

확장성 심근병증으로 발현된 프로피온산혈증 1례

¹울산대학교 의과대학 서울아산병원 소아청소년과, ²㈜쓰리빌리언
³서울아산병원 의생명연구소 유전체단, ⁴서울아산병원 의학유전학센터

손지수¹ · 최윤하¹ · 서고훈² · 강민지³ · 이범희^{1,4}

A Case of Propionic Acidemia Presenting with Dilated Cardiomyopathy

Jisoo Son¹, Yoon-Ha Choi¹, Go Hun Seo², Minji Kang³, Beom Hee Lee^{1,4}

¹Department of Pediatrics, Asan Medical Center Children's Hospital, University of Ulsan College of Medicine, Seoul, Korea

²Division of Medical Genetics, 3billion Inc., Seoul, South Korea

³Genome Research Center for Birth Defects and Genetic Diseases, Asan Institute for Life Sciences, Asan Medical Center, Seoul, Korea

⁴Medical Genetics Center, Asan Medical Center Children's Hospital, University of Ulsan College of Medicine, Seoul, Korea

Propionic acidemia (PA) is an inherited autosomal recessive disorder, due to the deficiency of propionyl-CoA carboxylase (PCC). PCC is the enzyme which catalyzes the conversion of propionyl-CoA to D-methylmalonyl-CoA, and it is critical for the metabolism of amino acids, odd-chain fatty acids, and side chains of cholesterol. The clinical manifestations present mostly at the neonatal period with life-threatening metabolic acidosis and hyperammonemia. Here, we described a case of a 16-year-old Korean boy with late-onset PA who presented with embolic cerebral infarction due to dilated cardiomyopathy (DCMP) with left ventricular noncompaction. And he has family history of sudden cardiac death, so we performed metabolic screening and genetic tests. Elevated levels of 3-hydroxypropionic acid, methylcitric acid and propionylglycerine were detected in urine. Plasma acylcarnitine profile showed elevated propionylcarnitine (C3). Diagnosis of PA was confirmed by genetic analysis, which revealed compound heterozygous mutations, c.[1151T>G] (p.[Phe384Cys]) and c.[1228C>T] (p.[Arg410Trp]) in *PCCB* gene. His heart function is in improving state and the results of biochemical analysis are stable with heart failure medication and metabolic managements. We present a case of patient without episodes of metabolic decompensation who manifests DCMP as the first symptom of PA.

Key words: Propionic acidemia, *PCCB* gene, Cerebral infarction, Dilated cardiomyopathy

서론

프로피온산혈증(Propionic acidemia)은 *PCCA* 혹은 *PCCB* 유전자에 변이가 생겨 propionyl-CoA carboxylase (PCC) 효소의 결핍으로 일부 아미노산과 지

질의 대사 산물이 축적되는 상염색체 열성질환이다¹⁾. 발생 빈도는 10,000명당 1명이고²⁾ 주로 신생아기에 대사성 산증과 고암모니아혈증을 특징으로 하는 대사성 위기(metabolic crisis) 형태로 발현을 하게 되고, 수유곤란, 구토, 기면, 케톤증을 보이며, 사망에 이르는 경우가 많다. 후기 발병형은 지적 장애, 운동실조, 경련 등의 신경학적 증상이나 부정맥, 심근병증을 보일 수 있다^{1,3)}. QTc 간격 연장(QTc prolongation)과 심근병

책임저자: 이범희, 서울시 송파구 올림픽로 43길 88
 울산의대 서울아산병원 소아청소년과
 Tel: 02) 3010-5950, Fax: 02) 3010-4702
 E-mail: bhlee@amc.seoul.kr

증은 프로피온산혈증의 동반 가능한 합병증이나, 심근병증이 첫 증상으로 나타나거나 단독적으로 나타나는 경우는 드물게 보고되고 있다^{3,4)}.

저자들은 이전에 건강하던 16세 남아가 뇌경색으로 입원하여 시행한 추가검사서 확장성 심근병증이 진단되었으며, 원인 확인 위한 유전자 검사서 프로피온산혈증으로 확진된 1례를 보고하고자 한다.

증 례

환이는 2남 1녀 중 첫째 자녀로 출생하여 이전 특이 병력 없이 정상 발달 보이던 남아로 외증조부가 급성 심장사, 외조모가 심근경색으로 사망하였으며 외조부가 급성 관상동맥 증후군으로 스텐트 삽입, 외증조부의 뇌졸중 가족력이 있었다. 외조모의 고혈압 외에 고혈압,

고지혈증, 당뇨 등의 위험인자를 동반한 다른 외가 가족들은 없었다. 16세에 두통과 함께 양측 팔다리 저림, 양안의 좌측 시야결손이 갑작스럽게 발생하여 뇌 자기 공명 영상을 시행하였고, 오른 후대뇌동맥(right posterior cerebral artery)의 막힘으로 인한 뇌경색이 확인되었다(Fig. 1). 뇌경색의 원인 확인을 위한 검사를 진행하면서 심장 초음파에서 확장성 심근병증이 확인되어 타대학병원으로 전원되었고, 신경학적으로 악화소견 보이나 영상 검사에서 큰 변화 없어 대사 질환 등에 대한 추가검사 위해 전원 되었다.

내원 당시 환자는 신장 174 cm (50-75백분위수), 체중 77.4 kg (90-95백분위수)였고, 활력징후는 수축기 혈압은 92 mmHg, 이완기 혈압은 62 mmHg, 심박동수는 92회/min, 호흡수는 22회/min, 산소포화도는 98%이었다. 신경학적 진찰에서 의식은 기면(drowsy)

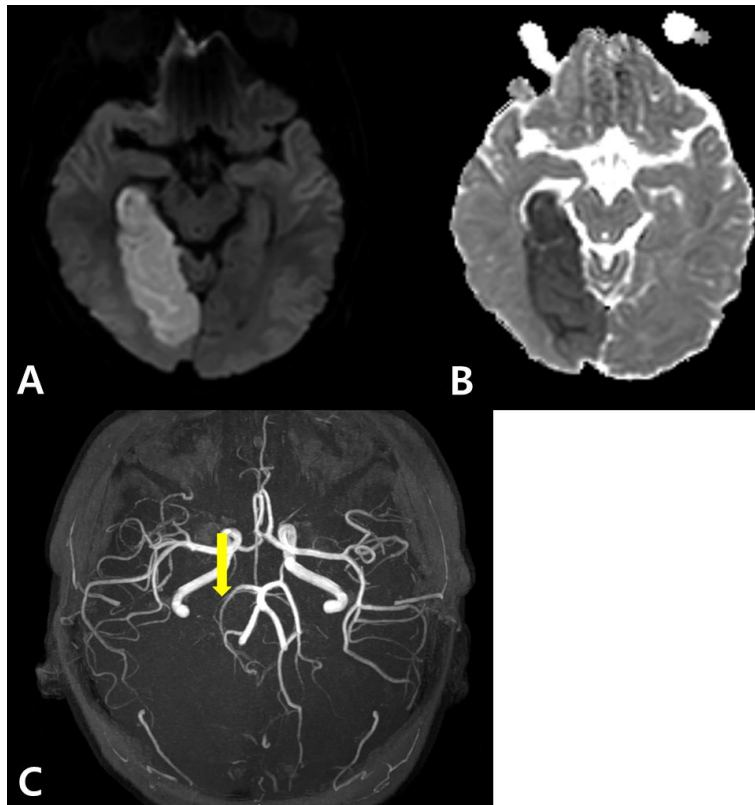


Fig. 1. (A) Diffusion-weighted imaging (DWI) and (B) apparent diffusion coefficient (ADC) image showed a cerebral infarction involving the right medial temporo-occipital lobe, posterior thalamus, and splenium of corpus callosum. (C) MR angiography (MRA) revealed occlusion of the right posterior cerebral artery (PCA).

상태로 말이 어눌하였고, 대광반사는 살짝 느리고(sluggish), 좌측의 동측 반맹(left homonymous hemianopsia)을 보이면서 사지의 근력은 4단계였다. 심잡음은 들리지 않았고, 흉부 방사선 촬영에서 심비대(Cariothoracic ratio, C/T ratio, 60%)를 보였으며, 심전도에서 QT 간격 연장(QTc=560-570 msec)이 있었다. 심장 초음파 검사에서 좌심실의 이완기말 직경은 61.5 mm으로 좌심실 확장이 확인되었으며 ejection fraction (EF)은 30.1%로 감소되어 있었고, 좌심실의 중간 및 심첨부의 측면 및 후면에서 비치밀심근(noncompaction)을 확인하였다(Fig. 2).

환아는 항응고제, 강심제, 베타차단제, 이뇨제 등의 보존적 치료를 유지하면서, 미토콘드리아 질환을 포함한 대사질환의 가능성을 염두에 두고 혈액 및 소변검사와 긴 QT 증후군, CADASIL (Cerebral autosomal dominant arteriopathy with subcortical infarcts and leukoencephalopathy), 및 기타 심근병증 관련 유전학적 원인 확인을 위하여 NOTCH3 gene, Mitochondrial genome sequencing, 전장 엑솜 시퀀싱

(Whole exome sequencing, WES) 검사를 시행하였다. 혈액 검사상 암모니아 <math><10 \mu\text{mol/L}</math> (참고치 11-32 $\mu\text{mol/L}</math>), 동맥혈 가스 분석상 pH 7.462, pCO_2 41.8 mmHg, pO_2 97.7 mmHg, HCO_3^- 29.8 mmol/L, base excess 5.4 mmEq/L, lactic acid 0.8 mmol/L 이었다. 혈액 acylcarnitine 분석결과 Propionylcarnitine (C3)가 53.754 $\mu\text{mol/L}$ (참고치 <math><1.01 \mu\text{mol/L}</math>)로 크게 증가되어 있었고, 소변 유기산 검사에서 3-Hydroxypropionic acid 46.2 mmol/mol creatinine (참고치 0-2.2 mmol/mol creatinine), Methylcitric acid 60.2 mmol/mol creatinine (참고치 2-5.3 mmol/mol creatinine), Propionylglycerine 0.4 mmol/mol creatinine (참고치 0 mmol/mol creatinine)로 증가되어 있었다. 또한 WES 검사 결과, *PCCB* 유전자에서 새로운 변이인 c.[1151T>G] (p.[Phe384Cys])와 알려진 변이인 c.[1228C>T] (p.[Arg410Trp])가 이형 접합 변이로 확인되어 프로피온산혈증으로 진단되었다. 이외 심근병증과 관련이 있는 다른 유전자의 의미있는 변이는 없었다. 환아의 부모와 두 명의 동생$

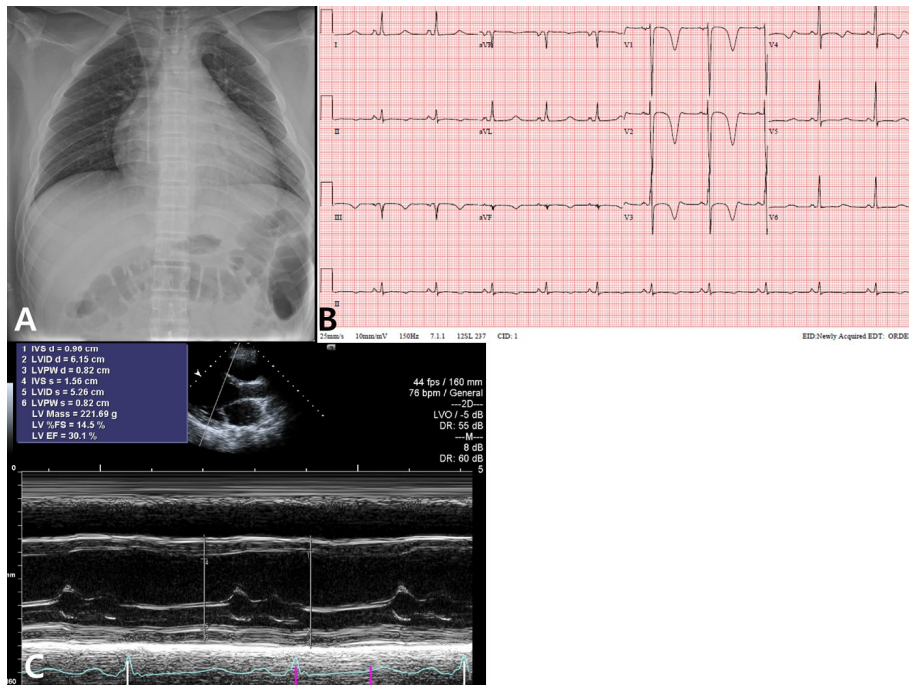


Fig. 2. Initial (A) chest radiograph showed cardiomegaly and (B) electrocardiogram showed QTc prolongation. (C) Echocardiography revealed decrease ejection fraction and dilated left ventricle size.

고찰

에게서 *PCCB* 유전자 생어 분석(Sanger sequencing)을 시행하였으며, 환아 부와 모에게서 각각 c.[1151T>G] (p.[Phe384Cys]), c.[1228C>T] (p.[Arg410Trp]) 변이가 이형접합자로 확인되었고, 동생들은 모두 어머니 측의 변이만 가진 보인자임이 확인되었다(Fig. 3).

환아는 현재 18세로 L-carnitine 복용하며, 저단백식이 및 발린 섭취량 조절과 특수분유를 이용해 부족한 단백질을 보충하며 식이 치료를 하고 있다. 혈중 암모니아는 25 $\mu\text{mol/L}$ 이하로 유지되고, 대사성 산증은 보이지 않고 있으며, 혈장 아미노산 수치들은 정상 범위에 있고, C3는 13.795 $\mu\text{mol/L}$ 까지 감소하였다. 소변 유기산 수치는 3-Hydroxypropionic acid 11.6-37.5 mmol/mol creatinine, Methylcitric acid 22.1-70.4 mmol/mol creatinine으로 유지 중이다. 또한 항응고제, 이뇨제, 베타차단제, 안지오텐신 전환효소 억제제(ACE inhibitor) 복용 중이며, 최근 시행한 심장 초음파에서 좌심실의 이완기말 직경이 52.2 mm, EF 55.6%로 호전 추세를 보이고 있다. 뇌경색의 합병증으로 시야 결손이 남아있기는 하지만 급성기보다 호전되어 큰 불편함 없이 생활 중이다.

프로피온산혈증은 아이소루신(Isolucine), 발린(Valine), 트레오닌(Threonine), 메티오닌(Methionine) 그리고 홀수 사슬 지방산과 콜레스테롤 결사슬의 중간 대사 산물로 미토콘드리아 효소인 propionyl-CoA carboxylase의 촉매 하에 propionyl-CoA 형태에서 D-methylmalonyl-CoA으로 carboxylation이 일어난다. Propionyl-CoA carboxylase는 *PCCA*와 *PCCB*라는 2개의 유전자에 의해 encoding 되는 2개의 subunit으로 구성되어있으며, 이것의 변이로 프로피온산혈증이 나타난다¹⁾. 신생아기에 발병하는 경우는 가장 흔한 형태로 생후 수일 안에 구토, 처짐, 수유곤란, 근긴장 저하 등이 나타나 혼수나 사망까지 이르게 되며, 대사 산증, 젖산 혈증, 저혈당, 고암모니아혈증, 범혈구 감소증 등을 보인다. 후기에 발병하는 경우는 무증상으로 지내다가 음식이나 수술, 병적 상태 등의 스트레스 상황에서 대사성 위기가 오거나 구토, 경련, 인지/행동장애, QTc 간격 연장, 심근병증 등의 증상이 서서히 나타나게 된다^{1,3)}.

진단적 소견은 소변 유기산 검사에서 3-hydroxypropionate, methylcitrate, tiglylglycine, propionyl-

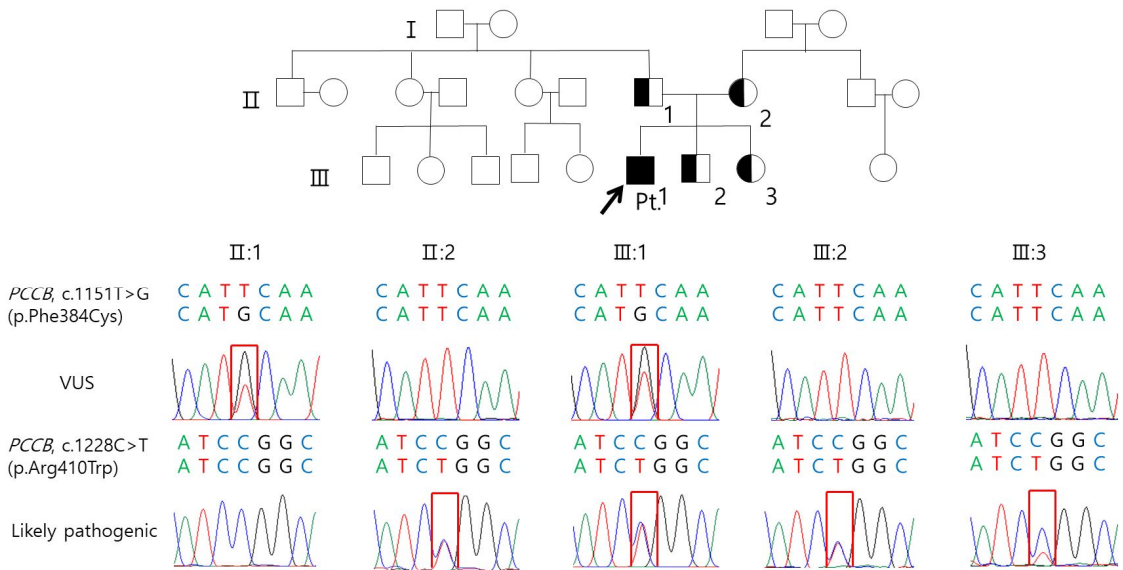


Fig. 3. The compound heterozygous mutations, c.[1151T>G] (p.[Phe384Cys]) and c.[1228C>T] (p.[Arg410Trp]) in the *PCCB* gene of the patient.

glycerine의 증가, 혈장 아미노산 검사에서 glycine과 lysine의 증가, acylcarnitine 분석에서 C3 (propionyl carnitine)이 증가한다. 확진은 분자유전학적 검사를 통해 PCCA나 PCCB의 변이를 확인하거나 백혈구나 섬유아세포에서 효소의 활성도를 측정하는 것이다⁵⁾.

심근병증과 QTc 간격 연장은 프로피온산혈증에서 치명적 합병증으로 나타날 수 있으며, 심근병증의 발생률은 9-23%, 발현 나이의 중간값은 7세로 보고되었다^{5,6)}. 병태생리학적 기전은 명확히 알려져 있지 않으나, 대사 중간체와 에너지의 결핍, 그리고 대사산물의 축적으로 인한 미토콘드리아의 기능장애가 심근 수축과 심장 재분극에 변화를 초래할 가능성이 제기된 바 있다^{2,7)}.

또한 프로피온산혈증에서 발달지연, 지적 장애, 뇌졸중, 경련, 시신경염 등의 신경학적 합병증을 보일 수 있다⁸⁾. 이 중 대사성 뇌졸중(metabolic stroke)은 추체외로 증상부터 의식변화, 마비까지 치명적인 신경학적 증상을 보이고 심각한 후유증을 남길 수 있으나, 질환의 경과에 미치는 중요성에 비해 정의, 증상, 임상적 소견 등이 명확하지 않은 부분이 있다⁹⁾. 대사성 뇌졸중은 허혈성 혹은 출혈성 원인이 아닌 이유로 신경학적 결함을 보이는 상태로, 본 환자는 영상검사에서 오른 후대 뇌동맥의 막힘으로 인한 허혈성 뇌졸중이 확인되었으며, 확장성 심근병증으로 인한 혈전을 원인으로 보고 있다.

본 증례는 대사성 위기, 성장 및 발달지연과 같은 대사질환을 시사할 만한 특별한 증상 없이 지내던 중에 확장성 심근병증에 의한 급성 혈전성 뇌경색의 신경학적 증상을 보였고, 원인 규명을 위해 시행한 대사이상 검사에서 혈액 C3의 증가, 소변 유기산 3-hydroxypropionic acid, methylcitric acid, propionylglycerine의 증가를 보였고, WES에서 프로피온산혈증으로 진단되었다. 본 환자에서처럼 십대 혹은 성인의 나이에 후기 발병형으로 확장성 심근병증을 보여 진단으로 이어진 증례는 매우 드물게 보고되어 있다^{4,10)}. 확장성 심근병증이 확인되면 그 원인으로 흔히 세포골격(cytoskeletal)이나 근절(sarcomeric) 관련 유전자 이상, 감염, 자가면역, 약물 등이 일차적으로 고려되며, 드물지만 선천적인 대사 이상으로는 지방산 산화 장애, 미토콘드

리아 질환, 카르니틴 결핍, 당원병 등을 고려할 수 있다^{11,12)}. 본 증례에서와 같이 심근병증 환자에서 대사질환의 다른 증상이 없더라도 철저한 대사이상에 대한 평가가 필요하겠다.

요 약

프로피온산혈증은 PCCA 및 PCCB 유전자의 돌연변이로 발생하며 대사산물의 축적으로 신생아기부터 근긴장 저하, 구토, 케톤산증, 고암모니아혈증, 경련 등이 나타나 사망에 이를 수 있고, 비교적 후기에 신경학적 증상과 함께 발현하는 경과를 보이기도 한다. 저자들은 특별한 과거력 없이 지내던 중 확장성 심근병증이 확인된 16세 남아에서 유전자 검사로 프로피온산혈증이 진단된 1례를 보고하는 바이다.

감사의 글

This work was supported by an Institute for Information and Communications Technology Promotion (IITP) grant funded by the Korean government (MSIT) (2018-0-00861, Intelligent SW Technology Development for Medical Data Analysis).

참 고 문 헌

- 1) Kliegman RM, St Geme JW, Blum NJ, Shah SS, Tasker RC, Wilson KM. Nelson Textbook of Pediatrics. 21th ed. : Elsevier 2020:695-739.
- 2) Rodríguez-González M, Perez-Reviriego AA, Castellano-Martinez A, Cascales-Poyatos HM. Cardiac Complications in Patients with Propionic Acidemia. J Rare Dis Res Treat 2018;3:13-21.
- 3) Shchelochkov OA, Carrillo N, Venditti C, Adam MP, Ardinger HH, Pagon RA, et al. GeneReviews® [Internet]. Seattle (WA): University of Washington, Seattle; 1993-2021.
- 4) Laemmle A, Balmer C, Doell C, Sass J, Häberle J, Baumgartner M. Propionic academia in a previously healthy adolescent with acute onset of dilated cardiomyopathy. Eur J Pediatr 2014;173:971-4.
- 5) Baumgartner MR, Hörster F, Dionisi-Vici C, Haliloglu

- G, Karall D, Chapman KA, et al. Proposed guidelines for the diagnosis and management of methylmalonic and propionic acidemia. *Orphanet J Rare Dis* 2014;9:130.
- 6) Romano S, Valayannopoulos V, Touati G, Jais JP, Rabier D, de Keyzer Y, et al. Cardiomyopathies in propionic aciduria are reversible after liver transplantation. *J Pediatr* 2010;156:128-34.
 - 7) Mardach R, Verity MA, Cederbaum SD. Clinical, pathological, and biochemical studies in a patient with propionic acidemia and fatal cardiomyopathy. *Mol Genet Metab* 2005;85:286-90.
 - 8) Schreiber J, Chapman KA, Summar ML, Mew NA, Sutton VR, MacLeod E, et al. Neurologic considerations in propionic acidemia. *Mol Genet Metab* 2012;105:10-5.
 - 9) Almuqbil M, Chinsky JM, Srivastava S. Metabolic strokes in Propionic Acidemia: Transient Hemiplegic Events Without Encephalopathy. *Child Neurol Open* 2019;6:1-9.
 - 10) Riemersma M, Hazebroek MR, Helderma-van den Enden ATJM, Salomons GS, Ferdinandusse S, Brouwers MCGJ, et al. Propionic acidemia as a cause of adult-onset dilated cardiomyopathy. *Eur J Hum Genet* 2017;25:1195-201.
 - 11) Lee TM, Addonizio LJ, Barshop BA, Chung WK. Unusual presentation of propionic acidemia as isolated cardiomyopathy. *J Inherit Metab Dis* 2009;32:97-101.
 - 12) Weintraub RG, Semsarian C, Macdonald P. Dilated cardiomyopathy. *Lancet* 2017;390:400-14.