

정상 부갑상선기능을 보인 CATCH22 증후군 1예

이민정¹ · 안소연¹ · 배창범¹ · 손영배² · 정윤석¹

아주대학교 의과대학 내분비대사내과학교실¹, 의학유전학과²

A Case of CATCH22 Syndrome with Normal Parathyroid Function

Min-Jeong Lee¹, So-Yeon An¹, Chang-Bum Bae¹, Young Bae Sohn², Yoon-Sok Chung¹

Departments of Endocrinology¹ and Metabolism and Medical Genetics², Ajou University School of Medicine, Suwon, Korea

CATCH 22 is a medical acronym for cardiac defects, abnormal faces, thymic hypoplasia, cleft palate, and hypocalcemia, and a variable deletion on chromosome 22. It includes DiGeorge syndrome, conotruncal anomaly face syndrome, and velo-cardio-facial syndrome. It has a prevalence estimated at 1 : 3,000-1 : 6,000. Most deletions occur at *de novo*, but autosomal dominant inheritance is observed in 6-10% of cases. Hormonal disorders are common in patients with CATCH22 syndrome. While hypoparathyroidism was the predominant endocrine disturbance that has been documented in the DiGeorge syndrome, other hormonal defects, such as growth hormone deficiency, hypothyroidism, and hyperthyroidism have been occurred in patients with CATCH22 syndrome. The spectrum of parathyroid gland dysfunction in this syndrome ranges from severe neonatal hypocalcemia to normal parathyroid function. Most patients are usually diagnosed in young age, but a few patients with mild abnormality are presented later in life. We report a case of CATCH22 syndrome with normal parathyroid hormone and calcium level in an adult. The diagnosis of CATCH22 syndrome was confirmed by fluorescence *in situ* hybridization analysis. (*Endocrinol Metab* 27:151-154, 2012)

Key Word: Parathyroid hormone

서 론

CATCH22 증후군이란 DiGeorge syndrome (DGS), conotruncal anomaly face syndrome (CTAFS), velo-cardio-facial syndrome (VCFS) 등을 포함하며, 염색체 22q11.2 미세결손과 연관되어 있다[1]. CATCH22란 Cardiac anomaly, Abnormal face, Thymic hypoplasia, Cleft palate, Hypocalcemia, 22q11.2 deletion의 약어이다. 염색체 22q11.2 결손은 선천성 기형을 일으키는 질환으로 서양에서는 출생 인구 3,000-6,000명당 1명 정도의 빈도를 보인다[1]. DGS, CTAFS, VCFS는 안면부 이형성을 포함한 임상 표현형에서 상당한 중복을 보여 이 증후군들을 임상 표현형만으로 구분하는 것은 힘들며[1], 중증도 또한 다양하다. 따라서 최근에는 염색체 22q11.2 결손 증후군 (22q11.2 deletion syndrome)이라는 용어가 더 적절하다는 주장이

대두되고 있다[2].

염색체 22q11.2 결손은 DiGeorge 표현형을 가지는 환자의 90%, VCFS에서 70%, isolated conotruncal cardiac defect를 가진 사람의 15%에서 발견된다[3,4]. 대부분 환자들은 경증에서 중증의 면역저하 소견 및 비정상적인 얼굴모양, 심장기형을 가지고 있으며, 일부 환자들은 신장 이상, 부갑상선기능저하증, 갑상선기능저하증, 발달 지연 등을 보인다. 국내에서는 현재까지 성인에서 2예의 CATCH22 증후군 환자가 대한내과학회지에 1997년과 2006년에 보고된 바 있다. 1예는 심부전 증세로 내원하여 저칼슘혈증, 복잡성 선천성 심장기형을 통해 발견된 19세 여환의 증례이며[5], 다른 1예는 경련을 주소로 내원하여 저칼슘혈증을 통해 발견된 DGS 증례이다[6]. 그러나 정상부갑상선기능을 보이는 성인에서 진단된 CATCH22 증후군은 보고된 바가 없다. 본 논문에서는 저신장, 골감소 소견을 보이면서 정상 부갑

Received: 15 October 2011, Accepted: 5 January 2012

Corresponding author: Yoon-Sok Chung

Department of Endocrinology and Metabolism, Ajou University School of Medicine, 206 Worldcup-ro, Yeongtong-gu, Suwon 443-721, Korea
Tel: +82-31-219-5127, Fax: +82-31-219-4497, E-mail: yschung@ajou.ac.kr

※ 본 연구는 사노피-아벤티스 코리아의 후원을 받아 아주대학교병원 임상연구(AJIRB-GEN-GEN-11-186)의 일환으로 수행하였음.

Copyright © 2012 Korean Endocrine Society

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 non-commercial use, distribution, and reproduction in any medium, provided the original work is properly cited.

상선기능을 가진 성인 남성에서 CATCH22 증후군으로 진단된 1예를 문헌 고찰과 함께 보고하고자 한다.

증 례

환자: 18세 남자

주소: 저신장

현병력: 일반인보다 키가 작아 외래로 내원하였다.

과거력: 환자는 출생 체중 3,000 g으로 1남 1녀 중 막내로 태어났다. 생후 1개월 때, 대학병원에서 심장 수술을 받은 과거력이 있었다. 6세 때 개방성 비음으로 이비인후과 및 성형외과에 내원하였으며, 당시 편도 및 아데노이드는 정상 크기였으나, 갈라진 연구개(bifid velum) 소견을 보였고, 구개인두기능부전(velopharyngeal insufficiency)을 진단받았다. 언어치료를 받았으며, 치료 후 약간의 진전이 있었으나 비강으로 공기누출이 지속되어 의사소통에 어려움이 있었다. 초등학교 때 넘어지면서 우측 상완골 골절이 있었다.

가족력: 가족력상 특이 질병이나 이상 소견은 없었다. 신장은 아버지 175 cm, 어머니 154 cm, 누나 160 cm이었으며, 내원 시 아버지와 어머니 모두 정상 표현형으로 보였다.

진찰 소견: 내원 당시 신장 157 cm (3백 분위수 미만), 51 kg (3-10 백 분위수)으로 저신장 소견을 보였다. 환자는 긴 얼굴에 두드러진 코 모양을 보였으며, 비근이 넓고 사각형 모양이었으며, 턱이 뒤로 치우쳐 있었다. 심장 청진상 심잡음은 청진되지 않았고, 안구돌출이나 갑상선 종대는 없었다. 신경학적 검사상 Trousseau 징후나 Ch-

vostek 징후는 없었으며, 근력은 정상이었다. Tanner stage V로 정상 사춘기 발달 상태를 보였다.

검사 소견: 내원 당시 시행한 혈청 칼슘 8.9 mg/dL (참고치, 8.2-10.2), 인 3.1 mg/dL (참고치, 2.7-4.5), 마그네슘 1.5 mEq/L (참고치, 1.5-2.4), 알칼리인산분해효소 87 U/L (참고치, 20-120)로 정상 소견을 보였다. 혈청 부갑상선호르몬은 35 pg/mL (참고치, 11-62)로 정상이었으나, 25-OH-Vitamin D3는 6.7 ng/mL (참고치, 9.0-37.6)로 낮았다. 혈청 인슐린유사성장인자-1은 236 ng/mL (참고치, 181-816)로 정상 소견이었으며, 인슐린 유도하 저혈당에 의한 성장호르몬자극검사 결과 최고치 46 ng/mL로 정상 소견을 보였다. 이중에너지엑스선흡수계측법으로 시행한 골밀도(iDXA, GE Lunar, Madison, WI, USA) 검사상 Lim 등[7]이 조사한 연령별 정상 골밀도(남성 18세 참고치, 요추 골밀도 1.154 ± 0.098 g/cm²; 대퇴 경부 골밀도 1.106 ± 0.119 g/cm²)에 비해 요추 L2-4 0.844 g/cm², 대퇴 경부 0.754 g/cm²로 비교적 낮은 골밀도 소견을 보였다. 방사선검사상 골연령은 18세로 진단되었다. 뇌자기공명영상에서 뇌하수체나 시상하부를 포함한 대뇌 및 소뇌에서 선천성 기형 또는 종양 등의 이상 소견은 보이지 않았다(Fig. 1). 환자의 표현형과 심장기형, 성장지연, 언어발달지연 소견으로 CATCH22 증후군이 의심되어 염색체검사를 시행하였다. DiGeorge/VCFS region 내의 TUPLE1 probe를 이용한 fluorescence *in situ* hybridization를 시행하여 중기(metaphase) 세포를 분석한 결과, 정상적으로 존재하는 TUPLE1 신호가 22번 염색체 1쌍 중 1개에서는 관

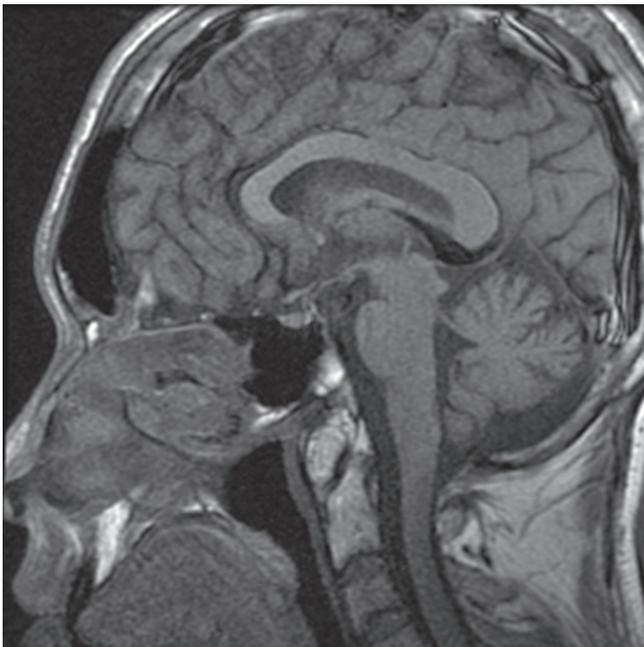


Fig. 1. Brain magnetic resonance imaging showed normal findings. There is no abnormal lesion in the cerebrum and cerebellum including sellar area.

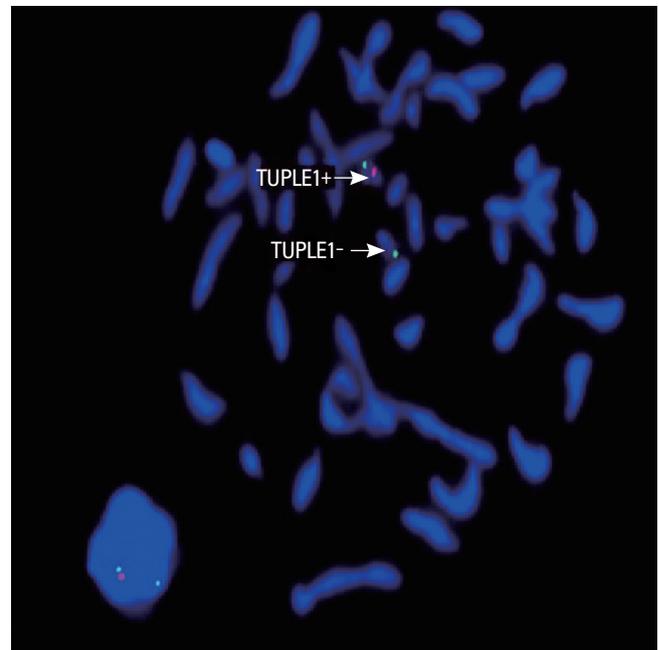


Fig. 2. Result of fluorescence *in situ* hybridization analysis during metaphase. Red spot is TUPLE1 gene probe (DiGeorge/velo-cardio-facial syndrome region of chromosome 22q11.2) and green spot is ARSA control region (22q13.3) probe. Red spot is visible only in one of chromosomes number 22.

찰되지 않아 CATCH22 증후군으로 확진할 수 있었다(Fig. 2). CATCH22 증후군 진단 후, 면역기능 평가 위하여 림프구면역표지자검사(Lymphocyte T-cell subset)를 시행하였으며, 정상 소견을 보였다.

치료 및 경과: 현재 경과 관찰 중으로 특별한 문제 없이, 내분비대사내과와 유전학클리닉 외래 추적 관찰 중이다.

고 찰

염색체 22q11.2 결손증후군이란 22번 염색체 장완의 11.2 부분의 미세결손에 의하여 3, 4번째 pharyngeal pouch의 발달이 저해되고 그 결과 T세포의 다양한 기능부전, 심장기형, 부갑상선기능부전에 의한 저칼슘혈증, 흉선무형성증, 특징적인 얼굴 모양 이상과 반복적인 감염 등이 나타나는 질환이다[8]. 염색체 22q11.2 결손증후군의 유병률은 출생아 3,000-6,000명 중 1명이며, 남녀의 차이는 없으므로 보고되고 있다. 미세결손은 주로 산발적으로 발생하고, 인종간의 차이는 없는 것으로 추정되며, 약 6-10%의 경우에 가족 내 경향을 보이는 것으로 알려져 있다[9]. 따라서 본 환자에서처럼 부모 모두 표현형이 정상이라도 염색체 22q11.2 결손이 생기는 경우가 흔하며, 부모가 염색체 22q11.2 결손을 가진 경우 자녀에게 결손이 발생할 확률은 약 50%이다. 심각한 심장기형을 가지고 있는 환아들은 신생아기에 진단되나, 저칼슘혈증 없이 정상 면역기능을 가지고 있고, 심장기형과 얼굴기형이 경하게 발현된다면 성인까지 진단되지 않을 수도 있다. 본 증례에서는 심장기형이 발견되었고 두개인두 기능부전이 있었으나 부갑상선 및 면역기능이 정상이어서 어린 나이에 CATCH22 증후군 진단을 받지 못했던 경우로 여겨진다.

염색체 22q11.2 결손증후군 환자들은 출생 시에는 대부분 정상 체중을 보이거나 이후 발육부전을 보인다. 소두증이 약 40%에서 관찰되며, 얼굴에서의 특징적인 모습은 나이가 들수록 점차 뚜렷해지는 경향이 있다. 얼굴의 특징은 비교적 긴 얼굴에 양안과다격리증을 보이며, 두드러진 코 모양을 보인다. 비근이 넓고 사각형의 모양을 보이며, 비익이 거의 없다. 귀의 기형을 보이기도 하며, 부정교합을 보이고, 턱이 뒤로 치우쳐 있다. 환자의 85%에서 구개열이 동반되며, 구개인두부전이 발생할 수 있다.

부갑상선기능저하증에 의한 저칼슘혈증은 DGS의 경우 60%, VCFS의 경우 20%의 환자에서 보이며, 신생아기의 저칼슘혈증은 염색체 22q11.2 결손을 강력하게 의심할 수 있는 근거가 된다. 일반적으로는 신생아기에는 일과성 저칼슘혈증을 보이거나 몇 해가 지나면 대부분 호전된다. 그러나 일부에서는 저칼슘혈증이 남아있어 지속적인 칼슘 보충이 필요할 수도 있다[10]. 대개 유년기 또는 성인에서 진단되는 염색체 22q11.2 결손 환자들은 저칼슘혈증으로 인한 경련을 주소로 내원하여 진단되는 경우가 대부분이었으나, 본 환자의 경우에는 저신장을 주소로 내원하여 염색체 22q11.2 결손증후군을 진단받았다.

현재까지는 염색체 22q11.2 결손증후군에서 골밀도 감소에 대해

여 보고된 바 없다. 본 환자는 정상 부갑상선기능 및 정상 혈청 칼슘을 보이거나, 골밀도 저하 및 상완골 골절 과거력이 있었고 혈중 비타민D 농도가 낮게 측정되었다. 향후 염색체 22q11.2 결손증후군 환자에서 골밀도검사 및 골다공증 발생에 대한 추적 관찰 연구가 필요할 것으로 사료된다.

환자는 3백 분위수 미만의 저신장 소견을 보였다. 염색체 22q11.2 결손증후군에서 저신장은 흔하게 보고되어 있으며, 그 원인은 자궁내 발육부전, 저체중, 구개인두부전으로 인한 영아기에 젖을 빠는 힘 부족, 성장호르몬 부족 등으로 다양하다[11]. 일부 환자들에서 뇌하수체기능이상으로 인한 성장호르몬 결핍이 보고되었으며, 이 경우 성장호르몬 치료로 최종 신장을 개선시킬 수 있었다[12]. 본 증례에서는 성장호르몬 자극검사상 성장호르몬 분비는 정상이었다.

면역기능에서 DGS는 흉선의 발달 장애로 인한 전형적인 T세포 면역저하를 보이거나 이외에도 중증 복합성 면역 결핍(severe combined immunodeficiency)과 같은 중증의 면역 결핍에서부터 경미한 체액성 면역기능 저하까지 다양한 면역기능 부전이 나타난다. 그러나 대부분의 환자들은 성장하면서 정상적인 면역성을 얻게 된다고 보고되어 있다[13]. 본 환자도 림프구면역표지자검사상 정상 소견 보이고 있고, 그 동안 특별한 감염의 병력이 없었던 것으로 미루어보아 정상 면역 기능을 가진 것으로 추정된다.

CATCH22 증후군 환자의 일부에서 뇌 자기공명영상검사상에서 회백질의 감소, 특히 전두엽 피질, 뇌대상회(cingulate gyrus), 소뇌에서의 감소가 특징적이며 석회화가 관찰된다[14]. 이러한 회백질 감소 소견은 낮은 주의력과 실행능력 부족과 관련이 있으며, 정신분열증의 발병과도 연관이 있다. 염색체 22q11.2 결손증후군 환자의 약 50%에서 후기 청소년기 또는 초기 성인기에 정신분열증 또는 정신분열정동장애(schizoaffective disorder)가 발병하는 것으로 보고되어 있어[14], 정신과에서는 이에 대한 연구가 활발히 이루어지고 있다. 본 환자에서는 영상검사에서는 정상 소견을 보였으나, 추후 정신과적 진찰이 추가로 필요할 것으로 생각된다.

CATCH22 증후군은 임상-유전학적 상관성이 높아 임상에서의 진단뿐만 아니라 분자유전학적 방법에 의한 진단도 중요하다. CATCH22 증후군은 그 빈도가 상대적으로 높고, 상염색체 우성의 멘델 유전법칙을 보여 유전상담이 필요하다. 대부분 영아기에 소아과에서 진단되어 내과 의사에게는 익숙하지 않은 질환이나 성인에서 발생한 저칼슘혈증이나 본 증례에서처럼 특징적인 얼굴 모양, 심장기형의 과거력, 언어 발달 지연, 개방성 비음, 저신장 등이 있다면 CATCH22 증후군에 대한 검사가 필요할 것으로 사료된다.

요 약

저자들은 부갑상선기능이 정상이고 저칼슘혈증이 동반되지 않으며 정상 면역기능을 갖고 있으나, 선천성 심장기형, 언어발달지연, 구

개인두기능부전, 저신장, 특징적인 얼굴 모양을 동반하고 있는 성인 환자를 염색체검사를 통하여 CATCH22 증후군으로 진단하였기에 문헌 고찰과 함께 보고하는 바이다.

참고문헌

1. Wilson DI, Britton SB, McKeown C, Kelly D, Cross IE, Strobel S, Scambler PJ: Noonan's and DiGeorge syndromes with monosomy 22q11. *Arch Dis Child* 68:187-189, 1993
2. Robin NH, Shprintzen RJ: Defining the clinical spectrum of deletion 22q11.2. *J Pediatr* 147:90-96, 2005
3. Driscoll DA, Salvin J, Sellinger B, Budarf ML, McDonald-McGinn DM, Zackai EH, Emanuel BS: Prevalence of 22q11 microdeletions in DiGeorge and velocardiofacial syndromes: implications for genetic counselling and prenatal diagnosis. *J Med Genet* 30:813-817, 1993
4. Kobrynski LJ, Sullivan KE: Velocardiofacial syndrome, DiGeorge syndrome: the chromosome 22q11.2 deletion syndromes. *Lancet* 370:1443-1452, 2007
5. Jung SM, Bae JH, Kim DH, Na BG, Oh TG, Kim DW, Cho MC: A case of DiGeorge syndrome associated with complex cardiovascular anomalies. *Korean J Med* 53:714-719, 1997
6. Kim DJ, Hyun YY, Choi HM, Lee JE, Kwon YJ, Pyo HJ, Choi EJ: DiGeorge syndrome diagnosed by hypocalcemic tetany. *Korean J Med* 70: S299-S301, 2006
7. Lim JS, Hwang JS, Lee JA, Kim DH, Park KD, Cheon GJ, Shin CH, Yang SW: Bone mineral density according to age, bone age, and pubertal stages in Korean children and adolescents. *J Clin Densitom* 13:68-76, 2010
8. Stevens CA, Carey JC, Shigeoka AO: DiGeorge anomaly and velocardiofacial syndrome. *Pediatrics* 85:526-530, 1990
9. Balci S, Altugan FS, Alehan D, Aypar E, Baltaci V: A prenatally sonographically diagnosed conotruncal anomaly with mosaic type trisomy 21 and 22q11.2 microdeletion/DiGeorge syndrome. *Genet Couns* 20:373-377, 2009
10. Choi JH, Shin YL, Kim GH, Seo EJ, Kim Y, Park IS, Yoo HW: Endocrine manifestations of chromosome 22q11.2 microdeletion syndrome. *Horm Res* 63:294-299, 2005
11. Brauner R, Le Harivel de Gonneville A, Kindermans C, Le Bidois J, Prieur M, Lyonnet S, Souberbielle JC: Parathyroid function and growth in 22q11.2 deletion syndrome. *J Pediatr* 142:504-508, 2003
12. Weinzimer SA, McDonald-McGinn DM, Driscoll DA, Emanuel BS, Zackai EH, Moshang T Jr: Growth hormone deficiency in patients with 22q11.2 deletion: expanding the phenotype. *Pediatrics* 101:929-932, 1998
13. Chinen J, Rosenblatt HM, Smith EO, Shearer WT, Noroski LM: Long-term assessment of T-cell populations in DiGeorge syndrome. *J Allergy Clin Immunol* 111:573-579, 2003
14. Karayiorgou M, Simon TJ, Gogos JA: 22q11.2 microdeletions: linking DNA structural variation to brain dysfunction and schizophrenia. *Nat Rev Neurosci* 11:402-416, 2010