

## 신생아 HHH 증후군

경북의대 소아과, 서울 의과학연구소\*

권순학 · 윤혜란\*

### 서 론

HHH 증후군(Hyperornithinemia, Hyperammonemia, Homocitrullinuria Syndrome)은 사립체 오르니틴 운반체(Mitochondrial Ornithine Transporter)와 관련된 유전자인 ORNT1 유전자의 변이로 생기는 질환으로 의식 변화, 경련, 간기능 장애, 정신 지체, 발달 장애, 추체로 증상이나 운동 실조 등 신경 증상을 나타내는 특징을 보이며 상염색체 열성으로 유전된다<sup>1-2)</sup>. Shih가 1969년 근간대성 경련 및 정신 지체를 보인 환자에서 나타난 생화학적 소견을 처음 보고한 이래 지금까지 전 세계적으로 수십례의 보고가 있고 국내에서도 2000년 이동환에 의한 2례의 보고가 있다<sup>3-4)</sup>. 그러나 저자들은 국내에서 처음으로 신생아에서 HHH 증후군으로 진단된 경우를 경험하여 이에 보고하는 바이다.

### 증 례

환자 : 김OO, 남자, 1개월

주소 : 식욕 부진 및 활동 저하

출생력, 과거력 및 현병력 : 환아는 35세 된 초산모에게서 제왕 절개로 개인 의원에서 출생했으며 재태 연령은 36주, 출생시 체중은 2300 gm이었고 Apgar 점수는 정상이었고 다른 위험 요소는 없었다. 생후 2일경 잘 먹지 않고 쳐지며 활동하는 것

이 떨어지는 것 같아 2차 병원에 패혈증 의심 하에 입원 치료 한 적 있으며 입원 당시 혈중 암모니아치가 163  $\mu\text{g/dL}$ 로 높아서 시행한 Tandem mass를 이용한 screening 검사 상에 methionine이 86.1  $\mu\text{M}$ 로 다소 높아 혈장 아미노산 분석을 재검하는 것을 권유받았다. 퇴원 후 생후 31일 경 다소 안 먹고 쳐지고 하여 동일한 2차 병원에 다시 입원을 했고 당시에 폐달을 밟는 형태의 경련을 반복적으로 하여 전원되었다.

가족력 : 특이 사항 없었다.

진찰 소견 : 입원 당시의 활력 징후는 체온 37°C, 혈압 78/42 mmHg, 맥박수 144 회/분, 호흡수 44 회/분 이었고 신체 계측치는 체중은 2290 gm, 신장 47 cm, 두위는 33.5 cm이었다. 환자는 외형적으로 아픈 듯 보였고 황달이 있었고 빠는 힘과 활동도가 저하되어 있었으며 대천문은 약간 함몰된 상태였다. 호흡음은 깨끗하였고 심잡음은 들리지 않고 심박동이 규칙적이었으며 복부가 다소 팽만되어 있고 간 3-4 cm 정도 촉진되었으며 장음은 정상이었다. 하지의 부종은 없었고 신경학적으로 의식이 다소 혼탁했고 근 긴장도가 전반적으로 저하되어 있었으며 모로 반사는 유발되지 않았고 기타 특이 소견은 없었다.

검사 소견 : 입원 당시 시행된 혈액 검사 상에 백혈구 수 7790/mm<sup>3</sup>, 적혈구 용적은 31%, 혈소판 수 341,000/mm<sup>3</sup> 이었으며 CRP는 0.24로 정상이었다. 일반 화학 및 전해질 검사 상 Na/K/Ca는

143/5.1/9.6 mEq/L이었고 혈당은 53 mg/dL, AST/ALT 95/211 U/L, 총 단백/알부민 치는 6.6/4.3 g/dL, Alkaline Phosphatase 1166 U/L, 빌리루빈 치(Total/Direct Bilirubin)는 10.2/5.0 mg/dL, BUN/Cr 45/0.5 mg/dL, PT/PTT 70%/36 초, 암모니아는 357  $\mu$ mol/L로 증가되어 있었다. 동맥혈 가스 분석 상에 PH 7.54, PCO<sub>2</sub> 18 mmHg, PO<sub>2</sub> 98 mmHg, HCO<sub>3</sub> 16 mM/L, 산소 포화도 99% 이었다. 입원 당시 처음 시행한 Tandem mass를 이용한 screening 검사 및 소변 아미노산 정량 분석에서는 특이소견 없었으나 혈장의 아미노산 정량 분석에서 ornithine이 506.3  $\mu$ M/L(참고치 48.0-211.0)로 증가되어 있었고 이어 시행한 Ornithine Transcarbamylase(OTC) 결핍증에 대한 종합 효소 연쇄 반응기법을 이용한 DNA 분석 상에 OTC 유전자에 정상적인 염기 서열을 보였다. 그러나 추후 수차례의 확인 검사에서 Ornithine이 947.3  $\mu$ M/L(참고치 22.0-103.0)까지 증가되어 있었으며 소변의 유기산 분석에서 오토틱 산(otic acid)이 13.5  $\mu$ M/ $\mu$ M Cr(참고치 0.2-6)로 증가되어 있었고 Tandem mass를 이용한 screening 검사 상에 소변에서 homocitrulline이 307.8  $\mu$ M/L(참고치 0-0.1)로 현저히 증가된 소견을 보였다. 그 외 신생아 담즙 울체에 대한 검사로 시행한 간 초음파, 동위 원소 촬영(DISIDA scan), TORCH 및 간염 검사 등에 특이소견 없었고, 뇌 자기 공명 영상 및 뇌 척수액 분석 상에 특이소견 없었으며 뇌파에는 다발성의 서파가 자주 나타났고 특히 우측 측후두부에서 주로 관찰되었다.

**치료 및 경과 :** 입원 당시에 의식이 혼탁하고 자극에 대한 반응이 없고 간헐적인 경련이 있었고 혈중 암모니아치가 높아 lactulose, metronidazole, phenobarbital 등을 투여했고 sugar water feeding을 시작하였다. 이후 암모니아 수치가 떨

어졌으나 요소 회로 장애(Urea Cycle Defect: UCD)가 배제되지 않아 특수 분유(UCD formula)를 시작했고 이후 점차적으로 환자의 의식상태 및 활동도의 현저한 향상을 보였다. 입원 26일경 특수 분유에서 일반 분유로 바꾸어 보았는데 수 시간 후 확인 한 혈중 암모니아 치의 급격한 상승을 보여 다시 특수 분유로 바꾸고 이를 계속 투여했다. 퇴원 후 약 4개월 정도 외래에서 정기적 경과 관찰해오고 있으며 더 이상 경련은 없고 다소 느리긴 하나 지속적인 발달을 하고 있으며 비교적 양호한 상태를 유지하고 있다.

## 고 찰

HHH 증후군(Hyperornithinemia, Hyperammonemia, Homocitrullinuria Syndrome)은 요소 생성 회로의 이상으로 생기는 비교적 드문 질환으로 (Fig. 1) 사립체 오르니틴 운반체(Mitochondrial Ornithine Transporter)와 관련된 유전자인 ORNT1 유전자의 변이로 생기며 상염색체 열성으로 유전된다고 한다. 임상적 양상은 다른 요소 회로 장애들과 비슷하나 간 기능 장애 및 간성 뇌증 소견, 경련, 정신 지체, 발달 장애, 추체로 증상이나 운동 실조 등의 신경 증상을 나타내는 특징을 보이나 증상이 발현되는 연령에 따라 다소 차이가 있다<sup>5-9)</sup>.

본 증례의 경우 비록 경련이 있었으나 신생아기에 주로 의식 변화, 활동 저하, 황달 등의 증상과 고암모니아혈증, 간기능 장애 등 급성 간질환의 증세를 보였고 또한 단백 투여 시 의식 변화 및 혈중 암모니아 치의 상승을 초래하는 단백질 불내성(Protein intolerance)을 보였다고 하겠다. 검사 소견에서도 비록 ORNT1 유전자 변이에 대한 분자 생물학적 분석이 뒷받침되지는 않았으나 혈장의 아미노산 정량 분석에서 ornithine이 현저

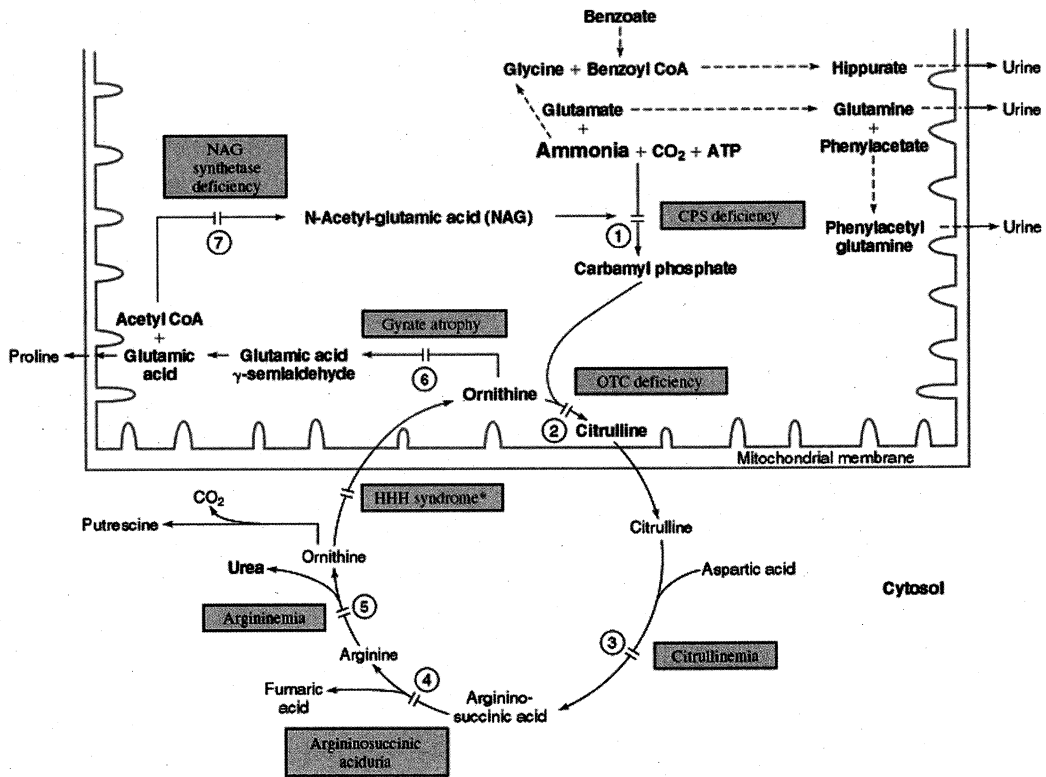


Fig. 1. The figure shows HHH syndrome that may have a defect in ornithine transport from cytosol to mitochondria.

하게 증가되어 있고(Fig. 2), 소변의 tandem mass spectrometry 상에서도 homocitrulline이 현저하게 증가하여(Fig. 3) HHH 증후군의 임상 양상과 일치하는 소견을 보였다. 또한 본 증례에서 보듯이 소변의 유기산 분석에서 오로틱 산(otic acid)의 증가는 미토콘드리아내의 Carbamyl Phosphate의 사용 저하와 관계된다고 할 수 있다<sup>4)</sup>.

한편 HHH 증후군에서 보이는 급성 간질환 증상이나 신경 증상들이 다른 원발성 미토콘드리아 질환에서 보이는 증상들과 유사함을 보이고 또한 최근 들어 HHH 증후군이 미토콘드리아의 구조적, 기능적 이상과 관련이 있다는 보고들이 있으며<sup>1,9-10)</sup>, 이같은 초미립자 구조의 이상이나 기능

장애가 ornithine이 미토콘드리아 내부로의 이동에 지장을 초래하여 증상들을 유발한다고 한다. 따라서 비록 이 환자에는 시행이 되지 않았으나 간이나 피부 생검을 통해 간세포나 섬유아세포 조직 내의 초미립자 구조를 확인하는 것도 진단의 근거를 마련하는데 도움이 되리라 생각된다.

분자 생물학적 분석의 최근의 혁신적인 발전은 HHH 증후군의 원인에 대해 보다 많은 이해를 할 수 있게 되었고 지금까지 이루어진 ORNT1 유전자 변이에 대한 연구를 보면 동서양간의 다소 차이가 있는 듯하며 특히 가까운 일본의 경우 G27E, insAAC, R179 등과 같은 유전자 변이가 주를 이루는 것으로 보고되고 있다<sup>11-14)</sup>. 본 증례의 경우

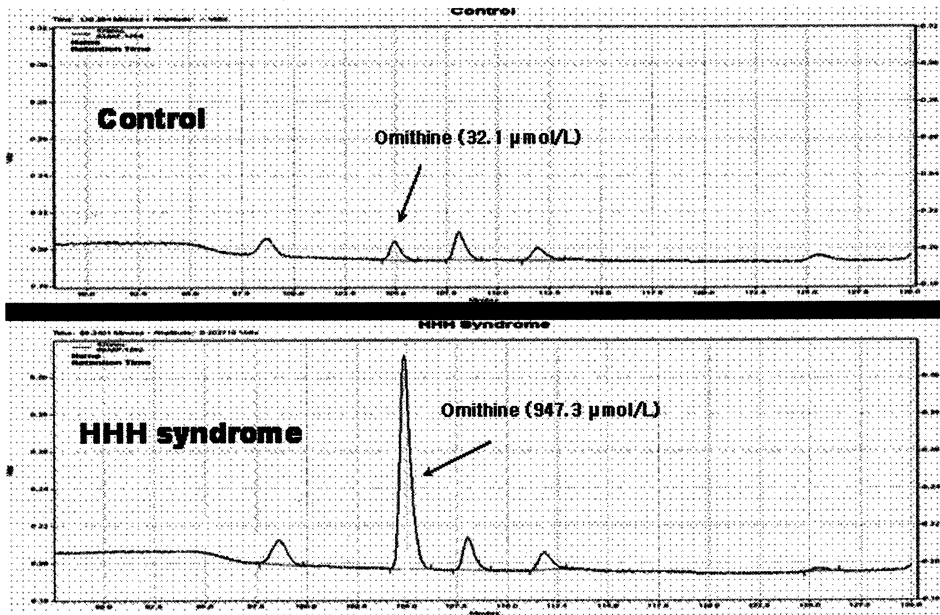


Fig. 2. Analysis of plasma amino acid illustrates a significant increment of ornithine in a patient with HHH syndrome.

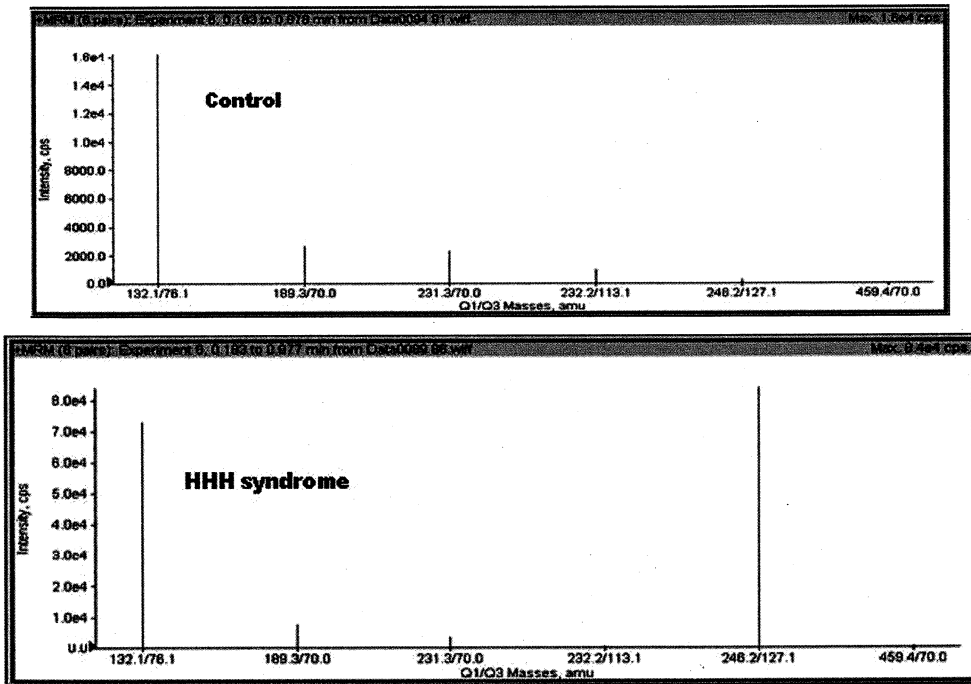


Fig. 3. Tandem mass spectrometry shows the peak of homocitrulline at 246.2/127.1 in urine in a patient with HHH syndrome.

도 마찬가지로 아직까지 국내에서는 HHH 증후군 환자들을 대상으로 이같은 유전자 변이에 대한 연구가 미미하므로 이에 대한 보다 많은 연구가 필요하리라 생각된다.

본 증례의 경우 수개월 간의 외래 추적 관찰 상에 발달이 다소 지연이 있으나 아직 특별한 신경학적 이상 소견은 보이지 않고 있다. 하지만 일부 보고에서는 대부분의 환자에서 추체로의 기능적 이상이나 추체로 증상을 초래하는 것으로 되어있고 이같은 증상은 진단 당시의 연령이나 치료의 지연, 그리고 고암모니아혈증의 정도 등과도 무관하게 생긴다고 보고되어 있으므로<sup>9)</sup> 앞으로 지속적인 관찰이 필요하고 또한 HHH 증후군에 대한 이해를 위해 심도 있는 연구가 이루어져야한다고 생각된다.

결론적으로 소아에서의 HHH 증후군에 대한 국내 사례에 대한 임상 경험이 아직은 제한적이므로 생물학적, 생화학적 진단 및 발생기전에 대한 많은 연구가 필요하고 고암모니아혈증과 함께 의심나는 환자가 발생시 보다 적극적인 진단 및 치료를 모색해야 할 것으로 생각된다.

### 참고 문헌

- 1) Korman SH, Kanazawa N, Abu-Libdeh B, et al. Hyperornithinemia, Hyperammonemia, and Homocitrullinuria syndrome with evidence of mitochondrial dysfunction due to a novel SLC25A15 (ORNT1) gene mutation in a Palestinian family. *J Neurol Sci* 2004;15:53-8.
- 2) Gatfield PD, Taller E, Wolfe D, Haust MD. Hyperornithinemia, Hyperammonemia, and Homocitrullinuria associated with decreased carbamyl phosphate synthetase I activity. *Pediatr Res* 1975;9:488-97.
- 3) Shih VE, Efron M, Moser HW. Hyperornithinemia, Hyperammonemia, and

Homocitrullinuria: a new disorder of amino acid metabolism associated with myoclonic seizures and mental retardation. *Am J Dis Child* 1969;117:83-92.

- 4) 이동환. HHH 증후군. 대한 유전성 대사질환 학회지 2000;1:46-9.
- 5) Hommes FA, Roesel RA, Metoki K, et al. Studies on a case of HHH syndrome (Hyperornithinemia, Hyperammonemia, and Homocitrullinuria) *Neuropediatrics* 1986;17:48-52.
- 6) Smith L, Lambert MA, Brochu P, et al. Hyperornithinemia, Hyperammonemia, and Homocitrullinuria (HHH) syndrome: presentation as acute liver disease with coagulopathy. *J Pediatr Gastroent Nutr* 1992;15:431-6.
- 7) Tuchman M, Knopman D, Shih VE. Episodic hyperammonemia in adult siblings with Hyperornithinemia, Hyperammonemia, and Homocitrullinuria syndrome. *Arch Neurol* 1990;47:1134-7.
- 8) Valle D, Simell O. The hyperornithinemias. In: Stanbury J.B., editor. *Metabolic Basis of Inherited Disease*. 5th ed. New York: McGraw-Hill; 1983:382-401.
- 9) Salvi S, Santorelli FM, Bertini E, et al. Clinical and molecular findings in Hyperornithinemia, Hyperammonemia, and Homocitrullinuria syndrome. *Neurology* 2001;57:911-4.
- 10) Haust MD, Gordon BA. Possible pathogenetic mechanism in Hyperornithinemia, Hyperammonemia, and Homocitrullinuria syndrome. *Birth Defect Orig Art Ser* 1987;23:17-45.
- 11) Salvi S, Dionisi-Vici C, Bertini E, et al. Seven novel mutations in the ORNT1 gene (SLC25A15) in patients with Hyperornithinemia, Hyperammonemia, and Homocitrullinuria syndrome. *Hum Mutat* 2001;18:460.
- 12) Miyamoto T, Kanazawa N, Kato S, et al. Diagnosis of Japanese patients with HHH syndrome by molecular genetic analysis: a common mutation, R179X. *J Hum Genet* 2001;46:260-2.

- 13) Tsujino S, Kanazawa N, Ohashi T, et al. Three novel mutations (G27E, insAAC, R179X) in the ORNT1 gene of Japanese patients with Hyperornithinemia, Hyperammonemia, and Homocitrullinuria syndrome. *Ann Neurol* 2000;47:625-31.
- 14) Camacho JA, Obie C, Biery B, et al. Hyperornithinemia, Hyperammonemia, and Homocitrullinuria syndrome is caused by mutations in a gene encoding a mitochondrial ornithine transporter. *Nat Genet* 1999;22:151-8.