

염색체 17q22 염색체내 결손으로 진단된 1례

¹울산대학교 의과대학 서울아산병원 소아청소년병원 소아청소년과학교실, ²의학유전학센터

강소연¹ · 이범희^{1, 2} · 김구환² · 최진호¹ · 유한욱^{1, 2}

A Case of 17q22 with Interstitial Deletion

So Yeon Kang¹, Beom Hee Lee^{1, 2}, Gu-Hwan Kim², Jin-Ho Choi¹ and Han-Wook Yoo^{1, 2}

¹Department of Pediatrics, ²Medical Genetics Center, Asan Medical Center Children's Hospital, University of Ulsan College of Medicine, Seoul, Korea

Cases of interstitial deletions of the long arm of chromosome 17 are very rare, with only nine cases ever reported worldwide. We describe a 12-year-old boy with profound developmental delay, microcephaly, facial dysmorphism, contracture of the large joints and bilateral hearing loss. A chromosomal study using a peripheral blood sampled revealed 46,XY,del(17)(q22q23). To our knowledge, he is the first case of interstitial deletion of the long arm of chromosome 17 ever reported in Korea.

Key Words: Chromosome 17 interstitial deletion, Symphalangism, Chromosome disorder

서론

17번 염색체 장완의 q22-q24 부분의 염색체내 결손(interstitial deletion)은 1992년 Park과 그의 동료들에 의해 성장 지연, 발달 지체와 단두증(brachycephaly), 곤봉발(club foot), 특징적인 얼굴 모양을 가진 증례를 통해 처음으로 보고되었다¹⁾. 흔한 증상으로는 소두증, 특징적인 얼굴 모양, 손가락 마디융합증(symphalangism)과 같은 손의 기형, 성장 및 발달 지연 등이 있다. 현재까지 세계적으로 9례 정도 보고되었을 정도로 매우 드문 질환이며, 국내에서는 아직까지 보고가 없었다¹⁻⁸⁾. 본 증례는 재태 기간 34주 4일, 1400 g 자궁 내 성장지연으로 출생하여 17번 염색체 장완의 q22-q23 결손으로 확인된 1례를 보고하는 바이다.

접 수: 2011년 5월 11일

수정본접수: 2011년 6월 3일

게재승인일: 2011년 6월 10일

게재일: 2011년 6월 30일

책임저자: 유한욱

우138-736 서울특별시 송파구 풍납동 88-1
울산대 서울아산병원 소아청소년병원 소아청소년과
Tel: 02)3010-3374, Fax: 02)473-3725
E-mail: hwyoo@amc.seoul.kr

증례

환 아: 남아, 출생 1일

주 소: 자궁 내 성장지연

가족력: 특이 소견 없음

임신 및 출생력: 재태 기간 34주 4일, 출생 체중 1,400 g, 질식분만으로 출생하였다. 산전초음파 검사 상 양수과소증 및 대칭성 자궁 내 성장지연의 소견이 보였다. 분만 당시 아버지는 34세, 어머니는 28세이었고, 둘째 아이였으며 임신 중 특별한 질환을 앓은 병력이나 약물 등 기형발생 물질에 노출된 과거력은 없었다.

이학적 소견: 출생 당시 아프가 점수는 1분에 2점, 5분에 7점으로 출생시 체중은 1,400 g, 신장은 39.0 cm, 두위는 28.3 cm으로 모두 10 백분위수 미만이었다. 체온은 35.5°C, 호흡수는 48회/분, 맥박수는 132회/분이었으며, 혈압 45/36 mmHg이었다. 육안적 소견에서 거친 얼굴 모양, 얼굴의 눈 사이가 멀고 안검열이 위쪽으로 경사를 이루었으며, 넓은 콧마루, 낮게 위치한 귀, 얇은 입술, 고 아치형 구개(high arched palate)를 보였고 음경의 크기가 작고 고환은 촉지되지 않았다.

검사 소견: 입원 후 시행한 동맥혈 가스분석에서 산도는 7.25이고, 이산화탄소농도 40.1 mmHg, 산소농도 83.5 mmHg, 산소포화도는 99%이었고, 일반혈액 검사에서 혈색소 16.1 g/dL, 헤마토크리트 53.8%, 백혈구 7,800/mm³, 혈소판 312,000/mm³ 이었으며, 선천성 대사이상검사 및 독소포자충증, 풍진, 거대세포바이러스, 단순포진바이러스에 대한 항체 검사는 음성이었다. X-선 촬영 검사에서 양측 폐야의 음영은 정상이었으며, 복부초음파 검사에서 양측 잠복고환을 보였으며, 심장 초음파 검사는 정상 소견을 보였다. 출생 후 시행한 청성뇌간반응은 양측 모두 click음에도 반응이 없었다. 청각유발전위 검사에서 반응 보이지 않았으며, 순음청력역치는 우측 65 dB, 좌측 67 dB였다. 시각유발전위 검사는 정상이었다.

세포유전학적 검사: 말초 혈액으로 시행한 유전자 검사에서 17q 결손을 확인하였으며, 핵형은 46,XY,del(17)(q22q23)으로 확진되었다(Fig. 1). 부모의 염색체검사를 시행하였으나, 결과는 정상이었다.

치료 및 경과: 생후 36일경 복부 팽만 지속되고 소장 조영술에서 회장의 부분적 폐쇄 소견 보여 탐색 개복술 시행하였으나 특이 소견 없었으며, 이후 10세경 양측 잠복고환으로 고환고정술 시행하였다. 현재 12세로 정신 지체와 성장 지연을 보이며 엄지 손가락이 근위부에 위치하면서 손가락이 얇고 길면서 팔꿈치와 발목의 관절 구축이 점차 진행하고 있어 재활치료 하면서 외래 추적 관찰 중이다(Fig. 2).

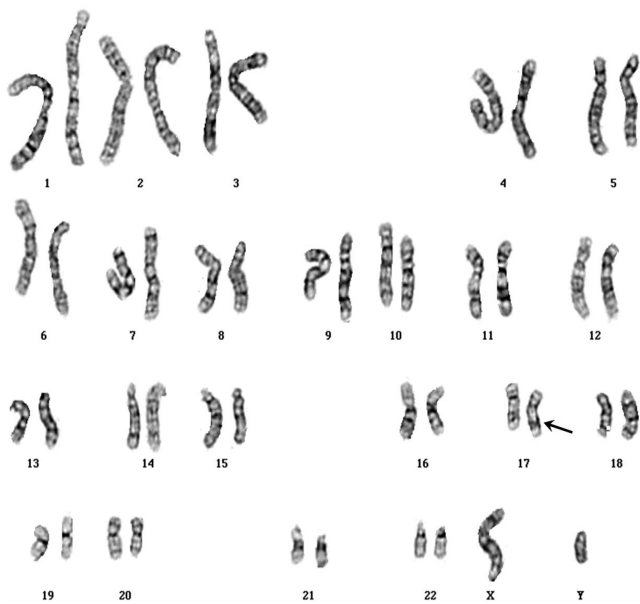


Fig. 1. Karyogram of the patient. The arrow indicates the deletion point of chromosome 17q.

고 찰

염색체 이상은 출생아의 약 0.4%에서 발생하며 지능저하, 선천성 기형, 자연유산, 사산의 중요 원인으로 알려져 있다⁹⁾. 이런 염색체 이상에는 수적인 이상과 구조적인 이상으로 구분할 수 있는데, 수적인 이상은 체세포 염색체의 반수체를 기본으로 하여 정배성과 비정배성으로 나눌 수 있으며, 염색체의 구조적인 이상은 염색체의 재배열이 일어나는 위치에 따라 단염색체 내에서 이루어지는 염색체내 재배열과 다른 염색체간에 나타나는 염색체간 재배열로 구분할 수 있다. 염색체내 재배열의 예로 결손, 중복, 역위, 변위 등이 있으며 염색체간 재배열의 예로 전좌의 경우를 들 수 있다¹⁰⁾.

17번 염색체 결손은 Park 등에 의해 처음 기술되었다¹⁾. 특징적인 소견으로는 정신운동발달지연, 소두증, 거친 얼굴 모양, 얼굴의 눈 사이가 멀고 안검열이 위쪽으로 경사를 이루었으며, 넓은 콧마루, 낮게 위치한 귀, 얇은 입술 등의 특징적인 얼굴 모양 손가락 마디 융합중이나 엄지 손가락이 근위부에 위치하는 것과 같은 손의 기형 등이 있다. 이후 몇몇 저자들에게 의해 기술되었으나¹⁻⁸⁾ 표현형에 차이가 있어 명확한 진단 기준은 정의하기 어렵다. 보고된 기형들은 정신지체, 발육지연, 소두증 등의 뇌기형과 원시, 사시등의 눈기형, 심장기형, 비뇨생식기계기형, 식도기관누공 등의 소화기계기형, 전도성 청력장애 등의 귀기형 등이 있다(Table 1). 표현형의

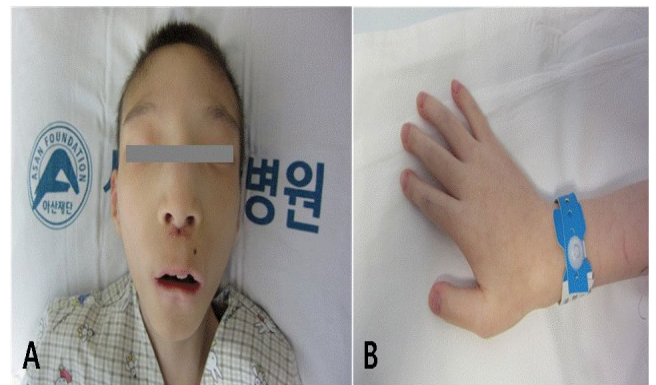


Fig. 2. (A) The face of the patient: note the high forehead, upslanting palpebral fissures, hypertelorism, epicanthal folds, thin lips and broad nasal tip. These photographs are published with parental permission. (B) Hands of the patient; note long slender fingers and proximal placement of the thumb. We obtained formal permission to publish these photographs from the parents. We obtained formal permission to publish these photographs from the parents.

다양성은 결손된 염색체분절의 크기와 위치를 반영하는 것으로 예측된다.

진단은 결손이 큰 경우는 고식적인 염색체 검사로 가능하다, 결손의 부위가 작을 경우는 이 부위에 존재하는 heat shock transcription factor family member 5 유전자 (*HSF5*)에 대한 형광동소보합결합 (fluorescence in situ hybridization, FISH) 검사가 필요할 수도 있다.

본 증례에서는 정신지체, 발육지연, 소두증, 특징적인 얼굴 모양, 양측 전도성 청력장애, 길고 가는 손가락과 관절구축의 사지기형과 잠복고환의 비뇨생식기계 기형이 관찰되었고, 소화기계기형, 심장기형은 보이지 않았다. 보고된 9례의 환자 중 3례가 사망하였으며 3례 모두에서 선천성 심장기형이 있어 사망률은 선천성 심장기형의 유무와 관련이 있는 것으로 보인다⁵⁾.

시력 장애가 4례에서 보고되었고 원시가 2례, 내사시가 2례에서 보고되었고 시신경 이상이 있는 환자가 1례 있었다. 시신경 이상이 있는 환아는 생후 17일에 사망하여 원시가 있는지 확인할 수 없었다. 본 증례에서는 안과적 검진을 시행하지 않아 시력 장애의 유무를 확인할 수 없었으며 추후 이에 대한 검사가 필요하겠다.

양측성 청력 장애는 본 증례 외에 2례에서 보고되었으며 결손의 위치는 17q22-q23.2이었으며 다른 보고에서 청력 장애를 보인 환자는 없었다. 17q22에 존재하는 *Noggin* 유전자(*NOG*)는 신경관의 발달과 관절의 발생에 관여하는 것으로 알려진 유전자로서 이 유전자의 이형접합 무의미 돌연변이나 과오돌연변이가 선천성 등자뼈 관절굳음(stapes ankylosis)에 의한 전도성 청력 장애를 일으킨다는 보고^{11, 12)}가 있어 표현형과의 연관성이 보고되고 있으나 본 증례에서

Table 1. Clinical Features of Nine Previously Published Cases and Our Patient with Deletions of Chromosome 17q22-q24

	Case 1 ¹⁾	Case 2	Case 3	Case 4	Case 5	Case 6	Case 7	Case 8	Case 9	Case 10*
Birth information										
Gestation	at term	at term	at term	35 week	at term	at term	32 week	at term	at term	34 week
Birth weight (gm)	2370	2780	3425	1160	3180	2590	1420	2800	3480	1440
Birth length (cm)	47	47	52	36	41.5	49	-	-	50	39
Birth OFC (cm)	30.5	33	32	27	-	-	27	-	33	28.3
Sex	F	M	M	F	M	F	M	M	M	M
Craniofacial										
Microcephaly	+	+	+	+	-	+	-	n.a.	+	+
Palpebral fissures slant up	+	+	+	-	-	+	+	n.a.	+	+
Broad nasal root	n.a.	n.a.	+	flat	+	-	-	n.a.	+	+
Thin lips	n.a.	n.a.	n.a.	+	+	n.a.	+	n.a.	+	+
Abnormal palate/cleft	+	+	-	+	-	high	-	n.a.	high	high
Micrognathia	+	+/-	+	-	+	+	-	n.a.	+	+
Skeletal										
Symphalangism	+	+	+	-	+	+	-	+	+	?
Proximal thumbs	+	+	+	+	+	+	+	n.a.	+	+
Vertebral anomaly	-	-	-	+	n.a.	-	-	+	+	-
Other										
TEF	+	+	-	-	-	-	+	n.a.	+	-
Heart anomaly	-	+	-	+	-	-	+	n.a.	-	-
Hearing impaired	-	n.a.	+	n.a.	-	-	n.a.	+	+	+
Impaired vision	-	n.a.	+	+	+	+	n.a.	+	+	-
Cryptorchidism		n.a.	+		+		-	+	+	+
Age of last evaluation	6m	4m	3y	17d	8y	4.5y	3.5m	19y	7y	11y
Death	-	4m	-	17d	-	-	3.5m	-	-	-
Karyotype	del17 q21.3q23	del17 q21.3q24.2	del17 q21.3q23	del17 q23.2q24.3	del17 q23.1q24.2	del17 q23q23.3	del17 q22q23.3	t(15.3;q22) del17q22	del17 q22q23.2	del17 q22q23

*Present case

는 이에 대한 검사를 시행하지 않아 병변의 유무를 확인할 수 없었으며 추후 이에 대한 검사가 필요하겠다.

본 연구는 국내에서 처음으로 17번 염색체 장완의 q22-q24 부분의 염색체내 결손을 확인한 1례를 보고하는 것으로서, 소두증, 양안 격리증이나 안검열이 위로 향한 것과 같은 얼굴 모양, 관절의 구축, 손가락마디 융합증과 같은 사지기형이 있는 환자에 대해서는 본 질환을 의심하여 염색체 검사가 필요하겠다.

국문초록

저자들은 출생 후 소두증 및 양안격리증과 넓은 콧마루, 얇은 입술 등의 특징적인 얼굴 모습, 손가락마디 융합증과 근위부에 위치한 엄지 손가락 등의 손의 기형이 있으면서 양측 청력 장애와 진행되는 관절의 구축을 보였던 남아의 염색체 검사에서 17번 염색체 장완의 q22-q24 부분의 염색체내 결손(interstitial deletion)을 확인한 1례를 경험하였으며 이는 국내 첫 보고이다.

감사의 글

본 연구는 보건복지가족부 희귀내분비질환의 분자유전학적 진단 및 치료지침 개발과제(A080588)의 연구비지원에 의하여 이루어졌음.

References

- 1) Park JP, Moeschler JB, Berg SZ, Bauer RM, Warster-Hill DH. A unique de novo interstitial deletion del(17)(q21.3q23) in a phenotypically abnormal infant. *Clin Genet* 1992;41:54-6.
- 2) Khalifa MM, MacLeod PM, Duncan AMV. Additional case of de novo interstitial deletion del(17)(q21.3q23) and expansion of the phenotype. *Clin Genet* 1993;44:258-61.
- 3) Levin ML, Shaffer LG, Lewis RA, Gresic MV, Lupski JR. Unique de novo interstitial deletion of chromosome 17, del(17)(q23.2q24.3) in a female newborn with multiple congenital anomalies. *Am J Med Genet* 1995;55:30-2.
- 4) Thomas JA, Manchester DK, Prescott KE, Milner R, McGavran L, Cohen, Jr. MM. Hunter-Mcalpine craniosynostosis phenotype associated with skeletal anomalies and interstitial deletion of chromosome 17q. *Am J Med Genet* 1996;62:372-5.
- 5) Mickelson E, Robinson WP, Hrynychak MA, Lewis S. Novel case of del(17)(q23.1q23.3) further highlights a recognizable phenotype involving deletions of chromosome (17)(q21q24). *Am J Med Genet* 1997;71:275-9.
- 6) Rhimizu R, Mitsui N, Cho S, Yamamori S, Osawa M, et al. Cryptic 17q22 deletion in a boy with a t(10;17)(p15.3;q22) translocation, multiple synostosis syndrome 1, and hypogonadotropic hypogonadism. *Am J Med Genet* 2008;146A:1458-61.
- 7) Puusepp H, Zilina O, Teek R, Mannik K, Parkel S, Kruustuk K, et al. 5.9 Mb microdeletion in chromosome band 17q22-q23.2 associated with trachea-esophageal fistula and conductive hearing loss. *Em J Med Genet* 2009;52:71-4.
- 8) Marsh AJ, Wellesley D, Burge D, Ashton M, Browne C, Dennis N, et al. Interstitial deletion of chromosome 17(del(17)(q22q23.3)) confirms a link with oesophageal atresia. *J Med Genet* 2000;37:701-4.
- 9) Kang MN, Im IS, Kim BE, Chey MJ, Kim SW. A case of 4q deletion with partial agenesis of corpus callosum. *J Korean Pediatr Soc* 2002;45:273-7.
- 10) Kim HH, Basic medical genetics. Seoul : Jungmunkak Co, 1994:229-37.
- 11) Hirshoren N, Gross M, Banin E, Sosna J, Bargal R, Raas-Rothschild A. P35S mutation in the NOG gene associated with Teunissen-Cremers syndrome and features of multiple NOG joint-fusion syndromes. *Eur J Med Genet* 2008;51:351-7.
- 12) Van den Ende JJ, Mattelaer P, Declau F, Vanhoenacker F, Claes J, Van Hul E, et al. The facio-audio-symphalangism in the NOG-gene. *Clin Cysmorphol* 2005;14:73-80.