

복합 기형이 동반된 2번 염색체 장완 부분결실 1례

계명대학교 의과대학 소아과학교실, 진단검사의학교실*, 진단방사선과학교실†

이종욱 · 이동훈 · 김천수 · 이상락 · 김준식 · 권태찬 · 하정숙* · 이희정†

= Abstract =

A Case of Partial Long Arm Deletion in Chromosome 2 with Multiple Anomalies

Jong Uk Lee, M.D., Dong Hoon Lee, M.D., Chun Soo Kim, M.D.

Sang Lak Lee, M.D., Jun Sik Kim, M.D., Tae Chan Kwon, M.D.

Jung Sook Ha, M.D.* and Hee Jung Lee, M.D.†

Department of Pediatrics, Laboratory Medicine* and Diagnostic Radiology†

College of Medicine, Keimyung University, Daegu, Korea

Partial long arm deletion in chromosome 2 is a rare disease in world-wide. The disease is characterized by multiple anomalies of craniofacial, extremities, cardiovascular system, hypotonia and mental retardation. We report a premature infant with long arm deletion of chromosome 2 who was diagnosed by clinical features and chromosomal analysis [46, XX, del(2)(q36-ter)]. She had multiple anomalies including microcephaly, frontal bossing, microphthalmia, low set ear, short webbed neck, horseshoe kidney, ventriculomegaly and cardiac anomalies of patent ductus arteriosus, atrial septal defect, ventricular septal defect, and pulmonary hypertension. A brief review of literature is included.
(J Korean Soc Neonatol 2002;9:220-225)

Key Words : Long arm deletion, Chromosome 2, Multiple anomalies

보고하고자 한다.

서 론

증례

2번 염색체 장완의 결실은 소두증, 봉합선 이상, 다양한 두개 및 악안면 기형, 합지증 등의 다발성 기형과 근 긴장도 저하 및 정신 발달 지연을 보이는 염색체 이상으로 매우 드물게 보고되고 있다.¹⁻⁵⁾ 저자들은 소두증, 소안, 익상경, 소악증과 같은 안면 기형과 마제신, 뇌실 확장 및 동맥관 개존증, 심실 중격 결손, 심방 중격 결손, 폐동맥 고혈압증 등의 심기형이 동반된 미숙아에서 염색체 검사상 2번 염색체 장완의 말단부위(q36—ter) 결실로 진단된 1례를 경험하였기에

책임저자: 이상락, 대구광역시 중구 동산동 194

계명대학교 의과대학 소아과학교실

Tel : 053)250-7535, Fax : 053)250-7783

E-mail : lsl@dsmc.or.kr

환아 : 이○○ 아기, 여아, 1일

주소 : 다발성 기형, 전신 부종, 근 긴장도 저하

가족력 및 임신력 : 환아는 남매 중 두 번째 아이로 12살된 오빠는 미숙아로 태어났으며 뇌성마비로 인한 운동장애가 있었다. 아버지는 41세로 건강하며 어머니는 39세로 난관 폐쇄로 인해 체외 수정을 통하여 환아를 임신하였다.

출생력 : 조기 양막 파수와 진통으로 인하여 재태연령 34주 3일, 출생 체중 2,060 g으로 질식 분만되었으며 Apgar 점수는 1분 4점, 5분 6점이었고 청색증과 호흡 곤란을 보여서 분만실에서 산소를 투여한 후 입



Fig. 1. Facial appearance of patient showing low set ear, epicanthus, inverted eye ridge, frontal bossing, micrognathia, short webbed neck and micrognathia.

원하였다.

진찰 소견 : 입원 당시 체온은 36.5°C, 맥박수는 150회/분, 호흡수는 50회/분이었으며 체중은 2,060 g (25-50 백분위수), 신장은 42 cm (10-25 백분위수), 두위는 30 cm (10-25 백분위수)을 보였다. 환아는 전신 부종과 활동력 감소 소견이 있었고 Moro 반사는 약하였다. 돌출된 이마, 소안과 함께 안검열은 외상방 경사가 있었고 비정상적으로 낮게 위치하는 귀, 소악증, 짧은 목, 익상경 등의 악안면 기형 및 낮은 후두두발선 등의 신체 기형을 보였다(Fig. 1). 우측 손에서는 원선이 관찰되었으며 심청진상 3/6도의 수축기 심잡음이 좌측 흉골 상연에서 청진되었고 호흡음은 정상이었다. 근 긴장도는 전반적으로 감소되어 있었다.

검사 소견 : 입원 당시 말초 혈액 소견은 혈색소 15.9 g/dL, 백혈구 수 6,670/mm³, 혈소판 수 217,000/mm³ 이었으며, Na/K는 132/5.0 mEq/L, BUN/Creatine은 10/0.6 mg/dL, Total protein/albumin은 4.8/3.2 g/dL이었다. 동맥혈 가스 분석상 pH 7.2, pCO₂ 45.2 mmHg, pO₂ 79.1 mmHg, HCO₃⁻ 16.7 mmol/L, base excess -11.0, 산소포화도는 97.6%로 대사성 산증이 동반되었으나 추적 검사상 호전되었다. 흉부 방사선상 심비대 소견이 있었고 심초음과 검사상 동

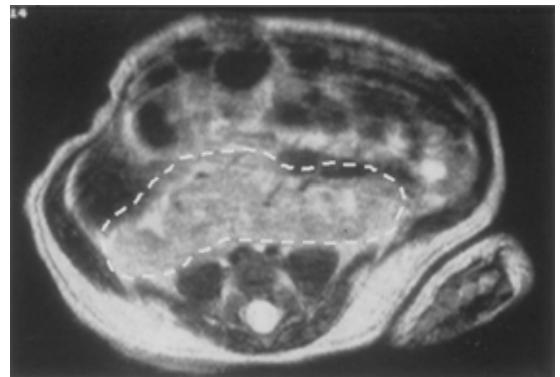


Fig. 2. Abdominal MRI in coronal plane showing fused corresponding poles of both kidneys compatible with horseshoe kidney (dots).

맥관 개존증, 심방 중격 결손증, 심실 중격 결손증 및 중등도의 폐동맥 고혈압증이 동반되었으며, 복부 초음파검사 및 자기공명영상 소견상 마제신 소견이 관찰되었고(Fig. 2) 뇌 초음파검사 및 자기공명영상 소견상 뇌실 확장, 뇌실 주위의 백질 연화증 소견이 있었다(Fig. 3). 염색체 검사상 2번 염색체 장완의 부분적 결손 46, XX, del(2)(q36-ter) 소견을 보였다(Fig. 4).

치료 및 경과 : 경한 호흡 곤란과 전신 부종에 대해서 산소 및 이뇨제를 투여하였으며 수유 곤란이 지속

되어 정맥 영양 시행 중 14병일에 자의 퇴원하였다.
부모와 형제의 염색체 검사는 보호자의 비협조로 시
행하지 못하였다.

고 찰

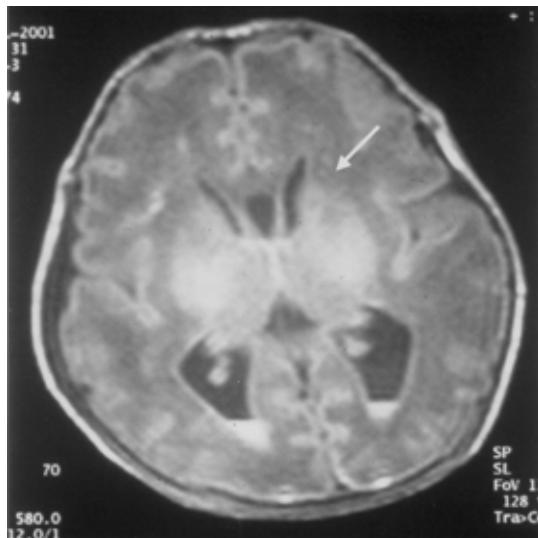
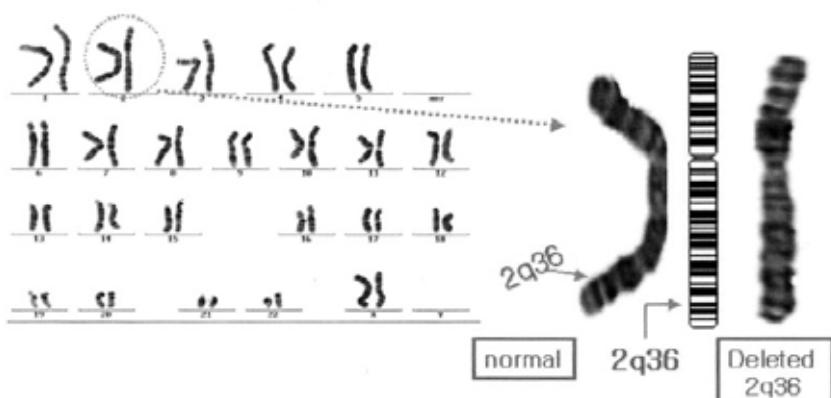


Fig. 3. Brain MRI in coronal plane showing ventriculomegaly and periventricular leukomalacia (arrow).

2번 염색체의 결실은 균형적인 상호 전위(balanced reciprocal translocation) 이형접합체의 자손 중에서 복합 중복 결순의 일부분으로 관찰되어 왔다⁵⁾. 그러나 이 염색체와 관련된 전위는 드물지 않게 일어나지만 결실의 경우 낮은 발생률과 높은 치사율 때문에 드물게 보고되고 있으며^{1, 6)}, 다양한 표현형(phenotype)을 나타내기 때문에 특정 증후군으로는 정의되지 않고 있다⁶⁾. 세계적으로 약 20여례 있으며, 국내에서는 최등⁷⁾의 1례 보고가 있으나 저자들의 경우와 달리 심장 기형은 없었다.

2번 염색체의 결실은 부위에 따라 간질부(interstitial) 및 말단부(terminal) 결실로 구분된다.

간질부 결실에서 볼 수 있는 공통적인 특징은 발달장애, 소두증, 봉합선의 이상, 뇌량의 손상, 이마의 돌출, 낮게 위치한 비정상적인 귀, 심장의 이상, 재발성 감염, 발달 장애 등이다.⁸⁻¹⁰⁾ 최근 Baker 등¹¹⁾은 2번 염색체의 결실이 결체조직의 이상(connective tissue laxity)이나 집중력 결핍장애 등의 질환과도 관련이 있다고 하였다. 말단부 결실은 1983년 Young 등²⁾에 의하여 최초로 보고되었는데 결실의 부위는 q35-



G-banding of chr. : 46, XX, del(2)(q36→ter)

Fig. 4. Chromosomal analysis showing abnormal chromosome 2 (circle) which has terminal deletion of long arm; 46, XX, del(2)(q36→ter).

— 복합 기형이 동반된 2번 염색체 장완 부분결실 1례 —

Table 1. Manifestations of Individuals with Terminal Deletion of Chromosome 2q

	Sanchez ¹⁾ (1983)	Young et al. ²⁾ (1983)	Gorski et al. ³⁾ (1989)	Lin et al. ¹⁵⁾ (1992)	Wang et al. ⁶⁾ (1994)	Wiktor et al. ¹¹⁾ (2001)	Present case
Deleted segment	q35-qter	q36-qter	q37-qter	q37.2-qter	q37-qter	q37-qter	q36-qter
GA	full term	37 wks	full term	33 wks	36 wks	full term	34 wks
Low BW (<5%ile)	+	+	-	-	-	-	-
Sex	F	F	M	M	M	F	F
Microcephaly	+	+	-	-	-	+	+
Frontal bossing	+	+	-	-	+	+	+
Cleft or high arched palate	high arched palate	cleft palate	high arched palate	-	-	high arched palate	-
Micrognathia	+	-	+	+	-	+	+
Antimongoloid palpebral fissure	+	+	-	-	-	+	+
Long eyelash	-	+	+	+	-	+	-
Low set ear	+	+	-	-	-	+	+
Short neck with redundant skin	+	-	-	-	+	+	+
Abnormal nipple	-	inverted	inverted	-	accessory	-	-
Hand and foot anomaly	syndacty (finger& toe)	syndacty (finger & toe)	-	-	syndacty	partial syndacty (toe)	-
Simian crease	+	+	-	-	-	+	+
Cardiac defect	-	-	-	PDA	PDA, ASD	Small VSD, PFO, ASD	PDA, ASD, VSD, MR, pulmonary hypertension
Renal anomaly	-	-	-	-	horseshoe kidney	-	horseshoe kidney
Unique feature	microstomia thin lips hypoplastic nasal alae external strabismus maldeveloped antihelix	spina bifida occulta seizure arachnod actylcupid bow mouth genu varum flat nasal bridge	deeply set eye	small ears thin upper lip depressed nasal bridge	abnormal CNS hypoplastic buttock prominent heels short palpebral fissures short sternum	acrocephaly (coronal & lambdoidal suture synostosis)	abnormal CNS (ventriculomegaly, white matter necrosis), hyperbilirubinemia micropthalmia
Abnormal tone	hypotonia	-	hypotonia	hypotonia	hypertonia	hypotonia	hypotonia
Psychomotor retardation	+	+	+	+	NA	+	NA

GA, gestational age; BW, birth weight; M, male; F, female; PDA, patent ductus arteriosus; ASD, atrial septal defect; VSD, ventricular septal defect; PFO, patent foramen ovale; MR, mitral regurgitation; CNS, central nervous system; NA, not applicable.

q37.2 사이가 대부분이며 일반적으로 결실 부위가 클 수록 심한 표현형 이상 소견을 보이게 되며, 손상부위(breakpoint)가 보다 원위부일수록 경한 임상 양상을 나타내며, 임상적인 특성은 간질부위의 결실에서와 유사한데 큰 이마, 안면부 돌출, 소악증, 구순, 구개열 또는 높게 위치한 궁형 구개, 합물된 콧날, 비정상적으로 낮게 위치한 귀, 만지증, 합지증, 원선, 근 긴장도 저하 등의 다발성 신체 기형과 정신발달 지체를 동반한다.^{4, 12)} 일부에서는 간질부나 말단부 결실에 따른 표현형의 유사성 때문에 구분 없이 통합하여 2번 염색체 결손 증후군(2q-syndrome)으로 명명 할 것을 제기되기도 하였고,¹³⁾ Ghaziuddin과 Brumeister¹⁴⁾는 말단부 결손(2q37)이 있는 환아에서 자폐증이 발생하였다고 보고하였다.

기존의 보고된 환아의 대부분은 만삭아(full-term)였으나 본 증례의 경우 재태연령 34주의 미숙아였다.

악안면부의 기형은 소두증, 이마의 돌출, 긴 속눈썹, 소안, 구순, 구개열, 높게 위치한 궁형 구개, 낮게 위치한 귀, 짧은 목 등의 특징적인 소견을 보인다. 본 증례에서는 구개열은 보이지 않았으나 일반적으로 보이는 2번 염색체 결손의 악안면부 기형과 유사하였다.

사지 기형은 흔히 만지증, 합지증이 동반되며 손바닥에 원선이 관찰되나 본 증례의 경우는 원선 외에 다른 기형 소견은 없었다.

심혈관계의 이상으로는 주로 동맥관 개존증이 동반되며 본 증례의 경우 동맥관 개존증 외에도 심방 중격 결손증, 심실 중격 결손증, 중등도의 폐동맥 고혈압증이 동반되었으며 신, 요로계의 경우 Wang 등⁶⁾의 경우처럼 마제신(horseshoe kidney) 소견을 보였다.

본 증례와 더불어 대부분의 환아에서 근 긴장성 감소 소견을 보였으며 근 긴장도가 증가 된 경우도 있었다.⁶⁾

지금까지 보고된 증례와 특이한 소견으로 중추신경계의 이상소견으로 뇌실 확장과 뇌실 주위 백질 연화증이 뇌 초음파 및 뇌 자기공명영상통하여 관찰되었고 긴장성의 저하 외의 다른 신경학적인 이상 소견은 아직 보이지 않았다.¹⁵⁾ 그러나 기존에 보고된 환아의 대부분의 예에서 정신 발달 지연이 동반되는 것으로 미루어 보아 이 환아에서도 향후 정신 발달 지연 등의 신경학적 장애가 동반될 가능성이 높으나 부모에 의해 자의 퇴원 후 현재 추적 관찰이 되지 않은

상태이다.

저자들이 경험한 2번 염색체 장완의 말단부 결실[46, XX, del(2)(q36-ter)] 환아와 기존에 보고된 증례들과 임상적 특성 및 예후를 비교하면 Table 1과 같다.^{1-3, 6, 12, 16)}

본 증례의 경우 부모와 형제의 염색체 검사는 시행하지 못하여 환아의 염색체 이상이 새로이 생긴 결실(de novo deletion)인지 한쪽 부모로부터 유래되었는지 여부에 대해서 알 수 없었으나 2번 염색체 결실 소견이 있는 대부분의 경우 정신발달 지연, 자폐증, 또는 집중력 결핍장애 등이 동반되므로 부모에게 조기 교육 및 재활 치료의 필요성을 인지시키고 동시에 유전 상담도 같이 시행되어야 할 것으로 사료된다.

요 약

염색체 2번 장완의 결실은 악안면부 기형, 합지증, 심기형 등의 다발성 신체 기형 및 근 긴장도 저하와 정신 발달 지연을 보이는 염색체의 이상으로 드물게 보고되고 있다. 저자들은 소두증, 짧은 목, 익상경, 소안, 비정상으로 낮게 위치한 귀, 소악증 등의 두개 및 안면부 기형, 동맥관 개존증, 심방 중격 결손, 심실 중격 결손, 폐동맥 고혈압증 등의 심기형, 마제신, 뇌실 확장, 근 긴장도 저하를 동반한 미숙아에서 염색체 검사상 2번 염색체 장완 말단부위의 결실(q36-ter)로 진단된 1례를 경험하였기에 문헌 고찰과 함께 보고하는 바이다.

참 고 문 헌

- 1) Sanches JM, Pantano AM. A case of deletion 2q35-qter and a peculiar phenotype. J Med Genet 1983;21:147-9.
- 2) Young RS, Shapiro SD, Hansen KL, Hine LK, Rainosek DE, Guerra FA. Deletion 2q: Two new cases with karyotype 46,XY,del(2)(q31q33) and 46,XX,del(2)(q36). J Med Genet 1983;20:199-202.
- 3) Gorski JL, Cox BA, Kyne M, Uhlmann M, Glover TW. Terminal deletion of the long arm of chromosome 2 in a mildly dysmorphic hypotonic infant with karyotype 46,XY,del(2) (q37).

— 복합 기형이 동반된 2번 염색체 장완 부분결실 1례 —

- Am J Med Genet 1989;32:350-2.
- 4) Fisher AM, Ellis KH, Browne CE, Barber JCK, Baker M, Kennedy CR, et al. Small terminal deletion of the long arm of chromosome 2: Two new case. Am J Med Genet 1994;53:366-9.
 - 5) Stratton RF, Tolworthy JA, Young RS. Deletion (2)(q37). Am J Med Genet 1994;51:153-5.
 - 6) Wang TH, Johnston K, Hsieh CL, Dennery PA. Terminal deletion of the long arm of chromosome 2 in a premature infant with karyotype: 46,XY,del(2)(q37). Am J Med Genet 1994;49:399-401.
 - 7) 최동현, 설은영, 조문기, 손 철. 2번 염색체 장완 부분 결손증 1례. 대한신생아학회지 2000;7:64-7.
 - 8) Saal HM, King LJ, Zimmerman D, Johnson RC, Carr AG, Samango-Sprouse CA, et al. Loss of the N-Myc oncogene in a patient with a small interstitial deletion of the short arm of chromosome 2. Am J Med Genet 1996;66:373-7.
 - 9) Los FJ, Van Hemel JO, Jacobs HJJ, Drop SL, van Dongen JJM. De novo deletion (2) (p11. 2p13) : clinical, cytogenetic, and immunological data. J Med Genet 1994;31:72-3.
 - 10) Wenger SL, McPherson EW. Interstitial deletion 2(p11.2p13) : a rare chromosomal abnormality. Clin Genet 1997;52:61-2.
 - 11) Baker KL, Rees MI, Thompson PW, Howell RT, Cole TR, Hughes HE, et al. Chromosome 2 interstitial deletion (del(2)(q14.1q21)) associated with connective tissue laxity and an attention deficit disorder. J Med Genet 2001;38:493-6.
 - 12) Wiktor A, Feldman GL, Bawle EV, Czarnecki P, Conard JV, Van Dyke DL. Deletion of 2q37 and duplication of 10q24: Two cases in the same family and review of literature. Ann Genet 2001; 44:129-34.
 - 13) Sanchez JM, Goldschmidt EL. Deletion of 2q : Is there a 2q-syndrome? Am J Med Genet 1994;49: 448-9.
 - 14) Ghaziuddin M, Burmeister M. Deletion of chromosome 2q37 and autism : A distinct subtype? J Autism Disord 1999;29:259-63.
 - 15) Neidich J, Zackai E, Aronson M, Emmanuel BS. Deletion of 2p : Cytogenetic and clinical update. Am J Med Genet 1987;27:707-10.
 - 16) Lin SP, Petty EM, Gibson LH, Inserra J, Seashore MR, Yang-Feng TL. Smallest terminal deletion of the long arm of chromosome 2 in a mildly affected boy. Am J Med Genet 1992;44: 500-2.