

반복적인 구토 및 간헐적 의식 변화를 주소로 진단된 Ornithine Transcarbamylase Deficiency 여아 1례

성균관대학교 의과대학 삼성서울병원 소아청소년과

김진아 · 김진섭 · 허림 · 조성윤 · 진동규

A Case of Ornithine Transcarbamylase Deficiency in 11-month-old Female who Presented Periodic Vomiting and Intermittent Consciousness Change

Jin Ah Kim, Jin Sup Kim, Rimm Huh, Sung Yoon Cho, Dong Kyu Jin

Department of Pediatrics, Samsung Medical Center,
Sungkyunkwan University School of Medicine, Seoul, Korea

Ornithine transcarbamylase (OTC) deficiency is a rare X-linked genetic disorder of urea synthesis in newborns. It is the most common urea cycle disorder and leads to elevated levels of ammonia in the blood. Excessive ammonia can cause various symptoms, including vomiting, lethargy, and coma. Boys have a more serious form of OTC deficiency than girls. If not treated immediately, severe OTC deficiency can lead to neurologic abnormalities, hyperammonemic coma, and death. Because late-onset OTC deficiency, which is more common in girls, presents mild symptoms, it is easy to miss diagnosis and prompt treatment. We describe an 11-month-old girl who presented periodic vomiting, intermittent lethargy, and seizure. She was diagnosed with OTC deficiency by elevated serum ammonia and urine orotic acid levels. Genetic analysis of the OTC gene revealed a missense mutation in exon 5 (c.418G>C). We reported an experience of exact diagnosis and successful treatment of late-onset OTC deficiency in our patient.

Key words: Ornithine transcarbamylase (OTC) deficiency, Late-onset OTC deficiency, Missense mutation

서론

Ornithine transcarbamylase (OTC) 결핍증은 요소 회로 장애 중 가장 흔한 질환으로, 반성유전(X-linked)을 하는 것이 특징이다¹⁾. OTC는 요소생성계에 관여하는 효소의 일종으로, ornithine과 carbamyl-phosphate가 citrulline으로 합성되는 과정을 촉매한다. OTC 유전자는 10개의 exon과 9개의 intron으로 구성되어 있

으며, X 염색체의 단완(Xp21.1)에 위치한다. 이 효소가 결핍될 경우 고암모니아 혈증이 초래되고 이와 관련된 다양한 신경학적 증상이 나타난다. 이 질환은 14,000명의 생존 신생아 중 1명의 빈도로 발생하며 그 임상 양상은 치명적인 경과를 보이는 경우가 많다²⁾. 특히 여아에서보다 남아에서 더 심한 증상을 나타내는데, 신생아기 또는 조기 영아기에 구토, 기면, 혼수, 심한 고암모니아 혈증(hyperammonemia)과 고글루타민 혈증(hyperglutaminemia)이 관찰되며 이는 심각한 신경학적 후유증을 남기거나 사망을 초래하기도 한다³⁻⁵⁾. 저자들은 신생아 시기에 특별한 증상 없이 지내다가 생

책임저자: 진동규, 서울시 강남구 일원로 81
성균관대학교 의과대학 삼성서울병원 소아청소년과
Tel: 02)3410-3525, Fax: 02)3410-0043
E-mail: jindk@skku.edu

후 11개월에 반복적인 구토 및 간헐적 의식 변화와 경련을 주소로 내원한 여아에서 대사질환의 가능성을 염두에 두고 시행한 검사에서 citrulline의 하한 정상치와 소변 orotic acid의 증가를 확인 하여 OTC 결핍증으로 진단하고, 유전자 검사에서 OTC 유전자의 돌연변이를 확인한 1례를 보고하는 바이다.

증 례

환아는 재태연령 40주 3일, 출생체중 2.92 kg (25-50 백분위수), 정상 질식분만으로 출생한 여아로 출생 후 특별한 입원 및 치료 기왕력 없이 건강하게 지내던 중 생후 11개월에 수 일간 지속된 구토 및 간헐적 의식 변화, 경련을 주소로 내원하였다. 2남 1녀 중 셋째로 가족력상 특이사항은 없었다. 환아는 생후 7개월 이후 한 달에 1-2일의 빈도로 하루 3-4차례 구토로 인해 지역병원 방문하여 간헐적으로 수액 치료를 받았다. 생후 11개월 무렵 혼자 잡고 서고, 잡고 걸었으며, 엄마, 아빠 등의 단어를 말하는 등 제 나이에 맞는 발달 소견을 보였다.

환아는 생후 11개월에 수 차례 구토 후 의식 저하와 전신 강직간대 발작 관찰되어 지역병원에서 항뇌전증제(Antiepileptic drug)인 Diphenylhydantoin 및 수액 치료를 하면서 삼성서울병원으로 전원 되었다. 지역병원에서 처음 시행한 검사상 혈중 암모니아 755 $\mu\text{mol/L}$ 으로 상승되어 있었다. 전원 당시 환아 발작은 멈추었으나 의식은 혼미(stupor)한 상태였다.

내원 당시 환아의 체중은 8 kg (3 백분위수), 신장 76 cm (75-90 백분위수), 두위 46 cm (50 백분위수)였고 활력징후는 혈압 106/30 mmHg, 호흡수 22 회/분, 심박수 90회/분, 액와 체온은 36.4°C이었다. 이학적 검사상 환아는 만성 병색을 보였으며 호흡음은 깨끗하였고, 심음은 규칙적이고 심잡음은 들리지 않았다. 복부는 부드럽고 평평하게 만져졌으며, 간 및 비장의 비대는 없었다. 신경학적 검진상 의식은 혼미(stupor)하였고, 동공반사는 약하게 보였으며, 입원 후 간헐적으로 경련과 비슷한 양상의 움직임 보이는 등 뇌압상승징후(increased intracranial pressure sign)를 보

였다. 심부건 반사는 증가되어 있었고, 발목 클로누스(ankle clonus) 양성, 바빈스키 징후(Babinski sign) 양성 반응을 보였다. 사지 근력은 확인할 수 없었으며, 오른쪽 하지에 강직이 동반되어 있었다. 입원 당시 말초 혈액 소견은 백혈구 14,870/ μL , 혈색소 10.0g/dL, 혈소판 379,000/ μL 으로 경한 정도의 백혈구 증가증(leukocytosis)을 보이고 있었고, 정맥혈 가스분석상 pH 7.400, pCO_2 35.7, HCO_3^- 21.6 mmol/L으로 산혈증 및 알칼리증은 없었다. AST/ALT는 145/207 IU/L으로 상승소견을 보였으나 total bilirubin은 0.3 mg/dL으로 정상소견 보였으며, 혈당과 혈액응고 수치 또한 정상이었다. 본원 내원 당시 혈중 암모니아는 139.2 $\mu\text{mol/L}$ 로 상승소견 보였다. 환자는 열은 없었지만 당시 시행한 소변 검사상 Leukocyte esterase 3+, numerous WBC 소견 보이며 소변배양검사상 Escherichia coli (E. coli) (>100,000 CFU/mL) 동정되어 요로감염 치료를 위한 항생제(cefotaxime)를 시작하였다. 전원 전 경련 및 의식 변화 소견으로 타원에서 시행한 뇌 자기공명 영상에서 뇌 부종 소견을 보였으며, 당시 시행한 뇌파 검사상 전반적인 서파가 관찰되었다. 뚜렷한 대사성 산증을 동반하지 않은 고암모니아 혈증을 보여 요소회로 장애를 의심하였고, 혈장 아미노산 분석, 소변 유기산 분석 및 pyruvate, lactate, carnitine 등의 검사를 시행하였다. 검사 결과 혈장 아미노산 검사에서 alanine이 474 $\mu\text{mol/L}$ (정상범위: 143-439 $\mu\text{mol/L}$), α -amino-n-butyrac acid가 35 $\mu\text{mol/L}$ (정상범위: 3-26 $\mu\text{mol/L}$), glutamine이 1,453 $\mu\text{mol/L}$ (정상범위: 246-1,182 $\mu\text{mol/L}$)으로 상승 소견 보였으며, arginine이 31 $\mu\text{mol/L}$ (정상범위: 12-133 $\mu\text{mol/L}$), citrulline이 3 $\mu\text{mol/L}$ (정상범위: 3-35 $\mu\text{mol/L}$)이었다. 선천성 대사질환 선별 검사상 citrulline, arginine, C16이 cut-off 하한에 근접해 있었다. 소변 유기산 분석상 orotic acid가 111.6 mmol/mol creatinine (정상 범위: 0.0-4.6 mmol/mol creatinine)으로 상승소견 보여 환아는 OTC 결핍증으로 진단 할 수 있었다. 분자 유전학적 검사 결과 OTC 유전자 Xq21.1의 exon 5에서 418번째 염기인 Guanine (G)가 Cytosine (C)로 치환되어 140번 아미노산이

alanine에서 proline으로 바뀌는 파오변이(p.Ala140 Pro)가 발견되었으며 이는 OTC 결핍증과 관련하여 이미 알려진 변이이다(Fig. 1). 환자의 부모 검사 결과 이 돌연변이는 관찰되지 않아서 de novo로 발생한 변이로 판단되었다.

환아는 입원 후 의식 혼미(stupor)한 상태로 간헐적으로 경련 증상 보여 IICP 조절 위해 dexamethasone 및 mannitol을 주입하였으며, 의식상태를 고려하면서 치료적 목적으로 4일 동안 금식 유지 및 고농도의 dextrose (10% glucose) hydration을 시행하였다. 입원 3일 째 의식상태 점차 명료해지며 입원 5일 째 전신 상태 회복되어 무단백 식이로 경구 섭취를 시작하고, arginine (200 mg/kg/day)과 phenylbutyrate (0.75 g/kg/day)의 경구투여를 시작하였다. 입원 9일 째 시행한 검사상 혈중 암모니아는 31.5 umol/L으로 정상화되었고, 입원 18일째 혈중 암모니아 수치는 46.3 umol/L으로 정상 범위 내에서 잘 유지되었으며, 전신 상태 양호하고 특별한 합병증 없이 퇴원하였다. 이후 환아는 외래에서 경과 관찰하며 지내던 중 생후 26개월에 지속되는 구토 및 고암모니아 혈증으로 재입원하여 3일 동안 수액치료 후 퇴원하였다. 이어 5세 때 상

기도 감염 증상 및 지속되는 구토로 지역병원 방문하여 시행한 검사 결과상 고암모니아 혈증(ammonia: 368.2 umol/L) 확인되어 본원으로 전원 되었고, 이후 입원하여 3일 동안 수액치료 후 증상 호전되고 정상 암모니아 수치 확인되어 퇴원하였다. 생후 6세 때에는 구토 증상으로 시행한 검사상 고암모니아 혈증(ammonia: 480 umol/L) 보여 입원 및 수액치료 하루 만에 ammonia 41.6 umol/L로 정상화되었으며 복용하던 phenylbutyrate 및 arginine과 더불어 sodium benzoate를 추가하였다. 환아는 첫 진단 이후 최근 6세까지 총 4차례에 걸쳐 구토 및 고암모니아 혈증으로 인한 입원력은 있으나 대부분 수 일내의 수액 치료로 큰 합병증 없이 회복하였다. 생후 6세 경 시행한 혈장 아미노산 검사 결과 glutamine이 903 umol/L (정상범위: 254-823 umol/L), arginine이 87 umol/L (정상범위: 10-140 umol/L), citrulline이 6 umol/L (정상범위: 1-46 umol/L)으로 모두 정상범위를 잘 유지하고 있었다. 더불어 분자사슬 아미노산(branched-chain amino acid)인 leucine은 139 umol/L (정상범위: 49-216 umol/L), isoleucine은 80 umol/L (정상범위: 22-107 umol/L), valine은 206 umol/L (정상범위: 74-321 umol/L)으로 정상범위 내에 존재함이 확인되었다. 당시 측정된 신체수치 결과 체중은 13.9 kg, 신장은 102.7 cm, 두위는 47.3 cm으로 모두 3 백분위수(percentile) 미만이지만 꾸준히 잘 성장하고 있으며 시력 및 청력 검사에 이상 없고 발달 지연 보이지 않고 있다.

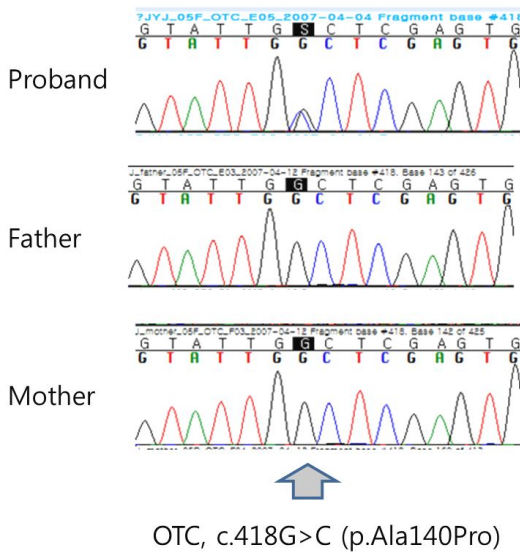


Fig. 1. OTC mutation is demonstrated by Sanger sequencing. The patient had de novo heterozygous mutation c.418G>C (p.Ala140Pro) of OTC.

고 찰

요소회로는 단백 섭취 등으로 발생한 독성이 있는 질소를 생물체 내에서 수용성이며 독성이 없는 요소(urea)로 만들어 우리 몸에서 제거하는 경로이며, 필수 아미노산인 arginine의 합성 및 분해에 중요한 역할을 한다. 이 회로는 5개의 효소(carbarylphosphate synthetase, ornithine transcarbamyase, arginosuccinate synthetase, argiosuccinate lyase, arginase)로 이루어져 있는데, 이들 효소의 결핍시 고암모니아 혈증이 초래되고 이와 관련되어 여러 가지 신경학적 증

상이 나타난다^{6, 7)}. 그 중 가장 흔한 것이 OTC 결핍증이다. OTC 결핍증은 반성유전을 하며, 이형 접합자(heterozygote)인 여아는 초기에 증상이 없거나 신생아기 또는 조기 영아기를 지나 다양한 시기에 간헐적이면서 경한 신경학적 증상을 나타내는데, 이와 같은 지발형(late onset) OTC 결핍증은 여아 OTC의 60%에서 보이며 신생아기에 발현하는 경우보다 더 흔한 것으로 알려져 있다⁸⁾. 대부분 여성 환자의 경우 편위된(skewed) X 염색체의 불활성화로 인하여 그 증상이 나타나는 것으로 알려져 있으며, 여성 보인자의 경우 활성화된(active) X 염색체에 표현되는 대립유전자(allele)의 종류에 따라 그 임상 양상이 달라진다. 이 중 약 15% 정도에서 돌연변이 대립유전자가 있는 X 염색체가 활성화되면서 OTC 부분결핍 증상을 나타내는데, 10% 정도의 경우에는 과도한 단백 섭취나 감염이 발생하였을 때 특히 심한 신경학적 증상들이 관찰되기도 한다⁹⁾. 따라서 어느 연령에서든지 설명할 수 없는 지속적인 구토, 신경학적 이상, 운동실조, 의식 상태의 변화, 그리고 신생아에서 뚜렷한 감염의 원인 없이 패혈증 소견을 나타낼 때에는 대사질환의 가능성을 염두에 두고 혈중 암모니아 검사를 반드시 시행하여야 한다. 고암모니아 혈증(신생아 정상범위: 21-95 umol/L)을 보인다면 요소회로장애 이외에 유기산혈증, lysinuric protein intolerance, hyperammonemia-hyperornithinemia-homocitrullinemia (HHH syndrome) 등을 감별해 주어야 한다. 감별 진단을 위하여 혈장 아미노산 분석과 소변 유기산 분석을 시행할 수 있으며, glutamine, aspartate, alanine의 증가와 소변 orotic acid가 현저히 증가된 경우 OTC 결핍증으로 진단할 수 있다^{2, 3, 6-8, 10)}. 지발형 OTC 결핍증의 경우 암모니아의 독성 영향으로 인한 임상양상이 Reye 증후군과 비슷한 모습을 보이기도 하는데, 이는 AST와 ALT의 현저한 증가와 혈장 lysine의 증가 및 소변 orotic acid의 미검출로 감별할 수 있다¹¹⁾. 본 증례의 경우 지속적인 구토와 의식변화로 시행한 검사 결과 고암모니아 혈증 및 소변 orotic acid의 상승 소견 보였으며, AST/ALT는 경한 상승소견을 보였다.

OTC의 초기 치료제로 보통 sodium benzoate가 사

용되지만, 이에 비해 질소 scavenger로서의 기능이 2배 이상이면서 아직 장기간 치료에 대한 부작용이 많이 규명되어 있지 않은 phenylbutyrate에 대한 연구가 최근 많이 시행되고 있어, 유럽에서는 이것을 OTC 초기 치료에 사용하고 있다^{12, 13)}. 본 증례에서도 초기 치료로 arginine과 함께 phenylbutyrate를 사용하였으며, 상기 약물의 사용 중에도 지속적인 구토 등의 증상이 수 차례 반복되어 네 번째 입원하였을 때 sodium benzoate를 14일 동안만 함께 투여하였고, 이후 phenylbutyrate와 arginine을 유지하며 추적 관찰 중이다.

OTC 결핍증은 유전자 분석을 통해 돌연변이를 확인하는 방법으로 확진 할 수 있는데, 2015년 자료에 따르면 OTC 결핍증을 일으키는 약 417개의 돌연변이가 보고되고 있으며, 이는 OTC 결핍증의 임상증상의 다양성을 보여준다¹⁴⁾. 본 증례의 경우에도 유전자 검사를 시행하였으며, 검사 결과 이미 알려진 418번째 염기인 G가 C로 치환되어 140번 아미노산이 alanine에서 proline으로 바뀌는 돌연변이(p.Ala140Pro)가 존재하는 것이 확인되었다. Choi 등⁴⁾은 2015년 총 40명의 OTC 환자들에게서 OTC gene mutation spectrum과 임상적 양상에 대한 연구를 발표하였는데, 그 중 여자 환자 2명에게서 본 증례와 같은 mutation이 관찰되었다. 이들은 모두 구토 및 경련, 간헐적 의식변화 등 본 증례와 비슷한 양상의 임상 양상을 보였다. 이러한 유전자 검사는 OTC 결핍증으로 진단된 환아 어머니의 보인자 유무를 알아보는 것이 유전상담에 매우 중요하므로, 본 증례에서 환아 부모의 DNA 분석도 함께 시행되었으나, 돌연변이가 없음이 확인되었다. 따라서 환아는 de novo mutation으로 생각되지만, 환아 어머니의 germinal mosaicism의 가능성을 완전히 배제할 수 없다.

요소 회로 장애의 치료 목적은 고암모니아 혈증으로 인한 뇌부종 및 뇌의 이상을 포함한 다양한 신경학적 이상증세를 막으면서, 성장 및 발달에 필요한 에너지와 영양소를 충분히 공급하는 것이다. 신생아기에 발생한 심한 고암모니아 혈증은 혈액투석 및 암모니아 배설을 증가시키는 약물인 sodium benzoate, phenylbutyrate, phenylacetate 등을 투여함으로써 혈중 암모니아 수치

를 낮추는 적극적인 치료를 시행한다. 이후 장기적 또는 경한 증상의 OTC 결핍증의 치료로는 암모니아 축적을 막기 위한 저단백식을 지속하면서 sodium benzoate, phenylbutyrate, phenylacetate의 경구투여와 더불어 필수 아미노산인 arginine 또는 citrulline을 복용하도록 한다¹⁵⁾. 본 증례의 경우에도 arginine과 phenylbutyrate를 경구투여하며 저단백 고탄수화물 식사로 식이조절 후 전신상태 양호하고 혈액 검사상 이상소견 없이 퇴원하였다.

신생아 시기에 심한 증상으로 나타나는 OTC 결핍증을 가지는 환자의 경우 고암모니아 혈증으로 인해 사망하거나 또는 심각한 신경학적 후유증을 가지게 되는 경우가 대부분이며, 이것은 저단백 식이, 혈중 암모니아 축적을 막기 위한 약물 투여 및 필수 아미노산의 투여 등으로 증상의 발생 빈도 및 정도를 감소시킬 수 있다. 그러므로 OTC 결핍증 환자들에게서 철저한 식이요법 및 약물투여는 고암모니아 혈증의 빈도를 감소시켜 질병의 예후와 환자 개개인의 성장 및 발달, 삶의 질 향상에 도움이 된다¹²⁾.

요 약

저자들은 출생 직후에서 생후 7개월까지는 특별한 과거력 없이 건강하게 지내던 여아에서 생후 11개월에 반복적인 구토 및 간헐적인 의식변화와 경련으로 시행한 검사 결과 고암모니아 혈증 및 소변 orotic acid의 증가를 통해 OTC 결핍증을 진단하고, 분자 유전자 검사로 418번째 염기인 G가 C로 치환되어 140번 아미노산이 alanine에서 proline으로 바뀌는 돌연변이(p. Ala140Pro)를 확인한 1례를 경험하였기에 보고하는 바이다. 본 증례의 돌연변이는 환자의 부모 유전자 분석 결과 정상 소견으로 de novo mutation으로 사료된다. 환아는 출생 후 수 개월간 큰 이상 없이 성장 및 발달을 보였으나 생후 7개월 경부터 주기적인 구토 증세를 보였던 지발형 OTC 결핍증에 해당한다. 진단 후 arginine 및 phenylbutyrate를 지속적으로 복용하며 저단백 식이를 유지하는 보존적 치료를 지속하여 현재 발달 및 성장 속도 양호하며 일상생활에 문제없이 지내

고 있다. 따라서 출생 후 수개월간 특이 질환력이 없는 환아, 특히 여아에서 주기적인 구토, 기면, 경련 및 혼수 등의 증상을 보일 때 지발형 OTC 결핍증과 같은 대사질환을 의심할 수 있어야 한다. 본 증례는 반복적인 구토 및 의식변화를 보인 지저질환 없는 11개월 여아에서 OTC 결핍증을 진단하고 즉각적인 대처를 통해 7세까지 심각한 신경학적 장애 없이 정상적인 성장과 발달을 보인 환자를 보고하는 바이다.

참 고 문 헌

- 1) Caldovic L, Abdikarim I, Narain S, Tuchman M, Morizono H. Genotype-Phenotype Correlations in Ornithine Transcarbamylase Deficiency: A Mutation Update. *J Genet Genomics* 2015;42:181-94.
- 2) Brusilow SW, Maestri NE. Urea cycle disorders: diagnosis, pathophysiology, and therapy. *Adv Pediatr* 1996; 43:127-70.
- 3) Hudak ML, Jones MD, Jr., Brusilow SW. Differentiation of transient hyperammonemia of the newborn and urea cycle enzyme defects by clinical presentation. *J Pediatr* 1985;107:712-9.
- 4) Choi JH, Lee BH, Kim JH, Kim GH, Kim YM, Cho J, et al. Clinical outcomes and the mutation spectrum of the OTC gene in patients with ornithine transcarbamylase deficiency. *J Hum Genet* 2015.
- 5) McCullough BA, Yudkoff M, Batshaw ML, Wilson JM, Raper SE, Tuchman M. Genotype spectrum of ornithine transcarbamylase deficiency: correlation with the clinical and biochemical phenotype. *Am J Med Genet* 2000;93:313-9.
- 6) Helman G, Pacheco-Colon I, Gropman AL. The urea cycle disorders. *Semin Neurol* 2014;34:341-9.
- 7) Gropman AL, Batshaw ML. Cognitive outcome in urea cycle disorders. *Mol Genet Metab* 2004;81 Suppl 1: S58-62.
- 8) Lichter-Konecki U, Caldovic L, Morizono H, Simpson K. Ornithine transcarbamylase deficiency. In: Pagon RA, Adam MP, Ardinger HH, Wallace SE, Amemiya A, Bean LJH, et al., editors. *GeneReviews(R)*. Seattle (WA): University of Washington, Seattle, 1993:1993-2015.
- 9) Brown CJ. Skewed X-Chromosome Inactivation: Cause or Consequence? *Journal of the National Cancer Institute* 1999;91:304-5.
- 10) Seminara J, Tuchman M, Krivitzy L, Krischer J, Lee HS, Lemons C, et al. Establishing a consortium for the study of rare diseases: The Urea Cycle Disorders

- Consortium, *Mol Genet Metab* 2010;100 Suppl 1: S97-105.
- 11) Glasgow J, Middleton B. Reye syndrome—insights on causation and. *Arch Dis Child* 2001;85:351-3.
 - 12) Maestri NE, Brusilow SW, Clissold DB, Bassett SS. Long-term treatment of girls with ornithine transcarbamylase deficiency. *N Engl J Med* 1996;335:855-9.
 - 13) Monneret C. Histone deacetylase inhibitors. *Eur J Med Chem* 2005;40:1-13.
 - 14) Caldovic L, Abdikarim I, Narain S, Tuchman M, Morizono H. Genotype-Phenotype Correlations in Ornithine Transcarbamylase Deficiency: A Mutation Update. *JGG* 2015;42:181-94.
 - 15) Urea Cycle Disorders Conference Group. Consensus statement from a conference for the management of patients with urea cycle disorders. *J Pediatr* 2001;138: S1-5.