

Marshall-Smith 증후군 1례

지방공사 강남병원 소아과

문여옥 · 신우종 · 신윤정 · 동은실 · 안영민

A Case of Marshall-Smith Syndrome

Yeo Ok Moon, M.D., Woo Jong Shin, M.D., Youn Jeong Shin, M.D.
Eun Sil Dong, M.D. and Young Min Ahn, M.D.

Department of Pediatrics, Kangnam General Hospital Public Co. Seoul, Korea

Marshall-Smith syndrome is characterized by a triad of facial dysmorphism, failure to thrive and accelerated osseous maturation. We report a one-month-old male infant with of this rare syndrome, with laryngeal anomalies who died at 6 months of age with pneumonia. This is the first case of Marshall-Smith syndrome in Korea. (**J Korean Pediatr Soc 2002;45:906-911**)

Key Words : Marshall-Smith Syndrome(MSS), Accelerated osseous maturation, Laryngeal anomalies, Failure to thrive

서 론

Marshall-Smith 증후군은 특이한 얼굴 모습과 성장 부전 및 급격한 골성숙 세가지가 특징인 질환으로 1971년 Marshall 등¹⁾이 2명의 남아를 보고한 이래 현재까지 세계적으로 30례 미만으로 보고되고 있다. 이 증후군에서의 특징적인 얼굴모습은 이마가 두드러지게 튀어나오고 눈썹이 거칠고 안와가 얇으며 푸른 공막을 보이고, 콧구멍은 위로 향해 들려있으며 비량이 낮다. 하악이 작고 뒤로 후퇴되어 있어 호흡곤란이 자주 동반되며, 이로써 잦은 폐렴이 주 사망원인이다. 또한 경구 영양이 힘들고 성장 부전이 동반되며 출생시 이미 골성장이 2세 가량으로 증가되어 있는 것이 특징적이다. 저자들은 아직 국내 보고가 없는 Marshall-Smith 증후군의 환아를 경험하였기에 문헌 고찰과 함께 보고하는 바이다.

증 례

환 아 : 김○하, 1개월, 남아
주 소 : 호흡곤란
가족력 : 양친 모두 건강하였고 7세 된 형도 정상 만삭분만에 특기할 병력은 없었다.
임신 및 출생력 : 환아는 33세 어머니와 38세 아버지의 2남 중 둘째 아이로 재태 기간 42주만에 둔위 질식분만으로 타병원에서 출생하였다. 재태 15주경 개인 의원에서 시행한 triple test상 이상이 보여 재태 16주경 종합병원에서 재검한 결과 정상이었으나 그 당시 시행한 태아 초음파상 아기가 길어 보인다고 하였다. 출생시 체중은 2.82 kg(10 백분위수), 신장은 52 cm(50 백분위수), 두위는 37 cm(75 백분위수)이었고 Apgar 점수는 1분에 6점, 5분에 9점이었으나 곧 호흡곤란을 보여 분만장에서 기도삽관을 하였다.
병 력 : 기도삽관 후 신생아 중환자실로 입원하였고 기계적 환기 중 폐렴이 있어 항생제를 투여하였으며 경구 섭취가 불가능하여 경구 위장관 튜브로 영양을 공급하였다. 기계호흡 중 몇 차례 발관을 시도하였

접수 : 2002년 1월 18일, 승인 : 2002년 3월 9일
책임저자 : 동은실, 지방공사 강남병원 소아과
Tel : 02)3430-0640, 0642 Fax : 02)567-0685
E-mail : esdongmd@yahoo.com

으나 동맥혈 이산화탄소 분압이 상승하여 실패하였고 기관절개술을 시행하기 위해 생후 27일째 타종합병원에서 본원으로 전원 되었다.

이학적 검사 : 본원 전원 당시 체중 2.95 kg(10 백분위수), 신장 56 cm(75-90 백분위수), 두위 37 cm(50 백분위수), 흉위 30 cm(10 백분위수)이었고, 기도 삽관 상태로 호흡은 다소 힘들어 보였으나 청색증은 없었다. 청진상 호흡음은 비교적 깨끗하였고 나음은 들리지 않았으며, 심장은 규칙적으로 뛰었고 좌측 흉골연을 따라 수축기 잡음이 GII/VI로 들렸다. 복부는 부드러웠고 장음은 정상적이었고 간과 비장의 비대는 없었으며 경구 위장관 튜브를 유지하고 있었다. 환아는 이마가 매우 튀어 나왔고 후두부도 심하게 돌출되었으며 턱은 발달이 미숙하여 작고 뒤로 밀려있었다. 인중은 길고 입은 물고기 모양이었고 눈은 작지 않았으나 공막은 푸르스름해 보였고 속눈썹이 양안을 찌르며 눈썹이 길었다. 코는 중심부에 위치하고 비량은 낮으며 콧구멍은 하늘을 향해 있었다. 귀는 작지 않고 정상위치에 있었으나 주름진 양상을 보였으며 외에도

의 협착은 없었다(Fig. 1). 또한 다모증이 전신에 있었는데 주로 상체와 상지에 많은 소견을 보였다.

몸은 전체적으로 길어 보이고 전신의 근육과 지방의 양이 감소되었으며 흉곽은 얇고 길었고 특히 손과 발이 크고 손가락, 발가락이 길었다. 손은 굳게 주먹을 쥔 상태로 배열이 일정치 않았으며 소지구가 위축(hypothenar atrophy)되었다(Fig. 2). 손가락은 근위지골과 중간지골이 넓고 말단으로 갈수록 연필모양으로 좁아져 있었다. 발금은 첫째와 둘째지골 사이로 깊은 선이 있었다(Fig. 3). 신경학적 검사상 이상소견은 없었다.

검사 소견 : 말초혈액, 생화학, 소변검사는 정상이었으며 선천성 대사이상검사 및 갑상선 기능 검사에서 정상 범위내였다. 알칼리성 포스파타제, 크레아틴 키나제, 면역 글로불린은 정상이었다. 외부병원에서 시행한 단순 염색체검사상 정상 남아의 소견이었고 심초음파 검사상 심실중격결손이 있었으나 추후 검사상 막혀진 소견을 보였고 후두경검사상 후두 연화증이 있었다. 방사선 투시 검사와 식도 조영술에서는 상부 기도의 심한 협착과 경도의 위식도 역류를 보였고 윤



Fig. 1. Photograph of the face shows prominent forehead, coarse eyebrow, elongated philtrum, fish mouth, flat nasal bridge, anteverted upturned nares, hypertrichosis and micrognathia.



Fig. 2. Clenched hand shows unusual overriding alignment.



Fig. 3. The soles of the feet have deep crease, especially between the hallux and the second toe.

상인두의 부조화(cricopharyngeal incoordination)는 없어 보였으나 빨기와 삼키기 모두 거의 할 수가 없었다. 뇌간청력반응검사(auditory brainstem response)에서 좌측은 80 dB에서 반응을 보였고 우측은 70 dB에서 반응을 보였다.

방사선학적 소견 : 골방사선 소견으로는 출생시 이미 골연령이 현저히 증가되어 보였다. 수부는 출생시 골연령이 2세 정도로 성숙되어 있었고 특히 양손의 중간지골과 근위지골이 넓고 길어 보이며 원위부는 연필 모양으로 가늘어지는 모양을 보였다(Fig. 4). 출생 후 3개월 때는 골연령이 36개월로 빠른 성숙을 보였고(Fig. 5) 대퇴 원위, 경골 근위, 대퇴 골두에 화골핵이 관찰되었다(Fig. 6). 두개골은 두꺼운 회전상 두개관(convolution calvarium)과 대후두공 위로 후두상와의 돌출, 작은 안면골, 양쪽 하악골과 상악골의 저형성을 보였다. 대퇴하부의 골단은 크고 부정형의 모양을 보였고 흉곽은 얇고 길었으며 흉요추부의 이상은 없이 척추체는 직사각형(rectangular)의 모양이었다. 뇌초음파에서는 정상 소견을 보였으나 뇌자기공명검사서 양쪽 회(gyrus)가 맞물려 있어 대뇌점(falx cerebri)의 저형성을 볼 수 있었으며 특기할 만



Fig. 4. Radiograph of the hand at the age of 19 days shows skeletal age of 2 years with wide bases of the middle and proximal phalanges, and exclusively narrow distal phalanges.

한 소견으로는 경추부 첫번째 부위에서 심하게 척수관이 좁아져 척수를 약간 누르는 소견과 연수경추 접합부의 급격한 경사각을 볼 수 있었다(Fig. 7).

임상 경과 : 전원 3일째 기관절개를 시행하였다. 인공 호흡기 없이도 호흡은 편안하였고 실내 산소 농도에서도 산소 포화도가 잘 유지되었다. 환아는 경비영양으로 역류나 구토증상은 없었지만 체중이 잘 늘지 않아, 위루술(gastrostomy)을 실시하여 약간의 체중 증가를 보였으나 10 백분위수 미만이었고 퇴원시 나이는 4개월경으로서 체중은 4.27 kg(<3 백분위수), 두위는 38 cm(<3 백분위수), 흉위는 33 cm(<3 백분위수), 신장은 61 cm(25 백분위수)으로 전반적인 성장장애를 보였다. 퇴원 후 집에서 지지치료 중, 1개월 만에 청색증, 빈호흡, 발열 등으로 다시 입원하여 폐렴 진단하에 치료받았으며 당시, virus 배양검사상 *parainfluenza virus*로 확인되어 9일 만에 퇴원하였다. 집에서 지내던 중 다시 한달만인 생후 6개월경에 청색증과 호흡곤란 등의 증상이 있어 급히 응급실을 방문하였으나 응급실 도착시 환아는 자발호흡이 없었



Fig. 5. Radiograph of the hand at the age of 3 months shows skeletal age of 3 years.

고 심박동은 약하여 곧 사망하였다.

고 찰

Marshall-Smith 증후군은 특이한 얼굴모습과 성장장애 그리고 현저히 빠른 골성숙을 특징으로 하는 질환으로 1971년 Marshall 등¹⁾에 의해 2명의 남아가 보고된 이래 현재까지 30례 미만이 보고되고 있다. 이 증후군의 특징적인 얼굴모습으로는 이마가 튀어나오고, 눈썹이 짙고 공막이 푸르스름하며 코는 낮고 콧구멍이 하늘을 향해 있으며 또 턱이 작고 뒤로 빠져 있어 호흡곤란이 빈번하다. 호흡곤란이 빈번한 원인으로서는 후두가 앞쪽에 위치하고 있었던 경우, 후두가 작은 경우, 움직이지 않고 흔적으로 남아있는 경우와 잘 보이지 않는 성대와 윤상(arytenoid fold)으로 인해서 결국에는 기관 절개를 해야했던 예가 있었고 소구와 소하악으로 인하여 기도 삽관이 어려웠던 경우가 많았다²⁻⁴⁾. 본 환아도 입이 작고 하악이 뒤로 빠져 있어

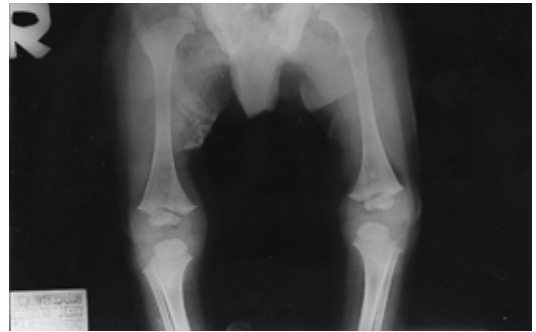


Fig. 6. Radiograph of the pelvis at the age of 3 months shows advanced skeletal maturation in the proximal femur, distal femur and proximal tibia.

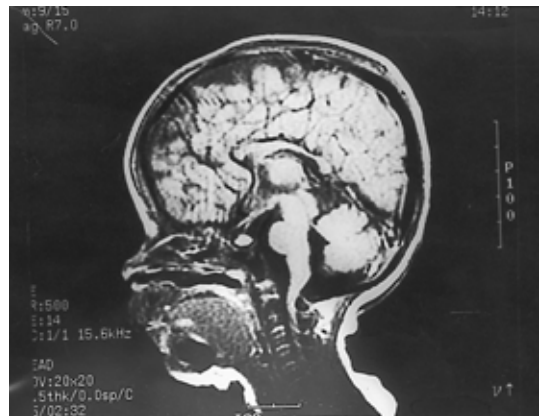


Fig. 7. T1-weighted brain MRI shows severe narrowing of the spinal canal at C1 level and mild compression of the spinal cord.

기도 삽관시 어려움이 있었고 후두 연화증으로 결국 기관 절개를 시행받았다.

방사선학적 소견으로는 빠르고 조화롭지 못한 골성장을 보이며 근위 지골과 중간 지골이 넓어져 있고 원위 지골이 좁아져 있는 소견이 이 질환의 특징이다. Eich 등⁵⁾은 방사선 소견상 후두부 상연의 돌출이 있었고 두개 경추부의 불안정과 경수 척수강의 협착을 보인 3례를 보고하였고, 이들 중 2례에서 폐의 저형성을 동반하여 자궁내 호흡양상이 이차적으로 폐성장에 영향을 미친다고 하였다. 본 환아에서도 두개 경추부의 경사와 척수강의 협착 등의 소견이 있었다. 부검소견으로는 후두두정엽의 넓은 신경회회(convolution), 후두엽과 측두엽의 macrogyria(대회중), 측두 뇌질의 약간의 확장파 얇아진 백질, 경도의 정상 신경교증(astrocytic gliosis)과 신경괴사 등의 양상이 보고되

었다⁶⁾.

감별 질환으로 뼈의 일차적 원발성 과성장을 보이는 여러 질환으로서 신생아 갑상선 증독증, 선천성 부신 증식증(남성화형), 범발성 지방 이영양증과 성장 호르몬의 과다 분비로 인한 거인증(Sotos 증후군)과 Beckwith-Wiedmann 증후군이 있다^{7, 8)}. 그러나 이들 질환에서는 특징적인 임상상과 호르몬 이상, 균형된 골성숙 등을 보인다. 또 말단 골형성부전도 감별을 요하는 것으로 특징은 출생시 신장이 작고, 확대된 골간단으로 뼈기 모양의 골단이 침범하여 육안상 변형된 중수골이 특징적이며 이 질환은 조기 골성숙이라는 개념보다 간엽세포 골격의 이상(mesenchymal skeletal anomaly)으로 추측된다. 이에 반해 MSS에서는 골성숙이 조화를 이루지 못하는 양상을 보여 부분별로 정상 소견을 보이는 곳과 이상소견을 보이는 곳이 있다.

병리학적 보고에 의하면 수부의 modelling error와 비정상적인 골단, 두개골의 증가된 두께, 그리고 다른 많은 결손 등을 종합하여 볼때 골 성숙이 단순히 조기 골성숙으로 인한 것이 아님을 설명하고 있다⁶⁾. 또 Eich 등⁵⁾에 의하면 늑골 늑연골 관절의 증식연골부(proliferating cartilage)의 zone이 매우 짧고 무질서한 반면에 쇄골부위는 정상소견을 보여 역시 조화롭지 않은 양상을 시사하였다. 한편 이와 유사한 Weaver 증후군은 빠른 골성숙, 굴지증을 동반한 과긴장증, 특징적인 울음(거칠고 낮은 음성), 이상한 얼굴모습(대두증, 전두엽 직경의 증가, 납작한 후두골, 큰 귀, 양안 격리증, 긴 인중, 소하악후퇴증), 정신운동지체를 특징으로 하여 MSS와 매우 유사하지만 출생 후 성장부전이 적고 호흡곤란증이 드물며 비교적 오랜 생존을 보인다는 것이 MSS와의 감별에 매우 중요하다. 또한 Weaver 증후군에서는 deep-set nail, 두꺼운 finger pad 등과 행복한 얼굴 표정, 낮은 사람을 바라볼 때 부끄러워하는 표정, 주위를 볼 때 고개를 비스듬히 낮추는 모습을 하는데 반해 MSS에서는 괴로워하는 모습을 하고 있다고 한다. 두 증후군의 복합적인 양상을 갖는 증례들이 보고됨에 따라 여러 보고자들에 의해서 두 증후군이 같은 질환의 형태학적인 변이로 고려되어졌으나 Fitch⁶⁾는 두 증후군은 명백히 다른 것으로 보고하였고 수부와 두부의 방사선학적 소견이 감별에 중요하며 출생시 호흡곤란과 폐렴으로 인한 조기 사망이 MSS에서 특징적이라고 하였다^{9, 10)}.

MSS에서 빈번히 보이는 근긴장도 저하 및 근력저하에 대해 Roodhooft 등¹¹⁾은 근력 저하를 보인 4세 여아의 근생검에서 type IIa와 IIb의 현저히 작아진 근섬유와 다양한 크기의 근섬유, 그리고 큰섬유가 작은 섬유로 대체된 소견을 기술하였고, 본 환자의 경우 근력저하는 심하지 않았으나 전반적인 근육의 경화성이 관찰되었다.

유전적인 소견으로서 Jalaguier 등¹²⁾의 보고에 의하면 두 형제를 제외하고 모두 산발적인 발생이 보고되며, 다양한 표현형을 보여 상염색체 우성 유전의 돌연 변이와 상염색체 열성유전으로 생각되어 진다⁵⁾. Johnson 등¹³⁾은 13례 중 2례에서 면역학적 이상소견(B세포의 증가, T세포의 감소 특히 억제 T세포의 소실)을 보고 하였으나 많은 예에서는 면역검사에서 정상 소견을 보였고 다른 대사이상 검사 및 생화학 검사에서도 정상 소견을 보였다^{1, 2, 14)}.

임상적으로는 잦은 폐렴과 성장 장애와 더불어 정신 운동 지체가 동반되며 대부분 감염으로 조기에 사망한다고 하며 생존 평균연령은 대개 18개월-3세경^{2, 3)}인데 한 보고에 의하면 8세까지 생존한 경우도 있었다¹⁵⁾. 본 환자에서는 폐렴으로 생후 6개월만에 사망을 하였다.

요 약

저자들은 출생시 빠른 골연령, 특이한 얼굴모습, 정신운동지체와 성장부전을 보인 Marshall-Smith 증후군 정상 만삭아 1례를 경험하였기에 문헌 고찰과 함께 보고하는 바이다.

참 고 문 헌

- 1) Marshall RE, Graham CB, Scott CR, Smith DW. Syndrome of accelerated skeletal maturation and relative failure to thrive: A newly recognized clinical growth disorder. *J Pediatr* 1971;78:95-101.
- 2) Visveshwara N, Rudolph N, Dragutsky D. Syndrome of accelerated skeletal maturation in infancy, peculiar facies, and multiple congenital anomalies. *J Pediatr* 1974;84:553-6.
- 3) Cullen A, Clarke TA, O'Dwyer TP. The Marshall-Smith syndrome: a review of the laryngeal complications. *Eur J Pediatr* 1997;156:463-4.
- 4) Antila H, Laitio T, Aantaa R, Silvonien P, Pakkanen A. Difficult airway in a patient with Mar-

- shall-Smith syndrome. *Paediatr anaesth* 1998;8:429-32.
- 5) Eich GF, Silver MM, Weksberg R, Daneman A, Cosata T. Marshall-Smith syndrome: new radiographic, clinical, and pathologic observations. *Radiology* 1991;181:183-8.
 - 6) Fitch N. The syndromes of Marshall and Weaver. *J Med Genet* 1980;17:174-8.
 - 7) Amir N, Gross-Kieselstein E, Hirsch HJ, Lax E, Silverberg-Shalev R. Weaver-Smith syndrome, a case study with long-term follow-up. *Am J Dis Child* 1984;138:1113-7.
 - 8) Weaver DD, Graham CB, Thomas IT, Smith DW. A new overgrowth syndrome with accelerated skeletal maturation, unusual facies, and camptodactyly. *J Pediatr* 1974;84:547-52.
 - 9) Stoll C, Talon P, Mengus L, Roth MP, Dott B. A Weaver-like syndrome with endocrinological abnormalities in a boy and his mother. *Clin Genet* 1985;28:225-9.
 - 10) Shimura T, Utsumi Y, Fujikawa S, Nakamura H, Baba K. Marshall-Smith syndrome with large bifrontal diameter, broad distal femora, camptodactyly, and without broad middle phalanges. *J Pediatr* 1979;94:93-5.
 - 11) Roodhooft AM, Van Acker KJ, Van Thienen MN, Martin JJ, Ceuterick C. Marshall-Smith syndrome: new aspects. *Neuropediatrics* 1988;19:179-82.
 - 12) Jalaguier J, Montoya F, Germain M, Bonnet H. Acceleration of bone maturation dysmorphic syndrome in 2 siblings(Marshall-Weaver syndrome). *J Genet Hum* 1983;31(suppl 5):385-95(quoted from Stoll C, Talon P, Mengus L, Roth MP, Dott B. A Weaver-like syndrome with endocrinological abnormalities in a boy and his mother. *Clin Genet* 1985;28:225-9.
 - 13) Johnson JP, Carey JC, Glassy FJ, Paglieroni T, Lipson MH. Marshall-Smith syndrome: two case reports and a review of pulmonary manifestations. *Pediatrics* 1983;71:219-23.
 - 14) Tipton RE, Wilroy RS Jr, Summitt RL. Accelerated skeletal maturation in infancy syndrome: Report of a third case. *J Pediatr* 1973;83:829-32.
 - 15) Williams DK, Carlton DR, Green SH, Pearman K, Cole TR. Marshall-Smith syndrome: the expanding phenotype. *J Med Genet* 1997;34:842-5.