

# 새로운 CPS1 유전자 돌연변이에 의한 신생아형 carbamoyl phosphate synthetase 1 결핍 1례

부산대학교 의과대학 부산대학교 어린이병원 소아과학교실<sup>1</sup>, 홍부외과교실<sup>2</sup>  
서울아산병원 의학유전학센터<sup>3</sup>

서승현<sup>1</sup> · 김유미<sup>1</sup> · 변신연<sup>1</sup> · 손승국<sup>1</sup> · 김성현<sup>1</sup> · 김형태<sup>2</sup> · 김구환<sup>3</sup> · 유한욱<sup>3</sup>

## A Case of Lethal Neonatal Type Carbamoyl Phosphate Synthetase 1 Deficiency with Novel Mutation of CPS1

Seung-hyun Suh<sup>1</sup>, Yoo-Mi Kim<sup>1</sup>, Shin Yun Byun<sup>1</sup>, Seung Kook Son<sup>1</sup>  
Seong Heon Kim<sup>1</sup>, Hyung Tae Kim<sup>2</sup>, Gu-Hwan Kim<sup>3</sup>, Han-Wook Yoo<sup>3</sup>

Department of Pediatrics<sup>1</sup>, Department of Cardiosurgery<sup>2</sup>, College of Medicine,  
Pusan National University Children's Hospital, Yangsan  
Medical Genetics Center<sup>3</sup>, Asan Medical Center Children's Hospital,  
University of Ulsan College of Medicine, Seoul, Korea

Carbamoyl phosphate synthetase 1 (CPS1) deficiency is an autosomal recessive urea cycle disorder which causes hyperammonemia. CPS1 is the first enzyme step in the urea cycle and almost patients present their symptoms during neonatal period. We report a case of CPS1 deficiency in a boy who developed symptoms including lethargy and seizure at 3 days of age. The ammonia level was up to 2,325  $\mu\text{mol/L}$ , sodium benzoate (250 mg/kg/d) and high calories of both dextrose and lipid was promptly administered. Central access by experienced pediatric surgeon and emergent continuous hemodialysis by pediatric nephrologist was performed within 3 hours and ammonia was less than 100  $\mu\text{mol/L}$  at 5 days of age. Currently, he has showed excellent response to treatments including scavenging drugs and a low-protein diet. Despite of diffuse increasing signal intensity on cerebral white matters and basal ganglia on brain MRI, his development and weight gain were good at the last follow-up at 11 months of age. Molecular assay of the CPS1 gene demonstrated that patient had compound heterozygous for c.1529del (p.Gly510Alafs\*5) in exon 14 and c.3142-1G>C (IVS25(-1)G>C) in intron 25 and exon 26 boundary. The splicing mutation was novel mutation and inherited from patient's mother. Here, we report a neonatal lethal type CPS1 deficiency patient having novel mutation.

**Key words:** Urea cycle disorder, Carbamoyl phosphate synthetase 1 deficiency, CPS1, Hyperammonemia

### 서론

CPS1 결핍(MIM# 237300)은 2q35 염색체에 존재하는 CPS1 유전자 변이로 발생하는 상염색체 열성

질환으로 요소회로 대사질환 중 하나이다<sup>1-3</sup>. 요소회로 이상은 미국과 일본의 통계에 따르면 35,000-50,000명의 출생아 당 1명의 빈도를 보이며 그 중 CPS1 결핍은 800,000-1,300,000명의 출생아 당 1명의 매우 드문 유병율을 보인다<sup>1,2</sup>. Carbamoyl phosphate synthetase 1 (CPS1; MIM# 608307)은 요소회로의 첫 번째 효소로 CPS1의 완전한 결핍을 가진 경우 신생아 시기에 빠르게 진행되는 고암모니아혈

책임저자: 김유미, 경남 양산시 물금읍 범어리  
부산대학교 어린이병원 소아청소년과  
Tel: 055)360-3173, Fax: 055)360-3502  
E-mail: ymk@pusan.ac.kr

증으로 발현한다<sup>4,5)</sup>. 신생아 시기의 심한 고암모니아혈 증은 즉각적인 치료를 받지 않을 시 심각한 뇌 손상, 혼수, 사망에 이르게에 진단 시 응급 투석과 체계적인 집중 치료가 필요하다<sup>4-6)</sup>. 저자들은 생후 3일째 신생아실에서 경련으로 발견된 고암모니아혈증 환아에서 응급 투석 및 집중 치료를 통해 심각한 뇌 손상을 예방하고 새로운 CPS1 돌연변이를 발견하여 이에 대해 보고하는 바이다.

## 증 례

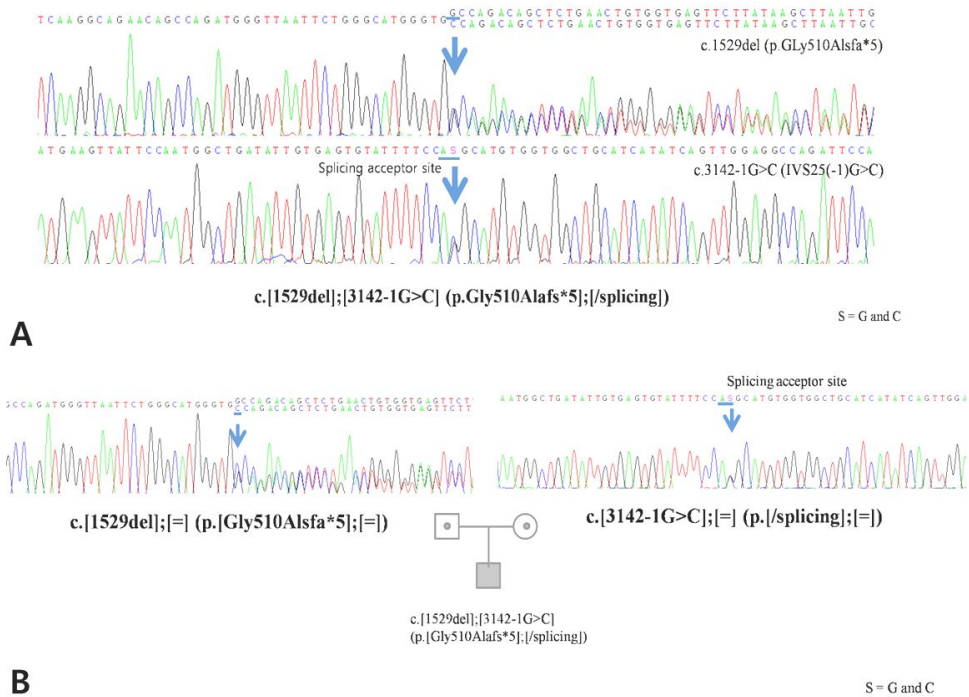
환아는 재태연령 39주 3일, 출생체중 3,670g, 제왕 절개로 분만하여 아파가 점수 1분 7점, 5분 8점으로 출생하였다. 산전 진찰에서 수신증 및 후부 요도 판막 증후군 의증으로 본원 신생아실에 입원하였고 진찰 상 특이 소견 없으며 호흡 및 식이는 양호 하였다. 생후 3일에 전신 강직 간대형 경련 15초 간 발생 후 기면 상태의 의식 저하를 보이며 심박수, 산소 포화도 감소하여 신생아 중환자실로 옮겨 기관 삽관 및 기계 호흡을 적용하였다. 시행한 일반혈액검사는 백혈구 30,960/mm<sup>3</sup>, 헤모글로빈 12.2 g/dL, 혈소판 146,000/mm<sup>3</sup>이었고 생화학 검사에서 알라닌전아미노산/아스파테이트전아미노산 67/26 IU/L, 요소질소/크레아티닌 4.3/0.96 mg/dL, 나트륨 144 mM/L, 칼륨 6.2 mM/L, 알부민 3.2 mg/dL, 칼슘 7.0 mg/dL, 인 9.5 mg/dL, C-반응단백 0.07 mg/dL이었으며, 동맥혈 가스분석은 pH 7.45, pCO<sub>2</sub> 19.4 mmHg, pO<sub>2</sub> 214 mmHg, HCO<sub>3</sub> 13.5 mmol/L이었다. 암모니아는 2,146 μmol/L (정상 범위, <100 μmol/L)로 고암모니아혈증이 확인되었다. 혈액 배양 검사, 소변 배양 검사 시행하여 음성으로 확인되었다. 고암모니아혈증에 대하여 sodium phenylbutyrate, sodium benzoate 각각 250 mg/kg를 비 위관을 통해 즉시 복용하였고 대퇴정맥에 중심정맥관 삽입 후 포도당 주입 속도는 8-10 mg/kg/min로 증량하였다. 흉부외과 협진 하에 투석을 위한 중심 정맥관 삽입이 정정맥에 이루어졌고 지속적 신대체 요법(CRRT: continuous renal replacement therapy)이 고암모니아혈증 확인된 지 4시간 만에 시작되었다. 지속적 신대체 요법 12시간에 암모니아는 858 μmol/L로 감소되었으

나 심한 혈압 강하로 dopamine, dobutamine, epinephrine 등의 심근 수축제 사용이 필요하였고 총 2일간 지속하여 생후 5일째 암모니아 114 μmol/L로 감소하여 지속적 신대체 요법 은 중단하여 경구 약물 요법 (sodium benzoate 250 mg/kg/d, sodium phenylbutyrate 250 mg/kg/d, arginine 150 mg/kg/d)으로 변경하였고 저단백식은 금식 48시간에 0.25 g/kg/d 부터 시작하여 서서히 1.5 g/kg/d로 증량하였고 암모니아는 100 μmol/L 미만으로 유지되었다. 고암모니아혈증 발생 시 시행한 혈장 아미노산 분석 결과는 글루타민 2,861 μmol/L (정상범위, 246-1,182), 알라닌 2,385.4 μmol/L (정상범위, 143-439)로 높았고 시트룰린 7.3 μmol/L (정상범위, 10-45)로 감소, 아르기닌 43.6 μmol/L (정상범위, 6-140)로 정상이었다 (Table 1). 소변 orotic acid는 0.61 mmol/mmolCr (정상범위, 0.2-6.0)로 정상이었다. CPS1 결핍증을 분자 유전학적으로 확진하기 위해 보호자 동의하에 말초혈액에서 채취한 DNA를 중합효소 연쇄반응을 시행 후 CPS1 유전자의 38개 exon 및 exon-intron boundary의 염기 서열을 분석하였고 exon 14에서 c.1529 del (p.Gly510Alafs\*5)과 intron25-exon26 boundary에서 c.3142-1G>C (IVS25(-)G>C) 돌연변이를 각각 확인하였다(Fig. 1). c.3142-1G>C (IVS25(-)G>C) 변이는 이전에 보고된 적이 없는 새로운 돌연변이였다. 부모 유전자 분석을 시행하였고 c.1529 del 변이는 아버지로부터 유래하였고, c.3142-1G>C 변이는 어머니가 가진 것을 확인하였다.

생후 17일에 고암모니아혈증의 재발없이 약물과 저단백식이(1.5 g/kg/d)를 모두 경구 수유 가능하여 퇴원하였다. 이후 외래 추적 중 생후 3개월 경에 *Escherichia coli* 요로감염을 동반, 고암모니아혈증(111 μmol/L) 발생으로 7일간 항생제 치료 및 입원치료를 시행하였고 역류 검사에서 양측 방광 요도 역류 4단계로 확인되어 예방적 항생제 복용하며 생후 6개월에 양측 방광 요도역류에 대해 교정술을 시행 받았다. 생후 6개월에 시행한 덴버 발달 검사에서 조대 운동, 미세 운동 각각 5개월 수준으로 경도 지연 외에는 정상 범위를 보였다. 생후 8개월에 시행한 뇌 자기공명영상에서는 기저핵과 뇌 백질에 T2에서 고신호 강도 소견이 관찰되었으나

뇌실 확장이나 그 외 뚜렷한 이상 소견은 관찰되지 않았다(Fig. 2). 현재 생후 10개월에 체중 8.9 kg (25 백분위수), 신장 67.2 cm (3 백분위수), 머리둘레 42.2 cm (3 백분위수)이었고 부모 중간키는 168 cm (10-25 백분위수)이었다. 외래에서 추적한 최근 혈액 검사는 암모니아 24  $\mu\text{mol/L}$  (정상범위, <60  $\mu\text{mol/L}$ ),

알라닌아미노전이효소/아스파테이트아미노전이효소 52/35 IU/L, 요소질소/크레아티닌 3.2/0.36 mg/dL, 혈장 아미노산 분석은 글루타민 431.4  $\mu\text{mol/L}$ , 아르기닌 99.4  $\mu\text{mol/L}$ , 이소루신 52.5  $\mu\text{mol/L}$ , 루신 99.2  $\mu\text{mol/L}$ , 발린 173.7  $\mu\text{mol/L}$ 로 치료 범위 내에 안정적인 경과를 보이고 있으며(Table 1) 대 운동 지연에 대



**Fig. 1.** A partial sequencing of CPS1 in patient showing compound heterozygous for c.1529del (pGly 510Alafs\*5) in exon 14 and c.3142-1G>C (IVS25(-1)G>C) in intron 25 and exon 26 boundary (A). Segregation analysis demonstrates each mutation inherited from patient's parent (B).

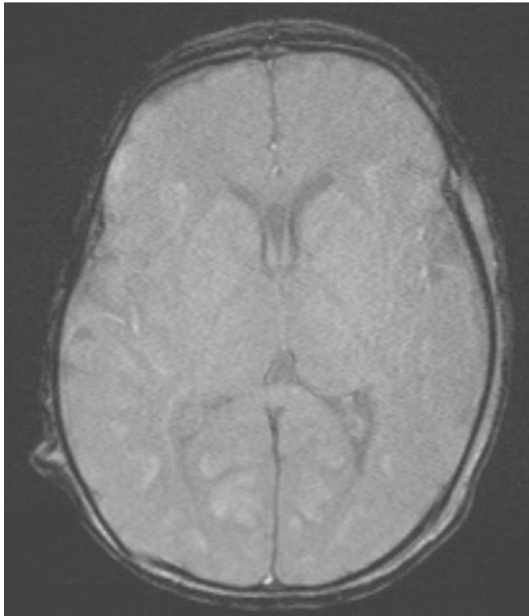
**Table 1. Change of Biochemical Finding and Growth Parameter in Patient with Carbamoylphosphate Synthetase (CPS) 1 Deficiency**

Parameter (unit, reference range)	At diagnosis (3 <sup>rd</sup> days of age)	At latest visit (10 months of age)
Ammonia ( $\mu\text{mol/L}$ , <100)	2,325	24
Citrulline ( $\mu\text{mol/L}$ , 10-45)	7.3	5
Arginine ( $\mu\text{mol/L}$ , 6-140)	43.6	99.4
Glutamine ( $\mu\text{mol/L}$ , 246-1,182)	2,861	431.3
Alanine ( $\mu\text{mol/L}$ , 143-439)	2,385.4	294.3
Valine ( $\mu\text{mol/L}$ , 86-190)	207	173.7
Isoleucine ( $\mu\text{mol/L}$ , 26-91)	63.5	52.5
Leucine ( $\mu\text{mol/L}$ , 48-160)	152.1	99.2
Urine orotic acid (mmol/mol Cr, 0.2-6.0)	0.61	Not done
Height (cm)	53 (50-75 <sup>th</sup> percentile)	67.2 (3 <sup>rd</sup> percentile)
Weight (kg)	3.5 (25-50 <sup>th</sup> percentile)	8.9 (25 <sup>th</sup> percentile)
Head circumference (cm)	35 (10-25 <sup>th</sup> percentile)	42.2 (3 <sup>rd</sup> percentile)

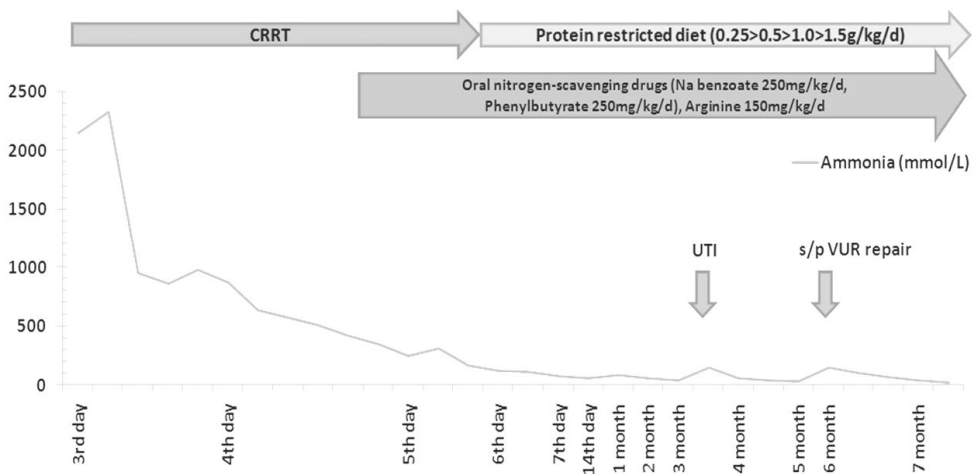
해 재활 치료 유지 중이다. 환아 7개월에 부모의 두 번째 임신이 확인되어 임신 10주에 융모막 검사를 통해 CPS1 유전자 분석을 시행하였고 정상 결과를 확인하였다.

## 고 찰

CPS 1 결핍증에서 발견된 돌연변이에 대한 분석은 현재 220여개가 알려져 있으며 대부분 점 돌연변이 (~61%)가 차지하는데 반해, 결실(~14%), 중복(~7%), nonsense (~7%), 삽입/결실(indel) (~2%)은 드물다<sup>3,4,7</sup>. 본 증례의 CPS1 결핍증 환아는 CPS1 유전자는 c.1529del (p.Gly510Alafs\*5)와 새로운 돌연변이인 c.3142-1G>C (IVS25(-1)G>C)로 심한 frame shift, splicing 돌연변이를 보유해 신생아형 고암모니아혈증으로 발현한 것으로 여겨진다. 요소회로 대사이상은 효소 활성도의 잔존 유무에 따라 증상의 발생 시기를 신생아기와 후기로 나눌 수 있는데 신생아기에서 요소 회로 질환의 증상은 주로 의식 저하, 저 체온증, 근 긴장저하, 경련, 구토 등으로 생후 4일 내에 56%, 생후 1주 내에 67%에서 발생한다<sup>5-9</sup>. 요소회로의 상위 단계 효소인 CPS1 결핍이나 ornithine transcarbamylase (OTC) deficiency의 경우 정상 또는 낮은 citrulline 수치를 보이기에 tandem MS/MS를 이용한 신생아 선별검사에서 찾아내지 못하고 상당수가 생후 1주 내에 급격히 증상이 발생하기에 수유 곤란, 구토, 기면, 경련 등의 신경학적 증상을 보이는 신생아에서 요소회로 대사이상 질환에서 의심하고 암모



**Fig. 2.** A axial T2-image of brain magnetic resonance image (MRI) of patient with carbamoylphosphate synthetase 1 (CPS1) deficiency showing increasing signal intensity diffusely on bilateral cerebral white matter, basal ganglia and thalamus.



**Fig. 3.** Clinical course and serum ammonia levels of the patient with carbamoylphosphate synthetase 1 (CPS1) deficiency in acute phase and chronic phase.

니어를 반드시 측정하는 것이 중요하겠다<sup>4,6-9)</sup>. 신경학적 후유증은 고암모니아혈증과 관련이 있으며, 그 기전은 암모니아는 뇌 장벽을 바로 통과하여 글루타민을 생성하고 삼투압의 차이가 뇌 부종을 유발, 미토콘드리아 기능저하로 인한 에너지 생성 실패, 활성 산소 증가, 신경 전달 물질의 변화 등으로 뇌 병변을 야기한다<sup>9)</sup>. 요소회로 대사 이상의 상당수(34-44%)가 신생아 시기에 발생하고<sup>2,10)</sup>, 신생아시기의 고암모니아혈증은 특히 비가역적인 뇌 손상과 사망에 이를 수 있기에, 혈액 투석과 약물을 통한 대체경로로 질소 유기물 제거 등을 통하여 즉각적으로 혈중 암모니아 수치를 낮추는 것이 필요하다<sup>2,5-10)</sup>. 약물 요법, 중환자 관리와 지속적 신대체 요법 등의 의료 발달에 따라 요소회로 대사 이상의 사망률은 과거에 비해 급격히 줄었다<sup>2,6,8,10)</sup>. 그러나 이러한 생존률 증가에도 불구하고 360  $\mu\text{mol/L}$  이상의 고암모니아혈증을 보인 경우 79-90%에서 뇌 손상을 보였다<sup>2,6,8)</sup>. 본 증례도 진단 시 비가역적인 뇌 손상 또는 사망이 예상되는 심각한 고암모니아혈증을 보였으나, 입원 중에 증상이 발생하여 의료진의 조기 확인이 가능했고 중환자, 외과, 신장 분과 등과 신속한 협진을 통해 지속적 신대체 요법을 짧은 시간 안에 적용하여 심각한 후유증을 막을 수 있었다. 요소회로 대사 이상은 진단 이후에도 장시간 공복, 감염, 수술 등 급성 악화를 유발하는 상황에서는 이화작용을 촉진하고 단백질 분해를 증가시켜 매우 짧은 기간 동안 다량의 독성 대사물질의 축적을 야기하므로, 초기에 고농도의 포도당 수액 요법 및 유발 원인을 파악하여 제거함으로써 이화작용을 차단하는 것이 중요하다<sup>9-11)</sup>. CPS1 결핍에서 70%가 생후 1개월부터 12세까지 고암모니아혈증의 재발을 경험하며 2.8회의 연간 재발 빈도가 보고되고, 1세까지 8회의 고암모니아혈증을 경험하기도 한다<sup>10)</sup>. 본 증례의 경우 방광 요관 역류로 요로 감염 발생 및 전신 마취 하에 수술이 있으면서 100-300  $\mu\text{mol/L}$  사이의 고암모니아혈증이 발생하였으나 수액요법과 약물 요법, 암모니아 추적으로 짧은 시간 내에 호전을 보였다. CPS1 결핍 중에서도 신생아형인 본 증례는 현재 단백 제한 식이 중에 체중 증가는 보이나 저신장을 보이는 상태이며 앞으로 고암모니아혈증에 대한 재발 위험을 고려할 때 조기에 계획된 간식이 성장과 발달을 위해 필요할

수 있겠다<sup>2,5,11)</sup>.

CPS1 결핍에서의 분자유전학 진단은 여러 가지의 의의를 가지고 있는데 CPS1 결핍에서 보이는 특징적 생화학적 소견인 혈청 시트룰린 수치와 뇨 orotic acid 결과로 임상적 진단을 내릴 수 있지만 최근 소개된 경구 약물인 carglumic acid (carbglu<sup>®</sup>)로 치료가 가능한 N-acetylglutamate synthase (NAGS) 결핍도 동일한 생화학적 결과를 보이기에 두 질환의 감별과 치료 방향을 위해서도 필요하다<sup>12)</sup>.

본 증례에서 치명적인 CPS1 결핍으로 인한 신생아형의 심한 고암모니아혈증에서 응급 투석과 중환자 관리로 현재 생후 10개월까지 좋은 예후를 확인하였고, CPS1 유전자 분석을 통해 이전에 보고되지 않은 새로운 유전자를 발견했을 뿐 아니라 가족 구성원의 유전 상담을 가능하게 하여 심각한 유전 대사 질환의 반복을 예방하였다.

## 요 약

Carbamoyl phosphate synthetase 1 (CPS1) 결핍은 상염색체 열성 유전을 하는 매우 드문 유전질환으로, 요소 회로의 첫 번째 효소인 carbamoyl phosphate synthetase의 결핍에 의해 고암모니아혈증을 유발한다. CPS1 결핍은 신생아시기부터 성인까지 다양한 시기에 고암모니아혈증이 발현될 수 있으나 대부분 신생아 시기의 치명적인 고암모니아혈증으로 발현하여 예후가 불량하며 응급 투석 및 집중 치료가 필요하다. 본 증례는 드문 유전 질환인 CPS1 결핍 신생아에서 새로운 CPS1 유전자의 돌연변이를 발견하였고 조직적인 팀 접근을 통해 심각한 고암모니아혈증에 대한 신속한 투석 및 집중 치료를 시행하여 심한 뇌 병변 및 사망을 예방하고 양호한 경과를 보였음을 보고하는 바이다.

## 참 고 문 헌

- 1) Summar ML, Koelker S, Freedenberg D, Le Mons C, Haberer J, Lee HS, et al. The incidence of urea cycle disorders. *Mol Genet Metab* 2013;110:179-80.
- 2) Kido J, Nakamura K, Mitsubuchi H, Ohura T, Takayanagi M, Matsuo M, et al. Long-term outcome

- and intervention of urea cycle disorders in Japan. *J Inherit Metab Dis* 2012;35:777-85.
- 3) Häberle J, Shchelochkov OA, Wang J, Katsonis P, Hall L, Reiss S, et al. Molecular defects in human carbamoyl phosphate synthetase I: mutational spectrum, diagnostic and protein structure considerations. *Hum Mutat* 2011;32:579-89.
  - 4) Funghini S, Thusberg J, Spada M, Gasperini S, Parini R, Ventura L, et al. Carbamoyl Phosphate Synthetase 1 deficiency in Italy: Clinical and genetic findings in a heterogeneous cohort. *Gene* 2012;493:228-34.
  - 5) Ishida T, Hiroma T, Hashikura Y, Horiuchi M, Kobayashi K, Nakamura T. Early neonatal onset carbamoyl-phosphate synthase 1 deficiency treated with continuous hemodiafiltration and early living-related liver transplantation. *Pediatr Int* 2009;51:409-10.
  - 6) Bachmann C. Long-term outcome of patients with urea cycle disorders and the question of neonatal screening. *Eur J Pediatr* 2003;162:S29-S33.
  - 7) Hu L, Diez-Fernandez C, Rüfenacht V, Hismi BÖ, Ünal Ö, Soyucen E, et al. Recurrence of carbamoyl phosphate synthetase 1 (CPS1) deficiency in Turkish patients: characterization of a founder mutation by use of recombinant CPS1 from insect cells expression. *Mol Genet Metab* 2014;113:267-73.
  - 8) Uchino T, Endo F, Matsuda I. Neurodevelopmental outcome of long-term therapy of urea cycle disorders in Japan. *J Inherit Metab Dis* 1998;21(Suppl 1):151-9.
  - 9) Enns GM. Neurologic damage and neurocognitive dysfunction in urea cycle disorders. *Semin Pediatr Neurol* 2008;15:132-9.
  - 10) Summar ML, Dobbelaere D, Brusilow S, Lee B. Diagnosis, symptoms, frequency and mortality of 260 patients with urea cycle disorders from a 21-year, multi-centre study of acute hyperammonaemic episodes. *Acta Paediatr* 2008;97:1420-5.
  - 11) Singh RH. Nutritional management of patients with urea cycle disorders. *J Inherit Metab Dis* 2007;30:880-7.
  - 12) Martín-Hernández E, Aldámiz-Echevarría L, Castejón-Ponce E, Pedrón-Giner C, Couce ML, Serrano-Nieto J, et al. Urea cycle disorders in Spain: an observational, cross-sectional and multicentric study of 104 cases. *Orphanet J Rare Dis* 2014;9:187.