

***BRAF* 유전자의 돌연변이로 진단된 Cardiofaciocutaneous 증후군 1례**울산대학교 의과대학 서울아산병원 소아과학교실<sup>1</sup>, 의학유전학클리닉<sup>2</sup>, 선천성기형 및 유전질환 유전체연구센터<sup>3</sup>이범희<sup>1,2,3</sup> · 김재민<sup>3</sup> · 이진주<sup>2</sup> · 김구환<sup>2</sup> · 유한욱<sup>1,2</sup>**A Case of Cardiofaciocutaneous Syndrome caused by *BRAF* gene mutation****Beom Hee Lee<sup>1,2,3</sup>, Jae-Min Kim<sup>3</sup>, Jin-Joo Lee<sup>2</sup>,  
Gu-Hwan Kim<sup>2</sup> and Han-Wook Yoo<sup>1,2,3</sup>**<sup>1</sup>Department of Pediatrics, <sup>2</sup>Medical Genetics Clinic and Laboratory,<sup>3</sup>Genome Research Center for Birth, Defects and Genetic Diseases, Asan Medical Center,  
University of Ulsan College of Medicine, Seoul, Korea

Cardiofaciocutaneous (CFC) syndrome is characterized by dysmorphic features, cardiac anomalies, and cutaneous abnormalities. CFC syndrome belongs to the class of Noonan-related diseases. CFC syndrome can be clinically differentiated from other Noonan-related diseases by the distinct cranio-facial features of sparse hair, a hypoplastic supraorbital ridge, exophthalmos and nystagmus, and skin manifestations such as ichthyosis and hyperkeratosis. However, phenotypes can overlap among Noonan-related syndromes, including CFC syndrome. Recently, several genes in the RAS-MAPK pathway have been identified as disease-causing genes for Noonan-related diseases. Here, we report on a Korean girl diagnosed with CFC syndrome caused by a V-raf murine sarcoma viral oncogene homolog B1 (*BRAF*) gene mutation, and we discuss the phenotype-genotype heterogeneities in Noonan syndrome and Noonan-related diseases.

**Key Words:** Noonan, Cardiofaciocutaneous, V-raf murine sarcoma viral oncogene homolog B1**서론**

Cardiofaciocutaneous (CFC) 증후군(OMIM ##115150)은 심장기형, 특징적 얼굴형태, 피부이상과 발달지연이 동반되는 질환이다<sup>1)</sup>. 심장기형으로는 폐동맥 판막 협착증,

심방 혹은 심실 중격 결손, 비후성 심근병증, 부정맥이 있을 수 있다. 얼굴형태는 상대적 대두증, 전두부 돌출, 얇은 눈썹, 안구 돌출의 특징을 보인다. 피부의 이상으로는 건조증, 과각화증, 어린선, 습진, 성긴 두피 등이 있다<sup>1, 2)</sup>.

CFC 증후군은 Noonan(Noonan) 증후군과 임상양상이 유사하며, Costello 증후군, LEOPARD 증후군과 함께 Noonan-관련 질환으로 분류되고 있다. 이 들 질환은 임상적으로 CFC 증후군과 몇 가지 감별점이 있다. Noonan 증후군은 양안격리증, 안내각상의 주름(epicanthal folds), 안검하수, 낮은 귀의 위치, 익상경, 짧은 목의 특징을 가지고 있고, CFC 증후군에 비해 신경학적 증상이 비교적 덜 심한 것으로 보고되고 있다. Costello 증

접 수: 2009년 5월 30일

수정본접수: 2009년 6월 17일

게재승인일: 2009년 6월 23일

게재일: 2009년 6월 30일

책임저자: 유한욱

우138-736 서울특별시 송파구 풍납동

울산의대 서울아산병원 소아청소년과

Tel: 02)3010-3374, Fax: 02)473-3725

E-mail: hwyoo@amc.seoul.kr

후군은 거친 얼굴, 큰 입술, 큰 입의 특징적 얼굴 형태와 신경학적 증상 보이고, LEOPARD 증후군은 다수의 커피 양 반점이나 주근깨(lentigine)의 특징이 보인다<sup>3)</sup>. 하지만, 상기 기술한 임상 양상들은 감별 진단에 도움을 주지 못할 만큼 모호한 경우도 있다.

최근의 분자 유전학적 발전과 더불어 누난 증후군과 누난-관련 질환의 유전학적 진단이 가능해지고 있다. 주목할 만한 점은 이들 질환의 원인 유전자들이 성장인자의 자극을 통한 세포의 성장과 분화의 생화학적 신호 전달 경로 체계 중 하나인 RAS-MAPK (mitogen-activated protein kinase) pathway의 구성원들이 밝혀진 것이다. 이에 따라 누난 증후군과 누난-관련 질환에 대한 유전학적 진단이 활발하게 진행되고 있으며, 이들의 유전형과 표현형의 상관성에 대한 연구들도 이루어지고 있다<sup>1-3)</sup>. 이에 저자들은 우리나라의 누난 증후군 환자에 대한 유전학적 진단과 유전형과 표현형의 연관성에 대한 보고를 한 바 있다<sup>4)</sup>. 이 후 본 저자들은 누난-관련 질환에 대한 유전학적 진단에 대해서도 진행하고 있으며, 이에 누난 증후군의 임상적 진단으로 추적 관찰하던 중에 유전학적 검사를 통해 CFC 증후군으로 진단된 환자가 있어, 이에 대한 보고를 하는 바이다.

**증례보고**

만삭 질식분만으로 태어난 여아는 출생체중이 3,900 g (90-97 퍼센타일), 키가 50.4 cm (50-75 퍼센타일)이었다. 출생 후 잦은 구토와 불량한 체중 증가를 보였으며, 생후 7개월 경에 흡인성 폐렴으로 서울아산병원에 입원하였다. 가족력상 환아는 비근친 관계의 부모의 둘째 자녀였으며, 4살 위의

남아는 정상이었다. 입원 당시 환아는 체중과 키가 각각 4,400 g (<3 퍼센타일)과 57.8 cm (<3 퍼센타일)으로 성장 저하를 보였다. 체온은 38.2°C이었다. 신체 검진 상 두피가 적었고, 열은 눈썹과 우측 안구의 안검하수가 관찰되었다. 양안의 안구진탕과 안구돌출이 관찰되었으며, 양측의 귀의 낮은 위치가 관찰되었다. 목이 짧았으며, 익상경이 관찰되었다. 흉곽의 이상이나 외반주는 관찰되지 않았다. 흉부 검진 상 좌측 상연에서 수축기 심잡음이 들렸다. 피부에 반점이나 부종은 관찰되지 않았다. 흡인성 폐렴에 대한 검사로 시행한 상부 위장관 조영술과 24시간 위식도 pH 검사는 특이소견이 없었다. 심초음파 검사 상 폐동맥 판막의 협착이 발견되었다. 영유아 발달 검사 상 환아는 5개월 정도의 발달상태를 보였다. 염색체 검사상 46, XX의 정상적인 여성 핵형을 보였다. 상기 소견들로 누난 증후군의 진단 의심 하에 시행한 *PTPN11* (protein tyrosine phosphatase, non-receptor type 11) 유전자의 염기서열 분석은 정상이었다. 이 후 발달 지연에 대한 재활 치료를 받아왔고, 생후 31개월에 시행한 베일리 발달 검사 상 현저한 전반적 발달 저하를 보였으며, 인지능력, 언어표현, 이해력, 사회성 모두 12개월 정도의 발달 상태였으며, 운동영역은 6개월의 수준이었다. 환아는 손바닥과 발바닥에 반복적인 어린선과 과각화증을 호소하기도 하였다. 3세 6개월에는 발열과 함께 우측 안구의 편위를 보이는 부분 경련이 발생하였다. 신체계측 상 체중 10.2 kg (3-5 퍼센타일), 키 83 cm (3 퍼센타일 미만)이었으나, 두위는 48.5 cm으로 정상 범위였다. 당시 시행한 뇌파검사 상 국소 발작이 발견되었다. 환아는 CFC 증후군 의심 하에 시행한 V-raf murine sarcoma viral oncogene homolog B1 (*BRAF*) 유전자 검사 상 c.770A>G에 의한 p.Gln275Arg의 missense 돌연변이가 이형접합자로 발견되었다(Fig. 1). 환

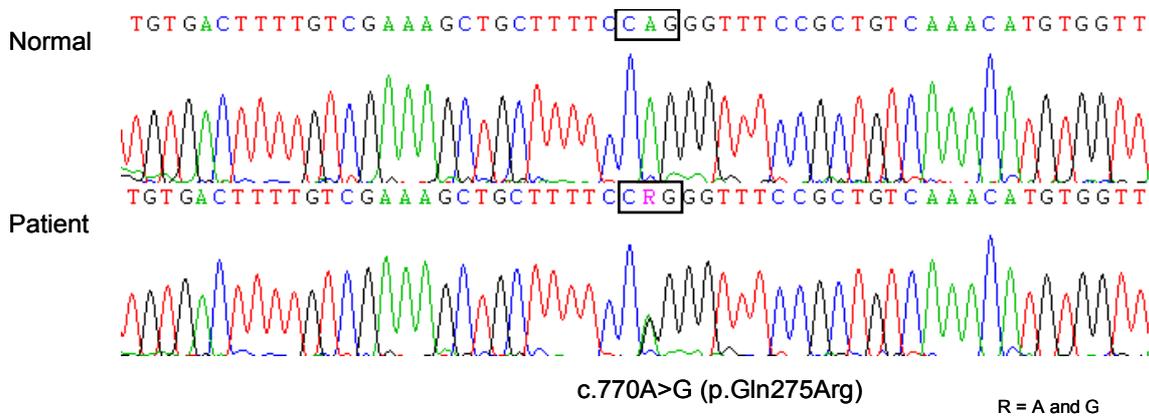


Fig. 1. Heterozygous missense mutation in partial sequence of the *BRAF* gene.

아는 국소발작, 발달지연, 심장기형, 안구기형에 대한 추적 관찰을 정기적으로 받고 있다.

## 고 찰

본 증례는 CFC 증후군을 유전학적으로 진단한 증례로서 국내에서의 첫 보고이다. 현재까지 우리나라에서 누난 증후군과 누난-관련 질환에 대해서 몇몇의 임상적 진단에 근거한 보고가 있었으나, CFC 증후군에 대한 유전학적 진단을 발표한 증례는 없었다.

CFC 증후군은 몇 가지 임상양상에서 다른 누난-관련 질환과 감별을 하는데 도움을 받을 수 있다. 얼굴 형태 상 성긴 두피, 열은 눈썹, 안구 돌출이나 안구 진탕 등이 다른 누난-관련 질환에서는 드문 것으로 보고되고 있다. 또한, CFC 증후군 환자는 과각화증, 어린선, 습진 등의 피부증상이 특징적이다<sup>1)</sup>. 주목할 점은 CFC 증후군 환자는 누난 증후군 환자에 비해 신경학적 증상이 좀 더 심하여, 발달 지연이 좀더 심할 수 있고, 경련 등의 신경학적 증상이 동반 될 수 있다는 것이다. 반면, Costello 증후군이나 누난 증후군에 비해 종양이 발생하는 환자가 거의 없다. 누난 증후군의 경우 *PTPN11*의 돌연변이가 있는 경우 청소년형 골수단핵구성 백혈병(juvenile myelomonocytic leukemia)의 발생 위험성이 높아지고, Costello 증후군 환자는 횡문근 육종, 신경모세포종, 방광종양의 위험성이 높다<sup>1, 2)</sup>.

한편, 일부의 환자에서는 다른 누난-관련 질환의 환자들과의 감별이 어려울 정도로 임상양상이 비슷하여서 임상적인 진단이 쉽지 않다. 최근 누난 증후군과 누난-관련 질환의 원인 유전자들이 밝혀짐에 따라 감별 진단이 좀 더 용이해졌다. 현재까지 누난 증후군의 원인 유전자로 밝혀진 물질들은 *PTPN11*, *SOS1* (son of sevenless homologue 1), *RAF1* (*v-raf-1 murine leukaemia viral oncogene homologue 1* (encoding CRAF)), *MEK1* (Mitogen-activated protein kinase kinase)과 *KRAS* (*V-Ki-ras2 Kirsten rat sarcoma viral oncogene homolog*) 등이다. Costello 증후군의 경우는 *HRAS* (*V-Ha-ras Harvey rat sarcoma viral oncogene homolog*), *KRAS*, *BRAF*와 *MEK1* 등이 있으며, LEOPARD 증후군의 원인 유전자는 *PTPN11*과 *RAF1* 등이 있다. CFC 증후군의 환자에서는 *KRAS*, *BRAF*, *MEK1*와 *MEK2* 등이 원인 유전자로 밝혀져 있다<sup>3)</sup>. 최근의 이러한 분자 유전학적 진단법의 발전은 누난 증후군과 누난-관련 질환의 원인 유전자와 이들의 병태 생리학적 기전을 밝히는데 많은 공헌을 하였다. 주목

할만한 점은 누난 증후군과 누난-관련 질환의 원인 유전자들은 모두 RAS-MAPK pathway의 신호 전달자들이라는 것이다. 이들의 유전적 이상은 비정상적인 활동도의 증가(gain-of-function)를 유발하여서 누난 증후군과 누난-관련 질환을 일으킬 것으로 여겨지고 있다<sup>3)</sup>. 그러나 이 가운데에도 일부 환자에서는 진단적 모호성이 여전히 존재하는데, 일부 유전자의 경우 하나의 유전자의 이상이 두 가지 이상의 질환을 유발하기 때문이다. *PTPN11*의 경우 누난 증후군과 LEOPARD 증후군을 유발할 수 있고, *RAF1*과 *MEK1*도 이와 같은 경우에 해당한다. 이와 더불어 본 증례의 원인 유전자인 *BRAF*의 경우에도 CFC 증후군뿐 만 아니라, 누난 증후군, Costello 증후군과 LEOPARD 증후군의 환자에서도 원인 유전자로 밝혀져 있다<sup>5)</sup>. 따라서 이러한 원인 유전자의 다양성과 이에 따른 임상양상의 다양성으로 누난 증후군과 누난-관련 질환의 임상적 구분의 실효성이 의문시되고 있으며, 오히려 RAS-MAPK syndrome의 비정상적 조절에 의한 인접 유전자 질환(contiguous gene disorder) 혹은 대립유전자 변이체(allelic variants)로 간주하는 것이 타당하다는 의견도 제시되고 있다<sup>6)</sup>.

CFC 증후군은 상염색체 우성의 유전방식을 따르는 질환으로, 대부분의 환자는 새로운(*de novo*) 돌연변이에 의하여 발생하며, 가족력이 없다. 1979년의 Blumberg 등에 의한 첫 보고 이후 현재까지 전세계적으로 100례 정도가 보고되고 있다<sup>6)</sup>. 이 중 *BRAF* 유전자는 CFC 증후군의 가장 흔한 원인 유전자로서, 유전자적 진단이 이루어진 환자 중 약 70%정도를 차지하고 있다. 본 증례에서 보인 p.Gln275Arg 유전자의 돌연변이는 이미 보고된 바 있는 돌연변이로서, CFC 증후군 환자에서 보이는 *BRAF* 유전자의 돌연변이 중 가장 흔한 돌연변이로 CFC 증후군 환자의 약 30%에서 발견되는 돌연변이이다<sup>6)</sup>.

CFC 증후군 환자는 진단 조기부터 다면적 방면에서 관리가 이루어져야 한다. 심장기형, 안구기형, 피부이상과 발달 저하 외에도, 위식도 역류 등에 의한 위장관 장애로 인한 성장 장애, 저신장과 경련 등의 문제에도 적절한 관리와 조치가 이루어져야 한다. 누난 증후군은 저신장에 대해 성장 호르몬의 치료가 확립되어있다. RAS-MAPK pathway의 기능 향진이 성장 호르몬의 신호 전달 체계를 억제함이 저신장의 원인으로 밝혀지고 있다<sup>7)</sup>. 그러나, 우리나라에선 보험 인정이 되지 못하여 많은 환자들이 치료를 받지 못하고 있는 실정이다<sup>4)</sup>. CFC 증후군의 경우 성장 호르몬의 치료에 대해서는 아직 보고가 없다. 누난 증후군과 비슷한 병태 생리학적 기전을 가진 질환임을 감안하여 볼 때, 성장 호르몬 치료가 필요할 것으로 판단되며 향후 이

에 대한 전향적 연구가 필요할 것이다.

## 국문초록

Cardiofaciocutaneous (CFC) 증후군은 누난-관련질환 중 하나로서, 심장기형, 특징적 얼굴형태, 피부이상과 발달지연이 동반되는 질환이다. CFC 증후군은 성긴 두피, 얼은 눈썹, 안구 돌출이나 안구 진탕 등의 얼굴 형태와 과각화증, 어린선 등의 피부 증상으로 다른 누난 관련-질환과 임상적으로 구분을 할 수 있으나, 임상적인 구분이 모호한 경우도 있다. 최근 누난 증후군과 누난-관련 증후군의 원인유전자들이 밝혀짐에 따라 이들의 감별 진단에 도움을 받고 있다. 이에 본 저자들은 유전자 검사를 통하여 진단된 CFC증후군 1례를 보고하는 바이며, 누난 증후군과 누난-관련 질환의 유전형과 표현형의 다양성에 대해 논의하고자 한다.

## 참고문헌

- 1) Roberts A, Allanson J, Jadico SK, Kavamura MI, Noonan J, Opitz JM, et al. The cardiofaciocutaneous syndrome. *J Med Genet* 2006;43:833-42.
- 2) Armour CM, Allanson JE. Further delineation of cardio-facio-cutaneous syndrome: clinical features of 38 individuals with proven mutations. *J Med Genet* 2008;45:249-54.
- 3) Jorge AA, Malaquias AC, Arnhold IJ, Mendonca BB. Noonan syndrome and related disorders: a review of clinical features and mutations in genes of the RAS/MAPK pathway. *Horm Res* 2009;71:185-93.
- 4) Ko JM, Kim JM, Kim GH, Yoo HW. PTPN11, SOS1, KRAS, and RAF1 gene analysis, and genotype-phenotype correlation in Korean patients with Noonan syndrome. *J Hum Genet* 2008;53:999-1006.
- 5) Sarkozy A, Carta C, Moretti S, Zampino G, Digilio MC, Pantaleoni F, et al. Germline BRAF mutations in Noonan, LEOPARD, and cardiofaciocutaneous syndromes: molecular diversity and associated phenotypic spectrum. *Hum Mutat* 2009;30:695-702.
- 6) Tidyman WE, Rauen KA. Noonan, Costello and cardio-facio-cutaneous syndromes: dysregulation of the Ras-MAPK pathway. *Expert Rev Mol Med* 2008;10:e37.
- 7) Padidela R, Camacho-Hubner C, Attie KM, Savage MO. Abnormal growth in noonan syndrome: genetic and endocrine features and optimal treatment. *Horm Res* 2008;70:129-36.