

적혈구 이형성증(Dyserythropoiesis)의 소견을 보이는 부분 21-monosomy 증후군

경상대학교 의과대학 소아과학교실

임재영 · 서지현 · 최명범 · 박찬후 · 우향옥 · 윤희상

Monosomy 21 Mosaicism in a Child with Dyserythropoiesis

Jae-Young Lim, M.D., Ji-Hyoun Seo, M.D., Myoung-Bum Choi, M.D., Chan-Hoo Park, M.D.,
Hyang-Ok Woo, M.D. and Hee-Shang Youn, M.D.

Department Of Pediatrics, Gyeong Sang National University, College of Medicine, Jinju, Korea

All complete monosomy 21 appear to be lethal early in their development in humans and only survive in mosaic forms. Complete monosomy 21 is a very rare and usually debilitating genetic disorder. Partial monosomy 21 is also rare and is thought to constitute a clinical syndrome consisting of peculiar faces, hypertonia, psychomotor retardation, and slow growth. We experienced a case of monosomy 21 mosaicism. Chromosome analysis demonstrated mosaicism for cell lines in the lymphocytes examined; 45, XX, -21/46, XX. The main clinical features were craniofacial dysmorphism including high arched palate, submucosal cleft, micrognathia and arthrogryposis-like symptoms including flexion deformity of fingers. And hematological findings were revealed dyserythropoiesis, thrombocytopenia and eosinophilia. Currently, the patient has nearly compatible growth, but a mild degree of mental retardation. We report here an 8 years old female child with apparent monosomy 21 mosaicism associated with dyserythropoiesis, thrombocytopenia and eosinophilia, with a review of the associated literatures. (**J Korean Pediatr Soc 2003;46:397-399**)

Key Words : Monosomy 21, Mosaicism, Dyserythropoiesis, Thrombocytopenia, Eosinophilia

서 론

21-monosomy(홀염색체) 증후군은 염색체 군 21번째의 염색체가 하나 더 적어져서 총 45개의 염색체를 가지며 외관상 다발성 기형을 나타내는 매우 드문 증후군을 말한다. 완전 21-monosomy 증후군은 대부분 태아기에 사망하며 태어나도 수분 이내에 사망을 하게 되는 질환으로 1975년도 Kaneko 등¹⁾이 처음 보고한 이후 전 세계적으로 12명 정도의 보고가 있다. 부분 21-monosomy 증후군 또한 매우 드물며, 특이한 얼굴, 근 긴장도의 증가, 정신 지체와 성장지연을 동반하는 임상 증후군이다.

저자들은 혈액학적으로 적혈구 이형성증(dyserythropoiesis)의 소견을 동반한 골수 이형성 증후군(myelodysplastic syndrome, MDS) 의증과 혈소판 감소증, 호산구 증가증을 동반한 부분 21-monosomy 증후군 환자 1례를 신생아기부터 8세까지 추적 관찰하였기에 보고하는 바이다.

접수 : 2002년 11월 27일, 승인 : 2003년 2월 7일
책임저자 : 임재영, 경상대학교 의과대학 소아과학교실
Tel : 055)750-8161 Fax : 055)752-9339
E-mail : pedneu@chollian.net

증 례

환 아 : ○○○, 여아, 8세

주 소 : 특이한 얼굴, 근 긴장도 증가, 정신 지체, 혈액학적 이상

출생력 : 환아는 제태 기간 39주에 출생시 체중 3,000 gm으로 제왕절개 분만되었던 초산아로 산전초음파상 둔위 외에는 특이 소견은 없었다. 환아의 Apgar 점수는 1분에 9점, 5분에 9점이었으며, 울음소리도 강했고 젖을 빠는 힘도 강했다.

가족력 : 출생시 어머니는 23세, 아버지는 30세이었으며, 산모는 임신 중 특기할 병력이나 약물투여 혹은 방사선 노출 등의 기왕력은 없었고, 자연유산이나 사산 등의 경험도 없으며 가족 중에 기형이나 기타 특별한 유전성 질환도 없었다.

진찰 소견과 검사 소견 :

신생아기 : 생후 7일째 잦은 구토와 수양성 설사가 발생하여 본원으로 전원 되었다. 환아의 전체적인 모양은 Fig. 1에서 보여 주고 있다. 안면두부에서 소하악증(micrognathia)이 있었고, 구개가 높았으며 피하 구개열도 있었다. 그러나 소두증은 없었으며



Fig. 1. General appearance shows craniofacial dysmorphism including high arched palate, submucosal cleft, micrognathia and arthrogryposis-like symptoms including flexion deformity of fingers.

대천문도 정상적이었다. 사지는 약간의 관절경직이 있어서 완전히 신전되지 않았고 그 외 소견은 정상이었다. 혈액 검사상 혈색소는 10.9 g/dL, 총백혈구는 24,000/dL(호산구 1,200), 혈소판은 79,000-102,000/dL이었다. 당시 골수 검사상 거대핵세포(megakaryocyte)의 감소, 호산구(eosinophil)와 호중구(neutrophil)의 증가 외에는 특별한 이상은 없었다(Fig. 2). 환아는 감염성 설사에 준하여 수액요법과 항생제 치료를 시행하여 생후 30일째 퇴원하였다. 생후 13일째 실시한 염색체 검사에서 45, XX, -21로 밝혀졌으며, 환아 부모들의 염색체 검사는 정상이었다.

유아기: 환아는 생후 2세경에 장중첩증으로 본원 응급실에 내원하여 바륨관장으로 치료받았다. 당시 혈액 검사상 혈색소는 6.7 g/dL, 총백혈구는 13,000/dL(호산구 1,000), 혈소판은 127,000/dL이었다. 골수 검사상 여전히 거대핵세포의 감소와 호산구의 증가는 여전하였고, 적혈구 전구세포의 다핵성(multinuclearity)을 동반한 적혈구 이형성증(dyserythropoiesis)의 소견을 동반한 골수 이형성 증후군(MDS) 의증의 소견을 보였다. 다시 실시한 염색체 검사에서 45, XX, -21/46, XX의 mosaic cell line을 가진 21-monosomy mosaicism으로 밝혀졌다(Fig. 3). 환아는 생후 3세경에 피하구개열을 수술적 방법으로 교정하였다. 이때 혈액 검사상 혈색소는 12.5 g/dL, 총백혈구는 15,000/dL(호산구 750), 혈소판은 120,000/dL이었다.

학령기: 현재 환아는 8세로 초등학교에 다니고 있으며, 신체 성장은 이상이 없지만, 정신 지체로 인한 정상적인 학업 수행은 힘든 상태이다. 최근 혈액학적 소견은 정상화되었다.

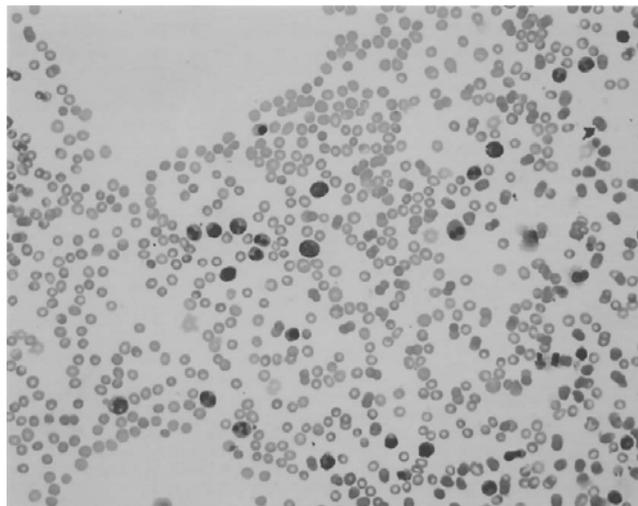


Fig. 2. Bone marrow aspirates showing eosinophilia and dyserythropoiesis(multinucleation)(wright stain, ×400).

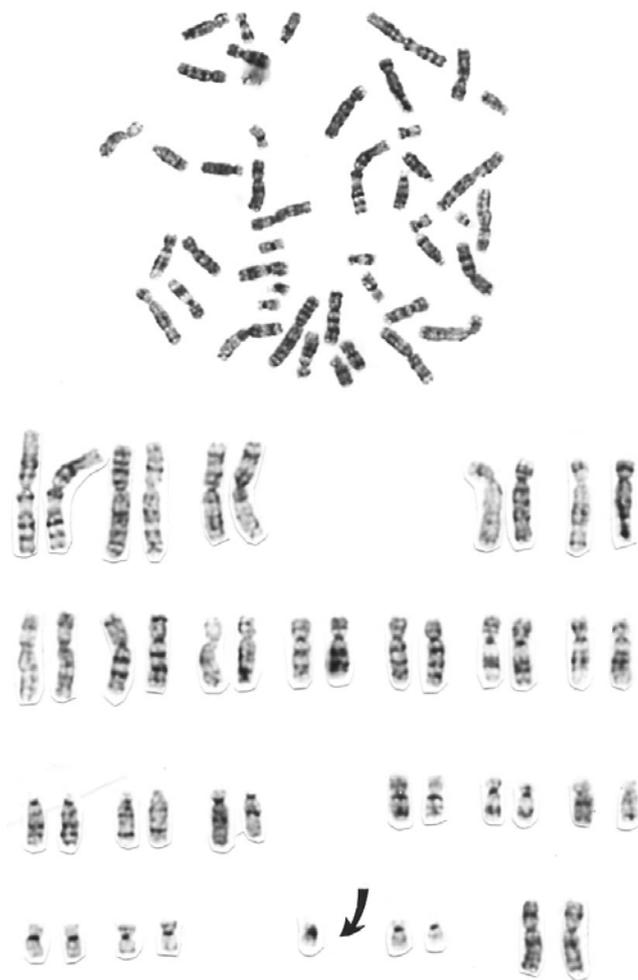


Fig. 3. Chromosomal analysis shows 45, XX, -21.

고 찰

1975년도 Kaneko 등¹⁾이 처음 보고한 이후로 알려진 완전 21-monosomy 증후군을 좀 더 해상도가 높은 검사 법이나 형광제자리부합법 fluorescent in-situ hybridization(FISH)로 재검사를 한 경우 대부분은 비대칭적 전좌를 발견할 수 있었다고 한다. 최근에 발표된 완전 21-monosomy 증후군은 1996년도 Anne 등²⁾에 의해 해상도가 높은 검사법과 FISH 등을 동시에 시행하여 발표된 것이 있다. 부분 21-monosomy 증후군도 매우 드문 질환으로 우리나라에서는 아직 보고된 바가 없다.

이 환아에서는 두번의 염색체 검사를 실시하였다. 시행한 염색체 검사법은 최³⁾가 고안한 미세 방법을 사용하였는데 이는 환자로부터 정맥혈 10 mL을 채취하여 72시간 배양하여 표본을 만들어 중기 분열세포에서 핵형 분석하는 방법이다. 그리고 염색체의 분류 및 명명은 1960년에 있었던 Denver 회의⁴⁾와 1963년에 있었던 London 회의⁵⁾에서 정한 규약과 1966년에 있었던 Chicago 회의⁶⁾의 인류 염색체 표본회의의 결정에 따랐다.

신생아기인 생후 13일째 실시한 염색체 분석은 T 림프구 50개의 중기 세포를 강 확대로 관찰하여 분석한 다음 10개의 세포를 사진분석(photographic analysis) 하였다. 이 때는 50개 세포 모두가 45, XX, -21로 밝혀졌다. 생후 2세 때 다시 실시한 염색체 분석은 T 림프구와 B 림프구를 각각 50개씩 중기 세포를 강 확대로 관찰하여 분석한 다음 10개의 세포를 사진분석 하였다. 50개의 세포 중에서 45, XX, -21과 46, XX로 된 mosaic cell line이었고, 각각 25개(합계 50%)씩이었고 나머지 50개(50%)의 세포는 정상 염색체 구성을 갖고 있었다. 이러한 mosaicism(섞임증) 생성 기전은 확실치 않으나 수정 후 어느 진행과정 중에서 일부 세포의 non-disjunction에 의한다는 설과, 후기동안 분열세포의 one pole이 이동을 못해서 그 결과 소실이 되어서 온 것으로 생각하는 설이 있다⁷⁾.

임상적으로 이 환아는 이전에 발표되었던 완전 혹은 부분 21-monosomy 증후군과 많은 유사성을 보이고 있다. 이 환아는 완전 혹은 부분 21-monosomy 증후군에서 보인 소하악증과 높은 구개와 피하구개열은 동반하고 있었으나⁸⁻¹⁴⁾, 대부분의 완전 혹은 부분 21-monosomy 증후군에서 보이는 합병증은 보이지 않았다^{10, 12, 13, 15)}.

혈액학적 이상 소견으로 Ohga 등¹⁶⁾은 완전 혹은 부분 21-monosomy 증후군에서 혈소판 감소증이 나타날 수 있다고 보고 하였지만, 본 증례의 경우는 일시적인 적혈구 이형성증(dyserythropoiesis)의 소견을 동반한 골수 이형성 증후군(MDS) 의증의 소견과 혈소판 감소증, 호산구 증가증을 동반하는 혈액학적 이상을 가진 부분 21-monosomy 증후군이다.

요 약

저자들은 특이한 얼굴, 근 긴장도 증가, 정신 지체와 혈액학적으로 일시적인 적혈구 이형성증(dyserythropoiesis)의 소견을 동반한 MDS 의증의 소견과 혈소판 감소증, 호산구 증가증을 동반하는 부분 21-monosomy 증후군 1례를 신생아기부터 8세까지 추적 관찰하고 보고한다. 이와 같은 예는 우리나라에서 보고되는 첫 증례라고 사료되어 간단한 문헌 고찰과 함께 보고하는 바이다.

참 고 문 헌

- 1) Kaneko Y, Ikeuchi T, Sasaki M, Satake Y, Kawajima S. A male infant with monosomy 21. *Humangenetik* 1975;29:1-7.
- 2) Anne MS, Sandra DV, Diane VO, Helen B, Johannes G, Christl VK. Full monosomy 21, prenatally diagnosed by fluorescent in situ hybridization. *Prenat Diagn* 1996;17:271-5.
- 3) Choi KW. In vitro cloning of human lymphocytes and establishment of lymphocyte cell lines. Thesis 1970;3:25-8.
- 4) Denver Conference. *Ann Human Genet* 1960;24:319.
- 5) London Conference. On the normal human karyotype. *Cytogenetics* 1963;2:264.
- 6) Chicago Conference. Standardization in human cytogenetics. *Birth Defects* 1966;2:3.
- 7) Barnett E. *Pediatrics*, 5th ed. McGraw-Hill Co, 1992:282.
- 8) Dziuba P, Dziekanowska D, Huebener H. A female infant with monosomy 21. *Hum Genet* 1976;31:351-3.
- 9) Fryns JP, Hondt F, Goddeeris P, Berghe HV. Full monosomy 21: a clinically recognizable syndrome? *Hum Genet* 1977;37:155-9.
- 10) Houston CS, Chudley AE. Separating monosomy 21 from the "arthrogryposis basket". *J Can Assoc Radiol* 1981;32:220-3.
- 11) Davis JG, Jenkins EC, Klinger HP, Weed RG. A child with presumptive monosomy 21 in a family in which some members are Gq-. *Cytogenet Cell Genet* 1976;17:65-77.
- 12) Jamehdor M, Beligere N, Kaye CI, Pruzansky S, Rosenthal I. Incomplete EEC syndrome in a patient with mosaic monosomy 21. *Cleft Palate J* 1978;15:390-7.
- 13) Philip N, Baeteman MA, Mattei MG, Mattei JF. Three new cases of partial monosomy 21 resulting from ring 21 chromosome and two unbalanced translocations. *Eur J Pediatr* 1984;142:61-4.
- 14) Bartsch O, Petersen MB, Stuhlmann I, Mau G, Frantzen M, Schwinger E, et al. Compensatory uniparental disomy of chromosome 21 in two cases. *J Med Genet* 1994;31:534-40.
- 15) Reynolds JF, Wyandt HE, Kelly TE. De novo 21q interstitial deletion in a retarded boy with ulna-fibular dysostosis. *Eur J Pediatr* 1984;142:61-4.
- 16) Ohga S, Nakao F, Narazaki O, Fusazaki N, Aoki T, Kamemaki K, et al. Hypogammaglobulinaemia in a patient with ring chromosome 21. *Arch Dis Child* 1997;77:252-4.