

뇌량의 부분 발육부전을 동반한 4q Deletion 1례

인제대학교 의과대학 소아과학교실

강미나 · 임인숙 · 김병의 · 최명재 · 김상우

A Case of 4q Deletion with Partial Agenesis of Corpus Callosum

Mi Na Kang, M.D., In Suk Lim, M.D., Byeong Eui Kim, M.D.
Myoung Jae Chey, M.D. and Sang Woo Kim, M.D.

Department of Pediatrics, College of Medicine, Inje University, Seoul, Korea

Syndrome of 4q deletion is characterized by an abnormal shape of the skull, craniofacial dysmorphism, cardiovascular malformations, genitourinary defects, limb and digital anomalies, and developmental delay. We experienced a case of 4q interstitial deletion in a 2 day-old female neonate who showed short extremities, partial agenesis of corpus callosum and congenital heart defects. We report the case with a brief review of the literature. (*J Korean Pediatr Soc* 2002;45:273-277)

Key Words : 4q deletion, Interstitial deletion, Chromosome 4

서 론

4번 염색체 장완의 결손(chromosome 4q deletion)은 상염색체 이상 중 매우 드문 질환으로 1967년 Ockey 등¹⁾에 의해 처음 보고되었고, 1981년 Townes 등²⁾에 의해 4번 염색체결손 증후군에 대해 보고된 이래 표현형(phenotype)은 1981년 Mitchell 등³⁾, 1988년 Lin 등⁴⁾에 의해 더 정확하게 보고되었다. 이 증후군은 두개골의 형태이상, 구개순, 짧은코, 가파른 하악골 등의 얼굴기형, 다섯번째 손가락 끝이 가늘어지고(tapering) 굴곡선이 없는(absent of flexion)소견, 선천성 심기형 그리고 나비모양의 척추(butterfly vertebrae) 등의 임상적 특징을 가지며 대부분 환자에서 지능저하가 나타난다⁵⁻¹²⁾. 저자들은 사지가 모두 짧고 심방중격결손, 동맥관개존증과 더불어 뇌량의 부분 발육부전을 보인 4q deletion 환자 1례를 경험하였기에 보고하는 바이다.

증 레

환 아 : 목○미 아기, 여아, 생후 2일

주 소 : 짧은 사지와 심잡음

출생력 : 환아는 제태 기간 39주에 출생시 체중 3,340 gm으로 제왕절개 분만되었으며 산전초음파 검사상 특이소견 없었다.

가족력 : 특이소견 없었다.

이학적 소견 : 입원 당시 환아의 체온은 36℃, 호흡수는 42회/분, 맥박수는 144회/분이었으며 혈압 55/38 mmHg(5-10 백분위수/5-10 백분위수)이었고 체중은 3,340 gm(50-75 백분위수), 신장은 45.6 cm(3-10 백분위수), 두위는 35.5 cm(75-90 백분위수)이었다. 얼굴은 왼쪽 이마가 튀어나왔고, 심음은 흉골 좌연상부에서 grade 2의 수축기 심잡음이 청진되었다. 사지는 모두 짧았고 손가락과 발가락도 모두 짧았다.

검사 소견 : 입원 당시 말초혈액검사상 혈색소 21.5 g/dL, 헤마토크리트 65%, 백혈구 25,800/mm³, 혈소판수 150,000/mm³이었다. 염색체검사서 46XY,del(4)

접수 : 2001년 9월 14일, 승인 : 2001년 10월 26일
책임저자 : 최명재, 인제대 상계백병원 소아과
Tel : 02)950-1944, 1079 Fax : 02)938-4109
E-mail : kangmina@orgio.net

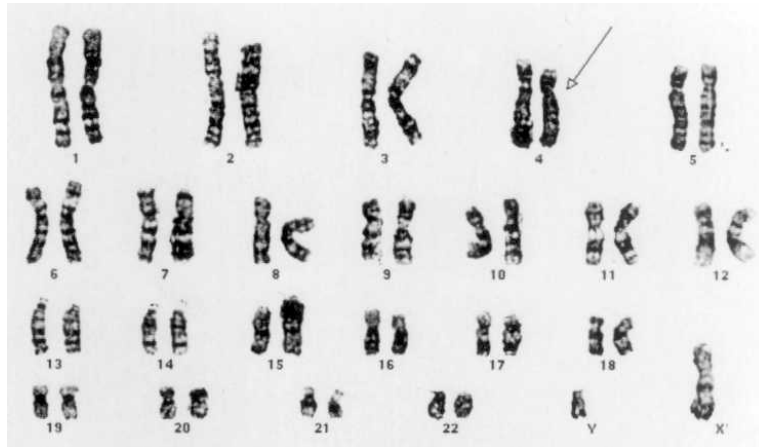


Fig. 1. Karyotype from peripheral blood. Note the deletion of the interstitial band from the long arm of chromosome 4(4q-).



Fig. 2A. Sagittal section of brain MRI shows absence of callosal body, splenium and identifiable cingulate gyrus.

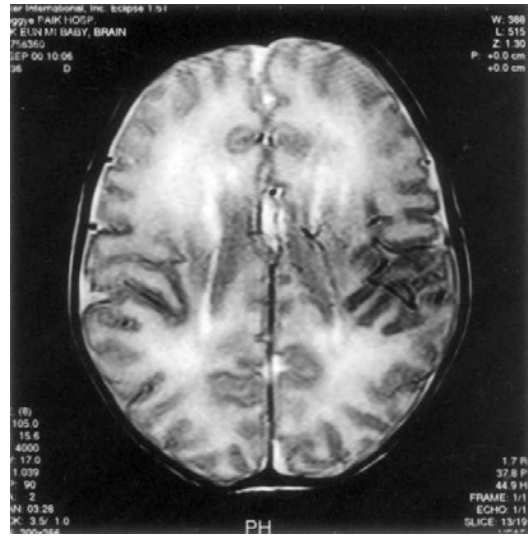


Fig. 2B. Axial section of brain MRI shows widely separated and non converging lateral ventricles lying parallel to each other.

(q12q21),inv(9)로 염색체 4번 long arm의 interstitial deletion 및 염색체 9번의 pericentric inversion을 보였다(Fig. 1). 심장 초음파에서는 이차공 심방중격결손과 동맥관개존증을 보였고, 뇌초음파와 뇌자기공명영상에서는 뇌량이 genu portion만 관찰되고 몸통(body) 꼬리(tail), 팽대(splenium)는 발달되지 않은 부분 발육부전 양상 보였다(Fig. 2A, 2B). 복부 초음파에서 간, 췌장, 비장, 신장은 정상 소견이었고, 뇌파검사에서는 좌측 측두엽의 과다한 음성파를 보였으며 경한 미만성 뇌병증(diffuse encephalopathy)의 소견

을 보였다(Fig. 3). 뇌간척각유발전위검사에서는 90 dB의 청각 자극에 정상반응으로 나타나는 일정파를 관찰할 수 없었다.

치료 및 경과: 활력징후가 안정된 상태로 잘 지내다가 생후 13일째 무호흡증이 나타나 중환자실에서 집중치료 시작하였고, 생후 28일째부터 복부팽만이 나타나면서 과사성장염 소견 보였으며 생후 30일째 과사성장염의 합병증으로 장천공이 발생하여 공회장(jejunum and ileum)의 부분절제술을 시행하였고 생후 33일째 폐혈증과 속으로 사망하였다.

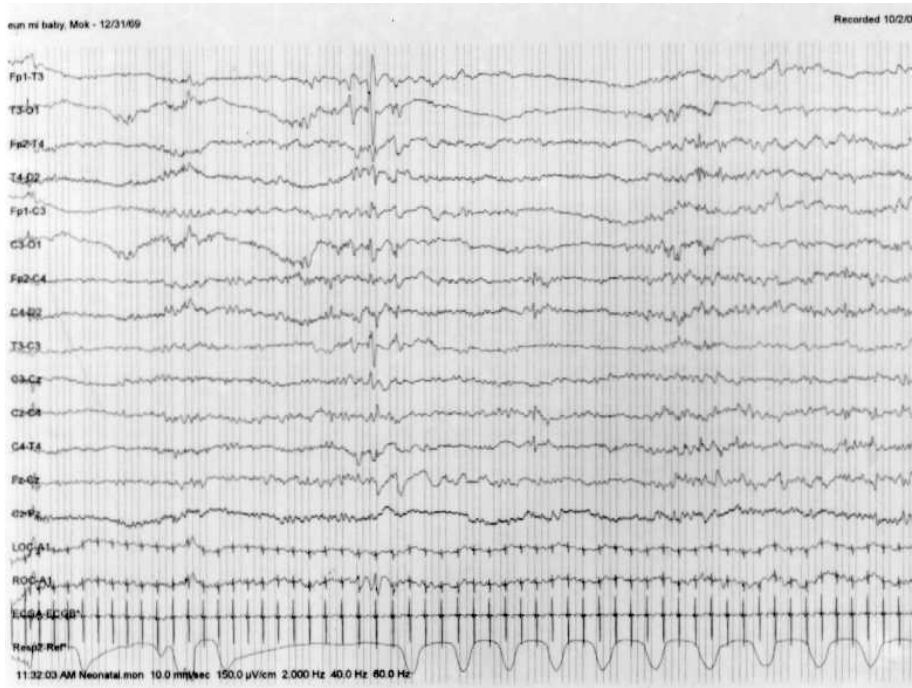


Fig. 3. Mild degree of diffuse encephalopathy with lowered seizure threshold from left temporal region.

고찰

염색체 이상은 출생아의 약 0.4% 정도로 발생하며 지능저하와 선천성 기형 그리고 자연유산이나 사산(still birth)의 중요한 원인으로 알려져 있다.

4번 염색체 장완결손은 말단부결손과 간질부결손으로 나눌 수 있는데 대부분(64%)이 말단부결손이며 나머지(36%)가 간질부결손을 보이는 것으로 보고 되어 있다^{5, 13}. 말단부 결손은 높은 치사율을 보여 15개월 이하에 사망하며 질식(asphyxia), 무호흡(apnea), 선천성 심부전 등이 사망의 원인이며⁵ 생존한 환자의 대부분에서 중등도 또는 심한 정도의 정신장애와 발육부진이 나타난다⁶⁻⁸. 1981년 Mitchell 등은 4q 말단부 결손이 더 다양한 표현형을 보이는 4q 간질부 결손과 구분된다는 것을 밝혔고, 1988년 Lin 등도 염색체 4q의 말단부 결손이 독특한 기형(multiple congenital anomalies/mental retardation)증후군을 보이며¹⁴ 결손의 표현형은 결손된 염색체양과 관계가 있기 때문에 염색체 부분 결손이 적을 때 그 임상증상의 정도가 비례하여 감소하고^{5, 15}, 4q 간질부 결손이

더 다양한 표현형을 보인다고 보고하였다. 저자들은 희귀질환인 4번 염색체 장완의 간질부결손[del(4)(q12q21)]을 경험하였기에 4번 염색체 장완결손의 임상양상을 살펴보고 본 증례에서의 유사한 임상양상 유무를 문헌 고찰과 함께 조사하였다.

두안부 기형은 간질부 및 말단부 결손 모두에서 보이는데 돌출된 후두(prominent occiput), 돌출된 이마(prominent forehead) 비정상형의 두개골과 양안 격리증(hypertelorism), 내안각 철퍼(epicanthal folds), 짧고 낮은 코, 비정상적인 안검열, 구개열, 소하악증(micrognathia), 아래로 처져있는 귀 등을 나타낸다⁹⁻¹¹. 본 증례에서는 두안부 기형에서 비대칭적으로 왼쪽 전두부가 튀어나와 있었던 것 외에는 다른 소견은 보이지 않았다. 목은 짧고 가슴은 편편하며 유두사이의 간격이 넓다^{7, 15}. 본 증례에서는 이러한 소견은 관찰되지 않았다. 사지이상은 말단부 결손에서 더 흔히 나타나는데 팔과 다리가 짧고⁹, 손과 발가락은 특징적으로 5번째 손가락 끝이 차차 가늘어지며(tapering) 굴곡선이 없고(absent of flexion) 뻗뻗하게 뻗어 있으면서 뾰족한 갈고리 모양의 손톱모양을 가진다⁵. 또한 발가락도 포개진 모양이다. 본 증례에서는

팔과 다리가 짧은 것 외에는 특이한 소견은 없었다.

뼈의 이상으로는 비대칭의 두개골과 지연된 골연령, 짧은 흉추, 척추후만증(kyphosis)과 측만증(scoliosis), 나비형 척추(butterfly vertebrae), 저형성성 경늑(hypoplastic cervical ribs)을 보인다^{12, 15)}.

심혈관계 이상은 말단부 결손에서 흔한데 심실중격 결손증, 심방중격결손증, 동맥관개존증, 폐동맥 협착, 대동맥 협착, 대동맥 축착 등을 보인다¹⁶⁾. 본 증례에서도 심방중격결손과 동맥관개존증을 보였다.

비뇨 생식기계 이상으로는 renal cyst가 잘 나타나며¹²⁾, 요도하열(hypospadias)과 잠복고환(cryptorchidism)^{7, 15)}이 나타나는 경우도 있는데 본 증례에서는 발견되지 않았다.

신경학적인 이상으로는 중등도 또는 심한 정도의 정신장애를 대부분의 환자에서 보이며 긴장저하(hypotonia), 발작(seizure), 빛에 반응이 느린 동공반사 등을 보이며¹²⁾, 감각신경성 난청을 보인 예가 보고된 바 있다^{17, 18)}. 본 증례에서는 뇌량의 부분 발육부전을 보였고 뇌파 검사상 경한 미만성 뇌병증 소견을 보였다. 또한 뇌간청력유발전위검사상 청력자극을 70 dB에서 90 dB까지 올렸으나 정상 반응파를 관찰할 수 없었다.

피부 이상으로는 4q12결손의 몇 예에서 저색소침착(hypopigmentation)이 보고되었고^{10, 15)} 이 chromosome band 결손의 질병특유의(pathognomonic)소견으로 생각되어지고 있는데¹⁵⁾ 본 증례에서는 이러한 피부 소견을 보이지 않았다.

본 증례에서 환아는 생후 13일째 무호흡이 나타나고 폐혈증을 시사하는 소견이 나타났으며 생후 28일째 괴사성 장염이 발생하여 집중치료를 받았으나 장천공과 그 합병증으로 사망하여 자연 경과를 관찰할 수 없었다.

요 약

저자들은 짧은 사지를 가지고 태어난 생후 2일된 여자 신생아에서 뇌량의 부분 발육부전과 특징적인 임상소견을 보이면서 염색체 검사상 4번 염색체 장완 간질부결손으로 확진된 1례를 경험하였기에 문헌 고찰과 함께 보고하는 바이다.

참 고 문 헌

- 1) Okay CH, Feldman GV, Macaulay ME, Delaney MJ. A large deletion of the long arm of chromosome n'4 in a child with limb abnormalities. Arch Dis child 1967;42:428-34.
- 2) Townes PL, White M, Di Marzo SV. 4q-syndrome. Am J Dis child 1979;133:383-5.
- 3) Mitchell JA, Packman S, Loughman WD, Fineman RM, Zackai E, Patil SR, et al. Deletions of different segments of the long arm of chromosome 4. Am J Med Genet 1981;8:73-89.
- 4) Lin AE, Garver KL, Diggans G, Clemens M, Wenger SL, Steele MW, et al. Interstitial and terminal deletions of the long arm of chromosome 4: further delineation of phenotypes. Am J Med Genet 1988;31:533-48.
- 5) 박숙자, 박미경, 강애실, 정윤주. 4q3 Monosomy 1 예. 대한임상병리학회지 1993;13:165-9.
- 6) Curtis MA, Smith RA, Sibert J, Hughes HE. Interstitial deletion, del(4)(q33q35.1), in a mother and two children. J Med Genet 1989;26:652-4.
- 7) 양영호, 이명선, 김세광, 이승현, 박용원, 박찬. 산전 양수검사에 의해 진단된 부계 기원의 partial trisomy 4q. 대한산부인과학회지 1990;33:896-9.
- 8) Fujimoto A, Reddy KS, Spinks R. Interstitial deletion of chromosome 4, del(4)(q12q21.1), in a mentally retarded boy with a piebald trait, due to maternal insertion, ins(8;4). Am J Med Genet 1998;75:78-8.
- 9) Bell MH, Falk RE, Ying KL. A patient with an interstitial deletion of the proximal portion of the long arm of chromosome 4. Am J Med Genet 1988;31:553-7.
- 10) Yamamoto Y, Nishimoto H, Ikemotos. Interstitial deletion of the proximal long arm of chromosome 4 associated with farther-child incompatibility within the Gc-system: probable reduced gene dosage effect and partial piebald trait. Am J Med Genet 1989;32:522-3.
- 11) Golbus MS, Conte FA, Daentl DL. Deletion from the long arm of chromosome 4(46,XX,4q-) associated with congenital anomalies. J Med Genet 1973;10:83-5.
- 12) Rose NC, Schneider A, McDonald-McGinn DM, Caserta C, Emanuel BS, Zackai EH. Interstitial deletion of 4(q21q25) in a liveborn male. Am J Med Genet 1991;40:77-9.
- 13) Sarda P, Lefort G, Fryns JP, Humeau C, Rieu D. Interstitial deletion of the distal long arm of chromosome 4. J Med Genet 1992;29:259-61.

- 14) Back E, Hertel C, Vogel W, Bettecken F, Thiessen M. Deletion of the long arm of chromosome 4 [46,XX,del(4)(q31)] in patient with congenital anomalies. *Ann Genet* 1977;20:294-6.
 - 15) Anne Slavotinek, Helen Kingston. Interstitial deletion of bands 4q12->q13.1: case report and review of proximal 4q deletions. *J Med Genet* 1997;34:862-5.
 - 16) Yu CW, Chen H, Baucum RW, Hand AM. Terminal deletion of the long arm of chromosome 4. Report of a case of 46,XY,del(4)(q31) and review of 4q-syndrome. *Ann Genet* 1981;24:158-61.
 - 17) Curtis MA, Quarrell OWJ, Cobon AM, Cummins M. Interstitial deletion of chromosome 4, del(4)(q12q21.1), in a child with multiple congenital abnormalities. *J Med Genet* 1990;27:64-6.
 - 18) Robertson SP, O'Day K, Bankier A. The 4q-syndrome: delineation of the minimal critical region to within band 4q31. *Clin Genet* 1998;53:70-3.
-