

# MTHFR C677T 동중접합 유전자 돌연변이가 확인된 신생아 뇌경색 1례

조선대학교 의학전문대학원 소아청소년과학교실  
안지에·최민선·이재희·박상기

## A Case of Neonatal Cerebral Infarction associated with Mutation in homozygous *MTHFR* C677T Gene

Ji Ye Ahn, M.D., Min Seon Choi, M.D., Jae Hee Lee, M.D., and Sang Kee Park, M.D.

Department of Pediatrics, School of Medicine, Chosun University, Gwangju, Korea

C677T mutation in the gene encoding 5,10-methylenetetrahydrofolate reductase (*MTHFR*) predisposes to hyperhomocysteinemia in vivo and is known to be one of the causes of perinatal ischemic stroke. As *MTHFR* plays a role in the metabolism of homocysteine, C677T mutation may account for reduced enzymatic activity resulting in hyperhomocysteinemia. This may be prevented by introducing activity-enhancing coenzymes such as folic acid, vitamin B<sub>6</sub>, and B<sub>12</sub>. Though C677T mutation is known as a significant risk factor for cerebral infarction, reported cases of cerebral infarction among affected neonates are scarce. This report describes a case of a neonate homozygous for C677T mutation who had a perinatal ischemic stroke, born in a mother whose folic acid and nutritional consumption had been reduced during pregnancy.

**Key Words:** *MTHFR* gene, Cerebral infarction, Homocysteine

주산기 뇌경색은 출생 전후 다양한 원인에 의해 뇌동맥의 국소적인 폐색이 발생하는 질병이며 만삭아나 후기 미숙아에서 주로 발생한다.<sup>1,2</sup> 유병률은 출생아 4,000명당 1명 정도이며, 영아기의 뇌경색에 비해 4배 정도 많이 발생한다.<sup>3</sup> 뇌경색을 일으키는 구체적인 원인은 명확히 밝혀지지 않았으나 크게 모체와 신생아측 인자로 구분되며, 혈전 경향이 주산기 뇌경색의 원인이 될 수 있다.

*MTHFR* (5,10-methylenetetra-hydrofolate reductase)은 호모시스테인이 재메틸화되어 다시 메티오닌으로 되는 과정에 관여하는 효소이다. *MTHFR* 돌연변이는 정도 및 중등도의 호모시스테인 혈증을 일으키며 이는 뇌, 심장 및 말초혈관 질환 등의 혈관성 질환의 중요한 독립적 위험인자로 알려져 있다.<sup>4,5</sup> 재메틸화 경로에서는 조효소로 엽산, 비타민 B<sub>12</sub> 등이 관여하며 이들의 섭취가 *MTHFR*의 활성화에 영향을 주며, *MTHFR* 돌연변이가 있는 경우 *MTHFR* 효소의 활성화도가 감소되어 있어 엽산의 섭취가 불충분할 때 호모시스테인의 혈중 농도가 상승한다고 알려져 있다.<sup>6</sup>

저자들은 임신 기간 중 입덧으로 인해 엽산 및 영양 섭취가 부족했던 산모에게서 태어난 신생아 뇌경색 환자에게서 발견된 *MTHFR* C677T 동중접합체 유전자 돌연변이 1례를 경험하였기에 보고하는 바이다.

Received: 16 September 2015

Revised: 14 October 2015

Accepted: 15 October 2015

Correspondence to: Sang Kee Park, M.D.

Department of Pediatrics, School of Medicine, Chosun University, 365, Pilmun-daero, Dong-gu, Gwangju 61453, Korea

Tel: +82-62-220-3043, Fax: +82-62-227-2904

E-mail: skpark@chosun.ac.kr

This report presented as a poster in 65th Meeting of the Korean Pediatrics Society, 2015.

Copyright© 2015 by The Korean Society of Perinatology

This is an Open Access article distributed under the terms of the Creative Commons Attribution Non-Commercial License (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc/3.0/>), which permits unrestricted non-commercial use, distribution, and reproduction in any medium, provided that the original work is properly cited.

The Korean Journal of Perinatology · pISSN 1229-2605 eISSN 2289-0432 · e-kjp.org

## 증 례

생후 3일된 남자가 전신을 까다이는 경련을 주소로 입원하였다. 환자는 재태연령 39주 4일 출생체중 2.74 kg으로 다 병원에서 반복 제왕절개로 태어났고, 분만 당시 아프가 점수는 1분에 10점, 5분에 10점이었다.

가족력에서 특별한 뇌전증 및 혈액 응고 질환에 대한 병력은 없었다. 엄마의 산과력은 2-0-0-2였으며, 조기 양막 파수, 융모 양막염, 임신성 고혈압 및 당뇨 및 저혈당의 병력은 없었으나 입덧이 심해 임신 기간 내내 엽산을 포함한 영양 섭취를 잘 하지 못하였다.

입원 당시 맥박수 120회/분, 호흡수 47회/분, 체온 36.9°C, 혈압 73/43 mmHg이었으며, 체중 2.74 kg (5-10 백분위수), 신장 45.8 cm (5-10 백분위수), 머리둘레 33.5 cm (10-25 백분위수)이었다. 신체검사상 특이소견 없었으며, 신경학적 검사에서 근 긴장도, 모로 반사, 흡철 반사는 정상이었다. 혈액 검사에서 혈색소 18.7 g/dL, 백혈구 8,130/ $\mu$ L, 혈소판 226,000/ $\mu$ L이었고,  $\text{Na}^+$  137 mEq/L,  $\text{K}^+$  5.7 mEq/L, 혈청 당 139.7 mg/dL, 총 칼슘 8.73 mg/dL, 이온화 칼슘 4.32 mg/dL, 인 7.0 mg/dL로 정상 범위였으며 생화학 검사 및 C 반응 단백은 정상이었다.

선천 대사 이상 검사, 뇌척수액 검사, 흉부 방사선 사진 및 심장 초음파에서 특이소견 없었으며, 뇌 자기공명검사에서 우측 중뇌 영역에 T1 강조영상에서 저신호 강도, T2 강

조영상 및 확산강조영상에서 고신호 강도를 보이는 뇌경색으로 진단되었다(Fig. 1). 뇌 자기공명 혈관 조영검사에서 폐쇄 및 기형은 관찰되지 않았다. 뇌파검사에서 왼쪽 중심, 측두엽 및 오른쪽 측두엽에서 고진폭의 날카로운 파가 관찰되었다.

신생아 뇌경색의 원인을 알고자 검사를 시행한 항핵항체, 류마티스 인자, 항호중구세포질 항체, 항 카디오리핀 항체, 루푸스 항응고인자, factor V Leiden, 프로트롬빈 G20210A 유전자는 음성하였고, 섬유소원, 단백 C와 S, 플라즈민 활성도는 정상이었으며, 입원 14일째에 검사한 혈청 호모시스테인 농도는 8.76  $\mu$ mol/L로 정상을 보였다. MTHFR 유전자 검사에서 C677T 동종접합체 돌연변이가 확인되었다. 환자의 부모를 대상으로 시행한 유전자 검사에서 아빠는 MTHFR C677CT 이형접합체 변이, 엄마는 환자와 같은 MTHFR C677T 동종접합체 돌연변이가 확인되었으며 출산 후 44일째 검사한 엄마의 혈청 호모시스테인 농도는 9.97  $\mu$ mol/L였다.

입원 이후 경련에 대한 치료로 페노바비탈을 투여하였고 이후 경련은 소실되었으며, 근 긴장 저하 및 신경학적 이상 등은 관찰되지 않고 수유 잘 진행되어 퇴원하였다. 퇴원할 때 아이 및 모체에게 엽산을 처방하였으며, 유전상담으로 다음 임신 시에 엽산 및 비타민 복용, 영양 공급을 충분히 할 것을 설명하였다. 퇴원 1개월 후 경련 재발 없으며 시행한 추적 뇌파검사에서 정상 소견이어서 페노바비탈 복용을 중단하였고, 생후 12개월 시기에 체중 9.6 kg (25-50

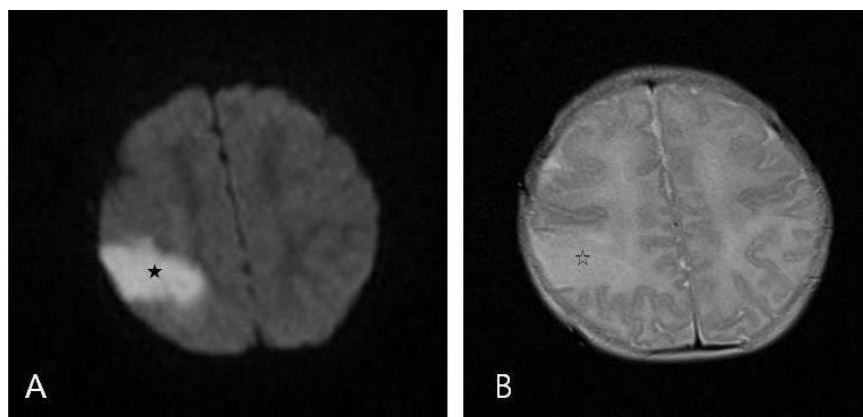


Fig. 1. Brain MRI findings of patient. Diffusion-weighted image (A) and T2-weighted image (B) showed hyperintensity in the territory of right middle cerebral artery (asterisk).

백분위수), 신장 78 cm (75 백분위수) 이며, 혼자서 2-3걸음 걷고, 신체의 한 부분을 손가락으로 가리키는 정상적인 발달을 하고 있으며 특별한 신경학적 이상소견이 없는 상태이다.

## 고 찰

주산기 허혈 뇌경색은 비교적 드물고 신생아기에 급성 증상을 나타나는 경우가 60% 이내이며 무호흡, 기면, 구토 등 비특이적인 증상으로 나타나는 경우가 많아 진단이 늦어질 수 있다.<sup>7</sup> Lee 등<sup>8</sup>이 조사한 신생아의 뇌경색에 대한 연구에서 만삭아에서는 경련, 무호흡, 인공호흡이 필요할 정도의 호흡곤란으로 나타났으나 미숙아에서는 거의 대부분 무증상을 보였다. Kim 등<sup>9</sup>의 연구에서는 환자의 62%에서 첫 증상으로 경련이 발생하였으며 이중 66%는 생후 3일내 국소 발작으로 나타났다. 본 증례의 환자도 동일하게 역시 3일째에 경련이 발생하였다.

뇌경색을 일으키는 구체적인 원인은 명확히 밝혀지지 않았으나 크게 모체와 신생아 측 인자로 구분되며 모체 인자로는 혈액 응고 질환, 임신성 고혈압, 제왕절개술을 포함한 수술, 태반 조기박리, 태반 혈전 등이 있고, 신생아에서는 주산기 가사, 혈액 응고 질환, 선천성 심질환, 뇌수막염, 탈수 등이 위험인자로 보고되고 있다.<sup>10</sup> 특히 유전 응고 이상은 혈전을 통해 모체 및 태아에게 영향을 줄 수 있다고 알려져 있으며 이러한 혈전 경향 역시 주산기 뇌경색의 원인임이 밝혀졌다.<sup>11</sup> 혈전경향성에 대한 평가로 프로트롬빈 시간, 활성화된 부분 트롬보플라스틴 시간, 혈소판 수, 피브리노겐, 단백질 C와 S, 안티트롬빈 III, 항 카디오페린 항체, 루푸스 항응고인자 등을 조사하며 그 외 heterozygous factor V Leiden, 프로트롬빈 유전자의 G20210A 돌연변이 및 *MTHFR* C677T 동종접합체 돌연변이에 대한 검사를 실시한다.

허혈성 주산기 뇌졸중과 뇌공동증 환아를 대상으로 한 Lynch 등<sup>12</sup>의 연구에서는 63%의 환자에서 1가지 이상의 위험인자가 있었으며, plasminogen activator inhibitor 1 polymorphism 4G, *MTHFR* 677T homozygosity, lipoprotein(a) 상승이 가장 흔한 위험 인자였다. 또한 국내

에서도 성인을 대상으로 한 연구에서 *MTHFR* C677T 동종접합체 돌연변이가 뇌경색과 관련이 있다는 보고가 있으나,<sup>13, 14</sup> 신생아 시기의 뇌경색에서 *MTHFR* C677T 동종접합체 돌연변이를 보인 예는 드물다.<sup>8</sup>

*MTHFR*은 5,10-methylenetetrahydrofolate를 전환시키면서, 메틸기가 호모시스테인에 제공되어 메티오닌을 합성하는 대사 과정에 관여하는 효소이다. 효소의 활성도가 감소하면 메티오닌으로 대사되지 않고 남아있는 호모시스테인의 수치가 높아져서 고호모시스테인 혈증을 유발하게 된다. C677T 유전자 다형성은 677번째의 시토신(cytosine)이 티민(thymine)으로 전환됨으로써 알라닌(alanine)이 발린(valine)으로 치환된다.

건강한 정상인에서 TT 동종접합체 유전자변이를 갖는 경우 *MTHFR* 효소 활성도가 정상 유전자인 CC를 갖는 경우에 비해 32-50% 감소되고, 이로 인해 호모시스테인의 혈중 농도가 25% 이상 증가한다는 보고가 있으며,<sup>15</sup> 국내에서도 뇌경색 환자를 대상으로 *MTHFR* C677T 유전자 다형성에 대하여 조사한 Choi 등<sup>14</sup>의 연구에서도 혈중 호모시스테인 농도가 CC, CT 유전자 형에 비해 TT 변이 군에서 유의하게 높았다.

호모시스테인 대사의 재 메틸화 과정에서 *MTHFR*의 활성에 엽산, 비타민 B<sub>12</sub>, 리보프라빈, 비타민 B<sub>6</sub> 등이 관여하기 때문에 이와 같은 조효소의 부족은 고호모시스테인혈증을 더 심화시킬 수 있으며 반면에 이러한 조효소의 섭취가 혈중 호모시스테인 수치를 1/3 수준까지 낮췄다는 메타분석 연구 결과가 있다.<sup>16-18</sup>

*MTHFR* C677T 동종접합체 돌연변이가 있는 본 증례의 환자의 혈중 호모시스테인 농도는 정상이었다. 하지만 돌연변이에 의한 것으로 추정할 이유는 주산기 뇌경색의 발생 시기를 정확히 알 수 없고, 환자의 혈청 호모시스테인을 검사한 시기가 출생 17일째로, 환자의 증상 출현과의 시기 차이가 있었으며, 엄마가 임신 중 입덧으로 인해 엽산 등의 조효소의 섭취가 부족하여 *MTHFR*의 활성도를 낮추게 되어 고호모시스테인혈증이 유발 되었을 것으로 고려되며, 혈전 경향을 알기 위한 다른 검사들에서 모두 정상이었던 점으로 생각해 볼 수 있었다.

*MTHFR* C677T 동종접합체 돌연변이가 있는 산모에서

는 주산기 뇌경색, 자궁 내 태아 사망 등의 태아 및 산모에게 미치는 영향을 줄이기 위하여 임신 중 엽산과 멀티비타민 섭취를 충분히 시행하는 것이 도움이 될 것으로 생각 된다.

결론적으로 본 증례에서는 호모시스테인 대사 과정에 관여되어 있는 효소의 돌연변이인 *MTHFR* C677T 동종 접합체 돌연변이가 있는 신생아에게서 발생한 뇌경색 1례를 경험하였기에 보고하는 바이다.

## References

- 1) Nelson KB, Lynch JK. Stroke in newborn infants. *Lancet Neurol* 2004;3:150-8.
- 2) Barmada MA, Moossy J, Shuman RM. Cerebral infarcts with arterial occlusion in neonates. *Ann Neurol* 1979;6:495-502.
- 3) deVeber G, Roach ES, Riela AR, Wiznitzer M. Stroke in children: recognition, treatment, and future directions. *Semin Pediatr Neurol* 2000;7:309-17.
- 4) McCully KS. Vascular pathology of homocysteinemia: implications for the pathogenesis of arteriosclerosis. *Am J Pathol* 1969;56:111-28.
- 5) Clarke R, Daly L, Robinson K, Naughten E, Cahalane S, Fowler B, et al. Hyperhomocysteinemia: an independent risk factor for vascular disease. *N Engl J Med* 1991;324:1149-55.
- 6) Selhub J, Miller JW. The pathogenesis of homocysteinemia: interruption of the coordinate regulation by S-adenosyl-methionine of the remethylation and transsulfuration of homocysteine. *Am J Clin Nutr* 1992;55:131-8.
- 7) Wu YW, Lynch JK, Nelson KB. Perinatal arterial stroke: understanding mechanisms and outcomes. *Semin Neurol* 2005;25:424-34.
- 8) Lee HJ, Lim BC, Hwang H, Hong JS, Kim EK, Kim HS et al. Clinical presentations and neurodevelopmental outcomes of perinatal stroke in preterm and term neonates: a case series. *J Korean Med Sci* 2010;25:888-94.
- 9) Kim HS, Lee JH, Lee CC, Nam SH, Hong E, Kim JH et al. Early diagnosis of perinatal ischemic stroke based on clinical and radiological characteristics. *J Korean Child Neurol Soc* 2011;19:131-41.
- 10) Wu YW, March WM, Croen LA, Grether JK, Escobar GJ, Newman TB. Perinatal stroke in children with motor impairment: a population based study. *Pediatrics* 2004;114:612-9.
- 11) Nelson KB. Thrombophilias, perinatal stroke, and cerebral palsy. *Clin Obstet Gynecol* 2006;49:875-84.
- 12) Lynch JK, Han CJ, Nee LE, Nelson KB. Prothrombotic factors in children with stroke or porencephaly. *Pediatrics* 2005;116:447-53.
- 13) Kim SB, Lee GY, Seo JH, Kim HJ, Kim OJ, Jung BW, et al. The relationship between hyperhomocysteinemia and C677T *MTHFR* gene polymorphism in patients with ischemic stroke. *J Korean Neurol Assoc* 2002;20:346-52.
- 14) Choi BO, Kim HJ, Cho HJ, Kim YK, Kim SH, Lee JH, et al. Association between *MTHFR* C677T polymorphism and ischemic stroke. *J Korean Neurol Assoc* 2005;23:607-13.
- 15) Chango A, Potier De Courcy G, Boisson F, Guillaud JC, Barbe F, Perrin MO, et al. 5,10-methylenetetrahydrofolate reductase common mutations, folate status and plasma homocysteine in healthy French adults of the Supplementation en Vitamines et Mineraux Antioxydants (SU.VI. MAX) cohort. *Br J Nutr* 2000;84:891-6.
- 16) Clarke R, Frost C, Leroy V, Collins R. For the homocysteine lowering trialists collaboration. lowering blood homocysteine with folic acid based supplements: metaanalysis of randomised trials. *BMJ* 1998;316:894-8.
- 17) Gemmati D, Previati M, Serino ML, Morateli S, Guerra S, Capitani S, et al. Low folate levels and thermolabile methylenetetrahydrofolate reductase as primary determinant of mild hyperhomocysteinemia in normal and thromboembolic subjects. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 1999;19:1761-7.
- 18) Stanger O, Herrmann W, Pietrzik K, Fowler B, Geisel J, Dierkes J, et al. DACH-LIGA homocystein(german, austrian and swiss homocysteine society): consensus paper on the rational clinical use of homocysteine, folic acid and B-vitamins in cardiovascular and thrombotic disease: guidelines and recommendations. *Clin Chem Lab Med* 2003; 41:1392-403.

## = 국 문 초 록 =

본 증례에서는 호모시스테인 대사과정에 관여되어 있는 효소의 돌연변이인 *MTHFR* C677T 동종접합체 돌연변이가 있는 신생아에게서 뇌경색 1례를 경험하였기에 보고하는 바이다.

**중심 단어:** MTHFR 유전자, 뇌경색, 호모시스테인