

Wolf-Hirschhorn 증후군과 47,XXX karyotype에서 산전 진단된 태아목덜미 투명대 증가

순천향대학교 천안병원 산부인과학교실

홍정희 · 김윤숙 · 문성택 · 전 섭 · 최승도 · 선우재근 · 배동한

Prenatal Diagnosis of Increased Nuchal Translucency in the Wolf-Hirschhorn Syndrome and Triple X Karyotype

Jeong-Hee Hong, M.D., Yun-Sook Kim, M.D., Seong-Tak Moon, M.D., Seob Jeon, M.D.,
Seung-Do Choi, M.D., JaeGun Sunwoo, M.D., Dong-Han Bae M.D.

*Department of Obstetrics and Gynecology, Soonchunhyang Chunan Hospital, College of Medicine,
Soonchunhyang University Chunan, Korea*

The first studies showing an association between first trimester nuchal thickening and chromosomal abnormalities came in the early 1990s, when localized nuchal fluid was considered to represent cystic hygromas with a high propensity for the development of fetal hydrops and diffuse edema. The measurement of nuchal translucency in first trimester is becoming more routine practice in recent years for screening Down syndrome. The association between increased nuchal translucency and other chromosomal abnormalities is frequently cited. The Wolf-Hirschhorn syndrome is characterized by severe growth restriction and mental retardation, distinct facial anomalies, midline defects, and other congenital anomalies. And 47, XXX karyotype is significant phenotypic variation, amenorrhea, genitourinary tract abnormalities, pulmonary hypoplasia, and agenesis of gallbladder. But cystic hygroma is very rare incidence in this syndrome and karyotype.

We experienced Wolf-Hirschhorn syndrome and 47, XXX karyotype in a fetus of intrauterine pregnancy at 12+5 weeks diagnosed by prenatal increased nuchal translucency who was terminated because of ultrasonic demonstration of hydrops. Thus, we report two cases with brief review of the literature.

Key words: Nuchal translucency, Wolf-Hirschhorn syndrome, 47, XXX karyotype

서 론

Wolf-Hirschhorn 증후군은 여러 가지 특징적인 외모 기형을 보이는 염색체 결실 질환이다. 1961년 Hirschhorn 과 Cooper가 B군 염색체 결실과 동반하여 중앙선 융합 부전 (midline fusion defect)이 있는 어린이를 처음으로 보고하였고, 1965년 Wolf 등이 비슷한 경우와 함께 Wolf-Hirschhorn 증후군으로 명명하였다.¹ 이러한 환아들

은 특징적으로 출생 전후에 심한 성장지연, 섭식장애, 발달장애와 발작 증세를 보인다. 특징적인 다양한 얼굴 기형, 선천적 심장기형, 신장과 골격기형을 보이며 생 후 첫 2년 내에 34% 이상의 사망률을 보이고, 15% 정도는 부모 염색체 기형과 연관이 있다. 지금까지 산전에 림프 물주머니와 동반된 경우는 매우 드물어 1991년 Verloes 등의 보고 이후 없었다.

47, XXX 염색체의 경우 생존 여아 1,000명당 1명의 발생빈도를 보이며 젊은 여성에서 2차성 무월경을 보일 수 있고 다양한 외모 기형을 동반하기도 하지만 대부분은 정상 소견을 보이며 산전에 목덜미 투명대 증가와 동

접수일 : 2007. 6. 29.
주관책임자 : 김윤숙
E-mail: drsook@schch.co.kr



Fig. 1. Ultrasonoram at 12+5 weeks showing increased nuchal translucency: 9 mm.



Fig. 2. Cystic hygroma was seen.

반된 경우는 보고된 적이 없다.

저자들은 이전 분만력상 특이 소견이 없는 2명의 임신부에서 임신 12+5주 초음파상 태아목덜미 투명대 증가 소견으로 양수검사 후 각각 Wolf-Hirschhorn 증후군과 47, XXX 염색체로 진단한 2예를 경험하였기에 문헌 고찰과 함께 보고하는 바이다.

증 례 1

환 자 : 서 0 숙, 31세, 주부

월경력 : 초경은 14세, 주기는 28일로 규칙적이고 지

속기간은 5일, 양은 중등도, 월경곤란증이나 월경통은 없었다.

산과력 : 1-0-0-1, 3년 전 첫아이를 아두골반 불균형으로 제왕절개 분만하였고, 그 후 특이소견 없었다.

과거력 : 과거력상 당뇨, 결핵, 간염, 고혈압의 기왕력은 없으며 임신 기간 중 약물 복용, 방사선 노출, 음주 및 흡연의 특이 사항도 없었다.

가족력 : 환자 및 배우자 측의 가족 관계상 선천성 기형 및 유전성 질환의 특이 사항은 없었다.

현병력 : 최종 월경 시작일은 2005년 3월 31일이며 내원시 임신 12주 5일로 개인병원에서 임신 진단 후 특이 사항 없이 지내다가 임신 12주 3일에 초음파상 태아목덜미두께가 7 mm로 증가된 소견 보여 본원으로 전원되었다.

이학적 소견 : 전신 상태는 양호하였고 신장 158 cm, 체중 52 kg, 혈압 110/60 mmHg, 맥박 80회/min, 호흡 20회/min, 체온 36.5℃로 이학적 소견상 특이 소견은 없었다.

검사 소견 : 혈액 검사상 혈액형은 A Rh(+), 혈색소 12.0 g/dL, 적혈구 용적 36.0%, 백혈구 8,840/mm³, 출혈 및 응고시간은 정상 범위였으며 요검사, 간기능 검사와 신기능 검사상 특이 소견 없었다. 혈청 매독반응검사, 간염항원검사 및 후천성 면역결핍증 검사는 음성이었다. 흉부 방사선 소견 및 심전도 소견은 정상이었다.

초음파 소견 : 외래에서 시행한 초음파상 태아는 주수에 맞는 성장을 보였고, 목덜미두께는 9 mm로 비정상 소견 보였으며 (Fig. 1), 격막이 없는 림프물주머니 소견 보였다 (Fig. 2). 다른 부위 이상은 확인되지 않았다.

경과 : 환자와의 유전상담 후 양수천자를 시행하였고, 양수검사상 Wolf-Hirschhorn 증후군으로 진단되었고, 임신 14주에 시행한 초음파상 태아수중 소견 있어서 임신 종결을 위해 이전 병원으로 전원하였고, 부모 염색체 검사는 원치 않아 시행하지 못하였다.

염색체 검사 : 임신 12주 5일에 환자와 상의 후 시행한 양수검사 (early amniocentesis)상 46,00,del(4)(p16)으로 4p-syndrome or Wolf-Hirschhorn syndrome이라 불리는 매우 드문 염색체 이상이 발견되었다 (Fig. 3).

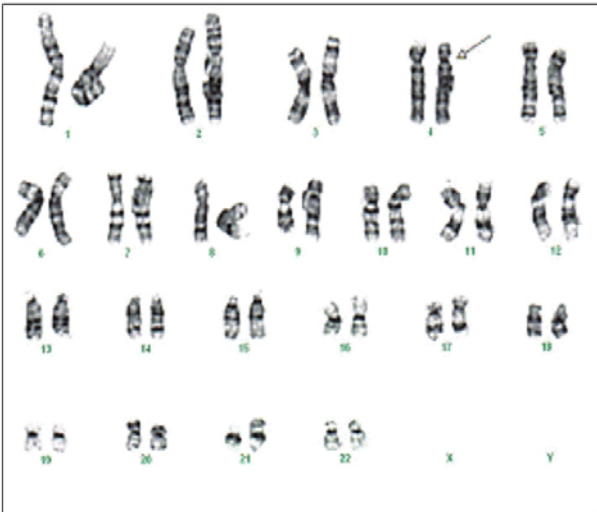


Fig. 3. The result of chromosomal study at 12+5 weeks: 46,00,del(4)(p16).



Fig. 4. Ultrasonoram showing increased nuchal translucency: 3.7 mm.

증 례 2

환 자 : 이 0 진, 33세, 주부

월경력 : 초경은 15세, 주기는 28일로 규칙적이고 지속기간은 5일, 양은 중등도, 월경곤란증이나 월경통은 없었다.

산과력 : 1-0-0-1, 3년 전 첫아이를 거대자궁근종으로 인한 진행장애로 제왕절개 분만하였고, 그 후 특이소견 없었다.

과거력 : 과거력상 당뇨, 결핵, 간염, 고혈압의 기왕력



Fig. 5. The result of chromosomal study at 13+0 weeks: 47, XXX.

은 없으며 임신 기간 중 약물 복용, 방사선 노출, 음주 및 흡연의 특이 사항도 없었다.

가족력 : 환자 및 배우자 측의 가족 관계상 선천성 기형 및 유전성 질환의 특이 사항은 없었다.

현병력 : 최종 월경 시작일은 2005년 5월 23일이며 임신 8주부터 본원 외래 방문하였다. 산전 검사상 특이소견 없었고, 임신 12주에 측정된 초음파상 태아 목덜미두께가 4 mm로 증가된 소견 보여 양수검사를 시행하였다.

이학적 소견 : 전신 상태는 양호하였고 신장 153 cm, 체중 48 kg, 혈압 110/60 mmHg, 맥박 0회/min, 호흡 20회/min, 체온 36.5℃로 이학적 소견상 특이 소견은 없었다.

검사 소견 : 혈액 검사상 혈액형은 O형 Rh(+), 혈색소 14.0 g/dL, 적혈구 용적 39.7%, 백혈구 7,600/mm³, 출혈 및 응고시간은 정상 범위였으며 요검사, 간기능 검사와 신기능 검사상 특이 소견 없었다. 혈청 매독반응검사, 간염항원검사 및 후천성 면역결핍증 검사는 음성이었다. 흉부 방사선 소견 및 심전도 소견은 정상이었다.

초음파 소견 : 외래에서 시행한 초음파상 태아는 주수에 맞는 성장을 보였고, 목덜미두께는 4 mm로 증가된 소견 보였고 (Fig. 4), 다른 부위 이상은 확인되지 않았다.

경과 : 환자와의 유전상담 후 양수천자를 시행하였고, 양수검사상 47, XXX으로 진단되었고, 상담 후 환자와 보호자 원하여 임신 중절을 시행하였다.

염색체 검사 : 임신 13주에 시행한 양수검사상 47,XXX 발견되었다 (Fig. 5).

고 찰

임신 일삼분기 목덜미 투명대 증가는 염색체 이상과 관련이 있다는 것은 1990년대 초부터 잘 알려져 왔다.^{2,5} 1993년 Johnson 등은 임신 10주에서 14주 사이의 목덜미 두께의 증가가 약 60%에서 염색체 이상과 관련이 있음을 보여 주었고, 그 중 대부분은 trisomy 21이라 하였다.⁶ 그 중 크기가 큰 경우는 터너 증후군과 더 관련성이 있으나, trisomy나 monosomy 이외의 다른 염색체 기형과의 연관성은 드문 것으로 되어 있다.⁷

Wolf-Hirschhorn 증후군은 산전과 산후에 심한 성장장애를 보이며, 소두증, 그리이스 헬멧모양의 얼굴, 넓은 코, 발달장애와 함께 여러 가지 선천성 기형을 동반하는 염색체 질환으로 4번 염색체의 단완의 결실 (4p16.4)로 생긴다. 결실의 크기와 외모 기형 정도와는 관련성이 없으며 85%가 부모의 germline에서 형성되며, 이 중 13%는 불균형 상호 전좌에 의해 발생한다.⁸ 태아에서 혈관종의 높은 발생을 보이는 것으로 되어 있고, 태반조기박리, 조산, 양수과다, 태아의 심장비대 등의 다발성 기형을 보인다.⁹ 1961년 Hirschhorn과 Cooper가 B군 염색체 결실과 동반하여 중앙선 융합부전 (midline fusion defect)이 있는 어린이를 처음으로 보고하였고, 1965년 Wolf 등이 비슷한 경우와 함께 Wolf-Hirschhorn 증후군으로 명명하였다. 생 후 첫 2년 내에 34% 이상의 사망률을 보이고, 15% 정도는 부모 염색체가 균형전좌 (balanced translocation)일 때 기형과 연관이 있다. 지금까지 산전에 림프물주머니와 동반된 경우는 매우 드물어 1991년 Verloes 등의 보고 이후 1995년의 한 보고가 있었다. 상기 증례의 경우 본원에서 분만이 시행되지 않아 태아 외모기형에 대해 확인이 되지 않은 점과 부모 염색체 검사가 이루어지지 않은 제한점이 있기는 하나 Wolf-Hirschhorn 증후군에서 매우 드물게 동반되는 목덜미 두께 증가조건과 림프물주머니를 보인 점이 매우 주목할 만하다.

47, XXX 염색체는 성염색체의 수의 이상으로 생존 여

아 1,000명당 1명의 발생빈도를 보이며 1959년 Jacobs가 처음 “superfemale”로 명명하였다.¹⁰ 젊은 여성에서 대부분 생식기능은 정상이나, 일부에서 2차성 무월경을 보일 수 있고 다양한 외모 기형을 동반하기도 하지만 대부분은 정상 소견을 보인다. 동반된 선천성 기형으로 보고된 것은 십이지장 폐쇄증, 선천성 잇몸종 (congenital epulis), 양측성 무신증 등의 증례 보고가 있으며, 아직까지 목덜미두께 증가와의 연관성에 대한 보고는 드물다.¹¹⁻¹⁴ 상기 증례의 경우 임신 초기 목덜미 투명대 증가로 인한 양수 검사에서 47, XXX로 증명된 증례로 임신이 종결되어 다른 부위의 추가적 기형여부가 확인이 되지 못한 아쉬움이 있으나, 47, XXX에서도 목덜미 투명대의 증가를 보일 수 있다는 새로운 사실을 알 수 있는 증례이다.

참고문헌

1. Cullen MT, Gabrielli S, Green JJ, Rizzo N, Mahoney MJ, Salafia C, et al. Diagnosis and significance of cystic hygroma in the first trimester. *Prenat Diagn.* 1990; 10(10): 643-51.
2. Wilson Rd, Venir N, Farquharson DF. Fetal nuchal fluid -physiologic or pathological? -in pregnancies less than 17 menstrual weeks. *Prenat Diagn* 1992; 12: 755-63.
3. Hewitt B: Nuchal translucency in the first trimester. *Aust N Z J Obstet Gynaecol* 1993; 33(4): 389-91.
4. Bronshtein M, Rottem S, Yoffe N, Blumenfeld Z, Brandes JM. Early determination of fetal sex using transvaginal sonography: technique and pitfalls. *J Clin Ultrasound* 1990; 18(4): 302-6.
5. Shulman LP, Raafat NA, Mace PC, Emerson DS, Felker RE, Simpson JL. Significance of septations in isolated fetal cystic hygroma detected in the first trimester. *Prenat Diagn* 1994; 14(3): 223-6.
6. Johnson MP, Johnson A, Holzgreve W, Holzgreve W, Isada NB, Wapner RJ, et al, First-trimester simple hygroma: cause and outcome. *Am J Obstet Gynecol.* 1993; 168: 156-61.
7. Ducarme G, Graesslin O, Alanio E, Bige V, Gaillard D, Gabriel R. Increased nuchal translucency and cystic hygroma in the first trimester: prenatal diagnosis and neonatal outcome. *Gynecol Obstet Fertil* 2005; 33(10): 750-4.
8. Lurie IW, Lazjuk GI, Ussova YI, Presman EB, Gurevich DB. The Wolf-Hirschhorn syndrome. I. Genetics. *Clin Genet* 1980; 17(6): 375-84.
9. Verloes A, Schaaps JP, Herens C, Soyeur D, Hustin J, Dodinval P. Prenatal diagnosis of cystic hygroma and chorioangioma in the Wolf-Hirschhorn syndrome. *Prenat Diagn* 1991 ; 11(2): 129-32.
10. Jacobs PA, Baikie AG, Brown WM, Macgregor TN, Maclean N, Harnden DG. Evidence for the existence of the human “super female”. *Lancet* 1959; 2: 423-5.

11. Rolle U, Linse B, Glasow S, Sandig KR, Richter T, Till H. Duodenal atresia in an infant with triple-X syndrome: A new associated malformation in 47,XXX. Birth Defects Res A Clin Mol Teratol 2007; 27: 145-7.
12. Kim ES, Gross TL. Prenatal ultrasound detection of a congenital epulis in a triple X female fetus: a case report. Prenat Diagn 1999; 19(8): 774-6.
13. Hogge WA, Vick DJ, Schnatterly PA, MacMillan RH. Bilateral renal agenesis and Mullerian anomalies in a 47,XXX fetus. Am J Med Genet 1989; 33(2): 242-3.
14. Zoppi MA, Ibba RM, Floris M, Manca F, Axiana C, Monni G. Changes in nuchal translucency thickness in normal and abnormal karyotype fetuses. BJOG 2003; 10(6): 84-8.

「국문초록」

임신 1삼분기 태아 목덜미 두께 증가와 염색체 이상과의 관계에 대한 연구는 1990년대 초에 처음 시작되었으며, 목덜미에 액체가 축적된 경우 림프물주머니를 형성하여 태아수종과 전신부종을 유발할 수 있다. 1993년에 Johnson 등은 단순 목덜미 림프물주머니가 약 60%에서 비정상 핵형과 관련이 있으며, 그 중 터너증후군이 가장 관련이 깊은 것으로 보고하였다. Wolf-Hirschhorn syndrome은 극심한 태아성장지연, 지능저하, 안면기형, 기타 선천성 기형과 관련이 있는 4p-염색체 질환으로 림프물주머니와의 연관성에 대한 보고가 있었으며, 47, XXX karyotype는 정상에서 비정상까지 다양한 범위를 보이는 염색체 질환이며 태아 목덜미투명대 증가와의 관련성이 보고된 적은 없다. 저자들은 임신 12주에 초음파상 목덜미 투명대 증가를 보여 양수검사로 확진한 Wolf-Hirschhorn syndrome과 47, XXX karyotype을 각각 경험하였기에 문헌고찰과 함께 보고하는 바이다.

중심단어: 목덜미 투명대, Wolf-Hirschhorn syndrome, 47, XXX karyotype
