ORIGINAL ARTICLE

3-Methylcrotonyl-CoA Carboxylase Deficiency의 임상양상 및 유전자 분석과 치료

이한별¹, 이보미¹, 정소윤¹, 이정호¹, 홍용희², 이동환¹¹순천향대학교 서울병원 소아청소년과, ²순천향대학교 부천병원 소아청소년과

Clinical Manifestations, Gene Analysis of Patients with 3-Methylcrotonyl-CoA Carboxylase Deficiency

HanByul Lee¹, Bomi Lee¹, So Yoon Jung¹, Jeongho Lee¹, Yong Hee Hong², Dong Hwan Lee¹¹Department of Pediatrics, Soonchunhyang University Seoul Hospital, Seoul; ²Department of Pediatrics, Soonchunhyang University Bucheon Hospital, Bucheon, Korea

Objective: 3-Methylcrotonyl CoA carboxylase deficiency (3MCCD) is classified as organic acid disease due to leucine catabolism. It is among the most common inborn errors of metabolism identified on newborn screening test using tandem mass spectrometry. There is a broad spectrum of clinical presentations. 3-Methylcrotonyl CoA carboxylase converts 3-methylcrotonyl-CoA to 3-methylglutaconyl-CoA using biotin as a coenzyme in mitochondria. Restricting protein diets and supplementing carnitine, glycine, and biotin are known treatments. We reported this study to find out clinical symptoms, type of gene mutation, and effect of treatment.

Methods: This study was based on retrospective data of patients with 3MCCD in Soonchunhyang University Seoul Hospital and Soonchunhyang University Bucheon Hospital between April 2009 to August 2016.

Results: All 10 infants were born term infants and had no symptoms. During the neonatal period, abnormalities were detected in the new born screening test using tandem mass spectrometry, 3-hydroxyisovalerylcarnitine was increased. 3-Methylcrotonylglycine (3MCG) and 3-hydroxyisovaleric acid (3HIVA) were examined in urine organic acid assay. The results showed that 3MCG was increased in all 10 children. Except for three of the 10 children, 3HIVA was increased. Genetic tests were performed on all 10 children. *MCCC1* gene mutations were detected in four patients and *MCCC2* mutations were detected in six patients. After diagnosis, all children were recommended leucine-restricted diets, and seven of the 10 patients started to feed on leucine free formula for the treatment of 3MCCD.

Conclusion: According to our data, all patients has no symptoms and are shown normal development. There were no clinical symptoms or changes in prognosis according to gene mutation type.

Keywords: 3-Methylcrotonyl-CoA carboxylase deficiency; Neonatal screening; Retrospective studies

서론

3-Methylcrotonyl CoA carboxylase deficiency (3MCCD, OMIM #210210)은 상염색체 열성으로 유전되는 류신 대사과정의 이상을 보이는 질환이다[1,2]. 신생아 대사이상검사인 탠덤매스 선

별검사에서 혈액의 3-hydroxyisovalerylcarnitine (C5OH)를 검사하여 3MCCD를 의심할 수 있으며 국내에서는 명확한 유병률이 조사된 바는 없으나 국외 논문에 따르면 1:2,400, 1:68,333, 1:50,000 정도로 가장 흔하게 확인되는 유기적 산혈증의 원인으로 확인되었다[3-5]. MCCD는 MCC의 α , β 서브 유닛을 코딩하는 *MCCC1*,

Correspondence to: Jeongho Lee

Department of Pediatrics, Soonchunhyang University Seoul Hospital, 59 Daesagwan-ro, Yongsan-gu, Seoul 04401, Korea

Tel: +82-2-709-9114, Fax: +82-2-795-3687, E-mail: yamim@daum.net

Received: May 26, 2018 / Accepted after revision: Jun. 21, 2018

© 2018 Soonchunhyang Medical Research Institute

This is an Open Access article distributed under the terms of the Creative Commons Attribution Non-Commercial License (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc/4.0/>).

Fig. 1. Leucine metabolism.

MCCC2 유전자의 돌연변이에 의해 유발된다[1,6].

류신 대사과정을 자세히 살펴보면, 간, 지방세포, 근육세포의 미토콘드리아 내에서 2-ketoisocaproic acid, isovaleryl-CoA, 3-methylcrotonyl-CoA, 3-methylglutaconyl-CoA, 3-hydroxy-3-methylglutaryl-CoA, acetoacetic acid 등을 거쳐 acetone으로 대사된다(Fig. 1). 이때 3-methylcrotonyl-CoA가 3-methylglutaconyl-CoA로 대사되는 단계의 3-methylglutaconyl-CoA carboxylase가 부족할 때 3MCCD라고 정의하며 이 과정에서 biotin이 조효소로 작용한다[1,7].

임상증상은 다양하며 같은 가족 안에서도 매우 다를 수 있지만 보통 무중상인 경우가 대부분이다[1,7]. 경련, 성장부진, 근긴장 저하, 저혈당, 발달지연, 그 외 신경학적 증상을 보일 수 있고 치명적인 케이스도 보고된 바 있다[8,9].

진단은 신생아 선별검사인 탠덤매스 대사이상 선별검사에서 C5OH의 증가가 확인되었을 때 소변에서 상승된 3-methylcrotonyl-glycine (3MCG), 3-hydroxyisovaleric acid (3HIVA)을 확인하며, 유전자검사를 시행하여 MCCC1, MCCC2 gene의 변이를 확인하였을 때 확진한다[10].

진단된 환자의 치료는 경구 L-carnitine, L-glycine 보충과 조효소인 biotin 보충, 류신 제한식이를 하며 leucine free formula를 수유하는 것이나 이에 대한 효과는 아직 증명되지 않았다[11].

본 연구에서는 순천향대학교 서울병원과 부천병원 소아청소년

과에서 신생아 선별검사를 통해 3MCCD로 의심 후 유전자검사를 시행하여 확진한 환자 10명의 각각의 임상적 특징과 유전자 변이, 치료 시행 여부에 따른 임상증상 차이에 대하여 알아보려고 한다.

대상 및 방법

본 연구는 신생아 선별검사에서 확인된 3-methylcrotonyl-CoA deficiency 환자의 임상양상과 유전자분석을 목적으로 2009년 4월부터 2016년 8월까지 순천향대학교 서울병원과 부천병원에서 진단 받은 10명의 환아를 후향적으로 조사하였다. 10명 모두 한국인이었으며 남아가 3명, 여아가 7명이었다. 환아들을 추적관찰하였을 때 성장부진, 발달지연, 근긴장 저하, 저혈당, 경련 등의 증상을 보이지 않았으며, 이 외 신경학적 검진을 포함한 신체진찰상에서도 특이사항을 나타내지 않았다. 정기적으로 외래에서 환자의 정상발달 여부와 임상증상의 발현 여부, 소변 3MCG, 3HIVA를 확인하며 경과를 관찰하였다.

결 과

총 10명 환자의 진단 시 나이와 성별은 다음과 같았다(Table 1). 탠덤매스 대사이상 선별검사에서 모든 환자에서 정상범위 이상의 C5OH가 검출되었다. 최종 진단 시의 gene mutation의 종류에 따

Table 1. Results of Tandem Mass spectrometry

Patient no.	Affected gene	Age at diagnosis (day)	Gender	C5OH with C4DC (0–0.54 $\mu\text{mol/L}$)			Urine 3MCG (0 $\mu\text{mol/mol Cr}$)	Urine 3HIVA (0.7–14.4 $\mu\text{mol/mol Cr}$)
				Primary	Secondary	Current		
1	<i>MCCC1</i>	18	F	6.91	16.04	31.74	998.80	1,280.6
2		21	F	7.15	10.34	47.31	818.09	145.15
3		18	M	1.20	2.60	1.68	7.93	0
4		15	F	3.91	5.85	37.58	554.50	142.60
5	<i>MCCC2</i>	9	M	6.35	10.47	10.47	977.60	3,675
6		31	M	2.71	4.40	14.5	1.21	0
7		15	F	12.18	15.78	26.94	299.62	847.37
8		20	F	7.98	12.23	31.79	539.68	772.53
9		36	F	10.06	15.51	17.76	485.03	407.94
10		36	F	3.66	4.73	5.66	2.51	22.84

C5OH, 3-hydroxy isovalerylcarnitine; 3MCG, 3-methylcrotonyl-glycine; 3HIVA, 3-hydroxyisovaleric acid; Cr, creatinine; F, female; M, male.

Table 2. Diet and treatment on 10 patients with 3-methylcrotonyl CoA carboxylase deficiency at initial visit

Patient no.	Affected gene	Diet	Medication		
			L-carnitine	L-glycine	Biotin
1	<i>MCCC1</i>	Leucine free formula	+	+	-
2			+	+	-
3			+	+	-
4	<i>MCCC2</i>	Leucine free formula	+	-	-
5			+	-	-
6			+	+	-
7			+	+	+
8			+	+	-
9			+	+	+
10		Normal diet	+	+	-

Table 3. Gene mutation studies on 10 patients with 3-methylcrotonyl CoA carboxylase deficiency

Patient no.	Affected gene	Nucleotide change	Amino acid change
1	<i>MCCC1</i>	c.826T>C/c.826T>C	p.Cys276Arg
2		c.826T>C/c.826T>C	p.Cys276Arg
3		c.639+2T>A/c.639+2T>A	p.Cys276Arg
4		c.1304C>T/c.1595-2A>T	p.Ala435Val
5	<i>MCCC2</i>	c.838G>T/c.838G>T	p.Asp280Tyr
6		c.838G>T/c.1666A>G	p.D280Y/p.556A
7		c.838G>T/c.838G>T	p.Asp280Tyr
8		c.449-450delTG/c.1614A>T	p.V150EfsX22/p.R538S
9		c.838G>T/c.1144_1144delinesTTTT	p.D280Y/p.K382FfsX2
10		c.1375C>T/c.1073-6T>A	p.Pro459Ser

라 4명의 *MCCC1* gene mutation 환아와 6명의 *MCCC2* gene mutation 환아로 분류하였으며, 그 중 환아 1과 2는 자매관계였다.

소변 유기산 정량검사에서 3MCG와 3HIVA를 검사하였으며 10명의 환아 모두에서 3MCG가 상승된 것을 확인하였고 그 범위는 1.21 $\mu\text{mol/mol creatinine}$ 에서 998.80 $\mu\text{mol/mol creatinine}$ 로 확인되었다(Table 2). 3명의 환아를 제외하고는 3HIVA 역시 상승된 소견을 보였으며 그 범위는 142.60 $\mu\text{mol/mol creatinine}$ 에서 3,675 $\mu\text{mol/mol creatinine}$ 로 확인되었다.

10명 환아 모두에서 유전자분석을 시행하였으며 4명의 환아에서 *MCCC1* gene의 mutation, 6명의 환아에서 *MCCC2* gene의 mutation이 확인되었다(Table 3). 3MCCD로 진단 후 10명 중 7명의 환아는 leucine free formula로 식이를 시작하였다. 진단 후 모든 환아에서 50–100 mg/kg/day 용량의 L-carnitine을 복용하도록 하였고, 10명 중 2명을 제외한 8명의 환아에게 100–200 mg/kg/day 용량의 L-glycine을 투여하였다. 조효소로 biotin을 공급한 환아는 2명이었다(Table 2).

고 찰

본 연구는 2009년 4월부터 2016년 8월까지 순천향대학교 서울병원과 부천병원에서 진단받은 10명의 환아를 후향적으로 조사하였으며, 모든 환자들은 첫 방문에서 증가된 C5OH와 소변 3MCG를 확인하였으며, 3명의 환자를 제외하고 3HIVA가 상승되어 있었다. 첫 방문에서 3HIVA가 상승되지 않았던 3명의 환자도 추적관찰 시에 상승된 3HIVA를 확인할 수 있었다.

중증 환자들은 그들의 건강한 자녀가 신생아 탠덤매스 대사이상 선별검사에서 3MCCD로 진단받으면서 본인 또한 환자임을 알게 될 정도로 무증상인 경우가 대부분이다. 하지만 다른 원인으로 급성 감염성 질환 등을 겪으면서 부적절한 칼로리 섭취와 관련된 대사성 스트레스로 인한 심한 증상을 겪을 수 있으므로 이 질환에 대한 진단을 알고 있는 것이 중요하다[11–13].

3MCCD의 치료인 류신 제한식이의 경우에는 무작위 통제연구가 발표된 바가 없으며 효능 또한 알려지지 않았다[5,11,14]. 본 연구

의 환자들은 첫 방문 시에 류신 제한식을 할 것을 권유받았으며 그 중 7명이 leucine free 특수분유를 수유하였다. 그러나 점차 양을 줄여나가 현재 10명 중 6명은 leucine free formula 없이 정상식이 중이다. L-carnitine이나 L-glycine을 보충하는 것은 아직까지 명확한 효과가 입증되지는 않았다[11]. 88개월간 외래 추적관찰하였을 때 본 연구의 환자들은 각각을 투여한 환자와 투여하지 않은 환자의 임상적 차이는 없었으며, 단 모든 환자에서 L-carnitine은 계속 복용하도록 하였다. 또한 leucine free formula를 수유한 환아와 하지 않은 환아 사이의 식이에 따른 임상증상의 차이가 없었다. 국외에 발표된 논문에 따르면 3MCCD는 엄격한 식이제한 없이도 정상발달이 가능할 것이라고 예측되나 국내 연구가 부족하여 추후 이에 대한 연구가 필요할 것으로 생각된다[11].

MCCC1과 MCCC2 돌연변이에 따른 임상증상이나 예후의 차이는 알려져 있지 않으며 본 연구에서 또한 특별한 차이를 보이지 않았다. 그러나 우리나라에서 발표된 연구와 본 연구에 따르면 빈도수에서 MCCC2 돌연변이가 더 흔하게 확인되었다[8].

정기적으로 외래 추적관찰하며 보호자와의 면담을 통해 알아본 결과 모든 환자가 정상발달 중이며 성장지연 및 학습부진 등의 증상이 없어 예후가 좋다고 생각되나 IQ검사 등으로 상세한 지능발달 정도를 평가하여 환자와 그 가족의 삶의 질과 관련된 예후 예측에 대한 연구가 필요하다.

REFERENCES

1. Grunert SC, Stucki M, Morscher RJ, Suormala T, Burer C, Burda P, et al. 3-methylcrotonyl-CoA carboxylase deficiency: clinical, biochemical, enzymatic and molecular studies in 88 individuals. *Orphanet J Rare Dis*. 2012;7:31.
2. Rips J, Almashanu S, Mandel H, Josephsberg S, Lerman-Sagie T, Zerem A, et al. Primary and maternal 3-methylcrotonyl-CoA carboxylase deficiency: insights from the Israel newborn screening program. *J Inherit Metab Dis* 2016;39:211-7.
3. Thomsen JA, Lund AM, Olesen JH, Mohr M, Rasmussen J. Is L-carnitine supplementation beneficial in 3-methylcrotonyl-CoA carboxylase deficiency? *JIMD Rep* 2015;21:79-88.
4. Yang L, Yang J, Zhang T, Weng C, Hong F, Tong F, et al. Identification of eight novel mutations and transcript analysis of two splicing mutations in Chinese newborns with MCC deficiency. *Clin Genet* 2015;88:484-8.
5. 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 Inherit Metab Dis* 2003;26:25-35.
6. 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.
7. 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.
8. Cho SY, Park HD, Lee YW, Ki CS, Lee SY, Sohn YB, et al. Mutational spectrum in eight Korean patients with 3-methylcrotonyl-CoA carboxylase deficiency. *Clin Genet* 2012;81:96-8.
9. Bannwart C, Wermuth B, Baumgartner R, Suormala T, Weismann 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.
10. 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.
11. 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.
12. Baumgartner MR. Molecular mechanism of dominant expression in 3-methylcrotonyl-CoA carboxylase deficiency. *J Inherit Metab Dis* 2005;28:301-9.
13. Fonseca H, Azevedo L, Serrano C, Sousa C, Marcao A, Vilarinho L. 3-Methylcrotonyl-CoA carboxylase deficiency: mutational spectrum derived from comprehensive newborn screening. *Gene* 2016;594:203-210.
14. Friebe D, von der Hagen M, Baumgartner ER, Fowler B, Hahn G, Feyh P, et al. The first case of 3-methylcrotonyl-CoA carboxylase (MCC) deficiency responsive to biotin. *Neuropediatrics* 2006;37:72-8.