

3-Methylglutaconic aciduria의 진단 및 평가

한양대학교 구리병원 소아청소년과

김 자 혜

The Diagnosis and Assessment of 3-methylglutaconic Acidurias

Ja Hye Kim

Department of Pediatrics, Hanyang University Guri Hospital, Guri, Korea

The 3-methylglutaconic aciduria (3-MGA-uria) is a heterogeneous group of several inborn errors of metabolism characterized by increased urinary excretion of 3-methylglutaconic acid. In most cases, 3-MGA is only slightly increased and combined with other metabolites. However, repeated and significant excretion of 3-MGA (40- > 1,000 mmol/mol creatinine) is a hallmark of the disorders of 3-MGA-urias. There have identified five distinct types of disorders: inborn errors of leucine metabolism and four disorders of mitochondrial dysfunction through different mechanism. The range of clinical and biochemical findings in this condition is variable. In the patients with 3-methylglutaconyl-CoA hydratase deficiency, increased 3-hydroxyisovaleric acid is useful in the differential diagnosis. Other forms of 3-MGA-urias are well-defined clinically such as Barth syndrome, Costeff syndrome, TMEM 70 defect, MEGDEL syndrome, and DCMA syndrome. We provide an overview of the expanding clinical spectrum and differential diagnosis of the 3-MGA-urias.

Key words: Barth syndrome, Cardiomyopathy, Costeff optic atrophy syndrome, Leucine, MEGDEL syndrome, TMEM 70, 3-Methylglutaconic aciduria

서 론

3-Methylglutaconyl aciduria (3-MGA-uria)는 임상적 및 유전적으로 다양한 질환에서 보일 수 있으며, 이러한 질환들은 체내 미토콘드리아의 에너지 형성 과정의 이상과 관련된다. 각 질환의 원인, 증상 및 치료는 모두 다양하지만, 유기산 혈증을 일으키며 이러한 유기산 및 독소(toxin)는 우리 체내의 유해한 영향을 끼친다. Leucine 대사 장애인 3-methylglutaconyl-CoA hydratase 결핍증, Barth 증후군, Costeff 증후군, MEGDEL 증후군 및 DCMA 증후군 등이 포함된다

¹⁾. 정상 성인에서 소변에서의 3-MGA 배출량은 대개 소량(0-10 mmol/mol creatinine)을 보이지만, 경한 정도의 3-MGA가 소변에서 배출되는 경우(20-40 mmol/mol creatinine)에는 크렙스 회로(Krebs cycle) 이상질환 혹은 미토콘드리아 장애(POLG 돌연변이)등에서 보일 수 있다. 그러나, 3-MGA가 소변에서의 배출량이 유의하게 증가되어 있는 경우(40->1,000 mmol/mol creatinine)에서는 3-MGA-uria를 일으키는 여러 질환을 감별해야 한다²⁾.

이전 1형으로 분류되었던 3-methylglutaconyl-CoA hydratase 결핍증의 경우는 leucine 대사 장애로 발생하며, 유일하게 “일차성 3-MGA-uria (primary 3-methylglutaconic aciduria)”로 구분된다(Table 1)³⁾. 또 다른 그룹은 소변에서 3-MGA-uria를 보이는 정확한 기전은 밝혀져 있지 않지만 leucine 대사

책임저자: 김자혜, 경기도 구리시 경춘로 153
한양대학교 구리병원 소아청소년과
Tel: 031)560-2255, Fax: 031)552-9493
E-mail: whiyoo@naver.com

에 직접적인 영향을 끼치지 않는 “이차성 3-MGA-uria (secondary 3-methylglutaconic aciduria)”이다 (Table 1)¹⁾. 이차성 3-MGA-uria의 경우 특이적인 임상 양상을 동반하고 유전학적 이상을 통해 특정 증후군으로 진단할 수 있다(예, Barth 증후군, Costeff 증후군, MEGDEL 증후군, DCMA 증후군). 또한 특이한 임상양상 혹은 병태생리를 모르는 환자의 경우 “not-otherwise specified (NOS) 3-MGA-uria”로 구분한다. 최근 분자 유전학의 발달로 기저의 병태생리학에 접근할 수 있게 되었다.

선천성 대사이상질환에 대한 신생아 선별검사, 발달 지연이 있는 환아 혹은 대사성 산증이 반복되는 환아에서 이중질량분석법(tandem mass spectrometry)을 이용하여 C5-hydroxyacylcarnitine (C5-OH)이 증가되어 있는 경우 소변 유기산 분석을 시행하게 된다. 그러나 우리나라에서는 3-MGA-uria가 있는 환아에서 감별진단을 위한 진료 지침이 확립되어 있지 않은 상태이다. 이에 본 종설에서는 선별검사를 통해 3-MGA-uria가 양성인 환자들의 적절한 진단 및 치료를 위한 지침을 제시하고자 한다.

본 문

1. 3-Methylglutaconyl CoA hydratase deficiency (Primary 3-methylglutaconic aciduria type I)

일차성 3-MGA-uria (OMIM #250950)는 상염색체 열성으로 유전되며 leucine 이화작용 중에 필요한 5번째 효소인 3-methylglutaconyl-CoA hydratase의 결핍으로 인해 발생한다(Fig. 1). 3-Methylglutaconyl-CoA의 축적으로 이의 대사물질인 3-MGA가 다량으로 소변에서 배출되고 3-methylglutaric acid (3-MG)와 3-hydroxyisovaleric acid (3-HIVA)의 소변에서의 경한 상승을 보인다.

1982년 언어발달 지연이 있는 두 형제에서 처음으로 이 질환이 처음 보고된 이후로 약 20명 이상의 환자들이 보고되었다²⁻⁷⁾. 임상증상은 무증상에서부터 신생아기에 구토, 저긴장증, 발달 지연, 경련, 소아시기에 언어발달 지체, 인지기능 장애, 열성 경련, 반복적인 저혈당과 대사성 산증, 고암모니아성 혼수 및 간병증 등

Table 1. Differential Diagnosis of 3-methylglutaconic Aciduria

그룹	질환명	유전자 및 관련 기능	Type	유전양식	임상 증상 및 징후
일차성 3-MGA-uria	3-methylglutaconyl CoA hydratase 결핍증	<i>AUH</i> , Leucine 대사	I	AR	발달 지연, 반복적인 저혈당 및 대사성 산증, 성인기 백질뇌병증, 치매, 진행성 경직
이차성 3-MGA-uria	Barth 증후군	<i>TAZ</i> , 카디오리핀 재형성	II	XR	X-염색체 열성 심근병증 및 골격근병증, 저신장, 간헐적 혹은 지속적인 백혈구 감소증
	Costeff 증후군	<i>OPA3</i> , 미토콘드리아 내막 구성 및 respiratory chain	III	AR	운동실조증/추체외로 증상, 시신경 위축
	<i>TMEM70</i> 결핍	<i>TMEM70</i> , Complex V 결함	IV	AR	비후성 심근병증, 골격근병증, 성장지연
	MEGDEL 증후군	<i>SERAC1</i> , 미토콘드리아 막 구성 및 phosphatidyl-glycerol 재형성 및 카디오리핀 구성	IV	AR	감각신경성 난청, 진행하는 경직 및 근긴장이상 (dystonia), Leigh 증후군 양상의 MRI
	DCMA 증후군	<i>DNAJC19</i> , 미토콘드리아 내막에 존재하여 단백질 이동	V	AR	확장성 심근병증, Long QT 증후군, 운동 실조증, 시신경 위축, 간병증, 잠복고환 및 회음요도하열
NOS 3-MGA-uria			IV		다양한 임상증상, 대부분에서 진행되는 신경학적 이상

의 다양한 임상 증상을 보일 수 있다. 성인기에 진단된 환자들은 시신경 위축, 운동실조, 경직과 치매 등의 진행성 퇴행성 신경질환이 보고되었다⁷⁻⁹⁾.

소변 유기산 분석에서 3-MGA-uria, 3-HIVA-uria, 3-MG-uria를 보이며 3-MGA-uria는 250에서 1,150 mmol/mol creatinine으로 상승되어 있다¹⁰⁾. 3-MGA는 cis와 trans 구조식을 갖는 두 개의 아형으로 구분되는데 일차성 3-MGA-uria의 경우는 cis:trans가 2:1로 보인다⁷⁾. 그러나 이차성 3-MGA-uria의 경우에는 cis:trans가 1:1의 비율을 보이고, 3-HIVA가 상승되어 있지 않는 것이 일차성 질환과의 감별점이다⁴⁾. Leucine이나 단백질이 풍부한 음식을 먹은 이후로 소변에서의 3-MGA 배설이 증가되며 환자들의 단백질 섭취량에 따라서 소변에서의 배출량의 차이를 보일 수 있어 leucine 부하검사(100 mg/kg)가 진단에 도움을 줄 수 있다^{3, 4, 10, 11)}. 3-methylglutaconic-CoA hydratase 효소 활성도를 혈액의 림프구 혹은 섬유모세포(fibroblast)에서 측정할 수 있고, 확진을 위해 유전자 검사를 시행하게 된다. 3-methylglutaconic-CoA hydratase는 9번 염색체에 위치하는 10개의 엑손으로 이루어진 AUH 유전자에 의해 인코딩되며, 현

재까지 11개의 유전자가 보고되어 있다(www.hgmd.cf.ac.uk)⁶⁾.

특별한 치료는 없지만 leucine 혹은 단백질 제한 식이를 하게 되면 3-MGA의 소변 배출을 정상화 할 수 있다¹⁰⁾. 카르니틴 결핍이 확인 된 경우에는 카르니틴 공급을 통해 축적된 CoA ester의 배출을 도울 수 있다.

2. Barth Syndrome (Secondary 3-methylglutaconic aciduria type II)

Barth 증후군(OMIM #302060)은 X-염색체 열성 질환으로 심근병증, 반복적인 백혈구 감소증, 근병증 및 미토콘드리아 respiratory chain의 기능 부전을 보인다. Barth 등¹²⁾은 1983년 처음으로 X-염색체 열성으로 유전되는 확장성 심근병증, 백혈구 감소증, 근병증의 증후를 보이는 네덜란드 가계를 보고하였고, 이 환자들에서 젖산혈증, 혈장 카르니틴의 경계성 저하와 근육 조직 검사상 fat droplet 및 respiratory chain 이상을 보고 하였다. Kellyey 등¹³⁾은 이러한 임상양상을 보이는 7세 남아에서 3-MGA-uria를 보인다는 것을 처

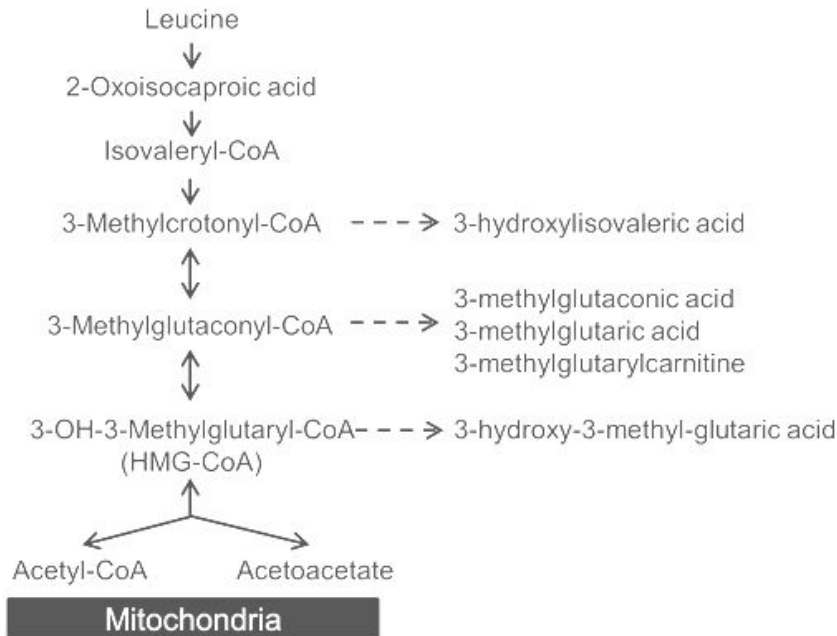


Fig. 1. The metabolic pathway of L-leucine.

음으로 보고하였다.

심근병증은 출생 후부터 성인시기까지 다양한 시기에 걸쳐 나타나는데 확장성 심근병증 및 좌심실의 non-compaction을 보인다. 또한 심실성 부정맥, 급성심장사(sudden cardiac death), Q-Tc 간격 연장을 보인다¹⁴. 백혈구 감소증은 약 90% 정도의 환자에서 간헐적 혹은 영구적으로 나타나며 경한 정도에서 심각한 정도까지 다양하게 보일 수 있다¹⁵. 심각한 세균성 감염으로 신생아기에 사망하거나 만성적인 칸디다 감염으로 발현되기도 한다¹⁶. 출생 후 성장 지연을 보이며 대개 정상에 비해 -3-4.5 standard deviation 까지 떨어지게 된다¹⁰. 근긴장저하가 관찰되고 근육 조직 검사상에서 지방축적 및 미토콘드리아 이상을 관찰 할 수 있다. 얼굴 모양은 이마가 길고 넓으며, 턱과 볼이 두드러지며 깊은 눈과 큰 귀를 갖고 있으며, 이러한 모습은 유아기에 가장 특징적이다¹⁷. 여성에서는 무중상 보인자로 나타나지만 Xq28부위의 큰 결실(large deletion)이 있던 심각한 증상을 보였던 여아에 대한 보고가 있다¹⁸. 초기 연구에서 발달은 정상이라고 보고하였지만 최근 연구에서 연령에 적절한 언어 및 쓰기 능력은 보이지 않으나 시공간 인지능에 있어서 정상보다 낮은 수준을 보이기도 한다고 보고하였다¹⁹. 국내에서는 확장성 및 비후성 심근병증, 반복적인 세균 감염 및 발달 지연이 있던 환아에서 TAZ 유전자 이상으로 확진된 환자를 보고한 바 있다²⁰.

소변 유기산 분석에서 중요한 대사물은 3-MGA, 3-MG, 2-ethylhydracrylic acid 이다. 3-MGA 및 3-MG는 소변에서 약 27-108 mmol/mol creatinine 정도 배출되며, 이는 hydratase 결핍증에 비해 약 1/10 수준이다¹⁰. Leucine 부하 검사에도 3-MGA의 배설은 증가되지 않는다. 2-Ethylhydracrylic acid는 소변에서 2-37 mmol/mol creatinine (정상 <3 mmol/mol creatinine)으로 보이며, isoleucine의 대사와 관련이 있다. 그러나 몇 개의 보고에서는 3-MGA가 정상으로 보고되기도 하여서 임상증상을 통한 질환의 의심이 중요하다¹⁵.

Barth 증후군은 Xq28에 위치한 TAZ의 돌연변이로 인해 일어나며 현재까지 약 120개 이상의 돌연변이가 보고되었다(www.hgmd.cf.ac.uk). TAZ 유전자는 미

토콘드리아 막의 카디오리핀의 재형성(remodeling)과 관련한 tafazzin이라는 단백질을 인코딩하며 심근과 골격근에 많이 발현된다²¹. Tafazzin은 phospholipid를 lysophospholipid로 아실화(acyl transfer) 시키는 미토콘드리아의 효소이며, 카디오리핀은 인지질(phospholipid)로써 미토콘드리아 integrity 유지 및 구조적 안정성과 respiratory chain supercomplex를 유지시켜 궁극적으로 에너지 형성에 중요한 역할을 한다¹⁴.

심부전 약물 및 부정맥 치료를 위해 증상이 심한 경우 삽입심세동기(implantable cardiac defibrillator)를 사용할 수 있고 이전 Barth Registry 연구에서 12% 정도의 환자가 심이식을 받았다고 보고하였다²². 백혈구 감소증은 대개 G-CSF 및 예방적 항생제를 투여하게 되고 카르니틴 공급이 도움이 될 수 있다¹⁵.

3. Costeff Syndrome (Secondary 3-methylglutaconic aciduria type III)

Costeff 증후군(OMIM #258501)은 유아기 양측성 시신경 위축, 추체외로 이상, 경직, 운동실조, 구음장애, 인지기능 장애를 특징으로 하는 상염색체 열성질환으로 거의 대부분에서 Iraqi-Jewish에서 발생한다고 보고되었다¹⁰. 대부분의 환자에서 이른 소아기에 시신경 위축이 발생하고 10대 경에 choreoathetoid 행동을 보이며 이러한 증상은 서서히 수년에 걸쳐 진행하게 된다²³. 이전 성인을 대상으로 시행한 인지 능력평가에서는 대개 경계성에서 정상 수준의 지능을 보이고 있다²⁴.

소변 유기산 분석에서 3-MGA와 3-MG가 보이는데 약 9-187 mmol/mol creatinine을 보인다²⁵. 모든 Iraqi-Jewish계의 환자에서 OPA3 유전자의 Splice site (c.143-1G>C)의 founder 돌연변이를 보인다²⁶. Turkish-Kuridish 계열의 환자 한명에서 c.320_337 del과 Indian 환자에서 넌센스돌연변이(p.Q139*)가 보고되었다^{27, 28}. 3-MGA-uria의 동반 없이 시신경 위축, 녹내장과 추체외로 이상을 보이는 OPA3 유전자의 우성으로 발생한 환자를 Autosomal Dominant Optic Atrophy and Cataract (ADOCA, OMIM #165300)로 분류 하였다¹⁶. 비록 OPA3의 세포내에서의 기능은 아직 알려져 있지는 않지만 미토콘드리아 내세포막에

존재하고 미토콘드리아 분열(fission), 세포 자멸사(apoptosis) 및 전자 전달(electron transport chain)에 관련한다고 알려져 있다¹⁶⁾.

효과적인 치료는 알려져 있지 않으며 코엔자임 Q10을 사용해 보았지만 뚜렷한 임상적 효과를 보이지는 않았다.

4. Secondary 3-methylglutaconic aciduria type IV

TMEM70 defect (OMIM #604273)는 신생아기의 근긴장도저하, 비후성 심근병증, 발달 지연 및 3-MGA-uria, 젖산혈증을 갖는다. 이러한 특징적 유전적 이상이 2008년 보고된 이래로 약 100여명의 환아가 보고되어 있고 대개 로마계의 혈연간의 결혼에서 많이 보고되었다²⁹⁾. 최근 *TMEM70* defect 48명의 환아를 대상으로 한 연구에서 약 20% 이상의 환자에서 이미 태아시기에 비후성 심근병증을 진단 받았고, 대개 생후 수일에서 수주 이내에 발병하였지만 약 15%의 환자에서는 늦은 발병을 보이기도 하였다³⁰⁾. 대부분의 환아에서 성장 지연 및 근긴장도 저하를 보이게 되고 저혈당 및 대사위기를 경험하기도 하였다. 미토콘드리아에서 complex V (또는 ATP synthase)의 결함으로 ATP 생성에 장애를 일으켜 다양한 임상양상을 보이게 된다²⁹⁾. 혈액검사상 젖산혈증과 고암모니아혈증을 보이고 소변 유기산 분석에서 3-MGA의 증가를 보이게 된다. 장기의 조직검사를 통해 ATP synthase 활성도를 측정할 수 있다. 확진 검사를 위해 *TMEM70* 유전자 검사를 시행 할 수 있다. 특별한 치료는 없지만 신생아기 및 대사 위기시 적극적인 집중 치료를 위해 생존률을 높일 수는 있지만 신생아기 및 초기 소아기의 높은 사망률을 보인다.

MEGDEL 증후군은 3-MGA-uria와 함께 특징적인 임상양상을 보이는 미토콘드리아 질환(OMIM #614739)을 2006년 Wortmann 등³¹⁾이 보고하였다. 이 질환의 주요한 양상은: 3-MGA-uria, 감각신경성 난청(Sensorineural deafness), 뇌증(encephalopathy), Leigh 증후군 양상의 신경영상학적 소견을 합쳐 MEGDEL 증후군이라 명명하였다. 최근 보고에 따르면 유아

기의 미토콘드리아성 간병증을 갖거나 시신경 위축, 소두증을 갖는 등 다양한 임상양상이 보고되었다^{32, 33)}. 대부분의 환자에서 신생아기 저혈당증, 패혈증유사 증상 및 일시적인 간기능의 이상부터 심각한 간부전까지 보일 수 있고, 젖산혈증 및 낮은 콜레스테롤 수치를 보이게 된다. 소변 유기산 분석에서 3-MGA 및 3-MG의 상승을 보이는데 3-MGA는 16-196 mmol/mmol creatinine 수준으로 일차성 3-MGA-uria에 비해 낮다³⁴⁾. 이 질환은 미토콘드리아의 인지질의 재형성 및 세로내의 콜레스테롤 운반에 영향을 끼치는 단백질을 인코딩하는 *SERAC1*의 유전적 결함에 의해 발생한다³⁵⁾. 특징적 임상양상을 갖고 있는 환자에서 유전자 검사를 통해 확진을 하게 된다. 특별한 치료법은 없지만 진행되는 강직에 대해서 경구 바클로펜을 사용할 수 있고, 미토콘드리아 기능에 영향을 끼치는 약물을 피해야 한다.

이 외에도 소변에서 3-MGA가 증가되어 있는 “미분류(unclassified)”된 질병들에 미토콘드리아 DNA depletion 증후군, MELAS, Smith-Lemli-Opitz 증후군, 당원병 Ib, 지방산 산화 질환, *CLPB* 돌연변이 등이 포함되어 있어 소변 유기산 분석에서 3-MGA-uria가 보이는 경우 임상양상의 정확한 분석을 통한 세심한 감별진단이 필요하다³⁶⁾.

5. DCMA syndrome (Secondary 3-methylglutaconic aciduria type V)

DCMA 증후군(OMIM #610198)은 확장성 심근병증과 운동실조증(dilated cardiomyopathy with ataxia)을 특징으로 하는 상염색체 열성유전형태를 보인다. 캐나다와 미국 북부의 Dariusleut Hutterite population의 동족간의 결혼에서 보고가 되었고, 주요 증상은 이른 시기에 발생하는 확장성 심근병증과 때때로 long QT 증후군을 보이기도 한다. 또한 모든 환아에서 태아기부터 출생 후 까지 성장지연을 보이며 운동 실조증을 갖는 소년증상을 보이게 된다. 잠복고환에서부터 심각한 회음요도하열까지 보일 수 있고 시신경 위축과 microvesicular 간지방침착이 동반되어 간수치의 상승을 보일 수 있다³⁷⁾. 임상적으로 Barth 증후군과 비슷하

지만 X-linked 열성 유전을 하고, 근육병증과 백혈구 감소증을 갖는 것이 DCMA 증후군과의 감별점이다.

소변 유기산 분석에서 3-MGA의 상승을 보이고 임상적으로 의심되는 경우 *DNAJC19* 유전자 검사를 통해 확진을 할 수 있다. 이 유전자는 미토콘드리아의 내막에 위치하며 미토콘드리아의 샤페론(mitochondrial chaperone)으로 작용하는 것으로 알려져 있다³⁷⁾.

6. 3-MGA-uria의 감별 진단

이중질량분석에서 C5가 증가되어 있는 경우 소변 유기산 분석을 시행한다. 3-MGA-uria와 더불어 다른 대사물이 배출된다면 다른 종류의 유기산 혈증(methylmalonic aciduria, propionic aciduria), urea cycle disorder, 지방산 산화 질환 및 당원병 등을 먼저 감별할 수 있다. 소변 유기산 분석에서 3-MGA의 배설이 20-40 mmol/mol creatinine으로 경하게 상승되어 있는 경우에는 미토콘드리아 DNA depletion 증후군 등의 질환의 부가적인 동반증상일 가능성이 높겠다. 만약 반복적인 소변 유기산 분석에서 3-MGA가 40 mmol/mol creatinine으로 증가되어 있다면 중요한 요소로 간주해야 하며 일차성 혹은 이차성 3-MGA-uria를 일으키는 여러 질환을 감별해야 한다. 중요한 임상적 증상 및 징후는 Table 1에 정리하였다. 만약 소변에서 3-MGA의 양이 굉장히 많이 증가되어 있고, 3-HIVA의 배설도 같이 보이거나 혹은 Leucine 부하검사 후 3-MGA의 증가가 관찰되는 경우 3-methylglutaconyl-CoA hydratase 결핍을 시사하는 소견이다. 이에 비해 3-MGA양이 1/10 수준이며 3-HIVA의 배설은 정상이며, Leucine 부하 검사에서 3-MGA의 배설이 증가되지 않는 경우에는 다른 특징적인 임상양상 및 유전형식을 보고 이차성 3-MGA-uria의 감별 진단을 시행해야 한다.

결 론

3-MGA-uria는 굉장히 다양한 질환에서 보일 수 있고 미토콘드리아의 에너지 생성에 이상을 미치는 질환들이다. 소변 유기산 분석에서 3-MGA의 배설은 평

장히 중요한 생화학적 소견으로써 여러 질환으로의 접근에 암시를 제공할 수 있다. 반복적인 유기산 분석에서 3-MGA-uria 소견이 보인다면 Table 1의 특징적 증상 및 징후를 염두에 두고 심장 초음파, 시신경 검사 및 발달 검사 등을 통해 각각의 질환으로 접근을 할 수 있겠다.

감사의 말

본 연구는 보건복지부 보건의료연구개발사업의 지원에 의하여 이루어진 것임(A120030).

한 글 요약

3-Methylglutaconic aciduria (3-MGA-uria)는 임상적 및 유전적으로 다양한 대사질환들을 총칭하는 질환군이다. 대부분의 경우 소변에서 3-MGA가 약간 증가되어 있거나 다른 대사물질이 같이 분비되는 경우에는 다른 대사질환이나 미토콘드리아 질환 등을 감별해야 한다. 그러나 지속적이며 반복적으로 소변 유기산 분석에서 3-MGA가 40-1,000 mmol/mol creatinine으로 상승되어 있는 경우에는 3-MGA-uria를 일으키는 질환을 감별해야 한다. 3-MGA-uria는 5가지 타입의 질환으로 분류되어 있고 Leucine 대사 질환인 일차성 3-MGA-uria와 4가지의 미토콘드리아 이상질환이 포함되어 있으며 임상적 및 생화학적 소견은 다양하게 나타날 수 있다. 일차성 3-MGA-uria인 3-methylglutaconyl-CoA hydratase 결핍증 환자에서는 소변의 3-MGA가 다른 질환군에 비해 많이 증가되어 있고 소변에서 3-hydroxyisovaleric acid가 분비되는 것이 감별점이라 할 수 있다. 다른 종류의 3-MGA-uria의 경우에는 대개 임상적으로 잘 분류가 되어 있는 Barth 증후군, Costeff 증후군, TMEM 70 결핍, MEGDEL 증후군, and DCMA 증후군 등이 포함되어 있어 시신경 검사, 심장초음파 검사 및 발달 검사 등을 통하여 감별진단에 이를 수 있다. 이에 본 중설에서는 선별검사를 통해 3-MGA-uria가 양성인 나온 환자들의 적절한 진단 및 치료를 위한 지침을 제시하고자 한다.

참 고 문 헌

- 1) Wortmann SB, Duran M, Anikster Y, Barth PG, Sperl W, Zschocke J, et al. Inborn errors of metabolism with 3-methylglutaconic aciduria as discriminative feature: proper classification and nomenclature. *J Inherit Metab Dis* 2013;36:923-8.
- 2) Wortmann SB, Kluijtmans LAJ, Rodenburg RJ, Sass JO, Nouws J, Van Kaauwen EP, et al. 3-Methylglutaconic aciduria—lessons from 50 genes and 977 patients. *J Inherit Metab Dis* 2013;36:913-21.
- 3) Duran M, Beemer FA, Tibosch AS, Bruinvis L, Ketting D, Wadman SK. Inherited 3-methylglutaconic aciduria in two brothers—another defect of leucine metabolism. *J Pediatr* 1982;101:551-4.
- 4) Ensenauer R, Müller CB, Schwab KO, Gibson KM, Brandis M, Lehnert W. 3-Methylglutaconyl-CoA hydratase deficiency: a new patient with speech retardation as the leading sign. *J Inherit Metab Dis* 2000;23:341-4.
- 5) Illsinger S, Lucke T, Zschocke J, Gibson KM, Das AM. 3-methylglutaconic aciduria type I in a boy with fever-associated seizures. *Pediatr Neurol* 2004;30:213-5.
- 6) L IJ, Loupatty FJ, Ruitter JP, Duran M, Lehnert W, Wanders RJ. 3-Methylglutaconic aciduria type I is caused by mutations in AUH. *Am J Hum Genet* 2002;71:1463-6.
- 7) Engelke UF, Kremer B, Kluijtmans LA, van der Graaf M, Morava E, Loupatty FJ, et al. NMR spectroscopic studies on the late onset form of 3-methylglutaconic aciduria type I and other defects in leucine metabolism. *NMR Biomed* 2006;19:271-8.
- 8) Eriguchi M, Mizuta H, Kurohara K, Kosugi M, Yakushiji Y, Okada R, et al. 3-Methylglutaconic aciduria type I causes leukoencephalopathy of adult onset. *Neurology* 2006;67:1895-6.
- 9) Wortmann SB, Kremer BH, Graham A, Willemsen MA, Loupatty FJ, Hogg SL, et al. 3-Methylglutaconic aciduria type I redefined: a syndrome with late-onset leukoencephalopathy. *Neurology* 2010;75:1079-83.
- 10) Nyhan WL, Barshop BA, Ozand PT. Atlas of metabolic diseases. London: New York, NY: Hodder Arnold ; Distributed in the United States of America by Oxford University Press; 2005.
- 11) Wortmann SB, Kluijtmans LA, Sequeira S, Wevers RA, Morava E. Leucine Loading Test is Only Discriminative for 3-Methylglutaconic Aciduria Due to AUH Defect. *JIMD Rep* 2014;16:1-6.
- 12) Barth PG, Scholte HR, Berden JA, Van der Klei-Van Moorsel JM, Luyt-Houwen IE, Van't Veer-Korthof ET, et al. An X-linked mitochondrial disease affecting cardiac muscle, skeletal muscle and neutrophil leucocytes. *J Neurol Sci* 1983;62:327-55.
- 13) Kelley RI, Cheatham JP, Clark BJ, Nigro MA, Powell BR, Sherwood GW, et al. X-linked dilated cardiomyopathy with neutropenia, growth retardation, and 3-methylglutaconic aciduria. *J Pediatr* 1991;119:738-47.
- 14) Saric A, Andreau K, Armand AS, Moller IM, Petit PX. Barth Syndrome: From Mitochondrial Dysfunctions Associated with Aberrant Production of Reactive Oxygen Species to Pluripotent Stem Cell Studies. *Front Genet* 2015;6:359.
- 15) Clarke SL, Bowron A, Gonzalez IL, Groves SJ, Newbury-Ecob R, Clayton N, et al. Barth syndrome. *Orphanet J Rare Dis* 2013;8:23.
- 16) Wortmann SB, Kluijtmans LA, Engelke UF, Wevers RA, Morava E. The 3-methylglutaconic acidurias: what's new? *J Inherit Metab Dis* 2012;35:13-22.
- 17) Hastings R, Steward C, Tsai-Goodman B, Newbury-Ecob R. Dysmorphology of Barth syndrome. *Clin Dysmorphol* 2009;18:185-7.
- 18) Cosson L, Toutain A, Simard G, Kulik W, Matyas G, Guichet A, et al. Barth syndrome in a female patient. *Mol Genet Metab* 2012;106:115-20.
- 19) Mazzocco MM, Henry AE, Kelly RI. Barth syndrome is associated with a cognitive phenotype. *J Dev Behav Pediatr* 2007;28:22-30.
- 20) Kim GB, Kwon BS, Bae EJ, Noh CI, Seong M-W, Park SS. A novel mutation of the TAZ gene in Barth syndrome: acute exacerbation after contrast-dye injection. *J Korean Med Sci* 2013;28(5):784-7.
- 21) Bione S, D'Adamo P, Maestrini E, Gedeon AK, Bolhuis PA, Toniolo D. A novel X-linked gene, G4.5, is responsible for Barth syndrome. *Nat Genet* 1996;12:385-9.
- 22) Roberts AE, Nixon C, Steward CG, Gauvreau K, Maisenbacher M, Fletcher M, et al. The Barth Syndrome Registry: distinguishing disease characteristics and growth data from a longitudinal study. *Am J Med Genet A* 2012;158a:2726-32.
- 23) Yahalom G, Anikster Y, Huna-Baron R, Hoffmann C, Blumkin L, Lev D, et al. Costeff syndrome: clinical features and natural history. *J Neurol* 2014;261:2275-82.
- 24) Sofer S, Schweiger A, Blumkin L, Yahalom G, Anikster Y, Lev D, et al. The neuropsychological profile of patients with 3-methylglutaconic aciduria type III, Costeff syndrome. *Am J Med Genet B Neuropsychiatr Genet* 2015;168b:197-203.
- 25) Elpeleg ON, Costeff H, Joseph A, Shental Y, Weitz R, Gibson KM. 3-Methylglutaconic aciduria in the

- Iraqi-Jewish 'optic atrophy plus' (Costeff) syndrome. *Dev Med Child Neurol* 1994;36:167-72.
- 26) Anikster Y, Kleta R, Shaag A, Gahl WA, Elpeleg O. Type III 3-methylglutaconic aciduria (optic atrophy plus syndrome, or Costeff optic atrophy syndrome): identification of the OPA3 gene and its founder mutation in Iraqi Jews. *Am J Hum Genet* 2001;69:1218-24.
- 27) Kleta R, Skovby F, Christensen E, Rosenberg T, Gahl WA, Anikster Y. 3-Methylglutaconic aciduria type III in a non-Iraqi-Jewish kindred: clinical and molecular findings. *Mol Genet Metab* 2002;76:201-6.
- 28) Ho G, Walter JH, Christodoulou J. Costeff optic atrophy syndrome: new clinical case and novel molecular findings. *J Inherit Metab Dis* 2008;31 Suppl 2:S419-23.
- 29) Cizkova A, Stranecky V, Mayr JA, Tesarova M, Havlickova V, Paul J, et al. TMEM70 mutations cause isolated ATP synthase deficiency and neonatal mitochondrial encephalocardiomyopathy. *Nat Genet* 2008;40:1288-90.
- 30) Magner M, Dvorakova V, Tesarova M, Mazurova S, Hansikova H, Zahorec M, et al. TMEM70 deficiency: long-term outcome of 48 patients. *J Inherit Metab Dis* 2015;38:417-26.
- 31) Wortmann S, Rodenburg RJ, Huizing M, Loupatty FJ, de Koning T, Kluijtmans LA, et al. Association of 3-methylglutaconic aciduria with sensori-neural deafness, encephalopathy, and Leigh-like syndrome (MEGDEL association) in four patients with a disorder of the oxidative phosphorylation. *Mol Genet Metab* 2006;88:47-52.
- 32) Sarig O, Goldsher D, Nousbeck J, Fuchs-Telem D, Cohen-Katsenelson K, Iancu TC, et al. Infantile mitochondrial hepatopathy is a cardinal feature of MEGDEL syndrome (3-methylglutaconic aciduria type IV with sensorineural deafness, encephalopathy and Leigh-like syndrome) caused by novel mutations in SERAC1. *Am J Med Genet A* 2013;161a:2204-15.
- 33) Tort F, Garcia-Silva MT, Ferrer-Cortes X, Navarro-Sastre A, Garcia-Villoria J, Coll MJ, et al. Exome sequencing identifies a new mutation in SERAC1 in a patient with 3-methylglutaconic aciduria. *Mol Genet Metab* 2013;110:73-7.
- 34) Wortmann SB, de Brouwer APM, Wevers RA, Morava E. MEGDEL Syndrome. In: Pagon RA, Adam MP, Ardinger HH, Wallace SE, Amemiya A, Bean LJH, et al., editors. *GeneReviews*(R). Seattle (WA): University of Washington, Seattle University of Washington, Seattle. All rights reserved.; 1993.
- 35) Wortmann SB, Vaz FM, Gardeitchik T, Vissers LE, Renkema GH, Schuurs-Hoeijmakers JH, et al. Mutations in the phospholipid remodeling gene SERAC1 impair mitochondrial function and intracellular cholesterol trafficking and cause dystonia and deafness. *Nat Genet* 2012;44:797-802.
- 36) Wortmann SB, Kluijtmans LA, Rodenburg RJ, Sass JO, Nouws J, van Kaauwen EP, et al. 3-Methylglutaconic aciduria--lessons from 50 genes and 977 patients. *J Inherit Metab Dis* 2013;36(6):913-21.
- 37) Davey KM, Parboosingh JS, McLeod DR, Chan A, Casey R, Ferreira P, et al. Mutation of DNAJC19, a human homologue of yeast inner mitochondrial membrane co-chaperones, causes DCMA syndrome, a novel autosomal recessive Barth syndrome-like condition. *J Med Genet* 2006;43:385-93.