

Thanatophoric Dwarfism의 산전 초음파 진단

이화여자대학교 의과대학 산부인과학교실
김승철 · 이경순 · 김영주 · 정혜원 · 안정자

= Abstract =

Prenatal Sonographic Diagnosis of Thanatophoric Dwarfism

Seung Cheol Kim · Kyung Soon Lee · Young Ju Kim
Hye Won Chung · Jung Ja Ahn

Department of Obstetrics and Gynecology, College of Medicine, Ewha Womans University

Thanatophoric dwarfism is a short limb dwarf condition which usually results in death shortly after birth. It has been confused with achondroplastic and another congenital short limb dwarf condition. We now report a case of thanatophoric dwarfism in a 29-year-old woman, based on prenatal sonographic, radiological and autopsy findings with a review of literatures.

서 론

Thanatophoric dwarfism은 심한 단지증(short-limb)을 갖는 연골발육부전(chondro-dysplasia)에 의한 선천성 기형이다. Thanatophoric dwarfism은 심한 단지증과 짧은 흉곽 그리고 척추길이의 감소 및 상대적으로 큰 두개골의 특징적인 방사선 소견을 보이며, 출생후 심폐기능 부전으로 인하여 바로 사망에 이르는 치명적인 질환이다. 따라서 산전에 진단이 되면 즉시 임신 중절을 시행하는 것으로 되어 있다. 이 질환은 다른 유형의 단지성 연골발육부전증후군(short-limbed dysplastic syndromes)들과 감별진단하기 어려우며¹⁾, 1967년 Maroteaux등²⁾에 의해 achondroplasia와 구분되어 보고된 바 있다. 진단은 산전에 초음파검사로 가능하며, 특징적인 단지증, 짧은 흉곽 및 클로버잎 모양의 큰 두개골등이 초음파진단에 도움을 줄 수 있겠으나 진단은 어려워 산전에 초음파 진단된 경우는 많지 않다³⁾⁴⁾⁵⁾. 본 저자들은 산전에 시행된 초음파 검

사상 thanatophoric dwarfism이 의심되어 조기 분만시킨 후 태아의 방사선 검사 및 태아의 부검 소견으로 thanatophoric dwarfism이 확진된 1예를 경험한 바 문헌고찰과 함께 보고한다.

증 례

환 자 : 한○희, 29세, 주부.

가족력 : 가족중 왜소증, 특수질환, 기형, 유전성 질환 및 혈족결혼의 예는 없었음.

과거력 : 특기사항 없음.

월경 및 산과력 : 생리는 30일 주기로 규칙적이었고, 최종 월경일은 1992년 6월 13일로 내원 당시 임신 제 33주였다. 경산부(P : 1-0-2-0)로서 8년전 정상 남아(3.0Kg)를 질식 분만하였으나 그 후 사고로 사망하였음.

현병력 : 환자는 임신 초기부터 개인 의원에서 산전 진찰을 받아오던 중 1993년 1월 26일, 임신 제33주에 태아의 사지(extremities)의 선천성 기형을

감별 진단하기 위하여 본원 산부인과 외래로 의뢰되어 왔다. 외래에서 시행한 초음파 검사 소견상 태아의 대퇴골 길이(femur length)는 4.9cm로 임신 제 25주, 상완골(humerus length)의 길이는 2.5cm로 임신 제 18주 크기에 해당하였다. 대퇴골의 말단 부위는 만곡되어 전화 수화기(telephone receiver) 모양을 하고 있었다. 아두대횡경(BPD)은 9.5cm로 임신 제 40주 크기에 해당하였고, 태아 흉곽의 전후 직경(antero-posterior diameter)은 4.0cm, 복강의 전후 직경은 5.4cm였다. 이러한 초음파 소견을 종합하면 태아는 큰 두개골, 좁은 흉곽과 이에 비해 튀어 나온 복부, 심한 단지증등의 특징적인 소견을 보였다(Fig. 1, 2, 3). 따라서 치명적 단지증(lethal micromelia)의 추정 진단 하에 환자는 가족과 상의

후 임신 중절을 위하여 입원되었다.

입원시 소견 : 전신 상태는 양호하였으며, 신장 154cm, 체중은 55kg였다. 당시 자궁고는 32cm였으며, 태아 심박동은 규칙적이며 박동수도 정상

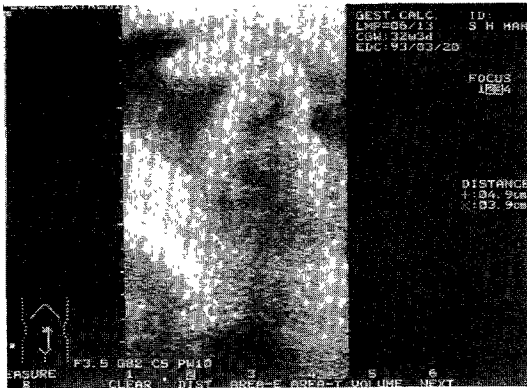


Fig. 1. An ultrasonographic finding of a fetus with short limb in uterus.



Fig. 2. An ultrasonographic finding of the fetal head : A large head for gestational age and frontal bossing.

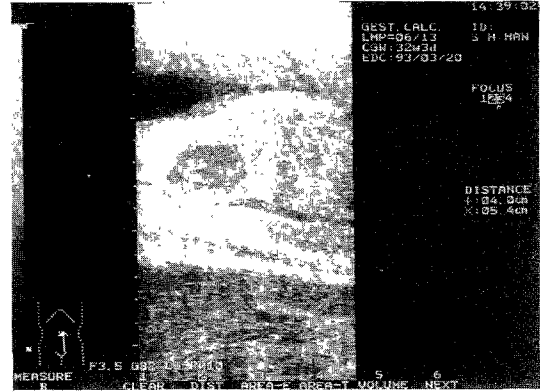


Fig. 3. Longitudinal section of the fetus with thanatophoric dwarfism : Note the small chest and the relatively protuberant abdomen.

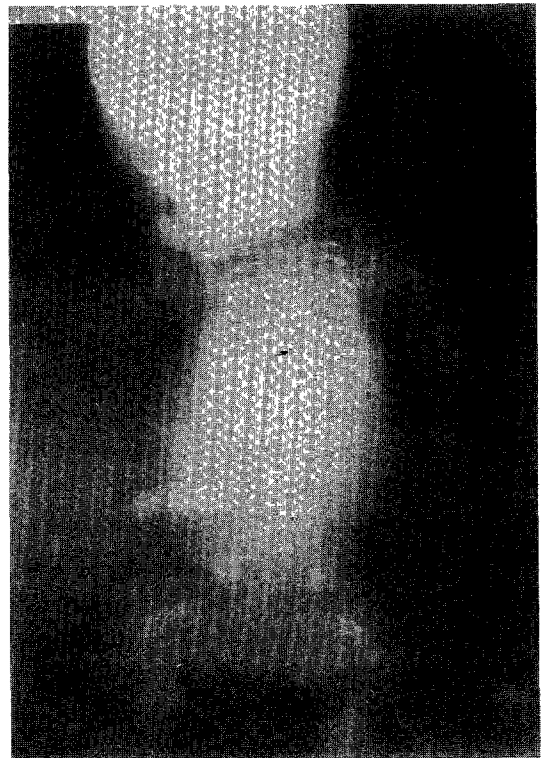


Fig. 4. Postmortem X-ray of the fetus showing the macrocephalic head, short limbs and the flattening of the vertebral bodies.

범위였다. 일반 혈액학적 검사, 간기능 검사는 정상이었으며 소변 검사, 매독 검사도 정상이었다. 입원 당시 혈압은 110/70mmHg, 맥박 80/min, 호흡은 규칙적이고 체온은 36.6°C였다.

분만경과 및 태아상태: 1993년 1월 29일 합성 PG(prostaglandin) E₂ 유도제인 Nalador(Sulprostone)을 정주하여 임신 중절을 시도하였다. 태아는 사산(stillbirth) 되었으며 외형상 단지증과 심한 전두부 융기를 보이고 있었다. 산모는 별다른 합병증 없이 퇴원하였다.

태아 X선 소견: 태아 사지골들은 매우 짧고 심하게 만곡된 상태이며, 척추체의 골핵이 작고 편평하여 H자 모양을 보이고, 장관골(Iliac bone) 역시 매우 짧게 휘어져 있다. 늑골(rib)은 매우 짧고 늑연골 부위는 spatula 형태를 하고 있었다(Fig. 4).

부검소견: 사산되어 병리과로 보내어진 환아는 일부 자가용해가 진행된 상태이었다. 외형상 환아는

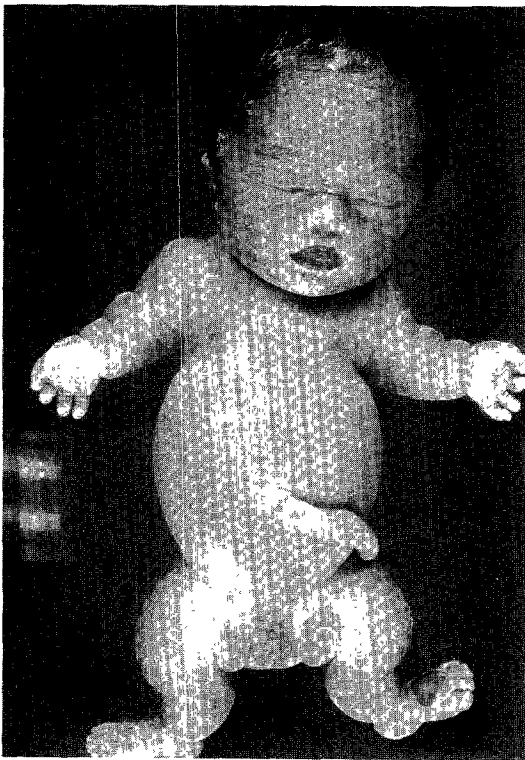


Fig. 5. Gross features of the thanatophoric dysplasia : Limbs are very short and extend away from long, narrow thorax. The relatively large head has prominent forehead and depressed nasal bridge.

두부 및 흉부에 비하여 사지가 매우 짧았다. 사지는 활처럼 휘어진 모양을 하고 있었으며, 피부에는 심한 주름이 보였다. 머리는 전두골의 융기가 있었으며 비골근(nasal bridge)은 함몰된 상태이었다. 흉부는 가늘고 긴 형태였으며 복부는 팽만되어 보였고 손가락은 매우 짧았다(Fig. 5). 부검 소견상 양측 폐의 발육은 정상아와 비교하여 상대적으로 저발육된 상태였으나 현미경 소견에서 유리질막(hyaline membrane)이 관찰되지는 않았다. 다른 다른 주요 내부 장기의 선천성 이상 소견은 관찰되지 않았으며 간 및 비장에서 조혈 현상이 관찰되었다. 뇌에서도 특이 병변은 관찰되지 않았다. 본 환자 대퇴부 말단의 현미경적 소견(Fig. 6-A)을 제태 연령 21주인 정상 태아의 대퇴부 말단 현미경적 소견(Fig. 6-B)과 비교한 결과 본 환자의 경우 대퇴부 성장판의 연골세포 수가 많이 부족할 뿐 아니라 그 세포들의 비조합성(disorganization)을 보여 연골발육부전(chondrodysplasia)으로 진단되었다.

고 찰

Thanatophoric이란 용어는 그리스어에서 유래한 것으로 thanatos는 죽음을, phoros는 출산을 의미한다. 이 질환은 과거에 임상적으로 achondroplasia의 심한 형태로 생각되었지만 양친이 achondroplastic dwarfism일 경우에도 thanatophoric dwarfism은 생기지 않으므로 이런 과거의 개념은 틀린 것이라고 할 수 있겠다. 1967년 Maroteaux²⁾가 achondroplastic dwarfism과 thanatophoric dwarfism을 분리, 보고한 후 1969년 Langer⁶⁾등은 임상적 및 방사선학적으로 thanatophoric dwarfism을 다른 단지증 특히 achondroplasia와 구별하여 발표하였다. 이 질환의 원인은 불분명하다. 유전 인자에 기인한 우성 유전으로 생각되기도 하나 80~90%에서 산발적으로 발생하는 점에 미루어 볼 때 새로운 돌연변이로 여겨지기도 한다⁷⁾. 또한 1978년 Farag와 Ananth가 prochloroperazine 복용과 thanatophoric dwarfism의 발생 사이에 관련성이 있을 가능성을 보고한 바 있으나 다른 항우울제 등과의 병용 상태에서 발생된 것이므로 확실하지 않다⁸⁾. 이 질환은 골반 X선 촬영으로 자궁내 태아 진단이 가능하다.

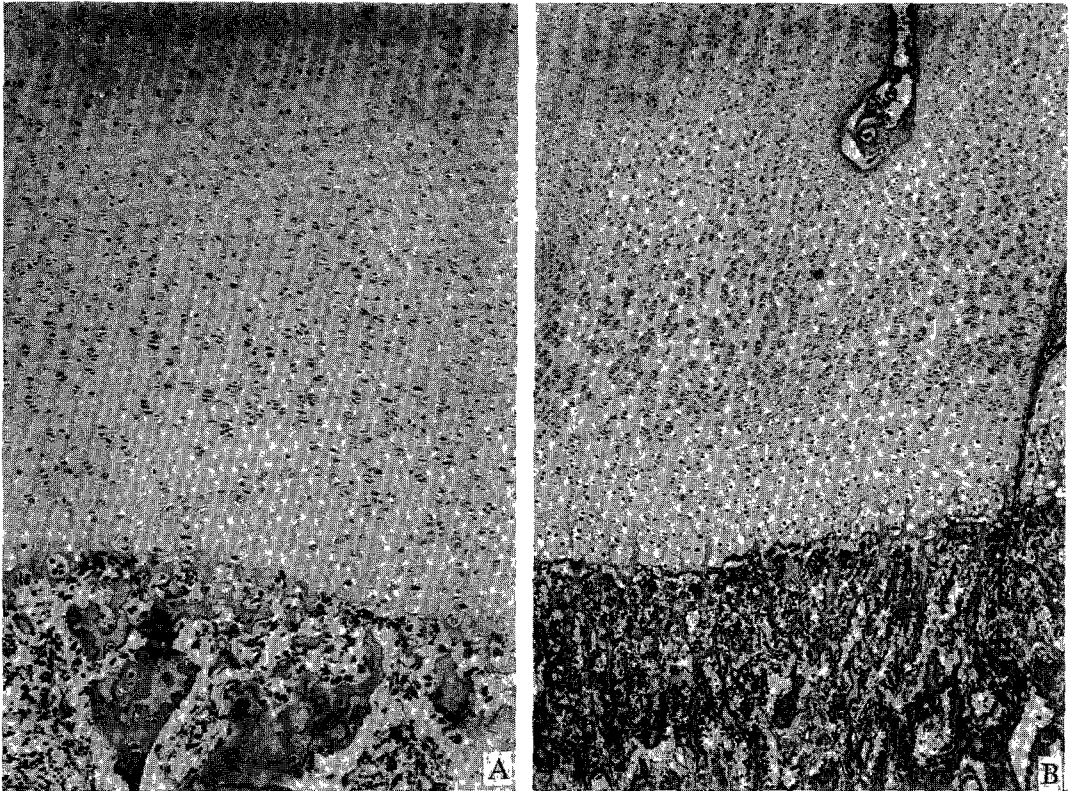


Fig. 6. Microscopic features of the growth plates of the distal end of right femur.

A : This case(32 wks)

B : Fetal age related control(21 wks)

Note the disorganization and a loss of chondrocyte columnation in A comparing with B(HE, X40).

두개골은 안면에 비하여 크면서 앞 이마가 돌출되어 있고, 두개골 천문이 정상보다 크며, 비골근의 함몰(말안장 코 : Saddle-shaped nose)과 안구가 돌출되는 것이 얼굴의 특징이다. 몸통의 길이는 정상이나 사지의 길이는 짧으며, 주로 외전되어있다. 일반적으로 근육의 저장성(hypotonic)이 나타나고 흉곽은 짧은 늑골로 인하여 좁아져있다⁶⁾⁹⁾. 이런 변형된 흉곽 때문에 호흡곤란이 동반되므로 생후 수분내에 사망하는 것이 보통이다. 간혹 며칠 혹은 2~3주까지 생존하기도 한다. 생존하는 경우에는 청색증, 호흡성 산혈증, 과도호흡 등이 동반되며, 대개 무호흡증으로 사망하나 계속적인 산소투여로 169일간 생존한 보고도 있다¹⁰⁾. 또한 양수과다증이 동반되기도 하며 이것이 임상적 특징으로 나타나기도 한다²⁾⁹⁾¹¹⁾¹²⁾¹³⁾. 방사선적 소견은 장골(長骨)의 골간이 짧고 골간단이 불규칙하며 크고 경사져 있는 것이 특징이다. 상완골과 대퇴골의 상단에서

골간단은 원추모양을 하며 골간보다 투명하다. 손, 발의 뼈는 화골작용의 결여로 X선상 전혀 보이지 않는 경우도 있다. 장골(ilic bone)은 짧은 하부와 긴 날개를 가진 사각형으로 관절구(acetabulum)가 수평이고 측면이 돌출되어 있으며 천자골절흔(sacrosciatic notch)이 좁아져있다. 척추의 높이는 낮지만 전후 X선 사진에서 pedicle은 정상이며 거꾸로 된 U 혹은 H자 모양을 나타내는 것이 특징적이고 요추하부의 간격이 achondroplasia에서와 같이 감소되어 있다. 측면에서 척추들은 작은 혀모양의 인대에 의해 앞으로 돌출되어 있는데 특히 요추에서 잘 보인다. 늑골은 아주 짧아서 흉곽의 전후 직경과 폭이 모두 좁으며 늑골의 끝은 넓고 칩모양으로 되어있다. 두개골은 전두골의 돌출과 함께 안면부에 비하여 불균형적으로 크며, 대조적으로 두개저는 매우 좁아져 있다. 이런 특징적인 소견은 산전에 시행된 초음파 소견과 일치함을 보인다.

초음파 소견은 좁은 흉곽, 두꺼워져 있는 사지의 연부조직, 짧고 두터우며 만곡된 장골(長骨), H자 모양의 척추체, 토끼풀잎 모양의 두개골 변형등과 같은 소견을 보인다¹⁴⁾¹⁵⁾. Thanatophoric dwarfism은 다른 선천적 단지증인 achondroplasia, camptomelic dysplasia와 감별을 요하는데 이들은 단지증 중 가장 흔한 것이며 thanatophoric dwarfism과는 달리 산발적 또는 열성유전 방식으로 나타나기 때문이다. 이 중 achondroplasia는 spinal arch가 없으므로 다른 종류의 단지증들과 구별이 가능하다³⁾¹⁶⁾. 단지성 연골발육부전 증후군(short-limbed dysplastic syndromes)들은 태아의 대퇴골 성장이 20주까지는 정상 성장곡선을 보이다가 24주 이후에는 성장이 지연되는 현상을 보인다¹⁷⁾. Camptomelic dysplasia도 초음파상 장골(長骨)들의 특징적인 만곡을 보인다⁵⁾¹⁸⁾. Thanatophoric dwarfism의 환아는 대부분 사산(stillbirth)되거나 출생 직후 사망한다. 보통 achondroplasia보다 예후가 좋지 못하며, 사망원인은 정확히 알 수는 없으나 흉곽의 전후 직경이 몹시 좁아 출생후 호흡을 유지할 수 없거나 폐의 팽창이 안 되기 때문이라고 생각되고 있다.

결 론

저자들은 본원 산부인과에서 산전 진찰시 시행한 초음파 소견으로 thanatophoric dwarfism을 추정 진단하고 태아를 임신중절(termination)한 후 방사선학적 소견과 부검소견으로 이를 확진하였다. 산전진찰시 초음파 검사로 이러한 태아 기형을 조기에 진단하고 임신중절함이 가능할 것으로 사료되기에 문헌 고찰과 더불어 증례 1예를 보고하는 바이다.

References

- 1) Shaff MI, Fleischer AC, Battino R, et al : *Antenatal sonographic diagnosis of thanatophoric dysplasia*. JCU 1980 : 8 : 363
- 2) Maroteaux P, Lam M, Robert JM : *Le nainism thanatophoric*. Press Med 1967 : 75 : 2519
- 3) Mahoney BS, Filly RA, Callen PW, et al : *Thanatophoric dwarfism with a clover-leaf skull. A specific*

- antenatal sonographic diagnosis*. J Ultrasound Med 1985 : 4 : 151
- 4) Beetham FGT, Reeves JSC : *Early ultrasound diagnosis of thanatophoric dwarfism*. JUC 1984 : 17 : 42
- 5) Chervennak FA, Isaacson G, Mayden K, et al : *Antenatal sonographic findings of thanatophoric dysplasia with clover-leaf skull*. Am J Obstet Gynecol 1983 : 146 : 984
- 6) Langer LO, Spranger JW, Greinacher I, et al : *Thanatophoric dwarfism : A condition confused with achondroplasia in the neonate, with brief comment on achondrogenesis and homozygous achondroplasia*. Radiology 1969 : 92 : 285
- 7) Kurtz AB, Wapner RJ : *Ultrasonographic diagnosis of second trimester skeletal dysplasia : A prospective analysis in a high risk population*. J Ultrasound Med 1983 : 2 : 99
- 8) Farag RA, Ananth J : *Thanatophoric dwarfism associated with prochlorperazine administration*. NY State J Med 1975 : 279
- 9) Hansmann M, Hackeloer BJ, Staudach A : *Ultrasound Diagnosis in Obstetrics and Gynecology*, Springer-Verlag, Berlin, 1985 : p245
- 10) Stensvold EKJ, Hovland AR : *An infant with thanatophoric dwarfism surviving 169 days*. Clin G ENET 1986 : 29 : 157
- 11) Saldino RM : *Lethal short limbed dwarfism, achondrogenesis and thanatophoric dwarfism*. Am J Roentgenol 1971 : 112 : 185
- 12) Sillence DO, Rimoin DL, Lachman R : *Neonatal dwarfism*. Pediatr Clin North AM 1978 : 25 : 453
- 13) Spranger JW, Langer LO, Wiedemann HR : *Bone dysplasia*. In : *Atlas of Constitutional Disorders of Skeletal development*. WB Saunders, Philadelphia, PA 1981 : p38
- 14) 전동호 외 : *Thanatophoric dwarfism 2예*. 대한산부회지 1990 : 33 : 254
- 15) Burrows PE, Stannard MW, Pearrow J, et al : *Early antenatal sonographic recognition of thanatophoric dysplasia with clover-leaf skull deformity*. AJR 1984 : 143 : 841
- 16) Filly RA, Goibus MS : *Ultrasonography of the nor-*

- mal and pathologic fetal skeleton. In : Ultrasonography in obstetrics and Gynecology(ed PW Callen) WB Saunders, Philadelphia, PA 1983 : p81*
- 17) Grannum PA, Hobbins JC : *Perinatal diagnosis of skeletal dysplasia. Semin Perinatol 1983 : 7 : 125*
- 18) Fink IJ, Filly RA, Callen PW, et al : *Sonographic diagnosis of thanatophoric dwarfism in utero. Ultrasound Med 1982 : 1 : 337*