

Raine 증후군 1례

대구가톨릭대학교 의과대학 소아과학교실, 경북대학교 의과대학 생화학교실*

박혜진 · 이정진 · 서정식 · 김호진* · 최제웅* · 이준하 · 노은석 · 정혜리 · 김우택

A Case of Raine Syndrome

Hye Jin Park, M.D., Jeong Jin Lee, M.D., Jeong Sik Seo, M.D., Hyo Jin Kim*
 Je Yong Choi, Ph.D.*, Jun Hwa Lee, M.D., Un Seok Nho, M.D.
 Hai Lee Chung, M.D. and Woo Taek Kim, M.D.

*Department of Pediatrics, School of Medicine, The Catholic University of Daegu,
 Department of Biochemistry*, School of Medicine, Kyungpook National University, Daegu, Korea*

Raine syndrome was described as an unknown syndrome in 1989. It is characterized by severe craniofacial anomalies with microcephaly, hypoplastic nose, depressed nasal bridge, exophthalmos/proptosis, gum hypertrophy, cleft palate, low-set ears, small mandible, narrow chest, wide cranial sutures and choanal atresia or stenosis, by generalized osteosclerosis with subperiosteal thickening of ribs, clavicles and diaphysis of long bones, and by intracranial calcifications in the particularly periventricular area. It undergoes an autosomal recessive inheritance. Twelve cases of Raine syndrome have been reported in the literature. However, a case of Raine syndrome in Korea has not been reported yet. Therefore, we describe a female newborn with Raine syndrome with a brief review of the literatures. (*J Korean Pediatr Soc* 2003;46:91-94)

Key Words : Raine Syndrome, Craniofacial anomalies

서 론

Raine 증후군은 안구돌출, 함몰된 코와 후비공 폐쇄 및 구개열과 하악골 발육부전 등의 심한 안면기형과 좁은 흉곽구조와 폐 발육 부전으로 인한 호흡부전, 전신 골격의 골경화, 너실질의 석회화 등을 특징으로 하는 매우 희귀하고 치명적인 질환이다. 1989년 Raine 등¹⁾이 소두증과 안구돌출, 저형성 코, 구개열, 잇몸비후, 낮은 귀 등의 심각한 두개안면을 동반하는 원인불명의 증후군으로 처음 기술하였으며, 이후 해외에서 12례의 증례 보고가 있었으나 우리나라에서는 아직까지 보고된 증례가 없었다. 따라서 저자들은 출생시 상기한 특징적인 두개 안면부 이상과 전신 골격계 골경화, 두개내 석회화를 주소로 입원한 여아에서 호흡부전으로 사망한 사례를 경험하였기에 문헌 고찰과 함께 보고하는 바이다.

증 례

환 아 : 이○○ 애기, 여아

주 소 : 안면부의 기형과 호흡곤란

가족력 : 양친과 양쪽 가계 모두에서 외형상의 기형이나 정신박약 등 가족력상 특이소견이 없었다.

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

현병력 : 환아는 재태기간 33주에 정상 질식분만 된 미숙아로 본원에서 출생 후 청색증을 동반한 호흡곤란 및 심한 안면부 기형으로 신생아 중환자실로 입원하였다.

이학적 소견 : 출생 당시 체중은 2,130 g(75 백분위수), 신장은 44 cm(50-75 백분위수), 두위는 28 cm(10 백분위수)이었으며 활력징후로 심박수 100회/분, 호흡수 30회/분, 체온은 36℃였다. 머리의 크기는 작고 목은 짧았으며 대천문은 넓게 열려져 있지는 않았다. 양안은 안구가 돌출되어 있었고 코는 작고 낮으며 거의 막혀 있었으며 턱이 작았고 입안에 구개열이 있었다(Fig. 1). 흉곽의 크기는 작았으나 대칭적이었고 심잡음은 청진되지 않았으며 호흡음이 양쪽 폐야에서 약간 감소되어 들렸다. 복부는 팽만되어 있었고 간은 3 횡지, 비장은 1 횡지 촉진되는

접수 : 2002년 9월 2, 승인 : 2002년 10월 3일
 책임저자 : 김우택, 대구가톨릭대학교병원 소아과
 Tel : 053)650-4882 Fax : 053)622-4240
 E-mail : wootykim@cataegu.ac.kr



Fig. 1. The craniofacial appearance reveals frontal bossing, microcephaly, hypoplastic nose, depressed nasal bridge, exophthalmos/proptosis, cleft palate, low-set ears, and small mandible.

것 외에 특별히 축지되는 종괴는 없었다. 제대의 동맥과 정맥은 모두 정상이었고 사지 및 생식기는 특이소견이 없었다. 전신 근긴장의 이상소견은 없었으나 청색증, 흉골 함몰을 동반한 호흡곤란 소견을 보였다.

검사 소견 : 입원 당시 시행한 혈액검사에서 혈색소 13.0 g/dL, 헤마토크리트 39.7%, MCV 118.5 fl, MCH 38.8 pg, MCHC 32.7 g/dL, 백혈구 8,200/mm³, 혈소판 97,000/mm³, CRP 0.1 mg/dL이었고 혈장 생화학적검사에서 Na/K 141/4.5 mEq/L, BUN/Cr 7/0.7 mg/dL, AST/ALT 134/14 IU/L, 부갑상선 호르몬 53.5 pg/mL, Ca/P 8.7/4.8 mg/dL, alkaline phosphatase 781 IU/L, Mg 2.8 mg/dL이었으며 소변 검사소견은 정상이었다. TORCH 및 VDRL은 음성되었고 산소 10 L/분 흡입 중 시행한 동맥혈 혈액 가스분석은 PH 7.3, PaCO₂ 40 mmHg, PaO₂ 56 mmHg, O₂ saturation 86%였다. 말초 혈액의 염색체 검사상 46,XX로 정상이었다. Carbonic anhydrase II 결핍증을 감별하기 위해 말초 혈액에서 DNA를 추출하여 7개 exon에 대해 primer를 만들어 polymerase chain reaction (PCR)을 이용한 돌연변이 분석상에서 점돌연변이는 없었다.

방사선 소견 : 입원 당시 흉부방사선 소견에서는 망상 과립상과 공기 기관지 음영이 있었으며 일반 X-선 사진에서는 전신 골격의 골경화 소견을 보였다(Fig. 2). 뇌 CT 검사상 양측 대뇌실질, 상의, 및 경막의 대칭적인 석회화 소견과 두개골의 전반적인 비후 및 경화 소견을 보였다(Fig. 3). 복부 초음파상 특이소견이 없었으며 심초음파에서는 작은 크기의 동맥관 개존증과 경한 삼첨판 폐쇄 부전 소견 외에는 특이소견이 없었으나 mefe-



Fig. 2. The infantogram reveals diffuse generalized sclerosis of the whole skeleton with irregular subperiosteal thickening of the ribs, clavicles and diaphyses of long bones. It shows microcrania with sclerotic change of the cranial vault and base, hypoplastic mandible with irregular outline, and narrow chest.

namic acid 투여 후에 동맥관 개존증은 소실되었다.

치료 및 경과 : 환아는 청색증과 흉골 함몰로 인공 호흡기 치료를 받았으나 그 후 반복되는 청색증, 빈호흡, 흉골 함몰 등의 호흡부전으로 생후 45일에 사망하였고 사체부검은 보호자가 원하지 않아 시행하지 못하였다.

고 찰

Raine 증후군은 심한 두개안면부 기형과 전신 골격계의 골경화, 두개 내 석회화 등을 특징으로 하며 늑골의 골경화로 흉곽이 작아지고 이로 인한 폐의 발육부전과 팽창 제한으로 심한 호흡부전 증상을 보이는 치명적이고 매우 드문 질환이다. 1989년 Raine 등¹⁾에 의해 특이한 두개안면부의 기형을 보이는 원인불명의 질환으로 처음 기술되었으며 당시 환아는 출생한지 86분 만에 호흡부전으로 사망하였는데 골격계의 방사선 소견상 심한 골막염을 동반한 전신 골격계의 골경화 소견을 보였다. 이후 1991

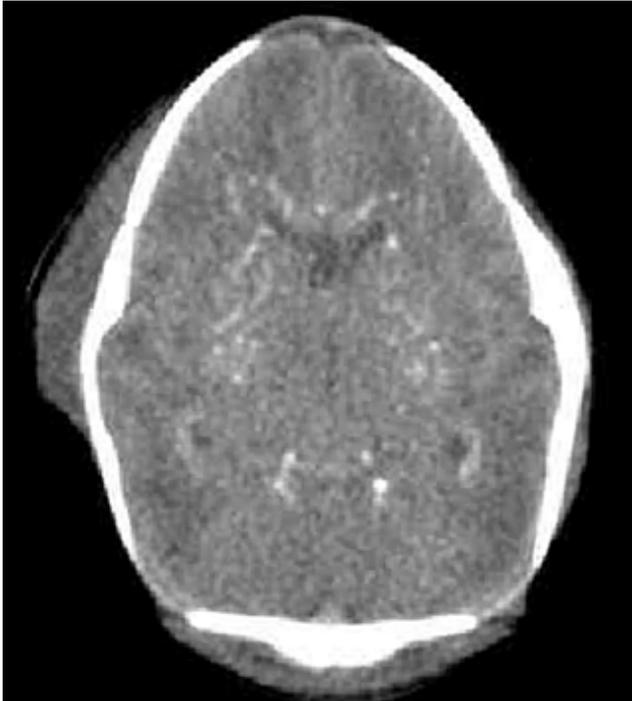


Fig. 3. Brain CT scan reveals bilateral, widespread focal cerebral calcifications, chiefly in the basal ganglia and periventricular white matter. Scalp swelling is seen in the right frontotemporal region.

년 Kingston 등²⁾이 유사한 임상양상과 방사선 소견을 가진 3명의 환자를 보고하였으며, 1992년 Kan과 Kozlowski³⁾가 두개안면부 기형과 골격계 이상, 두개내의 석회화를 동반한 특징적인 질환으로 Raine 증후군이라는 명칭을 사용하였다. 1996년과 1998년에는 Al Mane 등^{4, 5)}이 초음파와 CT 스캔 소견상 두개 내의 석회화의 증거를 제시하였다. 현재까지 보고된 증례들은 사우디아라비아에서 4명^{4, 5, 7, 12)}, 영국에서 2명^{1, 2)}, 오스트레일리아³⁾와 이스라엘⁸⁾, 브라질¹³⁾에 각각 1명씩, 그리고 터키⁶⁾에서 3명이 보고 되어 있다. 이 증례들의 성비는 남자 7명에 여자 5명으로 성별의 분포는 거의 비슷하며 모두 8가족으로 이들 중 2가족에서는 3명의 이환된 환자들이 있었으며 이러한 8가족 중에서 6가족의 부모는 사촌 간이었다. 이러한 가계도로 보아 이 질환이 상염색체 열성의 질환임이 강력하게 제시되고 있다.

Raine 증후군의 특징적인 두개 내 석회화는 Kan과 Kozlowski³⁾에 의해 두개 내의 혈관주위 호중구에 calcospherities(석회소구)를 발견하여 처음 기술되었지만 이때에는 이것이 이 질환의 근본적인 기전의 일부로서 설명되지는 못했고, Al Mane 등^{4, 5)}에 의해서 이 연관성이 제시되었다. 2001년 Rickert 등⁶⁾은 3명의 Raine 증후군 환자의 부검을 통하여 신경병리 소견을 기술하여 골격계의 변화와 두개 내 석회화의 원인에 대하여 조사하였다. 두개 내의 석회화는 대부분 뇌실 주위의 백질^{4, 5, 7, 8, 12)}과 대뇌기저핵^{4, 5)}, 시상, 뇌실하¹²⁾, 뇌량⁸⁾, falx(뇌검), tentorium(천막)^{4, 5, 12)} 등에 주로 위치하며, 두정엽과 후두엽에 많이 분포하고

측두엽과 전두엽에는 적게 분포하는 것이 초음파와 CT 스캔을 통해 발견되었으며 뇌조직의 H&E 염색으로도 확인되었다⁶⁾. 뇌의 혈류 분포는 전두엽과 측두엽에 두정엽과 후두엽보다 혈류 분포가 많이 분포하는데 Raine 증후군의 경우는 혈류분포에 역비례하여 두정엽과 후두엽 부위에 상대적으로 석회화가 많이 생기는 것으로 나타난다⁹⁾. 미성숙한 석회화 부위는 perifocal microgliosis(병소주위 미세 신경교증)로 둘러싸여 있었으며 성숙한 석회화 부위는 이러한 반응을 나타내지 않았다. 석회화의 성분은 주로 calcium phosphate와 calcium radicals로 구성되어 있다. 석회화 부위가 Prussian blue에 염색이 되지 않는 것으로 보아서 저산소성 병변이나 괴사, 출혈, 감염이나 염증 등으로 인한 이차적인 결과가 아니며, 칼슘 대사의 변화에 의한 일차적인 석회화임을 나타낸다⁶⁾.

두개 내 석회화와 기형적인 두개안면부를 가지는 질환으로 감별해야 하는 것으로는 desmosterolosis 대두증이 있는데 이는 골경화와 확장된 천문, 벌어진 봉합선, 낮은 귀, 국소적인 백질의 석회화를 동반하는 증후군으로 간조직의 desmosterol의 양이 증가되어 있고 뇌조직의 석회화 외에도 대식세포의 침착과 신경교증이 심하게 동반된다¹⁰⁾. 골경화와 두개 내 석회화를 동반하는 또 다른 질환으로는 상염색체 열성으로 유전되는 질환인 대리석 골증과 carbonic anhydrase II 결핍증이 있는데 이는 사우디아라비아에서 흔히 발견되며¹¹⁾ 형태상으로 Raine 증후군과 차이가 있으며 두개 내 석회화가 주로 2세 이후에 나타난다. 저자들은 carbonic anhydrase II 결핍증을 감별하기 위해서 말초 혈액에서 DNA를 추출하여 7개 exon에 대해 primer를 만들어 PCR을 이용한 돌연변이 분석상에서 점돌연변이는 없었다.

아직까지 이 병의 기전은 밝혀지지 않았고 특징적인 두개안면부의 기형과 전신 골격의 골경화는 두개 내의 석회화와 같이 칼슘대사와 관련이 있을 것으로 보이며 유전자 결합 부위는 알려져 있지 않았다. 지금까지 보고에서 생후 45분에서 8주까지 생존하였다⁶⁾.

Raine 증후군 환자들은 모두 호흡부전으로 사망하였는데 이는 폐 저형성과 골경화로 인한 비정상적인 흉부 골격, 후비공 폐쇄 등이 원인이었다. 이 환자는 폐 저형성으로 수술을 권유하였으나 보호자가 원해 포기하고 인공 호흡기 치료만 받았으나 그 후 반복되는 청색증, 빈호흡, 흉골 함몰 등의 호흡부전으로 생후 45일에 사망하였다.

요 약

Raine 증후군은 안구돌출, 함몰된 코와 후비공 폐쇄 및 구개열과 하악골 발육부전 등의 특징적인 안면기형과 좁은 흉곽구조와 폐 발육 부전으로 인한 호흡부전, 전신 골격의 골경화, 뇌실질의 석회화 등을 특징으로 하는 매우 희귀하고 치명적인 질환이다. 아직까지 유전적인 결합부위는 알려져 있지 않은 상태이며 근친간인 부모 사이에서 발병이 많으며 남녀비의 차이가 별로

없으며 같은 형제 중에서도 이환된다는 사실로 보아 상염색체 열성으로 유전되는 질환이라는 것을 알 수 있고, 뇌 조직 검사 상 저산소성 병변이나 괴사, 출혈, 감염이나 염증 등에 의한 2차적인 석회화가 아닌 칼슘 대사 이상에 의한 전신 골격의 골경화와 두개 내의 석회화가 초래되는 질환으로 추정되고 있다. 본원에서는 상기한 특징적인 기형과 임상경과를 나타내는 매우 드문 증례를 경험하였기에 문헌 고찰과 함께 보고하는 바이다.

참 고 문 헌

- 1) Raine J, Winter RM, Davey A, Tucker SM. Unknown syndrome: microcephaly, hypoplastic nose, exophthalmos, gum hyperplasia, cleft palate, low set ears, and osteosclerosis. *J Med Genet* 1989;26:786-8.
- 2) Kingston HM, Freeman JS, Hall CM. A new lethal sclerosing bone dysplasia. *Skelet Radiol* 1991;20:117-9.
- 3) Kan AE, Kozlowski K. New distinct lethal osteosclerotic bone dysplasia(Raine syndrome). *Am J Med Genet* 1992;43:860-4.
- 4) Al Mane KA, Coates RK, McDonald P. Intracranial calcification in Raine syndrome. *Pediatr Radiol* 1996;26:55-8.
- 5) al-Mane K, al-Dayel F, McDonald P. Intracranial calcifi-

- cation in Raine syndrome: radiological pathological correlation. *Pediatr Radiol* 1998;28:820-3.
- 6) Rickert CH, Rieder H, Rehder H, Hulskamp G, Hornig-Franz I, Louwen F, et al. Neuropathology of Raine syndrome. *Acta Neuropathol* 2002;103:281-7.
- 7) Rejjal A. Raine syndrome. *Am J Med Genet* 1998;78:382-5.
- 8) Shalev SA, Shalev E, Reich D, Borochowitz ZU. Osteosclerosis, hypoplastic nose, and proptosis(Raine syndrome): further delineation. *Am J Med Genet* 1999;86:274-7.
- 9) Borch K, Greisen G. Blood flow distribution in the normal human preterm brain. *Pediatr Res* 1998;43:28-33.
- 10) FitzPatrick DR, Keeling JW, Evans MJ, Kan AE, Bell JE, Porteous ME, et al. Clinical phenotype of desmosterolosis. *Am J Med Genet* 1998;75:145-52.
- 11) Ohlsson A, Cumming WA, Paul A, Sly WS. Carbonic anhydrase II deficiency syndrome: recessive osteopetrosis with renal tubular acidosis and cerebral calcification. *Pediatrics* 1986;77:371-81.
- 12) Patel PJ, Kolawole TM, al-Mofada S, Malabarey TM, Hulailah A. Osteopetrosis: brain ultrasound and computed tomography findings. *Eur J Padiatr* 1992;151:827-8.
- 13) Acosta AX, Peres LC, Chimelli LC, Pina-Neto JM. Raine dysplasia: a Brazilian case with a mild radiological involvement. *Clin Dysmorphol* 2000;9:99-101