

A Case of Trisomy 9 Mosaicism Syndrome

Young Joo Na, MD,
Jang Hoon Lee, MD, PhD,
Moon Sung Park, MD, PhD

Department of Pediatrics, Ajou
University School of Medicine,
Suwon, Korea

Trisomy 9 mosaicism syndrome was first reported by Haslam in 1973 and has been rarely reported. The severity of malformations depends on the percentage of trisomic cells. This syndrome can be presented by intrauterine growth retardation, mental retardation, craniofacial abnormalities, skeletal abnormalities, congenital heart defects and genital abnormalities. We experienced a neonate who had characteristic features of trisomy 9 syndrome with up-slanted eyes, low set ears, a bulbous nose, micrognathia, high arched palate, overlapping fingers and dislocation of hips. Chromosomal studies performed to confirm the trisomy 9 mosaicism revealed karyotype 47,XX, +9[4]/46,XX[26]. The patient survived more than 2 years after diagnosed with trisomy 9 mosaicism.

Key Words: Trisomy 9 mosaicism, Congenital anomalies, Long term survivor

서론

Trisomy 9 mosaicism은 매우 드문 염색체 질환으로 1973년 Haslam 등¹에 의해 처음 보고되었으며, 높은 자연 유산율과 주산기 사망률을 보인다.^{2,3} 생존한 환자에서도 다양한 기형을 동반하는데, 기형의 정도는 삼수성 세포가 차지하는 비율에 따라 결정된다. Trisomy 9 mosaicism의 임상적 특징으로는 소두증, 깊게 꺼진 눈, 작은 안검열, 두터운 콧날과 넓은 코, 낮게 위치한 귀, 돌출된 후두, 물고기형의 입 등의 안면기형과 고관절 탈구, 골형성 부전 등의 골격계 기형, 심기형, 비뇨생식기 기형 및 중추신경계 기형 등을 동반한다.^{4,5}

국내에서는 1998년 Jeon 등⁶에 의해 Trisomy 9 syndrome 1례가 처음 보고된 이후, mosaicism 레는 2001년 Kim 등⁷에 의해 Smith-Lemli-Opitz 증후군으로 오인된 Trisomy 9 mosaicism 1례, 2003년 Kim 등⁸의 Trisomy 9 mosaicism 1례가 보고된 바 있다.

저자들은 호홉 곤란을 주소로 내원한 환자에서 출생 3일째 시행한 염색체 검사상 Trisomy 9 mosaicism으로 확진 되어 2년 이상 생존한 1례를 경험하였기에 문헌 고찰과 함께 보고하는 바이다.

증례

환아: 손O비, 여아

주소: 호홉곤란

출생력: 재태기간 37주 6일에 출생체중 1,800 g 제왕절개술로 개인병원에서 출생 후 즉시 이송된 환아로 저출생 체중아였다.

산모 병력: 산모는 33세로 임신 중 약물 복용이나 기타 특별한 병력은 없었으나, 임신 제 3분기에 시행한 산전 진찰에서 자궁내 성장 지연이 발견되었다.

가족력: 두 번째 아이이며, 첫 번째 남아는 제왕절개술로 분만 후 정상 발달 소견을 보였다. 부모 모두 건강하였으며, 가족력상 유전성 질환이나 염색체 이상 등은 없었고 외형상 형태학적 이상소견도 없었다.

진찰 소견: 입원 당시 환아는 이학적 소견상 체중 1,800 g (3 백분위수 이하), 신장 45 cm (3-10

Received: 8 July 2016
Revised: 19 September 2016
Accepted: 21 September 2016

Correspondence to

Jang Hoon Lee, MD, PhD
Department of Pediatrics, Ajou
University School of Medicine, 164
World cup-ro, Yeongtong-gu,
Suwon 16499, Korea
Tel: +82-31-219-5167
Fax: +82-31-219-5169
E-mail: neopedlee@gmail.com

Copyright© 2016 by The Korean Society of
Perinatology

This is an Open Access article distributed
under the terms of the Creative Commons
Attribution Non-Commercial License
(<http://creativecommons.org/licenses/by-nc/4.0/>), which permits unrestricted
non-commercial use, distribution, and
reproduction in any medium, provided
that the original work is properly cited.

백분위수), 두위 30.5 cm (3 백분위수 이하)이었다. 머리모양은 대칭적이었고, 작은 안검열의 외상방 경사, 낮게 위치한 귀, 두터운 콧날, 소악증, 높은 구개궁, 겹쳐진 손가락, 고관절 탈구가 의심되



Fig. 1. General appearance of the patient shows narrow temples, up-slanted eyes, bulbous nose, low set ears, small mouth, thin & protruding upper lips, micrognathia and overlapping fingers.

었다(Fig. 1). 심폐 청진상 강도 1-2의 수축기 심장 잡음이 좌측 흉골 상연에서 청진되었고, 흡기시 천명이 들렸다.

검사 소견: 내원 당일 말초혈액 검사상 백혈구 $8,000/\text{mm}^3$ (중성구 56.0%, 림프구 34.0%), 혈색소 16.8 g/dL, 혈소판 $125,000/\text{mm}^3$ 이었다. 전해질은 Na^+ 138 mEq/L, K^+ 4.5 mEq/L, Cl^- 107 mEq/L 이었다. 총단백/알부민 4.9/3.4 mg/dL, 혈중 요소 질소 8.0 mg/dL, 크레아티닌 0.6 mg/dL, AST 34 U/L, ALT 7 U/L 이었고, C-반응단백은 <0.02 mg/dL로 정상이었다. 혈청 TORCH 검사는 음성이었고, 혈액 및 소변에서 배양된 균은 없었다.

방사선학적 소견: 입원 시 흉부 방사선 촬영상 폐문주위 침윤 관찰되었으나 내원 5일째 호전되었으며, 고관절 방사선 촬영상 양측 고관절의 탈구로 의심되는 소견이 보였다.

두부 초음파: 뇌실막밑 그물 낭종(subependymal cyst)이 좌측 1.2 cm, 우측 1.5 cm로 각각 관찰되었다(Fig. 2).

심장 초음파: 생후 5일에 시행한 심장 초음파상 3.3 mm 크기의 이차공 심방 중격 결손이 발견되었으나 무증상으로, 생후 31일에 추적 검사한 결과 자연 폐쇄되었다.

신장 초음파: 신 발육부전, 낭포성 신이형성, 신피질 소낭종 등의 이상소견은 없었다.

고관절 초음파: 고관절 탈구의 확인을 위해 시행한 초음파 검사상 양측 대퇴골 골두가 후상방으로 탈구된 소견이 관찰되었다(Fig. 3).

말초혈액 염색체검사: 말초 혈액으로부터 배양되어 얻어진 분열세포 30개를 분석한 결과 mos 47,XX,+9[4]/46,XX[26] 소견을 보였다(Fig. 4).

치료 및 경과: 환아는 생후 첫날부터 호흡곤란으로 산소를 투여 받았고, 생후 7일째 호흡 안정되어 산소 투여 중단하였다. 생후 8일째 경구 수유를 시도하였으나 흉곽함몰, 빈호흡 및 협착음이 나타나 비위관을 통한 수유를 진행하였으며, 생후 11일째 선천성 고관절 탈구에 대해 Pavlik 보장구를 착용하였다. 이후 지속적으로 경구

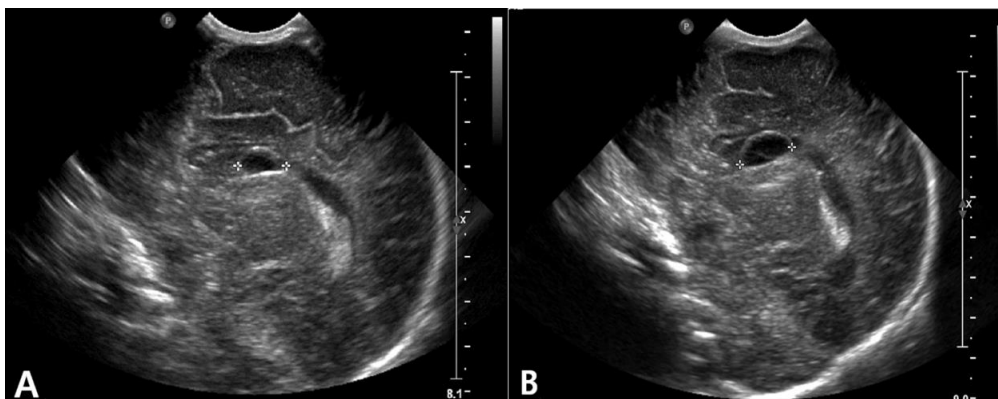


Fig. 2. Coronal view of head ultrasonography shows 1.2 cm sized Lt. subependymal cyst (A) and 1.5 cm sized Rt. subependymal cyst (B) in the region of the caudothalamic groove.

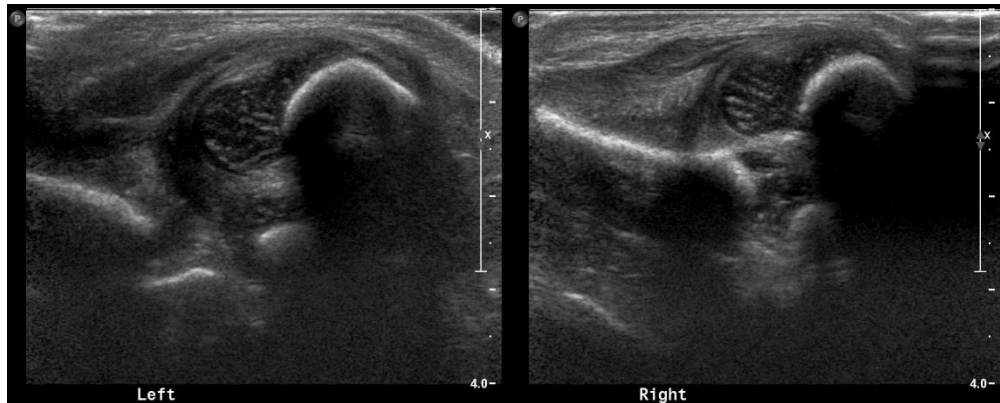


Fig. 3. Coronal ultrasound of the hip shows bilateral hip dislocation. The femoral head is dislocated superior and posterior to the iliac bone in both side of hips.

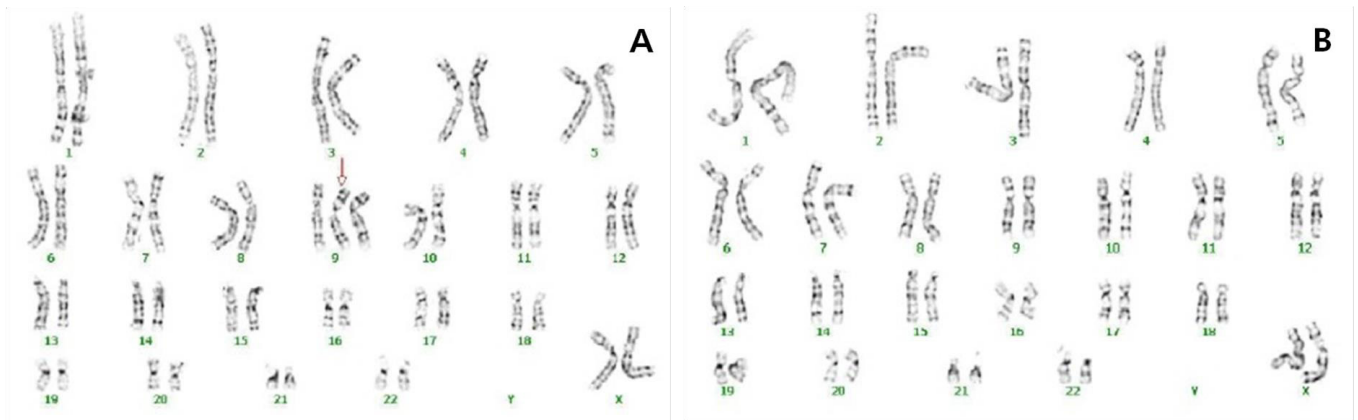


Fig. 4. Chromosome analysis shows that some metaphase cells (4 of 30) have trisomic 9 chromosome (A), but the others (26 of 30) have no numeric abnormality (B).

수유를 시도하였으나 흡인 소견이 반복적으로 나타나 생후 68일째 위루술을 시행하였으며, 위루관을 통한 수유 원활하게 진행되어 보호자 위루관을 통한 수유 연습 진행 후 생후 103일째 퇴원하였다. 보장구를 착용함에도 고관절 탈구 지속되어 생후 9개월과 10개월 각각 한차례씩 도수 정복술을 시행하였고, 이후 보조기를 착용한 상태로 보행 연습 재활치료를 시행하고 있는 중이다. 생후 1년 9개월 실시한 Bayley 영유아 발달검사 결과 인지척도 8-10개월, 동작척도 6-7개월 수준으로 발달 지연 소견이 관찰되어 인지치료 및 운동치료를 시행하고 있으며, 연하곤란에 대하여 섭식훈련 중으로 생후 2년부터는 경구수유가 가능한 상태이다. 생후 2세 4개월에 이학적 소견상 체중 8.0 kg (3 백분위수 이하), 신장 83 cm (3-10 백분위수) 확인된 상태로, 외래에서 추적 관찰 중이다.

고찰

Trisomy 9은 1970년에 Rethore 등⁹에 의해 처음 보고된 이후 전 세계적으로 150례 정도가 보고되었다. Trisomy 9은 완전한 9번 염색체가 하나 더 존재하는 완전형(complete type)과 단완 혹은 장완의 일부가 하나 더 존재하는 부분형(partial type)으로 구분된다.

완전형은 mosaic type과 non-mosaic type으로 나누는데, non-mosaic type은 대부분 유산되거나 출생 직후 사망하며, 평균 생존 기간은 8, 9일 정도로 mosaic type에 비해 짧은 것으로 보고되고 있다.⁴ Trisomy 9 mosaicism의 경우, Trisomy 9 세포의 비율이 적을수록 기형의 정도가 경미하며 2년 이상 생존하기도 한다.^{10,11}

Trisomy 9 mosaicism의 임상 양상은 다양하게 나타나는데, 안면 기형으로는 소두증, 소악증, 작은 안검열, 두터운 콧날과 넓은 코, 낮게 위치한 귀, 물고기 모양 입 등이 있다.¹ 중추신경계 기형으로는 Dandy-Walker 기형, 수두증, 상의하세포종 낭종, 수막류 등이 있으며,^{12,13} 심장 기형으로는 심실 중격 결손이 가장 흔하며, 동맥관 개

존, 심방 중격 결손증, 대동맥 축착, 양대 혈관 우심실 기시, 우심증 등이 보고 되고 있다.¹⁴ 골격계 기형은 흔하게 관찰되며, 고관절 및 슬관절 탈구, 골 형성 부전, 관절의 과신전 등이 있다. 위장관계 이상은 드물게 나타나지만 위식도 역류, 횡경막 탈장, 크론병, 식도염 등이 보고되고 있으며,^{4,15} 비뇨생식기계 기형은 신 발육부전, 낭포성 신이형성, 신피질 소낭종, 잠복고환, 소음경 등이 보고되고 있다.

우리 나라에서는 2001년 Kim 등⁷이 발열을 주소로 내원한 6개월 남아에서 일측성 안검하수, 요도하열, 소악증, 원선 그리고 낮게 위치한 귀 등 특징적인 안면기형 및 비뇨기계 기형 소견을 보여 시행한 염색체 검사상 Trisomy 9 mosaicism으로 확진된 1례를 처음 보고하였으나, 장기 생존에 대한 언급은 없었다.

2003년 Kim 등⁸은 저체중 출생과 호흡곤란을 주소로 내원한 여아에서 특징적인 안면기형과 골격계 기형 소견을 보여 시행한 염색체 핵형 검사에서 Trisomy 9, low level mosaic type으로 확진된 1례를 보고하였으나, 지속적인 흡인성 폐렴으로 생후 30일째 사망하였다.

본 증례에서는 출생 후 자궁내 발육 지연, 작은 안검열의 외상방경사, 낮게 위치한 귀, 두터운 콧날, 소악증, 높은 구개궁, 등 특징적인 안면 기형과 겹쳐진 손가락, 고관절 탈구 등 골격계 기형을 보여, 염색체 이상을 확인하고자 말초 혈액 림프구에서 염색체 검사를 시행해 Trisomy 9 mosaicism으로 진단할 수 있었다. 환아는 현재 2년 4개월로 발달지연 및 고관절 탈구에 대한 재활치료를 시행하면서 외래 추적관찰 중으로, Trisomy 9 세포가 차지하는 비율이 적고 기형의 정도가 상대적으로 경미하여 장기 생존한 것으로 추측해 볼 수 있겠다. 저자들은 지금까지 국내에서 보고된 바 없는 2년 이상 장기 생존한 Trisomy 9 mosaicism 환아를 처음 경험하였기에 문헌 고찰과 함께 보고하는 바이다.

References

- 1) Haslam RH, Broske SP, Moore CM, Thomas GH, Neill CA. Trisomy 9 mosaicism with multiple congenital anomalies. *J Med Genet* 1973;10: 180-4.
- 2) Bowen P, Ying KL, Chung GSH. Trisomy 9 mosaicism in a newborn infant with multiple malformations. *J Pediatr* 1974;85:95-7.
- 3) Mace SE, Macintyre MN, Turk KB, Johnson WE. The trisomy 9 syndrome : multiple congenital anomalies and unusual pathological findings. *J Pediatr* 1978;92:446-8.
- 4) Wooldridge J, Zunich J. Trisomy 9 syndrome: report of a case with crohn disease and review of the literature. *Am J Med Genet* 1995; 56:258-64.
- 5) Stoll C, Chognot D, Halb A, Luckel JC. Trisomy 9 mosaicism in two girls with multiple congenital malformations and mental retardation. *J Med Genet* 1993;30:433-5.
- 6) Jeon YS, Kim HT, Jeong SH, Choeh KC. A case of trisomy 9 syndrome. *Korean J Pediatr* 1998;41:255-8.
- 7) Kim SJ, Jeong JH, Cho SM. A case of trisomy 9 mosaicism mimicking smith-lemli-opitz syndrome. *Korean J Pediatr* 2001;44:1047-51.
- 8) Kim YO, Park CH, Choi IS, Kim HJ, Cho CY, Choi YY. A case of trisomy 9 mosaicism. *Korean J Pediatr* 2003;46:597-601.
- 9) Rethore MO, Larget-Piet L, Abonyi D, Boeswillwald M, Berger R, Carpentier S, et al. 4 cases of trisomy for the short arm of chromosome 9. Individualization of a new morbid entity. *Ann Genet* 1970;13: 217-32.
- 10) Zen PR, Rosa RF, Rosa RC, Graziadio C, Paskulin GA. New report of two patients with mosaic trisomy 9 presenting unusual features and longer survival. *Sao Paulo Med J* 2011;129:428-32.
- 11) Bruns D. Presenting physical characteristics, medical conditions, and developmental status of long-term survivors with trisomy 9 mosaicism. *Am J Med Genet A Part A* 2011;155a:1033-9.
- 12) Bureau YA, Fraser W, Fouquet B. Prenatal diagnosis of trisomy 9 mosaic presenting as a case of Dandy-Walker malformation. *Prenat Diagn* 1993;13:79-85.
- 13) Tropp MR, Currie M. Mosaic trisomy 9: two additional cases. *Hum Genet* 1977;38:131-5.
- 14) Roberts DJ, Sandstrom MM, Van Praagh S. Characteristics of structural heart defects in trisomy 9 and their relationship to those in trisomy 13, 18, and 21. *Am Heart J* 1993;125:1681-90.
- 15) Levy I, Levy Y, Mammon Z, Nitzan M, Steiner R. Gastrointestinal abnormalities in the syndrome of mosaic trisomy 9. *J Med Genet* 1989; 26:280-1.