영남의대학술지 제3권 제1호
The Yeungnam Univ. Med. J.
Vol.3, No.1, December 1986.

정신운동발달지연을 동반한 염색체이상외 다발성기형질환 9예

영남대학교 의과대학 소아과학교실
문한구 · 박용훈 · 하정옥

서 론

임상소아과의사로서 소아환자의 건강과 질병을 평가하는데 관찰해야 할 필수적인 항목 중 한가지가 그 환아에서의 운동능력, 지적능력 및 언어능력 그리고 사회적응능력 등 전반적인 정신운동발달이 정상적인 범주내에서 성숙되고 있는지를 확인하는 것이다. 그러나 불행하게도 많은 수의 아동이 정신운동발달의 지연에 대한 평가를 주소로 병원을 찾기도 하고 혹은 타 질환의 진료중 우연히 발달지연이 발견되어 진단에 필요한 여러 검사를 받기도 한다.

정신운동발달지연의 원인은 다양하여 임신중 감염이나 물리화학적 손상, 염색체이상, 신경계의 선천성기형, 선천성 대사이상을 포함한 여러 유전적질환, 출생시 또는 출생후의 신경계 외상 및 감염 등 숱한 질환이 그 원인이 된다.

그 중 소수의 환아에서 전반적인 발달지연을 보이면서, 의학적인 혹은 외관상 중요한 문제를 일으키는 주요기형(major malformation)이나 그렇지 않는 사소한 기형(minor malformation) 등 선천성기형을 복합적으로 동반한 일련의 질환군이 관찰된다. 이러한 정신운동발달이 동반된 다발성기형질환(multiple malformation disorder)로 분류되는 질환은 때때로 큰 어려움없이 진단되지만 진단이 힘든 예도 상당수에 속하는데 특히 염색체이상외의 다발성기형질환[2](known non-chromosomal abnormality syndrome and unknown pattern of malformation)일때는 더욱 그러하다.

이에 저자들은 1985년에서 1986년까지 2년간 본원 소아과에서 경험한 증례를 중심으로 정신운동발달지연을 보이는 염색체질환외의 다발성기형질환에서의 진단상의 문제점과 그 개선책에 대하여 정리하고 토의하였다.

증 례

증례 1

Aarskog 증후군[3] 박 ㅈ.ㅇ., 남아, 3세—전반적인 발달지연, 특히 언어발달지연이 심했으며 단두증(短頭症), 안격리증(眼隔離症), 작고 위로 들린 코, 짧은 혀, 지단축(指短縮), 4번째 손가락의 만지증(彎指症), 돌출한 배꼽과 음경을 싸고 있는 음낭이 관찰되었다(photo. 1—A,B). 그러나 손금의 원선(遠線), 손가락사이의 피막, 오목가슴, 잠복고환, 서혜부 탈장의 소견은 없었다. 반성 반우성유전질환이지만 가족력은 음성이었고 뇌단층촬영, 염색체검사, 뇌파검사소견은 정상이었다.

Photo. 1-A : Brachycephaly, hypertelorism, small anteverted nose, prominent umbilicus and shawl scrotum.

Photo. 1-B : Brachydactyly, clinodactyly of 5th fingers.

증례 2

Beckwith-Wiedemann 증후군[4]. 이 ㅅ.ㅁ., 여아, 19개월—경한 발달지연을 보였으며 신생아기에 저혈당증과 출생시 체중이 재태기간에 비해 컸던 과거력이 있었다. 거구증(巨軀症), 대설증(大舌症), 요관중복기형이 관찰되었으나(Photo. 2-A, B) 제류(臍瘤), 외이의 주름, 골이상, 비대한 신장 등의 소견은 볼 수 없었다.

산발적으로 발생하는 원인불명의 질환이며, 가족력상 음성이었고 검사상 손목의 골성장측정에서 골연령 촉진이 보였다.

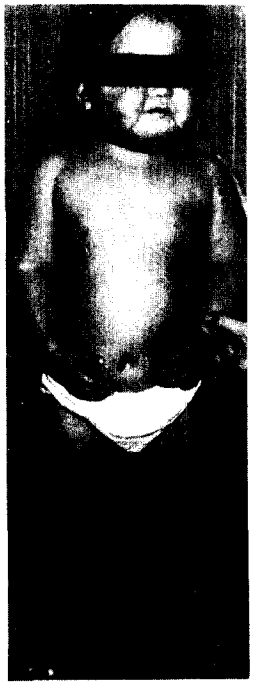

Photo. 2-A : Macrosomia.

Photo. 2-B : Macroglossia.

증례 3

Hallermann-Streiff 증후군[5,6]을 ㅅ.ㅎ., 남아, 3개월—발달지연이 의심되었으며, 왜소체구, 새모양의 두개기형, 넓은 대천문과 벌어진 두개봉합, 양안 소안구 및 백내장, 뾰족한 코, 둥근 구개궁, 감모증, 피부위축 등 전형적인 소견을 보였다(Photo. 3-A,B). 원인불명의 질환으로 가족력은 알 수 없었다.

Photo. 3-A : General appearance of Hallermann-Streiff syndrome.

Photo. 3-B : Micro-ophthalmia, cataract, pointed nose, hypotrichosis.

증례 4

박 ㅈ.ㅅ., 남아, 3개월—경한 발달지연이 의심되었으며 넓은 대천문, 다모증(多毛症), 안검열(眼瞼裂)이 아래로 경사짐, 잠복고환, 손금에서의 원선, 통통한 발등, 지단축, 넓은 손발끝 및 손발톱이 관찰되었다(Photo. 4-A,B,C). 그러나 신장이 정상이었고 사시, 외이의 이상, 심장기형 등은 볼 수 없었다. 원인불명의 질환으로 재발율은 1%인데 가족력상 조모에서 환아와 유사한 손, 발의 모양을 보였다.

Photo. 4-A : Hypertrichosis on forehead, palpebral fissures slant downward.

Photo. 4-B : Broad thumbs and fingers.

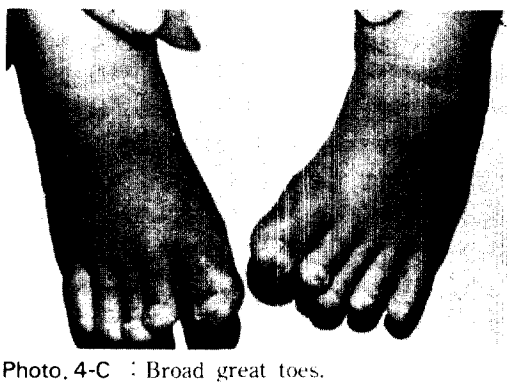

Photo. 4-C : Broad great toes.

증례 5

Weaver 증후군[8]으로 사료됨. 김 ㅇ.ㅅ., 여아, 14개월—전반적인 중등도의 발달지연을 보였으며, 거구증과 경한 관간장도의 증가, 단두증, 넓은 손가락과 sydney선 형태의 손금, 2째, 3째 발가락의 형성부전이 관찰되었다(Photo. 5-A,B).

그러나 쉰 목소리, 소악증, 굴지증(屈指症), 재해르니아, 골이상 등의 소견은 볼 수 없었다. 산발적으로 발생하는 원인불명의 질환인데 가족력상 음성이었다. 검사상 손목 골연령측정에서 골성장촉진이 보였으며 뇌단층촬영상 경한 뇌위축이 관찰되었다.

Photo. 5-A : Broad fingers.

Photo. 5-B : Hypoplasia of 2nd, 3rd toes.

증례 6

진단불명. 김 ㅈ.ㅍ., 남아, 6½세—심한 전반적 발달지연을 보였으며 경한 소두증, 사시 및 경한 안심하수, 안내각췌피, 원안각(遠眼角), 그리고 변형된 외이, 높은 구개궁 및 점막형의 구개열, 둥글게 뭉쳐진 복젖, 길고 가는 사지와 손가락이 관찰되었다(Photo. 6-A,B).

Photo. 6-A : Strabismus, mild ptosis, large malformed auricles, submucous cleft palate and uvula abnormality.

Photo. 6-B : Long slender limbs and fingers.

증례 7

진단불명. 김 ㅇ.ㅇ., 여아, 13개월—심한 전반적 발달지연을 보였으며 단두증, 큰 외이, 안내각췌피, 몽고증 형태의 안검열 경사, 치조융선의 비대 및 좁은 구개궁, 상악과 하악의 형성부전이 관찰되었다(Photo. 7-A,B). 가족력은 음성이었고 염색체검사는 정상 여아의 소견이었다.

Photo. 7-A Brachycephaly, mongoloid palpebral fissures slant, hypoplasia of maxilla and mandible.

Photo. 7-B Hypertrophied alveolar ridges and narrow hard palate.

증례 8

진단불명. 안 ㅁ.ㅅ., 남아, 7세—심한 전반적 발달지연을 보였으며 비만, 뒤집어진 아랫입술, 상악전돌증(上顎前突症), 지단증, 5번째 손가락의 만지증 및 근위 지절(指節)의 형성부전, 동맥관 개존증이 관찰되었다. 가족력상 음성이었고 염색체검사상 정상 남아의 소견을 보였고 혈청 IgA의 저하를 보였다.

증례 9

진단불명. 김 ㅇ.ㅈ., 남아, 1개월—출생장도 저하를 보임, 발육부전, 안내각췌피, 낮고 넓은 콧잔등, 심실중격결손증, 5번째 손가락의 만지증, 원선의 손금, 흔들의자다리 모양의 발이 관찰되었다. 가족력상 음성이었으며 염색체검사에서 정상 남아의 소견을 보였다.

고 찰

선천성기형은 비교적 높은 빈도로 발생하는데 보고자에 따라 다르지만 Marden[9]에 의하면 대개 신생아의 2%에서 주요기형이, 14.7%에서 한 가지 이상의 사소한 기형이 나타난다고 하였는데 Smith[10]는 특히 지능장애아에서 여러 형태의 다발성기형의 동반이 자주 관찰된다고 하였다.

다발성기형의 일차적인 원인질환으로는 염색체이상, 유전인자에 의한 질환, 환경요소가 원인인 질환 그리고 유전인자와 환경요소의 복합적인 영향에 의한 질환이 있으나 다수에서는 원인질환을 찾을 수 없는 경우에 속한다.[1] 발달지연이 동반된 경우도 이와 마찬가지의 원인질환을 가지는데 특히 비특이적인 기형이 조합되어 있

는 것으로 보아 아마도 태생기에 뇌에 형태학적 이상없이 기능적인 결합이 발생하였을 것으로 추정만 가능한 원인불명군이 상당수에 달한다.[10]

정신운동발달지연이 동반된 염색체질환외 다발성기형 범주에 속하는 환아의 전체적인 발생빈도는 정확히는 알 수가 없다. 그러나 Kaveggia[11]에 의하면 다발성기형을 동반한 심한 지능장애아의 41%가 염색체질환에 속하는 반면, 이미 발표되어 알려진 증후군에 속하는 것이 18%, 위의 어디에도 속하지 않는 경우가 41%에 달한다고 하였으며, Smith[10]의 보고에는 원인불명의 지능장애아의 42%에서 각 환아마다 세가지 이상의 기형이 관찰되었다고 하였는데 이로 미루어 보면 이러한 질환이 결코 드물지만은 않다고 생각되어진다. 우라나라의 경우 고[12]의 보고에서는 지능장애아중, 염색체질환외 다발성기형을 보인 예가 1.65%였지만 타 국내문헌상 알려진 증후군의 증례보고가 산발적이긴 하되 자주 발표되고 있으며 또한 미발표되거나 미확인질환으로 사장되었을 경우까지 고려하면 본 질환의 국내 발생빈도도 상당할 것으로 짐작된다.

전반적인 발달지연이 동반된 다발성기형의 진단은 일반적인 다발성기형의 진단법과 같이 대체로 다음의 3가지 단계로 접근하게 된다. 첫째, 상세한 병력의 청취가 필요한데, 적어도 3대에 걸친 가계력, 환아의 출생시 부모의 나이, 부모의 지능과 두위, 임신시 이환되었던 질환과 사용했던 약물, 출산력 및 출생시 형태학적 이상유무에 대한 사항과 출생후 발달과정에 관한 병력, 그리고 사회문화적 배경에 관한 정보 등에 대해 질문하고 기록해야 한다. 둘째, 인체의 여러 형태학적 소견에 대한 지식과 경험이 있는 임상가에 의해 정확하고 자세한 이학적 소견의 진찰이 이루어져야 하는데 신경계에 대한 항목은 물론이고 신경계외 장기에서의 사소한 변형에 대해서도 주의깊은 관찰을 요한다. 즉 쉽게 알수 있는 주요기형외에도 두개, 눈, 귀, 코, 입을 포함한 안면, 구강 및 구개궁, 사지, 손발과 손발톱, 피문, 모발, 피부 등에서의 크기, 모양, 대칭성, 분포양상, 수, 결손여부에 대한 관찰과 측정이 필요한데 그 중에서도 특히 복잡하고 다양한 형태를 나타낼 수 있는 안면, 외이, 손발의 관찰이 중요하다.[13] 셋째, 병력과 이학적소견을 근거로 의심되는 질환군에 대한 문헌고찰이 필요하며 경우에 따라 염색체검사, 생화학적검사, 혹은 방사선검사를 시행하여 진단 또는 감별진단에 보조적인 소견으로 이용하거나 확진하게 된다.

이런 과정으로 확인된 진단은 앞으로의 환아에 대한 대책을 세울 수 있다는 점에서 중요한 뿐만 아니라 유전상담에도 지극히 긴요한데, 임상가는 부모에게 이 질환의 원인과 예후, 다음 임신에서 같은 질환이 발생할 수 있는 재발율과 다음세대에서의 재발율을 알려주어 이에 대처할 수 있게 교육해야 하기 때문이다.

그러나 이러한 질환의 진단이 어느 경우에나 용이하지만은 않아 임상가는 많은 어려움을 겪게된다. 그래서 Holmes[14]는 이 질환의 평가에서 몇가지 지침을 권고하면서 다음과 같은 진단상의 문제점을 강조하였는데 그 첫째가 임상가가 직접 겪는 환아에서 나타나는 여러 소견이 이미 알려진 증후군의 문헌상의 소견과 일치되는, 전형적인 경우는 실제로는 아주 드물다는 것과 어떤 단일한 기형이 특정한 질환만의 고유한 소견일 수는 없다는 점이다. Pinsky[15] 역시 비슷한 의미로서 "출생전 결함에 의한 증후군의 진단요건에 특정한 단일기형항목을 필수적으로 갖추어야 된다는 법은 없다"고 하면서 부언하여 염색체질환에서 볼때 그 임상양상의 다양성이 뚜렷히 확인되는데 정작 원인이 불확실한 증후군의 진단에서만 엄격한 진단기준을 요구하는 것을 지나치다고 주장하였다. 다시 말해서 임상적인 소견은 다양하고 어떤 특정한 기형이 특정한 증후군에서만 나타나는 것도 아니며 특정증후군의 진단에 필수적으로 갖추어야 할 기형이 있는 것도 아니니 진단기준에 여유를 가질 수 밖에 없다는 설명이다. 그러나 그렇다고 해서 진단기준을 너무 넓게하면 Robinow[16]의 지적처럼 다른 증후군의 소견과 중복되어 감별진단에서의 어려움이 가중되니 실제 임상가로서는 정확한 진단기준을 정하여 진단하기란 여간 힘든 일이 아닐 수 없다. 저자들의 경우도 이와 마찬가지여서 임상적 진단이 가능했던 5예에서도 기존문헌의 소견과 불일치한 예가 많았으며, 4예는 비교적 흔한 비특이적 기형소견만 몇가지 나타낸 경우로 저자들로서는 이 증례에 합당한 진단명을 찾을 수 없었다.

두번째 문제점은 진단적가치가 있는 가계에 대한 정보를 찾는 수가 드물다는 점이다. 물론 의학적인 면에서 "환자외의 가족은 모두 정상이다"라는 것에 대한 설명은 가능하다. 즉 체세포

열성유전질환이면 그 유전질환의 발생율은 25%이며, 반성유전질환이면 자손의 성별에 따라 질환의 발현이 없을 수도 있고 그 외 유전적 이질(異質), 자연적인 돌연변이, 비표현(nonpenetrance), 표현정도, 혼외임신, 표현묘사(表現描寫) 등의 기전에 의해서도 가족력은 별 도움이 안될 수 있다.[17] 그러나 이러한 의학적인 면외에도 우리나라와 같이 장애자의 존재에 대해 수치감을 가지는 사회의식구조때문에 의도적으로 은폐될 수도 있고, 또 가정 혹은 병원분만에서 사산이나 조기신생아기사망에서 발견되는 기형에 대한 체계적인 조사와 기록이 필요함[18]에도 불구하고 인식부족으로 소홀히 다루어져 중요한 정보가 누락됨으로서 가족력상 양성소견을 가질 가능성은 더욱 적을 것으로 추측된다. 저자들의 경우에서도 단지 1예(증례 4)에서만 가족력상 양성을 보였다.

한편 위에서 지적한 문제점 외에도 인종적차이,[19] 환경적차이, 유전인자와 환경인자의 상호역동적인 관여정도의 차이[15] 등의 여러 요소가 선천성기형의 발생빈도에 미치는 영향을 생각하면 서구와는 다른 인종, 문화, 환경, 감염역학, 기형발생인자 등의 조건들을 가진 우리나라 환아의 질환양상은 아마도 여러가지 다른 특징을 가질 것으로 생각된다. 따라서 주로 환아를 서구의 문헌례와 대조할 경우가 많은 우리로서는 이러한 요소도 진단상의 오류를 유발하는 하나의 변수로서 작용할 수 있다는 것을 고려해야 할 것이다.

결국 이러한 진단상의 많은 문제점 때문에 다발성기형을 동반한 중증 지능장애아의 41%라는 상당수에서 진단명을 찾지 못한 상태로 환자, 부모, 의사 모두는 적절한 유전상담을 통해 대처해 나갈 방법도 없이 불안과 좌절감 속에서 지나게 된다. 그러므로 보다 나은 유전상담과 질환의 예방을 위하여 지금보다 더욱 정확한 진단과 높은 진단율의 필요성이 절실하다. 이를 위해서는 염색체질환과의 감별진단에 필요한 염색체검사에서의 banding법과 같은 기술적인 발전, 사산아와 조기신생아기사망아에 대한 철저한 평가와 그 중요성에 대한 계몽, 다발성기형질환에 대한 방사선학적 생화학적인 검사법 등 보다 객관적인 보조진단법의 발달이 물론 필요하다. 그러나 이에 못지 않게 중요한 것으로 우리나라의 다발성기형에 대한 독자적인 연구가 필요한 것으로 생각된다. 이것은 몇몇 개인의 관심만으로는 어려울 것이므로 유전학, 소아과학 분야의 모임을 통하여 사장되고 있을 것으로 생각되는 많은 미분류질환군 및 비전형적인 질환군들의 증례보고를 더욱 활성화시켜 신속한 정보교환이 가능케 하고, 질환의 근본적인 결함의 발견이나 새로운 증후군의 발견을 위한 끊임없는 노력이 있어야 할 것이며, 우리나라에서 발생한 증례에서의 독특한 임상양상이나 역학적 특징 등에 대한 지식의 축적과 보급이 이루어져야 할 것으로 생각된다.

요 약

저자들은 1985년부터 1986년까지 만 2년간 본원 소아과에서 경험한 정신운동발달의 지연을 동반한 염색체질환외 다발성기형아 9예를 중심으로 이 질환에서의 진단상 문제점과 그 개선책에 대해 토의, 정리하였다.

참 고 문 헌

1. Smith, D.W. : Classification, nomenclature, and naming of morphologic defects. J. Pediat., 87 : 162－164, 1975.
2. Smith, D.W., and Simon, E.F.R. : Rational diagnostic evaluation of child with mental deficiency. Am. J. Dis. Child., 129 : －1285－1290, 1975.
3. Furukawa, C.T., Hall, B.D., and Smith, D.W. : The Aarskog syndrome. J. Pediat., 81 : 1117－1122, 1972.
4. Green, R. J. : Immunodeficiency associated with exomphalos-macroglossia-giantism syndrome. J. Pediat., 82 : 814, 1973.
5. 손진상, 황호연, 문한구, 하정옥 : 소아의학포스터전시, 대한소아과학회, 서울, 1985년, p. 138, p. 150.
6. Steele, R.W., and Bass, J.W. : Hallermann-Streiff syndrome. Am. J. Dis. Child., 120 : 462－465, 1970.
7. Rubinstein, J.H., and Taybi, H. : Broad thumbs and toes and facial abnormalities. Am. J. Dis. Child., 105 : 588－608, 1963.
8. Weaver, D.D., Graham, C.B., Thomas, I.T., and Smith, D.W. : A new overgrowth syn-

drome with accelerated skeletal maturation, unusual facies, and camptodactyly. J. Pediat., 84 : 547—552, 1974.

9. Marden, P.M., Smith, D.W., and McDonald, M.J. : Congenital anomalies in the newborn infants, including minor variations. J. Pediat., 64 : 357—371, 1964.
10. Smith, D.W., and Eugene, B.K. : Congenital anomalies associated with idiopathic mental retardation. J. Pediat., 65 : 189—196, 1964.
11. Kaveggia, E.G., Durkin, M.V, Pendleton, E., and Opitz, J.M. : Diagnostic genetic studies on 1224 patients with severe mental retardation. Proceedings of the third congress of the international association for scientific study of mental deficiency. Held at the Hague, Holland, September 4—12, 1973(from reference No. 2).
12. 고창준 : 지능장애아 및 학습장애아의 임상적 진단 및 능력평가에 관한 연구, 대한신경학회지, 2 : 40—48, 1984.
13. Smith, D.W., and Jones, K.L. : Recognizable patterns of human malformation. 3rd ed., W.B. Saunders Company. Philadelphia. 1982. p. 570—580.
14. Holmes, L.B. : Congenital malformation. New Eng. J. Med., 295 : 204—207. 1976.
15. Pinsky, L., and Clarke, F.F. : Atypical malformation syndrome. J. Pediat., 80 : 141—144, 1972.
16. Robinow, M. : A syndrome's progress. Am. J. Dis. Child., 126 : 150, 1973.
17. Juberg, R.C. : but the family history was negative. J. Pediat., 91 : 693—694, 1977.
18. Mueller, R.F., Sybert, V.P., Johnson, J., Brown, Z.A., and Chen, W.J. : Evaluation of a protocol for postmortem examination of stillbirths New Eng. J. Med., 209 : 586—590, 1983.
19. Smith, D.W., and Jones, K.L. : Recognizable patterns of human malformation. 3rd. ed., W.B. Saunders Company, Philadelphia, 1982, p. 552—569.

—Abstract—

9 Cases of Non-chromosomal Multiple Malformation Disorders with Psychomotor Retardation

Han Ku Moon, Yong Hoon Park, and Jeong Ok Hah

Department of pediatrics
College of Medicine, Yeungnam University
Taegu, Korea

To make better clinical diagnosis, authors reviewed 9 patients of nonchromosomal multiple malformation disorders with psychomotor retardation, who were evaluated at pediatric department of Yeungnam University hospital for recent 2 years.

We could make clinical diagnosis in 5 patients out of 9 as Aarskog syndrome, Beckwith-Wiedemann syndrome, Hallermann-Streiff syndrome, Rubinstein Taybi syndrome and Weaver syndrome. But even in diagnosed cases, there were many discrepant findings in comparison with typical cases of reference literatures and family history was positive in only one case. Moreover we could not make diagnosis in 4 patients.

Therefore we think it is necessary to make a survey of unique pattern, incidence, distribution and etiologic factors of malformation disorders in our country by geneticist and pediatrician as well as to improve the laboratory aids for better diagnosis and genetic counceling.