

# FGFR2 유전자의 8번째 엑손부위의 P253R 돌연변이로 진단된 Apert 증후군 1례

<sup>1</sup>부산대학교 의학전문대학원 소아과학교실, <sup>2</sup>아주대학교병원 유전학클리닉

이영진<sup>1</sup> · 고정민<sup>2</sup> · 박성식<sup>1</sup> · 전중근<sup>1</sup>

## A Case of Apert Syndrome with a P253R Mutation on *FGFR2* Exon VIII

Young Jin Lee<sup>1</sup>, Jung Min Ko<sup>2</sup>, Seong Shik Park<sup>1</sup> and Chong Kun Cheon<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Department of Pediatrics College of Medicine, Pusan National University, Busan

<sup>2</sup>Department of Medical Genetics, Ajou University Hospital, Suwon, Korea

Apert syndrome is a rare congenital anomaly characterized by craniofacial malformations and severe symmetrical syndactyly of fingers and toes. This syndrome is caused by a genetic mutation; the S253 mutation is common, though the P253R mutation is not as frequent. Common symptoms include skeletal malformations, poor joint mobility, eye and ear problems, cleft palate, and orthodontic and other dental problems. We report a case of an infant with the common morphological features of Apert syndrome. Interestingly, she was found to have the P253R mutation in *FGFR2* exon VIII, which has been less commonly observed in Korea. A brief review of the literature is included.

**Key Words:** Apert syndrome, Craniofacial malformation, *FGFR2* gene, P253R mutation

### 서론

Apert 증후군(OMIM# 101200)은 드문 선천적 질환으로 두부와 손발의 골 및 연부조직의 성장장애로 인해 발생하며, 두개골봉합선의 조기융합은 융합된 봉합선 내에서 성장을 제한하여 두개골융합증(craniosynostosis)을 초래하고 두개골 외 특징으로 사지의 대칭적 합지증(syndactyly)을 특징으로 한다<sup>1)</sup>. Apert 증후군의 발생빈도는 약 1/70,000-1/160,000

으로 모든 두개골융합증 증후군의 가장 심한 유형으로써 전체 두개골융합증의 4.5%를 차지하며 대개 산발적으로 발생하나 드물게 상염색체 우성으로 유전되기도 한다<sup>2, 3)</sup>. 이들 돌연변이들은 특징적으로 fibroblast growth factor receptor type 2 유전자(*FGFR2*; OMIM# 176943)에 영향을 준다<sup>3)</sup>. 변이된 *FGFR2* 유전자에 의해 발생한 Apert 증후군은 현재 세계적으로 260례 정도가 보고되었으며 이중 172례가 S252W 돌연변이로써 가장 흔하고, P253R 돌연변이는 85례로 보고되어 있다<sup>4, 5)</sup>. 저자들은 부산대학교 어린이병원 유전대사클리닉 외래를 방문하였던 침두증과 양측 손발의 대칭적 합지증을 동반한 Apert 증후군 여아에서, 원인 돌연변이인 *FGFR2* 유전자의 P253R 돌연변이를 발견하여 문헌 고찰과 함께 보고하는 바이다.

접 수: 2010년 11월 3일

수정본접수: 2010년 12월 13일

게재승인일: 2010년 12월 22일

게재일: 2010년 12월 31일

책임저자: 전중근

602-739 경남 양산시 물금읍 범어리

부산대학교 의학전문대학원 소아과학교실

Tel: 055)360-3158, Fax: 055)360-2181

E-mail: chongkun72@paran.com

## 증례

생후 1개월 된 여아로 제태연령 38주 6일, 출생체중 3.7 kg, 제왕절개로 출생하였고, 출생 후 외관상 두부의 특이한 형태와 손발의 심한 합지증 등의 사지 기형으로 신체 발달 장애 및 뇌기능 장애가 의심되어 본원 외래를 방문하였다. 아버지 나이 41세, 어머니 나이 40세였고 임신 중 약물 복용이나 이환병력은 없었다. 또한 첫째 및 둘째아이 모두 정상이었으며, 가계에 특이한 기형병력은 없었다. 내원 당시 진찰 소견상 신장 56.2 cm (75백분위), 체중 5 kg (50-75백분위), 두위 38 cm (75-90백분위)이었다. 두경부 소견은 대천문은 비교적 크며, 두개골 관상 봉합선의 조기 융합이 있었다. 두부는 전후경이 짧고 상하가 길어 탑 모양이었다(Fig. 1). 앞이마는 비교적 높고 편평하며 안검열(palpebral fissure)은 아래로 처져 있었고, 눈은 양안 격리증을 보이고 있었으나 안과 검진 상 유두부종은 없었다. 귀는 낮게 위치하고 코는 짧고 넓었으며, 구개열은 없었다. 흉벽 함몰은 없었으며 청진 상 호흡음 및 심음은 정상이었고 복부 팽만이나 간, 비장 종대, 피부 발진 및 부종은 없었다. 사지에서 양손 및 양발은 대칭적으로 5개의 손가락과 발가락이 모두 합쳐진 소견이었다(Fig. 2). 신경학적 검사 상 특이소견은 없었



Fig. 1. Photograph of patient showing characteristic Apert syndrome facial features such as a high, broad forehead, lengthened vertical diameter of the head, downward slant of the palpebral fissures, and hypertelorism. We obtained formal permission from the parents to publish this facial photograph.

다. 혈액 및 뇨 검사는 이상소견 없었고, 말초 혈액 염색체 검사 결과는 정상 여성 핵형인 46,XX 이었다. 두개골 단순촬영에서 상하경이 길고 전후경은 짧으며 전두골이 돌출되고 후두골이 편평하며 관상 봉합의 융합이 확인되었다(Fig. 3). *FGFR2* 유전자의 돌연변이 여부를 확인하기 위하여 환자의 말초혈액으로부터 분리한 DNA를 이용하여 PCR-directed sequencing 방법으로 *FGFR2* 유전자검사를 시행하였으며, *FGFR2* 유전자의 8번째 엑손부위에서 점 돌연변이인 c.758C>G (p.Pr253Arg) 변이가 확인되어 Apert 증후군으로 확진하였다(Fig. 4). 생후 3개월경 두개골 조기융합으로 인한 두개골수술을 받았으며 당시 뇌압은 정상하였고, 생후 12개월경 수족부 수술을 시행 받을 예정이다.

## 고찰

Apert 증후군은 주로 두개골, 손, 발의 골 및 연부조직의 성장 장애로 인해 탑형두개(acrocephaly or oxycephaly)와 손과 발의 대칭적 합지증을 특징으로 하는 질환이다<sup>1)</sup>. 상염색체 우성 양식으로 유전되기도 하나 대부분의 경우 산발적인 돌연변이에 의하여 발생하며, 산발적으로 발생한 경우에는 증가된 부성의 나이와 연관이 있고 다음 아기가 또 이 질환에 이환될 위험성은 1%이다<sup>2)</sup>. 1995년에 Apert 증후군의 분자유전학적인 원인이 처음 확인되었고, 염색체 10p26에 존재하는 *FGFR2*의 2번째와 3번째 세포의 면역글로불린 영역의 연계사이에 인접한 아미노산을 형성하는 부위에서 S252W 또는 P253R의 특정 과오돌연변이의



Fig. 2. The gross appearance of the hand showing symmetrical complete syndactyly of all fingers.



Fig. 3. The A-P and lateral roentgenograms of the skull showing acrocephaly and premature fusion of the coronal suture.

치환이 보고되었다<sup>2)</sup>. 이중 S252W는 가장 흔한 돌연변이로서 환자의 67%에서 발생한다<sup>3)</sup>. 최근 Bochukova 등은 부분적인 *FGFR2* 결실과 *Alu* 요소의 삽입에 의해 발생한 환자를 보고하였다<sup>3)</sup>. Apert 증후군 환자의 98%는 *FGFR2*의 엑손 IIIa에서 두 개의 이형접합자 기능획득돌연변이(S252W, P253R)로 발생한다<sup>6)</sup>. 병리 기전은 변이된 유전자가 작용하여 임신 6-7주 사이에 말초 사지와 두 개부의 여러 골핵을 분리하는 비골원성 간엽조직의 이상을 초래하고 병적인 골 발육 과정을 일으키기 때문이다<sup>7)</sup>. 두개골의 조기융합, 특히 관상 봉합의 조기 융합이 일어나 기형을 유발하는데 두개골의 모양이 상하로 길고 높으며 그 정점은 대천문과 소천문 사이에 있으며 전후로 짧고 전두부는 돌출되고 후두부는 납작하며 안면은 넓고 편평하다<sup>7)</sup>. 두개 내의 용적 제한이 일어나 뇌실질의 성장에 따른 뇌척수액압이 증가하여 수두증을 동반하거나, 시력장애를 유발한

다는 보고가 있다<sup>8)</sup>. de Jong 등은 Apert 증후군 환자에 대한 20년 이상의 장기간 기능적 결과에 대한 최근 보고에서 두개내 압상승 33%, 폐쇄성 수면무호흡 31%, 시력장애 61%, 청력장애 50%의 발생빈도를 보고하였다<sup>9)</sup>. 본 증례에서는 두개내압상승 및 폐쇄성 수면무호흡은 관찰되지 않았고, 뇌간유발반응청력검사(ABR) 및 시유발전위검사(VEP)에서 모두 정상이었다. 경구개는 좁고 궁형을 이루며 구개열의 발생빈도는 25-75%로 보고된다<sup>8)</sup>. 국내에서 P253R 돌연변이는 한 증례가 보고되었고 안구돌출, 구개열 및 수두증이 있었으나<sup>10)</sup>, 본 증례에서는 안구돌출, 구개열 및 수두증은 관찰되지 않았다. 대부분의 환자에서 상악골 발육부전으로 인해 구강호흡이 관찰되고 능형의 입모양과 치아 맹출지연, 이소성 맹출이 발견된다<sup>5, 11)</sup>. 본 환자도 구강호흡과 능형의 입모양을 보였다. 이외에 올수 있는 기형으로 다지증, 주요 관절의 구축 또는 강직, 경골의 단축 또는 만곡, 요골의 양측성 결손, 익상 견갑, 위 유문부 협착, 이소성 항문, 폐 형성부전, 폐 동맥의 위축, 기관연골의 이상, 선천성 심장병, 부신기능 부전증, 다발성 신낭종, 수신증, 쌍각 자궁, 제대탈장, 복벽 탈장 등이 있을 수 있다<sup>11)</sup>. 특히 심혈관과 요로생식기계의 결함은 환자의 10%, 9.6%로 각각 보고되며 후비공협착, 기관지연골기형과 같은 하기도 이상은 40%에서 관찰된다<sup>5)</sup>. 질환의 외과적 치료 목적은 조기 융합된 두개골의 신경외과적 처치, 안면 기형 및 기능적 교정, 양안 격리증의 치료, 손과 발의 기형을 교정하는 데 있다<sup>4, 11)</sup>. 두개 및 안면기형의 수술적 치료시기에 관해서는 논쟁의 여지가 있으나 현재까지의 경향은 생후 1세 이전에 일찍 치료를 하는 것을 권유하고 있다<sup>4)</sup>.

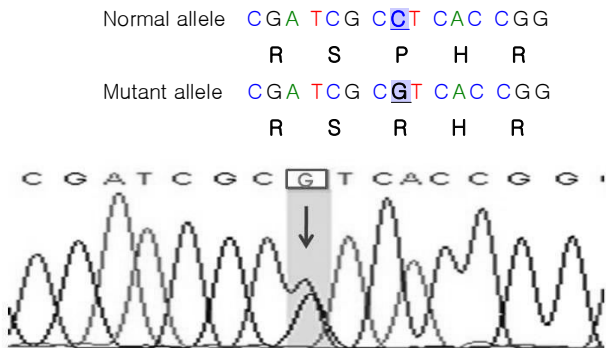


Fig. 4. A known missense mutation c.758C>G (p.P253R) in exon 8 of the *FGFR2* gene.

11). 정형외과적인 수술은 생후 2년 이내에 시행하는 것이 예후가 좋으나, 수술 후 환자가 의사 및 물리 치료사의 치료에 협조할 수 있는 연령이어야 한다<sup>11)</sup>. 이외에 소아기 이후에는 여드름, 다한증, 저색소증, 과각화증과 같은 피부질환이 동반될 수 있으므로 피부과 진찰이 필요하다<sup>12)</sup>. 최근에 *FGFR2* 돌연변이의 종류로 표현형의 예측이 가능하다는 보고가 반복되어 제시되고 있다. 유전자형과 표현형과의 관계에서 S252W 돌연변이가 보다 심한 두개골 안면 기형과 연관되고, P253R은 심한 합지증을 보이게 된다<sup>13)</sup>. von Gernet 등은 21명의 두개골 안면 수술을 시행 받은 Apert 증후군 중에서 P253R 돌연변이가 환자에서 수술 후 두개골 및 안면의 외형이 보다 나은 것을 보고하였다<sup>14)</sup>. 또한 S252W 돌연변이가 환자가 P253R 돌연변이가 환자보다 사시와 난시굴절 이상의 발생 위험성이 더욱 증가한다<sup>15)</sup>. S252W Apert 증후군 환자에서 더 심한 두개골 및 안면의 표현형을 보이는 것은 S252W 돌연변이가 대부분의 FGF 리간드 (ligand)에 대해 P253R 돌연변이보다 더 강한 결합력을 가지는 것과 연관될 것으로 추정하고 있다<sup>15)</sup>. 본 환자의 경우는 P253R 돌연변이가 있으면서 합지증과 두개골 안면 기형이 모두 심하였다. 최근에는 건강과 관련된 삶의 질 평가에서 S252W Apert 증후군 환자가 P253R 환자보다 낮은 점수를 보여 건강 관련 질적 수준이 낮음을 보고하였다<sup>16)</sup>. Apert 증후군 환자의 55.6%에서는 비정상적인 뇌 소견이 관찰 될 수 있는데 뇌실의 확장, 비정상적인 뇌량, 투명중격 저형성 또는 무형성, 해마 저형성 또는 이형성, 뇌피질이형성증 등이 있다. 하지만 Apert 증후군 환자의 정신발달은 뇌의 기형이나 수술당시의 연령과는 연관이 없고, 가정 환경과 부모 교육의 질이 가장 중요한 요인으로써 정신발달에 밀접한 관련이 있다<sup>17)</sup>. 장래에는 Apert 증후군의 비수술적인 치료가 가능할 것으로 예견되는데, *FGFR*-kinase domain의 선택적 억제제 사용이나 재조합 *Noggin*을 국소도포함으로써 두개골유합증이 예방되는 것을 동물 실험을 통해 확인하였다<sup>18)</sup>. 하지만 이들 새로운 약제의 효과에 있어서는 향후 연구가 더 필요하다. 결론적으로 국내에서 엑손 IIIa에서 S252W 돌연변이가 보고된 경우는 있으나, 본 증례와 같이 *FGFR2* 유전자의 8번째 엑손부위에서 P253R 돌연변이를 지닌 Apert 증후군 환자는 보다 적은 경우로서 비교적 전형적인 Apert 증후군의 임상 양상을 보이기에 보고하는 바이다.

## 국문초록

Apert 증후군은 두부와 손발의 골 및 연부조직의 성장장애로 인해 발생하는 선천적 질환으로 두개골의 기형과 사지의 대칭적 합지증을 특징으로 하는 드문 질환이다. Apert 증후군은 변이된 *FGFR2* 유전자에 의해 발생한다고 알려져 있으며 세계적으로 S252W 돌연변이가 가장 흔하고, P253R 돌연변이는 드물게 보고되고 있다. 국내에서는 엑손 IIIa에서 S252W 돌연변이가 보고된 경우가 있다. 본 증례에서는 두개 봉합선의 조기 융합으로 인한 두부의 특징적인 기형, 손과 발의 심한 합지증을 동반하는 전형적인 Apert 증후군 영아에서 *FGFR2* 유전자의 8번째 엑손부위에서의 P253R 돌연변이가 확인되었기에 보고하는 바이다. 향후 유전자-표현자형의 대한 연구, 발생 기전 및 치료와 관련한 분자 생물학적 연구가 더 필요할 것으로 사료된다.

## References

- 1) Ahn YS, Lee JW, Bang JK, Lee DB. Three Cases of Apert Syndrome (Acrocephalosyndactyly). J Korean Pediatr Soc 1994;37:1149-55.
- 2) Ibrahim OA, Chiu ES, McCarthy JG, Mohammadi M. Understanding the molecular basis of Apert syndrome. Plast Reconstr Surg 2005;115:264-70.
- 3) Bochukova EG, Roscioli T, Hedges DJ, Taylor IB, Johnson D, David DJ, et al. Rare Mutations of *FGFR2* Causing Apert Syndrome: Identification of the First Partial Gene Deletion, and an Alu Element Insertion From a New Subfamily. Hum Mutat 2009;30:204-11.
- 4) Kwon MK, Yun JY, Kim MR, Lee KH, Lee HR, Kim KN. A Case of Apert's Syndrome with Encephalocele and Hypogenesis of Corpus Callosum. J Korean Pediatr Soc 2001;44:832-6.
- 5) Soancă A, Ducea D, Gocan H, Roman A, Culic B. Oral manifestations in Apert syndrome: case presentation and a brief review of the literature. Rom J Morphol Embryol 2010;51:581-4.
- 6) Girisha KM, Phadke SR, Khan F, Agrawal S. S252W mutation in Indian patients of Apert syndrome. Indian Pediatr 2006;43:733-5.
- 7) Smith DW. Recognizable patterns of human malformation. 6th ed. Philadelphia: WB Saunders. Co, 2006:474.
- 8) Carneiro GV, Farias JG, Santos FA, Lamberti PL. Apert syndrome: review and report a case. Braz J Otorhi-

- nolaryngol 2008;74:640.
- 9) de Jong T, Bannink N, Bredero-Boelhouwer HH, van Veelen ML, Bartels MC, Hoeve LJ, et al. Long-term functional outcome in 167 patients with syndromic craniosynostosis; defining a syndrome-specific risk profile. *J Plast Reconstr Aesthet Surg* 2010;63:1635-41.
  - 10) Yu JE, Jeong SY, Yang JA, Park MS, Kim HJ, Yoon SH. Genotypic and phenotypic analyses of Korean patients with syndromic craniosynostosis. *Clin Genet* 2009;76:287-91.
  - 11) Kim HS, Yang PS, Kang JY, Kim OY, Ku CH, Lee HM. A Case of Apert's Syndrome (Acrocphalosyndactyly) with Fibroblast Growth Factor Receptor 2 Exon IIIa Mutation. *J Korean Pediatr Soc* 2000;43:1006-11.
  - 12) Degiovanni CV, Jong C, Woollons A. What syndrome is this? Apert syndrome. *Pediatr Dermatol* 2007;24:186-8.
  - 13) Carinci F, Pezzetti F, Locci P, Becchetti E, Carls F, Avantaggiato A, et al. Apert and Crouzon syndromes: clinical findings, genes and extracellular matrix. *J Craniofac Surg* 2005;16:361-8.
  - 14) von Gernet S, Golla A, Ehrenfels Y, Schuffenhauer S, Fairley JD. Genotype-phenotype analysis in Apert syndrome suggests opposite effects of the two recurrent mutations on syndactyly and outcome of craniofacial surgery. *Clin Genet* 2000;57:137-9.
  - 15) Jadico SK, Young DA, Huebner A, Edmond JC, Pollock AN, McDonald-McGinn DM, et al. Ocular abnormalities in Apert syndrome: genotype/phenotype correlations with fibroblast growth factor receptor type 2 mutations. *J AAPOS* 2006;10:521-7.
  - 16) Bannink N, Maliepaard M, Raat H, Joosten KF, Mathijssen IM. Health-related quality of life in children and adolescents with syndromic craniosynostosis. *J Plast Reconstr Aesthet Surg* 2010;63:1972-81.
  - 17) Yacubian-Fernandes A, Palhares A, Giglio A, Gabarra RC, Zanini S, Portela L, et al. Apert syndrome: factors involved in the cognitive development. *Arq Neuropsiquiatr* 2005;63:963-8.
  - 18) Shen K, Krakora SM, Cunningham M, Singh M, Wang X, Hu FZ, et al. Medical treatment of craniosynostosis: recombinant Noggin inhibits coronal suture closure in the rat craniosynostosis model. *Orthod Craniofac Res* 2009;12:254-62.