

Methylenetetrahydrofolate Reductase (MTHFR) C677T 유전자 다형성 연관 아급성연합변성

정윤형 노수호 안소이 김수민 서범천

성균관대학교 의과대학 강북삼성병원 신경과

Subacute Combined Degeneration Associated with Methylenetetrahydrofolate Reductase (MTHFR) C677T Polymorphism

Yun Hyeong Jeong, MD, MMSc, Suho Ro, MD, MMSc, Soei Ann, MD, Sumin Kim, MD, Bum Chun Suh, MD, PhD

Department of Neurology, Kangbuk Samsung Hospital, Sungkyunkwan University School of Medicine, Seoul, Korea

Subacute combined degeneration (SCD) is a metabolic disease caused by deficiency of vitamin B12. Rarely, it could be associated with genetic problem. An old male presented with progressive both hands weakness. Laboratory study showed deficiency of vitamin B12, but the cause was not clear. We performed a genetic study and methylenetetrahydrofolate reductase (MTHFR) C677T homozygous polymorphism with 30% of normal enzyme activity was confirmed. This case suggests SCD may occur in association with a genetic problem with MTHFR C677T polymorphism.

J Korean Neurol Assoc 39(4):359-361, 2021

Key Words: Subacute combined degeneration, Methylenetetrahydrofolate reductase, C677T polymorphism

아급성연합변성(subacute combined degeneration)은 비타민 B12 (cobalamin)와 엽산의 부족에 의해 발생하는 드문 대사성 척수질환으로, 특징적으로 척수의 등쪽기둥(posterior column)과 가쪽기둥(lateral column)을 대칭적으로 침범하여 양손발의 고유감각 저하 및 힘 빠짐을 유발하며, 척수뿐만 아니라 말초신경과 뇌까지도 침범할 수 있는 질환이다.¹ 비타민 B12는 메틸화회로(methylation cycle)에서 methyl-tetrahydrofolate를 tetrahydrofolate로 변환시켜 호모시스테인(homocysteine)의 메틸화를 유발하여 메티오닌(methionine)을 생성하는 데 작용을 하며, 또한 메틸말론산-CoA(methylmalonyl-CoA)를 숙신산-CoA (Succinyl-COA)로 변환하는 데도 작용을 한다. 이 메틸화회로에 문제가 생기게 되면 메틸말론산-CoA (methylmalonyl-CoA)로 변환되어야 할 메틸말론산(methylmalonic acid)이 쌓여서 말집(myelin sheath)의 취약성을

유발하게 되고, 이로 인해 아급성연합변성이 발병하게 된다.¹ 일반적으로는 위나 회장(ileum)의 문제로 인한 체내 비타민 B12 흡수 부족이 흔한 원인으로 알려져 있지만, 드물게는 이 메틸화회로에 관여하는 효소의 유전적 결함에 의해서도 발생한다는 보고가 있다.² 우리는 이러한 드문 원인인 methylenetetrahydrofolate reductase (MTHFR) C677T 동형접합성변이를 동반한 아급성연합변성 발병 사례를 경험하였고, 아직까지 국내에 이와 관련된 증례가 보고된 바가 없어, 본 증례를 보고하고자 한다.

증례

81세 남자가 한 달 전부터 지속되는 양측 손 힘 빠짐으로 내원하였다. 처음에는 젓가락질도 가능한 수준이었으나, 점차 악화되어 내원 당시에는 숟가락질만 겨우 할 수 있을 정도였다. 환자는 10년 전, 대장암 수술을 받았던 것 이외에 다른 질환은 없었으며 특별한 가족력도 없었다. 신경학적 진찰상, 양측 팔 힘은 대칭적으로 Medial Research Council (MRC) 4등급이었으며, 양측 손과 발의 감각은 통증, 온도감은 유지된 채 진동, 위치감만 떨어져 있었다. 양측에서 호프만 징후 양성을 보였고, 롬버그검사시에도 양성 소견을 보였다. 이에 우리는 아급성연합변성, 척수매독, 인간면역결

Received July 9, 2021 Revised October 18, 2021

Accepted October 18, 2021

Address for correspondence: Bum Chun Suh, MD, PhD
Department of Neurology, Kangbuk Samsung Hospital,
Sungkyunkwan University School of Medicine, 29 Saemunan-ro,
Jongno-gu, Seoul 03181, Korea
Tel: +82-2-2001-1938 Fax: +82-2-2001-1938
E-mail: bumchun.seo@samsung.com

핍바이러스(human immunodeficiency virus, HIV) 척수병증 등을 염두에 두고 검사를 진행하였다.

환자는 일반혈액검사에서 혈색소 11 g/dL (normal range: 14-17), mean corpuscular volume (MCV) 118 fL (80-98)로 거대적아구성 빈혈(megaloblastic anemia) 소견을 보였고, 비타민 B12는 100 pg/mL 미만(263-858)으로 감소, 엽산은 19.9 ng/mL (2-20)로 정상, 호모시스테인(homocysteine)과 뇨메틸말론산(urine methylmalonic acid)은 각각 165 μ mol/L (0-15), 152 mmol/mol creatinine (<3.6)으로 상승되어 있었다. 척수매독과 HIV 척수병증을 감별하기 위해 시행한 신속혈장리아진(rapid plasma regain)과 HIV 항원/항체 선별검사는 음성이었다.

뇌 병변을 확인하기 위해 시행한 뇌확산자기공명영상에서 뇌실 질에는 이상신호가 관찰되지 않았지만, 상부 경부의 등쪽기둥에 국한된 고신호강도가 확인되었으며(Fig. A, B), 척추 자기공명영상에서 경부척수 1번부터 6번까지의 등쪽기둥을 따라 대칭적인 뒤집힌 V 징후(inverted V sign) 소견이 확인되었다(Fig. C, D). 또한, 신경전도검사 상에서 사지의 감각운동다발신경병 소견이 확인되었다.

환자는 체내 비타민 B12 수치가 낮고, 특징적으로 척수의 등쪽기둥을 침범하는 소견을 보여 아급성연합변성으로 진단이 되었다. 하지만 위절제술, 채식 위주의 식습관 등 비타민 B12 결핍 원인으로 흔히 고려되는 문제들은 없었으며, 대장암 수술 또한 회장 부위

가 아닌 다른 위치에 받은 것으로 확인되었다. 이후 시행한 위내시경 상에서도 만성적인 위축성 위염 정도의 소견만 확인되었다. 비타민 B12 결핍의 뚜렷한 원인이 확인되지 않은 상태에서, 메틸화 회로에 관여하는 MTHFR 변이가 아급성연합변성 발생의 유전적 소인이 된다는 점을 고려하여,² 추가적으로 MTHFR C677T 유전자다형성(polymorphism)검사를 시행하였다. 이 검사에서 환자는 정상 효소활성의 30% 기능을 가진 TT 동형접합체(homozygote)를 가지고 있음이 확인되었고, MTHFR C677T 유전자 다형성이 아급성연합변성의 발생에 연관되어 있을 것으로 추정하였다.

그리고 우리는 환자에게 부족한 체내 비타민 B12를 보충하기 위해 비타민 B12 (cobalamin) 1,000 mcg을 2주 동안 매일 1회 근육주사하였다. 2주 후, 환자는 양측 팔 MRC 4+ 등급으로 신경학적 호전을 보여서 약간의 위약은 남아있었지만 스스로 젓가락질을 할 수 있는 수준으로 회복되었으며, 감각 또한 많이 회복되었고, 롬버그검사에서 음성 소견이 확인되었다. 혈액검사 상에서는 비타민 B12는 2,000 pg/mL 이상, 호모시스테인이 13 μ mol/L로 정상화되었다.

고 찰

아급성연합변성은 주로 악성 빈혈이나 위, 회장의 문제로 인한

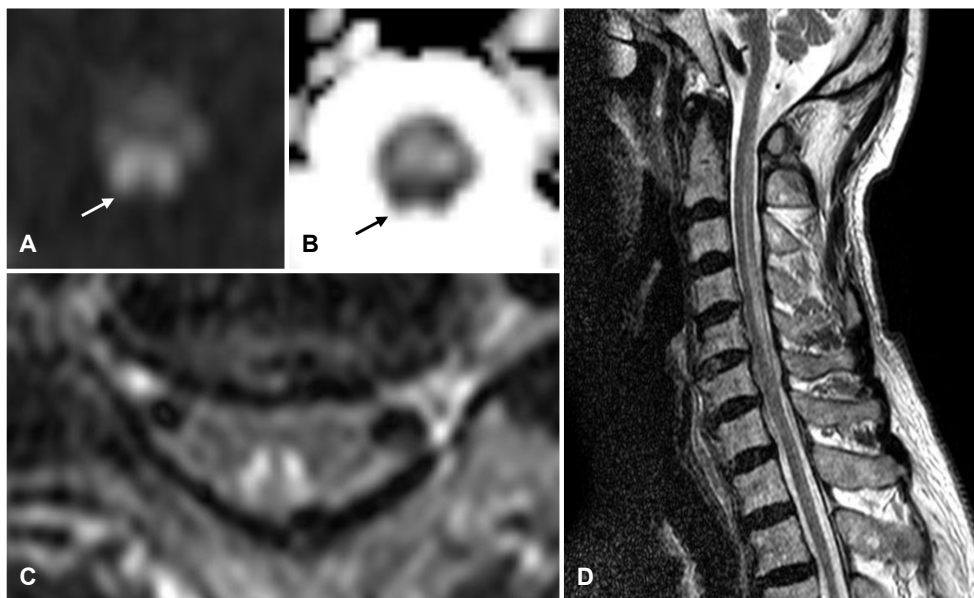


Figure. MRI shows high signal intensity on diffusion-weighted imaging (arrow) (A), and low signal intensity on ADC map (arrow) (B), in dorsal column of upper cervical spinal. (C) Axial T2-weighted cervical MRI shows 'Inverted V sign' in posterior column of cervical spinal cord. (D) Sagittal T2-weighted cervical MRI shows high signal intensity in dorsal column of C1-C6 cervical spinal cord. MRI; magnetic resonance imaging, ADC; apparent diffusion coefficient.

비타민 B12의 부족으로 발생하는 것으로 여겨지며, 비타민 B12의 부족은 메틸화회로(methylation cycle)에 중요한 영향을 끼친다. 그러나 이 메틸화회로(methylation cycle)에는 비타민 B12뿐만 아니라 엽산 등 다른 인자들도 관여를 하게 되며, 특히 MTHFR 효소가 중요한 역할을 한다.^{2,4} 메틸화회로에서 methylene tetrahydro folate를 methyl tetrahydro folate로 변환해주는 MTHFR 효소는 C677T 유전자 다형성에 의해 다양한 활성도를 가지게 되는데, CC 동형접합체(homozygotes)인 경우에는 정상 활성도, CT 이형접합체(heterozygotes)인 경우에는 정상의 60% 활성도, TT 동형접합체인 경우에는 정상의 30% 활성도를 가지며, 국내에서는 유전자변이 형태의 비율이 각각 38%, 48%, 14% 정도로 보고된다.^{2,5} 이 효소의 변이는 메틸화회로의 활성도 감소로 고호모시스테인혈증을 유발할 수 있는 것으로 알려져 있어 일반적으로는 심뇌혈관계 질환의 원인 감별을 위해 검사하게 되지만, 결과적으로는 고호모시스테인혈증뿐만 아니라, 말이집의 취약을 유발하여 아급성연합변성을 일으킬 수 있다고 보고된다.^{2,3}

본 증례에서 환자는 체내 비타민 B12 감소를 보였지만, 흔한 감소 원인은 확인되지 않았다. 그러나 MTHFR C677T 유전자 다형성검사서 TT 동형접합성변이가 확인되었고, 아급성연합변성 발생과의 연관성을 고려해 볼 수 있었다. 다만, 비타민 B12 결핍의 또 다른 원인이 될 수 있는 베크포항체와 항내인자항체에 대한 검사를 시행하지 않아, 다른 원인의 가능성을 충분히 배제하지는 못하였다. 하지만 MTHFR 효소 활성도 감소가 체내 비타민 B12 감소와 연관성이 있다는 보고가 있어,³ 본 증례에서의 비타민 B12 감소 또한 MTHFR 유전적 변이에 의한 효소 활성도 감소와 관련지어 생각해볼 여지가 있었다.

MTHFR는 C677T 유전자 다형성의 형태에 따라 활성도 차이를 보이기 때문에 어떤 형태의 접합체인지가 아급성연합변성의 발생에 중요하다고 알려져 있으며, 본 증례에서는 정상 MTHFR 효소의 30% 활성만을 가지는 TT 동형접합체가 아급성연합변성 발생에 중요한 요소로 작용한 것으로 보인다.^{2,3} 다만, 유전적 요인이 있음에도 불구하고 고령이 되어서야 아급성연합변성이 발병하였다는 것은 아마도 가장 낮은 효소 활성도를 보이는 TT 동형접합체도 완전한 비활성화 상태가 아니기 때문에, 다른 경로의 대체보상

이 이루어질 수 있는 젊은 연령에서는 아급성연합변성이 발병하지 않다가, 고령이 되면서 대사기능이 떨어지기 때문으로 추측된다. 그렇기 때문에, 비록 고령일지라도 아급성연합변성의 흔한 발생 원인이 확인되지 않는다면 그 원인으로 유전적 변이를 고려하여 MTHFR C677T 유전자 다형성검사를 시행해 볼 수 있겠다.

메틸화회로에서 MTHFR과 비타민 B12는 각기 다른 과정에서 작용을 하는데, 이 과정에서 두 인자 모두 제 기능을 하지 못한다면 메틸화회로는 더욱더 활성도가 떨어지게 되는 반면, 두 인자 중 하나라도 제 기능을 하게 되면 메틸화회로의 활성도는 비교적 덜 떨어지게 될 것이다. 그렇기 때문에 유전적 원인으로 인한 MTHFR 결핍에서도 비타민 B12를 보충해주는 것이 치료로 알려져 있으며,⁶ 본 증례에서도 비타민 B12 보충만으로 임상적인 호전을 확인할 수 있었다.

결론적으로, 아급성연합변성이 의심되는 환자에게서 그 원인이 뚜렷하지 않다면, MTHFR 유전적 변이와 아급성연합변성 발생과의 연관성을 충분히 고려하여, MTHFR C677T 유전자 다형성 검사를 해보는 것이 진단과 치료에 도움이 될 수 있겠다.

REFERENCES

- Schwendimann RN. Metabolic and toxic myelopathies. *Continuum (Minneapolis Minn)* 2018;24:427-440.
- Zhang X, Hou C, Liu P, Chen L, Liu Y, Tang P, et al. Methylenetetrahydrofolate reductase (MTHFR) C677T polymorphism and subacute combined degeneration: revealing a genetic predisposition. *Front. Neurol* 2019;9:1162.
- Al-Batayneh KM, Zoubi MSA, Shehab M, Al-Trad B, Bodoor K, Khateeb WA, et al. Association between MTHFR 677C>T polymorphism and vitamin b12 deficiency: a case-control study. *J Med Biochem* 2018;37:141-147.
- Liew SC, Gupta ED. Methylenetetrahydrofolate reductase (MTHFR) C677T polymorphism: epidemiology, metabolism and the associated diseases. *Eur J Med Genet* 2015;58:1-10.
- Choi BO, Kim HJ, Cho HJ, Kim JY, Kim SH, Lee JH, et al. Association between MTHFR C677T polymorphism and ischemic stroke. *J Korean Neurol Assoc* 2005;23:607-613.
- Schiff M, Benoist JF, Tilea B, Royer N, Giraudier S, Ogier de Baulny H. Isolated remethylation disorders: do our treatments benefit patients? *J Inherit Metab Dis* 2011;34:137-145.