

# 고메티오닌혈증의 신생아 선별 검사 후 진단 알고리즘

부산대학교 어린이병원 소아청소년과

김 유 미

## A Diagnostic Algorithm after Newborn Screening for Hypermethioninemia

Yoo-Mi Kim

Department of Pediatrics, Pusan National University School of Medicine,  
Pusan National University Children's Hospital, Yangsan, Korea

Newborn screening (NBS) is important if early intervention is effective in a disorder and if there are sensitive and specific biochemical markers to detect disorder. Methionine is a useful marker to detect abnormal methionine-homocysteine metabolism, especially homocystinuria which needs urgent medical intervention. However, hypermethioninemia could occur in other metabolic disorder including liver disease, tyrosinemia type I, methionine adenosyltransferase (MAT) I/III deficiency, glycine N-methyltransferase (GNMT) deficiency, or adenosylhomocysteine hydrolase deficiency. However, experience with NBS for homocystinurias and methylation disorders is limited. Especially, MAT I/III deficiency which is the most common cause of persistent hypermethioninemia have two inheritance, autosomal recessive (AR) and autosomal dominant (AD), and their clinical manifestation is different between AR and AD. Here, author reviewed recent articles of guideline and proposed guideline for homocystinuria and methylation disorder.

**Key words:** Homocysteine, Hypermethioninemia, Newborn screening

### 서론

신생아 선별검사는 1985년 국내에 도입된 이후, 2006년부터 국가 지원 하에 시행하는 신생아 선별검사 무료 검사 6개 질환에는 페닐케톤뇨증, 갑상선 기능저하증, 선천성 부신과형성증, 단풍당뇨증, 호모시스틴뇨증이 있다<sup>1)</sup>. 이 중 호모시스틴뇨증은 선별검사에서 메티오닌의 증가로 조기 진단 및 치료가 가능해 졌다. 그러나 실제로 고메티오닌혈증은 간 질환, tyrosinemia type I (MIM #276700), methionine adenosyltransferase (MAT) I/III deficiency (MIM #250850),

glycine N-methyltransferase (GNMT) deficiency (MIM #606664), adenosylhomocysteine hydrolase deficiency (MIM #180960)와 같은 질환에서도 발생하기에 고메티오닌 혈증의 원인 감별이 중요하겠다<sup>2)</sup>. 이 중 MAT I/III 결핍은 지속적인 고메티오닌 혈증의 가장 흔한 원인으로 독특하게 상염색체 우성 유전과 상염색체 열성 유전을 보이며, 일반적으로 양성 질환으로 치료를 필요로 하지 않으나 열성 유전의 경우에는 발달 지연, 말이집 형성 지연(myelination delay) 등의 신경학적 증상들에 대한 보고들이 알려져 이에 대한 유전 상담 및 치료, 관리에 대한 중요성이 제시되고 있다<sup>3-5)</sup>. 메티오닌 대사 이상에 대한 다양한 원인 질환 감별과 그에 따른 치료, 관리에 대한 이해가 필요하나 국내에서는 아직 신생아 선별검사서 메티오닌 이상 확인 이후 감별 질환과 치료에 대한 지침이 부족한 실정이

책임저자: 김유미, 경상남도 양산시 물금읍 범어리  
부산대학교 어린이병원 소아청소년과  
Tel: 055)360-3173, Fax: 055)360-3502  
E-mail: ymk@pusan.ac.kr

다. 이에 본 종설에는 신생아 선별검사에서 고메티오닌 혈증과 관련하여 진단 및 치료, 관리에 대한 지침을 최근까지 보고된 문헌들을 근거 하에 제시하고자 한다.

## 메티오닌 이상의 감별진단

### 1. 메티오닌 아데노실전이효소 I/III 결핍(methionine adenosyltransferase (MAT) I/III deficiency)

지속적인 고메티오닌혈증의 가장 흔한 원인인 MAT I/III 결핍은 *MAT1A* 유전자의 돌연변이로 발생한다<sup>2)</sup>. 10q23.1에 위치하는 *MAT1A* 유전자는 호모사합체(homotetramer)인 MAT I과 호모이합체(homodimer)인 MAT III를 전사하고 MAT I/III는 methionine에서 S-adenosylmethionine (SAM)으로 전환하는 역할을 한다<sup>6)</sup> (Fig. 1). 따라서 MAT I/III 결핍은 지속적인 고메티오닌 혈증(206-1,394  $\mu\text{mol/L}$ ; 정상범위, <50  $\mu\text{mol/L}$ )을 보이고 혈장 총 호모시스테인(total homocysteine, tHcy) 수치도 정상이거나 다소 증가(5-26.1  $\mu\text{mol/L}$ ; 정상범위, <15  $\mu\text{mol/L}$ )할 수 있다<sup>2, 6)</sup>. 따라서 간혹 호모시스틴뇨증과 감별이 필요하기도 하나 호모시스틴뇨증은 일반적으로 tHcy 수치가 매우 높아(155-471  $\mu\text{mol/L}$ ) 차이를 보인다<sup>2, 6)</sup>. MAT I/III 결핍은 전체 발생 빈도가 신생아 26,000-105,000명당

1명으로 알려져 있으며 상염색체 우성 유전 또는 열성으로도 유전이 될 수 있다<sup>7-9)</sup>. MAT I/III 결핍질환에서 우성 유전은 보고되는 문헌에 따라 전체의 58-100%를 차지하여 열성유전형보다 흔한 것으로 알려져 있다<sup>10, 11)</sup>. 우성유전의 경우 대부분 무증상을 보이기에 치료를 요하지 않는 양성 질환으로 여겨지며 c.791G>A (p.R264H) 돌연변이만이 유일한 우성 유전의 원인 돌연변이로 보고되어 왔으나 최근 새로운 변이들이 확인되어 그 범위가 넓어지고 있다<sup>12-14)</sup>. 반면에 열성유전의 경우는 현재까지 30여개의 돌연변이가 보고되고 있다(www.hgmd.cf.ac.uk). 이러한 유전형식은 돌연변이로 인해 발생하는 3차 구조 변화의 차이에 의한 것으로 여겨지며 우성 유전을 유발하는 돌연변이는 이합체 경계면(dimer interface) 또는 기질 결합(substrate binding) 포켓에 위치하여 음성 우성 효과(negative dominant effect)를 보이는 반면, 열성 유전을 유발하는 돌연변이의 경우 이합체 경계면이나 기질 결합 위치보다 멀리 위치하거나 이합체/사합체(dimer/tetramer)의 표면에 위치하여 추가적인 다른 변이가 필요한 것으로 여겨진다<sup>14)</sup>. MAT I/III는 일반적으로 치료를 요하지 않으나 열성유전을 가진 환자들에서는 신생아시기부터 정기적으로 메티오닌, tHcy 수치와 발달 상태를 평가는 필요하다. 특히 지속적인 심한 고메티오닌 혈증이 관찰되거나 발달 지연 또는 신경학적 증상을 동반되었을 경우에는 두부 자기공명영상 검사 및 메티오닌 제한

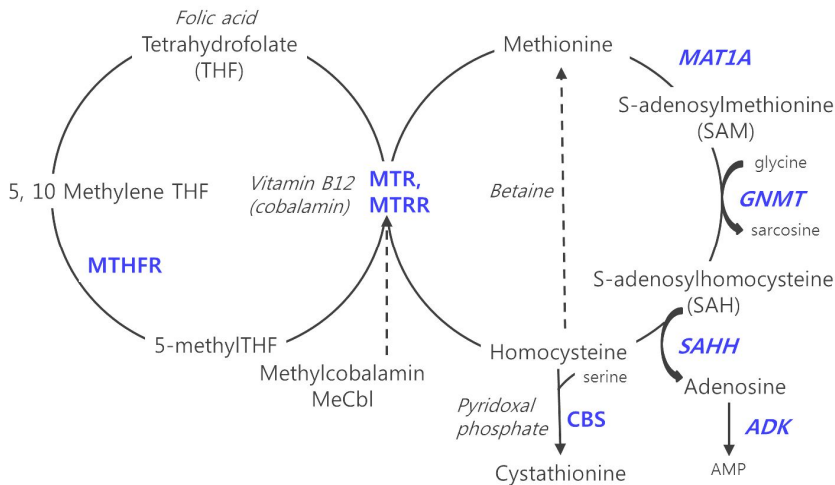


Fig. 1. Methionine cycle and related disorders.

식이를 시행할 수 있겠다<sup>15, 16</sup>). 열성유전의 경우에는 발달에 대한 추적 및 일부에서는 메티오닌 수치 800  $\mu\text{mol/L}$  이상 증가한 경우 페닐케톤뇨증과 같이 뇌혈관 장벽(brain blood barrier, BBB)에 대해 필수 아미노산의 경쟁적 확산에 의해 다른 아미노산의 투과를 억제할 수 있어 식이 제한이 도움이 될 수 있으나 지나친 메티오닌 제한으로 SAM 합성을 저하되지 않도록 주의가 필요하다<sup>4, 16, 17</sup>). 일부 MAT I/III결핍에서도 심한 호모시스테인 증가(59-64  $\mu\text{mol/L}$ )가 보고되었는데 이들에 대해서는 장기적으로 혈관 경색 위험에 대한 주의가 필요하다<sup>6, 7</sup>).

## 2. 호모시스틴뇨증(homocystinuria)

국내 신생아 선별검사의 현황을 통해 호모시스틴뇨증은 368,955명 당 한 명의 빈도로 발생하여 매 년 50만명의 신생아가 태어난다고 하였을 때 1.355명의 환자가 발생한다고 보고된다<sup>18</sup>). 시스타티오닌 베타 합성(cystathionine  $\beta$  synthase, CBS) 효소는 pyridoxal 5'-phosphate를 조효소로 사용하여 호모시스테인(homocysteine, Hcy)을 cystathionine으로 변환시켜 transsulfuration의 주요한 역할을 한다. CBS의 결핍은 체액, 혈액 및 조직 내 호모시스테인, 메티오닌, SAH의 축적을 유발하며 cystathionine과 cysteine의 합성을 감소시킨다. 호모시스테인의 증가는 혈관 내피의 손상을 유발하는 것으로 알려지고 혈소판 기능 및 응고장애, 활성화 스트레스를 증가시켜 뇌혈관의 경색과 호모시스테인과 그 대사 산물에 의한 신경전달물질의 장애로 인해 신경학적 손상이 발생하는 것으로 여겨진다. 호모시스틴뇨증은 다발성 장기를 침범하는 진행성 질환으로 눈, 골격계, 신경계, 혈관계를 침범한다<sup>19</sup>). 따라서 호모시스틴뇨증이 있는 영아에서 진단과 조기치료가 늦어졌을 때와 추적 관찰이 실패된 경우에는 신경학적 이상, 수정체 탈구, 녹내장, 골다공증, 혈관 폐색이 발생한다. 호모시스틴뇨증의 영아는 보통 초기 몇 달 동안은 증상이 없고 2-5세 경부터 증상이 발생되는데 안과적 이상으로 하향 편위된 수정체 이탈과 빠르게 진행되는 근시가 있으며 수정체 이탈은 2세 이전에 관찰되는 경우는 드물고 10세 경에는 70%의 환자에서 관

찰된다<sup>20</sup>). 가장 흔하게 나타나는 골격계 이상은 외발슬(Genu valgum)과 까치발(pes cavus)이며 사춘기 이전에 특징적인 큰 키와 상 하절 비의 감소, 얇고 긴 장골, 무릎 주위의 골단(epiphyses)과 골간단(metaphyses)의 비대, 거미지증이 관찰된다<sup>2, 21</sup>). 말광증후군과 달리 전신성 골다공증이 관찰되며 피리독신(vitamin B6)에 반응하지 않는 호모시스틴뇨증에서는 특히 어린 연령부터 발생하여 1세의 골다공증이 보고되었다. 정신지체는 호모시스틴뇨증에서 중요하고 흔하게 동반되는 신경학적 이상이나 일반적으로는 첫 2세까지는 관찰되지 않는다. 그 외 경련, 반복적인 우울증, 행동장애, 강박 장애, 인격 장애 등의 정신과적 이상과 뇌혈관 장애가 있다. 혈전증은 1세부터 발생이 보고되며 모든 혈관에서 발생하여 조기 사망원인이 되기도 한다. 혈관에 따른 혈전증 발생 빈도는 말초 정맥(-50%), 뇌혈관(-30%), 말초 동맥(-10%), 심근경색(-5%) 순이다<sup>19</sup>). 진단을 위해서는 고메티오닌혈증에서 공복시 정량 혈장 아미노산 분석과 뇨 아미노산 분석, tHcy 수치를 측정한다. 일반적으로 메티오닌의 증가와 고도로 증가된 tHcy (>200  $\mu\text{M/L}$ ), 뇨 호모시스테인 증가, 혈장 SAM와 S-adenosylhomocysteine (SAH)의 감소, 낮은 cysteine은 CBS 결핍을 시사한다. 간혹 MAT I/III 결핍에서도 높은 tHcy를 보이기도 하는데 이때 SAM의 농도 차이가 두 질환의 감별에 도움이 되겠다. 염색체 21q22.3에 위치한 CBS 유전자는 현재 140여 개의 돌연변이가 보고되어 있고 c.833T>C (p.I278T)와 c.919G>A (p.G307S)가 각각 피리독신 반응형과 비반응형의 흔한 돌연변이로 알려져 있다. 조기 치료는 13명의 신생아 선별검사에서 진단된 치료 순응도가 좋은 환자에서 정상 IQ (평균 105.8)를 보였고, 6명의 순응도가 불량했던 환자에서는 평균 IQ 80.8, 치료 받지 않은 2명은 각각 IQ 52, 53을 보고되었다<sup>21</sup>).

## 3. glycine N-methyltransferase (GNMT) deficiency

glycine-N-methyltransferase (GNMT) 결핍도 지속적인 고메티오닌혈증의 원인이나 현재까지 3명의 환자만이 보고되었다<sup>2</sup>). GNMT는 메틸기(methyl

group)를 SAM으로부터 글라이신(glycine)으로 전이하여 sarcosine을 합성한다. GNMT 효소의 결핍은 6p12에 위치하여 6개의 exon으로 이루어진 GNMT 유전자의 결함으로 발생되며 경도의 간비대 또는 간수치 상승을 보이는 경도의 질환으로 여겨진다<sup>22)</sup>. 현재까지 보고된 3명의 환자는 각각 1세, 2세, 5세에 진단되었고 경도의 간비대, 간수치 상승, 지속적인 고메티오닌혈증(정상의 10배), SAM의 증가(정상의 20배), 정상 tHcy 수치, sarcosine 감소를 보였다<sup>2)</sup>. GNMT 진단을 위해 시행할 첫 검사는 혈장 아미노산 분석과 tHcy를 시행하여 CBS결핍을 감별하고, sarcosine의 감소와 정상 SAH 수치를 확인하여 S-adenosylhomocysteine hydrolase (SAHH) 결핍을 감별할 수 있다<sup>2, 22)</sup>.

#### 4. S-adenosylhomocysteine hydrolase (SAHH) deficiency

SAHH는 SAH를 호모시스테인과 아데노신으로 가수 분해하는 효소로 현재까지 7명의 환자가 보고되었다<sup>23)</sup>. 생화학적 소견은 SAH와 메티오닌의 증가를 보이는 반면, tHcy는 정상이거나 경도로 증가되어 있다. 보고된 첫 환자는 말이집 형성 장애(myelination disorder)와 낮은 IQ를 동반한 크로아티아 남자 환자로 간병증과 근병증을 보였고 creatinine kinase (CK) 증가를 동반하였다. SAHH 결핍에서 근병증(myopathy)의 기전은 현재까지 잘 이해되고 있지 않다. 메티오닌 제한 식이는 환자에서 신경학적 증상의 긍정적인 효과를 보였고 특히 환자의 어린 남동생 2명에서 의미 있는 임상 증상의 호전을 보였으나 세 환자 모두 근병증은 호전이 없었다<sup>22, 24)</sup>. 또 다른 한 환자는 5개월부터 5세까지 치료하였으나 증상의 호전을 보지 못했다<sup>2, 22)</sup>. 최근 2명의 형제에서는 태아수종을 동반하였고 치명적인 예후를 보여 모두 질환의 심한 중증도를 보여준다<sup>25)</sup>.

#### 5. Adenosine kinase (ADK) deficiency

S-adenosylhomocysteine (SAH)가 SAHH에 의해 가수분해되어 생성된 아데노신은 adenosine kinase (ADK) 효소에 의해 분해된다. 현재까지 ADK 결핍은

총 6명이 보고되었고 2명의 스웨덴 형제와 4명의 말레이시아 친인척 관계의 형제들로 이들은 심한 발달 지연과, 대두증, 경련, 간수치 이상을 보였다<sup>2, 26)</sup>. 한 명의 환자가 10세에 사망하였고, 모든 환자에서 메티오닌의 증가와 SAM, SAH의 증가가 관찰되었다. tHcy는 경도로 증가 또는 정상범위로 SAHH 결핍과 유사한 검사 결과를 보인다. 소변 아데노신의 증가는 SAHH와의 감별에 도움이 될 수 있으며 CK 상승이 동반될 수 있다. 소수에서 메티오닌 제한 식이가 도움이 되었다고 보고된다<sup>2)</sup>.

### 6. 그 밖의 감별진단

미숙아, 간질환, 타이로신혈증 1형, 시트린 결핍(citrin deficiency) 등에서도 2차적으로 메티오닌 증가가 관찰될 수 있어 감별이 필요하다<sup>2)</sup>.

#### 진단 지침

신생아 선별검사서 고메티오닌혈증 확인되었을 때 환자가 무증상을 보여도 여러 질환의 감별 및 질환에 따라 조기 치료가 필요함을 보호자에게 알려 재검을 시행하여야 하고 일반적인 간기능 평가 및 혈장 아미노산 분석과 tHcy 측정이 필요하다(Fig. 2). 혈장 아미노산 분석에 따라 타이로신혈증, 시트린 결핍 등의 다른 대사질환과 감별이 가능하다. tHcy의 수치는 CBS 결핍과 MAT I/III, GNMT, SAHH, ADK결핍 등의 다른 고메티오닌 혈증 원인 질환과 감별에 중요하겠다. 일반적으로 tHcy 수치가 40  $\mu\text{mol/L}$  미만에서는 빈도 상으로 가장 흔한 원인인 MAT I/III 결핍을 먼저 생각해 볼 수 있다. MAT1A 유전자 분석상 유전자 변이를 찾지 못할 경우 드물지만 GNMT, SAHH, ADK 결핍 등을 고려할 수 있다(Fig. 2). CBS 결핍을 확진하기 위해서는 유전자 분석과 소변 유기산 검사(MMA)를 시행한다. 그러나 메티오닌과 관계없이 호모시스테인 증가를 보이는 경우 다른 메틸화 장애(remethylation defect: cblC, D, E, F, G, J defect and methylenetetrahydrofolate reductase (MTHFR) deficiency) 및 산모의 비타민 B12 결핍이 원인인 경우도 있어 감

**Table 1 Disease Summary and Treatment Response in Homocystinurias and Methylation Disorders**

Disease	Gene (locus)	Biochemical finding	Disease course	Response to treatment
CBS deficiency B6-non responsive	<i>CBS</i> (21q22)	Met N/↑ Hcy ↑↑	Severe	Early, strict treatment results in favorable physical and cognitive outcome.
CBS deficiency B6-responsive			Mild to asymptomatic	Good response to pyridoxine
MAT I/III deficiency, heterozygous individuals	<i>MAT1A</i> (10q23.1)	Met ↑ Hcy N/↑ SAM N/↓	Predominantly benign	Generally good without treatment
MAT I/III deficiency, compound heterozygote and homozygote individuals			White matter disease, cognitive impairment observed	Methionine-lowering treatment may be beneficial but data is very limited
GNMT deficiency	<i>GNMT</i> (6p12)	Met ↑ Hcy N SAH N SAM ↑	Predominantly benign	Generally good without treatment
SAHH deficiency	<i>SAHH</i> (20cen-q13.1)	Met ↑ Hcy?↑ SAH ↑ SAM ↑	Severe	Variable, very limited data
ADK deficiency	<i>ADK</i> (10q22.2)	Met ↑ Hcy→, ↓	Severe	Unknown
cbIC defect	<i>MMACHC</i> (1p34.1)	Met ↓, Hcy ↑ MMA ↑	Severe	Early-onset: Survival, hematological and microangiopathy symptoms responsive. Neurological, ophthalmological and developmental problems often ongoing Late-onset: Predominantly responsive, residual myelopathy/neuropathy frequent in prolonged untreated courses
cbID-Hcy defect	<i>MMADHC</i> (2q23.2)	Met ↓, Hcy ↑ MMA ↑, C3 ↑	Severe	Variable, very limited data
cbID-MMA-Hcy defect				
cbIF defect	<i>LMBRD1</i> (6q13)	Met ↓, Hcy ↑, C3 ↑	Severe	Variable, very limited data
cbIJ defect	<i>ABCD4</i> (10q34)	Met ↓, Hcy ↑	Severe	Variable, very limited data
Severe MTHFR deficiency	<i>MTHFR</i> (1p36.3)	Met ↓, Hcy ↑	Severe	Early betaine treatment is beneficial
cbIE and cbIG defect	<i>MTRR</i> (5p15.3-p15.2) <i>MTR</i> (1q43)	Met ↓, Hcy ↑	Severe	Treatment seems beneficial in a majority of patients but response is variable. Individual case reports encourage early treatment

Abbreviation: ADK; adenosine kinase, C3; carnitine propionylcarnitine, CBS cystathionine beta-synthase, GNMT glycine-N-methyltransferase, Hcy; homocysteine, MAT; methionine adenosyltransferase, MMA; methylmalonic acid, Met; methionine, MTHFR; methylenetetrahydrofolate reductase, SAHH; S-adenosylhomocysteine hydrolase.

별에 주의가 필요하다(Table 1).

투여가 도움이 될 수 있다(Fig. 2)<sup>3)</sup>.

## 치료 지침

## 2. 호모시스틴뇨증의 치료지침

### 1. Methionine adenosyltransferase (MAT) I/III 결핍의 치료지침

MAT I/III 결핍은 일반적으로 치료를 요하지 않으며 정기적인 혈장 메티오닌, tHcy 수치 추적 및 발달 평가만으로 충분하겠다<sup>14)</sup>. 다만 열성 유전을 가진 환자들에서는 일부 신경학적 증상에 대한 보고들이 있기에 주의 설명이 필요하며 추적 중에도 800 μmol/L 이상의 심한 고메티오닌혈증에는 메티오닌 제한식을 고려할 수 있고 말이집 형성 지연 및 뇌 병변 관찰 시 SAM

치료는 tHcy의 정상화를 목표로 하며 대부분의 환자에서 tHcy의 완전한 정상화는 어려운 것이 현실이다. 전체의 50% 환자에서는 25-1,000 mg/일 용량의 피리독신에 반응 하며 일부는 tHcy 정상화가 되기도 한다. 피리독신의 반응은 일반적으로 CBS 효소의 잔존 활성도와 관련이 있으며 피리독신 반응도는 엽산, 비타민 B12 수치가 정상을 유지한 상태에서 검사해야 한다. 피리독신은 신생아에서 하루 50 mg 3회, 연장아 이상에서는 하루 100-200 mg 3회 복용을 하여 tHcy 과 메티오닌의 감소를 확인한다. 피리독신 증독의 증상

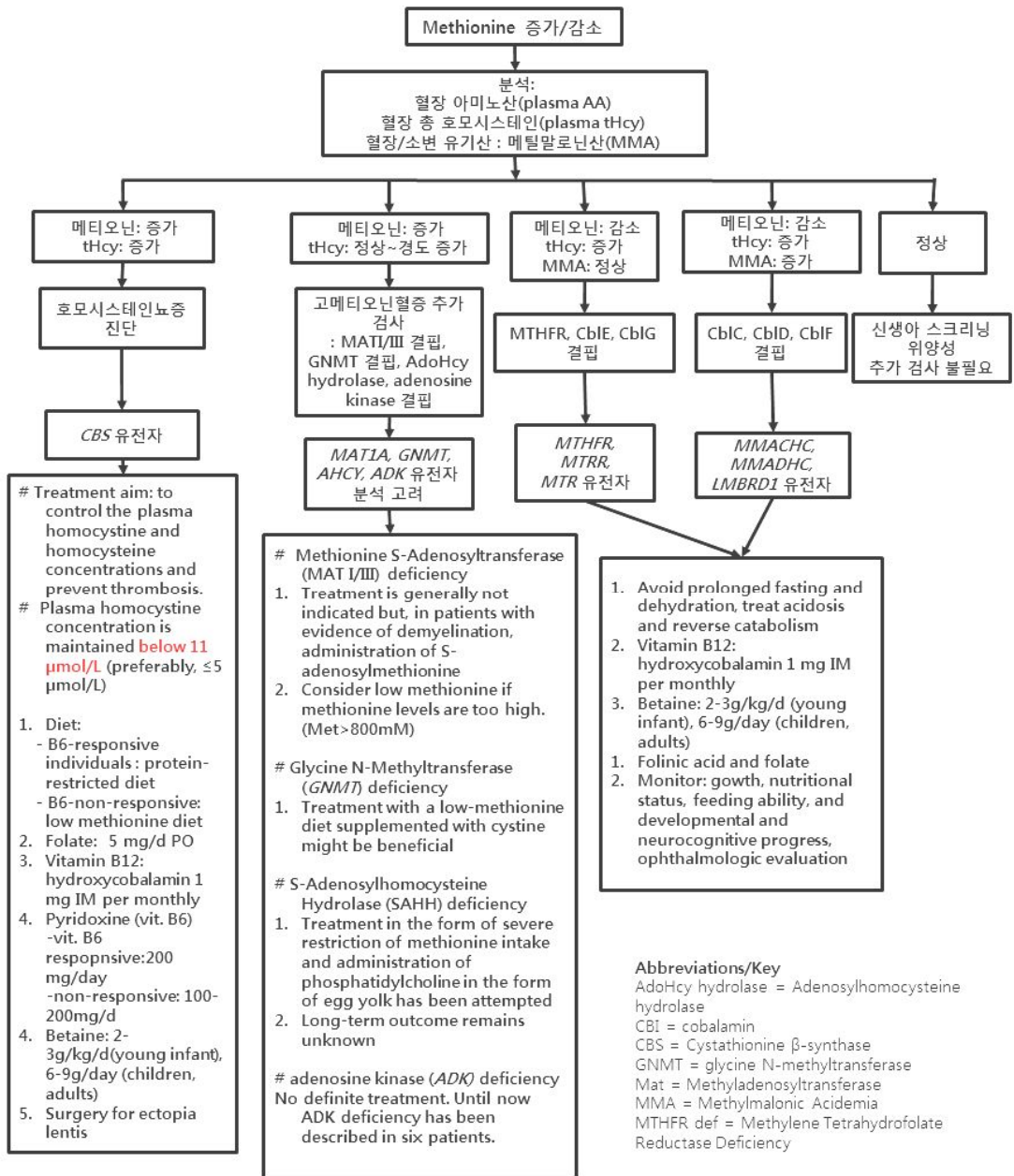


Fig. 2. Suggestion of diagnostic and therapeutic algorithm for homocystinuria and methylation disorders.

으로는 운동 실조, 감각 신경병증이 있으나 500 mg/일 복용에도 일반적으로 부작용에 대한 보고는 없으나 신생아에서 무호흡으로 사망한 사례가 있어 주의가 요하다. 피리독신의 반응도는 앞서 언급한 대로 정상적인 엽산 농도 하에 평가되어야 하며 5-10 mg/일의 엽산 공급을 한다. 피리독신에 부분 반응 또는 반응하지 않

는 환자는 저메티오닌 식이가 효과적이거나 순응도에 따라 치료의 어려움이 따르고 일반적으로 저메티오닌 식이와 betaine 치료의 병용이 피리독신에 반응하지 않는 호모시스틴뇨증에서 사용된다<sup>27)</sup>. betaine 투약은 호모시스테인을 메티오닌으로 재메틸화를 시켜 호모시스테인 감소에 도움이 되나 메티오닌의 증가를 유발할 수

있고 최근 2명의 환자에서 베타인 투약 이후 뇌 부종에 대한 보고가 있어 치료 기간 동안 메티오닌 수치 모니터링과 조심스런 추적이 필요하다<sup>28, 29</sup>. betaine은 영아에서는 2-3 g/kg/일, 연장아 이상부터는 6-9 g/일로 투약 한다. 혈중 cysteine은 정상범위를 유지하며 200 mg/kg/일 용량으로 투약할 수 있다. 비타민 C의 투약은 혈관 내피 기능을 향상시키는 것으로 알려져 있고 아스피린이나 dipyridamole의 예방적 사용은 장기적인 효과에 대해 현재 알려진 바가 없어 개인적인 상황에 따라 고려해야 하겠다.

### 3. SAHH, ADK, GNMT deficiency

현재까지 SAHH, ADK 결핍은 매우 소수의 환자에서 보고되었고 심한 임상 증상을 동반하기에 현재까지 SAHH, ADK 결핍에서의 조기 치료가 효과적일 지에 대해서는 확립된 가이드라인이 없다<sup>30</sup>. 따라서 SAHH와 ADK 결핍에 대한 신생아 스크리닝은 현재 데이터 및 치료에 대한 근거 부족으로 권고되지 않는다. GNMT 결핍 역시 저메티오닌식을 고려할 수 있으나 경한 질환으로 여겨지기에 치료를 권고하지 않는다(Fig. 2).

### 4. 그 밖의 질환

호모시스테인의 재메틸화 장애는 호모시스테인 증가를 유발하며 여기에는 여러 유전자의 변이들이 관여한다(Table 1). 외국의 다기관 연구 기관(Region 4 Stork, R4S)에 속한 162 실험실 중 73 기관들은 메티오닌의 낮은 농도(<10.65  $\mu\text{mol/L}$ )도 선별검사에 사용하여 이들의 조기 진단 및 치료를 시행하고 있으나<sup>30</sup> 아직 국내는 저메티오닌에 대한 스크리닝은 이뤄지지 않고 있다. cblC, MTHFR 결핍과 같은 일부 질환에서는 조기 치료가 효과적이기에 이들에서의 스크리닝 선별검사도 앞으로 고려해 보아야 할 항목으로 사료된다. 간단한 치료에 대해서만 제시하자면 복합성 재메틸화 장애(combined remethylation defect: cblC, cblF, cblJ, cblD-MMA-Hcy)에 대해서는 일반적으로 근육내 hydroxycobalamin (OH-Cbl) 투약과 경구 betaine, 엽산 투약을 한다(Fig. 2). 그리고 메티오닌 보충

을 고려할 수 있으며 카르니틴 투약에 대해서는 효과에 대해서는 알려진 바 없다<sup>30, 31</sup>. 단독성 재메틸화 장애(isolated remethylation defect: cblE, cblG, cblD-Hcy defect, severe MTHFR deficiency)에서는 엽산, 메티오닌, folinic acid, 피리독신, 코발라민 투약이 일반적으로 큰 효과를 보지 못하는 것으로 알려졌지만 betaine 치료는 조기 발현형 환자들에서 조기 치료를 받은 경우 정상 발달을 보이고 생존한 반면 치료받지 않은 대다수는 사망하였다 이들의 조기 진단 및 치료에 대한 중요성도 증가되고 있다<sup>30, 32</sup>.

## 결 론

신생아 스크리닝검사에서 발견된 고메티오닌혈증은 실제 호모시스테인증 만이 아닌 MAT I/III 결핍, GNMT 결핍, ADK 결핍, SAHH 결핍, 타이로신혈증, 간질환 등에 의해서도 발생할 수 있으며 이에 대한 감별 검사가 필요하겠다. 특히 이 중 지속적인 고메티오닌혈증에 대한 가장 흔한 원인을 차지하는 MAT I/III결핍에 대해서는 과거 양성 질환으로만 여겼으나 최근 열성유전을 가진 경우 신경학적 이상에 대한 보고들이 늘어남에 따라 이들에서의 장기적인 신경학적 추적이 중요하겠으며 일부 증상을 보이거나 지속적으로 매우 높은 고메티오닌혈증을 보이는 환자들에 한해서는 메티오닌 제한 식이나 SAM 보충이 도움이 될 수 있겠다. 일부 피리독신 반응형 호모시스테인증은 메티오닌이 초기에 상승하지 않아 초기 스크리닝에서 놓칠 가능성이 있고 tHcy 증가를 보이는 질환들 중 MTHFR 결핍이나 cblC 결손 질환에 대해서는 조기 치료가 예후에 도움이 되어 tHcy 측정이 이론상으로는 좋은 선별검사 마커로 여겨지나 현재까지 tHcy을 신생아 스크리닝으로 시행한 연구나 보고는 없다. 대신 최근 여러 센터들에서 메티오닌의 하한치(low cut off value)를 설정하여 재메틸화 장애 질환의 선별 검사로 사용하여 국내에도 이에 대한 적용을 고려해 볼 필요가 있겠다.

## 감사의 말

본 연구는 보건복지부 보건의료연구개발사업의 지원

에 의하여 이루어진 것임(A120030).

## 요 약

국내 정부 지원 무료 검사로 진행 중인 6종 신생아 선별 검사에서 호모시스테인노증을 진단하기 위해 메티오닌의 증가가 마커로 사용되고 있다. 그러나 실제 고메티오닌혈증에서 감별해야 하는 질환들에는 간질환, tyrosinemia type I (MIM #276700), methionine adenosyltransferase (MAT) I/III 결핍, glycine N-methyltransferase (GNMT) 결핍, adenosylhomocysteine hydrolase (SAHH) 결핍, adenosine kinase (ADK) 결핍, citrin deficiency (citrullinemia type I) 등이 있다. 고메티오닌혈증의 흔한 원인인 양성 질환으로 알려졌던 MAT I/III 결핍 질환은 유전 방식에 따라 신경학적 증상 발현 및 치료의 필요성이 보고되고 있어 신생아 선별검사에서 고메티오닌혈증 양성으로 나올 경우 감별 진단 및 처치에 대한 가이드라인이 필요하겠다. 신생아 선별검사서 고메티오닌혈증 양성으로 나올 경우, 간수치 및 혈장 아미노산 분석, 혈장 총 호모시스테인 수치를 통해 여러 질환들을 감별할 수 있으며 혈장 총 호모시스테인의 증가가 40 umol/L 미만의 경우에는 MAT I/III 결핍을 먼저 고려해볼 수 있겠다. MAT I/III 결핍에서는 우성 유전형일 경우에는 치료가 필요 없지만 열성 유전형에서는 정기적인 발달 지표, 혈장 메티오닌과 총 호모시스테인 수치의 추적이 필요하겠으며 심한 고메티오닌혈증(>800 umol/L)에서는 저메티오닌식을, 발달 지연, 뇌말이집 형성 장애가 동반한 경우에는 S-adenosylmethionine (SAM) 복용을 고려한다. 호모시스테인노증에서는 절반에서 피리독신 반응형을 보이고 피리독신 반응형은 조기에 메티오닌 증가가 없을 수 있기에 선별검사서 놓칠 수 있다. 치료에는 저메티오닌 식이, 피리독신, 베타인, 엽산 등이 있으며 베타인 투약시 메티오닌 증가로 인한 뇌부종에 대한 주의가 필요하다. 그 외 GNMT, SAHH, ADK 결핍은 현재 환자 수와 예후가 제한적으로 조기 진단 및 치료에 대한 뚜렷한 이득이 명확하지 않은 상태이다. 미국, 유럽의 일부 기관들에서는 낮은 메티오닌 수치로 재매철화 장애에 대한 선별

검사도 시행하고 있어 국내에도 관련 질환에 대한 현황 및 선별검사 도입의 필요성에 대해 논의가 필요하겠다.

## 참 고 문 헌

- 1) Lee DH. Neonatal screening test. J Korean Med Assoc 1994;37:1464-80.
- 2) Mudd SH. Hypermethioninemias of genetic and non-genetic origin: a review. Am J Med Genet C Semin Med Genet 2011;157C:3-32.
- 3) Chien YH, Abdenur JE, Baronio F, Bannick AA, Corrales F, Couce M, et al. Mudd's disease (MAT I/III deficiency): a survey of data for MAT1A homozygotes and compound heterozygotes. Orphanet J Rare Dis 2015;10:99.
- 4) Furujo M, Kinoshita M, Nagao M, Kubo T. Methionine adenosyltransferase I/III deficiency: neurological manifestations and relevance of S-adenosylmethionine. Mol Genet Metab 2012;107:253-6.
- 5) 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.
- 6) Stabler SP, Steegborn C, Wahl MC, Oliveriusova J, Kraus JP, Allen RH, et al. Elevated plasma total homocysteine in severe methionine adenosyltransferase I/III deficiency. Metabolism 51:981-8.
- 7) Martins E, Marcão 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 highlands. JIMD Rep 2012;6:107-12.
- 8) Couce ML, Bóveda MD, García-Jiménez C, Balmaseda E, Vives I, Castiñeiras DE, et al. Hypermethioninaemia due to methionine adenosyltransferase I/III (MAT I/III) deficiency: diagnosis in an expanded neonatal screening programme. J Inherit Metab Dis 2008; Suppl 2:S233-9.
- 9) Couce ML, et al. Clinical and metabolic findings in patients with methionine adenosyltransferase I/III deficiency detected by newborn screening. Mol Genet Metab 2013;110:218-21.
- 10) Nagao M, Tanaka T, Furujo M. Spectrum of mutations associated with methionine adenosyltransferase I/III deficiency among individuals identified during newborn screening in Japan. Mol Genet Metab 2013;110:460-4.
- 11) Martins E, Marcão 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



- highlands. *JIMD Rep* 2012;6:107-12.
- 12) 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.
  - 13) Pérez Mato I, Sanchez del Pino 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.
  - 14) Kim YM, Kim JH, Choi JH, Kim GH, Kim JM, Kang M, Choi IH, Cheon CK, Sohn YB, Maccarana M, Yoo HW, Lee BH. Determination of Autosomal Dominant or Recessive Methionine Adenosyltransferase I/III Deficiencies Based on Clinical and Molecular Studies. *Mol Med*. 2016 Feb 18. doi: 10.2119/molmed.2015.00254.
  - 15) 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.
  - 16) Chien YH, Chiang SC, Huang A, Hwu WL. Spectrum of hypermethioninemia in neonatal screening. *Early Hum Dev* 2005;81:529-33.
  - 17) Hirabayashi K, Shiohara M, Yamada K, Sueki A, Ide Y, Takeuchi K, et al. Neurologically normal development of a patient with severe methionine adenosyltransferase I/III deficiency after continuing dietary methionine restriction. *Gene* 2013;530:104-8.
  - 18) 박신영, 김동일, 이동환. 한국에서의 단풍당뇨증, 호모시스틴뇨증, 갈락토스혈증, 선천성 부신과형성증에 대한 신생아 선별검사의 경제성 분석. *Journal of Genetic Medicine* 2008;5:111-8.
  - 19) Yap S. Classical homocystinuria: vascular risk and its prevention. *J Inherit Metab Dis* 2003;26(2-3):259-65.
  - 20) Mulvihill A, Yap S, O'Keefe M, Howard PM, Naughten ER. Ocular findings among patients with late-diagnosed or poorly controlled homocystinuria compared with a screened, well-controlled population. *J AAPOS* 2001;5:311-5.
  - 21) Yap S, Rushe H, Howard PM, Naughten ER. The intellectual abilities of early-treated individuals with pyridoxine-nonresponsive homocystinuria due to cystathionine beta-synthase deficiency. *J Inherit Metab Dis* 2001;24:437-47.
  - 22) Barić I. Inherited disorders in the conversion of methionine to homocysteine. *J Inherit Metab Dis* 2009; 32:459-71.
  - 23) Honzík T, Magner M, Krijt J, Sokolová J, Vugrek O, Belužić R, et al. Clinical picture of S-adenosylhomocysteine hydrolase deficiency resembles phosphomannomutase 2 deficiency. *Mol Genet Metab* 2012;107: 611-3.
  - 24) Barić I, Cuk M, Fumić K, Vugrek O, Allen RH, Glenn B, et al. S-Adenosylhomocysteine hydrolase deficiency: a second patient, the younger brother of the index patient, and outcomes during therapy. *J Inherit Metab Dis* 2005;28:885-902.
  - 25) Grubbs R, Vugrek O, Deisch J, Wagner C, Stabler S, Allen R, et al. S-adenosylhomocysteine hydrolase deficiency: two siblings with fetal hydrops and fatal outcomes. *J Inherit Metab Dis* 2010;33:705-13.
  - 26) Bjursell MK, Blom HJ, Cayuela JA, Engvall ML, Lesko N, Balasubramaniam S, et al. Adenosine kinase deficiency disrupts the methionine cycle and causes hypermethioninemia, encephalopathy, and abnormal liver function. *Am J Hum Genet* 2011;89:507-15.
  - 27) Adam S, Almeida MF, Carbasius Weber E, Champion H, Chan H, Daly A, et al. Dietary practices in pyridoxine non-responsive homocystinuria: a European survey. *Mol Genet Metab* 2013;110:454-9.
  - 28) Devlin AM, Hajipour L, Gholkar A, Fernandes H, Ramesh V, Morris AA. Cerebral edema associated with betaine treatment in classical homocystinuria. *J Pediatr* 2004;144:545-8.
  - 29) Yaghmai R, Kashani AH, Geraghty MT, Okoh J, Pomper M, Tangerman A, et al. Progressive cerebral edema associated with high methionine levels and betaine therapy in a patient with cystathionine beta-synthase (CBS) deficiency. *Am J Med Genet* 2002; 108:57-63.
  - 30) Huemer M, Kožich V, Rinaldo P, Baumgartner MR, Merinero B, Pasquini E, Ribes A, Blom HJ. Newborn screening for homocystinurias and methylation disorders: systematic review and proposed guidelines. *J Inherit Metab Dis* 2015;38(6):1007-19.
  - 31) Martinelli D, Deodato F, Dionisi-Vici C. Cobalamin C defect: natural history, pathophysiology, and treatment. *J Inherit Metab Dis* 2011;34:127-35.
  - 32) Diekman EF, de Koning TJ, Verhoeven-Duif NM, Rovers MM, van Hasselt PM. Survival and psychomotor development with early betaine treatment in patients with severe methylentetrahydrofolate reductase deficiency. *JAMA Neurol* 2014;71:188-94.