

# 신생아 스크리닝으로 진단된 Alpha-methylacetoacetic Aciduria 증례

울산대학교 의과대학, 서울아산병원 소아청소년병원, 소아청소년과<sup>1</sup>, 의학유전학센터<sup>2</sup>

이범희<sup>1,2</sup> · 김유미<sup>1</sup> · 김재민<sup>2</sup> · 김구환<sup>2</sup> · 유한욱<sup>1,2</sup>

## A Neonate with Alpha-methylacetoacetic Aciduria Identified by Newborn Screening

Beom Hee Lee<sup>1,2</sup>, Yoo-mi Kim<sup>1</sup>, Jae-Min Kim<sup>2</sup>, Gu-Hwan Kim<sup>2</sup>, and Han-Wook Yoo<sup>1,2</sup>

Department of <sup>1</sup>Pediatrics, <sup>2</sup>Medical Genetics Center, University of Ulsan College of Medicine, Seoul, Korea

Alpha-methylacetoacetic aciduria is a rare inborn metabolic disorder, caused by acetyl-CoA acetyltransferase-1 deficiency. This enzyme acts on the last step of isoleucine metabolism. It dissociates 2-Methyl-3-Hydroxybutyryl-CoA into propionyl-CoA and acetyl-CoA. *ACAT1* is the causative gene. Most patients manifest recurrent ketotic metabolic acidosis, but some patients can be identified in their presymptomatic period by newborn screening. Urinary organic acid profile is characterized by increased amounts of 2-Methyl-3-Hydroxybutyric acid, tiglylglycine, and 2-methyl acetoacetic acid. In this report, a Korean patient with alpha-methylacetoacetic aciduria is described. This is the first Korean case report confirmed by genetic testing.

**Key words:** Alpha-methylacetoacetic aciduria, ACAT1, Newborn screening, Isoleucine metabolism

### 서론

선천성 대사 이상 질환에 대한 신생아 광범위 스크리닝은 환자의 조기 진단 및 치료를 통해 환자의 생존율 및 장기 예후를 호전 시키는데 기여를 하였다<sup>1)</sup>. 그러나 신생아 광범위 스크리닝으로 인해 이전에는 임상적 중요성이 잘 알려지지 않은 질환에 이환된 환자들도 발견되었으며, 대표적 질환이 3-Methylcrotonyl glycinuria이다<sup>2)</sup>. 이러한 질환의 경우 환자들의 장기적 임상 경과가 잘 알려져 있지 않아서, 적극적 치료의 필요성 등에 대한 의견이 다양하다.

본 연구자들은 신생아 대사 스크리닝으로 우연히 발

견된 매우 드문 선천성 아미노산 대사 이상 중 이소로이신 대사이상 장애 질환 환자를 발견하였기에 보고하는 바이다.

### 증례

환자는 비혈연관계인 한국인 부모로부터 재태연령 39주에 2.9 kg으로 출생하였다. 출생 당시 특별한 문제 없었으나 생후 3일에 시행한 tandem mass spectrometry상 C5OH와 C4DC가 각각 0.99 uM (<0.59 uM) 과 1.13 uM (<0.7uM)으로 증가되었다. 생후 14일에 재검한 결과에서 C5OH와 C4DC의 증가 소견은 소실되었으나, 갈락토오스가 28.6 mg/dL (<13 mg/dL)으로 증가되었으며, 소변 유기산 분석에서 3-hydroxypropionic acid가 33.3 mmol/mol cr (<3.3 mmol/mol cr)으로 증가되었다.

책임저자: 유한욱, 서울시 송파구 풍납2동 388-1  
서울아산병원 소아청소년병원 소아청소년과, 의학유전학센터  
Tel: 02)3010-3374, Fax: 02)473-3725  
E-mail: hwyoo@amc.seoul.kr

상기 소견으로 생후 1개월에 서울아산병원 의학유전학센터에 전원되었다. 당시 환이는 아파 보이지 않았으며, 2-3시간 간격으로 60-70 mL씩 수유하고 있었다. 키(57 cm; 75-90 백분위수), 체중(4.4 kg; 10-25 백분위수), 두위(38 cm; 50 백분위수)는 정상 범위에 있었다. 환자의 외모는 정상이었으며, 황달은 보이지 않았다. 심박동은 규칙적이었으며 잡음은 들리지 않았다. 간이나 비장이 축적되지 않았다.

음식 검사를 시행하였으며, 14시간 금식하는 동안 저혈당은 발생하지 않았다. 소변에서 경도의 케톤체가 발견되었으나 산혈증은 없었으며, 정맥혈 유산 수치도 1.5 mmol/L으로 경도의 비특이적 증가만 있었다. 암모니아는 68  $\mu\text{mol/L}$  (<35  $\mu\text{mol/L}$ )으로 경도의 증가만 보였다. 일반 혈액 검사는 혈색소 9.0 g/dL, 백혈구 13,400/ $\mu\text{L}$ , 혈소판 513 K/ $\mu\text{L}$ 이었다. 혈청 aspartate transaminase 41 IU/L, alanine transaminase 21 IU/L이었으며, 빌리루빈 수치는 2.3 mg/dL였다. Prothrombin time 13.2초(<13초)와 activated partial thrombin time은 28.3초(25-35초)였다. 간초음파 검사 상 간염은 균질하며 정상이었으며, 간문맥단락의 소견도 없었다. 재검한 갈락토오스혈증은 0.6 mg/dL, galactose-1-phosphate 0.73 mg/dL (-0.3 mg/dL)이었으며, GALT 33.6  $\mu\text{mol/h/g Hb}$  (20-35  $\mu\text{mol/h/g Hb}$ ), GALK 4.0  $\mu\text{mol/h/g Hb}$  (1.2-1.8  $\mu\text{mol/h/g Hb}$ ), GALE 28.2  $\mu\text{mol/h/g Hb}$  (19-35  $\mu\text{mol/h/g Hb}$ )의 소견이었다. 혈장 아미노산 분석은 정상이었으나, 소변 유

기산 분석은 2-Methyl-3-Hydroxybutyric acid가 1,256 mmol/mol cr (-0 mmol/mol cr), 2-Ethyl-3-Hydroxypropionic acid가 106.6 mmol/mol cr (-3.3 mmol/mol cr), 3-Hydroxypropionic acid가 26.0 mmol/mol cr (-3.3 mmol/mol cr) 등의 유기산이 검출되었다. 생후 2개월에 재검한 소변 유기산 분석에서는 2-Methyl-3-Hydroxybutyric acid가 1411 mmol/mol cr (-0 mmol/mol cr), 2-Ethyl-3-Hydroxypropionic acid가 22.7 mmol/mol cr (-3.3 mmol/mol cr), 3-Hydroxyisovaleric acid 61.7 mmol/mol cr (-27.6 mmol/mol cr)으로 증가되었다.

Alpha-methylacetoacetic aciduria 의심 하에 시행한 ACAT1 유전자 검사 상 c.[155T>C];[369C>G] (p.[Ile52Thr];[Asn123Lys])의 이전에 보고된 바가 없는 변이가 발견되었다(Fig. 1). 두 변이는 in Silico 분석 상 돌연변이로 예측되었다[SIFT (<http://blocks.fhcrc.org/sift/SIFT.html>) (0.00, 0.00 affected), Polyphen (<http://genetics.bwh.harvard.edu/pph2/>) (0.995, 1.000 probably damage)]. 부모 검사 상 p.Ile52Thr는 아버지가 보유하고, p.Asn123Lys는 어머니가 보유하고 있다. alpha-methylacetoacetic aciduria로 진단 후 이소로이신 제한 식이(30-60 mg/kg/day)로 식이요법을 시행하였다.

생후 10개월까지 경과 관찰 중 환자는 특별한 대사 불균형의 소견은 발생하지 않았다. 발달은 조대운동(80점), 미세운동(80점), 개인-사회성(100점), 언어(100

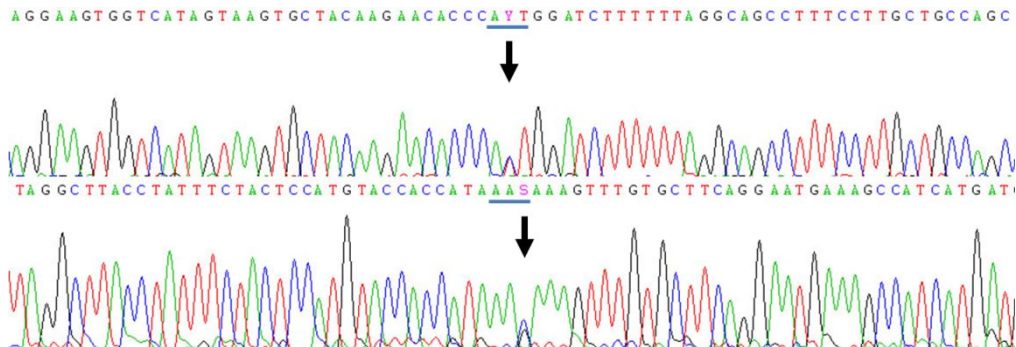


Fig. 1. Partial sequences of the ACAT1 gene. The patient carries the compound novel mutations, c.[155T>C];[369C>G] (p.[Ile52Thr];[Asn123Lys]). The former mutation (upper line) is shared by his father, whereas the latter mutation (lower line) by his mother.

점), 인지-적응(80점)의 모든 분야에서 정상이었다. 키, 체중, 두뇌 모두 50 백분위수이었으며, 혈장 아미노산 분석 상 분지아미노산의 농도는 정상이었고, 소변 유기산 분석 상 2-Methyl-3-Hydroxybutyric acid은 169.2 mmol/mol cr으로 감소되었다. 2-Ethyl-3-Hydroxy-pripionic acid와 3-Hydroxyisovaleric acid 는 검출되지 않았다.

## 고 찰

Alpha-methylacetoacetic aciduria (OMIM 607809)는 이소로이신 대사를 담당하는 효소 중 하나인 acetyl-CoA acetyltransferase-1의 결핍에 의해 발생하는 질환이다. 상염색체 열성 유전을 하고, 원인 유전자는 ACAT1이다<sup>3)</sup>. 이 질환은 원래 alpha-methylacetoacetic aciduria로 명명 되었으나, 최근에는 3-oxo-thiolase 결핍증으로 불리기도 하며, 2-methyl-3-hydroxybutyric aciduria, beta-ketothiolase 결핍증, mitochondrial acetoacetyl-CoA thiolase 결핍증, 3-ketothiolase결핍증 등의 다양한 이름으로 통용되기도 한다.

Acetyl-CoA acetyltransferase-1는 이소로이신의 대사과정의 마지막 단계를 담당하는 효소로서 중간 산물인 2-Methyl-3-Hydroxybutyryl-CoA를 propionyl-CoA와 acetyl-CoA로 분해시키는 효소로서, 이 효소의 결핍이 발생할 경우 2-methyl-3-hydroxybutyric acid, 2-methylacetoacetic acid, tiglylglycine과 2-butanone 등의 소변 배설이 증가하게 된다<sup>4)</sup>.

첫 증례는 1971년 Daum 등에 의해 보고되었는데, 이 연구자들은 반복적으로 심한 산혈증을 보이는 환자에서 소변의 alpha-methyl-beta-hydroxybutyric acid가 증가되어 있음을 발견하고, 고이소로이신 식이 시 이 대사산물의 배설이 증가되는 것을 발견하게 되었다<sup>4)</sup>. 이후 소수의 환자에 대한 보고가 있어왔으며, 유병률은 1,000,000명당 1명 이하일 것으로 예측되고 있고, 현재까지 전세계적으로 50여 환자만이 보고되어 있다<sup>5)</sup>.  
<sup>6)</sup> 본 질환의 가장 전형적인 증상은 케톤성 산혈증의 발생인데, 대부분의 환자들이 생후 1개월에서 2-3세에

첫 번째 산혈증을 경험하게 된다<sup>6)</sup>. 50-60%의 환자는 반복적 산혈증을 보일 수도 있고, 심한 경우에는 생명을 위협하는 구토, 탈수, 대사성 산혈증, 기면, 쇼크, 및 혼수상태에 이를 수도 있다<sup>6)</sup>. 이러한 케톤성 산혈증은 감염, 감염, 혹은 심한 스트레스 후에 발생 위험이 높다. 대부분의 환자들은 산혈증 시기에도 혈당, 암모니아, 젖산 수치는 정상을 보이거나, 매우 드물게 저혈당이나 고혈당의 증상이 보이기도 한다<sup>6)</sup>.

진단은 케톤 산혈증이 동반되며, 소변 유기산 분석이 중요한데, 2-methyl 3-hydroxybutyric acid, tiglylglycine 및 2-methyl acetoacetic acid와 2-butanone 이 증가된 소견이 중요하다. 섬유아세포나 말초백혈구에서 효소 분석을 하거나, 본 증례와 같이 ACAT1유전자를 직접 분석함으로써 확진이 가능하다<sup>3)</sup>.

환자의 치료는 단백질의 제한이나 이소로이신 제한식을 하며, 카르니틴 결핍이 있을 경우 카르니틴을 공급하기도 한다. 장기간의 금식을 피하고, 감염 등의 전신 상태가 악화되었을 경우 충분한 탄수화물의 섭취가 필요하고, 탄수화물이 포함된 음료가 도움이 된다. 급성 산증으로 전신 상태가 악화되었을 경우에는 단백질이나 지방의 과다한 공급은 케톤체 생성을 악화시킬 수 있으므로, 공급을 규제해야 하나, 안정기에는 과다한 제한이 필요하지는 않는다<sup>7)</sup>.

임상 경과와 적절한 식이조절과 산증의 악화에 대한 적극적 치료를 하는 경우 대부분의 환자들이 신경학적 후유증 없이 지내는 것으로 알려져 있다. 연령이 증가함에 따라서 케톤성 산혈증의 발생 빈도도 감소한다<sup>6)</sup>. 그러나, 산혈증에 대한 치료가 제대로 이루어 지지 않을 경우 비가역적 신경의 손상이나 생명에 위협이 있을 수 있으므로, 이에 대한 교육이 중요하다. 본 환자와 같이 증상이 발현하기 전 신생아 시기에 진단된 환자들은 일반적으로 증상 발현 후 진단된 환자에 비해서 임상 경과가 더 양호하다고 알려져 있다<sup>8)</sup>. 그러나, 본 증례의 환자는 아직 추적 관찰 기간이 짧아 좀더 주의 깊은 임상 경과에 대한 관찰이 필요하다. 일반적인 환자들이 경험하는 케톤성 산증의 위험 기간이 아직 지나지 않았으므로, 이에 대한 교육과 적극적 치료를 요하겠다.

현재까지 우리나라에는 본 질환의 환자가 보고된 적

이 없다. 그러나 우리나라에서 매년 출생하는 신생아의 90%이상이 신생아 대사이상 검사에 대한 스크리닝을 받고 있는 시점에서<sup>9)</sup>, 본 질환의 환자의 발견도 향후 지속적으로 증가할 것으로 예측된다. 본 환자에서 발견된 *ACAT1* 유전자의 변이는 이전에 보고가 된 적이 없는 변이이다. 그러나, 컴퓨터 프로그램과 부모 검사를 통해 돌연변이의 가능성이 매우 높다. 향후 환자의 수가 늘어남에 따라 우리나라 환자의 유전자형에 대한 분석도 필요할 것으로 생각된다. 현재까지의 연구들로는 표현형과 임상상과의 직접적인 연관성은 잘 알려지지 않았다<sup>6-8)</sup>.

## 요 약

본 연구는 신생아 대사 이상 질환에 대한 광범위 스크리닝으로 매우 희귀한 아미노산 대사 이상 질환 중 하나인 Alpha-methylacetoacetic aciduria의 국내 첫 증례를 경험했기에 이를 보고하는 바이다. 신생아 스크리닝의 광범위한 시행으로 인해 향후 우리나라에도 알려지지 않은 희귀 유전성 대사 질환의 보고가 증가할 것으로 예측된다. 이 환자에게 대한 적절한 관리를 통해 질환의 자연경과와 장기적 예후에 대한 관찰이 필요하다.

## 참 고 문 헌

- 1) Marsden D, Larson C, Levy HL. Newborn screening for metabolic disorders. *The Journal of Pediatrics* 2006;148:577-84.
- 2) Jung CW, Lee BH, Kim JH, Kim GH, Lee J, Choi JH, et al. Uneventful clinical courses of Korean patients with methylcrotonylglycinuria and their common mutations. *Journal of Human Genetics* 2012; 57:62-4.
- 3) Fukao T, Yamaguchi S, Tomatsu S, Orii T, Fraundienst-Egger G, Schrod L, et al. Evidence for a structural mutation (347Ala to Thr) in a German family with 3-ketothiolase deficiency. *Biochemical and biophysical research communications* 1991;179: 124-9.
- 4) Daum RS, Lamm PH, Mamer OA, Scriver CR. A "new" disorder of isoleucine catabolism. *Lancet* 1971; 2:1289-90.
- 5) Sovik O. Mitochondrial 2-methylacetoacetyl-CoA thiolase deficiency: an inborn error of isoleucine and ketone body metabolism. *Journal of Inherited Metabolic Disease* 1993;16:46-54.
- 6) Fukao T, Scriver CR, Kondo N, t2 Collaborative Working G. The clinical phenotype and outcome of mitochondrial acetoacetyl-CoA thiolase deficiency (beta-ketothiolase or T2 deficiency) in 26 enzymatically proved and mutation-defined patients. *Molecular genetics and metabolism* 2001;72:109-14.
- 7) Ozand PT, Rashed M, Gascon GG, al Odaib A, Shums A, Nester M, et al. 3-Ketothiolase deficiency: a review and four new patients with neurologic symptoms. *Brain & development* 1994;16 Suppl: 38-45.
- 8) Ozand PT, al Aqeel A, Gascon G, Brismar J, Thomas E, Gleispach H. 3-Hydroxy-3-methylglutaryl-coenzyme A (HMG-CoA) lyase deficiency in Saudi Arabia. *Journal of inherited metabolic Disease* 1991;14:174-88.
- 9) Yoon HR, Lee KR, Kim H, Kang S, Ha Y, Lee DH. Tandem mass spectrometric analysis for disorders in amino, organic and fatty acid metabolism: two year experience in South Korea. *The Southeast Asian J Tropical Medicine and Public Health* 2003;34 Suppl 3:115-20.