

## 전전뇌증(Holoprosencephaly)의 증례보고

송승한 · 강낙헌

충남대학교 의과대학 성형외과학교실

### A Case Report of Holoprosencephaly

Seung Han Song, M.D., Nak Heon Kang, M.D.

Department of Plastic & Reconstructive Surgery, College of Medicine, Chungnam National University, Daejeon, Korea

**Purpose:** Holoprosencephaly(HPE) is a rare developmental defect due to incomplete cleavages of the prosencephalon during the third week of fetal development. Chromosomal anomalies, genetic syndrome, teratogen, or genetic disorder of non-syndromic HPE are usually accepted as etiology. The consequences of prechordal mesoderm defect are varying degrees of deficit of midline facial development, especially the median nasal process(premaxilla), and incomplete morphogenesis of the forebrain. We experienced a case of lobar HPE with complete cleft lip and palate.

**Methods:** A female newborn infant was born at 38<sup>+6</sup> weeks' gestational age via NSVD. The infant's birth weight was 3.6 kg, height 52 cm, and head circumference 32.5 cm, showing microcephaly, flat nose, median complete cleft lip & palate, and hypotelorism, along with defects of midfacial development including losses of premaxilla, philtrum, nasal septum, and columella.

**Results:** There were no specific findings noted from the head and neck X-ray and tests for endocrine and metabolic disorders, but clinical characteristics of midface and dysgenesis corpus callosum on brain MRI were seen, so that this case was diagnosed with HPE.

**Conclusion:** HPE is divided into three categories of alobar, semilobar, and lobar prosencephaly according to the degree of cerebral hemisphere separation. Assessment of patient's brain abnormality and malformation is essential in determining the extent and benefit of surgical intervention. This case was included in the lobar

type HPE which shows relatively good prognosis compared with other types and reconstruction of median complete cleft lip & palate and midfacial defects will be performed.

**Key Words:** Median cleft, Dysgenesis corpus callosum

### I. 서론

전전뇌증(holoprosencephaly)은 중앙선 앞부분의 분화 결손에 수반되는 전뇌(prosencephalon)분화의 이상이다. 얼굴과 뇌중양부위에 기형이 특징적으로 나타나며, 뇌의 기형은 전뇌가 중앙에서 분열되어 대뇌반구로 되는 과정에 이상이 생기는 전전뇌(holoprosencephalon)로 대개 한 개의 뇌실을 가지며, 후신경구(olfactory bulb)와 후색(olfactory tract)이 없고 중앙 안면부위의 기형으로는 안간격감소증(hypotelorism)과 낮은 코(flat nose), 관상돌출물(proboscis)과 구강의 기형 및 지능장애 등이 초래될 수 있다.<sup>1</sup> 저자들은 정중 구순·구개열로 의뢰된 환아가 뇌 자기공명영상촬영 및 초음파 상 전전뇌증으로 판명되어 이를 문헌고찰과 함께 보고하는 바이다.

### II. 증례

제태연령 38<sup>+6</sup>주, 3.6 kg, 정상 자연분만으로 출생한 여아로 키 52 cm, 머리둘레 32.5 cm로 소두증, 정중 완전 구순·구개열 소견을 보이며 두눈가까움증이 관찰되었다(Fig. 1). 앞위턱뼈(premaxilla)와 인중 및 비중격과 비축주가 소실되는 등 전반적인 중앙면부 발달의 결손을 보이고 있었다(Fig. 2). 이에 선천성 기형 증후군(congenital malformation syndrome)이 의심되어 두경부 방사선검사, 각종 대사이상 및 내분비 질환 검사를 시행하였으나 특이 소견이 없었으며 염색체 검사도 46XX로 정상을 보였다. 뇌 자기공명영상촬영상 하나의 공통 뇌실과 뇌량의 이형성(dysgenesis corpus callosum) 소견을 보여 전전뇌증으로 진단되었다(Fig. 3).

가족력 상 직계 가족이나 근친 중에 유전적 질환, 근친 결혼, 다태임신, 선천적 기형 등은 없었으며 산모의 과거

Received January 12, 2007

Revised March 15, 2007

**Address Correspondence:** Nak Heon Kang, M.D., Department of Plastic and Reconstructive Surgery, Chungnam National University Hospital, 640 Daesa-dong, Jung-gu, Daejeon 301-721, Korea. Tel: 042) 280-7380 / Fax: 042) 280-7384 / E-mail: nhk488@cnu.ac.kr

\* 본 논문은 제61차 대한성형외과학회 학술대회에서 포스터 발표되었음.



Fig. 1. Complete median cleft lip and palate with nasal septal defect.

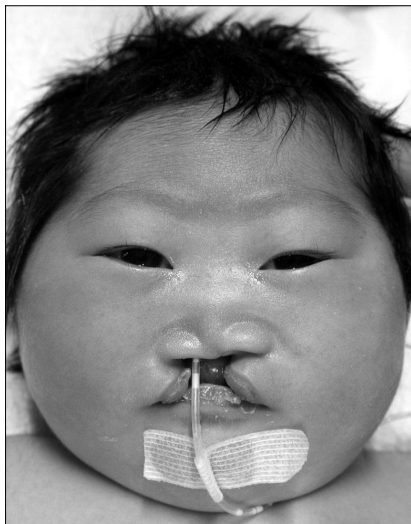


Fig. 2. A neonate showing deficit of midfacial development with hypotelorism.



Fig. 3. Single common ventricle and partial agenesis of corpus callosum on brain MRI.

력 상에도 임신 중에 약물복용, 방사선 노출, 성병 및 풍진 감염 등의 특이사항은 없었다. 산전 초음파 상에서 구순열 소견을 보였으며 양수천자(amniocentesis), 삼중 검사(triple test) 상에서는 정상이었다.

비교적 양호한 예후가 예상되는 lobar형으로 가능한 한 조기에 정중 완전 구순·구순열에 대한 재건수술 예정이며 향후 중안면부 미발달에 대한 안면골 진진뼈자름술을 포함한 광범위한 두개안면성형술이 필요할 것으로 생각된다.

III. 고 찰

전전뇌증은 임신 5주경부터 시작되는 전뇌의 대뇌반구와 신경뇌하수체(neurohypophysis), 시상, 제 3뇌실, 시신경구(optic bulb)를 포함하는 간뇌 구조물로의 분화장애로 인한 복합적인 발생이상이며, 이 시기의 신경계 분화는 전두부, 안구, 코, 상구순, 입천장 등의 중앙 안면부의 발달과 밀접한 관련이 있어, 그 정도에 따라 단안증(cyclopia), 원두증(cebocephaly), 누두증(ethmocephaly), 정중 안면열(median facial cleft), 전중뇌증(holotelencephaly) 등의 질병양상을 보이며, 이는 입천장과 전뇌사이에 있어서 원시 전뇌의 분화와 중앙 안면부의 발달을 유도하는 전장중배엽(precordial mesoderm)의 이상으로 일어나는 것으로 알려져 있다.<sup>2</sup> 대뇌의 기형은 전뇌의 대뇌 반구와 그 외의 구조로의 불완전한 분화에 기인하며, 얼굴의 기형은 중앙 안면부의 무형성이나 혹은 저형성에 기인한 다양한 종류의 결함을 보인다.

명칭은 통합뇌증이라고도 하며 1882년 Kundraft가 후각신경계가 없는 무후뇌증(arhinencephaly)이라고 처음으로 기술했고, 이후 1959년 Yakovlev은 중뇌(telencephalon) 구조이상에 기인한다고 주장하며 전중뇌증으로 기술하였으며, 현재는 DeMyer 등에 의해 명명된 전전뇌증(holoprosencephaly)이라는 용어가 사용되고 있다.<sup>3</sup>

발생빈도는 출생 십만명당 5-12명 정도이지만 여기에는 경한 형태의 전전뇌증이 포함되지 않을 가능성이 크므로 실제 유병률은 이보다 더 높을 것으로 생각된다. 또한 유산된 태아 중 0.4%가 전전뇌증으로 보고되고 있는데 이는 높은 자궁내 사망률을 시사해 주는 것이다.<sup>1</sup>

전전뇌증의 원인은 여러 가지로 복잡적이다. 대략 전전뇌증의 20%가 염색체 이상을 동반하는데 그 중 55-75%가 Trisomy 13이고, Trisomy 18이 두 번째다. 염색체 이상은 염색체의 중복, 소실, 원형 배열을 포함한다. 이것의 원인으로 확인된 첫번째 유전자는 Sonic Hedgehog(SHH)이다. 이는 중추신경계의 복측(ventral surface)을 정상적으로 발육시키는데 중요한 역할을 하는 유전자이며, SHH 돌연변이 외에 두 가지 다른 유전자 SIX3와 ZIC2 이상은 전전

뇌증의 가족력이나 산발적인 경우와 연관된다. 환경적인 원인으로서는 기형 유발물질의 투여, 내분비 및 신진 대사장애, 바이러스 감염 등이 있으며 기형 유발물질에는 sulfasalazine, alcohol, anticonvulsant, retinoic acid 등이 있다.<sup>4</sup>

분류는 대뇌반구의 분리정도에 따라 alobar, semilobar, lobar prosencephaly로 나눈다.<sup>5</sup> Alobar형은 대뇌가 반구로 분리되어 있지 않고 중앙에 커다란 하나의 뇌실이 있으며, 융합된 시상이 하나의 뇌실을 불완전하게 가르는 전·후의 접시모양의 대뇌와 같이 존재한다. 그리고 시상경뇌막의 주름이 없다. Semilobar 또는 lobar형은 대뇌엽이 일부 혹은 완전히 분리되어 있으며 전각(anterior horn)이 항상 융합되어 있으면서 대뇌 시상점은 일부 발현되어 있다.

임상적 특징상 전전뇌증은 두개안면부 기형이 동반되어 나타나는 경우가 많으며 이를 정도에 따라 DeMyer 등이 분류하였고, 후에 Cohen이 이를 변형시켜 5가지로 세분하여 기술하였다.<sup>6</sup> 첫째, 단안증형은 눈 위쪽에 관상돌기물을 가지고 하나의 안와 내에 단안이 나 부분적으로 나뉘어진 안구를 갖고 있다. 둘째, 누두증(ethmocephaly)형은 한 개의 콧구멍을 가지고 안간격의 이상 감소가 있다. 셋째, 원두증(cebocephaly)형은 한 개의 콧구멍을 가지며 안간격 이상 감소가 있다. 넷째, 정중 구순열형은 안간격 이상 감소와 낮은 코를 보이며 분 증례가 이에 속한다고 볼 수 있다. 다섯째, 심하지 않은 안면기형을 갖는 유형은 안간격 이상감소, 홍채 결손증, 비골결손이나 낮은 코, 단일 중앙 절치, 일측 혹은 양측 구순열이나 구개열, 소대(frenulum) 결손, 얼굴 중앙의 발육부전 등을 보인다.

예후를 보면 각각 형태에 따라 차이가 많이 있는데, alobar형인 경우는 대개 사산되거나 생후 1년 안에 사망하고, semilobar형의 경우 학동기까지 이를 수는 있으나 대개 정신박약을 보이며, lobar형인 경우는 정확한 예후를 알지 못하나 정상적인 수명을 다하는 것으로 보고되고 있다.

전전뇌증의 임상양상은 다양하기 때문에 수술적 치료는 뇌 기형정도에 따른 예상 수명 및 기형의 심한 정도 등을 고려하여 결정해야 한다. 만약 심각한 뇌의 구조적 이상이 있어 예상 수명이 짧은 경우 조기에 정중 구순·구개열을 직선 봉합법(straight line closure) 등과 같은 가능한 간단한 술식으로 봉합하여 모양 보다는 수유 및 구강의 수화(hydration)와 같은 기능적 측면의 개선에 초점을 두는 것이 바람직하다고 생각된다.<sup>7</sup> 그러나 lobar 혹은 semilobar 형과 같이 비교적 양호한 예후가 예상되며 지능장애가 정상이거나 경미한 경우 중앙면부 발달 결손에 대한 중앙면

골 전진술, 코재건술 등의 광범위한 수술적 교정이 필요할 수 있을 것이다. 전전뇌증 환자의 구순열 및 코의 재건 시에는 일반적인 경우와 달리 비주, 인중 등의 중앙 연부조직 및 구조물의 결손이 동반되어 있음을 고려하여 다양한 국소피관술, Abbé 피관술 혹은 가슴 연골이식을 포함한 재건술 등이 사용될 수 있다.<sup>8</sup>

전전뇌증은 높은 주산기 사망률을 보이며 염색체 이상 및 구조적 이상이 높은 빈도로 동반되는 선천성 기형으로 우리나라의 경우 대부분 산부인과에서 사산아의 부검 소견을 통해 진단되는 경우가 많다. 하지만 저자들의 경우에는 lobar형으로 비교적 양호한 예후가 예상되어 향후 재건 수술을 시행할 예정이다. 아울러 구순·구개열을 가진 환아에서 안간격감소증, 비중격 및 비축주 결손 등의 중앙안면부 발달장애가 동반되어 있다면 이는 뇌의 기형과 연관이 있을 가능성이 높다는 점을 고려하여야 하며, 전전뇌증이 진단된 경우에는 형태학적 분류, 핵형분석 및 각종 정밀검사를 통해 동반 기형의 발생 여부에 대한 확인이 필요할 것으로 생각된다.

## REFERENCES

1. Croen LA, Shaw GM, Lammer EJ: Holoprosencephaly: epidemiologic and clinical characteristics of a California population. *Am J Med Genet* 64: 465, 1996
2. Lee YC, Jun JK, Lee H, Lee JH, Yoon BH, Shin HC: Holoprosencephaly: Study of 7 cases. *Korean J Obstet Gynecol* 39: 2151, 1996
3. DeMyer W, Zeman W, Palmer CG: Familial alobar holoprosencephaly with median cleft lip and palate. report of patient with 46 chromosomes. *Neurology* 13: 913, 1963
4. Koyama N, Komori S: Holoprosencephaly in a fetus with maternal medication of sulfasalazine in early gestation. A case report. *Clinic Exp Obstet Gynecol* 23: 136, 1996
5. DeMyer W, Zeman W, Palmer CG: The face predicts the brain: Diagnostic significance of median facial anomalies for holoprosencephaly. *Pediatrics* 34: 256, 1964
6. Cohen MM Jr: Perspectives on holoprosencephaly. Part III. Spectra, distinctions, continuities, and discontinuities. *Am J Med Genet* 34: 271, 1989
7. Hendi JM, Nemerofsky R, Stolman C, Granick MS: Plastic surgery considerations for holoprosencephaly patients. *J Craniofac Surg* 15: 675, 2004
8. Taub PJ, Bradley JP, Markowitz BL: Single-stage lip and nasal reconstruction in holoprosencephaly. *Plast Reconstr Surg* 111: 2324, 2003