

DHCR7 유전자 돌연변이로 확진된 스미스-렘리-오피츠 증후군 1례

성균관대학교 의과대학 삼성서울병원 소아청소년과¹, 진단검사의학과²

정유주¹ · 허림¹ · 권영희¹ · 이지은¹ · 조성윤¹ · 기창석² · 진동규¹

A Case of Smith-Lemli-Opitz Syndrome in *DHCR7* Mutation

Yu Ju Jeong¹, Rimm Huh¹, Younghee Kwun¹, Jieun Lee¹
Sung Yoon Cho¹, Chang-Seok Ki², Dong-Kyu Jin¹

Departments of Pediatrics¹ and Laboratory Medicine and Genetics², Samsung Medical Center, Sungkyunkwan University School of Medicine, Seoul, Republic of Korea

Smith-Lemli-Opitz syndrome (SLOS) is an autosomal recessive disease caused by a defect in cholesterol biosynthesis. This mutation encodes 7-dehydrocholesterol reductase (DHCR7), which is located on chromosome 11q13. It is characterized by typical facial appearances, microcephaly, small up-turned nose, cleft palate, syndactyly, and is correlated with cardiac, gastrointestinal and genital malformations. There may also be mental retardation, behavioral problems and growth retardation. It causes a broad spectrum of effects, ranging from a mild disorder of learning and behavior to a lethal malformation. There are four reports of Smith-Lemli-Opitz syndrome in Korean children. Here, we describe a two months old female with microcephaly, toe syndactyly and a cleft soft palate who was diagnosed as SLOS with c. 1054 C>T (p.R352W) and c.907G>A (p. G303R) mutations.

Key words: Smith-Lemli-Opitz syndrome, DHCR7, Cholesterol

서론

스미스-렘리-오피츠 증후군(Smith-Lemli-Opitz syndrome, SLOS)은 1964년에 스미스(Smith), 렘리(Lemli), 오피츠(Opitz)에 의해 처음으로 기술된 질환이다. 스미스-렘리-오피츠 증후군은 상염색체 열성으로 유전되는 질환으로 7-dehydrocholesterol reductase효소의 결함으로 콜레스테롤 대사에 이상이 생긴 질환이다. 신생아 2-3만 명당 1명의 빈도로 나타나며

정확한 원인은 밝혀지지 않았으나 북부 유럽의 백인에서 높은 발생률을 보인다¹⁾. 이 질환은 다양한 선천기형을 가지는데 독특한 얼굴생김새, 소두증, 구개열, 두 번째와 세 번째 발가락의 합지증, 심장기형 및 남성에서 외부생식기의 발육부전 등을 나타낼 수 있다²⁾. 또한 성장부진, 행동장애, 정인지체가 특징적인 증상이다³⁾. 질병의 증상이 나타나는 정도는 다양하여 같은 가족에서도 일부는 미미한 출생 결함과 정상 발달을 보일 수도 있으나 어떤 경우에는 심각한 이상증상을 보이기도 한다.

한국에서는 현재까지 4명의 환자만이 보고되어 있다³⁻⁶⁾. 다양한 기형을 가진 2개월된 여자 환자에서 비정상적인 7-dehydrocholesterol 농도의 상승과 *DHCR7*

책임저자: 진동규, 서울시 강남구 일원로 81
성균관대학교 의과대학 삼성서울병원 소아청소년과
Tel: 02)3410-3525, Fax: 02)3410-0043
E-mail: jindk@skku.edu

유전자의 돌연변이(p.R352W 및 p.G303R)의 발견으로 스미스-렘리-오피츠 증후군을 진단하였기에 보고하는 바이다.

증 례

6살 여자 환아로 재태기간 39주 5일, 출생체중 3.6 kg으로 자연분만으로 출생 후 합지증, 고구개가 발견되고 경구식이 진행되지 않아 생후 20일째 입원하였다. 신생아 선별검사와 염색체 검사상 이상 소견이 없었으며, 청력검사에서 오른쪽 귀 청력 역치 45 dB, 왼쪽 귀 청력 역치 40 dB으로 감각 신경성 청력저하소견을 보였으며 심장초음파에서 2 mm 크기의 난원공개존증이 있었다. 또한 뇌자기공명영상에서 소두증이 발견되었고, 복부초음파에서는 장회전이상증 의심소견을 보였다. 이후 반복적인 구토증상과 성장지연 지속되어 생후 2개월경 삼성서울병원 소아청소년과 외래에 내원하였다. 외래 내원 당시 환아 경구 식이 진행되지 않는 상태로 체중 3.9 kg (3 백분위수 미만), 신장 36 cm (3 백분위수 미만), 두위 35.2 cm (3 백분위수 미만)으로 성장장애를 보였으며, 신체 진찰상 소두증, 안검하수, 내안각주름이 있었으며, 높은 콧마루와 긴 인중과 역 V형 입술 모양을 보였다. 또한 구개수열, 연구개 파열과 소하악증이 있었으며, 양쪽 2번째, 3번째 발가락에 합지증이 있었다. 입원 후 백혈구 수를 포함한 일반 혈액 검사, 화학혈액검사, 콜레스테롤 수치 및 중성지방 검사, 전해질 검사, 정맥혈 가스검사 시행하였으며, 특이 이상 소견은 없었다. 뇌자기공명영상에서 후두각부위에 소량의 뇌실확장증이 보였으며, 양측시상부위에 뇌실질 소실이 의심되는 부위가 있었다. 환아 안과검진상 이상 소견 발견되지 않았으며, 생후 2개월경 재 시행한 청력 검사와 심장초음파에서 정상 소견 보였다. 또한 구강섭취 부진 및 구토증상에 대해 바륨 삼킴 검사와 24시간 식도 pH검사 및 복부초음파와 위장관 조영술을 시행하였다. 바륨삼킴 검사에서 비인두역류 및 연하장애 및 인두기에서 흡인되는 소견이 발견되었으며, 24시간 식도 pH검사상 생리적 위식도 역류 소견을 보였다. 복부 초음파에서는 상간막정맥이 상간막동맥의 앞쪽, 왼쪽에

위치해 있었으며, 위장관 조영술에서 샘창자결이근이 오른쪽 아래 부위에 위치하여 장회전이상증이 의심되었다.

장회전이상증에 대한 정확한 진단 및 치료를 위해 복부 복강경 탐사를 시행하였다. 장회전이상증은 발견되지 않았으나, 삼킴 장애 소견이 발견되어 경피적 내시경 위루술을 시행하였다.

성장지연, 소두증, 독특한 얼굴생김새, 연구개 파열 및 등 여러가지 임상양상으로 피에르 로빈 증후군(Pierre robin syndrome)과 스미스-렘리-오피츠 증후군을 함께 의심하였으나, 소악중, 두 번째와 세 번째 발가락의 합지증 등도 함께 동반 있어 스미스-렘리-오피츠 증후군에 대한 검사를 우선적으로 진행하였다. 7-dehydrocholesterol 농도를 측정하였으며, 3,493 ug/mL으로 정상수치 2 ug/mL 이하에 비해 현저한 상승 소견을 보였다. 분자유전학적 확진을 위해 유전자 검사를 시행하였고 *DHCR7* 유전자 분석에서 2개의 이형접합 유전자 변이(p.R352W 및 p.G303R)가 발견되었다. R352W와 G303R변이는 기존에 스미스-렘리-오피츠 증후군에서 밝혀진 유전자 변이이다. 환아 부모를 검사한 결과 환아부는 p.R352W이형접합자, 환아 또는 p.G303R 이형접합자로 밝혀졌다(Fig. 1). 위루관 수술 시행 후 위루관으로 식이 진행 되어 퇴원하였다.

위루관 수술 2개월 후 지속적인 구토 증상 발생하여 생후 4개월경 재입원하여 검사한 24시간 식도 pH검사상 심한 위식도역류 발견되어 복강경 위치추벽 성형술 및 재 위관 위루술을 시행하였다. 이후 환아 위루관으로 식이 진행되었으며, 15개월 후 환아 구강식이 원활하게 진행되어 위루관 제거하였다. 정기적으로 콜레스테롤 수치 검사하며 외래 경과 관찰 중 4세경 과잉행동 보이며, 콜레스테롤 수치 64 mg/dL (정상: 110-240 mg/dL) 보여 계란 노른자 식이 진행하였으며, 이후 콜레스테롤 수치는 정상으로, 과잉행동양상은 완화 되었다. 환아 현재 6세로 체중 12.7 kg (-5.2 표준편차점수), 신장 99.8 cm (-3.3 표준편차점수)이나 지속적으로 체중증가 및 신장 증가 보이고 있다. 현재까지 발작 등 신경학적 증상은 없었으며, 콜레스테롤 수치 정상 범위 유지하며, 특수학교 재학 중으로 혼자서 계단

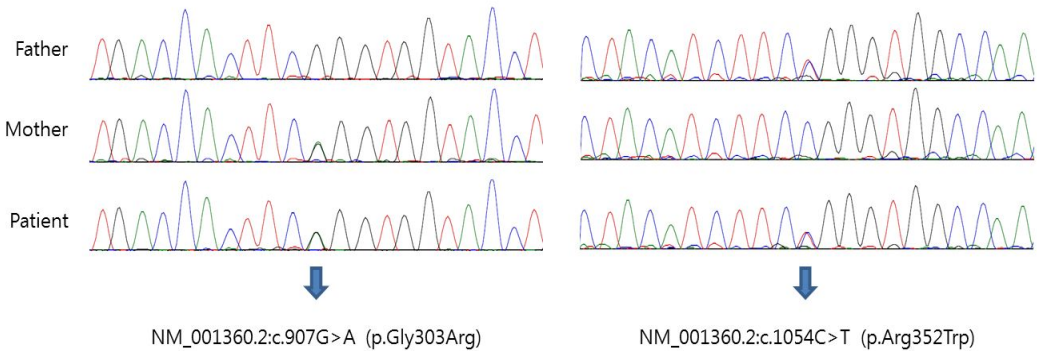


Fig. 1. Mutation analysis of the *DHCR7* gene from the patient and her parents. The patient had compound heterozygous mutations (c.907G>A and c.1054>T; arrows) of *DHCR7*. The patient's father and mother were confirmed to be heterozygous carriers.

을 올라갈 수 있으며, 마마 또는 아빠를 지칭하여 말할 수 있는 상태로 언어 및 재활치료 하며, 외래 경과 관찰 중이다.

고 찰

스미스-렘리-오피츠증후군은 상염색체 열성 유전 질환으로 7-hydrocholesterol reductase 효소의 결함으로 콜레스테롤 대사에 이상이 생긴 질환이다. 이 질환은 cholesterol 합성의 마지막 단계인 7-dehydrocholesterol에서 cholesterol로 변하는 단계에서 C7과 C8의 결합을 끊어주는 촉매 역할을 하는 7-dehydrocholesterol reductase 효소의 이상으로 인하여 발생한다⁷⁾.

이 질환의 증상은 매우 다양한 스펙트럼을 가지는데, 심지어 같은 가족에서조차도 환자마다 매우 다양하여, 일부는 정상 발달하고 미미한 출생 결함을 가지나 다른 일부는 치명적인 증상을 가지기도 한다. 이 질환의 대표적인 증상은 출생전과 후의 성장지연, 소두증, 경증에서 중증도의 정신지체, 그 외에 다양한 선천성 기형이며, 독특한 얼굴 생김새, 구개열, 비정상적인 잇몸, 심장기형 및 다지증, 발의 제 2지, 3지의 합지증, 남성에서 외부생식기의 발육 부전이 선천성 기형에 속한다⁸⁾.

스미스-렘리-오피츠증후군의 추정 발병률은 약 20,000명에서 40,000명 출생당 1명으로, 북유럽과 유럽 중심부에서 가장 흔하며 아시아나 아프리카 지역에

서 매우 드물다¹⁾. 현재 우리나라에서는 4명의 환자가 보고 되었다. 첫번째 증례보고는 Chae 등⁴⁾의 보고로 발달지연과 근긴장 저하를 주소로 내원한 14개월의 여자 환아에서 스미스-렘리-오피츠증후군으로 진단된 경우이다. 스미스-렘리-오피츠증후군에서 심각한 근긴장저하증상은 영아기에서 주로 나타나는 증상인데 반하여 환아는 심한 운동발달 지연으로 근육 생검 검사까지 시행하였다.

두 번째로 진단된 증례보고는 Park 등⁶⁾의 보고로 산전 초음파에서 성장지연 및 심장기형, 구개열, 소약증, 합지증이 있었던 경우로, 출생 2일째 cholesterol 수치 12 mg/dL와 특징적 임상양상으로 스미스-렘리-오피츠증후군을 의심하여 유전자 검사를 실시하여 진단하였다. 세 번째로 진단된 경우는 Lee 등⁵⁾의 보고로 반복적인 구토와 성장지연 증상을 가진 3개월 여자 환아에서 양안 격리증, 들린 콧구멍, 구개수열, 연구개파열, 발가락의 합지증의 임상양상으로 스미스-렘리-오피츠증후군을 의심하여 진단하였다. 또한 환아는 심한 과잉행동 증상 있어 계란 노른자 식이로 콜레스테롤 보충하였으며, 콜레스테롤 보충과 과잉행동 증상 완화와 상관관계가 있음을 밝혔다. 네 번째로는 Ko 등³⁾의 보고로 신생아 담즙 정체증을 가진 4개월의 남자 환아에서 콜레스테롤 수치 저하와 함께 성장지연, 동맥관 개존증, 구개열, 합지증, 모호한 생식기 등 여러가지 기형 소견으로 스미스-렘리-오피츠증후군을 의심하여 진단되었다.

이번 우리 증례에서는 혈액검사상 콜레스테롤 수치 및 중성지방 수치 정상으로 구토와 성장지연을 주소로 내원한 2개월 된 영아에서 소두증, 연구개 파열, 발가락의 합지증 등 특이 임상양상만으로 스미스-렘리-오피츠증후군을 의심하여 진단하였다. 스미스-렘리-오피츠증후군의 발병률이 낮은 데에는 증상의 정도가 다양하여 진단을 하는데 어려움이 있을 가능성이 있으며, 초기에 질환을 의심하여 유전자 검사를 시행하는 것이 진단율을 높이는데 도움이 될 것으로 보인다.

DHCR7 유전자는 11q13번 염색체에 위치하며, 14 kb의 무개를 가지며, 475개의 아미노산으로 구성되어 있다. 154개의 각기 다른 유전자 돌연변이가 발견되었으며, 130개의 과오돌연변이(missense mutation), 8개의 정지돌연변이(nonsense mutation), 8개의 결실돌연변이(deletion mutation), 2개의 삽입돌연변이(insertion mutation) 등이 있다. 그 중에서 p.T93M, p.R404C, p.W151X, p.V326L, C.964-1G>C가 흔하게 발견되는 돌연변이이다⁹⁾. Barbara 등¹⁰⁾이 스미스-렘리-오피츠증후군의 환자에서 7-hydrocholesterol reductase 유전자 변이를 분석한 논문에서 과오돌연변이(missense mutation)을 일으키는 p.L99P, p.V326L, p.R352W, p.R404C, p.G410S의 변이는 7-hydrocholesterol reductase 단백질의 발현을 90% 이상 막으며, 7-hydrocholesterol reductase 단백질의 안전도를 손상 시킨다고 보고하였다. 이 과오돌연변이(missense mutation)중에서 p.R352W 변이가 한국에서 주로 발견되는 유전자 돌연변이이며, 이번 우리 증례에서도 p.R352W의 돌연변이가 발견되었다.

콜레스테롤은 주요한 myelin을 비롯한 세포막을 구성하는 필요한 중요한 지질구성요소이며, 신호전달역할 및 호르몬, 담즙산의 전구체 및 헤지호그 신호전달 역할 등을 한다. 스미스-렘리-오피츠증후군은 이런 여러 중요한 역할을 하는 콜레스테롤 합성이 되지 않거나 콜레스테롤 합성의 전구물질인 7-hydroxycholesterol (7DHC)의 농도가 증가하면서 임상증상이 나타나게 된다⁸⁾.

스미스-렘리-오피츠 증후군의 치료는 혈액 내 콜레스테롤 농도가 떨어져 있으므로 달걀 노른자와 같은 고

콜레스테롤 식이와 함께 콜레스테롤을 공급하는 것이다. 이러한 치료는 체내 콜레스테롤을 증가시키고, 이로 인해 몸 속의 7DHC, 8-hydroxycholesterol (8DHC) 수치가 떨어지게 된다. 수치가 저하된 7DHC, 8DHC는 되먹임 억제 기능에 의해 3-hydroxy-3-methylglutanyl coenzyme A (HMG CoA) reductase을 저해하는 역할을 하게 된다¹¹⁾. Elias 등¹²⁾에 따르면 콜레스테롤의 치료의 효과는 치료 시작시기나 치료 전 증상의 심한 정도와 상관 없으며, 성장발달 및 과잉행동치료에 도움이 될 뿐 아니라 빈번한 감염 및 위장관 증세, 광과민성 및 피부발진에도 치료 효과가 있다고 하였다. 하지만 콜레스테롤은 혈액 뇌 장벽을 통과할 수 없어 이미 진행된 발달장애에는 치료효과가 없다¹³⁾.

또 다른 치료로는 statin으로 Simvastatin이 대표적인데 이것은 HMG-CoA reductase로, 7DHC, 8DHC 물질이 생성되는 전 단계를 막는 역할을 한다.

7DHC와 8DHC의 물질이 몸 속에 고농도로 쌓이게 되면 질병의 진행 및 예후에 악영향을 주므로 Petr 등¹⁴⁾은 7DHC와 8DHC을 교환수혈을 통해 제거하면서 simvastatin을 함께 치료하여, 유의한 치료 효과를 발표하였다. 하지만 D.Hass 등¹³⁾의 연구에 따르면 cholesterol 공급치료와 cholesterol과 statin을 함께 치료한 군에서 유의한 치료효과와 차이는 없었다. 향후 스미스-렘리-오피츠 증후군에서 cholesterol 공급 뿐만 아니라 statin 및 교환수혈 치료법 등 새로운 치료법에 대한 많은 연구가 필요할 것으로 사료된다.

스미스-렘리-오피츠증후군은 적절한 유전상담이 시행되어야 한다. 산전 검사에서 초음파에서 성장지연 및 기형이 발견되거나 환아모의 혈청검사서 낮은 에스트리올(estriol)수치일 때 의심할 수 있으며, 확진은 양수 및 융모막생검에서 스테롤(sterol) 분석 검사를 시행함으로써 알 수 있다¹⁵⁾. 우리 환자 가족의 경우 유전상담이 시행되었으며, 환자 모가 이형접합자 돌연변이가 발견되어 둘째 아이 임신시 초음파 및 혈청검사를 시행하였으며, 융모막 검사를 통하여 유전진단을 시행하였다.

스미스-렘리-오피츠증후군의 예상 수명에 대해 최근 밝혀진 논문은 없으나, Johnson 등¹⁶⁾ 발표한 논문

에 의하면 전체 환자 중 27%의 환자가 2살 이전에 사망하였다고 하였다. 하지만 정확한 사망 원인에 대해서는 밝혀지지 않았다. Kelley 등¹⁷⁾의 논문에 의하면 스미스-렘리-오피츠증후군의 예상 수명은 내부 장기의 점진적 퇴행과정이나 생화학적인 독성과는 관련이 없으며, 내부 장기의 기형 정도와 전체적인 지지 치료의 질에 관련된다고 하였다.

이번에 보고한 증례의 경우, 여러 가지 기형을 가지고 있는 환자에서 초기에 스미스-렘리-오피츠 증후군을 의심하여 유전자 검사가 시행되어 진단할 수 있었다. 이에 초기에 식이진행이 원활하게 이루어져 성장 발달을 도왔고, 다른 선천기형에 대한 적절한 검사 및 치료가 이루어 질 수 있었으며, 조기 재활치료 등으로 환자의 좋은 예후를 기대할 수 있었다.

요 약

스미스-렘리-오피츠 증후군은 상염색체 열성유전 질환으로 콜레스테롤 합성의 장애로 나타나는 질병이다. 7-dehydrocholesterol reductase 유전자의 변이로 인하여 콜레스테롤을 합성하지 못함으로써 정신지체, 자폐증, 발육부진, 내부장기 기형, 손과 발의 기형, 면역기능 저하, 소화기 및 시력의 문제 등이 나타난다. 이 질환은 경미한 증상에서부터 치명적인 증상까지 다양한 스펙트럼을 가진다. 저자들은 다양한 기형을 가진 환자에서 초기에 스미스-렘리-오피츠 증후군을 유전자 분석을 통하여 진단하였으며, 조기 진단 후 식이진행 및 기형에 대한 치료, 콜레스테롤을 보충 하였으며, 이를 문헌고찰과 함께 보고하는 바이다.

참 고 문 헌

- 1) Tsukahara M, Fujisawa K, Yamamoto K, Hasui M, Saito C, Yamamaka T, et al. Smith-Lemli-Opitz syndrome in Japan. *Am J Med Genet* 1998;75:118-9.
- 2) Kelley RI. RSH/Smith-Lemli-Opitz syndrome: mutations and metabolic morphogenesis. *Am J Hum Genet* 1998;63:322-6.
- 3) 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.
- 4) Jong Hee C, Ki Joong K, Yong Seung H, 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.
- 5) Lee HJ. 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.
- 6) 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.
- 7) Tint GS, Irons M, Elias ER, Batta AK, Frieden R, Chen TS, et al. Defective cholesterol biosynthesis associated with the Smith-Lemli-Opitz syndrome. *N Engl J Med* 1994;330:107-13.
- 8) 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.
- 9) Waterham HR, Hennekam RC. Mutational spectrum of Smith-Lemli-Opitz syndrome. *Am J Med Genet C Semin Med Genet* 2012;160C:263-84.
- 10) Fitzky BU, Witsch-Baumgartner M, Erdel M, Lee JN, Paik YK, Glossmann H, et al. Mutations in the Delta7-sterol reductase gene in patients with the Smith-Lemli-Opitz syndrome. *Proc Natl Acad Sci U S A* 1998;95:8181-6.
- 11) 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.
- 12) Elias ER, Irons MB, Hurley AD, Tint GS, Salen G. Clinical effects of cholesterol supplementation in six patients with the Smith-Lemli-Opitz syndrome (SLOS). *Am J Med Genet* 1997;68:305-10.
- 13) Haas D, Garbade SF, Vohwinkel C, Muschol N, Trefz FK, Penzien JM, et al. Effects of cholesterol and simvastatin treatment in patients with Smith-Lemli-Opitz syndrome (SLOS). *J Inher Metab Dis* 2007;30:375-87.
- 14) Jira PE, Wevers RA, de Jong J, Rubio-Gozalbo E, Janssen-Zijlstra FS, van Heyst AF, et al. Simvastatin. A new therapeutic approach for Smith-Lemli-Opitz syndrome. *J Lipid Res* 2000;41:1339-46.
- 15) Haas D, Haegel G, Hoffmann GF, Burgard P. Pre-

- natal presentation and diagnostic evaluation of suspected Smith-Lemli-Opitz (RSH) syndrome. Am J Med Genet A 2013;161A:1008-11.
- 16) Johnson VP. Smith-Lemli-Opitz syndrome: review and report of two affected siblings. Z Kinderheilkd 1975;119:221-34.
- 17) Kelley RI, Hennekam RC. The Smith-Lemli-Opitz syndrome. J Med Genet 2000;37:321-35.