

정신 지체와 간질을 동반한 20 환(Ring) 염색체 증후군 1례

대구가톨릭대학교 의과대학 소아과학교실

정연경 · 이경훈

A Case of Ring Chromosome 20 with Mental Retardation and Epilepsy

Yeon Kyung Jung, M.D. and Gyeong Hoon Lee, M.D.

Department of Pediatrics, School of Medicine, Catholic University of Daegu, Daegu, Korea

Ring chromosome 20 mosaicism [r(20)] is a rare chromosomal anomaly associated with minor dysmorphism, mental retardation, autistic behavior, and intractable epilepsy. The proposed mechanism of ring formation is breakage of both short and long arms of a chromosome with subsequent end-to-end fusion. We encountered an 18-month-old boy who presented with developmental delay and mental retardation with seizure episodes, but showed normal brain magnetic resonance imaging. Chromosome study from peripheral blood showed 46,XY, r(20)(p13q13.3) karyotype. The authors report a case of ring chromosome 20 with mental retardation and epilepsy, with a review of the literature. (Korean J Pediatr 2005;48:108-111)

Key Words : Ring chromosome 20, Epilepsy, Mental retardation

서론

20 환(ring) 염색체는 염색체의 양단이 결실된 후 서로 붙어 형성된 결실 증후군의 한 형태로서 유전 물질의 결손 정도에 따라 다양한 임상 양상을 보인다¹⁾. 20 환 염색체 증후군은 1976년에 Borgaonkar 등²⁾에 의해 특징적인 기형은 없으나 소기형이 있을 수 있고 성장 발육 부전, 정신 지체, 행동 장애 및 간질 발작과 관련되어 있음이 처음 기술되어졌다. 특히 간질 발작은 소아기부터 생기고 대부분이 복합 부분 발작으로 약물에 잘 반응하지 않는 난치성 질환인데, 이는 20번 염색체의 장완 말단부 유전자의 결실과 관련되는 것으로 생각된다³⁻¹⁰⁾. 20 환 염색체는 외국에서는 드물게 보고되었으나 아직 우리나라에서는 보고된 바가 없다.

저자들은 본원 소아과에 언어 발달 지연과 성장 발육 부전을 주소로 내원한 18개월 된 남아에서 특징적인 간질 발작을 동반한 20 환 염색체 증후군 1례를 경험하였기에 보고하는 바이다.

증례

환자 : 이 ○○, 18개월, 남아

주소 : 언어 발달 지연, 성장 발육 부전

분만력 및 과거력 : 출생시 체중 2.4 kg의 만삭아로 정상 질식 분만되었다. 생후 1개월에 부분 발작이 한 차례 있어 입원하여 뇌파 및 뇌자기공명영상을 시행하였으나 이상 소견이 없었고, 그 후에 더 이상의 간질 발작은 없었다. 생후 8개월에 타병원에서 탈장 수술을 받았다.

가족력 : 두 번째 아이로, 환자의 형은 외관상 특이 소견은 없으나 언어 및 사회성 발달 지연으로 언어 및 심리 치료를 2년간 받고 있으며 현재 많은 호전을 보이고 있다. 그 외 가족력에서 외관상 이상소견이나 특이한 질병은 없었다.

현병력 : 발달과정에서 목 가누기는 4개월에 하였고 16개월 경에 혼자 걸었다. 가족과 주변 사람들을 좋아하는 등 사회성은 양호하였으나, 언어 발달 지연과 성장 발육 부전이 지속되었다.

이학적 소견 : 체중은 10 kg(10 백분위수)였고 신장은 76 cm(3 백분위수)였으며 두위는 46 cm(25-50 백분위수)로 소두증은 없었다. 앞이마가 크며 양 미간이 넓고 목이 짧았다. 청력은 정상적이었고, 심음은 규칙적이었으며 폐음은 정상이었다. 그 외 수지의 기형이나 외부 생식기의 이상 소견은 없었다. 신경학적 검사도 특이 소견은 없었다.

접수 : 2004년 9월 14일, 승인 : 2004년 10월 12일
 책임저자 : 이경훈, 대구가톨릭대학교 의과대학 소아과학교실
 Correspondence : Gyeong Hoon Lee, M.D.
 Tel : 053)650-4246 Fax : 053)622-4240
 E-mail : pedkhlee@cu.ac.kr

검사 소견 : 일반 혈액 검사, 갑상선 기능 검사 및 혈청 아미노산 대사 검사는 정상이었으며, 뇌자기공명영상에서도 특별한 소견은 없었다. 베일리 영유아 발달 검사에서 정신 발달 지수(mental developmental index, MDI)는 50 미만, 정신 운동 발달 지수(psychomotor developmental index, PDI)는 62이었고, 각 발달 영역의 수준은 인지 12개월, 언어 표현 9개월, 언어 이해 12개월, 운동 13개월로 전반적으로 발달이 지체되어 있었다. 말초 혈액 배양을 통한 염색체 검사(Fig. 1A, 1B) 및 fluorescent in situ hybridization(FISH) 검사에서 20 환 염색체로 확인되었다(Fig. 2). FISH 검사상 핵형은 46,XY, r(? 20)(p13q13.3).ish r(20)(WCP20+)이었고 환자의 형과 부모의 염색체 검사에서 핵형은 모두 정상 소견을 보였다. 수면 뇌파 검사상 전두엽부에서 고진폭의 서파가 극파 및 다극파와 함께 관찰되었다.

치료 및 경과 : 생후 22개월부터 주로 아침에 잠에서 깨면서 의식 소실, 동공 고정 및 전신 강직의 형태로 1분 미만의 발작이 하루에 한두 차례 이상 발생하여 valproic acid를 복용하였으

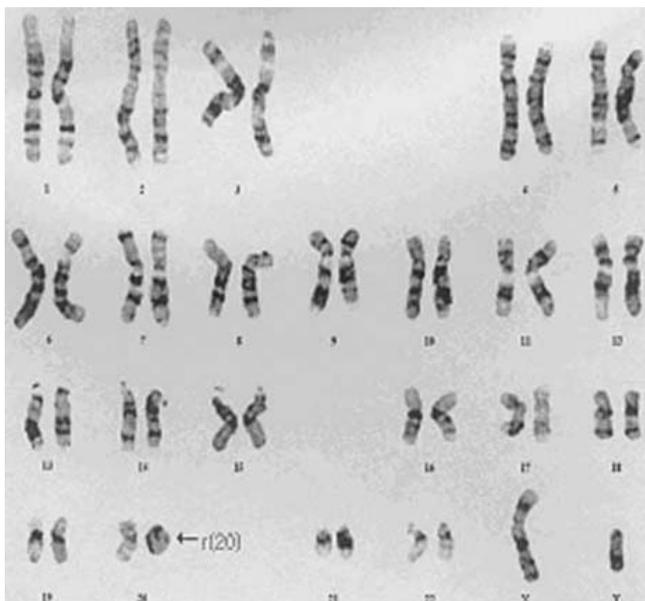
나 발작이 조절되지 않았다. 이후 타병원으로 옮긴 뒤 topiramate, clonazepam, lamotrigine 등을 22개월 이상 투여하였으나, 현재까지 발작이 조절되지 않고 전반적 발달 지연은 지속되고 있는 상태이다.

고 찰

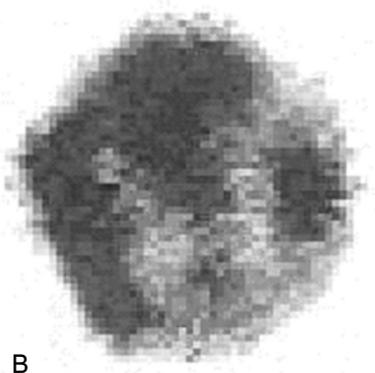
환 염색체는 드문 질환으로 99% 이상에서 산발적으로 발생한다. 환 염색체가 발생하는 기전으로는 양쪽 염색체 말단부가 절단되고 양끝이 붙어 생기는 경우와 양쪽 염색체 말단부가 절단 없이 그대로 융합되는 과정으로 생기는 경우가 있는데, 대부분 양끝이 절단되어 유전자 결실을 동반하게 되고 유전자결실의 정도에 따라 임상양상의 심한 정도가 결정이 된다¹⁾. 환 염색체 중 4번, 16번, 20번 환 염색체에 같은 종류의 염색체 말단부 융합부위가 있는데 이들 환 염색체가 모두 경한 외관상 기형, 발달 장애와 관련이 있다¹¹⁾.

20 환 염색체의 임상양상은 특징적인 기형은 없으나 소기형이 있을 수 있고 성장 발육 부전, 정신 지체, 행동 장애 및 간질 발작을 보인다³⁻⁷⁾. 본 증례에서도 외관상 특이한 기형은 보이지 않았으나 신장과 체중이 각각 3 백분위수, 10 백분위수로 작은 편이었고 베일리 영유아 발달검사에서 정신 발달 지수는 50 미만, 정신 운동 발달 지수는 62로 전반적으로 발달이 지체되어 있었다. 또한 20 환 염색체 환아에서는 자폐 증상을 보이기도 하는데 본 환아는 사람들을 좋아하는 등 자폐 증상은 보이지 않았다.

특히 간질 발작은 소아기부터 생기고 대부분이 복합 부분 발작으로 약물에 잘 반응하지 않는 난치성 질환인데, 간질 발작의 형태는 전신 근간대성 발작에서 비전형적인 결신 발작까지 다양



A



B

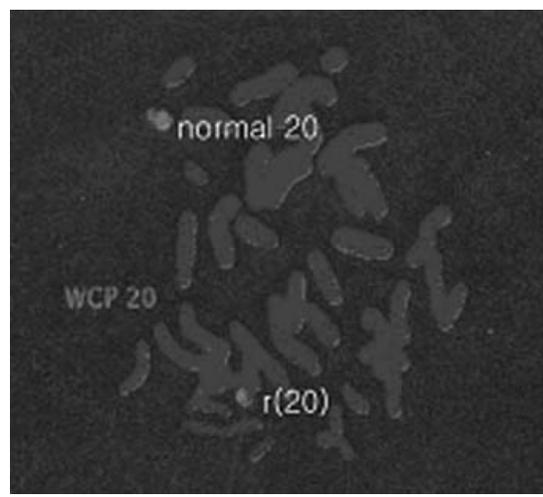


Fig. 2. This is the result of FISH analysis. FISH with whole chromosome paint(WCP) probe for chromosome 20, 10 metaphases were counted. Upper green spot is indicated normal 20 chromosome, lower green spot is indicated ring 20 chromosome.

Fig. 1. Karyotype of patient is 46,XY, r(20)(p13q13.3) (A) and Ring chromosome 20[r(20)] (B).

하지만 뇌파 검사상 전형적인 전두엽 중심의 간질과를 보인다³⁻¹⁰. 그러나 특징적인 뇌파소견과는 달리 뇌영상 소견에서는 정상소견을 보이며 본 증례의 경우도 그러하다.

Augustijn 등⁸은 네 명의 20 환 염색체 환자들을 보고하였다. 이들은 외관상 기형이 없고 지능도 비교적 정상이었으나, 낮 동안의 비경련성 간질 증첩증과 밤 동안의 잦은 야간 전두엽 발작을 보였다. 이들에게 뇌파검사를 시행한 결과 전두엽에서 국소성 서파를 보이거나 전측두엽에 간질 간기의 발작과, 또는 비급속 안구 운동(NREM) 수면기에 다극과 및 서파를 보였다. 그리하여 Augustijn 등⁸은 전두엽 발작과 인지 장애를 보이는 환자의 경우 야간 비디오 수면 뇌파 검사를 반드시 시행해 보고, 전형적인 뇌파 소견이 있다면 외관상 기형이 보이지 않더라도 염색체 검사를 해 보아야 한다고 강조하였다. 또한 20 환 염색체를 가진 환자가 야간 전두엽 발작을 주로 하는 것은 20번 염색체 장완 말단에 위치한 유전자(chromosome 20q13.2-q13.3)와 관계될 것으로 추측했고, 이와 관계된 것으로는 CHRNA4(neuronal nicotinic acetylcholine receptor A4)와 관련된 상염색체 성 우성 야간 전두엽 간질, KCNQ2(voltage gated potassium channel) 유전자와 관련된 양성 신생아 경련, 그리고 MC3R(melanocortin receptor gene)이 있다고 하였다.

이처럼 20 환 염색체 증후군은 명백한 간질 증후군이며, 간질 발작의 유전적 기전을 조사할 수 있는 기회가 된다¹². 실제로 간질을 유발하는 유전자를 찾아내기 위해 염색체 이상과 함께 경련 또는 이상 뇌파 소견이 동반된 400명의 자료를 조사하였는데 400명 중 30명 이상에서 20 환 염색체와 동반된 간질이 있었고, 그 중 12명에서는 p13q13, p13q13.3 또는 p13q13.33 중 하나의 위치에서 20 환 염색체가 발견되었다¹³.

전형적인 20 환 염색체 증후군이 대부분이지만 그렇지 않은 경우도 있다. 다른 20 환 염색체 환자들과 대부분 유사한 소견을 보였으나, 특이하게도 뇌자기공명영상에서 뇌량과 소녀의 충수, 결절 및 추체의 형성 저하증, 후두부의 거미막 낭종 등의 뇌 이상 소견을 보이는 경우도 있었다¹⁴. 또한 이전에 보고된 대부분의 20 환 염색체 환자들이 심각한 기형이 없던 것에 반하여, 지능 지체와 경련뿐만 아니라 심장과 콩팥에도 심각한 기형을 가진 20 환 염색체 환자도 있었다¹⁵.

20 환 염색체의 경우 염색체 검사를 통해 확진되지만 그전에 염색체 검사를 시행해야 하는 환자를 선별하는 것이 중요하다. 앞서 설명한 바와 같이 경련과 발달장애를 보이는 환자의 경우 뇌파검사를 시행해 보고 전형적인 뇌파소견이 있다면 외관상 기형이 없더라도 염색체검사를 반드시 시행해 보아야 한다⁸.

20 환 염색체 환자에서의 경련은 대부분 난치성으로 경련약으로 잘 조절되지 않는다³⁻¹⁰. 본 증례의 경우에서도 현재까지 발작이 조절되지 않고 전반적 발달 지연은 지속되고 있는 상태이다.

그러나 약에 반응하지 않는 경련을 보이는 20 환 염색체를 가진 6세 된 환자에서 미주신경자극으로 성공적으로 치료한 증

례가 보고된 바 있고¹⁶, 다른 난치성 경련을 보이는 20 환 염색체 환자가 뇌량 절개술 시행 후 항경련제로 경련이 조절된 보고가 있다¹⁷.

대부분의 20 환 염색체 환자의 경우 경련의 예후는 나쁘다. 항경련제에 반응이 없으며 이들의 신경심리지수는 정상보다 낮고, 경련을 하면서 인지와 행동 퇴행이 시작되어 그전에 정상이었던 환자도 영구적인 퇴행을 하게 되는 경우가 많다. 또한 경련이 시작되기 전에는 보이지 않았던 행동장애가 동반되며 자폐적인 행동을 보이는 경우도 많다⁸. 본 증례의 경우 49개월이 된 현재에도 항경련제에 반응없이 계속 경련을 하고 있으며 이전에는 걸었으나 걷지 못하고 기는 등 행동 퇴행이 진행되고 있다.

결론적으로 20 환 염색체 증후군은 경련의 한 형태로 이해되어야 한다. 출생시 특별한 병력이 없고 뇌영상검사상 정상 소견을 보이나 항경련제에 반응하지 않는 경련, 특징적인 뇌파소견, 행동장애와 지능장애를 보인다면 외관상 기형이 없더라도 20 환 염색체 증후군을 의심하여 염색체 검사를 시행해 보아야 할 것이다.

요 약

20 환 염색체는 경한 외관상 기형, 정신 지체, 행동 장애, 난치성 간질을 동반하는 드문 염색체 이상 증후군이다. 저자들은 본원 소아과에 언어 발달 지연과 성장 발육 부진을 주소로 내원한 18개월 된 환자에서 말초혈액 염색체 및 FISH 검사를 통해 20 환 염색체 증후군으로 판명하였고 특징적인 난치성 간질 발작을 경험하였기에 문헌 고찰과 함께 보고하는 바이다.

References

- 1) Gardner RJM, Sutnerland GR. Chromosome abnormalities and genetic counseling. 2nd ed. Oxford university Press, Inc 1996;10:177-80.
- 2) Borgaonkar DS, Lacasste YR, Stoli O. Usefulness of chromosome catalog in delineating new syndromes. Birth Defects 1976;12:87-95.
- 3) Garcia DM, Ortiz R, Gomez A, Barriuso E. Ring 20 chromosome syndrome with epilepsy and dysmorphic features: a case report. Epilepsia 2001;42:1607-10.
- 4) Serrano-Castro PJ, Aguilar-Castillo MJ, Olivares-Romero J, Jimenez-Machado R, Molina-Aparicio MJ. Ring chromosome 20: an epileptic channel disorder? Rev Neurol 2001;32: 237-41.
- 5) Stewart JM, Cavanagh N, Hughes DT. Ring 20 chromosome in a child with seizures, minor anomalies, and retardation. Arch Dis Child 1979;54:477-9.
- 6) Roubertie A, Petit J, Genton P. Ring chromosome 20: an identifiable epileptic syndrome. Rev Neurol(Paris) 2000;156: 149-53.
- 7) Holopainen I, Penttinen M, Lakkala T, Aarimaa T. Ring chromosome 20 mosaicism in a girl with complex partial

- seizure. *Dev Med Child Neurol* 1994;36:70-3.
- 8) Augustijn PB, Parra J, Wouters CH, Joosten P, Lindhout D, van Emde Boas W. Ring chromosome 20 epilepsy syndrome in children: electroclinical features. *Neurology* 2001; 57:1108-11.
 - 9) Kobayashi K, Inagaki M, Sasaki M, Sugai K, Ohta S, Hashimoto T. Characteristic EEG findings in ring 20 syndrome as a diagnostic clue. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol* 1998;107:258-62.
 - 10) Petit J, Roubertie A, Inoue Y, Genton P. Non-convulsive status in the ring chromosome 20 syndrome: a video illustration of 3 cases. *Epileptic Disord* 1999;1:237-41.
 - 11) Pezzolo A, Gimelli G, Cohen A, Lavaggetto A, Romano C, Fogu G, et al. Presence of telomeric and subtelomeric sequences at the fusion points of ring chromosomes indicates that the ring syndrome is caused by ring instability. *Hum Genet* 1993;92:23-7.
 - 12) Inoue Y, Fujiwara T, Matsuda K, Kubota H, Tanaka M, Yagi K, et al. Ring chromosome 20 and nonconvulsive status epilepticus. A new epileptic syndrome. *Brain* 1997;120: 939-53.
 - 13) Singh R, Gardner RJ, Crossland KM, Scheffer IE, Berkovic SF. Chromosomal abnormalities and Epilepsy: a review for clinicians and gene hunters. *Epilepsia* 2002;43:127-40.
 - 14) Gomes Mda M, Lucca I, Bezerra SA, Llerena J Jr, Moreira DM. Epilepsy and ring chromosome 20: case report. *Arq Neuropsiquiatr* 2002;60:631-5.
 - 15) Burnell RH, Stern LM, Sutherland GR. A case of ring 20 chromosome with cardiac and renal anomalies. *Aust Paediatr J* 1985;21:285-6.
 - 16) Chawla J, Sucholeiki R, Jones C, Silver K. Intractable epilepsy with ring chromosome 20 syndrome treated with vagal nerve stimulation: case report and review of the literature. *J Child Neurol* 2002;17:778-80.
 - 17) Garcia-Cruz D, Vasquez AI, Perez-Rulfo D, Davalos NO, Penaloza J, Garcia-Oritz JE, et al. Ring-20-syndrome and loss of telomeric regions. *Ann Genet* 2000;43:113-6.
-