

## Alobar형 Holoprosencephaly 1례\*

계명대학교 의과대학 소아과학교실

허상명·서은숙·백태원·강진무

=Abstract=

### A Case of Alobar Holoprosencephaly

Sang Myung Huh, MD; Eun Sook Suh, MD;  
Tae Won Paik, MD; Chin Moo Kang, MD

Department of Pediatrics, School of Medicine Keimyung  
University, Taegu, Korea

We experienced a case of alobar type holoprosencephaly without extracranial abnormalities except microcephaly in a 8 months old male infant. The diagnosis was made by brain CT scan, which showed the findings compatible to alobar type of holoprosencephaly. The patient is living up to the age 18 months with severe mental retardation.

A brief review of literature was made.

**Key Words:** Alobar type, Holoprosencephaly.

### 서 론

Holoprosencephaly는 태생기 5~6주 사이의 뇌분화시기에 3뇌포기~6뇌포기의 전뇌(prosencephalon)의 중앙선상 분할의 실패로 대뇌반구가 형성되지 못하고 중앙선상의 안면기형을 동반하는 드문 뇌기형이다. 1882년 Kundrat<sup>2)</sup>에 의해 Arhinencephaly의 진단명으로 처음 보고되었으며 DeMyer와 Zeman<sup>2)</sup>에 의해 Holoprosencephaly로 명명되었고 국내에서는 허등<sup>3)</sup>·서등<sup>4)</sup>·이등<sup>5)</sup>의 보고가 있다.

저자들은 안면기형 없이 발육 부전으로 입원하여 뇌전산화 단층 촬영을 실시하여 Alobar형의 Holoprosencephaly로 진단된 1례로 경험하였기에 문헌 고찰과 함께 보고하는 바이다.

### 증례

환아 : 신00, 8개월, 남아

주소 : 발육부전

과거력 및 가족력 : 부(34세), 모(30세) 사이의 둘째 아기로 개인 병원에서 제왕절개술로 분만하였으며, 임신시에 약물 복용이나 특별한 질환은 병력은 없었고 출생시 이상은 발견되지 않았으며 특이한 질병의 병력은 없었다.

현병력 : 환아는 생후 3개월 부터 발육지연이 발견되었고 6개월경에 개인의원에서 뇌성마비의 진단을 받았으나 특별한 검사는 받지 않았다. 내원 2일 전부터 고열이 있었고 심한 식욕부진을 동반하여 입원하였다.

이학적 소견 : 체중 6.5kg(3 percentile 이하), 신장

\* 이 논문은 1990년도 계명대학교 윤종연구비 및 동산의료원 조사연구비로 이루어졌다.

72cm(50~75 percentile), 두위 42.5cm(3~10 percentile), 흉위(3~10 percentile)으로 약간의 소두증을 보였으며 그외 안면 기형은 없었다.

몸시 보았으며 체온 38.8°C, 맥박 190회/분, 호흡 40회/분이었으며, 안구와 대천문이 합물되어 있었고 호흡음과 심음은 정상이었으며 복부에 이상은 없었고 간비종대도 없었다. 피부는 건조하였고 사지는 약간 경직되어 있었으나 병적반사는 없었다. Denver De-

velopmental Screening Test(DDST)상 개인 사회성 1~2개월, 미세운동 적응 1~2개월, 언어 2~3개월, 전체적 운동 1~2개월로 지연되어 있었다.

검사소견 : 입원 당시 말초 혈액소견은 혈색소 10.0 gm/dl, 백혈구 19,500/mm<sup>3</sup>(호중구 66%, 임파구 26%, 단백구 5%, 비정형 임파구 3%)이었고 혈청은 50 mm/hr로 상승되어 있었다.

혈청 Na는 192mEq/dl, K 6.5mEq/dl, Cl 144mEq

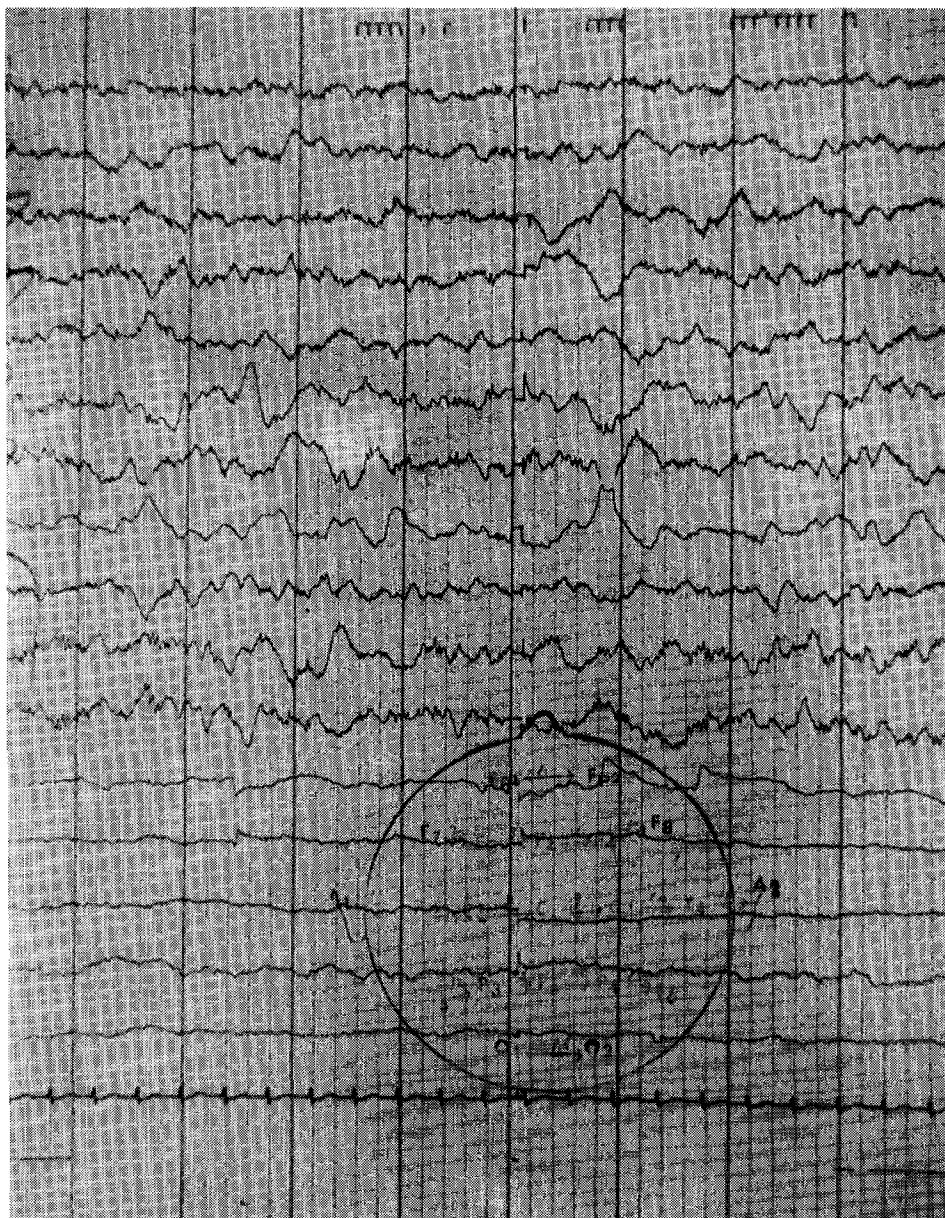


Fig 1. EEG: Continuous low voltage nearly flat waves was seen on both occipital area.

/dl로 고나트륨 및 고칼륨증을 보였고 BUN 75mg/dl, creatinine은 4.6mg/dl로 상승되어 있었다. 척수액 검사에서는 백혈구가  $12/\text{mm}^3$ 이었으며 생화학적 소견은 정상이었다. 요비중은 1.005, 혈청 삼투압은 309 m0smol, 요삼투압은 222m0smol로 정상 범위이었으며 배양검사상 대장균이 검출되었다. 흉부 X선은 정상이었으며 뇌파 검사상 지속적인 저진폭의 파들이 양측 후두부에 보였다(Fig 1). 뇌전산화 단층 활영상 양측뇌실과 3뇌실이 융합되어 하나의 거대한 뇌실을 형성하고 뇌간반구열(interhemispheric fissure)과 투명중격(septum pellucidum), 뇌량(corpus callosum)은 없었으며 시상의 융합을 보여 alobar형의 holoprosencephaly의 소견을 보였다(Fig 2,3,4).

**치료 및 경과 :** 요로감염이 있었고 중증도의 탈수를 동반하여 항생제와 수액 및 전해질요법을 시행하였으며 증상의 호전이 있었으나 간헐적인 미열은 계속되었다. 혈청 Na치는 제15병일에 정상화되었고 계속 추적 관찰 중이며 18개월 현재까지 지속적인 정신 운동 발달 지연을 보이면서 생존하고 있다.

## 고 칠

holoprosencephaly는 태생 5~6주의 뇌분화 시기에 전뇌(Prosencephalon)가 종적으로는 대뇌반구로, 횡적으로는 종뇌(Telencephalon)와 간뇌(Diencephalon, 시상하부)로, 수평으로는 후신경구와 후색으로 분화되는 것이 실패하여 대뇌반구가 없고 중앙에 하나의 융합된 구(Holosphere)로 뇌실이 형성되어 있는 것이다.<sup>1,2,6,7)</sup> 1882년 Kundrat<sup>2)</sup>는 무후뇌증(Arhinencephaly)이라는 용어를 사용하였으나 무후뇌증은 후진경구와 후색의 선천성 결여를 지칭하는 것으로 모든 holoprosencephaly에서 후뇌 구조가 완전한 결함을 나타내는 것이 아니므로 Yakovlev<sup>8)</sup>는 holoprosencephaly로 DeMyer와 Zeman<sup>2)</sup>은 holoprosencephaly로 명명하였다. holoprosencephaly는 토순, 구개열, 소두증, 삼각두개등의 안면 기형을 동반한다. 이는 발생학적으로 척삭전방 중배엽(precordal mesoderm)이 중앙선상의 안면골 형성과 rostral 신경외배엽이 신경조직으로 분화하는데 관여하기 때문이다<sup>7)</sup>. 이러한 발생의 원인은 확실하게 규명되지 않았으나 유전적 환경적 요인이 중요한것으로 되어있다.

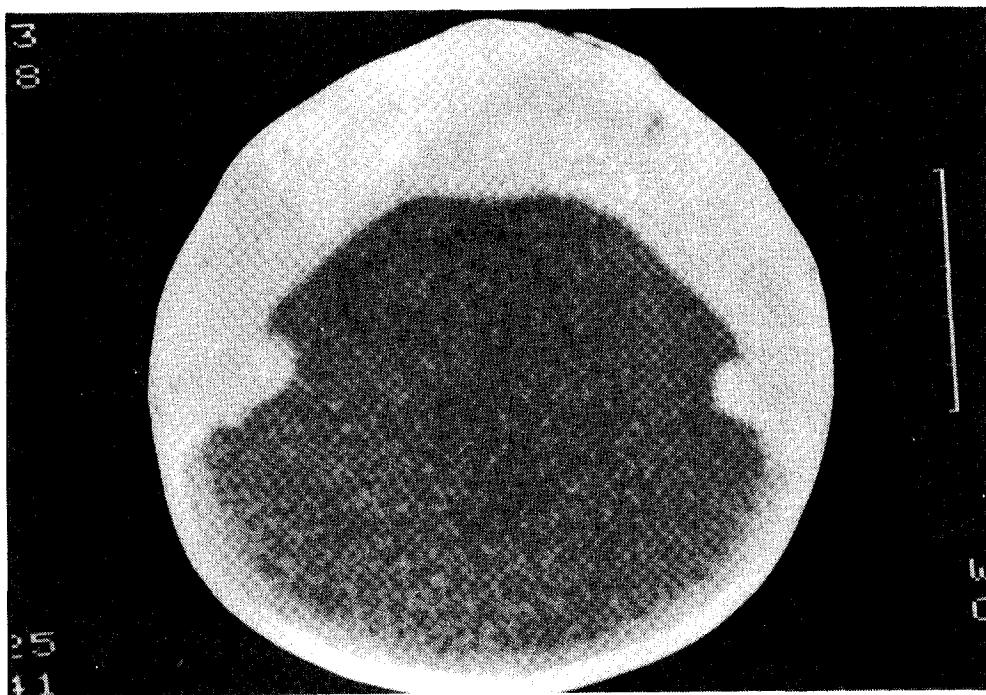


Fig 2. Brain CT: Holospheric shaped monoventricle.

Third ventricle and interhemispheric fissure are not visible. Corpus callosum is absent and rim of cerebral tissue fused across the midline with a monoventricle compressed by large dorsal cyst.

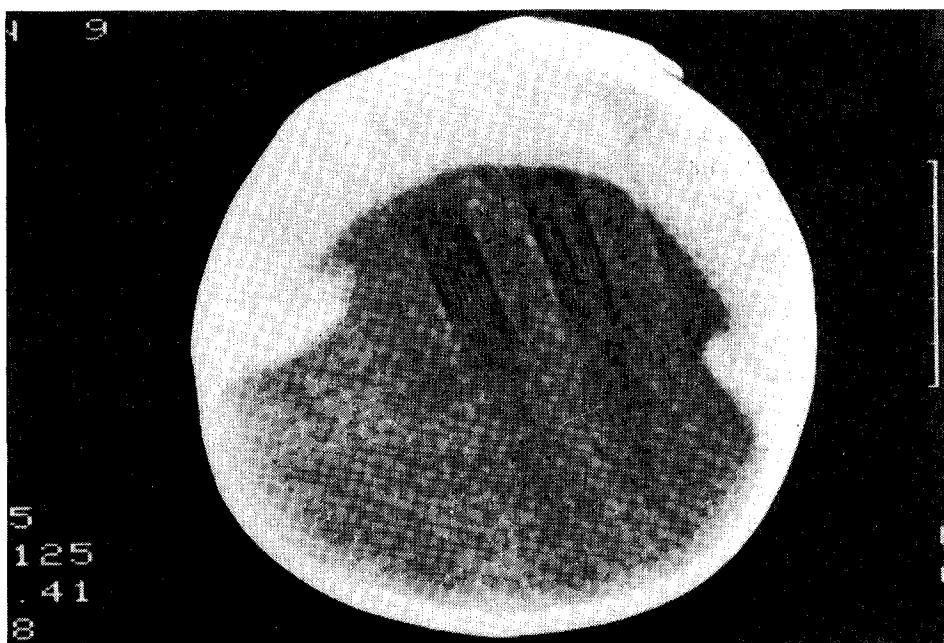


Fig 3. Brain CT: Holospheric shaped monoventricle.

Third ventricle and interhemispheric fissure are not visible. Corpus callosum is absent and rim of cerebral tissue fused across the midline with a monoventricle compressed by large dorsal cyst.

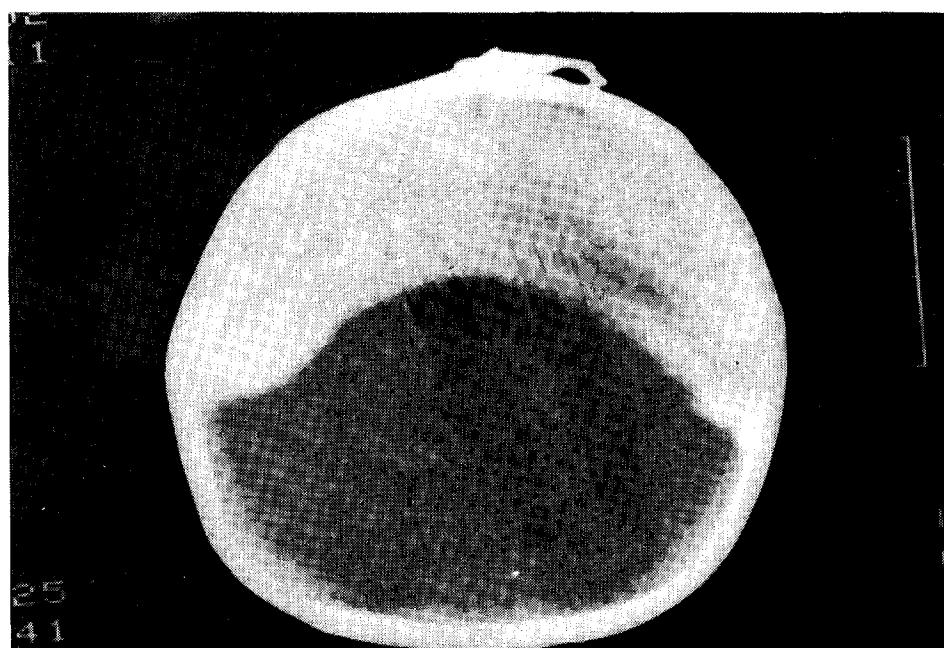


Fig 4. Brain CT: Holospheric shaped monoventricle.

Third ventricle and interhemispheric fissure are not visible. Corpus callosum is absent and rim of cerebral tissue fused across the midline with a monoventricle compressed by large dorsal cyst.

유전적 요인으로는 Cohen<sup>9)</sup>은 우성형(dominant 형), 혹은 불완전 침투(incomplete penetrance)와 상염색체 열성유전으로 유전된다고 하였으며 Ming 등<sup>10)</sup>은 온 가족적으로 오는 경우는 단일 유전자결함이며 상염색체 열성유전으로 다양한 표면 양상을 나타낸다고 하였다. 염색체형은 정상염색체<sup>11)</sup>, Trisomy C, Trisomy D<sup>9,10,12,16)</sup>, D/D 전좌(translocation)<sup>14)</sup>, Trisomy E<sup>17)</sup>, 18번 염색체 단완결손<sup>9)</sup>, 유향 E 염색체(ring E chromosome)<sup>18)</sup>, 부분 18단체성(partial 18 monosomy)<sup>19)</sup> 등과 관련된다고 하였으며 그밖에 46 XX/45 XY G/46XX/45XYG Mar, Dq<sup>+</sup> 증후군<sup>9)</sup> 등의 다양한 소견을 보이며 이러한 염색체 이상은 50% 정도에서 발견되고 Trisomy가 가장 많다고 하였다<sup>10)</sup>.

Binns 등<sup>20)</sup>은 동물 실험에서 임신한 양이 Veratum Californium의 음식물 섭취후 새끼에서 단안증의 기형을 출산하여 환경의 중요성을 시사하였다. 사람에서는 매독, 모체의 당뇨병<sup>21)</sup>, Toxoplasmosis, Cytomegalic inclusion 병, 선천성 풍진<sup>22)</sup> 등의 모체 질병과의 관련을 보고했고 그와 내분비 소인<sup>23)</sup>, 가족적 소인<sup>23,24)</sup>을 주장하였으며 vincristine과 같은 약물<sup>25)</sup>과도 관련되어 나타날 수 있다고 하였다.

DeMyer와 Zeman<sup>2)</sup>, Patel 등<sup>26)</sup>은 질환의 정도에 따라 Alobar형, Semilobar형, Lobar형의 3가지 형태로 나누었다. Alobar형은 대뇌반구열이 없고 시상은 융합되었으며 양측뇌실과 3뇌실이 융합되어 하나의 뇌실을 보이며 뇌량, 후신경구, 후색은 없으나 뇌간, 소뇌, 척수등은 정상이며 후신경을 제외한 뇌신경은 정상인 것을 말한다<sup>2,20)</sup>. 또한 안면기형의 정도에 따라 단안증(cyclopia), 원두기형(ethmocephaly), 원두체(cebocephaly), 중앙토순(median cleft lip), 중앙 인중 악간골 소질(median philtrum-premaxilla anlage)로 구분하며 중앙 인중악간골 소질은 semilobar형 혹은 lobar형에서 볼 수 있고 그 외 대부분은 alobar형에서 볼 수 있다<sup>27)</sup>. 안면기형이 심할수록 심한 기형을 예상할 수 있다고 하나<sup>26)</sup> 안면기형이 없는 경우도 많아 꼭 연관되는 것은 아니라고 한다<sup>27)</sup>. Semilobar형은 부분적으로 대뇌반구가 형성되나 대뇌경(fax cerebri), 뇌량 (corpus callsum), 투명중격(septum pellucidum)은 없고 안면기형은 심하지 않다<sup>2,12)</sup>. Lobar형은 대뇌반구와 대뇌엽은 잘 발달되어 있고 대뇌경이나 뇌량 형성부전이 있고 후신경구 및 후색의 존재는 일정하지 않으며 뇌실은 대개 확장되어 있다<sup>2,6,26)</sup>. 본 증례는 양측뇌실과 3뇌실이 융합되고 시상이 융합되어 있었으며 뇌간반구열이 없는 alobar형이었으며 특별

한 안면기형은 없었다.

임상소견은 체온 변화가 심하고 발작, 정신 운동 발달 지연, 비골 결여, 삼삭개, 내분비 장애, 중앙토순, 안구 결여, 간격이상 감소(hypotelorism) 등이 나타나며<sup>10,16,24)</sup>, 감염 특히 호흡기 감염이 혼하여 gamma-A immunoglobulin이 약간 상승한다고 한다<sup>26)</sup>. 본 증례에서는 정신 운동 발달 지연이 있었으며 사지의 경직을 나타내었다.

동반되는 기형으로는 다지증 및 기타 손발의 기형, 내분비 기관 특히 뇌하수체, 부신의 형성부전, 잠복 고환, 소화기 및 신장 기형, 심실 중격결손증을 비롯한 심장기형과 중격자궁등이 있고 대개 13~15 Trisomy와 관련된 alobar형에서 많이 볼 수 있다고 하며<sup>11)</sup>.

<sup>14)</sup> 전수두증의 약 10%가 holoprosencephaly이며 alobar형에서는 드물고 semilobar, lobar형에서는 혼하다고 하였다<sup>27)</sup>. 국내의 이등<sup>5)</sup>도 Fallot 4정, 우측 대동맥궁, 난원공개존증등의 심장 기형을 보고하였다. 본 증례에서는 동반된 기형은 없었다.

진단은 임상 증상과 두개 및 안면부 X선 촬영, 뇌전산화 단층촬영, 두부 초음파, 염색체 검사, 뇌파 검사등으로 진단할 수 있다.

Osaka 등<sup>28)</sup>과 Maki와 Kumagai<sup>29)</sup>는 특징적인 동맥 조영술 기술하였던 바, 기전대뇌동맥(azygos anterior cerebral artery)이 뇌상부를 지나는 것이 Holoprosencephaly의 전형적인 소견이라고 하였다. Wisen 등<sup>30)</sup>은 뇌실 촬영 소견에서 축구공 모양의 단뇌실로 구성된 뇌가 "dorsal sac"을 차지한다고 하였으며, Hayashi 등<sup>31)</sup>은 방사선 검사소견에 나타나는 특징을 기술하였다 (Table 1).

두부 초음파 검사는 중앙선에 위치한 대뇌경(fax cerebri), 송과체(pineal body), 투명중격, 대뇌반구열, 3뇌실벽등이 없으므로 "echo-free zone"이 나타나게 되고 이는 선별검사(screening)로 잘 이용되고 있다<sup>26)</sup>.

뇌파는 다양한 이상을 보이는데 다발성 독립성 극파(multiple independent spikes), 돌발적 전위차 과장 이상고지(paroxysmal hypertsynchrony), 투시(transillumination)부위에 flattening등의 특징을 볼 수 있다<sup>27)</sup>. 본례에서도 후두부에 flattening을 보였다.

방사선 검사이외에 생화학 검사에서 Bishop 등<sup>32)</sup>은 amminoacidemia와 심한 hypogammaglobulinemia를 보고하였으나 명확하게 밝혀지지는 않았다.

Holoprosencephaly의 염색체 이상은 50%에서만 볼 수 있고<sup>10)</sup>, 그 이상은 다양하게 나타나므로 출생 전 진단은 극히 제한적이다.

Table 1. Neuroradiological Features of Holoprosencephaly

Radiological Examination	Alobar	Semilobar	Lobär
Skull Radiology	orbital hypotelorism microcrania, trigonecephaly absence of intermaxillary segment & crista galli, midline cleft in maxilla	microcrania small frontal bone, small anterior fossa midline cleft in maxilla, presence of intermaxillary segment no specific facial syndrome	presence of intermaxillary segemnt no specific facial syndrome
Angiogram	azygos ACA supplying anterior aspect of cerebral mantle, hypoplastic MCA supplying periphery of the brain, absence of inferior sagittal sinus & internal cerebral vein abnormal vein draining basal ganglia & internal cerebrum into lateral sinus	azygos ACA MCA comes out directly from the bifurcation one thalamic image, absence of internal cerebral vein, straight sinus & inferior sagittal sinus, several small veins draining thalamus posteriorly to join one vein to lateral sinus	azygos ACA absence of straight sinus & sagittal sinus, vein draining basal ganglia, thalamic draining vein two thalamic image
CT Scan	large single ventricle small amount of peripheral brain tissues fused thalamus no telencephalic cleavage, no visualization of 3rd ventricle, normal brain stem & cerebellum	moderate size single ventricle with attempt at formation of posterior horn, fused & anteriorly rotated thalami incomplete interhemispheric fissure abnormal location of 3rd ventrill	well formed bodies & posterior horns to the lateral ventricle, squared off frontal horns with a straight roof. no evidence of septum pellucidum, 3rd ventricle in normal position midly dilated lateral ventricle broad interventricular communication, presence of interhemispheric fissure
PEG or PVG	single ventricle communicating with large dorsal sac	(extracranial midline space communication with single ventricle) no uisualization of 3rd ventricle	fused frontal horns visualization of interhemispheric fissure

ACA: anterior cerebral artery,

MCA: middle cerebral artery

PEG: pneumoencephalogram

PVG:pneumoventriculogram

31) Hayashi T, Toshida M, Kuramoto S, Takeya S, Hashimoto T: Radiologic features of holoprosencephaly. Surg Neurol 1979; 12: 261-265.

예후는 Osaka와 Matsumoto<sup>27)</sup>에 의하면 alobar형과 Semilobar형은 예후가 매우 불량하고 대개 심한 지능장애를 동반한다고 하였으며 DeMyer 등<sup>7)</sup>은 안면기형이 심할수록 예후는 불량하여 대개 1세 이내에 사망한다고 하였다. 본 증례는 8개월에 발견되어 현재 18개월까지 생존하고 있으나 심한 정신 운동 발달지연을 나타내고 있다.

### 요 약

8개월된 남아로 안면기형 없이 뇌전산화 단층 활영상 alobar형의 holoprosencephaly소견을 나타낸 1례를 경험하였기에 보고하는 바이다.

### 참 고 문 헌

- Kundrat H: Arhinencephalie als typische Art von Missbildung. *Wien Med* 1882; 5: 1390-1397. (cited from Ref. 2)
- DeMyer W, Zeman W: Alobar holoprosencephaly (arhinencephaly) with median cleft lip and palate. Clinical eletroencephalographic and nosological consideration. *Confin Neurol* 1963; 23: 1-36.
- 허국, 류승하, 김진영, 임근백, 김종수: holoprosencephaly 1례. 소아과 1980; 26: 1125-1128.
- 서병천, 장순섭, 설인준, 문수지, 박종무: holoprosencephaly 1례. 소아과 1987; 30: 695-700.
- 이원철, 김인채, 이경민, 정철주, 이왕복: holoprosencephaly 1례. 소아과 1988; 31: 1674-1679.
- Lee SH, Rao K: *Cranial Computed Tomography and MRI*, ed 2. New York, McGraw-Hill, 1983, pp 192-201.
- DeMyer W, Zeman W, Palmer CG: The face predicts the brain: Diagnostic significance of median facial anomalies for holoprosencephaly (arhinencephaly). *Pediatrics* 1964; 34: 258-263.
- Yakovlev PI: Patharchitectonic studies of cerebral malformation. III. Arhinencephalies (holoprosencephalies). *J Neuropatho Exp neurol* 1959; 18: 22-55.
- Cohen MM: holoprosencephaly revisited. *Am J Dis Child* 1974; 127:597.
- Ming PM, Gooner DM, Park TS: Cytogenetic variants in holoprosencephaly. Report of a case and review of the literature. *Am J Dis Child* 1976; 130: 864-867.
- DeMyer W: A 46-chromosome cebophaly with remarks on the relation of 13-15 trisomy to holoprosencephaly (arhinencephaly). *Ann Paediatr* 1964; 203: 169-247.
- Conen PE, Erkman B, Metaxotou C: The "D" syndrome. *Am J Dis Child* 1966; 111: 236-247.
- Patau K, Smith DW, Therneau E, et al: Multiple congenital anomaly caused by extrachromosome. *Lancet* 1960; 1:790-793.
- Miller JQ, Picard EH, Alkin MK, et al: A specific congenital brain defects (arhinencephaly) in 13-15 trisomy. *N Engl J Med* 1963; 268: 120-124.
- Atkins L, Rosenthal MK: Multiple congenital abnormalities associated with chromosomal trisomy. *N Engl J Med* 1961; 256: 314-318.
- Toews HA, Jones HW: Cyclopia in association with D-trisomy and gonadal agenesis. *Am J Obstet Gyneco* 1968; 102: 53-56.
- Holmes LB, Driscoll S, Atkins L: Genetic heterogeneity of cebophaly. *J Med Genet* 1974; 11: 35-40.
- Dumars KW, Carnahan LG, Barrett RV: Median facial cleft associated with ring E chromosome. *J Med Genet* 1970; 7: 86-89.
- Nitowsky HM, Sindhvananda N, Konigsberg UR: Partial 18 trisomy in cyclops malformation. *Pediatrics* 1966; 37: 260-269.
- Binns W, James LF, Shupe JL, et al: Cyclopian-type malformation in lambs. *Arch Environm Hlth* 1962; 5: 106-108.(cited from Ref. 24).
- Dekaba A: Arhinencephaly in infant born to diabetic mother. *J Neuropatho Exp Neurol* 1959; 18: 246-258.
- Kohn K: Über die Arhinencephalie. *Zbl Allg Path* 1952; 88: 246-258.(cited from Ref.9).
- Hintz RL, Menking M, Sotos JF: Familial holoprosencephaly with endocrine dysgenesis. *J Pediatr* 1968; 72: 81-87.
- DeMyer W, Zeman W, Palmer CG: Familial alobar holoprosencephaly(arhinencephaly) with median cleft lip and palate. *Neurology* 1963; 13: 169-177.
- DeMyer W: Cleft lip and jaw induced foetal rats by vincristine. *Arch Anat* 1965; 48: 179-186.
- Patel H, Dolman CL, Byrne MA: Holoprosencephaly with median cleft lip. Clinical, pathological and electroencephalographic study. *Am J Dis Child* 1972; 124: 217-221.
- Osaka K, Matsumoto S: Holoprosencephaly in neurosurgical practice. *J Neurosurg* 178; 48: 787-

- 803.
28. Osaka K, Sato N, Yamasaki S, et al: Dysgenesis of the deep venous system as diagnostic criterion for holoprosencephaly. *Neyriradiology* 1977; 13: 231-238.
29. Maki Y, Kumagai K: Angiographic features of alobar holoprosencephaly. *Neuroradiology* 1977; 6:270-276.
30. Wisen M, DeMyer W, Campell R: Unique angiographic and ventriculographic features of a lobar holoprosencephaly (arhinencephaly). *Radiology* 1965; 84: 945-949.
31. Hayashi T, Yoshida M, Kuramoto S: Radiologic features of holoprosencephaly. *Surg Neurol* 1979; 12: 261-265.
32. Bishop K, Connolly JM, Carter CH, et al: Holoprosencephaly; a case report with no extracranial abnormalities and normal chromosome count and karyotype. *J Pediatr* 1984; 65: 406-414.