

Ethylmalonic Encephalopathy의 1례

지방공사 강남병원 소아과, 서울 의과학 연구소*

신윤정 · 장성희 · 안영민 · 윤혜란*

Ethylmalonic Encephalopathy (EE)는 1994년 Brulina 등에 의해 보고되었고 발의 지연, 재발하는 말단 청색증과 점상 출혈, 만성 점액성의 설사 등의 임상 양상과 혈액 검사에서 lactic acid의 증가 및 소변에서 ethylmalonic acid (EMA)와 methylsuccinic acid (MSA)의 배설이 현저하게 증가된 생화학적 소견을 특징으로 하는 매우 드문 대사이상질환으로, EE의 정확한 원인 및 기전에 대하여는 현재까지 알려지지 않은 상태이다.

발병은 이른 나이에 시작되어 조기에 갑작스런 사망을 초래하는 경우가 대부분이다.

이론적으로 EE의 생화학적 현상을 설명하는데 두 종류의 효소가 관여하는 것으로 알려져 있는데, short-chain acylcoenzyme A dehydrogenase (SCAD)와 2-methyl-branched chain acylcoenzyme A dehydrogenase (2M-BCAD)가 있다. 그러나, 이 둘 두 효소는 EMA의 생성과 관련되어 있으나 EE환자의 섬유아세포 (skin fibroblast)를 이용한 이들 두 효소의 in vitro 활성도는 정상으로 나타났다.

현재까지 세계적으로 30례 미만이 보고되었고, 그들 대부분이 유럽, 이스라엘, 사우디아라비아에서였고, 한국에서는 본 증례가 EE로 진단된 두 번째이다.

증 례

14개월된 여아가 의식 소실을 동반한 탈수와 호흡 곤란이 있어 집중 치료 위해 타 병원에서 본원 응급실로 보내어졌다. 내원 일주일 전부터 기침, 콧물의 경한 상기도 감염 증상을 보이다 하루 전부터 심한 가래 기침을 동반한 발열, 구토 및 점점 심해지는 설사로 개인 병원에서 장염으로 진단 받고 지지치료를 받던 중, 호흡 곤란 및 의식 저하가 진행하였고 흉부 방사선 검사에서 우 중엽의 폐렴성 침윤을 발견하여 전원

되었다. 환아는 정상 만삭으로 출생한 첫째 아이로 특별한 주산기적 문제는 없었다. 출생 직후부터 분유수유를 하였으며, 생후 2-3일 경부터 점액성의 묽은 변을 자주 보았고 재발하는 말단의 청색증이 있었으나 특별한 치료를 받지 않았다. 한편, 생후 6개월에 머리를 가누었고, 8개월에 혼자 앉을 수 있었으며, 13개월에 붙잡고 설 수 있게 되었고, 언어는 '엄마', '아빠' 등의 두 단어를 말 하는 정도의 발달 지연을 보였다. 입원 당시 환아의 체중은 8 kg (3percentile 미만), 두위는 42.5 cm (3percentile 미만)이었고, 혈압인 90/60 mmHg, 맥박수 148회/분, 호흡수 36회/분, 체온 36.9 C였다. 이학적 소견상 호흡음은 거칠고 깊었으며 전폐야에서 나음이 들렸고 흉부 함몰 및 흡기시 천명을 동반한 심한 호흡곤란이 있어 응급실에서 기관 삽관을 하였다. 심박동은 규칙적이었고 심잡음은 청진되지 않았다. 복부는 부드러웠으며 간 이 두 횡지 정도 만져졌다. 사지 말단에 심한 부종과 청색증이 있었고 피부는 차고 축축했으며 압박 부위에 점상 출혈 및 자반성 발진이 있었고, 상지와 하지 모두에서 근육의 긴장도가 감소되어있었다. 입원당시 말초혈액 검사상 혈색소 11.0 g/dL, 헤마토크릿 33%, 백혈구 수 23,900/(L, 혈소판 411,000/ μ L, CRP는 16.7 mg/L였다. 일반 생화학 검사에서 AST/ALT 23/17 U/L, BUN/Cr 5/0.3 mg/dL, 총 단백 5.8 g/dL, 알부민 3.7 g/dL, glucose 166 mg/dL, ammonia 106 μ mol/L, Na/K/Cl 134/2.54/98 mmol/L, TCO2 27.3 mmol/L였고, CK 163 U/L, LDH 698 U/L였다. 동맥혈 가스 검사는 pH 7.213, PCO2 72.1 mmHg, PO2 52.5 mmHg, HCO3 27.9 mmol/L, BE -1.8 mmol/L로 나왔고, PT 12.9초 (91%), aPTT 22초로 정상이었다. 기관 삽관 후 시행한 경기관 흡인물 배양검사에서 Streptococcus pneumoniae가 자랐으며, 혈액 배양검사 및 뇌척수액 배양 검사는 음성이었다. 소변에서 케톤은 음성이었다. 면역

혈청검사에서도 IgG/A/M 963/135/226 mg/dL, C3/C4 139/37.5 mg/dL, RA factor <10, anti-DNA Ab 음성을 보였다. 입원 후 중환자실에서 광범위 항생제의 정주, 기계 호흡, 및 지지치료 하였으나 환자 상태가 호전되지 않아 입원 10일째 metabolic disease의 가능성 고려하여 검사를 시행한 바, pyruvate 0.27 mmol/L (control 0.03-0.08), lactate 8.73 mmol/L (control 0.7-2.0), lactate/pyruvate ratio는 32, 소변의 유기산 분석은 ethylmalonic acid (255 μ g/mg creatinine; reference range 0.5-20.2), methylsuccinic acid, isobutylylglycine, isovalerylglycine, gluaric acid, 2-OH glutaric acid배설이 증가되어 EE에 합당한 소견을 나타냈다. Blood spot을 이용한 acylcarnitine 검사에서 C4 (butyryl- and isobutyrylcarnitine), C5 (2-methylbutyryl-, isovalerylcarnitine)의 증가가 있었다. 뇌 자기공명 영상 촬영에서 양측 두정엽, 피각부, 연수 및 뇌교와 경추부 후면에 다발성의 경색 및 출혈의 소견을 보였다.

입원 제 19병일에 소변의 유기산 분석 결과에 의하여 fatty acid oxidation disorder 및 mitochondrial disease의 가능성을 염두에 두고 carnitine (100 mg/kg/day), riboflavin (50 mg/kg/day), vitamine B12 (1 g/day), vitamine B1 (100 mmg/day), pyridoxine

(30 mg/day)과 함께 비위관을 통해 저단백 유동식이를 시작하였다. 입원 23병일에는 기관 삽관을 제거하였으나 흡기시 천명은 여전히였고, 소량의 점액성 설사변은 점차 줄었으며, 의식은 다소 호전되어 눈을 맞출 수 있었고, 스스로 팔을 들 수 있었다. 입원 45병일에 퇴원하였고, 이후 콩 종류를 빼 선식과 저알레르기 분유(HA milk)를 포함한 저 단백질식을 하면서 정기적으로 외래를 방문하였는데, 간헐적인 발열과 잦은 점액성의 묽은 변을 보았으나 생후 17개월에는 야단치면 울고 장난치면 좋아하는 등의 감정반응을 보이고 '엄마, 아빠'를 말 할 수 있었고 뒤집기가 가능하였다. 생후 19개월, 내원 2-3일 전부터 다시 가래 기침이 시작되었고, 내원 당일 심한 구도와 호흡곤란을 보여 응급실을 방문하여 입원하였으며, 입원 직후 갑작스런 다량의 토혈과 혈변을 보이면서 의식이 급격히 악화되어 심폐소생술 후 중환자실로 입원하여 기계호흡을 시작하였고 당시 시행한 안저 검사상 tortous and dilated vessel이 관찰되었다. 입원 2병일에 점차 심박수가 분당 70회 이하로 늘어지기 시작하였고 dopamine, dobutamine을 투여하면서 심폐소생술을 계속하였으나 심한 전해질 불균형과 대사성 산증 및 서맥이 계속되어 사망하였다.