

Potter 증후군을 동반한 Trisomy 8 Mosaicism

연세대학교 의과대학 병리학교실

김 규 래 · 이 한 영 · 박 찬 일

연세대학교 의과대학 산부인과학교실

김창규 · 이명선 · 박용원 · 양영호 · 박찬규

서 론

1970년 Caspersson등¹⁾의 Chromosome banding 기술의 개발로 염색체 결함을 더욱 상세히 검색할 수 있게 됨에 따라, 산전 및 산후의 다발성 선천성 기형을 동반하는 태아에 있어 염색체 이상을 진단하는데 많은 진전이 이루어지고 있다.

Trisomy-8은 현재까지 세계적으로 100예 미만이 보고되어 있는 드문 염색체 이상으로서 국내에서는 아직 보고된 예가 없고 그중 대부분이 모자이시즘을 이루고 있으며 이들은 유사한 임상적 소견을 지니고 있어 Trisomy-8 증후군으로 불리우고 있다^{2,3)}.

본 병리학교실에서는 선천성 기형아 출생 및 사산의 경험이 있는 임산부에서, 임신 36주에 초음파 검사상 자궁내 태아발육 지연 및 선천성 기형이 확인되어 유도분만을 실시한 후 사산된 태아 1예를 부검하고, 이의 기형적 소견으로 미루어 염색체 이상으로 추정해 오던 중, 본원 산부인과학 교실 유전학 실험실에서 피부 섬유아 세포 및 심장혈액을 배양하여 염색체 검사를 실시한 결과 46XX/47, XX+8 모자이시즘을 발견하여 한국에서는 처음으로 Trisomy-8 모자이시즘 1예를 문헌고찰과 함께 보고하는 바이다.

증 례

태아는 임신 36주에 Pitocin으로 유도분만된 사산아로서 출생시 체중은 1075 gm 이었으며, 신장(Crown-heel length)은 44.5 cm였다.

가족력 및 과거력 : 태아의 부모는 각각 32세와 30세로

건강하고 고학력을 지닌 정상적인 남·여로서 이들 혹은 양가족내에 근친결혼이나 염색체 질환은 없었으며 기타 특이한 질병의 이환력도 없었다. 산모는 G₆P₄L₁D₃A₁의 산과력을 지닌 30세 경산부로서 초경은 18세였고 월경주기는 28일로 규칙적이었으며 양은 중등도였다.

산모는 26세에 결혼하여 1980년 첫번째 임신시 40주에 자연분만에 의해 체중 1.6 kg의 남아를 분만하였으나 생후 30분에 호흡부전으로 사망하였다.

1981년 두번째 임신시 40주에 자연분만으로 3.4 kg의 여아를 분만하여 현재까지 외형적 기형이나 이상이 없이 생존하고 있다.

1982년 세번째 임신은 상기도염으로 인해 항생제를 남용하여 임신 6주만에 치료적 유산을 시행하였으며 1983년 네번째 임신시 40주에 자연분만으로 1.5 kg의 남아를 분만하였으나 생후 30분에 역시 호흡부전으로 사망하였다.

1984년 다섯번째 임신시, 17주에 양수천자로 태변이 발견되어 추적관찰하던중 초음파검사상 뇌에 이상이 발견되어 26주에 유도분만을 실시한 결과 체중 750 gm의 Down 증후군과 유사한 외형적소견을 지닌 남아를 사산하였으나, 염색체 배양검사 및 부검은 시행하지 않았다.

임신경과 : 1985년 이번 여섯번째 임신은 본원 산부인과 외래에서 정기적인 초음파 관찰로 추적관찰하던중 양수과소증 및 다발성기형과 자궁내 태아의 발육지연이 관찰되었으며(Fig. 1) 중추신경계 결손이 의심되어 pitocin으로 분만을 유도하였다. 이번 임신이후 약물복용이나 기타 질병의 기왕력은 없었고 감염, 투약 혹은 방사선에 노출된 적도 없었다.

분만경과 : 우측 정중측방 회음부절개후 체중 1075 gm의 여아를 분만하였으나 출생시 태아는 청색증이 심하고 자기호흡 및 심박동이 없는 상태였다.

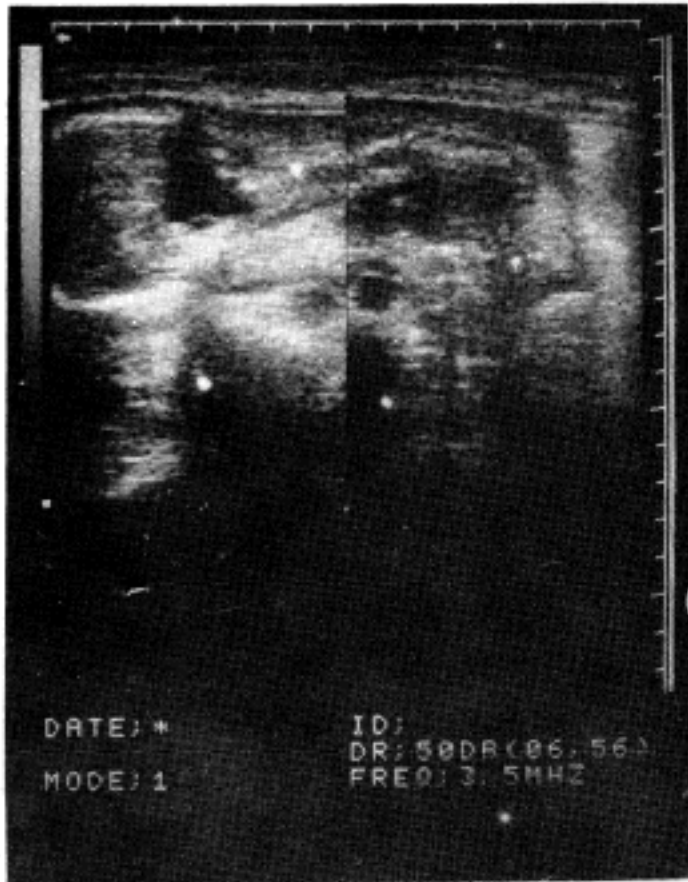


Fig. 1. Ultrasonogram showed oligohydramnios and multiple anomaly of fetus and intrauterine growth retardation.



Fig. 2. External features of infant showing peculiar facies; flattened nasal bridges, receding chin, low-set ears; webbed neck; clitomegaly and calcaneovalgus deformity of right foot.

부검소견

외형소견(Fig. 2) : 태아는 체중 1075 gm, 신장은 44.5 cm로 두정부에서는 양쪽 귀가 정상에 비해 후하방에 위

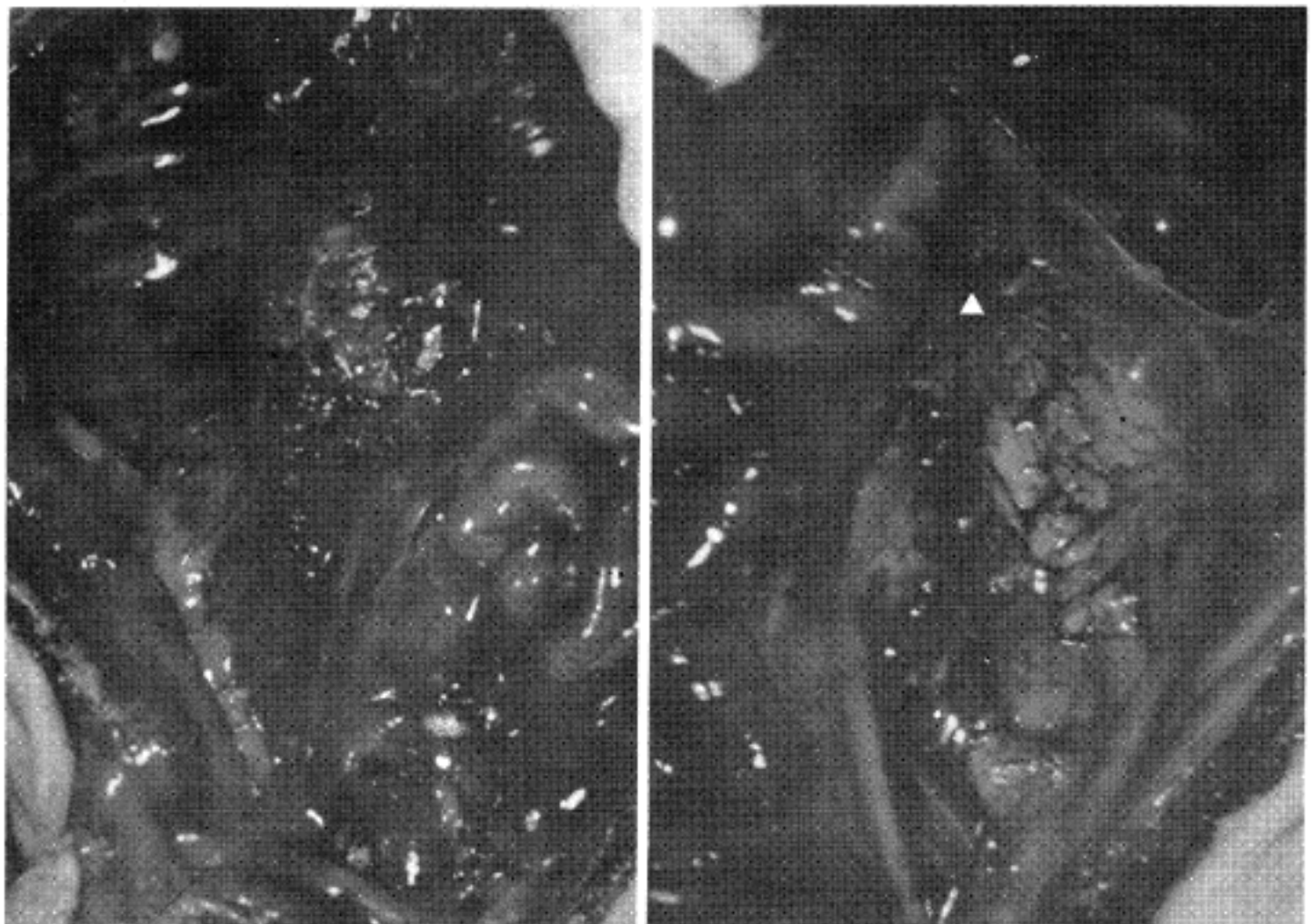


Fig. 3. Photographs of bilateral Potter type II_B polycystic kidneys with normal appearing renal pelvis and ureter. Note a small hypoplastic spleen (▲) on the top of the left kidney.

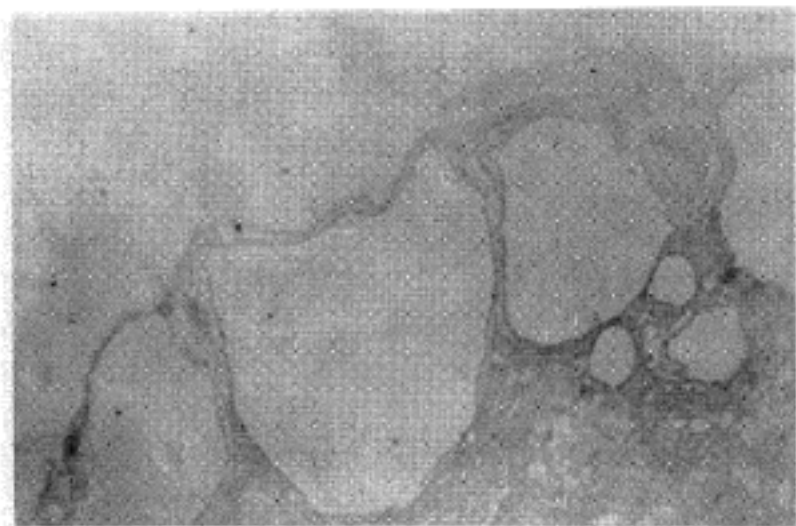


Fig. 4. Photographs of bilateral kidneys showing dilated collecting tubules and reduced numbers of small glomeruli.

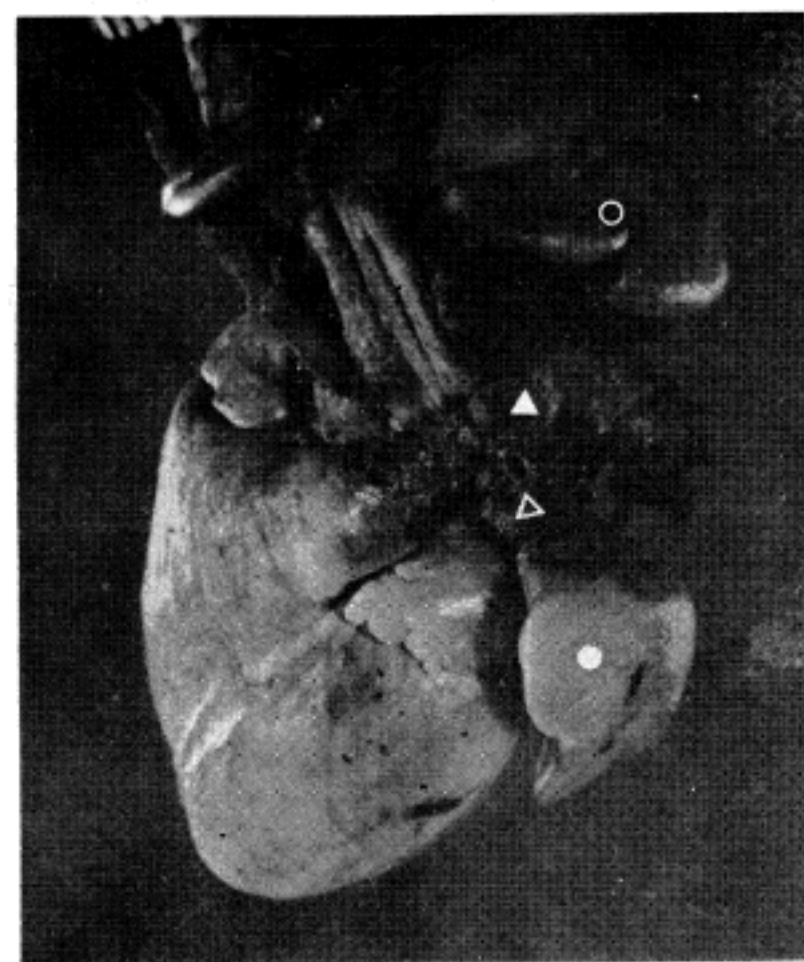


Fig. 5. Photograph of anterior view of the heart. patent ductus arteriosus (▲), aortic arch, opening of left pulmonary artery (△), right lung, 2 lobes (○), left lung, 1 lobe (●)

치하였고, 콧등이 넓고 납작하였으며, 하악후진 (receding chin or retrognathia) 및 익상경 (webbed neck)의 소견을 보였으며 구강내에서는 구개파열이 관찰되었다.

상지의 위치 및 형태는 정상이었으나 오른쪽 새끼손가락에서 정상적으로는 2개가 관찰되는 지절간구 (interphalangeal groove)가 1개로 감소되어 있었고, 오른쪽

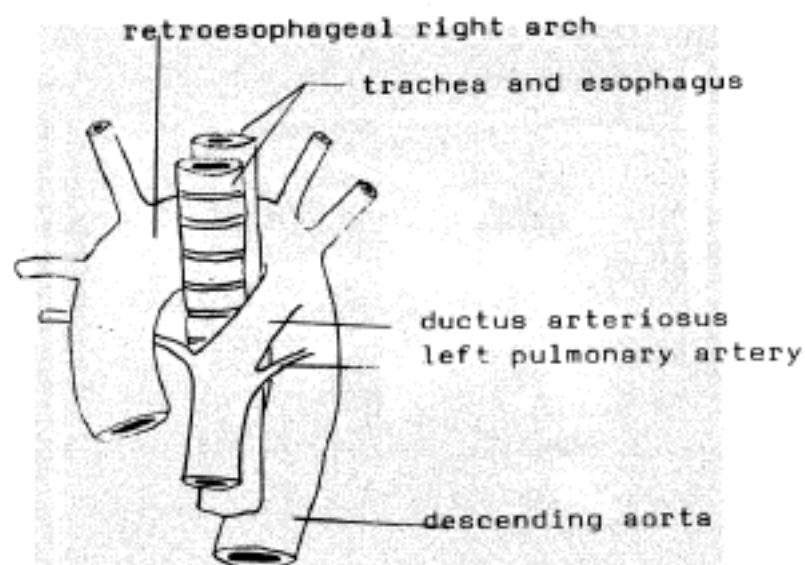


Fig. 6. Retroesophageal arch, large ductus arteriosus and right pulmonary artery form a vascular ring which compresses the esophagus and trachea.

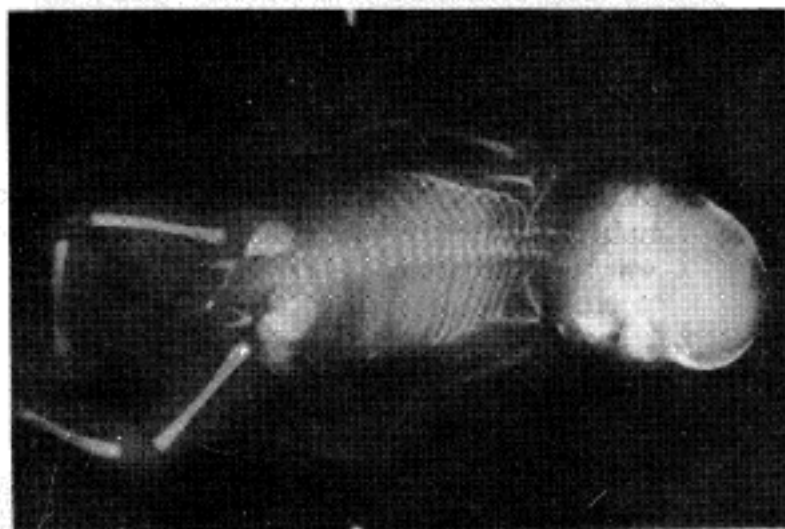


Fig. 7. Whole body X-ray view of the infant showing ossification defect of 2nd, 3rd, and 4th cervical vertebrae, 5th cervical hemivertebra, defect of 1st and 2nd rib and high position of both clavicles.

발에서는 calcaneovalgus deformity가 관찰되었다.

그 밖에 외부생식기에서 음핵이 종대 (clitomegaly) 되어 음경과 유사한 외형을 취하였다.

비뇨기계 : 양측 신장은 대칭적으로 정상 위치에 있었으나 장축의 길이가 1.5cm로 작고 정상적인 태아분엽상은 관찰되지 않았다 (Fig. 3). 절단시 신실질구조는 거의 소실된채, 불규칙하게 흩어져 있는 낭포와 섬유성 결체조직으로 대체되어 있었으며 부위에 따라서는 몇몇의 불완전하게 성숙된 사구체와 세뇨관들이 관찰되었고 확장된 혈관과 조혈기능의 흔적을 볼 수 있었으나 화생성 연골조직이나 신경조직은 관찰되지 않았다. 남성병변은 대부분 한층의 위축된 입방상피로 둘러 싸여져 있었고 몇

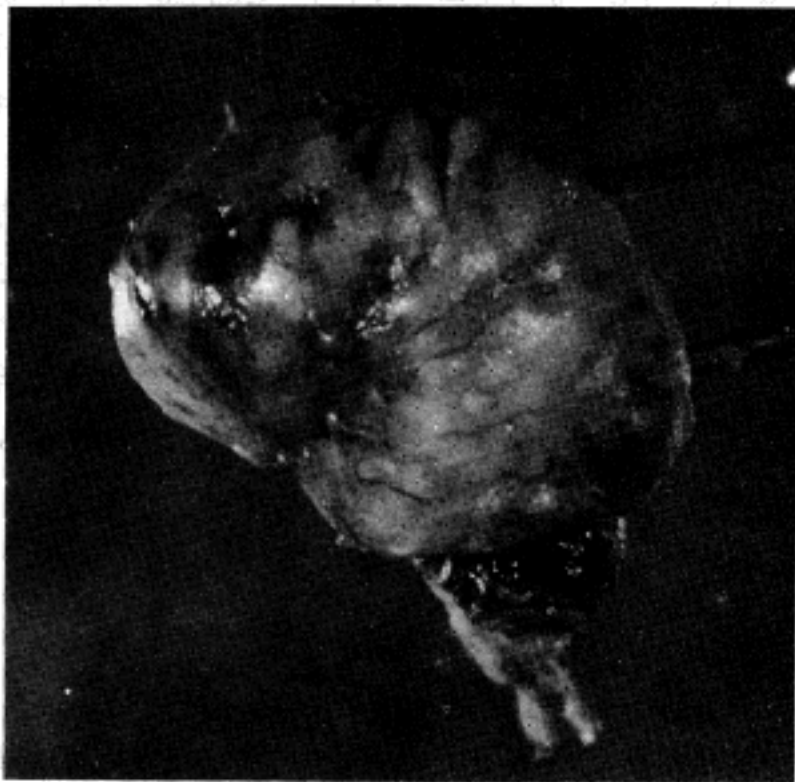


Fig. 8. Lateral view of left cerebral hemisphere showing absence of sulci and gyri.

및 원시 세뇌관은 두꺼운 결체조직으로 둘러싸여 있어 이는 potter의 다낭신 분류상 비교적 전형적인 Type IIB에 해당하였다(Fig. 4).

심맥관계 및 호흡기계 : 심장은 흉곽내의 심낭에 싸여 있었고 흉선이 심낭을 덮고 있었다. 심방중격에는 난원공이 개방되어 있었으며 그외 심장벽이나 판막의 선천성

기형은 관찰할 수 없었다.

양측 폐장은 atrial appendage와 비슷한 크기로 작았고 우폐 1엽, 좌폐 2엽의 이상분엽을 보였으며, 이에 따라 양측 폐동맥의 발육이 내경 1mm로 미약한 반면, 개방성동맥관(patent ductus arteriosus)이 상대적으로 넓어 마치 대동맥과 폐동맥이 연결되어 공동체간을 이루는 듯한 모양을 취하였다(Fig. 5) 또한 대동맥궁과 개방성 동맥관 그리고 우폐동맥으로 이루어진 혈관링내에 기관지와 식도가 통과하는 이른바 식도후방대동맥궁(retroesophageal aortic arch)의 형태를 취하였다(Fig. 6).

골격계 : 태아의 전신 X-ray 촬영상 제 2·제 3·제 4 경추의 골화부전이 관찰되었으며 제 5 경추의 편측추골(Hemivertebra) 및 우측 제 1·제 2 늑골의 발육부전과 함께 양측 쇄골의 말단부가 정상보다 높이 위치하고 있었다(Fig. 7).

중추신경계 : 뇌의 무게는 200 gm으로 정상에 비해 감소되어 있었으며 대뇌반구에는 구와 회의 발달을 전혀 보이지 않는 태령 16주 이하의 발육상태를 보였고 소뇌 역시 두개의 반구로 나뉘어져 있었다(Fig. 8). 절단시 뇌실은 정상이었으며 Trisomy-8 증후군에서 자주 보고되어있는 무뇌량증(absence of corpus callosum)은 관찰되지 않았다.

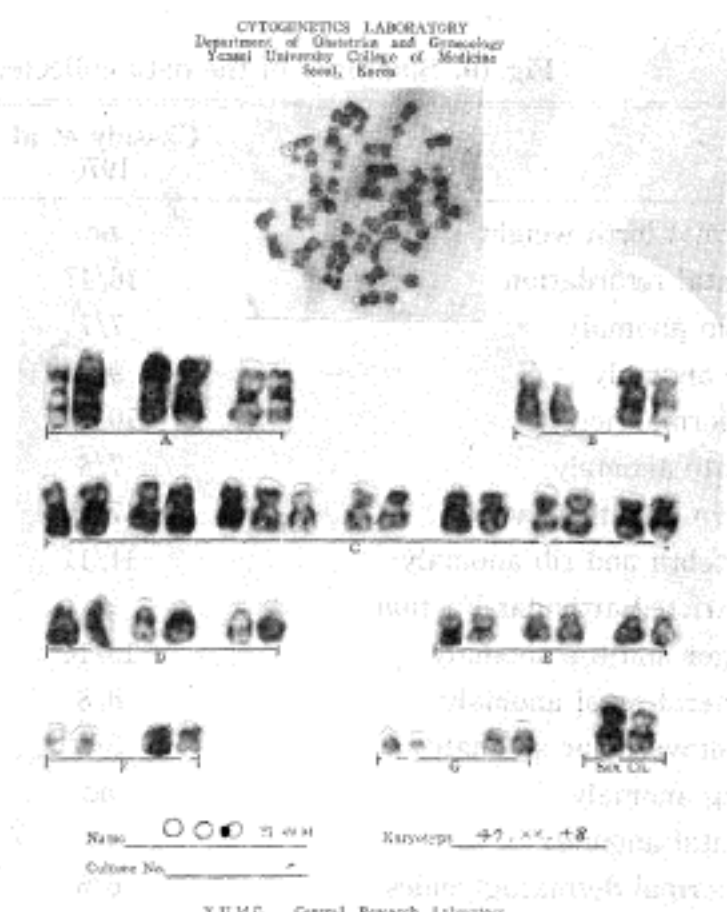
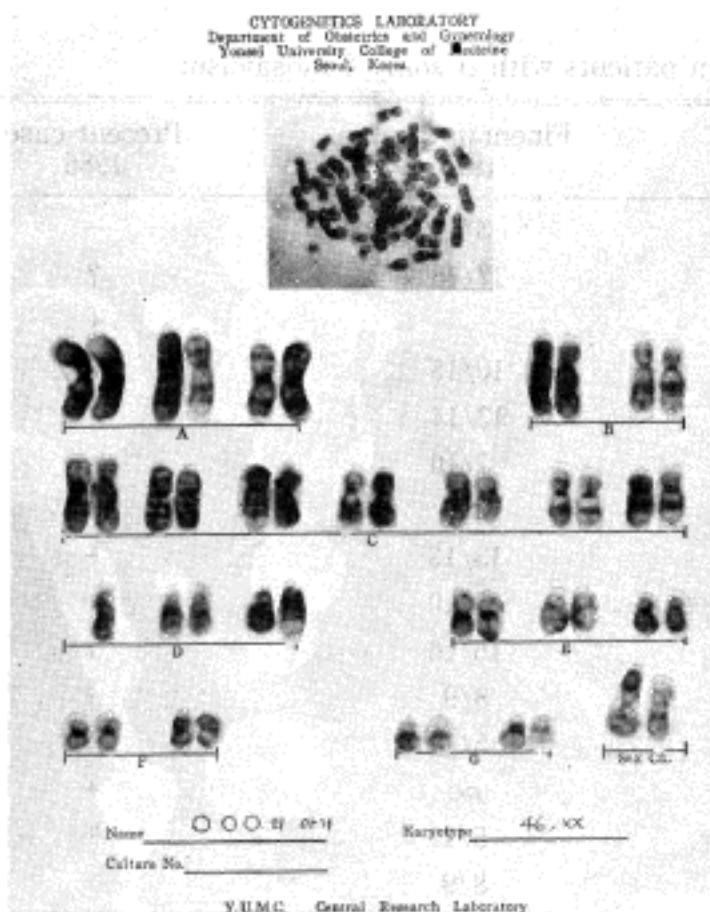


Fig. 9. Trisomy 8 mosaicism (blood and skin fibroblast).

그외 관찰되는 기형으로는 복강의 좌상부에서 1개의 발달 크기의 발육부전형 비장이 관찰되었다(Fig. 2).

세포 유전학 검사

염색체 검사방법으로는 혈액응고를 방지하기 위하여 헤파린 용액을 문힌 주사기를 이용하여 사산아의 심장혈액 및 대퇴부의 피부절편을 무균상태에서 즉시 실험실로 옮긴후 심장혈액은 2~4 ml 정도의 백혈구를 포함한 혈장액을 20% fetal bovine serum을 포함하는 MEM (Eagle's minimum essential medium) 배양액에 넣어 37°C에서 72시간 배양하였고 피부는 Hank's solution으로 2~3번 헹구어 petri-dish에 넣고 가위로 잘게 자른후 MEM 배양액(GIBCO)에 20% fetal bovine serum을 첨가하여 50 ml TC flask에 심고 37°C의 5% CO₂ incubator에서 배양하여 매 3일마다 fresh medium으로 갈아주고 배양후 7~10일에 조직배양의 관례적인 절차에 따라 세포를 수확하였다.

심장혈액은 배양종료전 중기의 핵상을 대량으로 얻기 위해 콜세미드(Colcemid)를 2시간 처리하고 800 rpm으로 10분간 원침시킨 후 상등액을 제거하고 모아진 세포에 0.075 M KCl로 처리를 하였고 Canoy액 (Methanol: acetic acid=3:1)으로 고정시켜 염색체 표본을 작성하

였다. 이를 공기건조 시킨후 Giemsa 염색 및 GTG-banding을 하여 현미경으로 관찰하고 잘려진 중기 핵상을 사진촬영하여 Denver System(1960)에 의하여 핵형을 작성하였다.

이 결과로 심장혈액에서는 46 XX 및 47 XX, +8 핵형의 수가 각각 20, 11이었고, 피부 섬유아세포에서는 각각 17, 10으로 Trisomy-8 모자이시즘을 나타내었으며(Fig. 9). 이와 동시에 산모 및 산모 남편의 말초혈액을 배양하여 염색체검사를 시행한 결과는 각각 46 XX, 47 XY로 정상핵형을 나타내었다.

고 안

유전질환의 원인은 크게 염색체이상에서 오는 세포유전학적 질환군, 단일인자의 돌연변이로 초래되는 멘델리안질환군, 다인자 유전질환군, 그리고 다양한 유전방식을 가지는 질환군으로 분류한다⁴⁾. 이중 염색체이상에 의한 세포유전학적 질환군은 전 인신의 7.5%, 자연유산의 50%, 그리고 신생아 출산의 0.7%의 빈도로 나타나며, 특히 발육부전 및 선천성 기형아에서 염색체이상은 중요한 원인으로 보고되어 있다⁵⁾.

상염색체 Trisomy는 trisomy 16~18(Edwards 증후군)^{6,7)}, trisomy 13~15(patau 증후군)⁸⁾, trisomy

Fig 10. Summary of the data collected from patients with trisomy 8 mosaicism

| | Cassidy et al. 1970 | Fineman et al. 1975 | Present case 1986 |
|------------------------------|------------------------|------------------------|----------------------|
| Normal birth weight | nc | 8/12 | - |
| Mental retardation | 16/17 | 17/18 | ? |
| Brain anomaly | 7/7 | | + |
| Eye anomaly | 9/10 | 10/15 | nc |
| Abnormal nose | 10/10 | 12/14 | + |
| Palate anomaly | 7/8 | 7/10 | + |
| Micro or retrognathia | 7/8 | nc | + |
| Vertebra and rib anomaly | 11/11 | 13/13 | + |
| Restricted articular Fuction | nc | 9/10 | + |
| Finger and toe anomaly | 13/14 | 16/16 | + |
| Ureteral-renal anomaly | 8/8 | 8/9 | + |
| Cardiovascular anomaly | 5/8 | 5/11 | + |
| Lung anomaly | nc | nc | + |
| Genital anomaly | nc | 5/11 | + |
| Abnormal dermatoglyphics | 6/6 | 8/9 | + |

nc: not checked

21(Down 증후군)^{9,10}등으로 잘 알려져 있으나, trisomy 8 증후군은 그동안 C군 trisomy로 드물게 보고되어 왔으며 염색체 banding technique의 개발로 각각의 염색체를 확인할 수 있게됨에 따라 Riccardi등¹¹이 처음으로 보고한 이래 지금까지 약 100예 미만이 보고되어 있다. 이때 동반하는 선천성 기형은 염색체가 모자이크즘을 이루는 비율에 따라 다르기는 하나 Trisomy 8 증후군과 Trisomy 8 mosaicism의 표현형은 유사한 것으로 알려져 있다^{2,3,11}.

이의 발생원인은 아직 확실히 알려진 바 없으나 Berry 등³은 염색체의 돌연변이에 의한것으로 추정하였으며 Simpson¹²등은 감수분열시 비분리현상과 배형성과정의 유사분열시 비분리현상에 의해 산발적으로 발생한다고 하였다.

Grouchy등¹³은 trisomy 8 증후군의 평균 부계 연령 및 모계연령이 각각 33.2세와 32.2세로서 부모의 연령이 증가함에 따라 발생빈도가 증가한다고 하였는데, 본 증례에서도 부계연령 및 모계연령이 각각 32세, 30세로서 연령이 비교적 고령임을 나타내고 있다. Fineman등¹⁴은 가족력이 없다고 주장한데 반해 Simpson¹²등은 염색체구조 이상의 가족력이 있다고 하였는데, 본 예에서는 부모의 염색체 핵형이 정상이므로 돌연변이에 의해 발생한것으로 추정되나 세포유전학적 가능성을 전혀 배제할 수 없어 가족의 염색체 핵형을 조사하는 것이 필요할 것으로 생각된다.

이들은 기형을 동반한 낙태아나 사산아의 염색체 배양 결과로 진단하여 보고된 바도 있으나¹⁴, 많은 예에서는 미숙아 혹은 만삭아로 자연분만되어 생존하거나 성인이 되어 발견된 예도 있는데^{15,16}, 생존해 있는 경우에도 대부분 경미한 정도의 외형적 기형과 함께 지능발육지연, 운동, 지각장애, 언어장애 등으로 정상인의 생활을 하지 못하고 있다^{2,17}.

본 예는 Trisomy 8 증후군에서 동반하는 전신적기형의 대부분을 가지고있어 매우 흥미로우며 이미 보고된 예들과 비교하여보면 Fig. 10와 같다.

Potter 증후군은 1946년 potter 등에 의해 처음 기술되었으며 양측 신의 심한 형성부전이나 다낭신으로 인해 양수가 적어지며 이에따른 폐발육부전과 함께 특징적인 얼굴의 모습을 지니며 흔히 하지의 이상을 동반하는 임상적 증후군을 칭한다¹⁸. 이것의 원인 역시 확실히 알려진바 없고, 사산아나 신생아 사망중의 1.6%를 차지한다

고 보고되어 있다¹⁹. Potter 증후군의 유전학적 경향에 대하여는 여러 문헌보고에도 불구하고 확실치 않고 Passarge²⁰등은 potter 증후군에서 여러가지 선천성 기형을 동반하는 점으로 미루어 염색체이상에 의한 가능성을 제시하였으나, 이들이 보고한 3예 모두 염색체검사결과 정상으로 밝혀져 증명할 수 없었다.

1963년 Potter와 Osathanondh등은 다낭신의 microdissection을 통하여, 이들을 발생학적 병인에 따라 크게 4가지 군으로 나누었던바²¹, 본예는 요관이나 수뇨관의 처음 분지들의 팽대부기능의 장애에 의한것으로 생각되는 Type II_B에 해당하였다.

본예에서 발견되는 드문 심혈관계 기형으로서, 식도후방대동맥궁은 원래 우측복측대동맥(dorsal aorta)의 원위부가 퇴화되지 않고 남아서 생기는 이중대동맥궁(double aortic arch)이 있다가 앞쪽의 작은 좌측 대동맥궁이 없어지면서 생기는 형태로서, 이때 남아있는 대동맥궁은 좌측 대동맥궁에 해당하게 되며²², 대동맥궁과 개방성동맥관 그리고 폐동맥은 혈관링을 만들어 그 가운데로 지나는 식도 및 기관지의 구조를 압박하게 된다. 이러한 경우에는 좌측 쇄골하동맥과 좌측 총경동맥이 정상인의 완두동맥간(brachiocephalic trunk) 같이 공동체간을 이루고, 우측 쇄골하동맥과 우측 총경동맥은 대동맥궁 상방에서 따로 분지하게 되나, 본예에서는 혈관을 추적하지 못해 정확히는 알 수 없었고 단지 대동맥궁의 상부에서 3개의 혈관분지가 관찰되었는데, 가장 우측에서 분지하는 동맥은 그 절단부까지의 길이가 1.5 cm로 분지가 없는 점으로부터 우측 쇄골하동맥이 아닌가 생각되었다.

결 론

G₆P₄L₁D₃A₁의 산과력을 지닌 30세 경산부의 여섯번째 임신에서 IUP 36주에 사산된, 광범위한 기형을 동반한 태아 1예를 부검하고 이들의 기형적 소견이 염색체 이상으로 추정되어 오던바 사산아의 심장혈액 및 피부섬유아세포의 염색체 배양을 통하여 46XX/47, XX, +8 모자이크즘을 발견하였고 부검상 Potter증후군으로 확인되어 한국에서는 처음으로 Potter 증후군을 동반한 Trisomy 8 mosaicism 1예를 보고하는 바이다

REFERENCES

- 1) Caspersson J, Zech L, Johansson C: *Analysis of the human metaphase chromosome set by aid of DNA-binding fluorescent agents. Experimental Cell Research* 82:490-492, 1970
- 2) Cassidy SB, McGee BJ, Van Eyes J, Nance WE, Engel E: *Trisomy 8 syndrome. Pediatrics* 56:826-831, 1975
- 3) Berry AC, Mutton DE, Lewis DGM: *Mosaicism and the trisomy 8 syndrome. Clinical Genetics* 14:105-114, 1978
- 4) Robbins SL, Cotran RS, Kumar V: *Pathologic basis of disease. 3rd Edi. Saunders p 123*
- 5) Thompson JS, Thompson MWM: *Chromosomal aberrations. Genetics in medicine 3rd. Edi. 1966, pp 142-165*
- 6) Edwards JH, Harnden DG, Cameron AH, Crosse VH, Wolff OH: *A new trisomic syndrome. Lancet* 1: 787, 1960
- 7) Smith A: *Trisomy 18 in an 11-year old girl. J Ment Defic Res* 22:277, 1978
- 8) Patau K, Smith DW, Theman E, Inborn SL, Wagner HP: *Multiple congenital anomaly caused by an extra autosome. Lancet* 1:790, 1960
- 9) Lejeune J, Gantier H, Turpin R: *Les chromosomes humains in culture de tissue. Com Rendu Acad Sci* 248:602, 1959
- 10) Maynard S, Penrose LS, Smith CAB: *Mathematical tables for research workers in human genetics. Churchill London 1961*
- 11) Riccardi VM, Atkins L, Holmes LB: *Absent patellae, mild mental retardation, skeletal and genitourinary anomalies and C-group autosomal mosaicism. J Perinat* 77:664, 1970
- 12) Simpson JL, Golbus MS, Martin AO, Sarto GE: *Autosomal chromosome abnormalities. Genetics in Obstetrics and Gynecology* 53:78, 1982
- 13) Grouchy JK, Turlean C, Leonard C: *Etude en fluorescence d'une trisomic C mosaïque, probablement. 8:46, XY, 78+ Annals de Genetique* 14:69-72, 1971
- 14) Fineman RM, Albow RC, Howard KO, Albright J, Breg R: *Trisomy 8 mosaicism syndrome. Pediatrics* 56:762-767, 1975
- 15) Caspersson J, Lindsten J, Zech L, Buckton KE, Price WH: *Four patients with trisomy 8 identified by the fluorescence and Giemsa banding techniques. J Med Genet* 9:1, 1972
- 16) Crandall BF, Bass HN, Marcy SM, Glovsky M, Fish CH: *The trisomy 8 syndrome; two additional mosaic cases. Journal of Medical Genetics* 11:393-398, 1974
- 17) Jacobsen P, Mikkesen M, Rosleff F: *The trisomy 8 syndrome. report of two further cases. Annals de Genetique* 17:87-94, 1974
- 18) Osathanondh VE, Potter EL: *Pathogenesis of polycystic kidney. Arch Path* 77:459-512, 1964
- 19) Osathanondh V, Potter EL: *Pathogenesis of polycystic kidneys. Survey of Results of Microdissection* 77: 510-512, 1964
- 20) Passarge E, Autherland JM: *Potter's syndrome. Am J Dis Child* 106:80-84, 1965
- 21) Potter EL, Osathanondh V: *Pathogenesis of polycystic kidneys Arch Pathol* 77:459-512, 1964
- 22) Moore KL: *The developing human. 2nd Edi. p 295-296*

= Abstract =

Potter Syndrome in a fetus with Trisomy-8 mosaicism —Report of a Case—

Kyu Rae Kim, M.D., Han Young Lee, M.D.
and Chan Il Park, M.D.

Department of Pathology,
Yonsei University College of Medicine

Chang Kyu Kim, M.D., Myeong Seon Lee, M.S.
Young Won Park, M.D., Young Ho Yang, M.D.
and Tchan Kyu Park, M.D.

Department of Obstetrics and Gynecology,
Yonsei University College of Medicine

Since the identification of the C-group chromosome has been made possible by the introduction of banding technique, the features of the trisomy-8 syndrome have been defined. Most of them have been mosaics and have had similar clinical findings.

A case of Trisomy-8 mosaicism confirmed by G-banding analysis by skin fibroblast and heart blood in a dead female fetus of 35 weeks of gestation is described.