

한국인 스미스-렘리-오피츠 증후군 환자의 임상 양상 및 유전자형: 새로운 증례 보고 및 문헌 고찰

서울대학교 의과대학 소아과학교실, 서울대학교 어린이병원 소아청소년과

고 정 민

Clinical and Molecular Genetic Characteristics of Korean Patients with Smith-Lemli-Opitz Syndrome: A Report of New Patients with a Literature Review

Jung Min Ko, M.D., Ph.D.

Department of Pediatrics, Seoul National University College of Medicine, Seoul National University Children's Hospital, Seoul, Korea

Smith-Lemli-Opitz syndrome (SLO) is a rare, autosomal recessive disease caused by an inborn error in cholesterol synthesis. Patients with this disease suffer from multiple malformations due to reduced activity of 7-dehydrocholesterol reductase (*DHCR7*), which increases 7-dehydrocholesterol (7DHC) and 8-dehydrocholesterol (8DHC) concentrations and decreases cholesterol concentration in body fluids and tissue. Here, we describe Korean siblings with SLO who were diagnosed recently, and performed a review of literature about Korean cases with SLO to date. Microcephaly and syndactyly of the second and third toes are the most common physical finding in SLOS patients. Other malformations including growth failure, cleft palate or bifid uvula, various heart malformation, genital ambiguity in males are also accompanied. Not all patients showed low levels of serum cholesterol, so *DHCR7* mutation analysis can be helpful to confirmative diagnosis. Two mutations on p.R352 locus (p.R352W and p.R352Q) are commonly identified in Korean SLO patients. Although rare in Korea, SLO should be considered in the differential diagnosis of growth failure with intellectual disability, especially in patients with multiple congenital anomalies.

서 론

스미스-렘리-오피츠 증후군(Smith-Lemli-Opitz syndrome, SLO, OMIM#270400)은 상염색체 열성으로 유전되며, 발달 지연과 행동 장애를 동반하는 다발성 기형 증후군이다. SLO는 1964년 Smith, Lemli 및 Opitz에 의해 처음으로 증후군으로 보고되었고¹⁾,

1993년에 SLO 환자들의 혈액에서 7-dehydrocholesterol (7DHC)의 상승과 cholesterol의 감소가 확인되어 선천성 cholesterol 대사 질환이 다발성 기형을 초래함을 최초로 확인시켜준 질환이다²⁾. 특징적인 혈액의 7-dehydrocholesterol (7DHC)의 상승과 cholesterol의 감소는 7DHC를 cholesterol로 전환시키는 7DHC reductase의 결핍에서 기인하며, 원인 유전자인 *DHCR7* 유전자의 돌연변이에 의해 발생한다²⁾.

SLO의 임상 양상은 cholesterol의 감소에 따른 생화학적 이상 소견 이외에도 성장 부전, 체중 증가 부전, 정신 지체의 소견은 거의 예외 없이 동반되고, 증상의

책임저자: 고정민, 서울시 종로구 대학로 101 서울대학교 어린이병원 소아청소년과
Tel: 02)2072-3570, Fax: 02)743-3455
E-mail: jmko@snu.ac.kr

범위가 넓어 경도의 발달 지연에서 치명적인 다발성 기형에 이르기 까지 다양하다. 좁은 이마와 소두증, 내안각 폐쇄, 안검하수, 소하악증, 짧고 들린 코와 낮은 귀 등이 특징적인 얼굴모습이며, 이외에도 진단에 도움이 될 수 있는 특징적인 신체 소견으로는 구개열, 두 번째와 세 번째 발가락 사이에 Y자 모양의 합지증, 심장 기형, 남아에서의 외성기 형성 부전, 다지증 등을 들 수 있다^{3, 4)}.

SLO의 진단은 특징적인 임상 양상을 보이는 환자에서 SLO를 의심하는 것이 중요하며, 혈액에서 7DHC의 상승을 확인하면 진단할 수 있다. 혈중 cholesterol은 대개 감소되어 있으나 환자의 10% 정도는 정상 범위를 보이기 때문에 스크리닝 및 진단적 검사로는 적절하지 않다⁵⁾. *DHCR7* 유전자 SLO의 유일한 원인유전자이기 때문에 *DHCR7* 유전자의 분석 또한 확진에 도움이 된다³⁾. 전 세계적으로는 10,000-60,000 명당 한 명의 빈도를 보인다고 알려져 있으며, 유럽 백인들에서 보다 흔하고 아시아인과 아프리카인에서는 빈도가 낮다⁶⁾. 현재까지 한국에서는 6명의 환자가 문헌에 보고된 바 있으며, 이 중에 5명은 *DHCR7* 유전자의 분석으로 질환이 확진된 환아들이다⁷⁻¹¹⁾.

본 연구에서는, 최근에 발달지연, 경한 두 번째와 세 번째 발가락의 부분 합지증, 구개열을 보여 SLO로 진단된 남매의 증례와 더불어, 문헌 고찰을 통하여 현재까지 보고된 한국인 SLO 환자의 임상 양상 및 유전자형에 대한 분석을 실시하였다.

대상 및 방법

1. 대상

환아 1은 4세 10개월 여아로, 발달 및 성장 지연과 양쪽발의 두 번째와 세 번째 발가락의 부분 합지증을 주소로 내원하였다. 39주에 3.26 kg으로 출생하였으며 주산기에 특별한 문제는 없었다. 신생아대사질환 선별 검사 및 청력선별검사는 정상이었다. 생후 8개월에 체중증가 부전 및 운동 발달의 지연으로 타병원에서 재활치료를 시작하여 지속하였으며, 생후 21개월에 혼

자 걸을 수 있었고 방문 당시인 4세 10개월에 두 단어 문장을 말할 수 있었다. 타병원에서 실시한 염색체검사상 정상 여성의 핵형(46,XX)을 보였으며, 뇌자기공명 영상검사 및 뇌파검사 결과는 모두 정상이었다. 내원시 신장은 95 cm (10-25백분위수), 체중은 12.5 kg (3백분위수 미만), 두위는 45.5 cm (3백분위수 미만)이었으며, 진찰 소견상 머리가 작고 양안에 내안각폐쇄가 관찰되었으며 코는 짧고 들려있었고 인중이 길었다. 구강 검진상 입천장이 높았으며 목젓갈림증이 확인되었으나 구개열은 없었다. 외성기는 완전한 여성의 모양을 보였으며 양쪽발에 두 번째와 세 번째 발가락 사이의 피부가 부분적으로 유착되어 있었다. 심장 및 복부 장기의 기형은 없었으며, 혈중 cholesterol은 타병원 검사상 132 mg/dL, 본원에서는 107 mg/dL로 확인되었다.

환아 2는 24개월된 환아 1의 남동생으로, 발달 및 성장 지연과 구개열을 주소로 내원하였다. 40주에 3.16 kg으로 출생하였으며 주산기에 특별한 문제는 없었다. 신생아대사질환 선별검사 및 청력선별검사는 정상이었다. 수유 부전으로 신생아 시기에 경관 수유를 시행한 바 있으며, 운동 발달의 지연으로 생후 5개월부터 누나와 함께 타병원에서 재활치료를 시작하였다. 본원 방문 당시 잡고 걸을 수 있었으나 혼자 걸을 수는 없었고 의미있는 단어로는 '엄마'만이 가능하였다. 타병원에서 실시한 염색체검사상 정상 남성의 핵형(46,XY)을 보였다. 내원시 신장은 82.3 cm (10-25백분위수), 체중은 9.7 kg (3백분위수 미만), 두위는 44.5 cm (3백분위수 미만)이었으며, 진찰 소견상 머리가 작고 코는 짧고 들려있었고 인중이 길었으며 큰 귀를 보였다. 구강 검진상 입천장이 높았으며 구개열이 확인되었고 턱이 작았다. 외성기는 완전한 남성의 모양을 보였으며 요도 하열은 없었고 고환은 모두 음낭 안에서 만져졌다. 발가락의 합지증은 확인되지 않았다. 신생아 시기에 작은 심방중격결손이 있었으나 이후 추적검사상 정상화되었다. 복부 장기의 기형은 없었으며, 혈중 cholesterol은 119 mg/dL로 확인되었다.

돌연변이의 보인자임이 확인되었다.

2. 방법

환아 1과 2의 말초혈액에서 백혈구를 분리하여 genomic DNA를 추출하였다. SLO의 원인유전자인 *DHCR7* 유전자의 암호 영역(coding region)인 exon 3부터 exon9 및 각 exon과 intron의 경계 부분을 증합효소 연쇄 반응으로 증폭한 후 직접적 염기 서열 분석(direct DNA sequencing) 방법으로 조사하였다.

결 과

1. 환아 1과 2의 *DHCR7* 유전자 분석

남매 관계인 환아 1과 2 및 부모의 *DHCR7* 유전자 분석 결과, 두 명의 환아 모두 기 보고된 돌연변이인 c.1054C>T (p.R352W) 돌연변이의 동형접합체임이 확인되었으며 부모는 모두 c.1054C>T (p.R352W)

2. 한국인 SLO 환자들의 임상 양상 분석(Table 1)

본 연구에서 보고한 환아 1과 2를 포함하여 현재까지 총 7가족에서 8명의 한국인 환자가 SLO로 진단되었다. 염색체 핵형상 남자(46,XY)가 5명, 여자(46,XX)가 3명이었다. 3백분위수 미만의 소두증과 저체중은 모든 환아들에서 관찰되었으며, 3백분위수 미만의 저신장은 4명(50%)의 환아들에서 확인되었다. 특징적인 얼굴 모습 중 안검하수는 4명(50%)에서 확인되었으며, 구개열은 5명(62.5%)에서 관찰되었으나 구개열이 없었던 3명(37.5%)은 모두 목젓갈림증을 보여서 입천장의 기형은 모든 환자에서 동반되어 있었다. 주요 내부 장기의 기형으로는, 심장 기형이 3명(37.5%)에서 확인되었는데 심장 기형의 종류는 팔로4징, 동맥관개존 및 심방중격결손으로 다양하였다. 이중에 심방중격결손은 자연적으로 호전되었으나, 팔로4징 및 동맥관개존을

Table 1. Clinical and Molecular Characteristics in Korean Patients with SLO

	Present study (siblings)		Lee et al. ¹⁰⁾	Ko et al. ⁷⁾	Chae et al. ⁸⁾	Park et al. ⁹⁾	Kang et al. ¹¹⁾		Total (%)
	Patient 1	Patient 2					Patient 1	Patient 2	
Karyotype	46,XX	46,XY	46,XX	46,XY	46,XX	46,XY	46,XY	46,XY	M:F = 5:3
Ptosis	-	-	-	+	+	+	+	-	4/8 (50)
Microcephaly	+	+	+	+	+	+	+	+	8/8 (100)
Height (<3 rd percentile)	-	-	+	+	+	+	-	-	4/8 (50)
Weight (<3 rd percentile)	+	+	+	+	+	+	+	+	8/8 (100)
Developmental delay	+	+	+	+	+	+	+	+	8/8 (100)
Ambiguous genitalia	-	-	-	+	-	+	-	-	2/8 (25)
Hypospadias	-	-	-	+	-	+	-	+	3/4 males (75)
Cleft palate or bifid uvula	+	+	+	+	+	+	+	+	8/8 (100)
2 nd -3 rd toes syndactyly	+	-	+	+	+	+	+	+	7/8 (87.5)
Polydactyly	-	-	-	-	-	-	-	-	1/8 (12.5)
Heart anomaly	-	ASD	-	PDA, ASD	-	TOF	-	-	3/8 (37.5)
Cataract	-	-	-	-	-	+	-	-	1/8 (12.5)
Gastroesophageal reflux	-	-	+	-	-	+	-	-	2/8 (25)
Hypertrophic pyloric stenosis	-	-	-	+	-	-	-	-	1/8 (12.5)
Cholestasis	-	-	-	+	-	+	-	-	2/8 (25)
Brain anomaly	-	-	Periventricular white matter volume loss	-	-	-	-	-	1/8 (12.5)
Seizure disorder	-	-	-	+	-	-	-	-	1/8 (12.5)
Serum cholesterol (mg/dL)	107	119	64	21	47-63	12	124	35	
Serum 7DHC (ug/mL)	NC	NC	3493	567	176	NC	elevated	129	
<i>DHCR7</i> mutations	p.R352W p.R352W		p.G303R p.R352W	p.P227S p.G303R	p.R352W p.K376Rfs*37	p.R352Q p.R352Q	NC	p.D116N p.R352Q	

Abbreviation: NC, not checked.

보인 환자들은 수술적 치료가 필요하였다. 뇌 영상 검사상 뇌실주위백질감소 및 경도의 뇌실확장증을 보인 환자는 1명(12.5%)이었으며, 신장의 기형을 동반한 환자는 없었다. 운동 및 정신 발달은 모든 환자에서 지연되어 있었으며 경련성질환으로 진단된 환자는 1명(12.5%)이었다. 여아(46,XX)는 모두 정상 외부 생식기를 보였으나, 남아(46,XY) 5명중 2명(40%)에서 출생시 애매한 성기를 보였으며 1명(20%)은 요도하열과 편측 잠복고환이 동반되어 있었다. 두번째와 세번째 발가락의 부분 합지증은 7명(87.5%)의 환아들에서 확인되었고, 다지증은 1명(12.5%)의 환아에서 동반되었다. 소화기계 증상으로는, 1명(12.5%)의 환자가 유문협착증으로 수술을 받았으며 2명(25%)의 환자가 심한 위식도역류로 확인되었고 2명(25%)의 환자는 신생아 담즙정체증으로 치료받은 병력이 있었다.

진단시 혈중 cholesterol은 12-124 mg/dL까지 매우 다양하였으며, 5명(62.5%)의 환자는 혈중 cholesterol 수치가 낮았으나 3명(37.5%)의 환자는 정상 cholesterol 수치를 보였다. 7DHC는 5명에서 측정이 가능하였는데(129-3,493 ug/mL) 측정된 5명 모두에서 정상 수치(<2 ug/mL)에 비해 현저한 상승을 보였다.

3. 한국인 SLO 환자들의 돌연변이 분석(Table 1)

남매 환자를 포함한 7가족 중 6가족에서 *DHCR7* 유전자 분석이 실시되었는데, 12개의 대립유전자에서 모두 원인 돌연변이가 확인되었다. 확인된 돌연변이는 총 6종으로, 가장 흔히 발견된 돌연변이는 p.R352W로 4개(33%)의 대립유전자에서 발견되었고, p.R352Q가 3개(25%)의 대립유전자에서, p.G303R은 2개(17%)의 대립유전자에서 확인되었다. p.P227S, p.D116N 및 p.K376Rfs*37은 각각 한 개(8%)의 대립유전자에서 발견되었으며, 세 돌연변이 모두 기존의 보고가 없던 새로운 돌연변이였다.

고찰

SLO는 cholesterol 생합성의 마지막 단계에 작용하

는 7DHC reductase의 결핍으로 발생하는 유전성 대사 질환이다. 이로 인하여 혈액에서는 cholesterol 수치가 감소하고 7DHC 및 8DHC 수치가 상승하게 된다. 7DHC은 7DHC reductase의 직접적인 기질이며 8DHC는 7DHC의 이성질체(isomer)이다³⁾. 따라서, SLO의 생화학적 진단은 혈액에서의 높은 7DHC를 확인하는 방법이 주로 사용되지만 다양한 정신과적 약물에 의해서도 위양성으로 나타날 수 있기 때문에 해석에 유의하여야 하며, 이러한 경우 피부섬유아세포에서 7DHC를 측정하는 것이 도움이 될 수 있다⁶⁾. 혈액에서 cholesterol 수치는 대부분의 환자에서는 낮게 확인되지만 환자의 약 10%에서는 정상 수치를 보이기 때문에 혈중 cholesterol 수치의 측정이 SLO의 진단에 필수적인 방법은 아니다⁵⁾. 본 연구에서 분석한 8명의 한국인 SLO 환자 중 3명(37.5%)의 환자 또한 혈중 cholesterol 수치가 정상으로 확인되었다.

Cholesterol은 다양한 생물학적 기능을 가지는데, 신경 수초와 같은 세포막의 주된 지방성분일 뿐만 아니라 신호전달에 있어 주된 역할을 하는 지방 뗏목(lipid raft)의 중요한 구성요소이다. 또한, 담즙산과 스테로이드 호르몬이 cholesterol을 재료로 만들어진다. SLO에서 보이는 많은 증상 및 기형들은 cholesterol의 부족, 총 sterol의 부족 및 7DHC의 상승에 따른 독성 효과들의 총체적인 결과로 생각된다²⁾. 비록 혈액 cholesterol 수치와 임상적인 중증도 및 예후와의 연관성이 명확히 확립되어 있지는 않으나 대부분의 연구들에서 혈중 cholesterol 수치와 증상의 중증도 사이에 역의 상관관계가 있음을 확인할 수 있고, 특히 cholesterol 수치가 10 mg/dL 미만인 경우 사망률이 매우 높다^{6, 12)}.

DHCR7 유전자의 돌연변이 분석은 애매한 생화학적 소견을 보이는 환자에서 SLO의 확진 검사로 사용된다. *DHCR7* 유전자는 총 9개의 exon으로 구성되며 exon 1과 2는 단백질을 암호화하지 않는 부위로 exon 3부터 9가지가 암호 영역이다. 현재까지 보고된 SLO의 원인 돌연변이는 약 150 여종으로, 이중에 약 85%가 exon 6부터 9 사이에 위치하고 돌연변이의 종류별로는 과오(missense) 돌연변이가 전체의 약 84%를 차지하고 있다^{2, 13)}. 한국인 SLO환자들에서 확인된 6종

류의 돌연변이 중 p. p.K376Rfs*37을 제외한 5종류 (83.3%)의 돌연변이가 과오 돌연변이였으며, 돌연변이의 위치도 p.D116N을 제외한 5종류 (83.3%)의 돌연변이가 exon 6부터 9사이에 위치하고 있었다. 또한, 흔히 발견되는 돌연변이 종류에 대해서도 인종간에 차이가 있는데, 백인에서는 IVS8-1G>C (28.2%)와 p.W151* (6.0%)의 두 가지 돌연변이가 가장 흔하게 발견되나 일본에서는 p.R352Q 돌연변이가 흔한 돌연변이로 보고되었다^{14, 15)}. 유전자 분석을 실시하였던 한국인 가족에서는 p.R352W (33%), p.R352Q (25%), p.G303R (17%) 돌연변이가 두 개의 대립유전자 이상에서 확인되었다. p.R352W는 백인에서도 3.2%의 대립유전자에서 발견되는 비교적 흔한 돌연변이이나, p.R352Q (25%)와 p.G303R (17%)는 모두 백인에서의 발견 빈도가 1% 미만으로 낮아 인종간에 돌연변이 종류에 차이가 있음을 확인할 수 있다¹⁶⁾.

질환의 병태 생리를 바탕으로 전통적으로 cholesterol의 추가 공급이 SLO의 주된 치료로 시행되어 왔으며 여러 논문에서 성장, 사회화, 예민성 및 공격적 성향의 감소, 광과민성의 감소, 감염 빈도의 감소, 청력의 회복, 근력의 증가 등 다양한 임상적인 증상의 호전이 확인되었다¹⁷⁾. cholesterol의 공급원으로는 난황이 주로 이용되며, 약제로 만들어진 cholesterol 현탁액을 투여하기도 한다. 식이 치료와 더불어 확인된 지적 장애 및 발달 지연 소견에 대한 재활 치료의 조기 도입이 권유된다. 유문협착증, 위식도역류, 변비 및 신생아 담즙정체증 등 다양한 소화기계 증상이 동반될 수 있는데, 이러한 경우 각각의 증상에 대한 대증 치료, 수술적 치료, 담즙산 치료 등이 필요할 수 있다^{3, 17)}.

본 연구에서는 최근 새로이 진단된 한국인 SLO 남매의 증례를 소개하고, 이들을 포함하여 현재까지 문헌으로 보고된 한국인 SLO 환자 8명의 임상양상 및 유전자형에 대한 분석을 실시하였다. 비록 SLO가 임상양상이 매우 다양하고 한국을 포함한 아시아에서 특히 드문 유전성대사질환이기는 하지만, 진단에 중요한 단서가 되는 특징적인 표현형이 존재함을 고려할 때 발달 및 성장지연을 보이는 환자의 의학적으로 평가시 고려해 보아야 할 질환으로 생각된다.

참 고 문 헌

- 1) Smith DW, Lemli L, Opitz JM. A Newly Recognized Syndrome of Multiple Congenital Anomalies. *J Pediatr* 1964;64:210-7.
- 2) Porter FD. Smith-Lemli-Opitz syndrome: pathogenesis, diagnosis and management. *Eur J Hum Genet* 2008;16:535-41.
- 3) DeBarber AE, Eroglu Y, Merkens LS, Pappu AS, Steiner RD. Smith-Lemli-Opitz syndrome. *Expert Rev Mol Med* 2011;13:e24.
- 4) Nowaczyk MJ, Irons MB. Smith-Lemli-Opitz syndrome: phenotype, natural history, and epidemiology. *Am J Med Genet C Semin Med Genet* 2012;160C:250-62.
- 5) Kelley RI. Diagnosis of Smith-Lemli-Opitz syndrome by gas chromatography/mass spectrometry of 7-dehydrocholesterol in plasma, amniotic fluid and cultured skin fibroblasts. *Clin Chim Acta* 1995;236:45-58.
- 6) Nowaczyk MJ. Smith-Lemli-Opitz Syndrome Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK1143/#slo.REF.kelley.1995.45>.
- 7) Ko JS, Choi BS, Seo JK, Shin JY, Chae JH, Kang GH, et al. A novel DHCR7 mutation in a Smith-Lemli-Opitz syndrome infant presenting with neonatal cholestasis. *J Korean Med Sci* 2010;25:159-62.
- 8) Chae JH, Kim KJ, Hwang YS, Ki CS, Kim JW. Identification of a novel DHCR7 mutation in a Korean patient with Smith-Lemli-Opitz syndrome. *J Child Neurol* 2007;22:1297-300.
- 9) Park MR, Ko JM, Cheon CK, Kim GH, Yoo HW. A case of Smith-Lemli-Opitz syndrome diagnosed by identification of mutations in the 7-dehydrocholesterol reductase (DHCR7) gene. *Korean J Pediatr* 2008;51:1236-40.
- 10) Lee HJ, Lee JH, Lee JS, Choe YH. The Smith-Lemli-Opitz syndrome with a G303R/R352W mutation: in an extremely irritable child responsive to cholesterol supplementation. *Genes & Genomics* 2010;32:9-12.
- 11) 강준원, 김숙자, 전영미, 강낙현. Smith-Lemli-Opitz 증후군 2례. *J Korean Soc Inher Metab Dis* 2009;8:3-6.
- 12) Waterham HR, Hennekam RC. Mutational spectrum of Smith-Lemli-Opitz syndrome. *Am J Med Genet C Semin Med Genet* 2012;160C:263-84.
- 13) Yu H, Patel SB. Recent insights into the Smith-

- Lemli-Opitz syndrome. *Clin Genet* 2005;68:383-91.
- 14) Witsch-Baumgartner M, Fitzky BU, Ogorelkova M, Kraft HG, Moebius FF, Glossmann H, et al. Mutational spectrum in the Delta7-sterol reductase gene and genotype-phenotype correlation in 84 patients with Smith-Lemli-Opitz syndrome. *Am J Hum Genet* 2000;66:402-12.
- 15) Matsumoto Y, Morishima K, Honda A, Watabe S, Yamamoto M, Hara M, et al. R352Q mutation of the DHCR7 gene is common among Japanese Smith-Lemli-Opitz syndrome patients. *J Hum Genet* 2005;50:353-6.
- 16) Correa-Cerro LS, Porter FD. 3beta-hydroxysterol Delta7-reductase and the Smith-Lemli-Opitz syndrome. *Mol Genet Metab* 2005;84:112-26.
- 17) Svoboda MD, Christie JM, Eroglu Y, Freeman KA, Steiner RD. Treatment of Smith-Lemli-Opitz syndrome and other sterol disorders. *Am J Med Genet C Semin Med Genet* 2012;160C:285-94.