고신대학교 의과대학 학술지 제22권 제2호
Kosin Medical Journal
Vol. 22. No. 2, pp. 186~190, 2007

저긴장증과 잠복고환을 주소로 신생아기에 진단된 Prader-Willi 증후군 1례

여순 · 이정현 · 홍유라

고신대학교 의과대학 소아과학교실

A Case of Prader-Willi Syndrome with Hypotonia and Cryptorchidism Diagnosed at Neonate

Soon Yoe, Jung Hyun Lee, Yoo Rha Hong

Department of Pediatrics, Kosin University College of Medicine, Busan, Korea

Abstract

Prader-Willi syndrome(PWS) was first described by Prader et al in 1956. This syndrome is characterized by diminished fetal activity, fetal distress, low birth weight, infantile hypotonia with feeding problem, onset of obesity in early childhood, short stature, hypogonadism, mental retardation, and small hands and feet. The cause of this syndrome is unknown, but a disturbance in the hypothalamus has been postulated because of the various manifestation of the syndrome. Recently, this syndrome is easily diagnosed by DNA polymorphism analysis, DNA methylation analysis, and fluorescence in situ hybridization technique (FISH). We report a Prader-Willi syndrome confirmed by FISH in a neonate that had diminished fetal activity, fetal distress, hypotonia, and bilateral cryptorchidism and recommend molecular genetic studies in floppy infants who have feeding disturbance and hypotonia during the neonate stage and infacny because invasive study such as muscular biopy is avoided.

Key words : Prader-Willi syndrome, neonate, hypotonia, cryptorchidism

서 론

Prader-Willi 증후군은 1956년 Prader 등[1]에 의해 처음으로 기술되었으며 임상증상으로 임신시 태동의 **저**하와 태아곤란증, 출생시 **저**체중, 신생아기와 영아기에 긴장**저**하와 수유곤란 등을 보이고 영아기를 지나면서 긴장**저**하의 호전과 더불어 비만증과 **저**신장, 성선기능부전, 지능**저**하, 비정상적인 섭식습관, 작은 수족 등이 특징적으로 나타난다. 아직 정확한 원인은 밝혀져 있지 않으나 주병소는 시상하부[2]에 있다고 여겨지며, 진단을 위해 DNA polymorphism analysis, DNA methylation analysis, 형광결합보체법(fluorescence in situ hybridization technique, FISH)[3] 등이 이용되고 있다.

국내에서는 1980년대 송영명 등[4]에 의해 처음 보고되었으며 신생아기에 보고된 예는 드물다. **저**자들은 임신시 태동**저**하, 태아곤란증, **저**긴장증과 잠복고환이 있었던 신생아에서 면역형광보체법으로 15번 염색체 장완 근위부(15q11.2-13)의 미세한 결실이 확인되어 Prader-Willi 증후군으로 진단한 1례를 경험하였기에 보고하는 바이다.

교신**저**자 : 홍 유 라
주소 : 606-702, 부산광역시 서구 암남동 34번지
고신대학교 복음병원 소아과
TEL : 051-990-6278 FAX. 051-990-3005
E-mail : pondhong@gmail.com

증 례

환아 : 이○영, 생후 1일, 남아
주소 : 출생 직후 나타난 빈호흡과 **저**긴장증
현병력 : 환아는 제태기간 39주 5일에 태동이 약하여

유도분만 시도하다가 태아곤란증 있어 제왕절개수술을 시행하였으며 출생체중은 3.1 kg이었다. 출생 후 울음소리가 약하였고 심박수는 123-138회/분, 호흡수는 60-70회/분이었으며 늘어지는 증상과 **저**긴장증을 보이고 잠복고환이 있어 본원으로 전원되었다.

가족력 : 38세 아버지와 37세 어머니 사이에서 태어난 둘째 아이로 위로 7세 된 남자아이가 있으며, 집안에 특별한 질환이 있거나 기형아의 병력은 없었다.

진찰소견 : 입원당시 체중은 3.04 kg(25-50백분위수), 신장 49 cm(50-75백분위수), 두위는 35.6 cm(>90백분위수)이었다. 심박수 138회/분, 호흡수 66회/분, 혈압 60/32 mmHg, 체온은 36.9 ℃였다. 대천문은 열려 있었고 피부색은 몹시 희었으며 잘 울지 않고 자극을 주면 울기는 하나 울음소리는 매우 약하였다. 신경학적 검사상 Moro반사와 파악반사, 흡철반사는 정상이었으나 근긴장**저**하 소견이 있었다(Fig.1).

Figure 1. Hypotonia feature in Prader-Willi syndrome with drop of the head

검사소견 : 입원당시 말초혈액검사상 백혈구 17,000/mm^3, 혈색소 18.1 g/dl, 혈소판 244,000/mm^3 이었으며 C-반응단백질 검사는 0.02 mg/dl 이하로 정상이었다. 단순 흉부와 복부 X-선 검사, 뇌초음파 검사, 청력검사, 복부초음파 검사 모두 특이소견 없었다. 내원 2일째의 혈액화학검사는 BUN 6 mg/dl, Creatinine 0.7 mg/dl, Na^+ 141 mEq/L, K^+ 3.8 mEq/L, Cl^- 103 mEq/L, $Ca2^+$ 8.7 mg/dl, P 5.8 mg/dl, $Mg2^+$ 1.7 mg/dl, Protein 4.6 g/dl, Albumin 2.9 g/dl, Triglyceride 58 mg/dl, Alkaline phosphatase 100 U/L, total bilirubin 5.6 mg/dl, direct bilirubin 0.5 mg/dl, S-GOT 89 IU/L, S-GPT 23 IU/L이었고, 추적검사에서 입원 50일째 S-GOT 44 IU/L, S-GPT 28 IU/L로 정상화되었다. 심장초음파 검사에서 난원공개존증(patent foramen ovale, PFO)소견 보였다. 내원 6일째 시행한 염색체검사는 46, XY로 정상이었고 선천성 대사질환검사도 정상이었다. 요배양검사, 혈액배양검사는 음성이었다.

치료 및 임상경과 : 입원 후 신생아 일과성 빈호흡, 패혈증을 의심하여 3일 동안 항생제 치료를 하였다. 이후 빠는 힘이 약하여 경구수유와 경관수유를 병행하며 관찰하였으나 근긴장도 **저**하가 지속되어 내원 18일째 근육질환을 배제하기 위해 CPK/CK-MB검사 시행하였으며 결과는 139 IU/L/3.80 U/L로 정상이었다. 입원 35일째에도 경구수유량이 늘지 않고 근긴장도**저**하가 지속되어 Prader-Willi 증후군을 의심하였다. 분자유전학적 염색체 검사 의뢰하여 SNRPN(small nuclear ribonucleoprotein polypeptide N)유전자의 메칠화 검사에서 15q11-q13부위의 각인(imprinting) 돌연변이가 확인되었고 모계의 유전자만이 나타났다. 또한 형광결합보체법(FISH)에서 15번 염색체 q11.2-q13의 결실이 관찰되었다(Fig.2). 입원기간 동안 환아는 경구수유와 경관수유를 병행하며 체중증가를 계속한 후 입원 60일째 3.98 kg으로 퇴원하였다. 퇴원 5일째 발열과 잘 먹지 못하는 증상을 주소로 내원하여 4일간 입원 치료 후 증상 호전되어 퇴원하였다. 현재 외래 추적관찰 중으로 빠는 힘이 좋아져 경구수유만 하고 있으며 생후 4개월경 체중 5.3 kg(<3백분위수), 신장 64 cm(50-75백분위수), 두위 43 cm(50-97백분위수)이었다.

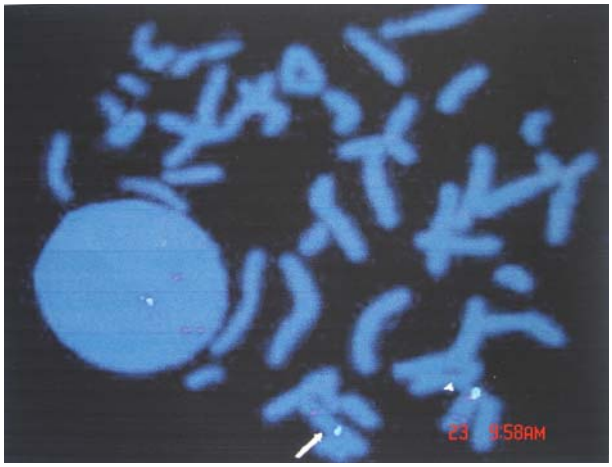

Figure 2. FISH(fluorescence in situ hybridization)
Arrow : del (15)(q11.2q13)
Arrowhead : normal 15th chromosome

고 찰

Prader-Willi 증후군은 1956년 Prader 등[1]에 의해 처음으로 기술되었으며 임상증상으로 임신시 태동의 **저**하와 태아곤란증, 출생시 **저**체중, 신생아기와 영아기에 긴장**저**하와 수유곤란 등을 보이고 영아기를 지나면서 긴장**저**하의 호전과 더불어 비만증과 **저**신장, 성선기능부전, 지능**저**하, 비정상적인 섭식습관, 작은 수족 등이 특징적으로 나타난다. 이후 1969년 Zellweger 등[5]에 의해 H3 O (hypotonia, hypomentia, hypogonadism, obesity) 증후군으로 불리기도 하였다.

이 병의 원인은 확실치 않으나, 유전적인 결함으로 생각되며[2] 1976년 Hawkey 등[6]이 15번 염색체의 전위를 처음 보고하였다. 그 후 Ledbetter 등[7]이 고해상도 염색체 분석(high resolution prometaphase banding technique)을 사용하여 15번 염색체 q11-q13부위의 결손을 보고하였다. 최근에는 환자의 부계 15번 염색체 장완의 결실이 약 50-75%, 모계 15번 염색체의 disomy가 약 10-20% 존재함이 알려졌다.[8]

발생빈도는 10,000 내지 25,000명 출생당 1명이다. 남녀비는 60% 정도로 남자에서 더 많이 발생한다고 하나, 이는 남자에서 성선기능**저**하, 잠복고환으로 인해 발견이 용이하기 때문이며 사실상의 남녀비는 동일하다고 한다.[9]

임상증상으로는 임신중 약한 태동으로 인해 둔위 분만이 많고, 출생력상 재태기간이 연장되는 경우가 흔하며 **저**체중 출산을 보인다.[2] 출생시부터 근무력증이 나타나 울음소리가 약하고 젖을 잘 빨지 못해 경관수유를 해야 하는 경우도 있으며 성장장애, 운동발육의 지연을 볼 수 있다. 복와위 자세(ventral suspension)나 견인(traction) 등에 비정상적인 반응을 보이고 포유반사나 파악반사 등도 감소하며 자극 등에 대한 반응도 감소하지만, 신경근육검사에서는 정상 소견을 보인다.[10] 이러한 근무력증은 중추신경계 이상 또는 근섬유 미성숙 및 비정상 근섬유 분포를 포함한 일차적 근육병변으로 추정되고 있다.[2,6] 영아기 후반, 근력**저**하는 조금씩 호전되며[10] 이 시기부터 과식으로 인한 비만증이 시작된다. 비만증은 억제할 수 없는 식욕과 포만감 장애로 초래된다고 하며[5,10,11], 지방의 분포는 주로 체간, 둔부, 대퇴부이고, 손과 발에는 정도가 미약하다. 당뇨병, 심장병, 고혈압, 뇌혈관 질환, 수면장애, 호흡곤란 등의 합병증을 유발하며[9], 이 중 호흡곤란증은 심한 비만으로 인한 폐 용적의 감소로 생각되고, 체중감소를 통하여 증상의 호전을 볼 수 있다.[2,10] **저**신장은 성장호르몬 분비의 장애로 생각되며, 성장속도가 1세 이후부터 감소하고 사춘기에 이르러 성장분출이 없어 성인에 이르면 5백분위수 미만이 된다.[10,12] 성선기능이 **저**하되어 있어 외생식기가 왜소한 것이 특징인데 남아에서는 88%에서 고환 정체를 보이며, 대부분 음경과 고환이 작다. 여아에 있어서는 60%에서 무월경이며, 40%에서 월경을 경험한다고 하는데 대부분은 주기가 불규칙하다.[9,10] 이 환아의 경우 양측 잠복고환이 있다는 사실을 고려할 때, 드물긴 하나 Prader-Willi 증후군 환자에서 고환 종양이 보고된 예[13]가 있기 때문에 고환고정술(orchiopexy)에 대한 고려가 필요하리라 생각된다. 지능**저**하 및 정신운동 발육 지연, 행동 장애 등을 보이며 지능지수가 50-60 정도로 정상 지능을 가진 경우는 드물고[2,9], 4세 정도가 되어서 걸을 수 있고 언어 발달은 운동발달보다 더 늦다. 이따금 심술 사납고 감정을 억제할 줄 모르고 때로 분노 발작을 나타내기도 한다.[2,14] 그 외 신체적 특징으로 장두증(dolicocephaly) 및 양측 전두골의 길이가 좁고, 아몬드 모양의 작은 눈, 사시, 양안격리증, 소하악증, 귀의 위치가 낮으며 충치가 많고 손발이 작으며 기형을 동반하기도 한다.

진단은 앞에 열거한 여러 가지 특징적인 임상증상에 근거하며 근래에는 염색체 분석에서 15번 염색체 장완의 결손이 중요하다. 염색체 결손의 증명은 일반적인 염색체 분석으로는 어렵고, 고해상도 염색체분석(high-resolution prometaphase banding technique)이나 형광결합보체법(fluorescence in situ hybridization technique, FISH) 등을 이용한다.[3] 최근에는 1993년 Holm 등[14]이 발표한 진단기준이 많이 사용되고 있는데 증상에 따라 주진단기준, 부진단기준 및 보조적 진단기준으로 구분하였고, 각각 점수를 주어 진단할 수 있다고 하였다. 이 중 주진단기준은 (1) 영아기의 긴장**저**하 (2) 수유장애로 인한 **저**체중과 발달 장애 (3) 영아기 이후 체중과다 (비만증) (4) 특징적인 얼굴모양 (5) 성선발육장애 (6) 전체적인 발달 장애 및 정신지체 혹은 학습장애 (7) 과식증 (8) 15번 염색체 q11-q13의 결손 등이며, 부진단기준은 약한 태

동과 약한 울음소리, 분노폭발 등의 특징적인 행동, 수면곤란, **저**신장증, 하얀 피부, 작은 손과 발, 좁은 손과 직선적인 척골선, 눈의 이상, 끈적한 침, 발음장애, 피부를 뜯는 습관 등이 있다. 보조적 진단기준으로는 고통을 잘 참고 구토가 적은 것, 체온의 불안정, 척추 후만증 혹은 척추 측만증, 부신피질 기능장애, 골다공증, 조각그림 맞추기를 잘하며, 신경근육 검사시 정상소견을 보이는 것이 있다. 주진단기준을 1점으로 하고 부진단기준을 0.5점으로 계산하여, 합한 점수가 3세 미만에서 주진단기준이 4개 이상이면서 5점 이상이거나, 3세 이상에서 주진단기준이 5개 이상이면서 8점 이상이 되면 진단할 수 있다고 하였다. 이 증례의 경우에도 영아기의 긴장**저**하, 경구수유곤란, 성선기능 **저**하(잠복고환), 형광결합보체법을 통하여 15번 염색체의 q11-q13의 미세한 결손이 확인되어 주진단기준 중 네 가지가 일치하였고, 약한태동과 약한 울음소리, 하얀 피부 등 부진단기준을 합한 점수가 5점 이상이 되어 진단이 가능하였다. 이지은 등[3]의 발표한 바에 의하면 주진단 기준의 전체 예민도는 49-98%이며, 97% 이상의 지속적인 양성률을 보이는 항목은 전반적 발달 지체와 신생아기 또는 영아기의 근긴장도 **저**하였다. 따라서 영아기나 신생아기에 발생한 근긴장도 **저**하와 수유곤란이 있는 경우 Prader-Willi 증후군을 감별 진단하는 것이 중요하다.

Miller 등[15]은 진단되지 않은 중심성 **저**긴장성을 보이는 모든 신생아들은 Prader-Willi 증후군의 유전학적 검사를 반드시 고려해야 한다고 발표하였다. 국내에서도 정희정 등[16]이 근긴장도 **저**하와 수유곤란이 주 증상이었던 Prader-Willi 증후군과 Angelman 증후군 5례를 보고한 바 있다. Gunay-Aygun 등[17]도 새로 제시한 진단기준에서 출생 후 2세까지 수유곤란을 동반한 근긴장도 **저**하가 있으면 Prader-Willi 증후군에 대한 DNA 검사를 시행해야 한다고 권하고 있다.

따라서 늘어지는 영아를 진단할 때 자세한 병력 청취와 검진을 통해 환자를 분류하고 이에 따라 가능한 비침습적 검사를 우선 시행하고 그 결과를 바탕으로 추후 검사를 계획한다면 불필요한 검사들의 남용을 방지할 수 있을 것으로 생각된다. 즉 신체검사 결과 중추성 기원의 질환이 의심된다면 뇌 영상 및 뇌파검사를 시행하여 그 원인을 감별 진단 하는 것이 중요하며, 말초성 기원의 질환이 의심된다면 근효소 검사와 함께 대사 이상 검사를 선별 검사로 진행하면서 비교적 비침습적인 신경 근전도 검사를 첫 단계의 검사로 시행함이 바람직하다. 이 때 적응증이 된다면 분자 유전학적 검사를 병행하는 것이 도움이 될 것으로 생각된다. 첫 단계 검사상 이상이 없는 경우, 영아기에 늘어지는 증상이 나타나는 것으로 잘 알려진 Prader-Willi 증후군에 대한 FISH 혹은 methylation 검사를 하고, 이형성증이 동반되어 있다면 염색체 검사도 같이 시행하는 것이 좋으며, 첫 단계 검사에서 이상소견이 발견된다면 확진을 위한 근생검을 시행하고, 면역조직화학염색을 같이 시행하여야 한다.[18]

이 증례의 경우에도 **저**긴장증을 주소로 전원되었고, 뇌초음파 검사와 근효소 검사를 시행하였으나 결과는 정상이었다. 다음 단계로 Prader-Willi 증후군을 의심하여 FISH 검사를 시행하여 진단할 수 있었고, 침습적인 검사인 근생검은 보류할 수 있었다.

Prader-Willi 증후군에 대한 효과적인 치료법은 아직 없으며, 환자마다 다른데 치료방침은 주로 비만과 그에 따른 합병증, 성선기능**저**하, 지능 **저**하의 개선이 중요하다. 비만에 대해서는 칼로리 제한, 약물치료 등이 시도되고 있다. 체중 증가의 예방을 위해서는 정상아보다 적은 양의 칼로리가 필요하고[14], 약제로는 뇌 serotonin 전구 물질인 tryptophan이나 베타 엔돌핀 길항제(beta endorphine antagonist)인 naltrexone 등이 시도되고 있으나 큰 효과는 없다.[10] 최근에는 Berntson 등[19]이 췌장 폴리펩티드(pancreatic polypeptide)를 사용하여 좋은 성과를 거두었다고 보고하였다. 이 방법으로 조절되지 않는 심한 비만의 경우는 공회장우회술(jejunoileal bypass), 미주신경섬유절제술(vagotomy)등의 수술적 치료를 고려해 볼 수도 있다.[8] **저**신장에 대해서는 성장호르몬 치료로 키 및 제지방량 증가, 체지방 감소, 골무기질 증가 등이 보고되었다.[20] 성선기능**저**하는 남자에서 더 문제가 되는데 testosterone으로 이차 성징을 발현시키고 잠복고환에는 hCG 요법을 시도하고 있다.

Prader-Willi 증후군 환자에서 사춘기와 성인기에 보이는 행동장애 및 망상성 정신병에 대하여 선택적 세로토닌 재흡수 억제제(selective serotonin reuptake inhibitor)인 fluoxetine을 투여하여 좋은 효과를 보았다고 한다.[8]

결 론

저자들은 임신시 태동의 **저**하가 있었고 출생 후 근긴장도 **저**하와 잠복고환을 주소로 내원한 신생아에서 형광결합보체법을 이용하여 Prader-Willi 증후군으로 진단된 환아 1례를 경험하였기에 문헌고찰과 함께 보고하는 바이다. 아울러 신생아나 영아에서 원인불명의 근긴장도 **저**하와 수유곤란을 보이는 늘어지는 영아(floppy infant)의 경우, Prader-Willi 증후군 진단을 위한 비침습적 검사를 시행할 것을 제안한다.

참고문헌

1. Prader A, Labhart A, Willi H : Ein syndrome von dipostas, kleinwuchs, kryptorchismus, und oligophrenie nach myotonieartigen zustand im neugeborenalter. Schweiz Med Wochenschr 86:1260-1261, 1956
2. Hall BD, Smith DW : Prader-Willi syndrome : A resume of 32 cases including an instance of affected first cousins, one of whom is of normal stature and intelligence. J Pediatr 81(2):286-293, 1972
3. 이지은, 문광빈, 황종희, 권은경, 김선희, 김종원, 진동규 : Prader-Willi 증후군의 임상 양상 및 유전학적 진단에 관한 고찰. 소아과 45:1126-1133, 2002
4. 송영명, 신윤식, 신미자, 강성철 : Prader-Willi 증후군 1예. 소아과 23:78-85, 1980
5. Zellweger H, Schneider HJ : Syndrome of hypotonia-hypomentia-hypogonadism -obesity (HHHO) or Prader-Willi syndrome. Am J Dis Child 115(5):588-598, 1968
6. Hawkey CJ, Smithies A : The Prader-Willi syndrome with a 15/15 translocation. Case report and review of literature. J Med Genet 13(2):152-157, 1976
7. Ledbetter DH, Riccardi VM, Airhart SD, Strobel RJ, Keenan BS, Crawford JD : Deletions of chromosome 15 as a cause of the Prader-Willi syndrome. N Engl J Med 304(6):325-329, 1981
8. 장지현, 송지연, 서병규, 이원배, 이병철 : 형광동소보합결합법으로 15번 염색체의 미세결실이 확인된 Prader-Willi 증후군 1례. 대한소아내분비학회지 2(1):145-152, 1997
9. Greenswag LR : Adults with Prader-Willi syndrome ; a survey of 232 cases. Dev Med Child Neurol 29:145-152, 1987
10. Bray GA, Dahms WT, Swerdloff RS, Fiser RH, Atkinson RL, Carrel RE : The Prader-Willi syndrome : A study of 40 patients and a review of the literature. Medicine 62(2):59-80, 1983
11. Laurance BM, Brito A, Wilkinson J : The Prader-Willi syndrome after the age 15years. Arch Dis Child 56(3):181-186, 1981
12. Costeff H, Holm VA, Ruvalcaba R, Shaver J : Growth hormone secretion in Prader-Willi syndrome. Acta Paediatr Scand 79(11):1059-1062, 1990
13. Robinson AC, Jones WG : Prader-Willi syndrome and testicular tumor. Clin Oncol 2(2):117, 1990
14. Holm VA, Cassidy SB, Butler MG, Hanchett JM, Greenswag LR, Whitman BY, Greenberg F : Prader-Willi syndrome : consensus diagnostic criteria. Pediatrics 91(2):398-402, 1993
15. Miller SP, Riley P, Shevell MI : The neonatal presentation of Prader-Willi syndrome revisited. J Pediatr 134(2):226-228, 1999
16. 정희정, 김영래, 한만용, 이숙환 : 신생아기와 영아기에 FISH법에 의하여 진단된 Prader-Willi 증후군 또는 Angelman 증후군 5례. 소아과 43:417-422, 2000
17. Gunay-Aygun M, Schwartz S, Heeger S, O'Riordan MA, Cassidy SB : The changing purpose of Prader-Willi syndrome clinical diagnostic criteria and proposed revised criteria. Pediatrics 108(5):E92, 2001
18. 김은선, 정경은, 김상덕, 김이경, 채종희, 김한석, 박준동, 김기중, 김병일, 황용승, 최중환 : 신생아 및 소아 중환자실에 입원한 늘어지는 영아(floppy infant)의 진단적 분류 및 임상적 고찰. 소아과 49:1158-1166, 2006
19. Berntson GG, Zipf WB, O'Dorisio TM, Hoffman JA, Chance RE : Pancreatic polypeptide infusions reduce food intake in Prader-Willi syndrome. Peptides 14(3):497-503, 1993
20. 박지은, 이승원, 송경은, 이형숙, 김대중, 정윤석, 이관우, 김현주 : 프라더윌리증후군에서 성장 호르몬의 치료 효과. 대한내분비학회지 21(1):40-46, 2006