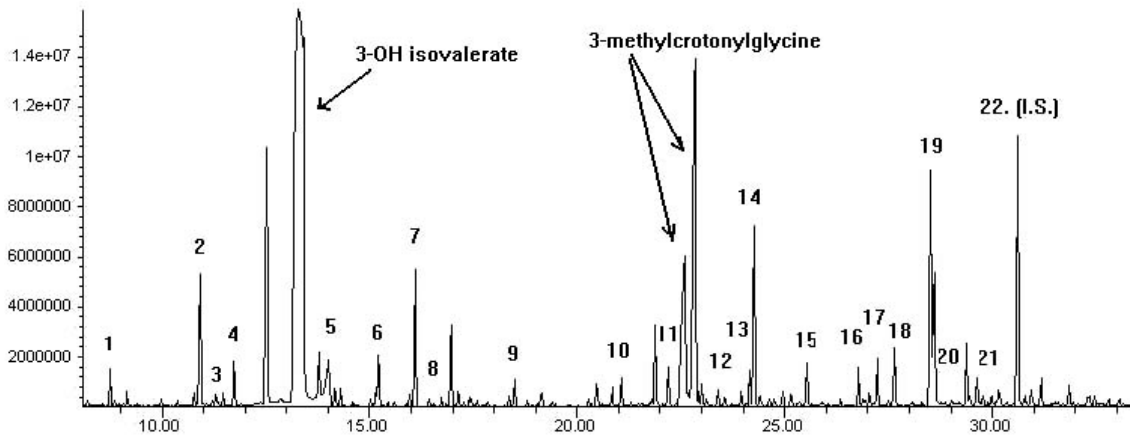


Fig. 1. Urine organic acid profile of Korean patient with 3-methylcrotonyl CoA carboxylase deficiency. 3-OH isovalerate and 3-methylcrotonylglycine levels are elevated.

0.006-1.975)로 증가되어 있어 3-methylcrotonylglycinuria와 multiple carboxylase 결핍증을 의심하였다.

진찰 소견 : 검사 당시 활력징후는 정상 범위였고 두경부와 흉부 및 복부 진찰상으로도 이상 소견은 없었다.

검사 소견 : 혈장 아미노산 검사에서 leucine, isoleucine이 각각 315.8 nmol/mL(참고치 47.0-155.0)과 189.1 nmol/mL(참고치 31.0-86.0)로 증가되어 있었고 소변 내 유기산 검사에서 3-OHIVA와 3-MCG이 각각 196.8 mmol/mol Cr(참고치 10-67)과 102.5 mmol/mol Cr(참고치 0-0)으로 증가되어 있었다(Fig. 1)(Table 1). 일반적으로 대사이상 질환에서 이상을 보일 수 있다고 알려진 혈당, pH, 전해질, 암모니아 등은 모두 정상 범위였다.

치료 및 경과 : 생후 36일째부터 multiple carboxylase 결핍증에 준해서 biotin 10 mg/day를 24일간 경구투여 하였으나 혈장 3-OHIVC와 소변 내 유기산 검사에서 호전 없이 biotin 20 mg/day로 증량하여 14일간 투여하였다. 이후로도 혈액 및 소변 검사상의 호전이 전혀 없었고, 피부 섬유모세포에서 측정된 holocarboxylase 활성도가 정상범위여서 isolated 3-methylcrotonyl CoA carboxylase 결핍증으로 진단하였다. 이후에 피부 섬유모세포 내의 세 가지 carboxylase와 holocarboxylase 활성도를 측정하였고, 그 결과 3-MCC만 현저한 결핍을 보이고 나머지 효소들은 정상 활성도를 보여 isolated 3-MCC 결핍증으로 확진하였다(Table 2). 생후 3개월경부터 biotin을 중단하고 경구 L-carnitine 100 mg/kg/day과 leucine free formula를 약 두달간 사용하였으며 이후로는 특별히 단백 제한 식이는 하지 않고 하루 2 gm/kg 정도의 단백을 섭취하고 있고 L-carnitine 100 mg/kg/day로 치료하면서 외래 추적관찰 중이다. 진단 당시(7d), biotin 10 mg/day로 24일간 치료 후(60d), biotin 20 mg/day로 21일간 치료 후(81d), L-carnitine 100 mg/kg과 leucine free formula로 2개월간 치료 후(136d), 16개월 연령에서 각각의 blood 3-OHIVC, urine 3-OHIVA, urine 3-MCG 수치들을 비

Table 1. Plasma 3-Hydroxyisovalerylcarnitine(OHIVC), Urine 3-Hydroxyisovaleric Acid(OHIVA) and 3-Methylcrotonylglycine(3-MCG) Levels at Diagnosis and after Treatment with L-carnitine and Leucine Free Formula

Result	Laboratory findings(normal range)		
	Blood 3-OHIVC (0.006-1.975 μmol/L)	Urine 3-OHIVA (10-67 mmol/molcr)	urine 3-MCG (0-0 mmol/molcr)
7 d	6.9	6,828.5	2,698.0
60 d	14.5	20,766.0	955.7
81 d	25.2	669.2	218.9
136 d	83.9	19,338.8	751.0
16 Mo	76.1	6,663.9	3,617.2

d : days, Mo : months

Table 2. Carboxylase Activities Measured in Cultured Fibroblasts

Enzyme (pMOL/min-mg protein)	Result	
	Patient	Normal range
PCC	355	91-500
3-MCC	7	31-220
PC	321	71-370

PCC : propionyl CoA carboxylase, 3-MCC : 3-methylcrotonyl CoA carboxylase, PC : pyruvate carboxylase

교한 결과 blood 3-OHIVC은 연령에 따라 점차 증가하는 양상을 보였고(Fig. 2), urine 3-OHIVA와 3-MCG 수치에는 변동이 있었으나 정상보다 계속적으로 높게 측정되었다(Table 1). 현재까지 신경학적 이상을 의심할 만한 소견은 없었고, 생후 16개월에 측정된 체중, 신장, 두위는 10-25 백분위수 범위로 성장은 조금 느린 편이나 아직 추적 관찰이 필요하고 한국형 영유아 발달 검사에서 발달 지수는 모든 영역에서 80 이상이었다.

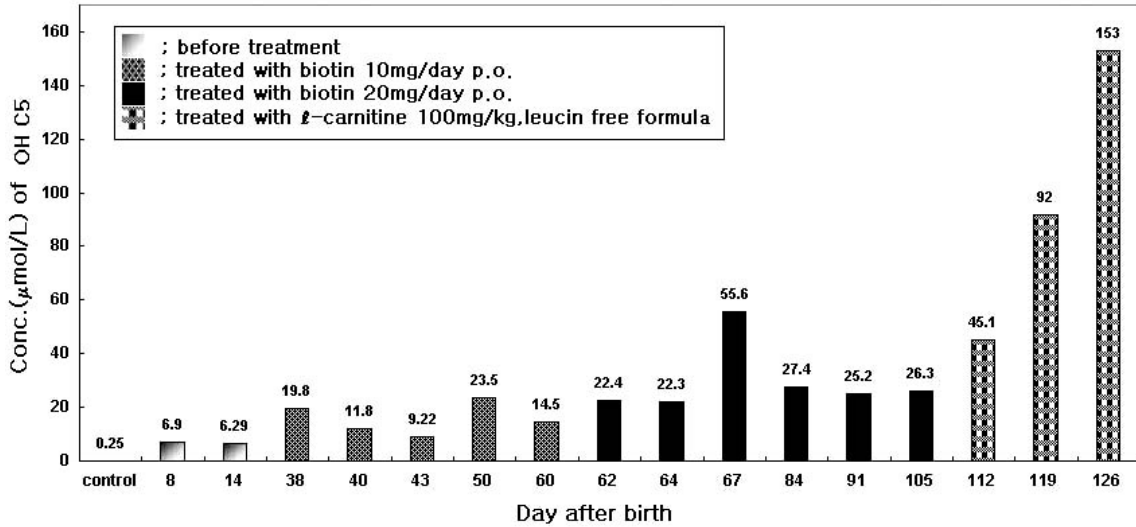


Fig. 2. The effect of biotin or carnitine treatment on the concentration of 3-hydroxyisovaleryl carnitine(OH-C5) in a patient with 3-methylcrotonyl CoA carboxylase deficiency.

고 찰

3-MCC는 biotin을 조효소로 하는 네 가지 carboxylase(PC, PCC, acetyl CoA carboxylase and 3-methylcrotonyl CoA carboxylase) 중 하나로 leucine 대사에 관여한다. 3-MCC는 a-subunit와 B-subunit로 이루어져 있는데 a-subunit의 유전인자(MCCA)는 3q25-27에 위치하고 B-subunit의 유전인자(MCCB)는 5q12-13에 위치한다⁴⁾.

3-MCC가 결핍되면 3-methylcrotonyl CoA가 축적되고 축적된 3-methylcrotonyl CoA는 3-OHIVA와 3-MCG으로 대사되어 소변으로 배설된다. 혈장내에는 3-OHIVC이 증가한다^{5, 6)}.

1970년 Eldjarn 등²⁾이 3-methylcrotonylglycinuria로 처음 보고하였고 이후 25례 이상의 증례보고가 있었으나 이들 중 상당수는 이후에 multiple carboxylase 결핍증으로 밝혀졌다⁷⁾. 최근까지 Isolated 3-MCC 결핍증은 매우 드문 질환으로 알려져 있었으나^{7, 8)} 신생아 대사질환 선별검사에 탠덤매스를 도입한 이후 빈도가 증가하고 있으며 현재 가장 흔한 유기산혈증으로 생각되고 있다^{4, 6)}.

임상양상의 발현은 연령과 중등도에서 보고된 증례마다 많은 차이를 보였다. 무증상이었던 경우로는 신생아 선별검사 과정에서 발견된 경우와⁷⁾ 3-MCC 결핍증으로 진단된 환자의 가족을 검사한 결과 가족 중 한명이 환자로 밝혀진 경우가 있었다^{1, 3, 7, 8)}. 정상적인 발달과 성장을 보이다가, 구토, 긴장저하, 기면, 무호흡 그리고 경련 등의 급성 발작상태로 나타나는 경우도 있었고⁷⁻¹¹⁾ 신생아기부터 성장과 발달의 지연이 계속되거나 간질 양상의 경련이 지속되면서 결국 사망한 예도 있었다^{2, 12)}. 임상양상과 예후는 3-MCC 활성도나 소변 내 대사 물질의 농도와는 무관하였고¹²⁻¹⁴⁾ 증상이 시작된 연령이 어릴수록 보다 중한 경과와 불량한

예후를 갖는 것으로 보인다^{12, 15)}.

검사 소견으로는 혈장 내에 3-OHIVC이 증가하고 소변으로 3-OHIVA와 3-MCG의 배설이 증가하면서 2차적으로 carnitine의 심한 결핍이 동반된다^{6, 8, 13, 14)}. 급성기에는 경한 산혈증, 저혈당증, 고암모니아혈증, 케톤산혈증 등이 동반될 수 있다^{7, 9-11)}. 배양된 림프모세포나 섬유모세포로부터 3-MCC 활성도를 측정함으로써 확인할 수 있다.

혈장내 3-OHIVC이 증가하고 소변내 3-OHIVA와 3-MCG의 배설이 증가되어 있는 환자에서 감별해야 할 질환으로는 multiple carboxylase 결핍증과 isolated 3-MCC 결핍증이 있는데, biotin에 대한 반응과 림프모세포나 섬유모세포에서 효소 활성도를 측정함으로써 두 질환을 감별할 수 있다^{13, 16)}. Biotin은 수용성 비타민의 일종으로, 앞서 언급한 네 가지 carboxylase와 결합한 후 효소들을 활성화 시키는 역할을 한다. Multiple carboxylase 결핍증은 biotin 대사에 관여하는 효소의 이상으로 biotin의 재순환이 이루어지지 않아 결국 biotin이 결핍되어 네 가지 carboxylase 모두 활성이 저하 된 것이어서 biotin을 투여하면 즉각적인 반응을 보인다. 하지만 isolated 3-MCC 결핍증의 경우는 biotin 결핍 없이 3-MCC 자체만 활성이 저하되어 있어 biotin을 투여하더라도 소변 유기산 검사나 이차성 carnitine 결핍, 그리고 임상 소견의 호전을 보이지 않는다. Multiple carboxylase 결핍증에서는 세포내 holocarboxylase 또는 biotinidase의 활성이 감소되어 있고 isolated 3-MCC 결핍증에서는 나머지 세 가지 carboxylase와 holocarboxylase의 활성은 정상이고 3-MCC 활성만 감소되어 있다. 본 환자에서도 처음에 multiple carboxylase 결핍증을 의심하여 biotin을 45일간 투여하였으나 한달 이상의 치료에도 혈장 아미노산과 소변 내 유기산 농도의 변화를 보이지 않고, holocarboxylase 활성이 정상범위로 측정되면서 isolated 3-MCC 결핍증을 강하게 의심하였고

이후 carboxylase 활성도를 측정하여 확진을 내릴 수 있었다.

본 질환의 치료는 저단백식이(1.5-2.0 gm/kg/day)와 L-carnitine 75-100 mg/kg/day 경구 투여로 이루어지는데^{1, 7, 8, 14, 15, 17, 18)} carnitine은 환자의 혈장내에 축적된 대사산물과 중합을 형성하여 배설을 촉진시켜서 대사산물의 toxic effect를 감소시킨다고 알려져 있다^{8, 18, 19)}(Table 1). 보고에 의하면 carnitine을 투여하면 이차성으로 결핍된 carnitine이 1-2개월 내에 정상화 된다고 한다^{1, 7, 8)}. 단백질 섭취 제한과 L-carnitine 투여가 급성기 증상의 회복에는 확실히 효과가 있는 것으로 보이나^{1, 7, 8)} 이미 진행된 신경학적 손상의 회복에는 효과가 불분명 한 것으로 나타났다^{10, 13-15)}. 일부 저자들은 단백질 제한 식이와 L-carnitine 투여가 신경학적 증상과 급성기 증상을 예방할 수 있을 것이라고 기대하고 있다^{10, 19)}.

단백제한 식이와 L-carnitine 경구 투여가 이 질환의 장기적인 예후에 어느 정도의 효과를 보이는 지는 아직 불분명하고 보다 많은 경험이 필요하지만 무증상의 신생아 시기에 질환을 발견하여 치료를 시작한다면 비가역적 뇌손상을 예방할 수 있을 가능성이 크고 정상적인 성장 또한 기대할 수 있을 것이다^{6, 17, 19, 20)}. 따라서 적극적인 신생아 스크리닝을 통한 환자의 조기 진단과 조기 치료가 중요하겠고 장기적인 치료 효과에 대해서도 더 많은 연구가 있어야 할 것이다.

요 약

저자들은 탠덤매스를 이용한 신생아 대사질환 스크리닝 검사로 우연히 발견된 무증상의 isolated 3-methylcrotonyl CoA carboxylase 결핍증 1례를 경험하여 이를 보고하는 바이다.

References

- 1) Visser G, Suormala T, Smit P, Reijngoud D, Bink-Boelkens M, Niezen-Koning K, et al. 3-Methylcrotonyl-CoA carboxylase deficiency in an infant with cardiomyopathy, in her brother with developmental delay in their asymptomatic father. *Eur J Pediatr* 2000;159:901-4.
- 2) Eldjarn L, Jellum E, Stokke O, Pande H, Waaler PE. β -Hydroxyisovaleric aciduria and β -methylcrotonylglycinuria: a new inborn error of metabolism. *Lancet* 1970;5:521-2.
- 3) Kim SJ. Maternal metabolic disease detected by newborn screening program using tandem mass. *Korean J Inher Metab Dis* 2003;3:97-9.
- 4) Gallardo ME, Desviat LR, Rodriguez JM, Esparza-Gordillo J, Perez-Cerda C, Perez B, et al. The molecular basis of 3-methylcrotonylglycinuria, a disorder of leucine catabolism. *Am J Hum Genet* 2001;68:334-46.
- 5) Leonard JV, Seakins JWT, Bartlett K, Hyde J, Wilson J, Clayton B. Inherited disorders of 3-methylcrotonyl CoA carboxylation. *Arch Dis Child* 1981;56:53-9.
- 6) Van Hove JLK, Rutledge SL, Nada MA, Kahler SG, Millington D. 3-Hydroxyisovaleryl-carnitine in 3-methylcrotonyl CoA carboxylase deficiency. *J Inher Metab Dis* 1995;18:592-601.
- 7) Tsai MY, Johnson DD, Sweetman L, Berry SA. Two siblings with biotin-resistant 3-methylcrotonyl-coenzyme A carboxylase deficiency. *J Pediatr* 1989;115:110-3.
- 8) Elpeleg ON, Havkin S, Barash V, Jakobs C, Glick B, Shalev R. Familial hypotonia of childhood caused by isolated 3-methylcrotonyl-coenzyme A carboxylase deficiency. *J Pediatr* 1992;121:407-10.
- 9) Beemer FA, Bartlett K, Duran M, Ghneim HK, Wadman SK, Bruinvis L, et al. Isolated biotin-resistant 3-methylcrotonyl-CoA carboxylase deficiency in two sibs. *Eur J Pediatr* 1982;138:351-4.
- 10) Steen C, Baumgartner ER, Duran M, Lehnert W, Suormala T, Fingerhut R, et al. Metabolic stroke in isolated 3-methylcrotonyl-CoA carboxylase deficiency. *Eur J Pediatr* 1999;158:730-3.
- 11) Layward EM, Tanner MS, Pollitt RJ, Barlett K. Isolated biotin-resistant 3-methylcrotonyl-CoA carboxylase deficiency presenting as a Reye syndrome-like illness. *J Inher Metab Dis* 1989;12:339-40.
- 12) Bannwart C, Wermuth B, Baumgartner R, Suormala T, Wiesmann uN. Isolated biotin-resistant deficiency of 3-methylcrotonyl-CoA carboxylase presenting as a clinically severe form in a newborn with fatal outcome. *J Inher Metab Dis* 1992;15:863-8.
- 13) Lehnert W, Niederhoff H, Suormala T, Baumgartner Er. Isolated biotin-resistant 3-methylcrotonyl-CoA carboxylase deficiency: long-term outcome in a case with neonatal onset. *Eur J Pediatr* 1996;155:568-72.
- 14) Murayama K, Kimura M, Yamaguchi S, Shinka T, Kodama K. Isolated 3-methylcrotonyl-CoA carboxylase deficiency in a 15-year-old girl. *Brain Dev* 1997;19:303-5.
- 15) Yap S, Monavari AA, Thornton P, Naughten E. Late-infantile 3-methylcrotonyl-CoA carboxylase deficiency presenting as global developmental delay. *J Inher Metab Dis* 1998;21:175-6.
- 16) Gompertz D, Draffan GH, Watts JL, Hull D. Biotin-responsive-methylcrotonylglycinuria. *Lancet* 1971;2:22-4.
- 17) Pearson MA, Aleck KA, Heidenreich RA. Benign clinical presentation of 3-methylcrotonylglycinuria. *J Inher Metab Dis* 1995;18:640-1.
- 18) Rinaldo P, Schmidt-Sommerfeld E, Posca AP, Heales SJR, Woolf DA, Leonard JV. Effect of treatment with glycine and L-carnitine in medium-chain acyl-coenzyme A dehydrogenase deficiency. *J Pediatr* 1993;122:580-4.
- 19) JH Walter. L-carnitine. *Arch Dis Child* 1996;74:475-8.
- 20) Ihara K, Kuromaru R, Inoue Y, Kuhara T, Matsumoto I, Yoshino M, et al. An asymptomatic infant with isolated 3-methylcrotonyl-coenzyme A carboxylase deficiency detected by newborn screening for maple syrup urine disease. *Eur J Pediatr* 1997;156:713-5.