

가족력을 동반한 Stickler 증후군에서 *COL2A1*  
유전자 돌연변이로 조기 진단한 신생아 1례조선대학교 의학전문대학원 소아청소년과학교실<sup>1</sup>,  
서울대학교 의학전문대학원 진단검사의학교실<sup>2</sup>  
김호영<sup>1</sup>·최민선<sup>1</sup>·성문우<sup>2</sup>·박성섭<sup>2</sup>·박상기<sup>1</sup>A Case of Familial Stickler Syndrome in a Newborn  
with *COL2A1* Gene MutationHo Young Kim, M.D.<sup>1</sup>, Min Seon Choi, M.D.<sup>1</sup>, Moon Woo Seong, M.D.<sup>2</sup>,  
Sung Sup Park, M.D.<sup>2</sup>, and Sang Kee Park, M.D.<sup>1</sup>Department of Pediatrics, College of Medicine<sup>1</sup>, Chosun University Hospital, Gwangju, Korea  
Department of Laboratory Medicine<sup>2</sup>, Seoul National University Hospital, Seoul, Korea

Stickler syndrome is a progressive, hereditary disorder of connective tissue caused by mutations in different collagen genes. It is characterized by distinctive ocular, auditory, skeletal and oro-facial abnormalities and associated with long-term respiratory, nutritional, and developmental difficulties. Therefore, early detection and early treatment of Stickler syndrome is very important. We reported a case of Stickler syndrome in a newborn with family history and *COL2A1* gene mutation.

**Key Words :** Stickler syndrome, *COL2A1* Protein, Mutation, Newborn

Stickler 증후군은 1965년에 Stickler에 의해 발견된 결체조직질환으로 신생아 10,000명당 1명의 빈도로 발생한다고 알려져 있으며 안구, 구강, 안면, 청각, 골격증상 등이 특징으로 나타난다.<sup>1,2</sup> 국내에서는 현재까지 6례가 보고되고 있는데 1996년 한 가족 3형제에서 발생한 증례,<sup>3</sup> 1998년 거대안구증을 동반한 1례,<sup>4</sup> 그리고 2011년 2례<sup>5,6</sup>가 보고된 드문 질환이다.

Stickler 증후군 1형은 가장 흔한 형태이고 *COL2A1* 유전자 돌연변이와 연관되며 상염색체 우성유전을 한다.<sup>7</sup>

본 증례는 제 63차 대한소아과학회 추계학술대회에서 구연 발표되었습니다.

본 논문은 2013년도 조선대학교병원 선택진료연구비에 의해 연구되었습니다.

접수 : 2014년 3월 5일, 수정 : 2014년 4월 4일

승인 : 2014년 5월 7일

주관책임자 : 박상기, 501-717 광주광역시 동구 필문대로 365

조선대학교병원 소아청소년과

전화 : 062)220-3043, 전송 : 062)227-2904

E-mail : skpark@chosun.ac.kr

Copyright© By The Korean Society of Perinatology

Stickler 증후군 1형에서는 주로 고음역대를 침범하는 정도의 감각신경성 난청이 발생하며 다른 형의 증후군에서는 더 심각한 난청이 발생한다고 알려져 있다. 안구 증상으로는 선천 근시, 백내장, 녹내장, 망막 박리 등이 있고 구강안면에서는 구개열, 소하악증, 편평한 콧등, 안면중앙 저형성이 나타난다. 방사선 검사에서 선천성 척추골단이형성증이 나타날 수 있다.<sup>8</sup>

저자들은 Stickler syndrome의 가족력이 있는 가계에서 출생한 여아에서 *COL2A1* 유전자의 돌연변이를 통해 Stickler 증후군을 신생아 시기에 조기 진단하고 추적관찰 중인 증례를 경험하였기에 보고하는 바이다.

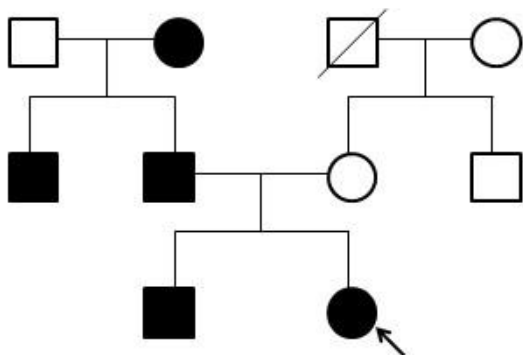
## 증      례

재태 연령 38주 출생체중 3.15 kg으로 본원 산부인과에서 제왕절개로 태어난 여아로 출생 후 소악증, 설하수, 구개

열이 있어 평가 위해 입원하였다.

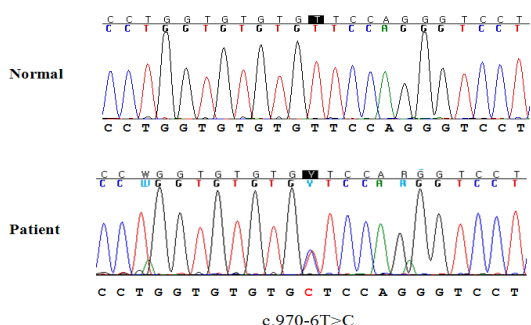
가족력에서 오빠는 출생 당시 외형적으로 특이 소견 없었으나 현재 3세로 손발이 길고 편평한 코를 가지고 있으며 생후 23개월까지 잘 걷지 못하고 다리의 변형된 모습이 관찰되고 보행장애가 있어 생후 38개월부터 보조기 착용 중이었다. 이후 지속적인 발달지연이 있고 유전자 검사에서 Type II collagenopathies, collagen type 2 alpha 1, COL2A1 mutation으로 진단받은 상태였다. 현재 엄마는 정신지체 3급이었고 임신 중에 특별한 약물 복용력은 없었다. 아빠, 삼촌, 친할머니는 척추 후만증, 퇴행성 관절병증, 요통 등 척추질환 의증으로 치료받고 있었던 상태였고 이후 시행한 유전자 검사에서 오빠와 동일한 소견이 모두에게서 발견되었다(Fig. 1).

출생 당시 아파가 점수는 1분에 10점, 5분에 10점이고 맥박수 132회/분, 호흡수 39회/분, 체온 36.2°C, 혈압 63/42 mmHg로 정상이었다. 출생체중 3.15 kg (50-75P), 신장 46 cm (10-25P), 머리둘레 34 cm (50-75P)로 정





**Fig. 3.** (A) Whole spine AP x-ray shows saw-toothed wheel appearance on thoraco-lumbar vertebral body. (B) Knee x-ray shows irregularity of the epiphysis and metaphysis on femur and tibia. These findings suggest spondyloepiphyseal dysplasia.



**Fig. 4.** Sequencing of *COL2A1* gene showed a novel unclassified variant, c.970-6T>C, (IVS15).

lagenopathies, collagen type 2 alpha 1, *COL2A1* sequence에서 proband의 novel unclassified variant, c.970-6TC, (IVS15) 발견되어 Stickler 증후군 1형으로 확진하였고, novel sequence variant 및 polymorphism은 없었다(Fig. 4).

특수젖꼭지 수유를 시도하였으나 청색증이 동반되고 호흡곤란이 있으며 식이 진행이 어려워 산소를 투여하면서 위관수유를 하였다. 비강 캐뉼라로 산소 치료를 하였으나 출생 2일째 시행한 동맥혈가스검사에서 이산화탄소 분압 (partial pressure of arterial CO<sub>2</sub>, pCO<sub>2</sub>) 67.9-72.2 mmHg로 고이산화탄소혈증이 지속되어 고유량 산소를 투여하였고 출생 2주째 성형외과에서 혀-하순 유착술을 시행하였다. 그 후 고이산화탄소혈증이 소실되고 호흡곤란도 호전되며 산소 투여 없이 특수 젖병으로 식이를 다시 진행할 수 있었다.

안과검사에서 유리체 혼탁 등의 이상소견은 발견되지 않았고 이음향방사(otoacoustic emission, OAE) 검사에서 재검사가 필요하다는 결과가 나왔으며 이것은 중이강 내의 양수로 인해 검사가 정확히 이루어지지 않았을 것으로 생각되었다. 생후 2개월째 시행한 안과 추적검사에서 -5.0 디옵터의 근시 소견이 보이나 안저 검사에서는 정상이었고 생후 4개월에 시행한 청성뇌간반응검사(auditory brainstem response test, ABRT)와 청성지속반응검사(auditory steady state response, ASSR)에서 오른쪽 감각신경성 난청이 발견되어 현재 추적관찰 중이다.

생후 8개월째 시행한 한국형 영·유아 발달검사에서 조대운동이 75점, 미세운동이 100점, 개인 사회성이 87.5점, 언어가 87.5점, 인지-적응이 100점으로 아직까지 발달에서는 이상소견 보이지 않았다.

생후 11개월째 성형외과에서 혀-하순 분리술을 시행하였고 현재 안과, 이비인후과, 성형외과 및 소아청소년과 외래에서 정기적인 추적관찰 중이다.

## 고 찰

Stickler 증후군은 결체조직, 특히 콜라겐에 영향을 주는 유전질환으로 1965년 Stickler에 의해 처음 보고 되었다.<sup>1</sup> 발병률은 신생아 10,000명당 1명의 빈도로 발생하고, 남녀 발생비율은 큰 차이가 없는 것으로 보고되고 있다.<sup>9</sup> Stickler 증후군을 유발하는 것으로 알려진 유전자는

COL2A1, COL11A1, COL11A2, COL9A1, COL9A2 등이 있고 유전자와의 관련성에 따라 각각 I형, II형, III형, IV형, V형으로 분류된다. I형, II형, III형은 상염색체 우성 유전을 하고 IV, V형은 상염색체 열성 유전을 하나 대부분은 COL2A1 유전자 변이를 하는 것으로 알려져 있으며 본 증례도 이에 해당한다.<sup>10</sup>

Stickler 증후군의 임상양상은 매우 다양하지만 주로 안구, 구강, 안면, 청각 그리고 골격증상이 특징적으로 나타난다. 출생 시부터 Pierre-Robin 증후군 양상의 기형을 보일 수 있는데, 얼굴 중앙부의 형성저하와 소하악증, 설하수를 특징으로 하며 본 증례의 환자에서처럼 신생아 시기에 구개열로 인하여 수유장애 및 호흡 곤란이 유발되어 NICU 치료가 필요한 경우도 드물지 않다. Stickler 증후군의 대부분은 성장하면서 고도근시를 보이고 유리체 변성, 녹내장, 백내장, 망막 열공 및 박리뿐만 아니라 심한 경우에는 시력 손상 및 실명을 초래할 수도 있어 주의를 요한다.<sup>11</sup> 안과적 특징 이외에 진행성의 청력 소실이 나타날 수 있는데 구개열과 높은 입천장으로 화농성 중이염이 자주 발생하고 이로 인하여 전도성 청력소실이 야기 될 수 있다. 또한 Stickler 증후군 환자의 약 40%에서 감각신경성 난청이 발병하지만 전형적으로 고음역대를 침범하므로 많은 환자들이 이상 유무를 인지하지 못하고 생활하는 것으로 알려져 있다.<sup>12</sup> 본 증례의 환자에서는 근시와 감각신경성 난청이 조기에 발견되었으나 아직까지 발달에는 큰 영향이 없는 상태로 안과 및 이비인후과에서의 지속적인 평가를 통하여 향후 실명이나 청력소실로 진행되지 않도록 주의해야 할 것으로 사료된다. 이 밖에도 일부 Stickler 증후군 환자에서 관절의 이상이 동반되어 손발 관절 모양이 변형되어 있고 두드러지고 긴 사지가 관찰되며 영아기에는 본 증례 환자의 옴짝처럼 보행 장애가 나타날 수 있으며 학령기 이후에는 관절의 강직과 동통이 점점 심해져 조기 퇴행성 관절염의 소견을 보일 수 있다.<sup>13</sup> 성장하면서 조기 퇴행성 관절의 통증이나 경직, 과 운동성이 지속되면 성인이 되어 척추 측만증, 후만증, 편평 척추 등이 호발하며 심한 요통이 유발될 수 있다.<sup>14</sup> 30-40대 이후에는 엉덩이나 무릎 관절의 치환수술이 필요할 정도로 심각하게 퇴행성 관절병증이 진행되기도 하므로 정기적인 운동 발달 평가를 시행하

여 조기에 이상 유무를 발견하여 적극적으로 치료하는 것이 중요하겠다.<sup>15</sup>

Stickler 증후군과 감별이 필요한 여러 질환 중에 대표적으로 선천성 척추골단이형성증과 Marfan 증후군이 있다. 선천성 척추골단이형성증은 심한 불균형성의 왜소증을 보이고 손과 발의 모양과 크기는 정상이나 Stickler 증후군에서는 긴 사지, 긴 체형을 보이므로 감별점이 된다.<sup>13, 16</sup> Marfan 증후군은 안면기형이 Stickler 증후군보다 드물고 수정체 전위는 흔하나 망막박리의 빈도는 더 낮은 것으로 알려져 있다.<sup>17</sup> 이외에도, Marshall 증후군, Wagner 증후군, Kniest 증후군 등이 Stickler 증후군과 유사한 표현형을 가지는 것으로 알려져 있다.<sup>11</sup>

Stickler 증후군으로 진단되었다면 여러 분야에 걸친 다각적인 추적관찰이 필요하다. 수명은 정상인과 비슷하다고 알려져 있으나 대부분의 환자에서 근시가 점차 진행되고 망막박리가 동반되어 10대 이후에는 심각한 시력장애나 실명이 올 수 있다.<sup>18, 19</sup> 따라서 조기진단이 중요하며 망막박리의 위험을 줄이기 위해 예방적으로 망막 고정술을 시행하기도 한다. 또한 주기적인 청력 평가를 하여 청력소실에 대한 조기진단 및 조기치료가 필요하다. 지능은 보통 정상이나 시력과 청력의 이상으로 인해 학습에 어려움이 발생할 수 있으므로 학습보조의 병행이 필요 할 수 있겠다.<sup>11</sup> 성장 하면서 발생할 수 있는 관절 증상에 대해 미리 대비하며 과도한 운동 및 외상에 주의해야 하겠다.

본 증례 환자는 양안 격리, 편평한 코, 소하악증, 설하수 등의 이상 소견과 함께 구개열로 인하여 호흡곤란 및 수유 곤란이 있었고 환자 오빠에게서 발견되었던 COL2A1 유전자 돌연변이가 환자에게서도 동일하게 확인되어 신생아 시기에 Stickler 증후군으로 조기 진단할 수 있었다. 구개열이 있는 신생아, 근시 및 난청이 있는 유아, 척추골단이형성증이나 관절의 과 운동성이 있는 소아, 망막박리의 가족력이 있는 경우에는 Stickler 증후군을 의심해 볼 수 있고 이에 대한 유전자 검사를 조기에 시행해서 확진하는 것이 중요하겠으며 가족 구성원들의 유전 상담도 시행해야 될 것으로 사료된다. Stickler 증후군으로 조기 진단된 경우에는 장기적인 추적관찰을 통하여 나타날 수 있는 이상소견에 대해 미리 예측을 하고 조기에 적극적인 치료를 하여 이

러한 환자들의 성장과 발달의 예후를 호전시키는데 노력해야 하겠다.

## References

- 1) Stickler GB, Belau PG, Farrell FJ, Jones JD, Pugh DG, Steinburg 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) Lee DE, Kim IT. Stickler's syndrome. J Korean Ophthalmol Soc 1996;37:559-63.
- 4) Lee ES, Kim JA, Jung GY, Choi HS, Park SH. A case of Stickler syndrome with large eyeballs. J Korean Soc Neonatol 1998; 5:242-7.
- 5) Choi YH, Shin YS, Lee SY, Pak HJ, Choi GS, Hong BH. An anesthetic experience in a patient with Stickler syndrome: a case report. Anesth Pain Med 2011;6:85-8.
- 6) Lee J, Jung CW, Kim GH, Lee BH, Choi JH, Yoo HW. A case of Stickler syndrome type I caused by a Novel variant of COL2A1 gene. J Genet Med 2011;8:125-9.
- 7) 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.
- 8) Majava M, Hoornaert KP, Bartholdi D, Bouma MC, Bouman K, Carrera M, et al. A report on 10 new patients with heterozygous mutations in the COL11A1 gene and a review of genotype phenotype correlations in type XI collagenopathies. Am J Med Genet A 2007;143:258-64.
- 9) Fraser GR, Friedmann AI, Maroteaux P, Glen-Bott AM, Mittwoch U. Dysplasia spondyloepiphysaria congenita and related generalized skeletal dysplasias among children with severe visual handicaps. Arch Dis Child 1969;44:490-8.
- 10) 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;79:44-57.
- 11) Snead MP, Yates JR. Clinical and Molecular genetics of Stickler syndrome. J Med Genet 1999;36:353-9.
- 12) Temple IK. Stickler's syndrome. J Med Genet 1989;26:119-26.
- 13) Nowak CB. Genetics and hearing loss: a review of Stickler syndrome. J Commun Disord 1998;31:437-53;453-4.
- 14) Lucarini JW, Liberfarb RM, Eavey RD. Otolaryngological manifestations of the Stickler syndrome. Int J Pediatr Otorhinolaryngol 1987;14:215-22.
- 15) Rai A, Wordsworth P, Coppock JS, Zaphiropoulos GC, Struthers GR. Hereditary arthro-ophthalmopathy (Stickler syndrome): a diagnosis to consider in familial premature osteoarthritis. Br J Rheumatol 1994;33:1175-80.
- 16) Maumenee IH. Vitreoretinal degeneration as a sign of generalized connective tissue diseases. Am J Ophthalmol 1979;88: 432-49.
- 17) Pyeritz RE, McKusick VA. The Marfan syndrome diagnosis and management. N Engl J Med 1979;300:772-7.
- 18) Liberfarb RM, Hirose T, Holmes LB. The Wagner-Stickler syndrome: a study of 22 families. J Pediatr 1981;99:394-9.
- 19) Popkin JS, Polomero RC. Stickler's syndrome (hereditary progressive arthro-ophthalmopathy). Can Med Assoc J 1974; 111:1071-6.

## = 국 문 초 록 =

저자들은 Stickler syndrome의 가족력이 있는 가계에서 출생하여 양안 격리, 편평한 코, 소하악증, 설하수, 구개열을 동반하고 이로 인해 호흡곤란 및 수유곤란을 호소하였으며 근시와 감각신경성 난청이 있었던 여아에서 COL2A1 유전자의 돌연변이를 신생아 시기에 조기 발견하여 Stickler 증후군으로 진단 후 현재 추적관찰 중인 증례를 경험하였기에 문헌고찰과 함께 보고하는 바이다.

**중심 단어** : Stickler 증후군, COL2A1 단백질, 돌연변이, 신생아