

# MTHFR 유전자의 돌연변이와 hyperhomocysteinemia에 의한 stroke

울산대학교 의과대학, 서울아산병원 소아청소년병원 소아청소년과\*, 의학유전학센터†

이범희<sup>\*, †</sup> · 김구환<sup>†</sup> · 정창우<sup>\*</sup> · 이진<sup>\*</sup> · 최진호<sup>\*</sup> · 유한욱<sup>\*, †</sup>

## 초 록

고호모시스테인혈증(hyperhomocysteinemia)은 호모시스테인과 메티오닌의 대사과정에 관여하는 여러 효소들의 결핍에 의해 발생할 수 있으며, 대표적인 효소 결핍으로는 cystathionine beta-synthase (CBS) 결핍증, Methionine synthase (MS) 결핍증, methylenetetrahydrofolate reductase (MTHFR) 결핍증이 있다. 이들은 고호모시스테인혈증을 보이거나 임상증상, 메티오닌의 동반 상승, 거대적아구성빈혈, 메칠말로닌산뇨증등의 동반 여부등을 토대로 감별진단에 도움을 받을 수 있다. 본 연구자는 뇌혈전증과 뇌졸중을 동반하는 고호모시스테인혈증의 원인으로 MTHFR 유전자의 돌연변이를 발견한 증례를 경험하였기에 이를 보고하는 바이다.

## 서 론

고호모시스테인혈증(hyperhomocysteinemia)은 호모시스테인과 메티오닌의 대사과정에 관여하는 여러 효소들의 결핍에 의해 발생할 수 있으며, 만성 신기능저하와 같은 후천적 질환, 흡연, 고지질혈증 치료제의 합병증에 의해서도 발생할 수 있다.

고호모시스테인혈증은 혈전색전증의 위험성을 높이며, 선천성인 경우 정신지체, 거대적아구성빈혈, 다양한 신경학적, 정신적 질환이 발생할 수 있다. 선천적 고호모시스테인 혈증을 일으킬 수 있는 대표적 질환에는 cystathionine beta-synthase (CBS) 결핍

증, Methionine synthase (MS) 결핍증, methylenetetrahydrofolate reductase (MTHFR) 결핍증 등이 있다<sup>1)</sup>.

이들은 혈액 내 호모시스테인의 증가 정도, 메티오닌의 동반 상승여부, 임상 발현 양상 등을 통해 감별진단에 도움을 받을 수 있고 효소 검사나 유전자 검사로 확진을 할 수 있다. 본 저자들은 고호모시스테인 혈증으로 발현하여 MTHFR 결핍증으로 진단된 환자를 경험하였기에 이에 대한 보고를 하고자 한다.

## 증 례

20세 남자 환자가 오심, 구토, 전신성 경련, 좌측 반신의 근력저하가 발생하였다. 환자는 정신 지체나 경련, 뇌졸중 등의 가족력이 없었으나, 경미한 지능 저하가 있었다. 키가 188 cm으로 97백분위수를 초과하였다. 내원 당시 응급실에서 시행한 대뇌 CT상 dural sinus thrombosis with venous infarction in right parietal lobe의 소견이 보였다. 대뇌 MR 상에는 superior sagittal sinus와 right transverse sinus전반에 걸쳐있는 혈전이 발견되었다. 혈액응고능력을 파악하기 위해 시행한 혈액응고인자들에 대한 분석은 정상이었으며, 자가 면역학적 질환의 가능성을 배제하기 위해 시행한 lupus anticoagulant, anticardiolipin antibody, antinuclear antibody, anti-neutrophil cytoplasmic antibody, anti-ds-DNA, 혈청 보체 C3, C4 등은 모두 정상이었다. 그러나, 혈장의 호모시스테인이 115.2 μ

mol/L (정상범위, 5-15  $\mu$ mol/L)으로 증가되어 있었다. 안과 검진상 lens dislocation은 없었으며, 비타민 B12 171 pg/mL (정상범위, 211-911  $\mu$ mol/L), folic acid는 2.7 ng/mL (정상범위, >5.4 ng/mL)으로 감소되어 있었으나, 빈혈의 소견은 발견되지 않았다. 환자의 MTHFR 유전자 c.677C 부위의 유전자형이 TT형으로 thermolabile variant임이 확인되었다. 이후 환자는 비타민 B복합제제와, folic acid, 항응고제를 복용하여 왔다. 그러나 5년 동안의 치료에도 혈액 내 호모시스테인의 증가가 지속되어서 의학유전학 센터에 방문하게 되었다. 내원 당시 시행한 검사 상 96  $\mu$ mol/L으로 여전히 증가되어 있었으며, 함께 시행한 혈액 아미노산 분석 상 메치오닌은 11  $\mu$ mol/L (정상범위, 10-42  $\mu$ mol/L)으로 정상이었다. 환자가 MTHFR 유전자에 thermolabile variant인 TT형 외에 MTHFR의 기능결핍이 있을 가능성을 의심하게 되어 환자의 말초혈액의 백혈구에서 DNA를 추출 후 MTHFR 유전자의 전사부위 전체를 조사한 결과 환자는 p.Arg357His+Gly390Asp의 두 가지 돌연변이를 보유하고 있었다. 두 돌연변이는 모두 이전에 보고된 바가 없는 돌연변이로, In Silico 분석 상 돌연변이의 가능성을 강력히 시사하는 소견을 보였다. 환자는 MTHFR 결핍증 확진에 Betaine, 비타민B 복합제제, hydroxycobalamin, folic acid를 처방하였고, 치료 10에 시행한 호모시스테인은 60  $\mu$ mol/L으로 감소되어 있었다.

## 고 찰

호모시스테인은 CBS에 의해서 cystathionine으로 분해되며, 또한 MS에 의해서 Methionine의 합성에 이용된다. 이 단계에서 folic acid는 tetrahydrofolate로 합성되어 MS의 조효소로 작용한다. 이외에도 비타민 B2, B12가 조효소로 작용한다. MTHFR은 이 과정에서 tetrahydrofolate의 재순환에 관여하는 효소이다. 이 중 CBS 결핍, MS 결핍, MTHFR 결핍에 의한 고호모시스테인혈증이 호

모시스테인 대사와 관련된 대표적 유전질환이다. 이들은 임상상과 호모시스테인의 증가정도, 메치오닌의 동반 상승 정도에 따라 감별진단이 어느 정도 가능하다<sup>2-4)</sup>.

CBS의 결핍의 경우 말판 증후군과 비슷한 임상양상을 보이고, 안구의 렌즈 탈구가 보이며, 혈중 호모시스테인이 150  $\mu$ mol/L를 초과하는 고도 상승을 보이는 경우가 대부분이며, 메치오닌의 동반 상승을 보인다. 이에 반해 MS 결핍증이나 MTHFR 결핍증의 경우는 메치오닌의 혈중 농도가 정상이거나 감소하는 양상을 보인다. MS 결핍증과 MTHFR 결핍증의 경우에도 혈중 호모시스테인이 150  $\mu$ mol/L를 넘는 경우가 많으나, MS 결핍증은 cobalamin 생성의 장애에 의해서 소변에서 methylmalonic acid가 증가하고, megaloblastic anemia가 발생한다.

이외에 MTHFR의 thermolabile variant, 즉 c.677C>T (p.Ala222Val)의 경우는 특히 백인종에서 동형접합자의 빈도가 높은 것으로 알려져 있으며, 이 유전자형을 가진 환자의 경우 조기 성인기에 혈관질환이 생기는 것으로 알려져 있다. 그러나 이러한 경우는 혈중 호모시스테인이 30-40  $\mu$ mol/L으로 중등도의 상승을 보인다. 그리고 또한 이들은 신경학적 증상이 없는 것으로 알려져 있다<sup>1-4)</sup>.

본 환자는 MTHFR의 thermolabile variant를 동형접합자로 가진 환자였으나, 혈중 호모시스테인의 고도 증가와 신경학적으로 정신 지체를 보이고 있었고, 혈중 메치오닌이 정상이고, 빈혈이 없어 thermolabile variant외에 MTHFR의 결핍을 의심하게 되었고, 유전자 검사를 통해 확진을 한 증례이다.

MTHFR결핍의 치료에는 호모시스테인에서 메치오닌 형성에 조효소로 작용하는 betaine의 치료가 필요하며, tetrahydrofolate의 재순환을 돕는데 필요한 비타민 B2, B12와 Folate가 필요하다.

## 참 고 문 헌

- 1) Baric, I. et al. S-adenosylhomocysteine hydrolase

- deficiency in a human: a genetic disorder of methionine metabolism. *Proc Natl Acad Sci U S A* 101, 4234-9 (2004).
- 2) Blom, H.J. & Smulders, Y. Overview of homocysteine and folate metabolism. With special references to cardiovascular disease and neural tube defects. *J Inherit Metab Dis* 34, 75-81 (2011).
- 3) Skovby, F., Gaustadnes, M. & Mudd, S.H. A revisit to the natural history of homocystinuria due to cystathionine beta-synthase deficiency. *Mol Genet Metab* 99, 1-3 (2010).
- 4) Testai, F.D. & Gorelick, P.B. Inherited metabolic disorders and stroke part 2: homocystinuria, organic acidurias, and urea cycle disorders. *Arch Neurol* 67, 148-53 (2010).