

3-methylcrotonyl-CoA carboxylase 결핍증의 임상 양상과 유전자 분석

순천향대학교병원 소아과학교실

이승은 · 안희재 · 이정호 · 이동환

Clinical Findings and Gene Analysis of 3-Methylcrotonyl-CoA Carboxylase Deficiency

Seung Eun Lee, M.D., Hee Jae Ahn, M.D.,
Jeongho Lee, M.D., Dong Hwan Lee, M.D.

Department of Pediatrics, Soonchunhyang University Hospital, Seoul, Korea

Purpose: 3-methylcrotonyl CoA carboxylase deficiency (3MCCD) is leucine metabolic disorder caused by mutation in *MCCC1* or *MCCC2* gene. Clinical manifestations are variable, ranging from fatal neonatal onset to asymptomatic individuals. There is no retrospective study of Korean patients undergoing long-term treatment for 3MCCD. We reported this study to find out clinical symptoms and gene analysis of 3MCCD patients.

Methods: This study was based on data of patients diagnosed with 3MCCD in Soonchunhyang university hospital between April 2009 and September 2013. We report clinical, enzymatic and mutation data of 3MCCD patients found by newborn screening.

Results: In tandem mass spectrometry, 3-OH-isovalerylcarnitine (C5OH) of all patients increased. And all 7 patients were elevated 3-methylcrotonylglycine (3MCG) and 3-hydroxyisovaleric acid (3HIVA) in urine. *MCCC* mutation was identified in 2 patients and *MCCC2* was mutated in 5 patients. We found mutation occurred in 8 different parts of nucleotide and such mutation caused 7 different types of changes in amino acid. All patients are on medication of L-carnitine and L-glycine. 4 patients are taking biotin. And 4 patients are eating leucine free formula. After starting treatment, there were no significant changes of urine 3MCG and 3HIVA levels.

Conclusions: According to our data, *MCCC2* gene mutation was more common than *MCCC1* gene mutation. But the level of 3HIVA or 3MCG in urine has no correlation with phenotype. All patients has no symptoms and are shown normal development.

Key words: 3-methylcrotonyl CoA carboxylase deficiency (3MCCD), Clinical manifestation, Gene analysis

서 론

3-Methylcrotonyl CoA carboxylase deficiency

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

(3MCCD, MIM#s 210200 and 210210)는 상염색체 열성 유전질환으로 leucine의 대사과정에 관여하는 효소 중에서 3-methylcrotonyl CoA carboxylase의 결핍으로 인하여 3-methylcrotonyl CoA에서 3-methylglutaconyl CoA로의 전환 과정의 이상을 보이는 질환이다^{1, 2)}. Leucine의 대사 과정을 살펴보면, 미토콘드리아 내에서 2-ketoisocaproic acid, isovaleryl-

CoA, 3-methylcrotonyl-CoA, 3-methylglutaconyl-CoA 등의 단계를 거치게 된다^{1, 2)}. 이중 3-methylcrotonyl-CoA가 3-methylglutaconyl-CoA로 대사 되는 과정에서 3-methylcrotonyl CoA carboxylase의 결핍으로 인하여 이상을 보이는 것을 3MCCD라고 정의할 수 있으며, biotin이 조효소로 작용하게 된다^{1, 2)}. 이 과정의 대사가 진행되지 않으면, 전구물질인 3-methylcrotonyl-CoA가 glycine과 결합하여 3-methylcrotonylglycine (3MCG)를 형성하며, 소변 유기산 분석에서 검출된다. 또한 3-methylcrotonyl-CoA가 crotonase에 의하여 CoA ester가 수산화되면서 3-hydroxyisovaleric acid (3HIVA)를 형성하게 되며, 이는 glycine 보다 carnitine와 결합하는 성질을 가지고 있어 이를 통해 3MCCD를 진단할 수 있다.

임상 양상으로는 신생아기에 산혈증, 심한 근 긴장저하, 경련 등의 증상을 보이는 경우부터 무증상까지 다양하다^{3, 4)}. 산혈증, 케톤산증, 심한 저혈당을 보이는 환아에서 간 아미노기전이효소 수치의 상승을 보이는 경우 의심을 할 수 있으며⁵⁻¹¹⁾, 이 경우 소변에서 상승된 3-hydroxyisovaleric acid, 3-methylcrotonylglycine이 확인되면 진단할 수 있다. 유전자 검사를 통하여 원인 유전자인 *MCCC1*, *MCCC2*의 변이를 확인하면 확진 할 수 있다.

증상을 보이는 환아의 경우 수분공급과 저혈당의 교정, 산혈증의 교정으로 급성기 치료를 시행한 후, 결핍 효소를 이루는 조효소로서의 biotin을 공급하고, leucine 제한 식이를 진행하며, L-carnitine, L-glycine을 공급하는 것으로 치료를 진행하게 된다¹²⁾.

본 연구는 순천향대학교 서울병원 소아청소년과 유전대사 클리닉에서 3MCCD로 확진된 환아 7명의 증상 발생 유무와 유전자 변이 등을 포함한 검사 소견 및 장기적인 경과 관찰을 통해 예후와 합병증 발생 유무에 대해 알아보하고자 하였다.

대상 및 방법

본 연구에서는 2009년 4월부터 2013년 9월까지 순천향대학교 서울병원 소아청소년과 유전대사 클리닉에

서 신생아 선별검사로 3-hydroxy isovalerylcarnitine (C5OH)의 증가가 확인되어 3MCCD로 진단된 환아 7명의 진료기록을 후향적으로 조사하였다. 연령, 성별, 진단 시 신체진찰 및 검사소견과 유전자 변이와 그에 따른 아미노산 변화, 증상의 유무 등의 예후에 대해 분석하였다. 7명 모두 한국인이었고 남아가 1명, 여아가 6명이었으며 1쌍의 자매가 포함되어 있었다.

환아들은 산혈증, 근 긴장저하, 저혈당 등의 증상을 보인 적 없었으며, 신체진찰상 이상 소견 없이 정상 발달을 보이던 중, 신생아 선별검사를 통하여, C5OH의 증가가 지속적으로 확인되어, 3MCCD의 가능성 있어 소변 유기산 검사와 유전자 검사를 시행하였고, 3MCCD로 확인되었다. 진단 즉시 환아들은 모두 leucine 제한 식이를 진행하였으며, L-carnitine (50-100 mg/kg/day), L-glycine (100-200 mg/kg/day), biotin을 복용하였으며, 점차 정상 식이로 진행 중이다. 치료에 대한 평가는 정기적인 발달에 대한 검사와 임상양상의 유무 관찰, 소변 3MCG, 소변 3HIVA을 통하여 시행하였다.

결 과

총 7명의 환아들은 모두 만삭아로 정상 분만하였으며, 특이 증상 없이 지내던 중 신생아기에 대사이상 선별검사에서 이상 소견을 보여 재검을 시행하였으며 범위는 2.71 umol/L에서 높은 경우 16.04 umol/L의 C5OH가 확인되었다(Table 1) (C5OH는 0.54 umol/

Table 1. Results of Tandem Mass Spectrometry with Dried Blood Spot on 7 patients with 3MCCD

	Affected gene	Age at diagnosis	Gender	C5OH with C4DC (umol/L)
1	<i>MCCC1</i>	21 d	F	10.34
2	<i>MCCC1</i>	18 d	F	16.04
3	<i>MCCC2</i>	30 d	M	4.40
4	<i>MCCC2</i>	20 d	F	4.73
5	<i>MCCC2</i>	35 d	F	15.78
6	<i>MCCC2</i>	15 d	F	15.78
7	<i>MCCC2</i>	36 d	F	15.51

Reference range <0.54 umol/L.

L 이하를 정상으로 판단하였다). 추후 시행한 유전자 검사에서 *MCCC1* 유전자 변이인 경우와 *MCCC2* 유전

자 변이인 경우에서 C5OH 수치의 차이는 보이지 않았다.

Table 2. Result of Urine Organic Acid in Urine on 7 Patients with 3MCCD

	Affected gene	Urine 3MCG (mmol/mol Cr)	Urine 3HIVA (mmol/mol Cr)
1	<i>MCCC1</i>	818.09	280.39
2	<i>MCCC1</i>	998.84	1,280.6
3	<i>MCCC2</i>	1.21	0
4	<i>MCCC2</i>	650.54	772.53
5	<i>MCCC2</i>	2.51	22.84
6	<i>MCCC2</i>	299.62	1,135.04
7	<i>MCCC2</i>	485.03	585.56

Reference range.

Urine 3MCG: 0mmol/mol Cr.

Urine 3HIVA: 0.7-14.4 mmol/mol Cr.

소변 유기산 정량 검사에서 3MCG와 3HIVA를 검사한 결과 7명의 환자 모두에서 3MCG가 확인되었으며, 그 범위는 0.27 mmol/mol Cr에서 998.84 mmol/mol Cr까지 확인되었다(Table 2). 3MCG는 정상 소변에서 발견되지 않아야 하며, 3HIVA는 정상 소변에서 0.7-14.4 mmol/mol Cr로 확인될 수 있다. 7명의 환자 중 1명을 제외하고 모두 증가된 3HIVA가 확인되었으며, 그 범위는 22.84 mmol/mol Cr에서 1,135.04 mmol/mol Cr까지였다. 3MCG, 3HIVA 모두에서 유전자 변이에 따른 차이는 보이지 않았다.

Table 3. Gene and Mutation Study on 7 Patients with 3MCCD

	Affected gene	Nucleotide change	Amino acid change
1	<i>MCCC1</i>	c.826T>C/c.826T>C	p.Cys276Arg/p.Cys276Arg
2	<i>MCCC1</i>	c.826T>C/c.826T>C	p.Cys276Arg/p.Cys276Arg
3	<i>MCCC2</i>	c.838G>T/c.1666A>G	p.Asp280Tyr/p.Ile556Val
4	<i>MCCC2</i>	c.449_450delTG/c.1614A>T	p.V150EfsX22/p.Glu538Asp
5	<i>MCCC2</i>	c.1375C>T/c.1073-6T>A	p.Pro459Ser/-
6	<i>MCCC2</i>	c.838G>T/c.838G>T	p.Asp280Tyr/p.Asp280Tyr
7	<i>MCCC2</i>	c.838G>T/c.1144_1144delinesTTTT	p.Asp280Tyr/p.K382FfsX2

7명의 환자에서 유전자 분석을 시행하였으며, 2명에서 *MCCC1*, 5명에서 *MCCC2* 유전자 변이를 확인하였다. 자매 관계인 환자 1, 2에서 같은 유전자 변이가 관찰되었다. 확인된 뉴클레오타이드 변이는 6종류였으며, 이에 따른 아미노산 변이도 모두 6종류였다. *MCCC1* 유전자 변이를 보인 자매인 1과 2에서 같은 뉴클레오타이드 변이와 아미노산 변이가 확인되었다(Table 3).

3MCCD의 치료로서 7명의 모든 환자에서 leucine 제한 식이를 시작하였고, 3명의 환자에서 정상 식이로 진행하였다. 50-100 mg/kg/day 용량의 L-carnitine 과 100-200 mg/kg/day 용량의 L-glycine을 모든 환자에서 투여하고 있다. 조효소로서의 biotin을 공급하기 위하여 4명의 환자에서 복용 시작하였다(Table 4).

진단 즉시 3MCCD에 대한 치료를 시작하였으며, 3-6개월 간격으로 환자의 발달 상태와 증상의 유무 확인, 소변 3MCG, 소변 3HIVA 수치를 확인하였으며, L-

Table 4. Diet and Treatment on 7 Patients with 3MCCD

	Affected gene	Diet	Medication		
			L-carnitine	L-glycine	Biotin
1	<i>MCCC1</i>	Leucine free milk	+	+	+
2	<i>MCCC1</i>	Leucine free milk	+	+	-
3	<i>MCCC2</i>	Leucine free milk	+	+	+
4	<i>MCCC2</i>	Normal diet	+	+	+
5	<i>MCCC2</i>	Normal diet	+	+	-
6	<i>MCCC2</i>	Normal diet	+	+	-
7	<i>MCCC2</i>	Normal diet	+	+	+

carnitine의 용량을 결정하기 위하여 혈중 total carnitine, free carnitine을 검사하였다. 모든 환자에서 저혈당, 근 긴장 저하 등의 증상은 없었으며, 정상 발달을 보였다. 그러나 증가되어있던 소변 3MCG는 치료를 진행하여도 수치의 감소를 보이지 않았으며, 유전자 변이에 따른 수치의 차이가 없었다(Fig. 1). 소변 3HIVA의 경우 일부 감소하는 모습을 보이나 대체적으로 정상 범위 이상의 수치를 유지하고 있으며, 역시 유전자 변이에 따른 수치의 차이를 확인할 수 없었다(Fig. 2).

치료로서 L-carnitine을 투여할 때 용량의 결정을 위하여 시행한 혈중 total carnitine, free carnitine은 치료 시작 후 로딩 투여에 따른 증가를 보였고, 치료가 진행할수록 정상 범위의 free carnitine 수치에 도달하는 것이 확인되었다(Fig. 3).

고 찰

3MCCD는 미국, 유럽, 호주 등지에서 발견되는 유

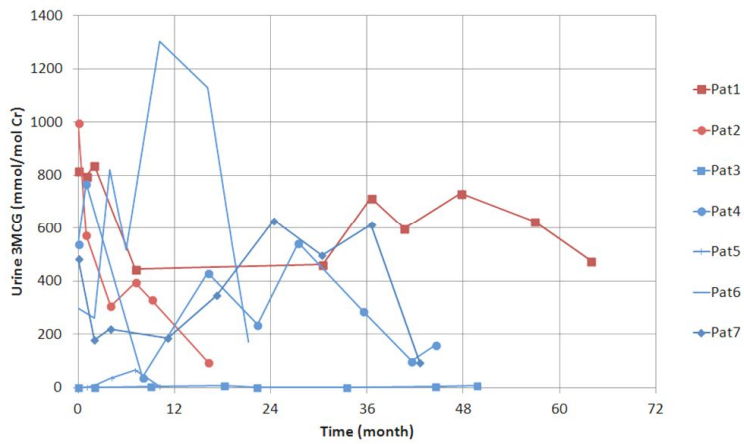


Fig. 1. There are no significant changes of urine 3MCG level after treatment. red lines: *MCCC1* gene mutations, blue lines: *MCCC2* gene mutations. Reference Values) Urine 3MCG : 0 mmol/mol Cr.

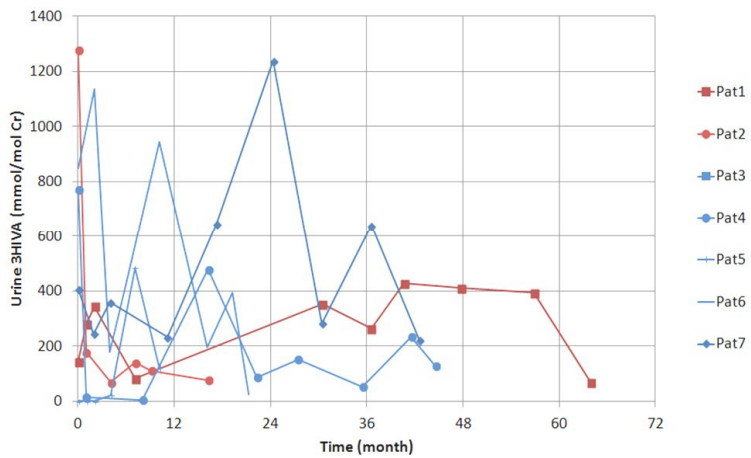


Fig. 2. There are no significant changes of urine 3HIVA level after treatment. red lines: *MCCC1* gene mutations, blue lines: *MCCC2* gene mutations. Reference Values) Urine 3HIVA: 0.07-0.14 mmol/mol Cr.

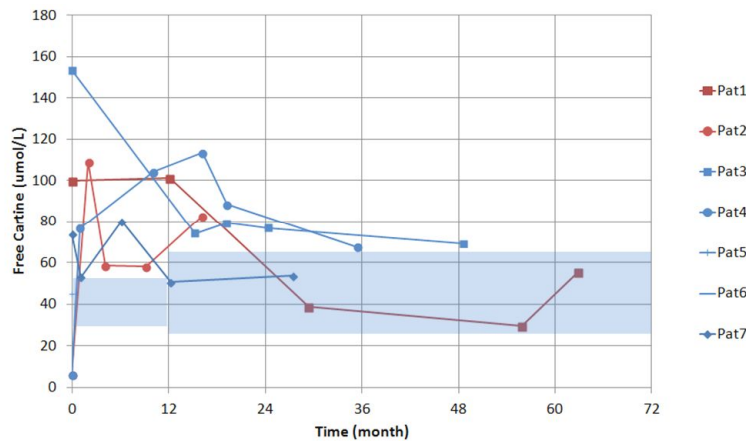


Fig. 3. The level of serum carnitine is decreasing into normal ranges after long-term treatment. red lines: *MCCC1* gene mutations, blue lines: *MCCC2* gene mutations. ■ Normal Carnitine Reference Ranges.

기산노증 중에서 가장 흔한 질환으로 알려져 있으며, 신생아 대사 이상 검사인 탠덤질량분석기로 무증상 환아를 진단할 수 있다¹³⁻¹⁷. 3q25-27에 위치하는 *MCCC1* (이전에는 *MCCA*로 불렸다)는 α subunit을 구성하며, 5q12-13에 위치한 *MCCC2* (이전에는 *MCCB*로 불렸다)는 β subunit을 구성하며, 이 두 가지 유전자의 변이로 인하여 leucine의 대사 과정에 이상이 생겨, 3MCCD가 유발되며 이는 상염색체 열성으로 유전된다^{2, 4, 18, 19}. 이로 인하여 leucine 대사 과정의 중간산물인 methylcrotonyl-CoA가 축적되게 되고, 이것이 glycine과 결합하여 3MCG가 증가하며, 소변에서 검출된다. Methylcrotonyl-CoA가 ester hydration 되면서 3HIVA가 증가하고, 이것 역시 소변에서 검출되어 진단의 중요한 방법으로 사용된다. 또한 3HIVA가 carnitine과 결합하여 C5OH가 혈액과 소변에서 확인되어 신생아 대사이상 선별검사에서 확인될 수 있다. 본 연구에서 모든 환아들은 정상 범위 이상의 C5OH가 신생아 대사 이상 선별 검사에서 확인되었으며, 정상 범위 이상의 소변 3MCG, 3HIVA가 확인되었다.

임상 양상은 무증상에서 생명을 위협하는 증상까지 다양하게 나타날 수 있으며²⁰⁻²³, 신생아기나 영아기의 감염 또는 단백질이 풍부한 식이 등으로 인하여 급격한 대사 장애가 발생하여 급성기 증상을 보여 진단되기도 한다. 이 경우 주로 구토, 불수의 운동, 후궁반장, 경련,

의식소실 등을 보이고 검사 소견으로 대사성 산증, 저혈당, 고암모니아혈증 등을 확인할 수 있다¹. 그러나 대다수의 경우에서 무증상으로 진단되는 경우가 많으며, 보통 신생아 대사이상 선별검사나 가족력이 있는 경우에서 선별검사를 통하여 진단된다^{6-9, 23-25}. 본 연구에서도 환아 모두 무증상으로 신생아 대사이상 선별검사를 통하여 진단되었으며, 자매 관계의 환아 역시 언니의 3MCCD 질병력으로 인하여 검사를 시행하여 진단되었다. 모두 정상 발달을 보이고 있다.

3MCCD의 치료로서 대사 과정의 이상을 보이는 전구 물질인 leucine을 제한한 식이를 진행하며, L-glycine은 중간 대사 산물인 3-methylcrotonyl-CoA와 결합하여 소변으로 배출을 돕기 위해 투여하게 된다. 또한 L-carnitine은 3HIVA와 결합하여 3-HIV carnitine을 형성하여 3-methylcrotonyl-CoA를 감소시키는 역할을 하고, biotin은 leucine 대사의 조효소로서 대사 과정을 돕는 기능을 한다. 이처럼 4가지 방법이 3MCCD의 치료로서 알려져 있으나 이것의 장기적인 예후에 미치는 영향과 효용성에 대해서는 아직 연구된 것이 없다¹⁰. 본 연구에서도 7명의 환아에서 모두 leucine 제한 식이를 시작하였고, 점차 경과 관찰하면서 정상식으로 진행하고 있으며, 현재 4명의 환아가 정상 식이를 유지하고 있다. 50-100 mg/kg/day의 L-carnitine과 100-200 mg/kg/day의 L-glycine을 모든 환아에서

투여하고 있으며, 4명의 환아에서 biotin을 투여 중이다. 치료 시작전의 3MCG, 3HIVA 수치가 낮았던 환아가 무증상으로 유지될 경우 일반 분유로 전환을 먼저 진행하였으며, 치료 시작 전과 이후 3-6개월 간격으로 소변 3MCG, 3HIVA 수치를 추적 관찰 하였다. 치료를 진행함에 따라 3MCG, 3HIVA 수치 사이의 의미있는 상관 관계를 확인할 수 없었다. 환아들은 계속 무증상이었으므로, 증상의 발생 또는 발달 상태와 위 수치들과의 상관관계 또한 확인할 수 없었다. 그러나 L-carnitine을 치료 목적으로 투여 시에 혈중 free carnitine 수치를 지속적으로 측정함으로써 적정 용량을 결정하는데 도움이 되었다.

환아들에 시행한 유전자 검사에서 총 7명의 환아 중 두명에서 *MCCC1* 유전자 변이가 확인되었으며, 이들은 자매관계였다. 나머지 5명의 환아에서 *MCCC2* 유전자 변이가 확인되었다. *MCCC1* 유전자 변이와 *MCCC2* 유전자 변이의 빈도에 대해 정확한 빈도는 알려져 있지 않으나 일부 백인, 터키인, 아랍인을 대상으로 한 연구에서 *MCCC1* 유전자 변이와 *MCCC2* 유전자 변이의 빈도는 유사하게 언급되고 있으나¹⁾, 국내에서 시행한 연구에서는²⁶⁾ 본 연구와 마찬가지로 *MCCC2* 유전자 변이가 *MCCC1* 유전자 변이보다 빈도가 높은 것으로 나타났으며, 3MCCD가 의심되어 유전자 검사를 시행할 경우 *MCCC2*를 우선적으로 시행하는 것이 경제적, 비용적인 측면에서 유용할 것으로 생각된다.

본 연구에서 총 8가지 종류의 뉴클레오타이드 변화 양상을 보였으며, *MCCC1* 유전자 변이를 보였던 자매 환아에서 c.826T>C로 동일한 뉴클레오타이드 변화를 보였으나, *MCCC2* 유전자 변이를 보였던 환아에서 c.838G>T, c.1666A>G, c.449_450delTG, c.1614A>T, c.1375C>T, c.1073-6T>A, c.1144_1144delinesTTTT로 7종류의 서로 다른 뉴클레오타이드 변화를 확인할 수 있었다. 이에 따른 아미노산 변이로, *MCCC1* 유전자 변이의 경우 p.Cys276Arg 한 가지가 확인되었고, *MCCC2* 유전자 변이 환아들에서는 p.Asp280Tyr, p.Ile556Val, p.V150EfsX22, p.Glu538Asp, p.Pro459Ser, p.K382FfsX2의 총 6가지 아미노산 서열의 변화를 확인할 수 있었다. c.1073-6T>A는 이전에 발견

된 적 없는 novel variation으로 이에 대한 아미노산 변이는 확인할 수 없었으며 현재 연구가 진행 중이다.

모든 환아들은 현재 치료를 진행 중이며, 특이 증상 없이 정상 발달을 보이고 있다. 치료에 대한 효과와 이와 같은 예후 사이의 상관 관계에 대한 장기적인 경과 관찰이 추후 진행되어야 할 것이며, 유전자 변이의 종류와의 상관 관계 역시 연구되어야 할 점으로 생각된다.

요 약

목적: 3-methylcrotonyl CoA carboxylase 결핍은 *MCCC1* 또는 *MCCC2* 유전자 돌연변이로 인하여 발생하는 leucine 대사의 이상이다. 임상 양상은 신생아기에 중한 경과를 보이는 경우부터 무증상까지 다양하다. 3MCCD에 대한 한국의 장기적인 연구가 아직 없으며 본 저자는 3MCCD로 진단받은 환아들의 임상 양상과 유전자 분석에 대하여 연구하기로 하였다.

목적: 본 연구는 2009년 4월부터 2013년 9월 사이에 순천향대학교 서울병원 유전자 클리닉에서 3MCCD로 진단받은 7명의 환아를 대상으로 하였으며, 이 중 자매 1쌍을 포함하였다. 이들은 모두 신생아 대사이상 검사에서 진단받은 환아들이었다.

결과: 신생아 대사이상 선별검사서 3-OH-isovalerylcarnitine (C5OH) 수치는 2.705 umol/L에서 12.18 umol/L까지 나타났고 정상 범위보다 증가해 있었다(정상범위<0.54 umol/L). 모든 환아에서 소변 3MCG의 상승된 소견 확인되었으며, 범위는 1.21에서 818.09 mmol/mol Cr 이었다(정상 소견은 소변에서 3MCG가 검출되지 않아야 한다). 7명의 환자에서 소변 3HIVA에서 상승된 소견 확인되었다. *MCCC1* 유전자 변이는 2명의 환아에서 확인되었고, *MCCC2* 유전자 변이는 5명의 환아에서 확인되었다. 또한 8종류의 뉴클레오타이드 변화와 그에 따른 아미노산 서열의 변화도 확인할 수 있었다. *MCCC1* 유전자 변이 환아는 자매관계였으며 c.826T>C 한 종류의 뉴클레오타이드 변화를 나타냈으며, *MCCC2* 유전자 변이 환아의 경우에는 총 7 종류의 뉴클레오타이드 변화를 확인할 수 있었다. 모든 환아에서 진단 즉시 L-carnitine (50-100

mg/kg/day), L-glycine (100-200 mg/kg/day), leucine 제한 식이를 시작하였으며, 그 중 4명의 환아는 조효소로서의 biotin 투여를 시작하였다. 지속적인 경과 관찰 후 4명의 환아는 정상 식이를 진행 중이다. 치료 시작 후 소변 3MCG, 3HIVA의 변화에는 유의할 변화를 확인할 수 없었으며, 매 3-6개월 마다 L-carnitine 용량의 조절을 위하여 혈중 free carnitine 수치를 검사하고 있다.

결론: 본 연구에서 무증상 3MCCD 환아에서 *MCCC1* 유전자 변이는 29%, *MCCC2* 유전자 변이는 71%로 *MCCC2* 유전자 변이가 더 많았다. 그러나 이러한 원인이 되는 유전자 종류와 소변 3MCG, 3HIVA 수치와 임상 양상과는 유의할 상관 관계를 확인할 수 없었으며, 이는 추후 연구 되어야 할 것으로 생각된다.

참 고 문 헌

- 1) Sarah C Grünert, Martin Stucki, Raphael J Moscher, Terttu Suormala, Celine Bürer, Patricie Burda, et al. 3-methylcrotonyl-CoA carboxylase deficiency: Clinical, biochemical, enzymatic and molecular studies in 88 individuals.
- 2) Sweetman L, Williams JC. Branched chain organic acidurias. In In The Metabolic & Molecular Bases of Inherited Disease. 8th edition. Edited by Scriver CR, Beaudet AL, Sly WS, Valle D. New York: McGraw Hill; 2001:2125-63.
- 3) Eminoglu FT, Ozcelik AA, Okur I, Tumer L, Biberoglu G, Demir E, et al. 3-Methylcrotonyl-CoA carboxylase deficiency: phenotypic variability in a family. J Child Neurol 2009;24:478-81.
- 4) Visser G, Suormala T, Smit GP, Reijngoud DJ, Bink-Boelkens MT, Niezen-Koning KE, et al. 3-methylcrotonyl-CoA carboxylase deficiency in an infant with cardiomyopathy, in her brother with developmental delay and in their asymptomatic father. Eur J Pediatr 2000;159:901-4.
- 5) Uematsu M, Sakamoto O, Sugawara N, Kumagai N, Morimoto T, Yamaguchi S, et al. Novel mutations in five Japanese patients with 3-methylcrotonyl-CoA carboxylase deficiency. J Hum Genet 2007;52:1040-3.
- 6) Gallardo ME, Desviat LR, Rodríguez JM, Esparza-Gordillo J, Pérez-Cerdá C, Pérez B, et al. The molecular basis of 3-methylcrotonylglycinuria, a disorder of leucine catabolism. Am J Hum Genet 2001; 68:334-6.
- 7) Beemer FA, Bartlett K, Duran M, Ghneim HK, Wadman SK, Bruinvis L, et al. Isolated biotin-resistant 3-methylcrotonyl-CoA carboxylase deficiency in two sibs. Eur J Pediatr 1982;138:351-4.
- 8) Mourmans J, Bakkeren J, de Jong J, Wevers R, van Diggelen OP, Suormala T, et al. Isolated (biotin-resistant) 3-methylcrotonyl-CoA carboxylase deficiency: Four sibs devoid of pathology. J Inher Metab Dis 1995;18:643-5.
- 9) Pearson MA, Aleck KA, Heidenreich RA. Benign clinical presentation of 3-methylglycinuria. J Inher Metab Dis 1995;18:640-1.
- 10) Arnold GL, Koeberl DD, Matern D, Barshop B, Braverman N, Burton B, et al. A Delphi-based consensus clinical practice protocol for the diagnosis and management of 3-methylcrotonyl CoA carboxylase deficiency. Mol Genet Metab 2008;93: 363-70.
- 11) Oude Luttikhuis HG, Touati G, Rabier D, Williams M, Jakobs C, Saudubray JM. Severe hypoglycaemia in isolated 3-methylcrotonyl-CoA carboxylase deficiency; a rare, severe clinical presentation. J Inher Metab Dis 2005;28:1136-8.
- 12) Arnold GL, Koeberl DD, Matern D, Barshop B, Braverman N, Burton B, et al. A Delphi-based consensus clinical practice protocol for the diagnosis and management of 3-methylcrotonyl CoA carboxylase deficiency. Mol Genet Metab 2008;93: 363-70.
- 13) Naylor EW, Chace DH. Automated tandem mass spectrometry for mass newborn screening for disorders in fatty acid, organic acid, and amino acid metabolism. J Child Neurol 1999;14:S4-8.
- 14) Koeberl DD, Millington DS, Smith WE, Weavil SD, Muenzer J, McCandless SE, et al. Evaluation of 3-methylcrotonyl-CoA carboxylase deficiency detected by tandem mass spectrometry newborn screening. J Inher Metab Dis 2003;26:25-35.
- 15) Roscher AA, Liebl B, Fingerhut R, Olgemöller B. Prospective study of MSMS newborn screening in Bavaria, Germany. J Inher Metab Dis 2000;23:4.
- 16) Schulze A, Lindner M, Kohlmüller D, Olgemöller K, Mayatepek E, Hoffmann GF. Expanded newborn screening for inborn errors of metabolism by electrospray ionization-tandem mass spectrometry: results, outcome, and implications. Pediatrics 2003; 111:1399-406.
- 17) Wilcken B, Wiley V, Hammond J, Carpenter K. Screening newborns for inborn errors of metabolism

- by tandem mass spectrometry. *N Engl JMed* 2003; 348:2304-12.
- 18) Holzinger A, Roschinger W, Lagler F, Mayerhofer PU, Lichtner P, Kattenfeld T, et al. Cloning of the human MCCA and MCCB genes and mutations therein reveal the molecular cause of 3-methylcrotonyl-CoA: carboxylase deficiency. *Hum Mol Genet* 2001;10:1299-306.
 - 19) Baumgartner MR, Almashanu S, Suormala T, Obie C, Cole RN, Packman S, et al. The molecular basis of human 3-methylcrotonyl-CoA carboxylase deficiency. *J Clin Invest* 2001;107:495-504.
 - 20) Bannwart C, Wermuth B, Baumgartner R, Suormala T, Wiesmann UN. Isolated biotin-resistant deficiency of 3-methylcrotonyl-CoA carboxylase presenting as a clinically severe form in a newborn with fatal outcome. *J Inherit Metab Dis* 1992;15: 863-8.
 - 21) Dodelson de Kremer R, Latini A, Suormala T, Baumgartner ER, Laróvere L, Civallero G, et al. Leukodystrophy and CSF purine abnormalities associated with isolated 3-methylcrotonyl-CoA carboxylase deficiency. *Metabolic Brain Disease* 2002; 17:13-8.
 - 22) Baykal T, Huner Gokcay G, Ince Z, Dantas MF, Fowler B, Baumgartner MR, et al. 3-methylcrotonyl-CoA carboxylase deficiency with early onset necrotizing encephalopathy and lethal outcome. *J Inherit Metab Dis* 2005;28:229-33.
 - 23) Gibson KM, Bennett MJ, Naylor EW, Morton DH. 3-Methylcrotonyl-coenzyme A carboxylase deficiency in Amish/Mennonite adults identified by detection of increased acylcarnitines in blood spots of their children. *J Pediatr* 1998;132:519-23.
 - 24) Stadler SC, Polanetz R, Maier EM, Heidenreich SC, Niederer B, Mayerhofer PU, et al. Newborn screening for 3-methylcrotonyl-CoA carboxylase deficiency: population heterogeneity of MCCA and MCCB mutations and impact on risk assessment. *Hum Mutat* 2006;27:748-59.
 - 25) DantasMF, Suormala T, Randolph A, Coelho D, Fowler B, Valle D, et al. 3-Methylcrotonyl-CoA carboxylase deficiency: mutation analysis in 28 probands, 9 symptomatic and 19 detected by newborn screening. *Hum Mutat* 2005;26:164.
 - 26) SY Cho, H-D Park, Y-W Lee, C-S Ki, S-Y Lee, YB Sohn, et al. Mutational spectrum in eight Korean patients with 3-methylcrotonyl-CoA carboxylase deficiency. *Clin Genet* 2012;81:96-8.