

Rhizomelic Chondrodysplasia Punctata I형 1례

인하대학교 의과대학 소아과학교실, 서울 의과학연구소*

김달현 · 권영세 · 전용훈 · 홍영진 · 손병관 · 윤혜란*

A Case of Rhizomelic Chondrodysplasia Punctata Type I

Dal Hyun Kim, M.D., Young Se Kwon, M.D., Yong Hoon Jun, M.D.
Young Jin Hong, M.D., Byoung Kwan Son, M.D. and Hye Ran Yoon, Ph.D.*

*Department of Pediatrics, College of Medicine, Inha University, Incheon,
Seoul Clinical Laboratory*, Seoul, Korea*

Rhizomelic chondrodysplasia punctata(RCDP) is a rare autosomal recessive disorder clinically characterized by symmetrical shortening of the proximal limbs, contractures of joints, a typical dysmorphic face, cataracts, and ichthyosis. Patients with RCDP can be subdivided into three subgroups based on biochemical analysis and complementation studies. RCDP type I results from mutations in the PEX7 gene encoding the peroxisomal targeting signal type II(PST2) receptors and presents with both a defect in plasmalogen biosynthesis and phytanic acid oxidation. RCDP type II is deficient in the activity of dihydroxyacetonephosphate acyltransferase(DHAP-AT). RCDP type III is deficient in alkyl-dihydroxyacetonephosphate synthase(alkyl-DHAP). We report a case of RCDP type I which was confirmed with biochemical study, fibroblast culture, and gene study. (*J Korean Pediatr Soc* 2002;45:1585-1590)

Key Words : Rhizomelic chondrodysplasia punctata, Biochemical study, Fibroblast, Gene

서 론

Rhizomelic형 점상 연골 이영양증(Rhizomelic chondrodysplasia punctata, RCDP)은 임상적으로 사지 근 위부의 대칭적인 단축, 관절의 구축, 특징적인 얼굴의 이형성과 백내장 그리고 피부의 홍반성 낙설을 보인다. 상염색체 열성유전을 하며 전형적인 RCDP는 심한 성장 장애, 정신지체가 동반되며 호흡기나 중추 신경계의 합병증으로 대개 1년 이내에 사망한다. RCDP는 생화학적 분석과 상보성 연구(complementation studies)에 의해 세가지 형으로 구분되는데, PEX7 유

전자의 돌연변이에 의한 plasmalogen 생성과 phytanic acid 산화장애가 동반되는 I형과 plasmalogen 생성에 관여하는 효소인 dihydroxyacetone phosphate acyltransferase(DHAP-AT) 장애로 발생하는 II형, alkyl-dihydroxyacetone phosphate synthase 효소이상으로 plasmalogen 생성이 감소하는 III형으로 나눌 수 있다. 저자들은 패혈증과 선천성 기형 의심하에 입원한 환아에서 생화학적 분석과 섬유아세포를 이용한 유전자 검사와 적혈구 plasmalogen 측정에 의해 확진된 RCDP I형 1례를 경험하였기에 문헌 고찰과 함께 보고하는 바이다.

증 례

환 아 : 김○○ 아기, 생후 4일, 남아

접수 : 2002년 6월 19일, 승인 : 2002년 7월 27일
책임저자 : 권영세, 인하의대병원 소아과
Tel : 032)890-2843 Fax : 032)890-2844
E-mail : ysped@inha.ac.kr

주소 : 3일간 구토와 복부팽만 및 안면 형태 이상
현병력 : 환아는 27세의 산모로부터 제태기간 36주에 체중 2.6 kg으로 제왕 절개 분만되었다. 출생직후 우는 것이 약하고 안면 이형성증과 상지 근위부 단축이 있었고, 출생 후 3일 동안 구토와 복부 팽만이 동반되어 수유량의 증가가 미약하였다. 생후 4일째 피부에 반상 반점 얼룩이 있어 개인병원에서 전원되었다.

가족력 : 첫째로 출생한 환아의 형이 출생 직후 원인 미상으로 사망하였고 6세 된 누이는 건강하였으며, 다른 가족력상 특이 사항은 없었다. 근친 결혼의 가족력은 없었다.

임신력 : 임신 중 산모는 특기할 만한 병력이나 약물 복용 또는 방사선에 노출된 기왕력은 없었다.

진찰 소견 : 입원 당시 환아의 체중은 2.5 kg(3 백분위수 미만), 신장 42.5 cm(3 백분위수 미만), 두위 29.5 cm(3 백분위수 미만)이었다. 활력징후는 심박동수 140회/분, 호흡수 46회/분, 체온은 36.5°C였다. 특징적인 얼굴 형태인 이마는 튀어 나왔고 양안격리, 콧등의 함몰, 낮은 귀, 긴 인중이 관찰되었고 목은 짧은

편이었다(Fig. 1). 청진상 호흡음은 정상이었고 심음은 규칙적이었으나 좌흉골연 2번째 늑골간에서 수축기 박출성 잡음이 3/6정도로 청취 되었다. 복부는 팽만되어 있었으나 간비종대는 없었다. 상완골과 대퇴골은 근위부의 대칭적인 단축이 있었다. 양 손에서 굴지증(camptodactyly)이 있었고 양측 고관절의 구축과 심한 내전 장애와 왼쪽 발의 외전 장애가 있었다. 피부에서 홍반성 낙설은 관찰되지 않았다.

검사 소견 : 말초 혈액 검사상 혈액소 14.7 g/dL, 헤마토크리트 43.7%, 백혈구수 4,900/mm², 혈소판수 45,000/mm²이었다. C-반응 단백 검사와 모든 배양 검사는 음성이었다. 동맥혈 검사상 pH 7.32, pCO₂ 43 mmHg, pO₂ 66 mmHg, HCO₃⁻ 21.8 mmol/L, base excess -4.3 mmol/L, SaO₂ 91.8%이었다. Dimethylacetals(DMA)로 측정된 적혈구의 plasmalogen은 C16:0 DMA/C16:0 지방산은 0.001(정상치; 0.051-0.090)로 감소되었고, C18:0 DMA/C18:0 지방산은 0.001(정상치; 0.137-0.255)로 감소되었다(Table 1). 전체 장쇄 지방산과 가지쇄 지방산의 측정에서는 C26:0은 0.130 µg/mL(정상치; 0.22±0.08), C22:0은 12.68 µg/mL(정상치; 16.14±3.77), C24:0은 10.01 µg/mL(정상치; 13.34±3.78), C24/C22 0.789(정상치; 0.84±0.08), C26/C22 0.010(정상치; 0.01±0.01)로 정상 범위였으나, phytanic acid는 3.585 µg/mL(정상치; 0.80±0.40), pristanic acid는 1.397 µg/mL(정상치; 0.31±0.41)로 증가 되었다(Table 2). 염색체 검사



Fig. 1. Photographs of patient show prominent forehead, depressed bridge of nose, hypertelorism, short neck, and shortening of proximal limbs(A, B).

Table 1. Measurement of Red Blood Cell Plasmalogens as Dimethylacetals(DMA)

	C16:0 DMA/ C16:0 Fatty acid (range)	C18:0 DMA/ C18:0 Fatty acid (range)
Normal controls (N=250)	0.051-0.090	0.137-0.255
Zellwegers (0-6months)	0.001-0.025	0.001-0.050
Neonatal ALD* (0-6months)	0.010-0.045	0.020-0.100
RCDP [†]	0.001-0.025	0.001-0.050
Patient	0.001	0.001

*ALD : Adrenoleukodystrophy

[†]RCDP : Rhizomelic chondrodysplasia punctata [Measurement of RBC Plasmalogens as Dimethylacetals(DMA) performed at The Kennedy Krieger center in USA]

Table 2. Plasma Total Lipid Very Long Chain and Branched Fatty Acids

	Normal control (mena ± SD)	ALD Hemizyote	ALD Heterozyote	Zellweger syndrome	Patient
C26:0 $\mu\text{g/mL}$	0.22 ± 0.08	1.18 ± 0.53	0.70 ± 0.40	3.31 ± 1.63	0.130
C26:1 $\mu\text{g/mL}$	0.12 ± 0.05	0.19 ± 0.05	0.12 ± 0.05	1.55 ± 0.55	0.199
Phytanic Acid $\mu\text{g/mL}$	0.80 ± 0.40	0.80 ± 0.40	0.80 ± 0.40	2.35 ± 1.18	3.585
Pristanic Acid $\mu\text{g/mL}$	0.31 ± 0.41	0.31 ± 0.41	0.31 ± 0.41	0.42 ± 0.39	1.397
C22:0 $\mu\text{g/mL}$	16.14 ± 3.77	16.86 ± 3.28	23.33 ± 3.60	6.37 ± 4.03	12.68
C24:0 $\mu\text{g/mL}$	13.34 ± 3.78	25.12 ± 4.83	25.43 ± 6.04	12.41 ± 4.66	10.01
C22:1w9 $\mu\text{g/mL}$	0.47 ± 0.20	0.47 ± 0.20	0.47 ± 0.20	0.69 ± 0.16	0.681
C24/C22	0.84 ± 0.08	1.49 ± 0.45	1.09 ± 0.34	1.95 ± 0.42	0.789
C26/C22	0.01 ± 0.01	0.07 ± 0.04	0.03 ± 0.02	0.52 ± 0.24	0.010

[Measurement of VLCFA and phytanic acid performed at The Kennedy Krieger center in USA]



Fig. 2. Radiologic finding shows shortening in the metaphyseal region of the humerus.

상 46, XY의 남아였고 PEX7 유전자의 변이가 있었다.

방사선 소견 : 상완골과 대퇴골의 근위부에서 연골 이형성이 관찰되었고 석회침착은 없었다(Fig. 2). 흉부 방사선 사진에서 심비대는 없었다. 척추 측면 사진에서 척추체의 관열상(coronal cleft)는 없었다. 뇌 초음파와 뇌 자기공명 촬영에서는 시상부위에 석회화가 관찰되었고 다른 이상소견은 없었다. 심초음파에서 팔로 4정이 관찰되었다.

치료 및 경과 : 환아는 한달간 입원 치료 후 수유량 증가하고 전신상태가 호전되어 퇴원하였으며 외래에서 시행한 안과 검진에서 양안의 백내장이 관찰되었다. 생후 6개월에 반복적인 호흡기 감염으로 사망하였다.

고 찰

RCDP는 상염색체 열성유전 질환으로 유리질 연골 내의 점상 석회화, 왜소증, 백내장과 관절 구축으로 인한 다발성 기형이 특징적이며 임상적으로 근위부 사지의 단축, 특징적인 얼굴형태인 양안격리, 콧등의 함몰, 피부의 홍반성 낙설이 존재하고 청력소실, 간비대 등이 동반 될 수 있다¹⁻³⁾. 방사선적으로는 척추체의 관열상이 나타나고 골간단(metaphysis)의 확장과 점상 석회화가 나타난다. 치명적이어서 보통 생후 1년을 못 넘기는 것으로 알려져 있지만, Wardinsky 등⁴⁾은 5년까지 생존한 경우를 보고하였고, 몇몇 경우에는 10대와 20대까지 생존하였다는 보고도 있다. 1985년 Heyman 등¹⁾이 RCDP 환자에서 plasmalogen 생성 장애와 phytanic acid가 축적되는 것으로 이 질환이 과산화소체 질환임을 밝혔다. 과산화소체는 막에 부착된 0.2-0.5 μm 크기의 구조물로 내부 구조물과 DNA가 없으며 적혈구를 제외한 모든 포유 동물의 세포와 조직에서 발견된다. 과산화소체의 기능은 지방산을 β -산화시키고 plasmalogen과 담즙산 생성, 그리고 phytanic acid 산화에 관여한다. 또한 H_2O_2 대사의 주요한 장소이다. 과산화소체 장애는 크게 3군으로 분류할 수 있다. 첫째, 과산화소체가 형성이 안되었거나 전체적인 수가 감소된 경우로 Zellweger 증후군이 대표적이다⁵⁾. 둘째, 과산화소체는 형성되어 있으나 여러 가지 기능이 소실되어 있는 경우로 RCDP가 있다. 셋째, 한가지 과산화소체의 기능이 소실되어 있는 질환으로 반성 유전 부신백질 이영양증이 있다⁶⁾. RCDP는 다양한 효소의 결핍과 유전자 변이에 의해 발생하는

과산화소체 장애이다. RCDP는 생화학적 분석과 complementation studies에 의해 세가지 형으로 구분된다. RCDP I형은 과산화소체(peroxisomal) targeting signal type 2를 암호화하는 PEX7 유전자의 돌연 변이로 발생하며⁷⁻¹¹⁾, 결과적으로 plasmalogen생성과 phytanic acid 산화 장애가 발생한다. RCDP II형은 plasmalogen 생성에 관여하는 효소인 dihydroxyacetonephosphate acyltransferase(DHAP-AT) 장애로 발생한다^{2, 12-14)}. RCDP III형은 alkyl-dihydroxyacetonephosphate synthase 효소 이상으로 plasmalogen 생성이 감소한다^{2, 15, 16)}. RCDP II와 III형은 plasmalogen 생성은 감소하지만 phytanic acid와 3-ketothiolase의 생산 과정은 정상이다. II 또는 III형 환자의 전형적인 표현형을 보이는 것은 RCDP의 발병과정은 단지 plasmalogen의 형성 결핍에 의하여 결정된 것을 암시한다. RCDP II와 III형은 임상적으로 RCDP I형과 비슷하며 심각한 발육장애, 근위 사지부위의 단축과 백내장 등이 생길 수 있다. 본 증례에서 환아는 안면 이형성, 사지 근위부의 단축, 하지 관절의 구축, 굴지증, 백내장이 동반되어 있었다.

피부에서 홍반성 낙설은 없었으며 척추 측면 방사선 사진에서 척추의 관열상은 없었다. Motley 등¹¹⁾이 RCDP I형 환자 78명을 대상으로 시행한 PEX7 유전자 돌연변이 검사(mutation spectrum)에서 L292X의 무의미 돌연변이(nonsense mutation)이 52%로 가장 많았고 그 다음이 A218 과오 돌연변이(missense mutation)로 12%였으며 Braverman 등¹⁷⁾이 보고한 49%, 6%로 비슷한 결과를 보였다. 본 증례는 PEX7 유전자의 돌연변이로 plasmalogen 생성 장애와 phytanic acid가 축적되고 다양한 임상 증상을 보인 전형적인 형태의 과산화소체 질환이었다. Plasmalogen이 증가하는 대표적인 질환으로 과산화소체 생성 장애와 관련된 Zellweger 증후군이 있다. Zellweger 증후군은 특징적인 얼굴 형태로 넓은 이마, 저형성 안와상 융선, 심한 근 무력증, 간종대, 수유곤란과 성장장애를 보인다. RCDP와는 달리 점상 석회화가 슬개골과 골반골절구에서 관찰된다. 생화학적으로 과산화소체가 존재하지 않거나 수가 감소되어 있어, plasmalogen 생성 장애, 장쇄지방산(very long chain fatty acid, VLCFA)과 phytanic acid 대사 장애로 plasmalogen이 감소되어 있고, VLCFA와 phytanic acid, 그리고 담즙산 중간 산물이 축적된다. Phytanic acid는 주

로 음식을 섭취함으로써 얻어진다. 생선과 동물성 지방으로부터 일부 섭취하고 주로는 체내에서 phytanic acid로 전환되는 phytol을 채소로부터 얻게 된다^{18, 19)}. 과산화소체 대사 장애 중 phytanic acid가 증가하는 질환으로는 영아형 Refsum 병, 신생아형 부신백질이영양증, Zellweger 증후군 등이 있다. 영아형 Refsum 병은 발달장애, 진행성 색소성 망막병증, 감각 신경성 청력소실이 동반되는 증후군이다. Zellweger 증후군에서와 같이 적혈구 plasmalogen은 감소되고 phytanic acid, VLCFA 등은 증가한다. 임상적으로는 Zellweger 증후군과 다르지만 섬유아세포를 이용한 상보성(complementation) 연구로 경한 형태의 Zellweger증후군이 밝혀졌다. 신생아 부신백질이영양증은 성염색체열성 부신백질이영양증과 중추신경계와 부신손상을 동반하고 생화학적인 이상이 비슷하지만 상염색체열성으로 유전된다는 점에 차이가 있다. 신생아 부신백질이영양증은 출생시에 심한 근력 저하를 보이며 신생아기를 전후하여 간대성근경련이 동반된다. 안면 이형성은 midfacial hypoplasia, 내피 체안각 등이 동반된다. 성장장애와 안구진탕, 색소성 망막병증, 시신경 위축이 대부분의 환아에서 관찰된다. 신낭종과 점상연골 석회화는 동반되지 않는다. 생화학적으로 phytanic acid 와 VLCFA가 증가되어 있다.

Non-rhizomelic형인 Conradi-Hunermann형 연골 이형성증은 증상이 rhi-zomelic형 보다 경하고 대개 상염색체 우성 유전을 한다. Rhizomelic형보다 증세가 경하고 사지의 단축은 비대칭적이며 근위부 단축은 나타나지 않는다. 일부에서 백내장이 관찰되고 지능장애는 없다. 그외 점상 연골 이형성증은 선천성 풍진 증후군, 18-삼염색체, 선천성감각신 기능 저하증에도 나타날 수 있다.

RCDP의 치료는 특별한 것이 없으며 초기에 진단하여 적절한 대증 요법과 감염을 예방하는 것이 필요하다. 생존아는 심한 성장장애, 정신 박약, 경련, 수유 장애를 보이며 잦은 감염에 이환되고 대부분 호흡기와 중추 신경계 합병증으로 생후 1년 이내에 사망한다. 일년 이상 생존한 환아들을 추적 관찰하였을 때 강직성 사지마비, 정신 지체, 경련, 반복적인 중이염과 폐렴이 동반되었고 간질로 진단된 환아들은 뇌파검사서 이상소견이 확인되었고 컴퓨터 전산화 단층촬영과 자기공명 촬영에서 대뇌피질의 위축이 있었지만 이량이나 수초탈락은 관찰되지 않았다^{20, 21)}. RCDP를

산전에 진단할 수도 있는데, Hertzberg 등²²⁾은 심한 사지의 단축으로 골단의 조기 골화와 점상석회화가 동반시 산전에 초음파를 이용한 진단이 가능하다고 하였고, Hoefler 등²³⁾은 임신 초기와 중기에 용모막을 생검 배양하여 측정한 plasmalogen과 phytanic acid 를 측정함으로써 RCDP를 산전에 진단할 수 있다고 하였다.

신생아 시기에 안면 이형성증, 피부의 홍반성 낙설, 사지의 근위부 단축이 관찰될 경우 과산화소체 장애로 생기는 질환인 RCDP를 의심하여 검사하는 것이 필요하며 특히, 조기 진단은 다음 출산이나 다음 세대에 대한 유전상담을 위해서라도 필수적으로 이루어져야 한다.

요 약

저자들은 신생아 시기에 얼굴의 이형성과 사지 근위부 단축으로 입원한 환아에서 생화학검사, 유전자 검사, 섬유아세포 배양으로 국내 최초로 확진된 RCDP 1형 1례를 보고하는 바이다.

참 고 문 헌

- 1) Heymans HS, Oorthuys JW, Nelck G, Wanders RJ, Schutgens RB. Rhizomelic chondrodysplasia punctata: another peroxisomal disorder. *N Engl J Med* 1985;313:187-8.
- 2) Poulos A, Sheffield L, Sharp P, Sherwood G, Johnson D, Beckman K, et al. Rhizomelic chondrodysplasia punctata: clinical, pathologic, and biochemical findings in two patients. *J Pediatr* 1988;113:685-90.
- 3) Hoeffler G, Hoefler S, Watkins PA, Chen WW, Moser A, Baldwin V, et al. Biochemical abnormalities in rhizomelic chondrodysplasia punctata. *J Pediatr* 1988;112:726-33.
- 4) Wardinsky TD, Pagon RA, Powell BR, McGillivray B, Stephan M, Zonana J, et al. Rhizomelic chondrodysplasia punctata and survival beyond one year: a review of the literature and five case reports. *Clin Genet* 1990;38:84-93.
- 5) Goldfischer S, Moore CL, Johnson AB, Spiro AJ, Valsamis MP, Wisniewski HK, et al. Peroxisomal and mitochondrial defects in the cerebro-hepato-renal syndrome. *Science* 1973;182:62-4.
- 6) Lazarow PB, Moser HW. Disorders of peroxisome biogenesis. In: Scriver CR, Beaudet AK,

- Sly WS, Valle D, editors. *The metabolic basis of in-herited disease II*, 7th ed. New York: McGraw Hill, 1989;2287-324.
- 7) Motley AM, Hetteema EH, Hogenhout EM, Brites P, ten Asbroek AL, Wijburg FA, et al. Rhizomelic chondrodysplasia punctata is a peroxisomal protein targeting disease caused by a non-functional PTS2 receptor. *Nat Genet* 1997;15:377-80.
- 8) Braverman N, Steel G, Obie C, Moser A, Moser H, Gould SJ, et al. Human PEX7 encodes the peroxisomal PTS2 receptor and is responsible for rhizomelic chondrodysplasia punctata. *Nat Genet* 1997;15:369-76.
- 9) Purdue PE, Skoneczny M, Yang X, Zhang JW, Lazarow PB. Rhizomelic chondrodysplasia punctata, a peroxisomal biogenesis disorder caused by defects in Pex7p, a peroxisomal protein import receptor. *Neurochem Res* 1999;24:581-6.
- 10) Shimosawa N, Suzuki Y, Zhang Z, Miura K, Matsumoto A, Nagaya M, et al. A novel non-sense mutation of the PEX7 gene in a patient with rhizomelic chondrodysplasia punctata. *J Hum Genet* 1999;44:123-5.
- 11) Motley AM, Brites P, Gerez L, Hogenhout E, Haasjes J, Benne R, et al. Mutational spectrum in the PEX7 gene and functional analysis of mutant alleles in 78 patients with rhizomelic chondrodysplasia punctata type 1. *Am J Hum Genet* 2002;70:612-24.
- 12) Clayton PT, Eckhardt S, Wilson J, Hall CM, Yousuf Y, Wanders RJ, et al. Isolated dihydroxyacetonephosphate acyltransferase deficiency presenting with developmental delay. *J Inherit Metab Dis* 1994;17:533-40.
- 13) Hebestreit H, Wanders RJ, Schutgens RB, Espeel M, Kerckaert I, Roels F, et al. Isolated dihydroxyacetonephosphate-acyl-transferase deficiency in rhizomelic chondrodysplasia punctata: clinical presentation, metabolic and histological findings. *Eur J Pediatr* 1996;155:1035-9.
- 14) Barr DG, Kirk JM, al Howasi M, Wanders RJ, Schutgens RB. Rhizomelic chondrodysplasia punctata with isolated DHAP-AT deficiency. *Arch Dis Child* 1993;68:415-7.
- 15) de Vet EC, van den Bosch H. Alkyl-dihydroxyacetonephosphate synthase. *Cell Biochem Biophys* 2000;32:117-21.
- 16) de Vet EC, Ijlst L, Oostheim W, Wanders RJ, van den Bosch H. Alkyl-dihydroxyacetonephosphate synthase. Fate in peroxisome biogenesis disorders and identification of the point mutation underlying a single enzyme deficiency. *J Biol Chem* 1998;273:1296-301.

- 17) Braverman N, Steel G, Lin P, Moser A, Valle D. PEX7 gene structure, alternative transcripts, and evidence for a founder haplotype for the frequent RCDP allele L292ter. *Genomics* 2000;63:181-92.
 - 18) Verhoeven NM, Wanders RJ, Poll-The BT, Saudubray JM, Jakobs C. The metabolism of phytanic acid and pristanic acid in man: a review. *J Inher Metab Dis* 1998;21:697-728.
 - 19) Stokke O, Skjeldal OH, Hoie K. Disorders related to the metabolism of phytanic acid. *Scand J Clin Lab Invest* 1986;184:3-10.
 - 20) Lenti C, Paganoni P, Sangermani R. Rhizomelic chondrodysplasia punctata: 16-year follow-up of a child from birth. *Ital J Neurol Sci* 1991;12:469-73.
 - 21) Wardinsky TD, Pagon RA, Powell BR, McGilivray B, Stephan M, Zonana J, et al. Rhizomelic chondrodysplasia punctata and survival beyond one year: a review of the literature and five case reports. *Clin Genet* 1990;38:84-93.
 - 22) Hoefler S, Hoefler G, Moser AB, Watkins PA, Chen WW, Moser HW. Prenatal diagnosis of rhizomelic chondrodysplasia punctata. *Prenat Diagn* 1988;8:571-6.
 - 23) Hertzberg BS, Kliewer MA, Decker M, Miller CR, Bowie JD. Antenatal ultrasonographic diagnosis of rhizomelic chondrodysplasia punctata. *J Ultrasound Med* 1999;18:715-8.
-