

SLC25A13 유전자 돌연변이로 확진된 성인형 제 2형 시트룰린혈증 1례

성균관대학교 의과대학 삼성서울병원 소아청소년과¹
진단검사의학과², 영남대학교병원 소화기내과³

정민섭¹ · 양아람¹ · 김진섭¹ · 박형두² · 이현주³ · 진동규¹ · 조성윤¹

A Case of Adult-onset Type II Citrullinemia Confirmed by Mutation of *SLC25A13*

Min Sub Jeung¹, Aram Yang¹, Jinsup Kim¹, Hyung-Doo Park²
Heon Ju Lee³, Dong-Kyu Jin¹, Sung Yoon Cho¹

Department of Pediatrics¹ and Laboratory Medicine and Genetics², Samsung Medical Center, Sungkyunkwan University School of Medicine, Seoul, Republic of Korea
Department of Internal Medicine³, Yeungnam University Medical School, Taegu, Korea

Adult-onset type II citrullinemia (CTLN2) is characterized by episodes of neurologic symptoms associated with hyperammonemia leading to disorientation, irritability, seizures, and coma. CTLN2 is distinct from classical citrullinemia, which is caused by a mutation of the argininosuccinic acid synthetase (ASS) gene. The serum citrulline level is elevated, while the activity of ASS in liver tissue is decreased. CTLN2 is known to have a poor prognosis if the proper treatment is not taken. We reported a female aged 37 years who developed recurrent attacks of altered consciousness, aberrant behavior, and vomiting. We initially suspected the patient had CTLN2 because of the signs of hyperammonemic encephalopathy, such as altered mentality, memory disturbance, and aberrant behaviors provoked by exercise-induced stress and excessive intravenous amino acid administration. Through her peculiar diet preferences and laboratory findings that included hyperammonemia and citrullinemia, we diagnosed the patient as CTLN2, and *SLC25A13* sequencing revealed known compound heterozygous mutations (IVS11+1G>A, c.674C>A). Her parents were heterozygous carriers, and we identified that her older sister had the same mutations. The older sister had not experienced any episodes of hyperammonemia, but she had peculiar diet preferences. The patient and her sister have been well with conservative management. When considering the clinical course of CTLN2, it was meaningful that the older sister could be diagnosed early in an asymptomatic period and that preemptive treatment was employed. Through this case, CTLN2 should be considered in adults who present symptoms of hyperammonemic encephalopathy without a definite etiology. Because of its rare incidence and similar clinical features, CTLN2 is frequently misdiagnosed as hepatic encephalopathy, and it shows a poor prognosis due to the lack of early diagnosis and proper treatment. A high-carbohydrate diet, which is usually used to treat other urea cycle defects, can also exaggerate the clinical course of CTLN2, so proper metabolic screening tests and genetic studies should be performed.

Key words: Adult-onset type II citrullinemia (CTLN2), Hyperammonemic encephalopathy, *SLC25A13* mutation

책임저자: 조성윤, 서울시 강남구 일원로 81 성균관대학교 의과대학 삼성서울병원 소아청소년과
Tel: 02)3410-3539, Fax: 02)3410-0043, E-mail: sungyoon.cho@samsung.com

서 론

요소 회로 대사 질환이란, 아미노산 속 아미노기의 질소가 요소로 처리되는 과정을 담당하는 요소 회로의 이상으로 인해 발생하는 질환으로 요소 회로 내의 효소 결핍 및 회로의 결함으로 발생하며, 시트룰린혈증, 아르기니노숙신산혈증, 아르기닌혈증 등이 포함된다. 그 중 대표적인 요소 회로 대사 질환으로 알려진 시트룰린혈증은 상염색체 열성으로 유전되는 질환으로, 두 가지 형태로 분류된다. 제 1형 시트룰린혈증은 시트룰린을 아르기니노숙신산으로 전환하는 효소인 아르기니노숙신 생성 효소의 결함으로 인해 시트룰린 대사 과정에 이상이 발생하여, 중간 대사 산물인 시트룰린과 암모니아가 체내에 축적된다. 이와 달리 성인형 제 2형 시트룰린혈증(Adult-onset type II citrullinemia, CTLN2)은 주로 일본인에게서 보고되고 있으며, 150,000-230,000명 당 1명에서 발생하는 것으로 알려져 있다. 특이적으로 간 내의 아르기니노숙신 생성 효소의 활성이 저하되며, 염색체 7q21.3에 위치하면서 시트린(Citrin)을 암호화 하는 *SLC25A13*가 원인 유전자이다¹⁾. 시트린은 간의 사립체막에 존재하는 단백질로, 아스파르트산염(Aspartate) 및 글루타민산염(Glutamate)을 세포질과 사립체 사이에서 교환하는 역할을 하며, 간접적으로 전자 전달계에도 관여한다. 시트린 결핍증은 발생 시기 및 임상 양상, 예후 등의 차이에 따라 두 가지 유형의 질환 양상으로 구분할 수 있다.

첫 번째 유형은 생후 1-5개월 사이에 담즙 정체성 황달이 발생하며, 대사 이상 검사에서 시트룰린 혈증(Citrullinemia), 메티오닌혈증(Methionemia), 갈락토오스혈증(Galactosemia) 등의 소견이 나타난다. 신생아 담즙 정체성 황달(Neonatal intrahepatic cholestasis by citrin deficiency, NICCD)로 알려져 있으며, 경과가 대부분 양호하여 생후 1년 내에 특별한 치료 없이 호전된다. 그러나 일부 환자에서는 간 이식이 필요할 정도의 진행성 간 부전이 나타나기도 한다²⁾. 두 번째 유형은 20-50세에서 주로 발병하며, 갑작스러운 고암모니아혈증이 나타난다. 성인형 제 2형 시트룰린혈증으로 알려져 있으며, 주로 신경계 증상이 발생하여

기억 장애, 행동 장애, 의식 혼탁, 발작, 혼수 등의 증상이 발생하며, 고암모니아혈증, 아르기닌혈증, 시트룰린혈증 소견을 보인다. 성인형 제 2형 시트룰린혈증은 유사한 임상양상 및 고암모니아혈증으로 인해 흔히 간성 혼수로 오인되는 경우가 많으며, 빈도는 드물지만 치료가 지연될 경우 예후가 불량하고 신경학적 이상 및 사망에 이를 수 있기 때문에 조기 진단 및 치료가 중요하다^{3, 4)}.

소아 시기부터 단백질이 포함된 음식 섭취를 좋아했던 37세 여자 환자에서 단백 음식 섭취, 아미노산 정맥 투여, 운동 후에 발생한 신경학적 이상과 혈중 시트룰린, 암모니아, 아르기닌 농도의 상승 및 *SLC25A13* 유전자 검사를 통해, 성인형 제 2형 시트룰린혈증을 진단하여 이를 보고하는 바이다.

증 례

환자는 1남 2녀 중 둘째로 출생하였으며, 만삭에 출생 체중은 2.2 kg, 자연 분만으로 출생하였다. 근친 결혼의 가족력은 없었고, 가족력에서 특이 병력은 없었다. 환자는 생후 3개월 경 황달을 보여 통원 치료를 받은 후 호전되었으며, 36세 경 급성 담낭염으로 담낭 절제술을 시행 받았다. 소아 시기부터 탄수화물 성분이 주로 포함된 면과 같은 음식은 싫어하였고, 단백질이 포함된 고기 음식을 좋아하는 특이한 식습관을 보였으며, 단백질을 섭취할 때마다 경미한 오심 증상이 반복적으로 발생하였다. 37세 무렵, 가벼운 근력 운동 후 실신, 일시적인 구음 장애 및 구토가 발생하여 영남대학교 응급실을 방문하였다. 당시 시행한 혈액 검사에서 혈중 암모니아가 200 umol/L (참고치 21-95 umol/L)으로 증가된 소견을 보였으나, 두부 컴퓨터 단층 검사는 이상 소견을 보이지 않았다. 환자는 수 시간의 수액 치료 후 증상이 호전되었다. 수일 후, 약간의 땀을 흘리는 정도의 유산소 운동 후 오심, 기억 장애, 행동 장애가 발생하여 영남대학교 병원 소화기 내과에 입원하였다. 입원 후 아미노산 제제를 투여 후 오심, 구토, 기억 장애, 의식 저하가 다시 발생하였다. 당시 혈액 검사에서 혈중 암모니아가 556 umol/L (참고치 21-95 umol/L)까지 상승하는 소견을 보여, 락툴로오스 관장을 시행한

후에 임상 증상과 혈중 암모니아 수치가 호전되는 경과를 보였다. 간 기능 검사, 복부 컴퓨터 단층 검사, 문맥 대정맥 단락을 확인하기 위해 시행한 복강 혈관 조영 검사에서 이상 소견이 발견되지 않았다. 뇌파 검사 및 뇌 자기 공명 영상에서도 특이 사항은 없었다. 혈장 아미노산 분석에서 시트룰린 농도가 150.6 nmol/mL (참고치 12-55 nmol/mL) 로 증가하여 시트룰린혈증 의심 하에 삼성서울병원으로 의뢰되었다.

삼성서울병원 소아청소년과 외래 내원 당시, 환자는 단백 제한 식이를 하고 있었으며, Rifaximin, 락툴로오스 시럽, Vitamin A, Beta-carotene, Calcium citrate, Cholecalciferol, UDCA, L-Ornithine-L-aspartate, 경구 소듐 벤조에이트(Sodium benzoate, 215 mg/kg/day), 소듐 페닐부티레이트(Sodium phenylbutyrate, 215 mg/kg/day)를 복용 중이었다. 환자의 체중은 41.7 kg (-1.64 S.D [Standard Deviation]), 신장은 153.1 cm (-1.73 S.D)이었다. 대광 반사는 정상이었으며, 결막에 빈혈 소견과 공막에 황달 소견은 관찰되지 않았다. 호흡음은 양쪽에서 대칭적으로 청진되었으며, 심음은 규칙적이었고, 심 잡음은 들리지 않았다. 복부 팽만은 관찰되지 않고 부드러웠으며, 간비비는 없었다. 신경학적 검사에서 정신 상태는 명료하였고 다른 이상 소견은 보이지 않았다. 내원 당시 시행한 혈액 검사에서, 혈색소 13.8 g/dL (참고치 11.2-14.8 g/dL), 백혈구 수 6,740/mm³ (참고치 3,150-8,630/mm³), 혈소판 수 213,000/mm³ (참고치 138,000-347,000/mm³)이었다. 혈청 생화학 검사에서 AST/ALT 57/54 unit/L (참고치 0-40 unit/L), BUN/Creatinine 10.1/0.66 mg/dL (참고치 8-22/0.6-1.1 mg/dL), 암모니아 39.6 umol/L (참고치 21-95 umol/L), 정맥혈 가스 분석에서 pH 7.446, PCO₂ 34.8 mmHg, HCO₃ 23.4 mmol/L, base excess -0.1 mmol/L, 혈청 전해질 농도는 나트륨 141 mEq/L (참고치 136-145 mEq/L), 칼륨 4.3 mEq/L (참고치 3.5-5.1 mEq/L), 칼슘 9.1 mg/dL (참고치 8.4-10.2 mg/dL) 이었다.

외래 내원 시에 시행한 이중질량분석법을 통한 선천성 대사 이상 선별 검사에서 시트룰린(Citrulline) 농도가 491.16 umol (참고치 0-40 umol), 시트룰린/아르

기닌(Citrulline/Arginine) 비율이 14.6 (참고치 <6) 로 증가하였다. 혈장 아미노산 분석에서 시트룰린 농도 상승(571 nmol/mL, 참고치 12-55 nmol/mL), 아르기닌 정도 상승(145 nmol/mL, 참고치 15-128 nmol/mL) 소견을 보였으며, 알라닌(Alanine), 글루타민(Glutamine), 아르기니노숙신산(Argininosuccinic acid)의 상승은 없었다. 요중 유기산 검사에서 오로트산(Orotic acid) 정도 상승(25.6 mmol/moL creatinine, 참고치 2.7-23.7 mmol/moL creatinine)이 관찰되었다. 환자의 임상 양상 및 혈액 검사에서 성인형 제 2형 시트룰린혈증을 의심할 수 있었다. 이후 경구 아르기닌(Arginine, 72 mg/kg/day) 복용을 시작하였으며, 경구 소듐 벤조에이트 및 소듐 페닐부티레이트는 혈중 암모니아 수치를 감시하면서 감량하였다. 또한 단백 제한 식이를 취소하고 탄수화물 제한 식이를 진행하도록 하였다.

분자유전학적 확인을 위하여 *SLC25A13* 유전자에 대한 검사를 시행하였다. *SLC25A13* 유전자의 모든 엑손 및 인접한 인트론 부위 돌연변이를 직접 염기 서열 분석법을 통하여 확인하였으며, IVS11+1G>A와 c.674C>A 돌연변이를 이형 접합 형태(compound heterozygous)로 발견하였다.

환자의 어머니 및 남동생에서는 c.674C>A 이형 접합 돌연변이가 발견되었고, 아버지는 IVS11+1G>A 이형 접합 돌연변이가 발견되어 성인형 제 2형 시트룰린혈증 보인자임이 확인되었다. 환자의 언니(40세)에서는 환자의 돌연변이와 같은 IVS11+1G>A 및 c.674C>A인 복합 이형 접합 돌연변이가 발견되었다(Fig. 1)

환자의 언니 또한 단백식을 좋아하고 탄수화물 식이를 싫어하는 동일한 식습관이 있었으나, 이전에 고암모니아혈증으로 인한 증상은 없었으며, 이중질량분석법을 통한 선천성 대사 이상 선별 검사, 혈장 아미노산 분석, 요중 유기산 검사에서 이상 소견이 발견되지 않았다. 유전자 검사를 통해 성인형 제 2형 시트룰린혈증 진단 후 경구 아르기닌을 복용하기 시작하였다. 환자와 언니는 현재 보존적인 치료를 유지하면서 의식 소실, 행동 장애, 발작 등의 추가적인 신경학적 증상은 보이지 않으며, 혈중 암모니아 농도는 100 umol/L (참고치 21-95 umol/L) 이하로 정상 범위를 유지하고 있다

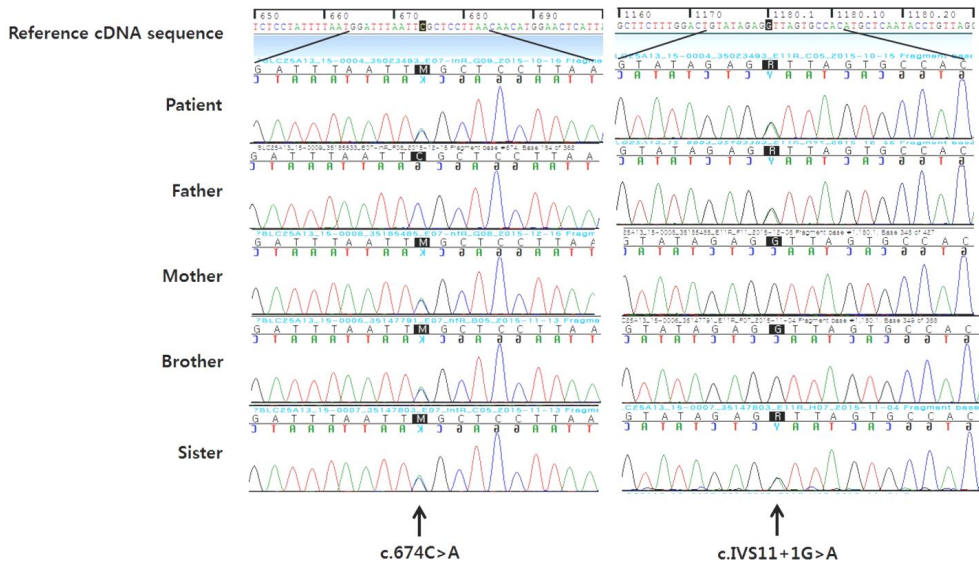


Fig. 1. DNA analysis of *SLC25A13* gene in patient and her family members.

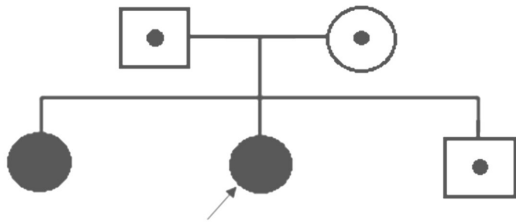


Fig. 2. Pedigree of family with adult-onset type II citrullinemia.

(Fig. 2).

고 찰

성인형 제 2형 시트룰린혈증은 주로 다양한 신경정신과적 증상이 발생하며, 20-50세에서 증상이 나타난다. 성인에서는 임상 증상이 간성 혼수로 오인될 수 있으며, 고암모니아혈증으로 인한 두통, 구역, 구토, 기면, 혼수 등의 의식 혼탁, 기억 장애, 행동 장애, 발작 등의 증상이 나타난다. 특이한 식이 습관을 가지고 있어 탄수화물이 포함된 음식은 회피하려고 하며, 단백질이 포함된 음식을 선택적으로 선호하는 경향을 보인다. 비정상적인 지질 대사로 고중성지방혈증 및 지방간이 나타나며, 간 섬유화, 간세포암종과도 연관이 있는 것으로 보인다³⁾. *SLC25A13* 돌연변이 환자에서 감염, 스트레

스, 간 기능의 이상, 술, 단백질의 다량 섭취, 약물(Acetyaminophen) 등으로 인해 성인형 제 2형 시트룰린혈증의 임상 양상이 발현될 수 있는데, 본 증례에서는 운동으로 인한 스트레스, 과량의 단백질 투여 등이 유발인자로 작용하여 증상이 발현되었을 것으로 추측된다.

성인형 제 2형 시트룰린혈증은 고암모니아혈증, 시트룰린혈증, 시트룰린/세린 비율의 증가, 트레오닌/세린 비율의 증가 소견을 보이는 경우 의심할 수 있다. 그 밖에 메티오닌, 아르기닌, 페닐알라닌, 갈락토오스의 증가를 보일 수 있다⁶⁾. 유전자 분석을 통한 *SLC25A13* 돌연변이의 확인이 확진에 도움이 된다. 본 증례에서는 이전부터 지속되었던 환자의 특이한 식이 습관 및 단백질 음식 섭취 시 발생하는 오심, 구토 증상, 고암모니아혈증, 시트룰린혈증, 아르기닌혈증, 트레오닌/세린 비율의 증가 소견 등을 고려하여 성인형 제 2형 시트룰린혈증을 의심할 수 있었으며, 이후 *SLC25A13* 유전자 분석 결과에서 복합 이형 접합성 돌연변이(IVS11+1G>A, c.674C>A)가 확인되어 최종적으로 진단할 수 있었다.

성인형 제 2형 시트룰린혈증의 원인 유전자인 *SLC25A13*은 31종류 이상의 돌연변이가 보고되었으며, 이 중 동아시아에서는 IVS11+1G>A가 가장 흔하게 발생하며, c.851del4이 두 번째로 흔한 돌연변이로

보고되어 이 두 돌연변이가 70%를 차지하고 있다. 본 증례의 환자는 IVS11+1G>A 및 c.674C>A (p.S225X)의 복합 이형 접합성 돌연변이를 보였다. c.674C>A (p.S225X)는 동아시아에서 *SLC25A13* 돌연변이 시 발견되는 소견 중 비교적 흔한 종류다¹⁾. 국내에서 시트린 결핍증은 신생아 담즙 정체성 황달(NICCD) 11례, 성인형 제 2형 시트룰린혈증(CTLN2) 7례로 총 18개의 증례가 보고되었다. c.851del4 (N=7)가 가장 흔하였으며, IVS16ins3kb (N=6), IVS11+1G>A (N=5), c.674C>A (N=3) 순으로 보고되어, 다른 보고에서와 비슷한 돌연변이 분포를 보이고 있다. 이외에도 c.221C>T, c.1645C>T, c.1638ins23 등의 돌연변이가 발견되었다(Table 1). Lu 등⁷⁾에 의하면, *SLC25A13* 동형 접합성 돌연변이가 일본에서는 1/19,000, 한국에서는 1/50,000, 그리고 중국에서는 1/17,000의 빈도로 발생한다고 추정하고 있다. 그러나 한국에서의 정확한 유병률 및 보인자율에 대해서는 아직 논란의 여지가 있으며, 보고되지 않은 사례들을 고려해 볼 때 과소평가되어 있을 것으로 보인다. 또한 돌연변이 종류에 따른 임상 양상의 차이 및 예후 간의 연관성에 대해서는 명확히 밝혀지지 않았으며 보고된 증례의 숫자도 적기 때문

에, 향후 유전형과 표현형의 관계에 대한 추가적인 연구가 필요하다.

1세 경에 대부분 호전되는 NICCD와는 달리, 성인형 제 2형 시트룰린혈증은 예후가 불량하다. 성인기에 반복적인 고암모니아혈증성 뇌병증과 신경학적 손상이 나타나게 되고, 심하면 뇌부종으로 인해 사망할 수 있다. 일반적으로 고암모니아혈증의 발생을 막기 위해서는 저단백-고탄수화물 식이를 권유하나, 성인형 제 2형 시트룰린혈증 환자에서는 고탄수화물 식이가 암모니아를 증가시켜 질환의 경과를 악화시킬 수 있다. 따라서 제 1형 시트룰린혈증 및 간 질환으로 인한 간성 혼수 등과의 감별이 중요하다. 성인형 제 2형 시트룰린혈증 환자에서는 고단백-저탄수화물 식이가 필요하며⁸⁾, 대체경로를 통해 소변으로 암모니아를 배설하는 소듐 벤조에이트(Sodium benzoate), 소듐 페닐뷰티레이트(Sodium phenylbutyrate), 소듐 구연산염(Sodium citrate) 등의 투여를 고려할 수 있다. 질소 배설을 자극하는 목적으로 경구 아르기닌(Arginine)을 투여할 수 있다. 장내 세균에 의한 암모니아 생성을 줄이기 위해 네오마이신 및 락툴로오스를 투여하거나 관장을 시행하며, 심한 경우에는 혈액/복막투석이 고암모니아혈증을

Table 1. Reported Cases of Citrin Deficiency in Korea

No.	Author/Year	Age (Onset)	Gender	Phenotype	Mutation (<i>SLC25A13</i>)
1	Kim/2006 ³⁾	39 years	Female	CTLN2	c.851del4 (Homozygous)
2	Park/2002 ¹⁰⁾	52 years	Female	CTLN2	NA
3	Lee/2012 ²⁾	1 month	Female	NICCD	c.674C>A
4	Lee/2012 ²⁾	1 month	Female	NICCD	c.851del4
5	Ko JM/2007 ¹¹⁾	1 month	Male	NICCD	IVS11+1G>A, IVS16ins3kb
6	Ko JM/2007 ¹¹⁾	1 month	Female	NICCD	IVS13+1G>A, IVS16ins3kb
7	Ko JM/2007 ¹¹⁾	1 month	Male	NICCD	c.851del4, IVS16ins3kb
8	Ko JM/2007 ¹¹⁾	3 months	Female	NICCD	c.851del4, c.1177G>A
9	Ko JM/2007 ¹¹⁾	28 years	Male	CTLN2	IVS13+1G>A, IVS16ins3kb
10	Ko JM/2007 ¹¹⁾	37 years	Male	CTLN2	c.851del4, IVS11+1G>A
11	Lim/2011 ¹²⁾	16 days	Female	NICCD	c.221C>T, c.1645C>T
12	Kim/2011 ¹³⁾	27 years	Male	CTLN2	NA
13	Ko JS/2007 ⁴⁾	3 months	NA	NICCD	c.1638ins23 (Heterozygous)
14	Ko JS/2007 ⁴⁾	3 months	NA	NICCD	c.851del4, c.674C>A
15	Ko JS/2007 ⁴⁾	7 months	NA	NICCD	c.1638ins23, c.674C>A
16	Son/2014 ¹⁴⁾	3 months	Male	NICCD	c.851del4, IVS11+1G>A
17	Lee/2010 ¹⁵⁾	10 years	Female	CTLN2	IVS11+1G>A, IVS16ins3kb
18	Lee/2010 ¹⁵⁾	11 years	Female	CTLN2	IVS11+1G>A, IVS16ins3kb

Abbreviations: NA, Not available; NICCD, Neonatal intrahepatic cholestasis caused by citrin deficiency; CTLN2, Adult-onset citrullinemia type 2.

호전시키기 위해 사용된다. 그러나 이 질환은 간 특이적인 효소의 이상으로 인해 비롯되므로 질병의 초기 단계에 간 이식을 시행하는 것이 고암모니아혈증으로 인한 신경계 합병증의 발생을 예방하는 근본적인 치료 방법으로 제시되고 있다.

본 증례 환자의 가족 내 질병 이환 양상을 확인하기 위해, 가족 구성원에 대한 유전자 검사가 시행되었으며, 그 결과 환자의 언니 또한 환자임을 확인하였다. 언니의 경우 어릴 적부터 환자와 비슷한 특이한 식이 습관이 있었으나, 고암모니아혈증으로 인한 증상은 없었고, 진단 당시에도 증상은 관찰되지 않았다. 성인형 제 2형 시트룰린혈증에서 보존적 치료를 강화하더라도 반복적이고 비가역적인 고암모니아혈증성 뇌병증은 발생할 수 있다. 간 이식을 시행하게 되면 식이 제한으로부터 자유로워질 수 있으므로 보존적 치료에 비해 정상적인 삶을 영위할 수 있다. Kimura 등⁷⁾의 보고에 의하면, 기존의 성인형 제 2형 시트룰린혈증을 진단 받은 77건의 사례를 검토해 보았을 때, 간 이식을 받았던 21명의 환자들은 모두 생존한 반면 보존적 치료를 받았던 나머지 환자들에서는 그보다 낮은 생존률(48.2%)을 보였다.

2002년 전에는 39.5%, 2003년 이후에는 76.5%의 생존률을 보였는데, 이는 SLC25A13 유전자의 발견 및 보존적 치료의 발전으로 인해 기인된 것으로 생각된다. PubMed 데이터베이스를 통해 2006년부터 2015년까지 발생한 성인형 제 2형 시트룰린혈증에 대해 조사하였을 때, 간이식을 받았던 10명의 환자들은 모두 생존한 반면, 보존적 치료를 받았던 17명의 환자에서는 5명이 사망하여 두 군 간 예후의 차이를 보였다(Table 2). 이전에 반복적인 뇌병증 과거력이 있었던 환자와 무증상이었던 환자의 언니는 보존적 치료를 받으면서 최근까지 증상이 없는 상태를 유지하고 있으나, 추후 뇌병증 발생 위험도를 생각했을 때 간 이식에 대한 고려가 필요하겠다.

요 약

성인기에 나타난 운동으로 인한 스트레스와 과량의 단백질 투여에 의한 의식 변화, 기억 장애, 행동 장애 등의 고암모니아혈증성 뇌병증 소견을 토대로 저자들은 성인형 제 2형 시트룰린혈증을 의심하였다. 검사 결과

Table 2. Reported Cases of Adult-onset Type II Citrullinemia Since 2006

No.	Author/Year	Race	Gender	Age (Onset)	Initial symptom	Ammonia (umol/L)	Citrulline (nmol/mL)	Mutation (SLC25A13)	Treatment	Outcome
1	Kim/2006 ³⁰⁾	Korean	Female	39	Altered mentality	178	190	c.851del4 (Homozygous)	Conservative	Survival
2	Takahashi/2006 ¹⁶⁾	Japanese	Male	34	Altered mentality	808	384.3	c.674C>A, Ex1-1G>A	Conservative	Death
3	Terada/2006 ¹⁷⁾	Japanese	Male	31	Pancreatitis	263	764	IVS11+1G>A (Homozygous)	Transplantation	Survival
4	Tsai/2006 ⁵⁹⁾	Taiwanese	Male	48	Altered mentality	201	1302	c.851del4 (Homozygous)	Conservative	Survival
5	Tazawa/2007 ¹⁸⁾	Japanese	Male	25	Altered mentality	359	794	c.851del4, IVS11+1G>A	Conservative	Death
6	Wong/2007 ¹⁹⁾	Chinese	Male	25	Altered mentality	655	553	NA	Conservative	Death
7	Wong/2007 ¹⁹⁾	Chinese	Male	28	Altered mentality	1147	57	NA	Conservative	Death
8	Ko/2007 ¹¹⁾	Korean	Male	28	Altered mentality	537	286	IVS13+1G>A, IVS16ins3kb	Conservative	Survival
9	Ko/2007 ¹¹⁾	Korean	Male	37	Altered mentality	NA	282.8	c.851del4, IVS11+1G>A	Conservative	Survival
10	Mutoh/2008 ²⁰⁾	Japanese	Female	13	Anorexia, fatigue	NA	81.6	c.851del4, IVS16ins3kb	Conservative	Survival
11	Hirai/2008 ²¹⁾	Japanese	Male	48	Abnormal behavior	NA	NA	NA	Transplantation	Survival
12	Noto/2009 ²²⁾	Japanese	Female	48	Abnormal behavior	187	778.8	c.851del4 (Homozygous)	Transplantation	Survival
13	Funabe/2009 ²³⁾	Japanese	Female	47	Altered mentality	461	361.4	IVS11+1G>A	Transplantation	Survival
14	Lee/2010 ¹⁵⁾	Korean	Male	10	NAFLD	NA	127	IVS11+1G>A, IVS16ins3kb	Conservative	Survival
15	Lee/2010 ¹⁵⁾	Korean	Male	11	NAFLD	127	74	IVS11+1G>A, IVS16ins3kb	Conservative	Survival
16	Ueda/2011 ²⁴⁾	Japanese	Male	47	Altered mentality	245	493	c.851del4, IVS11+1G>A	Conservative	Survival
17	Tan/2011 ²⁵⁾	Chinese	Female	28	Abnormal behavior	195	939	NA	Transplantation	Survival
18	Kim/2011 ¹³⁾	Korean	Male	27	Altered mentality	844	682	NA	Transplantation	Survival
19	Yazaki/2012 ²⁶⁾	Japanese	Female	34	Altered mentality	694	312.9	c.851del4, IVS11+1G>A	Transplantation	Survival
20	Yazaki/2012 ²⁶⁾	Japanese	Male	41	Altered mentality	240	648	c.851del4, Q357R	Transplantation	Survival
21	Sakamoto/2013 ²⁷⁾	Japanese	Male	31	Seizure	598	563	NA	Conservative	Survival
22	Yazaki/2013 ²⁸⁾	Japanese	Female	73	Altered mentality	147	129.6	c.851del4, IVS11+1G>A	Conservative	Survival
23	Kogure/2014 ²⁹⁾	Japanese	Male	41	Altered mentality	472	NA	NA	Conservative	Death
24	Kogure/2014 ²⁹⁾	Japanese	Male	68	Altered mentality	125	344.9	g.1592G>A (Homozygous)	Conservative	Survival
25	Kimura/2013 ⁹⁾	Japanese	Male	43	Altered mentality	269	249.8	NA	Transplantation	Survival
26	Kimura/2013 ⁹⁾	Japanese	Male	37	Visual disturbance	230	601.5	NA	Transplantation	Survival
27	Kyo/2015 ³⁰⁾	Japanese	Female	40	Altered mentality	234	949.5	c.851del4, IVS11+1G>A	Conservative	Survival

Abbreviations: NA, Not available; NAFLD, Non-alcoholic fatty liver disease.

에서 고암모니아혈증, 혈중 시트룰린 상승, 요중 오르토산 정도 상승을 보였으며, 이를 통해 성인형 제 2형 시트룰린혈증을 진단하였다. *SLC25A13* 유전자 분석 결과를 통해 환자에게서 복합 이형 접합성 돌연변이(IVS 11+1G>A, c.674C>A)를 확인하였다. 환자의 가족에서도 유전자 분석 검사를 진행하였고, 아버지, 어머니, 남동생에게서 성인형 제 2형 시트룰린혈증 보인자를, 언니에게서 성인형 제 2형 시트룰린혈증 환자임을 확인하였다. 그 동안 보고된 성인형 제 2형 시트룰린혈증의 임상 경과를 고려했을 때, 증상이 없던 언니에게서 질환을 발견하고 보존적 치료를 선제적으로 시작함으로써, 신경학적 장애 없이 일상 생활을 영위하고, 추가적인 뇌 손상을 방지하기 위한 간 이식 등 장기적인 치료 계획을 수립했다는 점에서 의의가 있다. 본 환자의 증례를 통해 고암모니아혈증성 뇌병증이 발생한 성인에서, 간질환 및 뇌질환의 증거가 없으며 다른 뚜렷한 원인이 없는 경우에는, 성인형 제 2형 시트룰린혈증을 고려해야 한다는 점을 인지하였다. 빈도가 드문 질환이지만 간성 혼수로 흔히 오인되고 있으며, 조기 진단 및 적절한 치료가 이루어지지 않으면 비가역적인 신경학적 후유증이 발생할 수 있다. 또한 다른 요소 회로 대사 질환 및 간성 혼수와는 달리, 고탄수화물 식이가 질병의 경과를 인위적으로 악화시킬 수 있기에 적절한 대사 이상 검사 및 유전자 검사가 시행되어야 하겠다. 본 증례는 반복적인 고암모니아혈증성 뇌병증 소견을 보인 37세 여성과 뇌병증 소견이 없었던 언니에게서 성인형 제 2형 시트룰린혈증을 진단하고, 즉각적인 치료를 통해 심각한 신경학적 장애 없이 일상 생활을 지속하고 있는 환자들을 문헌 고찰과 함께 보고하는 바이다.

참 고 문 헌

- 1) Kobayashi K, Sinasac DS, Iijima M, Boright AP, Begum L, Lee JR, et al. The gene mutated in adult-onset type II citrullinaemia encodes a putative mitochondrial carrier protein. *Nat Genet* 1999;22:159-63.
- 2) 이범희, 김유미, 김구환, 유한욱. 씨트린 결핍증에 의한 중증의 신생아 담즙 정체성 활달. 대한유전성대사질환학회지. *Journal of the Korean Society of Inherited Metabolic Disease* 2012;12:35-41.
- 3) 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.
- 4) 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.
- 5) Tsai CW, Yang CC, Chen HL, Hwu WL, Wu MZ, Liu KL, et al. Homozygous *SLC25A13* mutation in a Taiwanese patient with adult-onset citrullinemia complicated with steatosis and hepatocellular carcinoma. *J Formos Med Assoc* 2006;105:852-6.
- 6) Kobayashi K, Nakata M, Terazono H, Shinsato T, Saheki T. Pancreatic secretory trypsin inhibitor gene is highly expressed in the liver of adult-onset type II citrullinemia. *FEBS Lett* 1995;372:69-73.
- 7) Lu YB, Kobayashi K, Ushikai M, Tabata A, Iijima M, Li MX, et al. Frequency and distribution in East Asia of 12 mutations identified in the *SLC25A13* gene of Japanese patients with citrin deficiency. *J Hum Genet* 2005;50:338-46.
- 8) Imamura Y, Kobayashi K, Shibata T, Aburada S, Tahara K, Kubozono O, et al. Effectiveness of carbohydrate-restricted diet and arginine granules therapy for adult-onset type II citrullinemia: a case report of siblings showing homozygous *SLC25A13* mutation with and without the disease. *Hepatology Research* 2003;26:68-72.
- 9) Kimura N, Kubo N, Narumi S, Toyoki Y, Ishido K, Kudo D, et al. Liver transplantation versus conservative treatment for adult-onset type II citrullinemia: our experience and a review of the literature. *Transplant Proc* 2013;45:3432-7.
- 10) Park HJ, Lim HJ, Jung IS, Kim YH, Kim IH, Chung IK, et al. A Case of Adult-type Citrullinemia with Hyperammonemia. *Korean J Gastroenterol DE* 2002; 39:379-85.
- 11) 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.
- 12) 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.
- 13) Kim BS, Joo SH, Lee SH, Lee JI, Kim HC, Nam DH, et al. Auxiliary partial orthotopic liver transplantation for adult onset type II citrullinemia. *J Korean Surg Soc* 2011;80 Suppl 1:S51-4.
- 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) Lee BH, Jin HY, Kim GH, Choi JH, Yoo HW. Non-alcoholic fatty liver disease in 2 siblings with adult-onset type II citrullinemia. J Pediatr Gastroenterol Nutr 2010;50:682-5.
 - 16) Takahashi H, Kagawa T, Kobayashi K, Hirabayashi H, Yui M, Begum L, et al. A case of adult-onset type II citrullinemia--deterioration of clinical course after infusion of hyperosmotic and high sugar solutions. Med Sci Monit 2006;12:CS13-5.
 - 17) Terada R, Yamamoto K, Kobayashi K, Sakaguchi K, Iwasaki Y, Saheki T, et al. Adult-onset type II citrullinemia associated with idopathic hypertriglyceridemia as a preceding feature. J Gastroenterol Hepatol 2006; 21:1634-5.
 - 18) Tazawa K, Shimojima Y, Okano T, Yazaki M, Takei Y, Shimojo H, et al. An autopsy case with adult onset type II citrullinemia showing myelopathy. J Neurol Sci 2007;253:77-80.
 - 19) Wong YC, Au WL, Xu M, Ye J, Lim CC. Magnetic resonance spectroscopy in adult-onset citrullinemia: elevated glutamine levels in comatose patients. Arch Neurol 2007;64:1034-7.
 - 20) Mutoh K, Kurokawa K, Kobayashi K, Saheki T. Treatment of a citrin-deficient patient at the early stage of adult-onset type II citrullinaemia with arginine and sodium pyruvate. J Inherit Metab Dis 2008;31 Suppl 2:S343-7.
 - 21) Hirai I, Kimura W, Suto K, Fzjimoto H, Watanabe T, Fuse A, et al. Living donor liver transplantation for type II citrullinemia from a heterozygous donor. Hepatogastroenterology 2008;55:2211-6.
 - 22) Noto D, Takahashi K, Hamaguchi T, Inamura K, Nobata K, Yazaki M, et al. A case of adult onset type II citrullinemia with portal-systemic shunt. J Neurol Sci 2009;281:127-9.
 - 23) Funabe S, Tanaka R, Urabe T, Kawasaki S, Kobayashi K, Hattori N. [A case of adult-onset type II citrullinemia with repeated nonconvulsive status epilepticus]. Rinsho Shinkeigaku 2009;49:571-5.
 - 24) Ueda A, Okada K, Takahara T, Iwasa K, Shinagawa K, Entani A, et al. A case of adult-onset type II citrullinemia induced by hospital diet. Clin J Gastroenterol 2011;4:28-33.
 - 25) Tan HH, Chow WC, Lim KH, Wan WK, Chung AY, Cheow PC, et al. Liver transplantation in an adult with citrullinaemia type 2. J Transplant 2011;2011: 176370.
 - 26) Yazaki M, Hineno A, Matsushima A, Ozawa K, Kishida D, Tazawa K, et al. First two cases of adult-onset type II citrullinemia successfully treated by deceased-donor liver transplantation in Japan. Hepatol Res 2012;42:934-9.
 - 27) Sakamoto S, Shinno H, Ikeda M, Miyoshi H, Nakamura Y. A patient with type II citrullinemia who developed refractory complex seizure. Gen Hosp Psychiatry 2013;35:103 e1-3.
 - 28) Yazaki M, Kinoshita M, Ogawa S, Fujimi S, Matsushima A, Hineno A, et al. A 73-year-old patient with adult-onset type II citrullinemia successfully treated by sodium pyruvate and arginine. Clin Neurol Neurosurg 2013;115:1542-5.
 - 29) Kogure T, Kondo Y, Kakazu E, Ninomiya M, Kimura O, Kobayashi N, et al. Three cases of adult-onset type II citrullinemia treated with different therapies: Efficacy of sodium pyruvate and low-carbohydrate diet. Hepatol Res 2014;44:707-12.
 - 30) Kyo M, Mii H, Takekita Y, Tokuhara D, Yazaki M, Nakamori Y, et al. Case of adult-onset type II citrullinemia treated as schizophrenia for a long time. Psychiatry Clin Neurosci 2015;69:306-7.