Korean Journal of Fetal Medicine
Vol. 4 No. 1 March 2008

산전 초음파 및 분자유전학적 방법을 통해 진단된 연골무형성증 (Achondroplasia) 1예

가톨릭대학교 의과대학 산부인과학교실

김연희 · 박인양 · 권지영 · 안현영 · 김사진 · 김수평 · 신종철

A Case of Achondroplasia Diagnosed by Prenatal Ultrasonography and Molecular Genetic Study

Yeon Hee Kim, MD., In Yang Park, MD., Jee Young Kweon, MD.,
Hyun Young Ahn, MD., Sa Jin Kim, MD., Soo Pyung Kim, MD., Jong Chul Shin, MD.

Department of Obstetrics and Gynecology, College of Medicine
The Catholic University of Korea, Seoul, Korea

Achondroplasia is the most common type of dwarfism and an autosomal dominant genetic disease. But, in 80% of cases, it results from a new mutation in the fibroblast growth factor receptor 3 (FGFR3) gene on human chromosome 4. In fetal musculoskeletal diseases, it is often difficult to be definitely diagnosed by only antenatal ultrasonography. Therefore, a molecular genetic study is maybe useful method for definite diagnosis of them and antenatal counselling. We recently experienced a case of heterozygous achondroplasia confirmed by identification of a mutation on FGFR3 gene at 30 weeks of gestation and report it with the review of the literature.

Key words: Achondroplasia, Fibroblast growth factor receptor 3, Prenatal diagnosis, Ultrasonography

서 론

연골무형성증 (achondroplasia)은 약 25,000 출생 중 1명의 빈도로 나타나는 근골격계 질환중 하나이며, 난장이증 (dwarfism)의 가장 흔한 원인으로 알려져 있다.[1] 이 질환은 최종 성인 신장이 평균 약 120 cm정도이면서 사지 길이는 짧은데 반하여 머리는 크고 몸통은 긴 비대칭적인 저신장을 보이고, 전두부돌출 (frontal bossing)과 콧등함몰 (depressed nasal bridge), 허리앞굽음증 (lumbar lordosis) 및 내반슬 (genu varum) 등의 특징을 보인다. 연골무형성증은 상염색체 우성유전으로 전달되는 유전 질환이나, 75-90%는 관련 유전자의 새로운 돌연변이에 의해 발병한다.[2] 부성 연령 (paternal age)이 많은 경우가 질환의 위험인자로 알려져 있으며, 4번 염색체 단완에 위치한 섬유모세포 성장인자 수용체 3 (fibroblast growth factor receptor 3; FGFR3) 유전자의 돌연변이가 그 원인이다.

본 저자들은 산전초음파검사에서 골이형성증이 의심되는 태아에 대해서 분자유전학적인 진단방법을 이용하여 연골무형성증을 진단하였다. 태아의 근골격계질환의 경우, 산전초음파검사만으로는 확진이 어려운 경우가 종종 있다. 이런 경우에 분자유전학적 방법을 이용하여 확진이 가능하다면 부모와 산전상담을 하는 데 도움이 될 것으로 사료되어 본 증례를 간단한 문헌 고찰과 함께 보고하는 바이다.

접수일 : 2007. 9. 17.
주관책임자 : 신종철
E-mail: jcshin@catholic.ac.kr

증 례

환 자 : 김O순, 37세

주 소 : 임신 30주 6일, 초음파상 태령에 비해 짧은

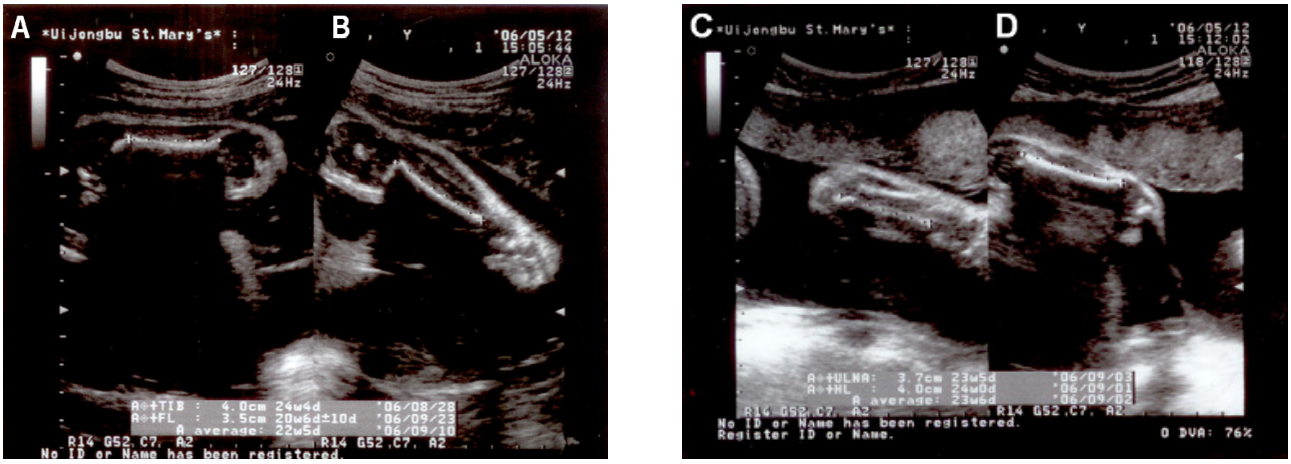

Fig. 1. Ultrasonography of fetal long bones showed shortened femur (A, 35 mm, $20^{+6/7}$ weeks size), tibia (B, 40 mm, $24^{+4/7}$ weeks size), humerus (C, 40 mm, 23 weeks size) and ulnar (D, 37 mm, $23^{+5/7}$ weeks size) compared to gestational age (pregnancy $30^{+6/7}$ weeks).

대퇴골 길이

산과력 : 0-0-0-0

월경력 : 초경은 15세, 월경주기는 규칙적이었으며 월경기간은 5일, 월경량은 적당한 편이었으며 월경통은 없었다. 최종 월경일은 2005년 10월 11일이었다.

과거력 : 특이 사항 없었다.

가족력 : 환자와 배우자의 가계에 유전적 질환이나 기형의 과거력은 없었으며 남편의 나이는 44세였다.

현병력 : 환자는 개인 산부인과 의원에서 산전진찰을 받아 왔으며, 고령 임신인 이유로 양수 천자술에 의한 염색체 검사를 권유 받았으나 시행하지 않았다. 임신 26주와 임신 30주에 개인 산부인과 의원에서 산전진찰 도중 시행한 태아 초음파 검사에서 대퇴골 길이가 임신주수 및 양두정골 직경에 비해 비정상적으로 짧은 소견 보여 본원으로 전원되었다.

이학적 검사 소견 : 산모의 전신 상태는 양호하였고 생체 활력 징후는 모두 정상이었으며 내진 결과 자궁경관의 소실이나 개대는 관찰되지 않았고, 태동 검사 결과 이상 소견은 보이지 않았다.

초음파 검사 소견 : 임신 30주 6일에 본원 외래 방문하여 정밀 초음파 검사를 시행하였으며, 그 결과 양두정골 직경 82.1 mm (33주 3일 크기), 복부 둘레 268 mm (31주 0일 크기), 대퇴골 길이 35 mm (20주 6일 크기), 경골

Fig. 2. Ultrasonography of fetal face showed appropriate findings of achondroplasia (frontal bossing (white arrow) and depressed nasal bridge (arrow head)).

길이 40 mm (24주 4일 크기), 상완골 길이 40 mm (23주 5일 크기), 척골 길이 37 mm (23주 5일 크기)로, 근위부 장골단축 정도가 심하면서 상하지 장골의 길이가 모두 5 percentile 미만인 근형부 소지증 (rhizomelic micromelia)소견을 보였다 (Fig. 1). 또한, 심장과 가슴둘레의 비가 0.7로 좁은 흉곽 소견을 보였으며 전두부 돌출 (frontal bossing) 및 콧등함몰 (depressed nasal bridge)등의 소견이 관찰되었다 (Fig. 2). 이러한 초음파 검사소견들을 고려한 결과 연골무형성증을 의심할 수 있었다.

태아 및 부모의 유전자 분석 결과 : 초음파검사에서

연골무형성증이 의심되어 확진을 위해 태아의 제대혈 및 양수와 부모의 말초혈액을 채취하여 유전자 분석을 시행하기로 하였다. 이들 검체에서 DNA를 추출하여 FGFR3 (fibroblast growth factor receptor 3) 유전자의 유전자부호 (codon) 380을 포함하는 부위를 중합효소 연쇄반응으로 증폭시킨 후 각각의 염기서열을 분석한 결과 FGFR3 유전자의 1138번째 염기서열이 산모 및 남편에서는 GG 동형접합체 (homozygote)로 정상 소견을 보였고, 태아에서는 AG 이형접합체 (heterozygote)로 AG형의 돌연변이 소견을 보여 이형접합형 연골무형성증으로 진단하였다 (Fig. 3).

분만 및 출생 직후 경과 : 산전 유전상담 결과, 임신을 유지하기로 하여 임신 37주 6일에 제왕절개 분만을 시행하였다. 분만 과정 중 태아 곤란증이나 양수 내 태변

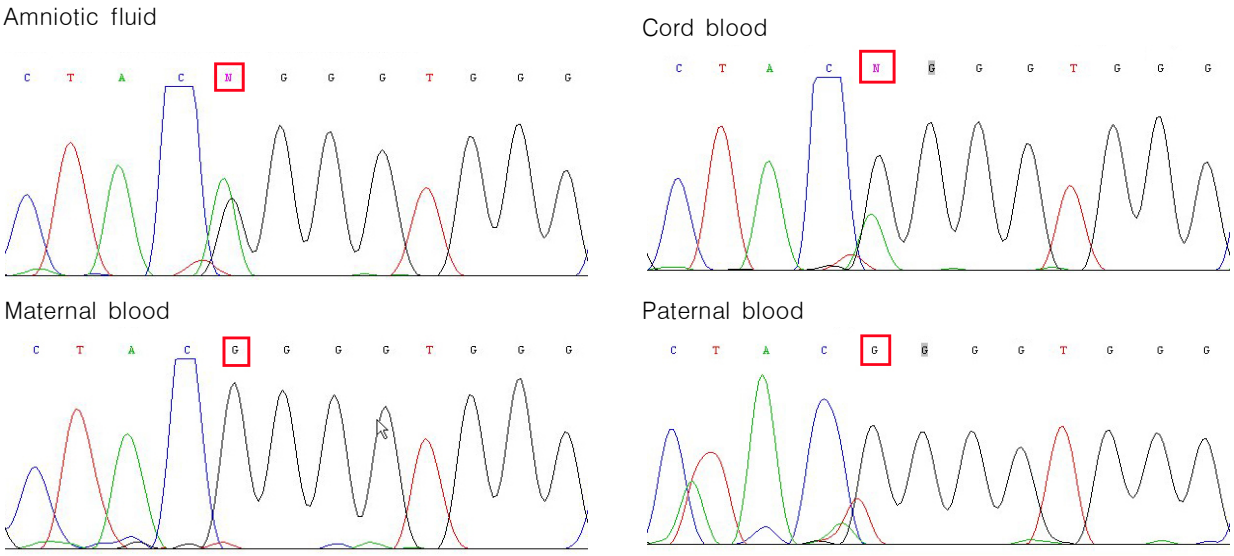

Fig. 3. The results of DNA sequencing with amniotic fluid, cord blood, maternal blood and paternal blood.

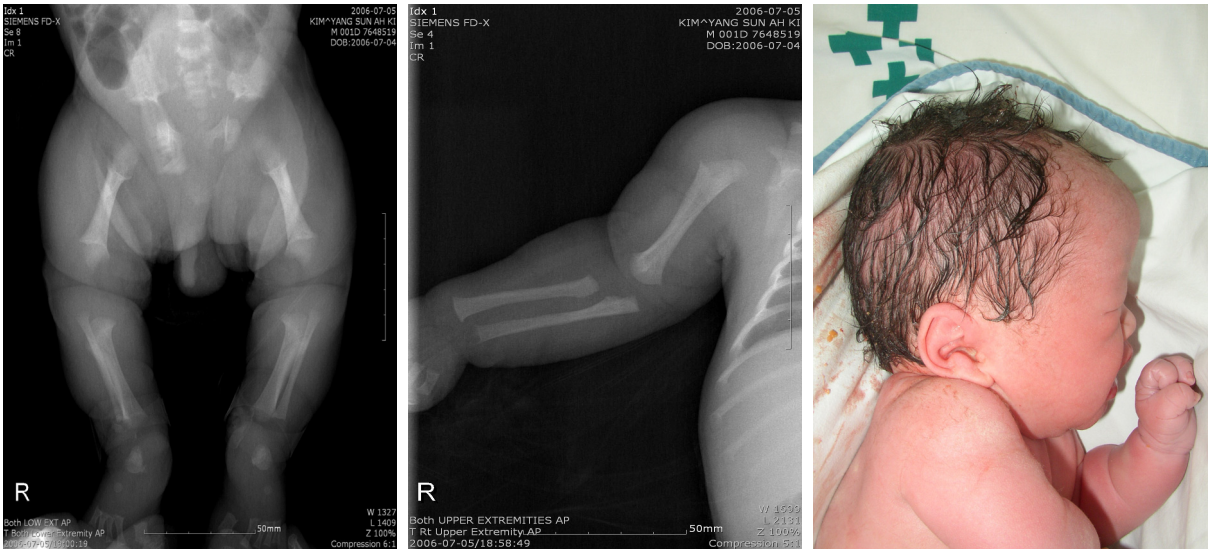

Fig. 4. Radiologic evaluation and photograph of the neonate showed rhizomelic micromelia, frontal bossing and depressed nasal bridge.

착색 소견 및 분만지연은 없었고, 1분/5분 아프가점수 8/9를 보인 3.28 kg의 생존 남아를 출산하였다. 신생아는 육안적인 관찰 소견 및 출생 직후 x-ray 검사 결과 연골무형성증에 합당한 소견을 보였으나 (Fig. 4), 그 외에는 특별한 문제없이 퇴원하였다.

고 찰

연골무형성증 (achondroplasia)은 가장 흔한 연골형성장애 (chondrodysplasia) 질환으로 상염색체 우성의 방식으로 유전되며 동형접합형과 이형접합형 연골무형성증이 있다. 동형접합형의 경우는 이형접합형에 비해 외형상 더 심한 임상양상을 보이며 뇌간 압박이나 호흡 장애 등으로 인해 생후 첫 1개월 이내 사망하는 치명적인 질환으로 알려져 있다.[3,4]

연골무형성증은 상염색체 우성 유전질환이지만, 질환의 약 75~90%는 새로운 돌연변이에 의해 나타난다.[2] 연골무형성증에서 돌연변이가 발생하는 유전자는 4번 염색체 단완에 위치한 FGFR3로서 Rousseau 등 (1994)[5]과 Shiang 등 (1994)[6]에 의해 밝혀졌으며, 이들은 연골무형성증 환자에서 이 유전자의 380번째 아미노산인 glycine이 arginine으로 치환되어 있음을 관찰하였다. 그리고 Bellus 등 (1995)이 혈연관계가 아닌 154명의 연골무형성증 환자를 대상으로 한 연구 결과 97%에서 FGFR3 gene의 1138번째 염기 서열인 G가 A 또는 C로 치환되어 있음을 관찰하였다.[7] 이후에 이러한 단일 돌연변이에 의해 중요한 신호 전달 통로가 규제 없이 활성화 되어 연골 성장판의 비정상적인 분화가 발생함으로써 연골무형성증이 발병한다는 가설을 Webster와 Donoghue가 발표하였다.[8] 이러한 단일 돌연변이의 관련성이 밝혀지면서 연골무형성증의 임상적 진단방법은 빠르게 발전하게 되었다.[1]

연골무형성증의 경우, 산전 초음파검사에서 태아 장골의 길이와 머리 크기가 불균형을 보일 때 질환을 의심해 볼 수 있다.[9] 그러나 태아 장골 길이가 짧은 초음파 소견만으로는 태아의 생존가능성이 있는 시기 이전에 확진이 어려우며,[9] 연골무형성증의 특징적인 초음파 소견인 전두부돌출 (frontal bossing)과 콧등함몰 (depressed nasal bridge)과 같은 얼굴기형 및 삼지창 손 (trident hand) 등의 소견들 역시 진단에 도움이 될 수는 있으나,[10] 초음파검사만으로는 여전히 산전 진단에 어려움이 있다. Mesoraca 등 (1996)에 의하면 초음파로 연골무형성증을 진단하였던 경우 임신 제 3삼분기에 진단되었던 경우가 대부분이었으며,[11] Huggins 등 (1999)[12]과 Doray 등 (2000)[13]도 산전 초음파로 연골무형성증의 진단이 가능할 수는 있으나, 확진하기가 어렵고 또한 진단이 늦어진다고 보고하였다. 한편, Modaff 등이 37명의 연골무형성증을 가진 영아를 대상으로 산전 초음파 진단 결과를 조사한 결과 가족력 있었던 9명에서는 산전 진단이 가능하였나, 가족력이 없었던 28명의 경우 57%에서는 초음파로 의심은 할 수 있었으나 확진은 어려웠고, 25%에서는 진단이 잘못되었다고 보고하였다.[14]

연골저형성증 (hypochondroplasia)은 상염색체 우성을 유전되며 FGFR3 gene의 이형접합체 돌연변이 (heterozygous mutation)과 관련되는 비교적 흔한 연골형성장애 (chondrodysplasia)이다.[15] 산전초음파 검사에서 근형부 사지단축 (rhizomelia), 경골 휨 (tibia bowing), 저신장, 척추앞굽음증 (lumbar lordosis) 등을 보이며 연골무형성증과 임상적, 방사선학적으로 유사하여 감별 진단에 어려움이 있다. 연골저형성증은 연골무형성증과 비교하여 초음파 검사에서 이상 소견의 정도가 경하며 특징적인 얼굴 기형이 동반되지 않는 것으로 구별되지만 초음파 검사로 감별 진단을 하기에 비특이적이다.[16] 연골무형성증은 대부분 FGFR3 gene의 돌연변이로 인하여 380번째 아미노산인 glysine이 arginine으로 치환되는 반면 연골저형성증은 다양한 형태의 FGFR3 gene의 돌연변이가 보고되었으며 이 중 약 70%에서 FGFR3 gene의 540번째 아미노산인 asparagine이 lysine으로, 1620번째 염기서열인 C가 A또는 G로 치환되어 있다.[17] 최근에 FGFR3 gene의 1138, 1139번째 염기인 GG가 모두 CC로 치환되는 이중 돌연변이 (double mutation)가 발견되어 연골저형성증의 임상증상이 연골무형성증과 유사하지만 증상이 다양하여 상대적으로 여러 가지 돌연변이가 관련될 것으로 추정되고 있다.[18] 이와 같은 연골형성장애의 발병 원인이 되는 유전자의 돌연변이가 밝혀진 이후로 제대혈을 이용하여 관

련 유전자의 염기 서열을 관찰함으로써 돌연변이 여부를 확인할 수 있는 분자유전학적 방법이 연골무형성증의 산전 진단 및 감별진단에 이용되어 왔으며 이로 인하여 질환의 확진이 가능하게 되었다.[11]

본 예는 임신 30주에 개인병원 정기진찰 초음파검사에서 대퇴골 길이가 짧게 측정되어 본원으로 전원 후 정밀초음파 시행 결과 전두부돌출 및 콧등함몰 등의 소견이 관찰됨으로써 연골무형성증이 의심되었던 환자로, 확진을 위해 태아의 제대혈에서 DNA를 추출하여 FGFR3 유전인자의 유전자부호 (codon) 380을 포함하는 부위를 중합효소 연쇄반응으로 증폭한 후 직접적인 염기순서분석 결과 1138번째 염기가 A로 치환되어 있음을 확인하였던 예이다. 돌연변이 형태는 이형접합형이었고, 이러한 결과를 바탕으로 산전유전상담을 시행한 결과 임신 유지를 결정하여 임신 37주 6일 제왕절개 분만으로 1분/5분 아프가점수 8/9의 3.28 kg 남아를 출산하였으며, 연골무형성증 진단 이외에는 특별한 문제없이 퇴원하였다.

본 저자들은 산전초음파에서 골이형성증이 의심되는 태아에서 분자유전학적 방법을 이용하여 연골무형성증을 진단하였다. 태아의 근골격계질환은, 특히 저위험군의 경우, 산전초음파만로는 확진이 어려운 경우가 많다. 그러므로, 분자유전학적 방법을 이용하여 유전자의 돌연변이를 확인함으로써 질환의 확진이 가능하다면, 조기 진단 및 산전 유전상담에 큰 도움이 될 것으로 사료된다.

참고문헌

1. Gooding HC, Boehm K, Thompson RE, Hadley D, Francomano CA, Biesecker BB. Issues surrounding prenatal genetic testing for achondroplasia. Prenat Diagn 2002; 22: 933-40.
2. Murdock JL. Achondroplasia-a genetic and statistical survey. Annals Human Genet 1970; 33: 227-44.
3. Rump P, Letteboer TG, Gille JJ, Torringa MJ, Baerts W, van Gestel JP, et al. Severe complications in a child with achondroplasia and two FGFR3 mutations on the same allele. Am J Med Genet A 2006; 140: 284-90.
4. Castiglia PT. Achondroplasia. J Pediatr Health Care 1996; 10: 180-2.
5. Rousseau F, Bonaventure J, Legeai-Mallet L, Pelet A, Rozet JM, Moroteaux P, et al. Mutations in the gene encoding fibroblast growth factor receptor-3 in achondroplasia. Nature 1994; 371: 252-4.
6. Shiang R, Thomson LM, Zhu YZ, Church DM, Fielder TJ, Bocian M, et al. Mutations in the transmembrane domain of the FGFR3 cause the most common genetic form of dwarfism, achondroplasia. Cell 1994; 78: 335-42.
7. Bellus GA, Hefferon TW, Ortiz de Luna RI, Hecht JT, Horton WA, Machado M, et al. Achondroplasia is defined by recurrent G380R mutations of FGFR3. Am J Hum Genet 1995; 56: 368-73.
8. Webster MK, Donoghue DJ. Constitutive activation of fibroblast growth factor receptor 3 by the transmembrane domain point mutation found in achondroplasia. EMBO J 1996; 15: 520-7.
9. Kurtz AB, Filly RA, Wapner RJ, Golbus MS, Rifkin MR, Callen PW, et al. In utero analysis of heterozygous achondroplasia: variable time of onsets detected by femur length measurements. J Ultrasound Med 1986; 5: 137-40.
10. Cordone M, Lituania M, Bocchino G, Passamonti U, Toma P, Camera G. Ultrasonographic features in a case of heterozygous achondroplasia at 25 weeks' gestation. Prenat Diagn 1993; 13: 395-401.
11. Mesoraca A, Pilu G, Perolo A, Novelli G, Salfi N, Lucchi A, et al. Ultrasound and molecular mid-trimester prenatal diagnosis of de novo achondroplasia. Prenat Diagn 1996; 16: 764-8.
12. Huggins MJ, Smith JR, Chun K, Ray PN, Shah JK, Whelan DT. Achondroplasia-hypochondroplasia complex in a newborn infant. Am J Med Genet 1999; 84: 396-400.
13. Doray B, Favre R, Viville B, Langer B, Dreyfus M, Stoll C. Prenatal sonographic diagnosis of skeletal dysplasias. A report of 47 cases. Ann Genet 2000; 43: 163-9.
14. Modaff P, Horton VK, Pauli RM. Errors in the prenatal diagnosis of children with achondroplasia. Prenat Diagn 1996; 16: 525-30.
15. Vajo Z, Francomano CA, Wilkin DJ. The molecular and genetic basis of fibroblast growth factor receptor 3 disorders: the achondroplasia family of skeletal dysplasias, Muenke craniosynostosis, and Crouzon syndrome with acanthosis nigricans. Endocr Rev. 2000 Feb; 21(1): 23-39.
16. Prinster C, Carrera P, Del Maschio M, Weber G, Maghnie M, Vigone MC et al. Comparison of clinical-radiological and molecular findings in hypochondroplasia. Am J Med Genet. 1998 Jan 6; 75(1): 109-12.
17. Cohen MM Jr. Some chondrodysplasias with short limbs: molecular perspectives. Am J Med Genet. 2002 Oct 15; 112(3): 304-13.
18. Santos HG, Almeida M, Fernandes H, Wilkie A. Clinical hypochondroplasia in a family caused by a heterozygous double mutation in FGFR3 encoding GLY380LYS. Am J Med Genet A. 2007 Feb 15; 143(4): 355-9.

「국문초록」

연골무형성증 (achondroplasia)은 난장이증 (dwarfism)의 가장 흔한 원인으로, 상염색체 우성 유전질환이다. 그런데, 연골무형성증의 약 80%는 4번 염색체에 위치한 섬유모세포 성장인자 수용체 3 (fibroblast growth factor receptor 3; FGFR3) 유전자의 새로운 돌연변이에 의해 발병한다. 태아의 근골격계질환은 초음파검사만으로는 산전진단이 어려운 경우가 있으며, 최근에는 분자유전학적 검사를 통해서 확진이 가능하게 되었다. 본 저자들은 최근에 임신 30주에 초음파검사에서 연골무형성증이 의심되어 확진을 위해 태아의 제대혈을 이용하여 FGFR3 (fibroblast growth factor receptor 3) 유전자의 돌연변이를 확인한 증례를 경험하였기에 간단한 문헌고찰과 함께 보고하는 바이다.

중심단어: 연골무형성증, 산전진단, 초음파검사, 섬유모세포 성장인자 수용체 3