

ASS 1 유전자 돌연변이로 확진된 시트룰린혈증 1형 1례

성균관대학교 의과대학 삼성서울병원 소아청소년과¹, 진단검사의학과²

임대균¹ · 허림¹ · 권영희¹ · 이지은¹ · 조성윤¹ · 박형두² · 진동규¹

A Case of Citrullinemia Type 1 in ASS 1 Mutation

Dae kyoon Yim¹, Rimm Huh¹, Younghee Kwun¹, Jieun Lee¹
Sung Yoon Cho¹, Hyung Doo Park², Dong-Kyu Jin¹

Departments of Pediatrics¹ and Laboratory Medicine and Genetics², Samsung Medical Center,
Sungkyunkwan University School of Medicine, Seoul, Republic of Korea

Citrullinemia type1 is an autosomal recessive disorder of the urea cycle characterized by neonatal or late onset of hyperammonemia caused by a deficiency of the enzyme argininosuccinate synthetase (ASS). An ASS1 deficiency demonstrates fatal clinical manifestations that are characterized by the neonatal metabolic coma and early death when untreated. It causes a broad spectrum of effects, ranging from a mild disorder to a severe mental retardation, epilepsy, neurologic deficits. An acute neonatal form is the most common. Infants are normal at birth followed by an acute illness characterized by vomiting, lethargy, seizures and coma. These medical problems are life-threatening in many cases. A later onset form is less frequent and may be milder than the neonatal form. This later-onset form is associated with severe headaches, visual dysfunction, motor dysfunction, and lack of energy. Citrullinemia type1 is caused by mutations in the ASS1 gene located on chromosome 9q34.1 that encodes argininosuccinate synthetase, the third enzyme of the urea cycle catalyzing the formation of argininosuccinic acid from citrulline and aspartic acid. The enzyme is distributed in tissues including liver and fibroblasts. This mutation leads to hyperammonemia, arginine deficiency and elevated citrulline level. In the urea cycle, argininosuccinate synthetase catalyses the conversion of citrulline and aspartate to argininosuccinate. Here, we describe a female newborn patient with lethargy, rigidity and hyperammonemia who was diagnosed as citrullinemia type1 with a c.[421-2A>G], c.[1128-6_1188dup] mutation.

Kew words: Citrullinemia type1, ASS1 enzyme, Citrullin

서론

인체에서 질소성 노폐물의 대부분은 아미노산의 분해 산물로서, 아미노산의 탈아미노 반응으로 암모니아

를 생성하게 된다. 암모니아는 강한 독성을 지닌 물질로 체내에 누적되면 치명적인 작용을 하게 되는데, 간에는 암모니아를 요소로 전환시켜 제거하는 분자들과 효소가 존재한다. 이러한 분자들과 효소가 작용하여 암모니아를 요소로 전환하는 과정을 요소 회로라고 한다. 요소 회로 대사 질환이란 유전적 혹은 환경적인 요인에 의하여 요소 회로의 결함이나 효소의 결핍에서 발생하는 질환으로, 시트룰린혈증, 아르기니노숙신산혈증, 아

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

르기닌 혈증이 이에 포함된다. 대표적인 요소 회로 대사 질환의 일종인 시트룰린혈증(Citrullinemia)은 상염색체 열성으로 유전되는 질환으로 아르기니노숙신 생성효소(argininosuccinate synthetase)의 결함으로 시트룰린 대사 과정에 이상이 발생하여 체내에 시트룰린과 암모니아가 축적되는 질환이다. 이 질환은 분자유전학적 특징에 따라 2가지 유형으로 구분할 수 있는데, 1형은 급성으로 신생아기에 발병하는 가장 흔한 형태이다. 환자는 출생시에는 특별한 증상을 보이지 않다가, 생후 3-4일을 지나면서 구토, 기면, 발작을 나타내게 되며 심하면 혼수 및 사망까지 이를 수 있다. 한편, 발병이 늦은 경우는 보다 드문 형태로 임상적으로 비교적 경한 증상을 나타낸다. 시트룰린혈증 1형은 신생아 57,000명당 1명의 빈도로 나타나며 정확한 원인은 밝혀지지 않았다⁴⁾. 시트룰린혈증 2형은 주로 일본인에게서 자주 발병하며 150,000-230,000명당 1명에서 나타나게 된다. 주로 신경계에 영향을 미치게 되어 행동장애, 기억 장애, 발작, 혼수 등의 증상을 일으키며 심하면 환자를 사망에 이르게 할 수 있다.

출생 후 4일째에 저체온과 기면, 신경학적 이상을 보인 신생아에서 비정상적인 시트룰린 농도의 상승과 ASS1 유전자의 돌연변이의 발견으로 시트룰린혈증(Citrullinemia) 1형을 조기에 진단하고, 지속적 신대체 요법(continuous renal replacement therapy)을 포함한 적극적인 치료로 환자의 완치를 이루어 보고하는 바이다.

증 례

환자는 첫째 아기로 재태 기간 40주 3일, 출생체중 2.4 kg (3-10 백분위수)으로 자연 분만으로 출생하였다. 근친 결혼의 가족력은 없었고, 그 외 가족력상 특이 병력은 없었으며, 산모는 임신 중에 약물을 복용한 적이 없었고, 발열의 병력도 없었다. 환자는 출생 당시에는 특별한 증상이 없었으나, 생후 4일째부터 저체온, 구토, 소변량 감소를 보이기 시작하고 기면, 전신 강직이 발생하여 생후 5일째 삼성서울병원으로 전원되었다. 내원 당시 모유 수유 중으로, 체중은 2.3 kg (3-10

백분위수), 신장은 45 cm (3-10 백분위수), 두위는 32 cm (10-25 백분위수)이었다. 대광 반사는 정상이었으며, 결막에 빈혈 소견과 공막에 황달 소견은 관찰되지 않았다. 안면 기형은 없었고, 혀는 말라 보였고 입에서 특이한 냄새는 나지 않았다. 호흡은 다소 약하였고, 심음은 규칙적이었으며 심 잡음은 들리지 않았다. 복부 팽만은 관찰되지 않고 부드러웠다. 신경학적 검사상 양측 사지의 강직이 관찰되었으며, 전반적인 활동성이 감소되어 있는 기면 상태였다. 감각 기능은 저하되어 있었으며, 모로 반사, 흡철 반사, 파악반사는 감소한 상태였다. 입원 당시 시행한 혈액 검사상 혈색소 19.0 g/dL (참고치 14.5-20.5 g/dL), 백혈구 수 14,040/mm³ (참고치 9,000-24,500/mm³), 혈소판 수 404,000/mm³ (참고치 84,000-478,000/mm³)이었다. 혈청 전해질 농도는 나트륨 147 mEq/L (참고치 134-146 mEq/L), 칼륨 5.6 mEq/L (참고치 3.5-6.0 mEq/L), 칼슘 10.4 mg/dL (참고치 9.0-10.6 mg/dL)였으며, 생화학 검사상 AST/ALT 31/21 unit/L (참고치 35-140/6-50 unit/L), BUN/creatinine 2.4/0.67 mg/dL (참고치 2.1-19.5/0.3-1.0 mg/dL), 암모니아 440 umol/L (참고치 21-95 umol/L), 젖산 4.38 mmol/L (참고치 1.1-2.3 mmol/L)이었다. 동맥혈 가스 분석상 PH 7.556, PCO₂ 23.mmHg, PO₂ 51.2 mmHg, HCO₃ 20.6 mmol/L, base excess 1.0 mmol/L 산소포화도 91.6%이었다. 흉부 단순 촬영 및 복부 단순 촬영은 정상 소견이었고, 뇌초음파 검사 및 뇌파 검사도 정상이었다.

내원 당일인 생후 일째 호흡이 약하고 빈호흡이 지속되어 기관 삽관 후에 인공호흡기 치료를 시행하였다. 구토, 기면, 전신 강직 등의 임상적 증상, 혈중 암모니아 농도의 상승(440 umol/L, 참고치 21-95 umol/L)을 보이지만 대사성 산증은 보이지 않았으므로 요소 회로 이상 질환을 의심하였으며, 응급으로 지속적 신대체 요법(continuous renal replacement therapy, CRRT)을 시작하였다. 신대체 요법은 2-Lumen 겐브로 카테터(미국 겐브로사)를 초음파 유도 하에 경정맥을 통해 삽관하여 시행하였으며, 투석액 혈류 속도(Dialysis filtration rate) 40 ml/kg/hr, 투입-배출 균형도(Net

balance) 0을 초기 설정 값으로 하였다. 신대체 요법을 시작하고 12시간 만에 혈중 암모니아 농도는 215.3 umol/L까지 감소하였으며, 강직 증상도 호전되었다. 지속적 신대체 요법과 경구 소듐 벤조에이트(sodium benzoate, 214 mg/kg/day) 약물 치료를 유지하면서 혈중 암모니아 농도는 3일 후인 생후 8일째에 79.8 umol/L로 정상화되어 정상 범위를 유지하였으며, 자발적 움직임도 호전되어 지속적 신대체 요법을 중단하였고 인공 호흡기 치료도 중단하였다. 생후 6일에 시행한 신생아 선천성 대사이상 선별 검사에서 시트룰린 농도가 1,924.47 umol/L로 현저한 상승 소견(참고치 0-40 umol/L)을 보였으며, 혈액 아미노산 분석결과 시트룰린 농도가 3,518 nmol/mL (참고치 18-40 nmol/mL)로 크게 증가한 소견을 보였다. 또한 소변 유기산 분석 검사상 오로트산(orotic acid) 농도가 1,924 mmol/mol creatinine (참고치 0 mmol/mol creatinine)로 크게 증가하였다. 환자의 혈액 및 소변 검사에서 시트룰린혈증을 진단할 수 있었고, 분자유전학적 확진을 위하여 ASS1 유전자 분석 검사를 시행하였다. ASS1 유전자의 모든 엑손과 인접 인트론 부위의 돌연변이 여부를 직접염기서열분석법을 이용하여 확인하였으며, 검사 결과상 c.421-2A>G와 c.1128-6_1188dup 돌연변이가 이형 접합 형태(compound heterozygous)로 발견되었다. 이는 기존에 시트룰린혈증 1형과 관련이 있는 것으로 보고된 돌연변이이었다⁵⁾. 생후 10일째 무단백 특수 분유로 수유를 재개하였고, 이후 환자는 특별한 합병증 없이 수유가 안정적으로 진행되어 입원 후 23일째에 퇴원하였다. 최근 환자는 생후 8개월로 체중 8 kg (25-50 백분위수), 신장 66 cm (10-25 백분위수)로 정상 범위이며, 지속적으로 체중 증가 및 신장 증가 보이고 있다. 현재까지 강직, 발작 등의 신경학적 증상을 안 보이고 있고, 혼자 앉고 설 수 있으며 반복되는 자음 발음을 할 수 있다. 혈중 암모니아 농도는 정상 범위(61.8 umol/L, 참고치 21-95 umol/L)를 유지하고 있다.

고 찰

시트룰린혈증은 상염색체 열성 유전 질환으로 아르기니노숙신 생성 효소의 결함으로 시트룰린 대사에 이상이 발생하는 질환이다. 이 질환은 요소 회로에서 시트룰린과 아스파르트산염을 아르기니노숙신산으로 전환하는 과정에 필수적인 아르기니노숙신산 형성 효소가 결핍되어 체내에 시트룰린과 암모니아 등의 중간 대사물질이 축적되고 아르기닌이 결핍되게 된다⁴⁻⁶⁾. 이 질환의 증상은 경미한 증상부터 사망까지 매우 다양한 형태를 보이게 되는데, 일부는 정상 발달하고 미미한 결함을 가지나 다른 일부는 매우 치명적인 증상을 가지고 심하면 사망까지 이르게 된다^{2, 7, 8)}. 중증형의 경우, 출생 시에는 정상으로 보이나 생후 2-3일에 구토, 수유 곤란, 기면, 의식저하, 발작이 발생하고 진행하여 혼수 상태에 이르거나 심하면 사망할 수 있다. 경증형의 경우에는 서서히 진행되는 성장 장애, 발달 장애를 보이면서 잦은 구토, 수유 곤란, 경도의 운동 실조, 시각 장애가 동반될 수 있다^{3, 6, 9)}. 감염, 마취 등의 스트레스 상황에서는 급성 뇌증으로 구토, 두통, 의식 저하를 보이고, 신경학적 결손이 나타나기도 한다⁶⁾. 반복되는 혈중 암모니아 농도의 상승으로 구토, 기면, 두통, 진전, 발작, 운동 실조가 나타날 수 있다^{3, 6, 9)}.

시트룰린혈증의 추정 발병률은 약 50,000명에서 60,000명 출생당 1명으로, 아시아 지역에서는 매우 드문 질환이다^{1, 3, 10)}. 이번 우리 증례에서는 기면, 전신 강직, 소변량 감소를 주소로 내원한 신생아에서 혈중 암모니아 농도의 상승과 선천성 대사 이상 검사상 시트룰린혈증 선별 검사 양성 소견으로 시트룰린혈증을 의심하여 진단하였다. 시트룰린혈증의 진단은 우선적으로 혈중 암모니아 농도를 측정하고, 요소 회로에 이상이 있다고 판단되면 혈중 시트룰린 농도의 증가와 요중 시트룰린 농도의 증가 및 오로트산 농도의 증가로 진단한다^{7, 10, 12, 13)}. 확진은 본 증례에서와 같이 유전자 검사를 통하여 이루어지거나, 조직 생검을 통하여 ASS 효소 활성도를 증명함으로써 이루어진다. 시트룰린혈증의 임상 양상이 다양하므로, 진단이 애매한 경우에 초기에

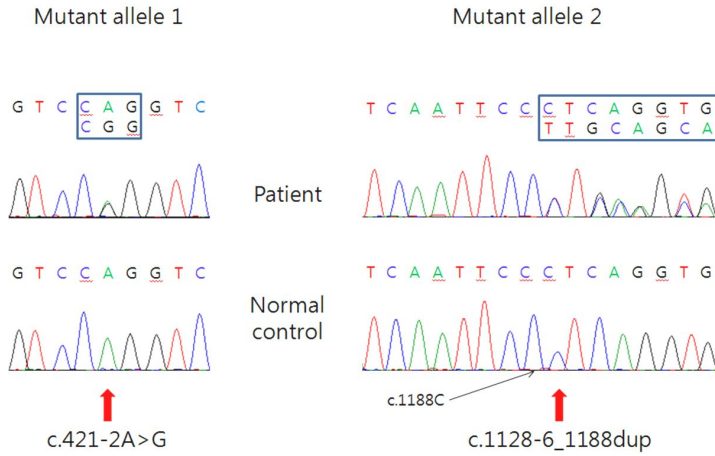


Fig. 1. Mutation analysis of the ASS1 gene from the patient. The patient had compound heterozygous mutations (c.[421-2A>G] and c.[1128-6_1188dup]) of ASS1 gene.

질환을 의심하여 유전자 검사를 시행하는 것이 진단을 상승에 기여할 것으로 보인다^{5, 6, 11}.

ASS1 유전자는 9q34.1번 염색체에 위치하며 상염색체 열성으로 유전된다. 100여개의 각기 다른 유전자 돌연변이가 발견되었으며, 76개의 과오돌연변이(mis-sense mutation), 8개의 정지돌연변이(nonsense mutation), 14개의 결실돌연변이(deletion mutation), 9개의 삽입돌연변이(insertion mutation) 등이 있다^{4, 6, 11, 14}. 본 증례에서는 ASS1 유전자의 c.421-2A>G와 c.1128-6_1188dup 돌연변이가 발견되었으며, 이는 기존에 시트룰린혈증 1형과 관련이 있는 것으로 보고된 돌연변이이다. 57C.421-2A>G 돌연변이가 발견된 환자는 동형 접합 형태로 발생하였는데, 임신 나이 38주로 출생하여 생후 3일째에 무호흡과 심박수 저하 소견으로 심폐 소생술을 시행 받았다. 이후 발작이 지속되고 혈중 암모니아 농도가 1,312 umol/L로 증가해 있었다. 혈액 아미노산 분석결과 시트룰린 농도가 2,024 nmol/mL (참고치 18-40)로 크게 증가한 소견을 보였고, 소변 유기산 분석 검사상 오로트산(otic acid) 농도가 1,315 mmol/mol creatinine (참고치 0)로 크게 증가하였다. 환자는 응급으로 지속적 신대체 요법을 시행 받았으며 2개월 간 중환자실에서 치료를 받았으나, 뇌 자기공명영상(MRI) 상 심한 뇌손상 소견을 보였고, 생후 75일째 패혈증으로 사망하였다. C.1128-

6_1188dup 돌연변이가 발견된 환자는 p.Gly324Ser 돌연변이와 이형 접합 형태로 발생하였는데, 임신 나이 41주 3일로 출생하여 특별한 이상 증상을 보이지 않았으나, 생후 3일째 시행한 신생아 대사이상 선별검사 상에서 시트룰린 농도가 4,669 umol/L (참고치 0-40, 암모니아 농도가 244.2 umol/L (참고치 21-95)로 상승한 소견을 보였다. 이 환자는 소듐 벤조에이트(250 mg/kg/day), 소듐 페닐아세테이트(250 mg/kg/day)로 치료 중이며, 3세가 된 최근까지 증상 없이 정상적으로 성장과 발달이 진행 중이다.

시트룰린혈증의 치료는 신속하게 혈액 내 암모니아 농도를 감소시키는 것이다. 혈중 암모니아 농도가 높게 유지될 경우 비가역적인 뇌손상이 발생할 수 있기 때문에 단백질 섭취를 억제하고 약물적 치료로 신장을 통해 암모니아 배설을 촉진시키는 소듐 벤조에이트(sodium benzoate), 소듐 페닐아세테이트(sodium phenylacetate)와 요소 회로에 충분한 오르니틴을 공급하기 위한 아르기닌 을 투여한다^{3, 10}. 뇌부종에 대해 만니톨을 투여하면 이뇨 효과로 질소 노폐물의 배설이 촉진되며, 발작을 하는 환자에게 항경련제를 투여할 수 있다^{2, 7}. 급성기에 고암모니아 혈증이 지속될 경우에는 조속히 혈액 투석을 실시해야 한다. 환자가 안정되면 장기적인 치료로 저단백 식이를 하면서 무기질과 비타민 및 미량 원소를 보충하고, 영양 상태를 주기적으로 평가하여야

한다.

시트룰린혈증의 예후는 신생아기에 증상이 발생하는 경우는 나쁘지만, 일단 신생아기가 지나면 95% 이상의 환자가 장기적으로 생존한다. 후유증으로 심한 지능 저하를 동반할 수 있으며, 대부분의 환자가 70 미만의 지능지수를 보이게 되고 12%에서만 지능지수가 70 이상이다. 특히, 고암모니아 혈증이 발생한 기간이 길어질수록 지능이 낮고, MRI 상 이상소견 및 뇌성마비, 간질, 시력저하와 같은 신경학적 합병증을 동반할 가능성이 높은 것으로 나타났다^{7, 15)}.

본 증례의 경우, 여러 가지 이상 징후와 혈액학적 검사상 이상 소견을 가지고 있는 환자에게 초기에 시트룰린혈증을 의심하여 유전자 검사가 시행되어 조기에 진단할 수 있었다. 이에 초기 급성기 치료가 효과적으로 이루어졌으며, 장기적으로 적절한 검사 및 치료가 이루어질 수 있어 환자의 급성기 사망을 방지하고, 생존을 기대할 수 있게 되었다. 특히 지속적 신대체 요법(Continuous renal replacement therapy)의 경우에 신생아에게 치료 경험이 많지 않으나, 해외와 국내에서 연구가 시작되고 있으며 본 증례에서와 같이 성공적으로 시행한 보고가 늘어나고 있다. 과거에 조기 진단과 치료가 불가능하여 높은 사망률을 보인 질환에 대하여, 본 증례에서처럼 조기에 신생아 대사 이상 선별 검사와 유전자 검사가 시행되고 지속적 신대체 요법을 포함한 적극적인 급성기 치료를 통하여 생존률이 높아질 것으로 기대한다.

요 약

시트룰린혈증은 유전적인 요인에 의하여 혈중에 암모니아를 비롯한 독성 물질이 축적되어 치명적인 임상 경과를 나타낼 수 있는 질환이다. 이 질환은 2가지 형태로 구분할 수 있으며, 유형별로 각기 다른 원인과 임상 양상을 보이는 것으로 알려져 있다. 시트룰린혈증 1형은 상염색체 열성유전 질환으로 암모니아를 간에서 요소로 합성하는 과정에 아르기니노숙신 생성효소(argininosuccinate synthetase)가 결핍되어 혈중 암모니아 농도와 혈중 시트룰린 농도의 증가와 혈중 아르기

닌의 저하를 초래하게 되는 질환이다. 시트룰린혈증의 유병률은 50,000-60,000명당 1명 정도이다. 시트룰린 혈증은 임상 양상과 분자유전학적 특징에 따라 2가지 유형으로 구분할 수 있는데, 1형은 급성으로 신생아기에 발병하는 가장 흔한 형태이다. 환자는 출생시에는 특별한 증상을 보이지 않다가, 생후 3-4일을 지나면서 구토, 기면, 발작을 나타내게 되며 심하면 혼수 및 사망까지 이를 수 있다. 한편, 발병이 늦은 경우는 보다 드문 형태로 임상적으로 비교적 경한 증상을 나타낸다.

시트룰린혈증 1형은 9q34.1 염색체에 위치한 ASS1 유전자의 돌연변이에 의하여 아르기니노숙신 생성효소가 결핍되어 나타나며, 이 효소는 요소 회로에서 시트룰린과 아스파르트산이 아르기니노숙신으로 전환되는 과정을 담당한다. 따라서 ASS1 유전자의 돌연변이를 규명하는 것은 이 질병을 진단하는 데 분자유전학적으로 가장 확실한 방법이다. 저자들은 의심 증상을 가진 환자에게 초기에 시트룰린혈증 1형을 유전자 분석을 통하여 진단하였으며, 지속적 신대체 요법을 포함한 효과적인 급성기 치료 과정을 거쳐 현재 장기적인 식이 및 약물 치료를 성공적으로 진행 중에 있어, 이를 문헌 고찰과 함께 보고하는 바이다.

참 고 문 헌

- 1) Brechbuhler T, Colombo JP, Signer E, Wick H. Citrullinemia in a newborn infant. *Monogr Hum Genet* 1972;6:152.
- 2) Haberle J, Vilaseca MA, Meli C, Rigoldi M, Jara F, Vecchio I, et al. First manifestation of citrullinemia type I as differential diagnosis to postpartum psychosis in the puerperal period. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2010;149:228-9.
- 3) Karnik D, Thomas N, Jacob J, Oommen A. Hyperammonemia with citrullinemia. *Indian Pediatr* 2004;41:842-4.
- 4) Marquis-Nicholson R, Glamuzina E, Prosser D, Wilson C, Love DR. Citrullinemia type I: molecular screening of the ASS1 gene by exonic sequencing and targeted mutation analysis. *Genet Mol Res* 2010;9:1483-9.
- 5) Woo HI, Ki CS, Lee SY, Kim JW, Song J, Jin DK, et al. Mutation spectrum of the ASS1 gene in Korean patients with citrullinemia type I. *Clin*

- Biochem 2013;46:209-13.
- 6) Wu TF, Liu YP, Li XY, Wang Q, Song JQ, Yang YL. Prenatal diagnosis of citrullinemia type 1: a Chinese family with a novel mutation of the ASS1 gene. *Brain Dev* 2014;36:264-7.
 - 7) Cho JH, Kim CH, Lee KH, Jeon IK, Kim JM, Kang BM. The first successful live birth following preimplantation genetic diagnosis using PCR for type 1 citrullinemia. *Obstet Gynecol Sci* 2014;57:244-7.
 - 8) Ghisolfi J, Augier D, Martinez J, Barthe P, Andrieu P, Besse P, et al. [Neonatal form of citrullinemia with a rapid fatal course]. *Pediatric* 1972;27:55-9.
 - 9) Quinonez SC, Thoene JG. Citrullinemia Type I. In: Pagon RA, Adam MP, Ardinger HH, Bird TD, Dolan CR, Fong CT, et al., editors. *GeneReviews* (R). Seattle (WA), 1993.
 - 10) Go H, Imamura T, Hashimoto K, Ogasawara K, Sakamoto O, Takubo N, et al. Successful prospective management of neonatal citrullinemia. *J Pediatr Endocrinol Metab* 2012;25:371-3.
 - 11) Wen P, Chen Z, Wang G, Liu X, Chen L, Chen S, et al. [Genetic analysis of ASS1, ASL and SLC25A13 in citrullinemia patients]. *Zhonghua Yi Xue Yi Chuan Xue Za Zhi* 2014;31:268-71.
 - 12) Goldblum OM, Brusilow SW, Maldonado YA, Farmer ER. Neonatal citrullinemia associated with cutaneous manifestations and arginine deficiency. *J Am Acad Dermatol* 1986;14:321-6.
 - 13) Melnyk AR, Matalon R, Henry BW, Zeller WP, Lange C. Prospective management of a child with neonatal citrullinemia. *J Pediatr* 1993;122:96-8.
 - 14) Kim IS, Ki CS, Kim JW, Lee M, Jin DK, Lee SY. Characterization of late-onset citrullinemia 1 in a Korean patient: confirmation by argininosuccinate synthetase gene mutation analysis. *J Biochem Mol Biol* 2006;39:400-5.
 - 15) Gay C, Tronchon H, Divry P, Teyssier G, Freycon MT, Freycon F. [Citrullinemia: management and clinical course. Apropos of a familial case]. *Pediatric* 1993;48:894-7.