

반복적인 의식변화와 운동실조를 주소로 진단된 지발형 Ornithine Transcarbamylase Deficiency 1례

광주기독병원 소아과, 울산대학교 의과대학 서울아산병원 소아과*

정 권 · 김은영 · 김경심 · 김용욱 · 유한욱*

서 론

Ornithine transcarbamylase(OTC) 결핍증은 요소 회로 장애 중 가장 흔한 질환으로, 반성 유전(X-linked)의 유전 양식을 취하여 반접합자(hemizygote)인 남아에서 이형접합자(heterozygote)인 여아보다 더 심한 임상양상을 나타낸다. 남아 대부분의 경우 신생아기 또는 영아 초기부터 심한 고암모니아혈증을 보이면서 구토, 경련, 혼수, 사망 등에 이르는 중한 경과를 보이는 반면(조기 발현형), 여아는 증상이 없거나, 영아기 후반, 소아기 또는 성인기 이후까지 다양한 시기에 간헐적이면서 경한 신경학적 증상을 나타내는 경우(지발형)가 많아 진단이 놓치되거나 늦어지는 경우가 많다¹⁻⁴⁾. 신생아기에 발현, 치명적인 경과를 취하는 전형적인 경우들을 경험하므로⁵⁾, OTC 결핍증을 주로 신생아기에 발생하는 드문 대사질환으로 생각하기 쉬우나, 실제로는 지발형(late onset)이 전체의 60% 정도로 신생아기에 발현하는 경우보다 많다고 한다^{1,6)}. 저자들은 반복적이며 간헐적인 의식변화와 운동실조를 주소로 내원한 6세 여아에서, 고암모니아혈증과 요 orotic acid 증가를 보여 지발형 OTC 결핍증으로 진단하고, 분자유전학 검사에서 OTC 유전자의 점 돌연변이를 증명한 1례를 경험하였기에 문헌고찰과 함께 보고한다.

증 례

환 아: 백○○, 6세, 여아

주 소: 기면, 정신착란 및 운동실조

현병력: 초등학교 1학년에 다니는 여아로, 이틀 전부터 잘 먹지 않고 쳐져 있으며, 상황에 맞지 않는 말을 반복하고, 걸음걸이가 휘청거리는 등의 증상으로

내원하였다.

과거력 및 가족력: 딸 둘 중 첫째 아이로, 3.7 kg 으로 만삭에 정상 분만으로 태어났으며, 가족력상 특이 사항은 없었다. 평소 채식을 주로 하였고, 고기만 먹으면 토하곤 하여 고기를 싫어하였다. 5개월 전에도 같은 증상으로 타 병원에 입원하여 5일 만에 호전되었고, 그때 시행한 뇌 컴퓨터 단층촬영은 정상이었다고 한다.

진찰 소견: 내원 당시 환자의 체중은 16 kg(<3 백분위수), 신장 110.0 cm(10-25 백분위수)이었고, 활력 징후는 혈압 110/80 mmHg, 호흡수 28회/분, 심박수 120회/분, 액와 체온은 36.5°C이었다. 이학적 검사상 환아는 급성 병색을 보였으며 쳐져 있었다. 심음은 규칙적이고 잡음은 들리지 않았으며, 호흡음은 깨끗하였고, 간비대는 없었다. 신경학적 검진상 근력은 4단계 정도로 약간 떨어져 있었으나, 근 긴장도, 심부건 반사는 정상이었고, 전반적으로 휘청거리고 몸을 가누지 못하는 운동실조를 나타내었다.

검사 소견: 입원 당시 말초혈액소견은 혈색소 11.9 g/dL, 백혈구 7,700/mm³, 혈소판 347,000/mm³으로 정상범위였고, 동맥혈 가스 분석상 pH 7.45, pCO₂ 34.6 mmHg, HCO₃⁻ 24 mmol/L로 산혈증은 없었다. 혈장 암모니아가 305 µg/dL로 상승되어 있었고, AST/ALT는 47/78 U/L로 경한 상승을 보였으나, 혈당과 PT/PTT는 정상이었다. 처음에 Moyamoya 병 등의 혈관 이상을 의심하고 뇌 자기공명영상과 자기공명혈관촬영(magnetic resonance angiogram)을 시행하였는데 모두 정상소견을 보였다. 심전도와 뇌파검사도 정상이었다. 다시 검사한 암모니아치도 366 µg/dL로 증가되어 있어 요소회로 장애를 포함한 대사이상질환을 의심하고, 혈장 아미노산 분석, 소변 유기산 분석을 시행하였고, 검사한 pyruvate, lactate, carnitine 등은 정상범

위였다. 다음날부터 증상의 호전을 보이기 시작하였는데(암모니아는 222 $\mu\text{g}/\text{dL}$), 그 때 검사된 혈장 아미노산 분석에서 glutamine만 986 nmol/mL (정상 범위: 254-823)로 약간 상승되고, 소변 유기산 분석에서는 orotic acid가 11.47 $\text{mmol}/\text{mol creatinine}$ (정상범위: 0.2-6)으로 상승되어 있어 지발형 OTC 결핍증으로 진단하였다. 환아와 환자 어머니의 OTC 유전자 분석을 서울 아산병원에 의뢰하였다. 말초혈액의 백혈구에서 DNA를 추출하여, OTC 유전자 exon 10개를 중합효소반응(polymerase chain reaction)에 의해 증폭(amplification)한 후 염기서열분석(DNA sequencing)을 시행하는 방법을 이용하여, 환아는 exon 6에서 221번째 아미노산 lysine에 해당하는 염기 AAG가 AAT(asparagine)으로 치환된 돌연변이를 이형접합자(heterozygote)로 보인하고 있음을 확인하였고, 어머니는 정상소견을 보였다(Fig. 1).

치료 및 경과 : 환자의 증상은 음식 및 포도당 수액

공급 등 보존적 치료만으로 이튿날부터 급격히 좋아지기 시작하였고, 내원 6일째 임상증상이 소실되고 혈장 암모니아도 정상 범위로 호전되어 퇴원하였다. 수일 후 오리고기를 먹고 나서 같은 증상이 재발하여 입원하였고, 이후로는 저단백식이와 sodium benzoate, arginine 등을 투약하면서 잘 지내고 있다. 9개월째 외래 추적 관찰 중인데, 한번은 상기도 감염 후에, 또 한번은 특별한 유발인자 없이, 눈이 침침하고 몸에 힘이 없는 등의 경한 증상과 고암모니아혈증이 동반되어 입원 치료하였다.

고 찰

요소회로(일명 Krebs-Henseleit 회로로도 불리는)는 단백 섭취나 turnover로부터 형성된 독성이 있는 질소(암모니아와 aspartate)를 독성이 없고 수용성인 요소(urea)로 만들어 우리 몸으로부터 제거하는 유일

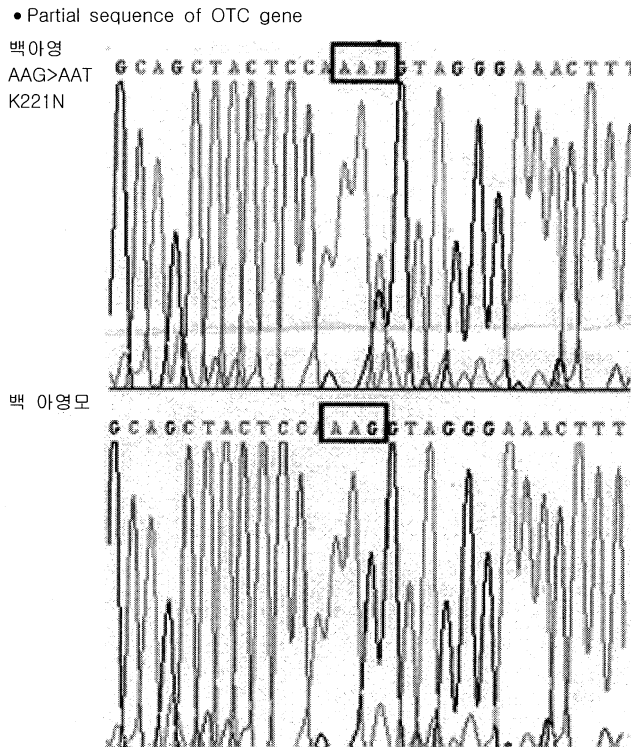


Fig. 1. OTC deficiency mutation PCR sequencing shows G to T transversion in codon 221, causing substitution of Asparagine for Lysine in Exon 6.

한 경로이자¹⁻⁴), 필수 아미노산인 arginine을 생합성하고 분해하는 중요한 역할을 한다¹). 요소회로의 작용은 주로 간에서 일어나고, 잘 알려진 5개의 효소(carbamylphosphate synthetase, ornithine transcarbamylase, arginosuccinate synthetase, arginosuccinate lyase, arginase)로 구성되어 있다. 효소 결핍시 고암모니아 혈증을 초래하고 이와 관련된 다양한 신경학적 증상이 초래되는데 그중 가장 잘 알려지고 비교적 흔한 것이 ornithine transcarbamylase(OTC) 결핍증이다¹⁻⁴). Johns Hopkins hospital의 보고에 의하면 OTC 결핍증은 전체 요소회로장애 중 61%를 차지하고, 발생 빈도는 1/14,000 정도로 생각된다¹). OTC는 요소회로의 두 번째 효소로, 사립체내에 위치하여, carbamylphosphate와 ornithine의 결합을 촉매하여 citrulline을 형성하는데 관여한다. 유전자는 X염색체의 단완(Xp21)에 위치하여, OTC 결핍시 반성 유전(X-linked)을 하는 것이 다른 효소들 결핍시 상염색체 열성 유전을 하는 것과 차이가 있다¹⁻⁴).

반성 유전을 하므로 OTC 결핍증 남아의 경우, 효소의 완전 결핍으로 여아보다 증상 발현 시기가 더 빠르고 심한 경과를 보인다^{2,3}). 반접합자(hemizygote)인 남아는 일찍 발현하여 대개 신생아기부터 치명적이고 난치성인 고암모니아 혈증의 경과를 보인다²). 전형적인 경과는 산과적 위험인자가 없는 건강한 만삭 신생아가 수유 24-48시간 후에 기면, 구토를 보이다, 고암모니아 혈증(>1,000 μ M)과 더불어 저체온증, 과호흡(호흡성 알칼로시스), 패혈증 유사 양상, 경련, 무호흡, 혼수까지 이르러 사망하기도 한다^{1,5}). 최근 남아에서도 부분 효소 결핍으로 인해 증상이 경하고 늦게 발현된 경우들이 보고되었다⁷). 반면 이형접합자(heterozygote)인 여성 보인자는 random X-chromosome inactivation에 의해, 어떤(정상 또는 돌연변이) allele가 활성화(active) X 염색체에 표현되느냐에 따라 양상이 달라진다. 대부분의 경우 정상 allele이 있는 X 염색체가 활성화되어 간에서 우위를 점유하므로 증상이 없다. 그러나 15% 정도는 돌연변이 allele이 있는 X 염색체가 활성화되어 표현되면서 간에서 우위를 보여 OTC 부분 결핍증상을 나타낸다^{1,4}). 지발형(late onset)의 경우 증상발현은 돌 이후부터 성인기까지로 시기 및 임상양상도 다양하다. 영아기에는 모유 식이에서 이유식으로 이행하거나 저단백 우유에서 생우유로 바꿀 때, 소

아나 성인의 경우에는 고단백 식이나 감염, 스트레스, 외상 등과 관련되어 증상이 발현되는 경우가 많다^{1,8,9}). 증상이 없는 보인자의 소수에서 분만 후에 혼수상태로 처음 발현된 경우도 보고된 바 있다¹⁰). 진단 전에도 많은 환자들이 고기섭취를 싫어하고 저단백 식이나 채식을 주로 하는 경향이 있다. 대개 수일에 걸쳐 오심, 구토, 두통, 의식상태의 변화(기면, 정신 착란, 혼미, 심하면 혼수 등), 운동 실조, 행동 변화(흥분, 공격성 증가 등)들이 나타난다^{1,8,9}). 그러나 증상 자체가 비특이적이고, 경한 경우는 단백 섭취를 끊거나 정맥내 포도당 주입으로 증상이 소실되어 버려 진단이 놓치거나 지연되는 경우가 흔하다¹).

암모니아의 상승에 의한 뇌증은 뇌부종이 특징적인데, 성상세포(astrocyte)내로 glutamine이 축적되고 그로 인해 세포 내로 물이 이동하여 성상세포의 부종에 의한 것으로 여겨진다. 신경병리학적 소견상 광학파전자 현미경 소견에서 성상세포의 부종과 다양한 형태의 사립체가 관찰되며, 신경세포나 synapse의 병변은 발견되지 않는다. 암모니아가, 성상세포내에 풍부한 glutamine synthetase에 의하여 glutamine으로 합성되면서 축적되어 성상세포의 부종과 이상기능을 초래하여 여러 가지 신경학적 증상을 나타낸다고 하며, 뇌증을 일으키는 중요한 요인으로서의 glutamine의 역할에 대하여 최근에 연구가 활발히 진행되고 있다¹¹).

진단은 뚜렷한 감염의 원인 없이 패혈증 소견을 나타내는 신생아¹¹), 어느 연령에서든지 설명할 수 없는 간헐적인 구토와 신경학적 이상, 운동실조 등을 나타내는 경우 대사질환의 가능성을 염두에 두고 혈장 암모니아를 검사해야 한다⁸). 고암모니아혈증(정상치의 3배 이상 상승 또는 >200 μ M)을 나타내는 질환으로는 요소 회로 장애 외에도 유기산혈증, lysinuric protein intolerance, hyperammonemia-hyperornithinemia-homocitrullinemia(HHH syndrome) 등이 있는데 혈장 아미노산 분석과 요 유기산 분석을 시행하여 감별하여야 한다¹⁻⁴). 증상이 있을 때 반드시 검사가 되어야 정확한 결과를 얻을 수 있다는 것을 잊어서는 안되겠다^{1,2}). 요소 회로 장애의 경우 고암모니아혈증에 의해 호흡중추가 자극되어 호흡성 알칼로시스를 나타내며¹¹), 대사성 산증이 없는 것이 유기산 혈증과 감별하는데 도움을 준다. 혈장 아미노산 분석에서 citrulline의 감소와 고암모니아혈증에 따른 이차적인 현상으로 glu-

tamine, aspartate, alanine의 경한 증가를 보이고, 소변 유기산 분석에서 orotic acid가 현저하게 증가된 경우 OTC 결핍증으로 진단할 수 있다^{1, 3, 4)}. 지발형의 경우 Reye 증후군과 감별을 요하기도 하는데 GOT/GPT가 현저하게 상승되면서, 혈장 lysine이 증가되고, 소변에서 orotic acid가 검출되지 않는 것으로 감별할 수 있다. 확진을 위해서는 간 생검을 시행하여 OTC 활성도를 측정해야 하는데, 조기에 발현하고 증상이 심한 남아의 경우는 정상 활성도의 1% 미만으로 떨어져 있어 진단적 가치가 있으나, 늦게 발현하고 증상이 경한 여아의 경우에는 돌연변이 allele이 있는 X 염색체의 활성화 정도에 따라 간조직도 다양한 OTC 활성도(정상의 10-40%)를 나타내어 진단이 애매한 경우가 많다고 한다¹⁾. 따라서 최근에는 OTC 유전자의 직접 DNA 분석을 시행하여 돌연변이를 확인하는 방법이 이용되고 있다^{1, 4, 11, 12)}. DNA 분석상 coding exon내의 점 돌연변이가 주로 발견되며, 140개가 넘는 돌연변이가 보고되어 임상증상의 다양성을 설명해 준다^{1, 8)}. 신생아기에 발현한 남아의 경우 유전자 결실(15%)과 nonsense mutation이 여아에 비해 많이 발견된다^{1, 12)}. 본 증례도 말초혈액의 백혈구 DNA를 이용하여 OTC 유전자의 exon 10개를 중합효소 연쇄반응에 의해 증폭한 후 염기서열분석을 실시하여, exon 6에서 221번째 아미노산 lysine에 해당하는 염기 AAG가 AAT(asparagine)로 치환된 돌연변이를 확인하였다.

OTC 결핍증으로 진단된 경우, 환아의 어머니가 OTC 돌연변이를 가지고 있는 무증상 보인자인지 아닌지를 알아보는 것은 유전상담에 중요하다. allopurinol을 투여한 후 orotic acid의 요 중 배설이 증가되는 것을 보는 간접적인 방법이 보인자 진단에 가장 안전하고 예민하면서도 민감한 방법으로 알려져 왔다^{1, 2)} 그러나 Hauser 등¹³⁾은 가계도 분석상 분명한(obligate) 이형접합자 보인자라고 생각되는 경우의 5%에서 allopurinol 검사로도 놓쳐질 수 있다고 하였다. 그리고 한명의 남아가 OTC 결핍증인 경우는 어머니의 2/3가 보인자, 한명의 여아가 OTC 결핍증인 경우는 어머니의 1/3만 보인자라고 하면서, 한명의 아이가 OTC 결핍증인 경우 어머니가 보인자가 아닐 가능성이 높아지므로 직접 유전자 진단에 의해 돌연변이를 확인하는 것이 필요함을 강조하였다. 본 증례의 경우, 어머니에게 allopurinol 유발 검사는 시행하지 못했으

나, 환아와 같은 방법으로 직접 DNA 분석을 실시하여 돌연변이가 없음을 확인하였다. 이상의 결과로 환아는 De novo mutation으로 생각되나, 환아의 어머니가 germinal mosaicism일 가능성을 배제할 수 없다. 따라서 germinal mosaicism이 있는 경우 재발률이 증가되므로¹⁴⁾, 다음 임신시 용모막세포나 양막세포를 이용한 DNA 분석에 의한 산전 진단이 필요하리라 사료된다.

요소 회로 장애의 치료 목표는 고암모니아나 고글루타민혈증에 의한 뇌손상을 막으면서, 성장과 발달에 필요한 에너지, 단백질, 필수 아미노산 등을 충분히 공급하는데 있다¹⁾. 암모니아의 축적을 막기 위한 저단백식이, 암모니아 배설을 증가시키는 약물(benzoate, phenylbutyrate, phenylacetate)의 투여, 필수 아미노산인 arginine의 보충 등이 치료의 근간을 이룬다. 환자의 임상 상태와 혈중 암모니아치에 따라 치료 형태가 달라지는데 증상이 심한 신생아의 경우는 약물들의 정맥 내 투여 및 혈액투석 등 좀 더 적극적인 조치를 하게 되고, 우리 환아와 같이 증상이 경한 지발형의 경우에는 식이요법과 약물들의 경구투여가 주된 치료가 된다^{1, 3, 11)}. 저단백식이의 경우, 대개 0.5-1 g/kg/일이 필요한데 출생 후 첫 6개월까지는 성장에 필요한 단백질 양은 많아지나 요소회로를 통해 배설되는 양은 상대적으로 적어져 2 g/kg/일까지 증량할 수 있다. 그리고 필수 아미노산의 보충(0.7 g/kg/일)도 필요하다¹⁾. Ammonia는 신장을 통해 거의 배설되지 않으므로, 쉽게 배설될 수 있는 형태로의 전환이 필요하다. 따라서 benzoate 투여에 의해 hippurate로, phenylbutyrate나 phenylacetate 투여에 의해 phenylacetylglutamine으로 변하여 쉽게 소변으로 배설된다. Phenylbutyrate를 투여하면 1 mol당 2 mol의 암모니아가 제거되어, 암모니아 1 mol만이 제거되는 benzoate보다 효과적이다. 투여 용량은 250-500 mg/kg/일로 모두 같다. 필수아미노산인 arginine의 보충(200-400 mg/kg/일)이 필요하며, citrulline을 대신 사용할 수 있다^{1, 3)}. 치료에 대한 효과를 판정하는데 혈장 glutamine치가 가장 좋은 척도로 생각되며, 치료가 잘 되지 않는 경우 glutamine은 암모니아보다 먼저 상승한다^{1, 11)}. 따라서 glutamine치를 정상범위(<1,000 $\mu\text{mol/L}$)로 조절하는 것이 중요하다. 감염이 있는 경우 잠시 단백질 섭취를 줄이고, 열이 있는 경우는 고용량 사용시 간독성이 있

는 acetaminophen보다는 ibuprofen 사용을 추천하며, antiemetics 사용은 고암모니아혈증의 증상이 감취질 수 있으므로 주의를 요한다¹¹⁾. 간이식은 신생아기에 발현한 심한 OTC 결핍증 환아에서 시술하여 좋은 결과를 얻고 있으며, 지발형 OTC 결핍증의 경우는 수술의 위험성과 고암모니아혈증 발생에 의한 뇌손상의 위험성을 함께 생각하여 이식을 고려할 수 있겠다¹⁵⁾.

OTC 결핍증의 예후에 대해 살펴보면, 신생아시기에 발병하고 증상이 심한 경우는 고암모니아혈증에 의한 혼수로 사망하거나, 살아남다 하더라도 심한 지능 발달 지연 등 신경학적 후유증을 남긴다^{1, 2-4, 6)}. 증상이 경한 지발형의 경우는 신생아형보다 낮다고는 하나, 지속적이거나 반복되는 간헐적인 고암모니아혈증에 의한 뇌손상으로 경하거나 중등도의 지능발달지연이 동반된다^{2, 3, 6, 16)}. 그러나 철저한 식이요법, 약물투여 및 관리에 의해 고암모니아혈증의 빈도가 감소되고 환자의 지적인 능력이 안정화 되었다는 보고가 있다¹⁶⁾.

요 약

저자들은 반복적이며 간헐적인 기면, 정신착란과 운동실조를 주소로 내원한 6세 여아에서, 고암모니아혈증과 혈장 glutamine, 요 orotic acid의 증가를 보여 지발형 OTC 결핍증으로 진단하고, 분자유전학적 검사상 exon 6에서 221번째 아미노산 lysine에 해당하는 염기 AAG가 AAT(asparagine)로 치환된 돌연변이를 이형접합자(heterozygote)로 보인하였던 1례를 경험하였기에 보고하는 바이다.

참 고 문 헌

- 1) Brusilow SW, Horwich AL. Urea cycle enzymes. In: Scriver CR, Beaudet AL, Sly WS, Valle D, editors. The metabolic and molecular bases of Inherited disease. 8th ed. New York: McGraw-Hill, 2001:1909-63.
- 2) Wilcox WR, Cederbaum SD. Amino acid metabolism. In: Rimom DL, Conner JM, Pyeritz RE, Korf BR, editors. Principle and practice of medical genetics. 4th ed. New York: Churchill Livingstone, 2002:2429-35.
- 3) Rezvani I. Urea cycle and hyperammonemia. In: Behrman RE, Kliegman RM, Jenson HB, editors. Nelson textbook of pediatrics. 16th ed. Philadelphia: WB Saunders Co, 2000:367-72.
- 4) Summar M, Tuchman M. Proceeding of a consensus conference for the management of patients with urea cycle disorders. J Pediatr 2001;138 (suppl 1):6-10.
- 5) 이윤희, 오세욱, 이종국, 김상우. Ornithine transcarbamylase deficiency 1례. 대한소아신경학회지 1996; 3:194-9.
- 6) Uchino T, Endo F, Matsuda I. Neurodevelopmental outcome of long-term therapy of urea cycle disorders in Japan. J Inher Metab Dis 1998;21 (suppl 1):151-9.
- 7) Yoshino M. Late-onset ornithine transcarbamylase deficiency in male patients: spectrum of clinical presentations, molecular pathology and molecular epidemiology. 대한 유전성 대사질환 학회지 2002;2: 72-6.
- 8) Legras A, Labarthe F, Maillot F, Garrigue MA, Kouatchet A, de Baulny HO. Late diagnosis of ornithine transcarbamylase defect in three related female patients: polymorphic presentations. Crit Care Med 2002;30:241-4.
- 9) Tuchman M, Holzkecht R. Heterogeneity of patients with late onset ornithine transcarbamylase deficiency. Clin Invest Med 1991;14:320-4.
- 10) Arn PH, Hauser ER, Thomas GH, Herman G, Hess D, Brislow SW. Hyperammonemia in women with a mutation at the ornithine carbamoyltransferase locus: a cause of postpartum coma. N Eng J Med 1990;322:1652-5.
- 11) Urea Cycle Disorders Conference Group. Consensus statement from a conference for the management of patients with urea cycle disorders. J Pediatr 2001;138(suppl 1):1-5.
- 12) 유한옥. 유전성 Ornithine transcarbamylase(OTC) 결핍 한국인 가계의 분자유전학적 결함과 표현형과의 상관관계에 관한 연구. 소아과 1999;42:900-10.
- 13) Hauser ER, Finkelstein JE, Valle D, Brusilow SW. Allopurinol induced orotidinuria: A test for mutations at the ornithine carbamoyltransferase locus in women. N Eng J Med 1990;322:1641-5.
- 14) Bowling F, McGown I, McGill S, Cowley D, Tuchman M. Maternal gonadal mosaicism causing ornithine transcarbamylase deficiency. Am J Med Genet 1999;85:452-4.
- 15) 김경모, 유한옥. 대사성 간질환의 간이식에 의한 치료 경험. 대한 유전성 대사질환 학회지 2002;2:80-4.
- 16) Maestri NE, Brusilow SW, Clissold DB, Bassett SS. Long-term treatment of girls with ornithine transcarbamylase deficiency. N Eng J Med 1996; 335:855-9.

= Abstract =

A Case of Late Onset Ornithine Transcarbamylase Deficiency in a 6 Year-old Girl Who Showed Recurrent Episodic Mental Changes and Ataxia

Kwon Jung, M.D., Eun Young Kim, M.D., Kyoung Sim Kim, M.D.
Yong Wook Kim, M.D. and Han Wook Yoo, M.D.*

*Department of Pediatrics, Kwangju Christian Hospital, Kwangju,
College of Medicine, Ulsan University, Asan Medical Center*, Seoul, Korea*

Ornithine transcarbamylase(OTC) deficiency is the most common of all the urea cycle disorders. In this X-linked disorder, the hemizygote males are more severely affected than heterozygote females. The Heterozygote female may have mild episodic hyperammonemia symptoms in late infancy or childhood(late onset) or no clinical manifestations. Here we report a 6 year-old girl with late onset OTC deficiency who showed recurrent episodic lethargy, mental confusion and ataxia. On mutation analysis using DNA sequencing after PCR amplification of the 10 exons of OTC gene, G to T transversion in codon 221, causing substitution of asparagine for lysine was detected in exon 6.

Key Words : Ornithine transcarbamylase deficiency, X-linked, Heterozygote female, Late onset, Mutation analysis