

COL2A1 유전자의 새로운 돌연변이에 의한 제 1형 Stickler 증후군으로 진단된 1례

서울아산병원 소아청소년병원 내분비내과¹, 의학유전학센터²

이진¹ · 정창우¹ · 김구환² · 이범희² · 최진호¹ · 유한욱^{1,2}

A Case of Stickler Syndrome Type I Caused by a Novel Variant of COL2A1 Gene

Jin Lee¹, Chang Woo Jung¹, Gu-Hwan Kim², Beom Hee Lee²
Jin-Ho Choi¹ and Han-Wook Yoo^{1,2}

¹Division of Pediatric Endocrinology and Metabolism, Department of Pediatrics

²Medical Genetics Center, Asan Medical Center Children's Hospital, University of Ulsan College of Medicine, Seoul, Korea

Stickler syndrome is a very rare connective tissue disorder. The authors of the present study describe an 11-month-old girl with high myopia, retinal abnormalities, flat nose, cleft palate, retrognathia, micrognathia, short stature and arthrogryposis. Radiological evaluation also showed irregularity of the epiphysis of the femur and tibia and spondyloepiphyseal dysplasia. Genetic analysis using a peripheral blood sample revealed a novel variant c.787G>A (p.Gly246Asp) mutation of the COL2A1 gene. This is the first Korean case with Stickler syndrome confirmed by genetic testing.

Key Words: Stickler syndrome, COL2A1, Missense mutation

서론

Stickler 증후군은 1965년에 Stickler 등^{1,2)}에 의해 처음 기술된 질환으로, 안구, 관절, 구강 안면, 청각 증상 등이 특징이다. 가장 흔한 안구 증상에는 선천성 근시, 유리체 변화, 백내장, 녹내장, 자발적 망막 박리의 고위험 등이 있다. 구강 안면 변화에는 구개열, 안면중상부 저형성, 낮은 콧등, 소하악증 등이 있다. 관절통은 소아

기에 가장 흔하며, 골관절염은 30, 40대 이후부터 나타날 수 있다. 방사선 검사에서 선천 척수골단이형성(spondyloepiphyseal dysplasia congenita, SEDC) 소견이 있을 수 있다³⁾.

현재까지 Stickler 증후군과 연관이 있는 유전자로 COL2A1, COL11A1, COL11A2, COL9A1, COL9A2가 밝혀졌으며⁴⁻⁸⁾, 순서대로 Stickler 증후군 I, II, III, IV, V형을 유발한다. COL2A1, COL11A1, COL11A2 유전자 돌연변이의 경우 상염색체 우성 유전을 하고, COL9A1, COL9A2 유전자 돌연변이의 경우 상염색체 열성 유전을 한다. Stickler 증후군 환자들은 다양한 유전적 이질성(heterogeneity)을 보이지만, 대부분의 환자들은 염색체 12q13에 위치한 COL2A1 유전자의 돌연변이를 가지고 있다⁹⁾. Stickler 증후군 I형 환자들에서 보이는 COL2A1 돌연변이의 대부분은 non-sense-mediated decay (NMD)일 확률이 높다. 반면에, COL2A1의 missense mutation (보통 glycine substitution)인 경우는 일

접 수: 2011년 11월 28일

수정본접수: 2011년 12월 9일

게재승인일: 2011년 12월 16일

게재일: 2011년 12월 31일

책임저자: 유한욱

우138-736, 서울시 송파구 풍납동 388-1
서울아산병원 소아청소년병원 내분비내과
Tel: 02)3010-3374, Fax: 02)473-3725
E-mail: hwyoo@amc.seoul.kr

반적으로 achondrogenesis type II/hypochondrogenesis, SEDC, Kniest dysplasia, spondyloperipheral dysplasia, Torrance dysplasia와 같은 저신장을 유발한다^{10, 11}).

저자들은 Stickler 증후군 환자 1례에서 *COL2A1* 유전자의 새로운 돌연변이를 증명하였기에 문헌고찰과 함께 보고하는 바이다.

증례

환자: 11개월 여아

주소: 저신장과 이형적 외모

출생력 및 과거력: 재태기간 37주 3일, 출생체중 2,880 g으로 자연분만되었던 여아로 Apgar점수는 1분에 8점, 5분에 9점이었 다. 산전 초음파 검사에서 방실중격결손이 보였다.

가족력: 환이는 30세의 어머니와 32세의 아버지 사이에서 출생 한 첫 번째 여아로 부모 양 가계에서 선천성 기형이나 유전성 질환 의 가족력은 없었다.

현병력: 산전 초음파 검사에서 방실중격결손이 보여 서울아산병 원에서 출생 후 신생아중환자실에 입원하였다. 양측 구개열, 오른 쪽 2번째 손가락과 왼쪽 4번째 손가락의 부종, 비정상적인 고관절 자세를 보였다. 심장초음파에서 atrial septal defect (ASD), ven tricular septal defect (VSD), patent ductus arteriosus (PDA) 와 함께 complete atrioventricular septal defect (AVSD) (Ras telli type A)가 있었고, 고관절 초음파에서 이상은 없었다. 생후 5개월에 AVSD Rastelli type A repair, ASD direct closure 수술 을 받았고, 생후 6개월에 승모판역류에 대한 leaflet recaptation 수술을 받았다. 생후 10개월에 성장 지연과 이형적 외모로 의학유 전학센터에 의뢰되었다.

이학적 소견: 생후 11개월에 내원한 당시 체중 6.9 kg (3백분위 수 미만), 신장 69 cm (5-10백분위수), 두위 40.6 cm (3백분위 수 미만)이었다. 환이는 붙잡고 설 수 있었고, 엄마 아빠의 단어를 말할 수 있었다. 얼굴은 납작한 콧등, 구개열, 하악후퇴, 소하악증의 소견을 보였다. 흉부 청진상 호흡음은 부드러웠고 심장에서 수술 후 남아있는 방실판막역류(atrioventricular valve regurgitation, AVVR)에 의한 left lower sternal border와 apex에서 grade 2 수축성 심잡음이 있었다. 복부에서 특이소견은 없었고 간이나 비장은 촉진되지 않았다. 양쪽 손가락에서 관절구축증(arthrogryposis) 의 소견을 보였다. 심부 건반사는 정상 범위였고 신경학적 진찰상 특이소견은 없었다.

검사 소견: 백혈구 8,000/mm³, 혈색소 12.1g/dL, 혈소판 262,000/mm³, Ca 10.1 mg/dL, glucose 82 mg/dL, protein 6.8

g/dL, albumin 4.8 g/dL, BUN 14 mg/dL, Creatinine 0.3 mg/dL, AST/ALT 37/21 IU/L, Na 140 mEq/L, K 4.0 mEq/L, Cl 105 mEq/L이었고, 소변검사에서 특이소견은 없었다. 유발전위검사에서 청력에 이상은 없었다.

방사선학적 소견: 흉부 방사선에서 심장크기가 증가된 소견이 보였고, 무릎 방사선에서 양측 대퇴골(femur)과 경골(tibia)의 골단(epiphysis)과 골간단(metaphysis)의 불규칙한 소견(irregularity)이 보였다. 척추 방사선에서는 흉추와 요추 척추체 상하부면(thoracolumbar spine body upper and lower end plate)의 중심부에 툽니자국(midline indentation)이 관찰되어 선천 척추골단이형성이 의심되었다(Fig. 1). 뇌 자기공명촬영에서 뇌 실질 내에 특이 소견은 없었다.

안과 검사: 시력은 양안 -10Dsph 였으며, 사시 등은 보이지 않았다.

유전자 검사: 환자의 말초혈액에서 genomic DNA를 뽑아 *COL2A1* 유전자에 대한 reference sequence (GenBank accession number, genomicDNA NT_029419.12와 mRNA NM_033150.2)의 염기 서열을 기준으로 53개의 exon과 인접한 intron 염기서열을 포함하는 PCR 산물을 위한 시발체를 Primer3 (<http://frodo.wi.mit.edu/cgi-bin/primer3/www.cgi>)로 제작하고, 이를 이용하여 염기서열 분석을 시행하였다. 염기서열 분석은 BigDye Terminator V3.1 Cycle sequencing ready reaction kit (Applied Biosystems, Foster, CA, USA)를 이용하여 반응하고, ABI3130xl Genetic analyzer (Applied Biosystems, Foster, CA, USA)를 이용하여 전기영동하고 분석하였다. 그 결과 *COL2A1* 유전자 10번째 엑손(exon) 부위의 787번째 코돈(codon)에서 missense mutation이 발생하여 GCT가 GAT로 전사되어 glycine 대신 aspartate를 생성하게 되는 glycine substitute가 발생하였다(c.787G>A, p.Gly246Asp) (Fig. 2). 환자의 어머니는 돌연변이를 가지고 있지 않았고, 환자의 아버지는 검사를 원하지 않아 유전자 검사는 못하였다. 환자에게서 보인 c.787G>A (p.Gly246Arg)은 Human Gene Mutation Database (HGMD; <http://www.hgmd.org>) 및 PubMed (<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/>) 검색에서 보고되지 않은 변이였으며, 콜라겐단백질의 Gly-X-Y 세 개 아미노산 나선 구조의 Glycine 변이에 해당하며, SIFT 값이 0.00 (<http://sift.jcv.org>)을 보여 질환을 야기하는 새로운 돌연변이로 판단되었다.

임상 경과: 생후 14개월에 구개열에 대한 구개성형술(palato-plasty)과 삼출성 중이염이 있어 환기관 유치술(PET insertion)을 받았다. 2세에 시행한 안과 검사에서 평편 망막(flat retina)과 색소망막 이영양증(pigmentary retinal dystrophy) 소견이 보였

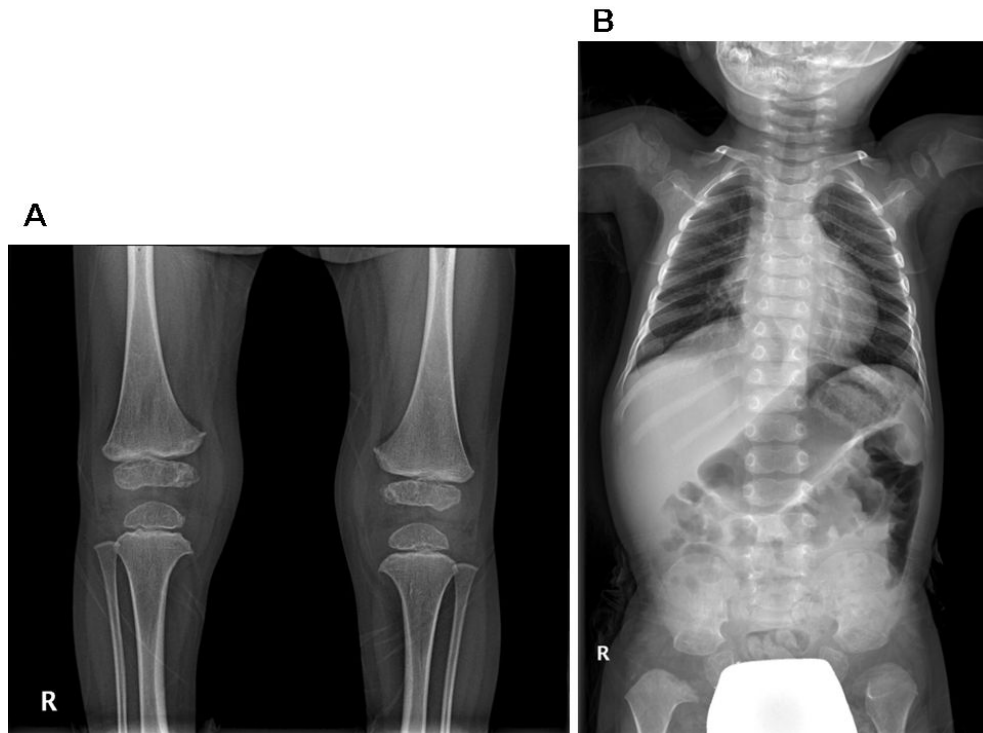


Fig. 1. (A) Irregularity of the epiphysis and metaphysis of both femurs and tibias. (B) Spondylometaepiphyseal dysplasia. Midline indentations at upper and lower end plate of thoracolumbar vertebral body.

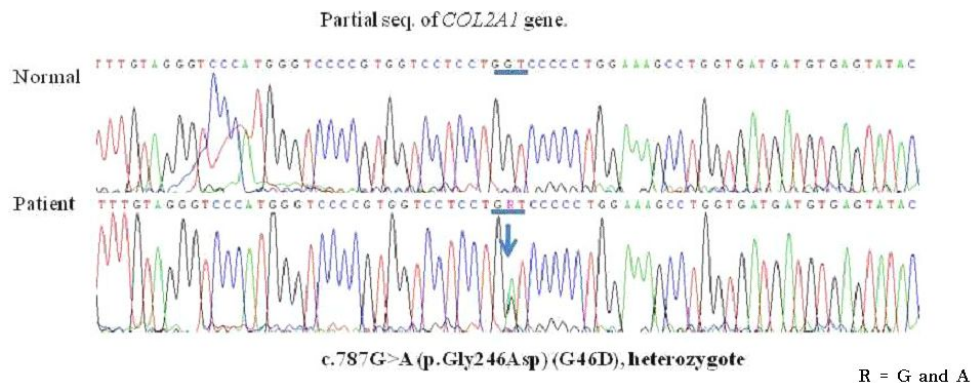


Fig. 2. Sequencing of exon 10 in the *COL2A1* gene showed a novel variant glycine substitute mutation caused by missense at nucleotide c.787 (p.Gly246Asp).

으며, 오른쪽 -11Dsph, 왼쪽 -11.5Dsph의 고도근시가 있어 안경처방을 하였다. 2세 5개월에 체중 9.4 kg (3백분위수 미만), 신장 82.5 cm (5-10백분위수), 두위 45.2 cm (3백분위수 미만)으로 신체계측 백분위수의 변화는 없었다. 향후 근시의 진행과 망막 박리의 조기발견을 위해 정기적인 안과 검사를 시행할 계획이다. 삼출성 중이염이 반복된다면 전도성 난청이 발생할 수 있어 청력 검사도 필요하겠다. 또한 방실판막역류에 대한 정기적인 외래 관찰을 할 계획이다.

고 찰

Stickler 증후군의 유병률에 대한 연구 보고는 없지만, Printzlau 등¹²⁾이 보고한 신생아의 Robin sequence 발생률을 통해 추정된 Stickler 증후군 발생률은 신생아 7,500-9,000명당 1명이었다.

국내에서는 1996년 Lee와 Kim¹³⁾의 3례가 보고되었고, 1998년 Lee 등¹⁴⁾은 생후 3일된 여아에서 거대안구증이 있었던 1례를 보고하였으며, 2011년에는 Choi 등¹⁵⁾에 의해 Stickler 증후군 환

자의 마취 경험 1례가 보고되었다. 그러나 현재까지 국내에서 유전자 돌연변이가 발견된 증례보고는 없었다. 본 증례는 *COL2A1* 유전자의 새로운(novel) 돌연변이가 발견된 Stickler 증후군에 대한 국내 최초 보고이다.

Stickler 증후군은 다양한 기관의 결체 조직 질환으로 안구, 두개 안면, 내이, 골격, 관절에 영향을 미치는 등 표현형이 매우 다양하지만, 가족 내에서는 대부분 환자간 임상 증상이 서로 비슷하다. 환자의 대다수는 1형 유리체 표현형(type 1 vitreous phenotype)을 보이고, 12q13 염색체의 II형 콜라겐을 표현하는 *COL2A1* 유전자와 관련이 있다. Nishimura 등¹⁶⁾은 missense mutation이 골격계와 비골격계 조직 표현형에 대한 정보를 제공하지 않는다고 보고하였지만, Hoornaert 등¹⁷⁾은 *COL2A1* 돌연변이가 있는 100명의 환자를 대상으로 한 연구에서 유전자 변이의 10%만이 missense mutation이었고, 망막 파괴나 박리 같은 수정체 망막 이상은 *COL2A1* 유전자 돌연변이가 있는 환자에서 통계적으로 더 많았다고 하였다. 이와 반대로 감각신경성 난청은 돌연변이가 발견되지 않은 환자에서 더 많이 관찰되었다고 하였다. 또한 missense mutation 중 5가지의 글리신 치환(glycine substitution) 돌연변이를 발견하였는데, 삼중나선구역(triple helical domain (p.201-1214))에 있는 글리신 치환은 콜라겐 삼합체(trimer)의 올바른 삼중나선 형성을 방해하여 2형 연골무형성증, 연골저형성증과 같은 치명적이거나 SEDC, Kniest dysplasia와 같은 심한 저신장이 나타나는 II형 콜라겐 장애를 유발한다고 하였다. 본 증례의 경우도 246번째 글리신 치환 missense mutation으로 출생 후부터 현재까지 3백분위수 미만의 지속적인 저신장을 보이고 있다. 따라서 환자가 1형 막형(membranous) 선천성 수정체 이상이 있고, 경한 난청이 있다면 *COL2A1* 유전자의 돌연변이를 먼저 검사해보아야 하겠다. 반면 2형 구슬형(beaded) 선천성 수정체 이상과 심각한 난청이 있다면 *COL11A1* 유전자 검사를 먼저 해보아야 하겠다. 안구증상 없이 두개 안면, 관절 증상과 난청이 있다면 *COL11A2* 유전자를³⁾, 상염색체 열성 유전을 한다면 *COL9A1*, *COL9A2* 유전자 검사를 해볼 수 있겠다^{7, 8)}.

Stickler 증후군과 유사하여 감별이 필요한 몇 가지 질환들이 있는데, 이들이 독립적인 질환인지에 대해서는 현재까지도 논란이 많다. Wagner 증후군은 망막박리가 없고, 복합 백내장(cataracta complicate)이 보편적이며 근시가 드문 질환으로 5q13-q14와 연관성이 있다. Marshall 증후군은 상염색체 우성 유전 질환으로 백내장, 근시, 수정체 이상, 중심안면 저형성증, 선천성 난청을 보인다. Weissenbacher-Zweymuller 증후군(WZS)은 Pierre-Robin sequence, 들창코(snub nose), 짧은 근위 사지(proximal limb

shortening), 덤벨 모양의 대퇴골과 상완골, 관상 척추 갈림(coronal vertebral cleft)이 있는데, Pihlajamaa 등이 WZS 환자에서 *COL11A2* 돌연변이를 보고하였다³⁾.

본 증례는 -10 디오퍼터의 고도 근시, 콧등 발육부전과 동반된 구개열, 관절병증, 저신장, 척추골단 이형성증의 방사선 소견 등의 안구, 구강안면, 골격, 관절 증상이 모두 있고, 12q13.11-q13.2에 위치한 *COL2A1* 유전자의 돌연변이가 확인되어 Stickler 증후군으로 진단하였다.

Stickler 증후군 환자는 근시와 난시에 대한 안과 검사와 교정이 필요하다. 망막 박리의 위험이 있으므로 모든 환자들은 장기간 외래 관찰을 해야 하고, 부유물이나 그림자가 보이는 경우 긴급한 안과 검사를 시행해야 한다. 망막 박리의 위험을 감소시키기 위해 예방적 망막유착술을 시행하기도 한다. 구개열 등의 중심안면부 이상이 있는 경우 위턱안면부의 검사가 필요하다. 전도성 또는 감각신경성 난청에 대한 평가도 필요하다. Stickler 증후군 환자의 지능은 정상이지만, 시력과 청력의 장애로 인해 교육을 받는 데 심각한 어려움이 있다. 따라서 환자가 특별한 도움이 필요하다는 것을 교육 관계자들에게 알려야 한다.

Pierre-Robin sequence나 구개열이 있는 신생아, 근시, 난청, 척추골단이형성증이 있는 유아, 열공망막박리(rhegmatogenous retinal detachment)의 가족력, 관절의 과운동성, 구개열, 난청과 동반된 망막박리 환자에서는 Stickler 증후군을 의심해 보아야 한다. 상염색체 우성 유전 방식의 Stickler 증후군은 표현형이 매우 다양하기 때문에 경한 증상을 가진 친척들도 슬릿 램프 검사를 포함한 정밀한 진찰을 통해 질환을 밝혀낼 수 있다. 질환에 이환된 가족구성원을 알아내는 것은 망막박리에 대한 예방적 평가와 유전 상담을 받을 수 있기 때문에 중요하다³⁾.

국문초록

저자들은 고도근시, 망막 이상, 납작한 콧등, 구개열, 하악후퇴, 소하악증, 저신장, 양쪽 손가락의 관절구축증(arthrogyryposis)이 있고, 방사선 검사상 불규칙한 대퇴골과 경골의 골단면, 척추골단 이형성증이 보이는 Stickler 증후군 환자 1례에서 *COL2A1* 유전자의 새로운 돌연변이를 국내 최초로 증명하였기에 문헌고찰과 함께 보고하는 바이다.

References

- 1) Stickler GB, Belau PG, Farrell FJ, Jones JD, Pugh DG,

- Steinberg AG, et al. Hereditary Progressive Arthro-Ophthalmopathy. *Mayo Clin Proc* 1965;40:433-55.
- 2) Stickler GB, Hughes W, Houchin P. Clinical features of hereditary progressive arthro-ophthalmopathy (Stickler syndrome): a survey. *Genet Med* 2001;3:192-6.
 - 3) Snead MP, Yates JR. Clinical and Molecular genetics of Stickler syndrome. *J Med Genet* 1999;36:353-9.
 - 4) Williams CJ, Ganguly A, Considine E, McCarron S, Prockop DJ, Walsh-Vockley C, et al. A-2-->G transition at the 3' acceptor splice site of IVS17 characterizes the COL2A1 gene mutation in the original Stickler syndrome kindred. *Am J Med Genet* 1996;63:461-7.
 - 5) Richards AJ, Yates JR, Williams R, Payne SJ, Pope FM, Scott JD, et al. A family with Stickler syndrome type 2 has a mutation in the COL11A1 gene resulting in the substitution of glycine 97 by valine in alpha 1 (XI) collagen. *Hum Mol Genet* 1996;5:1339-43.
 - 6) Vikkula M, Mariman EC, Lui VC, Zhidkova NI, Tiller GE, Goldring MB, et al. Autosomal dominant and recessive osteochondrodysplasias associated with the COL11A2 locus. *Cell* 1995;80:431-7.
 - 7) Van Camp G, Snoeckx RL, Hilgert N, van den Ende J, Fukuoka H, Wagatsuma M, et al. A new autosomal recessive form of Stickler syndrome is caused by a mutation in the COL9A1 gene. *Am J Hum Genet* 2006;79:449-57.
 - 8) Baker S, Booth C, Fillman C, Shapiro M, Blair MP, Hyland JC, et al. A loss of function mutation in the COL9A2 gene causes autosomal recessive Stickler syndrome. *Am J Med Genet A* 2011;155A:1668-72.
 - 9) Snead MP, Payne SJ, Barton DE, Yates JR, al-Imara L, Pope FM, et al. Stickler syndrome: correlation between vitreoretinal phenotypes and linkage to COL 2A1. *Eye* 1994;8:609-14.
 - 10) Richards AJ, Laidlaw M, Whittaker J, Treacy B, Rai H, Bearcroft P, et al. High efficiency of mutation detection in type 1 stickler syndrome using a two-stage approach: vitreoretinal assessment coupled with exon sequencing for screening COL2A1. *Hum Mutat* 2006;27:696-704.
 - 11) Spranger J, Winterpacht A, Zabel B. The type II collagenopathies: a spectrum of chondrodysplasias. *Eur J Pediatr* 1994;153:56-65.
 - 12) Printzlau A, Andersen M. Pierre Robin sequence in Denmark: a retrospective population-based epidemiological study. *Cleft Palate Craniofac J* 2004;41:47-52.
 - 13) Lee DE, Kim IT. Stickler's syndrome. *J Korean Ophthalmol Soc* 1996;37:559-63.
 - 14) ES L, JA K, GY J, HS C, SH P. A Case of Stickler Syndrome with Large Eyeballs. *J Korean Soc Neonatol* 1998;5:242-7.
 - 15) YH C, YS S, SY L, HJ P, GS C, BH H. An anesthetic experience in a patient with Stickler syndrome: A case report. *Anesth Pain Med* 2011;6:85-8.
 - 16) Nishimura G, Haga N, Kitoh H, Tanaka Y, Sonoda T, Kitamura M, et al. The phenotypic spectrum of COL2A1 mutations. *Hum Mutat* 2005;26:36-43.
 - 17) Hoornaert KP, Vereecke I, Dewinter C, Rosenberg T, Beemer FA, Leroy JG, et al. Stickler syndrome caused by COL2A1 mutations: genotype-phenotype correlation in a series of 100 patients. *Eur J Hum Genet* 2010;18:872-80.