

골격 이형성증의 산전 진단에 있어서 초음파 및 분자 유전학적 검사의 유용성에 관한 고찰

이화여자대학교 의학전문대학원 산부인과학교실¹, 을지대학교 의과대학 산부인과학교실²

김정명¹ · 김나연¹ · 김지윤¹ · 유시연¹ · 오관영² · 박원일² · 이경아¹ · 김영주¹ · 전선희¹ · 박미혜¹

Prenatal detection of skeletal dysplasia using ultrasound and molecular diagnosis

Jung Myung Kim, M.D.¹, Na Yeon Kim, M.D.¹, Ji Yun Kim, M.D.¹, Si Yeon You, M.D.¹, Kwan Young Oh, M.D.²,
Won Il Park, M.D.², Kyung A Lee, M.D.¹, Young Ju Kim, M.D.¹, Sun Hee Chun, M.D.¹, Mi Hye Park, M.D.¹

¹Department of Obstetrics and Gynecology, Ewha Womans University School of Medicine, Seoul;

²Department of Obstetrics and Gynecology, Eulji University College of Medicine, Daejeon, Korea

Objective: To determine the accuracy and usefulness of prenatal ultrasonographic and molecular genetic diagnosis in detection of skeletal dysplasia.

Methods: This study was based upon data of the 17 cases of skeletal dysplasia diagnosed by prenatal ultrasound and 7 cases by molecular diagnosis performed among the 17 cases and the 2 cases who has familial skeletal dysplasia by molecular diagnosis during the first trimester at Ewha and Eulji University from March 1998 to August 2005. A final diagnosis was sought on the basis of radiographic studies, molecular testing, or both.

Results: The mean gestational age at diagnosis was 24.9 weeks (range, 17 to 35 weeks). Nine cases were diagnosed before 24 weeks. A final diagnosis was obtained in 16 cases (94.1%). There was 1 false-positive diagnosis. The antenatal diagnosis was correct in 14 cases (82.4%). The 8 cases were prenatally confirmed and 1 case was postpartum confirmed using molecular genetic testing and accurate antenatal diagnosis and prediction was done. We were able to rule out skeletal dysplasia through chorionic villus sampling during the first trimester in the 2 cases with the family history with skeletal dysplasia.

Conclusion: Prenatal diagnosis of skeletal dysplasia can be a considerable diagnostic challenge. However, skeletal dysplasia is correctly diagnosed on the basis of prenatal meticulous ultrasound and antenatal prediction of lethality was highly accurate. Using prenatal molecular diagnosis, skeletal dysplasia can be diagnosed at first trimester of pregnancy and nonlethal skeletal dysplasia can be confirmed when prenatal ultrasound was nonspecific.

Key Words: Skeletal dysplasia, Prenatal ultrasound, Prenatal molecular diagnosis

골격 이형성증 (Skeletal dysplasia)은 다양한 예후를 가진 골격 성장 질환군을 말하며, 비정상적으로 뼈가 성장

하고 발달하여 골격이 비정상적인 크기 및 모양을 보이게 되는데, 질환에 따라 다양한 임상양상 및 예후를 보이게 된다.^{1,2}

지난 30년 동안 골격 이형성증은 임상적, 방사선적, 병리학적 양상을 기준으로 분류해 왔으며 이러한 분류 기준에는 현재 DNA 분석의 발달로 골격 이형성증을 야기하는

접 수 일 : 2010. 4. 21.
채 택 일 : 2010. 5. 12.
교신저자 : 박미혜
E-mail : ewhaphmh@ewha.ac.kr

Table 1. Genes that can be screened or diagnosed in uterus

Disease	Genes
Multiple epiphyseal dysplasia, pseudoachondroplasia	COMP, COL9A1, COL9A2, COL9A3, MATN3
Ellis-Van Creveld syndrome	EVC
Osteogenesis imperfecta types I-IV, Ehlers-Danlos syndrome	COL1A1, COL1A2
Achondrogenesis II, hypochondrogenesis, Kniest dysplasia, spondyloepiphyseal dysplasia, spondyloepimetaphyseal dysplasia, Stickler dysplasia	COL2A1
Thanatophoric dysplasia type 1 and 2, achondroplasia, hypochondroplasia, other FGFR3 disorders, SADDAN dysplasia	FGFR3
Diastrophic dysplasia, achondrogenesis type 1B, atelosteogenesis type II, multiple epiphyseal dysplasia (recessive), other diastrophic dysplasia variant disorders	DTDST (SLC26A2)
Cleidocranial dysplasia	RUNX2

For a more detailed list of biochemical and molecular tests available for the diagnosis of skeletal dysplasia, see the University of Washington-sponsored WorldWideWeb page GeneTests (<http://www.genetests.org>).

COL1A1: Collagen Type1 Alph 1, COL1A2: collagen type 1 alpha 2, COL2A1: collagen type 2 alpha 1, COL9A1: collagen type IX alpha 1, COL9A2: collagen type IX alpha 2, COL9A3: collagen type IX alpha 3, COMP: cartilage oligomeric matrix protein gene, EVC: Ellis-van Creveld, DTDST (SLC26A2): diastrophic dysplasia sulfate transporter (solute carrier family 26[sulfate transporter] member 2), MATN3: matrilin 3, RUNX2: runt-related transcription factor 2, FGFR: fibroblast growth factor receptor, SADDAN: severe achondroplasia with developmental delay and acanthosis nigricans.

것으로 알려진 gene locus와 돌연변이들도 포함되어 있다.³ 1977년 처음으로 골격 이형성증에 대한 국제적 명명법 (international nomenclature for skeletal dysplasias)이 제시되었고 임상적 특징이나 방사선적 특징을 기초로 하여 분류되었으며 1983년, 1997년, 2001년 수정되어 현재 international nosology and classification of constitutional disorders of bones를 기준으로 분류되고 있다.⁴ 2001년에 합의된 수정안의 가장 중요한 변화는 골격 이형성증과 비슷한 임상적 특징을 보이는 이골증 (dysostoses)이 포함된 것이다.

산전에 골격 이형성증은 초음파 검사 및 유전학적 검사에 의존하여 진단하고 산후에 확진을 내리기 위해 방사선 검사나 병리 검사, 염색체 검사 등을 시행하는 경우가 대부분이다. 골격 이형성증 중에서 예후가 치명적인 경우 보호자와 상의하여 향후 임신 유지 여부를 결정하는 것이 원칙이므로 산전의 명확한 진단이 매우 중요하다.

예후가 치명적이지 않은 (nonlethal) 질환에 이환된 대부분의 태아의 경우, 임신 중반기 말 이후부터 골격 길이의 성장이 둔화되어 산전 초음파 검사의 발달에도 불구하고 초기 초음파 검사만으로 골격 이형성증의 진단 및 감별 진단이 어려운 경우가 있는데 이러한 경우에 분자 유전학

적 진단은 임상적으로 매우 중요하다. 최근 DNA 분석으로 골격 이형성증을 일으키는 gene locus와 돌연변이들이 확인되고 있다 (Table 1).⁵

따라서 본 연구를 통해, 골격 이형성증의 산전 진단에 있어서 초음파 검사의 정확성 및 분자 유전학적 검사의 유용성을 평가해 보고자 한다.^{6,7}

연구 대상 및 방법

1998년 3월부터 2005년 8월까지 이대 목동병원과 을지대학병원에서 산전에 초음파 검사로 골격 이형성증이 진단되었던 17예와 그 중에서 골격 이형성증의 진단을 위하여 분자유전학적 검사를 실시하였던 7예와 골격 이형성증의 가족력이 있는 가계에서 임신 제1삼분기 때 분자유전학적 검사를 실시하였던 2예를 대상으로 하였다.

초음파 검사에서 짧은 사지, 굴지증 (camptomelia), 흉곽 형성부전증 (hypoplastic thorax), 골절 (fractures), 비정상적인 뼈 음영, 척추 후만증 (kyphosis) 등의 골격 이상을 보일 때 골격 이형성증을 의심하였다 (Table 2).

연골무형성증 (achodroplasia)은 산전 초음파상 두드러진 이마, 낮은 콧등 (nasal bridge), 넓은 아래턱뼈를 동반

한 큰 머리, Rhizomelic 형 짧은 사지, 경하게 휨 사지, 세 번째 손가락과 네 번째 손가락 사이가 벌어진 삼지창손 (trident hand) 등을 보일 때 진단하였다.

치사성 골격 이형성증 (Thanatophoric dysplasia)은 넓 다리뼈 (femur)와 위팔뼈 (humerus)의 길이가 임신 주수에 비해 5% 이하로 사지 길이가 짧으며 종 모양의 좁은 흉곽 및 두드러진 이마와 튀어나온 눈, 편평한 척추체, 전화기 모양처럼 굽은 사지 (telephone receiver), 네잎 클로버 잎형 두개골 모양 (cloverleaf skull) 등을 보일 때 진단하였다.

불완전 골형성증 (Osteogenesis imperfecta)은 심한 소지증, 다발성 골절, 뼈의 저무기질 침착 등을 보일 때 진단하였다.

에퍼트 증후군 (Apert syndrome)은 두개골 조기융합증 (craniosynostosis), 단두증 (brachycephaly), 첨두증 (acrocephaly), 양안과다격리증 (hypertelorism), 높은 이마, 납작한 뒤통수, 납작한 안면, 두 번째, 세 번째 네 번째 손가락이 붙은 합지증인 병어리장갑모양 손 (mitten hand) 등을 보일 때 진단하였다.

굴지 골격 이형성증 (Camptomelic dysplasia)은 하지의 장골이 휘어 있으면서 소지증 (micromelia)을 보여 어깨뼈의 형성부전증 등을 보여 진단할 수 있었다.

장골은 정상소견을 보이면서 특징적으로 짧고 좁은 흉곽을 보이고 갈비뼈의 결손과 척추의 해체 (disorganization) 소견을 보여 자코-레빈 증후군 (Jarcho-Levin syndrome)을 진단하였으며 실시간 초음파 검사상 (real-time sonography) 태아의 움직임이 거의 보이지 않으면서 양수과다증, 이상

Table 2. Sonographic abnormalities

Abnormalities	No. of cases
Skeletal anomalies	
short limbs	14
micromelia	7
mesomelia	6
camptomelia	1
hypoplastic thorax (CC/TC>60%)	9
fractures	1
abnormal bone density	1
kyphosis	1
syndactyly	1
Non skeletal anomalies	
facial dysmorphism	5
intestinal obstruction	1

CC: cardiac circumference, TC: thoracic circumference.

한 사지의 위치, 전반슬 (genu recurvatum), 곤봉발 등을 동반할 때 선천 다발성 관절만곡증 (arthrogryposis multiplex congenita)을 진단하였다.

초음파 소견에서 중증 소지증 (severe micromelia), 흉곽 형성부전증 (hypoplastic thorax), 골절 등을 보였을 때 예후가 치명적일 것으로 판단하였으며 이러한 질환에는 치사성 골격 이형성증, 불완전 골형성증 II형, 굴지 골격 이형성증, rhizomelic형 점성 연골 이형성증, 편평추 치사성 연골 이형성증 (platyspondylic lethal chondrodysplasias), 단늑골 다지증 증후군 (short rib polydactyly syndromes) 등이 있다.⁸

골격 이형성증의 최종 진단은 출생 후 방사선과적 검사



Fig. 1. Infantograms of skeletal dysplasia. (A) Jarcho-Levin syndrome. There are kyphoscoliosis and dyssegmentation of thoracic spines, agenesis of right upper ribs and fan-like appearance of right lower ribs. (B) Camptomelic dysplasia. There are bowing of both femur and hypoplastic scapula. (C) Achondroplasia. The long bones are rhizomelic shortening and mild bowing. Head is enlarged. (D) Osteogenesis imperfecta. There are severe micromelia, multiple fracture, brittle bone. (E) Thanatophoric dysplasia, type 1. Marked limb shortening and characteristic bowed telephone receiver femur are demonstrated.

Table 3. Prenatal diagnosis and final diagnosis for each case

Case No.	Prenatal diagnosis	Gestational age at diagnosis (wk)	Final diagnosis
1	Achondroplasia*	25 ⁵	Achondroplasia
2	Achondroplasia*	24	Achondroplasia
3	Achondroplasia*	32	Achondroplasia
4	Achondroplasia*	35	Achondroplasia
5	Achondroplasia	29	Achondroplasia
6	Achondroplasia*	24	Nonspecific skeletal dysplasia
7	Thanatophoric dyplasia type I*	25	Thanatophoric dyplasia type I
8	Thanatophoric dyplasia type I	184	Thanatophoric dyplasia type I
9	Thanatophoric dyplasia type I	22	Thanatophoric dyplasia type I
10	Thanatophoric dyplasia type I	216	Thanatophoric dyplasia type I
11	Thanatophoric dyplasia type I	22	Thanatophoric dyplasia type I
12	Ostetogenesis imperfecta type II	17	Ostetogenesis imperfecta type II
13	Asphyxiating thoracic dysplasia	22	Ostetogenesis imperfecta type III
14	Ostetogenesis imperfecta type II	26	Campomelic dysplasia
15	Jarcho-Levin syndrome	312	Jarcho-Levin syndrome
16	Apert syndrome*	312	Apert syndrome
17	Arthrogryposis multiplex congenita	182	Arthrogryposis multiplex congenita

*Molecular study case.

와 분자 유전학적 검사로 확진하였다 (Table 1).

결 과

골격 이형성증이 산전에 초음파로 진단된 평균 임신주수는 24.9주였고 (범위: 17~35주), 이중 9예 (53%)는 24주 전에 진단되었다. 골격 이형성증의 최종진단은 16예 (94.1%)에서 얻어졌고, 1예의 위양성 진단이 있었다. 최종 진단 결과 산전 진단은 14예 (82.4%)에서 정확하였다 (Table 3).

최종 진단된 골격 이형성증의 종류는 연골무형성증 5예, 치사성 골격 이형성증 5예, 불완전 골형성증 2예, 굴지 골격 이형성증 1예, 자코-레빈 증후군 1예, 선천 다발성 관절만곡증 1예, 에퍼트 증후군 1예였다. 골격 이형성증의 대표적인 방사선 사진 (infantogram)과 생후 1개월 된 에퍼트 증후군의 사진은 그림과 같다 (Figs. 1, 2). 이중 13예는 보호자와 상의하여 임신 중절을 시행하였으며 4예는 임신을 유지시켰다. 임신 중절을 시행한 골격 이형성증 13예의 평균 진단 임신주수는 22.7주로 임신을 유지시킨 4예의 평균 진단 임신주수 28주에 비하여 일찍 진단되었다 (Table 4).

예후가 치명적인 골격 이형성증은 9예로 모두 산전에 치사성을 진단하였다. 예후가 치명적일 것을 의심할 만한

Table 4. Outcome of pregnancy

Final diagnosis	No. of cases	TOP	Live birth
Achondroplasia	5	2	3
Thanatophoric dysplasia	5	5	0
Osteogenesis imperfecta	2	2	0
Campomelic dysplasia	1	1	0
Jarcho-levin syndrome	1	1	0
Arthrogryposis multiplex congenita	1	1	0
Apert syndrome	1	0	1

TOP: termination of pregnancy.



Fig. 2. Mitten hand of Apert syndrome in postnatal photography.

Table 5. Summary of molecular study in diagnosis of skeletal dysplasia

Case	Medical and family history	Genetic method	Mutation	Diagnosis
1	Achondroplasia affected mother	Cordocentesis	FGFR3:G380A	Achondroplasia
2	None specific history	Cordocentesis	FGFR3:G380A	Achondroplasia
3	Achondroplasia affected mother	Cordocentesis	FGFR3:G380A	Achondroplasia
4	None specific history	Cordocentesis	FGFR3:G380A	Achondroplasia
6	None specific history	Amniocentesis	FGFR3:no mutation	Nonspecific skeletal dysplasia
7	None specific history	Postmortem blood	FGFR3:G1108T	Thanatophoric dysplasia type I
16	None specific history	Amniocentesis	FGFR2:S252W	Apert syndrome
18	Osteogenesis imperfecta affected mother (Col1A2:G982A)	Chorionic villus sampling	COL1A2:no mutation	Normal baby
19	Previous Osteogenesis imperfecta fetus delivery (Col1A1 985 insC)	Chorionic villus sampling	COL1A1:no mutation	Normal baby

FGFR: fibroblast growth factor receptor, COL1: type I collagen.

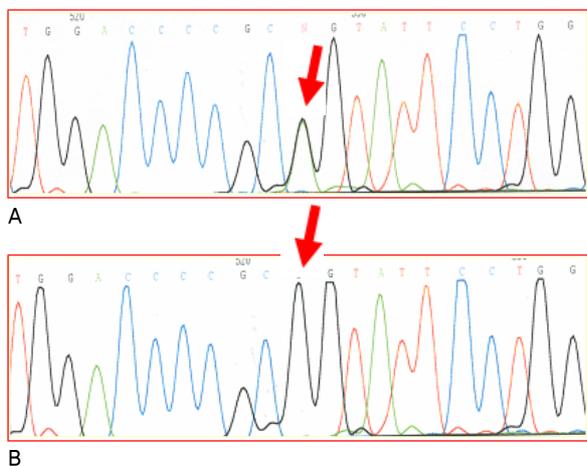


Fig. 3. Molecular studies of the osteogenesis imperfecta mother and the normal fetus. (A) Osteogenesis imperfecta mother : Col 1A2:G982A heterozygote (red arrow), (B) Normal baby

초음파 소견으로는 중증 소지증, 흉곽 형성부전증, 골절 등이 있었다.

골격 이형성증의 진단 및 확진을 위하여 9예에서 분자 유전학적 검사를 실시하였다 (Table 5). 불완전 골형성증 산모 1예 및 불완전 골형성증의 산과력이 있었던 산모 1예와 산전 초음파상 연골무형성증이 의심된 5예 및 치사성 골격 이형성증 1예, 에퍼트 증후군 1예, 총 9예에서 분자 유전학적 검사를 실시하였다.

불완전 골형성증 산모 1예 및 불완전 골형성증의 산과력이 있는 산모 1예에서 임신 제1삼분기 때 융모막 용모 생검술 (chorionic villus sampling)을 시행하여 태아가 제1형

콜라겐 (type 1 collagen)에 돌연변이가 없음을 확인하여 임신을 유지하였으며 건강한 아이를 분만하였다 (Fig. 3).

4예의 연골무형성증과 1예의 치사성 골격 이형성증에서는 섬유아세포 성장 인자 수용체 (fibroblast growth factor receptor) 3형의 돌연변이를 확인하였으며, 에퍼트 증후군 1예에서는 섬유아세포 성장 인자 수용체 2형의 돌연변이를 확인함으로써 진단을 확진하였다. 산전 초음파상 연골무형성증 위양성 1예에서 임신종결 후에 확인한 방사선 검사상 정상으로 나왔고 분자유전학적 검사 결과 섬유아세포 성장 인자 수용체 3형의 돌연변이가 발견되지 않아 연골무형성증이 아님을 확진할 수 있었다.

고 찰

태아의 골격은 임신 기간 중 임신 제1삼분기 때 가장 빠르게 발달하고 성장하며, 임신 10주경이면 어른과 비슷한 형태를 보이기 시작하여 임신 초기부터 잘 볼 수 있는 구조이다.⁹ 선천성 골격 이형성증은 사지, 흉부 및 두개골 등의 골격 모양, 크기, 골밀도 등에 이상소견을 보여 다양한 예후를 가지는 골격 성장 질환군을 말하며² 이 질환의 원인에 관해서는 많은 학설이 있다.

골격 이형성증의 산전 진단은 주로 초음파 검사를 통해 이루어지게 되는데, 예후가 치명적인 골격 이형성증의 조기 진단은 조기에 임신중절을 가능하게 하여 임신 후기에 나타날 수 있는 문제점들을 예방할 수 있다는 점에서 중요하며 따라서 골격 이형성증이 산전에 진단되면 예후가 치

명적인 질환과 치명적이지 않은 질환의 감별진단이 매우 중요해진다.

골격 이형성증이 의심되는 태아의 초음파를 시행할 때에는 장골 (long bone), 흉부, 손, 발, 두개골, 척추, 골반 등을 포함해야 한다.⁵ 장골을 측정할 때에는 모든 사지를 포함해야 하며 각 뼈의 존재 유무, 만곡 (curvature), 무기질화 (degree of mineralization), 골절 등을 평가해야 한다. 흉부를 평가할 때에는 심장의 4심방상 (four chamber view) 수준에서 측정해야 한다. 또한 흉부의 모양, 늑골의 크기, 모양 등도 관찰되어야 한다. 어깨뼈 (scapula)가 없는 경우에는 굴지 골격 이형성증을 진단할 수 있다.^{5,10} 두개골은 모양, 무기질화, 골화의 정도 등이 평가되어야 하며 양안 길이 (binocular diameter)를 측정하여 두눈가까움증 (hypotelorism)을 배제해야 한다. 척추는 전체 길이와 측만증 존재유무, 척추체의 무기질화 등을 살펴보아야 한다. 치사성 골격 이형성증의 경우 편평한 척추체 (platyspondyly)가 전형적으로 보이게 된다.

골격 이형성증을 보이는 상당수의 태아는 자궁 속이나 신생아 시기에 사망하거나 선택적 자궁중결술에 의해 분만된다. 사망한 태아의 기본 검사에는 외부 모습을 찍은 사진, 사후 전신 방사선 검사, 염색체 분석을 위한 피부 및 다른 조직의 채취, 가능하다면 추후 생화학적, 유전학적 연구가 가능하도록 섬유아세포의 보존이 포함된다.⁵ 이러한 검사를 시행하여 얻어진 정확한 진단을 바탕으로 부모들에게 추후 임신에 대한 상담을 시행해야 한다. 정확한 진단을 바탕으로 재발률을 예상할 수 있으며 추후 임신을 하였을 때 시행하게 될 산전 검사와 모니터링에 대한 계획을 세울 수 있다.⁵

선천성 골격 이형성증 중에서 가장 많은 빈도를 차지하는 질환 중의 하나가 치사성 골격 이형성증이다.⁹ 임상적으로 임신 중기의 대퇴골과 상완골의 길이가 임신주수에 비해 5% 이하로 사지 길이가 짧다. 외관상의 특징에 의해 I형과 II형으로 나눌 수 있는데¹¹ I형의 경우 II형보다 흔하며 사지가 전화기 모양처럼 굽은 모양을 보인다. II형의 경우 사지는 곧은 모양을 보이며 I형 보다는 척추의 편평도가 덜하고 네잎 클로버 잎형 두개골 모양을 보인다. 두 경우 모두 폐형성 부전으로 예후가 치명적이어서 대부분 태아가 자궁내에서 사망하거나 생후 수주 이내에 사망하는 것으로 알려져 있다.¹²⁻¹⁴ 그 이외에 흉부의 길이는 정상이

지만 종 모양의 좁은 흉곽 및 두드러진 이마와 튀어나온 눈, 편평한 척추체 등을 보이게 된다. 전체 골격 이형성증의 초음파 검사에 의한 진단은 94~96% 정도이나 치사성 골격 이형성증의 산전 초음파 검사에 의한 진단은 30~50% 정도라고 보고되고 있으며 진단은 보통 임신 2,3삼분기에 할 수 있다.¹⁵ 치사성 골격 이형성증의 원인에 관한 많은 학설이 있으나, 최근에는 섬유아세포 성장 인자 수용체 3형의 돌연변이가 원인 중 하나로 인정되고 있으며¹⁶ 일반적으로 상염색체 우성으로 유전된다.¹⁷

연골무형성증은 짧은 사지를 보이는 왜소증의 가장 흔한 원인으로 두드러진 이마와 낮은 콧등을 보이는 소지증을 보이는 질환이다. 세 번째 손가락과 네 번째 손가락 사이가 벌어진 삼지창손을 보일 수 있다. 상염색체 우성으로 유전되며 16.3 locus에 있는 4염색체의 단완에 위치하는 섬유아세포 성장 인자 수용체 3형의 돌연변이에 의해 발생한다.^{18,19} 좁은 척추관 등의 정형외과적 문제를 보이며 정상 지능을 가지고 사회에 적응하며 살아갈 수 있다.

불완전 골형성증은 골취약성을 주요 병변으로 하는 다양한 증상의 교원질 질환군으로 7가지 유형으로 분류되는데, 이 중 II형이 치사성이다.²⁰ 불완전 골형성증의 전형적인 초음파 소견은 심한 소지증, 다발성 골절, 뼈의 저무기질 침착이다.²¹ 초음파를 이용한 조기 진단은 1977년 Mahoney와 Hobbins²²에 의해 보고된 이래 많은 보고가 있었으며,²¹⁻²⁵ 가장 빠른 초음파적 진단은 15주에 보고되었다.^{26,27} 17주 이후에 정상 초음파 소견이 보인다면 불완전 골형성증 II형을 배제할 수 있다.²⁸ 대부분의 불완전 골형성증은 프로콜라겐 제1형 (type I procollagen)의 유전자인 COL1A1 (collagen type 1, alpha 1)과 COL1A2 (collagen type 1, alpha 2)의 돌연변이에 의해 프로콜라겐 제1형 생성에 결손이 생겨서 발생한다.^{20,29-31} 대부분 상염색체 우성으로 유전되며 III형만 상염색체 열성으로 유전된다.^{5,32} 이를 이용하여 최근에는 고위험 임신에서 용모 섬유아세포를 배양하여 콜라겐 합성을 분석하고, 프로콜라겐 제1형의 유전자를 분석하여 직접적으로 돌연변이 부위를 찾아내어 산전 진단에 이용하고 있다.³³ 불완전 골형성증의 가정에서 두 번째 태아에게 나타나는 재발률은 6% 정도로, 이는 부모 중 한 명에서 발견되는 배선섞임증 (germ line mosaicism)의 결과로 나타나므로³⁴ 불완전 골형성증의 태아를 분만한 무증상의 부모들에게는 재발 방지를

위한 적절한 상담이 이루어져야 한다. 불완전 골형성증 II형과 같은 치명적인 형태에서는 산전 검사로 조기에 발견하여 적어도 24주 이전에 임신 중절 여부를 결정하여야 할 것이다.³⁵

에퍼트 증후군은 매우 드문 질환으로 두개안면과 사지의 기형을 보이는 질환이며 50% 이상에서 정신지체를 보이고 있다. 상염색체 우성으로 유전되며 대부분 산발적으로 발생한다. 보통 두개골 조기융합증, 단두증, 침두증, 양안과다격리증, 높은 이마, 납작한 뒤통수, 납작한 안면을 보인다. 두 번째, 세 번째, 네 번째 손가락이 붙은 합지증인 병어리장갑모양 손을 보이며 뇌량 무발생, 경한 뇌실확장증, 경추 5~6번의 경추융합 등을 보인다. 중추신경계 이상의 정도에 따라 정신지체의 정도가 달라지며 심장기형도 동반할 수 있다. 섬유아세포 성장 인자 수용체 2형의 돌연변이와 관련 있으며^{36,37} 산발적으로 발생한 경우에는 재발할 가능성은 거의 없으며 부모의 한 명이 질환을 가진 경우에 재발률은 50%이다.

굴지 골격 이형성증은 경골이나 비골과 같은 주로 하지의 장골이 비정상적인 굴곡을 보이는 질환이다. 주로 상염색체 열성 양상을 보이나 산발적인 상염색체 우성 양상을 보일 수 있다. 17q24에 위치한 Y염색체의 성결정유전자의 SOX9의 돌연변이와 관련을 보인다. 임신말기까지 유지되더라도 태어난 후 대부분 호흡기 문제로 사망한다.

자코-레빈 증후군은 갈비뼈와 척추골의 결합으로 보여 짧은 목, 짧고 좁은 흉곽이 특징적인 질환이다. 반면에 장골의 길이는 정상 범위이다. 임신말기까지 유지되더라도 태어난 후 대부분 호흡기 문제로 사망한다.

선천 다발성 관절만곡증은 운동의 제한과 관절의 강직을 보이는 질환이다. 양수과다증, 이상한 사지의 위치, 전반슬, 곤봉발 등을 같이 보일 때 진단이 쉬워지며 동반된 기형에 따라 예후가 달라진다.

골격 이형성증은 상대적으로 드문 질환으로 다양한 임상 양상을 보이기 때문에 산전에 정확한 진단을 내리기 어려울 수 있다. 그러나 세심하고 정확하게 시행된 산전 초음파 검사는 태아의 골격 이형성증을 진단하는 데 매우 우수한 진단 방법으로, 본 연구에서는 최종 진단 결과 산전 진단은 82.4% (14예)에서 정확하였다. 특히 중증 소지증, 흉곽 형성부전증, 골절 등의 소견을 이용하여 예후가 치명적인 골격 이형성증을 정확히 진단할 수 있었으며 본 연구에서는 총 9예 모두 산전에 진단할 수 있었다.

산전 초음파가 골격 이형성증을 진단하는 데 가장 중요한 역할을 담당하더라도 분자유전학적 검사 등을 통해 정확한 진단을 내려야 한다. 특히 비치사성 골격 이형성증인 경우 산전 초음파상 비특이적인 소견을 보여 진단하기 어려울 때가 많아 확진검사로 이용할 수 있다.

본 연구에서는 골격 이형성증의 가족력이 있는 2예에서 임신 제1삼분기 때 용모막 용모 생검술을 시행하여 골격 이형성증을 배제할 수 있었다. 예후가 치명적인 골격 이형성증인 경우 분자유전학적 검사를 통하여 산전 초음파로 진단이 불가능한 임신 제1삼분기 때 빠르게 골격 이형성증을 진단 및 배제할 수 있다. 예후가 치명적인 골격 이형성증의 조기 진단은 조기에 임신 중절을 가능하게 하여 임신 중기나 후기에 나타날 수 있는 문제점, 위험한 질식 분만, 불필요한 제왕절개술 등을 피할 수 있다.

참고문헌

1. Parilla BV, Leeth EA, Kambich MP, Chilis P, MacGregor SN. Antenatal detection of skeletal dysplasias. *J Ultrasound Med* 2003; 22: 255-8.
2. Rimoin DL, Lachman RS. The chondrodysplasias. In: Rimoin DL, Connor JM, Pyeritz RE, Korf B, editors. *Emery and Rimoin's principles and practice of medical genetics*. New York: Churchill Livingstone; 1983. p.703-33.
3. Savarirayan R, Rimoin DL. The skeletal dysplasias. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab* 2002; 16: 547-60.
4. Hall CM. International nosology and classification of constitutional disorders of bone (2001). *Am J Med Genet* 2002; 113: 65-77.
5. Dighe M, Fligner C, Cheng E, Warren B, Dubinsky T. Fetal skeletal dysplasia: an approach to diagnosis with illustrative cases. *Radiographics* 2008; 28: 1061-77.
6. Orioli IM, Castilla EE, Barbosa-Neto JG. The birth prevalence rates for the skeletal dysplasias. *J Med Genet* 1986; 23: 328-32.
7. Kaufman RL, Rimoin DL, McAlister WH, Kissane JM. Thanatophoric dwarfism. *Am J Dis Child* 1970; 120: 53-7.
8. Spranger J, Maroteaux P. The lethal osteochondrodysplasias. *Adv Hum Genet* 1990; 19: 1-103, 331-2.
9. Romero R, Athanassiadis AP, Jeanty P. Fetal skeletal anomalies. *Radiol Clin North Am* 1990; 28: 75-99.
10. Mortier GR, Rimoin DL, Lachman RS. The scapula as a window to the diagnosis of skeletal dysplasias. *Pediatr Radiol* 1997; 27: 447-51.
11. Tretter AE, Saunders RC, Meyers CM, Dungan JS, Grumbach K, Sun CC, et al. Antenatal diagnosis of lethal skeletal dysplasias. *Am J Med Genet* 1998; 75: 518-22.
12. Lee JY, Park SW, Park JH, Baek MJ, Lee MG, Song SA, et al. A case of the type I thanatophoric dysplasia diagnosed in the 2nd trimester. *Korean J Obstet Gynecol* 2005; 48: 2217-22.

13. Baker KM, Olson DS, Harding CO, Pauli RM. Long-term survival in typical thanatophoric dysplasia type I. *Am J Med Genet* 1997; 70: 427-36.
14. Jones KL. Thanatophoric dysplasia. In: Jones KL, Smith DW. *Smith's recognizable patterns of human malformation*. 6th ed. Philadelphia: Elsevier Saunders; 2006. p.382-3.
15. Doray B, Favre R, Viville B, Langer B, Dreyfus M, Stoll C. A report of the diagnosis and dysplasia. Presented at the 4th International Skeletal Dysplasia Meeting; 1999 Jul 29- Aug 1; Baden-Baden, Germany. 1999; p. 49.
16. Cohen MM Jr. Short-limb skeletal dysplasias and craniosynostosis: what do they have in common? *Pediatr Radiol* 1997; 27: 442-6.
17. Martinez-Frias ML, Ramos-Arroyo MA, Salvador J. Thanatophoric dysplasia: an autosomal dominant condition? *Am J Med Genet* 1988; 31: 815-20.
18. Velinov M, Slaugenhaupt SA, Stoilov I, Scott CI Jr, Gusella JF, Tsipouras P. The gene for achondroplasia maps to the telomeric region of chromosome 4p. *Nat Genet* 1994; 6: 314-7.
19. Le Merrer M, Rousseau F, Legeai-Mallet L, Landais JC, Pelet A, Bonaventure J, et al. A gene for achondroplasia-hypochondroplasia maps to chromosome 4p. *Nat Genet* 1994; 6: 318-21.
20. Rauch F, Glorieux FH. Osteogenesis imperfecta. *Lancet* 2004; 363: 1377-85.
21. Ruvolo KA, Filly RA, Callen PW. Evaluation of fetal femur length for prediction of gestational age in a racially mixed obstetric population. *J Ultrasound Med* 1987; 6: 417-9.
22. Mahoney MJ, Hobbins JC. Prenatal diagnosis of chondroectodermal dysplasia (Ellis-van Creveld syndrome) with fetoscopy and ultrasound. *N Engl J Med* 1977; 297: 258-60.
23. Merz E, Grussner A, Kern F. Mathematical modeling of fetal limb growth. *J Clin Ultrasound* 1989; 17: 179-85.
24. Shalev E, Feldman E, Weiner E, Zuckerman H. Assessment of gestational age by ultrasonic measurement of the femur length. *Acta Obstet Gynecol Scand* 1985; 64: 71-4.
25. Warda AH, Deter RL, Rossavik IK, Carpenter RJ, Hadlock FP. Fetal femur length: a critical reevaluation of the relationship to menstrual age. *Obstet Gynecol* 1985; 66: 69-75.
26. Brons JT, van der Harten HJ, Wladimiroff JW, van Geijn HP, Dijkstra PF, Exalto N, et al. Prenatal ultrasonographic diagnosis of osteogenesis imperfecta. *Am J Obstet Gynecol* 1988; 159: 176-81.
27. Stephens JD, Filly RA, Callen PW, Golbus MS. Prenatal diagnosis of osteogenesis imperfecta type II by real-time ultrasound. *Hum Genet* 1983; 64: 191-3.
28. Munoz C, Filly RA, Golbus MS. Osteogenesis imperfecta type II: prenatal sonographic diagnosis. *Radiology* 1990; 174: 181-5.
29. Wenstrup RJ, Cohn DH, Cohen T, Byers PH. Arginine for glycine substitution in the triple-helical domain of the products of one alpha 2(I) collagen allele (COL1A2) produces the osteogenesis imperfecta type IV phenotype. *J Biol Chem* 1988; 263: 7734-40.
30. Barsh GS, Byers PH. Reduced secretion of structurally abnormal type I procollagen in a form of osteogenesis imperfecta. *Proc Natl Acad Sci USA* 1981; 78: 5142-6.
31. Byers PH, Tsipouras P, Bonadio JF, Starman BJ, Schwartz RC. Perinatal lethal osteogenesis imperfecta (OI type II): a biochemically heterogeneous disorder usually due to new mutations in the genes for type I collagen. *Am J Hum Genet* 1988; 42: 237-48.
32. Steiner RD, Pepin M, Byers PH. Studies of collagen synthesis and structure in the differentiation of child abuse from osteogenesis imperfecta. *J Pediatr* 1996; 128: 542-7.
33. Pepin M, Atkinson M, Starman BJ, Byers PH. Strategies and outcomes of prenatal diagnosis for osteogenesis imperfecta: a review of biochemical and molecular studies completed in 129 pregnancies. *Prenat Diagn* 1997; 17: 559-70.
34. Fauci A, Braunwald E, Kasper DL, Hauser SL, Longo DL, Jameson JL, et al. editors. *Harrison's Principles of Internal Medicine*. 14th ed. New York: McGraw-Hill; 1998.
35. Seol HJ, Kim MJ, Kim MK, Park HJ, Shin JH, An HS, et al. A Case of osteogenesis imperfecta: diagnosis in uterus by ultrasonogram. *Korean J Obstet Gynecol* 2003; 46: 1246-9.
36. Ferreira JC, Carter SM, Bernstein PS, Jabs EW, Glickstein JS, Marion RW, et al. Second-trimester molecular prenatal diagnosis of sporadic Apert syndrome following suspicious ultrasound findings. *Ultrasound Obstet Gynecol* 1999; 14: 426-30.
37. Park WJ, Theda C, Maestri NE, Meyers GA, Fryburg JS, Dufresne C, et al. Analysis of phenotypic features and FGFR2 mutations in Apert syndrome. *Am J Hum Genet* 1995; 57: 321-8.

= 국문초록 =

목적: 골격 이형성증의 산전 진단에 있어서 초음파 검사의 정확성 및 분자유전학적 검사의 유용성을 평가해 보고자 한다.

연구 방법: 1998년 3월부터 2005년 8월까지 이대 목동병원 및 을지대학병원에서 산전에 초음파 검사로 골격 이형성증이 진단되었던 17예와 그 중에서 골격 이형성증의 진단을 위하여 분자유전학적 검사를 실시하였던 7예와 골격 이형성증의 가족력이 있는 가계에서 임신 제1삼분기 때 분자유전학적 검사를 실시하였던 2예를 대상으로 하였다. 골격 이형성증의 최종 진단은 출생 후 방사선과적 검사와 분자유전학적 검사로 확진하였다.

결과: 골격 이형성증이 산전에 초음파로 진단된 평균 임신주수는 24.9주였고 (범위: 17~35주), 이중 9예 (53%)는 24주 전에 진단되었다. 골격 이형성증의 최종진단은 16예 (94.1%)에서 얻어졌고, 1예의 위양성 진단이 있었다. 최종 진단 결과 산전 진단은 14예 (82.4%)에서 정확하였다. 골격 이형성증의 진단을 위하여 8예에서 산전에, 1예에서 산후에 분자유전학적 검사를 실시하였으며 이를 통해 골격 이형성증의 예측 및 확진을 할 수 있었다. 산전 초음파상 이상소견을 보이지 않지만 골격 이형성증의 가족력이 있는 2예에서 임신 제1삼분기 때 용모막 용모 생검술을 시행하여 골격 이형성증을 배제할 수 있었다.

결론: 산전 초음파 검사는 태아의 골격 이형성증을 진단하는 데 매우 우수한 진단 방법이며 특히 예후가 치명적인 골격 이형성증을 정확히 진단할 수 있었다. 또한 분자유전학적 검사 가족력이 있는 가계에서 산전 초음파로 진단이 불가능한 임신 제1삼분기 때 빠르게 골격 이형성증을 진단할 수 있으며 비치사성 골격 이형성증인 경우 산전 초음파상 비특이적인 소견을 보여 진단하기 어려울 때 확진검사로 이용할 수 있다.

중심단어: 골격 이형성증, 산전 초음파 진단, 산전 분자유전학적 진단