

## Trisomy 9 Mosaicism 1례

전남대학교 의과대학 소아과학교실, 서남대학교 의과대학 소아과학교실\*

김영옥 · 박천학\* · 최익선 · 김현정 · 조창이 · 최영륜

### A Case of Trisomy 9 Mosaicism

Young Ok Kim, M.D., Chun Hak Park, M.D.\*, Ic Sun Choi, M.D., Hyun Jung Kim, M.D.  
Chang Yee Cho, M.D. and Young Youn Choi, M.D.

Department of Pediatrics, Chonnam National University Medical School,  
Department of Pediatrics\*, Seonam University Medical School, Gwangju, Korea

Trisomy 9 mosaic syndrome is a rarely reported chromosomal abnormality with high incidence of intrauterine growth retardation and perinatal death. Even a baby lives, he has severe mental retardation and significant malformations. The incidence and severity of malformations and mental retardation correlate with the percentage of trisomic cells in the different tissues. The characteristic craniofacial abnormalities are narrow bifrontal diameter, up-slanted and short palpebral fissures, a prominent nasal bridge with a short root, a prominent lip covering a receding lower lip, low-set, posteriorly rotated, and misshapen ears. Ventricular septal defect is a main cardiac abnormality. Bony hypoplasia and dislocated hips have been frequently reported. Central nervous system, hepatobiliary, gastrointestinal and genitourinary abnormalities also had been reported. The authors report a baby who had characteristic abnormalities of trisomy 9 mosaicism with narrow temples, up-slanted palpebral fissures, a bulbous nose, thin and protruding upper lip, low set and malformed ears, hyperextended wrist and overlapping fingers. Cytogenetic analysis performed to confirm the chromosomal abnormality revealed trisomy 9, low level mosaic type. (*J Korean Pediatr Soc* 2003;46:597-601)

**Key Words :** Trisomy 9 mosaicism, Craniofacial anomaly

### 서 론

Trisomy 9 mosaicism은 자궁내 발육 지연과 사산, 높은 주산기 사망을 초래하는 염색체 이상으로 생존한 환아에서 심각한 운동과 지능 지체를 보인다<sup>1-3)</sup>. 또한 각 기관의 기형을 동반하는데, 기형의 정도는 각 조직에서 삼수성 세포(trisomic cell)가 차지하는 비율에 따라 결정된다<sup>4, 5)</sup>. Trisomy 9 mosaicism은 안면 기형으로 소두증, 소악증, 좁은 관자놀이, 돌출된 후두, 두터운 콧날과 넓은 코, 낮은 위치한 귀, 깊게 끼진 눈, 작은 안검열, 물고기형의 입 등을<sup>1-3)</sup>, 심기형으로 심실 증격 결손<sup>6)</sup>, 골격계 기형으로 고관절 탈구와 골형성 부진, 그 외 비뇨 생식기 기형, 중추 신경계 기형<sup>1-3)</sup> 및 위장관계 이상<sup>2, 7)</sup> 등을 동반한다.

Trisomy 9 mosaicism은 매우 드문 증후군으로 1973년 Haslam 등<sup>8)</sup>에 의해 처음 보고되었고, 국내에서는 1998년 전 등<sup>9)</sup>의

trisomy 9 syndrome 1례 보고가 있었지만, mosaicism은 2001년 김 등<sup>10)</sup>에 의해 ‘Smith-Lemli-Opitz 증후군으로 오인되었던 trisomy 9 mosaicism’이 처음으로 보고된 바 있다.

저자들은 호흡 곤란을 주소로 내원한 재태 연령 40주, 출생 체중 2,650 g의 저출생 체중아에서, 비대칭형 자궁내 발육 지연, 좁은 관자놀이, 후두골 돌출, 낮은 머리선, 작은 안검열의 외상 방 경사, 깊고 끼진 눈, 두터운 콧날, 물고기형의 입, 소악증, 높은 구개궁, 낮은 귀, 넓은 유두 간격, 과신전된 손목, 특이한 손발 모양이 관찰되어 염색체 검사를 실시한 결과 trisomy 9, low level mosaic type으로 판명된 1례를 경험하였기에 보고하는 바이다.

### 증 례

**환 아 :** 최○○자, 여아

**주 소 :** 호흡곤란

**출생력 :** 개인 병원에서 재태 연령 40주에 유도 분만으로 출생하였으며 출생 체중은 2,650 g으로 저출생 체중아였다.

접수 : 2003년 1월 24일, 승인 : 2003년 4월 4일

책임저자 : 최영륜, 전남대학교병원 소아과

Tel : 062)220-6646 Fax : 062)222-6103

E-mail : yychoi@chonnam.ac.kr

**산모 병력** : 임신 중 방사선 조사, 약물 복용, 발열성 질환이나 기타 특이한 질환은 없었으나, 임신 제 3기에 자궁내 발육 지연이 발견되었다.

**가족력** : 두 번째 아이로, 첫 번째 남자는 정상 질식 분만 후 정상 발달 소견을 보였다. 부모의 가계에서는 자연 유산, 염색체 이상이나 유전성 질환 등은 없었고 이를 의심케 하는 외형상의 이상 소견도 없었다.

**현병력** : 출생 직후부터 호흡 곤란 소견을 보였으며, 자발 호흡이 약해 출생 당일 기관 삽관 후 본원으로 이송되었다.

**진찰 소견** : 환아 입원 당시 이학적 소견상 체중 2,650 g(10 백분위수 이하), 신장 52 cm(75-90 백분위수), 두위 32.5 cm(75-90 백분위수), ponderal index 1.9로 비대칭형 발육 지연이었다. 머리 모양은 대칭적이었고 관자놀이는 좁았으며, 후두골 돌출, 산류, 낮은 머리선, 작은 안검열의 외상방 경사, 깊고 꺼진 눈, 양측 상안검의 연어반, 두터운 콧날, 물고기 모양의 입, 소악 증, 높은 구개궁, 낮은 귀, 넓은 유두 간격, 흡기시 흉벽 함몰, 사지의 근력 감소, 과신전된 손목, 집게 손가락이 가운데 손가락 위에, 다섯째 손가락이 넷째 손가락 위에 덮인 손 모양, 발바닥이 배 같이 생긴 침족이 관찰되었다(Fig. 1). 심폐 청진상 우측 폐야에서 호흡음이 감소되어 있었고, 흡기시 천명과 수포음이 들렸다. 양쪽 폐에서 짧은 수축 중기 심잡음이 청진되었고, 우측 제 2 늑간에서는 강도 1-2의 수축기 구출성 심잡음이 청진되었다. 내원 2일째 기관 발관 후 높고 날카로운 울음소리를 들을 수 있었다.

**검사 소견** : 내원 당일 혈액학적 검사상 백혈구  $9,400/\text{mm}^3$ (중성구 65.8%, 림프구 29.2%), 혈색소 15.7 g/dL, 혈소판  $87,000/\text{mm}^3$ 으로 혈소판이 감소되어 있었다. 내원 이틀째 전해질은  $\text{Na}^+$  139 mEq/L,  $\text{K}^+$  3.1 mEq/L,  $\text{Cl}^-$  106 mEq/L이었고, 총단백/알부민 4.7/3.2 mg/dL, 혈중 요소 질소 7.7 mg/dL, 크레아티닌 0.5 mg/dL, AST 25 U/L, ALT 14 U/L이었고 C-반응 단백질은 0.347 mg/dL으로 정상이었으나 제 4병일째 1.96 mg/dL으로 상승되었다. 혈청 TORCH 검사상 음성이었고, 혈액과 소변, 기관 내 튜브, 제대 동맥 및 제대정맥 카테테르에서 배양된 균은 없었다.

**방사선학적 소견** : 전원시 흉부 방사선 촬영상 기종격과 기흉이 존재하였으나, 다음날 호전되었다. 내원 6일째 호흡 곤란이 심해져 다시 기관 삽관하였고, 우상엽 무기폐와 양폐야에 망상형 폐침윤이 보였다.

**두부 초음파** : 좌측 상의하 낭종, 우측 뇌실내 출혈이 관찰되었다(Fig. 2).

**심장 초음파** : 중등도 삼첨판 역류, 중등도 폐동맥 고혈압, 난원공 개존 또는 이차공 심방 중격 결손이 발견되었다.

**신장 초음파** : 신 발육부전, 낭포성 신이형성, 신피질 소낭종(microscopic cortical cyst) 등의 이상 소견은 없었다.

**말초혈액 세포유전학적 검사** : 말초 혈액으로부터 배양되어 얻어진 분열세포 70개를 분석한 결과 47,XX,+9[7]/46,XX[63]의 trisomy 9, low level mosaic type 이었다(Fig. 3).

**치료 및 경과** : 환아는 폐혈증, 흡인성 폐렴으로 진단되어 항



**Fig. 1. (A)** General appearance of the patient demonstrates narrow temples, small palpebral fissures, deeply set eyes, microphthalmia, slit-like nostrils, bulbous nose, thin & protruding upper lip, hyperextended wrist and overlapping fingers. **(B)** Lateral view of face more apparently shows prominent occiput, low set and malformed ears, retromicrognathia, and up-slanting palpebral fissures.

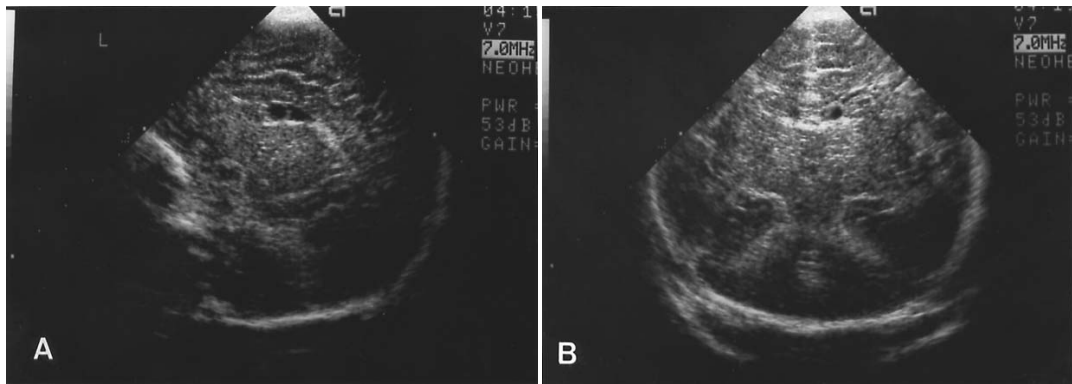


Fig. 2. Head ultrasonography reveals left subependymal cyst in sagittal view (A) and coronal view (B).

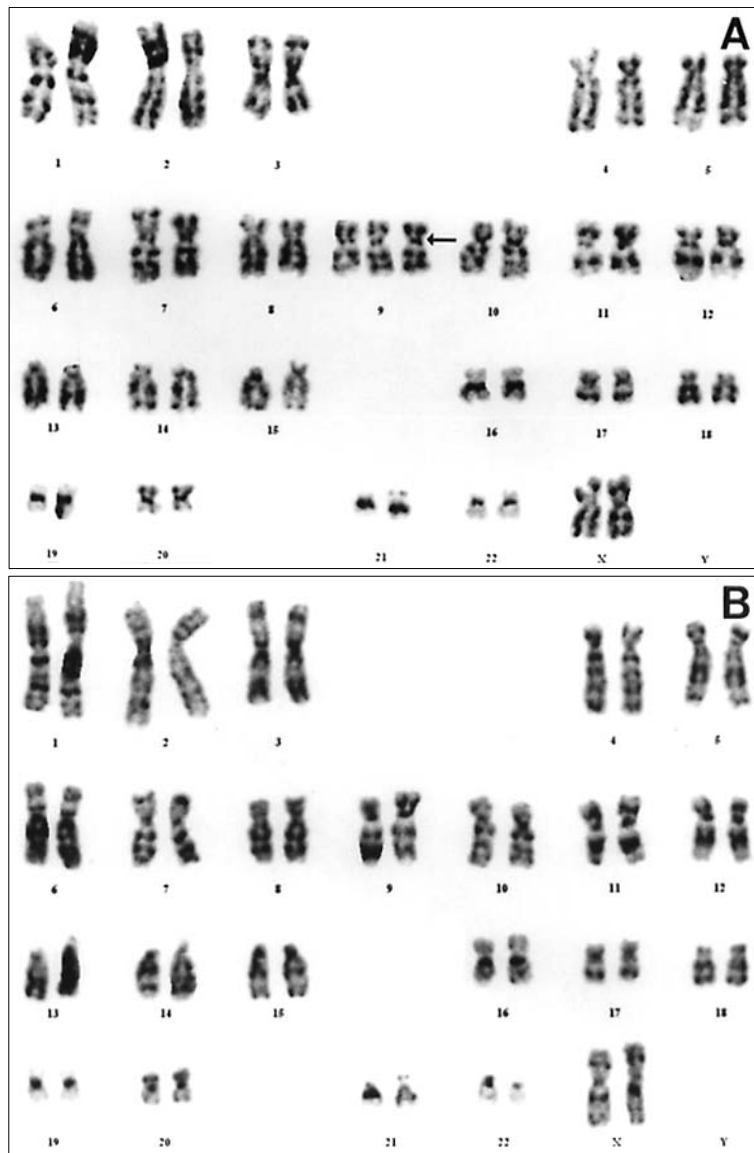


Fig. 3. Cytogenetic analysis shows that some cell lines(7 of 70) have trisomic 9 chromosome (A), but the others(63 of 70) have no numeric abnormality (B).

**Table 1.** Clinical Manifestations of Trisomy 9 Mosaicism<sup>2,3)</sup>

---

Aborted, still birth

Prenatal growth deficiency and postnatal growth retardation

Psychomotor retardation and severe mental retardation

Craniofacial anomalies

microcephaly; narrow temples; craniosynostosis; up-slanting and small palpebral fissures; deeply set eyes; slit-like nostrils; exophthalmos; bulbous nose; high arched palate; thin, protruding upper lip; receding lower lip; low set, malformed ears; retro-micrognathia; ocular abnormalities; microphthalmia; corneal opacities; Peters' anomaly; absence of optic tracts; preauricular tags, short neck; cleft lip and/or palate

Skeletal & dermatologic abnormalities

joint anomalies including abnormal position and/or function of hips, knees, feet, elbows, and digits; hypoplastic or absent bones; articular dislocation, or fixation deformities; dislocated hips; calcaneovalgus deformity; joint hyperextension; punctate mineralization in developing cartilage; scoliosis/kyphosis; narrow chest; hypoplasia of sacrum; iliac wings and pubic arch; 13 ribs and 13 thoracic vertebrae. simian crease; overlapping fingers; hypoplastic phalanges of toes; nonpitting edema of legs; nail hypoplasia

Central nervous system abnormalities

Dandy-Walker malformation<sup>17)</sup>; seizures; spasticity; subarachnoid cyst; choroid plexus cyst; cystic dilatation of fourth ventricle with lack of midline fusion of cerebellum; hydrocephalus; lack of gyration of cerebral hemispheres; meningocele

Cardiopulmonary abnormalities

ventricular septal defect; patent ductus arteriosus; atrial septal defect; double-outlet right ventricle; coarctation of aorta; dextrocardia; frequent pneumonia<sup>1)</sup>

Gastrointestinal abnormalities

Crohn's disease<sup>7)</sup>; esophagitis; diaphragmatic hernia; cholestasis; fatty liver; portal inflammation<sup>11)</sup>; bile duct proliferation in absence of a demonstrable stenosis or atresia; velopharyngeal insufficiency<sup>1)</sup>; gastroesophageal reflux<sup>1)</sup>

Genitourinary abnormalities

hypoplastic kidney; hypoplastic genitalia; cryptorchidism; cystic kidneys; hydronephrosis; hypospadias; bifid scrotum; cystic dilatation of renal tubules; diverticulae of bladder; hydroureter

---

생제 투여, 인공 호흡기 치료 후 전신 상태가 호전되고 경비관 수유가 가능해진 상태에서 생후 15일째 보호자에 의해 자의로 퇴원하였으며 생후 30일째 호흡곤란으로 집에서 사망하였다.

존해 태어나더라도 조기에 사망하는 경우가 많아 평균 수명은 8.9일 정도이다<sup>16)</sup>.

**고 찰**

9번 염색체 이상은 1970년 이후 banding technique에 의해 염색체의 구분이 가능해짐에 따라 보고되기 시작하였다<sup>11)</sup>. Trisomy 9는 완전형(complete type)과 부분형(partial type)으로 구분되는데, 완전형은 완전한 9번 염색체가 하나 더 존재하는 것을 말하며, 부분형은 9p 또는 9q와 같은 일부 유전 물질이 더 존재하는 것을 말한다. 부분형은 1970년 Rethore 등<sup>12)</sup>에 의해 처음 보고되었고, 드물기는 하나 완전형 보다는 더 흔하며, 우리나라에서는 1995년 윤 등<sup>11)</sup>과 2000년 김 등<sup>13)</sup>의 보고가 있다. 완전형은 mosaic type과 non-mosaic type으로 나눌 수 있는데, mosaic type이 더 흔하고 이 경우 2년 이상 생존하기도 한다<sup>14)</sup>. Mosaic type은 1973년 Haslam 등<sup>8)</sup>에 의해 처음 보고되었고, 우리나라의 경우 2001년 김 등<sup>10)</sup>이 처음 보고한 바 있다.

임상 양상은 부분형의 경우 완전형에 비해 심하지 않아 성인까지 생존하기도 한다<sup>14)</sup>. 완전형의 경우 trisomy 9p와 trisomy 9q에서 보이는 기형을 모두 보일 수 있으며<sup>6, 15)</sup>, 기형의 정도는 trisomy 9 세포가 많을수록 심하다. Non-mosaicism의 경우 유산된 태아의 염색체 검사에서 발견되는 경우가 많으며<sup>4, 5, 14)</sup>, 생

완전형 trisomy 9 mosaicism<sup>2, 3)</sup>은 자연 유산율과 출생 후 사망률이 높으며, 생존아에서도 성장 지연 및 자궁내 발육 지연, 정신 운동성 발달 지연 및 정신 지체, 안면 기형, 골격계 기형, 손과 발의 기형, 중추 신경계 기형, 심기형, 비뇨 생식기계 기형, 위장관계 및 간담도계 이상 등 다양한 임상 양상을 볼 수 있다 (Table 1). 두부 및 안면 기형으로는 소두증, 소악증, 좁은 관자놀이, 돌출된 후두, 두터운 콧날과 넓은 코, 낮게 위치한 귀, 깊고 꺼진 눈, 작은 안검륜, 물고기 모양의 입 등이 특징적이다<sup>2, 3)</sup>. 골격계 기형을 빈번하게 관찰할 수 있는데, 골 형성 부전 및 결손, 고관절 및 슬관절 탈구, 관절 과신전, 척추 측만증 및 후만증 등을 동반한다<sup>2, 3)</sup>. 중추 신경계 기형으로는 Dandy-Walker 기형, 경련, 근강직, 상의하 낭종, 수두증, 수막류 등의 보고가 있다<sup>17)</sup>. 심장 기형으로는 심실 중격 결손증이 가장 빈번하며, 이외에도 동맥관 개존, 심방 중격 결손증, 양대 혈관 우심실 기시, 대동맥 축착, 우심증 등이 보고되고 있고<sup>6)</sup>, 위장관계 이상으로 식도염, 크론병<sup>7)</sup>, 횡경막 탈장, 위식도 역류<sup>1)</sup>, 심한 연구개인두 기능 부전(velopharyngeal insufficiency) 등이 보고되고 있다<sup>1, 6)</sup>. 간담도계 이상으로 담도 증식, 담즙 정체증, 지방 간, 간 문맥 염증(portal inflammation)<sup>11)</sup> 등이, 비뇨 생식기 기형으로 신 발육부전, 낭포성 신이형성, 신피질 소낭종, 잠복고환, 소음경, 요도하열 등이 보고되고 있다<sup>2, 3)</sup>.

완전형 trisomy 9 증후군은 자연 유산 또는 사산되는 경우가 많으며, non-mosaic type의 경우 거의 생존하기가 어려우므로 산전 진단이 매우 중요하다. 초음파는 산전에 trisomy 9 증후군을 진단하는데 매우 유용한 방법이며, 초음파상 trisomy 9 증후군이 의심될 경우 태아 제대혈 세포유전학 검사를 시행하는 경우가 많은데, 실제 그 진단율은 낮은 편이다. 오히려 태아 제대혈에서는 음성이나 양수 세포 배양을 한 경우 진단되는 경우가 더 많다고 한다<sup>18)</sup>. 고식적인 세포 유전학적 검사는 조직 세포 분열 중기에 trisomy 9 세포의 존재 유무를 확인하지만, fluorescence in situ hybridization(FISH)는 세포 분열 중기 및 간기의 세포에서 trisomy 9 세포의 유무를 확인하므로 정확성이 더욱 높다. 또한 제대나 태아의 혈액 세포 뿐 만 아니라 그 외 다른 조직에서도 검사를 시행할 경우 정확성은 더욱 높아진다. 따라서 완전형 trisomy 9 증후군 중 세포 유전학적 검사로 non-mosaic type으로 진단되었던 많은 예에서 혈액과 피부 섬유아 세포에서 FISH로 재검하였을 경우 mosaic type으로 진단된 예가 있으며, 생존한 환아에서 대다수 FISH로 재검하였을 경우 mosaic type이었다고 한다<sup>19, 20)</sup>.

본 증례에서는 산전에 진단되지는 못하였으나, 출생후 자궁내 발육 지연, 좁은 관자놀이, 후두골 돌출, 낮은 머리선, 작은 안검열의 외상방 경사, 깊고 꺼진 눈, 두터운 콧날, 물고기 모양의 입, 소악중, 높은 구개궁, 낮은 귀, 넓은 유두 간격, 과신전된 손목, 특이한 손발 모양 등 특징적인 두부 안면 기형과 골격계 기형 등이 보여, 염색체 이상 의심하고 말초 혈액 림프구에서 염색체 핵형 검사를 시행해 trisomy 9, mosaic type으로 진단할 수 있었다. 환아는 low level mosaic type이었으나, 지속적인 흡인성 폐렴으로 생후 30일째 사망하였는데, 확진은 못하였지만 1989년 Levy 등<sup>1)</sup>이 보고 한 바와 같이 위식도 역류와 심한 연 구개인두 기능 부전(velopharyngeal insufficiency)<sup>1)</sup>에 따른 잦은 호흡기계 감염 때문이었을 가능성도 추측할 수 있겠다.

**요 약**

저자들은 저출생 체중과 호흡 곤란을 주소로 출생 직후 이송된 여아에서, 진찰상 안면과 골격계 기형 소견 보여 말초 혈액에서 시행한 염색체 핵형 검사에서 trisomy 9, low level mosaic type으로 진단되었던 1례를 경험하였기에 보고하는 바이다.

**참 고 문 헌**

1) 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.  
 2) Stoll C, Chognot D, Halb A, Luckel JC. Trosomy 9 mosaic

cism in two girls with multiple congenital malformations and mental retardation. J Med Genet 1992;30:433-5.  
 3) Bowen P, Ying KL, Chung GSH. Trisomy 9 mosaicism in a newborn infant with multiple malformations. J Pediatr 1974;85:95-7.  
 4) Boue J, Boue A, Deluchat C, Perraudin N, Yvert F. Identification of C trisomies in human abortuses. J Med Genet 1975;12:265-8.  
 5) Lauritsen JG. Aetiology of spontaneous abortion. A cytogenetic and epidemiological study of 288 abortuses and their parents. Acta Obstet Gynaecol Scand Suppl 1976;52:1-29.  
 6) 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.  
 7) Wooldridge J, Zurich J. Trisomy 9 syndrome: report of a case with Crohn disease and review of the literature. Am J Med Genet 1995;56:258-64.  
 8) Haslam RH, Broske SP, Moore CM, Thomas GH, Neil CA. Trisomy 9 mosaicism with multiple congenital anomalies. J Med Genet 1973;10:180-4.  
 9) 전유식, 김홍택, 정순이, 최규철. Trisomy 9 syndrome 1례. 소아과 1998;41:255-8.  
 10) 김수진, 정진화, 조성민. Smith-Lemli-Opitz 증후군으로 오인되었던 Trisomy 9 mosaicism. 소아과 2001;44:1047-51.  
 11) 윤신원, 이준수, 차병호, 고창준, 김길영. Trisomy 9p syndrome 1례. 대한소아신경학회지 1995;2:131-5.  
 12) Rethore MO, Larget-Piet L, Abonyi D, Boeswillwald M, Berger R, Carpentier S, et al. 4 case of trisomy for the short arm of chromosome 9. Individualization of a new morbid entity. Ann Genet 1970;13:217.  
 13) 김미경, 신영규, 은백린, 박상희, 박선화. 이순혁. 모체의 균형적 전위에 의해 발생된 Partial Trisomy 9 증후군 1례. 소아과 2000;43:700-3.  
 14) 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.  
 15) Anneren G, Sedin G. Case report. Trisomy 9 syndrome. Acta Paediatr Scand 1981;70:125-8.  
 16) Carpenter BF, Tomkins DJ. The trisomy 9 syndrome. Perspect Pediatr Pathol 1982;7:109-20.  
 17) 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.  
 18) Merino A, De Perdigo A, Nombalais F, Yvinec M, Le Roux MG, Bellec V. Prenatal diagnosis of trisomy 9 mosaicism: two new cases. Prenat Diagn 1993;13:1001-7.  
 19) Cantu ES, Eicher DJ, Pai GS, Donahue CJ, Harley RA. Mosaic vs. non mosaic trisomy 9: report of a liveborn infant evaluated by fluorescence in situ hybridization and review of the literature. Am J Med Genet 1996;62:330-5.  
 20) Sherer DM, Wang N, Thompson HO, Peterson JC, Miller ME, Metlay LA, et al. An infant with trisomy 9 mosaicism presenting as a complete trisomy 9 by amniocentesis. Prenat Diagn 1992;12:31-7.