

14년간 신생아 선별검사에서 고메티오닌혈증으로 전원된 환아들의 임상적 고찰

순천향대학교 의과대학 소아과학교실, 순천향대학교 부천병원 진단검사의학과*

오세정 · 홍용희 · 이용화* · 이동환

= Abstract =

Spectrum of patients with hypermethioninemia based on neonatal screening tests over 14 years

Se Jung Oh, M.D., Yong Hee Hong, M.D., Yong Wha Lee, M.D.* and Dong Hwan Lee, M.D.

Department of Pediatrics, College of Medicine, Soonchunhyang University

Department of Laboratory Medicine & Genetics*

Soonchunhyang University Bucheon Hospital and Soonchunhyang University College of Medicine

Purpose: The neonatal screening test for homocystinuria primarily measures methionine by using a dried blood specimen. We investigated the incidence and clinical manifestations of homocystinuria, isolated hypermethioninemia, and transient hypermethioninemia among patients with hypermethioninemia on a neonatal screening test.

Methods: We performed a retrospective study of 58 patients transferred to Soonchunhyang Hospital because of hypermethioninemia on a neonatal screening test between January 1996 and August 2009. We analyzed the level of amino acid from plasma and urine, as well as blood homocysteine.

Results: Almost half of the 58 patients were identified as normal. Whereas only 3 (5.1%) patients were identified as having homocystinuria, about 20.7% (12 cases) of the patients had isolated hypermethioninemia. The ages of these two groups at initial detection of hypermethioninemia on plasma amino acid analysis were 50.0 ± 22.5 days and 34.9 ± 13.5 days, respectively. Both groups were put on diets, and they showed a normal developmental course as a result of early diagnosis and treatment.

Conclusion: Hypermethioninemia without homocystinuria, referred to as isolated hypermethioninemia, was also detected. Thus, the impact of hypermethioninemia on a neonatal screening test should be carefully evaluated through analysis of amino acid levels from blood and urine, and we need to detect and treat an early stage of isolated hypermethioninemia as well as homocystinuria. (*Korean J Pediatr* 2010;53:329-334)

Key Words: Homocystinuria, Isolated hypermethioninemia, Neonatal screening test

서 론

선천성 대사질환에 대한 신생아 선별검사가 1985년 국내에 도입된 이후, 1991년부터 정부의 모자보건사업으로 저소득층 신생아를 대상으로 호모시스틴뇨증, 페닐케톤뇨증, 선천성 갑상선 기능저하증, 단풍당뇨증, 갈락토스혈증 등의 5개 질환에 대하여

무료로 실시되었다^{1, 2)}. 그후 1997년부터는 전국에서 태어나는 모든 신생아를 대상으로 페닐케톤뇨증과 갑상선기능저하증에 대한 검사를 무료로 확대 실시하게 되었고²⁾ 2006년부터는 단풍당뇨증, 호모시스틴뇨증, 갈락토스혈증 및 선천성 부신 과형성증 등의 4개 질환을 추가하여 총 6개 질환으로 확대되어 무료로 실시되고 있다³⁾. 1990년대 초부터는 tandem mass spectrometry (MS/MS)를 유전성 대사질환의 선별검사에 이용하여 기존의 신생아 선별검사로 진단되지 않는 질환을 조기 발견할 수 있게 되어 매우 획기적인 검사로 인정받고 있다²⁾.

혈중 메티오닌(methionine)은 주로 호모시스틴뇨증을 진단하기 위하여 미생물학적 측정법인 Guthrie법을 이용하여 측정한다⁴⁾. 그러나 유전성 타이로신(tyrosine)혈증, 간질환 및 methionine adenosyl transferase (MAT) 결핍증에서도 메티오닌이

Received : 4 January 2010, Revised : 29 January 2010

Accepted : 15 February 2010

Address for correspondence : Dong Hwan Lee, M.D.

Department of Pediatrics, College of Medicine, SoonChunHyang University, 22 Daesakwangil, Yongsan-gu, Seoul, 140-745, Korea

Tel : +82.2-709-9341, Fax : +82.2-709-9135

E-mail : ldh@hosp.sch.ac.kr

증가되므로 이들을 감별하여야 한다^{5, 6)}. 호모시스틴뇨증은 혈중 호모시스틴과 메티오닌이 동시에 증가하나 MAT 결핍증의 경우 대부분 다른 아미노산의 증가 없이 비교적 양성 경과를 보이는 단독성 고메티오닌혈증을 일으키는 것이 특징이므로 고메티오닌혈증에서 아미노산 분석 후 다른 아미노산 증가의 동반 여부와 임상증상 등을 참고해야 한다^{5, 6)}.

이에 저자들은 신생아 선별검사에서 고메티오닌혈증을 보이는 경우에 혈액 및 소변 아미노산 분석과 호모시스테인 검사 결과를 통해, 치료하지 않으면 영구적인 기능 저하 및 발육 부진을 초래할 수 있는 호모시스틴뇨증 뿐만 아니라 비교적 양성질환인 단독성 고메티오닌혈증과 일과성 고메티오닌혈증의 빈도를 알아보고 이들의 임상 양상에 대해 분석하고자 하였다.

대상 및 방법

1. 대상

1996년 1월부터 2009년 8월까지 신생아 선별검사상 메티오닌이 상승되어 순천향대학교병원으로 의뢰된 58명의 환아를 대상으로 하였다.

2. 방법

의무 기록을 후향적으로 분석하여 각 환아의 신생아 선별검사상 메티오닌 수치, 내원 당시 임상증상, 병력, 진찰 소견과 내원 후의 혈액 및 소변 아미노산 분석과 호모시스테인 검사 결과를 분석하였다.

진단 시 혈중 호모시스틴과 메티오닌이 동시에 증가한 경우에 호모시스틴뇨증으로 고려하였고 혈중 다른 아미노산 증가 없이 메티오닌만 증가한 고메티오닌혈증 환아에서, 저메티오닌 식사요법을 시행하여 혈중 메티오닌 수치의 정상화를 확인 후 다시 정상 식사를 하였을 때 혈중 메티오닌의 재증가를 보인 경우는 단독성 고메티오닌혈증으로, 정상 메티오닌 수치를 유지하는 경우는 일과성 고메티오닌혈증으로 정의하였다. 식사요법 등의 치료 없이 추적검사상 메티오닌 수치의 감소를 보인 환아들은 정상군

으로 진단하였다.

유전자 분석 검사는 환아의 전혈을 채취하여 시행하였다. 말초혈 백혈구로부터 추출된 *MAT1A* 유전자의 모든 암호화 엑손(exon) 및 인접 인트론(intron) 부위의 염기서열을 직접염기서열 분석법으로 확인하였다.

결 과

1. 조사 대상의 역학적 자료

조사 대상의 연령별 분포를 보면 생후 9-142일로 평균 34.5±23.0일이었고 남아 29명, 여아 29명이었다. 내원 당시 환아들의 임상증상은 없었다.

2. 질환별 빈도

본원으로 전원된 58명의 환아 결과, 28명(48.3%)이 정상으로 판명되었고 3명(5.1%)이 호모시스틴뇨증, 12명(20.7%)이 단독성 고메티오닌혈증, 15명(25.9%)이 일과성 고메티오닌혈증으로 진단되었다(Fig. 1). 3명의 호모시스틴뇨증 환아는 혈중 메티오닌 상승, 호모시스틴과 호모시스테인(homocysteine) 상승(Table 1), 그리고 유전자 분석 검사를 통해 확진되었다.

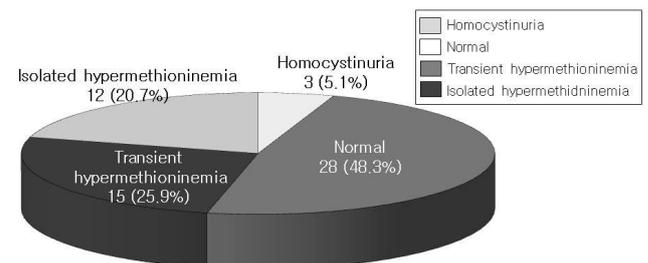


Fig. 1. Classification of 58 infants with elevated methionine level in neonatal screening test.

Table 1. Initial Laboratory Findings of Patients with Elevated Methionine Level on Neonatal Screening Test

Laboratory study (Unit)	Reference range	Homocystinuria (n=3)	Hypermethioninemia		Normal (n=28)
			Isolated (n=12)	Transient (n=15)	
NST (μ mol/L)					
Methionine	<87	556.9±315.3	288.0±243.1	151.8±27.9	124.4±61.4
Plasma (μ mol/L)					
Methionine	<100	982.1±746.2	448.0±236.9	145.7±21.9	72.0±33.4
Homocystine	0	19.4±8.0	0.3±1.1	0.8±0.0	0.1±0.4
Homocysteine	5.9-16	134.8±21.8	12.0±7.4	8.1±1.3	1.8±3.0
Urine (mmol/g.Cr)					
Methionine	0-0.15	1.5±0.9	0.8±0.9	0.6±0.1	0.3±0.3
Homocystine	0	0.5±0.1	0.1±0.1	0.2±0.0	0.08±0.1

3. 각 질환별 검사실 소견

혈중 메티오닌, 호모시스틴, 호모시스테인 수치를 비교하였을 때 다음과 같다(Table 1).

1) 호모시스틴뇨증

3명의 호모시스틴뇨증으로 진단받은 환아들은 내원시 평균 연령이 50.0±22.5일로, 전원 전 신생아 선별검사에서 메티오닌 수치가 평균 556.9±315.3 μmol/L (201.0-801.6 μmol/L)이었고 내원 후 혈장 아미노산 분석에서도 메티오닌이 평균 982.1±746.2 μmol/L (141.4~1,566.0 μmol/L)로 높은 분포를 보였으며 혈장 호모시스테인도 평균 134.8±21.8 μmol/L로 높은 수치를 보였다. 또한 소변 내 호모시스틴도 평균 0.5±0.1 mmol/g.Cr로 검출되었다(Table 2). 환아들은 저 메티오닌 식사요법을 하면서 피리독신(pyridoxine), 시스타단(cystadane), 엽산 투여를 하였고 정기적인 추적관찰에서 현재까지 정상 메티오닌 수치를 유지하고 있다.

2) 단독성 고메티오닌혈증

12명의 단독성 고메티오닌혈증으로 진단받은 환아들은 내원시 평균 연령이 34.9±13.5일로, 전원 전 신생아 선별검사서 메티오닌 수치가 평균 288.0±243.1 μmol/L (78.5-981.5 μmol/L)로 다양한 분포를 보였고 내원 후 혈장 아미노산 분석에서도 메티오닌이 평균 448.0±236.9 μmol/L (139.0-981.9.0

μmol/L)의 분포를 보였다. 앞서 호모시스틴뇨증과 비교하여 혈장 호모시스테인의 수치는 평균 12.0±7.4 μmol/L로 낮았으며 소변 내 호모시스틴도 검출되지 않거나 0.3 mmol/g.Cr 이하로 낮게 검출되었다(Table 3). 환아들은 저 메티오닌 식사요법을 시행하였고 추적검사서 메티오닌 수치의 정상화와 정상 발달을 보였다.

3) 일과성 고메티오닌혈증

13명의 일과성 고메티오닌혈증으로 진단받은 환아들에서 메티오닌 수치는 전원 전 신생아 선별검사서 평균 151.8±27.9 μmol/L (93.5-335.0 μmol/L), 내원 후 혈장 아미노산 분석에서 평균 145.7±21.9 μmol/L (72.0-225.0 μmol/L)로 다른 질환군에 비해 낮았다(Table 4). 추적검사서 메티오닌 농도가 정상범위로 되는 연령은 평균 78.6±27.1일(14-186일)이었다.

4. 호모시스틴뇨증과 단독성 및 일과성 고메티오닌혈증

환아의 유전자 분석 검사 결과

유전자 분석 검사를 시행한 3명의 호모시스틴뇨증 환아에서 cystathionine β-synthase (CBS) 유전자 돌연변이가 확인되었고, 12명 중 4명의 단독성 고메티오닌혈증 환아와 15명 중 1명의 일과성 고메티오닌혈증 환아에서 각각 MAT1A 유전자의 돌연변이가 확인되었다(Table 5). 호모시스틴뇨증 환아 중 한명

Table 2. Data Analysis of Patients with Homocystinuria

No	Sex	Age (days)	NST (μmol/L)		Plasma (μmol/L)		Urine (mmol/g.Cr)	
			Met	Met	Homocystine	Homocysteine	Met	Homocystine
1	F	49	801.6	1,239.0	28.4	-	0.50	0.42
2	F	73	668.0	1,566.0	13.0	150.2	2.20	0.47
3	M	28	201.0	141.4	16.7	119.4	2.01	0.59

Abbreviations: NST, neonatal screening test; ; Met, methionine; -, not done

Table 3. Data Analysis of Patients with Isolated Hypermethioninemia

No	Sex	Age (days)	NST (μmol/L)		Plasma (μmol/L)			Urine (mmol/g.Cr)	
			Met	Met	Homocystine	Homocysteine	Met	Homocystine	
1	M	37	225.9	139.0	0	5.0	-	-	
2	M	40	78.5	242.5	0	-	0	0	
3	F	20	134.2	255.0	0	10.6	0.41	0.12	
4	M	63	359.0	280.0	0	12.0	0.38	0.09	
5	M	31	268.0	339.3	0	-	0.61	0.09	
6	F	33	188.0	378.0	0	16.0	0.55	0.19	
7	M	21	201.3	468.9	0	5.4	0.35	0	
8	F	18	↑	470.8	3.8	0	0.15	0.18	
9	M	33	259.0	490.0	0	20.3	0.64	0.20	
10	M	27	305.0	577.0	0	18.5	2.34	0	
11	F	42	168.0	753.0	0	20.1	-	-	
12	M	54	981.5	981.9	0	-	2.66	0.30	

Abbreviations : NST, neonatal screening test; Met, methionine; ↑, increased methionine level above normal range; -, not done

Table 4. Data Analysis of Patients with Transient Hypermethioninemia

No	Sex	Age (Days)	NST ($\mu\text{mol/L}$)		Plasma ($\mu\text{mol/L}$)		Urine (mmol/g.Cr)	
			Met	Met	Homocystine	Homocysteine	Met	Homocystine
1	F	35	335.0	104.5	0.0	-	0.64	0.36
2	F	17	↑	120.4	2.7	-	0.8	0.21
3	F	34	114.0	183.0	0.0	7.5	0.63	0.27
4	F	7	↑	212.0	0.0	8.1	0.96	0.00
5	F	14	94.2	93.0	0.0	8.0	0.39	0.06
6	F	50	93.5	107.0	0.0	7.7	0.44	0.24
7	M	28	268.0	221.3	5.8	-	1.33	0.33
8	M	19	201.0	118.5	0.0	-	0.68	0.16
9	M	32	134.2	191.8	3.8	-	0.60	0.32
10	M	27	114.0	204.4	0.0	-	0.98	0.28
11	M	27	101.3	72.0	0.0	8.6	0.14	0.00
12	M	14	127.0	225.0	0.0	10.8	0.58	0.37
13	M	26	100.0	120.0	0.0	8.0	0.49	0.24
14	M	72	139.4	86.0	0.0	5.7	0.37	0.23
15	M	74	↑	127.0	0.0	8.0	0.44	0.24

Abbreviations : NST, neonatal screening test; Met, methionine; ↑, increased methionine level above normal range; -, not done

Table 5. DNA Analysis of Patients with Homocystinuria and Hypermethioninemia

	Gene	No.	Mutation
Homocystinuria	CBS	1	Del234D/T257M
		2	c.673_674+8delGGTAGGCA/-
		3	R336C/T353M
Isolated hypermethioninemia	MAT1A	1	R229C/R356Q
		3	R264H
		8	R264H
		11	W387X/R299C
Transient hypermethioninemia	MAT1A	4	A259V/-

Abbreviations: R264H, denotes autosomal dominant mutation; -, not identified

은 하나의 대립 유전자의 돌연변이가 발견되었고 현재 일부 재검 확인 중이며 일과성 고메티오닌혈증 환자에서도 하나의 대립 유전자의 돌연변이가 발견되어 보인자로 진단하였다.

고 찰

호모시스틴뇨증에 대한 신생아 선별검사는 호모시스틴 한가지만을 직접 측정하는 방법이 개발되지 못하여 이 때 수반되어 증가되는 혈중 메티오닌을 세균학적 억제법으로 반정량하는 Guthrie 검사를 주로 이용하고 있다. 그러나 고메티오닌혈증은 호모시스틴뇨증 뿐만 아니라 유전성 타이로신혈증, 간질환, 미숙아, 고단백 식이 유아, MAT 결핍증 등에서도 나타나므로 호모시스틴뇨증에 대한 Guthrie 선별검사서 양성인 경우 혈중 메티오닌이 증가되는 질환들을 감별하기 위하여 혈장과 소변에 대한 아미노산 분석검사, 간기능검사 및 유전자 분석 검사를 통해 정확한 진단이 필요하다^{5, 6)}.

메티오닌은 필수 아미노산으로서 MAT에 의하여 메틸기 제공

자인 S-adenosylmethionine으로 전환되고, 메틸기가 떨어져나가 중간산물인 호모시스테인이 되어 다시 cystathionine synthetase와 cystathionase의 황전환작용에 의하여 시스테인(cysteine)으로 대사된다. 메티오닌 대사과정 중 생성된 호모시스테인의 대부분은 재메틸화되어 메티오닌으로 전환된다^{5, 7)}. 즉, 이러한 메티오닌 대사과정에 관여하는 MAT, cystathionine synthetase, cystathionase 효소의 활성도가 저하되면 고메티오닌혈증이 발생하게 된다⁵⁾.

호모시스틴뇨증은 상염색체 열성으로 유전되며 cystathionine synthetase의 결핍으로 cystathionine으로 대사되지 못하여 축적된 호모시스테인이 메티오닌으로 재메틸화되어 고메티오닌혈증을 일으키는 선천성 대사이상 장애이다⁸⁾. 간경화증을 비롯한 간질환과 선천성 타이로신혈증의 경우는 MAT와 cystathionine synthetase의 활성도 저하로 인하여 고메티오닌혈증이 발생한다⁹⁾. 신생아, 특히 미숙아의 경우 cystathioninase 성숙 지연으로 고단백 수유를 할 때 일시적인 고메티오닌혈증이 발생할 수 있다¹⁰⁾.

MAT 결핍증에 의한 단독성 고메티오닌혈증은 1974년 미국

에서 처음 보고되었고¹¹⁾ 1998년 Choi 등⁵⁾에 의해 국내에서 신생아 선별검사서 발견된 2례가 처음 보고되었다.

단독성 고메티오닌은 간생검조직 내에서 MAT 활성도의 감소를 증명함으로써 진단할 수 있는데 대부분의 환자의 경우 심한 임상증상을 나타내지 않아 진단을 위한 방법으로 추천되지 않기 때문에 MAT 결핍증의 감별진단이 쉽지 않다^{6, 12)}. 혈장 메티오닌 수치의 상승을 보이면서 S-adenosylmethionine의 정상 또는 낮은 혈중 농도를 확인하여 진단에 도움을 받을 수 있으나 S-adenosylmethionine의 농도가 nanomole 범위에 있어 측정하기에 매우 어렵다⁶⁾. 최근에는 유전자 분석 검사가 단독성 고메티오닌혈증을 진단하는데 유용하게 이용되는데^{13, 14)} 본 연구에서도 호모시스테인뇨증 뿐만 아니라 단독성 고메티오닌혈증에서도 유전자 분석 검사를 시행하였고 4명의 환자 모두 MAT 유전자의 돌연변이가 확인되었다. MAT 결핍증의 유전은 우성과 열성 돌연변이가 모두 드물게 보고 되었다^{6, 13)}. 대부분의 유전성대사질환이 열성 유전 형식을 취하는 반면, 간내 MAT 효소는 특정 돌연변이에 의해 우성 유전 형식을 취할 수 있는 소인을 가지는데, 가장 잘 알려진 우성 MAT 돌연변이는 R264H이다¹⁴⁻¹⁷⁾. 본 연구에서도 유전자 분석 검사를 시행한 4명의 단독성 고메티오닌혈증 환자 중 2명에게서 이 돌연변이가 확인되었다. 이는 미국에서 1992년 Blom 등¹⁶⁾이 두 가족에서 얻은 연구 결과로 단독성 고메티오닌혈증의 우성 유전을 제안한 후, 1997년 Chamberlin 등¹³⁾에 의해 이들 가족에서 R264H의 돌연변이를 처음 밝혀냈고 같은 해 일본에서 Nagao와 Oyanagi¹⁸⁾가 3명의 환자에서 시행한 유전자 분석을 통해 확인되었다. 2000년 Chamberlin 등¹⁹⁾도 7명의 단독성 고메티오닌혈증 환자에서 시행한 유전자 분석 검사 결과 3명의 환자에게서 발견한 바 있다. 이후 여러 연구에서 유전자 돌연변이에 대한 보고가 많아지고 2005년 대만의 Chien 등⁶⁾이 20년간 신생아 선별검사서 발견된 16명의 단독성 고메티오닌혈증 환자를 대상으로 한 연구에서 3명의 환자가 R264H 돌연변이로 확인되었으며 우리나라에서는 2002년 Kim 등¹⁷⁾이 두 자매에서 이 R264H 돌연변이와 새로운 W387X 돌연변이를 보고하였다.

MAT 결핍에 의한 고메티오닌혈증의 임상증상은 식욕부진, 소화장애, 발육지연, 근긴장이상, 지능저하, 수초형성 정지 등의 신경학적 증상을 보이는 경우도 있고 경한 지능지수 저하만을 보이는 경우도 있다^{20, 21)}. 간 세포내 MAT 효소 결핍으로 인한 고메티오닌혈증에도 불구하고 증상이 건강할 수 있는 이유는 간 세포내 MAT 효소활성도가 7-18% 정도로 유지되고 적혈구, 섬유모세포, 림프구 등의 간의 MAT의 활성도가 정상이므로 적당한 메티오닌 식사를 하는 정상인과 유사한 비율로 S-adenosylmethionine을 합성하기 때문이다²²⁻²⁴⁾. 그러나 간내 잔여 MAT 효소활성도가 저하될수록 임상증상이 더 심하게 나타나고 완전 결핍시는 치명적이다.

따라서 고메티오닌혈증의 치료는 축적된 메티오닌과 그 대사산물의 독성을 최소화하기 위하여 혈액과 조직내 메티오닌 농도

를 저하시키는데 목적이 있다. 간내 MAT 효소 결핍에 의한 고메티오닌혈증의 경우 정상적으로 존재하는 간의 MAT의 작용에 의한 S-adenosylmethionine 전환이 증가되므로 메티오닌 제한식이요법만으로도 만족스럽게 성장하고 운동 기능과 정신 기능이 발달할 수 있다.

본 연구에서는 신생아 선별검사상 고메티오닌혈증을 보이는 경우 혈액과 소변 아미노산 분석을 시행함으로써, 치료하지 않을 경우 영구적인 기능 저하 및 발육 부진을 초래할 수 있는 호모시스테인뇨증 뿐만 아니라 비교적 양성 질환인 단독성 고메티오닌혈증의 빈도를 알아보고 검사실 조건을 통한 감별진단을 하였다. 또한 신생아 시기에 효소의 성숙 지연으로, 특히 고단백 수유를 할 때 나타날 수 있는 일과성 고메티오닌혈증도 있을 수 있음을 염두하여 본 연구에서와 같이 감별진단이 필요하겠고 이는 환자의 검사시 연령이라는 변수도 있을 수 있을 것으로 고려되어 이에 대한 보다 면밀한 분석에 관한 연구도 필요할 것으로 생각된다. 마지막으로, 각 질환에 있어 조기 진단과 치료를 통해 환자의 정상적인 성장이 이루어질 수 있다는 점을 염두하여 진단을 위한 보다 빠르고 면밀한 노력이 필요하겠다.

요 약

목적: 신생아 선별검사서 고메티오닌혈증 소견을 보여 전원된 환자들의 혈액 및 소변 아미노산 분석과 호모시스테인 검사 결과를 통해 호모시스테인뇨증, 단독성 고메티오닌혈증, 일과성 고메티오닌혈증의 빈도를 알아보고 이들의 임상 양상에 대해 분석하고자 하였다.

방법: 1996년 1월부터 2009년 8월까지 신생아 선별검사상 고메티오닌혈증 또는 호모시스테인뇨증 의심 하에 본원으로 의뢰된 환자 58명을 대상으로 하였다. 각 환자의 입원 또는 외래 내원 기록을 후향적으로 검토하여 혈액 및 소변 아미노산 분석 검사 결과, 혈장 호모시스테인(Homocysteine) 측정 결과 등을 조사하였다.

결과: 정밀검사 결과 분석을 통해 진단 기준에 따라 대상 환자 총 58명에서 28명(48.3%)가 정상으로 판명되었고 12명(20.7%)는 일과성으로 판명되었다. 호모시스테인뇨증과 단독성 고메티오닌혈증 환자들은 각각 3명(5.1%), 15명(25.9%)이었고 첫 내원시 평균 연령이 각 50.0±22.5일, 34.9±13.5일이었으며 특수 분유와 식사 요법을 이용한 조기 치료 이후 현재까지 모두 정상 발달을 유지하고 있다.

결론: 신생아 선별검사서 고메티오닌혈증을 보이는 경우 혈액과 소변 아미노산 분석을 시행함으로써, 치료하지 않을 경우 영구적인 기능 저하 및 발육 부진을 초래할 수 있는 호모시스테인뇨증 뿐만 아니라 비교적 양성 질환인 단독성 고메티오닌혈증을 진단할 수 있고 이러한 조기 진단과 치료를 통해 각 질환 환자의 정상적인 성장이 이루어질 수 있다는 점을 염두하여 이들의 조기 진단 및 추적 관찰을 시행해야 하겠다.

References

- 1) Lee DH. Neonatal screening test. *J Korean Med Assoc* 1994;37:1464–80.
- 2) Lee DH. The prevalence of pediatric endocrine and metabolic diseases in Korea. *Korean J Pediatr* 2008;51:559–63.
- 3) Choi TY. Analysis of blood sample records for neonatal screening test and external quality assessment for inborn errors of metabolism in Korea (2005). Ministry of health & welfare, Planned Population Federation of Korea.
- 4) Burtis CA and Ashwood ER. *Tietz textbook of clinical chemistry*. 2nd ed. Philadelphia: WB Saunders, 1994:645–6.
- 5) Choi TY, Kim WB, Lee DH. Two cases of isolated hypermethioninemia found by neonatal mass metabolic screening tests. *Korean J Clin Pathol* 1998;18:546–9.
- 6) Chien YH, Chiang SC, Huang A, Hwu WL. Spectrum of hypermethioninemia in neonatal screening. *Early Hum Dev* 2005;81:529–33.
- 7) Mudd SH, Levy HL, Tangerman A, Boujet C, Buist N, Davidson-Mundt A, et al. Isolated persistent hypermethioninemia. *Am J Hum Genet* 1995;57:882–92.
- 8) Lee BH. A study of homocysteine metabolism related neural tube defect. *J Korean Pediatr Soc* 1998;41:110–4.
- 9) Gaull GE, Rassin DK, Solomon GE, Harris RC, Sturman JA. Biochemical observations on so-called hereditary tyrosinemia. *Pediatr Res* 1970;4:337–44.
- 10) Sturman JA, Gaull G, Raiha NC. Absence of cystathionase in human fetal liver: is cystine essential? *Science* 1970;169:74–6.
- 11) Gaull GE, Tallan HH. Methionine adenosyltransferase deficiency: new enzymatic defect associated with hypermethioninemia. *Science* 1974;186:59–60.
- 12) Mudd SH, Levy HL, Kraus JP. Disorders of transsulfuration. In: Scriver WS, Sly WS, Valle D, editors. *The metabolic and molecular basis of inherited disease*. 8th ed. New York: McGraw Hill. 2001:2007–56.
- 13) Chamberlin ME, Ubagai T, Mudd SH, Levy HL, Chou JY. Dominant inheritance of isolated hypermethioninemia is associated with mutation in the human methionine adenosyltransferase 1A gene. *Am J Hum Genet* 1997;60:540–6.
- 14) Mudd SH, Cerone R, Schiaffino MC, Fantasia AR, Minniti G, Caruso U, et al. Glycine N-methyltransferase deficiency: a novel inborn error causing persistent isolated hypermethioninemia. *J Inher Metab Dis* 2001;24:448–64.
- 15) Ohura T, Kobayashi K, Abukawa D, Tazawa Y, Aikawa J, Sakamoto O, et al. A novel inborn error of metabolism detected by elevated methioninemia and/or galactose in newborn screening: neonatal intrahepatic cholestasis caused by citrin deficiency. *Eur J Pediatr* 2003;162:317–22.
- 16) Blom HJ, Davidson AJ, Finkelstein JD, Luder AS, Bernardini I, Martin JJ, et al. Persistent hypermethioninemia with dominant inheritance. *J Inher Metab Dis* 1992;15:188–97.
- 17) Kim SZ, Santamaria E, Jeong TE, Levy HL, Mato JM, Corrales FJ, et al. Methionine adenosyltransferase I/III deficiency: two Korean compound heterozygous siblings with a novel mutation. *J Inher Metab Dis* 2002;25:661–71.
- 18) Nagao M, Oyanagi K. Genetic analysis of isolated persistent hypermethioninemia with dominant inheritance. *Acta Paediatr Jpn* 1997;39:601–6.
- 19) Chamberlin ME, Ubagai T, Mudd SH, Thomas J, Pao, VY, Nguyen TK, et al. Methionine adenosyltransferase I/III deficiency: novel mutations and clinical variations. *Am J Hum Genet* 2000;66:347–55.
- 20) Chamberlin ME, Ubagai T, Mudd SH, Wilson WG, Leonard JV, Chou JY. Demyelination of the brain is associated with methionine adenosyltransferase I/III deficiency. *J Clin Invest* 1996;98:1021–7.
- 21) Harvey Mudd S, Braverman N, Pomper M, Tezcan K, Kronick J, Jayakar P, et al. Infantile hypermethioninemia intake and hyperhomocysteinemia due to high methionine: a diagnostic trap. *Mol Genet Metab* 2003;79:6–16.
- 22) Gaull GE, Tallan HH, Lonsdale D, Przyrembel H, Schaffner F, von Bassewitz DB. Hypermethioninemia associated with methionine adenosyltransferase deficiency: clinical, morphologic, and biochemical observations on four patients. *J Pediatr* 1981;98:734–41.
- 23) Ubagai T, Lei KJ, Huang S, Mudd SH, Levy HL, Chou JY. Molecular mechanisms of an inborn error of methionine pathway. Methionine adenosyltransferase deficiency. *J Clin Invest* 1995;96:1943–7.
- 24) Labrune P, Perignon JL, Rault M, Brunet C, Lutun H, Charpentier C, et al. Familial hypermethioninemia partially responsive to dietary restriction. *J Pediatr* 1990;117:220–6.