

## 작은머리증과 다발성 선천기형을 동반한 염색체 1q44 결실

인제대학교 부산백병원 소아청소년과

이정은·정종식·전가원·신종범

A Case of Chromosome 1q44 Deletion with Microcephaly  
and Multiple Congenital Anomalies

Jeong Eun Lee, M.D., Jong Sik Jung, M.D., Ga Won Jeon, M.D., and Jong Beom Sin, M.D.

Department of Pediatrics, Busan Paik Hospital, Inje University College of Medicine, Busan, Korea

The 1q terminal deletion syndrome is a rare chromosomal disorder which was first reported by Mankinen et al. in 1976. This disorder has shown to have broad and diverse clinical phenotypes. Specific phenotypes of 1q terminal deletion syndrome include microcephaly, seizures, psychomotor retardation, growth retardation, abnormalities of extremities, corpus callosum, heart and genitalia. Although this disorder has diverse clinical manifestations, almost all cases of 1q44 deletion syndrome have growth, psychomotor, and mental retardation and progressive microcephaly. The first diagnosis of 1q44 deletion syndrome in Korea was made by fluorescent in situ hybridization analysis in a 4-month-old girl with craniofacial anomalies, multiple congenital anomalies, and growth and psychomotor retardation. We report the second domestic case of 1q44 deletion syndrome with cleft palate, facial dysmorphism, single umbilical artery, foot abnormality, progressive microcephaly, growth and psychomotor retardation which was confirmed by microarray for comparative genomic hybridization. We also compare this case with previously reported cases of 1q44 deletion syndrome.

**Key Words :** Deletion 1q44, Chromosome 1, Developmental disability, Microcephaly, Oligonucleotide array sequence analysis

1번 염색체 장완 말단 결실은 1976년 처음 발표된 이후로 매우 드물게 보고되고 있으며 다양하고 특징적인 표현형들을 보인다.<sup>1</sup> 현재까지 알려져 있는 임상양상으로는 특징적인 안면이형증, 작은머리증, 경련, 정신운동지연, 성장지연, 뇌돌보 무형성이나 수두증과 같은 중추신경계의 선천성 기형, 손발, 심장, 비뇨생식계의 기형 등이 있다.<sup>2</sup> De Vries 등은 현미경으로 분석이 가능한 큰 결손이 아닌 1번 염색체 장완 말단의 초현미경적 결실이 있는 임상 표현형에 대하여 처음으로 보고하였으며 이후 microarray com-

parative genomic hybridization (CGH)가 연구에 도입되면서 특정 표현형의 핵심부위 및 후보 유전자를 밝히기 위한 많은 연구들이 시도되고 있다.<sup>3</sup> 1q44 결손 증후군의 임상양상은 다양하지만 거의 대부분의 환자가 성장지연, 정신운동지연과 진행성 작은머리증을 가지므로 진단된 환자에 대해서는 적절한 소아신경과의 협진과 함께 조기 재활치료가 필요하다. 국내에서는 2013년 안면이형증, 다발성 선천기형, 성장지연, 정신운동지연이 있는 4개월 여아에서 1q44 결손의 첫 증례가 있었으며 G-분염법으로 진단하고 fluorescent in situ hybridization analysis (FISH)로 결손 부위를 확인하였다.<sup>4</sup> 저자들은 핵형분석으로 원인 파악이 되지 않았던 작은머리증과 다발성 선천기형을 가진 환자에서 고해상도 microarray CGH를 통해 5.3 Mb의 결손을 보이는 1q44 결실 증후군을 진단한 증례를 경험하였기에

접수 : 2014년 4월 3일, 수정 : 2014년 6월 3일  
승인 : 2014년 6월 17일  
주관책임자 : 전가원, 614-735 부산광역시 부산진구 복지로75  
인제대학교 부산백병원 소아청소년과  
전화 : (051)890-6497, 전송 : (051)895-7785  
E-mail : iamgawon@hanmail.net

Copyright© By The Korean Society of Perinatology

문헌고찰과 함께 보고하는 바이다.

## 증 례

환아: 이○○ 아기, 생후 2일, 남아

주소: 다발성 선천기형 (입천장 갈림증, 단일 배꼽동맥, 작은머리증, 흔들의자 바닥발, 안면이형증)

출생력 및 현병력: 아이는 재태연령 39주 4일, 출생체중 2,060 g으로 태아 곤란증이 있어 응급 제왕 절개술로 출생하였다. 아프가 점수는 1분에 9점, 5분에 10점이었으며 출생 당시 활기찼으나 태변이 착색되어 있었고, 신체진찰에서 단일 배꼽동맥, 입천장 갈림증, 흔들의자 바닥발, 작은머리증의 다발성 선천기형이 있어 본원으로 전원되었다.

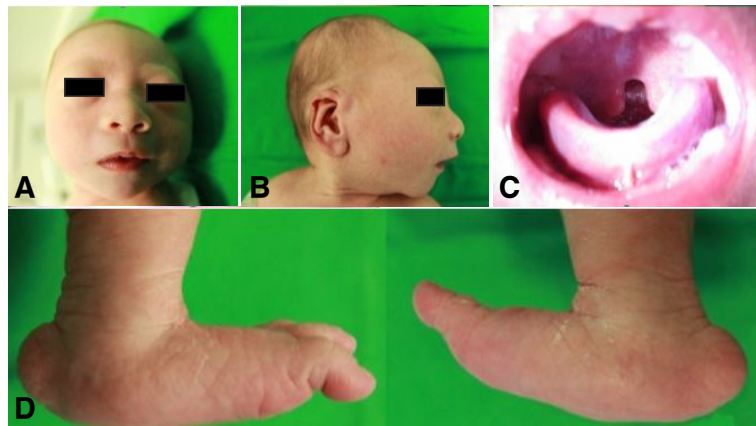
산모력 및 가족력: 산모는 23세로 첫 번째 임신이었다. 기저질환, 임신중 약물복용력 등의 특이병력 없었다. 재태연령 36주 5일에 시행한 태아 초음파 검사에서 양수과소증과 자궁내 성장지연이 진단되었고 출산 당일 태아심음자궁수축검사서 태아곤란증이 있어 응급 제왕절개술을 시행하였다.

이학적 소견: 입원 당시 활력징후는 혈압 70/46 mmHg, 맥박 144회/분, 호흡수 52회/분, 체온 36.3°C였다. 신체계측에서 체중 2.06 kg (10백분위수 미만), 신장 42 cm (10백분위수 미만), 두위 29.5 cm (10백분위수 미만)으로 대칭형 자궁내 성장지연이 있었다. 둥근 얼굴, 돌출된 관상봉

합선, 술이 적고 가느다란 머리카락, 안검열의 외상방 경사, 양안격리증, 양측 내안각 철퍼, 넓고 낮은 콧등, 뚜렷한 인중, 작은턱증, 아래턱후퇴증, 얇은 윗입술, 하향된 입꼬리의 특징적인 안면이형증을 보였으며 입천장갈림증이 동반되어 있었다. 양쪽 발은 모두 흔들의자 바닥발 모습이었다 (Fig. 1). 그 외 이학적 검사에서는 이상 소견 없었다.

검사소견: 말초 혈액검사에서 전체혈구계산, 간기능검사, 혈청 전해질 검사 및 C-반응 단백 모두 정상이었으며 혈액배양검사에서도 특이 소견 보이지 않았고 선천성 감염의 증거는 없었다. 안면이형증과 작은머리증으로 시행한 뇌 자기공명영상에서 특이 소견 보이지 않았으며 청력검사와 대사이상검사는 정상이었다. 심장 초음파검사에서 2 mm 크기의 심방중격결손이 있었고, 신장요관방광 초음파에서는 3.4 mm의 왼쪽 신우확장이 있었다. 안면이형증과 다발성 선천기형으로 시행한 말초혈액 림프구의 G-분염법을 통한 유전자 검사에서 염색체의 수적 이상은 관찰되지 않았다. 염색체의 미세한 구조적 이상 여부를 확인하기 위해 affymetrix 750K 유전자칩을 이용한 고해상도 microarray CGH를 시행하였으며 그 결과 1q44의 243,960,652-249,224,684 영역에 해당하는 5.3 Mb의 결손이 확인되었다 (Fig. 2).

진단: 아기의 특징적인 안면이형증 및 다발성 선천기형, microarray CGH에서 1q44의 5.3 Mb 결손을 근거로 1q44 결실 증후군으로 진단하였다.



**Fig. 1.** Clinical features of the patient. (A) Upslanting palpebral fissure, periorbital fullness, telecanthus, short and broad nose, flat nasal bridge, thin upper lip, downturned corners of the mouth. (B) Prominent coronal suture, sparse, fine hair, low set ear, micrognathia, retrognathia. (C) Cleft palate. (D) Rocker-bottom feet.

이정은 등 : - 작은머리증과 다발성 선천기형을 동반한 염색체 1q44 결실 -

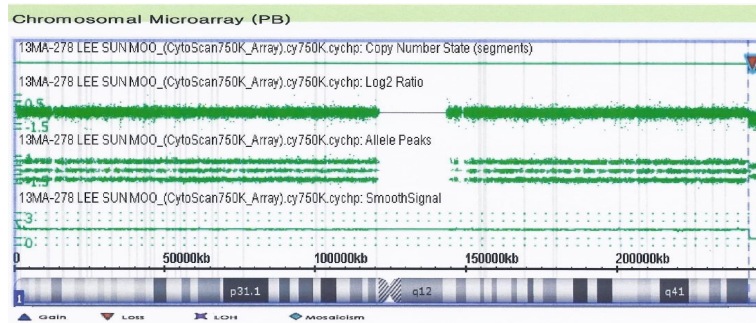


Fig. 2. Cytogenetic microarray reveals chromosome 1q44 deletion.

치료 및 경과 : 입원기간 및 외래추적 관찰 동안 환자의 활력 징후는 안정적이었고 경련은 없었으나 현재 생후 4개월로 체중, 신장, 두위 모두 3 백분위수 미만으로 따라잡기 성장이 전혀 이루어지지 않는 성장지연이 있으며 특히 두위는 거의 자라지 않아서 진행성 작은머리증의 소견을 보이고 있다. 머리 가누기가 되지 않고 눈맞춤, 사회적 미소가 없는 정신운동지연을 보이며 소아신경과와 협진 및 조기 재활치료 중이다.

## 고 찰

1q44는 6 Mb에 해당하는 1번 염색체 장완의 가장 끝 부위로 1q44 결실 증후군은 1번 염색체 장완 말단 결실의 여러 아형 중 하나이다. 1번 염색체 장완 말단의 결실은 1976년 Mankinen 등이 첫 보고를 한 이래로 매우 드물게 보고되고 있으며<sup>1</sup> 국내에서도 2013년 첫 증례가 발표되었다.<sup>4</sup> 1번 염색체 장완 말단의 결실과 연관된 임상적 표현형은 매우 다양하다. 1번 염색체 장완 말단 결실에서 보이는 임상 양상으로는 정신 지체, 뇌돌보 무형성이나 수두증과 같은 중추신경계의 선천성 기형, 경련, 작은머리증, 특징적인 안면이형증, 심장기형, 비뇨 생식기계기형 및 사지 기형 등이 있다.<sup>2</sup> 우리는 지금까지 보고된 1번 염색체 말단 결손 가운데 순수하게 1q44의 결손만 보인 17명의 환자의 임상 표현형을 본 증례와 비교하였다(Table 1). 작은머리증, 돌출된 관상봉합선, 술이 적고 가느다란 머리카락, 안검열의 외상 방 경사, 양안격리증, 넓고 낮은 콧등, 작은턱증, 아래턱후퇴증, 하향된 입꼬리 등의 특징적인 안면이형증은 대부분 동반되어 있었다. 경련은 본 증례의 환자에서는 보이지 않았

Table 1. Comparison of Our Case with Previously Reported 1q44 Deletion Syndrome<sup>12, 13</sup>

Clinical features	Previously reported patients 1q44 deletion (n=17), M/F=6:11	Our patient
Growth retardation	15/16	+
Psychomotor retardation	17/17	NA
CNS anomalies	13/16	-
CCA, thin corpus callosum	5/15	-
Seizure	15/17	-
Craniofacial		
Microcephaly	15/17	+
Prominent metopic suture	2/3	+
Sparse, fine hair	2/3	+
Hypertelorism	6/12	+
Upslant palpebral fissure	3/4	+
Short, broad nose, flat nasal bridge	10/15	+
Low set/dysplastic ear	9/15	+
Abnormal palate	1/3	+
Downturned corners of the mouth	2/3	+
Micro/retrognathia	2/3	+
Extremities		
Abnormal hands	5/15	-
Abnormal feet	6/16	+
Others		
Cardiac anomaly	3/3	+
Genital anomaly	4/13	-
Kidney, urine pathway anomalies	2/2	+

Number of patients having the feature/number of patients examined as to the feature

Abbreviations : NA, not available; CNS, central nervous system; CCAs, corpus callosal abnormalities

지만 대부분 환자들에서 동반되어 있었으며 특히 뇌돌보 무형성 등의 중추신경계의 선천성 기형이 있는 경우는 거의 다 경련이 동반되었다. 본 증례는 중추신경계의 기형은 없었지만 외래에서 추적관찰을 하면서 경련이 발생하는지 여부에 대한 주의 깊은 관찰이 필요할 것으로 생각된다.

1q43q44 결손과 관련하여 작은머리증, 뇌돌보 무형성증 그리고 경련의 병인을 밝히려는 시도는 Hill AD 등에 의해 시작되었다. Hill 등은 1q 말단 결실을 보이는 7명의 환자에서 작은머리증의 표현형과 관련되는 2 Mb의 핵심부위를 밝혔으며 이 부위에 포함되는 후보유전자는 PLD5, CEP170, SDCCAG8, AKT3, 그리고 ZNF238이었다.<sup>5</sup> 뒤이어 Boland 등은 작은머리증과 뇌돌보 무형성증을 가진 6명의 1q42q44 결손을 가진 환자들을 통해 후보 유전자 AKT3와 ZNF238이 포함되는 1.2 5Mb 크기의 핵심부위를 보고하였다.<sup>6</sup> 또한 van Bon 등은 13명의 1q43q44 결손을 보인 환자들을 통해 뇌돌보 무형성에만 국한되는 360 kb 핵심부위와 4개의 후보유전자 Clorf100, ADSS, Clorf101, PNAS-4를 보고하였으나 AKT3 유전자는 포함되지 않았으며 이전의 Hill 등과 Boland 등이 제안한 핵심 부위와는 겹쳐지지 않는 것으로 나타났다.<sup>7</sup> 이후 Poot M 등은 작은머리증과 뇌돌보 무형성증을 가진 단일 환자의 4.8 Mb 크기의 결손부위를 밝힘으로써 이전의 연구들과는 상반되는 핵심부위를 제안하였다.<sup>8</sup> 이후 Orellana, Caliebe, Ballif 등도 작은머리증과 뇌돌보 무형성의 표현형에 관여하는 핵심구역과 후보유전자를 제안하였으나 아직까지 일치되는 핵심부위와 후보유전자에 있어서는 논란의 여지가 있다.<sup>9-11</sup>

Thierry 등은 1q44 미세결실을 가진 11명의 환자에서 microarray CGH 분석을 통해 지적장애와 경련의 임상양상에 관여하는 3가지 후보유전자들을 발표하였으며 두 개의 암호화 유전자인 HNRNPU와 FAM36A, 하나의 비암호화 유전자인 NCRNA0020를 제안하였다.<sup>12</sup> 현재까지 1번 염색체 말단 결손과 관련하여 여러 연구에서 각각의 표현형에 관여하는 핵심부위 혹은 후보 유전자들을 밝히기 위한 노력이 이루어져 왔으나 각 연구마다 핵심부위와 후보 유전자가 일치하지 않고 상반된 결과를 나타내며 아직까지 정확한 유전자형-표현형 상관관계는 밝혀지지 않았다.

본 증례에서는 5.3 Mb 크기의 결실이 있으며 이 부위에 포함된 핵심 Online Mendelian Inheritance In Man (OMIM) 유전자로는 ADSS, DES12, COX20, KIF26B, AHCTF1, ZNF124, ZNF496, NLRP3, ORI3GL, FAM36A가 있다. 본 증례에서 보이는 임상 표현형은 이전의 증례들에서 보인 것과 비슷하지만 다른 증례들과 달리 경련은 없었으며 뇌돌보 무형성증이나 수두증과 같은 중추신경계의 선천성 기형도 없었다. 그러나 결실 부위는 2개의 zinc finger인 ZNF124, ZNF496가 포함되어 있으며 zinc finger는 정신지연과 연관되어 있는 것으로 보고 있어 향후 이 환자의 정신발달지연에 대한 주의 깊은 추적관찰이 필요하다.<sup>13,14</sup>

염색체 말단 결손의 상당수는 부모의 염색체의 전좌에 기인한다. 부모 중 염색체 전좌가 있을 경우 향후 출생하는 아이에서도 유전적 결함이 재발할 가능성이 비교적 높으며, 부모의 염색체가 정상일 경우 재발 가능성은 낮다.<sup>4</sup> 따라서 부모의 염색체 검사를 하면 향후 임신에서의 재발 가능성에 유전상담이 가능하다. 그러나 이 환자에서는 부모가 더 이상 임신을 원하지 않아 부모의 염색체 검사를 시행하지 않았다. 또한 microarray CGH는 낮은 수준의 모자 이시즘은 검출할 수 없기 때문에 환자에서 모자이시즘 가능성을 완전히 배제할 수는 없다.

1q44 결손 증후군은 이환 된 대부분 아이들이 진행하는 작은머리증과 함께 성장지연, 정신운동지연을 동반하는 유전질환으로 저자들은 국내에서 두 번째 증례를 경험하였기에 문헌고찰과 함께 이를 보고하는 바이다.

## References

- 1) Mankinen CB, Sears JW, Alvarez VR. Terminal (1)(q43) long-arm deletion of chromosome no. 1 in a three-year-old female. *Birth Defects Orig Artic Ser* 1976;12:131-6.
- 2) van Bever Y, Rooms L, Laridon A, Reyniers E, van Luijk R, Scheers S, et al. Clinical report of a pure subtelomeric 1qter deletion in a boy with mental retardation and multiple anomalies adds further evidence for a specific phenotype. *Am J Med Genet A* 2005;135:91-5.
- 3) De Vries BB, Knight SJ, Homfray T, Smithson SF, Flint J, Winter RM. Submicroscopic subtelomeric 1qter deletions: a recognisable phenotype? *J Med Genet* 2001;38:175-8.
- 4) Cho JH, Song ES, Kim HN, Oh BS, Choi YY. A case of chro-

- mosome 1q44 deletion: the first report in Korea. Korean J Pediatr 2014;57:292-6.
- 5) Hill AD, Chang BS, Hill RS, Garraway LA, Bodell A, Sellers WR, et al. A 2-Mb critical region implicated in the microcephaly associated with terminal 1q deletion syndrome. Am J Med Genet A 2007;143A:1692-8.
  - 6) Boland E, Clayton-Smith J, Woo VG, McKee S, Manson FD, Medne L, et al. Mapping of deletion and translocation breakpoints in 1q44 implicates the serine/threonine kinase AKT3 in postnatal microcephaly and agenesis of the corpus callosum. Am J Hum Genet 2007;81:292-303.
  - 7) van Bon BW, Koolen DA, Borgatti R, Magee A, Garcia-Minaur S, Rooms L, et al. Clinical and molecular characteristics of 1qter microdeletion syndrome: delineating a critical region for corpus callosum agenesis/hypogenesis. J Med Genet 2008;45:346-54.
  - 8) Poot M, Kroes HY, V D Wijst SE, Eleveld MJ, Rooms L, Nieuvestein RA, et al. Dandy-Walker complex in a boy with a 5 Mb deletion of region 1q44 due to a paternal t(1;20)(q44;q13.33). Am J Med Genet A 2007;143A:1038-44.
  - 9) Caliebe A, Kroes HY, van der Smagt JJ, Martin-Subero JJ, Tönnies H, van 't Slot R, et al. Four patients with speech delay, seizures and variable corpus callosum thickness sharing a 0.440 Mb deletion in region 1q44 containing the HNRPU gene. Eur J Med Genet 2010;53:179-85.
  - 10) Ballif BC, Rosenfeld JA, Traylor R, Theisen A, Bader PI, Ladda RL, et al. High-resolution array CGH defines critical regions and candidate genes for microcephaly, abnormalities of the corpus callosum, and seizure phenotypes in patients with microdeletions of 1q43q44. Hum Genet 2012;131:145-56.
  - 11) Orellana C, Roselló M, Monfort S, Oltra S, Quiroga R, Ferrer I, et al. Corpus callosum abnormalities and the controversy about the candidate genes located in 1q44. Cytogenet Genome Res 2009;127:5-8.
  - 12) Thierry G, Bénateau C, Pichon O, Flori E, Isidor B, Popelard F, et al. Molecular characterization of 1q44 microdeletion in 11 patients reveals three candidate genes for intellectual disability and seizures. Am J Med Genet A 2012;158A:1633-40.
  - 13) Lossi AM, Laugier-Anfossi F, Depetris D, Gecz J, Gedeon A, Kooy F, et al. Abnormal expression of the KLF8 (ZNF741) gene in a female patient with an X; autosome translocation t(X;21)(p11.2;q22.3) and non-syndromic mental retardation. J Med Genet 2002;39:113-7.
  - 14) Shoichet SA, Hoffmann K, Menzel C, Trautmann U, Moser B, Hoeltzenbein M, et al. Mutations in the ZNF41 gene are associated with cognitive deficits: identification of a new candidate for X-linked mental retardation. Am J Hum Genet 2003;73:1341-54.
  - 15) Hiraki Y, Okamoto N, Ida T, Nakata Y, Kamada M, Kanemura Y, et al. Two new cases of pure 1q terminal deletion presenting with brain malformations. Am J Med Genet A 2008;146A:1241-7.

## = 국 문 초 록 =

1q44 결실 증후군은 1번 염색체 장완 말단 결실의 여러 아형 중 하나로 안면이형증, 작은머리증과 다발성 선천기형을 보이는 드문 유전 질환이다. 작은머리증, 경련, 정신운동지연, 성장지연, 특징적인 안면이형증, 중추신경계 기형, 손발, 심장, 비뇨생식기계 기형 등의 다양한 표현형이 있으나 거의 대부분의 환자가 진행하는 작은머리증과 함께 성장지연, 정신운동지연을 동반하는 유전질환으로 저자들은 국내에서 두 번째 증례를 경험하였기에 문헌고찰과 함께 이를 보고하는 바이다.

**중심 단어** : 1q44 결실, 1번 염색체, 작은머리증, 정신운동지연