

무증상 신생아에서 진단된 경쇄 acyl-CoA 탈수소효소 결핍증 1례

성균관대학교 의과대학 삼성서울병원 소아청소년과

이연희 · 김진섭 · 허림 · 조성윤 · 진동규

Short-chain Acyl-CoA Dehydrogenase Deficiency in an Asymptomatic Neonate

Yeonhee Lee, Jinsup Kim, Rimm Huh, Sung Yoon Cho, Dong-Kyu Jin

Departments of Pediatrics, Samsung Medical Center,
Sungkyunkwan University School of Medicine, Seoul, Korea

Short-chain acyl-CoA dehydrogenase (SCAD) deficiency is an autosomal recessive hereditary metabolic disorder of mitochondrial fatty acid beta-oxidation. Mutations in the *ACADS* gene cause short-chain acyl-CoA dehydrogenase deficiency, which is characterized by developmental delay, hypotonia, seizure, and hypoglycemia. Here, we describe one Korean pediatric case of SCAD deficiency, which was diagnosed during newborn screening by tandem mass spectrometry and confirmed by molecular analysis. The level of C4 was typically elevated 5.23 mg/dL (reference range <1.5 mg/dL). This patient had a homozygous mutation [*c.1031A>G, p. E344G*] in *ACADS*. Therefore, we present a case of SCAD deficiency in an otherwise healthy neonate and her subsequent development and growth over four years.

Key words: Short-chain acyl-CoA dehydrogenase (SCAD), *ACADS* gene, Tandem mass spectrometry

서론

경쇄 acyl-CoA 탈수소효소 결핍증(short chain acyl-CoA dehydrogenase deficiency, SCADD)은 미토콘드리아에서 일어나는 지방산 대사과정에서 베타-산화지방산의 산화에 장애를 일으키는 질환이다¹⁻³⁾. 이 질환은 상염색체 열성으로 유전되며 경쇄 acyl-CoA 탈수소효소(short chain acyl-CoA dehydrogenase, SCAD)를 구성하는 *ACADS* 유전자의 돌연변이에 의해 발생하는 것으로 알려져 있다^{4, 5)}. 발생 빈도는 국가마다 차이가 있으며 네덜란드에서 1,000명 당 한 명이

상의 높은 발생률이 보고되었다⁶⁾. 국내에서는 2006년 유기산 혈중에 대한 분석보고 자료에서 전국 대학병원에서 수집된 1,787명의 검사자 중 진단된 3명의 보고가 있었고⁷⁾, 2012년 특별한 증상 없이 신생아 대사질환 선별검사서 우연히 발견된 경쇄 acyl-CoA 탈수소효소 결핍을 동반한 환아의 이형 접합에서 *ACADS* 유전자의 새로운 돌연변이 보고가 있었다⁸⁾.

이 질환에서 기존에 알려진 임상증상으로는 발달지연, 근육긴장저하, 뇌전증, 행동장애, 저혈당 등이 보고되었으며^{1, 9-17)} 최근에는 추적관찰 도중의 증상 소실이나 무증상인 경우가 보고 되었다^{2, 3, 11)}. 진단은 신생아 선별검사서 높아진 butyrylcarnitine (C4 acylcarnitine) 수치가 확인되면 의심할 수 있으며 유전자 분석을 통해 *ACADS* 유전자 돌연변이가 확인된 경우 진단할 수 있다. 저자들은 신생아 대사질환 선별검사서

책임저자: 진동규, 서울시 강남구 일원로 81
성균관대학교 의과대학 삼성서울병원 소아청소년과
Tel: 02)3410-3525, Fax: 02)3410-0043
E-mail: jindk@skku.edu

우연히 상승된 butyrylcarnitine (C4 acylcarnitine) 을 동반한 무증상 환자에서 ACADS gene mutation 유전자 분석을 시행하였으며 그 결과[c. 1031A>G, p. E344G] 동형접합 돌연변이가 확인되었다. 이 환자의 경우 별다른 치료 없이 경과관찰 하는 동안 혈액검사와 소변검사에서 지속적으로 상승된 butyrylcarnitine (C4 acylcarnitine) 수치가 확인되었으나 4세까지 기존에 알려진 뚜렷한 임상증상이 없는 상태로 이에 문헌고찰 과 함께 보고하는 바이다.

증 례

환이는 재태주수 39주, 출생 체중 2.5 kg (3 백분위수), 정상 질식 분만으로 출생한 여아로 출생 후 황달치료를 받았으며 선천대사검사 이중질량 분석법(tandem mass spectrometry)에서 Butyrylcarnitine (C4 acylcarnitine) 5.23 mg/dL (참고치: <1.5 mg/dL)의 상승 소견으로 생후 12일 소아청소년과 외래로 내원하였다. 내원 당시 체중은 2.7 kg (<3 백분위수), 신장은 46.8 cm (<10 백분위수)이었고, 외관상 특이 소견은 보이지 않았으며 구토, 설사, 경련 등의 증상은 없었다. 흉부 청진상 호흡음은 깨끗했으며 심 잡음은 들리지 않았고 복부는 부드러운 상태로 간과 비장은 만져지지 않았다.

내원 당시 시행한 일반화학 검사결과는 AST/ALT 44/31 IU/L (참고치: 21-95 IU/L/5-45 IU/L), total bilirubin 5.5 mg/dL (참고치: <10 mg/dL), calcium 10.5 mg/dL (참고치: 8.8-10.8 mg/dL), phosphorus 7.9 mg/dL (참고치: 4.8-8.2 mg/dL), ammonia 75.5 umol/L (참고치: 21-95 umol/L)로 정상범위에 속했다. Acylcarnitine 분석에서는 C4 acylcarnitine 2.85 umol/L (참고치: <1.5 mg/dL)로 상승되었으며 소변의 유기산 검사 결과 ethylmalonic acid (참고치: <6.5 nmol/molCr)의 현저한 증가와 3-hydroxyisobutyric acid, fumaric acid, 3-Hydroxyisovaleric acid, acornitic acid, hippuric acid의 정도 증가가 함께 관찰되었다. 그 외 isovalerylglycine의 증가는 관찰되지 않았으며 이상의 검사 결과를 통해서 SCAD 결핍이 의심

되었다.

생후 1개월에 추적 관찰 시 혈청 검사에서 Lactic acid 6.07 mmol/L, C4 3.59 umol/L의 증가 및 소변의 유기산 검사에서 ethylmalonic acid 증가가 지속되어 유전자 돌연변이 유무를 확인하기 위하여 보호자 동의 하에 환자의 말초 혈액으로부터 DNA를 채취하여 ACADS 유전자에 대한 염기서열 분석을 시행하였다. 그 결과[c. 1031A>G, p. E344G] 동형접합 돌연변이가 확인 되었고 부모의 유전자 분석결과는 환아 부, 환아 모에서는 각각[c. 1031A>G, p. E344G] 이형접합(heterozygous) 돌연변이가 확인 되었다(Fig. 1).

환자는 진단 이후 일반분유로 수유를 하면서 공복, 감염과 같은 대사질환을 악화시키는 상황에 대한 대처법을 보호자에게 교육하였다. 추적 관찰 중, 부모를 통한 문진에서 4세까지의 성장하는 동안에 환아가 감기에 걸린 적은 있으나 질환과 관련되어 발생할 수 있는 심각한 증상인 의식저하와 경련 등의 증상은 없었으며 감기 증상은 빨리 호전되었다. 4세에 측정된 신체계측에서 체중 15.3 kg (25-50 백분위수), 신장 99.9 cm (25 백분위수)로 성장속도는 양호하였다. 발달은 4세에서 보일 수 있는 개인 사회성 영역, 미세운동 적응 영역, 언어 영역, 전체 운동영역 항목에 대한 Denver developmental screening test (DDST)를 시행하였으며 모든 영역에서 정상 범위에 해당하였다. 일반화학 검

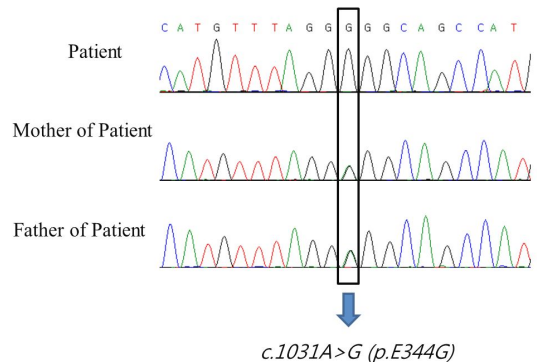


Fig. 1. Mutation analysis of the ACADS gene from the patient and her parents. The patient had compound homozygous mutations of ACADS [c.1031A>G, p.[E344G] came from her mother and father. Her parents were confirmed to be heterozygous carriers.

사에서는 AST/ALT 31/15 IU/L (참고치: 21-95 IU/L/5-45 IU/L), total bilirubin 0.3 mg/dL (참고치: <10 mg/dL), calcium 10.2 mg/dL (참고치: 8.8-10.8 mg/dL), phosphorus 4.8 mg/dL (참고치: 4.8-8.2 mg/dL)로 정상 범위를 보였으며 lactic acid 5.64 mmol/L와 C4 2.82 umol/L 수치는 계속적으로 상승된 상태가 지속되고 있었으나 임상적으로 질환과 관련된 특이 증상은 현재 없는 상태이다.

고 찰

경쇄 acyl-CoA 탈수소효소 결핍증은 미토콘드리아에서 일어나는 지방산 대사과정 중 경쇄 acyl-CoA 탈수소효소가 부족하여 베타-산화지방산이 적절히 산화되지 못하는 대사질환으로 2명의 신생아에서 1987년 처음 보고되었다¹⁻³⁾. 경쇄 acyl-CoA 탈수소효소 유전자는 상염색체의 장완(12q22)에 위치하는 10개의 엑손(exons)과 1,236개의 핵산(neucleotides) 염기서열로 이루어져 있으며^{4, 5)}, 이 질환은 염색체 열성으로 유전되는 것으로 알려져 있다. 이 효소는 4개의 아 단위(subunit) 플라보 단백질(flavoprotein)으로 구성되고 각각은 플라빈 아데닌 다이뉴클레오타이드(flavin adenine dinucleotide, FAD) 조효소를 포함하고 있다. 이 조효소의 전구체는 Riboflavin으로 우유와 식사를 통해서 섭취되는 물질로 경쇄 acyl-CoA 탈수소효소의 구조적 안정성에 기여하는 것으로 알려져 있다¹⁸⁾. 질환의 임상증상으로 보고된 것들은 발달지연, 근육긴장저하, 뇌전증, 행동장애, 저혈당 등이 있으며^{1, 9-17)} 최근 보고에서는 경미한 증상이나 무증상의 가능성도 제기되고 있다^{2, 3, 11)}. 진단은 신생아 선별검사서 높아진 butyrylcarnitine (C4 acylcarnitine) 수치가 확인되면 의심할 수 있으며 유전자 분석을 통해 acyl-CoA 탈수소효소(short chain acyl-CoA dehydrogenase, SCAD)를 구성하는 ACADS 유전자의 돌연변이를 확인할 수 있다. 이 질환에서 보고된 돌연변이는 2010년까지 약 38종이 보고 되었고^{9-11, 16)} 국내에서는 2012년 특별한 증상 없이 신생아 대사질환선별검사서 우연히 발견된 경쇄 acyl-CoA 탈수소효소 결핍을 동반한 환아

의 이형 집합에서 ACADS 유전자의 새로운 돌연변이가 보고 되었다⁷⁾.

본 증례는 신생아 대사질환선별검사서 우연히 발견된 butyrylcarnitine (C4 acylcarnitine) 효소의 수치 상승으로 질환을 의심하고 ACADS gene mutation 분석결과를 통해 [c. 1031A>G, p. E344G] 동형집합에서 변이가 처음 확인되어 진단되었던 경우이다. 이 유전자의 변이는 진단 당시 질환관련 증상이 없었으며 이는 2006년 국내에서 보고된 유기산혈증 환자들의 8년 분석 정리보고에서 진단된 3명의 SCAD 결핍 환자에서도 마찬가지로였다. 이러한 사실은 국내 환자군의 유전학적 배경이 외국과 차이를 갖고 무증상으로 나타날 가능성이 있으며 유전자 분석을 통한 진단결과를 두고 유전학적 상담을 진행할 때 고려할 사항인 것으로 생각된다. 미토콘드리아에서 일어나는 지방산 대사 과정에 관여하는 acyl-CoA 탈수소효소 결핍 질환에서 임상증상으로 lactic acidosis를 동반하는 경우가 있으며 이에 대한 병태생리학적 이론이 알려진 바는 없다. 다만 경쇄 acyl-CoA 탈수소효소 결핍 환자에서 lactic acidosis의 정도와 신경학적 이상의 임상적 차이가 연관성은 뚜렷하지 않다는 국외 보고 자료가 있었으며¹⁹⁾ 이는 본 증례의 환자에서도 유사하게 lactic acidosis는 경하게 지속되었으나 무증상의 임상경과를 나타내는 것과 일치하는 결과였다. 그러나 일부 환자에서는 산증이 없이도 질환의 합병증으로 사망하는 경우도 있기 때문에 신속하고 정확한 진단을 통한 관리로 심각한 합병증 및 사망률을 감소시키는 것이 매우 중요하다. 경쇄 acyl-CoA 탈수소효소 결핍증의 경우 가장 흔한 증상인 발달지연은 외국의 사례에서 114명의 환아를 코호트 연구를 통해 증상 별로 분류한 결과 경련을 동반한 발달지연이 29명으로 25%를 차지하고, 경련이 없는 근육 긴장 저하를 동반한 발달지연이 34명으로 30%에 달하는 것으로 보고되었다. 특히 발달지연 중 언어발달 지연 및 뇌전증을 보이는 경우가 있어 이 질환에 있어서 발달지연에 대한 관리는 매우 중요하다¹³⁾. 그리고 일부 환자에서는 근육 생검상에서 다발심병(multiminicore disease) 진단되는 경우도 있어²⁾ 질환의 경과를 추적 관찰하며 관리하는 것이 중요하게 다뤄지고 있다.

이 질환을 진단 받은 경우 추적관찰 중 평가해야 할 것으로는 발달의 정도와 특이적인 증상이 발현 여부의 확인이 필요하며 증상 발생 시에 치료 및 유전 상담 또한 중요하기 때문에 유전자 분석을 통한 정확한 유전학적 진단이 필요하다. 이러한 점을 고려하여 국내의 SCAD 결핍 환자의 표현형과 유전형간의 상관관계의 분석 또한 필요할 것으로 생각된다. 저자들은 신생아 선별검사 에서 발견된 효소이상을 통해 효소분석 및 SCAD 결핍 이 의심되는 환자 에서 유전자분석을 통해 돌연변이를 발견하여 진단하였으며 무증상이라 하더라도 공복이나 감염에 의한 대사질환의 악화를 막고자 보호자 교육을 진행하였다. 그 결과 4년간의 환자 성장과정을 통해 발달과 성장양상이 양호하였으며 발달선별검사를 통해서 정상 발달을 보이고 있는 것을 확인할 수 있었다. 가까운 중국의 경우 2012년 처음으로 SCAD 결핍 질환이 보고되었고²⁰⁾ 국내에서도 아직 SCAD 결핍 환자들에 대한 연구가 부족한 실정으로 이 질환의 환자들의 예후 예측과 치료, 유전상담 및 산전 진단을 위해 지속적인 연구가 필요하다. 이 증례 통해 SCAD 결핍 질환이 진단된 환자에서 별다른 치료 없이도 특별한 임상증상 없이 나이에 적합한 성장 및 발달을 보임을 확인하였기에 보고하는 바이다.

요 약

경쇄 acyl-CoA 탈수소효소 결핍증(short chain acyl-CoA dehydrogenase deficiency, SCAD)은 미토콘드리아에서 일어나는 지방산 대사과정에서 베타-산화지방산의 산화에 장애를 일으키는 질환으로 임상증상으로는 저혈당, 근육긴장저하, 진행성 근육약화, 발달 지연, 발작 등이 다양하게 나타날 수 있다. 저자들은 신생아 선별검사에서 지방산 대사의 질환의 양성 검사결과를 갖는 무증상 환자 에서 추가적인 소변 유기산 분석 검사를 시행하였으며, 유전자 분석검사를 통해 질환을 진단하였다. 이후 환자의 임상적 증상 발현 유무를 관찰하였으며 조기 진단과 질환 악화요인에 대한 설명 및 교육을 통해 4년이 지난 현재까지 나이에 적합한 발달과 성장의 임상경과를 확인하였기에 문헌 고찰과 함

께 보고하는 바이다.

참 고 문 헌

- 1) Amendt BA, Greene C, Sweetman L, Cloherty J, Shih V, Moon A, et al. Short-chain acyl-coenzyme A dehydrogenase deficiency. Clinical and biochemical studies in two patients. *J Clin Invest* 1987; 79:1303-9.
- 2) van Maldegem BT, Wanders RJ, Wijburg FA. Clinical aspects of short-chain acyl-CoA dehydrogenase deficiency. *J Inherit Metab Dis* 2010;33: 507-11.
- 3) Jethva R, Bennett MJ, Vockley J. Short-chain acyl-coenzyme A dehydrogenase deficiency. *Mol Genet Metab* 2008;95:195-200.
- 4) Naito E, Ozasa H, Ikeda Y, Tanaka K. Molecular cloning and nucleotide sequence of complementary DNAs encoding human short chain acyl-coenzyme A dehydrogenase and the study of the molecular basis of human short chain acyl-coenzyme A dehydrogenase deficiency. *J Clin Invest* 1989;83:1605-13.
- 5) Naito E, Indo Y, Tanaka K. Identification of two variant short chain acyl-coenzyme A dehydrogenase alleles, each containing a different point mutation in a patient with short chain acyl-coenzyme A dehydrogenase deficiency. *J Clin Invest* 1990;85: 1575-82.
- 6) Van Maldegem BT, Kloosterman SF, Janssen WJ, Augustijn PB, van der Lee JH, Ijlst L, et al. High prevalence of short-chain acyl-CoA dehydrogenase deficiency in the Netherlands, but no association with epilepsy of unknown origin in childhood. *Neuropediatrics* 2011;42:13-7.
- 7) Bang JS, Lim SH, Lee KH, Bae EJ, Park WI, Lee HJ. Organic acidemias in Korea: Eight years experience of organic acid analysis. *Korean J Pediatr* 2006;49:258-67.
- 8) Cheon CK, Choi HS, Kim SY, Yoo HW, Kim GH. Identification of novel compound heterozygous mutations in the ACADSGene of an asymptomatic Korean newborn with short chain Acyl-CoA dehydrogenase deficiency by tandem mass spectrometry. *J Genet Med* 2012;9:42-6.
- 9) Waisbren SE, Levy HL, Noble M, Matern D, Gregersen N, Pasley K, et al. Short-chain acyl-CoA dehydrogenase (SCAD) deficiency: an examination of the medical and neurodevelopmental characteristics of 14 cases identified through newborn scree-

- ning or clinical symptoms. *Mol Genet Metab* 2008; 95:39-45.
- 10) Pedersen CB, Kolvraa S, Kolvraa A, Stenbroen V, Kjeldsen M, Ensenauer R, et al. The ACADS gene variation spectrum in 114 patients with short-chain acyl-CoA dehydrogenase (SCAD) deficiency is dominated by missense variations leading to protein misfolding at the cellular level. *Hum Genet* 2008; 124:43-56.
 - 11) van Maldegem BT, Duran M, Wanders RJ, Niezen-Koning KE, Hogeveen M, Ijlst L, et al. Clinical, biochemical, and genetic heterogeneity in short-chain acyl-coenzyme A dehydrogenase deficiency. *JAMA* 2006;296:943-52.
 - 12) Koeberl DD, Young SP, Gregersen NS, Vockley J, Smith WE, Benjamin DK, Jr., et al. Rare disorders of metabolism with elevated butyryl- and isobutyryl-carnitine detected by tandem mass spectrometry newborn screening. *Pediatr Res* 2003;54:219-23.
 - 13) Kurian MA, Hartley L, Zolkipli Z, Little MA, Costigan D, Naughten ER, et al. Short-chain acyl-CoA dehydrogenase deficiency associated with early onset severe axonal neuropathy. *Neuropediatrics* 2004;35:312-6.
 - 14) Bhala A, Willi SM, Rinaldo P, Bennett MJ, Schmidt-Sommerfeld E, Hale DE. Clinical and biochemical characterization of short-chain acyl-coenzyme A dehydrogenase deficiency. *J Pediatr* 1995;126:910-5.
 - 15) Birkebaek NH, Simonsen H, Gregersen N. Hypoglycaemia and elevated urine ethylmalonic acid in a child homozygous for the short-chain acyl-CoA dehydrogenase 625G > A gene variation. *Acta Paediatr* 2002;91:480-2.
 - 16) Gregersen N, Winter VS, Corydon MJ, Corydon TJ, Rinaldo P, Ribes A, et al. Identification of four new mutations in the short-chain acyl-CoA dehydrogenase (SCAD) gene in two patients: one of the variant alleles, 511C->T, is present at an unexpectedly high frequency in the general population, as was the case for 625G->A, together conferring susceptibility to ethylmalonic aciduria. *Hum Mol Genet* 1998;7:619-27.
 - 17) Dawson DB, Waber L, Hale DE, Bennett MJ. Transient organic aciduria and persistent lacticacidemia in a patient with short-chain acyl-coenzyme A dehydrogenase deficiency. *J Pediatr* 1995;126:69-71.
 - 18) van Maldegem BT, Duran M, Wanders RJ, Waterham HR, Wijburg FA. Flavin adenine dinucleotide status and the effects of high-dose riboflavin treatment in short-chain acyl-CoA dehydrogenase deficiency. *Pediatr Res* 2010;67:304-8.
 - 19) Bhala A, Willi SM, Rinaldo P, Bennett MJ, Schmidt-Sommerfeld E, Hale DE. Clinical and biochemical characterization of short-chain acyl-coenzyme A dehydrogenase deficiency. *J Pediatr* 1995; 126:910-5
 - 20) Jiang M, Liu L, Peng M, Liang C, Sheng H, Cai Y. First case report of short-chain acyl-CoA dehydrogenase deficiency in China. *J Pediatr Endocrinol Metab* 2012;25:795-7.