

메틸말론산혈증 환자에서 파미드로네이트 치료 1례

울산대학교 의과대학 서울아산병원 소아청소년과¹, 의학유전학센터²

조수진¹ · 서고훈¹ · 김윤명¹ · 김구환² · 유한욱^{1,2} · 이범희^{1,2}

Pamidronate therapy for a Patient with Methylmalonic acidemia

Sujin Cho¹, Go Hun Seo¹, Yoon-Myung Kim¹, Gu-Hwan Kim²
Han-Wook Yoo^{1,2}, Beom Hee Lee^{1,2}

Department of Pediatrics¹, Medical Genetics Center², Asan Medical Center Children's Hospital,
University of Ulsan College of Medicine, Seoul, Korea

Methylmalonic acidemia is an autosomal recessive disorder caused by complete (mut0) or partial (mut-) deficiency of methylmalonyl-CoA mutase (MUT) or by defects in the synthesis of adenosylcobalamin (cblA, cblB, cblD variant 2). Long term complications of methylmalonic acidemia include tubulointerstitial nephritis with progressive renal failure, intellectual impairment, pancreatitis, and growth failure. We report a case of methylmalonic acidemia in a girl who diagnosed at 6 days after birth. She has developed recurrent metabolic crises with hyperammonemia and metabolic acidosis. In addition, she suffered from the chronic complications including tubulointerstitial nephritis, electrolyte imbalance associated with renal dysfunction, growth failure and fracture of femur shaft. At the age of 10 years, hypercalcemia and severe osteoporosis were noted, and pamidronate therapy was given for two years, which relieved hypercalcemia and osteoporosis.

Key words: Organic aciduria, Methylmalonic aciduria, Osteoporosis, Hypercalcemia, Pamidronate

서론

메틸말론산혈증(Methylmalonic acidemia)은 상염색체 열성으로 유전되는 선천성 유전성 대사 질환의 하나로 일부 아미노산과 지방의 대사과정 중 발생하는 대사 산물인 메틸말론산이 succinic acid로 전환되는 과정에 관여하는 methylmalonyl-coenzyme A mutase (MUT)나 adenosyl-cobalamin의 합성효소의 일부 혹은 완전 결핍으로 인해 나타난다. MUT 유전자의 완전 결핍형(mut0)과 부분 결핍형(mut-), adenosyl-cobalamin 유전자(cblA, cblB, cblD variant 2)의 결핍형

으로 분류되어 발생 시기 및 임상 증상의 차이를 보인다¹⁾. 메틸말론산혈증은 고암모니아혈증, 대사성 산증, 케톤증, 뇌증 등의 급성 합병증 이외에도 세뇨관 간질 신염, 신부전증, 시신경 위축, 망막 변성, 심기능 저하, 기저핵 손상, 지능저하 등 다양한 장기간 주요 합병증을 동반한다^{2,3)}.

신부전증은 대부분의 메틸말론산혈증 환자에서 발생하는데, 2세 이상의 환자 중 43%에서 후기 합병증으로 나타난다. mut0 형 환자의 61%가 평균 8세 전후로 말기 신부전증이 발생하며, cblB 형의 66%에서 13.5세 전후로 발생하며, cblA의 경우는 21%에서 11세 전후에 발생한다⁴⁾.

이러한 메틸말론산혈증 환자에서 발생하는 신기능 저하, 이로 인한 이차적인 고칼슘혈증, 그리고 만성 질환으로 인한 운동감소, 영양실조, 장내 흡수 장애 등의

책임저자: 이범희, 서울시 송파구 올림픽로 43길 88
울산의대 서울아산병원 소아청소년과
Tel: 02)3010-5950, Fax: 02)473-3725
E-mail: bhlee@amc.seoul.kr

위험요인으로 인해 이차성 골다공증이 발생하기 쉽다⁵⁾. 이러한 이차성 골다공증환자에서 파미드로네이트 치료가 골밀도 증가, 통증감소와, 골절율 감소에 효과가 있다고 알려져 있다⁶⁻⁸⁾. 이에 본 증례는 고칼슘혈증과 이차성 골다공증이 발생한 메틸말론산혈증 환자에서 파미드로네이트 치료를 통한 임상증상의 개선을 보고하고자 한다.

증 례

환아는 제태 기간 38주 0일, 출생체중 2.7 kg (10-50백분위) 제왕절개로 출생하였다. 비혈연관계 한국인 부모에게서 태어난 둘째 아이였으며, 선천성 대사이상 질환의 가족력은 없었다. 주산기에 특별한 문제는 없었으나 생후 6일경 수유 곤란 발생하여 본원 응급실 내원하였고, 시행한 혈액검사 상 고암모니아 혈증(2,885 umol/L, 참고치 10-35 umol/L)과 대사성 산증(pH 7.197, PaCO₂ 24.6 mmHg, PaO₂ 99 mmHg, HCO₃⁻ 9.6 mmEq/L, Base excess -18.7 mmEq/L, Lactic acid 22 mmol/L) 소견 보여 시행한 소변 유기산 분석상 Methylmalonic acid 1,315.9 mmol/mol Cr (참고치 <2)으로 증가되어 있었으며, 시행한 MUT 유전자 검사에서는 c.[323G>A];[1481T>A] (p.[Arg108His];[Leu494*]) (Fig. 1)이 확인되었다.

이후 단백질제한(2.5 g/kg/일), 고칼로리 식이(100 kcal/kg/일) 및 L-carnitine (50 mg/kg/일) 복용하며 경과 관찰 하였고, 3세경 반복되는 구토와 식이량 감소

로 위루관 삽입 및 위저부주름술을 시행하였다. 이후로도 무기력, 구토 및 식이량 감소 동반한 고암모니아혈증과 대사성 산증으로 잦은 입원치료를 반복하였다. 8세경 자발적 왼쪽 대퇴부 간부 골절 발생하여 핀고정술 시행 받았으며, 9세경 신기능 저하, 만성 빈혈(Hb 7.5 g/dL, 참고치 12-16 g/dL), 대사성 산증(Ph 7.29)을 동반한 세뇨관 간질 신염 발생하여 적혈구생성 촉진 인자(erythropoietin)와 탄산수소나트륨 복용 시작하였다. 이후 연간 3회 대사성 산증과 고칼슘혈증으로 입원하여 평균 4일간 수액치료 후 호전되어 퇴원하기를 반복하였고, 가정간호 통하여 간헐적으로 수액치료하며 외래 경과관찰 하였다.

10세경 체중은 23.9 kg (10-25백분위수), 키는 115 cm (<3백분위수)로 성장지연 소견을 보였으며, 식이는 총 칼로리 1,500 kcal/일, 단백질 45 g/일, 이소로이신 820 mg/일, 발린 700 mg/일, 그리고 칼슘 1,200 mg/일을 섭취하고 있었다. 중등도의 정신지체 있는 상태로, 보호자 동행하에 일상 생활 가능하며 대다수의 시간을 침상에서 누워서 보냈다. 만 13세 외래 내원 당시 시행한 혈액검사 상 동맥혈 검사는 pH 7.37, PaCO₂ 31 mmHg, PaO₂ 30 mmHg, HCO₃⁻ 18 mmEq/L, Base excess -7 mmEq/L, Lactic acid 5.7 mmol/L 이었고, 칼슘 12.1 mg/dL (참고치 8.6-10.2 mg/dL), 인 8.8 mg/dL (참고치 2.5-4.5 mg/dL), 유리형 칼슘 6 mg/dL (참고치 4.4-5.4 mg/dL)로 고칼슘혈증과 고인산혈증 소견을 보였고 크레아틴 1.83 mg/dL (참고치 0.7-1.4 mg/dL), 혈액요소질소

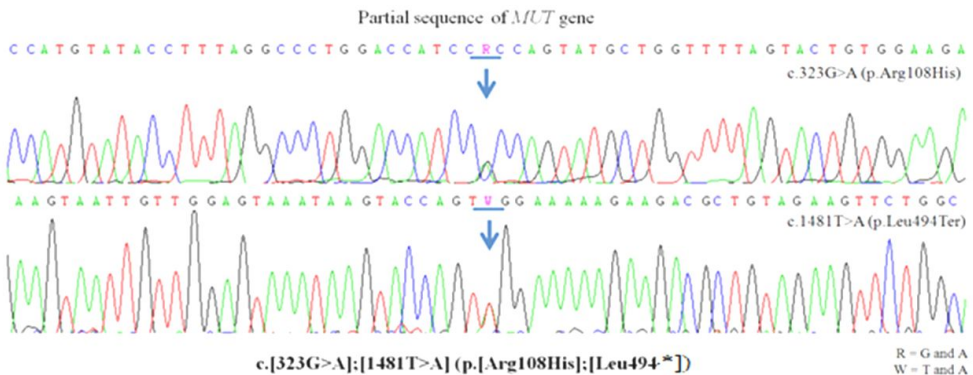


Fig. 1. A partial sequencing of *MUT* in the patient showed c.[323G>A];[1481T>A] (p.[Arg108His];[Leu494*]) mutations.

58 mg/dL (참고치 10-26 mg/dL), 요산 9.0 mg/dL (참고치 3-7 mg/dL)으로 요독증 소견 보였다. 부갑상선호르몬 26.9 pg/mL (참고치 10-65 pg/mL)과 25(OH)-vitamin D3 23.7 ng/mL (참고치 8-51.9 ng/mL)은 정상 소견이었으나, 1,25(OH)₂-vitamin D3 11 pg/mL (참고치 19.6-54.3 pg/mL)로 감소되어 있었다. 소변 칼슘/크레아틴 비는 1.1 (참고치 0.02-0.1)으로 고칼슘뇨증을 보였다. 양측 대퇴부 X-선 검사 상에는 전반적인 골밀도 저하소견 보였다. 이중에너지 방사선 흡수법(DEXA)에 의한 골밀도 측정 결과 허리뼈 1번에서 4번까지의 Z-score -2.9, 대퇴골 경부에서의 Z-score -6.8로 연령대비 심한 골다공증 소견이 관찰되었다(Fig. 2).

고칼슘혈증에 대해 식염수 정주(10 mL/kg, 1시간) 이후 10% 포도당 포함한 생리식염수 3,000 mL/m²/일 유지 수액치료 시행하였다. 식이는 저칼슘, 저인산 식이로 변경하였다. 입원 3일째 칼슘 10.9 mg/dL로 호전되어 퇴원하였으며 이후로 3차례 고칼슘혈증으로 입원하여 수액치료 후 호전되어 퇴원하기를 반복하였다. 만 13.5세경(퇴원 6개월) 반복되는 고칼슘혈증 및 골다공증에 대해 파미드로네이트(1 mg/kg/일, 3일 연속 주사요법) 치료 시행하였고, 이후 저칼슘혈증(칼슘 6.1 mg/dL) 발생하여 입원하여 칼슘 정주 및 경구 칼슘제 투여 후 호전되었다. 이후 4개월마다 파미드로네이트 투약하며 고칼슘혈증 보이지 않는 상태로(Fig. 3) 입원 없이 상태로 외래에서 경과관찰 중이다. 치료 시작 2년째 만 15세경 체중은 23.4 kg (10-25백분위수), 키는 123 cm (<3백분위수)로 성장지연 소견을 보였으며 만 15세에 시행한 골밀도 측정 결과 허리뼈 1번에서 4번까지의 Z-score -2.8, 대퇴골 경부에서의 Z-score -3.6로 호전상태로 외래에서 경과관찰 중이다(Fig. 2).

고 찰

메틸말론산혈증은 상염색체 열성을 유전되는 선천성 유전질환의 하나로 50,000-100,000명당 한 명의 발생률을 보인다¹⁾. 메틸말론산혈증 환자의 증상은 신생아기부터 성인기까지 다양하게 발현하는데, 신생아형(비타민 B12 비반응형)은 출생 이후 수일 내에 무기력, 구

토, 탈수 증상이 나타나고 고암모니아혈증, 대사성 산증, 케톤증, 뇌증으로 이어져 생후 1주에서 4주 사이에 사망할 수 있다^{1,3)}. 유아기형(비타민 B12 반응형)은 생후 한 달부터 일년 사이에 발생하며, 수유곤란, 성장지연, 근육긴장저하, 발달 지연을 보인다⁹⁾. 양성/어른형은 메틸말론산의 요 배출 증가와 관련 있으며, 증상은 개인마다 다양하게 나타나며, 주요 합병증으로 세뇨관 간질 신염과 만성 신기능 저하, 췌장염, 기저핵 손상, 지능저하 등이 발생할 수 있다^{2,3)}. 장기간 주요 합병증 중 하나인 세뇨관 만성 신장기능저하의 원인으로 메틸말론산 자체의 직접적인 신독성뿐만 아니라, 이차적으로 발생하는 미토콘드리아 기능부전 또한 관련되어 있다^{4,10)}.

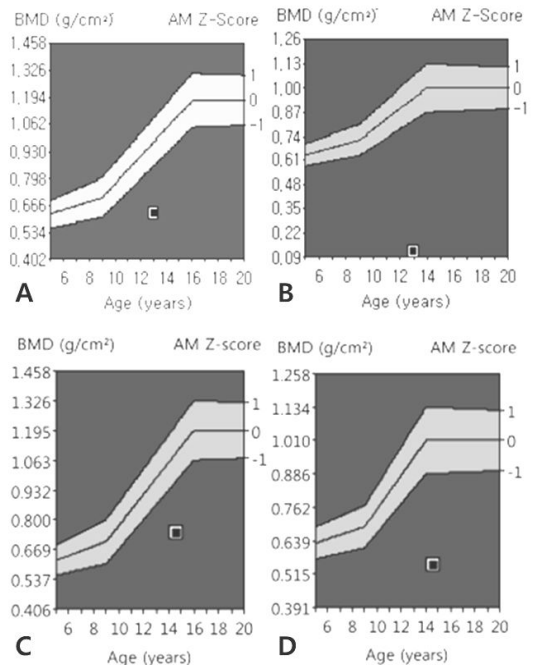


Fig. 2. Comparison of L-spine and total left femur bone densitometry between the pre-pamidronate (A, B) and post-pamidronate treatment (C, D). Bone densitometry (BMD) of a patient with methylmalonic academia at 13 years of age revealed severe osteoporosis. BMD of L-spine (L1-L5, AP) was 0.625 g/cm² and Z-score was -2.9 (A). BMD of total left femur was 0.165 g/cm² and Z-score was -6.7 (B). After 5-cycle pamidronate of 2 years, BMD of this patient increased as 18.6% in L1-L5 and 23.3% in total left femur, compared with BMD scores before treatment. Post-pamidronate BMD of L-spine (L1-L5, AP) was 0.741 g/cm² and Z-score was -2.8 (C). BMD of total left femur was 0.551 g/cm² and Z-score was -3.6 (D).

이전 연구에서는 메틸말론산혈증 환자의 신장조직검사를 통해 근위세뇨관의 미토콘드리아에서 cytochrome c oxidase 결핍과 산화 스트레스 지표의 상승을 확인하였다¹¹⁾.

고칼슘혈증의 임상증상은 대개 비 전형적이며 소아에서는 성장장애의 원인을 찾기 위한 검사를 통해 우연히 발견되는 경우부터 심한 경우 구토, 기면, 근 긴장저하 또는 경련으로 나타나며 장기적인 합병증으로 신석회화로 인한 신손상을 일으키며 신경계 발달 지연으로 이어진다. 고칼슘혈증의 원인으로 저인산혈증, 비타민 D 과다, 활동저하, 악성종양, 부갑상선 항진증, 칼슘과다섭취 등이 알려져 있다¹²⁾. 본 환자의 고칼슘혈증의 원인은 칼슘과다섭취(칼슘 1,200 mg/일) 및 활동저하로 판단된다.

치료는 원인들에 대한 치료가 선행 되어야 한다. 심한 고칼슘혈증의 경우 다량의 수액 공급(생리 식염수 150-250 mL/kg/일)과 이뇨제(furosemide) 0.5-1 mg/kg을 6시간마다 정맥으로 투여하여 칼슘의 소변내 배설을 증가시킨다^{13,14)}. 소장의 칼슘 흡수를 감소시키며 골 용해를 억제시키기 위해 스테로이드를 투여하거나 칼시토닌 피하주사나 투석을 시행할 수 있다¹⁴⁾. 또한 최근 비스포스포네이트를 이용한 고칼슘혈증 및 골다공증 치료가 소아에서도 점차 증가하고 있는데, 파골세포의 기능을 약화시키고 세포사멸을 유도하여 골 흡수를 억제하는 기전으로 작용할 수 있다고 알려져 있

으나 소아에서의 사용은 경험이 제한되어있다¹⁵⁾. 이전 국내 연구에서 9명의 소아 만성질환자를 대상으로 주기적인 파미드로네이트 치료(Pamidronate disodium 0.5 mg/kg, 하루 1회 투약, 총 3회)를 진행하였고, 6-8주 간격으로 총 6회 또는 8회 투여하였다. 위 연구에서 파미드로네이트 치료를 통해 모든 환자에서 골성 통증의 감소와 BMD 개선을 보였고 추가적인 골절 발생은 없었으나, 발열, 구역, 구토, 근육통과, 저칼슘혈증 등의 부작용이 발생하였으나 경구약제 복용만으로 호전되었다고 보고했다¹⁶⁾.

파미드로네이트의 치료용량은 0.25-3 mg/kg/cycle으로 연구마다 차이가 있다^{17,18)}. 파미드로네이트 치료는 발열, 근육통, 구역과 저칼슘혈증의 주요 부작용을 보이고, 이는 투여 용량이 증가함에 따라 발생 빈도가 증가한다고 보고했다¹⁸⁾. 본 환아는 DiMeglio 등이 3세 이상의 골형성부전증 소아에서 투여한 용량과 동일하게 파미드로네이트(1 mg/kg/일, 3일 연속 주사요법)로 치료를 진행하였고, 상기 연구에서는 발열, 근육통, 구역 및 경구약제로 조절 가능한 저칼슘혈증만을 보였다고 보고했다¹⁹⁾. 본 환아에서는 주사약제가 필요한 저칼슘혈증(칼슘 6.1 mg/dL)이 발생하였고, 이는 고용량의 파미드로네이트의 치료에 의한 부작용으로 여겨진다.

메틸말론산혈증 환자의 장기간 주요 합병증 중 하나인 골다공증은 영양결핍, 만성신질환, 그리고 운동감소

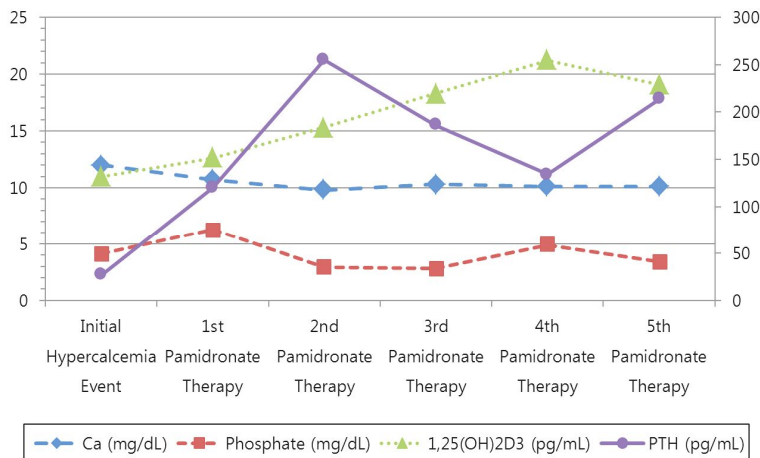


Fig. 3. Plasma calcium, phosphate, 1,25(OH)₂ - vitamin D₃ and PTH changes during pamidronate therapy.

로 인해 이차성 골다공증 형태로 발생한다⁵⁾. 이러한 이차성 골다공증 환자에서는 충분한 칼슘 및 비타민 섭취에도 골다공증이 악화되는 경우가 많으며, 만성신질환 동반여부와 관련 없이 비스포스포네이트 투여가 골밀도 증가, 통증감소, 그리고 골절율 감소에 효과가 있다⁶⁻⁸⁾.

본 증례에서 메틸말론산혈증 환자에서 세뇨관 간질 신염과 장기간의 활동저하에 동반한 고칼슘혈증을 확인하였다. 다량의 수액공급, 칼슘 섭취 제한 및 특수분유 변경에도 고칼슘혈증 반복되었으나, 파미드로네이트 치료를 4개월 간격으로 진행 후 더 이상의 입원치료가 필요한 고칼슘혈증이 없었으며, 골밀도 증가 및 추가적인 골절 없이 삶의 질 향상을 보이며 추적관찰 중이다.

요 약

메틸말론산혈증은 선천성 유기산대사질환 중 하나로 증상의 발현시기 및 임상 증상이 매우 다양하며, 장기간의 합병증으로 세뇨관 간질 신염과 만성 신기능 저하, 췌장염, 기저핵 손상, 지능저하가 발생 할 수 있다. 연구자들은 이러한 메틸말론산혈증의 세뇨관 간질신염을 동반한 활동저하 환자에서 파미드로네이트 치료를 통해 고칼슘혈증과 골다공증의 호전을 경험하였기에 보고하는 바이다.

참고문헌

- 1) Manoli I, Venditti CP. Methylmalonic acidemia. GeneReviews at GeneTests: Medical Genetics Information Resource (database online): Copyright, University of Washington, Seattle, WA; 1997-2011, updated 2010.
- 2) van der Meer SB, Poggi F, Spada M, Bonnefont JP, Ogier H, Hubert P, et al. Clinical outcome of long-term management of patients with vitamin B12-unresponsive methylmalonic acidemia. *J Pediatr* 1994;125 (6 Pt 1):903-8.
- 3) Cosson MA, Benoist JF, Touati G, Déchaux M, Royer N, Grandin L, et al. Long-term outcome in methylmalonic aciduria: a series of 30 French patients. *Mol Genet Metab* 2009;97(3):172-8.
- 4) Hörster F, Baumgartner MR, Viardot C, Suormala T, Burgard P, Fowler B, et al. Long-term outcome in methylmalonic acidurias is influenced by the underlying defect (mut0, mut-, cblA, cblB). *Pediatr Res* 2007;62: 225-30.
- 5) Bianchi ML. Osteoporosis in children and adolescents. *Bone* 2007;41:486-95.
- 6) Lee JE, Lee HO, Paik KH, Lee SH, Jin DK. Therapeutic efficacy of alendronate for glucocorticoid induced metabolic bone disease in children with nephrotic syndrome. *J Korean Soc Pediatr Nephrol* 2004; 8:33-42.
- 7) Rauch F, Glorieux FH. Bisphosphonate treatment in osteogenesis imperfecta: which drug, for whom, for how long? *Annals of Medicine* 2005;37:295-302.
- 8) Astrom E, Soderhall S. Beneficial effect of long term intravenous bisphosphonate treatment of osteogenesis imperfecta. *Archives of Disease in Childhood* 2002; 86:356-64.
- 9) Zwickler T, Haege G. Metabolic decompensation in methylmalonic aciduria: which biochemical parameters are discriminative? *J Inher Metab Dis* 2012;35:797-806.
- 10) Walter JH, Michalski A, Wilson WM, Leonard JV, Barratt TM, Dillon MJ. Chronic renal failure in methylmalonic acidemia. *Eur J Pediatr* 1989;148:344-8.
- 11) Zsengellér ZK1. Methylmalonic acidemia: a megamitochondrial disorder affecting the kidney. *Pediatr Nephrol* 2014 Nov;29.
- 12) Rodd C, Goodyer P. Hypercalcemia of the newborn: etiology, evaluation, and management. *Pediatr Nephrol* 1999;13:542-7.
- 13) Lietman SA, Germain-Lee EL, Levine MA. Hypercalcemia in children and adolescents. *Curr Opin Pediatr* 2010;22:508-15.
- 14) Bilezikian JP. Management of acute hypercalcemia. *N Engl J Med* 1992;326:1196-203.
- 15) Rice AM, Rivkees SA. Etidronate therapy for hypercalcemia in subcutaneous fat necrosis of the newborn. *J Pediatr* 1999;134:349-51.
- 16) Lee JE, Yoon JY, Lee YA, Lim JS, Shin CH, SW Yang. Pamidronate Therapy in Children and Adolescents with Secondary Osteoporosis. *J Korean Soc Pediatr Endocrinol* 2011;16:178-84.
- 17) Bachrach LK, Ward LM. Clinical review 1: bisphosphonate use in childhood osteoporosis. *J Clin Endocrinol Metab* 2009;94(2):400-9. doi: 10.1210/jc.2008-1531.
- 18) Chilbule SK, Madhuri V. Complications of pamidronate therapy in paediatric osteoporosis. *J Child Orthop* 2012;6:37-43.
- 19) DiMeglio LA, Peacock M. Two-year clinical trial of oral alendronate versus intravenous pamidronate in children with osteogenesis imperfecta. *J Bone Miner Res* 2006;21:132-140.