

Coffin-Lowry 증후군 1례

순천향대학교 의과대학 소아과학교실

신정은 · 서은숙 · 이동환

A case of Coffin-Lowry syndrome

Jung Eun Shin, M.D., Eun Suk Seo, M.D. and Dong Hwan Lee, M.D.

Department of Pediatrics, College of Medicine, Soonchunhyang University, Seoul, Korea

Coffin-Lowry syndrome (CLS) is a rare X-linked hereditary disorder characterized by moderate to severe mental retardation, facial dysmorphism, tapering fingers, and skeletal deformity. A 12-month-old boy was referred to our pediatric clinic for his developmental delay and seizure with fever. The boy exhibited a coarse facial appearance characterized by prominent, high-arched eyebrow, broad nose, downward palpebral fissure, high arched palate, hypodontia. The boy also showed finger tapering and puffy hand. Hypotonia, hyperextensible fingers and hypermobility of the joint were seen. Based on these findings, he was diagnosed as having Coffin-Lowry syndrome. We report a case of Coffin-Lowry syndrome with reference.

Key Words : Coffin Lowry syndrome (CLS)

서 론

Coffin 등¹⁾과 Lowry 등²⁾은 특징적인 얼굴모양을 갖고 있으면서 정신지체가 있는 환아에 대해서 각각 독립적으로 서술하였고, Temtamy 등³⁾이 이것을 하나의 증후군으로 명시하여 Coffin-Lowry 증후군(CLS)으로 부르게 되었다. CLS는 얼굴, 손, 골격계의 기형과 함께 심한 정신지체를 보이는 드문 성염색체 연관 유전으로 오는 질환이며, 50,000 출생당 1명의 비율로 발생하나 문헌에는 이보다 적게 보고되고 있다⁴⁾.

남자 환자의 전형적인 특징은 심한 정신 지체, 단신, 오목 가슴, 척추 후만증, 척추 측만증, 크고 부드러운 손, 근력저하, 가늘어지는 손가락(tapering finger), 머리 얼굴 이상 형태증(뚜렷한 눈썹, 안검열의 외하방 경사, 내측 눈구석 주름,

양안 격리증, 높게 아치를 이룬 눈썹, 넓고 낮은 콧등, 들창코, 외번된 아랫입술)이 포함되며, 작은 머리증, 경련, 뇌실의 확장, 감각신경난청, 심기형(특히 승모판 폐쇄부전)등은 일부 환자에서 발견되는 특징이다⁵⁾. 대부분의 여성 보인자들은 다양한 특징을 보이는데 정상 지능을 보이면서 형태 이상은 심하지 않거나 거의 없는 경우에서부터 전형적인 얼굴, 손, 골격계의 이상을 가지면서 정신지체가 심한 경우까지 다양한 모습을 보인다⁶⁾.

1996년에 Xp22에 위치해 있는 serine-threonine kinase를 부호화하는 RPS6KA3 유전자(RSK2 라고도 알려져 있음)의 변이가 이 질환의 원인이라는 것이 밝혀졌다⁶⁾.

증 례

12개월 된 남자 환아로 39주, 2,580 g, 제왕절개로 특별한 문제없이 출생하였고, 생후 9개월까지 목가누기 할 수 없었으며, 생후 12개월에도 뒤집기, 혼자 앉기 불가능하였고 주

책임저자: 이동환, 서울시 용산구 대사관길 22
순천향대학교 의과대학 소아과학교실
Tel : 02)709-9314, Fax : 02)709-9135
E-mail : ldh@hosp.sch.ac.kr

변 환경에 반응이 없었으며, 생후 12개월에 발열과 동반된 5분간의 전신 긴장간대 발작이 처음으로 발생하였다. 가족력이나 산과력상 특이소견 없었으며, 생후 6개월에 폐렴으로



Fig. 1. The typical facial features of CLS characterized by high-arched eyebrow, broad nose, downward palpebral fissure.

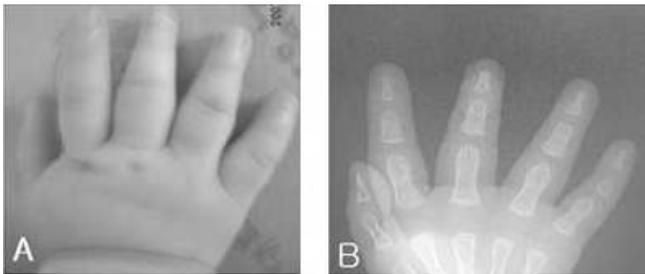


Fig. 2. (A) Puffy and large hands with typical tapering fingers were seen in a patient with CLS. (B) Radiographs revealed the classic tufted drumstick-like appearance of the distal phalanges.

입원한 과거력 있었다. 신체 진찰상 체중 8.5 kg (3-10 백분위수), 신장 75.5 cm (10-25 백분위수), 두위 46 cm (25-50 백분위수)이었다. 생징후는 안정적이었고, 심잡음 청진되지 않고, 호흡음은 깨끗하였으며, 높은 아치를 이루고 있는 눈썹, 넓은 코, 아래를 향하고 있는 눈꺼풀틈새, 높은 구개, 치아발육 부전증과 외사시가 있었고 손가락이 끝으로 갈수록 가늘어지는 특징을 보이고 있었다(Fig. 1, 2). 근긴장이 저하되어 있었고, 관절의 움직임이 증가되어 있었으나 척추 측만증, 척추 후만증 등은 없었다(Fig. 3, 4).

탄뎀 매스 검사를 포함한 혈액 검사는 정상이었으나 골연령은 지연되어 있었다, 청력검사 및 근전도는 정상 소견을 보였으며, 뇌 자기공명 영상 검사에서 경한 수두증을 보였다(Fig. 5). 염색체 검사상 46, XY의 정상 남자의 핵형을 보였으며 RPS6KA3 돌연변이 유전자는 발견되지 않았다.



Fig. 3. The hypermobility of the shoulder and the hyperextensible fingers were seen.



Fig. 4. The thoracolumbar kyphosis, scoliosis is not seen in anteroposterior and lateral spine film.

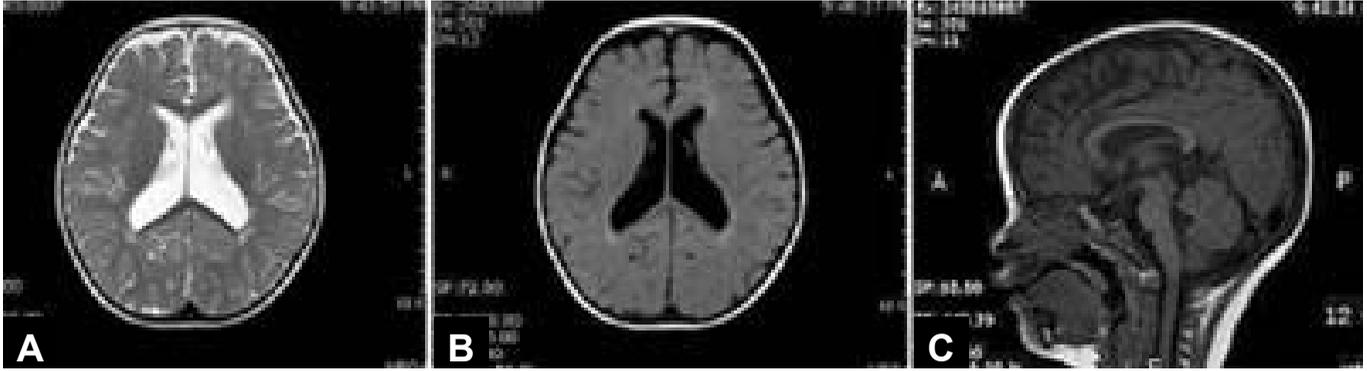


Fig. 5. A, B, T1, T2 weighted MRI scan demonstrates the mild dilatation of lateral ventricle. C, A midsagittal T1 weighted MRI shows the normal corpus callosum.

고찰

CLS은 성염색체 연관으로 유전되는 드문 질환으로 주로 남자에서 발생한다. X 염색체의 단완의 Xp22.3-22.1 부위에 있는 RSK2 유전자의 변이가 이 질환을 일으키는 것으로 알려져 있다⁶⁾. 이러한 변이에는 결실, 재배열, De novo 변이가 포함된다⁷⁾. CLS는 표현형의 특징이 다양하여 진단이 어렵고, 남, 여 모두에서 질환이 나타날 수 있으며, 여성에서는 표현형의 특징이 남성에서 보다 더 다양하다.

환아들은 출생 당시 정상 얼굴 모습과 정상 체중으로 태어나며, 특이할 만한 산과력을 가지고 있지 않아 CLS의 진단이 지연되기 쉽다. 따라서 질환의 임상적 특징이 나타날 때 CLS의 진단을 의심하는 것이 중요하다. 전형적인 얼굴모습은 생후 2세가 되어 나타나는 경우가 대부분이고, 나이를 먹을수록 더 뚜렷해진다⁴⁾.

양안 격리증, 안검열의 외하방경사, 넓고 낮은 코와 뚜렷한 인중, 두꺼운 입술, 치아발육부전, 좁은 앞이마, 중간 안면 저형성, 하악골돌출이 중요한 두개 및 얼굴의 특징이다. 이외에 높고 좁은 구개, 부정교합, 중간에 깊은 고랑이 있는 혀도 특징적인 구강 내 소견이다. 본 증례는 안검열의 외하방경사, 넓고 낮은 코, 치아 발육부전, 높고 좁은 구개는 있었으나 양안 격리증, 뚜렷한 인중, 두꺼운 입술, 좁은 앞이마, 중간 안면 저형성, 하악골 돌출은 관찰되지 않았으나 환아의 나이가 증가할수록 더 뚜렷한 두개얼굴의 특징이 나타날 것으로 생각한다. 오목가슴, 새가슴, 서혜부 탈장, 직장과 자궁 탈출, 승모관 폐쇄 부전과 심근병증이 체간에서 보이는 특징이며, 심장의 구조적 이상은 문헌에 보고된 바 없다^{1-3, 8, 9, 14)}. 사지의 변화에는 끝으로 갈수록 가늘어지고, 통통하고 짧으며, 과신전되는 손가락과 볼록한 손톱, 편평한 발바닥, 양쪽

다리의 길이가 달라서 생기는 오리걸음이 특징적이다³⁾. 골연골계 침범은 전신에 다양하게 유발되는데, 척추와 추간판이 침범된 경우 더 심하며, 흉추와 요추간의 척추 측만증이 가장 심하고, 진행성이며, 또한 치료에 잘 반응하지 않아, 조기에 수술이 필요할 수도 있다. 따라서 척추 기형에 대한 면밀한 추적관찰이 필요하다^{1-3, 9)}. 가장 중요한 골격계의 기형은 끝으로 갈수록 가늘어지는 손가락으로, 모든 CLS 환자에서 발견되며, 진단에 있어 중요한 징후이다^{2, 8)}. 본 증례에서는 척추의 이상 소견은 없었으나 가장 중요한 징후인 끝으로 갈수록 가늘어지는 손가락은 관찰할 수 있었다. 가장 흔한 지문의 변화는 가로로 나있는 소지구피선(hypothenar crease)이 존재하는 것이며^{1, 3, 10)}, 이것이 있을 때 CLS의 진단을 의심해보는 것이 좋다³⁾. 저형성된 장골과 외반편평족도 관찰되는데, 증상이 없는 경우 경과관찰만으로도 충분하다. 머리뼈 바닥의 기형, 뇌량의 변화, 감각신경성 난청, 흥분, 촉각, 청각각각에 의해 유발되는 고개를 떨구는 발작(drop attack), 정신분열적인 행동(psychotic behavior)이 CLS에서 보이는 신경학적 특징이다^{11-13, 16)}.

CLS의 드문 기형에는 심기형, 전폐포성 폐기종, 경련 등이 있으며 조기 사망률을 증가시키는 것과 관련된다고 알려져 있다⁴⁾.

CLS을 의심할 만한 얼굴모양과 발달 지연을 보이는 영아에서 특발성 고 칼슘혈증의 William 증후군, 항경련제인 페니토인에 의한 배아병증, 다운 증후군, 크레팅병, 점액다당류증, Soto 증후군, Fragile X 증후군, 성인에서는 말단비대증을 감별 진단해야 한다¹⁴⁾.

자연경과는 남자에서 정신지체가 심하며 언어를 구사하지 못하는 경우도 있으며, 나이가 들수록 짙은 눈썹과 두꺼운 입술은 점점 심해진다. 척추의 이상은 일반적으로 6세 이전

에는 잘 발생하지 않으며, 치아가 늦게 나오고 빨리 빠지는 경우가 흔하다. 여자 환자에서는 약 20세경부터 정신분열적인 행동이 발생할 수 있으나 남자 환자들은 보통 즐겁고, 태평하며, 우호적인 모습을 보인다¹⁶⁾. 예기치 않은 촉각이나 청각 자극, 흥분에 의해서 고개를 떨구는 발작(drop attack)이 유발되는데 이것은 소아기 중반에서 10대에 걸쳐 시작된다. 남아의 경우 기대수명이 감소할 수 있고 이는 주로 심장, 폐, 신경학적 문제, 척추의 기형이 원인이 된다¹⁶⁾.

한글요약

발달 지연과 발열과 동반된 경련으로 내원한 12개월 된 남자 환자로 뚜렷하며, 높은 아치를 이룬 눈썹과 넓은 코, 아래를 향하고 있는 눈꺼풀 틈새, 높은 구개, 치아 발육 부전의 특징을 보이는 얼굴 모습을 가졌으며, 통통한 손과, 과신전되며 점점 가늘어지는 손가락, 관절의 움직임이 증가되어 있는 특징을 보였다. 이러한 특징에 근거하여 Coffin-Lowry 증후군으로 진단하였으며, 이에 저자들은 Coffin-Lowry 증후군 1례를 경험하여 보고한다.

참고문헌

- 1) Coffin GS, Siris E, Wegienka LC. Mental retardation with osteocartilagenous anomalies. *Am J Dis Child* 1966;112:205-13.
- 2) Lowry B, Miller JR, Fraser FC. A new dominant gene mental retardation syndrome: association with small stature, tapering fingers, characteristic facies, and possible hydrocephalus. *Am J Dis Child* 1971;121:496-500.
- 3) Temtamy AS, Miller JD, Hussels-Maumenee I. The Coffin-Lowry syndrome: an inherited faciodigital mental retardation syndrome. *J Pediatr* 1975;86:724-31.
- 4) Jose AHS, Alberto SC, Lee SS, Norman R, Junichi T. The musculoskeletal manifestation of the Coffin-Lowry syndrome. *J Pediatr Orthop* 2007;27:85-9.
- 5) Hanauer A, Young ID. Coffin-Lowry syndrome: clinical and molecular features. *J Med Genet* 2002;39:705-13.
- 6) Wilson WG, Kelly TE. Brief clinical report: early recognition of the Coffin-Lowry syndrome. *Am J Med Genet* 1981;8-2:215-20.
- 7) Lopez-Jimenez J, Gimenez-Prats MJ. Coffin-Lowry syndrome: odontologic characteristics. Review of the literature and presentation of a clinical case. *Med Oral* 2003;8-1:51-6.
- 8) Kousseff BG. Coffin-Lowry syndrome in an Afro-American family. *Am J Med Genet* 1982;11:373-5.
- 9) Hunter AGW, Partington MV, Evans J. The Coffin-Lowry syndrome. Experience from four centres. *Clin Genet* 1982;21:321-35.
- 10) Procopis PG, Turner B. Mental retardation, abnormal fingers, and skeletal anomalies. Coffin's syndrome. *Am J Dis Child* 1972;124:258.
- 11) Tokumaru AM, Barkovitch AJ, Ciricillo SF, Edwards MS. Skull base and calvarial deformities: association with intracranial changes in craniofacial syndromes. *Am J Neuroradiol* 1996;17:619-30.
- 12) Soekarman D, Fryns JP. Corpus callosum agenesis in Coffin-Lowry syndrome. *Genetic Counseling* 1994;5:77-80.
- 13) Sivagamasundari U, Fernando H, Jardine P, Rao JM, Lunt P, Jayewardene SL. The association between Coffin-Lowry syndrome and psychosis: a family study. *J Intellect Disab Res* 1994;38:469-73.
- 14) Jose CSG, Fabianne FP. Coffin-Lowry syndrome. *J Pediatr (Rio J)* 2000;76:305-9.
- 15) Trivier E, De Cesare D, Jacquot S. Mutations in the kinase Rsk-2 associated with Coffin-Lowry syndrome. *Nature* 1996;384:567-70.
- 16) Jones KL. Smith's recognizable patterns of human malformation. 6th ed. Philadelphia: Elsevier Inc., 2006, 312-3.