

## 메틸말론산혈증 신생아의 *MUT* 유전자에서 발견된 새로운 돌연변이

부산대학교 의학전문대학원 부산대학교병원 소아청소년과<sup>1</sup>,  
부산대학교 의학전문대학원 부산대학교 어린이병원 소아청소년과<sup>2</sup>

곽민정<sup>1</sup> · 김유미<sup>2</sup>

### A Novel Mutation in the *MUT* Gene in an Asymptomatic Newborn with Isolated Methylmalonic Acidemia

Min Jung Kwak<sup>1</sup>, Yoo-Mi Kim<sup>2</sup>

Department of Pediatrics<sup>1</sup>, Pusan National University Hospital,  
Pusan National University School of Medicine, Busan, Korea  
Department of Pediatrics<sup>2</sup>, Pusan National University Children's Hospital,  
Pusan National University School of Medicine, Yangsan, Korea

Isolated methylmalonic acidemia (MMA) is a group of autosomal recessive inborn errors of metabolism caused by impaired activity of methylmalonyl-coenzyme A mutase (MCM). Mutations in the gene encoding MCM (*MUT*) is the most common cause of isolated MMA. In this report, we identify an asymptomatic 15 days old female who had elevated C3-acylcarnitine (C3) in the newborn screening. Her serum homocysteine was normal and urine methylmalonic acid was increased that suggested isolated MMA. She was maintained on a low-protein diet and carnitine supplementation. At 3 months of age, she was still asymptomatic and had normal growth. We analyzed *MUT* gene mutations. Two heterozygote mutations in the *MUT* gene were identified including c.323G>A and c.1672+2T>C (IVS8(+2)T>C). Among these, c.1672+2T>C (IVS8(+2)T>C) have not been described previously.

**Key words:** isolated methylmalonic acidemia, newborn screening, *MUT* gene

### 서 론

메틸말론산혈증은 상염색체 열성으로 유전되는 선천성 대사질환으로 methylmalonyl-coenzyme A mutase (MCM)의 결핍 또는 MCM의 조효소인 adenosylcobalamine의 대사 이상에 의한<sup>1)</sup>. 메틸말론산혈증은 생화학적 특성에 따라 단독 메틸말론산혈증과 호

모시스테인(homocysteine) 증가가 동반된 메틸말론산혈증으로 분류할 수 있다<sup>2)</sup>. 단독 메틸말론산혈증의 주된 원인은 MCM를 코딩하는 *MUT* 유전자의 돌연변이이며, 효소 활성도가 없는 경우는 *MUT*<sup>0</sup>, 부분적으로 효소 활성도가 남아있는 경우는 *MUT*<sup>+</sup>로 분류한다<sup>3)</sup>. *MUT*<sup>0</sup>의 경우는 생후 수일이내에 구토, 발육부전, 대사성산증, 고암모니아혈증 등을 보이며, 사망률도 높다<sup>2)</sup>. *MUT*<sup>+</sup>의 경우는 성인기까지 무증상으로 남아있는 경우도 있어 질환의 중증도가 다양하다<sup>4)</sup>. *MUT* 유전자는 염색체 6p21.2-p12에 위치하고 있으며<sup>5)</sup>, 13개의 엑손으로 이루어져 있고, 발현 산물은 750개의 아미노산

책임저자: 김유미, 경남 양산시 물금읍 범어리  
부산대학교 어린이병원 소아청소년과  
Tel: 055)360-3173, Fax: 055)360-3502  
E-mail: ymkim@pnuyh.co.kr

으로 이루어져 있다. 현재까지 약 250여개의 *MUT* 유전자 돌연변이가 메틸말론산혈증을 일으키는 것으로 보고되었다<sup>6)</sup>. 저자들은 신생아 선천성 대사이상 선별검사 (Tandem mass spectrometry, MS/MS)에서 C3-acylcarnitine (C3)이 증가되어 내원한 무증상 신생아에서 *MUT* 유전자 돌연변이 검사를 시행하여 이전에 보고되지 않은 스플라이싱 돌연변이를 발견하였기에 보고하는 바이다.

## 증 례

생후 15일된 여아가 생후 48시간째 시행한 신생아 선천성 대사이상 선별검사(Tandem mass spectrometry, MS/MS)에서 C3가 7.41  $\mu$ M (참고치, <4.79  $\mu$ M)로 증가되어 내원하였다. 환아는 재태주수 40주에 정상질식분만 하여 3.4 kg (50-75 백분위수)으로 출생하였고, 출생 이후 특별한 문제는 없었다고 하였다. 비혈연관계의 부모에게서 태어난 첫째 아이였으며, 선천성 대사이상질환의 가족력은 없었다. 환아는 모유 수유 중이었으며, 활동성 양호하였다. 내원당시 체중은 3.45 kg (50-75백분위수), 키는 49.3 cm (25-50백분위수), 두위 34 cm (50백분위수)로 정상이었다. 진찰 소견상 황달이 있는 것 이외에 다른 이상은 없었다. 혈액검사상 전혈구 수 검사에서 백혈구 수 17,090/mm<sup>3</sup> (호중구 32 %, 림프구 52 %), 혈색소 17.6 g/dL, 혈소판 수 442,000/mm<sup>3</sup>로 정상이었다. 임상화학검사서 아스파르테이트아미노전달효소 52 IU/L, 알라니아미노전달효소 34 IU/L, 혈액 요소 질소 9.3 mg/dL, 크레아티닌 0.36 mg/dL, 총단백질 5.5 g/dL, 알부민 3.6 g/dL, 요산 2.0 mg/dL, 칼슘 10.7 mg/dL, 인 6.3 mg/dL로 정상하였고, 총빌리루빈은 11.5 mg/dL (<10 mg/dL)로 증가되어 있었다. 혈중 암모니아는 77  $\mu$ mol/L (참고치 21-90  $\mu$ mol/L)로 정상이었다. 혈액가스분석 검사에서 pH 7.412 mg/dL, pCO<sub>2</sub> 34.8 mmHg, pO<sub>2</sub> 37.1 mmHg, TCO<sub>2</sub> 23.4 mM, HCO<sub>3</sub> 22.3 mM로 대사성산증은 없었다. 혈장 아미노산 분석과 소변 유기산 검사를 시행한 후, carnitine 100 mg/kg/d로 복용 시작하였다.

생후 28일경 환아는 여전히 특별한 증상은 없었지만, 체중 4 kg (<3 백분위수), 키 50 cm (<3백분위수)로 체중 증가가 잘 이루어지지 않고 있었다. 혈중 암모니아는 60  $\mu$ mol/L (참고치 21-90  $\mu$ mol/L)로 정상이었고, 혈액가스분석검사서 pH 7.4 mg/dL, pCO<sub>2</sub> 30.3 mmHg, pO<sub>2</sub> 43.9 mmHg, TCO<sub>2</sub> 20 mM, HCO<sub>3</sub> 19.1 mM로 대사성산증은 없었다. 생후 15일째 시행한 검사서 혈장 homocysteine은 5.76  $\mu$ mol/L (참고치, <6.0  $\mu$ mol/L)로 정상이었고, glycine도 248.8  $\mu$ mol/L (참고치, 232-740  $\mu$ mol/L)로 정상이었다. 소변 methylmalonic acid는 672.83 mmol/mol creatinine (참고치, <5 mmol/mol creatinine)으로 증가되어 있었고, 소변 methylcitrate도 20.43 mmol/mol creatinine (참고치, 측정 안됨)으로 증가되어 있었다. 혈장 homocysteine이 정상이어서 단독 메틸말론산혈증으로 생각하고 *MUT* 유전자의 돌연변이 검사를 시행하였다. 환아의 *MUT* 유전자 돌연변이 여부를 확인하기 위하여 *MUT* 유전자의 13개 엑손 및 엑손-인트론 경계 부위에 대한 염기서열을 분석하였다. *MUT* 유전자 염기서열 분석 결과, 엑손1과 엑손8-인트론8 경계부위에서 c.323G>A와 c.1672+2T>C (IVS8(+2)T>C) 변이가 각각 이형접합자로 존재하였다(Fig. 1). c.323 G>A (p.Arg108His) (R108H)은 메틸말론산혈증 환자에게서 이미 알려진 돌연변이였고, c.1672+2T>C (IVS8(+2)T>C)는 공여자 스플라이싱 자리의 돌연변이로 아직 보고되지 않은 새로운 스플라이싱 돌연변이였다.

환아는 생후 28일경부터 하루 단백질 섭취를 1.5 g/kg/d (엠펜에이 포물라:모유=1:1 비율로 단백질 양 산정)로 제한하였고, 하루 체중당 100 kcal의 열량을 공급하기 위하여 나머지 칼로리는 프로테인프리포물러로 보충하였다. carnitine은 100 mg/kg/d로 지속적으로 복용하였다. 현재 환아는 생후 3개월로 체중 6 kg (10-25 백분위수), 키 59 cm (10백분위수), 두위 40 cm (25-50 백분위수)로 체중 증가 속도가 호전되었으며, 아직까지 특별한 증상 없이 경과 관찰 중이다.

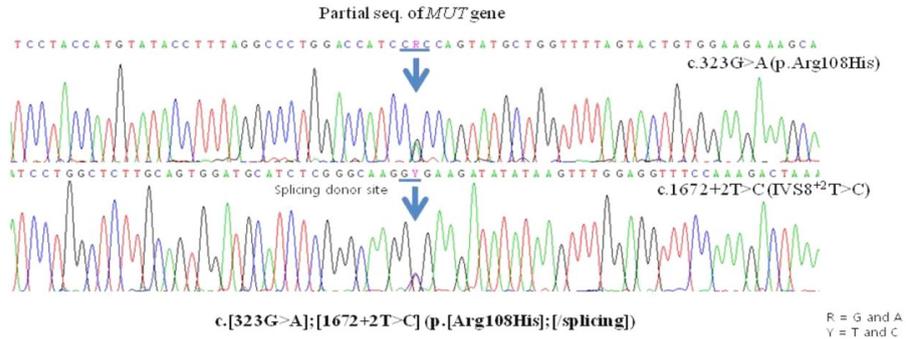


Fig. 1. Sequencing result of *MUT* gene shows two heterozygote mutations including c.323G>A and c.1672+2T>C (IVS8(+2)T>C).

## 고 찰

메틸말론산혈증은 MCM의 결핍 또는 MCM의 조효소인 adenosylcobalamine의 대사 이상에 의한 다. 결핍 부위에 따라서 여러 아형으로 분류가 되지만 임상 증상은 모두 비슷하다. 메틸말론산혈증 환자의 증상은 신생아 때부터 심각한 증상을 보이는 경우부터 무증상 성인에 이르기까지 그 양상이 다양하며, 임상 양상은 특정 결핍이나 효소 활성도와 상관관계가 별로 없는 것으로 알려져 있다<sup>4)</sup>. MCM 결핍으로 인한 단독 메틸말론산혈증은 *MUT* 유전자의 돌연변이가 주된 원인이며, 현재까지 약 250여개의 *MUT* 유전자 돌연변이가 보고되었다<sup>6)</sup> (human gene mutation database, HGMD Professional version as of December 2013, hgmd.org). 대부분은 무의미돌연변이와 과오돌연변이이며<sup>2)</sup>, 스플라이싱 자리 돌연변이, 결손, 삽입은 상대적으로 드물다<sup>3, 7, 8)</sup>. 대부분의 돌연변이는 한번만 발견되었고, 한 가족내에 국한되어 있었으며, 돌연변이 hotspots도 알려진 바가 없다<sup>2)</sup>. 본 증례에서 환자의 *MUT* 유전자 염기서열을 분석하여, 엑손1과 엑손8-인트론8 경계부위에서 c.323G>A와 c.1672+2T>C (IVS8(+2)T>C) 변이를 발견하였으며, 이중 c.1672+2T>C (IVS8(+2)T>C)는 공여자 스플라이싱 자리의 돌연변이로 아직까지 보고되지 않은 새로운 스플라이싱 돌연변이었다.

유전형과 표현형의 관계에 관한 자료가 지속적으로 축적되고 있지만 유전형만으로 표현형을 예측하기는 쉽

지 않다. MCM의 활성도가 없는 *MUT*<sup>0</sup>의 경우 증상도 심하고 예후도 좋지 않은 것으로 알려져 있다<sup>9)</sup>. 중증의 메틸말론산혈증 환아는 흔히 생후 수시간에서 수일 이내에 급격히 증상이 나타나며, 대사성산증과 고암모니아혈증을 동반한다<sup>2)</sup>. 초기 증상은 비특이적이지만 급속도로 진행하여 신생아 시기에 높은 사망률을 보이고 예후도 좋지 않다<sup>7)</sup>. 반면에 소변의 methylmalonic acid가 많이 높지 않은 무증상 환아에서 진행성 뇌증을 보인 사례가 보고되어 조기 치료의 필요성과 지속적인 추적 관찰이 강조되고 있다<sup>10, 11)</sup>. 본 증례의 환아는 신생아 시기에 특별한 증상이 없어서 전형적인 *MUT*<sup>0</sup> 표현형은 아니지만 아직 어려서 중증도를 판단하기는 어렵다. 앞으로 급성 질환이 있을 때 고암모니아혈증, 대사성산증 등의 대사 장애가 생기는 않는지 세심하게 추적 관찰할 필요가 있겠다.

메틸말론산혈증 환자의 장기간 주요 합병증은 신기능의 감소, 심근염, 중추신경계 이상, 체장염 등이며, 이는 propionic acid 대사산물의 축적과 관련이 있는 것으로 생각되고 있다<sup>9)</sup>. 소변 유기산 검사를 신생아 선천성 대사이상질환의 선별검사로 사용하고 있는 Quebec에서 소변의 methylmalonic acid의 농도에 따른 자연 경과를 추적 관찰하였다<sup>9)</sup>. 이 연구에 의하면, 특별한 증상도 없고, 발달이 정상적이며, 장기적인 합병증이 없었던 환아들은 소변에서 지속적으로 methylmalonic acid가 증가되어 있었지만, 그 외에는 다른 생화학적 이상 소견이 없었으며, propionic acid 대사산물의 축적 역시 없었다<sup>9)</sup>.

본 증례의 환아는 특별한 증상은 없었지만, 자발적으로 시행한 MS/MS에서 C3가 증가되어 내원하였다. 소변 유기산 검사를 통하여 조기에 메틸말론산혈증을 진단할 수 있었으며, *MUT* 유전자 돌연변이 검사를 통하여 유전학적 진단이 가능하였다. 부모의 *MUT* 유전자 검사를 시행할 계획이며, 이들 결과를 토대로 다음 임신에서 산전검사에 대한 상담에 이용할 수 있을 것이다. 환아는 소변의 methylmalonic acid 뿐만 아니라 propionic acid의 대사산물인 methylcitrate도 증가되어 있었다. 따라서 현재는 특별한 증상이 없지만 단백질이 제한과 carnitine 복용을 지속하면서, 장기적으로 신기능의 이상이나 신경학적인 합병증 유무에 대한 주의 깊은 추적 관찰이 필요하겠다.

## 요 약

단독 메틸말론산혈증은 상염색체 열성으로 유전되는 선천성 유전대사질환으로 methylmalonyl-coenzyme A mutase (MCM)의 결핍에 의해 야기된다. MCM를 코딩하는 *MUT* 유전자의 돌연변이가 단독 메틸말론산혈증의 주된 원인이다. 저자들은 생후 15일 여아가 신생아 선별검사를 통하여 C3-acylcarnitine (C3)이 증가되어 있었던 증례를 경험하였다. 환아의 혈장 homocysteine은 정상이었고, 소변 methylmalonic acid는 증가되어 있어서 단독 메틸말론산혈증이 의심되었다. 환아는 단백질제한식사와 함께 carnitine 보충요법을 시작하였고, 생후 3개월까지 특별한 증상없이 정상적인 성장을 하고 있다. *MUT* 유전자 검사를 시행하였으며, 환아는 c.323G>A와 c.1672+2T>C (IVS8 (+2)T>C) 변이를 각각 이형접합자로 가지고 있었다. 이중 c.1672+2T>C (IVS8(+2)T>C)은 이전에 보고되지 않은 새로운 돌연변이로 이에 증례 보고하는 바이다.

## 참 고 문 헌

- 1) Fowler B, Leonard JV, Baumgartner MR. Causes of and diagnostic approach to methylmalonic acidurias. *J Inherit Metab Dis* 2008;31:350-60.
- 2) Kong XD, Shi HR, Liu N, Wu QH, Xu XJ, Zhao ZH, et al. Mutation analysis and prenatal diagnosis for three families affected by isolated methylmalonic aciduria. *Genet Mol Res* 2014;13:8234-40.
- 3) Acquaviva C, Benoist JF, Pereira S, Callebaut I, Koskas T, Porquet D, et al. Molecular basis of methylmalonyl-CoA mutase apoenzyme defect in 40 european patients affected by mut(o) and mut- forms of methylmalonic acidemia: Identification of 29 novel mutations in the *MUT* gene. *Hum Mutat* 2005;25:167-76.
- 4) Shevell MI, Matiaszuk N, Ledley FD, Rosenblatt DS. Varying neurological phenotypes among mut o and mut- patients with methylmalonylCoA mutase deficiency. *Am J Med Genet* 1993;45:619-24.
- 5) Jansen R, Kalousek F, Fenton WA, Rosenberg LE, Ledley FD. Cloning of full-length methylmalonyl-CoA mutase from a cDNA library using the polymerase chain reaction. *Genomics* 1989;4:198-205.
- 6) Froese DS, Gravel RA. Genetic disorders of vitamin B(1)(2) metabolism: Eight complementation groups-eight genes. *Expert Rev Mol Med* 2010;12:e37.
- 7) Dunder H, Ozgul RK, Guzel-Ozanturk A, Dursun A, Sivri S, Aliefendioglu D, et al. Microarray based mutational analysis of patients with methylmalonic acidemia: Identification of 10 novel mutations. *Mol Genet Metab* 2012;106:419-23.
- 8) Worgan LC, Niles K, Tirone JC, Hofmann A, Verner A, Sammak A, et al. Spectrum of mutations in mut methylmalonic acidemia and identification of a common hispanic mutation and haplotype. *Hum Mutat* 2006;27:31-43.
- 9) Sniderman LC, Lambert M, Giguere R, Auray-Blais C, Lemieux B, Laframboise R, et al. Outcome of individuals with low-moderate methylmalonic aciduria detected through a neonatal screening program. *J Pediatr* 1999;134:675-80.
- 10) Mayatepek E, Hoffmann GF, Baumgartner R, Schulze A, Jakobs C, Trefz FK, et al. Atypical vitamin B12-unresponsive methylmalonic aciduria in sibship with severe progressive encephalomyelopathy: A new genetic disease? *Eur J Pediatr* 1996;155:398-403.
- 11) Stromme P, Stokke O, Jellum E, Skjeldal OH, Baumgartner R. Atypical methylmalonic aciduria with progressive encephalopathy, microcephaly and cataract in two siblings--a new recessive syndrome? *Clin Genet* 1995;48:1-5.
- 1) Fowler B, Leonard JV, Baumgartner MR. Causes of and diagnostic approach to methylmalonic acid-