

# 신생아 후기에 증상을 발현하여 비교적 양호한 예후를 보이는 Carbamoyl Phosphate Synthetase 1 Deficiency 1례

성균관대학교 의과대학 삼성서울병원 소아청소년과<sup>1</sup>, 녹십자 지놈<sup>2</sup>  
성균관대학교 의과대학 삼성서울병원 영상의학과<sup>3</sup>

박에스더<sup>1</sup> · 김민선<sup>1</sup> · 송아리<sup>1</sup> · 임민지<sup>1</sup> · 장자현<sup>2</sup> · 김지혜<sup>3</sup> · 조성윤<sup>1\*</sup> · 진동규<sup>1\*</sup>

## A Case of Carbamoyl Phosphate Synthetase 1 Deficiency with a Relatively Good Prognosis Presented in the Late Neonatal Period

Esther Park<sup>1</sup>, Min-sun Kim<sup>1</sup>, Ari Song<sup>1</sup>, Min Ji Im<sup>1</sup>  
Ja-Hyun Jang<sup>2</sup>, Ji Hye Kim<sup>3</sup>, Sung Yoon Cho<sup>1</sup>, Dong-Kyu Jin<sup>1</sup>

Department of Pediatrics<sup>1</sup>, Sungkyunkwan University School of Medicine, Seoul, Republic of Korea  
Genome Research Center<sup>2</sup>, Green Cross Genome, Yong-in, Republic of Korea  
Department of Radiology and Center for Imaging Science<sup>3</sup>, Samsung Medical Center,  
Sungkyunkwan University School of Medicine, Seoul, Korea

Carbamoyl phosphate synthetase 1 deficiency (CPS1D) is a rare autosomal recessive urea cycle disorder characterized by hyperammonemia. CPS1D is caused by mutations in the CPS1 gene on chromosome 2q35. Based on the age of onset, there are two phenotypes: the neonatal type and the delayed-onset type. The severity of clinical manifestation depends on the degree of CPS1 residual enzymatic activity, and can result in hyperammonemia and neurological dysfunction. We report a case of CPS1D in a neonate who developed vomiting, decreased consciousness and hyperammonemia at 25th day after birth. She showed excellent response to treatment including hydration, ammonia-lowering drugs and a low-protein diet without hemodialysis. Her growth, development and neurological outcomes were fair at the last follow-up at 17 months of age.

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

### 서 론

Carbamoyl phosphate synthetase 1 (CPS1) 결핍은 고암모니아혈증을 특징으로 하는 요소 회로 이상 질환(urea cycle disorder, UCD) 중 하나로 상염색체 열성으로 유전되며 2q35 염색체에 존재하는 CPS1 유

전자의 돌연변이로 인해 발생된다. CPS1은 요소 회로의 첫 번째 단계에 포함되는 미토콘드리아 기질 효소로 간세포 및 장 점막의 상피 세포에서 발현된다. CPS1 결핍의 임상 양상의 중증도는 효소 활성 결핍의 정도에 따라 다를 수 있다. 주된 증상은 고암모니아혈증으로 인해 발생하며 심각한 경우 신경 기능 이상을 초래하게 된다<sup>1)</sup>. CPS1 결핍은 발병 연령에 따라 신생아 시기에 증상이 발현하는 신생아형과 신생아기 이후에 발현하는 지연형으로 나뉜다. 신생아형은 출생시에는 무증상이나 수일 내로 점차 수유 거부, 저체온증, 구토, 근긴장 저

\*Two authors contributed equally to this study.  
책임저자: 조성윤, 서울시 강남구 일원로 81  
성균관대학교 의과대학 삼성서울병원 소아청소년과  
Tel: 02)6190-5227, Fax: 02)3410-0043  
E-mail: sungyoon.cho@samsung.com

하, 경련, 혼수 및 사망까지 이를 수 있다. 지연형은 신생아형에 비해 드물고 신생아 시기 이후에 식욕 감퇴, 만성적 구토, 저긴장증, 지능장애, 성장부진을 보이며 반복적, 간헐적으로 고암모니아 혼수가 동반되나, 증상이 경한 경우도 있으며 성인이 된 후에 첫 증상이 나타나기도 한다<sup>2,3)</sup>. 본 증례에서는 생후 한달 무렵에 구토, 의식 저하, 고암모니아혈증을 보여 시행한 targeted gene panel sequencing을 통해 CPS1 결핍을 확진한 환자의 17개월까지의 경과에 대해 보고하는 바이다.

## 증 례

환자는 재태연령 37주 4일, 출생체중 3,690 g, 제왕절개로 출생하였다. 산전 진찰에서 특이소견은 없었고, 근친 결혼은 아니었으며, 특별한 가족력은 없었다. 생후 3일에 실시한 신생아 선별검사 결과는 정상이었으며 분유수유를 지속하던 중, 생후 25일째에 하루에 6번 이상의 다량의 비분출성, 비담즙성 구토가 시작되었으며, 구토가 지속되고 소변량이 감소하기 시작하였고 생후 32일째에는 자극에 반응 없이 의식이 처져 타 병원을 거쳐 삼성서울병원으로 전원 되었다. 신체 진찰 상 대광 반사는 정상이었으며, 결막에 빈혈 소견 및 공막에 황달 소견은 관찰되지 않았다. 호흡음은 양쪽에서 대칭적으로 청진 되었으며, 심음은 규칙적이었고, 심잡음은 들리지 않았다. 약간의 복부 팽만이 관찰되었고, 간은 늑골 하에서 1 cm 정도 만져졌으며 비장비대는 없었다. 신경학적 검진 상 기면 상태의 의식 저하를 보였고, 양쪽 무릎반사 저하가 관찰되었다. 활력 증후는 혈압 87/42 mmHg, 맥박수 129회/1분, 산소포화도 100%, 체온 36.2°C이었다.

혈액 검사 상 백혈구 수 12,940/mm<sup>3</sup> (참고치, 3,800-10,508/mm<sup>3</sup>), 혈색소 13.0 g/dL (참고치, 13.6-17.4 g/dL), 혈소판 수 723,000/mm<sup>3</sup> (참고치, 141,000-316,000/mm<sup>3</sup>) 이었다. 혈청 생화학 검사 상, AST/ALT 27/78 unit/L (참고치, 0-40 unit/L), BUN/Creatinine 12.1/0.34 mg/dL (참고치, 8-22/0.6-1.1 mg/dL), glucose 77 mg/dL (참고치, 70-109 mg/dL), 모세정맥혈 가스 분석 상 pH 7.394, PCO<sub>2</sub> 32.2 mmHg, HCO<sub>3</sub> 19.2 mmol/L, base excess

-4.6 mmol/L, 혈청 전해질 농도는 나트륨 143 mEq/L (참고치, 136-145 mEq/L), 칼륨 6.3 mEq/L (참고치, 3.5-5.1 mEq/L), 칼슘 10.6 mg/dL (참고치, 8.4-10.2 mg/dL), 인 6.4 mg/dL (참고치, 2.5-4.5 mg/dL), C-반응단백 0.3 mg/dL (참고치, 0.0-0.3 mg/dL) 이었다. 암모니아는 354 μmol/L (참고치, 14.7-55.3 μmol/L)로 고암모니아혈증이 확인되었다. 뇌척수액 배양 검사, 호흡기 바이러스 검사, 혈액 배양 검사, 소변 배양 검사 결과는 모두 음성이었다. 고암모니아혈증에 대하여 금식, 수액 공급, 관장을 시행하였다. 또한 내원 당시 환자가 기면 상태로 뇌수막염 등의 감염 배제되지 않아 ampicillin, gentamycin, metronidazole 항생제 치료를 시작하였다. 전원 되자마자 확인된 고암모니아혈증에 대해 지속적 신대체 요법을 준비하던 중 수액 치료와 관장만으로 입원 6시간 뒤에 암모니아는 295.1 μmol/L, 입원 11시간 뒤에 암모니아 116.0 μmol/L로 감소하였고 의식 상태 회복하는 추세를 보여서 지속적 신대체 요법은 시행하지 않았고 소듐 벤조에이트(sodium benzoate 480 mg/kg/day) 복용을 시작하였다. 입원 3일째에는 혈중 암모니아 32.3 μmol/L로 감소하여 총정맥영양법에 단백질 1 g/kg/day을 포함하였다. 입원 4일째, 혈중 암모니아 23.5 μmol/L로 총정맥영양법에 단백질 1.7 g/kg/day으로 증량, 소듐 벤조에이트 유지하였으며 의식은 기면 상태에서 명료하게 회복되었고, 양쪽 무릎반사도 정상 소견 관찰되었다. 이후 장관 영양을 시행하여 입원 14일째 경구 투여를 통한 충분한 장관영양에 도달하였으며 혈중 암모니아는 100 μmol/L 미만으로 유지되어 단백질 2 g/kg/day로 증량하였으며 혈중 암모니아 수치 정상 범위로 유지되어 초기에 고암모니아혈증이 탈수로 인해 발생했을 가능성이 있어 입원 16일째 조심스럽게 소듐 벤조에이트 복용을 중단하였으나 2일뒤에 다시 혈중 암모니아 143.0 μmol/L로 증가하여 초기 치료 용량으로 소듐 벤조에이트(sodium benzoate 420 mg/kg/day) 재 복용 시작 후 암모니아 수치를 감시하면서 용량을 조절하였다(Fig. 1).

전원 직후(생후 33일)에 시행한 혈장 아미노산 분석 결과에서는 알라닌만 636 μmol/L (정상 범위, 143-439 μmol/L)로 정도로 증가하였다. 생후 45일에 시행

- 박에스터 외 7인: 신생아 후기에 증상을 발현하여 비교적 양호한 예후를 보이는 CPS1D 1례 -

한 뇌 자기공명영상 결과에서 기저핵과 뇌 백질에 T2에서 고신호 강도 소견 보였다(Fig. 2). 생후 52일째 재시행한 혈장 아미노산 분석 결과 시트룰린 6  $\mu\text{mol/L}$  (정상 범위, 3-35  $\mu\text{mol/L}$ ), 아르기닌 30  $\mu\text{mol/L}$  (정상 범위, 12-133  $\mu\text{mol/L}$ )로 정상 범위였고, 알라닌 1,029  $\mu\text{mol/L}$  (정상 범위, 143-439  $\mu\text{mol/L}$ ), 글루

타민 1245  $\mu\text{mol/L}$  (정상 범위, 246-1182  $\mu\text{mol/L}$ )로 증가 소견 보였다. 소변 유기산 분석상 오르토산(otic acid)은 검출되지 않았으며, 혈장 아미노산 분석상 시트룰린 낮은 정상 범위이며 글루타민과 알라닌은 증가하였다. 이를 통해 요소회로 대사이상증 중에 CPS1 결핍 혹은 NAGS (N-acetylglutamate syn-

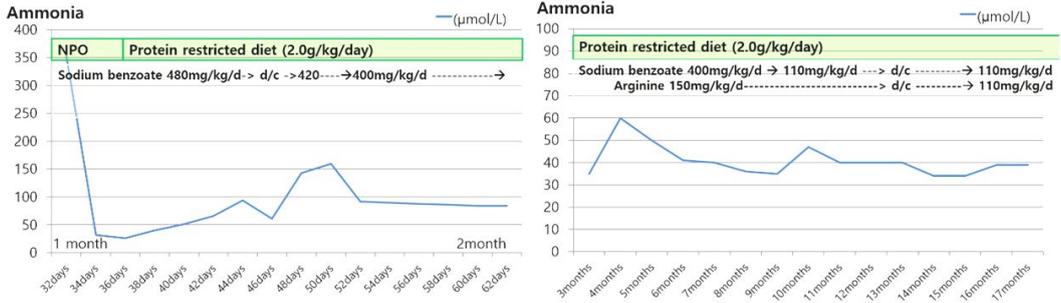


Fig. 1. Serum ammonia levels of a patient with carbamoyl phosphate synthetase 1 deficiency.

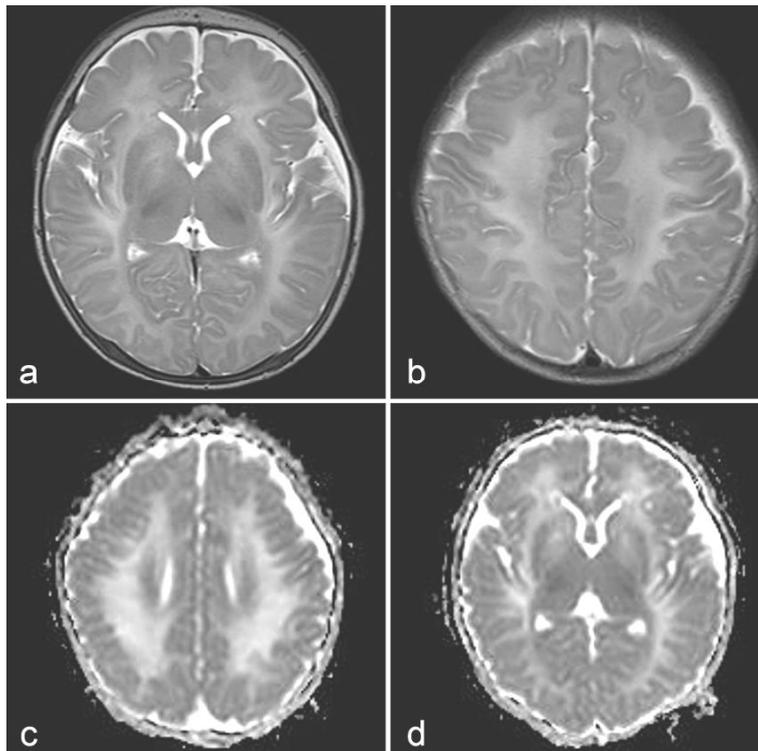
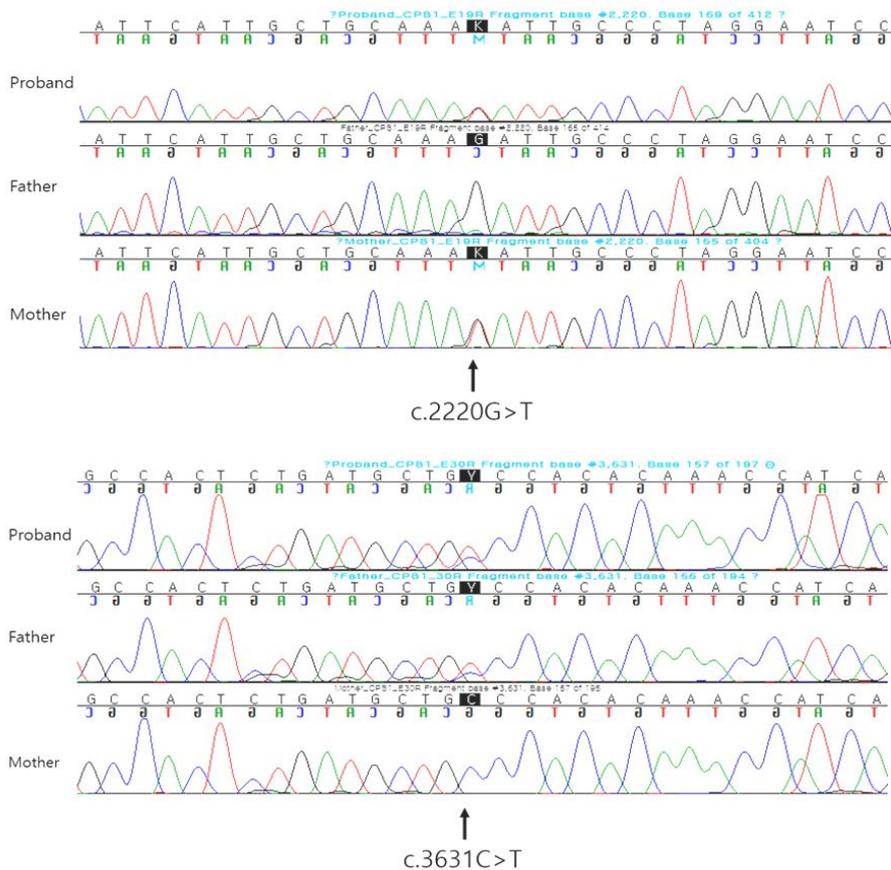


Fig. 2. Brain magnetic resonance imaging (MRI) at the age of 45 days. MRI revealed extensive abnormalities in the bilateral white matter and bilateral basal ganglia suggesting metabolic vasogenic edema. (a and b) High signal intensity on T2-weighted imaging; (c and d) high signal intensity on apparent diffusion coefficient imaging.

these deficiency) 결핍이 의심되었다.

CPS1 유전자는 43개의 엑손으로 이루어진 비교적 큰 유전자로, CPS1 결핍을 비롯하여 NAGS 결핍증을 포함한 요소 회로 이상 질환과 관련된 여러 유전자들 동시에 살펴보기 위해서 targeted gene panel sequencing을 시행하였다. 말초 혈액으로부터 genomic DNA를 추출하였고, 라이브러리는 임상 관련성 있는 12 Mb 영역 및 4,813개의 유전자를 포함하는 TruSight One 시퀀싱 패널을 사용하여 이루어졌으며 Illumina Next Seq plat form을 사용하여 대규모 병렬 시퀀싱이 시행되었다. Picard-tool 1.96을 사용하여 중복읽기가 제거되었고 변형은 variant effect predictor와 dbNSFP에 의해 주석 처리되었고 소수의 대립유전자 빈도가 1% 이상인 일반적인 변이형은 일반 데이터베이스(1000

Genome Project, Exome variant server, Exome Aggregation Consortium)에 의해 필터링 되었다<sup>4,5)</sup>. 그 결과 CPS1 유전자에서 두 개의 변이 c.2220G>T (p.Lys740Asn)와 c.3631C>T (p.Pro1211Ser)가 이형접합체로 발견되었다. 이 변이들은 기존에 보고되지 않은 새로운 변이이며 KRGDB (Korean Reference Genome database, <http://152.99.75.168/KRGDB>) 1,722명, 1000G database (<http://phase3browser.1000genomes.org/>) 1,000명, ESP6500 database (<http://evs.gs.washington.edu/EVS/>) 6,503명, ExAC database (<http://exac.broadinstitute.org>) 60,706명의 대조군 결과에서 발견되지 않았고, Sanger sequencing을 통해 환자에서는 복합 이형 접합체로, 아버지와 어머니는 이형 접합체로 확인되었다(Fig. 3).



**Fig. 3.** Compound heterozygous mutations, c.2220G>T (p.Lys740Asn) and c.3631C>T (p.Pro1211Ser) in CPS1, were found in the proband, and the parents were heterozygous carriers.

생후 53일째 경구 투여를 통한 수유가 가능하며 경구 약물 요법(sodium benzoate 400 mg/kg/day)을 통해 혈중 암모니아 100  $\mu\text{mol/L}$  미만으로 안정적으로 유지되어 퇴원하였다. 이후 응급실 혹은 병동을 내원하지 않고 정기적으로 외래 추적 관찰하였다. 외래 추적 관찰 중, targeted gene panel sequencing 검사를 통해서 CPS1 결핍 진단되어 생후 5개월에 경구 약물 요법인 아르기닌(arginine 150 mg/kg/day #3)을 추가 복용하기 시작했다. 생후 13개월에 체중 11 kg (75-90백분위수), 신장 78.4 cm (75-90백분위수), 머리 둘레 46.4 cm (75백분위수)으로 성장 양호하였으며 (Fig. 4), 대운동 발달에 있어서는 혼자서 잘 걸었고, 소운동 발달은 입방체를 2개 쌓을 수 있었으며 원하는 것을 손가락으로 가리키며 달라고 하는 사회적 행동이 가능하였다. 또한 엄마, 아빠 이외에 다른 말을 몇 개 정도 할 수 있는 정도의 언어 발달 상태를 보였다. 경구 약물요법으로 생후 13개월, 소듐 벤조에이트(sodium benzoate 97 mg/kg/day), 아르기닌(arginine 120 mg/

kg/day #3) 복용, 저단백식이 단백질 2 g/kg/day 유지하며 혈중 암모니아 50  $\mu\text{mol/L}$  (참고치, 14.7-55.3  $\mu\text{mol/L}$ ) 미만으로 정상 범위를 유지하였고 혈장 아미노산 분석 결과 알라닌만 831  $\mu\text{mol/L}$  (정상 범위, 143-439  $\mu\text{mol/L}$ )로 경도 증가되었고 글루타민 891  $\mu\text{mol/L}$  (정상 범위, 246-1,182  $\mu\text{mol/L}$ )으로 정상 소견 보였다. 생후 13개월부터 경구 약물 요법(소듐 벤조에이트, 아르기닌) 시행하지 않고 생후 16개월째에 시행한 검사에서 혈중 암모니아는 39.1  $\mu\text{mol/L}$  (참고치, 14.7-55.3  $\mu\text{mol/L}$ )으로 정상 범위를 유지하였으나(Fig. 1), 본 증례의 환자는 신생아 시기에 고암모니아혈증을 보였고, 분자유전학적으로 CPS1 결핍을 진단받았기에 저단백식이와 약물 치료(sodium benzoate 110 mg/kg/day, arginine 110 mg/kg/day #3)를 유지하며 추적 관찰 중이다.

## 고 찰

본 증례의 환자는 생후 25일경, 즉 신생아 후기에 증상이 발현하였고 생화학적 조건에서 고암모니아혈증, 낮은 정상 범위의 시트룰린, 글루타민이 증가, 소변 오르토탄(otic acid) 미검출, 뇌 자기공명 영상 결과 기저핵과 뇌 백질에 T2에서 고신호 강도 소견 보여, 요소 회로질환 중 CPS1 결핍과 NAGS 결핍을 감별하기 위해 targeted gene panel sequencing을 시행하였으며 CPS1 유전자에서 기존에 보고되지 않은 새로운 복합 이형 점 돌연변이가 확인되었다. CPS1 결핍은 CPS1 효소의 유전자의 돌연변이의 종류에 따라 활성이 완전히 소실되는 경우부터, 정상인에 비해 저하되었으나 어느 정도의 활성이 남아있는 경우까지 다양한 임상 양상이 나타나며, 이에 따라 질환의 양상도 여러가지 중증도를 가지게 된다<sup>6,7)</sup>. 신생아형은 대부분 특징적인 생화학 조건인 심한 고암모니아혈증을 보이며 심한 임상 양상 및 나쁜 예후를 보인다<sup>7)</sup>. Burgard, P 등에 의하면 35년 이상 관찰 연구 결과, 신생아형 CPS1 결핍 환자는 영구적인 질병 발현 및 조기 사망의 위험이 높았다<sup>8)</sup>. 반면 지연형은 영아에서 성인까지 다양한 나이에서 증상이 발생할 수 있으나 영아 시기에 나타나는 경우는 드물다<sup>9)</sup>. 또한 경증에서 중증까지 다양한 임상 양상을

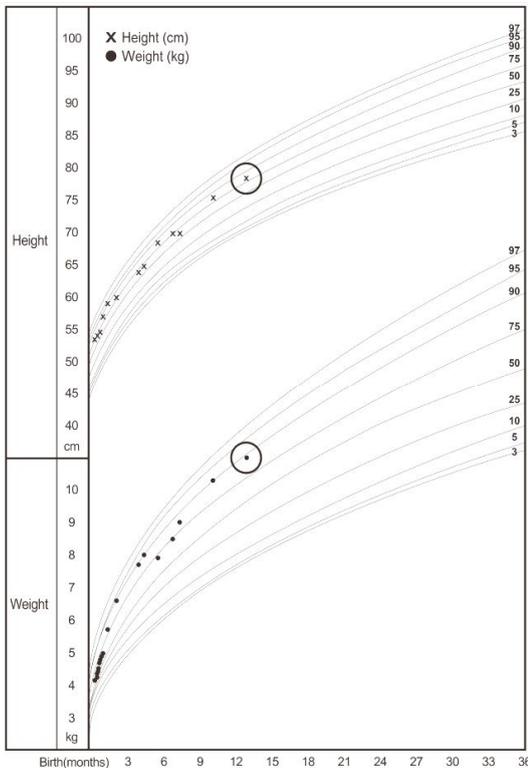


Fig. 4. Growth curve.

보여 조기 진단이 어려우며 바이러스 감염, 고단백 식이, 또는 수술, 외상, 임신 등의 이화작용 스트레스가 고암모니아혈증을 유발하고 병의 진행을 악화시킬 수 있다<sup>2,3)</sup>.

Kurokawa 등에 의하면 CPS1 결핍이 진단된 18명의 환자 중 15명은 신생아형, 3명은 지연형으로 각각 발병 나이의 범위는 0-9일, 13-45세 이었다<sup>10)</sup>. Ali, E.Z 등의 연구에서 신생아형의 발병 나이는 1-7일이었<sup>2)</sup>. 또한 다른 증례에서 지연형 CPS1 결핍 환자의 발병 나이는 9-32세 이었다. 이처럼 지연형에서 영아 시기에 발병한 사례는 드물며, Rapp 등과 Ono 등에서 지연형의 발병 나이는 각각 9개월, 1개월이다<sup>9,11)</sup>. Ono 등에서는 초기 영아시기인 1개월에 의식저하, 고암모니아혈증이 발생하였다. 증상이 발생하였을 당시 고암모니아혈증은 500  $\mu\text{mol/L}$  (참고치, 14.7-55.3  $\mu\text{mol/L}$ )이었으며 지속적 신대체 요법, 단백질 제거 식이, 소듐 벤조에이트, 아르기닌 투여로 혈청 암모니아 수치가 점차 감소하여 입원 4일째 투석을 중단하였고, 의식 저하도 회복하여 단계적으로 단백질 식이를 시작하였다. 생후 3개월에 저단백식이 단백질 1.2 g/kg/day 유지, 소듐 벤조에이트, 아르기닌 복용하여 혈청 암모니아 정상 범위를 유지하여 퇴원하였다. 분자 유전학적 검사를 통해 c.2407C>G (p.R803G)와 c.3784C>T (p.R1262\*)가 이형접합체로 발견되었다. 생후 15개월까지 추적 관찰한 결과 경구 약물요법 및 저단백식을 유지하며 혈중 암모니아 40  $\mu\text{mol/L}$  (참고치, 14.7-55.3  $\mu\text{mol/L}$ ) 미만으로 정상 범위를 유지하였으며 발달 및 성장도 양호하였다<sup>11)</sup>. 본 증례에서는 생후 25일경 구토 증상이 발생하였고 생후 32일경 의식 저하, 고암모니아혈증이 발생하였기에 Ono 등에서 보고한 증례와 비슷한 나이에 발병하였으며 생후 17개월까지 관찰한 결과 경한 임상 양상 및 경과를 보였다. Ono 등과 본 증례의 환자의 경우 CPS1 효소 활성이 남아 있어 경한 임상 양상을 보였을 것으로 생각된다.

CPS1 결핍의 진단은 주로 임상소견과 검사실 소견을 바탕으로 하며 특징적인 생화학적 소견으로 고암모니아혈증과 낮은 혈청 시트룰린과 아르기닌 농도, 높은 글루타민 농도가 확인되고, 소변검사결과 증가된 트랜스아미나제 농도, 정상 또는 감소된 오르트산 농도를

확인할 수 있다. 요소회로 이상 질환 중 하나인 NAGS 결핍도 CPS1 결핍과 동일한 생화학적 결과를 보이기에 두 질환의 감별을 위해 분자 유전학적 진단이 중요하다<sup>10)</sup>. 본 증례에서 두 질환의 감별을 위해 targeted gene panel sequencing을 시행하였고 CPS1 유전자에서 기존에 보고되지 않은 두 개의 변이 c.2220G>T (p.Lys740Asn)와 c.3631C>T (p.Pro1211Ser)가 이형접합체로 발견되었다. 각각 bicarbonate phosphorylation과 carbamate phosphorylation domain의 missense 돌연변이로 CPS1 효소의 기능장애를 일으키는 기전 및 CPS1 효소의 활성에 어떠한 영향을 주는지에 대해서 추가 연구가 필요하다<sup>12)</sup>.

CPS1 결핍의 치료는 고암모니아혈증을 신속하게 교정하는 것으로 신경학적인 예후에 매우 중요하다. 고암모니아혈증의 조기 발견 및 고열량 섭취, 경구 약물 치료, 투석 등의 치료로 신경학적 합병증을 최소화할 수 있지만 잦은 고암모니아혈증은 신경학적 합병증을 충분히 막을 수 없고, 환자와 보호자의 삶의 질을 떨어뜨린다. 따라서 이러한 환자에서는 간식 및 간세포 이식술이 고려 될 수 있다<sup>3,7)</sup>. 장기적인 치료 목표는 고암모니아혈증의 재발을 예방하고 정상적인 성장과 발달을 하는 것이다<sup>3)</sup>.

본 증례의 환자는 지속적 신대체 요법치료 없이 금식, 수액치료 및 경구 약물 요법(소듐 벤조에이트, 아르기닌)으로 고암모니아혈증 및 임상 증상의 호전을 보였으며 생후 17개월까지 비교적 양호한 발달 상태를 보이는 경한 임상 양상을 보이고 있다. 추후 암모니아 수치 및 발달 등에 대한 지속적인 추적 관찰이 필요하겠다. 또한 신생아 후기 혹은 영아기에 고암모니아혈증이 발생하여 CPS1 결핍 진단된 증례 보고가 적어 앞으로 이러한 환자들에 대한 장기적인 관찰에 대한 연구가 필요하다.

## 요 약

Carbamoyl phosphate synthetase 1 (CPS1) 결핍은 고암모니아혈증을 특징으로 하는 요소 회로 이상 질환 중 하나로 상염색체 열성으로 유전되며 2q35 염색체에 존재하는 CPS1 유전자 변이로 인해 발생된다.

CPS1 결핍은 발병 연령에 따라 신생아형과 신생아기 이후에 발생하는 지연형으로 나뉜다. CPS1 결핍의 임상 양상의 중증도는 주로 효소 활성 결핍의 정도에 따라 다를 수 있으며, 고암모니아혈증으로 신경 기능 이상 및 장애를 초래하게 된다. 본 증례는 생후 25일 즈음 구토, 의식 저하, 고암모니아혈증을 보여 시행한 생화학적, 분자유전학적 검사(targeted gene panel sequencing)를 통해 CPS1 결핍을 진단하였다. 수액 치료, 관장, 소듐 벤조에이트 치료로 고암모니아혈증 및 임상 양상 호전 보여 응급 투석을 시행하지 않았으며 생후 17개월까지 관찰한 결과 고암모니아혈증의 재발 없이 성장과 발달 및 신경학적 예후가 좋음을 보고하는 바이다.

### 참고문헌

- 1) Yang X, Shi J, Lei H, Xia B, Mu D. Neonatal-onset carbamoyl phosphate synthetase I deficiency: A case report. *Medicine (Baltimore)* 2017;96:e7365.
- 2) Ali EZ, Khalid MK, Yunus ZM, Yakob Y, Chin CB, Abd Latif K, et al. Carbamoylphosphate synthetase 1 (CPS1) deficiency: clinical, biochemical, and molecular characterization in Malaysian patients. *Eur J Pediatr* 2016;175:339-46.
- 3) Bates TR, Lewis BD, Burnett JR, So K, Mitchell A, Delriviere L, et al. Late-onset carbamoyl phosphate synthetase 1 deficiency in an adult cured by liver transplantation. *Liver Transpl* 2011;17:1481-4.
- 4) Liu X, Wu C, Li C, Boerwinkle E. dbNSFP v3.0: A One-Stop Database of Functional Predictions and Annotations for Human Nonsynonymous and Splice-Site SNVs. *Hum Mutat* 2016;37:235-41.
- 5) McLaren W, Gil L, Hunt SE, Riat HS, Ritchie GR, Thormann A, et al. The Ensembl Variant Effect Predictor. *Genome Biol* 2016;17:122.
- 6) Diez-Fernandez C, Martinez AI, Pekkala S, Barcelona B, Perez-Arellano I, Guadalajara AM, et al. Molecular characterization of carbamoyl-phosphate synthetase (CPS1) deficiency using human recombinant CPS1 as a key tool. *Hum Mutat* 2013;34:1149-59.
- 7) 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.
- 8) Burgard P, Kolker S, Haeghe G, Lindner M, Hoffmann GF. Neonatal mortality and outcome at the end of the first year of life in early onset urea cycle disorders--review and meta-analysis of observational studies published over more than 35 years. *J Inheret Metab Dis* 2016;39:219-29.
- 9) Ono H, Suto T, Kinoshita Y, Sakano T, Furue T, Ohta T. A case of carbamoyl phosphate synthetase 1 deficiency presenting symptoms at one month of age. *Brain Dev* 2009;31:779-81.
- 10) Kurokawa K, Yorifuji T, Kawai M, Momoi T, Nagasaka H, Takayanagi M, et al. Molecular and clinical analyses of Japanese patients with carbamoylphosphate synthetase 1 (CPS1) deficiency. *J Hum Genet* 2007;52:349-54.
- 11) Rapp B, Haberle J, Linnebank M, Wermuth B, Marquardt T, Harms E, et al. Genetic analysis of carbamoylphosphate synthetase I and ornithine transcarbamylase deficiency using fibroblasts. *Eur J Pediatr* 2001;160:283-7.
- 12) Diez-Fernandez C, Gallego J, Haberle J, Cervera J, Rubio V. The Study of Carbamoyl Phosphate Synthetase 1 Deficiency Sheds Light on the Mechanism for Switching On/Off the Urea Cycle. *J Genet Genomics* 2015;42:249-60.