

한국인 Kabuki 증후군 환아들의 임상적 표현형 및 세포유전학적 양상

¹아주대학교 의과대학 의학유전학과, ²아주대학교병원 유전학클리닉, ³서울대학교 의과대학 안과학교실

고정민^{1, 2} · 황정민³ · 김현주¹

Phenotypic and Cytogenetic Delineation of Six Korean Children with Kabuki Syndrome

Jung Min Ko^{1, 2}, Jeong-Min Hwang³ and Hyon-Ju Kim¹

¹Department of Medical Genetics, ²Genetics Clinic and Laboratory
Ajou University School of Medicine, Suwon, Korea

³Department of Ophthalmology, Seoul National University School of Medicine, Seoul, Korea

Purpose : Kabuki syndrome is a multiple congenital malformation syndrome with mental retardation. It was named after its characteristic appearance, a face resembling that of an actor in a Kabuki play. To date, six Korean cases of Kabuki syndrome have ever been reported. Here, we present the phenotypic and genetic characteristics of six patients with Kabuki syndrome.

Materials and Methods : Between 2003 and 2009, six Korean girls have been diagnosed and followed up as Kabuki syndrome at Center for Genetic Diseases of Ajou University Hospital. Their clinical and laboratory data were collected and analyzed by the retrospective review of medical records.

Results : All six patients showed the characteristic facial dysmorphism and developmental delay. Persistent fingertip pads were also found in all patients. Most patients showed postnatal growth retardation (83.3%) and hypotonia (83.3%). Ophthalmologic problems were common, particularly for strabismus (83.3%). Congenital heart defects were present in three patients (50%). Skeletal abnormalities including 5th finger shortening (83.3%), clinodactyly (50%), joint hypermobility (50%) and hip dislocation (16.7%) were also observed. There was no patient who had positive family history for Kabuki syndrome. Cytogenetic and molecular cytogenetic analyses including karyotyping and array CGH could not reveal any underlying genetic cause of Kabuki syndrome.

Conclusion : Korean patients with Kabuki syndrome showed a broad spectrum of clinical features affecting multiple organ systems. Although clinical manifestations of Kabuki syndrome have been well established, our results failed to detect recurrent chromosome aberrations which could cause Kabuki syndrome. Its natural history and genetic background remains to be further studied for providing appropriate management and genetic counseling.

Key Words : Kabuki syndrome, Dysmorphism, Long palpebral fissure, Fetal pad, Mental retardation, Strabismus

접 수: 2010년 3월 30일

수정본접수: 2010년 6월 4일

게재승인일: 2010년 6월 11일

게재일: 2010년 6월 30일

책임저자: 김현주

우443-721, 경기도 수원시 영통구 원천동 산5번지
아주대학교 의과대학 의학유전학과

Tel: 031)219-4522, Fax: 031)219-4521

E-mail: genetics@kornet.net

서론

Kabuki 증후군(OMIM 147920)은 원인 불명의 다발성 기형과 발달 지연을 동반한 증후군으로 1981년 일본의 Kuroki¹⁾와 Niikawa²⁾에 의해 처음으로 보고되었다. 특징적인 얼굴 모

습이 마치 일본의 전통 연극인 Kabuki 배우의 분장한 모습과 유사하다고 하여 Kabuki 증후군 혹은 Kabuki make-up 증후군으로 명명되었다. 약 32,000명당 한 명의 발생 빈도를 보인다고 추정되는데, 현재까지 국내에서는 6례가 보고되었고 전 세계적으로 다양한 인종에서 증례가 보고되었으며 성별에 따른 발생의 차이는 없다고 알려져 있다³⁾. Kabuki 증후군의 진단은 전적으로 임상적인 표현형에 근거하여 이루어지며, 현재까지 정립된 진단 기준은 존재하지 않는다. 긴 안검열과 하안검 외측 1/3의 외반, 둥근 아치형 눈썹, 짧은 비중격과 낮은 코끝 등 독특한 얼굴 모습이 Kabuki 증후군의 진단에 가장 중요한 근거가 되며, 이외에도 손가락 끝의 태아 패드(fetal pad)를 동반한 피문학적 이상, 심장 및 골격계 이상, 경도 혹은 중등도의 정신지체 및 출생 후 성장 지연 등의 증상이 흔히 동반된다⁴⁾.

Kabuki 증후군의 원인은 현재까지 확실히 밝혀져 있지 않으나 유전적인 원인에 의한 질환으로 추정되며, 임상적으로 진단된 Kabuki 증후군 환자들에서 다양한 세포유전학적 이상이 보고되고 있다⁴⁾. 연속된 유전자들을 침범하는 미세결실 혹은 미세중복⁵⁾, 염색체 8p22-p23.1의 중복⁶⁾, *C20orf133* 유전자의 부분 결실⁷⁾ 등이 이 질환의 흔한 원인일 가능성이 제기된 바 있으나 추가적인 연구에서 반복적이며 공통적인 결과를 보이지 않아⁸⁻¹⁰⁾, 현재 각각의 보고된 이상들이 Kabuki 증후군의 흔한 원인으로는 받아들여지지 않는다.

이에 저자들은 단일 기관에서 지난 7년 동안 경험한 한국인 Kabuki 증후군 환자 6명의 자세한 임상 양상 및 세포 유전학적 분석 결과를 문헌 고찰과 함께 보고하고자 한다.

대상 및 방법

2003년 1월부터 2009년 12월까지 아주대학교병원 유전학

클리닉에서 Kabuki 증후군으로 진단받아 추적 관찰 중인 환자 6명의 여아를 대상으로 하였으며, 의무기록을 후향적으로 분석하여 임상 양상 및 세포유전학적 검사 결과 등의 자료를 수집하여 분석하였다(Fig. 1, 2, Table 1).

증례 1

3년 1개월 여아로 저신장 및 발달 지연으로 내원하였다. 환아는 임신 36주에 전치태반으로 인한 제왕절개로 출생하였으며 출생체중은 2.2 kg (<10 백분위수)이었다. 출생 시 산모 나이는 33세였고 가족력상 특이 병력은 없었으며 두 언니는 정상적인 성장과 발달을 보였다. 출생 후 수유 장애로 인한 체중 및 신장의 발육 부진을 보였으며, 24개월에 혼자 걷기 및 의미 있는 말하기가 가능하였다. 내원 당시 신장 및 체중은 각각 81 cm (<3 백분위수) 및 10.0 kg (<3 백분위수)이었고 두위는 49 cm (50-75 백분위수)이었다. 양안 격리와 하안검 외측의 외반, 둥근 눈썹 및 짙은 속눈썹, 짧은 콧등과 낮은 코끝, 높은 구개궁과 갈라진 목젓이 관찰되었다. 흉골은 함몰되어 있었고 주관절의 과신전을 보였으며 5번째 손가락이 짧았다. 손끝이 태아 패드로 인해 도톰하였고 손바닥에는 simian선이 보였다. 신경학적 검사상 경한 근력 저하를 보였으나 뇌 자기공명영상 소견은 정상이었고, 지능은 63으로 경도의 정신지체로 판단되었다. 안과 검진상 간혈성 외사시와 시신경 유두의 기울어짐 소견이 확인되었으며, 심초음파상에서는 5 mm 크기의 이차공 심방중격결손이 보였고, 복부 초음파상에서는 양측 신장의 신장 석회화증이 관찰되었다. 말초혈 염색체 검사에서는 46,XX의 정상 핵형을 보였으며 BAC array comparative genomic hybridization (CGH) 검사에서도 미세 결실 및 중복 소견은 확인되지 않았다. 현재 8년 8개월로 저신장(<3 백분위수) 소견 지속되며 발달 지연과 관련하여 언어 치료 중이다.



Fig. 1. Facial photographs of four patients with Kabuki syndrome show long palpebral fissures with eversion of the lateral one-third of the lower eyelid and arched eyebrows.

증례 2

11년 8개월 여아로 독특한 얼굴 모습, 발달지연 및 사시를 주소로 안과에서 의뢰되었다. 환아는 임신 37주에 2.83 kg (10-50 백분위수)으로 정상 질식분만 되었으며, 출생 시 산모 나이는 31세였고 가족력상 특이 병력은 없었으며 언니와 남동생은 정상적인 성장과 발달을 보였다. 생후 1개월경 신생아 황달로 2주간 치료받은 병력이 있으며, 9세에 안과 검사상 내사시로 진단된 바 있다. 내원 당시 신장 및 체중은 각각 135.3 cm (3-10 백분위수) 및 38 kg (25-50 백분위수)이었고 두위는 53 cm (50 백분위수)이었다. 양안 격리와 하안검 외측의 외반, 둥글고 술 없는 눈썹, 짧은 콧등과 낮은 코끝, 높은 구개



Fig. 2. Prominent finger tip pads, a feature diagnostic of Kabuki syndrome, are observed.

공이 관찰되었다. 양측 귀는 크고 왼쪽 귀 앞 피부에 움푹 패인 곳(dimple)이 확인 되었다. 육안상 5번째 손가락이 짧았으며, 단순 방사선 촬영 소견에서도 5번째 손가락의 중간 마디뼈가 특징적으로 짧게 관찰되었고(Fig. 3), 손끝은 태아 패드로 인해 도톰하였다. 신경학적 검사상 이상 소견은 관찰되지 않았으며, 신경심리검사상 지능은 60으로 정도의 정신지체가 확인되었다. 심초음파상 심장의 구조적인 이상은 없었고, 주관절의 과신전 및 양측 슬개골의 탈구 소견이 관찰되었다. 말초혈 염색체 검사에서는 46,XX의 정상 핵형을 보였으며 BAC array CGH 검사에서도 미세 결실 및 중복 소견은 확인되지 않았다. 현재 14년 9개월로 일반 학교에서 통합 교육을 받고 있으며 언어 치료 병행 중이다.

증례 3

8년 9개월 여아로 발달지연 및 독특한 얼굴 모습을 주소로 재활의학과에서 의뢰되었다. 환아는 임신 40주에 2.4 kg (<10 백분위수) 제왕절개로 분만 되었으며, 출생 시 산모 나이는 33세였고 가족력상 특이 병력은 없었으며 언니는 정상적인 성장과 발달을 보였다. 환아는 생후 1세경 구개열로 수술 받은 병력이 있었으며, 내원 당시 신장 및 체중은 각각 118.8 cm (3-10 백분위수) 및 25.4 kg (25-50 백분위수)이었고 두위는 51 cm (25-50 백분위수)이었다. 양안 격리와 하안검 외측의 외반, 둥글고 술 없는 눈썹, 짧은 콧등과 낮은 코끝, 높은 구개공이 관찰되었으며, 치아는 저형성되어 있고 치아 사이 간격은 넓게 벌어져 있었다. 5번째 손가락이 짧고 굽어 있었고, 손끝은 태아 패드로 인해 도톰하였다. 양측 유방은 성성속도 2단계의 발달을 보였으나, 역연령에 비해 골연령이 앞서 있지는 않았다. 신경학적 검사상 이상 소견은 관찰되지 않았으며, 안과적 검사상 사시는 없었고, 지능은 33으로 중등도의 정신지체를 보였다. 심초

Table 1. Summary of Major and Minor Features of 6 Korean Patients with Kabuki Syndrome

No.	Age at diagnosis (yr)	Growth		Face					Mouth and teeth			Skeletal system				Cardiac anomaly		hypo-IQ <80		Cytogenetic analysis	
		Ht (%)	Wt (%)	Long palpebral fissure	Everted lower eyelid	Ptosis	Strabismus	Short nasal septum	Large ear	High arched palate	Cleft lip/palate	Abnormal dentition	Short 5th finger	Joint laxity	Hip dislocation	finger-tip pad			Karyo type	Array CGH	
1	3.1	<3	<3	+	+	-	+	+	-	+	Bifid uvula	+	+	+	-	+	ASD	+	+	46,XX normal	
2	11.8	3-10	25-50	+	+	+	+	+	+	+	-	+	+	-	+	-	+	+	+	46,XX normal	
3	8.8	3-10	25-50	+	+	-	-	+	-	+	+	+	+	-	+	TR, MR	+	+	+	46,XX normal	
4	10	75-90	>97	+	+	+	+	-	+	+	-	+	-	-	+	ASD	+	+	+	46,XX normal	
5	5	10	25-50	+	+	+	+	+	+	+	-	-	-	-	+	-	+	+	+	46,XX normal	
6	16.3	10	50-75	+	+	-	+	+	+	+	-	-	+	+	+	-	-	-	+	46,XX normal	
Present study (%)				100	100	50	83	83	67	100	17	67	83	50	17	100	50	83	100		
Literature review 4-5(%)				99	92	50	56	92	84	72	35	68	79	74	18	89	42	68	84		



Fig. 3. Short middle phalangeal bone of the 5th finger is shown in the simple X-ray film.

음과상 삼첨판막 및 폐동맥판막의 경한 폐쇄 부전이 관찰되었으며, 복부 초음파 검사에서 구조적 이상은 없었다. 말초혈 염색체 검사에서는 46,XX의 정상 핵형을 보였으며 BAC array CGH 검사에서도 미세 결실 및 중복 소견은 확인되지 않았다. 현재 10년 9개월로 언어 치료를 병행하면서, 일반 학교에서 통합 교육을 받고 있다.

증례 4

9년 11개월 여아로 독특한 얼굴 모습, 발달지연 및 사시를 주소로 안과에서 의뢰되었다. 환아는 임신 38주에 3.95 kg (>90 백분위수) 제왕절개로 분만 되었으며, 출생 시 산모 나이는 31세였고 가족력상 특이 병력은 없었으며 오빠는 정상적인 성장과 발달을 보였다. 신생아 시기부터 근력 저하가 관찰되었고, 22개월에 혼자 걷기가 가능하였으며 의미 있는 말하기는 3세 이후에 가능하였고, 9세에 안과 검사상 내사시로 진단되었다. 내원 당시 환자의 신장 및 체중은 각각 144.3 cm (75-90 백분위수) 및 55.7 kg (>97 백분위수)이었고 두위는 56.4 cm (>97 백분위수)이었다. 양안 격리와 하안검 외측의 외반, 둥글고 술 없는 눈썹, 큰 귀, 짧은 콧등과 낮은 코끝, 높은 구개궁이 관찰되었으며, 치아는 저형성되어 있고 치아 사이 간격은 넓게 벌어져 있었다. 5번째 손가락이 짧았으며, 손끝은 태아 패드로 인해 도톰하였다. 양측 유방은 성성속도 4단계의 발달을 보였

고 내원 2개월 전에 이미 초경을 경험하였으며, 골연령이 역연령에 비해 3년 정도 앞서 있고 여성호르몬(estradiol) 및 성선 자극호르몬 농도가 사춘기 수준으로 측정되어 진성 성조숙증이 의심되었다. 신경학적 검사상 이상 소견은 관찰되지 않았으며, 지능은 68로 정도의 정신지체를 보였다. 심초음파상 4.4 mm 직경의 이차공 심방중격결손이 확인되었으며, 복부 초음파 검사에서 구조적 이상은 없었다. 말초혈 염색체 검사는 46,XX의 정상 핵형을 보였으며 BAC array CGH 검사에서도 미세 결실 및 중복 소견은 확인되지 않았다. 현재 11년 7개월로 일반 학교에서 통합 교육을 받고 있다.

증례 5

4년 11개월 여아로 발달지연 및 안검하수를 주소로 내원하였다. 환아는 임신 38주에 2.98 kg (10-50 백분위수)으로 정상 질식분만 되었으며, 출생 시 산모 나이는 29세였고 가족력상 특이 병력은 없었으며 언니는 정상적인 성장과 발달을 보였다. 발달력상 18개월에 혼자 걷기가 가능하였으며 의미 있는 말하기는 2세 이후에 가능하였다. 2세와 4세에 발열을 동반한 경련으로 치료받은 병력 있으며, 내원 2 개월 전 우측 안검하수를 주소로 실시한 안과 검진상 사시로 진단받아 치료를 시작하였다. 내원 당시 신장 및 체중은 각각 100.6 cm (10 백분위수) 및 16.8 kg (25-50 백분위수)이었고, 두위는 49.7 cm (25-50 백분위수)이었다. 양안 격리와 하안검 외측의 외반, 둥글고 술 없는 눈썹, 큰 귀, 짧은 콧등과 낮은 코끝, 높은 구개궁 및 낮은 두발선이 관찰되었다. 양쪽 5번째 손가락이 짧았고 단순 방사선 촬영 소견에서도 중간 마디뼈가 특징적으로 짧게 관찰되었으며, 양쪽 4번째 손가락이 모두 바깥쪽으로 굽어 있었다. 손끝은 태아 패드로 인해 도톰하였다. 신경학적 검사상 이상 소견은 관찰되지 않았으며 뇌파 및 뇌자기공명영상 검사는 모두 정상하였고, 지능은 65로 정도의 정신지체로 확인되었다. 심초음파 및 복부 초음파 검사에서 구조적 이상은 없었다. 말초혈 염색체 검사에서는 46,XX의 정상 핵형을 보였으며 BAC array CGH 검사에서도 미세 결실 및 중복 소견은 확인되지 않았다. 현재 5년 2개월로 언어치료를 실시 중이다.

증례 6

16년 2개월 여아로 선천성 고관절 탈구의 병력 및 양쪽 슬개골 탈구 소견, 독특한 얼굴 모습, 사시를 주소로 정형외과에서 의뢰되었다. 환아는 임신 40주에 3.0 kg (10-50 백분위수)으로 정상 질식분만 되었으며, 출생시 산모 나이는 27세였고 가

족력상 특이 병력은 없었다. 생후 1세경 좌측의 선천성 고관절 탈구로 수술한 병력이 있었으며, 10세에는 외사시로 수술 치료를 받은 바 있고, 발달력상 혼자 걷기는 24개월에 가능하였다. 내원 당시 신장 및 체중은 각각 153.7 cm (10 백분위수) 및 55.6 kg (50-75 백분위수)이었고 두위는 55.5 cm (50-75 백분위수)이었다. 양안 격리와 하안검 외측의 외번, 외사시, 둥글고 술 없는 눈썹, 큰 귀, 짧은 콧등과 낮은 코끝, 높은 구개궁이 관찰되었다. 양측 5번째 손가락이 짧았으며 안으로 굽어 있었고, 단순 방사선 촬영 소견에서도 5번째 손가락의 중간 마디뼈가 특징적으로 짧게 관찰되었다. 손끝은 태아 패드로 인해 도톰하였다. 양측 유방은 성성숙도 4단계이었으며, 초경 후 규칙적인 월경 주기를 보이고 있었다. 신경학적 검사상 이상 소견은 관찰되지 않았으며, 지능은 경계성으로 확인되었다. 골격계 검사상 주관절의 과신전 소견이 관찰되었고 발가락 또한 짧았으며, 단순 방사선 촬영상 좌측 고관절두의 비대(coxa magna)와 우측 슬개골의 탈구가 확인되었다. 말초혈 염색체 검사에서는 46,XX의 정상 핵형을 보였으며 BAC array CGH 검사에서도 미세 결실 및 중복 소견은 확인되지 않았다. 현재 16년 3개월로 일반 학교에서 통합 교육을 받고 있다.

고 찰

1981년 Kabuki 증후군이 일본에서 처음으로 보고 된 이후, 현재까지 약 20년간 우리나라를 비롯한 극동아시아, 유럽, 남미, 동남아시아, 서남아시아, 아프리카에 이르기까지 다양한 인종에서 환자가 보고되고 있어 Kabuki 증후군의 발생은 특정 인종에서 치우치지 않고 넓게 분포하는 것으로 생각된다⁴⁾. Kabuki 증후군의 진단은 전적으로 임상 양상에 근거하여 이루어지고 있으며, 현재까지 이 질환의 원인에 대해 확실히 밝혀져 있지 않기 때문에 임상적 진단에 있어서도 진단 기준이 정립되어 있지 않고, 확진을 위해 이용할 수 있는 유전학적 검사법 또한 존재하지 않는다. 1988년에 Niikawa 등³⁾은 62명의 Kabuki 증후군 환자의 자료를 분석하여 5가지 주된 징후를 제시하였는데, (1) 독특한 얼굴 모습 - 하안검의 외번, 둥근 아치형 눈썹, 낮은 코끝 및 큰 귀, (2) 골격계 이상 - 짧은 새끼손가락, 척추 변형, (3) 손끝의 태아 패드를 포함한 피부학적 이상, (4) 경도 혹은 중등도의 정신 지체, (5) 출생 후 성장 지연 소견이 환자의 80%이상에서 보이는 흔하며 특징적인 징후들이다. 저자들이 경험한 6례의 한국인 Kabuki 환자들은 모두 긴 안검열 및 하안검의 외번을 동반한 독특한 얼굴 모습을 보였으며(100%), 사시는 5명(83.3

%), 안검하수는 3명(50.0%)에서 동반되었다. 이러한 눈 및 눈 주위의 모습들이 Kabuki 증후군의 가장 특징적인 양상으로 알려져 있으며¹¹⁾, 이외에도 신생아기 이후의 소두증이 25-30%의 환자에서 관찰된다고 보고되어 있으나⁴⁾ 본 연구에 포함된 증례에서는 3백분위수 미만의 소두증을 동반한 환자는 없었다. 코 및 입 부분의 양상 또한 특징적인데, 코끝이 낮고 넓으며 아래 입술은 늘어진 양상을 보이고 구개 파열 혹은 높거나 좁은 구개궁이 흔히 관찰된다¹¹⁾. 본 연구에 포함된 환자 6명은 모두 낮고 넓은 코끝을 보였고 높은 구개궁은 6명(100%)에서, 구개 파열은 2명(33.3%)에서 확인되었다. 치과적 이상도 거의 모든 환자에서 확인되는 증상으로 부정교합, 치아 저형성 및 치아 모양의 이상 등이 보고되는데¹²⁾, 본 연구에서는 4명(66.7%)의 환자에서 이러한 이상이 확인되었다. 외이의 모양은 전형적으로 큰 편으로 10-20%의 환자에서는 외이도 주변의 피부가 패이거나 누공의 형성이 관찰되며, 중이의 반복적인 감염이 흔히 동반되어 20-30%의 환자에서는 다양한 정도의 청력 감소를 보이고 이는 언어 발달 등에 추가적으로 나쁜 영향을 끼칠 수 있다^{4, 11)}.

본 연구에서는 골격계 증상으로 짧은 새끼손가락이 5명(83.3%)에서 관찰되었고 손가락굽음증은 3명(50.0%), 짧은 새끼손가락 중간 마디뼈는 3명(50.0%), 관절 과운동증은 3명(50.0%), 오목 가슴은 1명(16.7%)에서 관찰되었으며, 1명(16.7%)의 환자는 선천성 고관절 탈구로 수술 받은 병력이 있었다. 척추의 변형을 보인 환자는 없었다. 새끼손가락 중간 마디의 짧아짐과 굽어짐은 Kabuki 증후군 환자의 60-80%에서 확인되며, 약 10%에서는 새끼손가락 중간 마디가 짧아 손굽이 하나로 확인된다^{5, 11)}. 이외에도 비율에 맞지 않는 작은 발, 척추 이형성, 쇄골 저형성, 늑골 이상, 천미골 부위의 누공 혹은 움푹 파임 등의 골격계 소견이 보고되어 있으며¹¹⁾, 관절 과신전, 탈장, 피부 탄성의 증가 등의 소견은 이 질환의 결체조직의 관련 가능성을 시사한다⁵⁾.

손끝의 태아 패드는 Kabuki 증후군과 FG (Opitz-Kaveggia) 증후군에서 보이는 전형적인 소견으로 80-90%의 환자에서 확인되며 발가락에서도 비슷한 태아 패드가 관찰된다. 이러한 태아 패드는 환자의 연령과 관계없이 환자의 연령이 증가하더라도 소실되지 않는 것으로 생각되고 있다^{5, 11)}. 본 연구에서는 6명의 환자 모두에서 손끝의 태아 패드가 확인되었으며 이중 한 명의 환자는 simian선을 동반하고 있었다.

출생 후 성장 장애는 50% 이상의 환자에서 관찰되는데, 삼키는 기능, 위식도 역류, 동반된 심장 기형 등이 이러한 수유

장에 및 성장 지연과 연관되어 있다고 여겨진다^{4, 13}). 또한, 일부 환자에서 골연령 지연과 성장호르몬 결핍증이 확인된 바 있으며, 비만 또한 사춘기시기에 흔히 동반되는 소견이다^{4, 11}). 본 연구에서는 6명 중 5명(83.3%)의 환아가 성별 및 나이 대비 10 백분위수 이하의 저신장 소견을 보였으며, 이중에 한 명은 3 백분위수 미만에 해당하였고, 한 명의 환아는 성별 및 나이 대비 97 백분위수 이상의 비만을 보였다.

유방 조기 발현은 약 20%의 Kabuki 여아에서 보이는 증상으로 진성 성조숙증과는 대개 관련이 없는 것으로 알려져 있으나¹⁴⁻¹⁷, 진성 성조숙증을 동반한 소수의 증례 또한 보고되어 있다^{15, 18}). 아직 이러한 현상의 원인은 밝혀져 있지 않지만, 일부의 연구에서 유방 조기 발현 혹은 진성 성조숙증을 동반한 Kabuki 여아에서 혈중 FSH이 단독으로 상승되어 있음이 확인되어, 성 호르몬 상승에 대한 뇌하수체의 저반응성을 가설로서 제시하기도 하였다^{15, 18}). 본 연구에서는 1명의 환자가 만 10세 이전에 초경을 경험하였으며, 1명의 환자는 만 8세 이전에 유방의 제2차 성징이 시작되어 진성 성조숙증이 동반되었을 가능성이 있었으나, 나머지 4명의 환자에서는 유방 조기 발현 및 성조숙증의 증거를 찾을 수 없었다.

신장 및 비뇨기계 이상으로는 신장 무형성 혹은 이형성, 마제신 혹은 이소성 신장, 수신증 및 방광요관역류 등이 각각 10-20%에서 확인되는 비교적 흔한 이상이며, 남아의 경우 요도 하열, 잠복 고환 및 미소음경이 동반될 수 있고, 여아의 경우에도 음순의 저형성이 일부 환자에서 관찰된다^{4, 5, 11}). 본 연구에서는 1명의 환자에서 초음파상 양측 신장 실질의 석회화 소견이 관찰되었으나, 이 소견이 Kabuki 증후군 환자에서 흔히 동반되지는 않기 때문에, 질환과의 연관성을 설명하기는 어렵다. 이외에 신장 및 요로계의 기형이 동반된 환자는 없었다.

선천성 심장 기형은 30-50%의 Kabuki 환자에서 보고되는데, 심방중격결손 및 심실중격결손이 가장 흔한 기형으로 알려져 있다. Kabuki 증후군에서 동반되는 심장 기형 중 대동맥 축착, 이엽성 대동맥관, 좌심형성부전 등 좌측 심장의 유출로 협착성 질환들은 전체의 30% 이상으로 확인되는데, 이는 일반적인 빈도에 비해 높고, 터너증후군에서의 비율과 유사하다^{5, 11}). 본 연구에서는 3명(50.0%)의 환자가 심장 기형을 보였으며, 이중에 심방중격결손이 2명, 삼첨판 폐쇄부전이 1명에서 관찰되었다.

복부 장기의 구조적 및 기능적 이상은 10% 미만으로 드물지만 심각할 수 있는데, 횡경막 탈장, 장회전 이상, 쇄향, 담도 폐쇄, 분비성 설사 등이 보고되어 있다¹⁹⁻²¹). 본 연구에서는 복부

장기의 이상을 보인 환아는 없었다.

정신지체는 거의 모든 Kabuki 증후군 환자에서 동반되는 증상으로 대개 경도에서 중등도로 확인되지만 일부 환자에서는 중증의 정신지체를 보이기도 한다⁴). 본 연구에 포함된 6명의 환자는 모두 신경심리검사를 실시하였으며, 이 중 5명(83.3%)의 환자가 지능지수 80미만으로 확인되었고, 지능 지수 50미만의 중등도 정신 지체를 보인 환자는 1명, 경도의 정신 지체를 보인 환자는 4명이었으며, 중증 정신 지체를 보인 환아는 없었다. 이외의 신경학적 증상으로는 근력 저하, 경련성 질환이 동반될 수 있고 표정 없는 얼굴 및 구음장애 또한 보일 수 있다^{4, 5}). 본 연구에서는 5명(83.3%)의 환자가 신생아기 혹은 지속적인 근력 저하를 보였으나, 발열을 동반한 경련의 병력이 있는 1명의 환아를 제외하고는 경련성 질환으로 진단받아 치료한 환아는 없었다.

Kabuki 증후군의 원인은 현재까지 확실히 밝혀져 있지 않다. 일부의 보고에서 산발적으로 1p의 부분 중복, 3번 및 10번 염색체 사이의 균형 전좌, 4번 염색체 짧은 팔의 역위, 6q의 부분 결손 및 12q의 부분 삼염색체중, 13번 이동원염색체, 15q 및 17q간의 균형 전좌, Y염색체의 역위, 윤상염색체 Y, 윤상염색체 X 및 45,X 등의 다양한 세포유전학적 이상이 보고되었다. 그러나, 최근에 48명의 환자를 대상으로 수행된 다극적 연구에서도 일반적 염색체 검사에서 이상이 확인된 환자가 48명 중 한 명도 없었으며¹¹, 여러 연구를 통해 자주 확인되는 염색체 이상은 X 염색체 국한되어 있어^{4, 5, 11}, 일반적인 염색체 검사로 Kabuki 증후군의 원인이 되는 이상이 발견되는 경우는 매우 제한적임을 확인할 수 있다. 또한, 최근에 보고 된 CGH 및 FISH 등 분자세포학적 기법을 사용한 한 연구에서 8p22-23의 중복이 일부 Kabuki 환자에서 확인되었으나⁶, 이후의 연구들에서는 8p22-23의 중복을 확인할 수 없었다^{9, 22}). 본 연구에서도 비록 소수의 대상자이지만 6명의 환자 모두에서 말초혈액 염색체 검사 및 BAC array CGH검사를 실시하였으나, 염색체 중복 및 결실을 포함한 이상이 확인된 환자는 없었다. 또한, 본 연구에 포함된 6명의 환자는 모두 여아였으나 Kabuki 증후군은 성별에 따른 발생의 차이가 없다고 알려져 있어³, 다수의 환자를 대상으로 한 추가적인 연구가 필요하다고 생각된다.

결론적으로, 한국인 Kabuki 증후군 환자들이 보이는 임상 양상은 매우 광범위하며 다양한 신체 기관을 침범하고 있다. 비록 Kabuki 증후군의 임상적 특징들이 비교적 잘 알려져 있기는 하지만, 질환의 원인으로 의심되며 반복적으로 확인되는 유전적 이상은 아직 명확히 밝혀져 있지 않다. 적절한 질환의 관리

및 유전 상담이 이루어지기 위해서는 Kabuki 증후군의 자연 경과 및 유전적 배경에 대한 추가적인 연구들이 필요하다.

국문초록

목적: Kabuki 증후군은 정신 지체를 동반하는 선천성 다발성 기형 증후군이다. 우리나라에서는 현재까지 6례의 Kabuki 증후군 증례가 산발적으로 보고 된 바 있다. 본 연구에서는 저자들이 경험한 Kabuki 증후군 환자 6명의 임상 및 유전학적 특징을 조사하고, 이를 외국 문헌들과 비교 분석해 보고자 하였다.

대상 및 방법: 2003년부터 2009년까지 아주대학교 병원 유전질환 전문센터에서 Kabuki 증후군으로 진단되어 추적 중인 6명의 한국인 여아를 대상으로 하였으며, 의무기록을 후향적으로 검토하여 이들의 임상 및 검사 소견을 수집하고 분석하였다.

결과: 6명의 환자 모두가 특징적인 얼굴 모습 및 발달 지연 소견을 보이고 있었고, 손끝의 태아 패드 또한 모든 환자에서 확인되었다. 이외에도 대부분의 환자가 생후 성장 지연(83.3%) 및 근력 저하(83.3%) 소견을 보였다. 안과적인 이상 또한 흔하게 동반되었는데, 특히 사시(83.3%)가 가장 흔한 안과적 이상 소견이었다. 선천성 심장 기형은 50%의 환자에서 동반되었으며, 골격계통의 증상으로는 짧거나(83.3%) 굵은(50%) 5 번째 손가락, 관절의 과신전(50%) 및 고관절 탈구(16.7%) 등으로 다양하였다. Kabuki 증후군의 가족력을 가진 환자는 없었으며, 핵형 분석 및 array CGH를 포함한 세포유전학적 분석에서 Kabuki 증후군의 원인으로 생각되는 이상 소견은 발견되지 않았다.

결론: 한국인 Kabuki 증후군 환자들이 보이는 임상 양상은 매우 광범위하며 다양한 신체 기관을 침범하고 있다. 비록 Kabuki 증후군의 임상적 특징들이 비교적 잘 알려져 있기는 하지만, 아직 질환의 원인으로 추정되는 유전적 이상은 확실히 밝혀지지 않았다. 적절한 질환의 관리 및 유전 상담이 이루어지기 위해서는 Kabuki 증후군의 자연 경과 및 유전적 배경에 대한 추가적인 연구가 필요하다고 생각된다.

참고문헌

1) Kuroki Y, Suzuki Y, Chyo H, Hata A, Matsui I. A new malformation syndrome of long palpebral fissures, large ears, depressed nasal tip, and skeletal anomalies

associated with postnatal dwarfism and mental retardation. *J Pediatr* 1981;99:570-3.

2) Niikawa N, Matsuura N, Fukushima Y, Ohsawa T, Kajii T. Kabuki make-up syndrome: a syndrome of mental retardation, unusual facies, large and protruding ears, and postnatal growth deficiency. *J Pediatr* 1981;99:565-9.

3) Niikawa N, Kuroki Y, Kajii T, Matsuura N, Ishikiriyama S, Tonoki H, et al. Kabuki make-up (Niikawa-Kuroki) syndrome: a study of 62 patients. *Am J Med Genet* 1988;31:565-89.

4) Adam MP, Hudgins L. Kabuki syndrome: a review. *Clin Genet* 2005;67:209-19.

5) Matsumoto N, Niikawa N. Kabuki make-up syndrome: a review. *Am J Med Genet C Semin Med Genet* 2003;117C:57-65.

6) Milunsky JM, Huang XL. Unmasking Kabuki syndrome: chromosome 8p22-8p23.1 duplication revealed by comparative genomic hybridization and BAC-FISH. *Clin Genet* 2003;64:509-16.

7) Maas NM, Van de Putte T, Melotte C, Francis A, Schrandt-Stumpel CT, Sanlaville D, et al. The C20orf133 gene is disrupted in a patient with Kabuki syndrome. *J Med Genet* 2007;44:562-9.

8) Engelen JJ, Loneus WH, Vaes-Peters G, Schrandt-Stumpel CT. Kabuki syndrome is not caused by an 8p duplication: a cytogenetic study in 20 patients. *Am J Med Genet A* 2005;132A:276-7.

9) Miyake N, Shimokawa O, Harada N, Sosonkina N, Okubo A, Kawara H, et al. No detectable genomic aberrations by BAC array CGH in Kabuki make-up syndrome patients. *Am J Med Genet A* 2006;140:291-3.

10) Hoffman JD, Zhang Y, Greshock J, Cipraro KL, Emanuel BS, Zackai EH, et al. Array based CGH and FISH fail to confirm duplication of 8p22-p23.1 in association with Kabuki syndrome. *J Med Genet* 2005;42:49-53.

11) Armstrong L, Abd El Moneim A, Aleck K, Aughton DJ, Baumann C, Braddock SR, et al. Further delineation of Kabuki syndrome in 48 well-defined new individuals. *Am J Med Genet A* 2005;132A:265-72.

12) Mhami AA, Cross HG, Chudley AE. Kabuki syndrome: description of dental findings in 8 patients. *Clin Genet* 1999;56:154-7.

13) Upton S, Stadter CS, Landis P, Wulfsberg EA. Speech characteristics in the Kabuki syndrome. *Am J Med Genet A* 2003;116A:338-41.

14) Bereket A, Turan S, Alper G, Comu S, Alpay H, Akalin F. Two patients with Kabuki syndrome presenting with endocrine problems. *J Pediatr Endocrinol Metab* 2001;14:215-20.

15) Franceschini P, Vardeu MP, Guala A, Franceschini D,

- Testa A, Corrias A, et al. Lower lip pits and complete idiopathic precocious puberty in a patient with Kabuki make-up (Niikawa-Kuroki) syndrome. *Am J Med Genet* 1993;47:423-5.
- 16) Tutar HE, Ocal G, Ince E, Cin S. Premature thelarche in Kabuki make-up syndrome. *Acta Paediatr Jpn* 1994;36:104-6.
- 17) Devriendt K, Lemli L, Craen M, de Zegher F. Growth hormone deficiency and premature thelarche in a female infant with kabuki makeup syndrome. *Horm Res* 1995;43:303-6.
- 18) Kuroki Y, Katsumata N, Eguchi T, Fukushima Y, Suwa S, Kajii T. Precocious puberty in Kabuki makeup syndrome. *J Pediatr* 1987;110:750-2.
- 19) McGaughran JM, Donnai D, Clayton-Smith J. Biliary atresia in Kabuki syndrome. *Am J Med Genet* 2000; 91:157-8.
- 20) Donadio A, Garavelli L, Banchini G, Neri G. Kabuki syndrome and diaphragmatic defects: a frequent association in non-Asian patients? *Am J Med Genet* 2000; 91:164-5.
- 21) Kokitsu-Nakata NM, Vendramini S, Guion-Almeida ML. Lower lip pits and anorectal anomalies in Kabuki syndrome. *Am J Med Genet* 1999;86:282-4.
- 22) Miyake N, Harada N, Shimokawa O, Ohashi H, Kurosawa K, Matsumoto T, et al. On the reported 8p22-p23.1 duplication in Kabuki make-up syndrome (KMS) and its absence in patients with typical KMS. *Am J Med Genet A* 2004;128A:170-2.