

# MCCC2 유전자 돌연변이로 진단된 3-Methylcrotonyl-CoA carboxylase deficiency (A case with 3-Methylcrotonyl-CoA carboxylase deficiency with MCCC2 mutations)

이범희<sup>1,2</sup> · 진혜영<sup>1</sup> · 김구환<sup>2</sup> · 최진호<sup>1</sup> · 유한옥<sup>1,2,\*</sup>

울산대학교 의과대학 서울아산병원 소아청소년병원

## Abstract

3-Methylcrotonyl-CoA carboxylase deficiency (3-MCCD) is an autosomal-recessive inborn error of leucine catabolism caused by the deficiency of 3-methylcrotonyl-CoA carboxylase (3-MCC). With the introduction of tandem mass spectrometry in newborn screening, this disorder has been identified with unexpectedly high prevalence. The clinical manifestations of 3-MCCD are highly variable ranging from asymptomatic to severe neurological manifestations. 3-MCC is a heteromeric enzyme consisting of  $\alpha$  - and  $\beta$  - subunits, encoded by the *MCCC1* and the *MCCC2* gene, respectively. In the current report, a Korean patient with 3-MCCD is described. She was identified by newborn screening test, and has been asymptomatic with normal development and intelligence up to 3.8 years of age. She carries p.[D280Y]+[D280Y] mutations in the *MCCC2* gene.

**Keywords :** 3-Methylcrotonylglycinuria, 3-Methylcrotonyl-CoA carboxylase deficiency, *MCCC1*, *MCCC2*

## 서론

3-Methylcrotonyl-CoA carboxylase deficiency (3-MCCD [MIM 210200])은 로이신(leucine) 아미노산 대사의 장애를 보이는 질환이다. 상염색체 열성의 유전방식을 보이고, 3-methylcrotonyl-CoA을 3-methylglutaconyl-CoA로 변환 시키는 효소인 3-methylcrotonyl-CoA carboxylase (3-MCC;E.C.6.4.1.4)의 결핍에 의해 발생한다<sup>1</sup>. 3-MCCD는 사립체에 존

재하는 효소로서  $\alpha$  와  $\beta$  아단위로 구성되어 있으며, 이들은 각각 *MCCC1*와 *MCCC2* 유전자로부터 전사 된다<sup>2</sup>. *MCCC1* 유전자는 염색체 3q25-q27에 위치하고 있으며, 19개의 엑손으로 구성되어 있고, *MCCC2* 유전자는 염색체 5q12-q13.1에 위치하고 있으며, 17개의 엑손으로 구성되어 있다<sup>1,2</sup>.

3-MCCD 환자는 매우 다양한 임상상을 보이는데, 일부의 환자는 신생아 시기에 경련이나 근긴장도 저하 등의 심한 신경학적 이상을 보이기도 하나, 성인기까지 무증상으로 남아 있는 경우도 있다<sup>1,3</sup>. 대부분의 환자는 무증상으로 남아 있고, 일부의 환자는 전신의 이화상태에 피곤함이나 전신 쇠약 감의 경미한 비특이적 증상을 보이거나 경미한 발달 지연을 보인다<sup>4</sup>.

\* 책임저자: 유한옥

우138-736 서울특별시 송파구 풍납동  
울산의대 서울아산병원 소아청소년병원 소아청소년과  
Tel: 02)3010-3374, Fax: 02)473-3725  
E-mail: hwyoo@amc.seoul.kra

3-MCCD는 대사질환에 대한 신생아 대사이상 선별검사의 도입과 더불어 무증상의 환자에서 우연히 발견되는 경우가 증가하게 되었고, 이와 더불어 본 질환에 대한 신생아 시기에 선별검사의 필요성에 대해서도 논쟁의 여지가 남아있다<sup>4,5</sup>.

이에 본 저자들은 신생아 대사이상 선별검사를 통해 발견되어, 유전자 검사로 3-MCCD 로 진단된 증례를 경험하여 이를 보고하고자 한다. 환자는 신생아 시기에 발견된 이후 4세까지 경과 관찰 상 특별한 증상 없이 정상 발달을 보이고 있다.

## 증례보고

환아는 제태 주령 39주에 제왕절개술로 태어났고, 출생 시 아프가 점수는 8점(1분) 과 9점(5분)이었다. 출생 체중은 3.24kg 이었다. 모유 수유를 받았으며, 생후 3일경에 시행한 신생아 대사이상 선별 검사 상 acylcarnitines 중 C5OH의 고도 증가가 발견되었다. 환아는 정상적인 활동력을 보였고, 기면 상태나 경련 등의 증상은 없었다. 방문 당시 환아는 체중 3.5 kg (50-75 퍼센타일), 키 51.3 cm (50 퍼센타일)로 정상이었다. 호흡음과 심박동은 규칙적이었고 잡음은 들리지 않았다. 간과 비장은 만져지지 않았다. 신경학적 검사 상에서도 이상 소견을 보이지 않았다.

혈액 검사 상 혈색소는 11.2 g/dL이었고, AST/ALT 39 IU/L (- 40 IU/L)/28 IU/L (-40IU/L)이었으며, 혈장 암모니아는 33 μ mol/L (10 - 35 μ mol/L)으로 정상이었다. 동맥혈 가스분석 상 pH 7.45, pCO<sub>2</sub> 28.5 mmHg, pO<sub>2</sub> 94 mmHg, bicarbonate 19.4 mmEq/L이었다. 혈장 아미노산 분석 상 아미노산의 농도는 정상이었으나, 소변 유기산 분석 상 3-methylcrotonylglycine이 594.35 mmol/mol cr (0-2 mmol/mol cr)으로 증가되었고, 3-hydroxyisovaleric acid도 568.87 mmol/mol cr (0-50 mmol/mol cr)으

로 증가되어 있었다. 3-MCCD의 의심 하에 시행한 유전자 검사 상 환자는 *MCCC2* 유전자에 c.[838G>T]+[838G>T] (p.[D280Y]+[D280Y])의 homozygous missense mutation을 가지고 있었다 (Fig. 1). 3-MCCD의 진단 하에 Leucine 제한 식이와 L-카르니틴을 처방하여 복용하였다. 생후 3세 8개월까지 경과 관찰 한 경과, 환자는 특수분유 복용을 잘 하지 못하였고, 대부분 일반 분유와 일반 식이를 섭취하였다. 하지만, 경과 관찰 기간 동안 특별한 대사 이상 상태는 발생하지 않았고, 정상 발달을 보였으며, 키는 100.8 cm (75 퍼센타일), 체중 17.7kg (97 퍼센타일)이었고, 두위도 50 cm (50 - 97 퍼센타일)이었다. 당시 검사 한 혈중 아미노산은 정상 범위였으며, 요 중 3-methylcrotonylglycine이 355 mmol/mol cr (0-2 mmol/mol cr)으로 증가되었고, 3-hydroxyisovaleric acid도 401 mmol/mol cr (0.7-14.4 mmol/mol cr)으로 이전과 큰 변화 없었다.

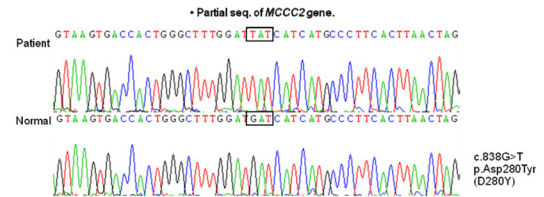


Fig. 1. The homozygous *MCCC2* mutations identified in the patient.

## 고찰

3-MCCD는 이전에는 비교적 드문 질환으로 인식되었으나, 신생아에서 tandem mass spectrometry를 이용한 대사질환에 대한 광범위한 선별검사가 가능해지면서, 가장 흔하게 발견되는 대사 이상 질환의 하나로 여겨지고 있으며, 그 빈도는 약 5만 명 당 1명으로 예상되고 있다<sup>4,6</sup>. 신생아 스크리닝을 통해 발견되는 대부분의 환자는 무증상을 보이거나 이들에

대한 유전 상담의 과정이 쉽지 않은데, 일부의 환자는 전신의 이화상태에 피곤함이나 전신 쇠약 감의 경미한 비특이적 증상을 보이거나 발달 지연을 보이기 때문이다. 이로 인해 성장과 발달 과정에서 철저한 식이요법을 강요하기도 쉽지 않고, 이의 필요성 또한 의문시 되는 상황이다. 대부분의 환자의 부모들도 식이요법의 어려움을 호소한다. 본 증례의 환자도 철저한 식이요법의 어려움을 호소하였고 이를 철저히 지키지 못하였으나, 경과 관찰 기간 중에 특별한 대사 이상의 징후나 발달 지연의 징후가 보이지 않았다. 따라서, MCG로 진단되는 환자의 경우 개개인의 증상의 유무와 발달상태에 대한 평가에 따라 개별적인 관리의 필요성을 고려해야 할 것이다.

하지만, 일부 환자의 경우 증상이 있을 수 있다는 점을 고려하여 이에 대한 보호자 교육이 중요하다. 특히, 일부 환자의 경우 감염 등으로 인한 전신 이화상태의 경우 고암모니아혈증, 케톤산혈증이나 저혈당증이 있을 수 있음을 주지 시켜야 하며, 발달 상태 평가에 따른 식이요법의 조절의 필요성과 장기기간의 경과 관찰의 필요성을 교육 시켜야 한다<sup>7</sup>. 3-MCCD 결핍에 의해 축적된 3-methylcrotonyl-CoA는 glycine이나 carnitine과 결합되어 3-hydroxyisovaleric acid (3-HIVA), 3-hydroxyisovalerylcarnitine(3-HIVC)와 3-methylcrotonylglycine (3-MCG)이 된다. 이들과 함께 축적된 acyl-CoA는 요소 회로의 작동을 억제하여 고암모니아혈증을 야기할 수 있으며, 또한 유리 CoA의 이용을 변화시켜 사립체막을 통한 CoA-carnitine 교환과정을 저해하여 다른 지방산이나 아미노산 대사과정을 억제하여 저혈당증, 대사성 산증, 케톤산증 등을 초래할 수 있다<sup>8</sup>. 이에 따른 카르니틴의 결핍이 동반되므로, 카르니틴의 공급이 필요하다.

3-MCCD의 진단은 진단은 혈액의 acylcarnitine profile과 소변 내 유기산 분석으로 가능하나, 혈액

림프구나 피부 섬유모세포를 배양하여 3-MCC의 효소 활성도를 측정하여 확진 할 수 있으며, 본 증례와 같이 유전자적 분석으로 진단할 수 있다. 3-MCC는  $\alpha$  와  $\beta$  아단위로 구성되어, 이들은 각각 *MCCC1*와 *MCCC2* 유전자로부터 전사되고, 본 증례의 환자는 *MCCC2* 유전자에 p.[D280Y] 동형접합자의 돌연변이를 가지고 있었고, 이는 이전 국내 증례에서 보고된 돌연변이이다<sup>9</sup>. 우리나라에서는 그간 소수의 3-MCCD 증례 보고가 있었으나, 유전적으로 진단된 3-MCCD 환자의 보고는 1례에 불과하다<sup>9</sup>. 향후 좀 더 많은 환자의 진단을 통하여 우리나라에서의 3-MCCD 환자의 유전학적 특징에 대한 조사가 필요하다.

## 국문 초록

3-Methylcrotonylglycinuria (3-MCCD)는 상염색체 열성 질환으로 3-methylcrotonyl-CoA carboxylase (3-MCC)의 결핍에 의해 발생한다. 최근 신생아시기에 대사이상질환 선별검사의 도입과 더불어 본 질환의 유병률이 증가하고 있다. 본 질환의 환자 대부분이 무증상이나 일부에서 신경학적 이상이 동반되어 유전상담에 어려움을 겪고 있다. 본 보고에서는 신생아 선별검사를 통하여 발견되어 3-MCCD로 진단되어 4세까지 정상 발달을 보이는 증례를 보고한다. 환자는 *MCCC2* 유전자에 p.[D280Y]+[D280Y] 돌연변이를 가지고 있다. 향후 국내외 3-MCCD 환자들의 임상양상과 유전학적 특성에 대한 고찰이 필요하다.

## Acknowledgement

This report was supported in part by a grant of the Korea Healthcare Technology R&D Project, Ministry of Health, Welfare and Family Affairs, Republic of Korea (Grant No. A080588).

## References

1. 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.
2. Song J, Wurtele ES, Nikolau BJ. Molecular cloning and characterization of the cDNA coding for the biotin-containing subunit of 3-methylcrotonyl-CoA carboxylase: identification of the biotin carboxylase and biotin-carrier domains. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 1994;91:5779-83.
3. Dantas MF, Suomala T, Randolph A, Coelho D, Fowler B, Valle D, et al. 3-Methylcrotonyl-CoA carboxylase deficiency: mutation analysis in 28 probands, 9 symptomatic and 19 detected by newborn screening. *Hum Mutat.* 2005;26:164.
4. Stadler SC, Polanetz R, Maier EM, Heidenreich SC, Niederer B, Mayerhofer PU, et al. Newborn screening for 3-methylcrotonyl-CoA carboxylase deficiency: population heterogeneity of MCCA and MCCB mutations and impact on risk assessment. *Hum Mutat.* 2006;27:748-59.
5. Liu W, Icitovic N, Shaffer ML, Chase GA. The impact of population heterogeneity on risk estimation in genetic counseling. *BMC Med Genet.* 2004;5:18.
6. Koeberl DD, Millington DS, Smith WE, Weavil SD, Muenzer J, McCandless SE, et al. Evaluation of 3-methylcrotonyl-CoA carboxylase deficiency detected by tandem mass spectrometry newborn screening. *J Inher Metab Dis.* 2003;26:25-35.
7. Ficicioglu C, Payan I. 3-Methylcrotonyl-CoA carboxylase deficiency: metabolic decompensation in a noncompliant child detected through newborn screening. *Pediatrics.* 2006;118:2555-6.
8. Roschinger W, Millington DS, Gage DA, Huang ZH, Iwamoto T, Yano S, et al. 3-Hydroxyisovaleryl carnitine in patients with deficiency of 3-methylcrotonyl CoA carboxylase. *Clin Chim Acta.* 1995;240:35-51.
9. Kim JK. A Case of Asymptomatic 3-methylcrotonylglycinuria Detected by Tandem Mass Spectrometry in Newborn Screening. *Korean J Pediatr.* 2004;47:912-6.