

FGFR3 유전자 분석으로 영아기에 진단된 Achondroplasia 1례

이정현

고신대학교 의과대학 소아과학교실

A Case of Achondroplasia Confirmed by Mutation Analysis of FGFR3 Gene

Jung Hyun Lee

Department of Pediatrics, Kosin University College of Medicine, Busan, Korea

Abstract

Achondroplasia is the most common genetic forms of dwarfism in humans. This is inherited as autosomal dominant trait and characterized by rhizomelic short stature and unique facial appearance with frontal bossing and midface hypoplasia. The disease is related to a mutation in the fibroblast growth factor receptor 3 (FGFR3) gene. A 2-month-old-girl was referred to my pediatric clinic for her short limbs. The diagnosis was confirmed by mutation analysis of FGFR3 gene revealed heterozygote of c.1138G>A (p.Gly380Arg) mutation. I report this case with a review of the literature.

Key words : achondroplasia, dwarfism, short stature, fibroblast growth factor receptor 3, FGFR3 gene

서 론

연골무형성증은 유전적 왜소증을 유발하는 가장 흔한 원인 질환으로 골형성 과정 중 연골내 골화 (endochondrial ossification)에 장애가 있다.¹⁾

특징적인 임상 소견으로는 저신장, 큰 머리, 튀어나온 이마, 얼굴 중간의 형성 저하를 보이며 중지와 약지의 간격이 벌어지는 삼지창 손(trident hand), 짧고 넓은 손, 비교적 큰 체간(trunk), 흉요추 후만곡(thoracolumbar kyphosis) 등이 나타나며 요부 전만(lumbar lordosis)의 증가로 복부와 둔부의 심한 돌출을 보인다.²⁾

1994년에 제 4번 염색체의 단완의 4p16.3 부위에 있는 fibroblast growth factor receptor3 (FGFR3) 유전자의 변이가 이 질환과 관련이 있는 것으로 밝혀졌다.^{3,4)} 출생아 약 26,000명당 1 명꼴로 출생하며 상염색체 우성으로 유전되나 환자의 90% 정도는 새로운 돌연변이로 나타난다.⁵⁾

연골무형성증에서 발견되는 FGFR3 유전자의 가장 흔한 돌연변이는 1138번째 염기 서열이 구아닌(guanine)에서 아데닌(adenine)으로 치환되어 380번째 아미노산이 글리신(glycine)에서 아르기닌(arginine)으로 바뀌는 과오 돌연변이(c.1138G>A;p.Gly380Arg)로 환자의 98% 이상에서 나타난다.⁵⁾

저자는 정상인 부모에서 출생하여 생후 52일 된 여아에서 FGFR3 유전자 돌연변이검사를 통해 확진한 연골무형성증 1례를 경험하였기에 문헌고찰과 함께 보고하는 바이다.

증 례

환아 : 박 ○ 민, 생후 52일, 여아

주소 : 짧은 팔과 다리

출생력 및 가족력 : 환아는 개인 산부인과에서 재태연령 40주에 정상질식분만으로 태어났고 Apgar 점수는 1분에 8점, 5분에 9점이었다. 출생체중은 3.680 g (50-75백분위수), 신장 52cm (75-90백분위수), 두위 35.5cm (75-90백분위수)이었다. 특별한 가족력은 없었다.

교신저자 : 이정현
주소 : 602-702, 부산광역시 서구 압남동 34번지
고신대학교 의과대학 소아청소년과
TEL : 051-990-6254
FAX : 051-990-3005
E-mail : agasoa@hanmail.net

현병력 : 산모는 31세로 유산력은 없고 두 번째 분만이었으며 산전진찰에서 재태연령 31주에 환아의 다리가 짧다고 들었으나 특별한 검사 없이 지냈으며 출산 후 시행한 신생아 선천성 대사질환 검사에서 특이소견이 없었고 염색체 검사에서 46, XX의 정상 여자의 핵형을 보여 확진을 위해 고신대학교복음병원 소아청소년과로 전원되었다.

진찰 소견 : 방문 당시 체중은 5.5 kg (50백분위수), 신장 53cm (5백분위수), 두위 39.8cm (90백분위수)였다. 앞숟구멍(anterior fontanel)은 팽만 없이 부드러웠고 생체 활력 징후는 안정적이었다. 심잡음은 청진되지 않았고, 호흡음은 깨끗하였으며 복부는 부드러웠으며 장음은 정상이었다. 얼굴은 이마가 튀어나오고 콧대가 낮았고 손가락은 짧고 넓었고 사지가 짧았으며 배가 나오고 둔부가 튀어 나와 있었다. 신경학적 검사에서 저긴장증, 건반사 항진 등의 특이 소견은 보이지 않았다.

유전자검사 : 환자의 말초 혈액 내 백혈구를 이용하여 DNA를 추출한 뒤 PCR 방법으로 증폭한 후 직접적 염기서열 분석법(direct sequencing method)을 이용하여 FGFR3 유전자 분석을 하였다. 1138번째 염기서열이 구아닌(guanine)에서 아데닌(adenine)으로 치환되어 380번째 아미노산이 글리신(glycine)에서 아르기닌(arginine)으로 바뀌는 과오돌연변이(c.1138G>A;p.Gly380Arg)가 이형접합체 형태로 확인되었다(Fig. 1).

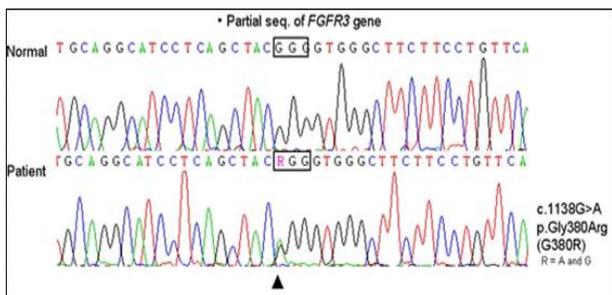


Fig. 1. Partial sequences of the FGFR3 gene revealed heterozygote of c.1138G>A(p.Gly380Arg) mutation.

방사선 검사 : 뇌 자기공명 영상 촬영에서 특이 소견은 없었다. X선 검사에서 손은 작고 넓으며, 손가락의 길이는 같고 방사형으로 퍼지며 삼지창 모양(trident hand)을 보였고, 장골이 짧고 두꺼우며, 골간단(metaphysis)은 나팔 모양으로 퍼져 있고 근위부의 골이 주로 짧아져 있었고 ‘ball-and-socket’ 기형을 보였다. 골반골은 삼페인산 모양을 보였고 짧고 넓었다(Fig. 2).

임상 경과 : 현재 환아는 생후 6개월로 정상 성장과 발달을 보이고 있고 수두증이나 척추관 협착증을 의미하는 신경학적 이상 소견은 관찰되지 않고 있으며 합병증 발생에 유의하며 외래에서 경과 관찰 중에 있다.

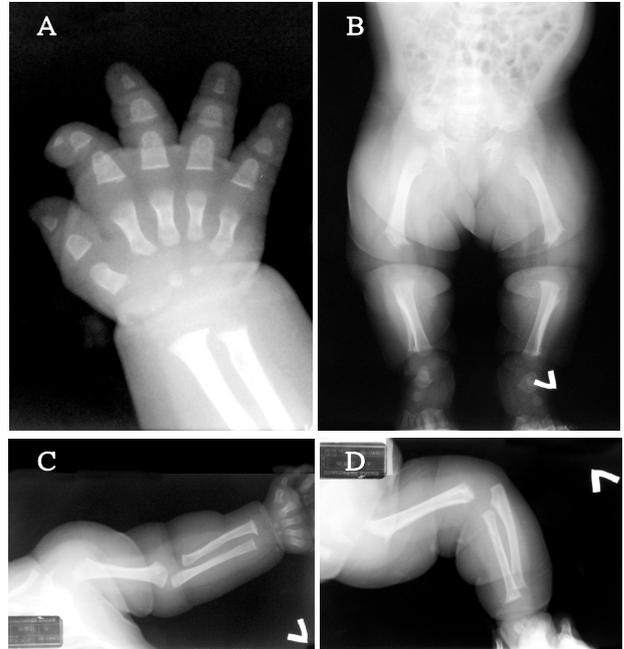


Fig. 2 Radiographs shows (A) "trident" hand with short metacarpals and phalanges. (B) small iliac wings with narrow greater sciatic notch. The ischial and pubic bone are short and broad. (C), (D) The bones of upper and lower limbs are thick and short. The ball-in-socket epiphyseal-metaphyseal junction is noted in long bones of arms and legs. The ends of the shafts are flared. The length of the fibula is proportionally greater than that of the tibia.

고찰

연골무형성증의 원인은 제 4번 염색체 단위에 존재하는 FGFR3 유전자의 점 돌연변이(point mutation)에 의한 연골 내 골화의 장애 때문이다.¹⁾ 골의 발생은 간엽줄기 세포로부터 골모세포로의 분화가 연골내 골화와 막내 골화라는 두 과정을 거쳐 일어나면서 골모세포에서 만들어진 기질에 무기질이 침착되어 생성된다. 최근 분자생물학 및 유전학의 발전으로 근골격계의 발생에 관여하는 신호전달체계와 전사인자의 존재 및 역할이 밝혀졌는데 연골무형성증은 섬유모세포성장인자(fibroblast growth factor ; FGF) 경로에 이상이 있다. 섬유모세포성장인자는 세포의 증식, 분화, 이동 등 여러 단계에 작용하는데 4개의 수용체(FGFR1~4)를 통하여 작용한다. 연골무형

성증은 연골세포성장의 가장 중요한 억제인자인 FGFR3의 기능항진 변이(‘gain of function’ mutation)로 인하여 연골세포의 증식이 억제되어 연골내 골화가 진행하지 못함으로써 장애가 초래 된다.⁶⁾

연골무형성증은 상염색체 우성으로 유전되나 환자의 90% 정도는 정상인 부모 사이에서 산발적(sporadic)으로 나타난다. 연골무형성증에서 발견되는 FGFR3 유전자의 가장 흔한 돌연변이는 1138번째 염기 서열이 구아닌(guanine)에서 아데닌(adenine)으로 치환되어 380번째 아미노산이 글리신(glycine)에서 아르기닌(arginine)으로 바뀌는 과오돌연변이(c.1138G>A;p.Gly380Arg)로 환자의 98% 이상에서 나타나며, 본 증례에서도 FGFR3 유전자 분석 결과 Gly380Arg의 변이를 보였다. 최근 다른 돌연변이(Gly375Cys, Gly346Glu, Ser279Cyst)도 일부에서 보고되고 있다.⁷⁾

얼굴의 특징은 단두(brachycephaly)이며, 전후 길이가 정상보다 짧고, 안면부가 두개부보다 작다. 코는 낮고 하악골이 심하게 전방으로 돌출된다. 손은 작고 넓으며, 손가락의 길이는 같고 방사형으로 퍼지며, 특히 제 3지와 4지 사이가 넓어 V자형으로 벌어져 삼지창 모양(trident hand)을 이룬다. 몸통의 성장은 정상이나, 척추는 전체적으로 후만곡이 나타날 수 있으며, 요추 전만증의 증가로 복부와 둔부의 돌출이 심하다. 상지와 하지가 짧고 굵으며 하지의 길이가 몸통의 길이보다 짧은 불균형 단신(rhizomelic dwarfism)을 보인다. 평균 성인 신장은 남성은 131±5.6cm, 여성은 124±5.9cm로 알려져 있다.⁸⁾ 하지는 경골의 내반기형, 골 말단부의 비대화, 골단의 불규칙한 모양으로 관절 운동이 제한되기도 한다. 특히 주관절의 신전 장애 및 전완부 회외전 장애가 야기되는 경우가 많다.²⁾

X선 소견으로는 장골이 짧고 두꺼우며, 근위부의 골이 주로 짧아져 있는 것(rhizomelic short limb)이 특징으로 상완골이 요골이나 척골보다 더 짧다.⁹⁾ 골반골은 입구가 넓어 삼페인 잔 모양을 보이며, 골간단은 밖으로 벌어져 있고, 중앙에 V자 모양으로 우묵하게 들어간 와(窩 ; socket)를 형성하고, 거기에 골단(epiphysis)이 붙쑥 나와 있는 ‘ball-and-socket’ 기형을 보인다.¹⁰⁾ 대후두공(foramen magnum)이 작고 기형을 보여 척수를 압박하며, 수두증(hydrocephalus)이 합병될 수 있다. 요추부에 선천 척추관 협착증(spinal stenosis)이 흔히 동반된다.⁷⁾

연골무형성증에서 가장 중요한 합병증은 경수압박(cervicomedullary compression), 수두증과 척추관 협착증

으로 이에 대한 조기 평가와 면밀한 추적관찰이 중요하다.⁵⁾ 대후두공의 협착과 치상돌기(odontoid process)의 결합에 의해 대후두공이 작아지면서 경수를 압박하게 되면 긴장 저하, 수면 무호흡, 호흡 곤란, 척수 장애(myelopathy), 척수공동증(syringomyelia), 수두증 등을 초래할 수 있고 영아 돌연사도 보고되고 있다.¹¹⁾ 다행히 본 증례에서는 뇌 자기 공명 영상 촬영에서 cervicomedullary junction의 소견은 정상이었다. 첫 몇 년 동안은 머리의 크기 측정과 초음파를 통하여 수두증 동반 여부를 잘 감시하여야 한다.²⁾ 머리 크기가 빠르게 커지고 뇌압상승의 증후가 보이거나 머리 크기가 95백분위수 이상일 경우 단락술(shunt)을 고려해야 한다. 영아기나 아동기 초기에 수술적 감압이 필요할 수도 있는데 감압의 적응증은 (1) 하지의 근긴장 항진이나 간대성 경련(clonus) (2) 수면다원검사서 확인된 중추성 무호흡 (3) 대후두공의 크기가 연골무형성증 일반 기준으로 평균 미만인 경우이다.¹²⁾ 그 외에 영아에서 흉요추 후만증(thoracolumbar kyphosis)을 일시적으로 관찰될 수 있는데 저긴장 때문에 보통 혼자서 잘 걸을 수 있게 되면서 소실되나 10% 이상에서는 지속적으로 남아 있을 수 있다.¹³⁾ 본 증례의 경우 정상이었다.

연골무형성증에서 연골 발육 이상으로 인한 척추관 협착증은 영아기나 소아기보다 성인기에 흔히 나타나는데 척추의 형태학적 이상과 퇴행성 변화에 신경 압박을 일으킨다. 척추의 길이는 정상이나 추체의 골단 중심부는 정상보다 작고 척추의 추경간 거리(intervertebral distance)가 감소되어 있으며 추경이 비후되고 짧다. 이러한 형태학적 특징으로 선천적 척추관 협착증이 생기는데 대부분 흉요추부에서 특징적으로 보이고 경추부, 흉추부에서도 나타날 수 있다. 이러한 환자의 연령이 증가함에 따라 황색인대의 비후 퇴행성 척추증으로 인해 척추관의 협착은 심해지고 신경 압박 증상을 일으키게 된다. 척추관 협착에 의한 신경에 대한 지속적인 압박은 신경의 점진적인 손상과 위축을 초래하게 된다.¹⁴⁾ 신경학적 이상 소견은 환자의 약 12-46%까지 다양하게 보고되고 있고 증상은 대개 20대, 30대에서 시작되며 대부분 서서히 진행되는 신경인성 파행과 하지통으로 나타나며 이후에 하지의 감각이상, 운동 장애 및 대소변 기능 이상으로 진행된다. 그러나 추간반 탈출증이 동반된 경우나 가벼운 외상에 의해서 신경학적 증상이 갑자기 악화될 수 있다. 수술의 시기는 수술 후 결과에 중요한 영향을 미치는데 신경학적 증상이 이미 발생한 경우는 회복이 어려우므로

조기에 감압술이 필요하다.¹⁵⁾

연골무형성증의 저신장에 대한 치료는 사지 연장술과 성장 호르몬이 시도되고 있다. 몸통에 비해 사지의 길이가 짧은 불균형 단신이어서 사지 연장술 후 전체적인 신체 균형의 호전을 기대할 수 있다.¹⁶⁾ Hertel 등¹⁷⁾은 최근 5년간의 연골무형성증 환자들의 성장호르몬 치료로 의미 있는 신장의 증가를 보였다고 보고하였다.

연골무형성증은 지능과 성기능이 정상이며 수두증이 나 신경학적 합병증이 동반되지 않으면 생산적인 삶을 살 수 있다.⁵⁾ 연골무형성증의 사망률은 일반인보다 높는데 특히 소아기에 높다.¹⁸⁾ 원인은 소아에서의 사망원인은 대부분 심한 경수 압박의 합병증 때문이고, 성인에서는 원인불명의 심혈관 질환이고 신경계 질환은 소아에 비해 다소 적다.²⁾

연골무형성증 여성의 경우 불임, 월경과다, 월경곤란, 조기폐경 같은 부인과적 문제가 흔하며 전자간증, 양수과다증, 조산, 사산 등과 같은 산과적인 문제도 보고되고 있다. 임신하였을 경우 제왕절개술을 해야 한다. 척추 협착증과 관련된 합병증을 피하기 위해서 척추 마취나 경막 외 마취보다는 전신 마취가 좋다.¹⁸⁾

연골무형성증은 임상적, 방사선학적 소견이 특징적이어서 출생 시 보통 진단할 수 있으나 환자의 20%는 그 이후에 진단되고 있다.⁶⁾ 산전진단은 재태연령 26주경에 초음파로 진단이 가능한데 짧은 장골의 발견으로 보통 우연히 발견되게 된다. 다른 질환에서도 동일한 초음파 소견을 보일 수 있기 때문에 출생 전 양수천자나 용모막 검사를 이용한 FGFR3 유전자 분석을 통해 확진할 수 있다. 정상인 엄마에서 연골무형성증 아이를 출산 할 때 분만 방법은 아이의 머리가 커서 질을 통과하면서 뇌출혈을 일으키거나 이차성 수두증이 발생할 수 있으므로 자연분만보다는 제왕절개가 좋다.¹⁸⁾ 수두증, 흉곽 이상 때문에 신생아 사망률이 높으며 마취, 산과 시술에 대한 후유증이 크므로 주산기 합병증을 예방하기 위해서 산전 유전 상담과 진단은 매우 중요하다.²⁾

연골무형성증과 감별해야 할 질환으로 대표적인 것은 연골저형성증(hypochondroplasia)으로 다양한 임상증상을 보이거나 심한 경우 연골무형성증으로 진단되는 경우가 있는데, 특히 나이가 어릴 경우 혼동될 수 있다.^{19,20)} 연골저형성증에서도 FGFR3 유전자의 돌연변이가 보고되어 있는데 1620번째 염기 서열이 시토신(cytosine)에서 구아닌(guanine)이나 아데닌(adenine)으로 치환되어 540번째 아미노산이 아스파라긴(asparagine)에서 리신(lysine)으로

바뀌는 과오돌연변이(c.1620C>A 또는 G ;p.Asn540Lys)가 환자 60% 정도에서 발견된다.²¹⁾ 연골무형성증과 심한 연골저형성증은 임상적, 방사선학적으로 유사하여도 최종 성인 신장, 신경학적 합병증, 성장 호르몬 치료에 대한 반응과 관련된 예후가 다르다. 따라서 유전자 분석에 근거한 정확한 진단이 적절한 치료와 유전 상담에 중요하다 하겠다.¹⁹⁾

참고문헌

- 1) Davies RW, Walsh WK, Gormley J : Achondroplasia and hypochondroplasia. Clinical variation and spinal stenosis. J Bone Joint Surg 63:508-15, 1981
- 2) Trotter TL, Hall JG; American Academy of Pediatrics Committee on Genetics : Health supervision for children with achondroplasia. Pediatrics 116: 771-83, 2005
- 3) Shiang R, Thompson LM, Zhu YZ, Church DM, Fielder TJ, Bocian M, Winokur ST, Wasmuth JJ.: Mutations in the transmembrane domain of FGFR3 cause the most common genetic form of dwarfism, achondroplasia. Cell 78:335-42, 1994
- 4) Rousseau F, Bonaventure J, Legeai-Mallet L, Pelet A, Rozet JM, Maroteaux P, Le Merrer M, Munnich A. : Mutations in the gene encoding fibroblast growth factor receptor-3 in achondroplasia. Nature 371:252-4, 1994
- 5) Vajo Z, Francomano CA, Wilkin DJ : The molecular and genetic basis of fibroblast growth factor receptor 3 disorders : the achondroplasia family of skeletal dysplasias, Muenke craniosynostosis, and Crouzon syndrome with acanthosis nigricans. Endocr Rev 21:23-39, 2000
- 6) Eswarakumar VP, Las I, Schlessinger J : Cellular signaling by fibroblast growth factor receptors. Cytokine Growth Factor 16:139-49, 2005
- 7) Heuertz S, Le Merrer M, Zabel B, Wright M, Legeai-Mallet L, Cormier-Daire V, Gibbs L, Bonaventure J. : Novel FGFR3 mutations creating cysteine residues in the extracellular domain of the receptor cause achondroplasia or severe forms of hypochondroplasia. Eur J Hum Genet 14:1240-7, 2006
- 8) Hunter AG, Hecht JT, Scott Jr CI : Standard weight for height curves in achondroplasia. Am J Med Genet 62:255-61, 1996
- 9) Cheema JI, Grissom LE, Harcke HT : Radiographic characteristics of lower-extremity bowing in children. Radiographics 23:871-80, 2003
- 10) Kumar CP, Song HR, Lee SH, Suh SW, Oh CW : Thoracic and lumbar pedicle morphometry in achondroplasia. Clin Orthop Relat Res 454:180-5, 2006
- 11) Gordon N : The neurological complications of achondroplasia. Brain Dev 22:3-7, 2000
- 12) Hecht JT, Nelson FW, Butler II, Horton WA, Scott CI Jr, Wassman ER, Mehringer CM, Rimoin DL, Pauli RM. : Computerized tomography of the foramen magnum: achondroplastic values compared to normal standards. Am J

Med Genet 20: 355-60, 1985

- 13) Richette P, Bardin T, Stheneur C : Achondroplasia : from genotype to phenotype. *Joint Bone Spine*. 75:125-30, 2008
- 14) Jeong ST, Song HR, Keny SM, Telang SS, Suh SW, Hong SJ: MRI study of the lumbar spine in achondroplasia. A morphometric analysis for the evaluation of stenosis of the canal. *J Bone Joint Surg Br* 88:1192-6, 2006
- 15) Kim YS, Kim KN, Yoon DH, Cho YE, Chin DK : Surgical Treatment of Spinal Stenosis to Achondroplasia. *J Korean Neurosurg Soc* 31: 424-8, 2002
- 16) Cho TJ, Kim MB, Choi IH, Chung C'Y. Yoo WJ, Lee CK : Orthopedic Treatments for Genetic and Metabolic Bone Diseases. *J of Korean Orthop Assoc* 38:378-83, 2003
- 17) Hertel NT, Eklöf O, Ivarsson S, Aronson S, Westphal O, Sipilä I, Kaitila I, Bland J, Veimo D, Müller J, Mohnike K, Neumeyer L, Ritzen M, Hagenäs L. : Growth hormone treatment in 35 prepubertal children with achondroplasia: a five-year dose-response trial. *Acta Paediatr* 94:1402-10, 2005
- 18) Horton WA, Hall JG, Hecht JT. Achondroplasia. *Lancet*. 370:162-72, 2007
- 19) Kenneth LJ : Smith's recognizable patterns of human malformation, 6th ed, W.B. Saunders, 1997, 390-397
- 20) Shin YL, Choi JH, Kim GH, Yoo HW. Comparison of clinical, radiological and molecular findings in Korean infants and children with achondroplasia and hypochondroplasia. *J Pediatr Endocrinol Metab* 18:999-1005, 2005
- 21) Matsui Y, Yasui N, Kimura T, Tsumaki N, Kawabata H, Ochi T. Genotype phenotype correlation in achondroplasia and hypochondroplasia. *J Bone Joint Surg Br* 80:1052-6, 1998