

## 무증상의 경쇄 acyl-CoA 탈수소효소 결핍증 1례

성균관대학교 의과대학 삼성서울병원 소아청소년과

이화평 · 김진섭 · 허림 · 조성윤 · 진동규

### A Case of asymptomatic Short-chain Acyl-CoA Dehydrogenase Deficiency

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

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

Short-chain acyl-CoA dehydrogenase (SCAD) deficiency is a rare mitochondrial fatty-acid oxidation disorder that is inherited as an autosomal recessive pattern. SCAD deficiency is caused by mutations in the *ACADS* gene (Acyl-CoA Dehydrogenase, Short-chain, OMIM #606885), which encodes SCAD, the mitochondrial enzyme that catalyzes the first reaction in the beta-oxidation of fatty acids four to six carbons in length. Here, we describe one Korean pediatric case of SCAD deficiency, which was diagnosed during newborn screening through tandem mass spectrometry. An increased concentration of butyrylcarnitine was detected on the newborn screening test, and the urine organic acid analysis showed increased urinary excretion of ethylmalonic acid. The patient has been asymptomatic and has shown normal growth and development by 8 months of age without any intervention during follow-up period.

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

### 서론

경쇄 acyl-CoA 탈수소효소 결핍증(short chain acyl-CoA dehydrogenase deficiency, SCADD)은 미토콘드리아에 존재하는 효소 중 하나인 경쇄 acyl-CoA 탈수소효소(short chain acyl-CoA dehydrogenase, SCAD)의 결핍으로 인하여 지방산 산화의 장애를 초래하는 대사질환으로 1987년 Amendt에 의해 최초로 보고되었다<sup>1)</sup>. 경쇄 acyl-CoA 탈수소효소 결핍증은 *ACADS* 유전자(Acyl-CoA Dehydrogenase, Short chain)의 돌연변이에 의해 미토콘드리아의 지방산 산화의 장애를 초래하는 상염색체 열성 질환으로<sup>1)</sup>

<sup>2)</sup>, *ACADS* 유전자는 12번 염색체의 장완(chromosome 12q22)에 위치하며 10개의 exon들과 1,236개의 nucleotide들로 이루어져 있다<sup>3)</sup>. 임상증상은 무증상부터 대사성 산증(metabolic acidosis), 케톤성 저혈당증(ketotic hypoglycemia), 발달 지연, 발작 및 신경근육 증상에 이르기까지 다양하며<sup>4, 5)</sup>, 신생아 선별검사에서 혈중 butyrylcarnitine (C4)이 증가되고, 소변 유기산 분석 검사(Assay of urine organic acids)에서 ethylmalonic acid가 증가하는 경우, 경쇄 acyl-CoA 탈수소효소 결핍증을 의심하여 진단할 수 있다<sup>6, 7)</sup>.

본 증례는 출생 후 증상이 없던 신생아에서 신생아 선별검사를 통해 butyrylcarnitine (C4)이 증가 소견을 보여 경쇄 acyl-CoA 탈수소효소 결핍증을 진단 받은 후 특별한 증상 없이 추적관찰 중인 환자의 증례를 경험하였기에 보고하는 바이다.

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

## 증 례

환아는 제태 연령 37주 3일, 출생체중 2,200 g의 남아로, 제왕절개술로 출생하였으며 출생 후 호흡 및 활동성 양호하였으며 출생 당시 신체 진찰에서 특이 소견은 관찰되지 않았다. 환아는 첫째 아이였고, 대사 질환의 가족력은 없었다. 생후 4일에 시행하였던 신생아 선별검사서 butyrylcarnitine (C4)이 1.92  $\mu\text{M}$  (참고치 <1.429  $\mu\text{M}$ )로 증가된 소견 보였고, 생후 13일에 재검하였던 신생아 선별검사서도 butyrylcarnitine이 1.709  $\mu\text{M}$  (참고치 <1.429  $\mu\text{M}$ )로 증가되어 있었다. 생후 27일에 시행한 소변 유기산 분석 검사에서는 ethylmalonic acid가 187.88 mmol/mol Cr (참고치, <6.5 mmol/mol Cr)로 증가하였고 혈장 Acylcarnitine 정량 분석 결과에서도 butyrylcarnitine이 8.582  $\mu\text{mol/L}$  (참고치, 0-1.06)로 증가되었다.

환아는 특이 증상은 없었지만, 생화학적 검사 결과를 바탕으로 경쇄 acyl-CoA 탈수소효소 결핍증으로 진단되었다. 저혈당 예방교육, 영양 교육 등에 대해 보호자교육을 시행한 후 외래 추적관찰을 하였으며 현재 체중 50 percentile, 신장 25 percentile으로 측정되었고 성장과 발달이 양호했으며 이유식을 먹고 있다. 생후 8개월까지 특이 증상 없이 추적관찰 중이다.

## 고 찰

미토콘드리아에서 발생하는 지방산 산화는 중요한 에너지 생산 과정 중 하나로, 특히 금식, 대사적인 스트레스가 증가하는 상황과 같이 에너지 요구량이 증가하는 경우 중요한 역할을 담당한다<sup>7, 8)</sup>. 경쇄 acyl-CoA 탈수소효소 결핍증은 미토콘드리아에 존재하는 효소 중 하나인 경쇄 acyl-CoA 탈수소효소의 결핍으로 인하여 지방산 산화의 장애를 초래하는 대사질환이다<sup>2)</sup>. 이 질환은 ACADS 유전자(Acyl-CoA Dehydrogenase, Short chain)의 돌연변이에 의해 발생하며 염색체 열성 유전 방식을 따른다<sup>1, 2)</sup>. 경쇄 acyl-CoA 탈수소효소 결핍증의 임상증상은 성장 부진, 대사성 산증, 저혈당, 발달 지연, 발작 및 신경 근육 증상, 근력 저하 등

매우 다양하다<sup>5)</sup>. 경쇄 acyl-CoA 탈수소효소의 결핍으로 인해 혈청 C4-butyrylcarnitine이 증가하고 소변의 ethylmalonic acid가 증가된 소견이 관찰되어 경쇄 acyl-CoA 탈수소효소 결핍증을 진단 할 수 있다<sup>6, 7)</sup>.

이 질환의 발생 빈도는 알려져 있지 않지만, 신생아 선별검사를 통해 진단된 경우의 발생 빈도는 33,000-50,000명 당 1명이다<sup>9)</sup>. 과거에는 경쇄 acyl-CoA 탈수소효소 결핍증 환아들이 신경학적 증상, 발달 부진 및 저혈당을 비롯한 심각한 증상들에 대한 검사의 결과로 진단되는 경우가 대부분이었다<sup>10)</sup>. 최근에는 질량분석법(tandem mass spectrometry)을 이용한 신생아 선별검사를 통해 무증상 신생아들이 경쇄 acyl-CoA 탈수소효소 결핍증으로 조기에 진단된 보고들이 있었다<sup>6, 9, 11)</sup>. 이렇게 조기에 진단함으로써 이후 추적 관찰 중에 질환 관련 증상 발생시 조기 대처를 할 수 있게 되었다. 선별 검사를 통해 진단된 경쇄 acyl-CoA 탈수소효소 결핍증 환자들은 증상이 나타난 이후에 진단된 환자들에서 보였던 성장 부진, 발달 지연 등이 덜 보고되는 경향을 보인다<sup>6, 9, 12)</sup>.

국내에서는 2011년 신생아 선별검사를 통해 경쇄 acyl-CoA 탈수소효소 결핍증으로 진단된 이후 생후 4세까지 추적 관찰하면서 저혈당 등, 특이 증상은 없었고 정상 발달을 보이고 있다고 보고된 바 있다<sup>13)</sup>. 또한 2012년 일본에서는 두 명의 무증상 경쇄 acyl-CoA 탈수소효소 결핍증으로 진단되어 보고된 바 있다<sup>14)</sup>. 지방산 산화 대사 질환의 하나인 중쇄 acyl-CoA 탈수소효소 결핍증의 경우에는 환자의 유전자형과 표현형의 상관관계에 대한 연구들에 따르면 특정유전자 돌연변이를 가지고 있는 환자에서 더 높은 C8 acylcarnitine의 증가 및 심각한 임상증상의 발현이 확인된 바 있다<sup>15)</sup>. 그러나 아직 경쇄 acyl-CoA 탈수소효소 결핍증 환자의 유전자형과 표현형의 상관관계에 대한 연구가 없어서 추후 이에 대한 더 많은 연구가 필요하다.

본 증례의 환아는 무증상 신생아에서 신생아 선별검사를 통해 경쇄 acyl-CoA 탈수소효소 결핍증을 진단한 환아로 생후 8개월까지 특이 증상 없이 추적 관찰 중이다. 저혈당 예방교육, 영양 교육 및 유전 상담이 필요하며 이후 경쇄 acyl-CoA 탈수소효소 결핍증에서

나타날 수 있는 임상증상의 발생 여부에 대한 지속적인 추적관찰이 필요하다.

## 요 약

경쇄 acyl-CoA 탈수소효소 결핍증(short chain acyl-CoA dehydrogenase deficiency, SCAD)은 미토콘드리아에 존재하는 효소 중 하나인 경쇄 acyl-CoA 탈수소효소(short chain acyl-CoA dehydrogenase, SCAD)의 결핍으로 인하여 지방산 산화의 장애를 초래하는 대사질환이다. 이 질환의 임상증상은 성장 부진, 대사성 산증, 저혈당, 발달 지연, 발작 및 신경 근육 증상, 근력 저하 등 매우 다양하다. 저자들은 무증상 신생아에서 신생아 선별검사를 통해 혈청 C4-butylcarnitine이 증가하고 소변의 ethylmalonic acid가 증가된 소견이 관찰되어 경쇄 acyl-CoA 탈수소효소 결핍증을 진단하였다. 생후 8개월까지 특이 증상 없이 추적관찰 중으로 정상적인 성장과 발달을 보였기에 이에 증례를 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) 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.
- 3) 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.
- 4) 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.
- 5) Corydon MJ, Vockley J, Rinaldo P, Rhead WJ, Kjeldsen M, Winter V, et al. Role of common gene variations in the molecular pathogenesis of short-chain acyl-CoA dehydrogenase deficiency. *Pediatr Res* 2001;49:18-23.
- 6) Jethva R, Ficicioglu C. Clinical outcomes of infants with short-chain acyl-coenzyme A dehydrogenase deficiency (SCADD) detected by newborn screening. *Mol Genet Metab* 2008;95:241-2.
- 7) Jethva R, Bennett MJ, Vockley J. Short-chain acyl-coenzyme A dehydrogenase deficiency. *Mol Genet Metab* 2008;95:195-200.
- 8) Moczulski D, Majak I, Mamczur D. An overview of beta-oxidation disorders. *Postepy Hig Med Dosw (Online)* 2009;63:266-77.
- 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 screening or clinical symptoms. *Mol Genet Metab* 2008;95:39-45.
- 10) van Maldegem BT, Wanders RJ, Wijburg FA. Clinical aspects of short-chain acyl-CoA dehydrogenase deficiency. *J Inher Metab Dis* 2010;33:507-11.
- 11) Wilcken B, Wiley V, Hammond J, Carpenter K. Screening newborns for inborn errors of metabolism by tandem mass spectrometry. *N Engl J Med* 2003; 348:2304-12.
- 12) Gallant NM, Leydiker K, Tang H, Feuchtbaum L, Lorey F, Puckett R, et al. Biochemical, molecular, and clinical characteristics of children with short chain acyl-CoA dehydrogenase deficiency detected by newborn screening in California. *Mol Genet Metab* 2012;106:55-61.
- 13) Kim SH, Park HD, Sohn YB, Park SW, Cho SY, Ji S, et al. Mutations of ACADS gene associated with short-chain acyl-coenzyme A dehydrogenase deficiency. *Ann Clin Lab Sci* 2011;41:84-8.
- 14) Shirao K, Okada S, Tajima G, Tsumura M, Hara K, Yasunaga S, et al. Molecular pathogenesis of a novel mutation, G108D, in short-chain acyl-CoA dehydrogenase identified in subjects with short-chain acyl-CoA dehydrogenase deficiency. *Hum Genet* 2010;127:619-28.
- 15) Waddell L, Wiley V, Carpenter K, Bennetts B, Angel L, Andresen BS, et al. Medium-chain acyl-CoA dehydrogenase deficiency: genotype-biochemical phenotype correlations. *Mol Genet Metab* 2006;87:32-9.