

## 반복적인 저혈당으로 엑솜 시퀀싱을 통해 31개월에 진단된 Citrin 결핍증 1례

성균관대학교 의과대학 삼성서울병원 소아청소년과<sup>1</sup>, 녹십자 지놈 유전체 연구소<sup>2</sup>

김치우<sup>1</sup> · 황정윤<sup>1</sup> · 양아람<sup>1</sup> · 김진섭<sup>1</sup>  
이태헌<sup>2</sup> · 장자현<sup>2</sup> · 조성윤<sup>1</sup> · 진동규<sup>1</sup>

### A Case of Citrin Deficiency Presenting with Recurrent Hypoglycemia: Diagnosed by Targeted Exome Sequencing

Kim Chiwoo<sup>1</sup>, Hwang Jeongyun<sup>1</sup>, Yang Aram<sup>1</sup>, Kim Jinsup<sup>1</sup>  
Lee Taeheon<sup>2</sup>, Jang Ja-Hyun<sup>2</sup>, Cho Sung Yoon<sup>1</sup>, Jin Dong-Kyu<sup>1</sup>

Department of Pediatrics<sup>1</sup>, Samsung Medical Center,  
Sungkyunkwan University School of Medicine, Seoul, Republic of Korea  
Green Cross Genome Corporation<sup>2</sup>

Citrin deficiency is an autosomal recessive disorder caused by mutations in the *SLC25A13* gene on chromosome 7q21.3, and a type of urea cycle disorder that causes hyperammonemia. Although neonatal intrahepatic cholestasis and adult-onset type II citrullinemia, a type of citrin deficiency, have been described well in many articles for several decades, failure to thrive and dyslipidemia caused by citrin deficiency (FTTDCD), the other type of citrin deficiency, has been only identified recently. There was previously no case report about FTTDCD in Korea. Patients with FTTDCD could present with loss of appetite, fatigue, failure to thrive, hypoglycemia, hypercitrullinemia, dyslipidemia, and an increased lactate/pyruvate ratio. Routine evaluation may not reveal the cause of hypoglycemia caused by citrin deficiency. We recently had a case that presented with recurrent hypoglycemia in a 30-month-old boy. Chemistry profiling, urine organic acid analysis, plasma acylcarnitine analysis, and hormone studies indicated values within the normal range or non-specific findings. Mutation analysis to identify the cause of hypoglycemia identified the subject as a compound heterozygote carrying each of the c.852\_855del (p.Met285Profs\*2), and c.1177+1G>A mutant alleles. We report here on this unusual case of citrin deficiency presenting with FTTDCD for the first time in Korea.

**Key words:** Citrin deficiency, hypoglycemia, targeted exome sequencing, *SLC25A13*

### 서 론

책임저자: 조성윤, 서울시 강남구 일원로 81  
성균관대학교 의과대학 삼성서울병원 소아청소년과  
Tel: 010)4627-1217, Fax: 02)3410-0043  
E-mail: sungyoon.cho@samsung.com

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

시트룰린혈증(citrullinemia)은 요소회로(urea cycle)의 효소 중 하나인 argininosuccinate synthetase (ASS)의 결핍으로 인해 발생하는 상염색체 열성 질환이다. 과거에는 임상양상에 따라 신생아형(type I), 영아형(type III), 성인형(type II)으로 나누었지만, 분자 유전기술의 발달로 type II의 원인 유전자가 *SLC25A13*

으로 밝혀짐에 따라 type I (CTLN1; MIM #215700) 과 type II (CTLN2; MIM #603471)로 나누고 있다<sup>1)</sup>. CTLN1은 9p34.1 염색체에 위치한 ASS1 유전자의 돌연변이로 인해 발생하며 간 뿐만 아니라 피부 섬유세포의 ASS 효소 활성도가 감소된다<sup>1)</sup>. 반면에 CTLN2는 특징적으로 간에서만 ASS 효소 활성도가 감소하나, ASS 유전자 및 간 내 ASS 전령RNA (mRNA)는 정상적으로 관찰된다. CTLN2는 주로 일본인에게서 보고되고 있으며, 150,000-230,000명당 1명에서 발생하는 것으로 알려져 있다. CTLN2 환자의 ASS 효소 결핍은 7q21.3 염색체에서 citrin을 암호화하는 *SLC25A13* 유전자 돌연변이로 인한 citrin 결핍에 의해 유발된 이차적인 현상으로 밝혀졌다<sup>1-3)</sup>.

CTLN2의 변이 유전자가 밝혀지면서 전형적인 CTLN2 외에 발생 시기 및 임상 양상, 예후 등에 차이를 보이는 다른 표현형들이 알려지게 되었다. 하나는 신생아 간내 담즙 정체형 (neonatal intrahepatic cholestasis, NICCD; MIM #605814)이며 다른 하나는 성장부진과 이상지질혈증형 (failure to thrive and dyslipidemia caused by citrin deficiency, FTTDCD) 이다<sup>4)</sup>. CTLN2는 보통 20-50세 사이에 갑자기 고암모니아혈증과 정신신경학적 증상이 반복적으로 나타나는 것이 특징이다. 간성뇌증과 비슷하게 야간 섬망, 행동장애, 망상, 지남력 장애, 불안감, 경련, 혼수의 증상

이 나타난다<sup>4)</sup>. 치료하지 않을 경우 신경학적 이상이 나타날 수 있고 예후가 불량하여 수 년 이내에 대부분 사망하기 때문에, 조기 진단과 치료가 중요하다<sup>5,6)</sup>. 반면에 NICCD는 신생아 시기에 일시적인 간내 담즙 정체가 나타나며, 다른 증상으로 저체중, 성장부진, 저단백혈증, 간비대를 동반한 지방간, 간 섬유화, 간 기능부전, 저혈당이 나타날 수 있다. 드물게 간이식까지 필요한 경우가 있으나 대부분은 생후 1년 안에 호전된다<sup>4)</sup>. NICCD를 앓았던 20%의 환자에서 CTLN2가 발현한다<sup>5)</sup>. FTTDCD는 2000년대에 이르러 밝혀지고 있는 아형이다<sup>7,8)</sup>. NICCD 이후에 CTLN2의 형태로 발병하기 이전의 citrin 결핍증 환자들은 고단백, 고지방, 저탄수화물 식이를 하는 특이적인 성향 외에 뚜렷한 증상이 없어 적응 및 보상을 하는 무증상기 (silent period)를 보내는 것으로 알려졌다. 하지만 NICCD에서 회복된 환자들을 추적 관찰한 연구에서 식욕감소, 피곤함, 성장부진, 저혈당, 췌장염과 같은 증상과 더불어 경도의 시트룰린 (citrulline) 상승, 이상지질혈증, 높은 젖산염/피루브산염 비율과 같은 이상소견이 발견되어 FTTDCD로 명명되었다<sup>5,7,8)</sup>. 우리나라에서는 현재까지 NICCD, CTLN2에서는 유전자검사로 확진된 경우가 소수 보고되었으나 (Table 1)<sup>6,9)</sup>, FTTDCD는 보고되지 않았다. 저자들은 반복적인 저혈당을 주소로 내원하여 생후 31개월에 targeted exome sequencing을 통하여 citrin 결

**Table 1. Coverage of Targeted Exome Sequencing on Candidate Genes for Differential Diagnosis**

Suspicious disease	Gene	Depth	Coverage (%) ≥1X	Coverage (%) ≥5X	Coverage (%) ≥10X	Coverage (%) ≥20X	Coverage (%) ≥30X
GSD Ia	<i>G6PC</i>	109.05	100	100	100	100	100
GSD Ib	<i>SLC37A4</i>	125.3	100	100	100	100	100
GSD IIIa & IIIb	<i>AGL</i>	74.87	100	100	99.7	98.48	94.37
GSD VI	<i>PYGL</i>	67.22	100	100	100	97.59	88.55
GSD IXb	<i>PHKB</i>	79.51	100	100	100	98.87	96.09
GSD IXc	<i>PHKG2</i>	71.59	100	100	100	100	97.74
GSD 0	<i>GYS2</i>	84.75	100	100	100	98.6	92.19
Disorders of Gluconeogenesis							
Fructose-1,6-bisphosphatase deficiency	<i>FBP1</i>	118.59	100	100	100	100	100
Phosphoenolpyruvate carboxykinase deficiency	<i>PCK2</i>	127.91	100	100	100	98.55	93.53
	<i>PCK1</i>	110.99	100	100	100	100	99.02
Pyruvate carboxylase deficiency	<i>PC</i>	87.79	100	100	100	99.47	95.83
Miscellaneous disorders							
Defects in citrin metabolism	<i>SLC25A13</i>	110.69	100	100	100	98.17	91.25

Abbreviation: GSD, glycogen storage disease.

핍증을 진단하였으며, FTTCDCD로 발현한 citrin 결핍증 환자를 우리나라에서 처음으로 보고하는 바이다.

## 증 례

환자는 재태연령 38주 6일, 출생 체중 3,100 g (25-50th percentile), 자연분만으로 출생하였다. 산전 진찰에서 특이 소견은 없었고, 근친결혼 아니며, 대사질환을 포함하여 특이 가족력은 없었고, 신생아시기에 시행했던 선천성 대사이상 선별검사 및 이중질량분석법(tandem mass spectrometry)에서 이상 소견 없었다. 과거력에서 2개월에 공막 황달 주소로 내원하였고, 총 빌리루빈 5.9 mg/dL (참고치 0.2-1.5 mg/dL), 직접 빌리루빈 3.0 mg/dL (참고치 0-0.5 mg/dL), AST/ALT 68/26 unit/L (참고치 0-40 unit/L)으로 포합형 고빌리루빈혈증이 확인되었다. 복부 초음파에서는 담도 폐쇄소견 없었으며 그 밖에 특이소견은 없었다. 신생아 담즙 정체증으로 진단하고 ursodeoxycholic acid를 복용한 후, 생후 5개월에 혈액 검사 소견 호전되었다.

환아는 17개월에 발열, 구토, 경구 섭취량 저하, 처짐을 주소로 응급실 내원하여 혈당 23 mg/dL로 저혈당 소견 보여 포도당 수액 투여 후에 호전되어 귀가하였다. 당시 키는 74 cm (-2.4 standard deviation score, SDS), 체중 9.8 kg (-1.6 SDS), 두위 43 cm (-3.6 SDS) 이었다. 소변 검사에서 ketone 강양성(+++) 확인되었으며, 응급처치로 포도당 수액을 투여한 후 혈당 101 mg/dL일 때 시행한 추가 검사에서 cortisol 14.7 µg/dL (참고치 1.8-26 µg/dL), free fatty acid 215 µEq/L (참고치 176-586 µEq/L), human growth hormone (hGH) 1.76 ng/mL (참고치 0-4.1 ng/mL)으로 모두 정상 범위로 확인되었다. Ketotic hypoglycemia의 가능성을 염두에 두고 영양 교육 시행 후 외래 추적 관찰 하였다.

30개월에 전날 저녁 식사를 하지 않은 채로 잠이 들어 내원 당일 아침 얼굴 창백, 식은땀, 처짐을 주소로 응급실로 다시 내원하였다. 발열 등의 다른 증상은 없었다. 문진상 응급실 내원 2달 전(28개월)부터 한 달에 한 번씩 비슷한 증상이 반복되었으며 식사 후에 증상이 호전되었다고 하였다. 활력징후는 혈압 83/45

mmHg, 맥박 114회/분, 호흡수 18회/분, 체온 37.0°C로 안정적이었다. 키는 89.4 cm (-0.5 SDS), 체중 12.8 kg (-0.5 SDS), 두위 50.2 cm (+0.6 SDS) 이었다. 신체진찰상 얼굴 이형증(dysmorphic face) 없었으며, 간비비대를 비롯하여 이상소견은 관찰되지 않았다. 의식상태는 명료하였고 신경학적 진찰도 특이사항 없었다.

혈액 검사에서 백혈구 수 16,100/mm<sup>3</sup> (참고치 3,800-10,580/mm<sup>3</sup>), 혈색소 11.8 g/dL (참고치 13.6-17.4 g/dL), 혈소판 수 580,000/mm<sup>3</sup> (참고치 141,000-316,000/mm<sup>3</sup>) 이었다. AST/ALT 78/41 unit/L (참고치 0-40 unit/L), BUN/Creatinine 22.2/0.2 mg/dL (참고치 8-22/0.6-1.1 mg/dL), 정맥혈 가스 분석 상 pH 7.198, PCO<sub>2</sub> 28.8 mmHg, HCO<sub>3</sub> 11.0 mmol/L, base excess -15.7 mmol/L로 대사성 산증이 확인되었다. 나트륨 134 mEq/L (참고치 136-145 mEq/L), 칼륨 4.0 mEq/L (참고치 3.5-5.1 mEq/L), 칼슘 10.0 mg/dL (참고치 8.4-10.2 mg/dL), 인 4.6 mg/dL (참고치 2.5-4.5 mg/dL)로 음이온 차이는 23 mEq/L로 증가되어 있었다. 암모니아 26.5 µmol/L (참고치 14.7-55.3 µmol/L)는 정상이었다. 모세혈관 전혈 혈당은 21 mg/dL으로 저혈당 확인되었다. 저혈당 평가를 위한 혈액검사에서 유리지방산(free fatty acid) 3,399 µEq/L (참고치 176-586 µEq/L), β-hydroxybutyrate 3.8 mmol/L (참고치 0.1-0.6 mmol/L), 인슐린 9.72 µIU/mL (참고치 1.25-17 µIU/mL), 소변 케톤체 강양성(+++) 이었다. 환아는 포도당 수액 투여 후 창백함, 활동성 호전되었고 혈당 및 대사성 산증 회복되어 귀가하였다.

반복적인 저혈당 병력 및 저혈당 정도에 비해 인슐린이 상승되어 있는 소견이 관찰되어 ketotic hypoglycemia 이외에 hyperinsulinism과 같은 다른 질환의 가능성을 배제하기 위해서, 생후 31개월에 입원하여 8시간 금식 후 혈당이 68 mg/dL일 때 추가 검사를 시행하였다. 소변 유기산 분석에서는 ketone body인 3-Hydroxybutyric acid의 증가 394.9 mmol/mol of creatinine (참고치 0.0-62.6 mmol/mol of creatinine), cis-aconitic acid 103 mmol/mol of creatinine (참고치 0.0 mmol/mol of creatinine)가 관찰

되었으며, 그 외에 모든 유기산의 비특이적인 증가가 관찰되었으나 이는 특정 대사질환 보다는 ketosis에 의한 2차적인 소견으로 판단되었다. 혈장 아실카르니틴 (acylcarnitine) 검사에서는 특별한 이상이 발견되지 않았다. 젖산 1.49 mmol/L (참고치 0.5-2.2 mmol/L), 혈장 피루브산 0.068 mmol/L (참고치 0.057-0.159 mmol/L)은 정상이었지만, 젖산/피루브산 비율은 21.9 (참고치 7-13)로 증가 소견이 확인되었다. hGH 0.68 ng/mL (참고치 0-4.09 ng/mL), insulin-like growth factor-1 15.1 ng/mL (참고치 49.0-642.0 ng/mL)이었다. 글루카곤 자극 검사에서 기저 인슐린 6.0  $\mu$ IU/mL (참고치 1.25-17  $\mu$ IU/mL), C-peptide 0.28 ng/mL (참고치 0.69-3.59 ng/mL)이었으며 글루카곤 투여 30분, 60분, 90분 혈당은 각각 81, 57, 69 mg/dL, 인슐린은 각각 6.6, 4.1, 5.5  $\mu$ IU/mL로 인슐린 분비는 정상적으로 억제되는 것으로 확인되었다. 복부 초음파에서 생후 2개월에 시행했던 결과와는 다르게 간 실질 음영이 전반적으로 불균일하게 증가되어 있어 지방증(steatosis), 당원 축적병(glycogen storage disease)과 같은 대사 질환으로 인한 간 침착이 의심되었다.

반복되는 저혈당 병력과 저혈당시 소변 유기산 분석에서 심한 케톤체 상승, 젖산/피루브산 비율 증가, 복부 초음파상 간 실질 음영 증가로 미루어보아, ketotic hypoglycemia, 제 0, 1, 3, 6, 9형 당원 축적병, gluconeogenesis 장애(Fructose-1,6-bisphosphatase deficiency, Phosphoenolpyruvate carboxykinase deficiency, Pyruvate carboxylase deficiency), citrin metabolism defect 등 질환의 가능성이 있다고 판단되었다. 환자의 질병 진단과 유전자 결함을 밝히기 위하여, 가능성이 있는 다양한 질병들과 관련된 여러 유전자(Table 1)를 동시에 살펴보기 위해서 targeted exome sequencing을 시행하였다. 말초 혈액에서 genome DNA를 추출하였고, 라이브러리는 임상 관련성 있는 12 Mb 영역 및 4,813개의 유전자를 포함하는 TruSight One sequencing panel을 사용하여 이루어졌으며 Illumina NextSeq plat form을 사용하여 대규모 병렬 sequencing을 시행하였다. Picard-tool 1.96을 사용하여 중복 읽기가 제거되었고 변형은 variant

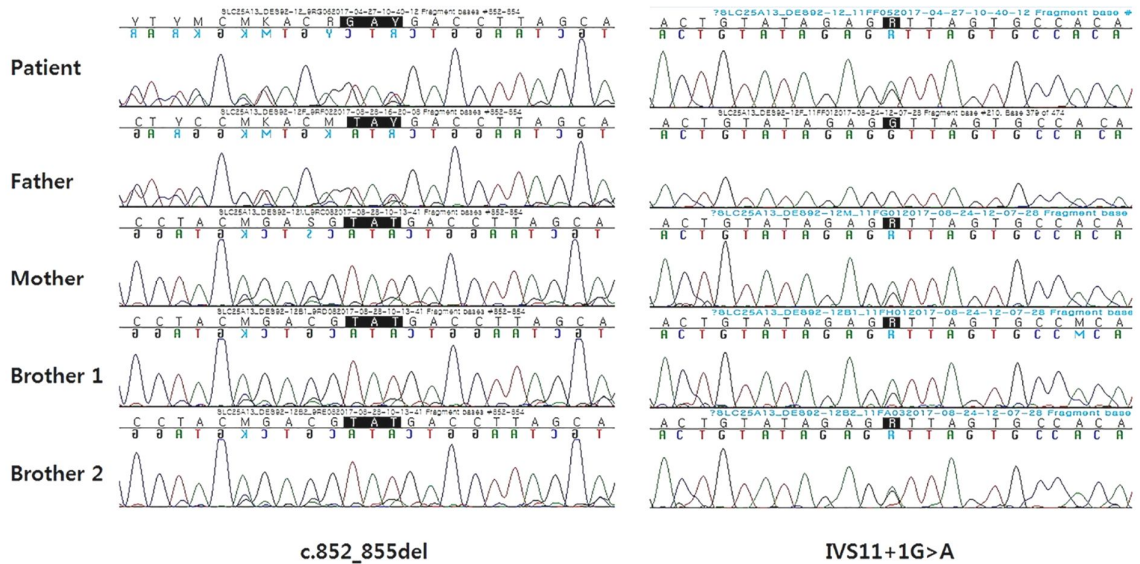
effect predictor와 dbNSFP에 의해 주석 처리되었고 소수의 대립유전자 빈도가 1% 이상인 일반적인 변이형은 일반테이터베이스(1000 Genome Project, Exome variant server, Exome Aggregation Consortium)에 의해 걸러졌다. 표준염기에 mapping 하여 비교분석을 시행하였다. 의심되는 각 유전자의 coverage를 Table 1에 나타내었다. 그 결과 다른 의심유전자에서는 의미 있는 변이가 발견되지 않았으나 *SLC25A13* 유전자에서 두 개의 변이 [c.852\_855del (p.Met285Profs\*2), c.1177+1G>A (IVS11+1G>A)]가 이형접합체로 발견되었고, 이는 Sanger sequencing을 통해 확인되었으며 부모가 각각 이형접합체 보인자로 확인되었다 (Fig. 1). 이 두 변이는 기존에 citrin 결핍증 환자에서 보고된 바 있으며, 한국인에서도 보고된 적이 있다.

추가로 시행한 혈장 아미노산 분석에서 Citrulline 27  $\mu$ mol/L (참고치 1-46  $\mu$ mol/L), Arginine 35  $\mu$ mol/L (참고치 10-140  $\mu$ mol/L), Methionine 9  $\mu$ mol/L (참고치 7-47  $\mu$ mol/L), Glutamine 270  $\mu$ mol/L (참고치 254-823  $\mu$ mol/L), Serine 73  $\mu$ mol/L (참고치 69-187  $\mu$ mol/L), Threonine 60  $\mu$ mol/L (참고치 35-226  $\mu$ mol/L), Threonine:serine 비율 0.82 (참고치 <1.10)로 정상 범위이었다. 또한 요산 2.9 mg/dL (참고치 3.4-7.2 mg/dL), 중성지방 46 mg/dL (참고치 50-200 mg/dL), 고밀도 지질 단백질 82 mg/dL (참고치 35-50 mg/dL), 저밀도 지질 단백질 52 (참고치 40-130 mg/dL), 아밀라제/리파아제 47.4/13.1 U/L (참고치 13-100/13-60 U/L), AFP 1.6 IU/mL (참고치 0-10 IU/mL)로 특이 소견 없었다. 환자의 임상 양상(신생아 시기 답즙 정체 과거력, 성장부진 병력, 반복적인 저혈당) 및 혈액, 생화학 검사(젖산/피루브산 비율 증가)와 유전자 돌변연이 결과에 미루어 성장부진과 이상지질혈증형을 보이는 citrin 결핍증으로 진단하였다. 저탄수화물, 고단백 및 고지방 식이를 할 것을 교육하고 외래 추적 관찰 중이며, 생후 36개월 현재까지 추가적인 저혈당 및 신경학적 증상 없다.

## 고 찰

Citrin 결핍증은 일본과 동아시아에 국한되어 발생

- 김치우 외 7인: 반복적인 저혈당으로 엑소 시퀀싱을 통해 31개월에 진단된 Citrin 결핍증 1례 -



**Fig. 1.** Chromatogram of mutations in SLC25A13 of the patient and parents. pathogenic variants were identified by targeted exome sequencing in the patient and confirmed by Sanger sequencing in the patient and his parents. Compound heterozygous mutations, c.852\_855del (p.Met285Profs\*2) and c.1177+1G>A (IVS11+1G>A), were found in the proband, and the parents were heterozygous carriers.

하는 것으로 알려졌으나, 최근에는 모든 인종에서 발생 하는 것으로 밝혀졌다<sup>4)</sup>. 일본에서는 *SLC25A13* 이형 접합체 보인자의 빈도가 약 1:65, 동형접합체 혹은 복합이형접합체 빈도는 약 1:17,000으로 알려져 있다. 이는 NICCD의 유병률과 비슷하지만, CTLN2 환자의 유병률은 1:100,000-1:230,000으로 낮은 비율로 보고되고 있다. 한편, 보인자 빈도는 중국(1:65), 태국(1:48), 대한민국(1:112)에서도 일본과 비슷한 정도로 보고되고 있으며 동형접합성 돌연변이는 대한민국에서 1:50,000의 빈도로 발생할 것으로 추정하고 있다<sup>4,10)</sup>. 그러나 우리나라에서 *SLC25A13* 유전자 돌연변이로 확진된 citrin 결핍증 환자는 NICCD 11례, CTLN2 6례 (Table 2)에 불과하며, 현재까지 국내에서 FTTDCD로 진단된 citrin 결핍증 환자에 대한 보고가 없다. 따라서 저자들은 우리나라에서 처음으로 FTTDCD형의 환자를 진단하여 보고하는 바이다.

Citrin은 aspartate glutamate carrier (AGC)로서 작용하여 미토콘드리아의 aspartate (Asp)를 세포질로 이동시킴으로써 두 가지 역할을 수행한다. 하나는 Asp가 세포질에서 시트룰린과 함께 요소 회로가 작동하게 함으로써 암모니아가 요소합성에 이용될 수 있게

하는 것이다. 따라서 citrin 결핍증에서는 고암모니아혈증 및 시트룰린혈증이 발생한다<sup>3)</sup>. 다른 하나는 malate aspartate shuttle의 구성원으로서 Asp가 결과적으로 환원당량(reducing equivalent)을 세포질에서 미토콘드리아로 이동시키는데 관여한다. 따라서 citrin이 부족하게 되면 reduced nicotinamide adenine dinucleotide대 oxidized nicotinamide adenine dinucleotide 비율(NADH/NAD+ ratio)이 증가하여 해당작용(glycolysis) 및 당신생(gluconeogenesis)을 억제하게 된다. 그 결과 citrin 결핍증에서는 저혈당이 발생할 수 있다<sup>3)</sup>. 또한 시트룰린은 NADH를 이용하여 malate/citrate shuttle에 작용하여 지방산 생성을 과도하게 시켜 이상지질혈증을 유발한다<sup>3)</sup>. 본 증례환자에서는 일반화학 검사에서 명확하게 고암모니아혈증, 시트룰린혈증이 나타나지 않았다. 이는 검사 시행 당시에 환자가 이미 저탄수화물 식이를 하고 있어 지방산 생성 억제 및 다른 대체 경로를 통한 암모니아 대사가 이루어지고 있었던 것으로 생각된다<sup>2)</sup>. 다른 보고에서도 FTTDCD 환자에서는 시트룰린혈증, 고암모니아혈증이 없거나 혹은 경도로만 관찰되는 경우가 흔하다<sup>4)</sup>.

본 증례의 환자는 반복적인 저혈당을 주소로 내원을

하였다. 저혈당 환자는 일반적으로 대사성 산증 유무에 따라서 산증이 없을 경우에는 지방산 증가여부에 따라 지방산 산화장애, 인슐린 과다증 등으로 나뉘고, 대사성 산증이 있을 경우에는 젖산 상승 혹은 케톤체 상승 여부에 따라서 당신생 장애 및 ketotic hypoglycemia 등으로 원인을 감별한다<sup>11)</sup>. 생후 17개월에는 저체중 및 발열, 경구 섭취량 감소가 동반되어있어 ketotic hypoglycemia를 의심하였지만, 발병 연령이 비교적 어리고 저혈당이 반복적으로 관찰되어 ketotic hypoglycemia 외에 다른 질환의 가능성을 염두에 두고 추가검사를 진행하게 되었다. 환자의 젖산 수치를 포함한 다른 검사에서 이상소견이 발견된 것은 없었으나, 젖산/피루브산 비율의 증가가 관찰되었기 때문에 당신생 장애를 의심하였으며, 복부초음파에서 간 실질 음영 증가 소견으로 미루어 당원축적병을 의심하였다. 이에 Table 1에 명시한 여러 질환들을 동시에 감별하고자 targeted exome sequencing을 시행하여 *SLC25A13* 유전자에 돌연변이가 확인되었고 임상양상을 후향적으로 검토한 결과 citrin 결핍증으로 확진할 수가 있었다. 실제로 citrin 결핍증은 저혈당의 원인 분류를 명확하게 하기 어려운 질병이다<sup>12)</sup>. 현재까지 우리나라에서 보고된 citrin 결핍증 환자 중에는 저혈당을 주소로 내원한 경우는 없었으며 (Table 2), 일본에서는 1례가 보고되었

다<sup>13)</sup>. 일본의 생후 21개월, 28개월에 저혈당, 젖산증, 케톤뇨가 확인되었고, 경구 포도당 부하검사에서 젖산 감소 소견이 보였으며, 글루카곤 자극 검사에서는 금식 및 식후 모두에서 혈당 상승은 관찰되지 않았다. 과거력상 환자는 신생아 시기에 페닐알라닌, 메티오닌, 갈락토스 증가와 저체중, 간비대를 보였고, 생후 40일경 페닐알라닌, 메티오닌은 정상으로 회복되었으나 황달과 시트룰린 혈중소견을 보였으며, 생후 6개월경 저체중에서 회복되고 혈액검사 수치가 회복되었다. 상기 병력 및 검사결과로 citrin 결핍증 의심하에 유전자 검사로 확진이 되었다<sup>13)</sup>. 본 증례 환자는 글루카곤 자극 검사에서 혈당 상승이 관찰되었다. 병태생리로 미루어보아 citrin 결핍증 환자에서는 해당작용과 당신생은 이루어지지 않으나, 글리코겐 분해 (glycogenolysis)는 정상적으로 나타날 것으로 생각된다. 따라서 아직 간에 글리코겐이 고갈되지 않은 상태에서 글루카곤 자극검사를 시행하면 혈당 상승이 있을 것으로 추측된다. Citrin 결핍증으로 인한 저혈당의 기전 및 진단 방법에 대한 추가적인 연구가 필요하겠다.

Citrin 결핍증에서 발견된 유전자 돌연변이는 현재까지 84종류가 알려져 있으며, 나라마다 돌연변이 종류의 빈도가 다르다<sup>4)</sup>. 일본에서는 IVS11+1G>A와 c.851\_854del 변이가 약 70%를 차지하며, 중국에서는

**Table 2. Reported Cases of Citrin Deficiency with Mutation in Korea**

No.	Author/Year	Age of onset	Gender	Phenotype	Main present symptoms	Mutation of <i>SLC25A13</i> *
1	Kim/2006 <sup>15)</sup>	39 years	Female	CTLN2	Altered mentality	c.851del4 (homozygous)
2	Ko JM/2007 <sup>9)</sup>	39 days	Male	NICCD	Abnormality on MS screening	IVS11+1G>A, IVS16ins3kb
3	Ko JM/2007 <sup>9)</sup>	30 days	Female	NICCD	Abnormality on MS screening	IVS13+1G>A, IVS16ins3kb
4	Ko JM/2007 <sup>9)</sup>	37 days	Male	NICCD	Abnormality on MS screening, vomit	c.851del4, IVS16ins3kb
5	Ko JM/2007 <sup>9)</sup>	3 months	Female	NICCD	Jaundice, hepatomegaly	c.851del4, c.1177G>A
6	Ko JM/2007 <sup>9)</sup>	24 years	Male	CTLN2	Disorientation, abdominal discomfort, vomit	IVS13+1G>A, IVS16ins3kb
7	Ko JM/2007 <sup>9)</sup>	37 years	Male	CTLN2	Altered mentality, seizure	c.851del4, IVS11+1G>A
8	Ko JS/2007 <sup>16)</sup>	3 months	?	NICCD	Direct bilirubinemia	c.1638_1660dup23 (heterozygous)
9	Ko JS/2007 <sup>16)</sup>	3 months	?	NICCD	Direct bilirubinemia	c.851del4, c.674C>A
10	Ko JS/2007 <sup>16)</sup>	7 months	?	NICCD	Direct bilirubinemia	c.1638_1660dup23, c.674C>A
11	Lee/2010 <sup>17)</sup>	10 years	Male	CTLN2	Nonalcoholic fatty liver disease	IVS11+1G>A, IVS16ins3kb
12	Lee/2010 <sup>17)</sup>	11 years	Male	CTLN2	Nonalcoholic fatty liver disease	IVS11+1G>A, IVS16ins3kb
13	Lim/2011 <sup>18)</sup>	16 days	Female	NICCD	Abnormality on MS screening	c.221C>T, c.1645C>T
14	Lee/2012 <sup>19)</sup>	1 month	Female	NICCD	Abnormality on MS screening	c.674C>A, c.1638_1660dup23
15	Lee/2012 <sup>19)</sup>	1 month	Female	NICCD	Abnormality on MS screening	c.851del4, IVS16ins3kb
16	Son/2014 <sup>14)</sup>	3 months	Male	NICCD	Direct bilirubinemia, loose stool	c.852del5, IVS11+1G>A
17	Jeung/2016 <sup>20)</sup>	37 years	Female	CTLN2	Altered mentality aberrant behavior, vomiting	IVS11+1G>A, c674C>A
18	Kim/2017	30 months	Male	FTTDCD	Hypoglycemia	c.852del5, IVS11+1G>A

\*c.851del4 mutation is the same as c.852del5 based on Human Genome Variation Society nomenclature. Abbreviations: NICCD, neonatal intrahepatic cholestasis caused by citrin deficiency; CTLN2, adult-onset type II citrullinemia; MS, mass spectrometry.

c.851\_854del와 c.615+5G>A변이가 93%로 흔하나 IVS11+1G>A 변이는 보고되지 않았다. 우리나라에서 가장 흔하게 발견되는 돌연변이는 c.852\_855del, IVS16ins3kb, IVS11+1G>A 로 각각 23.5%, 20.6%, 17.6%로 보고되었으며(Table 2), 본 증례의 두 돌연변이도 이에 속한다. 최근 수정된 Human Genome Variation Society nomenclature에 근거하여 본 증례에서는 c.852\_855del로 기술 되어 있으나, 이는 과거 논문에서 기술된 c.851\_854del와 동일한 돌연변이다<sup>14)</sup>. 돌연변이 종류에 따른 임상 양상의 차이 및 예후 간의 연관성은 명확히 밝혀지지 않았다<sup>4)</sup>.

Citrin 결핍증 환자의 근본적인 치료는 간 이식이다. 50명 이상의 CTLN2, NICCD 환자에게서 간이식이 성공적으로 이루어졌고, 간 이식 이후에 대사이상<sup>1)</sup>이 교정되었다<sup>2)</sup>. 다른 하나는 저탄수화물, 고단백, 고지방 식이다. 특히 일반적인 요소회로 결핍에 의한 고암모니아혈증에서는 저단백, 고탄수화물 식이를 하며 뇌부종이 있을 경우 글리세롤을 투여하는데, 이는 citrin 결핍증의 악화를 초래하여 사망에 이르게 할 수 있다<sup>2)</sup>. 환자의 선호도를 제한하지 않고, 저탄수화물, 고단백, 고지방 식이를 하면 저혈당, 고암모니아혈증, 이상지질혈증에 효과적이며 성장부진이 호전될 수 있다<sup>2)</sup>. 또 다른 치료방법으로 Sodium pyruvate 및 arginine 투여가 보고되고 있다<sup>2)</sup>. 본 증례의 환자는 17개월에는 성장부진이었지만, 30개월에는 정상 범위에 속하였다. 이는 음식에 선호도가 생기며 환자가 원하는 음식을 먹게 됨으로써 저절로 호전 중인 것으로 보인다. FTTDCD 환자에서 CTLN2로의 진행에 대한 보고는 없으나 CTLN2로 발현하면 신경학적 후유증이 나타날 수 있는 등 예후가 좋지 않으므로, 장기간의 추적 관찰이 필요하겠다.

## 요 약

Citrin 결핍증은 요소회로 이상 질환 중 하나로, 7q 21.3에 위치한 *SLC25A13* 유전자에 돌연변이로 발생하는 상염색체 열성 유전질환이다. 세 가지 표현형 중 신생아 간내 담즙 정체형, 제 2형 시트룰린혈증은 잘 알려졌지만, 성장부진과 이상지질혈증형은 최근에

밝혀지고 있는 표현형으로 아직 우리나라에 보고된 적이 없다. 성장부진과 이상지질혈증형에서는 경미할 수는 있으나 식욕감소, 피곤함, 성장부진, 저혈당, 시트룰린 상승, 이상지질혈증, 젖산염/피루브산염 상승과 같은 이상이 관찰될 수 있다. 또한 저혈당으로 내원하였을 때 일반적인 검사로는 원인 규명이 어려울 수 있다. 저자들은 생후 30개월에 반복적인 저혈당으로 내원하여 소변 유기산 분석, 호르몬 검사와 같은 대사 이상 검사에서 명확한 특정 진단명이 의심되지 않아, 생후 31개월에 targeted exome sequencing을 통해 복합이형결합 *SLC25A13* 유전자 돌연변이[c.852\_855del (p. Met285Profs\*2), c.1177+1G>A]를 발견하여 성장부진과 이상지질혈증으로 발현한 citrin 결핍증을 우리나라에서 최초로 진단하여 보고하는 바이다.

## 참고문헌

- 1) Woo HI, Park HD, Lee YW. Molecular genetics of citrullinemia types I and II. Clin Chim Acta 2014;431: 1-8.
- 2) 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.
- 3) Saheki T, Kobayashi K. Mitochondrial aspartate glutamate carrier (citrin) deficiency as the cause of adult-onset type II citrullinemia (CTLN2) and idiopathic neonatal hepatitis (NICCD). J Hum Genet 2002;47:333-41.
- 4) Kobayashi K, Saheki T, Song YZ. Citrin Deficiency. 2005 Sep 16 [Updated 2014 Jul 31]. In: Pagon RA, Adam MP, Ardinger HH, et al., editors. GeneReviews® [Internet]. Seattle (WA): University of Washington, Seattle; 1993-2017. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK1181/>.
- 5) Nagasaka H, Okano Y, Tsukahara H, Shigematsu Y, Momoi T, Yorifuji J, et al. Sustaining hypercitrullinemia, hypercholesterolemia and augmented oxidative stress in Japanese children with aspartate/glutamate carrier isoform 2-citrin-deficiency even during the silent period. Mol Genet Metab 2009;97:21-6.
- 6) Kim JH, Park KW, Park CJ, Sun GH, Kim HH, Kim SY, et al. A Case of Adult Onset Type II Citrullinemia with SLC25A13 Gene Mutation. J Korean Endocr Soc 2006;21:542-7.
- 7) Song YZ, Deng M, Chen FP, Wen F, Guo L, Cao SL, et al. Genotypic and phenotypic features of citrin

- deficiency: five-year experience in a Chinese pediatric center. *Int J Mol Med* 2011;28:33-40.
- 8) Song YZ, Guo L, Yang YL, Han LS, Kobayashi K, Saheki T. [Failure to thrive and dyslipidemia caused by citrin deficiency: a novel clinical phenotype]. *Zhongguo Dang Dai Er Ke Za Zhi* 2009;11:328-32.
  - 9) 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.
  - 10) Lee HC, Mak CM, Lam CW, Yuen YP, Chan AO, Shek CC, et al. Analysis of inborn errors of metabolism: disease spectrum for expanded newborn screening in Hong Kong. *Chin Med J (Engl)* 2011;124:983-9.
  - 11) Thornton PS, Stanley CA, De Leon DD, Harris D, Haymond MW, Hussain K, et al. Recommendations from the Pediatric Endocrine Society for Evaluation and Management of Persistent Hypoglycemia in Neonates, Infants, and Children. *The Journal of Pediatrics* 2015;167:238-45.
  - 12) Fabian Yap SC. Genetic Disorders Leading to Hypoglycaemia. *Journal of Genetic Syndromes & Gene Therapy* 2013;04.
  - 13) Hachisu M, Oda Y, Goto M, Kobayashi K, Saheki T, Ohura T, et al. Citrin deficiency presenting with ketotic hypoglycaemia and hepatomegaly in childhood. *Eur J Pediatr* 2005;164:109-10.
  - 14) 손영배, 장주영, 박형두, 이수연. A Case of Neonatal Intrahepatic Cholestasis Caused by Citrin Deficiency (NICCD) Confirmed by SLC25A13 Mutation. *대한유전성대사질환학회지 = Journal of the Korean Society of Inherited Metabolic Disease* 2014;14:186-90.
  - 15) Kim JH, Park KW, Park CJ, Sun GH, Kim HH, Kim SY, et al. A Case of Adult Onset Type II Citrullinemia with SLC25A13 Gene Mutation. *J Korean Endocr Soc DE* 2006;21:542-7.
  - 16) Ko JS, Song JH, Park SS, Seo JK. Neonatal intrahepatic cholestasis caused by citrin deficiency in Korean infants. *Journal of Korean medical science, JKMS* 2007;22:952-6.
  - 17) 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.
  - 18) Lim HS, Kim H, 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. *J Korean Soc Neonatol DE* 2011;18:370-3.
  - 19) 이범희, 김유미, 김구환, 유한옥. 씨트린 결핍증에 의한 중증의 신생아 담즙 정체성 활달. *대한유전성대사질환학회지 = Journal of the Korean Society of Inherited Metabolic Disease* 2012;12:35-41.
  - 20) 정민섭, 양아람, 김진섭, 박형두, 이현주, 진동규, et al. SLC25A13 유전자 돌연변이로 확진된 성인형 제 2형 시트룰린혈증 1례. *대한유전성대사질환학회지 = Journal of the Korean Society of Inherited Metabolic Disease* 2016;16:34-41.