

Thanatophoric Dwarfism 1례*

계명대학교 의과대학 산부인과학교실

서규표 · 박순원 · 김병용 · 윤성도

서 론

Thanatophoric dwarfism은 좁은 흉곽, 심한 단지증(micromelia)과 척추길이의 감소, 큰 두개골, 특징적인 방사선적 소견을 나타내며, 출생후 곧바로 사망하게 되는 치명적인 선천성 기형의 일종으로서, 과거에는 연골발육부전증(achondroplasia)의 심한 형태로 생각되어 왔으나, 1967년에 Maroteaux 등¹⁾에 의해 처음으로 연골발육부전증과 구분하여 기술하였다. 이 질환은 출생후 진단이 내려지는 것이 보통이나, 초음파 사용의 증가와 임신 30주를 전후하여 양수과다증이 나타나고, 자궁내 골반 X-선 촬영으로 산전 진찰시에 발견되는 빈도가 점차 높아지고 있다. 외국에서도 임상 및 방사선소견 혹은 부검소견과 함께 여러 예들을 보고하였다^{2,3)}.

저자들은 계명의대 산부인과학교실에서 경험한 Thanatophoric dwarfism 1례를 문헌 고찰과 함께 보고하는 바이다.

증례

환자 : 신○○, 29세, 가정주부

임신력 : 29세에 결혼하여, 0-0-0-0 (G₁P₀A₀)

월경력 : 초경은 15세에 있었고, 주기는 28일로 규칙적이며, 지속기간은 4-5일, 양은 보통이었으며, 최종 월경일은 1992년 4월 26일이었다.

가족력 : 산모나 남편의 가계에 유전질환 및 선천성 기형, 혈족결혼의 기왕력이 없었다.

기왕력 : 특기할 사항은 없었다.

현병력 : 최종 월경일은 1992년 4월 26일이며, 분만예정일은 1993년 2월 2일이었다. 임신중 약물복용, 방사선 조사 및 특기할 질병을 앓은 일은 없었으며, 내원당시 임신 33주였다.

초진소견 : 환자의 체격은 중등도였으며 전신상태 및 영양상태는 양호하였고, 의식은 명료하였다. 혈압은 130/80mmHg, 맥박은 분당 84회, 호흡수는 분당 20회, 체온은 37.0°C였다. 이학적 검사상 두부, 안면부, 경부 및 흉부에 특이할 만한 사항은 없었다. 복부는 임신으로 팽대 되어있었고, 하지에 부종은 없었다.

산과적소견 : 자궁저부는 32cm로 임신주수에 비해 큰편이었고 태아심읍은 분당 140회였다. 내진소견상 자궁경부는 1.0cm정도 개대되어 있었으며, 경관소설은 30%이하였다. 암막파열은 없었고 태아위치는 두위로 촉진되었다.

검사소견 : 백혈구 31,100/mm³, 혈색소 10.6g/dl, 적혈구 용적 32.5%, 혈소판 193,000/mm³, 농비중 1.015, 뇨단백, 뇨당 및 매독혈청검사는 음성이었으며, 간기능검사는 총단백 6.9g/dl, 알부민 3.8g/dl, 총빌리루빈 1.2mg/dl, AST 19units/L, ALT 5units/L로 정상범위였고, 혈액형은 AB형이고, Rh양성이었다.

염색체소견 : 특기 할 만한 이상소견은 보이지 않았다.

초음파소견 : 선진부는 두위였고, 태아두횡경은

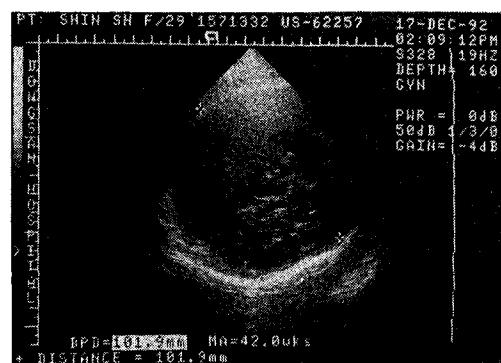


Fig. 1. Ultrasonogram showing a relatively large head than normal gestational age.

* 이 논문은 1993년도 계명대학교 을종연구비 및 동산의료원 조사연구비로 이루어졌다.

11.0cm로 42주 크기였으며, (Fig. 1) 수두증 같은 다른 기형은 동반되지 않고, 대퇴골 길이는 1.8cm, 성완골 길이는 1.5cm로 임신주수에 비해 짧았으며(Fig. 2,3), 흉곽은 복부에 비해 좁은 소견을 보였고, 양수의 양은 약간 증가되어 있었다.

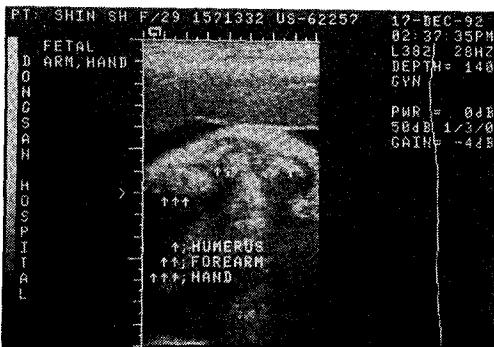


Fig. 2. Ultrasonogram showing short humerus.

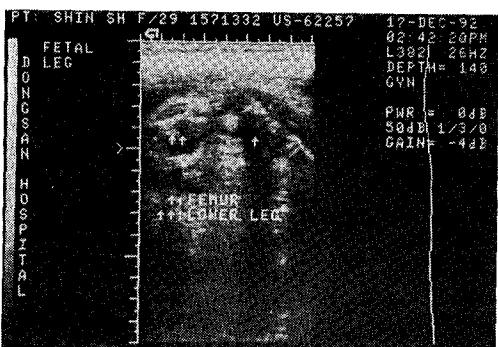


Fig. 3. Ultrasonogram showing short femur.

분만소견 : 태아의 기형으로 인하여 산모와 가족과 상의한 후 PGE₂ 질정 및 pitocin 정맥주사를 이용한 유도분만을 시행하여 1992년 12월 20일 오후 12시 30분 2070.0g의 남아를 분만하였으며 생후 1분 Apgar score는 1이었고, 즉시 심폐소생술을 시행하였으나, 생후 5분의 Apgar score는 0이었다(Fig. 4, Fig. 5).

부검소견 : 신체계측상 신생아 체중은 2070.0g, 두위는 34.0cm로 안면두개부의 비대칭 발육을 보이고 있었다. 안면부는 평평한 양상을 띠고 있었고, 비저부의 힘줄과 넓은 미간을 가지고 있었다. 양측 귀는 정상보다 낮게 위치되어 있었고 형태학적인 이상은 없었다. 신장은 36.0cm, 흉위와 두위는 각각 23.0cm, 29.0cm이었다. 양측 상하지 모두 제부에 비해 아주 짧았으며 하지는 외전되어 있었고, 흉곽은 복부에 비해 좁고 종모양이었다.

외부 생식기는 정상적인 발육을 보였고, 양측 고



Fig. 4. External view reveals large head and extremely short limbs.

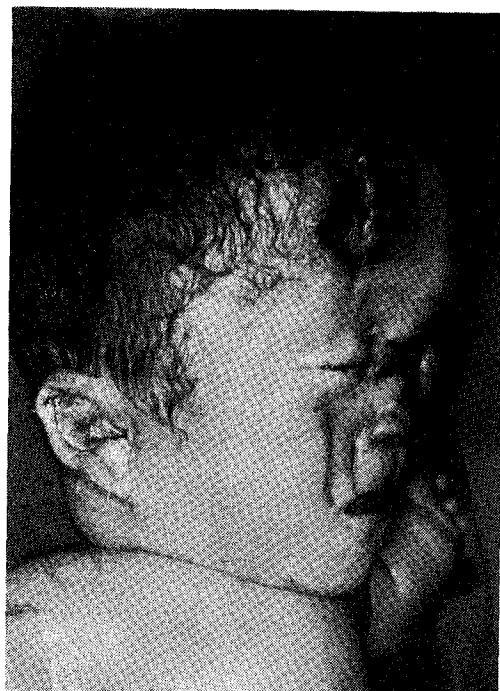


Fig. 5. Lateral view of head showed prominent forehead and eyes, flat nose bridge, and low set ears.

환은 잘 촉지 되었다. 부검소견상 폐는 우측 11.0g, 좌측 9.5g으로 발육부전을 보였고, 간 72.0g, 비장 3.2g, 신장이 우측 9.0g, 좌측 9.2g이었으며, 복강내부에 중등도의 복수 외에는 내부장기의 특별한 이상소견은 볼수 없었다. 뇌는 420.0g이었으며 지주막하 출혈외에 다른 이상소견은 없었다.

양측 대퇴골은 각각 4.7cm, 4.3cm로 외견상 특징인 전화수화기모양의 기형이 관찰되었다(Fig. 6).

조직학적 소견 : 뇌의 분만 손상에 의한 지주막하 출혈이 보였고 다른 내부장기의 이상소견은 보이지 않았다. 대퇴골 절편 소견상 성장판의 길이는 짧고

불규칙하였으며 정상적인 연골내 골화는 부분적인 섬모양으로 관찰되었다(Fig. 7). 또한 골막과 연결된 두꺼운 섬유성 띠(band)가 골단(epiphysis)과 골간(diaphysis)을 분리시키고 있었으며 부분적인 골화 현상을 보여주었다(Fig. 8).

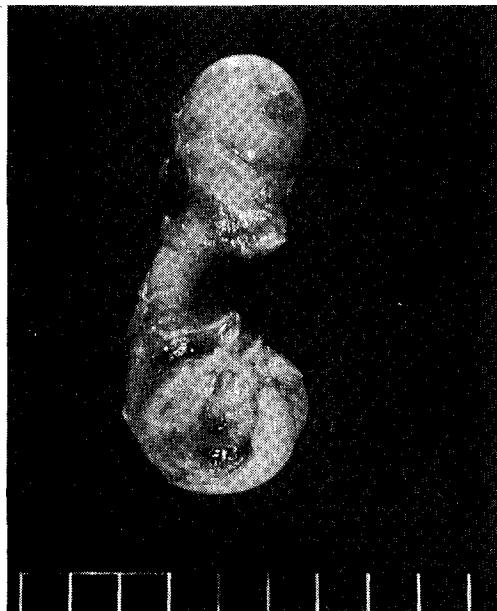


Fig. 6. External appearance of the extracted femur demonstrated characteristic telephone receiver-like deformity.

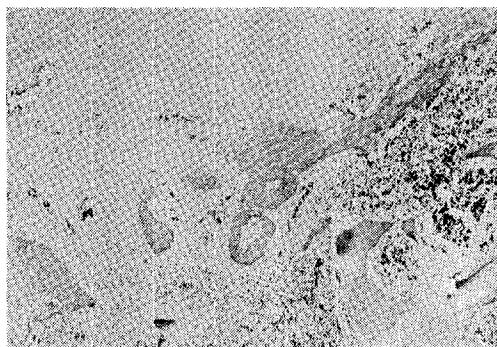


Fig. 7. Growth plate with disturbed enchondral ossification(H-E, $\times 40$).

방사선학적소견 : 사후 태아 전신 X-선 촬영상 두개골은 안면골에 비해 크게 보였으며, 비근은 핵몰되어 있었고, 흉곽은 좁고 늑골은 짧았으며 체부에 비해 사지의 길이가 매우 짧은 양상을 나타내었다. 시지의 장골은 매우 짧았으며 만곡되어 있었고, 골 중간부는 넓어져 있었다. 척추는 전후 투시를 통해



Fig. 8. Metaphysis shows a fibrous band separating the epiphysis from the diaphysis which is undergoing ossification(H-E, $\times 40$).

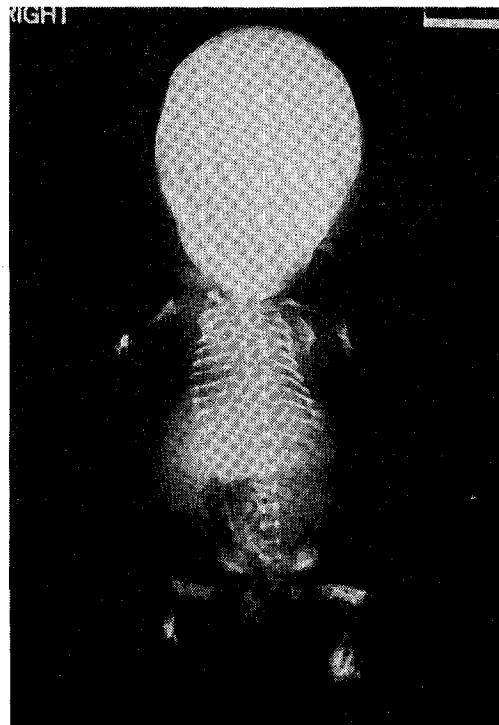


Fig. 9. Post-mortem radiogram showed marked platyspondylia and short curved appendicular skeleton.

볼때 전반적으로 발육이 불량하였으며 척추체(vertebral body)는 평편해져 있고 추간판 거리는 상당히 증가되어 있었고 경의 간격(interpedicular space)은 좁아져 있었다(Fig. 9).

고 찰

Thanatophoric dwarfism은 1967년 Maroteaux 등

¹⁾은 1898년부터 1967년까지 21례를 고찰한 결과 사산하거나 출생후 곧 사망한 심한 micromeric dwarfism을 동반하는 신생아를 연골 무형성증과는 별도로 분류하여서 처음 보고하였다.

이 질환은 심한 소지증과 좁은 흉곽 및 두부가 큰 것을 특징으로 하며 출생후 곧 사망하는 선천성 질환이다. 원인 및 유전양상은 명확하지 않으나, Kaufman 등¹⁰⁾에 의하면 유전인자에 기인하는 우성 유전으로 생각된다고 하였으며, 80~90%에서 산발적으로 나타남으로 새로운 돌연변이로 볼 수 있다고 하였다.

Graff 등¹¹⁾은 근친결혼에서 이 증후군이 형제간에 발생한 예를 보고하였다. Harris 등¹²⁾의 보고에 의하면 상 염색체 열성유전이라고 추측하고 있으나, Langer 등¹³⁾은 염색체 전좌(chromosomal translocation)에 의한 것이 아닌가 생각된다고 했다. 저자들의 예에서 원인규명을 위해 자세한 가족력 및 부모와 태아의 염색체검사를 시행하였으나 특이한 소견을 발견할 수 없었다.

태아의 성별 분포에서 Pena 등¹³⁾의 보고에 의하면 남아 : 여아의 비가 30 : 19였고, Kaufman 등²⁾의 보고에 의하면 남녀의 비는 2 : 1로 남아에서 발생빈도가 높다고 하였으며, Maroteaux 등¹⁴⁾에 의하면 성별이 알려진 18례 중 13례가 남아였고 5례가 여아였다고 한다. 이번례는 남아를 분만하였다. 발생률에 있어서 Harris와 Patton¹²⁾은 6,393명의 출생아 중 1명에서 발생한 예를 보고하였다. 부모의 연령에 따른 발생빈도를 보면 연령이 증가함에 따라 achondroplasia에서처럼 현저한 증가는 보이지 않으며, 평균연령은 어머니가 30 ± 6.6 세, 아버지가 33.6 ± 5.2 세였다고¹⁴⁾ 한다.

임상적으로 자연유산 과거력이 있는 경우가 많으나 본례에서는 자연유산의 과거력이 없었다. Pena 등¹³⁾에 의하면 약한 태동과 양수과다증이 66.6%가 나타나는 특징이 있다고 하나, Muller¹⁵⁾와 Stephen과 Murrary¹⁶⁾는 20~30%가 양수과다증이 나타난다고 하였다. 이번 예에서도 약한 태동과 양수과다증이 동반되었다.

임상소견으로는 항상 심한 기형이 나타나, 두개골은 안면에 비하여 크면서 앞이마가 돌출되어 있고, 두개골의 봉합선이 열려있어 정상에서 보다 천문이 크며, 비근의 합물과 안구가 돌출되는 것이 얼굴의 특징이었다. 몸통의 길이는 정상이나 사지는 짧고 만곡되어 있으며, 장력이 감소되어 원천적 반

사가 나타나지 않는다. 또한 근육의 저장성이 나타나고, 사지의 연부조직의 증가를 관찰할 수 있는데 Cremin 등은 일반적인 순환장애에 따른 수증에 의한다 하였으나¹⁷⁾ Kaufmann¹⁸⁾은 장골의 길이는 짧으나 연부조직 형성은 감소되지 않기 때문이라고 보고하였다. 출생시 몸의 길이는 40cm 전후이다. 흉곽은 짧은 늑골로 인하여 좁아져 있다. 이런 변형된 흉곽때문에 호흡곤란이 동반되므로 생후 수분내에 사망하는 것이 보통인데, Giedion³⁾은 96시간까지 생존한 경우를, Langer 등⁴⁾은 25일까지 생존한 환아를 보고한 바 있다. 이 경우 청색증, 호흡성 산혈증, 과도호흡 등이 있을 수 있으며, 대개 무호흡증으로 사망하나 계속적인 산소투여로 169일간 생존한 보고¹⁹⁾도 있다. 이 환아는 심폐소생술을 시행하였음에도 불구하고 생후 5분만에 사망하였다.

저자들의 예에서도 두부가 크며 전두부 돌출, 안구돌출, 비저부의 합물 및 사지골이 짧고 만곡되어 있었으며 사지의 연부조직의 증가 및 많은 피부주름이 있는 소견을 볼 수 있었다.

방사선적 소견은 두개골 기저부가 짧아져 있으며, 전두부 돌출 및 비저부 합물을 볼 수 있었다. 두개골은 토끼풀잎두개골변형(cloverleaf skull deformity, kleblattschadel)이 때때로 보인다고 하나²⁰⁾ 이번 예에서는 토끼풀잎두개골변형은 볼 수 없었다. 늑골은 아주 짧아서 흉곽의 전후직경과 폭이 모두 좁으며 늑골의 끝은 넓고 컵모양으로 되어있었다. 견갑골은 작았다. 장골의 날개가 작고 사각형이며 관골구정이 수평하고 천좌골질흔(sacroiliac notch)이 좁아져 있었으며 척추가 광장히 편평하고 높이가 낮아 전후투사에서 역 U자형 또는 H자형을 나타내며 척추의 각(pedicle)은 정상으로 보인다. 전반적으로 척추가 평평해져 길이가 짧은것에 비하여 추간판의 거리가 현저히 넓어져 정상적인 몸체의 길이를 나타내는 것이 특징이다. 또한 장골은 매우 짧고 만곡되어 있으며 골간단 부위는 모양이 불규칙하고 배를 형성한다^{6,10)}. 병리학적으로 대퇴골이 전화수화기형태(telephone-receiver)를 하며 연골내골화가 일어나지 않는다고 Rimon 등²¹⁾이 보고하였다.

이상 소견이 연골무형성증과의 감별진단에 중요 소견이나, 때때로 연골무형성증의 일부에서도 평편한 척추와 좁은 흉곽을 보이는 수가 있으나, Thanatophoric dwarfism에 변화의 정도가 심하지 않고 좁은 흉곽을 가진 경우에도 연골무형성의 신생아는 생존할 수가 있다. 그외 방사선적 소견으로 감별진단

해야 할 질환으로는 가사성 흉부변형(asphyxiating thoracic deformity), 연골무형성발생(achondrogenesis), 저인산효소증(hypophosphatasia) 및 엘리스 벤크리벨드증후군(Ellis-vanCreveld syndrome) 등이 있다.

Cremin과 Shaff¹⁷⁾는 초음파상 사지가 짧고 두부가 크며, 특히 양수과다증이 동반된 경우 이 질환을 의심해야 한다고 하였으며, 엎드려 빗각으로 촬영한 방사선사진으로 자궁내 Thanatophoric dwarfism을 진단할 수 있다는 보고도 있다²²⁻²⁴⁾

저자들의 예에서도 산전초음파 검사상 두부가 크며, 사지가 짧고 양수과다증이 있음을 관찰하였으며, 산모의 단순복부촬영에서 태아의 두부가 체부에 비해 커져있는 것을 알 수 있었다(Fig. 10).

골의 조직학적 변화는 chondrodystrophia fetalis와 유사하였다. 연골의 높이는 매우 감소되어 있고 세포의 원추들을 거의 볼 수 없었다. 중식대에서의 변색성 유생변성이 결여되어 있었으나 가장 특징적인 것은 perichondral collar의 비후이었다. 이런 비후로 성장판은 그 크기가 줄어들고 간혹 중앙선에서 만나야하는 두 perichondral collar 사이에서 모

호해진다. 또한 이런 비후가 한 성장판에서 다른 곳으로 이행될 수 있다. 이와 같은 양상이 achondroplasia 혹은 achondrogenesis와 다른 점이다. 또한 resting cartilage는 정상적이면서 연골내의 골변화는 파괴되어 있다²⁴⁾고 한다.

Thanatophoric dwarfism 환자는 자궁내에서 사망하거나 출생직후에 사망한다. 보통 achondroplasia 보다 예후가 좋지 않으며, 사망원인은 알 수 있으나, 흉곽의 전후가 둋시 좁아 호흡을 유지할 수 없거나 폐의 팽창이 안되기 때문이라고 생각하고 있다¹³⁾.

참 고 문 헌

- Maroteaux P, Lamy M, Robert JM: Le nanisme thanatophore. *Press Med* 1967; 75: 2519.
- Kaufman RL, Rimon DL, McAlister WH, et al:
- Giedion A: thanatophoric dwarfism. *Helv Pediatric Acta* 1968; 23: 175-183.
- Langer LD, Spranger JW, Gveinacher L, et al: Thanatophoric dwarfism. A condition confused with achondroplasia in the neonate, with brief comments on achondrogenesis and homozygous achondroplasia. *Radiology* 1969; 92: 285-294.
- Chemeke J, Graff G, Lancet M: Familial Thanatophoric dwarfism, *Lancet* 1971; 1: 1341-1358.
- Kozolowski K, Prokcp E, Zybacqynski J: Thanatophoric dwarfism. *Br J Radiol* 1970; 43: 56-568.
- Saldino RM: Lethal short limbed dwarfism: Achondrogenesis and thanatophoric dwarfism. *Am J Roentgenol* 1971; 112: 185-197.
- Houston CS, Awen CF, Keut HP: Fetal neonatal dwarfism. *J Canad Assoc Radiol* 1972; 23L 45-61.
- Robert L, Kaufman MD: Thanatophoric dwarfism. *Am J Dis Child* 1970; 120: 53.
- Kaufman RL, Rimon DL, McAlister WH, et al: Thanatophoric dwarfism. *Am J Dis Child* 1970; 120: 53-57.
- Graff G, Chemeke J, Lancet M: Fanilial recurring thanatophoric dwarfism. A case report. *Obstet Gynecol* 1972; 39: 515-520.
- Harris R, Patton JT: Achondroplasia and thanatophoric dwarfism in the newborn. *Clin Gent* 1971; 2: 61-72.
- Pena SDJ, Goodman HD: The genetics of thanatophoric dwarfism. *Pediatrics* 1973; 51: 104-

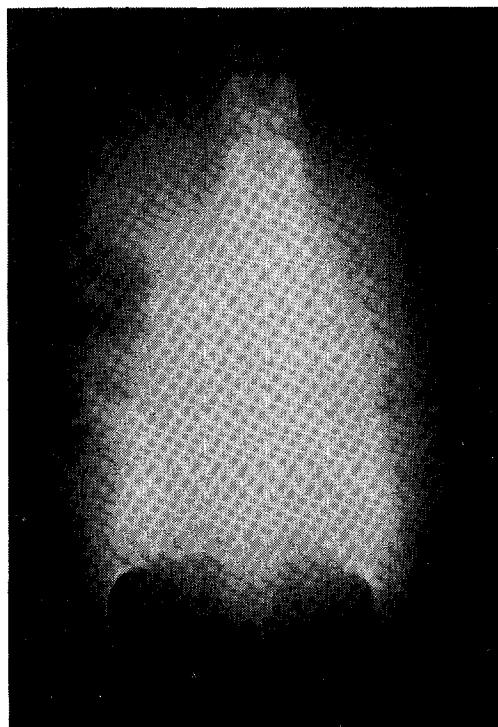


Fig. 10. Plain abdominal antero-posterior roentgenogram demonstrating enlarged skull.

- 109.
14. Maroteaux P, Stanescu V, Stanescu R: The lethal chondrodysplasias. *Clin Orthop* 1976; 114: 31-45.
15. Muller PF: Acute hydroamnios. *Am J Obstet Gynecol* 1948; 56: 1069.
16. Stephen R, Murray: Hydroamnios. *Am J Obstet Gynecol* 1964; 38: 65.
17. Cremin BJ, Shaff MI: Ultrasonic diagnosis of thanatophoric dwarfism in utero. *Radiology* 1977; 24: 479-480.
18. Kaufmann JH: In utero diagnosis of skeletal dysplasias. Significance of prenatal diagnosis of severe forms incompatible with life. Presented at the 13th Meeting of the European Society of Pediatric Radiology. *Stockholm* 1976; May: 19-22.
19. Stenvold K, JEK¹, Holand² AR: An infant with thanatophoric dwarfism surviving 169 days. *Clin Genet* 1986; 29: 157-159.
20. Angle CR, McIntyre M, Moore RC: Cloverleaf skull; Kleblattschadel-deformity syndrome. *Am J Dis Child* 1967; 114: 198.
21. Rimon DL, Hughes GN, Kaufmann RL, et al: Endochondral ossification in achondroplastic dwarfism. *N Engl J Med* 1970; 283: 728-735.
22. Cremin BJ, Beighton P: Dwarfism in the newborn: The nomenclature radiological features and genetic significance. *Br J Radiol* 1974; 47: 77-93.
23. Campbell RE: Thanatophoric dwarfism in Utero. *Am J Roentgenol* 1971; 112: 198-200.
24. Thompson BH, Parmley TH: Obstetric feature of thanatophoric dwarfism. *Am J Obstet Gynecol* 1971; 109: 396-401.

=Abstract=

A Case of Thanatophoric Dwarfism

Kyu Pyo Suh, MD; Sohn Won Park, MD;
Byung Yong Kim, MD; Sung Do Yoon, MD

*Department of Obstetrics and Gynecology, Keimyung University,
School of Medicine, Taegu, Korea*

Thanatophoric dwarfism is the term applied to a distinctive, lethal form of bone dysplasia described by Maroteax et al. in 1967.

Authors experienced a case of fetal dwarfism on antenatal ultrasound and flat abdominal X-ray examinations. The baby was delivered by induction of labor. Diagnosis was confirmed to thanatophoric dwarfism by clinical features, radiological and autopsy findings.

Key Words: Achondroplasia, Thanatophoric dwarfism