

단독성 고메티오닌혈증 환아들의 임상적 특성과 유전자 분석

순천향대학교 의과대학 소아과학교실

유상수 · 이민희 · 이정호 · 이동환

Clinical Findings and Genetic Analysis of Isolated Hypermethioninemia Patients in Korea

Sang Soo Yoo, Min Hee Rhee, Jeongho Lee, Dong Hwan Lee

Department of Pediatrics, Soonchunhyang University Hospital, Seoul, Korea

Purpose: MAT-I/III deficiency by MAT1A gene mutation causes isolated hypermethioninemia, which is considered to be a clinically benign disease. But in some patients, mental retardation, developmental delay, myelination disorder may be shown. This study was performed to find out the clinical manifestations and genetic characteristics of patients with isolated hypermethioninemia.

Methods: Clinical, biochemical and genetic analysis were done to 10 patients with isolated hypermethioninemia who were referred to department of pediatrics, Soonchunhyang University Hospital from March 1999 to March 2012.

Results: At first visit, all patients' mean plasma methionine level was 5.5 mg/dL (2.1-14.6) and there were no increase of amino acid levels including homocystine in all patients. Serum homocysteine level was evaluated in seven patients who visited after year 2003, and ranged from 4.96 to 11.15 μmol/L (normal <25 μmol/L). Methionine restricted diet was started to all patients. Nine patients who managed regularly showed normal development, but one patient whose initial plasma methionine level was 14.6 mg/dL showed language delay at 1 year of age and was diagnosed as mild mental retardation (IQ=66) at 6 years of age. Genetic analysis was done to eight patients, R264H mutation was identified in seven patients. Also, both R299C and R356Q mutation were identified in one patient.

Conclusion: Clinical findings in patients with isolated hypermethioninemia were generally good, but one patient showed mental retardation and language difficulty. R264H mutation which usually inherits as an autosomal dominant trait was most frequently found in our patients, and R299C/R356Q mutation were also identified.

Key words: Methionine, Methionine adenosyltransferase

서 론

유전성 대사질환에 대한 신생아 선별검사가 국내에

도입된 이후로 현재 모든 신생아에게 페닐케톤뇨증, 호모시스틴뇨증, 단풍당뇨증, 갈락토스혈증, 선천성 갑상선기능저하증, 선천성 부신과형성증에 대한 선별검사를 무료로 시행하고 있으며, 이 외에도 탄넴메스 검사를 통하여 43종 이상의 아미노산, 유기산, 지방산 대사이상질환을 발견할 수 있다¹⁾. 이 중 호모시스틴뇨증에 대한 검사로 메티오닌 수치를 측정하게 되며, 선별검사를

책임저자: 이동환, 서울특별시 용산구 한남동 대사관길 22
순천향대학교 의과대학 소아과학교실
Tel: 02)709-9341, Fax: 02)794-5471
E-mail: ldh@schmc.ac.kr

통한 빠른 진단과 치료로 지능저하, 수정체 탈구, 골격계 이상, 혈관 합병증 등을 예방할 수 있다²⁾.

호모시스틴뇨증 외에도 신생아 선별검사에서 메티오닌이 상승할 수 있는 경우에는 단독성 고메티오닌혈증, 일과성 고메티오닌혈증, 그 외 메티오닌이 호모시스틴으로 탈메틸화 되는데 관여하는 효소의 변이가 있는 영아 외에도 갈락토스혈증, 타이로신혈증, 단백질 과다섭취, 미숙아, 간질환 등이 있다³⁾. 이 중에서 Methionine adenosyltransferase (MAT) I/III 결핍증에 의한 단독성 고메티오닌혈증은 대부분 양호한 경과를 보이거나 일부에서는 지능저하, 발육지연 등을 보일 수 있으므로 감별에 주의를 요한다^{4, 5)}.

이번 연구에서는 신생아 선별검사에서 메티오닌의 상승이 있어 본원으로 의뢰된 환자 중 단독성 고메티오닌혈증으로 진단된 10명의 환아들을 추적 관찰하여 임상적, 생화학적, 유전자 분석을 시행하였고 결과에 대하여 이전의 문헌고찰을 통하여 비교하였다.

대상 및 방법

1. 대상

1999년 3월부터 2012년 3월까지 선천성 대사질환에 대한 신생아 선별검사서 메티오닌의 상승이 확인되어 본원으로 의뢰된 환자 중 단독성 고메티오닌혈증으로 진단된 10명의 환아들을 대상으로 하였다.

2. 방법

입원 또는 외래 의무 기록을 후향적으로 분석하여 각 환아들의 신생아 선별검사상 메티오닌 수치, 첫 내원시와 저메티오닌 식사요법 시행 및 이후 추적 관찰 당시의 병력, 임상증상, 진찰조건, 혈장 및 소변 아미노산 분석과 혈중 호모시스테인 측정, 간기능 검사, 유전자 검사를 분석하였다.

메티오닌이 지속적으로 상승되어 있으면서 호모시스테인을 포함한 다른 아미노산의 상승이 없는 경우를 단독성 고메티오닌혈증으로 진단하였고, 저메티오닌 식사

요법으로 영아기에는 저메티오닌 특수분유를 사용하였고 이후에는 저단백식사를 시행하였다.

환자의 부모에게서 유전자 분석에 대한 동의를 구한 이후 환자의 혈액을 채혈하여 MAT1A 유전자의 모든 엑손 부위의 염기서열을 직접 염기서열 분석법으로 확인하였다.

결 과

1. 역학

조사 대상은 남아 5명, 여아 5명으로 1:1의 성비를 보였다. 연령별 분포를 보면 생후 8-132일로 평균 38.6일이었다. 내원 당시 환아들의 임상증상은 없었으며 특이 진찰조건도 보이지 않았다.

2. 검사실 소견

신생아 선별검사서 수치의 상승은 확인되었으나 정확한 수치를 확인할 수 없었던 3명을 제외하고 총 7명의 메티오닌 수치는 1.5-3.7 mg/dL로 평균 2.1 mg/dL를 보였다. 내원시 혈장 아미노산 분석에서 메티오닌 수치는 2.1-14.6 mg/dL로 평균 5.5 mg/dL를 보였고, 모든 환아들에서 호모시스틴은 검출되지 않았다. 2003년 이후에 내원한 환아들에서 혈청 호모시스테인 수치를 측정하였고 4.96-11.15 $\mu\text{mol/L}$ 의 분포를 보였으며 모두 정상범위 이내였다. 소변 아미노산 분석에서 메티오닌은 0.15-2.66 mmol/g.Cr으로 모든 환아들에서 정상범위보다 높았으며, 호모시스틴은 검출되지 않았다. 내원 시 간수치는 2명의 환아들에서만 SGPT가 경도로 상승되어 있었다(Table 1).

3. 치료와 추적 관찰

일과성 고메티오닌혈증이 의심되었던 환아들(환아 #7, #9)를 제외하고는 내원 이후 평균 17일(12-26) 후에 저메티오닌 식사요법을 시행하였다. 식사요법을 시행하고 평균 1개월 후에 메티오닌 수치를 재측정하

였고 치료 시작시 메티오닌 수치에 비해 평균 1.8 mg/dL (0.5-5.8)의 감소를 보였다. 이후 3개월 간격으로 메티오닌 수치를 추적 관찰하였고, 메티오닌 수치가 정상화되기까지 1.0-83.5개월로 다양한 분포를 보였다 (Table 2). 평균 5.7년(1.6-13.2) 동안 정기적으로 추적 관찰한 9명의 환아들은 정상발달을 보였으나, 환아 #1은 IQ 66으로 경도의 정신지체와 언어장애를 보였다.

모두에서 MAT1A의 돌연변이를 확인하였다. 8명 중 7명에서 R264H (c.791G>A)의 돌연변이를 확인하였고, 이 중 환아 #2와 환아 #4, 환아 #6과 환아 #8은 자매였다. R264H 돌연변이가 확인된 7명 중 5명의 부모들에서도 유전자 분석을 시행하였고 부모 중 한쪽에서 R264H 돌연변이가 확인되었다. 환아 #7에서는 R299C (c.895C>T)와 R356Q (c.1067G>A)의 돌연변이를 확인하였고 부모의 유전자 분석은 시행하지 못하였다.

4. 유전자 분석

고 찰

총 8명의 환아들에서 유전자 분석을 시행하였으며

MAT은 메티오닌과 Adenosine triphosphate (ATP)

Table 1. Clinical Characteristics in Isolated Hypermethioninemia Patients at First Visit

No	Sex	Age (day)	NST (mg/dL)		Plasma (mg/dL)		Plasma (μmol/L)		Urine (mmol/g.Cr)		OT/PT (U/L)
			Met	↑	Met	Homocystine	Homocysteine	Met			
1	M	52	↑		14.6	0	-		2.66		52/87
2	F	17	↑		7.0	0	-		0.15		32/35
3	M	20	1.5		7.0	0	-		0.82		30/19
4	F	8	2.7		3.2	0	8.14		0.96		62/22
5	F	19	2.0		3.8	0	10.57		0.41		38/24
6	F	132	↑		3.7	0	7.54		0.31		38/22
7	M	35	3.7		2.1	0	4.96		0.37		22/11
8	F	55	1.6		6.3	0	11.15		0.37		24/19
9	M	18	1.5		2.5	0	8.85		0.23		65/81
10	M	30	2.0		5.1	0	6.84		1.11		38/29

Abbreviations: NST, neonatal screening test; MET, methionine; ↑, increase of methionine level.

Table 2. Follow Up and Genetic Analysis in Isolated Hypermethioninemia Patients

No	First visit		Start treatment		After treatment		Normalization		Recent		Gene
	Age (day)	Met (mg/dL)	Age (day)	Met (mg/dL)	Met (mg/dL)	Age (month)	Met (mg/dL)	Age (yr)	Met (mg/dL)		
1	52	14.6	78	14.6	12.8	86.1	1.4	-			R264H
2	17	7.0	35	7.0	6.5	2.8	1.0	13.2			R264H
3	20	7.0	34	7.0	4.0	7.0	1.4	10.1			-
4	8	3.2	30	3.2	2.4	6.0	1.1	9.8			R264H
5	19	3.8	42	3.8	2.5	18.2	1.3	5.3			R264H
6	132	3.7	144	3.7	1.6	8.4	1.2	4.0			R264H
7	35	2.1	85	4.1	3.0	15.8	0.8	3.9			R299C/R356Q
8	55	6.3	69	6.3	0.5	3.3	0.5	1.7			R264H
9	18	2.5	77	3.6	2.5	6.9	0.5	1.7			R264H
10	30	5.1	42	5.1	4.1	14.2	1.2	1.6			-

Abbreviation: MET, methionine.

로부터 S-adenosylmethionine (SAM)을 합성하는 효소로서 3가지 형태; MAT-I, -II 그리고 -III가 알려져 있다. MAT-I과 -III는 간에 존재하며 MAT-I은 사합체이고 MAT-III는 이합체로 둘 다 MAT1A 유전자에 부호화되어 있다. MAT-II는 주로 간의조직과 태아의 간에서 발현되며 MAT2A 유전자에 부호화되어 있다. MAT1A 유전자의 돌연변이에 의하여 MAT-I/III 활성도가 감소하면 호모시스테인을 포함한 다른 아미노산은 정상 수치를 보이면서 지속적인 메티오닌 수치의 상승을 보이는 단독성 고메티오닌혈증이 발생하게 된다⁵. 현재까지 MAT-I/III 결핍증을 일으키는 30여개의 MAT1A 돌연변이가 발견되었고 이들 대부분은 염기서열의 과오돌연변이(missense mutation)에 의한⁶. MAT1A 돌연변이는 열성과 우성의 유전형식을 모두 보이는데 이 중 우성 유전을 보이는 돌연변이는 791번 염기서열이 구아닌(G)에서 아데닌(A)으로 변환되어 발생하는 R264H이다⁷⁻⁹. 우성 유전의 원인으로는 R264H가 이합체를 형성하는 부위에 위치하고 있어 정상 단량체와 결합하더라도 MAT의 활성도가 감소하기 때문으로 알려져 있다¹⁰. 1997년 Chamberlin 등⁷과 Nagao 등⁸이 R264H 돌연변이에 대하여 처음 기술한 이후로, 2005년 대만의 Chien 등¹¹이 3명, 2008년 스페인의 Couce 등¹²은 5명, 2011년 포르투갈의 Martins 등¹³은 12명의 R264H 돌연변이를 확인하였고, 이후로도 많은 예들이 보고되고 있다. 한국에서는 2002년 Kim 등¹⁴이 두 자매에서 R264H 돌연변이를 확인하였고, 2010년 Oh 등¹⁵이 2명의 R264H 돌연변이를 보고한 바 있다. 이번 연구에서는 8명의 환자들에서 유전자 분석을 시행하였고 7명에서 R264H (c.791G>A) 돌연변이가 확인되었다. R264H 돌연변이가 확인된 7명 중 5명의 부모들에서도 유전자 분석을 시행하였고 부모 중 한쪽에서 R264H 돌연변이가 발견되어 앞서 밝혀진 바와 같이 우성 유전형식을 보임을 확인할 수 있었다.

유전자 분석을 시행한 8명의 환자들 중 나머지 1명에서는 R299C (c.895C>T)와 R356Q (c.1067G>A)의 돌연변이를 확인할 수 있었다. MAT1A 돌연변이의 다른 원인으로 2010년에 Fernandez 등¹⁶이 R299C

를, 그리고 1996년에 Chamberlin 등¹⁷이 R356Q를 보고한 바 있다.

MAT-I/III 결핍증에 의한 단독성 고메티오닌혈증은 대부분 양호한 경과를 보인다. 그러나 일부에서는 지능저하, 언어장애, 발육지연, 근긴장이상 등의 신경학적 증상을 보이는 경우도 있다^{4, 5, 9, 17}. Mudd 등¹⁸은 고농도의 메티오닌이 뇌 세포안으로의 아미노산 이송을 억제하고, 뇌부종 등의 신경학적인 영향을 끼치므로 고메티오닌혈증의 치료로 메티오닌 섭취를 제한하는 방법을 시행할 수 있음을 보고한 바 있다. Chien 등¹¹은 16명의 단독성 고메티오닌혈증 환자들에서 저메티오닌 식사요법을 시행하여 평균 메티오닌 수치를 150 $\mu\text{mol/L}$ 정도로 유지하였고 신경학적 이상 증상을 보이는 환자는 없었다고 보고하였다. 한편으로는 메티오닌의 대사물인 SAM이 뇌신경의 수초화에 영향을 주며, 뇌척수액에서 낮은 농도의 SAM이 우울증, 알츠하이머병, 척수 퇴행 등의 질병과 연관이 있음이 알려졌다¹⁹. Furujo 등²⁰은 MAT I/III 결핍증으로 메티오닌 수치가 높으며 지능저하, 언어장애, MRI에서 수초화의 지연을 보이던 환자에게 SAM을 투여하여 메티오닌 수치의 변화 없이도 증상이 호전되었음을 보고하였다. 이러한 관점에서는 오히려 저메티오닌 식사요법이 SAM의 농도를 더욱 저하시켜 신경학적 증상의 발생을 조장하는 것으로 보인다. Couce 등¹²과 Martins 등¹³은 단독성 고메티오닌혈증으로 진단받은 환자들에서 일반 식사를 시행하면서 정기적으로 추적 관찰하였고 신경학적 이상 증상을 보이는 환자는 없었다고 보고하였다. 치료방법이 서로 상충되므로 Baric⁵은 경도 또는 중등도의 MAT I/III 결핍증에서는 특별한 치료 없이 정기적으로 메티오닌 수치를 추적하면서 경과관찰하고, 중증의 MAT I/III 결핍증에서는 증상이 발생하거나 MRI에서 변화가 생기면 저메티오닌 식사요법과 동시에 SAM을 투여하는 방법을 제안하기도 하였다. 이번 연구에서는 10명의 환자들에서 모두 저메티오닌 식사요법을 시행하였고, 추적 소실된 환자 #1을 제외하고는 모두 혈장 메티오닌 수치를 1.5 mg/dL 이하로 유지하였다. 환자 #1은 언어발달 지연을 보였고 경도 정신지체가 있었으나 나머지 9명의 환자들 모두 신경학적 증

상은 없었다. 환자 #1은 내원시 측정한 혈장 메티오닌 수치가 14.6 mg/dL으로 높았으며 수치가 정상화되기까지 83.5개월로 가장 오래 걸렸다. 7세경 메티오닌 수치는 정상화되었으나 이후 4년간 추적 소실되었고, 11세경 재 내원시 시행한 메티오닌 수치는 2.0 mg/dL으로 확인되었으나 brain MRI에서 수초화의 지연을 포함한 특이 이상소견은 보이지 않았다. 치료로 SAM 투여를 고려하였으나 치료 순응도가 낮으며 추적 소실되어 시행하지 못하였다. 환자의 지능저하와 언어장애가 고농도의 메티오닌에 의한 것인지 또는 저농도의 SAM에 의한 것인지는 확실치 않다. 다만 현재까지로서도 단독성 고메티오닌혈증 환자의 치료 방법이 정립되지 않은 만큼, 대부분 양성의 경과를 취하지만 일부에서는 심한 신경학적 증상이 발생할 수 있다는 것을 염두에 두고 초기 메티오닌 수치가 높은 환자에서는 저메티오닌 식이요법과 동시에 SAM을 투여하는 등의 적극적인 치료를 고려해야 할 것으로 생각된다. 또한 환자의 증상, 메티오닌 수치 측정 등의 정기적인 추적 관찰이 중요하며, 치료의 기준과 치료 방법의 정립을 위한 지속적인 연구가 필요하다.

결 론

신생아 선별검사서 메티오닌의 상승이 확인되어 본원으로 의뢰된 환자 중 총 10명의 단독성 고메티오닌혈증 환아들을 추적 관찰하였고, 7명에서는 우성 유전 형식을 보이는 R264H 돌연변이가 확인되었으며 1명에서는 R299C/R356Q 돌연변이가 확인되었다. 환아들은 대체로 양호한 경과를 보이거나 1명에서는 정신지체와 언어장애를 보였다. 신경학적 장애가 발생할 수 있다는 점을 항상 잊지 말고 조기 진단과 정기적인 추적 관찰 및 적극적인 치료가 필요하겠다.

참 고 문 헌

- 1) Lee DH. The prevalence of pediatric endocrine and metabolic diseases in Korea. *Korean J Pediatr* 2008;51:559-63.
- 2) Mudd SH, Skovby F, Levy HL, Pettigrew KD, Wilcken B, Pyeritz RE, et al. The natural history of homocystinuria due to cystathionine beta-synthase deficiency. *AM J Hum Genet* 1985;37:1-31.
- 3) Lee DH. Newborn screening of inherited metabolic disease in Korea. *Korean J Pediatr* 2006;49:1125-39.
- 4) Mudd SH, Levy HL, Tangerman A, Boujet C, Buist N, Davidson MA, et al. Isolated persistent hypermethioninemia. *AM J Hum Genet* 1995;57:882-92.
- 5) Baric I. Inherited disorders in the conversion of methionine to homocysteine. *J Inherit Metab Dis* 2009;32:459-71.
- 6) Shafqat N, Muniz JR, Pilka ES, Papagrigoriou E, Delft F, Oppermann U, et al. Insight into S-adenosylmethionine biosynthesis from the crystal structures of the human methionine adenosyltransferase catalytic and regulatory subunits. *Biochem J* 2013; 452:27-36.
- 7) Chamberlin ME, Ubagai T, Mudd SH, Levy HL, Chou JY. Dominant inheritance of isolated hypermethioninemia is associated with a mutation in the human methionine adenosyltransferase 1A gene. *AM J Hum Genet* 1997;60:540-6.
- 8) Nagao M, Oyanagi K. Genetic analysis of isolated persistent hypermethioninemia with dominant inheritance. *Acta Paediatr Jpn* 1997;39:601-6.
- 9) Chamberlin ME, Ubagai T, Mudd SH, Thomas J, Pao VY, Nguyen TK, et al. Methionine adenosyltransferase I/III deficiency: novel mutations and clinical variations. *AM J Hum Genet* 2000;66: 347-55.
- 10) Perez MI, Sanchez MM, Chamberlin ME, Mudd SH, Mato JM, Corrales FJ. Biochemical basis for the dominant inheritance of hypermethioninemia associated with the R264H mutation of the MAT1A gene. A monomeric methionine adenosyltransferase with tripolyphosphatase activity. *J Biol Chem* 2001; 276:13803-9.
- 11) Chien YH, Chiang SC, Huang A, Hwu WL. Spectrum of hypermethioninemia in neonatal screening. *Early Hum Dev* 2005;81:529-33.
- 12) Couce ML, Boveda MD, Castineiras DE, Corrales FJ, Mora MI, Fraga JM, et al. Hypermethioninemia due to methionine adenosyltransferase I/III (MAT I/III) deficiency: diagnosis in an expanded neonatal screening programme. *J Inherit Metab Dis* 2008;31(Suppl 2):S233-9.
- 13) Martins E, Marcao A, Bandeira A, Fonseca H, Nogueira C, Vilarinho L. Methionine adenosyltransferase I/III deficiency in Portugal: high frequency of a dominantly inherited form in a small area of

- Douro High Lands. *JIMD Rep* 2012;6:107-12.
- 14) Kim SZ, Santamaria E, Jeong TE, Levy HL, Mato JM, Corrales FJ, et al. Methionine adenosyltransferase I/III deficiency: two Korean compound heterozygous siblings with a novel mutation. *J Inherit Metab Dis* 2002;25:661-71.
 - 15) Oh SJ, Hong YH, Lee YW, Lee DH. Spectrum of patients with hypermethioninemia based on neonatal screening tests over 14 years. *Korean J Pediatr* 2010; 53:329-34.
 - 16) Fernandez IJ, Santamaria E, Chien YH, Hwu WL, Korman SH, Faghfoury H, et al. Enzymatic activity of methionine adenosyltransferase variants identified in patients with persistent hypermethioninemia. *Mol Genet Metab* 2010;101:172-7.
 - 17) Chamberlin ME, Ubagai T, Mudd SH, Wilson WG, Leonard JV, Chou JY. Demyelination of the brain is associated with methionine adenosyltransferase I/III deficiency. *J Clin Invest* 1996;98:1021-7.
 - 18) Mudd SH, Braverman N, Pomper M, Tezcan K, Kronick J, Jayakar P, et al. Infantile hypermethioninemia and hyperhomocysteinemia due to high methionine intake: a diagnostic trap. *Mol Genet Metab* 2003;79:6-16.
 - 19) Bottiglieri T. S-adenosyl-L-methionine (S-AdoMet): from the bench to the bedside. Molecular basis of a pleiotrophic molecule. *Am J Clin Nutr* 2002;76: 1151S-7S.
 - 20) Furujo M, Kinoshita M, Nagao M, Kubo T. S-adenosylmethionine treatment in methionine adenosyltransferase deficiency, a case report. *Mol Genet Metab* 2012;105:516-8.