

## A Case of Neonatal Intrahepatic Cholestasis Caused by Citrin Deficiency (NICCD) Confirmed by *SLC25A13* Mutation

아주대학교 의과대학 의학유전학과<sup>1</sup>, 소아청소년과<sup>2</sup>,  
성균관대학교 의과대학 삼성서울병원 진단검사 의학과<sup>3</sup>

손영배<sup>1</sup> · 장주영<sup>2</sup> · 박형두<sup>3</sup> · 이수연<sup>3</sup>

Citrullinemia type 2 (citrin deficiency) is an autosomal recessive inborn error metabolism, caused by the *SLC25A13* gene mutation. Citrin deficiency is associated with two clinical phenotype; neonatal-onset type II citrullinemia (CTLN2), also known as neonatal intrahepatic cholestasis caused by citrin deficiency (NICCD) and adult-onset CTLN2. Clinical manifestations of NICCD include poor growth, intrahepatic cholestasis, liver dysfunction and increased plasma citrulline, methionine, threonine, arginine. The molecular diagnosis could be confirmed by *SLC25A13* gene mutation analysis. A 3-month-old male infant with persistent jaundice was referred for evaluation. Newborn screening was normal at birth. Mild elevation of serum ammonia and AST/ALT were observed. Plasma amino acid analysis showed significantly elevated citrulline, methionine, threonine. DNA sequence analysis of the *SLC25A13* gene revealed two compound heterozygous mutations, c.[852\_855del](p.Met 285Profs\*2) and [1180+1G>A]. We suggest that NICCD should be considered as one of the cause of in infants with cholestatic jaundice, although the newborn screening was normal.

**Key words:** Citrullinemia type II, Citrin, Neonatal intrahepatic cholestasis caused by citrin deficiency, NICCD, *SLC25A13*

### 서론

시트룰린혈증은 병태기전에 따라 두 가지 형태로 나뉜다. 시트룰린혈증 1형은 ASS1 유전자에 의해 코딩되는 argininosuccinate synthetase 효소 결핍으로 신생아기에 심한 고암모니아 혈증과 구토, 기면, 경련, 의식저하의 증상이 나타난다<sup>1)</sup>. 반면, 시트룰린혈증 2형은 일본과 동아시아지역에서는 흔하나 그 외 지역에서는 드문 질환으로 *SLC25A13* 유전자 결함으로 시트린(citrin)이 결핍되어 임상 증상이 나타난다<sup>2)</sup>. 시트린은 아스파르트산염(aspartate)를 미토콘드리아에서 세포

질로 이동시키는 운반체(carrier)이다. 시트린이 결핍되면 간 미토콘드리아에서 argininosuccinate 합성에 필요한 아스파르트산염 공급이 부족해지므로 시트룰린이 축적되게 된다<sup>3)</sup>.

시트룰린혈증 2형은 다시 임상적으로 두 가지 형태로 나타나는데, 영아기에 발생하는 간내 담즙정체를 특징으로 하는 ‘시트린 결핍증에 의한 신생아 간내 담즙정체’(neonatal intrahepatic cholestasis caused by citrin deficiency, NICCD, neonatal-onset citrullinemia II, OMIM #605814)와 성인기(대개 11-79세)에 간헐적으로 나타나는 고암모니아 혈증과 심방, 경련, 의식저하, 혼수와 같은 신경학적 증상을 특징으로 하는 ‘성인기 발병형 시트룰린혈증 2형’(adult-onset citrullinemia II, OMIM #603471)으로 나타난

책임저자: 장주영, 경기도 수원시 영통구 월드컵로 164  
아주대학교 의과대학 소아청소년과  
Tel: 031)219-5160, Fax: 031)219-5169  
E-mail: einheaven@hanmail.net

다<sup>4)</sup>.

NICCD의 임상 증상은 영아기 간내 담즙정체, 지방간, 간기능 장애, 저단백혈증과, 혈액 응고장애, 저혈당증, 성장부진 등이 있다<sup>5)</sup>. 진단은 임상증상과 생화학적 검사 결과를 바탕으로 이루어지며, 최근에는 신생아 대사이상 선별검사를 통해 진단되기도 한다. 생화학적 이상은 혈청 암모니아의 정도 상승, 시트룰린, 트레오닌, 메티오닌, 아르기닌, 타이로신과 같은 혈장 아미노산의 상승, 트레오닌/세린 비율의 상승 또는 갈락토스혈증이 나타날 수 있다<sup>5)</sup>. 의심되는 임상 증상과 생화학적 검사 소견을 바탕으로 질환을 의심하여 SLC25A13 유전자 검사를 통해 확인할 수 있다.

지금까지 국내에서도 NICCD 환자들의 임상증상과 생화학적, 분자유전학적 이상에 대한 몇몇 증례 보고가 있었다<sup>6-9)</sup>. 저자들은 신생아 대사이상 선별검사는 정상이었으나 지속되는 황달로 입원한 3개월 남아에서 혈장 아미노산 분석과 유전자 검사로 확진된 NICCD 1례를 경험하였기에 문헌 고찰과 함께 보고하는 바이다.

## 증 례

환아는 제태 연령 38주에 2,600 g으로 태어난 남아로, 건강한 비근친 결혼 한국인 부모의 첫째 자녀로 산전 검사 및 출생 시 특별한 문제없었다. 생후 3일째 시행한 신생아 대사이상 선별검사결과는 정상이었다. 출생 후 환아는 모유와 일반 분유를 혼합 수유 하다가 하루 7-8회의 묽은 변이 지속되어 분유 알레르기를 의심하여 소이 분유, HA 분유 등으로 분유를 바꾸어 수유 시도하였으나 묽은 변이 지속되고 황달이 지속되어 생후 3개월에 전원되었다. 내원 당시 환아는 HA 분유 수유 증으로 체중은 5.4 kg (5-10 백분위수) 였고 신장은 54.4 cm (<3 백분위수)으로 성장부진이 있었다. 환아는 묽은 변을 보았으나 회백색 변을 본 적은 없었으며, 정상 활동력을 보이고 진찰 소견상 피부와 공막에 황달이 있었으며, 결막에 빈혈 소견은 없었다. 안면 기형은 없었고, 입에서 특이한 냄새는 나지 않았다. 정상 호흡을 하고 있었고 심음은 규칙적이었으며 심 잡음은 들리지 않았다. 복부 팽만은 관찰되지 않고 부드러웠으

며 간과 비장은 촉지되지 않았다. 신경학적 검사는 정상이었다. 말초 혈액 검사상 혈색소 12.1 g/dL, 백혈구수  $10.4 \times 10^3/\mu\text{L}$ , 혈소판수  $371 \times 10^3/\mu\text{L}$ 이었다. 혈청 검사상 AST/ALT 110/57 U/L, 총 빌리루빈/직접 빌리루빈 6.5/4.0 mg/dL, Na 135 mEq/L, K 5.3 mEq/L, Cl 106 mEq/L, 혈당 106 mg/dL, 총단백/알부민 4.5/3.3 g/dL, BUN/Cr 8.1/0.3 mg/dL, alkaline phosphatase (ALP) 959 IU/L, r-GT 382 U/L, PT/aPTT 14.3/41초(9.0-12/27-40초) 암모니아 80  $\mu\text{mol/L}$ 으로 포합고빌리루빈혈증(conjugated hyperbilirubinemia)과 AST/ALT 상승, 정도의 고 암모니아 혈증이 있었다. 간담도계 질환을 배제하기 위해 복부 초음파 검사 및 Tc-99m DISIDA 검사를 시행하였다. 복부 초음파 검사상 간 및 담도계, 신장, 비장은 정상으로 보였으며, Tc-99m DISIDA 간담도 스캔검사에서는 담즙 배출에 장애가 없어 간담도 폐쇄를 배제할 수 있었다. 신생아 감염의 원인 중 대사이상 질환에 대한 평가를 위해 시행한 혈장 아미노산 분석 결과 시트룰린 233  $\mu\text{mol/L}$  (참고치 3-35), 메티오닌 495  $\mu\text{mol/L}$  (참고치 9-42), 트레오닌 597  $\mu\text{mol/L}$  (참고치 24-174)으로 크게 증가했으며, 소변 유기산 검사 결과 4-hydroxyphenyl lactic acid 5975.6 mmol/mol Cr (참고치 0-28.7), 4-hydroxyphenyl pyruvic acid 351.3 mmol/mol Cr (참고치 0-33.8), N-Acetyltyrosine 60.4 mmol/mol Cr (참고치 0-6.4)로 증가하여 신생아기 발병형 시트룰린혈증 2형에 합당한 소견이었다(Table 1). 확진을 위해 시행한 SLC25A13 유전자 염기서열 분석을 실시한 결과, c. [852\_855delTATG] (p.Met285Profs\*2)과 c. [1180+1G>A] 이형접합 변이가 발견되었다(Fig. 1). 발견된 두 개의 변이는 모두 이전에 한국인 NICCD 환자에서 가장 흔한 두 개의 돌연변이로 이전에 보고된 바 있었다<sup>10)</sup>. 환아의 부모의 이형접합체 여부는 검사하지 않았다.

간내 담즙정체에 대하여 ursodesoxycholic acid 투여, 복합비타민 투여 하였고, 지속되는 설사에 대하여 아연 경구투여 하였다. 약물치료는 생후 6개월 경 검사 소견이 호전되어 모두 중단하였다.

환아는 현재 생후 8개월째로 특별한 약물치료 없이

HA 분유 수유를 지속하면서 이유식을 진행하고 있으며, 따라잡기 성장이 되고 있어 신장 66 cm (5-10 백분위수), 체중 8.5 kg (50 백분위수)이며 신경학적 증상 없이 정상 발달 보이고 있다. 진찰 소견상 이전에 보이던 황달이 호전되었으며, 생후 8개월에 시행한 말초 혈액 검사상 혈색소 12.1 g/dL, 백혈구수  $10.4 \times 10^3/\mu\text{L}$ , 혈소판수  $371 \times 10^3/\mu\text{L}$ , AST/ALT 59/ 90 U/L,

총 빌리루빈/직접 빌리루빈 3.6/2.5 mg/dL, 총단백/알부민 5.1/3.6 g/dL, BUN/Cr 8.2/0.3 mg/dL, alkaline phosphatase (ALP) 989 IU/L, PT/aPTT 12.0/41초, 암모니아 73  $\mu\text{mol/L}$ 으로 AST/ALT의 감소와 고빌리루빈혈증의 호전을 보이고 있다.

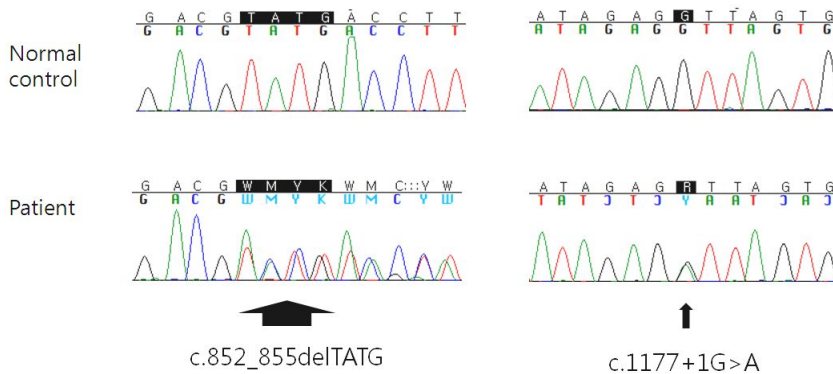
## 고 찰

**Table 1. Results of Plasma Amino Acid and Urine Organic Acid Analysis**

Age at test	3 month
Body weight	2.7 kg
Diet	HA formula
Plasma amino acid analysis	
Citrulline (ref. 3-35 $\mu\text{mol/L}$ )	233
Methionine (ref. 9-42 $\mu\text{mol/L}$ )	495
Threonine (ref. 24-174 $\mu\text{mol/L}$ )	597
Serine (ref. 71-186 $\mu\text{mol/L}$ )	207
Ornithine (ref. 22-103 $\mu\text{mol/L}$ )	262
Arginine (ref. 12-133 $\mu\text{mol/L}$ )	125
Tyrosine (ref. 22-108 $\mu\text{mol/L}$ )	90
Lysine (ref. 52-196 $\mu\text{mol/L}^*$ )	409
Urine organic acid analysis	
4-hydroxyphenyl pyruvic acid (ref. 0.0-33.8 mmol/mol Cr)	351.3
4-hydroxyphenyl lactic acid (ref. 0.0-28.7 mmol/mol Cr)	5,975.6
N-Acetyltyrosine (ref. 0.0-6.4 mmol/mol Cr)	60.4

시트룰린혈증 2형은 상염색체 열성 유전 질환으로 *SLC25A13* 유전자 돌연변이에 의한 시트린 결핍으로 간내 요소회로에 이상이 생겨 증상이 발생한다<sup>11)</sup>. *SLC25A13* 유전자는 염색체 7q21.3에 위치하고 있으며, 18개의 엑손으로 구성되어 간형(liver-type) 미토콘드리아의 aspartate-glutamate 운반체인 시트린을 코딩한다<sup>3)</sup>. 시트린은 아스파르트산염을 미토콘드리아에서 세포질로 이동시키는 운반체로 요소회로의 작동과 당 신생합성(gluconeogenesis)에 관여하여 시트린이 결핍되면 요소회로 이상으로 암모니아와 시트룰린이 축적되게 된다<sup>2, 7, 12, 13)</sup>. 또한 시트린은 미토콘드리아와 세포질간의 malate-aspartate NADH shuttle로도 작용하여, 시트린이 결핍되면 세포질내 NADH가 축적되어 세포질 내 NADH/NAD 비가 증가하여 고암모니아혈증, 고중성지방혈증, 지방간을 일으키게 된다<sup>14, 15)</sup>.

*SLC25A13* 유전자는 현재까지 80여 가지의 돌연변이가 보고되어 있으며 특히 동아시아 지역에서 시행한



**Fig. 1.** Mutation analysis of *SLC25A13*. Mutation analysis of *SLC25A13* revealed two compound heterozygous mutations, c.[852\_855delTATG] (p.Met285 Profs\*2) and c.[1180+1G>A] (ref. sequence NM\_001160210.1) which was previously reported in Korean patients<sup>10)</sup>.

대규모 표적 돌연변이 검사(targeted mutation analysis) 연구<sup>10)</sup>에 의하면 돌연변이 발견률이 90%에 달해 돌연변이가 잘 발생하는(mutation hot spot) 대표적 위치가 존재하는 것으로 추정된다<sup>2)</sup>. 특히 이전 보고에 따르면 c.851\_854del은 중국, 일본, 한국에서 모두 발견되어 동아시아 국가에서 founder effect가 있는 것으로 사료되며<sup>2)</sup>, 한국인에서는 c.851\_854del과 c.1177+1G>A 두 개의 돌연변이가 약 86%를 차지하는 것으로 보고되어 있다<sup>10)</sup>. 본 증례의 환아에서 발견된 두 개의 돌연변이는 최근 바뀐 HGVS nomenclature에 근거하여 c.[852\_855del];[1177+1G>A]로 기술되었으나 한국인에서 가장 흔한 두 개의 돌연변이와 동일한 돌연변이이다.

임상적으로는 NICCD 환자의 절반은 탠덤매스를 이용한 신생아 대사이상 선별검사서 갈락토스, 시트룰린, 페닐알라닌, 메티오닌의 상승으로 진단된다고 알려져 있다<sup>8, 16)</sup>. 실제로 Ohura 등은 75명의 NICCD 환자 중 30명의 환자에서 신생아 대사이상 선별검사서 갈락토스, 메티오닌, 페닐알라닌 중 하나 이상이 상승되어 진단되었다고 보고 하였다<sup>5)</sup>. 반면 NICCD 환자의 나머지 절반은 신생아 대사이상 선별검사 결과가 정상으로 나올 수 있으며, 본 증례에서도 갈락토스를 포함한 신생아 대사이상 선별검사 결과는 정상이었다. 따라서, 신생아 대사이상 선별검사 결과가 정상이었다고 하더라도 간내 담즙정체가 있는 영아는 NICCD를 감별진단 중 하나로 고려하여야 할 것이며, 암모니아 및 혈장 아미노산 분석을 포함하여 검사를 시행하는 것이 감별진단에 도움이 될 것으로 사료된다. 실제로, Ko 등의 보고에 의하면 국내에서 간내 담즙정체가 있는 환자의 47명 중 3명(6%)이 NICCD였으므로<sup>8)</sup>, 시트린결핍증을 포함한 유전성 간내 담즙정체는 신생아 황달의 원인 중 드물지 않다고 할 수 있겠다.

NICCD는 대개 생후 1년 이내에 임상증상 뿐만 아니라 생화학적 검사소견이 호전되므로, 치료는 담즙정체가 지속되는 기간 동안 담즙정체로 생긴 결과를 조절하고 장기간의 담즙정체로 인한 합병증을 예방하는 것에 초점이 맞추어져 있다<sup>8)</sup>. 일반적인 간내 담즙정체의 치료와 같이 MCT formula와 지용성 비타민의 보충으로

황달이 지속됨에 따른 합병증을 방지할 수 있다. 특히, 프로트롬빈 시간이 연장되어 있다면 비타민 K를 투여해야 한다<sup>5)</sup>. 또한 NICCD 환자에서 갈락토스를 측정해야 하며 황달이 지속되는 동안 젓당은 독성이 있을 수 있어 젓당이 없는 분유를 수유해야 한다<sup>5, 17)</sup>. 본 증례에서는 갈락토스는 정상범위였으나 설사가 지속되어 HA 분유를 수유하였고, 이를 통해 젓당을 제한하였다.

NICCD 환자의 예후는 대부분 좋아서 생후 1년 이내에 간기능이 정상화 되고 따라잡기 성장은 대개 생후 18개월까지는 이루어지는데, 이는 간세포의 성숙과 시트린 이외의 다른 미토콘드리아 운반체들의 적응 및 보상기전에 의한다<sup>3)</sup>. 대부분의 NICCD 환자는 생후 1년 이내에 증상이 저절로 호전되어 더 이상 특별한 치료를 필요로 하지 않지만, 일부 환자에서는 성인기에 간헐적 고암모니아혈증과 의식 저하를 보이는 성인기 발병형 시트룰린혈증 2형으로 발전하기도 하므로 장기간의 추적관찰이 필요하다<sup>11, 18)</sup>. 따라서 본 증례에서도 현재까지 간내 담즙정체가 호전되고 정상 성장발달을 보이고 있으나 향후 장기간 추적관찰이 필요할 것으로 사료된다. 또한, 환아의 가계에 대한 유전상담이 필요하겠다.

## 요 약

시트룰린혈증 2형은 *SLC25A13* 유전자 결함으로 인한 시트린 결핍에 의한 상염색체 열성 유전질환이다. 시트룰린혈증 2형은 임상적으로 '시트린 결핍증에 의한 신생아 간내 담즙정체(NICCD)'와 '성인기 발병형 시트룰린혈증 2형'의 두 가지 형태로 나타난다.

NICCD는 영아기 간내 담즙정체, 지방간, 간기능 장애, 저단백혈증과, 혈액 응고장애, 저혈당증, 성장부진 등의 증상이 나타나며 임상증상과 생화학적 검사 결과를 바탕으로 질환을 의심하여 *SLC25A13* 유전자 검사를 통해 확진할 수 있다. 또한 최근에는 무증상 상태에서 신생아 대사이상 선별검사를 통해 진단되기도 한다.

저자들은 신생아 대사이상 선별검사는 정상이었으나 지속되는 황달로 입원한 3개월 남아에서 *SLC25A13* 유전자 검사로 확진된 NICCD 1례를 경험하였기에 문헌 고찰과 함께 보고하는 바이다. 환아는 지속적 황달과

경도의 고암모니아 혈증과 간효소 수치의 상승, 직접 빌리루빈의 상승을 보이고, 혈장 아미노산 분석 결과 시트룰린과 메티오닌, 트레오닌 상승을 보였다. 시트룰린 혈중 2형 의심 하에 시행한 *SLC25A13* 유전자 염기서열 분석 결과, c.[852\_855delTATG] (p.Met285Profs\*2)과 c. [1180+1G>A] 이형접합 변이가 발견되었다.

신생아 대사이상 선별검사 결과가 정상이었다고 하더라도 간내 담즙정체가 있는 영아는 NICCD를 감별진단 중 하나로 고려하여 암모니아 및 혈장 아미노산 분석을 포함하여 검사를 시행하는 것이 감별진단에 도움이 될 것으로 사료된다.

### 참 고 문 헌

- 1) Saheki T, Nakano K, Kobayashi K, Imamura Y, Itakura Y, Sase M, et al. Analysis of the enzyme abnormality in eight cases of neonatal and infantile citrullinaemia in Japan. *J Inherit Metab Dis* 1985; 8:155-6.
- 2) Woo HI, Park HD, Lee YW. Molecular genetics of citrullinemia types I and II. *Clin Chim Acta* 2014; 431:1-8.
- 3) Saheki T, Kobayashi K, Iijima M, Horiuchi M, Begum L, Jalil MA, et al. Adult-onset type II citrullinemia and idiopathic neonatal hepatitis caused by citrin deficiency: involvement of the aspartate glutamate carrier for urea synthesis and maintenance of the urea cycle. *Mol Genet Metab* 2004;81 Suppl 1:S20-6.
- 4) Ohura T, Kobayashi K, Tazawa Y, Nishi I, Abukawa D, Sakamoto O, et al. Neonatal presentation of adult-onset type II citrullinemia. *Hum Genet* 2001; 108:87-90.
- 5) Ohura T, Kobayashi K, Tazawa Y, Abukawa D, Sakamoto O, Tsuchiya S, et al. Clinical pictures of 75 patients with neonatal intrahepatic cholestasis caused by citrin deficiency (NICCD). *J Inherit Metab Dis* 2007;30:139-44.
- 6) Ko JM, Kim GH, Kim JH, Kim JY, Choi JH, Ushikai M, et al. Six cases of citrin deficiency in Korea. *Int J Mol Med* 2007;20:809-15.
- 7) Lee BH, Jin HY, Kim GH, Choi JH, Yoo HW. Nonalcoholic fatty liver disease in 2 siblings with adult-onset type II citrullinemia. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2010;50:682-5.
- 8) Ko JS, Song JH, Park SS, Seo JK. Neonatal intrahepatic cholestasis caused by citrin deficiency in Korean infants. *J Korean Med Sci* 2007;22:952-6.
- 9) Lim HS KH, Kim SS, Kim GH, Yoo HW, Shin YL. Novel Compound Heterozygote Mutations of the *SLC25A13* Gene in an Infant with Neonatal-onset Type II Citrullinemia Detected by Newborn Mass Screening. *Korean Soc Neonatol* 2011;18: 370-3.
- 10) Lu YB, Kobayashi K, Ushikai M, Tabata A, Iijima M, Li MX, et al. Frequency and distribution in East Asia of 12 mutations identified in the *SLC25A13* gene of Japanese patients with citrin deficiency. *J Hum Genet* 2005;50:338-46.
- 11) Tomomasa T, Kobayashi K, Kaneko H, Shimura H, Fukusato T, Tabata M, et al. Possible clinical and histologic manifestations of adult-onset type II citrullinemia in early infancy. *J Pediatr* 2001; 138:741-3.
- 12) Kobayashi K, Sinasac DS, Iijima M, Boright AP, Begum L, Lee JR, et al. The gene mutated in adult-onset type II citrullinaemia encodes a putative mitochondrial carrier protein. *Nat Genet* 1999;22: 159-63.
- 13) Sinasac DS, Crackower MA, Lee JR, Kobayashi K, Saheki T, Scherer SW, et al. Genomic structure of the adult-onset type II citrullinemia gene, *SLC25A13*, and cloning and expression of its mouse homologue. *Genomics* 1999;62:289-92.
- 14) Sinasac DS, Moriyama M, Jalil MA, Begum L, Li MX, Iijima M, et al. *Slc25a13*-knockout mice harbor metabolic deficits but fail to display hallmarks of adult-onset type II citrullinemia. *Mol Cell Biol* 2004;24:527-36.
- 15) Saheki T, Inoue K, Tushima A, Mutoh K, Kobayashi K. Citrin deficiency and current treatment concepts. *Mol Genet Metab* 2010;100 Suppl 1:S59-64.
- 16) Tamamori A, Fujimoto A, Okano Y, Kobayashi K, Saheki T, Tagami Y, et al. Effects of citrin deficiency in the perinatal period: feasibility of newborn mass screening for citrin deficiency. *Pediatr Res* 2004;56:608-14.
- 17) Tazawa Y, Kobayashi K, Abukawa D, Nagata I, Maisawa S, Sumazaki R, et al. Clinical heterogeneity of neonatal intrahepatic cholestasis caused by citrin deficiency: case reports from 16 patients. *Mol Genet Metab* 2004;83:213-9.
- 18) Kasahara M, Ohwada S, Takeichi T, Kaneko H, Tomomasa T, Morikawa A, et al. Living-related liver transplantation for type II citrullinemia using a graft from heterozygote donor. *Transplantation* 2001;71:157-9.