

3-methyl-crotonyl-CoA carboxylase deficiency 환자의 임상경과와 분자유전학적 특성

울산대학교 의과대학, 서울아산병원 소아청소년병원, 소아청소년과*, 의학유전학센터†
선천성기형 및 유전질환 유전체연구센터†

정창우* · 김구환† · 이범희*, †, ‡ · 이진† · 최진호* · 유한옥*, †, ‡

= Abstract =

MCG는 3-methylcrotonyl-CoA의 결핍으로 발생하는 선천성 leucine 대사 장애이다. 무증상에서 간질지속증 등의 다양한 임상양상을 보이며 주로 신생아대사이상선별검사서 의심되어, 소변 유기산 검사를 통해 3-hydroxyisovaleric acid의 증가의 소견이 보인다. 치료는 leucine 제한 식이와 L-carnitine의 복용 등의 식이요법이 있다. 서울아산병원에서 MCG로 확진된 9가계 11명의 환자를 대상으로 임상상과 분자 유전학적 특성을 조사하였다. 9명은 신생아 대사이상검사로 발견되었으며, 나머지 2명은 가족검사를 통해서 진단되었다. 총 2-10세(2.6±1.96년)까지의 관찰 기간 동안 모든 환자는 정상 발달을 보였으며, 신경학적 이상이나 대사불균형의 이상소견은 보이지 않았다. 총 18개의 대립유전자 중 17개에서 돌연변이를 발견하였으며, p.D280Y 돌연변이가 66.7%의 대립유전자에서 확인되어, 한국인 MCG에서 흔한 돌연변이임을 알 수 있었다. 또한 p.S342K, p.P459S, p.552S, p.Q496H, p.T556A 등 대부분의 돌연변이가 이전에 보고된 바가 없던 돌연변이로 한국인 MCG환자의 유전학적 특성이 다른 민족과 다름을 시사한다.

Key words: MCG, 3-methylcrotonyl-CoA carboxylase deficiency, MCCC1, MCCC2

Abbreviations: MCG, methylcrotonylaciduria; CoA, coenzyme A; MCC, methylcrotonyl-CoA carboxylase; 3-HIVA, 3-hydroxyisovaleric acid;and C5-OH, 3-hydroxyisovaleryl-L-carnitine

서 론

MCC (EC 6.4.1.4)는 biotin-dependent carboxylase로 leucine catabolic pathway의 4번째 단계에 있어 3-methylcrotonyl-CoA을 3-methylglutaconyl-CoA로 변환시킨다. MCC는 사립체에 존재하는 효소로서 α와 β 아단위로 구성되어 있으며, 이들은 각각 *MCCC1*과 *MCCC2* 유전자로부터 전사된다¹⁾. MCC의 선천적 결핍은 3-methylcrotonylglycinuria (MCG, MIM #210200)을 야기하며, 이 질환은 상염색체 열성의 유전방식을 보인다^{1, 2)}.

MCG 환자는 심각한 신생아 시기 발현부터 무증

상의 성인까지 매우 다양한 임상양상을 나타낸다³⁾. MCG 환자는 급성 발현 전 6개월에서 3년까지 보통 정상 성장과 발달을 보이며, 증상에는 잦은 감염, 수유곤란, 구토, 기면, 무호흡, 근긴장도 저하, 경련, 지체장애 등이 있다⁴⁻⁶⁾. 임상양상의 다양성으로 인해 환자의 보호자와 의료진 모두 신생아 선별검사의 필요성에 의문을 표하기도 한다⁷⁾.

저자들은 MCG로 진단된 환아들의 임상양상과 유전자 검사를 통한 *MCCC* 유전자의 돌연변이 양상을 보고하고자 한다.

Materials and methods

서울아산병원에서 MCG로 진단된 환아 8명과 타

원에서 진단된 후 서울아산병원에서 외래 경과관찰 중인 3명, 총 11명을 추적 관찰하여 임상 경과를 분석하였다. 유전자 분석은 말초혈액의 백혈구를 통해 얻은 DNA에서 *MCCC1*의 19개, *MCCC2*의 17개 exon과 exon-intron 경계부위의 염기서열을 분석하였다.

않았으며, 발달과 성장은 모두 정상조건을 보였다. 상기도 감염 등의 스트레스 상황에서도 대사과정의 불균형의 이상소견은 보이지 않았다. 본원에서 추적 관찰 중인 환자 1-8은 leucine 제한 식이와 L-carnitine 을 복용하고 있었으며, 환자5는 설사로 인하여 L-carnitine은 중단하였다.

결 과

비혈연관계인 9가계에서 총 11명의 환아들이 소변 유기산 분석과 유전자 돌연변이의 발견을 통하여 진단되었다(Table 1).

1. 임상양상

환자의 성비는 남:녀 5:6였고, 환자 10, 11을 제외한 환자 모두 선천성 대사이상 검사 선별에서 의심되어 방문하였으며 소변 유기산 검사와 유전자분석을 시행하여 진단되었다. 환자 10, 11은 환자 9의 형제로 환자 9가 신생아 선별검사에서 진단되어 가족 검사로 시행한 검사에서 진단이 된 경우이다. 11명의 환자모두 2-10세(2.6±1.96년)까지의 관찰 기간동안 경련이나 지능 저하 소견은 보이고 있지

2. 유전자 분석

DNA 분석 상에서는 환자 11명 모두 *MCCC1*의 모든 염기서열은 정상이었고, *MCCC2* 유전자에서 돌연변이가 확인되었다. 총 9가계의 18 대립유전자 중 17개의 대립유전자(94.4%)에서 돌연변이가 발견되었다. p.D280Y, p.S342K, p.Q496H, p.P552S, p.T556A, p.P459S의 총 6종의 돌연변이가 발견되었으며, 모두 missense mutation이었다. 이중 p.D280Y는 총 18개 대립유전자 중 12개의 대립유전자(66.7%)에서 발견되었으며, 특히 5가계는 이 돌연변이를 동형접합자로 보유하고 있었다. 이외에 p.S342K, p.P459S, p.552S, p.Q496H, p.T556A 등은 novel variant였으며, *in silico analysis*상에서 이들은 모두 돌연변이로 예측되었다.

Table 1. Clinical and Molecular Genetic Findings of 11 Patients with MCG

Patient	presentation	urine 3-HIVA (0.7-14.4 mmol/mmol Cr)	urine 3-MCG (0 mmol/mmol Cr)	<i>MCCC2</i> mutation	
1	1 (4y,F)	Neonatal screening	1929	319	c.[838G>T]+[838G>T] (p.[D280Y]+[D280Y])
2	2 (6y,F)	Neonatal screening	8	34	c.[1448G>C]+[1666A>G] (p.[Q496H]+[T556A])
3	3 (6y,F)	Neonatal screening	569	594	c.[838G>T]+[838G>T] (p.[D280Y]+[D280Y])
4	4 (3y,M)	Neonatal screening	95	183	c.[838G>T]+[1654C>T] (p.[D280Y]+[P552S])
5	5 (2y,F)	Neonatal screening	218	483	c.[838G>T]+[838G>T] (p.[D280Y]+[D280Y])
6	6 (1y,F)	Neonatal screening	363	420	c.[838G>T]+[838G>T] (p.[D280Y]+[D280Y])
7	7 (1y,M)	Neonatal screening	721	2013	c.[838G>T]+[838G>T] (p.[D280Y]+[D280Y])
8	8 (3y/F)	Neonatal screening	31	166	c.[1025G>A]+[?] (p.S342K+[?])
9	9 (6y/M)	Neonatal screening	430	212	
10	10 (9y/M)	Family member screening	340	87	c.[838G>T]+[1375C>T] (p.[D280Y]+[P459S])
11	11 (10y/M)	Family member screening	356	92	

3-HIVA, 3-hydroxyisovaleric acid; and 3-MCG, 3-methylcrotonylglycine

고 찰

신생아 선별검사를 통해 발견되는 대부분의 MCG 환자는 무증상이지만, 이들에 대한 유전 상담의 과정이 쉽지는 않다. 일부 환자에서 발열이나 병적 상태에서 피곤함이나 전신 쇠약감의 경미한 비특이적 증상을 보이거나 경련, 발달지연, 간질지속증의 증세를 보이기도 하기 때문이다⁸⁻¹⁰. MCC 결핍에 의해 축적된 3-methylcrotonyl-CoA는 glycine이나 carnitine과 결합하여 3-HIVA, 3-C5-OH와 3-methylcrotylglycine이 되며 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, 대사성산증, 케톤산증 등을 초래할 수 있다^{8, 11}. 본원에서 추적관찰 중인 환자들에게는 L-carnitine 보충과 leucine 제한식을 시행하여 carnitine 결핍을 예방하였고, 추적관찰기간 동안 환자들은 모두 경련이나 고암모니아혈증, 발달지연 등의 증세는 보이지 않았다. MCG 환자에서 식이요법 등의 적극적 치료의 필요성에 대해서는 아직도 논란이 많다. 특히, 특수분유에의 높은 순응도를 지속적으로 유지하는 것은 환자나 가족 모두에게 힘든 일이다. 이에 대해서는 순응도에 따른 좀더 장기간의 경과를 평가함으로써 치료의 필요성을 판단해야 할 것으로 보인다.

MCG의 진단은 혈액의 acylcarnitine profile과 소변 유기산 분석으로 가능하지만, 혈액 림프구나 피부 섬유모세포를 배양하여 MCC의 활성도를 측정하여 확진할 수 있으며, 유전자적 분석도 가능하다. 본 연구의 특이한 점은 본 연구에 환자들 모두가 *MCCC2* 유전자에서만 돌연변이를 보유하고 있으며 p.D280Y 돌연변이가 매우 흔한 돌연변이라는 점이다. p.D280Y 돌연변이는 이전에 국내에서 보고된 돌연변이이나 기능연구를 통하여 확진되지는 않았

다¹². 일본에서는 Reye-like syndrome을 일으킨 MCG환자에서 보고된 적이 있다¹⁰. 우리 환자에서는 p.D280Y 돌연변이는 66.7%의 빈도로 발견되어 founder effect가 있음을 시사한다.

이외에도 우리나라 MCG환자에서 발견된 돌연변이가 대부분 novel variant 였던 점은 우리나라 MCG 환자의 분자 유전학적 특성이 다른 민족과 다를음을 시사한다.

참 고 문 헌

- 1) Gallardo ME, Desviat LR, Rodriguez JM, et al. The molecular basis of 3-methylcrotonylglycinuria, a disorder of leucine catabolism. *Am J Hum Genet* 2001;68:334-46.
- 2) Baumgartner MR, Almashanu S, Suormala T, et al. The molecular basis of human 3-methylcrotonyl-CoA carboxylase deficiency. *J Clin Invest* 2001;107:495-504.
- 3) Dantas MF, Suormala T, Randolph A, 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) Bannwart C, Wermuth B, Baumgartner R, Suormala T, Weismann UN. Isolated biotin-resistant deficiency of 3-methylcrotonyl-CoA carboxylase presenting as a clinically severe form in a newborn with fatal outcome. *J Inherit Metab Dis* 1992;15:863-8.
- 5) Baykal T, Gokcay GH, Ince Z, et al. Consanguineous 3-methylcrotonyl-CoA carboxylase deficiency: early-onset necrotizing encephalopathy with lethal outcome. *J Inherit Metab Dis* 2005;28:229-33.
- 6) Friebe D, von der Hagen M, Baumgartner ER, et al. The first case of 3-methylcrotonyl-CoA carboxylase (MCC) deficiency responsive to biotin. *Neuropediatrics* 2006;37:72-8.
- 7) Gennaccaro M, Waisbren SE, Marsden D. The knowledge gap in expanded newborn screening: survey results from paediatricians in Massachusetts. *J Inherit Metab Dis* 2005;28:819-24.
- 8) Dirik E, Yis U, Pasaoglu G, Chambaz C, Baumgartner MR. Recurrent attacks of status epilepticus as predominant symptom in 3-methylcrotonyl-CoA car-

- boxylase deficiency. *Brain Dev* 2008;30:218-20.
- 9) Eminoglu FT, Ozcelik AA, Okur I, et al. 3-Methylcrotonyl-CoA carboxylase deficiency: phenotypic variability in a family. *J Child Neurol* 2009;24:478-81.
- 10) Uematsu M, Sakamoto O, Sugawara N, et al. Novel mutations in five Japanese patients with 3-methylcrotonyl-CoA carboxylase deficiency. *J Hum Genet* 2007;52:1040-3.
- 11) Roschinger W, Millington DS, Gage DA, et al. 3-Hydroxyisovalerylcarnitine in patients with deficiency of 3-methylcrotonyl CoA carboxylase. *Clin Chim Acta* 1995;240:35-51.
- 12) JK. K. A Case of Asymptomatic 3-methylcrotonylglycinuria Detected by Tandem Mass Spectrometry in Newborn Screening. *Korean J Pediatr* 2004;47:912-6.