

경한 임상 경과를 보인 신생아 시기의 프로피온산혈증 1례

성균관대학교 의과대학 삼성서울병원 소아청소년과¹, 진단검사의학과²
김경란¹ · 김진섭¹ · 허림¹ · 박형두² · 조성윤^{1*} · 진동규^{1*}

A Case of Neonatal Onset Propionic Acidemia with Mild Clinical Presentations

Kyung-Ran Kim¹, Jinsup Kim¹, Rim Huh¹, Hyung-Doo Park²
Sung Yoon Cho¹, Dong-Kyu Jin¹

Departments of Pediatrics¹ and 2Laboratory Medicine & Genetics²,
Samsung Medical Center, Sungkyunkwan University School of Medicine, Seoul, Korea

Propionic acidemia (PA) is an autosomal recessively inherited disorder of the organic acid metabolism. It is caused by a deficiency of propionyl-CoA carboxylase (PCC). PCC is a heteropolymeric enzyme composed of α - and β -subunits. The clinical symptoms of PA are heterogeneous and present vomiting, dehydration, hypotonia, and lethargy, and it can result in death. The typical presentations of neonatal onset PA are life-threatening metabolic acidosis and hyperammonemia. Here, we described a case of neonatal onset PA with mild clinical presentations. She was born to a healthy mother without complications. No significant illness was observed until nine days after birth. She started exhibiting poor oral feeding, vomiting, lethargy, and hypotonia at ten days old. Her laboratory results showed mild hyperammonemia and acidosis. The initial diagnosis was neonatal sepsis and she was treated with antibiotics. However, her clinical symptoms didn't improve. So we considered a metabolic disease. She was given nothing by mouth and intravenous hydration and nutrition support was performed. Propionylglycine and 3-hydroxypropionic acid were showed high concentrations in urine by gas chromatograph mass spectrometry (GC-MS). C3 level of acylcarnitine analysis elevated 10.4 $\mu\text{M/L}$ (range, 0.200-5.00) in plasma. We took gene analysis for PA to be based on the symptoms and laboratory results. We detected *PCCB* gene mutation and diagnosed PA. She survived without severe neurologic defects and complications and was hospitalized only three times with upper respiratory tract infections for 7 years. We report a case of a ten days old neonate with PA presenting without severe metabolic acidosis and hyperammonemia who was effectively treated with early aggressive care and conventional methods.

Key words: Propionic acidemia, *PCCB*, Mutations, Neonate

서론

프로피온산혈증(propionicacidemia)은 PCC (Pro-

tionyl-CoA carboxylase)의 결핍으로 그 대사물이 축적되어 대사산증(metabolic acidosis), 고암모니아혈증(hyperammonemia), 케토산증(ketoacidosis) 및 고글라이신혈증(hyperglycinemia)이 발생하는 질환이다. 출생 후 수일 내에 구토, 탈수, 저긴장증, 기면, 케톤증(ketosis)이 빠르게 진행하며, 의식 저하 및 사망에 이른다¹⁾. 세계적인 발생 빈도는 50,000-100,000명당 1

*Two authors contributed equally to this work.

책임저자: 조성윤 · 진동규, 서울시 강남구 일원로 81

성균관대학교 의과대학 삼성서울병원 소아청소년과

Tel: 02)3410-3525, Fax: 02)3410-0043

E-mail: sungyoon.cho@samsung.com, jindk@skku.edu

명이고, 사우디아라비아(Saudi Arabia)에서 발생하는 빈도가 높으며 2,000-5,000명당 1명이 발생한다¹⁾. PCC를 구성하는 α 분절과 β 분절을 이루는 유전자의 복합이형접합체(compound heterozygote) 및 동형접합체(homozygote)의 돌연변이로 발생하는 상염색체 열성 유전질환이다²⁾.

본 증례는 출생 당시 특별한 이상이 없었고 모유와 분유를 혼합 수유하던 중, 출생 10일째에 갑자기 구토, 기면, 저긴장증을 보인 신생아에서 PCCB 유전자 검사를 통해 프로피온산혈증을 확진하고, 적극적인 보존적 치료를 하여 7세까지 심각한 신경학적 합병증 없이 추적 관찰 중인 1례를 경험하여 보고하는 바이다.

증 례

환아는 첫째 아기로 재태 기간 40주 1일, 출생 체중 3.6 kg (75-90백분위수)로 자연 분만으로 출생했다. 근친 결혼의 가족력은 없었고, 가족력상 돌연사 및 대사 질환 병력도 없었다. 산모는 임신 중에 약물 복용한 적이 없었고, 발열의 병력도 없었다. 환아는 출생 당시에는 특별한 증상은 없었으나, 생후 10일째부터 구토, 탈수, 소변량 감소를 보이기 시작하고 기면, 의식 혼탁이 나타났다. 출생 12일째에 입원한 병원에서 패혈증 의심 하에 ampicillin (100 mg/kg/day)과 amikacin (15 mg/kg/day)으로 항생제 치료를 받았다. 혈액 검사상 고암모니아혈증 및 대사산증은 없었으나 5일간 패혈증에 준한 치료에도 증상이 호전되지 않아서 출생 17일째 삼성서울병원으로 전원 되었다. 내원 당시 모유와 분유를 병행하고 있는 상태이었지만, 대사성 질환 가능성을 완전히 배제 할 수 없어 금식 및 10% 포도당(13.8 g/kg/day)으로 수액 치료를 시작하고, 선천성 대사 질환에 대한 검사를 시행하였다. 입원 시 체중은 3.79 kg (75-90백분위수), 신장은 50 cm (50백분위수), 두위는 34.5 cm (50백분위수)이었다. 활력징후는 호흡수 42회/min, 심박동은 183회/min, 수축기 혈압은 91 mmHg, 이완기 혈압은 52 mmHg 이었다. 대광 반사는 정상이었으며, 결막에 빈혈 소견과 공막에 황달 소견은 관찰되지 않았다. 안면 기형을 없었으나, 혀는 말라 보이고 입에서 특별한 냄새는 나지 않았다.

복부 팽만은 관찰되지 않고 부드러웠다. 신경학적 검사상 이상 소견은 관찰되지 않았으며, 전반적인 활동성이 감소되어 있는 기면 상태였다. 모로 반사, 흡철 반사, 과약반사는 감소되어 있었다. 입원 당시 혈액 검사상 혈색소 12.6 g/dL (참고치 10.5-14.0 g/dL), 백혈구 수 9,810/mm³ (참고치 9,100-34,000/mm³), 혈소판 610/mm³ (참고치 84-478/mm³)이었다. 혈청 전해질 농도는 나트륨 139 mEq/L (참고치 134-144 mEq/L), 칼륨 5.5 mEq/L (참고치 3.4-6.0 mEq/L), 칼슘 10.2 mEq/dL (참고치 8.8-10.8 mEq/dL) 였으며, 생화학 검사상 AST/ALT 19/17 unit/L (참고치 22-77/10-40 unit/L), BUN/creatinine 15.1/0.6 mg/dL (참고치 3-12/0.03-0.5 mg/dL), 암모니아 124.2 umol/L (참고치 11-35 umol/L)이었다. 동맥혈 가스 분석상 pH 7.399, PCO₂ 32.6 mmHg, PO₂ 41.1 mmHg, HCO₃ 19.7 mmol/L, base excess -4.3 mmol/L이었다. 흉부 단순 촬영 및 복부 단순 촬영은 정상 소견이었고, 뇌초음파 검사상 뇌실내출혈(intraventricular hemorrhage) 1단계이었다.

금식 및 10% 포도당 수액 치료 2일 뒤, 출생 18일째 시행한 혈중 암모니아 농도는 85.3 umol/L로 떨어지고, 기면 상태 및 활동 저하 증상도 호전되었다. 입원 7일인 출생 23일째부터 경구 L-carnitine으로 치료를 시작하고, 출생 24일째 무단백 특수 분유 식이를 시작했다. 식이 요법, 약물치료를 유지하면서 암모니아 농도는 안정되고 자발적 움직임도 호전되었다. 선천성 대사 이상 선별 검사에서 Propionylcarnitine이 상승했다. 혈액 아미노산 분석결과 C3가 10.4 uM/L (참고치 0.200-5.00), 소변 유기산 분석 검사상 Methylcitric acid 347 mmol/mol creatinine (참고치 0 mmol/mol creatinine)로 크게 증가하였다. 환자의 혈액 및 소변 검사결과로 프로피온산혈증을 강력하게 의심하여, 분자유전학적 확진을 위하여 프로피온산혈증에 대한 유전자 분석 검사를 시행하였다. PCCA와 PCCB 유전자의 돌연변이 여부를 확인하기 위하여 환자의 말초 혈액으로부터 genomic DNA를 분리하였으며, 중합효소연쇄반응-염기서열분석법으로 유전자의 PCCA 24개 exon, PCCB 15개 exon 및 exon-intron 인접 부위를 검사하였다. 그 결과, PCCA 유전자에는 변이가 발

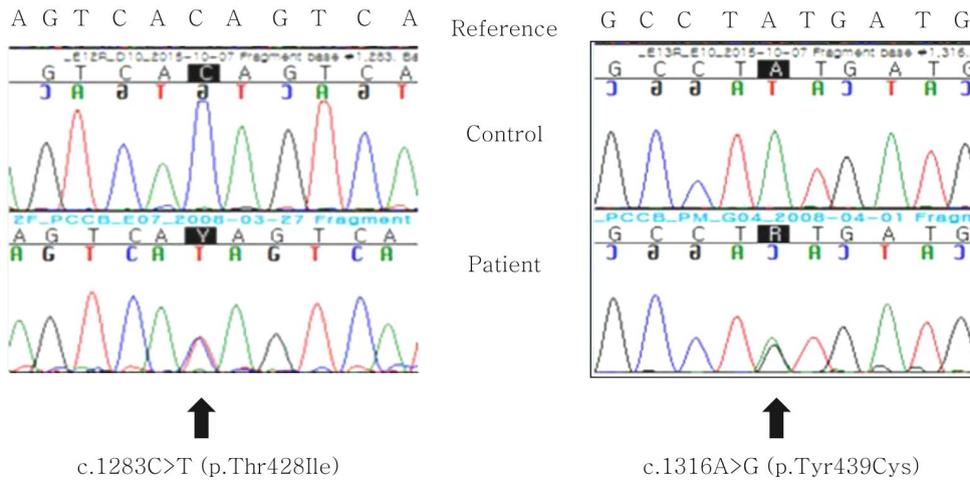


Fig. 1. PCCB mutations demonstrated by Sanger sequencing. The patient had compound heterozygous mutations (c.1283C>T and c.1316A>G) of PCCB.

견되지 않았으나 *PCCB* 유전자에서 c.1283C>T (p. Thr428Ile) 및 c.1316A>G (p.Tyr439Cys) 변이가 복합이형접합체로 발견되었다(Fig. 1).

출생 24일째 단백질 및 열량을 고려하여 무단백 특수 분유와 일반 분유를 혼합하여 하루 0.4 g-0.5 g/kg의 단백질을 공급하였다. 이후 환자는 특별한 합병증 없이 수유가 안정적으로 진행되어 입원 후 12일째인 출생 28일째 퇴원하였다. 환이는 8개월, 25개월, 28개월에 3차례 가벼운 상기도 감염 후 구토, 탈수로 응급실에 내원하였다. 세 차례 내원 시 소듐 벤조에이트 (sodium benzoate) 없이 수액 치료를 받고 2일 이내 회복되어 퇴원하였다. 최근 환자는 7세 4개월로 체중 20.6 kg (10-25백분위수), 신장 116.3 cm (10-25백분위수)로 정상 범위이며, 지속적으로 체중 증가 및 신장 증가 보이고 있다. 현재 복용 약물은 L-carnitine (75 mg/kg/day)이며, 혈중 암모니아 농도는 정상 범위(9.9 umol/L, 참고치 11-35 umol/L)를 유지하고 있다. 현재까지 강직, 발작 등의 신경학적 이상 및 청력 검사상 이상은 없었다.

고 찰

프로피온산혈증은 아미노산 대사 경로 중 propionyl CoA을 D-methylmalonic CoA로 전환하는 과정을 촉

매하는 효소인 PCC의 결함으로 인해, 이소류신(isoleucine), 발린(valine), 트레오닌(threonine), 메티오닌(methionine) 대사 중간 산물인 프로피온산(propionic acid)이 체내에 축적되어 증상을 일으킨다¹⁾. 신생아형의 경우 증상 발현은 대부분 출생 3-4일째 발생하며 다양한 임상경과를 보인다.

발생시기에 따라서 신생아형과 후기형으로 나뉘며, 유전자 돌연변이가 같은 동형접합체 유전인 경우 복합이형접합체 유전에 비해서 PCC의 구조 및 기능의 결손이 심하여, 증상 발현이 신생아기 및 심한 형태로 발생하는 것으로 알려져 있다^{3, 4)}. 신생아기에 발생하는 경우 수유곤란, 구토, 과도한 체중 감소 등의 증상부터 저긴장증, 기면, 경련, 의식저하 등의 신경학적 증상을 보인다. 촉발 요인은 감염 및 다량의 단백질 섭취이다⁵⁾. 대사산증, 고요산혈증, 고암모니아혈증, 백혈구감소증, 혈소판감소증, 빈혈 등의 진단 검사 이상이 관찰된다^{6, 7)}. 정확한 진단과 즉각적인 치료가 이루어지지 않으면 뇌 부종, 호흡부전으로 혼수에 이르고 수일 내에 사망하거나 영구적인 뇌 손상이 남는다⁵⁾. 후기형 또한 운동실조, 이상행동, 식욕부진, 주기적 구토, 성장장애, 신경 발달이상 등의 광범위한 경과를 보인다⁸⁾.

생화학적 진단은 GC-MS (gas chromatograph-mass spectrometry)로 소변에서 propionyl CoA, propionic acid, methylcitrate, 3-OH propionic acid,

tiglic acid, tiglyglycine, propionylglycine의 농도 증가를 확인 할 수 있다. 혈장 acylcarnitine 분석에서는 propionyl carnitine이 증가한다⁹⁾. 분자 유전학적 진단은 말초혈액의 백혈구 혹은 피부섬유아세포에서 PCC를 구성하는 α 와 β 분절의 유전자인 *PCCA* 혹은 *PCCB* 돌연변이를 확인하는 것이다^{2, 10)}.

본 증례는 혈액 검사상 심한 고암모니아혈증이나 산증은 없었지만 탈수, 기면, 치료에 반응 없는 패혈증 증상을 보이는 신생아에서 선천성 대사 질환을 의심하여 검사를 시행하였다. 그 결과, *PCCB* 유전자의 c.1283C>T (p.Thr428Ile) 및 c.1316A>G (p.Tyr439Cys)의 복합이형접합체 돌연변이를 증명하여 프로피온산혈증을 확진했다(Fig. 1). c.1283C>T (p.Thr428Ile)-변이는 한국과 일본에서 복합이형접합자(compound heterozygote)로 비교적 흔하게 발생하는 프로피온산혈증과 관련이 있는 것으로 보고된 돌연변이이다^{1, 3)}.

국내 보고된 증례 중에 본 증례와 같은 변이가 발견된 환자는 후기형으로 출생 2달째부터 잦은 구토, 출생 6개월째부터 발달 장애, 8개월째 경련을 보였다. 출생 1년째에 악화된 구토와 기면 증상으로 *PCCB* 유전자에서 c.1283C>T (p.Thr428Ile) 및 c.1316A>G (p.Tyr439Cys) 복합이형접합체 돌연변이로 인한 프로피온산혈증으로 진단받았다⁴⁾. 환이는 biotin, L-carnitine, 특수 분유로 치료 받았으며 27개월째 시행한 평가상 1년 정도 발달이 늦었다. 본 증례와 유전자 변이는 같지만 출생 2개월에 첫 증상이 나타났고, 8개월이 지난 출생 1년째 진단을 받고 치료가 시작되었다. 이후 적절한 치료가 이루어졌으나, 영구적인 발달장애와 신경학적 손상이 남았다. 그에 반해서, 본 증례는 고암모니아혈증 및 대사산증이 심하지 않았지만, 비특이적인 이상 징후를 보이는 환자에서, 조기에 대사성 질환을 염두에 두고 적극적인 금식 및 수액 치료 등 적극적인 조기 급성기 치료를 했다. 이를 통해서 퇴원 후에 증상 악화로 인한 입원이 3회 있었지만, 신경학적 결손 및 발달 장애가 심하지 않았다.

이와 같이 출생 초기에 구토, 활동저하, 기면 등의 증상을 미루어 대사질환을 의심, 조기 치료와 관리로 발달장애를 최소화 할 수 있었다. 과거에 조기 진단과 치료가 불가능하여 높은 사망률을 보인 질환에 대하여,

본 증례에서처럼 조기에 신생아 대사 이상 선별 검사와 유전자 검사가 시행되고 적극적인 급성기 치료가 이루어진다면 앞으로도 높은 생존율과 보다 나은 삶의 질을 기대할 수 있을 것이다. 이와 같이 본 증례는 환자의 급성기 사망을 방지하고, 발달 및 신경학적 이상 없이 장기 생존을 이룬 고무적인 경우라고 하겠다.

요 약

프로피온산혈증은 상염색체 열성유전에 의해 발생하는 질환으로, 혈중에 암모니아, 독성 물질 등이 축적되어 경한 증상에서부터 사망에까지 이르는 질환이다. 유병률은 50,000-100,000명당 1명이다. *PCCA* 또는 *PCCB* 유전자의 돌연변이로 발생하며, 이것을 규명하는 것이 가장 확실한 진단 방법이다. 두 유형에 따른 임상경과 차이는 뚜렷하게 밝혀져 있지 않다. 발병 시기에 따라 신생아기형과 후기형으로 나눌 수 있다. 증상 발현의 원인은 이화작용을 강화시키는 감염, 스트레스, 변비, 단백질의 과도한 섭취 등이며, 운동실조, 이상행동, 식욕부진, 주기적 구토, 성장장애, 신경발달이상 등의 광범위한 임상 경과를 보인다. 정확한 진단과 조속한 초기 치료가 환자의 생존율 및 신경 발달 장애에 중요한 요소이다.

본 증례는 고암모니아혈증 및 대사산증이 심하지 않았으나 조기에 대사성 질환을 염두에 두고 *PCCA*와 *PCCB* 유전자의 돌연변이를 분석하여 프로피온산혈증을 진단하고 적극적인 금식 및 수액 치료와 진단을 통해 신체 발달 및 운동 및 치명적인 신경학적 장애 없이 성장한 고무적인 사례로 이를 보고하는 바이다.

참 고 문 헌

- 1) Robert M. Kliegman MD BFSM, Joseph W. St Geme MD, Defects in Metabolism of Amino Acids In: Nelson Textbook of Pediatrics. : Elsevier, 2016:656-7.
- 2) Ugarte M, Perez-Cerda C, Rodriguez-Pombo P, Desviat LR, Perez B, Richard E, et al. Overview of mutations in the PCCA and PCCB genes causing propionic acidemia. Hum Mutat 1999;14:275-82.
- 3) Zayed H. Propionic acidemia in the Arab World. Gene 2015;564:119-24.

- 4) Kim SN, Ryu KH, Lee EH, Kim JS, Hahn SH. Molecular analysis of PCCB gene in Korean patients with propionic acidemia. *Mol Genet Metab* 2002;77:209-16.
- 5) Wolf B, Hsia YE, Sweetman L, Gravel R, Harris DJ, Nyhan WL. Propionic acidemia: a clinical update. *J Pediatr* 1981;99:835-46.
- 6) Surtees RA, Matthews EE, Leonard JV. Neurologic outcome of propionic acidemia. *Pediatr Neurol* 1992; 8:333-7.
- 7) Deodato F, Boenzi S, Santorelli FM, Dionisi-Vici C. Methylmalonic and propionic aciduria. *Am J Med Genet C Semin Med Genet* 2006;142c:104-12.
- 8) Matsuishi T, Stumpf DA, Chrislip K. The effect of malate on propionate mitochondrial toxicity. *Biochem Med Metab Biol* 1991;46:177-84.
- 9) Ando T, Rasmussen K, Wright JM, Nyhan WL. Isolation and identification of methylcitrate, a major metabolic product of propionate in patients with propionic acidemia. *J Biol Chem* 1972;247:2200-4.
- 10) Gravel RA, Akerman BR, Lamhonwah AM, Loyer M, Leon-del-Rio A, Italiano I. Mutations participating in interallelic complementation in propionic acidemia. *Am J Hum Genet* 1994;55:51-8.
- 11) Akman I, Imamoglu S, Demirkol M, Alpay H, Ozek E. Neonatal onset propionic acidemia without acidosis: a case report. *Turk J Pediatr* 2002;44:339-42.