



# MTHFR과 연관된 고호모시스테인혈증에 의해 유발된 신경계증상

강민성 안준우 김소현<sup>a</sup> 석흥열<sup>a</sup> 박진성<sup>b</sup>

칠곡경북대학교병원 신경과, 계명대학교 의과대학 신경과학교실<sup>a</sup>, 경북대학교 의과대학 신경과학교실<sup>b</sup>

## Neurological Manifestations of MTHFR-related Hyperhomocysteinemia

Minsung Kang, MD, June Woo Ahn, MD, Sohyeon Kim, MD<sup>a</sup>, Hung Youl Seok, MD<sup>a</sup>, Jin-Sung Park, MD<sup>b</sup>

Department of Neurology, Kyungpook National University Chilgok Hospital, Daegu, Korea

Department of Neurology, Keimyung University School of Medicine, Daegu, Korea<sup>a</sup>

Department of Neurology, Kyungpook National University School of Medicine, Daegu, Korea<sup>b</sup>

### Address for correspondence

Jin-Sung Park, MD

Department of Neurology, Kyungpook National University Chilgok Hospital, 807 Hoguk-ro, Buk-gu, Daegu 41404, Korea  
Tel: +82-53-200-2753  
Fax: +82-53-200-3870  
E-mail: neurojspark@gmail.com

Hung Youl Seok, MD

Department of Neurology, Keimyung University School of Medicine, 1035 Dalgubeol-daero, Dalseo-gu, Daegu 42601, Korea  
Tel: +82-53-258-7837  
Fax: +82-53-258-4380  
E-mail: shy2354@gmail.com

Received June 18, 2022

Revised November 21, 2022

Accepted November 21, 2022

Methylene-tetrahydrofolate reductase (MTHFR) is a homocysteine metabolism-related enzyme and defects of MTHFR is a risk factor for hyperhomocysteinemia and related various neurological disease. Among them, 665C>T polymorphism is the most common form. We report a 48 years old man presenting with progressive psychiatric problems along with severe demyelinating polyneuropathy due to homozygous c.665C>T homozygote polymorphism superimposed by compound heterozygous mutation (c.1417C>T, p.Arg473Trp) in the MTHFR gene, without thromboembolic changes.

J Korean Neurol Assoc 41(1):68-72, 2023

**Key Words:** Methylenetetrahydrofolate reductase, Homocysteine, Polyneuropathies, Psychotic disorders, Polymorphism

메틸렌테트라하이드로폴산염환원효소(methylene-tetrahydrofolate reductase, MTHFR)는 엽산(folic acid)과 메싸이오닌(methionine) 대사에 필수적인 효소로서 MTHFR 유전자가 중요하게 관여된다. 이 유전자에 돌연변이가 발생하면 고호모시스테인혈증(hyperhomocysteinemia) 및 엽산대사장애가 생긴다.<sup>1</sup> MTHFR 변이로 고호모시스테인혈증이 발생하고 그 결과로 혈관 및 신경계 독성, 메틸화장애가 생겨 후성(epigenetic) 변성, 엽산대사물 부족으로 인한 신경전달물질 변화 등의 기전을 통해 다양한 기관의 기능장애

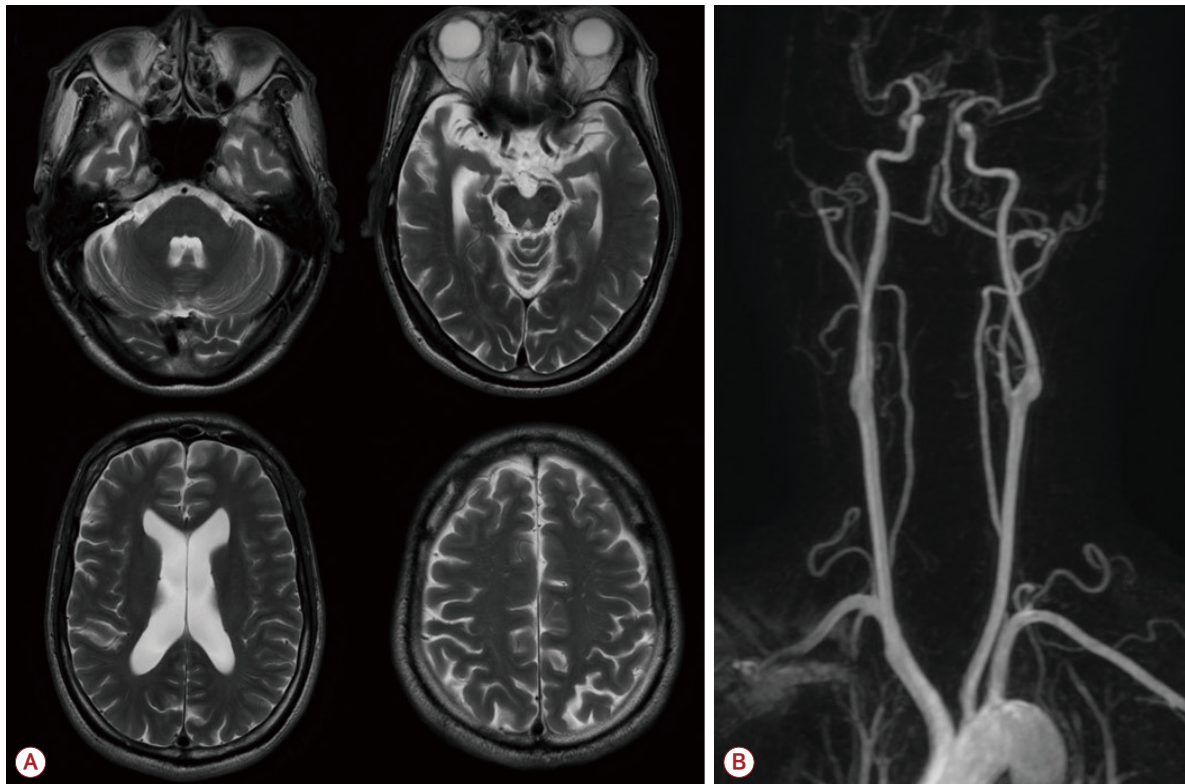
를 유발하며 이 중 c.655C>T 동형접합변이가 가장 흔한 것으로 알려져 있다.<sup>2,3</sup> 이 변이는 MTHFR의 기능을 정상인의 50-60% 정도로 감소시키는 것으로 알려져 있으며, 10-20%는 변이가 있음에도 불구하고 뚜렷한 신경계증상이 보이지 않는 것으로 알려져 있다.<sup>2,4</sup> MTHFR 유전자에서 이형접합변이 발생 시, 효소기능 저하와 함께 심한 고호모시스테인혈증, 다발신경계질환 및 혈전 발생을 동반한 다양한 신경계증상에 대한 보고가 있다.<sup>5</sup> 저자들은 20대부터 발생한 인지기능장애와 함께 발생한 다양한 신경계이상을 보인 환자에서 MTHFR 유전자

의 복합이형접합변이에 의한 고호모시스테인혈증을 진단하였고, 이후 비타민 보충 치료를 통해 호전을 보인 48세 남자를 보고한다.

## 증 례

48세 남자가 6개월간 진행되는 하지의 원위부 쇠약을 동반한 보행장애로 신경과 외래를 방문했다. 환자는 초등학교 때까지는 정상 발달과정을 보였으나, 이후 서서히 진행되는 인지기능 저하, 기분장애 및 비특이 정신과질환으로 성인이 된 이후에는 정신과 병원이나 시설에서 지내왔으나, 시설에서도 6개월 이전까지는 사지쇠약 없이 보행은 가능했다고 한다. 이후 타 병원에서 파킨슨병 배제를 위해 도파민수송체양성자방출단층촬영( $^{18}\text{F}$ -fluorinated N-3-fluoropropyl-2-beta-carboxymethoxy-3-beta-[4-iodophenyl] nortropine positron emission tomography) 등의 검사를 하였으며 이상은 발견되지 않았다. 신체진찰에서 양측 하지 및 원위부에

더 심한 대칭적 근쇠약(양측 상지 근위부 Medical Research Council [MRC] 5, 양측 상지 원위부 MRC 4, 양측 하지 근위부 MRC 4, 양측 하지 원위부 MRC 2)을 관찰할 수 있었고, 양쪽 무릎 아래에서 고유감각, 진동감각 저하가 있었으며, 깊은힘줄반사가 나타나지 않았다. 시진에서 특별한 신체 변형은 보이지 않았다. 침근전도검사서 광범위한 상하지의 탈수초감각운동신경병이 확인되었다. 간이정신상태검사는 15점이었고, 서울신경심리기능검사는 전반적인 영역에서 인지기능 저하를 보였으며, 뇌파검사는 정상이었다. 뇌 자기공명영상에서는 내측두엽에 더 심한 전반적인 뇌위축이 확인되었으나, 백질변성 및 동맥경화 등은 관찰되지 않았다(Fig. 1) 당화혈색소를 비롯한 일반 혈액검사와 갑상샘기능검사, 항강글리오사이드항체검사 및 혈청 면역전기영동검사에서는 이상이 없었고, 뇌척수액검사에서도 백혈구 및 단백질 증가 등의 이상은 없었다. 탈수초말초신경병 소견을 보여 가장 흔한 유전원인에 대한 감별을 위해 우선 시행한 peripheral myelin protein 22 (PMP22) 유전자검사에서는 중복이나 결손은 관찰되지 않았



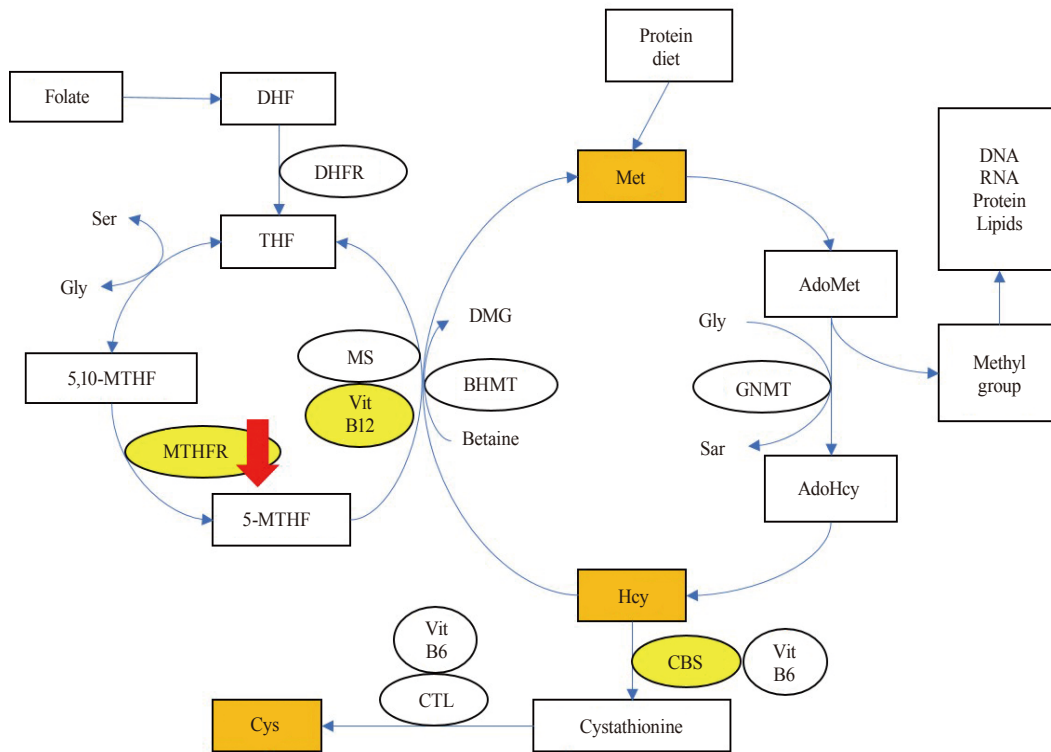
**Figure 1.** Brain MRI of the patient. (A) MRI illustrates the atrophy of medial temporal lobe and cerebellum. (B) No vascular stenosis was found in the intracranial and carotid MR angiography. MRI; magnetic resonance imaging, MR; magnetic resonance.

다. 하지만 말초혈액퍼파른표본에서 거대적혈모구가 관찰되었다. 혈액검사에서 비타민B12는 324 pg/mL (정상 범위 187-883 pg/mL), 메틸말론산(methylmalonic acid)은 0.22 μM/L (정상 범위 <0.56 μM/L)로 정상 범위였으나, 호모시스테인(homocysteine)이 87 μmol/L (정상 범위 <15 μmol/L)로 증가해 있었고, 엽산은 2.2 pg/mL 이하로 감소되어 있었다. 비타민 흡수장애를 배제하기 위해 시행한 위 및 대장내시경상에서 흡수장애를 일으킬 만한 이상은 관찰되지 않았다. 심한 호모시스테인 대사장애와 연관한 만성 인지기능 저하 및 늦게 발병한 탈수초말초신경병이 동반된 것으로 생각되어 시행한 혈액 아미노산 프로파일에서 메싸이오닌의 유의한 감소(9.2 nmol/mL, 정상 범위 10-42 nmol/mL)와 함께 정상 범위 이내의 시스틴(cystine) 수치(10.2 nmol/mL, 정상 범위 5-82 nmol/mL)가 확인되었고, 심한 고호모시스테인혈증을 시사하는 호모시스틴(homocystine, 24.6 nmol/mL, 정상

범위 0 nmol/mL)의 증가가 관찰되었다.<sup>6,7</sup> 심한 고호모시스테인혈증 및 메싸이오닌 감소를 일으킬 수 있는 선천대사질환 감별이 필요하여 선천 대사이상 유전자 패널검사를 시행하였고, *MTHFR* 유전자에서 c.677C>T 동형접합다형성 및 아미노산 변화를 동반하는 c.1417C>T (p.Arg473Trp) 복합이형접합변이가 추가로 확인되었다. 위의 검사들을 바탕으로 *MTHFR* 복합이형접합변이(c.665C>T homozygote + c.1417C>T heterozygote)에 의한 고호모시스테인혈증으로 진단하였고, 치료를 위해 비타민B6 (100 mg/day), B12 (1 mg/day), 엽산 (25 mg/day)을 처방하였고, 이후 인지기능과 양측 발목쇠약이 MRC 3 정도로 호전을 보이며 외래에서 경과관찰 중이다.

## 고찰

호모시스테인은 음식물로부터 대사되는 필수아미노산



**Figure 2.** Metabolism of homocysteine. Metabolites and enzymes related to this case are highlighted in orange square and yellow circle. Compound heterozygote mutation of *MTHFR* gene and *MTHFR* enzyme deficiency (red arrow) causes homocysteine metabolism disorder, leading to various neurologic manifestations of this patient.<sup>7</sup> *MTHFR*; methylenetetrahydrofolate reductase, AdoHcy; S-adenosyl homocysteine, AdoMet; adenosyl methionine, BHMT; betaine-homocysteine methyltransferase, CBS; cystathionine beta-synthase, CTL; cystathionine gamma lyase, DHFR; dihydrofolate reductase, DMG; dimethylglycine, Gly; glycine, GNMT; glycine N-methyltransferase, Hcy; homocysteine, MTHF; methyltetrahydrofolate, MS; methionine synthase, DHF; dihydrofolate, Ser; serine, THF; tetrahydrofolate, VitB12; vitamin B12, VitB6; vitamin B6, Met; methionine, Cys; cysteine, Sar; sarcosine, DNA; deoxyribonucleic acid, RNA; ribonucleic acid.

인 메싸이오닌의 중간 대사물이며, 다음과 같은 두 가지의 경로를 통해 대사된다. 첫 번째는 비타민B6의 동반과 함께 cystathione beta synthase (CBS)를 통해 시스틴을 형성하는 황전환작용(trans-sulfuration)이고, 두 번째는 비타민 B12 의존 메싸이오닌합성효소(methionine synthase, MS)를 통해 5-methyl tetrahydrofolate (THF)로부터 메틸기를 받아서 메싸이오닌을 형성하는 재메틸화(remethylation) 과정이다(Fig. 2).<sup>7</sup> 이 과정에서 MTHFR은 5,10-methyl THF (5,10-MTHF)를 5-MTHF로 전환하는 데 필수적이며, 호모시스테인의 재메틸화 속도를 조절하는 효소로 작용한다. 혈중 호모시스테인 농도가 60  $\mu\text{mol/L}$  이상으로 중등도 이상의 고호모시스테인혈증이 관찰될 경우, MS, MTHFR이나 CBS 결핍을 의심해야 하며, 메티오닌 농도의 증가나 감소 확인을 통해 황전환작용이나 재메틸화 과정의 문제를 감별할 수 있다.<sup>7</sup> 고호모시스테인혈증을 보인 본 증례의 아미노산 프로파일검사서 시스틴의 증가 없이 메싸이오닌 감소가 보인 점에서 재메틸화 과정에 대사장애가 있음을 알 수 있었고, 이는 MTHFR 기능장애와 연관할 수 있다.

MTHFR 유전자 변이가 다양한 기관에 작용하여 신경계 문제를 일으키는 기전은 아직 정확히 알려져 있지 않으나, 호모시스테인 축적에 의한 혈관, 신경계독성에 의한 것으로 설명되고 있다.<sup>1</sup> 또한 엽산 대사와 연관된 신경전달물질 교란, 퓨린 및 피리미딘 합성 변화, 메싸이오닌 합성 저하와 연관된 메틸화장애로 인한 후성유전 변화 등의 가설로 설명하기도 한다.<sup>3</sup> 환자의 전반적 뇌위축과 만성정신 문제는 호모시스테인 대사장애가 영향을 줬을 것으로 생각된다. 탈수초말초신경병과 MTHFR 변이의 경우, 비타민B12 감소 및 고호모시스테인혈증이 말초신경병이나 아급성연합변성 같은 탈수초척수질환에서도 고위험인자라는 보고가 있었다.<sup>8</sup> 수초 형성과 세포 분열에 호모시스테인의 메틸화 과정이 필요한데, MTHFR 기능 저하가 호모시스테인의 재메틸화 과정에서 메틸기 공여자로 작용하는 5-MTHF의 결핍으로 이어지면서, 이것이 중추신경계 탈수초질환인 아급성연합변성을 일으킨다고 제시하였다(Fig. 2).<sup>8</sup> 본 증례에서는 엽산 결핍 또한 수초 형성에 영향을 끼쳤을 것으로 생각되며, 이러한 원인들로 인해 탈수초말초신경병이 발생한 것으로 유추할 수 있다. 하지만 호모시스테인 대사와

말초신경의 탈수초와의 연관성에 대한 추가 연구가 필요할 것으로 생각된다.

MTHFR 유전자변이 중에서는 유전자의 c.665C>T 변이가 가장 흔히 알려져 있으며, 이 유전변이는 MTHFR의 기능 저하를 일으키는 것으로 알려져 있다. 또한 이형접합보다 동형접합다형성에서 더 심한 기능 저하 및 고호모시스테인혈증을 보인다.<sup>2,3</sup> 이 변이로 인해 발생하는 신경계이상은 다양하며 치매, 뇌혈관질환, 말초신경병, 아급성연합변성, 정맥혈전증 및 다양한 정신질환을 유발하는 위험인자로 작용한다. 하지만 c.665C>T 동형접합변이는 전체 인구의 10-20% 정도에서까지 발견되며, 표현형이 다양하다. 이러한 원인에 대해서는 아직 연구가 더 되어야 하나, 효소기능 저하와 함께 추가적인 환경 혹은 유전적 요인이 질환 발생에 영향을 주는 것으로 설명되고 있다.<sup>4,5</sup>

흥미롭게도 Rommer 등<sup>5</sup>은 두 위치 이상에서 발생한 MTHFR 변이에 의해 심한 고호모시스테인혈증이 발생한 경우, 동일 돌연변이를 가진 가족 내에서도 표현형이 심한 가족들은 혈전증 및 심한 신경계이상을 보였다고 보고하였다. 이러한 가족 내 표현형의 차이는 추가적으로 c.665C>T, c.1632+2T>G, c.202C>G의 복합이형접합변이를 가지는 환자에서 정맥혈전증, 다발신경병, 대뇌백질병변 및 정신 증상을 더 많이 보였으며, 변이 유전자가 중첩된 자손 세대에서 더 심한 증상을 보였다. 또한, 이를 뒷받침할 수 있게 MTHFR 기능도 정상 4% 정도로 매우 감소되어 있었음을 확인하였다. 유사하게도 두 위치 이상의 MTHFR 변이가 복합이형성으로 관찰된 이전 증례들에서도 발현의 다양성을 보이는 중추신경계 및 말초신경계 모두를 포함한 증상이 있었고, 심한 고호모시스테인혈증을 보였다.<sup>5,9</sup> 본 증례에서도 c.1271C>T 이형접합변이가 c.665C>T 동형접합변이와 동반되면서 MTHFR의 심한 기능 저하로 이어졌고, 이로 인해 엽산 대사와 관련된 신경전달물질 교란, 메틸화장애 등의 기전으로 인해 만성인지기능 저하 및 탈수초말초신경병을 동반하는 광범위한 신경계증상을 보인 것으로 여겨진다. 혈관병이 본 증례에서 저명하게 확인되지 않은 점은 이전 보고에서처럼, 동일한 변이가 확인된 가족 증례에서도 증상 발현의 다양성을 보이는 것과 연관성이 있을 것으로 생각된다.<sup>5,9</sup> 또한 환자가 아직 40대로 비교적 젊



은 연령인 점에서 혈관병이 아직 드러날 정도로 진행하지 않았을 가능성도 있다. 가족검사나 MTHFR 기능 저하를 직접 확인하지 못한 것이 한계점으로 생각되며, 표현형의 다양성을 일으킬 수 있는 후천적 요인에 대한 연구가 추가적으로 필요하겠다.

고호모시스테인혈증에 의한 신경계증상은 비타민B6, B12와 엽산을 포함한 복합비타민을 보충해줌으로도 증상의 호전을 보일 수 있다.<sup>10</sup> 특히 효소대사장애에 의한 고호모시스테인혈증은 중증도가 심하게 나타나고, 만성정신질환으로 오인되기 쉬우며, 가역적인 신경정신계 및 재발혈전질환의 적절한 치료 시기를 놓칠 수 있다.<sup>9</sup> 중증도 이상의 고호모시스테인혈증에서는 비타민B12 수치 외에도 메틸말론산, 메싸이오닌, 시스틴 등의 아미노산 수치와 MTHFR 유전자검사가 도움이 될 수 있으며, 필요시 호모시스테인 대사 관련 차세대염기서열분석을 고려할 수 있다.

본 증례에서 MTHFR 유전자의 두 위치 이상의 변이로 인해 중증도 이상의 고호모시스테인혈증 및 말초신경병, 인지기능 저하를 포함한 다양한 신경계증상을 일으킬 수 있음을 확인하였다. 특히 MTHFR c.665C>T 다형성의 경우 일반 인구에서도 빈도가 높으며, 또한 증상이 매우 심한 고호모시스테인혈증의 경우 c.665C>T 다형성 이외에 추가적인 변이에 대한 가능성도 고려가 필요할 것으로 생각된다. 그리고 진단될 경우 비타민 보충을 통해 진행을 멈추게 하는 등의 어느 정도는 치료 가능한 신경계질환이기 때문에 임상자들은 고호모시스테인혈증 및 연관 대사질환에 대해 적극적으로 인식을 제고할 필요가 있을 것으로 생각된다.

## ACKNOWLEDGEMENTS

이 성과는 2022년도 정부(과학기술정보통신부)의 재원으로 한국연구재단의 지원을 받아 수행된 연구이다(NRF-2022R1C1C1009723).

## REFERENCES

1. Kim J, Kim H, Roh H, Kwon Y. Causes of hyperhomocysteinemia and its pathological significance. *Arch Pharm Res* 2018;41:372-383.
2. Liew SC, Gupta ED. Methylenetetrahydrofolate reductase (MTHFR) C677T polymorphism: epidemiology, metabolism and the associated diseases. *Eur J Med Genet* 2015;58:1-10.
3. Wan L, Li Y, Zhang Z, Sun Z, He Y, Li R. Methylenetetrahydrofolate reductase and psychiatric diseases. *Transl Psychiatry* 2018;8:242.
4. Jin H, Cheng H, Chen W, Sheng X, Levy MA, Brown MJ, et al. An evidence-based approach to globally assess the covariate-dependent effect of the MTHFR single nucleotide polymorphism rs1801133 on blood homocysteine: a systematic review and meta-analysis. *Am J Clin Nutr* 2018;107:817-825.
5. Rommer PS, Zschocke J, Fowler B, Födinger M, Konstantopoulou V, Möslinger D, et al. Manifestations of neurological symptoms and thromboembolism in adults with MTHFR-deficiency. *J Neurol Sci* 2017;383:123-127.
6. Moll S, Varga EA. Homocysteine and MTHFR mutations. *Circulation* 2015;132:e6-e9.
7. Al Mutairi F. Hyperhomocysteinemia: clinical insights. *J Cent Nerv Syst Dis* 2020;12:1179573520962230.
8. 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.
9. Gales A, Masingue M, Millecamps S, Giraudier S, Grosliere L, Adam C, et al. Adolescence/adult onset MTHFR deficiency may manifest as isolated and treatable distinct neuro-psychiatric syndromes. *Orphanet J Rare Dis* 2018;13:29.
10. Maron BA, Loscalzo J. The treatment of hyperhomocysteinemia. *Annu Rev Med* 2009;60:39-54.