

Prader-Willi 증후군의 임상 양상 및 유전학적 진단에 관한 고찰

성균관대학교 의과대학 소아과학교실, 임상병리학교실[†],
인하대학교 의과대학 소아과학교실*

이지은* · 문광빈 · 황종희 · 권은경 · 김선희[†] · 김종원[†] · 진동규

Clinical Characteristics and Genetic Analysis of Prader-Willi Syndrome

Ji Eun Lee, M.D.^{*}, Kwang Bin Moon, M.D., Jong Hee Hwang, M.D., Eun Kyung Kwon, R.N.
Sun Hee Kim, M.D.[†], Jong Won Kim, M.D.[†] and Dong Kyu Jin, M.D.

*Department of Pediatrics and Clinical Pathology[†], College of Medicine,
Sungkyunkwan University, Seoul,*

Department of Pediatrics, College of Medicine, Inha University, Incheon, Korea*

Purpose : Prader-Willi syndrome(PWS) is a complex disorder affecting multisystems with characteristic clinical features. Its genetic basis is an expression defect in the paternally derived chromosome 15q11-q13. We analyzed the clinical features and genetic basis of PWS patients for early detection and treatment.

Methods : We retrospectively studied 24 patients with PWS in Department of Pediatrics, Samsung Medical Center, from September 1997 to September 2001. We performed cytogenetic and molecular genetic techniques using high resolution GTG banding techniques, fluorescent in situ hybridization and methylation-specific PCR for CpG island of SNRPN gene region.

Results : The average birth weight of PWS patients was 2.67 ± 0.47 kg and median age at diagnosis was 1.3 years. The average height and weight of PWS patients under one year at diagnostic time were located in a 3-10 percentile relatively, and a rapid weight gain was seen between two and six years. Feeding problems in infancy and neonatal hypotonia were the two most consistently positive major criteria in over 95% of the patients. In 18 of the 24 cases(75%), deletion of chromosome 15q11-q13 was demonstrated and one case among 18 had an unbalanced 14:15 translocation. In four cases without any cytogenetic abnormality, it may be considered as maternal uniparental disomy and the rest showed another findings.

Conclusion : We suggest diagnostic testing for PWS in all infants/neonates with unexplained feeding problems and hypotonia. It is necessary for clinically suspicious patients to undergo an early genetic test. As the genetic basis of PWS was heterogenous and complex, further study is required. (*J Korean Pediatr Soc* 2002;45:1126-1133)

Key Words : Prader-Willi syndrome, Clinical feature, Genetic analysis

접수 : 2002년 3월 4일, 승인 : 2002년 5월 8일
책임저자 : 진동규, 성균관대의대 삼성서울병원 소아과
Tel : 02)3410-3539 Fax : 02)3410-0043
E-mail : jindk@smc.samsung.co.kr

전 태동의 미약, 비만, 근긴장도 저하, 정신지체, 저신장, 2차성 성선기능 저하증, 작은 손과 발 등이 특징적인 복합적인 다기관 질환이다. 나타나는 증상들을 고려해 볼 때 질환의 원인은 시상하부의 기능적인 장애로 설명되어질 수 있으며 유전학적으로는 부친으로부터 유래한 15번 염색체의 장완 일부의 발현 장애가 원인으로 밝혀져 있다^{1, 2)}. 과거 심한 비만에 이르기 전에는 진단이 불가능하였으나 최근 분자 유전학과 세포 유전학의 발달로 유전학적인 조기 진단이 가능해지면서 전세계적으로 많은 환자들이 조기 진단되어지고 있으며 국내 또한 수년 전부터 진단되는 환자수가 증가하는 추세이다.

이에 저자들은 4년간 삼성서울병원에서 진단된 PWS 환아들의 출생력, 진단시 연령 및 성별, 병원 첫 방문시의 주소, 연령별 분포도, 진단 기준에 따른 임상적 특징, 동반된 질환 등의 임상 양상을 분석하였으며 이들의 유전학적인 양상을 함께 분석하여 국내의 PWS 환자들의 향후 조기 진단 및 치료에 도움을 주고자 본 연구를 시행하였다.

대상 및 방법

1. 대상

1997년 9월부터 2001년 9월까지 삼성서울병원 소아과 유전 대사 클리닉에서 Prader-Willi 증후군으로 진단된 24례의 환자를 대상으로 후향적인 연구를 시행하였다. 환자들에 대한 진단은 1993년 Holm 등³⁾에 의해 제시된 진단 기준(Table 1)에 따랐다.

2. 임상 양상에 대한 조사

각 환자들의 임상 양상에 대한 자료는 병원 기록에 대한 검토를 통하여 출생력, 진단시 연령 및 성별, 병원 첫 방문시의 주소, 연령별 분포도, 진단 기준에 따른 임상적 특징, 동반된 질환 등에 대한 결과를 분석하였다.

3. 유전자적 진단

1) **고해상도 염색체 분염법**(high resolution GTG banding technique)과 **형광결합보체법을** (fluorescent in situ hybridization) 이용한 **유전자 결손의 확인**

각각의 환자들로부터 말초혈액을 채취하여 배양한

후 GTG banding을 통해 염색체 분석을 먼저 하였고 다음으로 SNRPN과 D15S10를 소식자로 하여 형광결합보체법을 시행하였다.

2) Methylation-Polymerase Chain Reaction (PCR)을 이용한 유전자적 진단

환자들의 말초혈액에서 DNA를 추출하여 small nuclear ribonucleoprotein polypeptide N(SNRPN)의

Table 1. Published Diagnostic Criteria for Prader-Willi Syndrome*

Major criteria(1 point each)
Infantile central hypotonia
Infantile feeding problems/failure to thrive
Rapid weight gain between 1 and 6 years
Characteristic facial features
Hypogonadism : genital hypoplasia, pubertal deficiency
Hyperphagia/food foraging/obsession with food
Developmental delay/mental retardation
Deletion 15q11-13 or other cytogenetic molecular abnormality
Minor criteria(1/2 point each)
Decreased fetal movement and infantile lethargy
Typical behavioural problems
Sleep disturbance/sleep apnea
Short stature for the family by age 15 years
Hypopigmentation
Small hands and feet for height age
Narrow hands with straight ulnar border
Eye abnormalities(Esotropia, myopia)
Thick, viscous saliva
Speech articulation defects
Skin picking
Supportive criteria(no points)
High pain threshold
Decreased vomiting
Temperature control problems
Scoliosis/kyphosis
Early adrenarche
Osteoporosis
Unusual skill with jigsaw puzzles
Normal neuromuscular studies

*To score, major criteria are weighted at 1 point each, and minor criteria are weighted at 1/2 point each. Supportive findings increase the certainty of diagnosis but are not scored
For children 3 years of age or younger, 5 points are required, 4 of which should come from the major group. For children >3 years of age and for adults, a total score of 8 is required and major criteria must comprise 5 or more points of the total score³⁾

CpG island에 대한 methylation-specific PCR을 시행하였고 검사결과 모친으로부터 유래한 174 염기쌍만이 존재하는 경우에 Prader-Willi 증후군으로 진단하였다. 검사에 대한 질 보정(quality control)으로 동시에 정상인의 DNA 검사를 시행하여 모친으로부터 유래한 174 염기쌍과 부친으로부터 유래한 100 염기쌍이 함께 존재함을 확인하였다.

결 과

1. 출생력

대상 환아 24례 중 출생 체중이 2.5-4.0 kg인 정상 체중아는 14례(58%)이었고 2.5 kg 미만인 저체중아는 10례(41%)이었으며 평균 출생 체중은 2.67±0.47 kg이었다.

2. 진단시 연령 및 성별과 신체 계측

총 24명의 환아 중에서 남아는 18례, 여아는 6례로 남녀의 비율은 3:1이었다. 진단시 연령은 1세 미만인 9례, 1-2세 사이가 6례, 2-6세는 4례, 6세 이상이 5례로 중앙 연령(median age)은 1.3세이었고 17례(70.8%)가 최근 2년간 새롭게 진단된 경우로 환자들의 대부분을 차지하였다. 진단시 시행한 신체계측은 진단시의 연령에 따라 다른 분포(Fig. 1)를 보여주는데 1세 미만의 경우 체중과 신장이 각각 평균 3-10 백분위수에 위치하였고 1-2세 사이는 신장과 체중이 평균 10-25 백분위수, 2-6세 사이는 신장이 25-50 백분위수를 보이는 반면 체중은 90-97 백분위수로 증가함을 알 수 있었고 6세 이상에서는 신장은 3-10 백분위수로 저신장을 보이거나 체중은 더 증가하여 97 백분위수 이

상을 보였다.

3. 병원 첫 방문시의 주소

부모가 환아에게 이상을 느껴서 처음으로 병원을 내원하게 된 원인은 수유 곤란을 동반한 저긴장증이 12례(50%)로 가장 많았고 불명열이 5례(20.8%), 정신 지체를 동반한 비만증 5례(20.8%), 발달 지연이 2례(8.3%) 순이었다.

4. 진단 기준에 따른 임상적 특징(Table 2)

대상 환자들을 진단 기준에 따라 3세 미만, 3세 이상으로 나누어서 각각의 임상적인 특징의 빈도수를 Table 2에 명기하였다. 가장 많은 빈도를 나타내는 항목은 수유곤란 및 성장 장애와 영아기의 근긴장도 저하로 23례(95.8%)에서 있었고 산전 태동의 미약함, 작은 손과 발은 각각 22례(91.6%)에서 있었으며 특징적인 얼굴 생김새는 21례(87.5%), 피부와 머리카락의 저색조증은 20례(83.3%)에서 있었다. 그 외에도 통증에 대한 높은 역치, 성선기능 저하증, 발달 장애 및 정신 지체, 구도에 대한 높은 역치, 체온의 불안정 등의 순서로 높은 빈도를 나타냈다. 분석 결과 진단시 3세 미만의 환자군 17례의 경우 평균 7.1±1.5점, 3세 이상의 환자군 7례에서는 9.6±1.5점의 점수를 보였다.

5. 진단 기준의 임상적 특징외에 동반되는 질환

병원을 외래 방문하거나 입원하게 되는 가장 많은 원인으로는 잦은 호흡기 감염이나 천식이 8례(33.3%)로 가장 많았고, 선천성 심질환이 3례, 급성 심근염이 1례 있었다. 그 외에 위식도역류 1례, 간질 1례가 있었고 급성 심근염이 있으면서 방광요관역류가 동반된 1례가 있었다.

6. 유전자적 진단에 대한 분석(Fig. 2)

15번 염색체 장완의 부분적 결손이 있었던 경우는 모두 18례(75%)로 대다수를 차지했는데 이중 14례는 고해상도 염색체 분염법과 형광결합보체법으로 각각 진단이 가능하였고 나머지 4례는 오직 형광결합보체법만으로 진단되는 미세 결손[del(15)(q11.2q11.2)]이었다. 결손의 부위로는 10례에서 del(15)(q11.2q13), 3례에서 del(15)(q11.2q12), 4례에서 del(15)(q11.2q11.2)이었다. 나머지 1례는 불균형 전위로서 14번 염색체와 15번 염색체의 로버트슨 전위[45,XX, der(14)t(14:15)(p11.2;q13),-15]를 보였다.

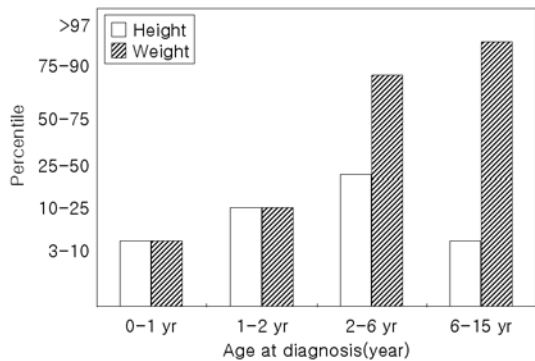


Fig. 1. Percentiles of body measurement at the age of diagnosis.

Table 2. Frequency of Diagnostic Criteria in 24 Patients with Prader-Willi Syndrome

	Number(%)		
	<3 yr(n=17)	≥3 yr(n=7)	Total(n=24)
Major criteria			
Neonatal hypotonia	17	6	23(95.8%)
Infantile feeding problems	17	6	23(95.8%)
Rapid weight gain	2	7	9(37.5%)
Chacteristic facial features	16	5	21(87.5%)
Hypogonadism	8	7	15(62.5%)
Developmental delay	6	7	13(54.2%)
Hyperphagia/obsession with food	2	7	9(37.5%)
Minor criteria			
Decreased fetal movement	17	5	22(91.6%)
Typical behavioural problems	1	4	5(20.8%)
Sleep disturbance/sleep apnea	6	2	8(33.3%)
Short stature by age 15 years	0	3	3(12.5%)
Hypopigmentation	16	4	20(83.3%)
Small hands and feet for height age	17	5	22(91.6%)
Narrow hands/straight ulnar border	9	2	11(45.8%)
Eye abnormalities		2	2(0.83%)
Thick, viscous saliva	2	2	4(16.7%)
Speech articulation defects	2	6	8(33.3%)
Skin picking	3	3	6(25.0%)
Supportive criteria			
High pain threshold	13	4	17(70.8%)
Decreased vomiting	9	3	12(50.0%)
Temperature control problems	7	3	10(41.7%)
Scoliosis/kyphosis	1	1	2(0.83%)
Early adrenarche	0	0	0
Osteoporosis	2(?)*	1(?)*	?*
Unusual skill with jigsaw puzzles	?*	2(?)*	?*
Normal neuromuscular studies	8(partial exam)*	2(partial exam)*	10?(41.7%)

*Exams about each item could not be performed, or partially were performed

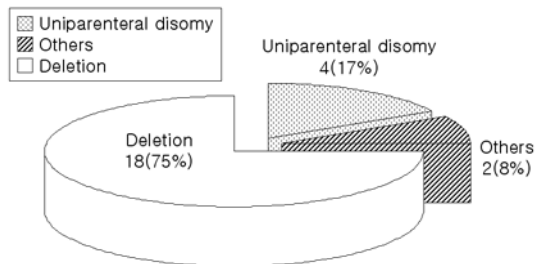


Fig. 2. The distribution of genetic analysis in 24 patients with Prader-Willi syndrome.

4례(16.7%)는 고해상도 염색체 분염법과 형광결합보체법에서 15번 염색체 장완의 결손이 없음이 확인되었다. 이중 1례는 SNRPN의 CpG island에 대한 methylation-PCR 검사 시행 결과 모친으로부터 유래

한 174 염기쌍만이 존재함을 알 수 있었으며 3례는 methylation-PCR을 시행하지 못했다.

남은 1례(4.1%)는 형광결합보체법 검사에서 15번 염색체 장완의 결손 없이 15번 염색체 일부의 삼체성[ish 15q11.2(SNRPN×2, D15S10×2), 15p11.2(D15Z1×3)]을 나타냈으며 SNRPN의 CpG island에 대한 methylation-PCR 검사에서 모친으로부터 유래한 174 염기쌍과 부친으로부터 유래한 100 염기쌍이 함께 존재하는 정상 소견을 보였다. 이후 환자의 부모를 대상으로 염색체 분석을 시행한 결과, 환자의 모친은 정상소견을 보였으나 부친은 형광결합보체법 검사에서 삼체성을 보인 환자의 15번 염색체 단완의 일부와 동일한 부위가 4개 보이는 유전형[ish 15q11.2(SNRPN×2, D15S10×2), 15p11.2(D15Z1×4)]을 나

타냈다. 환자의 부모는 모두 정상적인 표현형을 보였다. 마지막 1례(4.1%)는 고해상도 염색체 분염법과 형광결합보체법, SNRPN의 CpG island에 대한 methylation-PCR 검사 등 모두에서 이상이 없었다.

고찰

PWS는 1956년 Prader 등⁴⁾이 최초로 보고하였으며 발생 빈도는 10,000-25,000명 중 1명꼴로 남녀의 비는 동일한 것으로 알려져 있으나 남자의 경우 잠복 고환 및 성선기능 저하증으로 발견이 여자에 비해 용이하다. 출생 체중이 평균 3 kg 미만의 저체중이며 신생아기에 심한 근육 긴장도 저하와 수유 곤란 등이 발생하여 경관 식이요법이 흔히 필요할 정도로 성장 부진이 있지만⁵⁾ 1세가 지나면서 갑작스런 식욕증가와 과식증이 나타나게 되어 1-6세 사이에 비만 증상이 현저해지는 것으로 되어 있다. 본 연구에서 대상 환자 24례의 출생 체중은 평균 2.67 kg으로 저출생 체중을 보였고 진단시 시행한 신체계측을 분석해 볼 때 1세 미만의 경우 체중과 키가 각각 평균 10 백분위수 이하로 발육지연을 보이다가 2-6세 사이는 신장에 비해 체중이 급속도로 증가하여 비만이 발생하였고, 6세가 지나면서 저신장과 비만의 정도가 더욱 현저해짐을 알 수 있었다. Lindgren 등⁶⁾은 PWS 환아들과 일반적인 비만 환아들의 식습관을 비교하여 연구한 결과 PWS 환아들은 일반 비만 환아들에 비해 초기부터 느리게 오랜 시간동안 꾸준한 속도로 먹는 식습관을 나타냈는데 이는 공복감의 증대보다는 포만감의 장애 및 저하로 기인한 것으로 보고하였다. 즉 PWS의 과식증 및 음식에 대한 집착은 시상하부의 기능 장애로 설명될 수 있으며 이로 인한 이들의 지방 분포는 주로 복부, 허벅지와 엉덩이로 집중되며 비교적 팔, 다리는 정상적인 중앙형 비만을 보이게 된다⁷⁾.

진단은 먼저 특징적인 임상 증세에 의존하게 되며 현재는 1993년 Holm 등³⁾에 의해 발표된 진단 기준(Table 1)에 따르고 있다. 이는 각각의 임상 증상 및 유전학적 검사에 따라 주 진단기준(1점), 부 진단기준(0.5점), 지지적 진단기준(점수 없음)으로 구분해서 각 항목에 따라 점수를 매기게 되는데 3세 미만에서는 총 점수가 5점 이상으로 주 진단기준이 4개 이상 포함되어야 하며, 3세 이상의 나이에서는 주 진단 기준이 5개 이상 포함하며 총 8점 이상인 경우에 진단하게 된

다. PWS의 임상 양상은 나이가 들어감에 따라 뚜렷이 나타나므로 2001년 Gunay-Aygun 등⁸⁾은 어린 나이에서도 진단할 수 있게 나이별로 나뉘어진, 개정된 진단 기준을 제시하였다. 이들은 90명의 PWS 환아들(중앙 나이-14.5세)의 기록을 검토하여 Holm 등³⁾의 진단 기준에 포함된 각 항목별 기존 보고를 및 예민도를 비교해 보았는데 주 진단 기준의 전체 예민도는 49-98%이며 97% 이상의 지속적인 양성률을 보이는 항목은 전반적 발달 지체와 신생아기 또는 영아기의 근 긴장도 저하였다. 특징적인 얼굴 생김새의 기존 보고율은 88.4%이었으나 이들 보고에는 49%의 환아들만이 양성을 보이는 차이점이 있었고 93% 이상의 모든 환자들에서 영아기의 수유 곤란과 1세 이후의 과도한 체중 증가, 성선기능 저하증, 과식증이 나타났다. 전체 부 진단기준은 37-93%의 민감도를 보였는데 흥미롭게도 부 진단기준의 8가지 항목이 주 진단기준 중의 하나인 특징적 얼굴 생김새의 민감도보다 높았다. 저자들의 연구에서는 가장 높은 빈도를 나타낸 기준 항목은 주 진단기준에 속하는 영아기 근 긴장도 저하, 수유곤란 및 성장 장애이었으며 각각 95.8%의 예민도로서 Gunay-Aygun 등⁸⁾의 보고와 거의 동일하였으나 다음 순서로 높은 빈도의 예민도를 보인 기준 항목들은 차이가 있었다(Table 2). 다만 특징적인 얼굴 생김새는 87.5%로 기존 보고율(88.4%)과 유사하였으며 24례의 모든 환아들은 기준 항목별 총합으로 결정하는 Holm 등³⁾의 진단 기준에 적합한 점수를 받았다. 본 연구가 임상 기준별 기존 보고율의 빈도순과의 차이를 보인 원인으로는 먼저 저자들의 환자군 분포가 중앙 연령 1.3세로 대다수가 어린 연령군이라는 이유를 들 수 있겠는데 이는 질환의 특성상 영아에서는 임상 양상이 뚜렷하지 않고 연령의 증가에 따라 증상이 발생하거나 현저해지기 때문에 시간이 지나야 진단되기 쉬운 발달 지체, 성선기능 저하증, 비만증, 언어발달 및 구음장애 등의 항목은 빈도가 낮을 수밖에 없을 것으로 보인다. 실제 본 연구에서는 환아들의 평균 연령이 2세를 지나면서 비만해짐을 볼 수 있었으며 그 외에도 저자들의 총 환자수가 24례로서 외국의 타 연구에 비해 상대적으로 연구 대상수가 작은 것도 원인으로 고려할 수 있겠다. 그 밖의 원인으로 유전형 분포의 차이를 생각할 수 있으나 Gunay-Aygun 등⁸⁾의 유전적인 진단의 환자 분포는 15번 염색체 장완의 부분 결손이 75%, 모친으로부터의 이체성(maternal unipa-

rental disomy, 이하 maternal UPD)이 23%이었고 뒤에서 언급하겠지만 본 연구 환자들의 유전적인 진단의 분포는 이들과 거의 차이가 없었다(Fig. 2).

환아의 부모들이 처음으로 병원을 찾게 되는 원인으로 수유곤란을 동반한 저긴장증, 불명열, 정신지체가 있는 비만증 등의 순서였는데 재미있는 점은 국내에도 증례 보고⁹⁾가 있었던 바로 불명열을 주소로 방문한 경우가 41.7%(10례)로서 불명열 환자에서 PWS 진단을 고려해야 한다는 것이다.

위의 분석에서 한가지 분명하게 알 수 있는 것은 영아기나 신생아기에 발생한 근 긴장도 저하와 수유곤란이 있는 경우 PWS를 감별 진단하는 것이 중요하다는 점이다. Miller 등¹⁰⁾은 진단되지 않은 중심성 저긴장성(central hypotonia)을 보이는 모든 신생아들은 PWS의 유전학적 검사를 반드시 고려해야 한다고 발표하였으며 국내에서도 정 등¹¹⁾이 근 긴장도 저하와 수유곤란이 주 증상이었던 PWS과 Angelman 증후군 5례를 보고한 바 있고 Gunay-Aygun 등⁶⁾도 새로 제시한 진단 기준에서 출생 후 2세까지 수유곤란을 동반한 근 긴장도 저하가 있으면 PWS에 대한 DNA 검사를 시행해야 한다고 권하고 있다. 현재 본원의 경우 이러한 증상이 있는 영아와 신생아에서는 염색체 검사를 조기에 시행하여 조기 진단하고 있다.

한편 PWS의 유전 양식은 과거 염색체 결손이 발견되기 전까지 상염색체 열성과 우성의 유전방식을 따르는 것으로 여겨왔으나¹²⁾ 현재는 거의 모든 경우가 산발적(sporadic)임이 밝혀져 있다. 1981년 Ledbetter 등¹⁾은 고해상도 염색체 분염법으로 15번 염색체 장완 상부(15q11-13)의 부분적 결손이 원인임을 처음으로 밝혔고 1986년 Butler 등¹³⁾이 15번 염색체의 부분적 결손은 오로지 부친으로부터 유래된 염색체에만 있음을 보고하였으며 1989년에 Nicholls 등¹⁴⁾은 세포유전학적으로 결손이 없는 PWS 환자에서 15번 염색체 한 쌍 모두를 모친으로부터 받은, 모친으로부터의 이체성이 원인이 됨을 밝혔다. PWS 환자들의 분자유전학적인 기전은 지금까지 밝혀진 바에 따르면 약 70%는 부친으로부터 유래된 15번 염색체 장완의 미세 결손, 나머지 30%는 세포유전학적으로 정상이면서 그중 약 28%가 모친으로부터의 이체성(maternal UPD)이 원인이며 약 2%는 각인 돌연변이(imprinting mutation) 때문으로 알려져 있다.

본 연구에서 대상 환아들 중 75%(18례)가 15번 염

색체 장완의 부분적 결손이 있었으며 그중 1례는 14번 염색체와 15번 염색체의 로버트슨 전위임이 밝혀졌다. 이러한 로버트슨 전위는 결손 중에서도 10% 미만의 빈도를 보이는 원인으로 유전적인 관련성이 종종 보고되어 있기 때문에 부모의 15번 염색체에 대한 분석이 필요하지만 안타깝게도 환아는 현재 추적 관찰이 되지 않고 있다. 반면 고해상도 염색체 분염법과 형광 결합보체법 검사결과 세포유전학적으로 정상소견을 보였던 4례(16.7%)에서는 1례만이 methylation-PCR을 시행하여 유전적 원인으로 모체로부터의 이체성을 생각할 수 있었고 나머지 3례도 빈도별로 분류하자면 동일한 유전적 원인일 가능성으로 볼 수 있겠다. 특이하게도 미세 결손 없이 15번 염색체 단완 일부분[ish 15p11.2(D15Z1×3)]의 삼체성(trisomy)을 보인 1례는 전세계적인 보고가 없는 예로서 진단시 13개월인 남아로 Holm 등³⁾의 진단기준 총점(주 진단 기준 중의 하나인 유전학적 검사 항목을 음성으로 평가한다면)은 4.5점으로 PWS으로 진단하기에는 모호한 점수였다. 그러나 이 환아는 임상 진단 기준 중에서도 영아기의 근 긴장도 저하, 수유곤란과 발달 지체 등의 예민도 높은 중요한 주 진단 기준 항목이 양성이었으며 그 외에 특징적인 얼굴 생김새, 저 색소증, 작은 손과 발, 잦은 호흡기 감염, 불명열 등의 증상을 보이고 있었다. 환아 부모의 염색체 분석 결과 형광결합보체법에서 부친은 환아의 염색체 병변과 동일 부위가 4개 보이는 [ish 15p11.2(D15Z1×4)]을 나타냈지만 표현형은 정상이었다. 2000년 Ming 등¹⁵⁾은 고중 사촌관계인 남아 2명이 15번 염색체 장완에서 SNRPN 유전자만이 결손(submicroscopic deletion)되어 있는 PWS로 진단된 후 환아의 아버지와 고모를 염색체 분석한 결과 환아들과 동일한 유전자적 결손이 있으나 표현형은 정상이었던 일가족을 보고하였다. 환아들의 조부는 SNRPN 유전자의 결손이 없는 정상 염색체를 보였고 조모는 사망하여 검사가 불가능하였는데 이를 조모로부터 유래한 유전(grandmatrilineal inheritance)이라 명명하였고 이러한 결손이 모계를 통해 전달되는지는 확실치 않다고 보고한 바 있다. 우리 환자의 경우 각인(imprinting)의 영향에 의한 이러한 유전방식의 가능성을 생각할 수 있겠지만 15번 염색체 장완의 이상 없이 단완 일부분의 삼체성만으로 PWS의 표현형을 보일 수 있는지는 지금까지 보고된 바가 없기 때문에 향후 지속적으로 연구할 관심의 대상이다. 마지막 1례는 고

해상도 염색체 분염법과 형광결합보체법, methylation-PCR 검사 모두에서 이상이 없었던 경우로 환아는 진단시 13세의 나이의 남아였으며 Holm 등³⁾의 진단 기준의 총점은 10점이었고 주 진단 기준 항목 중 유전학적인 검사 항목을 제외한 모든 기준이 양성이었다. 이 환아는 진단 당시 선천성 심실중격결손증으로 인한 Eisenmenger 증후군이 동반되어 있었다. 이 환아의 표현형과 유전형간의 관련이 어떻게 가능한지는 지속적인 연구가 필요하겠다.

1996년 American Society of Human Genetics/American College of Medical Genetics Test and Technology Transfer Committee에서 PWS과 Angelman syndrome에 대한 진단적 검사를 다음과 같이 하도록 권하고 있다¹⁶⁾. 첫째, PWS을 의심하는 환자에서는 15번 염색체의 구조적 재배열 또는 다른 염색체의 재배열을 확인하기 위해 고해상도 염색체 분염법을 시행하고 동시에 15q11의 결손을 찾기 위해 형광결합보체법을 실시하도록 하고 있다. 둘째, 과거 정상적인 세포유전학적인 연구결과를 보인 환자군에서 PWS 부위의 methylation pattern을 확인할 수 있는 분자 유전학적인 분석을 해야 한다. 하지만 이 분석은 결손, UPD, imprinting mutation을 감별할 수 없는 단점이 있기 때문에 polymorphic marker를 이용하여 UPD를 진단하기도 하며 Southern blotting, PCR 등을 이용하여 시행할 수 있다. Chotai 등¹⁷⁾은 PWS 이란 분자 유전학적 수준에서 SNRPN 유전자를 포함한 15q11-q13에 각인된 유전자의 methylation 이상으로 특징 지을 수 있다는 점을 이용하여 분자적인 진단 방법으로 SNRPN에 대한 PCR 검사 방법을 제안하였다. 본원의 경우 PWS의 진단적 검사로서 고해상도 염색체 분염법 및 형광결합보체법과 SNRPN의 CpG island에 대한 methylation specific PCR을 시행하고 있다. 본 연구의 분석 결과 본원 PWS 환자들의 대다수인 17례(70.8%)가 최근 2년간 진단되어졌으며 이중 13명이 평균 연령 9.3개월로 조기에 진단되고 있음을 알 수 있는데 이는 임상적인 진단 기준(Table 1)을 이용하여 특수 검사가 필요한 환자들을 미리 찾아내서 다음 단계인 유전학적 검사를 시행하였기 때문이다. 따라서 이러한 조기 진단이 가능해짐에 따라 가장 문제시되는 비만과 발달 지체, 언어 장애 등에 대비한 조기 치료 및 교육이 가능하게 되었다.

결론적으로 PWS은 특징적인 임상 소견들이 연령

의 증가에 따라 현저해지기 때문에 의심되는 환아에서 유전학적인 검사가 조기에 필요하며 영아기나 신생아기에 발생한 근 긴장도 저하와 수유곤란이 있는 경우 PWS을 반드시 감별 진단하는 것이 중요하다. 또한 본 연구에서 국내 PWS의 유전적인 원인으로서는 15번 염색체 장완 일부의 결손이 75%로서 다수를 차지하여 외국의 보고와 다르지 않음을 알 수 있었다. PWS은 복잡하고 다양한 유전학적 원인을 가진 질환으로서 향후 지속적인 유전학적 연구가 필요하겠다.

요 약

목적 : Prader-Willi 증후군(PWS)은 특징적 임상 증상을 보이는 복합적인 다기관 질환이며 유전적으로는 부친으로부터 유래한 15번 염색체 15q11.2-13의 결함이 원인으로 밝혀진 바 있다. 과거 심한 비만에 이르기 전에는 진단이 불가능하였으나 최근 분자 유전학과 세포 유전학의 발달로 많은 환자들이 조기 진단되는 추세다. 이에 저자들은 Prader-Willi 증후군 환자들의 임상 양상 및 유전학적 원인을 분석하여 향후 조기 진단 및 치료에 도움을 주고자 본 연구를 시행하였다.

방법 : 1997년 9월부터 2001년 9월까지 삼성서울병원 소아과 유전 대사 클리닉에서 Prader-Willi 증후군으로 진단된 24례의 환자를 대상으로 후향적인 연구를 시행하였다. 임상 양상에 대한 조사는 병원 기록에 대한 검토를 통하여 출생력, 진단시 연령 및 성별, 병원 첫 방문시의 주소, 연령별 분포도, 진단 기준에 따른 임상적 특징, 동반된 질환 등에 대한 결과를 분석하였다. 유전자적 진단으로는 고해상도 염색체 분염법과 형광결합보체법을 이용하여 유전자 결손을 확인하였고 SNRPN의 CpG island에 대한 methylation-specific PCR을 시행하여 모친으로부터 유래한 174 염기쌍만이 존재하는 경우에 Prader-Willi 증후군으로 진단하였다.

결 과 :

1) 평균 출생 체중은 2.67 ± 0.47 kg이었고 진단시 중앙연령은 1.3세로서 24례 중 17례(70.8%)가 최근 2년간 진단되었다.

2) 진단시 연령이 1세 미만의 경우 체중과 키가 평균 3-10 백분위수를 보였고 2-6세 사이에는 신장에 비해 체중이 급격하게 증가하는 비만이 나타났다.

3) 부모가 환자에게 이상을 느껴 내원한 원인으로

는 수유곤란을 동반한 저 긴장증, 불명열, 정신지체를 동반한 비만, 발달 지연 순이었다.

4) 진단 기준에 따른 임상적 특징으로 수유곤란 및 성장 장애, 영아기의 근 긴장도 저하가 가장 많은 빈도(95.8%)를 나타냈으며 산전 태동의 미약함, 작은 손과 발 등이 그 다음 빈도를 나타내었다. 진단 기준의 점수는 진단시 3세 미만의 환자군 17례에서 평균 7.1±1.5 점, 3세 이상의 환자군 7례는 평균 9.6±1.5점이었다.

5) 진단 기준의 임상적 특징 항목 외에 동반되는 질환으로 잦은 호흡기 감염(33.3%)이 가장 많았고 그 외 선천성 심질환, 위식도역류 등이 있었다.

6) 대상 환자 24례의 염색체 분석 결과 15번 염색체 장완의 부분 결손이 75%(18례)이며 이중 5%(1례)가 14번 염색체와 15번 염색체의 로버트슨 전위를 보였다. 세포유전학적으로 이상이 없었던 16.7%(4례)는 모친으로부터의 이체성(maternal UPD)이 원인으로 보이며 나머지 8%(2례)는 기타 조건을 보였다.

결론 : 영아기나 신생아기에 발생한 근 긴장도 저하와 수유곤란이 있는 경우 PWS를 감별 진단하는 것이 중요하며 질환의 특성상 특징적 임상 조건들이 연령의 증가에 따라 현저해지기 때문에 의심되는 환자에서 유전학적인 검사가 조기에 필요하다. 또한 15번 염색체 장완 일부의 결손이 75%로 유전적인 원인의 대다수를 차지하고 있었으며 복잡하고 다양한 유전적 원인을 가진 질환으로 향후 지속적인 유전학적 연구가 필요하다.

참 고 문 헌

- 1) Ledbetter DH, Riccardi VM, Airhart SD, Strobel RJ, Keenan BS, Crawford JD. Deletions of chromosome 15 as a cause of the Prader-Willi syndrome. *N Engl J Med* 1981;304:325-9.
- 2) Ledbetter DH, Mascarello JT, Riccardi VM, Harper VD, Airhart SD, Strobel RJ. Chromosome 15 abnormalities and the Prader-Willi syndrome: a follow-up report of 40 cases. *Am J Hum Genet* 1982;34:278-85.
- 3) Holm VA, Cassidy SB, Butler MG, et al. Prader-Willi syndrome: consensus diagnostic criteria. *Pediatrics* 1993;91:398-402.
- 4) Prader A, Labhart A, Willi H. Ein Syndrom von adipositas, kleinwuchs, kryptorchismus und oligophrenie nach myatonieartigen zustand in neugeborenenalter. *Schweiz Med Wochenschr* 1956;86:

- 1260-1.
- 5) Butler MG, Meaney FJ. An anthropometric study of 38 individuals with Prader-Labhart-Willi syndrome. *Am J Med Genet* 1987;26:445-55.
- 6) Lindgren AC, Barkeling B, Hagg A, Ritzen EM, Marcus C, et al. Eating behavior in Prader-Willi syndrome, normal weight, and obese control groups. *J Pediatr* 2000;137:50-5.
- 7) Cassidy SB. Prader-Willi syndrome. *J Med Genet* 1997;34:917-23.
- 8) Gunay-Aygun M, Schwartz S, Heeger S, O'Riordan MA, Cassidy SB. The changing purpose of Prader-Willi syndrome clinical diagnostic criteria and proposed revised criteria. *Pediatrics* 2001;108:E92.
- 9) 김준호, 정진화, 조성민. 불명열을 주소로 내원한 영아에서 진단한 Prader-Willi 증후군 1례. *소아과* 2000;43:1142-8.
- 10) Miller SP, Riley P, Shevell MI. The neonatal presentation of Prader-Willi syndrome revisited. *J Pediatr* 1999;134:226-8.
- 11) 정희정, 김영래, 한만용, 이숙환. 신생아기와 영아기에 FISH법에 의하여 진단된 Prader-Willi 증후군 또는 Angelman 증후군 5례. *소아과* 2000;43:417-22.
- 12) Hanson JW. A view of the etiology and pathogenesis of Prader-Willi syndrome, in Holm VA, Sulzbacher S, Pipes PL(des):Prader-Willi syndrome. Baltimore, MD, University Park Press, 1981:45.
- 13) Butler MG, Meaney FJ, Palmer CG. Clinical and cytogenetic survey of 39 individuals with Prader-Labhart-Willi syndrome. *Am J Med Genet* 1986;23:793-809.
- 14) Nicholls RD, Knoll JH, Butler MG, Karam S, Lalande M. Genetic imprinting suggested by maternal heterodisomy in non-deletion Prader-Willi syndrome. *Nature* 1989;342:281-5.
- 15) Ming JE, Blagowidow N, Knoll JH, Rollings L, Fortina P, McDonald-McGinn DM, et al. Submicroscopic deletion in cousins with Prader-Willi syndrome causes a grandmatrilineal inheritance pattern: effects of imprinting. *Am J Med Genet* 2000;92:19-24.
- 16) American Society of Human Genetics/American College of Medical Genetics Test and Technology Transfer Committee. Diagnostic testing for Prader-Willi and Angelman syndromes: report of the ASHG/ACMG test and technology transfer committee. *Am J Hum Genet* 1996;58:1085-8.
- 17) Chotai KA, Payne SJ. A rapid, PCR based test for differential molecular diagnosis of Prader-Willi and Angelman syndromes. *J Med Genet* 1998;35:472-5.