

아가미귀 증후군 1예

아주대학교 의과대학 이비인후과학교실
홍정주 · 신유섭 · 김윤태 · 김철호

= Abstract =

A Case of Branchio-Otic Syndrome

Jeong Joo Hong, MD, Yoo Seob Shin, MD, Yun Tae Kim, MD, Chul-Ho Kim, MD

Department of Otolaryngology, Ajou University, School of Medicine, Suwon, Korea

Branchio-otic syndrome(BOS) is a relatively uncommon genetic malformation associated with dysmorphogenesis of the first and second branchial arches and is characterized by branchial fistulae, congenital preauricular fistulae, and anomalies of the pinnae, external, middle, and inner ears, accompanied by hearing loss. Recently, we experienced a case of BOS in a 10 years old female patient and report this case with a review of literature. 10-year-old girl presented with hearing impairment, bilateral preauricular fistula and cervical fistula. The pure tone audiometry revealed that she had 60dB sensorineural hearing loss on right side and 90dB mixed hearing loss on left. Bilateral branchial fistula was found on the neck CT scan and bilateral ossicular and cochlear abnormality combined with enlarged internal auditory canal was noted on the temporal bone CT scan. To investigate the association with EYA1 gene, we performed DNA sequencing with peripheral white blood cell and found the point mutations on Exon 7, 12 and 16 of EYA1 gene. The preauricular fistula and branchial fistula was excised surgically and hearing aid was applied on her left side. There was no sign of fistula recurrence for seven years after the surgery.

KEY WORDS : Branchio-oto-renal syndrome · Branchial cleft cyst · Hearing loss · Eyes absent protein, Drosophila.

서 론

아가미귀 증후군(Brancho-otic syndrome)은 선천성 이전부 누공, 새열 누공 및 감각신경성, 전음성 및 혼합성 난청을 특징으로 하는 증후군이다. 이는 아가미귀콩팥 증후군(Brancho-oto-renal syndrome)과 함께 상염색체 우성 형질로 유전되는 질환으로 신이상을 동반하지 않는다는 점에서 아가미귀콩팥 증후군과 차이가 있다.¹⁾

아가미귀콩팥 증후군인 경우 40,000명 중 한명 꼴로 발생한다고 알려져 있으며, 전농인 환자의 2%에서 발견 된다고

알려져 있다.²⁾ 두 가지 모두 EYA1(Drosophila eyes absent gene) 유전자의 돌연 변이에 의해서 발생한다고 알려져 있으며 아가미귀 증후군과의 유전자형 및 표현형의 관계에 대해서 현재 유전자 연구가 활발하게 진행되고 있다.³⁾

최근 저자들은 아가미귀 증후군으로 의심되는 환아를 진단하여 양측 이전부 누공과 새열 누공 절제술을 시행하는 치료를 하였으며, 알려져 있는 아가미귀 증후군을 일으키는 유전학적인 변형(EYA1) 을 관찰하였기에 문헌 고찰과 함께 보고하고자 한다.

증 례

10세 여자 환아로 양측의 청력 감소를 주소로 본원 이비인후과 외래로 내원하였다. 과거력 상 출생 시부터 양측 이전부 와 경부 누공이 발견되었고, 수 차례의 감염이 있었지만 고식

교신저자 : 김철호, 442-791 경기도 수원시 영통구 원천동 산 5
아주대학교 의과대학 이비인후과학교실
전화 : (031) 219-5262 · 전송 : (031) 219-5264
E-mail : ostium@ajou.ac.kr

적 치료 외엔 특별한 치료 받지 않고 지냈다고 한다. 가족력 상 환아의 어머니 또한 새열 누공으로 절제술을 받았으며 양측의 전음성 난청으로 보청기 착용하고 있었으며 그 외에 다른 가족에게는 이상 소견이 없었다. 시행한 순음 청력 검사에서 ISO(International Organization for Standardization) 기준으로 3분법을 시행하였을 때 우측은 60dB의 감각 신경성 난청을 좌측은 기도 청력 90dB, 골도 청력 40dB의 혼합성 난청을 보였으며(Fig. 1) 이는 출생 시부터 점진적으로 진행되는 양상을 보였다. 이학적 검사에서 양측 이개의 전상부에 누공(Fig. 2A)이 보였으며, 흉쇄 유돌근의 전연부의 아래쪽 1/3 부위에 양측 모두 대칭적으로 새열 누공이 관찰되었다(Fig. 2B). 경부 컴퓨터 단층 촬영에서 경부 누공은 인두 편도로 관을 형성하여 내부 누공이 의심되는 소견을 보였으며(Fig. 3A), 양측 고막은 정상 소견이었고 이루, 이명, 현훈 등의 증상은 없었다. 측두골 컴퓨터 단층 검사에서 양측 이소골과 와우 이형성 소견과 함께 내이도의 확장을 보였다고(Fig. 3B). 신이상의 가능성을 배제하기 위해 요검사와 복부

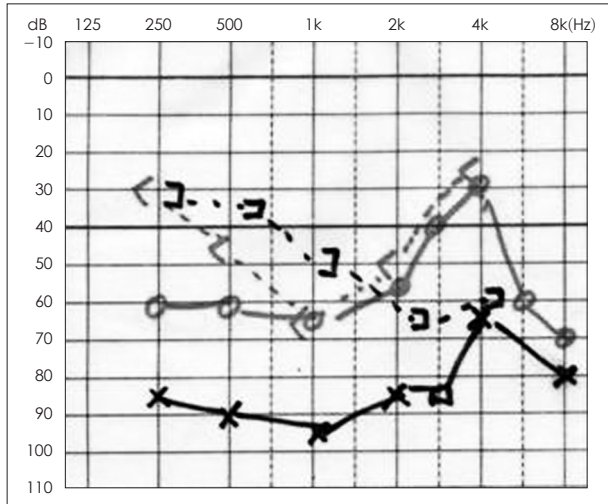


Fig. 1. Audiogram of the patient-sensorineural hearing loss(Right side), mixed hearing loss(Left side).

초음파 검사를 시행하였으나, 특이 소견은 없었다.

아가미귀 증후군과 아가미귀궁팔 증후군을 유발하는 대표적인 유전자인 EYA1 유전자와의 연관성을 알아보기 위해 환자의 말초혈액 백혈구를 DNA 추출기[QIAamp DNA blood mini kit(QIAGEN®)]를 이용해 gDNA 추출하였으며, 이미 알려진 primer 17개를 가지고 중합효소 연쇄반응(TaKaRa La taq™)을 시행하였다. DNA sequencer(ABI prism

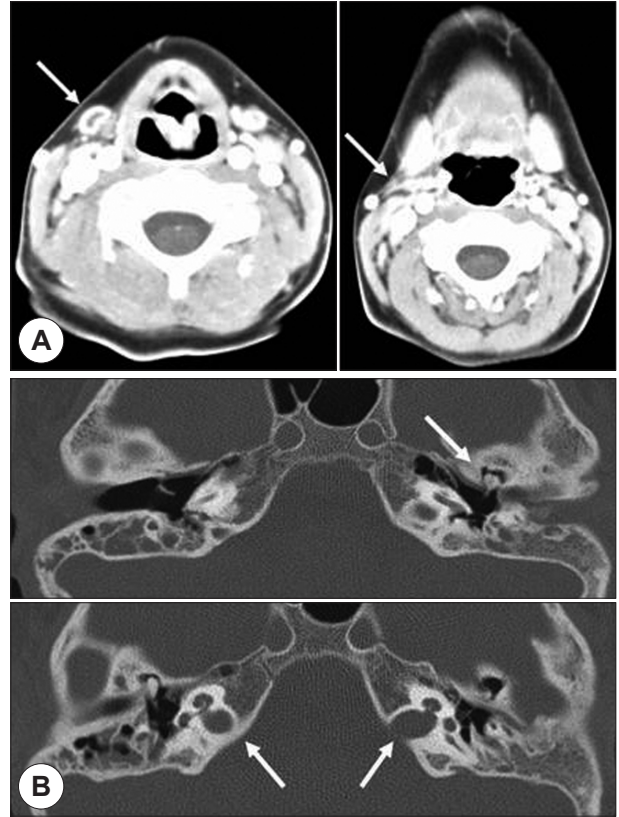


Fig. 3. A : Neck computerized tomography--Both branchial fistula. Note presence of branchial fistula tract(Left) and tonsillar opening(Right). B : Temporal bone computerized tomography. Note presence of ossicular(upper arrow), cochlear dysplasia and bulbous internal acoustic canal(lower arrows), both.

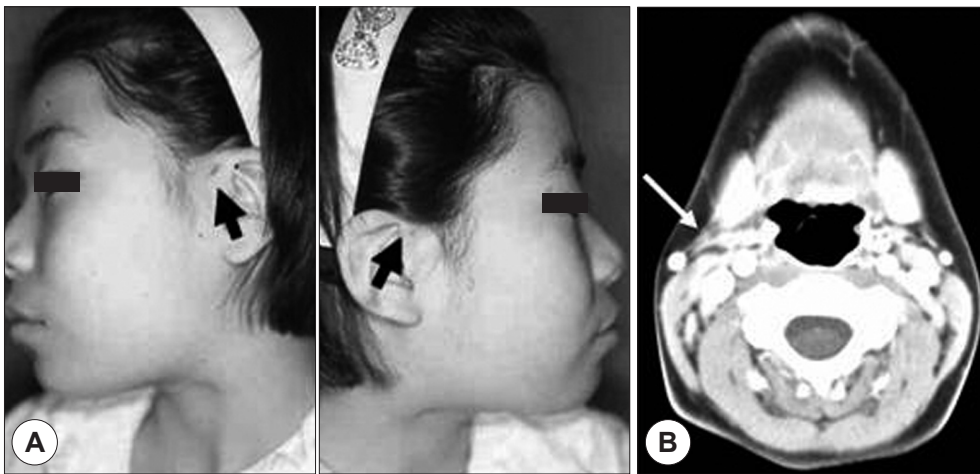


Fig. 2. A : Manifestations of Branchiootic syndrome. Preauricular sinus(arrows). B : Cervical fistula(arrows).

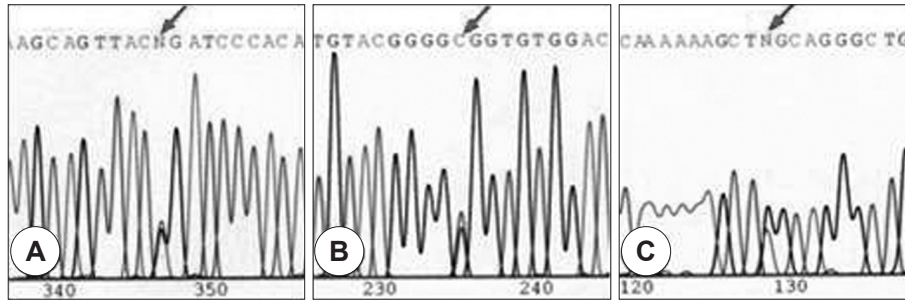


Fig. 4. Direct sequence analysis of exon 7(A861G), 12(A1326G) and 16(A1803G) of EYA1 gene. Point mutations were not. A : Exon 7. B : Exon 12. C : Exon 16.

3100)을 가지고 sequencing을 하였다. 그 결과 Exon 7번, 12번, 16번의 뉴클레오티드의 점 돌연변이를 확인하였다 (Fig. 4).

이후 양측 이천부 누공과 양측 경부 절제술을 시행하였다. 수술소견 상 경부 누공이 경동맥의 외측 상부를 따라 깊숙이 관을 형성하고 있어 편도 내측 주위에서 결찰하고 절제하였다. 병리 조직 검사에서 가중층 편평 상피 조직을 보이는 새기형 소견을 보였다.

환아는 현재 좌측에 보청기 착용 중으로 현재(수술 후 7년) 누공 절제부위에 재발 없이 외래 추적관찰 중이다.

고 찰

아가미귀 증후군은 경부 누공, 이천부 누공, 난청과 동반한 외이, 중이, 내이의 이상을 특징으로 하는 상염색체 우성으로 유전되는 질환이다. 콩팥이상과 동반될 경우 아가미귀콩팥 증후군이라 하며, 1975년에 Melnic 등이 Branchiotoic dysplasia과 Branchiotoic renal dysplasia라고 명명하여 보고하였다.¹⁾

귀이상은 외이, 중이, 내이 이상이 모두 올 수 있다. 제 1, 2 새궁(branchial arch)의 이상에 의해 이개전 누공, 소이증 등의 외이 이상이 발생할 수 있으며, 제 1 새열(branchial cleft)의 이상에 의해서는 협착, 폐쇄 등의 외이도 이상이 발생할 수 있으며, 제1 인두낭(pharyngeal pouch)에 이상에 의해 중이강 내 이상과 제1, 제2 새궁(branchial arch) 이상에 의해 이소골 이상 등의 중이 기형이 발생할 수 있으며, 와우와 세반고리반의 이형성, 형성 부전 등의 내이기형이 동반될 수 있다.⁴⁾ 본 환아에서는 측두골 컴퓨터 단층 촬영상 양측 이소골과 와우 이형성 소견과 함께 구경(bulbous)의 내이도를 보였다.

난청의 양상은 전음성 난청이 30%, 감각신경성 난청이 20%, 혼합성 난청이 50%를 차지하며,⁵⁾ 난청의 정도는 경도의 난청에서 전농까지 매우 다양하게 나타나며 양측이 서로 다른 양상의 난청을 보일 수 있다. 대개는 저음역에서 심한 양상을 보이며, 그 발생 시기는 선천성인 경우가 많지만 다

양한 시기에 나타날 수 있다고 한다. 본 환아에서도 우측은 60dB의 감각 신경성 난청을 좌측은 기도 청력 90dB, 골도 청력 40dBd의 혼합성 난청을 보였으며, 점진적으로 청력이 소실되는 양상을 보였다.

새열 누공은 제2 새열과 새궁의 폐쇄 부전에 의한 것으로 개구 부분이 피부, 편도와 이상화(pyriform sinus)에 보일 수 있으며 인두 또는 피부로의 연결 여부에 따라 누공 외에 새열낭 또는 새열동을 편측 또는 양측에서 모두 형성할 수 있다.⁶⁾ 본 환아에서는 양측 모두에서 이개전 누공과 새열 누공을 보였다.

Fraser 등은 신기형이 수집관에만 문제가 있는 경우를 아가미귀요도 증후군(Branchio-oto-urethral syndrome)이라고 따로 분류하기도 하였으나 대단위의 가족을 대상으로 한 연구에서 이는 아가미귀콩팥 증후군의 범주 내에 있는 것이라 하였다.⁷⁾

구순 구개열, 이루관 기형, 비대칭적 비 등의 안면 이상과 아가미귀 증후군이 동반된 질환으로 아가미귀안면 증후군(Branchiotoic facial syndrome)이라는 증후군이 있으며 이는 Trummer 등에 의하면 아가미귀콩팥 증후군/아가미귀 증후군과 다른 유전자의 이상에 의해 발생하는 질환으로 유전자 16q 12.1에 위치하는 SALL1 유전자의 이상에 의해 발생한다고 생각되고 있다.⁸⁾

Kumar 등은 아가미귀콩팥 증후군의 원인이 되는 유전자가 8번 염색체 장완(long arm) 13에 위치하는 EYA1 유전자임을 두 점 연쇄 분석법(two point linkage analysis)을 이용하여 유전학적으로 증명하였다.

아가미귀 증후군은 초기에는 아가미귀콩팥 증후군과 다른 질환이라 여겨졌으나⁹⁾ Abdelhak 등은 이 부분에서 다양한 형태로 유전자 연쇄를 일으키므로 다양한 임상적 표현형에 의해서 두 질환이 차이가 있을 뿐 유전학적으로는 같은 유전자에 의해서 발생하는 질환이라고 하였다.¹⁰⁾

Kumar 등은 많은 수의 아가미귀 증후군 가족을 대상으로 한 연구에서 유전자 1q 31에 두번째의 유전자가 있다는 것을 밝혔으나, 아직 아가미귀콩팥 증후군과의 연관 연구는 이루어지지 않은 상태이다.¹¹⁾ Ruf 등은 아가미귀 증후군을 가진

40명을 대상으로 한 가계도 연구에서 유전자 14q 21.3에서 q24.3 위치에 아가미귀 증후군과 연관된 세번째의 새로운 유전자가 있음을 밝혔다.¹²⁾

본 증례의 경우 아가미귀 증후군과 아가미귀공팔 증후군을 유발하는 대표적인 유전자인 EYA1 유전자의 연관을 알기 위해 환자의 말초 혈액 백혈구를 Sonia 등¹²⁾의 논문을 참조하여 이미 알려진 primer 17개를 가지고 중합효소 연쇄반응과 DNA sequencer로 sequencing을 한 결과 Exon 7번, 12번, 16번의 뉴클레오티드의 점돌연변이를 확인할 수 있었는데(Fig. 4), 이는 3개의 위치에서 모두 single nucleotide polymorphism으로 실제 표현형에서는 영향이 없는 것이다. 따라서 본 환자의 경우는 이미 알려진 EYA1 유전자의 돌연변이에는 해당되지 않는 것으로 생각되며, Kumar가 밝힌 1q 31이나¹¹⁾ Ruf가 밝힌 14q 21.3에서 q24.3위치 등에 있는 새로운 유전자형과¹²⁾ 관련이 있을 가능성이 있으며 추후 연구가 필요하다 하겠다.

이전부 누공과 새열 누공 등의 빈번한 감염이 있거나 이개기형이 있는 경우 수술적 치료를 할 수 있다. 전음성 또는 혼합성 난청이 있는 경우 측두골 전산화단층촬영을 통해 이소골, 내이와 와우의 이상유무를 파악한 후 시험적 고실개방술 및 이소골 성형술을 시행하여 청력 개선을 기대할 수 있으며 난청을 조기 진단하여 보청기를 착용함으로써 언어 발달을 최대화할 수 있다. 또한 가족력과 산전 유전자 검사를 통해서 산전관리를 효율적으로 할 수 있을 것이다.

결론적으로 아가미귀 증후군은 전이개, 새열 누공 등의 이상과 난청을 동반하는 질환으로 신이상을 동반하는 아가미귀공팔 증후군일 가능성이 있을 수 있으므로 자세한 계통적 문진, 가족력 조사, 이학적 검사 및 청력 검사, 측두골 전산화단층촬영 뿐 아니라 복부 초음파, 경정맥성 요로 조영술 등의 검사를 통해 난청과 신이상을 조기에 진단하여 치료시기가 늦지 않도록 하는 것이 중요하다고 하겠으며, 가족력과 유전자형을 미리 파악하여 산전 검사를 통해 산전관리를 하여 미리 질환을 관리할 수 있을 것이다.

또한 EYA1 유전자에 의해서 발생하는 BO/BOR 증후군의 표현형의 다양함으로 보아 여러 다른 유전자 이상이 BO/BOR 증후군과 연관이 있을 것으로 생각되며, 앞으로 여러 가지 유전자에 의해서 일어나는 증후군의 병태 생리를 좀 더 밝혀 유전 상담 뿐 아니라 분자 생물학적 진단이 정확한 진단을 가능하게 할 것으로 생각된다.

중심 단어 : 아가미귀공팔 증후군 · 새열 누공 · 난청 · EYA 유전자.

References

- 1) Fukuda S, Kuroda T, Chida E, Shimizu R, Usami S, Koda E, et al. *A family affected by branchio-oto syndrome with EYA1 mutations. Auris Nasus Larynx. 2001;28 Suppl:S7-S11.*
- 2) Fraser FC, Sproule JR, Halal F. *Frequency of the branchio-oto-renal(BOR) syndrome in children with profound hearing loss. Am J Med Genet. 1980;7:341-349.*
- 3) Vincent C, Kalatzis V, Abdelhak S, Chaib H, Compain S, Helias J, et al. *BOR and BO syndromes are allelic defects of EYA1. Eur J Hum Genet. 1997;5:242-246.*
- 4) Heimler A, Lieber E. *Branchio-oto-renal syndrome: Reduced penetrance and variable expressivity in four generations of a large kindred. Am J Med Genet. 1986;25:15-27.*
- 5) Cheong JH, Kim CH, Bak KH, Kim JM, Oh SJ. *Multiple intracranial aneurysms associated with branchio-oto-dysplasia. J Korean Med Sci. 2001;16:245-249.*
- 6) Bong JP, Lee JK, Rhim GI, Kim SS. *Melnick-Fraser Syndrome in the Same Family. Korean J Otolaryngol. 1999;42:386-389.*
- 7) Trummer T, Muller D, Schulze A, Vogel W, Just W. *Branchio-oculo-facial syndrome and branchio-otic/branchio-oto-renal syndromes are distinct entities. J Med Genet. 2002;39:71-73.*
- 8) Melnick M, Bixler D, Nance WE, Silk K, Yune H. *Familial branchio-oto-renal dysplasia: a new addition to the branchial arch syndromes. Clin Genet. 1976;9:25-34.*
- 9) Abdelhak S, Kalatzis V, Heilig R, Compain S, Samson D, Vincent C, et al. *A human homologue of the Drosophila eyes absent gene underlies branchio-oto-renal(BOR) syndrome and identifies a novel gene family. Nat Genet. 1997;15:157-164.*
- 10) Kumar S, Deffenbacher K, Marres HA, Cremers CW, Kimberling WJ. *Genomewide search and genetic localization of a second gene associated with autosomal dominant branchio-oto-renal syndrome: Clinical and genetic implications. Am J Hum Genet. 2000;66:1715-1720.*
- 11) Ruf RG, Berkman J, Wolf MT, Nurnberg P, Gattas M, Ruf EM, et al. *A gene locus for branchio-otic syndrome maps to chromosome 14q21.3-q24.3. J Med Genet. 2003;40:515-519.*
- 12) Abdelhak S, Kalatzis V, Heilig R, Compain S, Samson D, Vincent C, et al. *Clustering of mutations responsible for branchio-oto-renal(BOR) syndrome in the eyes absent homologous region(eyaHR) of EYA1. Hum Mol Genet. 1997;6:2247-2255.*
- 13) Usami S, Abe S, Shinkawa H, Deffenbacher K, Kumar S, Kimberling WJ. *EYA1 nonsense mutation in a Japanese branchio-oto-renal syndrome family. J Hum Genet. 1999;44:261-265.*
- 14) Yashima T, Noguchi Y, Ishikawa K, Mizusawa H, Kitamura K. *Mutation of the EYA1 gene in patients with branchio-oto syndrome. Acta Otolaryngol. 2003;123:279-282.*