

## 제 2 형 연골무발생증

- 1 부검례 보고 -

인하대학교 인하병원 해부병리과 및 서울대학교 병리학교실\*

김준미 · 주영채 · 민수기 · 차희정 · 지제근\*

### Achondrogenesis Type 2

- An autopsy case -

Joon Mee Kim, M.D., Young Chae Chu, M.D., Soo Kee Min, M.D.  
Hee Jeung Cha, M.D. and Je Geun Chi, M.D.\*

Department of Pathology, Inha University and Seoul National University\*,  
College of Medicine, Seoul, Korea

Achondrogenesis type 2 is a lethal form of congenital skeletal dysplasia characterized by severe short-limbed dwarfism, decreased vertebral ossification and normal ossification of the skull. We report an autopsy case of achondrogenesis type 2 in a female fetus terminated at 29 weeks of gestation. External morphology revealed a relatively large head, short upper and lower extremities, short neck, and distended abdomen. The x-ray finding showed normal calvarial ossification, hypoplastic ilium and unossified ischium, and metaphyseal flares of the femur and tibia. Histologically, chondrocytes were large and irregular with increased vascularity. (**Korean J Pathol 1997; 31: 482~488**)

**Key Words:** Achondrogenesis type 2, Congenital skeletal dysplasia

### 서 론

연골무발생증은 상염색체 열성으로 유전하는 선천성 기형으로서 대개 태생기나 출생 직후 사망하는 골연골이형성증(osteochondrodysplasia)의 일종이다. 이 질환은 임상적으로 심한 단지증과 난장이증, 흉부가 작고 상대적으로 두개골이 큰 특징을 나타

낸다<sup>1</sup>. 1936년 Parenti가 “골무발생증(anosteogenesis)”이라는 이름으로 처음 보고하였으며 1952년 Fraccaro가 연골무발생증(achondrogenesis)이라고 명명한 이래로 제 1 형(Parenti- Fraccaro)과 제 2 형(Langer-Saldino)으로 분류되고 있다. 제 1 형과 제 2 형은 임상적 소견만으로는 구분이 되지 않지만 방사선이나 병리조직학적으로 차이를 나타낸다. 즉, 제 1 형은 좀 더 심한 형태로서 연골내 골화와 막성골화에 모두 장애가 있는 반면 제 2 형은 연골내 골화에만 장애를 일으키고 조직학적으로도 두 형간에 상이한 소견을 보인다<sup>2-3</sup>. 이러한 분류외에 최근 제 1 형을 다시 IA

접 수: 1996년 8월 27일, 게재승인: 1997년 4월 17일  
주 소: 성남시 수정구 태평동 7336, 우편번호 461-190  
인하병원 해부병리과, 김준미

와 1B형으로 나누고<sup>4</sup> 제 2 형 외에 이보다 더 경미한 경우를 연골저발생증(hypochondrogenesis)이라고 분류하는 등<sup>15-7</sup> 특징을 세분화하는 경향이 있다. 한편 면역조직화학적 및 분자학적 연구의 발전에 힘입어 제 2 형 연골무발생증이 2형 교원섬유의 형성부전에 기인한다는 보고가 되고 있다<sup>8-13</sup>.

저자들은 재태기간 29주째에 선천성 기형이 의심되어 임신중절 시킨 태아에서 부검을 시행하고 제 2 형 연골무발생증으로 진단한 1예를 보고하는 바이다.

## 증 례

**병력:** 산모는 29세 여자로서 건강한 편이었으며 산과력은 0-0-0-0이었다. 인근병원에서 태아 이상 의심된다고 하여 본원에 내원하였다. 가족력상 특이 소견 없었으며 과거력상 임신초기에 감기약 및 우황청심환을 복용한 바 있었다. 초음파 검사상 태아의 흉곽이 작고 복부가 팽창되어 있었으며 상하지가 짧은 소견과 함께 양수과다증이 있었다. 검사실 소견상 통상적으로 시행하는 혈액, 소변, 혈청 검사 결과는 정상범주에 속하였다. 재태기간 29주째에 질식 분만을 시행하였는데 태아는 내원 당시 심박동이 있었으나 분만을 유도하는 과정에서 자궁내 사망하였다.

**부검소견:** 태아는 여아였으며 외견상 두부가 상대적으로 큰 반면 사지가 매우 짧았다(Fig. 1). 두부에서 둔부에 이르는 길이는 22 cm이었고 둔부에서 발뒤꿈치까지의 길이는 5.5 cm이었다. 체중은 1.3 kg이었다. 두부, 흉부, 복부의 둘레는 각각 27.5 cm, 23 cm, 27 cm이었고 좌우측 상지(어깨부터 손가락 끝까지)의 길이는 각각 7 cm 및 8.5 cm이었고, 좌우측 하지(고관절부터 발뒤꿈치까지)의 길이는 7 cm 및 5.7 cm이었다. 좌우측 발의 길이는 각각 4.2 cm 및 5.4 cm이었다. 피부는 칙연된 상태였다. 양쪽 상하지는 비교적 가늘었고 과잉성 피부 주름은 없었다. 양쪽 하지가 외향되었으며 발이 만곡족 모양을 보여서 개구리 같은 양상을 취하였다. 두개골은 골화되어 딱딱하고 큰편이었고 안장코와 밀으로 처진 귀를 보였다. 대천문과 소천문은 각각 3.8×2.5 cm과 1.3×0.7 cm 크기로서 정상이었다. 목이 매우 짧았으며 복부가 팽창되어 있었다. 항문과 외음부는 정상이었다.

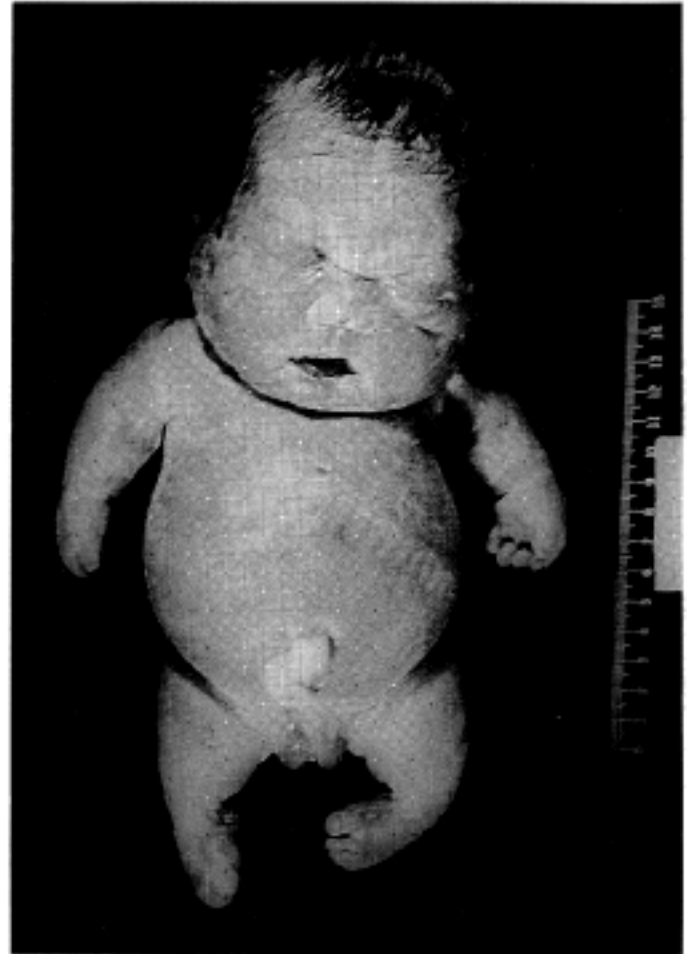


Fig. 1. Postmortem external morphology showing a large head, severe micromelia, short trunk, and depressed nasal bridge.

태아의 단순 방사선 촬영상 상하지의 관상골이 짧고 골간부의 협착이 있었으며 말단부는 확대되어 있었다(Fig. 2). 그러나 수지골의 길이는 비교적 정상이었다. 경골이 약간 흰듯한 모양을 나타내었고 우측 상지 척골의 말단부에서 경미한 함몰(cupping)이 관찰되었다. 장골은 전후방 직경이 짧고 내측 및 하측연이 반월형을 이루면서 뾰족한 극돌기를 형성하였다. 치골과 좌골은 골화되지 않았다. 두개골은 정상적으로 골화되어 있었고 몸체에 비해 큰 편이었다. 흉곽은 폭에 비해 길이가 짧은 편으로서 술통 모양이었고 늑골은 수평으로 배열하면서 앞쪽에서 넓게 확대되는 소견이 관찰되었다. 쇄골은 정상적으로 골화되어 있었다. 흉추는 골화가 되어 있었으나 경추와 천골은 골화되지 않았고 요추는 아래로 갈수록 골화가 미약하였다. 골절은 어디에서도 관찰되지 않았다.

절개상, 흉곽은 작은 편으로 양쪽 폐가 정상 위치에 존재하였으나 저형성을 나타내어서 좌우측 폐의 크기는 3.2×2.7×1 cm, 3.5×2.5×1 cm이었고 전혀 통기가 되지 않아 작고 육질이었다(Fig. 3). 심장은

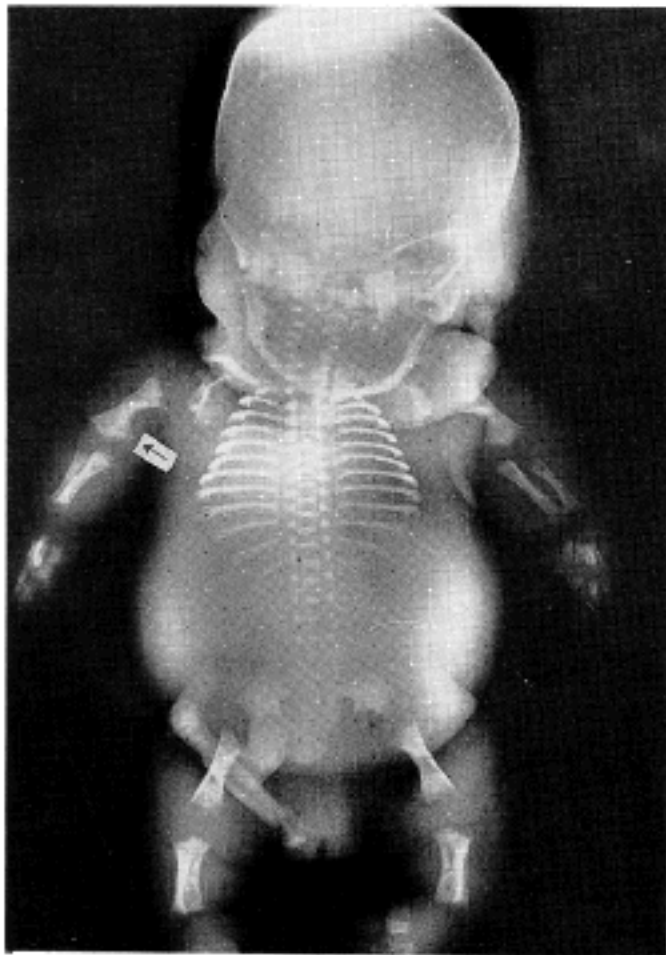


Fig. 2. Postmortem roentgenogram of the case showing an ossified skull, metaphyseal widening of tubular bones, horizontal ribs, diminished ossification of the vertebral bodies, and small iliac bone. Arrow indicates spike of long bone.

정상이었다. 흉강이나 심낭, 복강안의 체액은 육안적으로 정상이었다. 간과 비장이 큰편으로 각각  $10 \times 5.3 \times 2$  cm(60 gm),  $4.3 \times 2.8 \times 0.7$  cm(5.3 gm)이었고 폐의 저형성으로 인하여 흉강쪽을 압박하듯이 위로 밀려 있었다. 뇌가 허혈성 변화로 인하여 흐물흐물하였고 그외의 장기는 모두 정상이었다.

**현미경소견**(Fig. 4, 5): 골연골 외에는 특별한 소견이 없었다. 골연골 병변을 조사하기 위하여 슬관절과 주관절을 중심으로 대퇴골, 경골, 상완골, 척골, 요골 등을 분리해 시료를 채취하여 검색을 시행하였는데 정상적으로 존재하여야 할 정지대, 성장대, 성숙대의 구분이 거의 불가능하였고 연골의 성장주를 전혀 형성하지 못하였다. 연골세포는 특히 골단부 가까운 곳에서 불규칙하고 컸으나 정지대 부위의 연골세포도 크기와 모양이 불규칙하였으며 전반적으로 연골세포 밀도가 높고 세포 사이의 기질의 양이 비교적 적었다. 예비석회화대에서 석회화는 관찰되었으나 장골(long bone)의 골연골 연결부에서 연골세포주가 전혀 형성되지 않았으며 연골부의



Fig. 3. Postmortem internal examination revealed hypoplastic lungs and a relatively large liver.

혈관이 매우 증가된 소견이었고 따라서 연골내 골화는 완전 해체된 양상을 나타내었다.

## 고 찰

연골저형성증을 포함하는 연골무발생증의 발생빈도는 출생인구 50,000명당 1명꼴이며 650예의 주산기사망중 1예 정도를 차지한다<sup>14</sup>. 국내보고로는 제 1형 연골무발생증 1예가 있을 뿐<sup>15</sup> 제 2형에 관한 보고는 아직 없다. 연골무발생증은 크게 2가지 형태로 분류된다. 즉 제 1형(Parenti-Fraccaro)과 제 2형(Langer-Saldino)인데 제 1형은 다시 1A형(Houston-Harris)과 1B형(Fraccaro)으로 세분하고 있다<sup>4</sup>. 외견상으로는 이들 세가지 형태를 분류하기란 불가능하지만 방사선 소견상 감별이 가능한데(Table 1, Fig. 4), 1A형은 두개골의 골화가 미약하고 척추가 전혀 골화되지 않으며 늑골이 짧고 확대된 소견을 보이고 여러 곳에서 골절이 관찰되는 것이 특징이다<sup>4</sup>. 또한 장골이 작고 저형성을 보이며 좌골은 재태기간 30주 이상

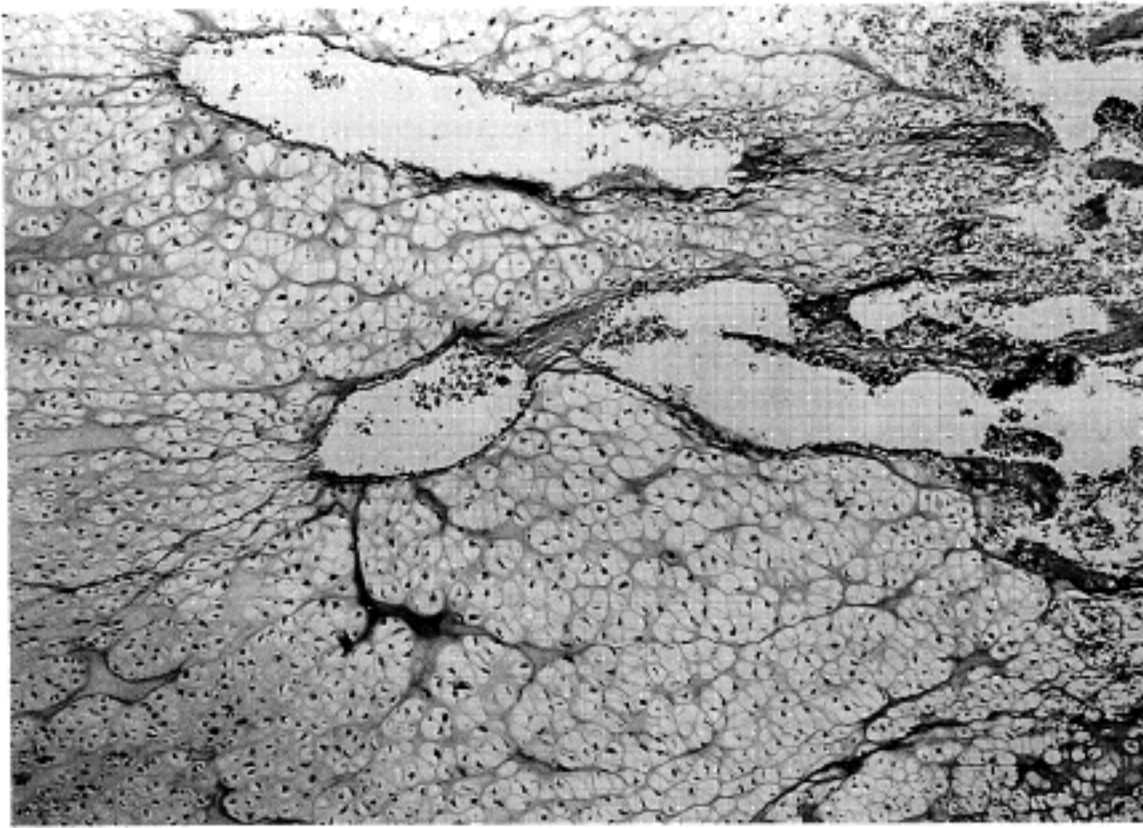


Fig. 4. Photomicrograph of costochondral junction. Chondrocytic alignment is nearly lacking with abundant vascularity.

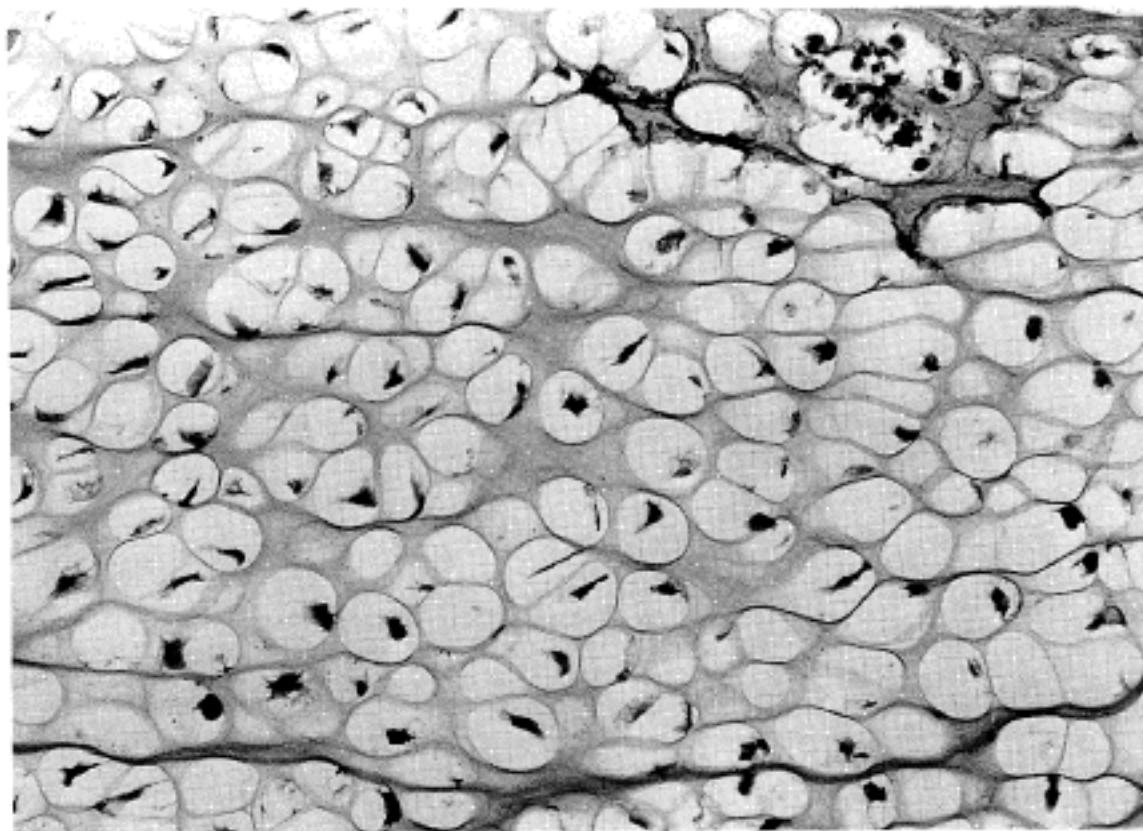


Fig. 5. The chondrocytes within dilated lacunae, are surrounded by reduced amount of matrix.

에서는 관찰되긴 하지만 저형성이 매우 심하고 정상에 비해 하방으로 위치한다. 대퇴골은 썩기형으로서 근위부 골간단에 스파이크가 관찰된다. 경골, 비골, 요골, 척골 등은 대개 골화되기는 하지만 짧고, 근원위 골간단의 변화를 나타낸다. 치골, 거골, 종골 등의 골화는 관찰되지 않는다<sup>4</sup>.

1B 형의 방사선적 소견은 1A 형과 마찬가지로 두 개골과 척추가 골화되지 않지만 척추의 후경에 접

상의 골화가 관찰된다. 늑골의 소견도 1A 형과 유사하지만 골절은 관찰되지 않는다. 장골은 매우 저형성이 심하며 둔거치상(crenated)을 보이고 중앙에 스파이크를 나타낸다. 좌골은 골화되지 않는다. 대퇴골은 작은 마름모꼴이며 경골과 비골 역시 둔거치상이고 골화가 극히 미약하다<sup>4</sup>.

제 2 형의 방사선적 소견은 제 1 형과는 달리 두 개골이 정상적 골화를 보인다는 것이 두드러진 차



**Table 1.** Main radiographic and chondroosseous morphologic features of lethal achondrogenesis including this case

Type	Type IA (Houston-Harris)	Type IB (Fraccaro)	Type II (Langer-Saldino)	This Case (Type II)
<b>Radiologic Features</b>				
Skull ossification	-	-	+	+
Rib fractures	+	-	-	-
Vertebrae	Unossified	Ossified posterior pedicle	Flat & ovoid (when ossified)	Flat and ovoid
Ilium	Arched	Crenated	Hypoplastic & medial spike	Hypoplastic & medial spike
Ischium	Ossified- hypoplastic	Unossified	Ossified- hypoplastic	Unossified
Femur	Wedged with metaphyseal spike	Trapezoid	Short & broad metaphyseal flare	Short & broad metaphyseal flare
Tibia	Short & metaphyseal flare	Stellate	Short & broad	Short & metaphyseal flare
Fibula	Short & metaphyseal flare	Unossified	Short & broad	Short & broad
<b>Chondroosseous morphology</b>				
Cartilage matrix	Normal	Sparse	Sparse	Sparse
Collagen rings around chondrocytes	-	+	-	-
Bull's eye appearance	+	-	-	-
Intrachondrocytic inclusion bodies	+	-	-	-
Enlarged lacunae	+	-	-	-
Woven bone	+	+	-	-
Hypervascularity	+	+	+	+
Lacking of regular chondrocytic columns in growth plate	+	+	+	+
Collagen matrix	Normal	Collagen ring	Reduced	Reduced

이접이고 또한 척추가 납작한 타원형이지만 골화가 되어 있다. 늑골은 정상에 비해 짧으며 장골은 골화 되지만 역시 저형성을 보인다. 대퇴골이 짧고 넓으며 골간단이 확장(flaring)되어 있다. 경골과 비골도 짧고 넓은 양상을 나타낸다<sup>4</sup>.

Thanatophoric 난장이증은 본 증례와 유사하게 사지가 짧고 척추가 납작하므로 제 2형 연골무발생증과 감별이 필요한 질환이다<sup>17</sup>. 그러나 thanatophoric 난장이증은 외견상 사지의 피부가 두껍고 피하조직이 많아서 팔과 다리에 피부주름이 많으며 흉곽이

서양배 모양인 반면 연골무발생증에서는 사지에 피부주름이 적어서 매끈하고 흉곽이 술통모양을 나타낸다. 또한 thanatophoric 난장이증에서는 특징적으로 장골(long bone)이 전화수화기 모양으로 휘어진 독특한 양상을 나타낸다. 조직학적으로는 연골의 정지대가 비교적 정상적이긴 하지만 전체적으로 연골내골화의 장애를 나타내고 성장주가 형성되지 못하므로 비정상적인 연골 소견을 보인다.

본 증례의 경우 두개골의 정상적인 골화가 관찰되었으므로 제 2형에 해당하였으며 척추가 납작하

고 골화된 점, 장골의 저형성이 있으며 중앙에 스파이크가 있는 점, 늑골의 골절이 없는 점 등이 이에 잘 부합되는 소견이다. 그러나 좌골의 골화가 관찰되지 않았는데 이는 제 1형에 더 흔히 나타나는 소견이지만 좌골의 골화는 정상적으로 재태기간 30주 이상에서 관찰되므로 재태기간 29주인 본 환아에서는 골화가 나타나지 않을 수도 있다고 생각된다. 또한 본 환아의 체중이 1300 gm이었는데 이러한 체중에서 정상아의 경우라면 두부에서 둔부까지의 길이가  $26.432 \pm 2.040$  cm이고 두부에서 발꿈치까지의 길이가  $41.442 \pm 2.795$  cm의 범주를 나타내지만<sup>18</sup> 본 환아에서는 두부에서 둔부까지의 길이가 20 cm으로 정상보다 짧았고 둔부에서 발꿈치까지의 길이가 27.5 cm으로서 하지 길이가 정상의 약 1/3 정도로 매우 짧음을 알 수 있었다. 팔길이 역시 하지와 비례하여 짧은 소견을 보였다.

연골무발생증의 조직학적 소견도 1A, 1B, 2형이 서로 다르다. 1A형은 연골기질의 혈관 분포가 증가되어 있고 정지대가 과세포성이며 연골세포가 큰 소와 내에 존재하며 "황소눈(bull's eye)" 형태를 나타낸다. 또한 성장판에 규칙적인 연골세포주가 없고 드물게 연골세포의 세포질 내에서 PAS(Periodic Acid Schiff) 양성인 봉입체가 관찰되기도 한다. 골은 과세포성의 누빈골(woven bone)의 형태이다<sup>4,16</sup>. 1B형에서는 연골세포 주변에 교원세포윤(ring)이 있다는 점이 조직학적 특징이다.

제 2형의 장골(long bone)이나 늑골, 견갑골 등에서 채취한 연골은 비정상적인 아교같은 구조를 보이며 투명한 모습을 나타낸다. 장골과 늑골의 연골은 성장대가 매우 불규칙한 배열을 보이며 연골하골의 유두함몰이 있다. 성장주가 없으며 정지대의 연골이 극심한 이상을 보여서 매우 세포밀도가 높고 세포가 풍선처럼 크며 세포간 기질이 적는데 이러한 연골세포들이 큰 결절성 덩어리로 배열하면서 혈관이 비정상적으로 풍부하다. 막성골과 골수는 정상이다<sup>4,16,19</sup>. 본 레에서는 연골의 성장대가 명확하지 않고 전반적으로 연골구조가 해체되어 있으며 혈관이 비교적 풍부하고 불규칙한 분포를 보였다. 또한 연골세포가 큰 풍선양 소와내에 존재하며 세포간 기질이 적어서 제 2형 연골무발생증에 합당한 소견을 나타내었다.

최근 다양한 분자생물학적 기법을 이용하여 연골

무발생증과 연골저발생증의 유전학적 결함을 밝히려는 연구가 되고 있다. 정상에서는 연골이 굳고 불투명한데 비해 제 2형 연골무발생증의 경우 유리연골이 수성의 아교질같은 구조와 투명한 양상을 나타낸다<sup>20</sup>. Eyre등의 보고에 따르면 제 2형 연골무발생증의 기본적인 결함은 2형 교원질 생합성의 이상이며 늑골과 견갑골의 아교질성 연골에서 교원질 함량을 측정하였을 때 정상 신생아의 1/2에 불과하였고 이 연골의 hexosamine 함량이 정상 유리연골에 비해 높았고 galactosamine/glucosamine 비는 정상과 같았다고 한다<sup>20</sup>. 그러나 hydroxylysine/hydroxyproline 비는 정상보다 유의하게 낮았는데 이러한 소견은 2형 교원질보다는 1형 교원질이 더 풍부하다는 소견이다<sup>20</sup>. 또한 아교질성인 견갑골 연골에서에서 채취하여 펩신으로 녹인 교원질을 전기영동하였을 때 정상 신생아연골에서는 2형 교원질이 풍부한데 비해 제 2형 연골무발생증에서는 역시 제 1형 교원질이 풍부한 양상을 나타내었다. 이러한 연구에 이어 제 2형 연골 무발생증에서 COL2A1 유전자에 상염색체 우성으로 유전하는 돌연변이가 발생하여 2형 전구교원질 유전자의 Gly이 Ser으로 전이가 일어남으로써 2형 교원질이 완전히 결여되고 대신 1형과 3형 교원질로 대체되어 유리연골이 정상적 구조를 유지할 수 없다고 한다<sup>13,21</sup>. 이러한 교원질의 결함으로 인해 전자현미경상 교원질의 기질 밀도가 감소하고 섬유가 비정상적으로 짧고 얇다<sup>12</sup>.

본 레에서는 분자생물학적 및 전자현미경적 연구가 뒷받침되지는 못하였으나 외형적, 방사선적, 및 광학현미경적 소견상 제 2형 연골무발생증에 잘 부합하였다. 본 질환은 상염색체 열성으로 유전하므로 환자의 정확한 진단과 유전자 상담이 꼭 필요한 질환이며 향후 분자생물학적 연구가 더욱 부가되어 이 치명적 질환에 관한 연구가 되어야 할 것이다.

## 참 고 문 헌

1. Van der Harten HJ, Brons JTJ, Dijkstra PF, et al. Achondrogenesis-Hypochondrogenesis: The spectrum of chondrogenesis imperfecta: A radiological, ultrasonographic, and histopathologic study of 23 cases. *Pediatr Pathol* 1988; 8: 571-97.
2. Xanthakos UF, Rejent MM. Achondrogenesis: Case report and review of the literature. *J Pediatr* 1973; 82:

- 658-63.
3. Yang SS, Brough AJ, Garewal GS, Bernstein J. Two types of heritable lethal achondrogenesis. *J Pediatr* 1974; 85: 796-801.
  4. Borochowitz Z, Lachman R, Adomian GE, Spear G, Jones K, Rimoin D. Achondrogenesis type I: Delineation of further heterogeneity and identification of two distinct subgroups. *J Pediatr* 1988; 112: 23-31.
  5. Borochowitz Z, Ornoy A, Lachman R, Rimoin OL. Achondrogenesis II-Hypochondrogenesis : Variability versus heterogeneity. *Am J Med Genet* 1986; 24: 273-88.
  6. Maroteaux P, Stanescu V, Stanescu R. Hypochondrogenesis. *Eur J Pediatr* 1983; 141: 14-21.
  7. Hendrickx G, Hoefsloot F, Kramer P, van Haelst U. Hypochondrogenesis; An additional case. *Eur J Pediatr* 1983; 140: 278-81.
  8. Tiller GE, Polumbo PA, Weis MA, et al. Dominant mutations in the type II collagen gene, COL2A1, produce spondyloepimetaphyseal dysplasia, Strudwick type. *Nature Genet* 1995; 11: 87-9.
  9. Bonaventure J, Cohen-Solal L, Ritvaniemi P, et al. Substitution of aspartic acid for glycine at position 310 in type II collagen produces achondrogenesis II, and substitution of serine at position 805 produces hypochondrogenesis: Analysis of genotype-phenotype relationships. *Biochem J* 1995; 307: 823-30.
  10. Freisinger P, Stanescu V, Jacob B, Cohen-Solal L, Maroteaux P, Bonaventure J. Achondrogenesis type IB(Fraccaro): Study of collagen in the tissue and in chondrocytes cultured in agarose. *Am J Med Genet* 1994; 49: 439-46.
  11. Godfrey M, Hollister DW. Type II achondrogenesis-Hypochondrogenesis: Identification of abnormal type II collagen. *Am J Hum Genet* 1988; 43: 904-13.
  12. Batage B, Nerlich A, Brennen R, Yang C, Muller PK. Collagen type II in Langer-Saldino achondrogenesis: Absence of major abnormalities in a less severe case. *Acta Paediatr* 1992; 81: 158-62.
  13. Chan D, Cole WG, Chow CW, Mundlos S, Bateman JF. A COL2A1 mutation in achondrogenesis type II results in the replacement of type II collagen by type I and III collagens in cartilage. *J Biol Chem* 1995; 270: 1747-53.
  14. Camera G, Mastroiacovo P. Birth prevalence of skeletal dysplasias in the Italian multicentric monitoring system for birth defects. In: Papadatos CJ, Bartsocas CS, des. *Skeletal Dysplasias*. New York: Allen R Liss, 1982: 441-9.
  15. Kang MJ, Chi JG, Park WJ. Achondrogenesis type I: An autopsy case report. *J Kor Med Assoc* 1979; 22: 389-93.
  16. Silience DO, Horton WA, Rimoin DL. Morphologic studies in the skeletal dysplasias. A Review. *Am J Pathol* 1979; 96: 811-70.
  17. Suh YL, Chi JG. Lethal form of congenital short limbed dwarfism; (Morphological analysis of 14 autopsy cases). *Seoul J Med* 1987; 28: 199-218.
  18. 지제근, 서연립. 배아 및 태아의 형태발달. 서울: 서울대학교 출판부, 1989: 244-5.
  19. Whitley CB, Gorlin RJ. Achondrogenesis: New nosology with evidence of genetic heterogeneity. *Radiol* 1983; 148: 693-8.
  20. Eyre DR, Upton MP, Shapiro FD, Wilkinson RH, Vawter GF. Nonexpression of cartilage type II collagen in a case of Langer-Saldino achondrogenesis. *Am J Hum Genet* 1986; 39: 52-67.
  21. Spranger J, Winterpacht A, Zabel B. The spectrum of collagenopathies: a spectrum of chondrodysplasias. *Eur J Pediatr* 1994; 153: 56-65.
-