

A Case of Chromosome 7q34 Deletion in an Infant with Hypothalamic Hamartoma and Biliary Atresia

Jin Kyoung Lee, MD,
Sung-Hoon Chung, MD, PhD,
Yong-Sung Choi, MD, PhD,
Chong-Woo Bae, MD, PhD

Department of Pediatrics, Kyung
Hee University School of Medicine,
Seoul, Korea

The chromosome 7q terminal deletion is a rare chromosomal disorder. It was first described in 1968 and has shown to have diverse clinical phenotypes. In this report, the phenotypes include growth retardation, bulbous nasal tip, microcephaly, abnormal ears, and hearing loss. In addition, we report on a new case of 7q34 deletion presenting with hypothalamic hamartoma and biliary atresia with a review of associated literatures.

Key words: Chromosome 7q34 deletion, Hypothalamic hamartoma, Biliary atresia

서론

7q34 결실은 7번 염색체 장완 말단 결실 중 하나로 드문 유전 질환이다. 1968년에 De Grouchy J에 의해 처음으로 보고된 이후 다양한 표현형들이 보고 되었다.^{1,2} 7번 염색체 장완의 결실과 관련하여 지금까지 보고된 임상양상으로는 성장저하, 발달장애, 경련, 소두증, 귀 기형, 구순구개열, 천골 형성이상, 완전 전뇌증, 청력손실, 원발성 무월경 등이 보고되었으나,²⁻⁴ 시상하부 과오종이나 담도 폐쇄가 동반되어 보고된 적은 없다.

시상 하부 과오종은 흔하지 않은, 양성 선천성 종양으로 약물에 반응하지 않는 경련, 혹은 이른 사춘기 등이 주로 나타나는 것으로 알려져 있다.⁵ 신생아의 담도 폐쇄 역시 드문 진행성 질환으로, 원인은 명확히 밝혀져 있지 않으나, 신생아 담즙정체의 흔한 원인이다. 증상으로는 황달과 진한 소변, 색깔이 옅은 변 등이 나타난다.⁶

본 증례에서는 자궁 내 성장지연, 소두증, 선천성 심장 이상, 시신경 손상, 청력 손실 외에도 시상하부 과오종과 담도 폐쇄가 동반된 7q34 결실 증례를 경험하였기에 이를 문헌 고찰과 함께 보고하고자 한다.

증례

환아: 최○아, 여아

주소: 극소 저체중 출생아

출생력 및 현병력: 환아는 타 병원에서 재태기간 36주 6일, 출생체중 1,420 g으로 특별한 분만 손상 없이 자연분만으로 태어났다. 아프가 점수는 1분 6점, 5분 8점이었고, 미숙아와 극소 저체중 출생아에 대한 검사 및 처치 위해 본원으로 전원되었다.

산모 병력 및 가족력: 산모의 특이 병력은 없었다. 세 번째 임신이었고, 둘째 아기였으며, 첫째 아이는 정상이며, 유산의 과거력이 한번 있었다. 유전 질환 및 기타 질환의 가족력은 없었다.

이학적 소견: 입원 당시 생체 징후는 혈압 75/45 mmHg 맥박수 145회/분, 호흡수 38회/분, 체온 37.5℃, 산소포화도 97% 였으며, 신체 계측 결과 키 40.0 cm (<10 백분위수), 체중 1,420 g (<10 백분위수), 머리둘레 27 cm (<10 백분위수)으로 대칭형 자궁 내 성장지연이 확인되었다. 신

Received: 26 August 2016
Revised: 20 September 2016
Accepted: 17 October 2016

Correspondence to

Chong-Woo Bae, MD
Department of Pediatrics, Kyung Hee
University Hospital at Gangdong,
892 Dongnam-ro, Gangdong-gu,
Seoul 05278, Korea
Tel: +82-2-440-6130
Fax: +82-2-440-7175
E-mail: baecw@khnmc.or.kr

Copyright© 2016 by The Korean Society of
Perinatology

This is an Open Access article distributed
under the terms of the Creative Commons
Attribution Non-Commercial License
(<http://creativecommons.org/licenses/by-nc/4.0/>), which permits unrestricted
non-commercial use, distribution, and
reproduction in any medium, provided
that the original work is properly cited.

체검사에서는 둥글고 납작한 코 끝, 양쪽 큰 귀와 작은 턱이 관찰되었으며(Fig. 1), 청진 시 호흡음은 깨끗하였으나 흉골좌연을 따라 수축기 심잡음이 Grade I로 청진되었다. 복부는 부드럽고 장음도 정상이었으며, 간이나 비장은 촉진되지 않았다. 신경학적 검사에서 흡철 반사는 정상이었으나, 모로 반사가 비교적 약하게 대칭적으로 관찰되었고, 근 긴장도에서는 전체적 긴장 항진 상태가 관찰되었다.

검사소견: 입원 당시 시행한 혈액 검사에서 백혈구 $13,980/\mu\text{L}$ 혈액색소 21.2 g/dL , 적혈구 용적률 58.2% , 혈소판 $154,000/\mu\text{L}$ 이었고, 동맥혈 가스분석 및 C-반응 단백 수치는 정상이었다. 출생 2일째 시행한 혈액검사에서는 알라닌 아미노기 전달효소(aspartate aminotransferase, AST)는 10 IU/L 로 정상 소견이었으나, 아스파르트산 아미노기 전달 효소(alanine aminotransferase, ALT)가



Fig. 1. Facial appearance of the patient showing small jaw, bulbous nasal tip and big ear.

57 IU/L 로 약간 증가하였고, 총 빌리루빈 10.6 mg/dL , 직접 빌리루빈 1.3 mg/dL 이었다. 출생 7일에 시행한 신생아 대사이상 검사(Tandem mass spectrometry for metabolic disease)에서 이상 소견 없었으며, TORCH complex 검사 및 소변 cytomegalovirus culture 모두 음성으로 확인되었다.

치료 및 경과: 생후 3일에 직접 빌리루빈이 2.5 mg/dL 로 상승하여 이후 URSA[®] (20 mg/kg/day)를 지속적 경구 투여하였으나, 환자의 직접 빌리루빈 수치는 2.0 mg/dL 이상으로 지속적 유지되었다. 환자의 입원 기간동안 총 빌리루빈과 직접 빌리루빈 수치 변화는 Fig. 2에서 나타내었다. 출생 5일에 25-deoxy vitamin D 수치가 14.2 ng/mL 로 감소되어 있어 비타민 D경구투여를 시작하였다.

입원 이후에도 지속적으로 근 긴장 항진 상태가 유지되어, 출생 8일에 뇌 자기공명검사를 시행하였고 1 cm 크기의 둥그런 모양의 시상하부 과오종이 발견되었다(Fig. 3). 시상하부 과오종 및 환자의 형태학적 이상 소견 및 성장 지연의 원인 감별을 위해 출생 15일에 시행한 염색체 결과에서 7번 염색체 장완 말단의 결실($7q34$)이 확인되었으며(Fig. 4), 출생 18일 촬영한 복부초음파에서는 수축된 담낭이 확인되었다. 같은 날 시행한 심장초음파에서는 경한 좌폐동맥 협착소견이 있었다. 출생 48일에 시행한 시각유발 전위 검사에서는 양안의 파형 모두 편평한 소견으로 시신경 손상 가능성이 있었으며, 뇌 줄기 청각유발 전위 검사 결과에서는 왼쪽 청력 손실을 시사하는 소견이 관찰되었다.

환아는 직접 빌리루빈 수치의 상승과 함께 생후 21일부터 무담즙성(acholic)변을 보기 시작하여, 담도 폐쇄가 의심되었다. 출생 60일에 시행한 간담도 스캔 결과(Fig. 5), 90분 영상 및 4시간 지연

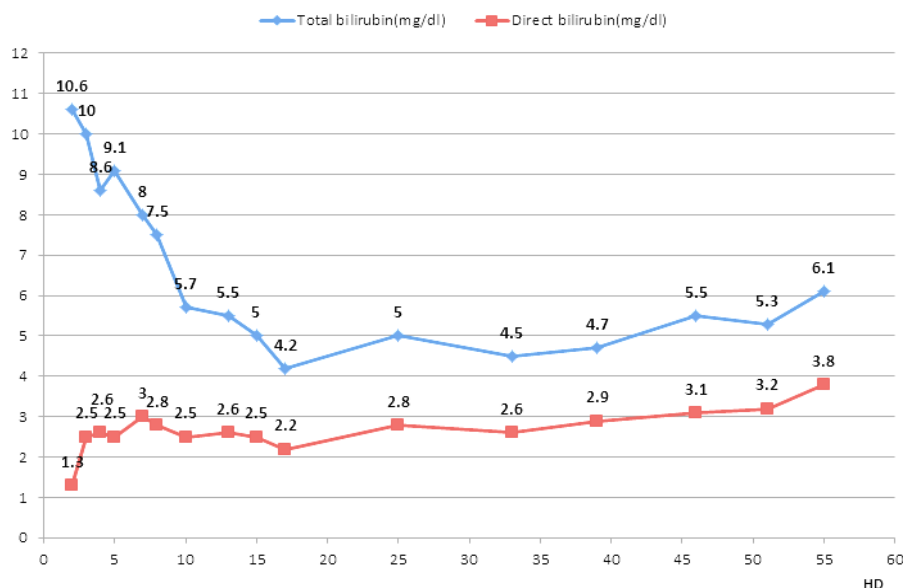


Fig. 2. Total bilirubin and direct bilirubin data graph. HD, hospital day.

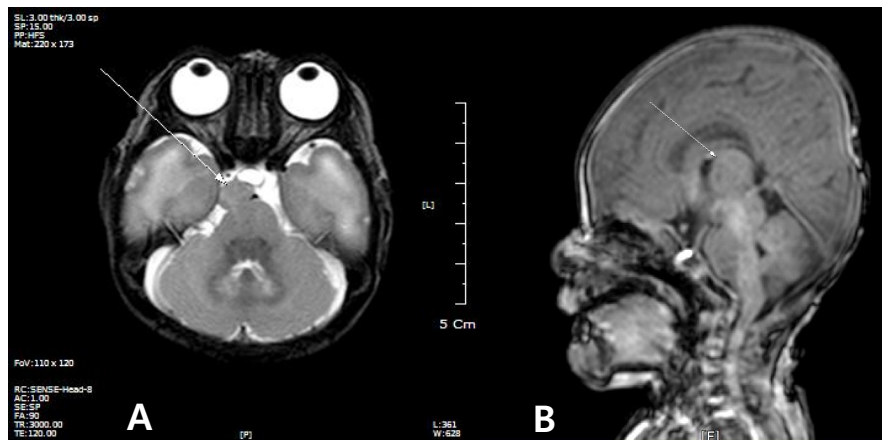


Fig. 3. Patient's MRI T2W axial image (A), T1W sagittal image (B) showing a 1 cm in size, iso-intensive round lesion at right suprasellar cistern, connected to right hypothalamus.

영상에서도 담낭이 관찰되지 않으며, 간 조직에서의 배출이 현저히 감소되어 있고, 장내로의 배출이 4시간 까지도 관찰되지 않는 것을 알 수 있었다. 따라서 임상적 증상으로 의심하였던 담도 폐쇄를 스캔결과에서도 확인하였다. ALT는 지속적 상승을 보여 출생 46일에 최대 142 IU/L까지 상승되었으며, 정상 수치로 유지되었던 AST도 출생 46일부터 46 IU/L으로 상승되어, 퇴원 전 출생 55일에는 80 IU/L까지 상승되었다.

환아의 생체 징후와 관련하여서는 생후 4일부터 7일까지는 기계 환기를 필요로 하였으나 생후 10일 이후부터 산소공급 없이 생체 징후 안정화 되었으며, 생후 23일에 정맥영양 없이 완전 수유가 가능해졌다. 생후 36일까지 보육기 안에서 치료하였다.

환아 생체 징후 양호하고 체중 증가되었으며, 수유량도 증가하여 생후 61일에 몸무게 2,310 g으로 수술을 위해 타 병원으로 전원하였다. 출생 63일에 타 병원에서 Kasai 문맥 창자 연결술(porto-enterostomy)을 시행 받았으며, 현재는 출생 이후 지속되는 근긴장도 항진에 따른 재활 치료를 진행하고 있다.

고찰

시상하부 과오종은 드문 양성 선천성 종양으로 알려져 있으며, 이로 인해 주로 약물에 반응하지 않는 경련 혹은 이른 사춘기 등이 발생하는 것으로 알려져 있다.⁷ 또한 시상하부 과오종이 있는 경우의 5%에서 팔리스타-홀 증후군이 동반된다.⁵ 팔리스타-홀 증후군은 시상하부 과오종을 포함하여 다지증, 갈린 후두개, 항문 막힘 등이 동반되어 있는 증후군이나, 본 증례에서는 시상하부 과오종 외의 다지증이나 갈린 후두개와 같은 다른 표현형들은 나타나지 않았다. 팔리스타-홀 증후군과 관련하여 몇몇의 경우에서 7번 염색체 단완, 7p13에 위치하는 *GLI3* gene mutation과 연관되어 있다

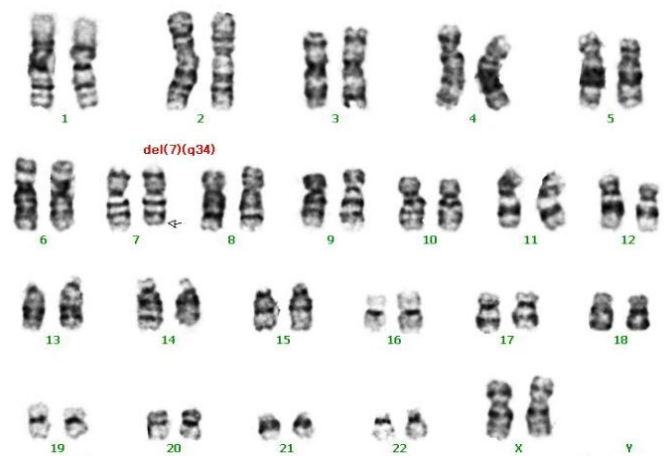


Fig. 4. Patient's peripheral blood chromosome analysis. The arrow at chromosome 7 indicates the breakpoints.

고 알려져 있으나,^{8,9} 시상하부 과오종과 7번 염색체 장완 말단 결실이 관련되어 보고된 적은 없다.

담도 폐쇄도 드문 질환으로, 신생아 담즙 정체의 흔한 원인이다. 담도의 일부 또는 전부가 폐쇄되어 담즙을 장관으로 배출하지 못하기 때문에, 황달, 색이 옅은 대변, 짙은 소변 등의 증상이 나타난다. 또한 담도 폐쇄는 본 증례의 환아와 같이 비타민 D의 부족이 동반될 수 있다.¹⁰ 병인은 명확히 밝혀져 있지 않으나, 최근 여러 가지 유전자와의 관련성이 연구되고 있으며,⁶ 염색체와 관련하여서는 11번과 22번 염색체의 이상과 동반된 증례보고가 있다.^{11,12}

본 증례에서는 시상하부 과오종과 담도 폐쇄가 7번 염색체 결실이 있는 환자에서 동반되었다. 7번 염색체 장완 말단 결실 역시 매우 드물지만, 1968년 De Grouchy 등에 의해 처음 보고된 이후 다양한 표현형들이 보고되고 있다.¹² 우리나라에서는 현재까지 세 번의 증례가 보고 되었으며, 1992년도에 보고된 증례는 7q32→7qter

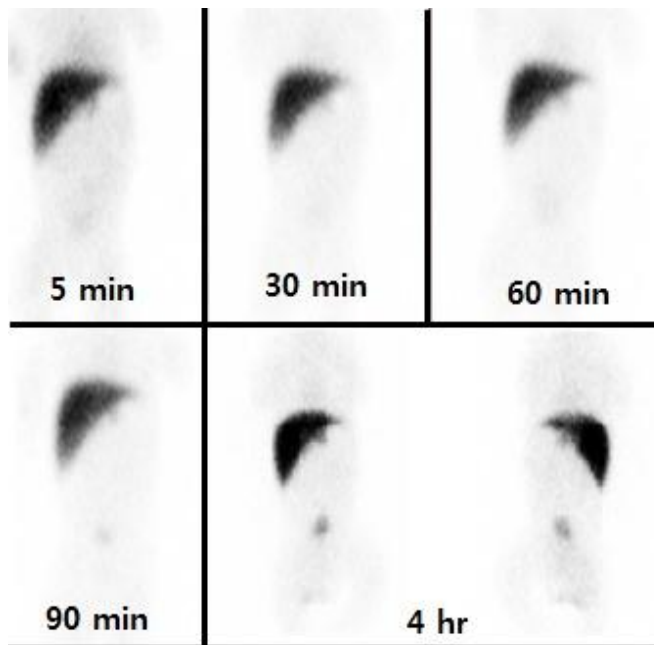


Fig. 5. Patient's hepatobiliary scan. Images showed homogeneous hepatic tracer uptake with no gastrointestinal excretion of radionuclide.

로 확인되어 소두증, 자궁 내 성장지연, 주먹코, 귀의 기형이 동반되었으며,¹³ 1998년도 증례는 7q31→7qter인 경우로, 넓은 이마, 편평한 콧등, 낮게 위치한 크고 단순한 모양의 귀와 같은 특징적 얼굴 모양과 눈의 이상, 심기형, 외부 성기 이상 및 수유력 저하 등을 보고 하였다.¹⁴ 2005년도에 보고된 나머지 1례는 본 증례와 같은 7q34 결실이 있었으나 수신증만 동반된 경우로,¹⁵ 국내에서 본 증례와 같이 7번 염색체 장완의 말단 결실과 관련하여 시상하부 과오종과 담도 폐쇄가 동반된 보고는 없었다.

7번 염색체 장완 말단 결실은 7q34 결실 이외에도 다양한 결손 부위를 가지며, 이에 따른 임상양상으로는 성장지하, 발달장애, 경련, 소두증, 귀 기형, 구순구개열, 천골 형성이상, 완전 전뇌증, 청력 손실, 원발성 무월경 등이 보고되었다.²⁻⁴ 공통적으로 보이는 특징을 정의하기 어려울 정도로, 다양한 표현형이 보고 되었지만, 시상하부 과오종이나 담도 폐쇄와 관련한 보고는 없었으며, 시상하부 과오종이 아닌 다른 중추신경계 종양과 관련하여서는 저등급 교종(low grade glioma) 및 털모양 별아교세포종(pilocytic astrocytoma)이 7q34 결실 혹은 중복과 연관되었다는 연구가 있었다.¹⁶⁻¹⁸

7번 염색체 장완 말단 결실과 동반하여 지금까지 보고된 표현형들을 본 증례와 비교해보면, 자궁 내 성장지연, 소두증, 귀 기형, 청력손실 등은 다른 논문들과 일치한다. 이 중 청력손실과 관련한 부분은 염색체 7q34-q36에 위치한 *DFNB 13* 유전자와 연관하여 발생한 것으로도 생각해볼 수 있다.¹⁹ 다만 7번 염색체 장완 말단 결실과 관련해서는 대부분의 표현형이 근 긴장 저하로 나타났으나,²⁰

본 증례에서는 이와는 반대로 근 긴장 항진이 관찰된 것이 특이한 점이라 할 수 있겠다. 그 외에도 본 증례에서는 선천성 심장 이상, 시신경 손상 등이 동반 되었다. 또한 많은 증례에서 발달 지연이 보고 되어 있기 때문에, 환자의 발달 상태는 지속적으로 관찰할 필요가 있을 것으로 보인다.

7번 염색체 장완 말단 결실은 다양한 임상증상을 동반하지만, 본 증례에서 저자들은 자궁 내 성장지연, 소두증, 선천성 심장 이상, 시신경 손상, 청력 손실, 시상하부 과오종 및 담도 폐쇄가 동반된 7q34 결실 증례를 경험하였기에 보고 하는 바이다.

References

- 1) De Grouchy J, Veslot J, Bonnet J, Roidot M. A case of 7p- chromosomal aberration. *Am J Dis Child* 1968;115:93-9.
- 2) Ayub S, Gadji M, Krabchi K, Côté S, Gekas J, Maranda B, et al. Three new cases of terminal deletion of the long arm of chromosome 7 and literature review to correlate genotype and phenotype manifestations. *Am J Med Genet A* 2016;170A:896-907.
- 3) Rush ET, Stevens JM, Sanger WG, Olney AH. Report of a patient with developmental delay, hearing loss, growth retardation, and cleft lip and palate and a deletion of 7q34-36.1: review of distal 7q deletions. *Am J Med Genet A* 2013;161A:1726-32.
- 4) Rodríguez L, Cuadrado Pérez I, Herrera Montes J, Lorente Jareño ML, López Grondona F, Martínez-Frías ML. Terminal deletion of the chromosome 7(q36-qter) in an infant with sacral agenesis and anterior myelomeningocele. *Am J Med Genet* 2002;110:73-7.
- 5) Craig DW, Itty A, Panganiban C, Szelinger S, Kruer MC, Sekar A, et al. Identification of somatic chromosomal abnormalities in hypothalamic hamartoma tissue at the GLI3 locus. *Am J Hum Genet* 2008;82:366-74.
- 6) Nizery L, Chardot C, Sissaoui S, Capito C, Henrion-Caude A, Debray D, et al. Biliary atresia: clinical advances and perspectives. *Clin Res Hepatol Gastroenterol* 2016;40:281-7.
- 7) Brandberg G, Raininko R, Eeg-Olofsson O. Hypothalamic hamartoma with gelastic seizures in Swedish children and adolescents. *Eur J Paediatr Neurol* 2004;8:35-44.
- 8) Kang S, Allen J, Graham JM Jr, Grebe T, Clericuzio C, Patronas N, et al. Linkage mapping and phenotypic analysis of autosomal dominant Pallister-Hall syndrome. *J Med Genet* 1997;34:441-6.
- 9) Kuo JS, Casey SO, Thompson L, Truwit CL. Pallister-Hall syndrome: clinical and MR features. *AJNR Am J Neuroradiol* 1999;20:1839-41.
- 10) Ng J, Paul A, Wright N, Hadzic N, Davenport M. Vitamin D levels in infants with biliary atresia: pre- and post-Kasai portoenterostomy. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2016;62:746-50.
- 11) Ruraz M, Czubkowski P, Chrzanoska K, Cielecka-Kuszyk J, Marczak A, Kamińska D, et al. Biliary atresia in children with aberrations involving chromosome 11q. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2014;58:e26-9.
- 12) Allotey J, Lacaille F, Lees MM, Strautnieks S, Thompson RJ, Davenport M.

- Congenital bile duct anomalies (biliary atresia) and chromosome 22 aneuploidy. *J Pediatr Surg* 2008;43:1736-40.
- 13) Pak JH, Lee BG, Kim IK, Min JS, Choi CH. A case of 7q-syndrome. *J Korean Pediatr Soc* 1992;35:422-7.
- 14) Yoon KN, Oh JH, Kim JH, Lee SJ, Koh DK. A case of 7q-syndrome. *J Korean Soc Neonatol* 1998;5:182-6.
- 15) Sung NJ, Kim MJ, Kim YH, Jung JA, Yang S, Hwang IT, et al. Chromosome 7q deletion syndrome [46, XX, del(7)(q34)] with hydronephrosis. *J Korean Soc Neonatol* 2005;12:217-21.
- 16) Roth JJ, Santi M, Pollock AN, Harding BN, Rorke-Adams LB, Tooke LS, et al. Chromosome band 7q34 deletions resulting in KIAA1549-BRAF and FAM131B-BRAF fusions in pediatric low-grade gliomas. *Brain Pathol* 2015;25:182-92.
- 17) Cin H, Meyer C, Herr R, Janzarik WG, Lambert S, Jones DT, et al. Oncogenic FAM131B-BRAF fusion resulting from 7q34 deletion comprises an alternative mechanism of MAPK pathway activation in pilocytic astrocytoma. *Acta Neuropathol* 2011;121:763-74.
- 18) Jacob K, Albrecht S, Sollier C, Faury D, Sader E, Montpetit A, et al. Duplication of 7q34 is specific to juvenile pilocytic astrocytomas and a hallmark of cerebellar and optic pathway tumours. *Br J Cancer* 2009;101:722-33.
- 19) Mustapha M, Chardenoux S, Nieder A, Salem N, Weissenbach J, el-Zir E, et al. A sensorineural progressive autosomal recessive form of isolated deafness, DFNB13, maps to chromosome 7q34-q36. *Eur J Hum Genet* 1998;6:245-50.
- 20) Kodama Y, Narahara K, Yabuuchi H, Hirano A, Inoue H, Kimura S, et al. A case with a terminal deletion of the long arm of chromosome 7. *Jinrui Idengaku Zasshi* 1980;25:329-35.