

# Rhizomelic Chondrodysplasia Punctata 1례

인하대학교 의과대학 소아과학교실, 서울 의과학 연구소\*

김달현 · 권영세 · 전용훈 · 윤혜란\*

경험하였기에 문헌 고찰과 함께 보고하는 바이다.

## 서 론

## 증 례

Rhizomelic형 점상 연골 이형성증(Rhizomelic chondrodysplasia punctata, RCDP)은 상염색체 열성 유전 질환으로 유리질 연골내의 점상 석회화, 왜소증, 백내장과 관절 구축으로 인한 다발성 기형이 특징적이며 임상적으로 사지 근위부의 대칭적인 단축, 관절의 구축, 특징적인 얼굴의 이형성, 양안격리, 콧등의 함몰, 피부의 홍반성 낙설이 존재하고 청력소실, 간비대 등이 동반 될 수 있다. 척추 측면 사진에서 척추체의 관절열상이 나타나고 골간단(metaphysis)의 확장과 점상 석회화가 나타난다. 전형적인 RCDP는 심한 성장 장애, 정신지체가 동반되며 호흡기나 중추 신경계의 합병증으로 대개 1년이내에 사망한다. 1985년 Heyman 등이 RCDP 환자에서 plasmalogen 생성 장애와 phytanic acid가 축적되는 것으로 이 질환이 과산화소체 대사 장애로 생기는 질환임을 증명하였다. RCDP는 생화학적 분석과 complementation studies에 의해 세가지 형으로 구분된다. RCDP type I형은 peroxisomal targeting signal type 2를 암호화하는 PEX7 유전자의 돌연 변이로 발생하며, 결과적으로 plasmalogen 생성과 phytanic acid 산화 장애가 발생한다. RCDP II형은 plasmalogen 생성에 관여하는 효소인 dihydroxyacetonephosphate acyltransferase(DHAP-AT) 장애로 발생한다. RCDP III형은 Alkyl-dihydroxyacetonephosphate synthase 효소 이상으로 plasmalogen 생성이 감소한다. RCDP II와 III형은 임상적으로 RCDP I형과 비슷하며 심각한 발육장애, 근위 사지부위의 단축과 백내장 등이 생길 수 있다. 저자들은 패혈증과 선천성 기형 의심하에 입원한 환아에서 생화학적 분석과 섬유아세포를 이용한 유전자 검사, 적혈구 plasmalogen 측정에 의해 확진된 RCDP I형 1례를

**환 아 :** 김○○ 아기, 생후 4일, 남아

**주 소 :** 3일간 구토와 복부팽만 및 안면 이형성증

**현병력 :** 환아는 27세의 산모로부터 재태기간 36주에 체중 2.6 kg으로 제왕 절개 분만되었다. 출생 직후 우는 것이 약하고 안면 이형성증과 상지 근위부 단축이 있었고, 출생 후 3일 동안 구토와 복부 팽만이 동반되어 수유량의 증가가 미약하였다. 생후 4일째 피부에 반상 반점 얼룩이 있어 개인병원에서 전원되었다.

**가족력 :** 첫째로 출생한 환아의 형이 출생 직후 원인 미상으로 사망하였고 6세 된 누이는 건강하였으며, 다른 가족력상 특이 사항은 없었다. 근친 결혼의 가족력은 없었다.

**임신력 :** 임신 중 산모는 특기할 만한 병력이나 약물 복용 또는 방사선에 노출된 기왕력은 없었다.

**진찰소견 :** 입원 당시 환아의 체중은 2.5 kg(3 백분위수 미만), 신장 42.5 cm(3 백분위수 미만), 두위 29.5 cm(3 백분위수 미만)이었다. 활력징후는 심박동수 140회/분, 호흡수 46회/분, 체온은 36.5℃였다. 특징적인 얼굴 형태로 이마는 튀어 나왔고 양안격리, 콧등의 함몰, 낮은 귀, 긴 인중이 관찰되었고 목은 짧은 편이었다. 청진상 호흡음은 정상이었고 심음은 규칙적이었으나 좌흉골연 2번째 늑골간에서 수축기 박출성 잡음이 3/6정도로 청취되었다. 복부는 팽만되어 있었으나 간비종대는 없었다. 상완골과 대퇴골은 근위부의 대칭적인 단축이 있었다. 양 손에서 굴지증(camptodactyly)이 있었고 양측 고관절의 구축과 심한 내전 장애와 왼쪽 발의 외전 장애가 있었다. 피부에서 홍반성 낙설은 관찰되지 않았다.

**검사소견 :** 말초 혈액 검사상 혈색소 14.7 g/dL, 헤

마토그리트 43.7%, 백혈구수 4900/mm<sup>2</sup>, 혈소판수 45,000/mm<sup>2</sup> 이었다. C-반응 단백 검사와 모든 배양 검사는 음성이었다. 동맥혈 검사상 pH 7.32, pCO<sub>2</sub> 43 mmHg, pO<sub>2</sub> 66 mmHg, HCO<sub>3</sub><sup>-</sup> 21.8 mmol/L, base excess -4.3 mmol/L, SaO<sub>2</sub> 91.8%이었다. Dimethylacetals(DMA)로 측정된 적혈구의 plasmalogen은 C16:0 DMA/C16:0 지방산은 0.001(정상치; 0.051-0.090)로 감소되었고, C18:0 DMA/C18:0 지방산은 0.001(정상치; 0.137-0.255)로 감소되었다. 전체 장쇄 지방산과 branched 지방산의 측정에서는 C26:0은 0.130 μg/ml(정상치; 0.22±0.08), C22:0은 12.68 μg/ml(정상치; 16.14±3.77), C24:0은 10.01 μg/ml(정상치; 13.34±3.78), C24/C22 0.789(정상치; 0.84±0.08), C26/ C22 0.010(정상치; 0.01±0.01)로 정상 범위였으나, phytanic acid는 3.585 μg/ml(정상치; 0.80±0.40), pristanic acid는 1.397 μg/ml(정상치; 0.31±0.41)로 증가 되었다. 염색체 검사상 46, XY의 남아였고 PEX7 유전자의 변이가 있었다.

**방사선 소견** : 상완골과 대퇴골의 근위부에서 연골 이형성이 관찰되었고 반점상 석회침착은 없었다. 흉부 방사선 사진에서 심비대는 없었다. 척추 측면 사진에서 척추체의 관열상(coronal cleft)는 없었다. 뇌 초음파와 뇌 자기공명 촬영에서는 시상부위에 석회화가 관찰되었고 다른 이상소견은 없었다. 심초음파에서 팔로 4장이 관찰되었다.

**치료 및 경과** : 환아는 한달간 입원 치료후 수유량 증가하고 전신상태가 호전되어 퇴원하였으며 외래에서 시행한 안과 검진에서 양안의 백내장이 관찰되었다. 생후 6개월에 반복적인 호흡기 감염으로 사망하였다.

## 고 찰

점상 연골 이형성증(Chondrodysplasia punctata)는 임상적, 유전적, 방사선학적 소견에 의하여 네가지 형태로 분류 되는데, 근위부 상완골이나 대퇴골의 대칭적인 단축이 있으면서 생후 1년내에 사망하는 가장 치명적인 상염색체 열성으로 유전하는 rhizomelic형, 장골의 비대칭적인 단축과 얼굴에 기형이 동반되며 비교적 양성인 상염색체 우성으로 유전되는 Conradi-Hunermann형, 성염색체 우성과 열성형으로 분류할 수 있다. 1893년 Langhans가 처음으로 병리학적 소견

을 보고하였고, 1914년 Conradi가 방사선학적 소견으로 선천적 석회성 연골 이형양증을 처음으로 보고하였다. 그 중 상염색체 열성유전 질환인 Rhizomelic형 점상 연골 이형성증은 유리질 연골내의 점상 석회화, 왜소증, 백내장과 관절 구축으로 인한 다발성 기형이 특징적이며 임상적으로 근위부 사지의 단축, 특징적인 얼굴형태인 양안격리, 콧등의 함몰, 피부의 홍반성 낙설이 존재하고 청력소실, 간비대 등이 동반 될 수 있고 심한 성장장애와 정신 지체가 나타난다. 방사선학적으로는 척추체의 관열상과 골간단(metaphysis)의 확장 및 점상 석회화가 나타난다. 치명적이어서 보통 생후 1년을 못 넘기는 것으로 알려져 있지만, Wardinsky 등은 5년까지 생존한 경우를 보고하였고, 몇몇 경우에는 10대와 20대까지 생존하였다는 보고도 있다. 1985년 Heyman 등이 RCDP 환자에서 plasmalogen 생성 장애와 phytanic acid가 축적되는 것으로 이 질환이 과산화소체 질환임을 밝혔다. 과산화소체는 막에 부착된 0.2-0.5 μm 크기의 구조물로 내부 구조물과 DNA가 없으며 모든 세포와 조직에서 발견된다. 과산화소체의 기능은 지방산을 β-산화시키고 plasmalogen과 bile acid 생성, 그리고 phytanic acid 산화에 관여한다. 또한 H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> 대사의 주요한 장소이다. 과산화소체 장애는 크게 세 군으로 분류할 수 있다. 첫째, 과산화소체가 형성이 안되었거나 전체적인 수가 감소된 경우로 Zellweger 증후군이 대표적이다. 둘째, 과산화소체는 형성되어 있으나 여러 가지 기능이 소실되어 있는 경우로 Rhizomelic chondrodysplasia punctata가 있다. 셋째, 한가지 과산화소체의 기능이 소실되어 있는 질환으로 X-linked adrenoleukodystrophy가 있다. RCDP는 다양한 효소의 결핍과 유전자 변이에 의해 발생하는 과산화소체 장애이다. RCDP는 생화학적 분석과 complementation studies에 의해 세가지 형으로 구분된다. RCDP type I형은 peroxisomal targeting signal type 2를 암호화하는 PEX7 유전자의 돌연 변이로 발생하며, 결과적으로 plasmalogen생성과 phytanic acid 산화 장애가 발생한다. RCDP II형은 plasmalogen 생성에 관여하는 효소인 dihydroxyacetonephosphate acyltransferase (DHAP-AT) 장애로 발생한다. RCDP III형은 Alkyl-dihydroxyacetonephosphate synthase 효소 이상으로 plasmalogen 생성이 감소한다. RCDP II와 III형은

plasmalogen 생성은 감소하지만 phytanic acid와 3-ketothiolase의 생산 과정은 정상이다. II 또는 III형 환자의 전형적인 표현형을 보이는 것은 RCDP의 발병과정은 단지 plasmalogen의 형성 결핍에 의하여 결정된 것을 암시한다. RCDP II와 III형은 임상적으로 RCDP I형과 비슷하며 심각한 발육장애, 근위 사지부위의 단축과 백내장 등이 생길 수 있다. 본 증례에서 환아는 안면 이형성, 사지 근위부의 단축, 하지 관절의 구축, 굴지증, 백내장이 동반되어 있었다. 피부에서 홍반성 낙설은 없었으며 척추 측면 방사선 사진에서 척추의 관열상은 없었다. Motley 등이 RCDP type I환자 78명을 대상으로 시행한 PEX7 유전자 mutation spectrum에서 L292X의 nonsense mutation이 52%로 가장 많았고 그 다음이 A218 missense mutation으로 12%였으며 Braverman 등이 보고한 49%, 6%로 비슷한 결과를 보였다. 본 증례는 PEX7 유전자의 돌연변이로 plasmalogen생성 장애와 phytanic acid가 축적되고 다양한 임상 증상을 보인 전형적인 형태의 과산화소체 질환이었다. Plasmalogen이 증가하는 대표적인 질환으로 과산화소체 생성 장애와 관련된 Zellweger 증후군이 있다. 과산화소체 대사 장애증 phytanic acid

가 증가하는 질환으로는 영아형 Refsum 병, 신생아형 부신백질이영양증, Zellweger 증후군 등이 있다.

Non-rhizomelic형인 Conradi-Hunermann형 연골이형성증은 증상이 rhizomelic형 보다 경하고 대개 삼염색체 우성 유전을 한다. Rhizomelic형보다 증세가 경하고 사지의 단축은 비대칭적이며 근위부 단축은 나타나지 않는다. 일부에서 백내장이 관찰되고 지능장애는 없다. 그외 점상 연골 이형성증은 선천성 풍진 증후군, 18-삼염색체, 선천성감각성 기능 저하증에도 나타날 수 있다.

RCDP의 치료는 특별한 것이 없으며 조기에 진단하여 적절한 대중 요법과 감염을 예방하는 것이 필요하다. RCDP를 산전에 진단할 수도 있는데, Hertzberg 등은 심한 사지의 단축으로 골단의 조기 골화와 점상 석회화가 동반시 산전에 초음파를 이용한 진단이 가능하다고 하였고, Hoefler 등은 임신 초기와 중기에 융모막을 생검 배양하여 측정한 plasmalogen과 phytanic acid를 측정함으로써 RCDP를 산전에 진단하였다. 특히, 조기 진단은 다음 출산이나 다음 세대에 대한 유전상담을 위해서라도 필수적으로 이루어져야 한다.