

# 전형적 호모시스틴뇨증 환자들의 임상적 특성과 유전자분석

순천향대학교 의과대학 부속병원 소아과학교실

이예나 · 이정호 · 이동환

## Clinical Features and Genetic Analysis of Homocystinuria Patients in Korea

Yena Lee, M.D., Jeongho Lee, M.D., Dong Hwan Lee, M.D.

Department of Pediatrics, Soonchunhyang University Hospital, Seoul, Korea

**Purpose:** Homocystinuria (OMIM#236200) is a metabolic disease caused by mutation in the CBS gene. This study was conducted to identify the clinical features and prognosis of homocystinuria as well as to find out the CBS gene mutations of the six homocystinuria patients who were receiving treatment in the Pediatric Department at Soonchunhyang University Hospital.

**Methods:** From January 1992 to March 2015, clinical, biochemical, and genetic analyses were performed retrospectively on the six patients diagnosed with classic homocystinuria at Soonchunhyang University Hospital.

**Results:** A total of six patients were included in this study, including three who were diagnosed with homocystinuria at the mean age of  $50 \pm 22.5$  days based on their abnormal newborn screening test results. The other three were diagnosed at the mean age of 7, when they visited the hospital for evaluation of developmental delay and lens dislocation. The group diagnosed at early infancy had normal cognitive function, but the other group had varying degrees of mental retardation. Major complications were found only in the group diagnosed after infancy. CBS gene mutation was found in all the patients, and they were all non-responsive to vitamin B6 treatment. At present, all patients' diets are controlled following a methionine-free formula and they are on medication with folic acid, betaine, pyridoxine, and methylcobalamin.

**Conclusion:** Six homocystinuria patients were monitored for up to 23 years. The group diagnosed at early infancy exhibited no major complications. Therefore, early diagnosis is crucial in the prognosis, and homocystinuria must be included in the newborn screening program.

**Key words:** Homocystinuria, Cystathionine beta-synthase, Neonatal screening, Intellectual disability, Thromboembolism

### 서 론

전형적 호모시스틴뇨증(Classic homocystinuria,

책임저자: 이동환, 서울특별시 용산구 한남동 대사관길 22  
순천향대학교 의과대학 소아과학교실  
전화번호: 02)709-9341, Fax: 02)794-5471  
E-mail: ldh@schmc.ac.kr

OMIM#236200)은 상염색체 열성으로 유전되는 메티오닌(methionine) 대사 이상질환이다. 호모시스테인(homocysteine)은 메티오닌 대사의 중간 산물로, 호모시스테인을 시스테인(Cysteine)으로 전환하는 *cystathionine β-synthase*가 결핍될 경우 전형적 호모시스틴뇨증이 유발 된다<sup>1)</sup>.

전형적 호모시스틴뇨증 환자는 치료받지 않을 경우 수정체 탈구, 정신 지체, 말관 증후군과 유사한 골격계 이상, 골다공증, 혈전 색전증 등의 다양한 임상증상을 보인다. 정신지체는 가장 흔히 나타나는 중추 신경계 이상으로 *cystathionine β-synthase* 결핍의 첫 징후일 수 있다. 호모시스틴뇨증 환자의 뼈 조직은 정상 뼈 조직에 비하여 구조적으로 약하며, 말관 증후군처럼 과도하게 성장하여 상체보다 하체가 더 긴 불균형한 골격을 보이는 것이 특징이다. 또한 혈청 호모시스테인 농도의 상승으로 동맥과 정맥내의 혈전증이 유발되기 쉽다<sup>2)</sup>.

호모시스틴뇨증은 *cystathionine β-synthase*의 조효소인 비타민 B6 (pyridoxine)에 대한 반응에 따라 비타민 B6의 반응군과 비반응군으로 나뉘며, 비타민 B6 반응군은 상대적으로 경한 임상 증상을 보인다<sup>1)</sup>. 비타민 B6 반응군은 고용량 비타민 B6로 치료하며, 비반응군은 메티오닌 제한 식이를 하면서 베타인을 복용한다.

현재 국비 지원되는 신생아 대사 이상 검사 6종에 호모시스틴뇨증이 포함되어 있으며, 선별 검사를 통해 조기에 진단과 치료가 이루어진다면 호모시스틴뇨증의 여러 합병증을 예방할 수 있다.

이에 저자들은 전형적 호모시스틴뇨증 환자들의 증상 및 장기적 예후를 고찰하고자 순천향 대학교 서울병원 소아청소년과 유전대사 클리닉에서 추적 관찰 중인 6명 환자들의 임상 양상 및 유전자 검사 결과를 후향적으로 분석하였다.

## 대상 및 방법

1992년 1월부터 2015년 3월까지 순천향대학교 서울병원 소아청소년과 유전 대사 클리닉을 방문하여 호모시스틴뇨증으로 진단받고 치료 중인 6명의 의무 기록을 분석하였다. 혈청 아미노산 분석으로 호모시스테인, 시스틴, 메티오닌 값을 측정하였고, 염기 서열 분석을 통하여 *cystathionine β-synthase* (CBS) 유전자의 돌연변이를 확인하였다.

수정체 탈구 및 안과적 합병증을 확인하기 위하여 모

든 환자들을 대상으로 안저 검사를 시행하였다. 골격계 이상은 방사선 촬영으로 확인하였고, 골다공증을 진단하기 위해 골밀도 검사를 시행했다. 영양 상태를 평가하기 위하여 외래 내원 시마다 키와 체중을 측정하였고, 비타민 D3, ferritin 그리고 prealbumin을 측정하였다. 또한 주기적으로 호모시스테인을 측정하고 혈청 아미노산 분석으로 메티오닌과 시스틴을 확인하였다.

## 결 과

1992년부터 본원에서 치료 중인 전형적 호모시스틴뇨증 환자는 모두 6명이다. 이 중 3명은 신생아 대사 이상 검사에서 발견되었고, 나머지 3명은 7세 이후에 진단되었다. 신생아 대사 이상 검사에서 메티오닌이 100 μmol/L (1.5 mg/dL) 이상 상승하면 재검 하였고, 재검에서도 수치가 상승 되어 있으면 혈청 아미노산 분석을 하였다. 진단 시의 혈청 메티오닌 평균은 707.02±387.45 μmol/L (참고값: 9-42 μmol/L)으로 높았으며, 혈청 호모시스테인의 평균은 54.41±17.12 μmol/L으로 참고 값인 5-15 μmol/L 보다 높았다(Table 1).

호모시스틴뇨증 환자 6명의 임상적 특징을 Table 1에 정리하였다. 1, 2, 3번 환자는 신생아 대사 이상 검사에서 발견되어 영아기에 치료를 시작하였고 진단 시 평균 연령은 50±22.5일 이었다. 이들은 지적 장애나 수정체 탈구, 혈전 색전증 등의 합병증을 동반하지 않았다. 4, 5, 6번 환자들은 7세 이후에 진단된 환자들로 모두 수정체 탈구가 있었고 다양한 정도의 지적 장애를 동반하였다. 지적 수준은 지능지수(IQ)를 측정하여 평가하였으나 환자에 따라 의무 기록에 지능지수가 누락되어 있는 경우가 있어 표준화된 비교는 어려웠다. 혈전 색전증은 한 명의 환자에서만 발견되었다. 6명 모두 *cystathionine β-synthase* 유전자(CBS gene)에 돌연변이가 발견되었다. 3번과 4번 환자는 형제로 동일한 돌연변이(del234D/T257M)를 보였다(Table 1).

호모시스틴뇨증 환자는 흔히 골격계 이상을 동반한다. 6명 중 3명에서 척추 측만증이 있었고 이 중 2명은 척추의 압박 골절이 있었다. 또한 6명 중 3명의 환자에서 골절을 입은 과거력이 있었다. 영아기에 진단 받은

환자들은 정상 골밀도를 보였으나, 학령기에 진단 받은 3명의 환자 중 2명은 골감소증이 있었다(Table 2).

본 연구에 포함된 6명 환자는 모두 비타민 B6 비반응군으로 식이조절을 하였다. 영아기에는 메티오닌을 제거한 특수 분유(methionine free formula)를 복용하였고, 1세 이후부터 15세까지는 단백질 요구량의 50%를 특수 분유로 섭취하면서 저단백 헷반 같은 특수 식품을 이용하여 단백질을 제한하였다. 환자들은 식사

조절과 더불어 엽산과 베타인, 비타민 B6, 메틸코발라민을 복용 중이다(Table 3).

5명 환자들의 혈청 아미노산을 분석하여 호모시스테인, 메티오닌, 시스틴을 추적관찰 하였고 지난 3년간 평균치를 Table 4에 정리하였다(Table 4). 6번 환자는 1년 전부터 본원에서 추적 관찰 중으로 지난 1년간의 검사 값을 평균하였다. 혈청 메티오닌의 평균은 65.82±22.96 μmol/L에서 521.92±253.84 μmol/L으로 참고

**Table 1. Clinical, Biochemical Features and Genetic Analysis of Homocystinuria Patients**

Subject	Sex	Age at diagnosis	Biochemical values at time of diagnosis (μmol/L)			<i>CBS gene</i> mutation	Mental retardation (IQ, percentile)	Lens dislocation	Thrombo-embolism
			Methionine	Homocysteine	Cystine				
			Ref. range 9-42	Ref. range 5-15	Ref. range 16-84				
1	F	49 days	559	40.7	12	c.673_674 +8delGGTAGGCA/-	N (IQ 91, 27.9P)	N	N
2	F	73 days	1,239	50.1	46.93	R18C/T257M	N (IQ 132, 98P)	N	N
3	M	28 days	931	35.2	56.94		N	N	N
4	M	7 yr	439.47	60.37	25.08	del234D/T257M*	Mild (IQ 73, 6.7P)	Y	N
5	F	7 yr	80.7	88.2	8.5	R336C/T353M	Moderate (IQ 39)	Y	Y
6	M	7 yr	993	51.9	6.0	c.323del/L136P	Borderline	Y	N

\*Subject 3 and 4 are brothers. They have the same *CBS gene* mutation.

**Table 2. Skeletal Abnormalities, Fracture History and the Value of Bone Densitometry of Six Homocystinuria Patients**

Subject	Skeletal abnormalities on spine and knee x-ray	Fracture history	Chronologic age at DXA (Y)	BMDLS (Z/T-score)
1	N	N	8 yr 3 month	Z: -0.5
2	Mild scoliosis	N	13 yr 9 month	T: -0.8
3	N	Ankle	13 yr 2 month	T: 0.5
4	Mild scoliosis on L-spine, Mild compression fracture of L5	Wrist/Ankle	21 yr	T: -2.2
5	Scoliosis on T-L spine, Mild compression fracture Biconcave shape of L-spine	Arm	2 0yr 8 month	T: -2.49
6	Narrowing of Knee joint	N	9yr	Z: -0.5

**Table 3. Vitamin B<sub>6</sub> Response of Six Homocystinuria Patients and Their Current Medication**

Medication (dose)	Subject 1	Subject 2	Subject 3	Subject 4	Subject 5	Subject 6
Vit. B <sub>6</sub> response	No response					
Folic acid (mg/day)	-	-	2	3	3	2
Pyridoxine (mg/day)	50	50	50	50	50	50
Methylcobalamin (mg/day)	1	1	1	1	1	1
Betaine (g/day)	12	12	12	9	9	9

값인 9-42  $\mu\text{mol/L}$ 보다 높았으며, 혈청 시스틴의 평균은  $4.8 \pm 4.57 \mu\text{mol/L}$ 에서  $11.46 \pm 5.24 \mu\text{mol/L}$ 으로 참고 값인 16-84  $\mu\text{mol/L}$  보다 낮았다. 영양 상태를 평가하기 위하여 혈청 prealbumin, ferritin, vitamin D<sub>3</sub>를 외래 내원 시 측정하였다. 6명 환자의 ferritin과 vitamin D<sub>3</sub>는 정상이었고, 혈청 prealbumin은 3번 환자를 제외하고  $20.99 \pm 2.20 \text{ mg/dL}$ 에서  $26.17 \pm 2.31 \text{ mg/dL}$ 까지 분포를 보여 정상(참고값: 15-35  $\text{mg/dL}$ ) 하한치 였다(Table 5).

**Table 4. The Average Value of Plasma Methionine, Cystine, Homocysteine of Six Homocystinuria Patients During the Last Three Years**

Subject	Methionine ( $\mu\text{mol/L}$ )	Cystine ( $\mu\text{mol/L}$ )	Homocysteine ( $\mu\text{mol/L}$ )
Ref. range	9-42	16-84	5-15
1	$220.95 \pm 103.09$	$6.31 \pm 3.84$	$33.9 \pm 13.7$
2	$302.25 \pm 136.56$	$3.91 \pm 1.78$	$57.8 \pm 8.6$
3	$173.8 \pm 65.69$	$4.8 \pm 4.57$	$34.3 \pm 10.6$
4	$425.25 \pm 67.20$	$4.62 \pm 4.37$	$50.2 \pm 10.5$
5	$65.82 \pm 22.96$	$11.46 \pm 5.24$	$53.1 \pm 9.1$
6*	$521.92 \pm 253.84$	$4.04 \pm 2.31$	$49.29 \pm 1.6$

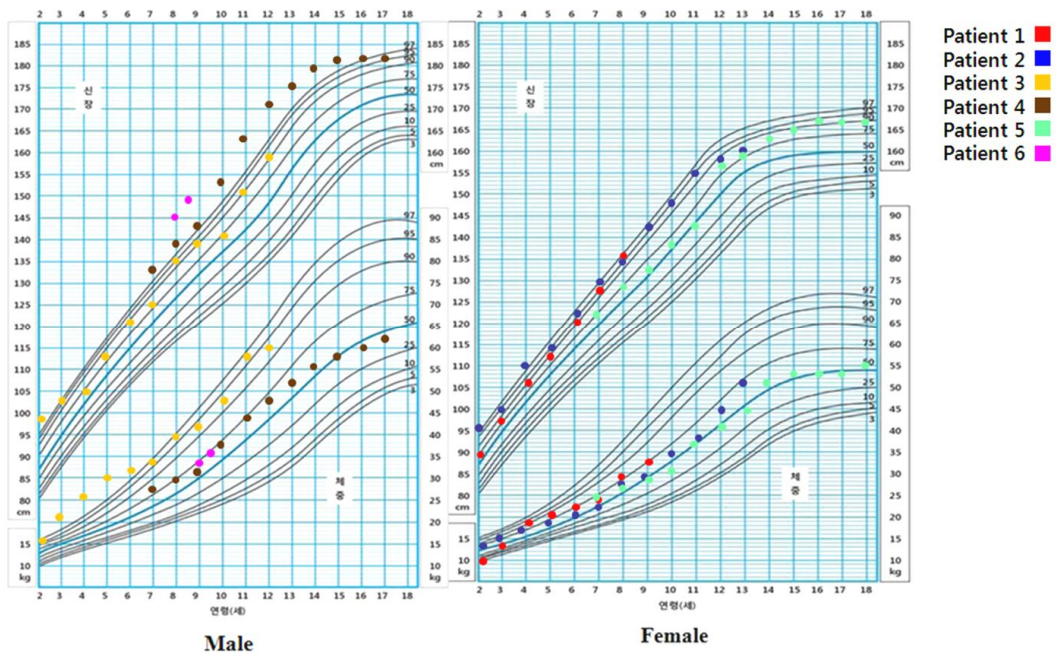
\*The average of subject 6 is the mean value from the last year.

환자들의 외래 방문 시 신장과 체중을 측정하였고, 소아 성장발달 곡선과 비교하여 성장 상태를 평가하였다. 환자들의 신장은 모두 50 percentile 이상으로 큰 편이었으며, 3번 환자를 제외한 5명의 체중은 50 percentile 내외로 정상이었다(Fig. 1).

Fig. 2는 1992년부터 본원에서 치료 중인 5번 증례 환자이다. 환자는 수정체 탈구와 발달지연으로 본원에 내원하여 7세에 호모시스틴뇨증으로 진단되었다. 2세부터 걷기 시작하였고 5세 때 달릴 수 있었으며, 7세 때 좌 안의 수정체 탈구를 진단받고 수정체 적출술을 시행하였다. 척추 측만증으로 전신이 구부정하며 호모

**Table 5. The Average Value of Ferritin, Vitamin D<sub>3</sub>, Prealbumin During the Last Three Years**

Subject	Ferritin (ng/mL)	25(OH) VitD <sub>3</sub> (ng/mL)	Prealbumin (mg/dL)
Ref. range	10-70	25-80	15-35
1	$65.53 \pm 26.69$	$42.62 \pm 7.30$	$26.17 \pm 2.31$
2	$59.0 \pm 32.25$	$38.44 \pm 10.46$	$26.09 \pm 0.84$
3	$123.90 \pm 31.44$	-	$43.08 \pm 2.32$
4	$154.11 \pm 24.41$	$41.31 \pm 9.94$	$24.05 \pm 0.84$
5	$34.65 \pm 14.68$	47.19	$22.08 \pm 4.52$
6	-	$26.80 \pm 9.84$	$20.99 \pm 2.20$



**Fig. 1.** Growth curve of six homocystinuria patients.

시스틴뇨증 환자의 전형적인 특징인 가늘고 긴 손가락을 가지고 있다(Fig. 2).

상기 환자는 9세 경 심한 복통으로 본원 응급실 방문하였다. 복부 전산화 단층 촬영을 시행하였고 간의 가쪽구역(lateral segment)과 안쪽구역(medial segment)의 경색(infarction)과 췌장의 낭종이 발견되었다(Fig. 3). 혈관 조영술에서 상장간막 동맥(Superior mesenteric artery) 근위부의 협착이 발견되어 혈전 색전증으로 진단하였으며 Urokinase 4,000 IU/kg과 dypiridamol, aspirin 투여 후 증상 호전되어 퇴원하였다.

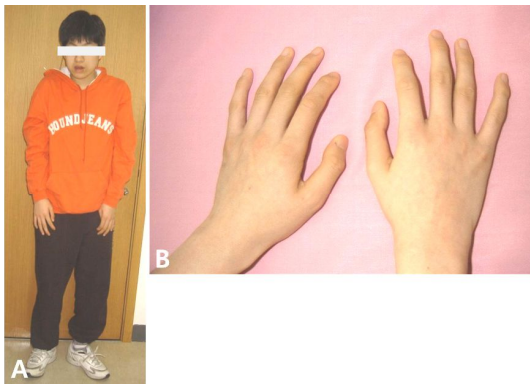


Fig. 2. (A) The picture of a subject 5 with scoliosis on thoracolumbar spine. (B) Long fingers are major characteristic feature of homocystinuria.

상기 환자 24세에 4번의 전신성 강직 간대 발작(Generalized tonic-clonic seizure)이 있었다. 뇌파 검사에서 이상 소견 없었으나, 뇌자기공명영상에서 뇌실 주위 백질의 열공성 뇌경색(Lacunar infarction)이 발견되었다(Fig. 4). 항경련제인 Oxcarbazepine 300 mg과 뇌경색의 예방 및 치료를 위하여 Aspirin 100 mg 복용을 시작하였다. 28세인 2013년 8월부터는 수축기 혈압 180 mmHg, 이완기 혈압 105 mmHg로 고혈압 진단받고 nifedipine 33 mg/day 복용 중이다. 만 29세 이후로는 더 이상 경련을 하지 않는 상태로, 항경련제 중단하고 경과 관찰 중이다.

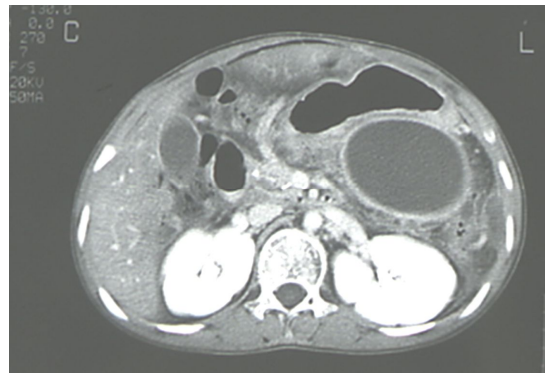


Fig. 3. Abdominal CT scan image of a subject 5 with infarction of lateral and medial segment of a liver.

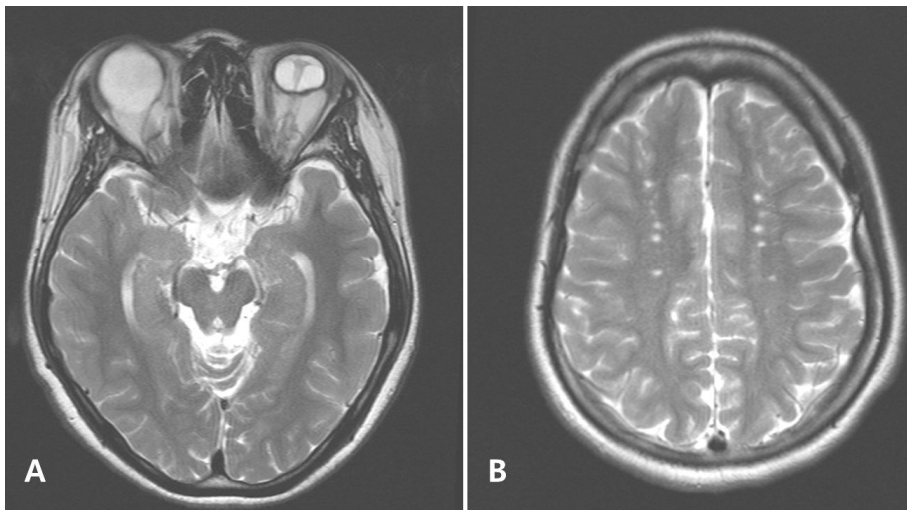


Fig. 4. Brain MRI image of a subject 5 (A) The patient had dislocation of left lens and underwent the operation on the left eye. Lt. microphthalmia with retinal detachment is seen. (B) Multiple lacunar infarction is observed in both periventricular white matter areas.

## 고 찰

전형적 호모시스틴뇨증은 상염색체 열성 유전 질환으로 호모시스테인을 시스틴으로 전환하는 *cystathionine  $\beta$ -synthase*의 결핍으로 발생한다. 호모시스틴뇨증은 출생 시에는 무증상이나 치료받지 않을 경우 10대 이후에 증상이 나타난다. 임상 증상에는 근시, 수정체 탈구, 정신 지체, 말관 증후군과 유사한 골격계 이상, 그리고 혈전 색전증 등이 있다. 생화학적으로는 혈장과 소변의 호모시스테인과 메티오닌 수치가 상승하며, 혈장 시스틴 수치는 감소한다.

전형적 호모시스틴뇨증은 비타민 B6 반응성에 따라 두 가지로 나뉜다. 비타민 B6 반응성 호모시스틴뇨증은 고용량 비타민 B6로 치료하며, 상대적으로 증상이 경한 것으로 알려져 있다. 비타민 B6는 *cystathionine  $\beta$ -synthase*의 조효소로 작용하여 호모시스테인이 시스틴으로 전환하는 과정을 돕는다<sup>1)</sup>.

호모시스틴뇨증 환자는 출생 시에는 정상이나 성장하면서 다양한 임상 증상을 보인다. 수정체 탈구는 치료받지 않은 호모시스틴뇨증 환자의 약 90%에서 동반되는 가장 흔한 합병증으로 주로 3세에서 10세 사이에 발생한다고 알려져 있다<sup>3)</sup>. 본 연구에서도 늦게 진단된 환자들은 모두 수정체 탈구가 있었고 5-9세 사이에 진단받았다. 수정체 탈구는 수정체를 섬모체에 연결하는 시스테인이 풍부한 fibrillin이라는 단백질에 호모시스테인이 섞인 이황화결합이 생성되어 정상적인 결합이 파괴되어 발생한다<sup>4)</sup>.

호모시스틴뇨증 환자들에게는 골격계 합병증이 흔하다. Mudd 등은 *cystathionine  $\beta$ -synthase* 유전자 결핍 환자의 70%에서 20세 이전에 단순 방사선 검사에서 확인될 정도의 골다공증이 발견된다고 보고하였다<sup>1)</sup>. 골다공증이 조기에 발병하는 기전은 아직 완전히 밝혀지지 않았다. 하지만 혈청 내 높은 호모시스테인 농도가 뼈 바탕질의 안정성에 중요한 콜라겐의 교차결합을 방해하는 것으로 알려져 있다<sup>5)</sup>. 또한 시스테인이 결핍되고 혈청 내 메티오닌 농도가 상승하면서 정상적인 미세원섬유의 구조 및 배치를 파괴한다<sup>6, 7)</sup>. 본원에서 치

료 중인 환자들도 영아기에 진단받은 환자는 모두 정상이었으나, 7세 경에 진단받은 3명의 환자 중 2명은 골감소증이 있었다. 이는 호모시스틴뇨증 환자의 Bone mineral density (BMD)를 평가한 Lim과 Lee의 연구<sup>8)</sup>에서 신생아 시기에 호모시스틴뇨증이 발견되어 식사 조절을 할 경우 골다공증과 같은 합병증이 오지 않는다는 연구 결과와 일치한다.

혈전증은 호모시스틴뇨증의 주요한 합병증으로 조기 사망의 원인이다. 비타민 B6 반응성 환자에서 혈전 색전증의 유병률은 25%이며, 비타민 B6 비반응성 환자들의 유병률은 42%로 알려져 있다. 혈전증은 주로 말초 정맥에서 발생하며(51%), 뇌혈관계 유병률도 32%를 차지한다. 혈전증은 나이에 비례하여 유병률이 올라가 치료받지 않을 경우 16세의 유병률은 25%, 치료받지 않은 29세 환자의 유병률은 50%이다<sup>9)</sup>. 본 연구에 포함된 환자 6명 중 1명(16%)에서 혈전증이 있었다. 5번 증례 환자는 9세 때 상장간막 동맥의 혈전 색전증이 있었고, 24세에는 뇌실 주위 백질의 열공성 뇌경색을 진단받았다.

호모시스틴뇨증은 상염색체 열성 유전으로 유전되며, 현재 보고된 발병률은 1/65,000에서 1/200,000이다<sup>4)</sup>. 발병 빈도는 아일랜드 민족에서 가장 높아 1/65,000이며, 일본의 발병률은 1:1,051,959이다<sup>10)</sup>. 2005년부터 2007년 까지 국내 선별검사로 분석한 Park과 Kim의 연구에 따르면 국내 호모시스틴뇨증의 발병률은 1/368,955이다<sup>11)</sup>.

*cystathionine  $\beta$ -synthase* 유전자는 21번 염색체 장완 band 22.3에 위치해있으며 현재 150가지 이상의 돌연변이가 발견되었다. 이 중 가장 흔한 돌연변이는 I278T (c.833T>C)으로 주로 백인에서 발견되고 비타민 B6 반응성인 경우가 많으며 임상증상이 경하다<sup>12)</sup>. 두 번째로 가장 흔한 돌연변이는 G307S로(c.919G>A), 아일랜드인에서 주로 발견되며 비타민 B6 비반응성으로 임상증상이 더 심하다고 알려져 있다<sup>13)</sup>. 일본에서는 H65R과 G116R 돌연변이가 보고 되었다<sup>14)</sup>.

본 연구에 포함된 환자 중에는 G307S, I278T와 같이 빈도가 높은 돌연변이는 없었다. 6명 중 4명에서 발견된 T257M, R336C, T353M은 이전에 보고되었던

돌연변이이다. T257M (c.770C>T)은 2번 환자와 3, 4번 환자에게 발견되었다. 이는 비타민B6 비반응성인 이탈리아 환자에서 처음 발견된 돌연변이로 Sebastio 등의 연구에 따르면 대장균에서 발현된 효소 활성도가 현저하게 낮았다<sup>15)</sup>. R336C (c.1006C>T)는 영국에서 발견된 돌연변이로 비타민 B6 비반응성이며 대장균을 이용한 실험에서 효소 활성도는 전혀 측정되지 않았다<sup>16)</sup>. T353M (c.1058C>T) 역시 비타민 B6 비반응성으로 아프리카계 미국인들에게 주로 발견되며 대장균에서 효소의 발현은 야생형과 유사하나 촉매 활성도가 거의 없었다<sup>17)</sup>.

R18C (c.52C>T)와 del234D (c.700\_702del)은 Lee 등<sup>10)</sup>의 연구에서 새롭게 발표한 돌연 변이이다. Lee 등<sup>10)</sup>의 연구에 의하면 del234D은 TLC (Thin-layer chromatography) analysis에서 효소 활성도가 전혀 없었다. R18C은 in vitro의 효소 활성도가 야생형의 30~70%이고, 대조군 400명 중 4명에서 동일 변이가 발견되어 돌연변이 보다는 양성 다형성(benign polymorphism)일 가능성이 높다고 한다<sup>10)</sup>. L136P은 Wei 등<sup>18)</sup>의 연구에 따르면 leucin이 prolin으로 대체되면 수소 결합이 파괴되고 backbone 구조를 제한하여 효소의 기능을 저해하므로 양성 다형성이 아닌 돌연변이로 언급되었다. c.673\_674+8delGGTAGGCA와 c.323del은 현재까지 보고된 바 없어 추후 효소 활성도를 측정하여 양성 다형성과 돌연변이 여부를 감별해야 한다.

신생아 대사이상 선별검사가 전 세계의 여러 국가에서 시행되고 있다. 신생아 시기에 호모시스테인뇨증으로 진단되어 조기에 치료 받을 경우 합병증의 빈도가 낮으며 예후가 좋은 것으로 알려져 있다. 호모시스테인뇨증 선별검사로 다양한 방법이 있으나 일반적으로 혈청 메티오닌 농도를 측정한다<sup>19)</sup>. 하지만 생후 수 일 이내에 검사할 경우 혈청 메티오닌이 충분히 오르지 않아 검사의 민감도가 떨어지는 단점이 있다. 따라서 이를 보완하기 위해 혈액 내의 총 호모시스테인을 측정하는 것이 메티오닌을 측정하는 것보다 검사의 민감도를 향상시킬 수 있다는 연구 결과가 발표되고 있다<sup>20)</sup>. 현재 국내에서 시행되는 선별검사도 메티오닌을 측정하고 있으며

로 메티오닌을 이용한 선별검사의 효용성에 대한 추가 연구가 필요하겠다.

본 연구에 포함된 6명은 모두 비타민 B6 비반응성 호모시스테인뇨증으로 영아기에는 특수 분유(methionine free formula)를 복용하였고, 소아기 이후에는 단백질 요구량의 50%를 특수 분유로 섭취하면서 저단백 핫반 같은 특수 식품을 이용하여 단백질 제한을 하고 있다. 메티오닌 하루 섭취량은 영아기에는 25~45 mg/kg/day, 십대 이후에는 8~10 mg/kg/day을 목표로 조절해야 한다<sup>21)</sup>.

유전성 대사 질환 환자는 장기간 저 단백질 식이를 하므로 키가 작고 BMI가 높으며, 신체 지방의 비율이 높고 골격근의 비율이 낮은 것으로 알려져 있다<sup>22)</sup>. 하지만 앞서 결과에서 살펴보았듯이 본 연구에 포함된 6명 환자들은 모두 연령 대비 신장이 크고 체중은 정상이었다. 이는 말판 증후군과 유사하게 큰 신장을 보일 수 있는 호모시스테인뇨증의 특성과 연관된 것으로 생각한다.

환자들의 영양상태를 평가하기 위하여 혈청 prealbumin, vitamin D<sub>3</sub>, ferritin을 측정하였다. Prealbumin은 다른 혈청 단백질과 비교하여 간질환에 영향을 적게 받고 반감기가 짧기 때문에 단백질 합성과 영양상태를 평가하는 데 중요한 표지자이다<sup>23)</sup>. 환자들의 vitamin D<sub>3</sub>와 ferritin은 정상이었고, prealbumin의 평균도 정상 범위에 속하나 정상 값의 하한치에 가까웠다. 하지만 3번과 6번 환자는 ferritin, vitamin D<sub>3</sub>를 측정하지 않았고 5번 환자는 단 1회만 vitamin D<sub>3</sub>를 측정하여 표준화된 비교에는 어려움이 있다. 따라서 호모시스테인뇨증 환자들의 영양 상태를 평가하기 위한 장기간의 표준화된 추가 연구가 필요하다.

베타인은 비타민 B6에 반응하지 않는 호모시스테인뇨증의 치료에 널리 쓰인다. 베타인은 '화학적 샤프론'으로 작용하여 단백질이 변성되지 않도록 보호하며, methyl기 공여 물질로 호모시스테인을 remethylation 시켜 메티오닌이 되게 한다. 따라서 베타인을 복용할 경우 호모시스테인은 감소하고, 메티오닌은 상승한다<sup>24-27)</sup>. Wilcken and Wilcken은 15명의 비타민 B6 비반응성 환자를 대상으로 베타인을 하루에 6~9 g 공급한 결과 혈청 총 호모시스테인 수치가 평균 74% 가량 감

소했으며, 총 258 patient year 동안 혈전 색전증이 발병하지 않았다고 보고하였다<sup>28)</sup>.

베타인은 메티오닌 수치를 높이지만 메티오닌 수치 상승에 따른 부작용은 거의 없는 것으로 알려져 있다. 하지만 몇몇 문헌들은 고메티오닌혈증으로 발생한 허부종을 보고한 바 있다. 이들은 두통과 구역감을 호소하였으나 베타인 투여를 중단하고 혈청 메티오닌 수치가 정상화되면서 증상이 호전되었다<sup>29, 30)</sup>. 본원에서 추적 관찰 중인 환자 중 상기 증상을 호소한 환자는 없었다.

본 연구는 길게는 23년간 호모시스틴뇨증 환자들을 추적 관찰 하면서 이들의 임상 경과를 기술하였다. 국내에서 발표된 문헌 중 호모시스틴뇨증 환자의 증례 보고는 있었으나, 여러 명의 환자를 오랜 기간 추적관찰하여 보고한 문헌은 없었다. 하지만 본 연구는 긴 시간 동안 추적 관찰한 후향적 연구로 검사 지침이 통일되지 않았다는 단점이 있다. 따라서 추후 표준화된 연구가 필요하겠다.

앞서 살펴 보았듯이 영아기에 진단된 환자들은 식요소법과 약물로 치료 중이며, 주요 합병증 없이 생활하고 있다. 반면 질환이 진행되어 학령기에 발견된 환자들은 각종 합병증을 앓고 있었다. 따라서 호모시스틴뇨증 환자의 치료와 삶의 질에는 무엇보다도 조기 진단이 중요하며, 진단될 경우 비타민 B6 반응성 여부를 확인하여 이에 따른 적절한 치료가 필요하다.

## 요 약

**목적:** 호모시스틴뇨증은 *cystathionine β-synthase*의 결핍으로 유발되는 질환이다. 본원에서 치료받고 있는 총 6명 환자들의 임상양상과 유전자 분석을 시행하였다.

**방법:** 1992년 1월부터 2015년 3월까지 본원에서 전형적 호모시스틴뇨증으로 진단되어 치료 중인 총 6명의 환자들을 대상으로 후향적으로 임상적, 생화학적, 유전자적 분석을 하였다.

**결과:** 총 6명의 환자가 본 연구에 포함되었으며 이 중 3명은 영아기에 발견되었고, 나머지 3명은 7세 이후에 진단되었다. 영아기에 진단되어 치료를 받은 환자들

은 정상 인지기능을 보였고, 7세 이후에 진단된 환자들은 다양한 정도의 지적 장애가 있었다. 골감소증이 6명 중 2명의 환자에서 발견되었다. 혈전 색전증이나 경련, 수정체 탈구 같은 주요한 합병증은 7세 이후에 진단된 군에만 있었다. 유전자 검사에서 모두 *cystathionine β-synthase* 유전자의 돌연변이를 확인하였다. 본 연구에 포함된 6명은 현재 메티오닌 제한 식이를 하면서 업무와 베타인, 비타민 B6, 메틸코발라민을 복용 중이다.

**결론:** 6명의 전형적 호모시스틴뇨증 환자들을 길게는 23년 동안 추적 관찰하였다. 신생아 대사 이상 검사에서 발견된 환자들은 합병증 없이 성장하고 있으나, 7세 이후에 진단된 환자들은 100% 수정체 탈구가 있었고 각종 합병증이 동반되었다. 따라서 전형적 호모시스틴뇨증의 예후에는 무엇보다도 조기 진단이 중요하며 이는 현재 국내에서 시행되는 신생아 대사 이상 검사의 중요성을 설명하는 것이라 하겠다.

## 참 고 문 헌

- 1) Mudd SH, Skovby F, Levy HL, Pettigrew KD, Wilcken B, Pyeritz RE, et al. The natural history of homocystinuria due to cystathionine  $\beta$ -synthase deficiency. *Am J Hum Genet* 1985;37:1-31.
- 2) Makris M, Hyperhomocysteinemia and thrombosis. *Clin Lab Haem* 2000;22:133-43.
- 3) Mudd SH, Vascular disease and homocysteine metabolism. *N Eng J* 1985;313:751-3.
- 4) Mudd SH, Levy HL, Kraus JP, Disorders of transsulfuration. In : Scriver CR, Beaudet AL, Sly WS, Valle D, editors. *The Metabolic and Molecular Basis of Inherited Disease*. 4th ed. New York : McGraw-Hill 2001:2007-56.
- 5) Jackson SH, The reaction of homocysteine with aldehyde : an explanation of the collagen defects in homocystinuria. *Clin Chim Acta* 1973;45:215-7.
- 6) Majors AK, Pyeritz RE, A deficiency of cysteine impairs fibrillin-1 deposition : implications for the pathogenesis of cystathionine beta-synthase deficiency. *Mol Genet Metab* 2000;70:252-60.
- 7) Hill CH, Mecham R, Starcher B, Fibrillin-2 defects impair elastic fiber assembly in a homocystinemic chick model. *J Nutr* 2002;132:2143-50.
- 8) Lim JS, Lee DH, Changes in bone mineral density and body composition of children with well-controlled homocystinuria caused by CBS deficiency.



- Osteoporos Int 2013;24:2535-8.
- 9) Testai FD, Gorelick PB, Inherited metabolic disorders and stroke part 2 : homocystinuria, organic acidurias, and urea cycle disorders. Arch Neurol 2010;67:148-53.
  - 10) Lee SJ, Lee DH, Yoo HW, Koo SK, Park ES, Park JW, et al. Identification and functional analysis of cystathionine beta-synthase gene mutations in patients with homocystinuria. J Hum Genet 2005;50:648-54.
  - 11) Park SY, Kim DI, Lee DH, A cost-benefit analysis of neonatal screening tests for maple syrup urine disease, homocystinuria, galactosemia and congenital adrenal hyperplasia. J Genet Med 2008;5:111-8.
  - 12) Kruger WD, Wang L, Jhee KH, Singh RH, Elsas LJ, Cystathionine beta-synthase deficiency in Georgia (USA) : correlation of clinical and biochemical phenotype with genotype. Hum Mutat 2003;22:434-41.
  - 13) Kraus JP, Janosik M, Kozich V, Mandell R, Shih V, Sperandio MP, et al. Cystathionine beta-synthase mutations in homocystinuria. Hum Mutat 1999;13:362-75.
  - 14) Chen S, Ito M, Saijo T, Naito E, Kuroda Y, Molecular genetic analysis of pyridoxine non-responsive homocystinuric siblings with different blood methionine levels during the neonatal period. J Med Invest 1999;46:186-91.
  - 15) Sebastio G, Sperandio MP, Panico M, de Franchis R, Kraus JP, Andria G, The molecular basis of homocystinuria due to cystathionine beta-synthase deficiency in Italian families and report of four novel mutations. Am J Hum Genet 1995;56:1324-33.
  - 16) Franchis R, Kraus E, Kozich V, Sebastio G, Kraus JP, Four novel mutations in the cystathionine beta-synthase gene : effect of a second linked mutation on the severity of the homocystinuric phenotype. Hum Mutat 1999;13:453-7.
  - 17) Dawson PA, Cox AJ, Emmerson BT, Dudman NP, Kraus JP, Gordon RB, Characterization of five missense mutations in the cystathionine beta-synthase gene from three patients with B6-nonresponsive homocystinuria. Eur J Hum Genet 1997;5:15-21.
  - 18) Wei Q, Wang L, Wang Q, Kruger WD, Dunbrack RL Jr., Testing computational prediction of missense mutation phenotypes: functional characterization of 204 mutations of human cystathionine beta synthase. Proteins 2010;78:2058-74.
  - 19) Naughten ER, Yap S, Mayne PD, Newborn screening for homocystinuria : Irish and world experience. Eur J Pediatr 1998;157 Suppl 2:S84-7.
  - 20) Gan-Schreier H, Kebbewar M, Fang-Hoffmann J, Wilrich J, Abdoh G, Ben-omran T, et al. Newborn population screening for classic homocystinuria by determination of total homocysteine from Guthrie cards. J Pediatr 2010;156:427-32.
  - 21) Madhulika K, Dietary management of inborn errors of metabolism. Indian J Pediatr 2002;60:421-6.
  - 22) Wilcox G, Strauss BJ, Francis DE, Upton H, Boneh A, Body composition in young adults with inborn errors of protein metabolism-a pilot study. J Inher Metab Dis 2005;28:613-26.
  - 23) Spiekerman AM, Nutritional assessment (protein nutrition). Anal Chem 1995;67:429-36.
  - 24) Zeisel SH, Blusztajn JK, Choline and human nutrition. Annu Rev Nutr 1994;14:269-96.
  - 25) Chern MK, Pietruszko R, Evidence for mitochondrial localization of betaine aldehyde dehydrogenase in rat liver : purification, characterization and comparison with human cytoplasmic E3 isozyme. Biochem Cell Biol 1999;77:179-87.
  - 26) Burg MB, Molecular basis of osmotic regulation. Am J Physiol 1995;268:F983-96.
  - 27) Caldas T, Demont N, Ghazi A, Richarme G, Thermoprotection by glycine betaine and choline. Microbiology 1999;145:2543-8.
  - 28) Wilcken DE, Wilcken B, The natural history of vascular disease in homocystinuria and the effects of treatment. J Inher Metab Dis 1997;20:295-300.
  - 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) 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.