

새로운 유전자 돌연변이로 확진된 Ornithine Transcarbamylase (OTC) 결핍증 1례

성균관대학교 의과대학 삼성서울병원 소아청소년과¹, 진단검사의학과²

송아리¹ · 이기욱¹ · 양아람¹ · 김진섭¹ · 박형두² · 조성윤¹ · 진동규¹

The Ornithine Transcarbamylase (OTC) Deficiency Identified by a Novel Mutation

Ari Song¹, Kiwuk Lee¹, Jinsup Kim¹, Aram Yang¹,
Hyung-Doo Park², Sung Yoon Cho¹, Dong-Kyu Jin¹

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

A urea cycle disorder is a condition caused by a defect of the enzymes in the urea cycle, and deficiency of ornithine transcarbamylase (OTC), which converts carbamoyl phosphate and ornithine into citrulline, is the most common type of the disorder. OTC deficiency induces the accumulation of precursors of urea, ammonia, and glutamine, leading to neurological symptoms including hypotonia, respiratory failure, seizure, lethargy, and coma and sometimes to death. Because OTC deficiency is inherited in an X-linked manner, typical symptoms such as vomiting, poor feeding, and lethargy appear mainly in male neonates. We recently had a case that presented with neonatal onset lethargy, vomiting, and apnea in a 4-day-old boy. He was diagnosed with OTC deficiency by biochemical phenotype, including hyperammonemia and an increased orotic acid level in the urine. Genetic analysis of the OTC gene showed a novel mutation c.780_781insCAGGCAGTGT (p.Ile261Glnfs*35). He was treated for hyperammonemia using continuous venovenous hemofiltration (CVH) at 118 hours after birth. After 4 days of CVH, his consciousness and blood ammonia concentration were normalized, and he was discharged at the age of 53 days. At around 12 months of age, bilateral femur fractures and osteomyelitis occurred in this patient. Two months after the fracture, he died of septic shock, insulin-resistant hyperglycemia, and multi-organ failure.

Key words: Ornithine transcarbamylase deficiency, Neonate, Hemofiltration, Hyperglycemia

서 론

요소 회로 대사 이상(Urea cycle defect)은 요소(urea) 합성에 관련된 효소의 결핍으로 인해 발생하며, 고암모니아혈증을 유발하여 중추신경계의 손상을 일으키는 질환이다^{1,2)}. Ornithine transcarbamylase (OTC)

결핍증은 요소 회로 대사 질환 중 61% 차지하는 가장 흔한 질환으로, 유병률은 신생아 14,000명당 1명의 빈도로 알려져 있으나, 증상이 경하여 진단이 쉽게 되지 않는 지발형까지 고려하면 실제 유병율은 더 높을 것으로 추측된다^{3,4)}. OTC는 요소 대사 회로 중 ornithine 과 carbamylphosphate로부터 citrulline을 생성하는 과정에 관여하는 효소로서 결핍 시에는 혈중 citrulline 이 감소하며, carbamylphosphate 및 그 전구 물질, 즉 ammonia, glutamate, glutamine, alanine 등의 축적되

책임저자: 조성윤, 서울시 강남구 일원로 81
성균관대학교 의과대학 삼성서울병원 소아청소년과
Tel: 02)3410-3525, Fax: 02)3410-0043
E-mail: sungyoon.cho@samsung.com

게 된다^{5,6)}. 이로 인하여 고암모니아 혈증(hyperammonemia) 및 고글루타민 혈증(hyperglutaminemia)을 보이게 되고, 오심, 구토, 두통, 경련, 의식 상태의 변화 및 행동 변화 등의 다양한 신경학적 증상이 나타난다^{3,7)}. OTC 결핍증은 반성 유전(X-linked) 질환으로 이형접합자(heterozygote)인 여아에서는 그 증상이 경미하게 나타나나, 반접합자(hemizygote)인 남아에서는 중한 경과를 보이며, 대부분이 신생아기 초기에 심한 구토 및 수유 곤란, 기면, 경련 등의 증세를 보이게 된다^{3,7,8)}. 또한 돌연변이의 종류에 따라 효소활성도에 대한 영향이 달라지고 이로 인해 임상 증상 및 경과에 차이가 있는 것으로 알려져 있다^{9,10)}.

고암모니아 혈증의 치료로 sodium benzoate, phenylbutyrate 등 약물을 이용하여 암모니아 전구물질을 배설시키는 방법이 있으나, 약물로 조절되지 않거나 신생아 시기에 혼수를 동반한 심한 고암모니아 혈증의 경우에는 조기에 지속적 신 대체요법(continuous renal replacement therapy, CRRT)을 시행하는 것이 예후에 도움이 된다^{2,11)}. 하지만, 고암모니아 혈증으로 인한 비가역적 신경 손상이 발생한 경우에는 손상 정도에 따라 추후 인지 장애, 경련, 뇌성마비 등 신경학적 합병증이 남게 되므로 조기에 진단하는 것이 중요하다¹²⁾. 요소회로 대사 이상에서 고암모니아 혈증은 항경련제, 항암제 등의 약물이나, 감염 및 외상 등에 의해 증상이 나타나거나 악화될 수 있으며, 프로피온산혈증과 메틸말론산혈증 등의 대사 질환에서 고혈당이 동반된 경우에는 치사율이 높으며, 예후가 불량한 것으로 알려져 있다^{11,13,14)}.

저자들은 OTC 결핍증 환자에서 지속적 정정맥 혈액 여과(continuous venovenous hemofiltration, CVVH) 치료 및 패혈증과 당뇨를 경험하였고, 유전자 검사에서 이전에 보고된 바 없는 새로운 변이를 확인하였기에 이를 보고하는 바이다.

증 례

환자는 제태연령 39주 6일, 출생 체중 3,680 g (75-90 백분위수)으로 출생한 남아로 출생 시 신장은 48 cm (25-50 백분위수), 두위는 35 cm (75-90

백분위수)이었고, 제왕절개로 출생하였다. 환자는 둘째 아이였으며, 첫째 아이는 딸이었다. 근친 결혼의 가족력은 없었고, 가족력에서 특이 병력은 없었다. 환자는 출생 직후에는 특이 증상이 없었으나, 생후 4일째부터 의식의 저하와 함께 반복적인 구토를 보이며 점차 소변량이 감소하였다. 생후 5일째, 무뇨와 의식 저하로 천안 순천향대학교 병원 신생아 중환자실로 입원하였고, 입원 후 전신 경직 및 자가 호흡의 부전으로 기도 삽관 후 인공호흡기 치료를 시행하였다. 뇌파 검사에서는 뇌전증과파가 관찰되어 항뇌전증제인 Phenobarbital을 투여하기 시작하였다. 혈액 검사 결과에서 암모니아(Ammonia)가 700 $\mu\text{mol/L}$ 이상으로 상승되어 있었고, 임상 경과 상에서 선천성 대사 이상 질환이 의심되어 응급실 방문 20시간 후 환자는 삼성서울병원 신생아 중환자실로 전원 되었다. 전원 당시에 환자는 생후 5일째로 체중은 3,640 g이었고, 혈압은 110/81 mmHg, 심박수 208회/분, 액와 체온 36.4°C, 산소포화도 90%이었다. 이학적 검사 상 급성 병색을 보였으며 의식은 혼수(coma) 상태로 동공은 양측 4 mm로 산대되어 고정되어 있었다. 사지는 이완되어 통증 자극에도 반응하지 않았으며 심부진 반사 및 원시 반사는 모두 소실되어 있었다. 호흡음은 깨끗하였고, 심음은 규칙적이었으며 심잡음은 청진되지 않았다. 복부는 부드럽게 촉지되었으며 간비대 및 비장비대는 없었다. 입원 당시 시행한 혈액 검사 결과에서 백혈구 수 18,320/ μL , 혈색소 16.9 g/dL, 혈소판수 351,000/ μL 로 경한 정도의 백혈구 증가증(leukocytosis)이 관찰되었고, 혈청 전해질 농도는 나트륨 147 mEq/L, 칼륨 5.9 mEq/L, 칼슘 9.8 mg/dL였으며, 생화학 검사 결과는 AST/ALT 50/39 unit/L, BUN/creatinine 19.0/0.93 mg/dL, 암모니아 1,500 $\mu\text{mol/L}$ (참고치 21-95 $\mu\text{mol/L}$), 젖산 15.3 mmol/L (참고치 1.1-2.3 mmol/L), 혈당 83 mg/dL이었다. 정맥혈 가스 분석에서 pH 7.326, pCO₂ 38.4 mmHg, HCO₃ 19.6 mmol/L, base excess -5.8 mmol/L로 산혈증은 관찰되지 않았고, 소변 검사에서 케톤도 검출되지 않았다. 고암모니아 혈증을 보이면서 대사성 산증은 뚜렷하지 않아 요소회로 이상 질환을 의심할 수 있었고, 고암모니아 혈증의 치료를 위해 phenylbutyrate sodium (600 mg/kg/day)과 sodium

benzoate (500 mg/kg/day)의 경구 투여를 시작하였다. 또한 응급으로 왼쪽 내경정맥에 중심정맥관 삽입 후 증상 발생 31시간 만인 생후 118시간 쯤에 지속적인 정정맥 혈액여과(continuous venovenous hemofiltration, CVVH)를 적용하였다. CVVH 적용 후 혈중 암모니아 농도는 지속적으로 감소하여 약 10시간 후에는 833.1 mmol/L, 약 24시간 후에는 369.3 mmol/L이었고, 38시간 후에는 189.3 mmol/L까지 감소하였으며, 혼수(coma)에서 혼미(stupor) 상태로 의식의 호전을 보였다. 투석 4일 쯤에는 혈중 암모니아 농도가 85.0 mmol/L 까지 정상화되어 CVVH를 중단하였다. CVVH 시행 중 환자는 두 차례의 전신-간대성 발작을 보였고, 뇌파 검사에서도 뇌전증파가 관찰되어 항뇌전증제의 복용은 지속하였다. 암모니아 농도가 감소하면서 환자의 의식도 점차 회복이 되었다. 투석 4일 쯤에는 명료한 의식 상태로 자가 호흡이 양호하여 기관내관을 발관하였다.

입원 시 시행했던 직열 질량 분석법(tandem mass spectrometry) 결과에서 alanin이 2,101.0 uM (참고치 600 uM)로 증가되어 있었고, glutamate도 1,542.8 uM (참고치 800 uM)로 증가 되어 있었다. 또한 혈장 유기산 검사(plasma aminoacid)에서도 마찬가지로 alanine과 glutamine이 현저하게 상승되어 있었으며, 반면 citrulline은 감소되어있고, 소변 유기산 검사에서 orotic acid의 의미 있는 증가와 함께 uracil의 증가가 관찰되었다. 상기 검사 결과를 통해 OTC 결핍증을 임상적으로 진단하였으며, 분자유전학적 확인을 위하여 OTC 유전자의 모든 엑손과 인접 인트론 부위의 돌연변이 여부를 직접염기서열분석법을 이용하여 확인하였다. 직접염기서열분석법의 결과에서 OTC를 부호화하는 유전자 중 780번과 781번 염기 사이에 CAGGCAGTGT가 삽입되면서 frameshift mutation (c.780_781insCAGGCAGTGT (p.Ile261Glnfs*35))이 일어나 261번째 아미노산으로부터 34번째 위치의 코돈(codon)이 종결코돈(stop codon)으로 바뀌어 조기 종결(early termination)을 초래하는 것으로 추정되는 변이가 발견되었다. 이는 기존에 보고된 바 없는 변이(novel mutation)였으며, 추가로 시행한 어머니의 유전자 검사 결과에서 환자에서 관찰된 c.780_781ins

CAGGCAGTGT (p.Ile261Glnfs*35) 변이가 heterozygous로 발견되어 어머니로부터 유래한 돌연변이임을 확인할 수 있었다(Fig. 1). 어머니 외의 가족은 유전자 검사를 시행하지 않았다.

이후 단백 제거 분유와 특수 분유(UCD 분유, Urea cycle disorder formula), 일반 분유를 이용하며 최소 단백질량을 공급할 수 있도록 식이를 진행하였으나, CVVH 중단 후 10일 만에 혈중 암모니아 농도가 410.8 mmol/L까지 다시 상승하며 의식이 저하되어, 12시간 동안 CVVH를 시행하였다. 혈중 암모니아가 안정된 후 공급하는 단백질의 양을 다시 점차 증량하였고, 생후 48일 쯤에는 단백 제거 분유와 일반 분유의 혼합 수유를 통하며 단백질 1.0 g/kg/day이 공급하였다. 식이 진행 중에도 혈중 암모니아 농도는 80 mmol/L 미만으로 유지되었고, 생후 53일 쯤 환자는 phenylbutyrate sodium (560 mg/kg/day), sodium benzoate (350 mg/kg/day), arginine (100-150 mg/kg/day) 및 항뇌전증제인 levetiracetam (15 mg/kg/day), phenobarbital (5 mg/kg/day)을 복용하며 퇴원하였다. 퇴원 후 환자는 지속적으로 약물을 복용하며 외래를 통하여 치료 받았고, 치료 중 경련 빈도가 증가하여 세 차례 입원하였다. 생후 4개월에 시행한 뇌 자기공명영상에서 뇌의 전반적인 위축과 함께 다양한 시기에 발생한 것으로

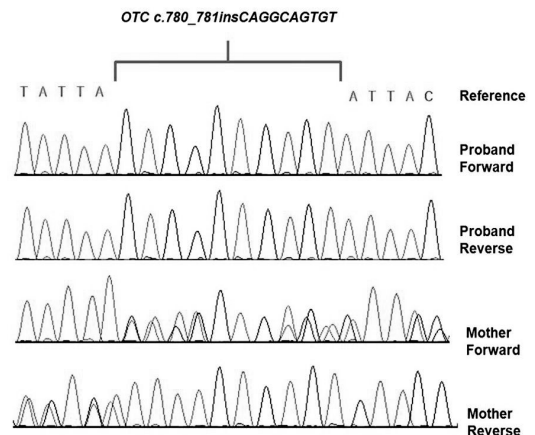


Fig. 1. Chromatogram of patient with OTC deficiency shows insertion between codons 780 and 781, causing early termination. Chromatogram of the patient's mother shows the same mutation in heterozygous state, suggesting that the mother of the patient is carrier.

로 추정되는 경막하 출혈(subdural hemorrhage, SDH) 소견이 발견되었으며, 이후 경막하 출혈이 진행하여 생후 5개월 경 경천두공 수술을 시행하였다(Fig. 2). 항뇌전증제를 복용하면서 경련의 빈도는 감소하였으나, 눈 맞춤, 목 가누기 등의 발달은 진행되지 않았다. 생후 11개월 무렵에는 운동 발달 지연에 대하여 재활 치료를 시작하였고, 생후 12개월에 환자는 발열과 좌측 대퇴부의 부종으로 외래를 내원하였다. 외래에서 시행한 혈액 검사 상 재활 치료 시행 전까지 정상 범위로 유지되던 ALP가 재활 치료 시행 후 급격히 상승하여 내원 당시에는 1,599 U/L로 관찰되었고, 비타민 D의 감소는 관찰되지 않았다. 또한 외래 내원 당시 시행한 대퇴부의 단순 X선 검사 상에서 양측 대퇴골에 다수의 골절이 발견되었으며, 추가로 시행한 전완의 X선 검사 상에서도 좌측 척골의 골절이 관찰되었다(Fig. 3A). 이학적 검사 및 영상학적 검사 상 이동 학대의 증거는 관찰되지 않았다. 환자는 입원하여 골절에 대하여 부목 고정 및 대퇴부 자기공명영상 검사를 시행하였고, 자기공명영상 상에서 다수의 골절과 함께 골수염이 발견되어 항생제 치료를 시행하였다(Fig. 3B). 입원 중 항생제 사용에도 불구하고 혈압 저하 및 소변량 감소를 보이며 패혈증 쇼크로 진행하였고, 패혈증과 함께 고혈당 상태가 지속되었다. 당시 혈당은 566 mg/dL까지 상승하였으며, 혈액 검사 상 Insulin 7,050 uIU/mL, C-peptide 14.66 ng/mL로 관찰되었다. 고혈당에 대한 치료로 인

슐린(regular insulin)을 0.8 IU부터 점차 증량하여 지속 정맥 주입하였으나, 고혈당은 지속되었다. 이후 패혈성 쇼크로 승압제 사용에도 저혈압 및 서맥이 반복되었고, 다발성 장기 부전으로 인해 신부전이 진행되어 지속

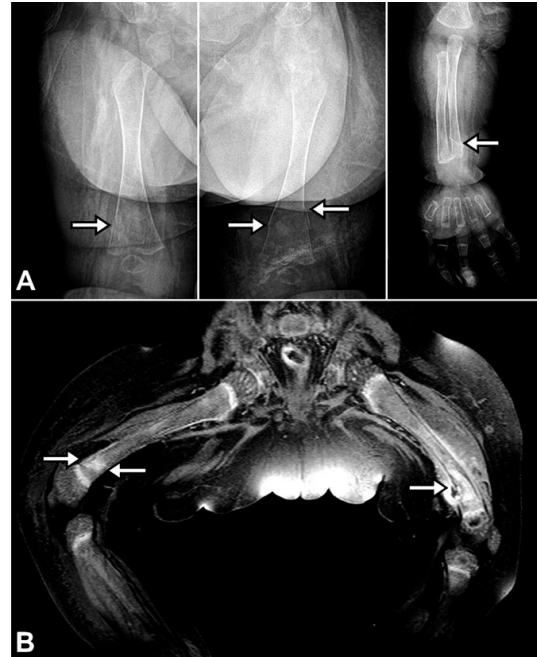


Fig. 3. (A) Radiograph at 12 months of age shows diffuse osteopenia and multiple fracture lines of both distal femur and right distal ulna. (B) Magnetic resonance imaging at 12 months of age shows bilateral femoral shaft fractures with localized osteomyelitis of the left femur.

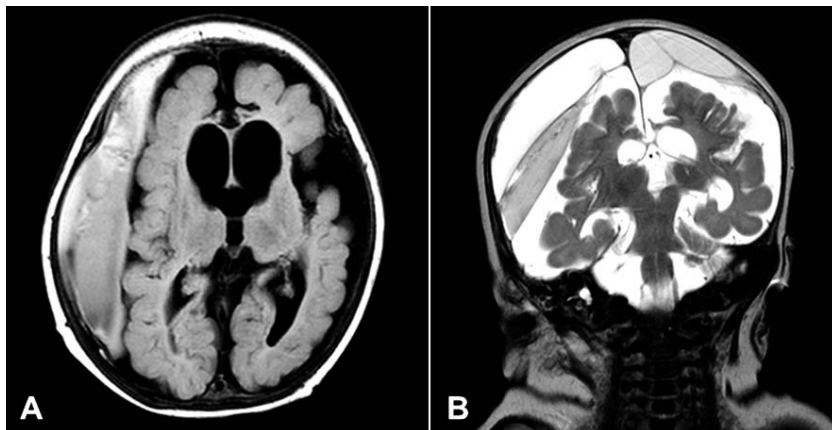


Fig. 2. (A, B) Magnetic resonance imaging of brain at 4 months of age shows diffuse brain atrophy with ventriculomegaly and multistage subdural hemorrhages on T2 weighted images.

적 신 대체요법(continuous renal replacement therapy, CRRT)을 시작하였으나 생후 14개월에 사망하였다.

고 찰

OTC 결핍증의 전형적인 임상 양상은 출생 당시에는 특별한 이상이 없던 신생아가 점차 심한 보챔, 수유 거부, 반복적인 구토와 함께 의식의 변화를 나타내는 것이며, 대부분 생후 24-48시간 후에 상기 증상이 나타나고, 근긴장 저하, 호흡 부전, 경련, 기면, 혼수로 진행하여 사망에 이르게 된다^{4,15,16}. 이러한 경과를 주로 남아에서 나타나는데, 이는 OTC 결핍증이 반성 유전을 함으로써 남아에서는 효소의 완전 결핍이 발생하기 때문이다. 효소의 완전 결핍은 신생아기에 조절되지 않는 고암모니아 혈증을 유발하여 이로 인한 신경학적 증상이 급격하게 진행되게 된다. 반면에 이형접합자(heterozygote)인 여아의 경우에는 돌연변이 대립유전자가 있는 X 염색체와 정상 대립유전자가 있는 X 염색체 중 어떤 X 염색체가 활성화되는 지에 따라 임상 양상이 달라지게 된다^{4,6}. 대부분은 여아의 경우 정상 대립유전자가 있는 X 염색체가 활성화되기 때문에 증상이 없지만, 약 15%의 환자에서는 돌연변이 대립유전자가 있는 X 염색체가 활성화되어 OTC 부분 결핍이 발생하며, 고단백식이나 감염, 스트레스, 외상 등에 의해 신경학적 증상이 나타나게 된다. 증상 발현 시기는 신생아기부터 성인까지 다양한 시기에 걸쳐 간헐적으로 나타나고, 남아에 비해 증상도 경하게 관찰된다^{4,17,18}.

본 증례의 환자는 산전 진찰에서 뚜렷한 이상 소견은 관찰되지 않았으나 생후 4일 제부터 의식의 변화, 무호흡 등의 증상이 나타난 남아이다. 고암모니아 혈증으로 인해 혼수 상태 및 경련이 발생하였고, 이후 고암모니아 혈증이 호전된 후에도 경련이 지속되었으며, 발달이 지연되는 경과를 보였다. 1999년 Maestri 등⁵)은 신생아시기에 증상이 나타난 OTC 결핍증 환자들에 대한 연구에서 생존한 환자와 사망한 환자의 차이를 비교하였고, 그 결과 증상의 시작 시간이 각 각 생후 73.5시간(12-240시간)과 생후 50.4시간(12-240시간)으로 생존한 환자 그룹에서 사망한 환자 그룹보다 임상 증

상이 더 느리게 나타난 것이 대해 보고하였다. 이는 출생 후 독성 물질의 축적 속도에 따른 영향이라고 생각된다. 환자의 경우 정확한 증상 발생 시간을 알 수 없으나 생후 3일 이후에 증상이 발생한 것으로 추정되어 그보다 이른 시기에 증상이 나타난 환자와 비교하였을 때 생존률이 높았던 것으로 판단된다. Msall 등¹⁹)은 요소 회로 대사 이상 질환을 가지고 있는 신생아에서 뇌 손상 및 지능 저하에 대한 예후는 암모니아 농도의 높은 정도가 아니라 고암모니아 혈증의 지속 기간과 관련이 있다고 보고하였다. 또한 그 외 다른 문헌에서도 신생아에서 200 $\mu\text{mol/L}$ 이상의 고암모니아 혈증은 뇌부종 및 비가역성 신경 손상을 일으키며 뇌병증을 유발한다고 보고하였고, 암모니아 혈증의 정도와 뇌병증 상태의 지속 기간이 신경학적 예후와 직접 연관이 있는 것으로 나타났다^{11,12}. 그렇기 때문에 의식의 변화, 구토 등의 증상이 있을 경우에는 OTC 결핍증을 의심하고, 빠른 진단을 통해 고암모니아 혈증 및 신경학적 증상을 회복시키는 것이 중요하다. 본 증례의 경우, 환자가 요소 회로 대사 이상이라는 것을 진단하고 바로 CVVH를 적용하였으나, 고암모니아 혈증이 2-3일 간 지속되었고, 이후 암모니아가 정상화된 이후에도 환자는 간헐적으로 경련을 보이며, 운동 및 언어, 사회 발달이 모두 지연되는 신경학적 경과를 보였다.

환자는 단백 제거 분류와 특수 분류, 일반 분류를 이용하여 혼합수유를 하며, 생후 53일 쯤 퇴원하였고, 이후 외래에서 추적한 혈중 암모니아 농도는 22.3-102.1 mmol/L 로 유지되었다. 생후 12개월 무렵 좌측 대퇴골의 골절과 함께 감염이 진행하였고, 항생제 치료와 고혈당 조절을 위한 인슐린 치료 중 사망하였는데, OTC 결핍증에서 고혈당과 관련된 예후에 대한 보고는 없었으나 프로피온산혈증과 메틸말론산혈증에서 고혈당이 동반된 경우에는 치사율이 높으며, 예후가 불량한 것으로 알려져 있다. 프로피온산혈증과 메틸말론산혈증의 경우 종종 비정상적인 탄수화물 대사로 인해 저혈당이 발생하는 것으로 알려져 있으나, 고혈당은 드물게 관찰된다. 메틸말론산혈증에서 인슐린 수용체의 부전과 같은 생화학적 이상 소견이 고혈당에 관여할 것이라는 가설이 있지만, 고혈당이 발생하는 기전에 대하여 명확히 밝혀져 있지 않았다^{13,14}. 본 증례의 환자도 혈액 검사 상

혈중 인슐린 농도 및 C-peptide 농도의 감소가 관찰되지 않아, 인슐린 수용체의 부전 등의 생화학적 이상 소견이 고혈당을 유발했을 가능성이 있을 것으로 보인다. 하지만 패혈증으로 인한 쇼크가 발생하였고, 다발성 장기부전으로 진행하여 사망에 이르게 된 점을 고려하였을 때, 채장 손상에 의한 가능성도 배제할 수 없을 것으로 보인다. OTC 결핍증 환자에서 고혈당이 발생하는 기전과 예후에 대해서는 알려진 바가 없어 추후 이에 대한 추가적인 보고와 연구가 필요할 것으로 생각된다.

저자들은 생후 수 일 내에 의식의 변화와 구토 증상을 보이는 신생아에서 OTC 결핍증을 확진 하였으며, 직접염기서열분석법을 통해 780번과 781번 염기 사이에 CAGGCAGTGT가 삽입되는 변이를 발견하였다. 2015년 미국에서 OTC 결핍증을 일으키는 약 417개의 돌연변이에 대한 보고가 있었으나, 본 증례에서 발견된 변이는 기존에 보고된 바 없는 변이(novel mutation)이다²⁰⁾. 환자에서 관찰된 돌연변이와 임상 양상에 대한 이해는 추후 OTC 결핍 환자의 진단과 예후를 유추하는 것에 도움이 될 것으로 판단된다.

요 약

요소 회로 대사 이상은 요소 합성에 관련된 효소의 결핍으로 인해 발생하는 질환으로, ornithine과 carbamylphosphate로부터 citrulline을 생성하는 과정에 관여하는 효소인 OTC 결핍증이 가장 흔하다. OTC 결핍증은 ammonia, glutamate, glutamine, alanine 등의 축적되면서 고암모니아 혈증 및 고글루타민 혈증으로 인한 신경학적 증상이 나타나게 되며, 근긴장 저하, 호흡 부전, 경련, 기면, 혼수로 진행하여 사망에 이르게 된다. 저자들은 생후 4일 경부터 구토와 함께 의식의 저하를 보인 환자에서 직열 질량 분석법을 통해 OTC 결핍증을 진단하였고, 증상 발생 31시간 만인 생후 118시간 쯤에 지속적 정정맥 혈액여과(continuous venovenous hemofiltration, CVVH)을 적용하여 고암모니아 혈증을 치료하였다. 또한 직접염기서열분석법을 통해 780번과 781번 염기 사이에 CAGGCAGTGT가 삽입되는 변이(c.780_781insCAGGCAGTGT (p.Ile261Glnfs*35))를 발견하였다. 환자는 4일 간의

CVVH 이후 혈중 암모니아 농도와 의식이 호전되어 생후 53일 쯤 퇴원하였으나, 생후 12개월 경 좌측 대퇴골의 골절과 골수염이 발생하였고, 이후 패혈증 쇼크, 고혈당, 다발성 장기부전으로 사망하였다. 이에 저자들은 OTC 결핍증 환자에서 CVVH 치료 및 패혈증과 당뇨를 경험하였고, 유전자 검사에서 이전에 보고된 바 없는 새로운 변이를 확인하였기에 증례를 보고하는 바이다.

참고문헌

- 1) Gordon N. Ornithine transcarbamylase deficiency: a urea cycle defect. *Eur J Paediatr Neurol* 2003;7:115-21.
- 2) Enns GM, Berry SA, Berry GT, Rhead WJ, Brusilow SW, Hamosh A. Survival after treatment with phenylacetate and benzoate for urea-cycle disorders. *N Engl J Med* 2007;356:2282-92.
- 3) Brusilow SW, Horwich AL. Urea cycle enzymes. In: Scriver CR, Beaudet AL, Sly WS, Valle D, editors. *The metabolic and molecular bases of inherited disease*. 8th ed. New York: McGraw-Hill, 2001:1909-63.
- 4) Brusilow SW, Maestri NE. Urea cycle disorders: diagnosis, pathophysiology, and therapy. *Adv Pediatr* 1996; 43:127-70.
- 5) Maestri NE, Clissold D, Brusilow SW. Neonatal onset ornithine transcarbamylase deficiency: A retrospective analysis. *J Pediatr* 1999;134:268-72.
- 6) Kim JA, Kim JS, Huh R, Cho SY, Jin DK. A Case of Ornithine Transcarbamylase Deficiency in 11-month-old Female who Presented Periodic Vomiting and Intermittent Consciousness Change. *Journal of the Korean Society of Inherited Metabolic Disease* 2015;15:165-70.
- 7) 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.
- 8) Schultz RE, Salo MK. Under recognition of late onset ornithine transcarbamylase deficiency. *Arch Dis Child* 2000;82:390-1.
- 9) Kim G-H, Yoo H-W. Molecular Characterization in Korean Patients with Inborn Error of Urea Cycle. *Journal of the Korean Society of Inherited Metabolic Disease* 2005;5:88-93.
- 10) 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;60:501-7.
- 11) Auron A, Brophy PD. Hyperammonemia in review: pathophysiology, diagnosis, and treatment. *Pediatr Nephrol* 2012;27:207-22.
 - 12) Cagnon L, Braissant O. Hyperammonemia-induced toxicity for the developing central nervous system. *Brain Res Rev* 2007;56:183-97.
 - 13) Filippi L, Gozzini E, Cavicchi C, Morrone A, Fiorini P, Donzelli G, et al. Insulin-resistant hyperglycaemia complicating neonatal onset of methylmalonic and propionic acidemias. *J Inher Metab Dis* 2009;32 Suppl 1:S179-86.
 - 14) Dweikat IM, Naser EN, Abu Libdeh AI, Naser OJ, Abu Gharbieh NN, Maraqa NF, et al. Propionic acidemia mimicking diabetic ketoacidosis. *Brain Dev* 2011;33:428-31.
 - 15) Matsuda I, Nagata N, Matsuura T, Oyanagi K, Tada K, Narisawa K, et al. Retrospective survey of urea cycle disorders: Part 1. Clinical and laboratory observations of thirty-two Japanese male patients with ornithine transcarbamylase deficiency. *Am J Med Genet* 1991;38:85-9.
 - 16) Myers JH, Shook JE. Vomiting, ataxia, and altered mental status in an adolescent: late-onset ornithine transcarbamylase deficiency. *Am J Emerg Med* 1996;14:553-7.
 - 17) Tuchman M, Holzknecht RA. Heterogeneity of patients with late onset ornithine transcarbamylase deficiency. *Clin Invest Med* 1991;14:320-4.
 - 18) Legras A, Labarthe F, Maillot F, Garrigue MA, Kouatchet A, Ogier de Baulny H. Late diagnosis of ornithine transcarbamylase defect in three related female patients: polymorphic presentations. *Crit Care Med* 2002;30:241-4.
 - 19) Msall M, Batshaw ML, Suss R, Brusilow SW, Mellits ED. Neurologic outcome in children with inborn errors of urea synthesis. Outcome of urea-cycle enzymopathies. *N Engl J Med* 1984;310:1500-5.
 - 20) 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.