

Smith-Lelmi-Opitz 증후군 2례

강준원¹ · 김숙자² · 전영미³ · 강낙현⁴

¹충남대학교병원 소아·청소년과, ²김숙자소아·청소년병원, ³한국유전학연구소, ⁴충남대학교병원 성형외과

서 론

Smith-Lelmi-Opitz 증후군은 선천적으로 7-dehydrocholesterol (7-DHC) reductase라는 효소 이상으로 인한 콜레스테롤 대사질환이다. 임상적인 특징은 산전 산후 성장 발육이 떨어지고, 소두증, 정신지체와 여러 가지 선천성 기형이 동반된다. 선천성 기형은 얼굴 모양의 이상, 구개열, 선천성 심장병, 남자에 있어서 잠복 고환 등 성기기형, 다지증(postaxial)과 발가락에 합지증(2-3 syndactyly), 백내장, 유문 협착증, 거대 결장증 등이다.

저자들은 두 예의 Smith-Lelmi-Opitz 증후군 환아를 경험하였기에 보고하는 바이다.

방 법

2예의 환아에서 산전 산후 병력조사, 이학적 소견 확인, 일반화학검사, 혈청과 배양된 섬유아세포에서 7-dehydrocholesterol을 GC/MS로 검사, 기타 호르몬 검사를 시행하였다.

결 과

Ⅰ 증례 1

19개월 남자 환아로 구개열 수술을 위하여, 성형외과에 내원하게 되었다. 환아의 임신 중 심한 입덧이 있었으며, 5~6개월에 태동을 느꼈고, 임신 36주에 대상포진을 앓았으며, 철분제 복용을 한 엄마에게 제태 연령으로 41주에 질식분만으로 태어났다. 태어날 당시 양수는 태변으로 물들어 있었고, 목소리가 나오지 않았다. 출생 시 몸무게는 3.2kg로 모유수유를 하였다.

출생 3~4개월에 양쪽 상안검의 하수(ptosis)가 있었다. 2~3번째 발가락에 부분적인 합지증이 있어, 수술을 받았으며, 감기에 자주 걸렸다. 가족력상 누나가 둘이 있었고, 두, 세번째 발가락이 부분적으로 합지였으며, 네번째 발가락은 유난히 짧았으나 그 외 둘은 건강했고 두번째 임신은 무뇌증이었다. 발달은 5개월에 뒤집기를 하였고, 5개월~6개월 사이에 머리를 가누었으며, 8개월에 앉을 수 있었다. 말은 맘마라는 말 이외에 전혀 할 수가 없었다. 얼굴 모양은 머리는 작았으며, 이마가 나왔고, 눈썹은 붙었고, 속눈썹은 길었다. 인증이 길고, 윗입술이 얇고, 아래 턱이 작았다. 양쪽 귀는 아래로 처져 있고, 뒤쪽으로 돌아가 있었고, 코는 들창코였다. 목에는 부개열이 있었고, 목젖은 둘로 갈라졌다. 아기가 울 때, 목 쇠소리가 나왔으며, 설소대가 짧아 수술을 받았으며 심장과 폐는 이상이 없었다. 복부는 납작했으며 간과 비장은 정상이었다. 성기는 정상 남성성기였으며, 양쪽 고환은 내려와 있었다. 두, 세번째 발가락은 부분 합지증이 있었으며, 피부는 잔털이 많이 났으며, 몸은 털로 덮혀있었다. 체중은 9.5kg, 키는 80cm, 머리둘레는 45cm이었고, 검사소견상 간기능검사는 이상이 없었으며, 콜레스테롤은 124mg/dl로 약간 낮았다. 갑상선 기능은 정상이었으며, 당뇨병은 없었다. Free T4는 1.4ng/dL (정상치는 0.7~1.9), TSH는 1.9uIU/n(정상치는 0.25~4.0), Cortisol는 15.42 ug/dL, ACTH는 24.6 pg/mL (정상치는 10~60), 7-dehydrocholesterol은 정상소견이었다. 배양된 섬유 아세포에서 측정된 7-dehydrocholesterol과 lathosterol이 상승하였다.

Ⅰ 증례 2

생후 7일된 남자 아기로 수유곤란으로 내원하였다. 임신 중 초음파상 이상이 있다고 들었으며 38주에 35세 어머니로부터 질식분만으로 태어났다. 가족력상 건강한 누나가 있고, 두번째 임신은 자연 유산이 되었다. 세번째는 정상 형이 있다. 애기의 머리는 32.5cm 작았으며, 상대적으로 관자놀이 사이가 좁았으며 양쪽 눈이 부어있었으며, 눈꼬리는 아래로 향해있고, 코는 오뎝했다. 인증은 길었고, 설소대는 짧았다. 턱이 유난히 작았고, 부분적인 구개열이 있었으며, 목젖은 둘로 갈라져있었다. 목은 짧았고, 두 귀는 내려와 있었다. 흉곽은 이상이 없었으며, 두, 세번째 발가락이 부분적으로 합지증이 있었고, 다섯번째 손가락은 기울어있었다. 성기는 Hypospadias로 한쪽 고환이 잠복 고환이었다. 인증 사이에 핑크색 반점이 있었다. 검사소견상 염색체는 정상이었으며, 콜레스테롤이 35mg/dL(정상치는 128~250)로 낮았다. 7-dehydrocholesterol은 129 g/mg (정상치는 <2.0)였다. Cortisol은 7.8~15.1Ug/dL, ACTH는 55.8~82pg/mL(기준치는 10~60), Renin 9.96 ng/mL(기준치는 0.20~0.27), LH 0.1 IU/L(기준치는 0.4~5.7), FSH 0.96 IU/L(기준치는 1.1~13.5), Testosterone 3.40 IU/L(기준치는 1.1~13.5) 이었다. 분자생물학적 검사상 11번째 염색체에서 exon3과 6에서 각각 c.346G)A와 c.1055G)A 변이의 동형접합자로 나타났다.

현재 1세가 된 환아의 치료는 계란 노른자 하루에 3개정도 먹고, 빠는 능력이 없어 계속 tube feeding 하고 있으며, 목을 잘 가누지 못하고 머리가 지속적으로 작고, 턱발달도 지연되어 있다. 키는 자라지만, 체중이 10kg 이상 늘지 않는다.

토 의

Smith-Lelmi-Opitz 증후군은 상염색체 열성으로 유전하는 질환으로 심할 경우 무뇌증 혹은 뇌발달 기형을 보이는 질환으로 Smith-Lelmi-Opitz 증후군에서 보이는 기형은 Hedgehog signaling과 관련된 기형과 증세가 유사하다. Smith-Lelmi-Opitz 증후군의 표현범위는 상당히 다양하여 경미한 행동장애나 학습장애처럼 가벼운 것으로부터 생명을 잃을 만큼의 심각한 기형을 보이는 증후군이다. 두, 세번째 발가락이 붙는 합지증이 가장 흔한 의학적 소견이며, 다른 임상증상은 성장장애, 지능저하, 행동장애와 자폐증 비슷한 임상소견이다.

증례 1, 2 모두 구개열과 두,세번째 발가락이 붙은 합지증 소견을 보였다. 그러나 증례 1에서는 유난히 안검하수가 양쪽에 있었으며, 전형적인 Smith-Lelmi-Opitz 증후군의 특징적인 증세를 보였다. 또한 혈액 cholesterol은 정상을 보였다. 한편, 증례 2에서는 안검하수는 없었으나, 음식물을 삼키는 능력이 너무 저하되어 돌이 넘도록 아직 tube feeding을 하고 있는 실정이다. Smith-Lelmi-Opitz 증후군의 검사 소견 중 증례 1은 cholesterol이 정상이었고, 증례 2는 아주 낮았다. 특히 유의할 점은, cholesterol이 수치가 정상이라고 판단 될 지라도 Smith-Lelmi-Opitz 증후군을 배제할 수 있는 단서가 될 수는 없다는 점이다. 검사소견상 증례 1은 7-dehydrocholesterol이 혈액 유기산 분석으로는 정상을 보였으며, 배양된 섬유 아세포에서 측정된 cholesterol은 7-dehydrocholesterol과 8-dehydrocholesterol 모두 증가 소견을 보였다. 그러나 증례 2는 7-dehydrocholesterol이 현저히 증가되었다. 이런 대부분의 Smith-Lelmi-Opitz 증후군의 치료는 cholesterol 투여를 시도하기도 하고 simvastatin 치료가 보고되기도 한다. 증례 1은 2세 이후에 계란 노른자를 하루에 한 개 정도 지속적으로 투여하였고, 증례 2는 계란 노른자를 하루에 세 개 정도를 투여하여도 cholesterol 수치가 낮은 편이었다.

결 론

Smith-Lelmi-Opitz 증후군의 모든 예에서 두,세번째 발가락의 합지와 구개열을 관찰하였다. 치료와 상관없이 성장과 발달이 모두 지연되었으며, 검사소견상 한 예는 cholesterol이 낮았으나 다른 예에서는 정상수치를 보여 cholesterol측정은 Smith-Lelmi-Opitz 증후군의 스크리닝검사에 도움이 되지 않을 수도 있다. 두 예 모두 steroid 호르몬저하와 관련을 보였다. 계란노른

자를 이용한 cholesterol보충은 임상적으로 현저한 반응을 보지 못했다.

References

1. Smith DW, Lemli L, Opitz JM: A newly recognized syndrome of multiple congenital anomalies. *Journal of Pediatrics* 1964 ; 64 : 210-217.
2. Irons M, Elias ER, Salen G, Tint GS, Batta AK: Defective cholesterol biosynthesis in Smith-Lemli-Opitz syndrome. *Lancet* 1993 ; 341 : 1414.
3. Waterham HR, Wijburg FA, Hennekam RC et al: Smith-Lemli-Opitz syndrome is caused by mutations in the 7-dehydrocholesterol reductase gene. *Am J Hum Genet* 1998 ; 63 : 329-338.
4. Wolthers BG, Walrecht HT, van der Molen JC, Nagel GT, Van Doormaal JJ, Wijnandts PN: Use of determinations of 7-lathosterol (5 alpha-cholest-7-en-3 beta-ol) and other cholesterol precursors in serum in the study and treatment of disturbances of sterol metabolism, particularly cerebrotendinous xanthomatosis. *J Lipid Res* 1991 ; 32 : 603-612.
5. Wassif CA, Krakowiak PA, Wright BS et al: Residual cholesterol synthesis and simvastatin induction of cholesterol synthesis in Smith-Lemli-Opitz syndrome fibroblasts. *Mol Genet Metab* 2005 ; 85 : 96-107.
6. Kelley RL, Roessler E, Hennekam RC et al: Holoprosencephaly in RSH/Smith-Lemli-Opitz syndrome: does abnormal cholesterol metabolism affect the function of Sonic Hedgehog? *Am J Med Genet* 1996 ; 66 : 478-484.
7. Port FD. Smith-Lemli-Opitz syndrome: pathogenesis, diagnosis and management. *Eur J Hum Genet*. 2008 May ; 16(5) : 535-541. Epub 2008 Feb 20. Review.