

## COL2A1 유전자의 새로운 돌연변이에 의한 제1형 Stickler 증후군 1예

<sup>1</sup>인제대학교 의과대학 상계백병원 소아청소년과학교실,

<sup>2</sup>울산대학교 의과대학 서울아산병원 소아청소년병원 의학유전학센터

박동규<sup>1</sup> · 김신혜<sup>1</sup> · 이범희<sup>2</sup> · 김구환<sup>2</sup> · 유한욱<sup>2</sup> · 박미정<sup>1</sup>

### A Case of Type 1 Stickler Syndrome Caused by a Novel Mutation in COL2A1

Dong Kyu Park<sup>1</sup>, Shin Hye Kim<sup>1</sup>, Beom Hee Lee<sup>2</sup>, Gu-Hwan Kim<sup>2</sup>, Han-Wook Yoo<sup>2</sup>, and Mi Jung Park<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Department of Pediatrics, Sanggye Paik Hospital, Inje University, College of Medicine, Seoul;

<sup>2</sup>Medical Genetics Center, Asan Medical Center, Children's Hospital, University of Ulsan College of Medicine, Seoul, Korea

Stickler syndrome is a genetic disorder characterized by ophthalmologic, craniofacial, audiologic, and joint problems. In this report, we describe a 10-year-old boy presenting with a flat face, high myopia, retinal detachment, arthropathy, short stature, and mental retardation. Sequencing of the COL2A1 gene revealed a novel mutation, c.3055C > T (p.Pro1019Ser), consistent with a diagnosis of Type 1 Stickler Syndrome. (Korean J Med 2014;87:738-742)

**Keywords:** Stickler syndrome; COL2A1

#### 서 론

Stickler 등[1]은 1965년에 고도 근시와 관절 비대가 있는 한 아이와 그의 가족을 조사하여 유전성 진행성 안관절증(Hereditary progressive arthro-ophthalmopathy)이라고 기술하였으며 이후 이 질환은 Stickler 증후군이라는 이름으로 널리 알려졌다. Stickler 증후군의 임상증상은 안구, 구강얼굴(orofacial), 관절의 이상 및 난청이 특징이다. 안구 증상에는 중고도 근시, 백내장, 유리체액화, 맥락망막위축, 망박박리 등이

있다. 구강얼굴 증상에는 안면 중앙부 저형성, 소하악, 구개열, 갈라진 목젖 등이 있다. 관절 증상은 유소년기에는 손가락 및 고관절의 과운동성과 척추골단이형성(spondyloepiphyseal dysplasia)이 발생하고 30대 이후에는 관절염으로 인한 관절통과 운동제한이 발생한다.

Stickler 증후군을 일으키는 가장 흔한 유전자는 COL2A1이다[2]. 현재까지 국내에서 임상증상을 통한 Stickler 증후군 환자 보고가 있었으나 유전자 검사로 확인된 예는 1예에 불과하다[3].

Received: 2013. 11. 22

Revised: 2014. 3. 19

Accepted: 2014. 4. 22

Correspondence to Mi Jung Park, M.D., Ph.D.

Department of Pediatrics, Sanggye Paik Hospital, Inje University, College of Medicine, 1342 Dongil-ro, Nowon-gu, Seoul 139-707, Korea

Tel: +82-2-950-1071, Fax: +82-2-951-1246, E-mail: pmj@paik.ac.kr

Copyright © 2014 The Korean Association of Internal Medicine

This is an Open Access article distributed under the terms of the Creative Commons Attribution Non-Commercial License (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc/3.0/>) which permits unrestricted noncommercial use, distribution, and reproduction in any medium, provided the original work is properly cited.

저자들은 Stickler 증후군 환자에서 *COL2A1* 유전자의 새로운 돌연변이를 발견하여 보고하는 바이다.

## 증 례

**환 자:** 10세 남아

**주 소:** 저신장과 관절 강직

**출생력 및 과거력:** 재태 기간 39주, 출생 체중 3,200 g으로 정상질식분만으로 출생하였다. 생후 1개월에 선천성 거대결장으로 장루수술 후 근치 수술을 하였으며 생후 3개월경 위식도역류로 위바닥주름술을 시행받았으며 당시 시행한 염색체 검사는 정상이었다. 4세경부터 심한 관절 강직과 평편족으로 재활치료를 받고 있다. 우안은 4세경 망막박리가 발생하여 유리체절제술(vitrectomy)을 시행받았으나 실명판정을 받았고 좌안은 고도근시가 있어 안과 진료 중이다.

**가족력:** 2남 1녀 중 첫째 아이로 부모 양 가계에서 선천성 기형이나 유전성 질환의 가족력은 없었다.

**현병력:** 청력 이상증상은 없었으며 언어발달 지연과 학습 장애가 있었다. 저신장 및 관절 강직을 주 소로 성장클리닉 진료를 위해 내원하였다.

**이학적 소견:** 내원 당시 신장 116 cm (1백분위수 미만), 체중 25.6 kg (3백분위수)이었다. 납작한 얼굴 모양이었고 두눈 먼거리증(hypertelorism)이 있었으며 소하악증과 과잉치아 소견을 보였으나 구개열은 없었다. 새가슴(pectuscarinatum)이 있었으며 목, 어깨, 팔, 무릎, 손가락 등에 심한 관절구축증(arthrogyposis) 소견을 보였다(Fig. 1). 심부진반사는 정상 범위였고 신경학적 진찰상 특이소견은 없었다.

**검사 소견:** 혈색소 13.9 g/dL, 백혈구 10,200/ $\mu$ L, 혈소판 389,000/ $\mu$ L, 칼슘 9.4 mg/dL, 혈당 97 mg/dL, 단백질 7.6 g/dL, 알부민 4.8 g/dL, 혈액요소질소 6.0 mg/dL, 크레아티닌 0.53 mg/dL, AST/ALT 25/15 IU/L, 나트륨 139 mEq/L, 칼륨 4.8 mEq/L, 염소 105 mEq/L, IGF-1 42.5 ng/mL (참고치 110-565 ng/mL), 갑상샘자극호르몬 2.79 mIU/L (참고치 0.7-6.4 mIU/L), 유리 티록신 1.2 ng/dL (참고치 0.8-2.2 ng/dL)였고 소변 검사에서 특이소견은 없었다. 유발전위 검사에서 청력에 이상은 없었다. 심장초음파에서 선천성 심기형은 없었으며 경미한 대동맥판막부족(trivial aortic insufficiency)이 있었다.

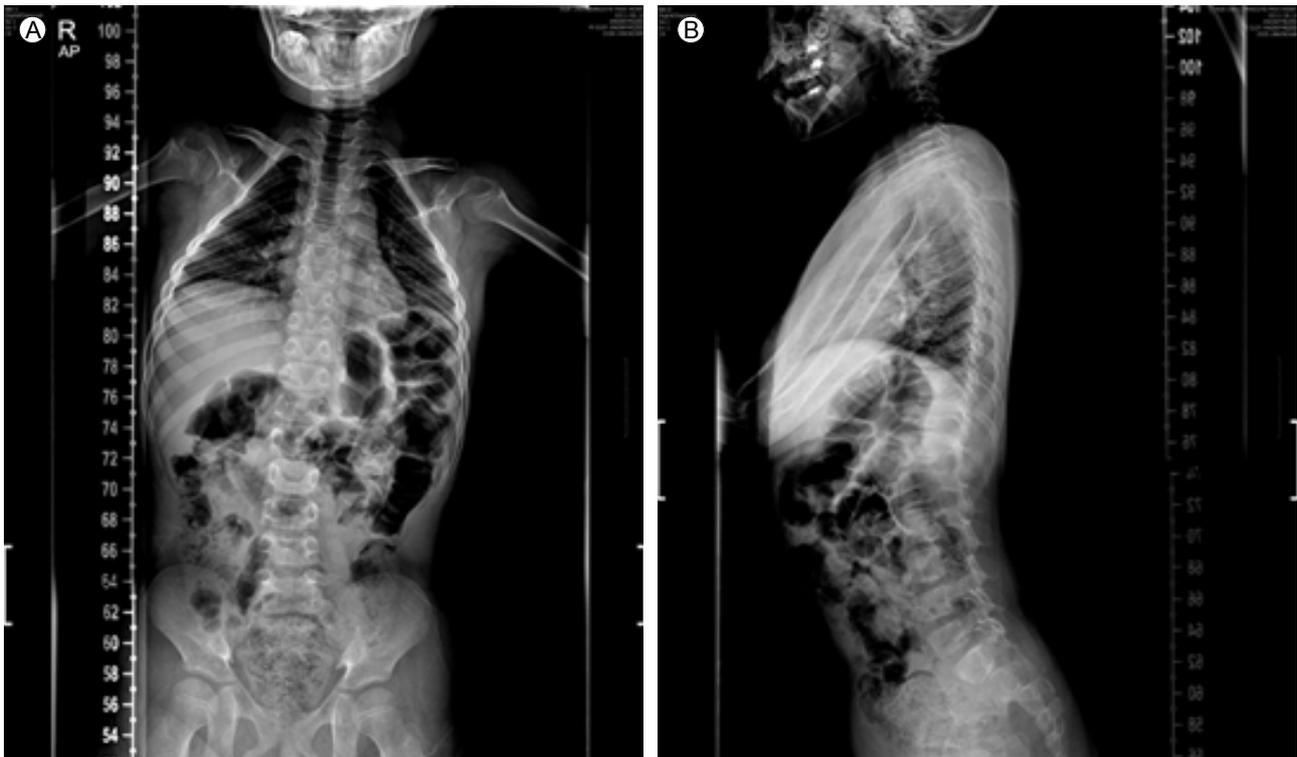
**방사선학적 소견:** 흉부 방사선에서 심비대 등 이상소견은 없었으며 척추 방사선에서 척추측만증 및 척추전만증을 보

였으나 척추골단이형성증(spondyloepiphyseal dysplasia)의 소견은 뚜렷하지 않았다(Fig. 2). 관절구축 소견이 있었던 손가락, 무릎 방사선 검사에서는 특이소견이 없었다.

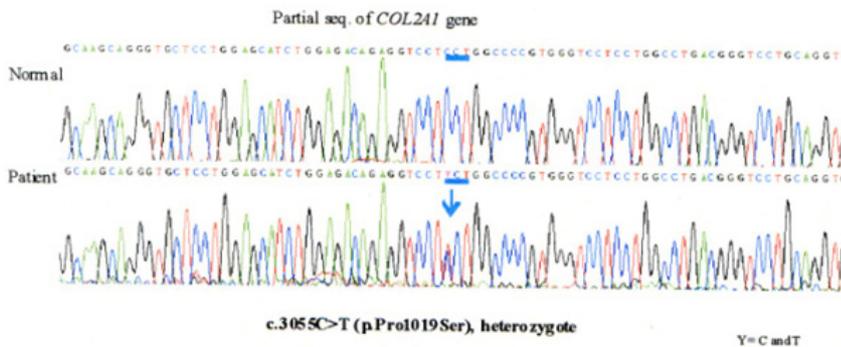
**유전자 검사:** *COL2A1* 유전자의 돌연변이 여부를 확인하기 위하여 환자의 말초혈액의 백혈구에서 DNA를 채집하여 *COL2A1* 유전자에 대한 reference sequence의 염기서열을 기준으로 54개 엑손(exon) 및 인접한 인트론(intron)을 Polymerase chain reaction (PCR) 증폭 및 염기서열 분석을 시행하였다. 그 결과 *COL2A1* 유전자 43번째 엑손 부위의 1,019번째 코돈(codon)에 해당하는 CCT가 TCT로 치환되어 proline 대신 serine를 생성하는 과오변이(missense mutation)가 발견되었다(Fig. 3). c.3055C > T (p.Pro1019Ser)는 아직 보고되지 않은 변이로 환자는 *COL2A1* 유전자의 c.3055C > T (p.Pro1019Ser) 변이에 의한 Stickler 증후군 환자로 진단되었다. 가족구성원의 유전자 검사는 시행되지 못했다.



**Figure 1.** General appearance of the case. Major symptoms included a flat face, hypertelorism, a small jaw, and stiffness in multiple joints including the neck, shoulder, arms, hands, and knees.



**Figure 2.** (A) Anteroposterior thoracolumbar spine radiograph demonstrating a bell-shaped thorax with mild thoracic scoliosis. (B) Lateral thoracolumbar spine radiograph demonstrating lordosis.



**Figure 3.** Sequencing of exon 43 in *COL2A1* revealed a novel c.3055C > T (p.Pro1019Ser) mutation consistent with a diagnosis of Type 1 Stickler Syndrome.

## 고 찰

Stickler 증후군은 콜라겐 유전자의 돌연변이에 의해 생기는 특징적 얼굴 기형, 시력 및 청력 장애, 골격계 이상을 특징으로 하는 희귀병이다. 약 7,500명당 1명의 발생률로 발생한다[2]. 현재까지 국내에서 콜라겐 유전자 돌연변이가 증명된 증례는 2011년 첫 1예가 보고되었으며[3], 본 증례는 *COL2A1* 유전자의 새로운 돌연변이가 발견된 Stickler 증후군의 두 번째 보고이다.

Stickler 증후군 환자의 약 75%는 II형 콜라겐을 표현하는 *COL2A1* 유전자의 변이에 의한[2]. *COL2A1* 유전자는 54개 엑손을 가지며 12번 염색체(12q13)에 위치한다[2]. *COL2A1* 외에도 XI형 콜라겐을 표현하는 *COL11A1*, *COL11A2*, IX형 콜라겐을 표현하는 *COL9A1*, *COL9A2*의 변이가 Stickler 증후군을 일으키는 것으로 알려져 있다[2].

Stickler 증후군에서 가장 특징적인 증상은 안과적 증상이다. 색소변성(pigmentary degeneration), 유리체 변성(vitreous degeneration), 망막박리 등 안구 후방의 이상이 특징적인데,

이 중 혈관 주위 색소변성 및 유리체 변성이 가장 흔히 발생하며, 망막박리는 Stickler 증후군 환자의 약 60%에서 동반된다. 근시(90%), 백내장, 녹내장이 함께 동반되는 경우가 많다. 수정체 이상은 막형(membranous, 1형)과 구슬형(beaded, 2형)으로 구분하며 각각 *COL2A1*, *COL11A1* 유전자와 관련이 있다[2]. *COL9A1* 변이에 의한 Stickler 증후군은 진행성 겔 액화(progressive gel liquefaction)에 의해 유리체액화가 생기는 것이 특징이며, *COL11A2* 변이에 의한 Stickler 증후군은 안구증상이 없는 것이 특징이다[4]. 본 증례는 만 4세의 어린 나이에 이미 망막박리로 인한 실명이 발병되어 정기적인 안과검진과 예방적 치료가 매우 중요함을 알 수 있다.

근골격계 증상은 Stickler 증후군 환자의 80% 이상에서 나타나며, 증상은 연령이 증가함에 따라 심해진다. 영아기에 손목, 무릎, 발목 등에 관절비대를 보일 수 있으나[1], 경미하여 방사선 사진에서만 보일 수도 있다. 소아기에 손가락, 엉덩이, 발목에 관절 과운동성을 보일 수 있으며 고관절아탈구(subluxation of hip)의 발생이 흔하다[1]. 척추골단이형성(spondylo epiphyseal dysplasia)이 동반되기도 하는데, 이를 시사하는 방사선학적 변화에는 척추뼈 몸통(vertebral body)의 둔마(flattening), 관절강의 좁아짐, 불규칙한 골단면 등이 있다[5]. 이러한 관절의 과운동성과 불규칙한 관절면으로 인하여 10대에 골관절염이 발생한다[1]. 척추측만증, 척추후만증, 척추전만증도 흔히 동반된다[1]. Stickler 증후군 환자는 대부분 정상적인 키장상을 보이지만 본 증례와 같이 3백분위수 미만의 저신장을 보이는 경우도 있다[6].

특징적인 안면 증상에는 안면 중앙부 저형성, 낮은 콧등, 소하악 및 아랫턱 후퇴증(retrognathia)이 있으며, 이런 특징들은 나이가 들어감에 따라 호전되며 성인이 되었을 때 정상적인 안면을 보일 수 있다. 심한 안면 기형인 Pierre-Robin sequence가 동반되는 경우도 있으나, 경미한 구개열, 갈라진 목젓, 또는 높은 입천장(high-arched palate)만이 유일한 안면부 기형인 경우도 있다. Liberfarb 등[7]은 *COL2A1* 돌연변이가 확인된 25명을 대상으로 한 연구에서 안면 중앙부 저형성, 소하악증, 구개열, 갈라진 목젓, Robin sequence의 빈도를 각각 72%, 60%, 24%, 8%로 밝히기도 하였다. 본 증례와 같이 과잉치아로 인한 치아의 이돌이탈(maleruption)과 부정교합이 나타나기도 한다.

Stickler 증후군 환자는 전도성, 감각신경성, 혼합 청력손실을 가지고 있을 수 있다. *COL2A1* 돌연변이가 확인된 25명을

대상으로 한 연구에서는 청력손실의 빈도를 76%로 밝힌 바 있다[7]. 감각 신경성 난청의 원인은 내이의 색소 상피의 변화에 의한 감각신경손실과 내이의 주요한 구성요소로 알려진 콜라겐의 이상이며, 전도성 청력손실은 구개열, 좁은 내이도, 안면 중앙부 저형성에 의한 중이의 기능 이상이 주원인이다. 구개열과 동반된 중이의 기능 이상은 출생 직후부터 나타나므로 조기 검사가 필요하다.

그 외 Stickler 증후군 환자에서 보일 수 있는 증상은 승모판 탈출증이 있는데 한 연구에 따르면 Stickler 증후군 환자 중 남성의 43%, 여성의 50%가 승모판 탈출증이 있으며 나이에 따라 빈도가 늘어나지는 않는 것으로 나타났다[8]. 따라서 Stickler 증후군이 의심되는 모든 환자는 심장 전문의의 진료 및 심장초음파를 시행해야 한다. 발달지연은 Stickler 증후군에서 흔하지는 않지만 Pierre-Robin sequence가 동반되는 경우 기도폐색으로 인한 저산소증으로 인해 발생될 수 있으며[5], 청력손실에 의한 언어발달지연이 동반될 수 있다[9].

Stickler 증후군의 표현형(phenotype)과 유전형(genotype)의 연관성에 대하여 여러 연구가 진행되었다. Hoornaert 등[10]은 188명의 임상적으로 진단된 Stickler 증후군 환자에서 *COL2A1* 돌연변이 여부를 조사한 결과, *COL2A1* 돌연변이가 있는 그룹이 그렇지 않은 그룹에 비해 유리체망막(vitreoretinal) 이상과 납작한 얼굴 모양의 빈도가 유의하게 더 많으며, 감각신경성 난청은 *COL2A1* 돌연변이가 발견되지 않은 그룹에서 많다고 보고하였다. *COL11A2* 유전자 변이에 의한 Stickler 증후군은 안구증상 없이 난청, 구강열, 관절 증상을 동반하며 짧은 팔다리, 심한 난청을 동반하는 것이 특징이다[2]. 상염색체 우성유전을 하는 다른 유전자와는 달리 *COL9A1*, *COL9A2* 유전자는 상염색체 열성 유전을 한다[3]. 본 환자에서 발견된 *COL2A1* 유전자의 c.3055C > T (p.Pro1019Ser) 변이는 아직 보고된 바 없는 것으로서, 돌연변이 여부를 확인하기 위하여 본 연구에서는 세 가지 프로그램(SIFT [<http://sift.jcvi.org>], Polyphen2 [<http://genetics.bwh.harvard.edu/pph2/>], Mutationtaster [<http://www.mutationtaster.org/>])을 이용하여 In silico 분석을 하였다. 이 중 Polyphen2와 Mutationtaster에서 돌연변이의 가능성을 높게 예측하였다. 또한 본 돌연변이는 1,000 genome (<http://browser.1000genomes.org>)에서 단일뉴클레오티드다형태(single nucleotide polymorphism)에도 보고된 바 없었다. 따라서 본 p.Pro1019Ser는 돌연변이의 가능성이 매우 높다고 볼 수 있겠다. 보다 확실한

평가를 위해서는 정상 표현형인 가족 구성원을 대상으로 본 변이의 보유 여부를 확인하여야 하나 본 연구에서는 환자 부모의 거부로 시행할 수 없었다.

Stickler 증후군의 진단에는 임상증상이 유사한 여러 질환들과의 감별이 필요하다. *COA2AI* 유전자 돌연변이에 의한 유전적 질환은 표현형이 여러 스펙트럼으로 나타나며 이들은 II형 콜라겐병증으로 불린다. 이들 중 니스트이형성증(Kniest dysplasia)과 선천성 척추골단이형성증(spondyloepiphyseal dysplasia congenita)은 구개열 및 안면 중앙부 저형성, 청각손실, 진행성 관절 구축 등 Sticker 증후군과 유사한 임상소견을 보인다[6]. 니스트이형성증은 출생 시부터 체간 및 근위부 사지 단축이 심하며, 편평척추와 성장판이 가로로 과대 성장하여 아령모양처럼 보이는 골간단 소견을 보이는 것이 특징이며[6], 선천성 척추골단이형성증은 편평척추와 함께 치골 및 대퇴 골두 등의 골화가 매우 지연되는 소견을 특징으로 한다[6]. Wagner 증후군은 전신증상 없이 근시, 유리체 변성, 망막이 얇아지고 색소침착이 일어나는 망막변성을 특징으로 하나 망막박리가 발생할 위험은 높지 않다[3].

본 증례는 망막박리로 인한 실명, 고도근시, 관절구축, 저신장, 특징적 구강안면 증상이 있고, 방사선 검사 상 관절 및 척추 이상이 경미하고 청력소실이 없었으나 *COL2AI* 유전자의 돌연변이가 확인되어 Stickler 증후군으로 진단되었다. Stickler 증후군은 표현형이 다양하므로 안구, 구강얼굴, 관절, 난청 등의 증상 중 일부분을 가진 환자가 발견됐을 때 인지되지 못한 다른 징후들이 있는지 면밀히 관찰해야 한다. Stickler 증후군은 상염색체 우성 또는 열성 유전을 하게 되므로, 환자 자신 및 질환이 의심되는 가족 구성원에 대해 유전학적 검사와 함께 정기적인 검진을 시행하여 심각한 시력장애, 청력소실, 신체활동 장애의 진행을 늦추거나 예방하도록 교육하는 것이 중요하다.

## 요 약

Stickler 증후군은 안과적, 구강얼굴, 청각, 관절 증상을 특

징으로 하는 유전 질환이다. 저자들은 납작한 얼굴, 고도근시, 망막박리로 인한 실명, 저신장을 보이는 Stickler 증후군 환자에서 *COL2AI* 유전자의 새로운 돌연변이를 발견하여 문헌고찰과 함께 보고하는 바이다.

**중심 단어:** Stickler 증후군; *COL2AI*

## REFERENCES

1. Stickler GB, Belau PG, Farrell FJ, et al. Hereditary progressive arthro-ophthalmopathy. *Mayo Clin Proc* 1965;40: 433-455.
2. Couchouron T, Masson C. Early-onset progressive osteoarthritis with hereditary progressive opthalmopathy or Stickler syndrome. *Joint Bone Spine* 2011;78:45-49.
3. 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 *COL2AI* gene. *J Genet Med* 2011;8:125-129.
4. Van Camp G, Snoeckx RL, Hilgert N, 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: 449-457.
5. Herrmann J, France TD, Spranger JW, Opitz JM, Wiffler C. The Stickler syndrome (hereditary arthroophthalmopathy). *Birth Defects Orig Artic Ser* 1975;11:76-103.
6. Temple IK. Stickler's syndrome. *J Med Genet* 1989;26:119-126.
7. Liberfarb RM, Levy HP, Rose PS, et al. The stickler syndrome: genotype/phenotype correlation in 10 families with Stickler syndrome resulting from seven mutations in the type II collagen gene locus *COL2AI*. *Genet Med* 2003;5:21-27.
8. Liberfarb RM, Goldblatt A. Prevalence of mitral-valve prolapse in the Stickler syndrome. *AM J Med Genet* 1986;24: 387-392.
9. Popkin JS, Polomeno RC. Stickler's syndrome(hereditary progressive arthro-ophthalmopathy. *Can Med Assoc J* 1974; 111:1071-1076.
10. Hoornaert KP, Vereecke I, Dewinter C, et al. Stickler syndrome caused by *COL2AI* mutations: genotype-phenotype correlation in a series of 100 patients. *Eur J Hum Genet* 2010;18:872-880.