

짚은 구토, 복통, 운동 실조 및 정신지체와 뇌연화증으로 13세에 진단된 OTC 환아

영남대학교 의과대학 소아과학교실

문 한 구

서 론

Ornithine transcarbamylase(OTC)는 간세포와 장 점막의 미토콘드리아에 존재하는 효소로서 ornithine과 carbamyl-phosphate가 citrulline으로 합성되는 과정을 촉매한다. 10개의 exon과 9개의 intron으로 구성된 OTC 유전자는 X 염색체의 단완(Xp21.1)에 위치한다. OTC 결손증(Ornithine transcarbamylase deficiency, OTCD)는 요소 회로 대사 이상증 중 가장 흔한 X-linked 질환으로 14,000 생존 출생아 중 한 명의 빈도로 발생하며¹⁾, 임상 증상은 요소의 전구물질 중 특히 암모니아, glutamine의 축적으로 인한 뇌증(encephalopathy)이 특징이다. 국내 문헌에서 OTC 결손증은 이홍진 등²⁾에 의하면 1991년부터 10년간 14례가 있었다고 하며, 유한욱 등³⁾에 의하면 1994년부터 2002년까지 단일 병원에서 20례의 증례를 진단할 수 있었다고 한다. Tuchman 등⁴⁾은 염기서열분석, southern analysis로 DNA를 검사할 경우 OTC 결손증 환자의 70% 정도에서 돌연변이를 찾아 낼 수 있다고 한다. 변이의 양상은 다양하여 OTC 결손증 가계마다 서로 다른 변이를 보이는 경우가 많아 유한욱 등³⁾의 경우 가계적으로 연관이 없는 20명의 환아에서 17종류의 변이를 찾을 수 있었다고 한다. 전형적인(classical) OTC 결손증은 hemizyote 남아가 신생아기 혹은 조기 영아기에 기면, 구토, 혼수 그리고 심한 정도의 고암모니아혈증과 hyperglutaminemia가 관찰되며 사망하기도 하는 경우를 말한다. 지발형(late onset) OTC 결손증은 증상의 발현이 신생아기 혹은 조기 영아기를 지나 시작되는 경우를 말한다. Heterozygote인 여성 보인자의 10% 정도의 경우에서 과도한 단백질 섭취나 감염증의 발생 등과 같은 유인 요인이 있을 때 심한 신경학적

증상 즉, 기면, 운동실조, 진행성의 뇌증, 발달 장애가 관찰된다⁵⁾. 그러나 변이의 양상이 다양하여 임상 증상 역시 hemizyote인 남자나 여성보인자 모두에서 다양하게 나타난다. 경증인 경우 구토, 의식의 장애, 운동 실조, 경련 혹은 발달의 지연 등의 뇌증의 소견이 영아기에서 성인에 이르기까지 어느 연령에서나 발생할 수 있다.

대사성 뇌졸중(metabolic stroke)은 일부 유전성 대사질환의 합병증으로서 뇌 영상 검사의 이상 소견과 연관된 급성 국소성 신경학적 이상이 발생한 것을 말한다⁶⁾. 유전성 대사질환에서 뇌졸중과 같은 증상의 출현이 흔하지는 않으며 Leigh 증후군이나 MELAS를 제외할 경우 약 20례 정도의 보고가 있다⁷⁾. 지발형 OTC 결손증의 증례에서도 신경영상검사에서 광범위한 허혈성 뇌졸중(ischemic stroke)의 소견이 관찰된 보고가 있다⁸⁻¹⁰⁾. 저자들은 1세 이후 짚은 구토, 복통, 두통과 의식의 장애를 보인 13세 여아에서 뇌 자기공명 검사 결과 뇌졸중에 의해 발생한 것으로 추정되는 우측 전두엽과 두정엽의 뇌연화증 및 뇌위축을 동반한 부분적 지발형 OTC 결손증의 증례를 경험하여 이를 몇 가지 문헌고찰과 함께 보고하고자 한다.

증 례

환 아 : 도○희, 13세, 여아

주 소 : 1세부터 시작된 주기적인 구토, 복통, 운동 실조, 의식장애

과거력 및 현병력 : 유전성 대사질환의 가족력을 가지지 않은 부모의 아이로 형제는 없으며 만삭, 출생 체중 3.0 kg, 제왕절개 분만으로 출생하였으며 신생아기와 영아기에 특이한 이상은 없이 성장 및 목자누기, 앉기 등의 발달은 정상이었다. 생후 1세 이후 간헐적

인 구토가 있었다고 하며, 4세경부터 특히 육류의 섭취 후 유발되는 간헐적으로 심한 구토, 혼란, 기억력의 장애, 발음장애, 운동실조, 시력의 이상 등이 1-2일간 지속되는 주기적인 episode를 보였다. 6세경, 환아는 과다행동과 주의집중장애, 조음장애(dysarticulation)을 주소로 본원 소아과, 소아정신과에서 단편적인 진료를 받았으며, 이때의 neuropsychologic test에서 IQ는 81이었다. 소아정신과에서의 진단은 부모의 이혼에 의한 불안증, 주의집중장애이었고 환아는 haloperidol, methylphenidate를 10개월간 사용하였으며 그 후 추적 관찰은 이루어지지 않았다.

14세경 하지의 강직과 발 뒤꿈치를 들고 걷는 보행 이상의 평가를 위해 소아과 진료를 받았다. 병력 청취에서 학습능력의 저하 및 한달에 1-2회 정도의 빈도로 상기도감염이나 스트레스를 받는 상황에서 복통, 구토, 두통 및 손의 진전, 운동 실조, 의식의 혼탁 등의 발생하며 1-2일 후 자연 소실된다는 episode가 있다고 하여 내원하였다.

진찰 소견: 입원 시 환아의 체중은 43 kg(10-25 백분위수), 신장 143 cm(3 백분위수 이하), 두위 52.5 cm(10-25 백분위수)이었으며, 심박수 120회/분, 호흡수 24회/분 그리고 체온은 36.5°C였다. 의식은 명료했으며 두부, 흉부, 복부는 특이 소견이 관찰되지 않았고, 하지의 길이는 왼쪽이 오른 쪽에 비해 1.2 cm 짧았다. 신경학적 진찰 소견으로 뇌신경, 소뇌 기능, 감각은 정상이었으며 양 하지의 경도의 강직성 마비와 knee jerk+++ / +++ , ankle clonus 양성, babinski sign 양성 소견을 보였다.

검사 소견: 뇌 자기공명 검사에서 우측 전두엽 및 우측 두정엽에서 국소성의 뇌연화증 및 동일 부위의 동반된 뇌위축이 관찰되었으며 좌측 두정엽에서도 뇌위축이 의심되었다. 뇌파에서는 뇌증을 시사하는 비특이적인 서파가 관찰되었다. 뇌 자기공명 영상 중 Diffusion image, Tensor image 그리고 MR 뇌혈관 검사에서는 특이한 이상 소견을 찾을 수 없었다. 흉부 방사선검사, 말초 혈액 검사, 간기능, 혈당, 전해질, BUN, creatinine, 요산, LDH, CPK, 일반 요검사는 정상 범위였다. 무작위로 채혈한 혈중 암모니아가 252 $\mu\text{mol/L}$ (정상범위 11-35 $\mu\text{mol/L}$)로 고암모니아혈증이 관찰되어, 수 차례 반복 시행하였으며 계속하여 166-346 $\mu\text{mol/L}$ 의 범위로 높게 나타나 8시간 동안 fast-

ing 한 후 재측정한 혈중 암모니아는 78 $\mu\text{mol/L}$ 이었다. 요 orotic acid는 53.18 mmol/mol creatinine(정상 범위 0.2-6.0 mmol/mol creatinine, SCL)였고, 혈장 아미노산 분석에서 glutamic acid 434.9 nmol/mL(정상 범위 5.0-150.0 nmol/mL), glutamine은 1,313.4 nmol/mL(정상 범위 254.0-823.0 nmol/mL), citrulline 15.5 nmol/mL(정상 범위 1.0-46.0 nmol/mL), arginine 76.3 nmol/mL(정상 범위 10.0-140.0 nmol/mL)였으며, 혈중 lactic acid는 10.8 mg/dL, pyruvic acid 0.6 mg/dL였다. 정맥혈 가스 분석에서 PH 7.45, pCO₂ 34.1 mmHg, base excess -0.1 mmol/L, HCO₃ 23.2 mmol/L였다. 탄뎀 질량분석검사에서는 특이 소견은 관찰할 수 없었으며, 염색체 검사는 정상 변이로 생각되는 46,XX,inv(9)(p11q12)의 소견이었다.

분자유전학적 검사: 환아의 기저 질환은 OTC 결손증으로 생각되어 분자생물학적 검사를 통한 확진을 위해 아산병원 소아과로 전원되었다. PCR-염기서열분석 결과 환아는 exon 5에서 161번째 아미노산에 해당하는 염기 AAT가 AGT로 치환되어 asparagine이 serine으로 변환된 돌연변이(asp161ser)를 이형접합자로 보인하고 있었다. 환아 엄마의 경우, 같은 부위의 염기서열은 정상으로, 환아의 돌연변이는 de nove mutation 혹은 germinal mosaicism의 가능성을 배제할 수 없다. 아산병원에서 추적 검사로 시행된 KEDI-WISC에서 언어성 지능 53, 동작성 지능 39, 전체 지능은 40으로 중등도 정신 지체의 소견을 보였으며 SMS(사회성숙도 검사)에서 사회연령은 9.25세, 사회지수는 65.7로 사회적 지능은 환아의 인지적 지능에 비해 경하지만 역시 경도의 지체 수준을 보였다.

치료 및 경과: 환아는 OTC 결손증으로 확진된 후식이 처방과 더불어 sodium benzoate는 2.5 gm씩 하루 3회, vitamin complex, folic acid, L-carnitine은 900 mg씩 하루 3회, citrulline은 1.7 gm씩 하루 3회 투여되었다. 식이는 하루 단백 20-30 gm, 열량 2,000 cal 정도로 계산하여 일반 단백질 제한 식이와 UCD milk(매일유업)가 투여되고 있다.

고 찰

뇌졸중과 유사한 증상을 보일 수 있는 유전성 대사 질환으로 보고된 경우들은, 미토콘드리아 질환으로

MELAS 증후군¹¹⁾, 아미노산/유기산 대사이상 질환으로 propionic acidemia¹²⁾, methylmalonic acidemia¹³⁾, homocystinuria¹⁴⁾, 3-methylcrotonyl-CoA carboxylase deficiency¹⁵⁾, glutaric aciduria type¹⁶⁾, 요소 회로 대사 이상증으로 carbamyl phosphate synthetase deficiency¹⁷⁾ 등으로 다양하다. 지발형 OTC 결손증의 증례에서도 신경영상검사에서 광범위한 허혈성 뇌졸중 (ischemic stroke)의 소견이 관찰되는 증례들의 보고가 있다⁸⁻¹⁰⁾.

Keegan 등은 대사 이상이 잘 조절되고 있음에도 불구하고 caudate nucleus, putamen의 국소적 부종과 운동실조, 발음장애, 경련과 의식 장애를 보인 증례를 보고했으며, Bajal 등⁸⁾은 급성기에는 뇌부종을, 후기에는 다발성 미만성의 피질, 백질 그리고 기저핵 등 여러 부위의 병변을 보인 증례를, Takanashi 등¹⁸⁾은 3명의 환자에서 증상 발현 수일 내의 뇌 자기공명 소견으로 대뇌 피질 특히 cingulate gyrus, insular cortex에 저명한 병변이 관찰되고 perirolandic area, occipital cortex의 병변은 발생하지 않은 특징을 보고하였다. Takayanagi 등¹⁹⁾은 혈중 암모니아가 상승한 시기의 급성기 환자의 뇌 전산화 단층 촬영 소견으로 양쪽 전두엽, 우측 측두-두정엽의 미만성 저밀도 병변이 관찰되었으며 추적 검사에서 대뇌 및 소뇌의 위축이 보였다고 하였다.

대사성 뇌졸중의 병태생리학적인 기전은 확실하지 않다. Christodoulou 등⁹⁾은 독성을 가진 대사물질의 축적에 의해 endothelial cell의 변화, 혈소판의 기능 이상, 뇌의 혈류 혹은 대사에 이상이 초래되어 발생할 것이라고 추정하였다.

Keegan 등⁷⁾은 methylmalonic acidemia나 propionic acidemia 같은 organic acidemia에서는 기저핵의 급성 병변이 호발하며 특히 globus pallidus 병변이 뚜렷하고 neostriatum의 침범은 분명치 않은 특징을 나타내는 것으로 추정컨대, 대사성 질환의 종류에 따라 대뇌의 침범 부위가 어느 정도는 특이성을 가질 것으로 주장하였으며, 발생 기전의 기전으로 기저핵 내 독성 물질의 축적, 저산소성 허혈성 손상, 심한 ketoacidosis, 대뇌의 glutamine의 축적 등이 있다고 인용하였다.

본 증례는 우측 전두, 두정엽의 병변이 저명했으나 좌측 두정엽의 병변도 의심되었다. Diffusion image

소견으로 판단하여서는 병변의 발생 시기는 적어도 급성기 병변은 아닌, 병변의 발생 후 어느 정도의 시간이 경과한 것으로 추정되었으며 위치가 뇌혈관계의 boundary zone일 것으로 생각된다. Takayanagi 등¹⁹⁾의 증례와 병변의 범위가 유사하였으며 Keegan 등⁷⁾이 주장한 cingulate gyrus와 insular cortex 부위의 병변은 관찰되지 않았다.

소아의 뇌졸중의 경우, 뇌혈관 질환을 유발할 수 있는 기저 질환이 분명하지 않은 경우에는 유전성 대사 질환을 감별 진단의 항목에 포함하여야 할 것이다. 또한 대사 질환에서의 뇌졸중과 유사한 증상의 발병 기전에 대한 연구가 보다 깊게 시행되어 뇌졸중의 증상을 예방할 수 있는 방법의 추구가 시급하다고 생각된다.

참 고 문 헌

- 1) Brusilow SW, Maestri NE. Urea cycle disorders: diagnosis, pathophysiology, and therapy. *Adv Pediatr* 1996;43:127-70.
- 2) 이홍진, 김동언, 이미희, 이병철, 이원배, 안영민 등. 한국의 유전성 대사질환 - 1991-2000년까지의 10년간의 경험 -. *대한 유전성 대사질환 학회지* 2002;2:50-5.
- 3) Yoo HW, Kim GH, Seo EJ. Clinical features, response to treatment, prognosis, and molecular characterization in Korean patients with inherited urea cycle defects. *대한 유전성 대사질환 학회지* 2002;2:77-9.
- 4) Tuchman M, Morizono H, Rajagopal BS, Plante RJ, Allewell NM. The biochemical and molecular spectrum of ornithine transcarbamylase deficiency. *J Inherit Metab Dis* 1998;21(Suppl 1):40-58.
- 5) Batshaw M, Roan Y, Jung AL, Rosenberg LE, Brusilow SW. Cerebral dysfunction in asymptomatic carriers of ornithine transcarbamylase deficiency. *N Engl J Med* 1980;302:482-5.
- 6) Berkowic S, Bladin PF, Darby DG. Metabolic disorders presenting as a stroke. *Med J Aust* 1984;140:421-4.
- 7) Keegan CE, Martin DM, Quint DJ, Gorski JL. Acute extrapyramidal syndrome in mild ornithine transcarbamylase deficiency: metabolic stroke involving the caudate and putamen without metabolic decompensation. *Eur J Pediatr* 2003;162:259-63.
- 8) Bajal SK, Kurlemann G, Schuierer G, Peters PE. CT and MRI in a girl with late-onset ornithine transcarbamylase deficiency: case report. *Neurora-*

- diology 1996;38:796-9.
- 9) Christodoulou J, Qureshi IA, McInnes RR, Clarke JT. Ornithine transcarbamylase deficiency presenting with strokelike episodes. *J Pediatr* 1993; 122:423-5.
 - 10) Mamourian AC, du Plessis A. Urea cycle defect : a case with MR and CT findings resembling infarct. *Pediatr Radiol* 1991;21:594-5.
 - 11) Pavlakis SG, Phillips PC, DiMauro S, De Vivo DC, Rowland LP. Mitochondrial myopathy, encephalopathy, lactic acidosis, and strokelike episodes : a distinctive clinical syndrome. *Ann Neurol* 1984;16:481-8.
 - 12) Shigematsu Y, Mori I, Nakai A, Kikawa Y, Kuriyama M, Konishi Y, et al. Acute infantile hemiplegia in a patient with propionic acidemia. *Eur J Pediatr* 1990;149:659-60.
 - 13) Heidenreich R, Natowicz M, Hainline BE, Berman P, Kelley RI, Hillman RE, et al. Acute extrapyramidal syndrome in methylmalonic acidemia : "metabolic stroke" involving the globus pallidus. *J Pediatr* 1988;113:1022-7.
 - 14) Mudd SH, Skovby F, Levy HL, Pettigrew KD, Wilcken B, Pyeritz RE, et al. The natural history of homocystinuria due to cystathionine beta-synthase deficiency. *Am J Hum Genet* 1985;37:1-31.
 - 15) Steen C, Baumgartner ER, Duran M, Lehnert W, Suormala T, Fingerhut SR, et al. Metabolic stroke in isolated 3-methylcrotonyl-CoA carboxylase deficiency. *Eur J Pediatr* 1999;158:730-3.
 - 16) Goodman SI, Norenberg MD, Shikes RH, Breslich DJ, Moe PG. Glutaric aciduria : biochemical and morphologic considerations. *J Pediatr* 1977;90:746-50.
 - 17) Sperl W, Felber S, Skladal D, Wermuth B. Metabolic stroke in carbamyl phosphate synthetase deficiency. *Neuropediatrics* 1997;28:229-34.
 - 18) Takanashi J, Barkovich AJ, Cheng SF, Kostiner D, Baker JC, Packman S. Brain MR imaging in acute hyperammonemic encephalopathy arising from late-onset ornithine transcarbamylase deficiency. *AJNR* 2003;24:390-3.
 - 19) Takayanagi M, Ohtake A, Ogura N, Nakajima H, Hoshino M. A female case of ornithine transcarbamylase deficiency with marked computed tomographic abnormalities of the brain. *Brain Dev* 1984;6:58-60.