



Case Report

pISSN 2092-8335 • eISSN 2733-5380
Keimyung Med J 2023;42(2):114-117
<https://doi.org/10.46308/kmj.2023.00017>

Received: January 20, 2023
Revised: February 1, 2023
Accepted: February 6, 2023

Corresponding Author:

Jun Chul Byun, MD
Department of Pediatrics, Keimyung
University School of Medicine, Dongsan
Medical Center, 1035 Dalgubeol-daero,
Dalseo-gu, Daegu 42601, Korea
Tel: +82-53-258-7828
Fax: +82-53-258-4875
E-mail: goodpeddr@naver.com

첫 증상으로 심정지를 보인, 새로운 *NDUFS1* 돌연변이를 가진 리증후군 증례

이나현¹, 김도훈², 변준철¹

¹계명대학교 의과대학 소아청소년과학교실

²계명대학교 의과대학 진단검사의학과교실

Cardiac Arrest as the Initial Presentation of Leigh Syndrome Associated with Novel *NDUFS1* Mutation

Na Hyun Lee¹, Do-Hoon Kim², Jun Chul Byun¹

¹Department of Pediatrics, Keimyung University School of Medicine, Daegu, Korea

²Department of Laboratory medicine, Keimyung University School of Medicine, Daegu, Korea

Leigh syndrome is a rare progressive neurodegenerative mitochondrial disorder. Over 75 pathogenic mutations have been identified in both the mitochondrial and nuclear genomes. Leigh syndrome can be diagnosed based on clinical manifestations, physical and biochemical examinations, and brain magnetic resonance imaging results. Patients with Leigh syndrome classically present in early childhood with developmental regression, ataxia, and hypotonia with subsequent respiratory and brainstem dysfunction. However, the clinical course of Leigh syndrome is heterogeneous with significant differences in age of onset, symptom severity and prognosis. Here, we report a case of Leigh syndrome with cardiac arrest as initial presentation, and identified the novel mutation of *NDUFS1* gene.

Keywords: Heart arrest, Leigh disease, Mitochondrial disease, *NDUFS1* gene

Introduction

리증후군(Leigh syndrome)은 미토콘드리아성 산화인산화과정(oxidative phosphorylation, OXPHOS)에 장애가 발생하는 신경퇴행성 질환이다[1]. 이는 소아에서 가장 흔한 사립체유전질환으로 정상 출생아 34,000~77,000명 당 1명의 빈도로 발생한다고 알려져 있다[2]. 리증후군은 임상증상, 신체진찰, 생화학적검사, 그리고 뇌자기공명영상을 통해 진단할 수 있는데, 리증후군의 임상양상은 환자마다 큰 차이를 보일 수 있어, 증상의 발현 시기, 중증도 및 예후가 매우 다양하다[3,4]. 대부분의 환자들은 생후 3~12개월의 영아기에 증상이 시작되고, 발달단계의 퇴화, 운동실조, 근긴장감소 등을 보이면서, 뇌간기능장애로 진행된다[3,4]. 하지만, 청소년이나 성인에서 증상이 발현되기도 하고, 신경학적인 증상없이 영아 돌연사증후군으로 사망 이후, 부검을 통해 리증후군으로 진단되는 경우도 있다[3,5].

저자들은 심정지를 첫 증상으로 보인 리증후군 영아에서, 새로운 *NDUFS1* 돌연변이를 확인하였기에 보고하는 바이다.

© 2023 Keimyung University School of Medicine
© This is an Open Access article distributed under the terms of the Creative Commons Attribution Non-Commercial License (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc/4.0/>) which permits unrestricted non-commercial use, distribution, and reproduction in any medium, provided the original work is properly cited.

Case description

생후 22일된 남아가 심정지로 응급실에 내원하였다. 내원 1일전 부터 35.5~35.8도의 저체온을 반복적으로 보였고, 내원 당일 얼굴이 창백해 보이면서 처짐 소견으로 구급차통해 응급실에 도착하였다. 도착당시 자발호흡이 없는 심정지 상태로 심폐소생술을 시행하였고, 심폐소생술 10분 경과 후에 자발적 순환 회복되었다.

환아는 네번째 아이로, 재태 연령 36주 4일, 출생 체중 3,120 g으로 제왕절개로 태어났고, 내원 전까지 식이 및 성장은 정상이었다. 부모는 현재 신경학적인 이상 소견이나 유전적인 질환이 없었고, 10세와 6세의 두 아이는 정상적인 성장 및 발달을 보이고 있었다. 세번째 아이는 생후 46일 수면 중 영아 돌연사로 사망하였고, 당시 원인에 대한 다른 검사를 시행하지 않았다고 한다.

입원 1일째 혈액검사서 혈청 lactate는 20.0 mmol/L(정상치 0.5~2.2 mmol/L), neuron specific enolase(NSE)는 44.2 ng/mL(정상치 0.0~16.3 ng/mL), 로 높았고, 입원 7일째 검사에서 lactate는 1.0 mmol/L로 감소되었으나, NSE는 82.0 ng/mL으로 더 높게 증가되었다. 뇌파검사서 양측 대뇌반구에서 극저전압 속파가 관찰되는 심한 뇌병증 소견을 보였다. 뇌자기공명영상 검사에서는 양측 기저핵과 시상, 중뇌의 깊은 회백질, 뇌량 및 해마 부위의 피질 하 백질의 심한 뇌연화증 병변이 관찰되는 것으로, 리증후군의 특징적인 소견과 동반된 심한 저산소허혈성뇌병증(hypoxic-ischemic encephalopathy, HIE) 소견을 보였다(Fig. 1).

진단적 whole-exome sequencing(WES) 검사에서 미토콘드리아

호흡사슬의 complex I 기능을 저하시키는 것으로 알려져 있는, *NDUFS1* 유전자의 c.419A>G와 c.548T>G의 복합 이형접합 돌연변이를 확인할 수 있었다(참조서열: NM_005006.7). c.419A>G와 c.548T>G 변이는 한국인 참조 유전체 데이터베이스(Korean Reference Genome Database, KRGDDB)와 genomAD에 발견된 적이 없는 매우 드문 변이이고(PM2), in-silico prediction(SIFT, Polyphen2, Mutation Taster)에서 모두 유해하게 예측된 변이이다(PP3). 가족의 WES 검사 결과, 아버지는 *NDUFS1* c.419A>G, p.Gln140Arg 이형접합 돌연변이를, 어머니는 *NDUFS1* c.548T>G, p.Gln140Arg 이형접합 돌연변이를 가지고 있었고(PM3), 첫째와 둘째 아이는 돌연변이를 가지고 있지 않았다. 셋째 아이의 돌연사 소견(PP4)을 종합하여 American College of Medical Genetics and Genomics(ACMG) 가이드라인에 따라 두 변이를 'likely pathogenic' 소견으로 판단하였다(Fig. 2).

환아는 인공호흡기를 이탈하지 못하여, 기관절개 및 가정용 인공호흡기를 사용하면서 퇴원하였고, 생후 8개월경 심초음파 검사에서 수축기 심실중격 두께 Z-score: 4.2~5.0, 수축기 좌심실 후벽 두께 Z-score: 5.1~6.1로 좌심실 근육 비대가 확인되었다. 이후 보존적 치료를 지속하던 중, 생후 10개월에 패혈증으로 사망하였다.

Discussion

리증후군은 (1) 신경퇴행성 증상, (2) 사립체 유전자의 돌연변이, 그리고 (3) 영상검사서 양측성 중추신경계 이상 소견을 보이는

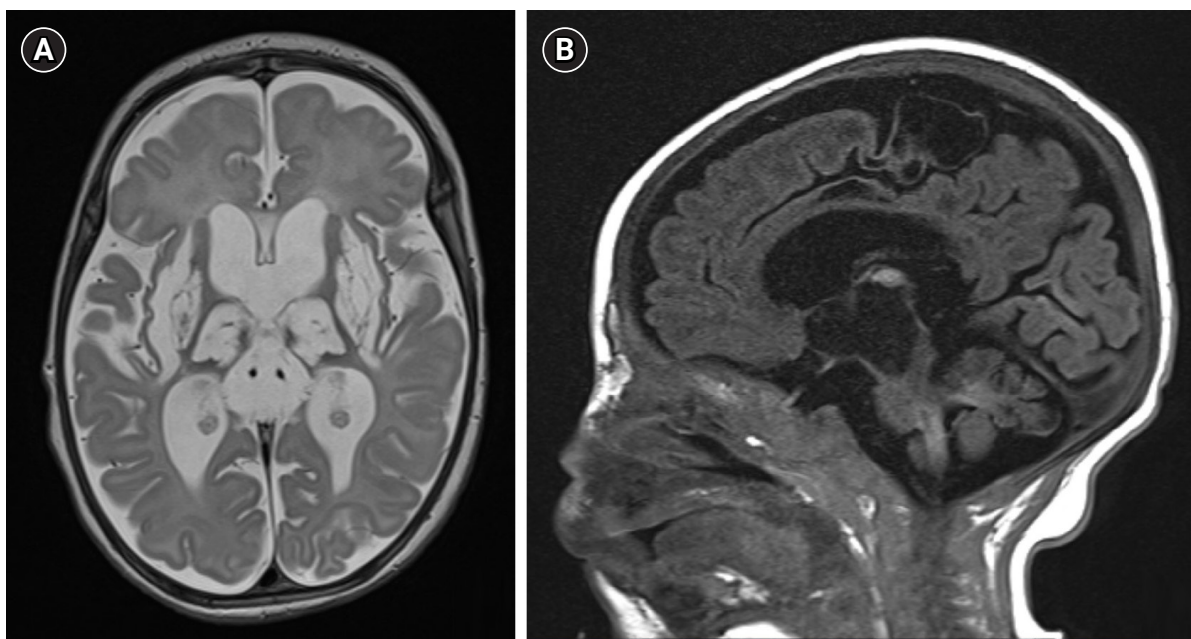


Fig. 1. Brain magnetic resonance imaging (MRI). (A) Axial T2-weighted and (B) sagittal T1-weighted brain MRI showing the progressive encephalomalacic change with severe atrophy involving as follows; deep gray matters (both basal ganglia, thalami, periaqueductal gray matter, midbrain), subcortical white matters of paracentral lobule, both hippocampi and corpus callosum.

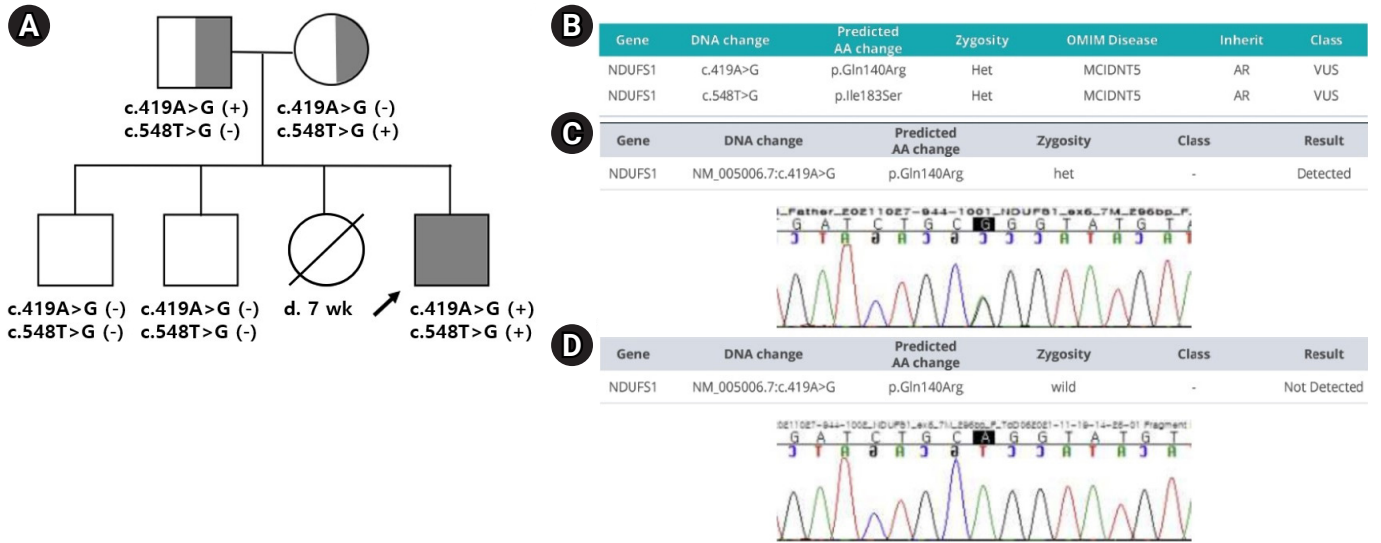


Fig. 2. Results of the familial genetic tests. (A) Pedigree of the family. (B) Diagnostic whole-exome sequencing test result of proband. (C) Sanger sequencing revealed heterozygous NM_005006.7:c.419A>G from proband's father. (D) Sanger sequencing revealed heterozygous NM_005006.7:c.548T>G from proband's mother.

경우 진단하게 된다[1]. 리증후군의 임상증상은 그 발현 시기에 따라 신생아형, 영아형, 유년형으로 나눌 수 있는데, 자궁내에서부터 병리기전이 시작된다는 보고도 있다[6,7]. 전형적인 영아형의 신경 퇴행성 증상은 2세 이전에 시작되는데, 가장 흔한 증상은 근육긴장 감소, 강직, 운동실조, 무도증 등의 운동 이상증(83%)과 안구운동 이상(25%)이다[4]. 신생아형의 경우에는 수유장애, 무호흡, 입술청색증에서부터 심정지, 영아 돌연사와 같은 위중한 증상까지 아주 다양하게 나타난다[4,8]. 더욱이 신생아 시기에 증상을 보인 경우 뇌자기공명영상 검사나 혈액의 lactate가 정상을 보일 수 있어 조기 진단에 어려움을 준다[8].

본 증례에서도 심정지가 오기 전에 다른 신경학적인 증상을 보이지 않았고, 심정지로 인한 lactate 증가 및 HIE 소견으로 임상적 진단이 어려울 수 있었다. 하지만 셋째 아이의 영아 돌연사 가족력을 확인하고 바로 유전자검사를 시행하였고, WES 검사결과 *NDUFS1* mutation을 확인할 수 있었다. 특히 환아는 아버지에서 발견된 *NDUFS1* c419A>G, p.Gln140Arg 이형접합 돌연변이와 어머니에서 발견된 *NDUFS1* c548T>G, p.Gln140Arg 이형접합 돌연변이를 모두 보이고 있고, 이는 아직 국내에 보고되지 않은 새로운 변이이다.

리증후군의 병인이 되는 사립체 유전자의 돌연변이는 사립체 유전자(mitochondrial DNA, mtDNA)에서 약 30%, 그리고 나머지는 핵 유전체(nuclear genome, nDNA)에서 확인된다[9]. 현재까지 75개 이상의 유전자가 사립체 및 핵 유전체(nuclear genome)에서 확인되었고, 이렇게 다양한 유전변이의 확인은 유전적인 다양성이 높음을 시사한다[9]. 1951년 리증후군의 첫 사례가 보고되고, 1991년 리증후군의 첫 유전변이가 확인된 이후, 현재까지 next generation

sequencing와 WES과 같은 유전진단기술의 발전으로 다양한 유전변이와 비특이적인 임상양상이 보고되고 있어, 리증후군의 스펙트럼이 점점 넓어지고 있다[9,10]. 리증후군의 유전변이는 OXPHOS 기전에 필요한 여러 효소(pyruvate dehydrogenase, complex I~V, coenzyme Q10 등)의 기능을 저하시키게 되는데, 이 중 complex I 결핍이 가장 흔하다[9,10]. 본 증례에서 확인된 *NDUFS1* mutation도 complex I 기능을 저하시키는 원인 유전자로 잘 알려져 있다.

리증후군의 생존율은 15세에 68%, 16세에 57%, 20세에 20% 정도로, 주로 2~3세에 사망하는 것으로 보고되고 있다[4,11,12]. 생후 6개월 이전에 증상이 발현되거나, 성장 지연이 있을 때, 뇌간에 영상학적 이상소견을 보일 때, 그리고 심기능장애를 보일 때 나쁜 예후를 보인다[4,12]. 현재까지 명확한 치료 방법은 없다. 리증후군을 포함한 OXPHOS 장애를 보이는 사립체질환에서 coenzyme Q10, L-carnitine, α-lipoic acid, creatine-monohydrate, biotin, thiamine, riboflavin 등의 약을 사용해 볼 수 있다[1]. 또한 multivitamin cocktail, ketogenic diet 등과 다양한 보존적인 치료방법을 시도하고 있지만, 결과는 만족스럽지 않다[3,4]. 본 증례도 자가용 인공호흡기 보조, 경관 식이, biotin과 thiamine 등의 보존적인 치료를 시행하였지만, 생후 10개월에 사망하였다. 이러한 나쁜 예후는 심정지로 시작된 이른 증상과, 심근비대의 심기능장애가 동반되었기 때문으로 생각된다.

본 증례는 이전에 신경학적인 증상없이 심정지를 첫 증상으로 내원하여 리증후군으로 진단된 경우로, 유전자 검사에서 새로운 *NDUFS1* mutation을 확인할 수 있었다. 이처럼 리증후군은 영유아 급사의 원인이 될 수 있는 위중한 질환으로, 적극적인 유전자 검사를 통해 영아 돌연사 증후군의 원인 규명에 도움을 줄 수 있을 것

이다. 또한 추가적인 분자 결함을 확인하는 것이 줄기세포 유래 사립체 기증과 같은 완치 방법의 연구에 도움을 줄 수 있을 것이다.

Ethics approval

This study was approved by the Keimyung University Dongsan Medical Center with waiver for informed consent (approval number: 2023-01-036).

Conflict of interest

All authors declare no conflicts of interest related to this article.

References

1. Baertling F, Rodenburg RJ, Schaper J, Smeitink JA, Koopman WJ, Mayatepek E, et al. A guide to diagnosis and treatment of Leigh syndrome. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2014;85:257-65.
2. Marin SE, Mesterman R, Robinson B, Rodenburg RJ, Smeitink J, Tarnopolsky MA. Leigh syndrome associated with mitochondrial complex I deficiency due to novel mutations in *NDUFV1* and *NDUFS2*. *Gene*. 2013;516:162-7.
3. Chang X, Wu Y, Zhou J, Meng H, Zhang W, Guo J. A meta-analysis and systematic review of Leigh syndrome: clinical manifestations, respiratory chain enzyme complex deficiency, and gene mutations. *Medicine (Baltimore)*. 2020;99:e18634.
4. Sofou K, De Coo IF, Isohanni P, Ostergaard E, Naess K, De Meirleir L, et al. A multicenter study on Leigh syndrome: disease course and predictors of survival. *Orphanet J Rare Dis*. 2014;9:52.
5. Ventura F, Rocca G, Gentile R, De Stefano F. Sudden death in Leigh syndrome: an autopsy case. *Am J Forensic Med Pathol*. 2012;33:259-61.
6. Leshinsky-Silver E, Lev D, Malinger G, Shapira D, Cohen S, Lerman-Sagie T, et al. Leigh disease presenting in utero due to a novel missense mutation in the mitochondrial DNA-*ND3*. *Mol Genet Metab*. 2010;100:65-70.
7. Han J, Lee YM, Kim SM, Han SY, Lee JB, Han SH. Ophthalmological manifestations in patients with Leigh syndrome. *Br J Ophthalmol*. 2015;99:528-35.
8. Men L, Feng J, Huang W, Xu M, Zhao X, Sun R, et al. Lip cyanosis as the first symptom of Leigh syndrome associated with mitochondrial complex I deficiency due to a compound heterozygous *NDUFS1* mutation: a case report. *Medicine (Baltimore)*. 2022;101:e30303.
9. Lee JS, Yoo T, Lee M, Lee Y, Jeon E, Kim SY, et al. Genetic heterogeneity in Leigh syndrome: highlighting treatable and novel genetic causes. *Clin Genet*. 2020;97:586-94.
10. Lake NJ, Compton AG, Rahman S, Thorburn DR. Leigh syndrome: one disorder, more than 75 monogenic causes. *Ann Neurol*. 2016;79:190-203.
11. Rahman S, Blok RB, Dahl HH, Danks DM, Kirby DM, Chow CW, et al. Leigh syndrome: clinical features and biochemical and DNA abnormalities. *Ann Neurol*. 1996;39:343-51.
12. Lee HF, Tsai CR, Chi CS, Lee HJ, Chen CC. Leigh syndrome: clinical and neuroimaging follow-up. *Pediatr Neurol*. 2009;40:88-93.