

정상변이 염색체 다형현상과 동반된 저신장증

연세대학교 의과대학 소아과학교실

김기환 · 이선우 · 김명관 · 김덕희 · 김호성

Short Stature Associated with Polymorphisms in Chromosome 1qh+, and 16qh+

Ki Hwan Kim, M.D., Sun-Woo Lee, M.D., Myung Guan Kim, M.D., Duk Hee Kim, M.D. and Ho Seong Kim, M.D.

Department of Pediatrics, College of Medicine, Yonsei University, Seoul, Korea

Chromosomal polymorphism of constitutive heterochromatin regions of chromosome 1, 9, 16, and Y is a stable evolutionary feature that is thought to cause no phenotypic alterations. The presence of definite ethnic and age-related peculiarities of chromosomal polymorphism variants was established. Some authors reported the relationship of the separate variants with the phenotypic characteristics, such as reproductive function, physiological and anthropometric indices, and oncological diseases. Nevertheless, the role of constitutive heterochromatin is still unknown. We experienced and reported short children associated with polymorphisms in chromosome 1qh+ and 16qh+.

Key Words : Short stature, Chromosomal polymorphism, Heterochromatin, 1qh+, 16qh+

서론

저신장은 같은 연령, 같은 성별의 평균신장보다 2 표준편차 이상 작은 경우로 정의되며, 정상변이 저신장, 골격계의 내인적 결함으로 인한 일차성 성장장애, 만성 질환 또는 내분비질환으로 인한 이차성 성장장애로 분류된다. 일부 저신장의 경우는 상염색체 및 성염색체 이상으로 인하여 발생하는 것으로 보고되고 있다. 다운증후군, 터너증후군 및 18번 염색체 장완 결실 등이 잘 알려져 있으며, 성장호르몬-인슐린양 성장인자-I 분비 장애보다는 정상조직의 성장 및 발달장애, 또는 인슐린양 성장인자-I에 대한 반응성 감소가 원인이 될 것으로 추정하고 있다¹⁾. 저자들은 저신장을 주소로 내원한 환자에서 정상변이로 알려진 1번 염색체와 16번 염색체의 다형현상(polymorphism)이 저신장과 동반된 경우를 경험하였기에 문헌 고찰과 함께 보고하는 바이다.

증례

저신장을 주소로 내원한 환자 중 특별한 원인이 없이 저신장을 보이는 경우 기본적인 핵형분석(karyotyping)을 시행하였다. 염색체 검사는 영동세브란스병원 진단검사의학과 분자유전학실에서 phytohemagglutinin으로 자극한 말초혈액의 림프구를 검사(Giemsa)염색하여 확인하였다. 총 20개의 세포를 검사하였으며, 1번과 16번 염색체 장완의 이질염색질(heterochromatin)의 길이가 증가된 경우 각각 1qh+, 16qh+로 판정하였다.

증례 1

8년 9개월된 여아로 저신장을 주소로 내원하였다. 출생력 상 산모의 포상기태(hydatid mole)로 임신 38주에 제왕절개로 출생하였다. 출생체중은 2.5 kg으로 10-25 백분위수에 해당하였다. 가족력 상 아버지의 키는 168 cm (10-25백분위수), 어머니의 키는 157 cm (10-25 백분위수)였으며, 다른 특이사항은 없었다. 최근 1년간의 성장속도는 2.5 cm였다. 내원 당시 키는 116.1 cm (3 백분위수 미만), 체중은 19.7 kg (3 백분위수 미만)이었으며, 이학적 검사 상 특이소견 관찰되지 않았고, 성성숙도 1단계에

책임저자: 김호성, 서울시 강남구 도곡동 146-92
연세대학교 의과대학 소아과학교실
Tel: 02)3497-3355, Fax: 02)3461-9473
E-mail: kimho@yumc.yonsei.ac.kr

해당하였다. 왼쪽 손목의 단순방사선 검사에서 골연령 8세에 해당하였고, 혈중 인슐린양 성장인자-I과 인슐린양 성장인자 결합단백-3의 농도는 각각 119.8 ng/mL (참고치, 115-472 ng/mL), 1513 ng/mL (참고치, 1339-4123 ng/mL)로 정상범위 중 낮은 수준을 보였으며, 갑상선호르몬은 정상범위를 보였다. 염색체검사 상 46XX, 16qh+ 1 (Fig. 1A) 소견을 보였다. 복합 뇌하수체기능검사 상 엘-도파와 속효성 인슐린으로 자극 시 성장호르몬결핍증의 소견을 보였으며, 터키안 자기공명영상 상 정상소견이었다. 특발성 성장호르몬결핍증 진단 하에 성장호르몬 치료 중이며, 치료 후 연성장속도는 8 cm, 혈중 인슐린양 성장인자-I과 인슐린양 성장인자 결합단백-3의 농도는 각각 342.2 ng/mL, 2447 ng/mL로 증가하였다.

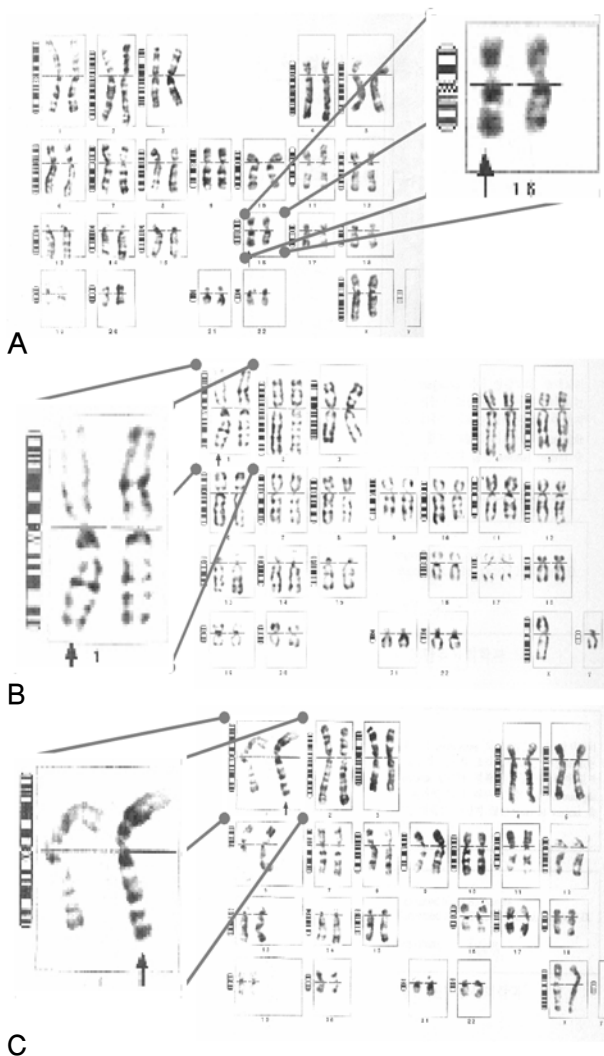


Fig. 1. A) Case 1 was an 8 9/12-year-old girl with 46XX, 16qh+. B) Case 2 was a 6 4/12-year-old boy with 46XY, 1qh+. C) Case 3 was a 3 7/12-year-old girl with 46XX, 1qh+.

증례 2

저신장을 주소로 내원한 6년 4개월된 남아로 출생력, 가족력상 특이사항 없었으며, 최근 성장속도는 1년에 5 cm였다. 내원 당시 키는 106 cm (3 백분위수 미만), 체중은 16 kg (3 백분위수 미만)이었으며, 이학적 검사 상 특이소견 보이지 않았다. 골연령은 3세에 해당되었으며, 혈중 인슐린양 성장인자-I과 인슐린양 성장인자 결합단백-3, 갑상선호르몬의 농도는 정상범위였다. Sella cone down view에서 특이소견 관찰되지 않았으며, 염색체검사 상 46 XY, 1qh+ (Fig. 1B) 소견을 보였다.

증례 3

성장장애를 주소로 내원한 3년 7개월 된 여아로 출생력, 가족력 상 특이사항 없었다. 내원 당시 키는 89.9 cm (3-10 백분위수), 체중은 11.5 kg (3 백분위수 미만)이었으며, 발달이 2-3개월 정도 늦은 편이었으나, 다른 신경학적 증상은 보이지 않았다. 이학적 및 생화학적 검사에서 특이 소견 보이지 않았고, 혈중 인슐린양 성장인자-I과 인슐린양 성장인자 결합단백-3, 갑상선호르몬의 농도는 정상 범위였다. 골연령은 30-36개월에 해당되었으며, 뇌 컴퓨터단층촬영 상 이상소견 관찰되지 않았다. 염색체 검사에서 46XX, 1qh+ (Fig. 1C) 소견을 보였다.

고찰

저신장은 하나의 질환이기보다는 다양한 원인으로 인하여 발생하는 현상이므로 정확한 진단이 어려운 경우도 많다. 그러나 예후나 치료 가능성을 판정하기 위해서는 정확한 진단이 필수적이다. 과거에는 원인을 알 수 없었던 저신장의 경우에도 최근에는 유전적 이상이 원인으로 밝혀지는 경우가 증가하고 있다.

저신장이 발생하는 유전적 요인은 크게 염색체의 이상, monogenic disorder, 원인이 밝혀지지 않은 증후군으로 분류할 수 있다²⁾. 염색체의 이상은 다시 염색체의 수에 이상이 있는 경우(13 삼염색체, 18 삼염색체, 21 삼염색체, 터너증후군 등), 구조 상 이상이 있는 경우(Wolf-Hirschhorn 증후군, Williams 증후군 등), 모자이시즘이 있는 경우(터너증후군이나 Pallister-Kilian 증후군), uniparental disomy가 있는 경우(Silver-Russell 증후군)로 분류된다. Monogenic disorder로는 골격이형성증(skeletal dysplasia)을 일으키는 다양한 유전자변이, 성장호르몬-인슐린양 성장인자 축에 이상을 일으키는 유전자변이,

chromosome breakage 증후군(혈관확장성 운동실조증 [ataxia telangiectasia], Bloom 증후군, Fanconi 빈혈, Nijmegen breakage 증후군 등), 기타 증후군(Floating Harbor 증후군, Seckel 증후군, Toriello-Carey 증후군)으로 분류할 수 있다. 그 이외에 염색체의 이상인지, monogenic disorder인지도 밝혀지지 않은 증후군(Cornelia de Lange 증후군, Kabuki 증후군, Progeria 증후군, Catel-Manzke 증후군)들도 유전적인 요인에 의해 발생하는 것으로 알려져 있다. 또한 현재 특발성 저신장으로 분류된 경우에도 보다 많은 경우에서 유전적인 요인이 원인으로 밝혀지리라 기대된다.

1번, 9번, 16번, Y 염색체의 이질염색질(heterochromatin) 부위의 다형현상(polymorphism)은 정상변이로 발생하는 것으로 알려져 있다. 표현형을 나타내지 않는 것으로 알려져 있으나, 그 기전이나 기능에 대해서는 잘 알려져 있지 않다. 주요 염색체 다형현상은 염색체 장완 이질염색질의 pericentric inversion(inv qh), 장완의 이질염색질 부위가 정상보다 큰 경우(qh+, 장완의 길이가 16번 염색체의 단완의 길이보다 2배 이상 큰 경우), 장완의 이질염색질 부위가 짧거나 없는 경우(qh-), 큰 Y 염색체(Yq+, 18번 염색체 길이보다 긴 경우), 작은 Y 염색체(Yq-, G군의 염색체의 길이보다 짧은 경우), Y 염색체의 pericentric inversion 등으로 분류된다³⁾.

염색체의 secondary constriction region인 c-segment의 길이는 집단 내에서 정규분포의 양상을 보이므로 자연스러운 현상으로 받아들여지며, 멘델의 법칙에 의해 유전되고, 집단 내에서의 분포는 Hardy-Weinberg의 법칙에 의해 결정되는 것으로 알려져 있다^{4, 5)}. 또한 연구자에 따라서는 염색체의 다형현상은 생태환경에 대한 각 개인의 자연적인 적응의 결과라고 주장하기도 한다⁶⁾.

1번, 9번, 16번 염색체의 secondary constriction region의 이질염색질 DNA에 의한 형태학적 변이는 정상으로 여겨지므로 특정 표현형을 보이지 않는다^{7, 8)}. 반면 다형현상의 발현이 인종과 연령 간에 다소간의 차이를 보이며³⁾, 생식기능, 체형, 종양을 포함한 특정질환과 연관성이 있다는 보고도 있다. 즉 태내 사망(fetal wastage), ICF 증후군(immunodeficiency, centromeric heterochromatin instability of chromosomes 1, 9, 16, facial anomalies), 혈액암, 고형암, 대장암, 다운증후군, 정신지체 환자의 경우 정상인에 비하여 염색체의 다형현상이 더 자주 관찰된다고 보고한 바가 있다⁹⁻¹³⁾. 이러한 병적 상태와의 연관성은 중심절 이질염색질(centromeric heterochromatin)의 크기가 중심절 분리(centromere separation) 속도의 이상

및 중심절과 인접한 이질염색질의 decondensation과 같은 비정상적인 현상과 관련되어 있을 가능성으로 설명된다^{14, 15)}. 그러나 이러한 보고들은 대부분 70년대와 80년대에 발표된 논문으로 후속연구가 부족한 상태이며, 다형현상은 정상에서도 흔하게 관찰되며, 다형현상의 종류에 따라 다양한 결과를 보고하고 있어 그 중요성을 정확히 평가하기가 어려운 실정이다.

염색체 다형현상과 저신장과의 연관성은 아직 연구가 부족한 상태이나 가족 내에서 발생한 저신장(hereditary short stature)과 Noonan 증후군이 있는 저신장 환자에서 1번, 9번, 그리고 16번 염색체 C 이질염색질의 양이 감소되어 있음이 보고되었다^{16, 17)}. 본 증례에서 보여주는 저신장에서 나타난 1qh, 16qh의 양적 증가가 저신장과 어떤 관계가 있는 지에 대한 유전학적, 생화학적 기전은 밝혀진 바 없으나, 이러한 변이에 대한 저신장에서의 생리학적, 병리학적 의의에 대한 연구가 필요할 것으로 사료된다.

본 증례 중 증례 1 환자에서는 성장호르몬결핍증이 동반되어 성장호르몬 치료를 시행하였으며, 치료 후 연성장속도의 증가를 확인하였다. 성장호르몬결핍증이 있는 환자에서 성장호르몬 치료가 안전한지 여부는 매우 중요한 문제 중의 하나이다. 성장호르몬을 투여하면 혈중 인슐린양 성장인자-I이 증가하며, 인슐린양 성장인자-I은 세포의 증식과 분화를 자극하면서, programmed cell death인 세포사멸(apoptosis)을 억제하는 것으로 알려져 있어 이론적으로 성장호르몬 치료를 받은 환자에서 암 발생의 위험성이 높아질 가능성이 제기된다. 이전의 보고에 의하면 성장호르몬 치료 시 암 발생률은 암 발생 위험인자가 없는 경우라면 전체 인구 당 발생률과 비교하여 차이를 보이지 않는다^{18, 19)}. 그러나 저신장과 성장호르몬결핍증이 있으면서 암 발생 위험군에 속하는 경우, 즉 Fanconi 빈혈, Bloom 증후군, 다운증후군, Shwachman-Diamond 증후군, 방사선 치료나 항암치료 받은 경우는 위험성이 증가하는 것으로 보고하고 있다^{18, 19)}. 최근 영국에서 1959년부터 1985년 사이에 뇌하수체 성장호르몬(pituitary growth hormone)을 사용한 1848명의 환자를 대상으로 한 연구에서는 암 발생 위험인자가 없는 경우에도 대장암과 결장암, Hodgkin 병의 발생과 이로 인한 사망률이 높은 것으로 보고하였다²⁰⁾. 그러나 이 보고는 암 발생 환자의 수가 너무 적으며, 현재는 사용하지 않는 뇌하수체 성장호르몬을 이용하였으며, 현재 사용하는 방법과 다른 용량으로 치료 받은 환자를 대상으로 한 연구라는 점을 고려해야 한다.

이론상으로 암 발생의 위험성이 증가할 가능성에도 불구하고 성장호르몬 치료를 시행하는 근거로는 첫째, 성장호르몬 투여 시 인슐린양 성장인자 뿐만 아니라 인슐린양 성장인자의 효과를 중화시키는 인슐린양 성장인자결합단백-3도 함께 증가하며, 둘째, 증가한 인슐린양 성장인자의 농도가 성별과 연령에 합당한 정상범위 내에서 유지되며, 셋째, 소아에서는 단기간 사용하는 경우가 많으므로 수년간 치료로는 특별히 위험성이 높아지지 않으며, 넷째, 완치된 암 환자에서 성장호르몬 치료를 한 경우에도 재발율에 차이가 없다는 사실을 들고 있다²¹⁾. 본 증례와 같은 정상변이 다형현상이 있는 환아에서 성장호르몬 치료 후 암이 발생하였다는 보고는 없다. 그러나 성장호르몬 치료 시의 일반적인 수칙으로서 성장호르몬 투여 후 정기적으로 인슐린양 성장인자와 인슐린양 성장인자결합단백-3의 농도를 측정하는 것이 필요하다. 특히 이론상의 위험성을 줄이기 위해서 인슐린양 성장인자의 농도가 상위 1/3, 인슐린양 성장인자결합단백-3의 농도가 하위 1/3의 범위에 동시에 들지않도록 성장호르몬의 용량을 조절하는 것이 필요하다²¹⁾.

결론적으로 저신장을 보이는 환아에서 유전적 원인을 확인하기 위하여 일반적인 염색체검사를 시행하는 것이 필요하며, 이때 나타나는 변이 부위에 대한 통계적, 유전학적인 연구가 필요할 것으로 생각된다.

요 약

염색체의 다형현상은 정상변이로 간주되며, 특별한 표현형을 발현시키지 않는 것으로 알려져 있다. 일부에서는 다형현상의 발현이 인종과 연령 간에 다소간의 차이를 보이며, 생식기능, 체형, 증양을 포함한 특정질환과 연관성이 있다는 보고도 있으나 그 기전이나 기능에 대해서는 보다 많은 연구가 필요하다. 본 증례에서는 저신장을 주소로 내원한 환아에서 정상변이로 알려진 1번 염색체와 16번 염색체의 다형현상(polymorphism)의 하나인 1qh+과 16qh+이 동반된 경우를 경험하였기에 문헌 고찰과 함께 보고하는 바이다.

참 고 문 헌

- 1) Rosenfeld RG, Cohen P. Disorders of growth hormone/insulin-like growth factor secretion and action. In: Sperling MA, editor. Pediatric endocrinology. 2nd ed. Philadelphia: WB Saunders Co, 2002: 239.

- 2) Kant SG, Wit JM, Breuning MH. Genetic analysis of short stature. *Horm Res* 2003;60:157-65.
- 3) Hsu LYF, Benn PA, Tannenbaum HL, Perlis TE, Carlson AD. Chromosomal polymorphisms of 1, 9, 16, and Y in 4 major ethnic groups: A Large prenatal study. *Am J Med Genet* 1987;2695-101.
- 4) Craig-Holmes AP, Moor FB, Shaw MW. Polymorphism of human C-band heterochromatin. II. Family studies with suggestive evidence for somatic crossing over. *Am J Hum Genet* 1975;27:171-89.
- 5) Ibraimov AI, Mirrakhimov MM, Nazarenko SA, Axenrod EI. Human chromosomal polymorphism. II. Chromosomal C-polymorphism in mongoloid populations of Central Asia. *Hum Genet* 1982;60:8-9.
- 6) Stahl A. Heterochromatin. *Clin Genet* 1981;19: 538-42.
- 7) Verma RS, Kleyman SM, Conte RA. An unusual G-negative band within 1qh region: a rare variant or an abnormality? *Ann Genet* 1997;40:229-31.
- 8) Friedrich U, Therkelsen AJ, An attempt to define 1qh+, 9qh+, and 16qh+. *Hum Genet* 1982;60:139-44.
- 9) Buretic-Tomljanovic A, Rodojic Badovinac A, Vlastelic I, Randic LJ. Quantitative analysis of constitutive heterochromatin in couples with fetal wastage. *Am J Reprod Immunol* 1997;38:201-4.
- 10) Maraschio P, Zuffardi O, Dalla Fior T, Tiepolo L. Immunodeficiency, centromeric heterochromatin instability of chromosome 1, 9, and 16 and facial anomalies: the ICF syndrome. *J Med Genet* 1988;25: 173-80.
- 11) Labal de Vinuesa M, Larripa I, Mudry de Pargament M, Brioux de Salum S. Heterochromatic variants and their association with neoplasia. I. Chronic and acute leukemia. *Cancer Genet Cytogenet* 1984;13:297-302.
- 12) Labal de Vinuesa M, Mudry de Pargament M, Slavutsky I, Meiss R, Chopita N, Larripa I. Heterochromatic variants and their association with neoplasia. IV. Colon adenoma and carcinomas. *Cancer Genet Cytogenet* 1988;31:171-4.
- 13) Saccucci F, Catena Q, Dolcini F, Donati D, Magistrelli R, Valentini B, et al. Frequency of qh+ chromosomal variants in a) radioexposed, b) Down syndrome and c) control subjects. *Boll Soc Ital Biol Sper* 1983;59:1070-5.
- 14) Zhang A, Lin MS, Wilson MG. Effect of C-banded heterochromatin on centromere separation. *Hum Hered* 1987;37:285-9.
- 15) Tuck-Muller CM, Narayan A, Tsien F, Smeets DF, Sawyer J, Fiala ES, et al. DNA hypomethylation and unusual chromosome instability in cell lines from ICF syndrome patients. *Cytogenet Cell Genet*

2000;89:121-8.

- 16) Podugol'nikov OA, Buraia TI, Solonichenko VG. A cytogenetic study of the functions of the variable regions in human C heterochromatin. II. C heterochromatin in families with hereditary short stature. *Tsitologiya* 1994;36:1041-8.
- 17) Podugol'nikov OA, Solonichenko VG. A cytogenetic study of the functions of the variable regions in human C heterochromatin. III. The relationship between the amount of C heterochromatin and the occurrence of the fetal alcohol syndrome. *Tsitologiya* 1994;36:1049-53.
- 18) Nishi Y, Tanaka T, Takano K, Fujieda K, Igarashi Y, Hanew K, et al. Recent status in the occurrence of leukemia in growth hormone-treated patients in Japan. *J Clin Endocrinol Metab* 1999;84:1961-5.
- 19) Sklar CA. Growth hormone treatment: cancer risk. *Horm Res* 2004;62(suppl 3):30-4.
- 20) Swerdlow AJ, Higgins CD, Adlard P, Preece M. Risk of cancer in patients treated with human pituitary growth hormone in the UK, 1959-85: a cohort study. *Lancet* 2002;360:273-7.
- 21) Cohen P, Clemmons DR, Rosenfeld RG. Does the GH-IGF axis play a role in cancer pathogenesis? *Growth Horm IGF Res* 2000;20:297-305.