

# Holoprosencephaly를 동반한 21-Monosomy 1례

동국대학교 의과대학 소아과학교실

이 소 영 · 조 성 민

## A Case of 21-Monosomy with Holoprosencephaly(Semilobar Type)

So Young Lee, M.D. and Sung Min Cho, M.D.

Department of Pediatrics, College of Medicine, Dongguk University, Kyoungbuk, Korea

Holoprosencephaly of unknown definite causes, has been associated with several chromosome abnormalities involving the autosomes and the sex chromosomes. The most commonly reported associations include dup(3p), del(7q), deletions of chromosome 13, trisomy 13, trisomy 18, and triploidy. In previously reported cases in Korea, none were associated with chromosome 21 anomalies. In conclusion, we reported the first case of holoprosencephaly(semilobar type) associated with pure monosomy 21. We experienced a semilobar type holoprosencephaly with monosomy 21 in a neonate who had multiple congenital anomalies, including an abnormal face, a small thorax with widely spaced hypoplastic nipples and nail hypoplasia, lung hypoplasia with severe scoliosis and cardiac abnormalities. Chromosomal analysis revealed a 45, XY, -21. (*J Korean Pediatr Soc* 2003;46:831-835)

**Key Words :** Chromosome abnormality, Monosomy 21, Semilobar type holoprosencephaly

### 서 론

염색체 이상 중 상염색체의 단체성은 삼체성에 비해 매우 드물게 발생하며 일반적으로 자연 유산 또는 사산되거나 출생하더라도 생존할 가능성도 희박하며 생존시 복합적인 장기의 기형을 초래하는 치명적인 염색체 이상으로 널리 받아들여져 오고 있다<sup>1)</sup>.

21번 염색체 완전 단체성은 1972년 Griepenberg 등<sup>2)</sup>에 의해 처음으로 보고되었고 임상 증상으로는 소두증, 소악증, 양안 격리증, 낮게 위치한 귀 기형, 짧은 목, 작은 손발, 잦은 상부 호흡기 이상, 성장부진, 경련, 정신 지체 등이 있고, 예후는 불량하여 생후 3주에서 20개월 사이에 대부분 사망한다.

Holoprosencephaly는 원인적 요소는 확실치 않지만 여러 상 혹은 상염색체의 이상에서 드물지 않게 발견되는 소견이며, 특히 dup(3p), del(7q), 염색체 13번 결실, 세염색체(trisomy) 13, 세염색체 18과 삼배수체에서 흔히 볼 수 있다<sup>3)</sup>. 외국 문헌에서도 21번 염색체 완전 단체성과 동반된 예는 흔하지 않으며, 국내에서 holoprosencephaly는 1983년에 허 등<sup>4)</sup>이 처음 보고한 이후 5례가 보고되어 왔으나<sup>5-9)</sup> 염색체수 이상을 동반한 경우는 없었

다. 이에 저자들은 소두증, 납작한 비강, 발열 및 혈소판 감소증을 주소로 입원하여, 두부 초음파 촬영상 semilobar type의 holoprosencephaly와 염색체 검사상 monosomy 21로 확진된 1례를 경험하였기에 문헌 고찰과 함께 보고하는 바이다.

### 증 례

**환 아 :** 김○○ 아기, 생후 1일, 남아

**주 소 :** 발열과 전신의 점상 출혈

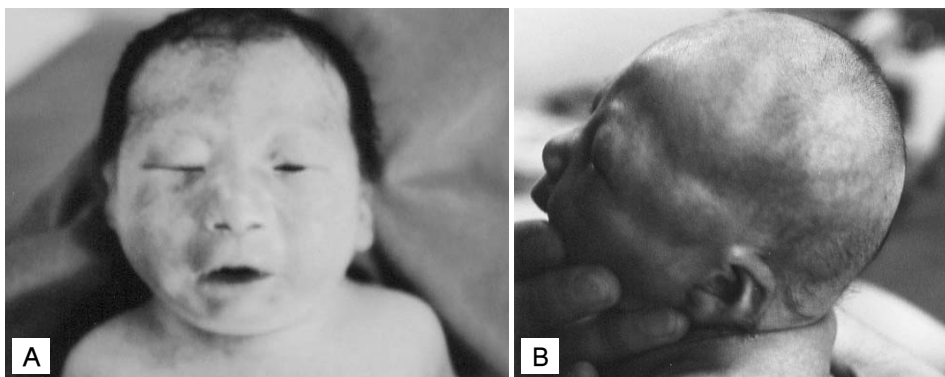
**출생력 :** 본원 산부인과에서 37주 4일에 질식 분만으로 출생하였으며, 출생시 체중은 2,550 g이었다.

**산모 병력 :** 임신 초기부터 임신성 고혈압이 있었으나 특별한 치료는 받지 않았다.

**가족력 :** 32세의 아버지와 30세의 어머니 사이의 두 번째 아기이고, 다른 친척 및 가족들은 건강하였으며 그들 모두에서 특별한 질환을 가진 자녀나 기형아 출산 병력은 없었다.

**이학적 소견 :** 입원 당시 맥박수는 115/min, 호흡수는 42회/min, 체온이 38℃였다. 신장은 46 cm(<3%), 체중은 2,550 g(<3%), 두위는 30 cm(<3%)로 신체적 계측치가 3%이하였고, 환아는 보채면서 울음소리가 약했고, 몸의 움직임이 긴장 상태였다. 두부는 소뇌증을 보였고 양측 이개(earlobe)는 낮게 위치하고 있었으며, 털이 많았고, 안면부와 비강은 납작하였다(Fig. 1). 호흡음은 깨끗하였으며, 심잡음은 인지되지 않았다. 복부에는 특

접수 : 2003년 3월 25일, 승인 : 2003년 6월 11일  
 책임저자 : 이소영, 동국의대 포항병원 소아과  
 Tel : 053)288-2165 Fax : 053)273-0049  
 E-mail : pedsoyoung@hanmail.net



**Fig. 1.** General appearance of patient. (A) Frontal view showing the coarse face with micrognathia, short neck and broad nasal bridge. (B) Lateral view showing low hairline and low-set ear are prominent.

이할 만한 이상 소견은 없었고, 전신(특히 얼굴, 겨드랑이, 사타구니 등)에 점상 출혈이 있었으며, 신경학적 검사에서는 Moro 반사, 파악 반사 및 흡철 반사 등은 정상이었다.

**검사 소견 :** 입원 당시 말초 혈액 검사상 혈색소 14.2 g/dL, 백혈구 22,900/mm<sup>2</sup>(중성구 70%, 림프구 22%), 혈소판 26,000/mm<sup>2</sup>이었으며, 적혈구 침강 속도는 1 mm/hr이었다. 말초 혈액 도말 검사상 균감염 소견이 의심되었으며, 혈소판 IgG, 항 혈소판 항체는 음성이었다. 혈당은 59 mg/dL, 혈청 총단백 6.6 mg/dL, 혈청 알부민 5.0 mg/dL, 혈청 칼슘은 6.7 mg/dL, 혈청 인은 8.5 mg/dL, 부갑상선 호르몬치는 54 pg/mg이었고, 혈청 전해질도 정상 범위였다. 혈청 면역 글로블린은 IgG 929.1 mg/dL, IgM 25.3 mg/dL(6-15), IgA 27.8 mg/dL(0-5)로 정상 범위였고, C-반응 단백질, CSF 검사, 매독 반응 검사, TORCH 검사에도 정상 소견을 보였다. 골수 검사상에도 이상 소견을 발견할 수 없었다.

**방사선학적 소견 :** 흉부 X-선 소견상 흉선이 관찰되지 않았고, 심장 비대는 없었으나 심한 척추 측만증과 양측에 13개의 늑골이 관찰되었으며(Fig. 2) 단순 복부 촬영상 특이한 소견은 없었다.

**뇌 초음파 검사 :** 모든 뇌실이 융합되어 있으며, 대뇌간 반구열과 septum pellucidum이 확실치 않는 semilobar type의 holoprosencephaly임을 알 수 있었다(Fig. 3).

**복부 초음파 검사 :** 특이 소견 없음.

**Chest sono & CT :** 흉선이 관찰되지 않음.

**심 초음파 검사 :** 경도의 대동맥관 협착( $\Delta=12$  mmHg), 대동맥 축착소견( $\Delta=14$  mmHg)이 있었으나 심비대 소견은 없었다.

**말초혈액 염색체검사 :** GTG banding으로 분석한 결과에서 45, XY, -21으로 나왔다(Fig. 4).

**치료 및 경과 :** 환아는 입원 3일째 전신성 경련이 나타났으며, 10%-ca-gluconate를 정맥 내로 투여하자 곧 경련이 멎었고, 그 후 저인 분유와 phenobarbital 투여 후 경련이 소실되었으며, 퇴원 직전 실시한 검사에서 혈청 칼슘 10.3 mg/dL, 인 6.1 mg/dL



**Fig. 2.** Infantogram. The lung hypoplasia is suspicious due to decreased lung parenchyme. Severe scoliosis with 13 ribs and hypoplastic clavicles are also seen.



**Fig. 3.** Neurosonogram : Semilobar type holoprosencephaly.

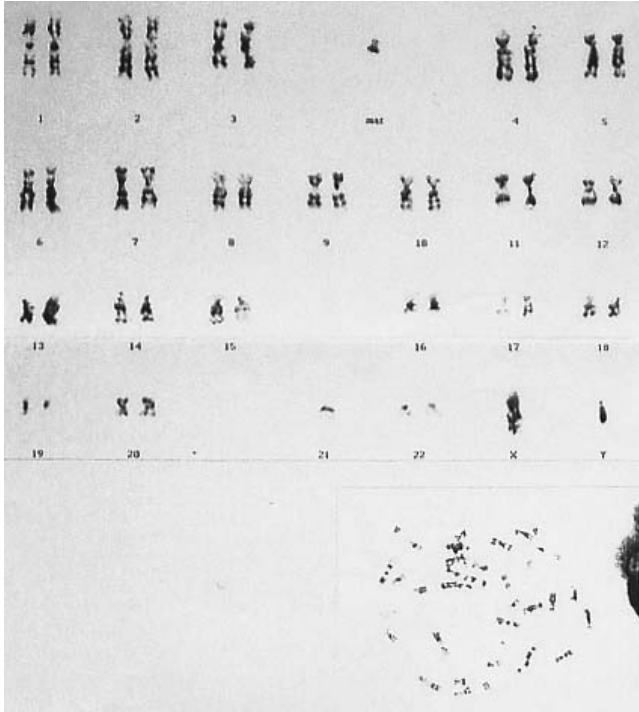


Fig. 4. Karyotype showing only one chromosome 21(45, XY, -21).

dL로 정상 소견을 보였다. 항생제와 면역 글로블린(IVIG) 투여 후 혈소판은 생후 12일째 정상으로 회복되었으며 입원 41일째 특이 소견 없어 퇴원하였고, 생후 3개월경 폐렴으로 입원 치료하여 호전되었으나 입원 24일째 경련과 패혈증 소견으로 다시 약 두달 동안 입원하여 호전되어 퇴원하였고 그로부터 한달 후 집에서 사망하였다.

### 고 찰

사람에게서 염색체 이상 중 상염색체의 단체성은 삼체성에 비해 발생빈도가 매우 드물며 일반적으로 자연 유산 또는 사산되거나 출생하더라도 생존할 가능성이 희박하며 생존시 복합적인 장기의 기형을 초래하는 치명적인 염색체 이상으로 널리 받아들여져 오고 있다.

1970년 Larson 등<sup>10)</sup>은 825건의 자연 유산된 사산아를 대상으로 염색체 검사를 통해 핵형을 조사하여 77건의 상염색체 삼체성과 6건의 상염색체 단체성을 보고하였다. 또한 정상 임신의 2.3% 내지 3%가 염색체 이상이 있다고 하였으며 그 중 85%가 자연 유산되므로 염색체 이상을 가지고 태어나 생존할 가능성은 매우 희박하다고 하였다.

21번 염색체는 인간의 상염색체 중에서 가장 크기가 작으며 21번 염색체의 이수성은 약 700 출생아 중 1명에서 발생하는 가장 흔한 염색체 이상이다. 21번 염색체의 삼체성은 흔하나 21번 염색체 단체성은 거의 발생하지 않으며 또, 부분 삼체성 또는

단체성은 극소수를 차지한다. 21번 염색체의 부분 단체성은 부분 삼체성 만큼 흔하지는 않으며 ring 염색체가 21번 단체성의 대부분을 차지한다<sup>11)</sup>.

1964년 Lejeune 등<sup>12)</sup>에 의해 21번 염색체의 부분 단체성이 동반된 mosaicism 1례가 보고된 이후 21번 염색체 단체성에 대한 여러 보고가 있어 왔다. 그러나 그들의 임상 양상이 다양하고 서로 다른 경우가 많아서 받아들여지지 않다가 염색체 분염법과 분자 유전학의 발달로 인해 이전 보고된 21번 염색체 단체성중에 다른 염색체와의 불균형 전위에 의한 부분 단체성을 일으킨 것으로 증명된 예들이 보고되었다.

21번 염색체 완전 단체성은 1972년에 Griepenberg 등<sup>2)</sup>에 의해 처음으로 보고되었고 1977년 Fryns 등<sup>13)</sup>은 이에 대해 일반적으로 인지할 수 있는 표현형을 제공하였다. 임상 증상으로는 소두증, 소악증, 양안 격리증, 낮게 위치한 귀 기형, 짧은 목, 작은 손발, 잦은 상부 호흡기 이상, 성장 부진, 경련, 정신 지체 등이 있고, 예후는 불량하여 생후 3주에서 20개월 사이에 대부분 사망하고 가장 오래 생존한 경우는 11세로 보고되고 있으나 발달 지연으로 3개월 정도의 발육 상태를 보인 경우였다<sup>14)</sup>.

Herva 등<sup>15)</sup>은 생존한 21번 염색체 완전 단체성 환아들을 비교하여 비슷한 임상 특징을 가졌다고 보고하였는데, 자궁내 성장장애, 성장장애, 정신박약 외 신체 기형으로 고긴장, 관절 만곡증(특히 손가락과 발가락의 굴곡 변형과 변위), 넓은 비교(broad base of the nose), 크고 낮게 위치한 귀 기형, 항몽고증 안검열(antimongolid slant of the palpebral fissures), 소하악증과 좁은 골반 등이다.

Holoprosencephaly는 염색체 이상에서 드물지 않게 발견되는 소견이며<sup>16)</sup>, 이는 배태 전뇌(embryonic prosencephalon)가 두 개의 정상 대뇌 반구로 발육되는 것이 실패한 것이다. 발생학적으로 보면 정상적으로 재태 기간 4주 경에 신경관이 전뇌(prosencephalon), 중뇌(mesencephalon), 후뇌(rombencephalon)의 3개의 원시 뇌소낭(primary brain vesicles)을 형성한다. 재태 기간 5주째에 전뇌가 두 개의 2차적 중뇌의 소낭(secondary vesicles)으로 나뉘어진다(the telencephalon and the diencephalon). 이 과정 중 원시 전뇌 소낭의 일부 혹은 전체가 중뇌와 간뇌로 분화되지 않아 holospheic 대뇌가 생기며 이러한 전뇌의 분할 결여로 대뇌 반구 형성이 되지 않는 것이다.

Menkes<sup>17)</sup>는 정상적으로 재태 기간 23일 이전에 유도되기 시작하는 두부 중배엽, 신경 외배엽, 안면 구조의 외배엽성 원기(ectodermal anlage) 등의 3가지 배엽의 유도 부전에 의해서 holoprosencephaly가 생긴다고 하였고, 1959년 Yakovlev<sup>18)</sup>는 2차적 중뇌의 소낭의 외반과 전뇌의 분할이 되지 않아 후구의 결손을 가져오며 후뇌 형성의 잔재는 존재하나 형성 부전을 가져온다고 보고하였다. 전뇌와 안면의 분화는 precordial 중배엽에 의해 유도되므로 이 질환에서의 안면과 전뇌의 기형이 자주 함께 동반되는 것을 볼 수 있다.

Holoprosencephaly는 출생아 16,000명당 1명 정도, 수태아의

1,000명당 4명의 발생빈도를 보인다<sup>19)</sup>. 환아는 중앙선상의 안면 기형을 나타내는데 이들 기형의 대부분은 alobar형에서 볼 수 있고 lobar형 등의 경미한 경우에는 안면 기형이 나타나지 않을 수도 있다. 안면 기형은 뇌의 기형과 밀접하게 연관되어 있으므로 De Myer 등<sup>20)</sup>은 심한 안면 기형시에는 심한 뇌의 기형을 예견할 수 있다고 했으나 holoprosencephaly 환아에서 안면 기형이 없는 경우도 있어 반드시 모든 경우에 연관되어지는 것은 아니다.

Holoprosencephaly는 해부학적으로 holosphere의 분리의 정도에 따라 alobar, semilobar 그리고 lobar형의 3가지 형태로 분류된다. Alobar형은 대뇌간 반구열이 없고 중앙에 커다란 하나의 융합된 뇌실이 있고 시상은 융합되어 있으며, 반구간열, 대뇌검, 투명중격, 뇌량 및 후신경구, 후색은 없다. 뇌간, 소뇌, 척수는 정상이며 후신경을 제외한 뇌신경은 모두 존재한다. Semilobar형은 후부에 대뇌엽의 흔적이 있고, 부분적으로 대뇌간 반구열이 형성되어 있다. 반구간열 및 대뇌검의 일부가 불완전하게 형성되어 있으며, 시상은 융합되어 있고 후신경구, 후색, 뇌량은 없다. Lobar형에서는 대뇌의 크기는 정상이며 대뇌 반구 및 대뇌엽은 잘 발달되어 있고 대뇌 간열과 대뇌엽은 존재하지만 전각은 융합되어 있으며, 후신경구 및 후색의 존재 유무는 일정하지 않고 뇌량도 형성 부진이거나 기형을 보인다. 본 예에서는 모든 뇌실이 융합되어 하나로 커져 있었고 대뇌간 반구열과 투명중격이 확실히 나타나지 않았으며 시상은 융합되어 있고 대뇌 전방에서 대뇌 조직이 어느 정도 융합되어 있는 것을 보여 semilobar형의 holoprosencephaly임을 알 수 있었다.

Holoprosencephaly는 원인적 요소로 확실하게 규명된 것은 없지만 유전적, 환경적, 혹은 두 가지 원인 전부를 들 수 있다. 발생시 모체의 당뇨병, 매독, 톡소플라스마증, 거대세포 붕입체병, 선천성 풍진, 방사선 조사, 독성 자극, phenytoin, salicylates 등의 약물, 가족적 소인 및 여러 상 혹은 성 염색체에 이상으로도 생기며, 특히 dup(3p), del(7q), 염색체 13번 결실, 세염색체 13과 세염색체 18에서 흔히 볼 수 있다. 저자들이 경험한 환아는 semilobar type의 holoprosencephaly에서 염색체 검사상 21번 염색체 단체성을 동반하였다.

Holoprosencephaly의 임상 소견으로는 두부의 과도한 투조, 연하 곤란, 과도한 체온 변화, 무호흡, 경련, 정신 및 운동 발달 지연, 성장 부진, 내분비 기능 장애가 있으며 감염 특히 호흡기 감염을 흔히 볼 수 있다. 특징적으로 삼각 두개, 몽고증 환자 모양의 안검열, 낮게 위치한 귀 기형, 편평코, 양측성 열순과 구개열, 소두증, 안구 이상, 양안 단축증, 귀머거리 등이 있고 두외 기형으로는 다지증, 심장 및 소화관, 신장의 기형, 뇌하수체 및 부신의 형성 부진, 원선, 잠복 고환, 중격 자궁 등이 있다. 본 환아에서도 연하 곤란과 고열이 지속되고 경련 및 지속되는 호흡기 감염을 보였고 소두증, 낮게 위치한 귀기형, 납작한 릿등과 정도의 대동맥관 협착과 대동맥 축착 소견이 관찰되었다.

Holoprosencephaly의 진단은 임상적으로 특징적 안면 소견을

보고도 가능하나, 진단적 검사로는 두개골 및 안면부의 X-선 촬영, 기뇌법, 뇌실 촬영법, 뇌혈관 촬영법, 두부 철조법, 두부 초음파 촬영법, 두부 전산화 단층 촬영, 염색체 검사, 뇌파 검사 등이 있는데, 최근 두부 전산화 단층 촬영이 보편적으로 널리 이용되므로 이로써 쉽게 진단될 수가 있다. 본 예에서는 두부 초음파로 확진 되었고, 염색체 검사상 21번 염색체 단체성이 함께 관찰되었다.

이 질환의 예후는 분류형에 따라 차이가 많아서 alobar형은 치명적으로 사산되거나 생후 곧 사망하며, semilobar 및 lobar형은 영아기 및 유아기까지 생존할 수는 있으나 정신 및 운동 발달 지연을 보인다. 본 예도 semilobar형으로서 영아기에 사망한 경우였다.

본 예에서처럼 holoprosencephaly로 진단된 환아에서 고정도 분염법을 이용한 세포 유전학적인 검사와 염색체에 대한 검사 등을 시행하여 holoprosencephaly와 염색체 이상과의 연관성과 특히 염색체 단체성에 대한 더 많은 증례에 대한 연구가 이루어져야 할 것으로 사료된다.

## 요 약

저자들은 특징적인 안면 기형과 발열이 있는 semilobar type의 holoprosencephaly 환아에서 국내에서는 보고된 바 없는 염색체 검사상 21번 염색체 단체성이 동반된 holoprosencephaly 1례를 경험하였기에 문헌 고찰과 함께 보고하는 바이다.

## 참 고 문 헌

- 1) Flaherty L, Moloney J, Watson N, Robson L, Bousfield L, Smith A. A case of monosomy 21 found to be an unbalanced de novo t(5p;21q) by fluorescence in situ hybridization. J Intellect Disabil Res 1998;42:254-8.
- 2) Gripenberg, U., Elfving & L. Gripenberg(1972). A 45,XX 21 Child. Attempt at a cytological and clinical interpretation of the karyotype. J Med Genet 9,110.
- 3) Laurel L. Estabrooks, Kathleen W. Rao, Roger P. Donahue, and Arthur S. Holoprosencephaly in an infant with a minute deletion of chromosome 21(q22.3), Am J Med Genet 1990;36:306-9.
- 4) 허국, 류승하, 김영진, 임백근, 김종수. Holoprosencephaly 1례. 소아과 1983;26:1125-7.
- 5) 서병진, 장순섭, 설인준, 문수지, 박종무. Holoprosencephaly 1례. 소아과 1987;30:695-7.
- 6) 이원철, 김인채, 이경민, 정철주, 이왕복. Holoprosencephaly 1례. 소아과 1988;31:1694-6.
- 7) 윤명희, 정미성, 박형자, 김신나, 박금민, 진송자. Holoprosencephaly와 동반된 Prune Belly 증후군 1례. 소아과 1991;34:1015-8.
- 8) 현진은, 박은희, 전희영, 변화진, 황영목, 김연진 등. Holoprosencephaly 1례. 소아과 1991;34:1712-4.
- 9) 최규선, 박강서, 장영택, 김완섭. Alobar type holoprosencephaly 1례. 소아과 1992;35:390-2.

- 10) Larson SL, Titus JL. Chromosomes and abortions. *Mayo Clin Proc* 1970;45:60-72.
- 11) Valero, Rebeca. Marfany, Gemma. Gil-Benso, Rosario, et al. Molecular characterisation of partial chromosome 21 aneuploidies by fluorescent PCR. *J Med Genet* 1999;36:694-9.
- 12) Leijeune J, Berger R, Rethore MO, Archambault L, Jerome H, Thieffy S, et al. Monosomie partielle pour un petit acrocentrique. *C R Acad Sci* 1964;259:4187-90.
- 13) Fryns JP, D'Hondt F, Goddeeris P, van den Berghe H. Full monosomy 21: A clinically recognizable syndrome? *Hum Genet* 1977;37:155-9.
- 14) Wisniewski K, Dambaska M, Jenkins EC, Sklower S, Brown WT. Monosomy 21 syndrome: Further delineation including clinical, neuropathological, cytogenetic and biochemical studies. *Clin Genet*. 1983;23:102-10.
- 15) Herva R, Koivisto M, Seppanen U. 21 monosomy in a live-born male infant. *Eur J Pediatr* 1983;140:57-69.
- 16) Cohen MM Jr, Sulik KK. Perspectives on holoprosencephaly. Part II. Central nervous system, craniofacial anatomy, syndrome commentary, diagnostic approach, and experimental studies. *J Craniofac Genet Dev Biol* 1992;12:196-244.
- 17) John H, Menkes. *Textbook of child neurology* Philadelphia: Lee & Febiger. 1974;141-3.
- 18) Yakovlev P. Pathoarchitectonic studies of cerebral malformations, 3 Arrhinencephalies CH. *J Neuropath. Exper Neurol* 1959;22-55.
- 19) Mackay M, Fantes J, Scherer S, Boyle S, West K, Tsui LC, et al. Chromosomal localization in mouse and human of the vasoactive intestinal peptide receptor type 2 gene: a possible contributor to the holoprosencephaly 3 phenotype. *Genomics* 1996;37:345-53.
- 20) DeMeyer W, Zeman W, Palmer CG. The face predicts the brain. Diagnostic significance of median facial anomalies for holoprosencephaly(archinencephaly). *Pediatrics* 1964;34: 256-63.