

감각신경성 청각장애를 동반한 18번 염색체 단완 결손 증후군 1례

- 증례 보고 -

아주대학교 의과대학 재활의학교실

김 승 환 · 홍 지 연 · 임 신 영

A Case of De Novo 18p Deletion Syndrome with Sensorineural Hearing Loss

- A case report -

Seung Hwan Kim, M.D., Ji Yoen Hong, M.D. and Shin Young Yim, M.D.

Department of Physical Medicine and Rehabilitation, Ajou University School of Medicine

Chromosome 18p deletion syndrome is one of the most frequent autosomal abnormalities with more than 150 reported cases in the world and 7 reported cases in South Korea. Frequent clinical features of 18p deletion syndrome include intellectual disability, growth retardation, and dysmorphic features including ptosis. To the best of our knowledge, sensorineural hearing loss has not been reported in the 18p deletion syndrome until now. A case with sensorineural hearing impairment associated with hypoplasia of bilateral

cochlear nerves is presented in this paper. The sensorineural hearing impairment seen in this case could be related with deleted gene(s) located in the short arm of chromosome 18 or be an independent feature unrelated with 18p deletion. Further case reports are required in order to better define the relation between sensorineural hearing loss and the 18p deletion syndrome. (**J Korean Acad Rehab Med 2008; 32: 591-594**)

Key Words: Chromosome 18, Deletion, Sensorineural hearing loss

서 론

18번 염색체 단완 결손 증후군은 묘성증후군(Cri du chat syndrome, 5p deletion syndrome)과 Wolf 증후군(Wolf syndrome, 4p deletion syndrome) 다음으로 흔한 상염색체 결손 증후군 중의 하나로서, 1963년 프랑스의 유전학자 De Grouchy 등이 보고한 이후 현재까지 약 150례가 보고된바 있으며,^{1,2} 국내에도 1981년부터 현재까지 약 7례의 18번 염색체 단완 결손 증후군이 보고된바 있어,^{3,4} 18번 염색체 단완 결손 증후군은 더 이상 증례보고의 가치를 갖는 희귀 증례에 해당하지 않는다. 2005년 18번 염색체의 전 DNA 서열이 보고되었으며, 2007년 Brenk 등⁵과 Portnoi 등⁶에 의하여 18번 염색체 단완 결손 증후군에서 빈번히 관찰되는 임상 양상 중 안검하수, 짧은 목, 성장지연 등에 대한 유전지도 및 뇌량과 뇌하수체의 형성 부전 등을 동반한 중간선 결손(midline defect)에 관여하는 유전지도가 보고되었다. 18번 염색체 단완 결손

증후군의 임상 증상은 결손 부위 및 범위에 따라 다양하게 관찰되는데, 지적 장애, 근 긴장 저하증 및 근력 약화를 동반한 운동 발달 지연, 성장호르몬 결핍과 관련된 단신, 안검하수 등의 이상 형태증이 다양한 조합으로 나타날 수 있다.^{1,2} 이외에도 18번 염색체 단완의 말단 부위인 18p11.3에 위치하는 전전뇌증(holoprosencephaly) 발현에 관여하는 HPE4 유전자인 TGIF (TGFβ-induced factor)의 결손과 관련되어 18번 염색체 단완 결손 증후군 아동의 약 10~15%에서 전전뇌증(holoprosencephaly)이 보고되고 있다.⁶ 또한 국소성 이긴장증(focal dystonia)의 발생에 관여하는 DYT7 유전자와 DYT15 유전자가 18번 염색체 단완에 위치하는 것이 보고되었고, 최근 18번 염색체 단완 결손 증후군 아동이 성인이 되어 중장년기에 국소성 이긴장증이 발현되는 것이 보고되면서 영유아기의 특징적인 임상 증상에 장년기에 발병하는 국소성 이긴장증이 추가될 수 있는 것으로 알려지게 되어 18번 염색체 단완 결손 증후군에 새로운 관심이 집중되고 있다.⁷

18번 염색체 단완 결손 증후군에서는 중이염 등의 감염으로 인한 이차적인 청력 손실이 보고된바 있으며,² 18번 염색체 장완 결손 증후군(18q deletion syndrome)에서는 전도성 및 감각신경성 청각장애가 50~80%에서 보고된바 있으나,⁸ 18번 염색체 단완 결손 증후군에서 와우신경 형성

접수일: 2008년 6월 16일, 게재승인일: 2008년 8월 22일
교신저자: 임신영, 경기도 수원시 영통구 원천동 산 5번지
Ⓢ 443-721, 아주대학교 의과대학 재활의학교실
Tel: 031-219-5284, Fax: 031-219-5209
E-mail: syyim@ajou.ac.kr

부전에 의한 감각신경성 청각장애는 세계적으로 보고된바 없다. 저자들은 감각신경성 청각장애를 동반한 18번 염색체 단완 결손 증후군 아동을 경험하였고, 문헌고찰 결과 이는 감각신경성 청각장애를 동반한 18번 염색체 단완 결손 증후군의 첫 증례로 판단되어 이를 보고하고자 한다.

증 례

환아는 내원 당시 6개월 된 여아로 중도의 근긴장 저하, 양측성 안검하수 및 사두증(plagiocephaly)을 동반한 발달 지연을 주소로 아주대학교병원 재활의학과에 내원하였다. 환아는 34세 동갑인 부친과 모친의 첫 아기로 부모는 모두 건강하였고 지적 장애의 소견은 관찰되지 않았으며, 자연유산 등의 과거력은 없었다. 임신 중 양수과다증을 보였고 태동은 감소되어 있었으며, 재태 기간 38주, 출생 체중 2,280 g의 저체중출생아로 제왕절개술로 분만되었다. 출생 당시 주산기 가사 및 신생아 황달 등의 특이 소견은 없었다. 생후 6개월에 본 재활의학과 내원 당시 체중 및 신장은 3 백분위 이하로 성장 지연을 보였으며 두위는 50 백분위 이상이었다. 두개골의 심한 사두증이 있었고 아주 둥근 얼굴



Fig. 1. The eyes of the case show bilateral ptosis which is known as a characteristic feature in 18p deletion syndrome.

에 양안의 안검하수(Fig. 1)가 관찰되었으며 용알이는 관찰되지 않았다. 아동은 사지에 중도의 근긴장 저하를 보여, 고개가누기, 뒤집기, 물건 잡기 등의 동작을 스스로 할 수 없었다. 근긴장 저하 원인의 진단을 위하여 시행한 근육효소 및 감상선 기능 검사는 정상이었다. 선천성 중증 근무력증의 감별을 위하여 검사한 아세틸콜린 수용체 결합 항체는 정상이었다.

세포유전학적 검사에서 18번 염색체 단완 11.1 위치의 결손 46,XX,del(18)(p11.1)이 관찰되었으며(Fig. 2), 양친은 모두 정상 핵형을 보여 de novo 기원에 의한 18번 염색체 단완 결손 증후군으로 판단되었다.

뇌자기공명영상에서 경미한 뇌위축이 관찰되었으나 전전뇌증, 뇌량 및 뇌하수체 형성 부전 소견은 관찰되지 않았다. 신경전도검사 및 침 근전도 검사는 이상 소견을 보이지 않았고 시각유발전위검사는 정상이었다. 청각유발전위검사상 100/105 dB HL (정상 25~30 dB)에서 청각유발전위가 관찰되어 청각장애의 소견을 보였다. 측두골 전산화단층촬영

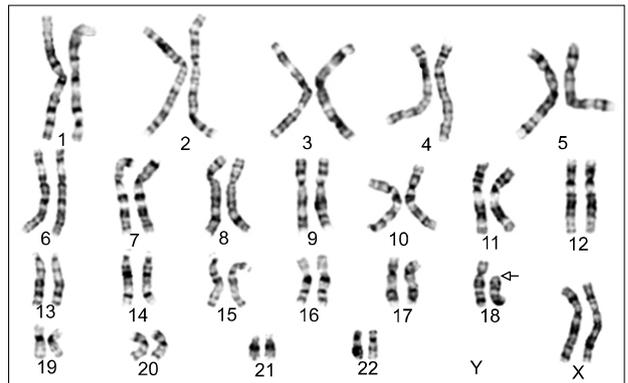


Fig. 2. The cytogenetic analysis shows 46,XX,del(18)(p11.1). Arrow indicates del(18)(p11.1).



Fig. 3. The computed tomograms of the temporal bones show severe narrowing of bilateral internal auditory canals (white arrow) and incomplete turns of bilateral cochleae (black arrow), which are suggestive of hypoplasia of bilateral cochlear nerves (A: right side, B: left side).

영에서 중이 및 내이의 염증 소견은 관찰되지 않았으나, 양측 내이도의 폐색에 가까운 심한 협착 소견과 함께 와우의 불완전 회전을 보이는 양측 와우신경의 형성 부전 소견이 관찰되어(Fig. 3), 양측 와우신경의 형성 부전에 의한 양측 성 감각신경성 청각장애가 동반된 de novo 기원에 의한 18번 염색체 단완 결손 증후군으로 진단하였다.

고 찰

저자들은 중도의 근긴장 저하증, 양측성 안검하수 등의 이상 형태증 및 발달 지연을 보이는 아동의 세포유전학적 검사를 통하여 de novo의 18번 염색체 단완 결손을 진단하였으며, 본 아동이 웅알이 등의 초기 언어발달의 지연을 보여 시행한 검사상 양측 와우신경 형성 부전을 동반한 감각신경성 청각장애를 보이는 18번 염색체 단완 결손 증후군을 경험하였는바, 이는 감각신경성 청각장애를 동반한 18번 염색체 단완 결손증의 첫 증례로 판단되어 보고하였다. 본 아동에서 관찰되는 양측 내이도의 심한 협착으로 인한 와우신경 형성 부전을 동반한 감각신경성 청각장애의 발생 기전이 염색체 18번 단완 결손에 의한 것인지는 향후 증례 수집 및 연구를 통하여 확인되어야 할 것으로 판단되나 현재까지 이러한 감각신경성 청각장애에 관여하는 유전자가 18번 염색체 단완에 존재하는지 여부는 알려져 있지 않다.

약 16 Mb의 단완과 약 60 Mb의 장완으로 구성되어 있는 총 76 Mb의 18번 염색체는 인간의 염색체 중에서 가장 유전자의 밀도가 낮은 염색체로 알려졌으며, 이는 21번 및 13번 염색체와 함께 삼염색체성(trisomy 18, 에드워드 증후군)의 태아가 생존하여 출생할 수 있는 염색체 중에 하나인 것과 관련되어 있다. 에드워드 증후군 이외에 18번 염색체의 육안적 이상으로 발생하는 증후군은 18번 염색체의 장완 및 단완의 결손에 의한 부분적 단염색체성(monosomy)과 관련된 18번 염색체 단완 결손 증후군, 18번 염색체 장완 결손 증후군 및 18번 염색체 운상 염색체 증후군과 18번 염색체 단완의 사염색체성(tetrasomy) 증후군이 보고되고 있다.⁹ 18번 염색체 단완은 중심절을 중심으로 p11.1, p11.2 및 p11.3의 세 개의 띠(band)가 관찰되는바, 약 70%의 결손이 본 증례와 같은 p11.1에서 발생하며 결손 염색체의 기원은 부계와 모계가 균일한 것으로 알려졌으며, 간질 결손(interstitial deletion)은 보고된바 없다. 18번 염색체 단완 결손 증후군의 약 2/3는 본 예와 같이 de novo 기원에 의한 단완의 결손으로 발생하며 나머지 1/3 중 일부는 균형 전위(balanced translocation)를 갖는 부모의 18번 염색체의 분리 오류에 의하거나 혹은 18번 염색체 단완 결손 증후군을 갖는 부모로부터 유전되어 발생한다. 18번 염색체 단완 결손 증후군의 일부는 18번 염색체 장완 혹은 선단부 부착 염색체(acrocentric chromosome)의 장완과 18번 염색체 단완과의 불균형 전위(unbalanced translocation)에 의하여 발생하며, 이 경우

는 결과적으로 45개의 핵형을 갖게 된다. 또한 일부는 18번 운상 염색체에 의하여 18번 염색체 단완 결손이 발생한다.

18번 염색체 단완 결손 증후군은 그 표현형이 상당히 다양하여 특정 진단 기준이 있는 것은 아니지만 안검하수, 지적 장애, 단신 및 발달 지연 등이 보이는 아동에서는 감별진단에 포함하여야 한다.^{1,2} 안검하수, 내안각 주름(epicanthal folds), 낮은 코, 양안 과다 격리증(hypertelorism) 등의 이상 형태증이 흔히 관찰되며, 안검하수 관련 영역은 18번 염색체 단완의 중심절에서부터 약 5 Mb에 해당하는 부위인 것으로 알려졌다.⁵ 또한 18번 염색체 단완에 위치하는 정신분열증 및 양극성 정동 장애와 관련된 SCZD8와 IMPA2 유전자 결손 시 정신분열증 및 양극성 정동 장애 등이 보고되고 있다.¹ 간질, 성장호르몬 결핍증과 관련된 성장 부전, 갑상선 기능 저하증, IgA 결핍증 및 선천성 심장질환 등도 18번 염색체 단완 증후군에서 보고되고 있으며,¹ 18번 염색체 단완의 말단 8 Mb가 성장 부전 및 간질 표현형과 관련되는 것으로 알려졌다.⁵ 또한 다양한 정도의 지적 장애 및 이와 관련된 언어 발달 지연이 일반적인 것으로 보고되고 있는데 이는 18p11.1과 18p11.2 사이가 지적 장애의 발생에 관여하는 부위로 보고된바 있다.¹⁰ 본 증례의 경우 근긴장 저하, 안검하수 등의 이상 형태증 및 발달 지연을 주소로 내원한 환아에서 de novo의 18번 염색체 단완 결손이 확인되었으며 동시에 와우신경 형성 부전에 의한 감각신경성 청각장애가 진단되어, 본 증례에서는 지적 장애와 관련된 언어 발달 지연과 와우신경 형성 부전에 의한 감각신경성 청각장애가 동시에 나타나는 것으로 판단된다. 18번 염색체 단완 결손 증후군에서는 중이염, 외이도 협착 등에 의한 전도성 청각장애는 보고되고 있으며, 18번 염색체 장완 결손 증후군에서는 감각신경성 청각장애가 보고된바 있지만, 18번 염색체 단완 결손 증후군에서는 감각신경성 청각장애가 보고된바 없다. 이러한 와우신경 형성 부전에 관여하는 유전자가 18번 염색체 단완에 위치하여 결손으로 와우신경의 형성 부전이 초래되는지를 밝히기 위하여 향후 유사 증례의 수집 및 연구가 필요할 것이다. 감각신경성 청각장애가 있을 경우 지능 및 언어발달에 장애를 심화할 수 있어 조기에 평가하여 인공와우이식술, 보청기 등의 보조기 치료나 특수교육 등을 통해 장애를 최소화하고 극복하는데 도움을 주는 것이 중요하다. 따라서 근긴장 저하, 안검하수 등을 보이는 18번 염색체 단완 결손 증후군 아동에서 청각유발전위검사를 시행하고 이상소견을 보이면 측두골 전산화단층촬영 등의 검사가 필요하다고 생각한다.

참 고 문 헌

- 1) Turleau C. Monosomy 18p. Orphanet J Rare Dis 2008; 3: 4
- 2) Maranda B, Lemieux N, Lemvre E. Familial deletion 18p syndrome: case report. BMC Med Genet 2006; 7: 60

- 3) Jin JH, Ju RA, Oh BH. A case of 46,XX, del9(18)(p11.1). Korean J Obstet Gynecol 1992; 35: 1380-1382
 - 4) Kim JT, Cho BS, Lee CH, Ahn CI, Ju KS. A case of 18p-syndrome. J Korean Pediatr Soc 1981; 24: 589-591
 - 5) Brenk CH, Prott EC, Trost D, Hoischen A, Walldorf C, Radlwimmer B, Wieczorek D, Propping P, Gillessen-Kaesbach G, Weber RG, et al. Towards mapping phenotypical traits in 18p-syndrome by array-based comparative genomic hybridisation and fluorescent in situ hybridisation. Eur J Hum Genet 2007; 15: 35-44
 - 6) Portnoi MF, Gruchy N, Marlin S, Finkel L, Denoyelle F, Dubourg C, Odent S, Siffroi JP, Le Bouc Y, Houang M, et al. Midline defects in deletion 18p syndrome: clinical and molecular characterization of three patients. Clin Dysmorphol 2007; 16: 247-252
 - 7) de Ravel TJ, Thiry P, Fryns JP. Follow-up of adult males with chromosome 18p deletion. Eur J Med Genet 2005; 48: 189-193
 - 8) Jayarajan V, Swan IR, Patton MA. Hearing impairment in 18q deletion syndrome. J Laryngol Otol 2000; 114: 963-966
 - 9) Nusbaum C, Zody MC, Borowsky ML, Kamal M, Kodira CD, Taylor TD, Whittaker CA, Chang JL, Cuomo CA, Dewar K, et al. DNA sequence and analysis of human chromosome 18. Nature 2005; 437: 551-555
 - 10) Wester U, Bondeson ML, Edeby C, Anneren G. Clinical and molecular characterization of individuals with 18p deletion: a genotype-phenotype correlation. Am J Med Genet A 2006; 140: 1164-1171
-