

아이소발레릭산혈증의 신생아선별검사 후 진단 및 치료 전략

고 정 민¹ · 이 경 아²

서울대학교 어린이병원 소아청소년과¹, 연세대학교 강남세브란스병원 진단검사의학과²

The Strategy for Diagnosis and Treatment of Isovaleric Acidemia

Jung Min Ko¹, Kyung-A Lee²

Department of Pediatrics¹, Seoul National University Children's Hospital, Seoul, Korea
Department of Laboratory Medicine², Yonsei University College of Medicine, Seoul, Korea

Isovaleric acidemia (IVA) is an autosomal recessively inherited organic acid disorder due to a defect of the enzyme isovaleryl-CoA dehydrogenase in the leucine metabolic pathway. Deficiency of this enzyme results in the accumulation of derivatives of isovaleryl-CoA. In acute illness in IVA, isovaleric acid and its derivatives accumulate and profound metabolic acidosis with ketosis, characteristic pungent body odor, hypoglycemia, and hyperammonemia can be developed. Additionally, recurrent vomiting, failure to thrive, developmental delay, epilepsy and mental retardation are chronic presenting symptoms and signs for IVA. On the result of newborn screening for inherited metabolic disorders, increased levels of isovalerylcarnitine (C5) are shown. However, C5 elevation can be accompanied with short/branched-chain acyl-CoA dehydrogenase (SBCAD) and therapy with certain antibiotics containing pivalic acid. Quantitative measurement of organic acids in urine and acylcarnitine profiles in plasma are necessary to differential diagnosis. Molecular genetic analysis of the *IVD* gene for IVA and *ACADSB* is also helpful to confirm IVA and SBCAD deficiency, respectively. Considering that IVA can be associated with significant morbidity and mortality at acute presentation of metabolic crisis, early diagnosis prior to the onset of symptoms by newborn screening enable to introduction of early treatment and prevention of acute and chronic complications.

Key words: Isovaleric acidemia, Leucine, Metabolic acidosis, Hyperammonemia, Newborn screening

서 론

아이소발레릭산혈증(isovaleric acidemia, IVA)

*상기 두 저자는 공동책임저자로서 본 연구에 동일하게 기여하였습니다.

책임저자: 고정민, 서울특별시 종로구 대학로 101

서울대학교 어린이병원 소아청소년과

Tel: 02)2072-3570, Fax: 02)743-3455

E-mail: jmko@snu.ac.kr

책임저자: 이경아, 서울특별시 강남구 언주로 211

연세대학교 강남세브란스병원 진단검사의학과

Tel: 02)2019-2778, Fax: 02)2019-4822

E-mail: KAL1119@yuhs.ac

(OMIM#243500)은 isovaleryl-CoA dehydrogenase 효소의 결핍으로 인하여 leucine 아미노산의 대사에 이상이 초래되는 질환이다. 이로 인하여 혈중에 free isovaleric acid, 3-hydroxyisovaleric acid, N-isovalerylglycine, 및 isovalerylcarnitine (C5)이 비정상적으로 축적된다. IVA 환자는 반복적인 구토, 의식 장애 및 혼수 상태 등 특징적이지만 비특이적인 증상이 발현될 수 있으며, 심한 경우 사망으로 이어지기도 한다. IVA의 증상 및 징후는 효소 결핍의 정도에 따라 다양하여, 신생아시기에 급성 대사성 위기가 초래되는 급성 신생아형으로부터 영아 혹은 소아기에 비특이적인 발달

지연 및 성장 지연의 증상으로 발현되는 지발형에 이르기까지 넓은 임상 양상의 스펙트럼을 보인다¹⁾.

IVA는 1999년부터 독일에서 가장 먼저 신생아 선별검사의 일환으로 도입되었으며, C5가 신생아 선별검사에서 이용되는 지표 대사물이다. 그러나, 이 방법으로는 isobaric acylcarnitine들, 즉 2-methylbutyryl-carnitine 및 pivaloylcarnitine 등의 감별이 불가능하다. 따라서, C5를 지표로 이용하는 신생아 선별검사에서 IVA 뿐만 아니라, 2-methylbutyryl-CoA dehydrogenase 결핍으로 유발되는 short/branched-chain acyl-CoA dehydrogenase (SBCAD) 결핍증 (OMIM#610006) 또한 함께 선별되므로 추후 추가적인 다른 검사 방법들로 IVA와 SBCAD 결핍증을 감별하여야 한다(Fig. 1)²⁾.

IVA의 원인 유전자는 염색체 15q14-15에 위치하고 있는 *IVD* 유전자이며³⁾, SBCAD 결핍증의 원인 유전자는 10q26.13에 위치하는 *ACADSB* 유전자이다⁴⁾. 두 질환 모두 상염색체 열성의 형태로 유전되며, IVA는 전세계적으로 10만명당 1-9명의 빈도를 보이는 비교적 흔한 대사질환인 반면^{5,6)}, SBCAD는 현재까지 전세계적으로 30례 미만의 환자만이 보고되어 있을 정도로 매우 드문 질환으로 국내에서의 환자 보고는 아직 없다^{5,6)}.

본 종설에서는 신생아선별검사를 통해 C5의 상승이 확인된 신생아들의 적절한 진단 및 감별진단과 이에 따른 치료 지침을 제시하고자 한다.

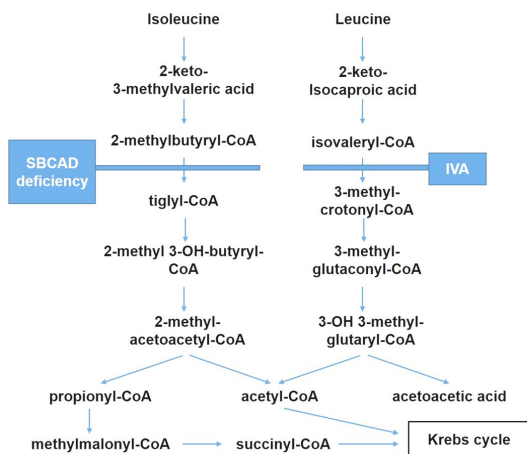


Fig. 1. The metabolic pathway of isoleucine and leucine.

신생아 선별 검사상 C5 상승의 감별진단 및 진단 지침(Fig. 2)

1. IVA

신생아 선별 검사에서 단독으로 C5만이 상승한 경우, 기본적인 혈당, 전해질, 혈액가스분석, 암모니아 수치 검사와 더불어 진단을 위한 혈액 아실카르니틴 정량 검사 및 소변의 유기산 검사를 시행하여야 한다. 혈액 아실카르니틴 검사상 C5가 지속적으로 높게 확인되는 경우, 소변 유기산 분석이 감별 진단에 도움이 된다. 소변 유기산 분석에서 isovalerylglycine이 상승되어 있으면서, 3-methylbutyrylglycine과 pivalic acid 수치가 정상인 경우 생화학적 검사로서 IVA으로 진단이 가능하며, 추가적인 *IVD* 유전자 검사가 확진 및 유전상담에 도움이 될 수 있다^{1,7)}.

2. SBCAD 결핍증

신생아 선별 검사 및 혈액 아실카르니틴 정량검사에서 단독으로 C5만이 지속 상승한 경우 소변의 유기산 검사가 IVA와 SBCAD 결핍증의 감별 진단에 필수적이다. 소변 유기산 분석에서 3-methylbutyrylglycine이 상승되어 있으면서, isovalerylglycine과 pivalic acid 수치가 정상인 경우 SBCAD 결핍증으로 진단이 가능하며, 추가적으로 *ACADSB* 유전자 검사를 시행할 수 있다^{1,8)}.

3. Pivalic acid 유래물이 포함된 항생제 치료

신생아 혹은 모유 수유 중인 산모가 Pivalic acid 유래물이 포함된 항생제로 치료를 한 경우, IVA 혹은 SBCAD 결핍증의 질환이 없더라도 신생아 선별 검사상 C5가 위양성으로 확인될 수 있다⁹⁾. 이러한 경우, 감별진단에 가장 중요한 검사는 소변 유기산 분석법이다. 소변 유기산 분석에서 pivalic acid가 상승되어 있으면서, isovalerylglycine과 3-methylbutyrylglycine 수치가 정상인 경우에는 IVA 및 SBCAD 결핍증을 배제

할 수 있으며, 신생아 혹은 모유 수유 중인 산모의 항생제 치료력을 확인하는 것이 도움이 된다.

검사를 반복하여 시행하거나 *IVD* 및 *ACADSB* 유전자 분석을 시행하여 질환을 진단 혹은 배제하는 것이 필요하다.

4. 기타 상황

C5가 혈액에서 지속적으로 상승되어 있으나 소변 유기산 분석에서 특정 유기산 혹은 acylglycine이 높게 확인되지 않는 경우에는 IVA 및 SBCAD 결핍증을 배제할 수 없다. 이러한 경우에는, 질환의 가능성을 염두에 두고 혈액 아실카르니틴 정량검사 및 소변의 유기산

확진 후 치료 지침(Table 1)

IVA로 확진된 이후에는 질환에 따른 맞춤 치료가 필수적이다. IVA의 치료 목표는 다음 세가지로 정리할 수 있다. 첫째, 급성 대사성 위기의 발생을 예방하고, 둘째, 적절한 식이요법으로 isovaleryl-CoA의 생성을

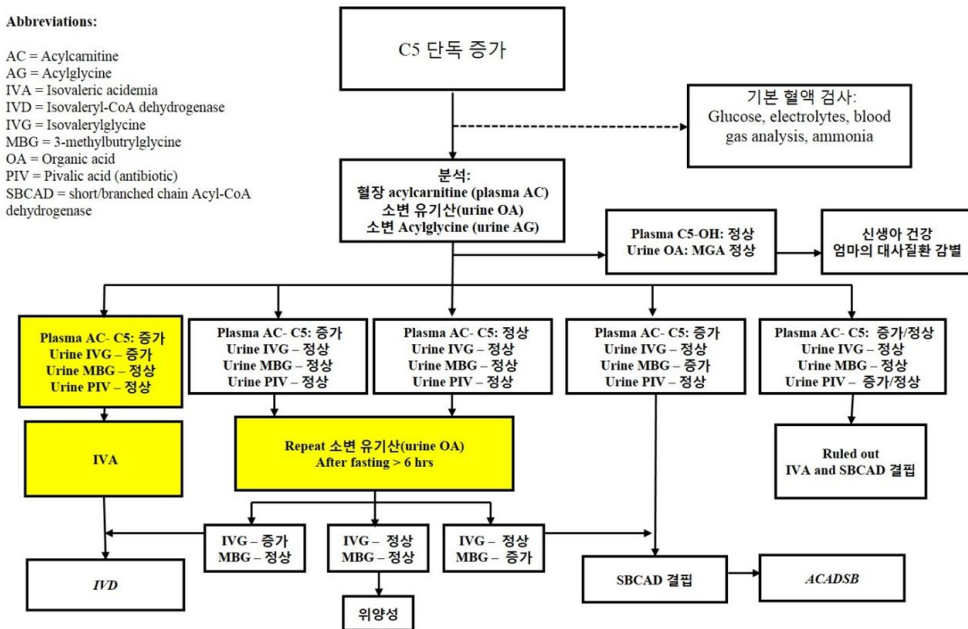


Fig. 2. Differential diagnosis for elevated C5 levels detected on newborn screening.

Table 1. Therapy for Isovaleric Acidemia

	Therapy
Acute metabolic crisis	Protein intake restriction for 24-48 hours Oral or IV hydration (1.25-1.5 times maintenance fluid) with high glucose infusion rate (6-8 mg/kg/min) IV lipid supplementation Metabolic acidosis correction with bicarbonate or hemodialysis Hyperammonemia correction with carnitine, sodium benzoate, sodium phenylpyruvate, or hemodialysis
Maintenance	Protein restriction and low leucine diet Glycine (150-250 mg/kg/d) L-carnitine if plasma free carnitine level is low (100-300 mg/kg/d)

지속적으로 억제하며, 셋째, 체내에서 생성된 독성 대사 물질인 isovaleryl-CoA의 배설을 촉진시키는 것이다.

1. 급성 대사성 위기의 치료^{1,10-12)}

급성 대사성 위기는 보통 음식 혹은 발열 등의 기타 질병 상황에서 발생하게 되는데, 구토, 기면, 대사성 산증, 및 고암모니아혈증 등의 증상 및 징후로 발현된다. 이때에는 체내 단백질로부터 leucine으로의 이화작용이 증가되면서 isovaleryl-CoA의 농도가 급격하게 상승된다. 이화작용을 최소화하고 동화작용을 유지하는 것이 급성 대사성 위기때의 목표가 되며, leucine free 분유의 양을 늘리는 등의 leucine 섭취를 평상시 유지량의 50% 이하로 제한하고 탄수화물 및 지방 등의 추가적인 공급으로 칼로리를 늘려 공급하여야 한다. 경구 섭취가 어려운 경우에는 정맥으로의 포도당 공급(8 mg/kg/min±IV insulin)이 필요하며, 체내 단백 동화작용이 정상적으로 이루어지기 위해서는 24-48시간 이상 leucine 섭취를 심하게 제한하지 않도록 해야 한다. 고암모니아혈증이 동반된 경우에는 carnitine의 투여가 도움이 되며, sodium benzoate 혹은 sodium phenylbutyrate 치료 및 심한 경우 혈액투석 치료가 필요할 수 있다.

2. 유지치료

정상적인 소아의 성장과 발달을 위해서 평상시에는 총 단백질 및 칼로리의 유지가 필수적인데, 대부분의 소아 환자에서 1.5 g/kg의 총 단백질 섭취로 적절하지만 잦은 급성 대사성 위기를 보이는 환자에서는 추가적인 총 단백질의 섭취 제한이 필요할 수 있다. Leucine free 분유 등의 이용이 총 단백질 양을 유지하면서 leucine 섭취를 제한할 수 있으므로 유용하지만, leucine이 심하게 제한되는 경우 근육의 소모 등의 부작용이 발생할 수 있으므로 주의하여야 한다^{13,14)}.

Glycine (150-250 mg/kg/d)의 추가적으로 투여하면 혈중 isovaleryl-CoA와 결합되어 isovalerylglycine의 생성 및 소변으로의 배설을 촉진을 증가시키므로 유지치료로서 중요하다. 그러나 Glycine을 300-

600 mg/kg/d의 고농도로 투여할 경우에는 오히려 glycine에 의해 glycine-N-acylase의 활성이 억제되어 isovalerylglycine의 배설이 억제될 수 있음에 주의하여야 한다^{15,16)}.

IVA 환자에서는 2차적인 혈중 carnitine의 결핍이 흔히 동반되는데, 이러한 경우 L-carnitine (100 mg/kg/d)의 추가적인 투여가 isovaleryl-CoA 대사물의 소변 배설을 증가시키므로 유지 치료로서 도움이 된다¹⁷⁾.

결 론

IVA는 leucine 대사의 장애로 초래되는 대표적인 유기산 혈증으로, 신생아 대사질환 선별 검사에서 C5의 상승으로 의심된다. IVA 이외에도 SBCAD 결핍증 및 pivalic acid 유래물이 포함된 항생제 치료력이 있는 경우에 C5의 상승이 동반되기 때문에, 신생아 대사질환 선별 검사에서 C5의 상승을 보이는 경우 추가적인 혈액 아실카르니틴 정량 검사 및 소변 유기산 검사가 감별진단에 필요하다. 그러나 상기 검사들에서 일치하지 않는 결과를 보이는 경우에는, 확진에 이를 때까지 환자에 준하는 치료를 유지하면서 확진을 위한 유전자 검사가 추가로 필요하게 된다. 후후 신생아 대사질환 선별 검사와 동시에 관련 대사질환 유전자 패널 검사가 동시에 시행된다면, 불필요한 치료를 최소화하면서 보다 빨리 질환의 확진에 이르게 될 수 있어 환자의 적절한 치료 및 향후 치료 계획의 수립과 고위험 가족의 유전상담에 도움이 될 것으로 여겨진다.

감사의 말

본 연구는 보건복지부 보건의료연구개발사업의 지원에 의하여 이루어진 것임(A120030).

요 약

IVA는 상염색체 열성의 유전방식을 보이는 leucine 대사 장애 질환이자 대표적인 유기산 혈증이다. IVD 유전자의 돌연변이에 의한 isovaleryl-CoA dehydrogenase 효소의 결핍이 질환 발생의 원인이다. Isovaleryl-

CoA dehydrogenase 효소가 결핍되면 isovaleryl-CoA의 대사물질이 비정상적으로 체내에 축적되어 대사성 산증 및 고암모니아혈증 등의 급성 대사성 위기와 발달 지연, 성장 지연, 및 경련성 질환 등의 만성 합병증을 초래할 수 있기 때문에, 급성 대사성 위기 및 만성 합병증의 발생을 예방하기 위해 조기 진단에 따른 적절한 치료의 도입이 중요하다. 현재 IVA은 국내에서 시행되는 탠덤 매스 스크리닝법을 이용한 신생아 대사질환 선별검사 항목에 포함되어 있으며, C5의 상승으로 의심할 수 있다. 그러나 SBCAD 결핍증 혹은 pivalic acid 유래물이 포함된 항생제를 투여한 경우에도 C5의 상승이 동반될 수 있기 때문에, 감별진단 및 확진을 위한 추가적인 생화학적, 유전학적 검사가 필수적이다.

참 고 문 헌

- 1) Vockley J, Ensenauer R. Isovaleric acidemia: new aspects of genetic and phenotypic heterogeneity. *Am J Med Genet C Semin Med Genet* 2006;142C:95-103.
- 2) Sass JO, Ensenauer R, Roschinger W, Reich H, Steuerwald U, Schirmacher O, et al. 2-Methylbutyryl-coenzyme A dehydrogenase deficiency: functional and molecular studies on a defect in isoleucine catabolism. *Mol Genet Metab* 2008;93:30-5.
- 3) Parimoo B, Tanaka K. Structural organization of the human isovaleryl-CoA dehydrogenase gene. *Genomics* 1993;15:582-90.
- 4) Arden KC, Viars CS, Fu K, Rozen R. Localization of short/branched chain acyl-CoA dehydrogenase (ACA DSB) to human chromosome 10. *Genomics* 1995;25:743-5.
- 5) Orphanet. http://www.orpha.net/consor/cgi-bin/OC_Exp.php?Expert=33.
- 6) Ensenauer R, Fingerhut R, Maier EM, Polanetz R, Olgemoller B, Roschinger W, et al. Newborn screening for isovaleric acidemia using tandem mass spectrometry: data from 1.6 million newborns. *Clin Chem* 2011;57:623-6.
- 7) Newborn Screening ACT Sheets and Confirmatory Algorithms. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK55827/>.
- 8) Andresen BS, Christensen E, Corydon TJ, Bross P, Pilgaard B, Wanders RJ, et al. Isolated 2-methylbutyrylglycinuria caused by short/branched-chain acyl-CoA dehydrogenase deficiency: identification of a new enzyme defect, resolution of its molecular basis, and evidence for distinct acyl-CoA dehydrogenases in isoleucine and valine metabolism. *Am J Hum Genet* 2000;67:1095-103.
- 9) Abdenur JE, Chamoles NA, Guinle AE, Schenone AB, Fuertes AN. Diagnosis of isovaleric acidemia by tandem mass spectrometry: false positive result due to pivaloylcarnitine in a newborn screening programme. *J Inher Metab Dis* 1998;21:624-30.
- 10) Dixon MA, Leonard JV. Intercurrent illness in inborn errors of intermediary metabolism. *Arch Dis Child* 1992;67:1387-91.
- 11) Morris AA, Leonard JV. Early recognition of metabolic decompensation. *Arch Dis Child* 1997;76:555-6.
- 12) Daniotti M, la Marca G, Fiorini P, Filippi L. New developments in the treatment of hyperammonemia: emerging use of carglumic acid. *Int J Gen Med* 2011;4:21-8.
- 13) Sweetman L. Newborn screening by tandem mass spectrometry: gaining experience. *Clin Chem* 2001;47:1937-8.
- 14) Harris RA, Joshi M, Jeoung NH. Mechanisms responsible for regulation of branched-chain amino acid catabolism. *Biochem Biophys Res Commun* 2004;313:391-6.
- 15) Shigematsu Y, Sudo M, Momoi T, Inoue Y, Suzuki Y, Kameyama J. Changing plasma and urinary organic acid levels in a patient with isovaleric acidemia during an attack. *Pediatr Res* 1982;16:771-5.
- 16) Elsas LJ, 2nd, Naglak M. Acute and chronic-intermittent isovaleric acidemia: diagnosis and glycine therapy. *Acta Paediatr Jpn* 1988;30:442-51.
- 17) Fries MH, Rinaldo P, Schmidt-Sommerfeld E, Jurecki E, Packman S. Isovaleric acidemia: response to a leucine load after three weeks of supplementation with glycine, L-carnitine, and combined glycine-carnitine therapy. *J Pediatr* 1996;129:449-52.