

부계 7번염색체 균형전좌에 기인하여 der(7)t(5;7)(p15.3;q32)pat를 보인 통앞뇌증 1예

가톨릭대학교 의과대학 산부인과학교실, 진단검사의학교실*, 병원병리학교실†

박인양 · 김명신* · 김자영* · 김석찬* · 정찬권† · 신중철

Prenatal Diagnosis of Holoprosencephaly with der(7)t(5;7)(p15.3;q32)pat

In Yang Park, M.D., Myungshin Kim, M.D.*, Ja-Young Kim, M.D.*,
Seok Chan Kim, Ph.D.*, Chan Kwon Jung, M.D.†, Jong Chul Shin, M.D.

*Department of Obstetrics and Gynecology, Department of Laboratory Medicine**
Department of Hospital Pathology†, College of Medicine, The Catholic University of Korea

A 25-year-old primigravida woman visited our hospital at 14 weeks gestation. Prenatal ultrasonogram at 14 gestational weeks showed alobar holoprosencephaly with fused thalami, central monoventricle and cleft palate. Miscarriage occurred at 17 weeks of gestation and a female abortus measured 15 cm in length and 73.7 g in weight. The father was a carrier of balanced translocation; 46,XY,t(5;7)(p15.3;q32) and the karyotype of the mother was 46,XX,inv(9)(p11q13). No phenotypic abnormality of parents was depicted. The karyotype of the fetal abortus was confirmed to 46,XX,der(7)t(5;7)(p15.3;q32),inv(9)(p11q13). The clinical phenotype in autopsy showed dysmorphic features of cleft lip and palate, ambiguous external genitalia, and alobar holoprosencephaly with central monoventricle. Haploinsufficiency of the sonic hedgehog gene at 7q36 does account for the occurrence of holoprosencephaly in this fetus with deletion of distal 7q(32→qter).

Key words: Holoprosencephaly, Balanced translocation, Hedgehog

서 론

통앞뇌증은 중배엽 발생 시 문제가 있어 발생하는 것으로 알려져 있으며 그 발생 정도에 따라 무엽형 (alobar), 반엽형 (semilobar), 엽형 (lobar)으로 나뉜다.¹ 또한 각각의 형태에 따라서 서로 다른 예후를 나타내는 것으로 알려져 있다. 통앞뇌증은 많은 경우 심각한 뇌의 기형과 동반되며 이에 따라 태아는 자궁 내에서 사망하거나 생존 출생하더라도 생후 1년 이내에 사망하는 등 대단히 불량한 주산기 예후를 나타낸다.² 다만 예외적으로 엽형인

경우는 경한 정도의 정신지체와 경련을 나타내기는 하지만 거의 정상에 가까운 뇌구조를 보이며 정상 평균 수명기간을 생존하는 것으로 보고되고 있다.^{3,4} 현재까지 알려진 바에 의하면 통앞뇌증의 발생은 유전 또는 환경의 변화 등 다양한 기전에 의해 발생하는 것으로 알려져 있다.^{5,6} 유전적으로는 삼배수체 (triploids), 13, 18번 세염색체증 또는 12번 유전자 재배열 등이 알려져 있고 *sonic hedgehog gene* (SHH)이 중요한 역할을 한다. SHH는 신경아교종 (glioma), 속질모세포종 (medulloblastoma), 기저세포암종 (basal cell carcinoma) 등의 발생과 관련이 있는 것으로 보고 되어 있으며 태아 발달의 과정에서는 VACTERL 증후군과 관련이 있으며 또한 끝뇌 (telencephalon)의 발달에 영향을 미쳐 통앞뇌증을 유발한다고 보고되고 있다.^{7,8}

접수일 : 2007. 9. 18.
주관책임자 : 김명신
E-mail: microkim@catholic.ac.kr



Fig. 1. (A) Gross picture of abortus and placenta showing facial dysmorphism including cleft palate (B) Gross picture of the brain (side view) showing no division into hemisphere or lobe (C) Gross picture of the brain (cross section view) showing central monoventricle.

저자들은 산전 진찰 중 발견된 통앞뇌증 태아의 세포유전 검사에서 부계 균형전좌에 기인한 파생염색체 der(7)t(5;7)(p15.3;q32)에 의한 SHH 유전자 결손을 확인하여 문헌 고찰과 함께 보고하는 바이다.

증 례

환 자: 김 O 아, 25세

산과력: 0-0-0-0

월경력: 초경은 13세, 월경주기는 규칙적이었으며 기간은 4일, 양은 보통이었으며 월경통은 없었다.

과거력: 문진상 특이 소견은 없었다.

가족력: 특이 사항 없었다.

주 소: 임신 14주 2일로 타병원에서 산전 진찰 시행 중 초음파 검사에서 두경부 낭종 소견으로 본원 전원되었다.

현병력: 임신부는 타 병원에서 정기 산전진찰을 시행 받아 왔으며 임신 초기 정기 검진에서 시행한 혈액 검사,

면역 혈청 검사, 자궁경부 세포진 도말 검사 등에서 특이 소견을 보이지 않았으나 목둘레 투명대 측정 위하여 시행한 초음파 검사에서 두경부 낭종 소견을 보였다.

초음파 검사 시행하였으며 태아 크기 측정에서 양두경골 직경 2.67 cm (14주 5일), 복부둘레 9.28 cm (15주 5일), 대퇴골 길이 1.59 cm (14주 5일) 소견을 보였으며 추가적으로 시행한 초음파 검사에서 태아두부의 중앙부위에 낭성의 커다란 단일 뇌실과 융합된 시상이 관찰되었으며 뇌실질은 전방으로 치우쳐서 반월형 모양을 이루고 있었으며 대뇌검과 뇌간열이 관찰되지 않았다.

분 만: 상기 초음파 소견을 근거로 유전 상담 시행하였고 2주 후 추적 검사 시행하였으며 초음파 검진에서 자궁 내 태아 사망소견이 관찰되었다. 이후 prostaglandin E1에 의한 유도 분만을 시행하였다. 사산아는 여아 15 cm, 73.7 g이었으며 육안 관찰상 구개순이 관찰되었다. 부검 시행하였으며 부모 및 사산아에 대하여 세포유전 검사 시행하였다.

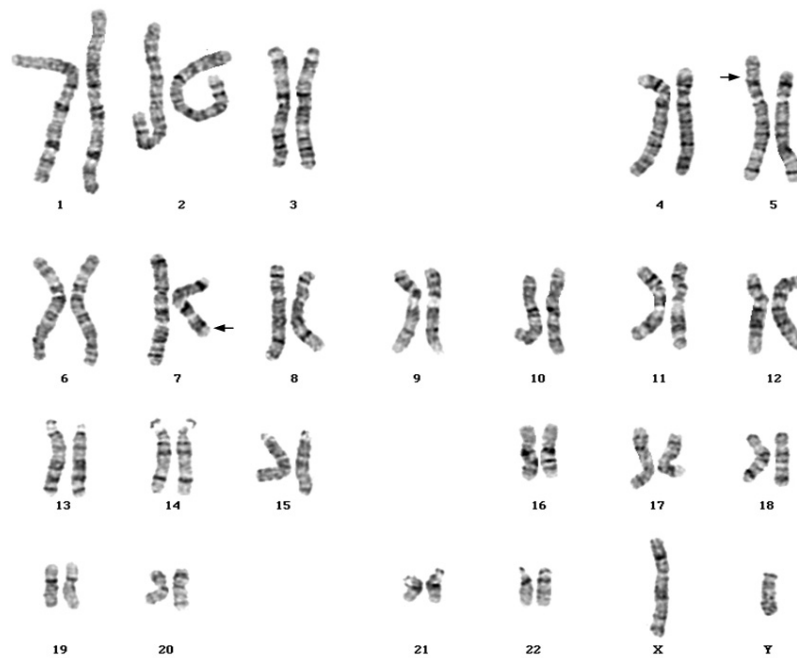


Fig. 2. Paternal cytogenetic analysis showed 46,XY,t(5;7)(p15.3;q32).

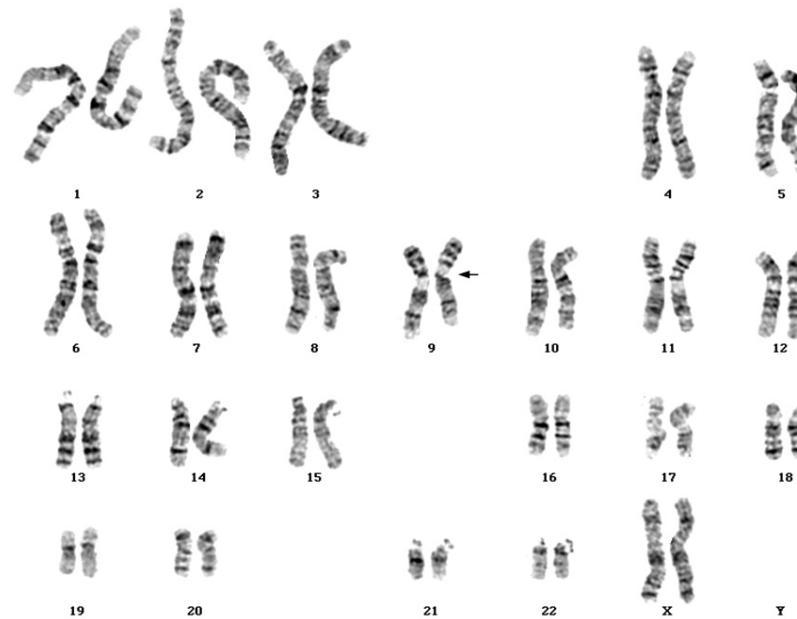


Fig. 3. Maternal cytogenetic analysis showed 46,XX,inv(9)(p11q13).

부검 소견 및 세포유전 검사 : 태반, 안면, 대뇌에 형태 이상이 관찰되었으며 안면에서 구개순 소견이 관찰되었으며 대뇌는 반구 또는 엽으로 분화된 소견을 보이지 않았다. 또한 대뇌의 중앙 부위에 낭종 소견이 관찰되어

무엽형 통앞뇌증 소견을 나타내었다.

모체의 세포유전 검사는 46,XX,inv(9)(p11q13)으로 정상 변이었으며 부체의 세포유전 검사는 46,XY,t(5;7)(p15.3;q32) 소견으로 염색체 5번 7번간 균형전좌를 나타내었

박인양 외 5인. 부계 7번염색체 균형전좌에 기인하여 der(7)t(5;7)(p15.3;q32)pat를 보인 통앞뇌증 1예

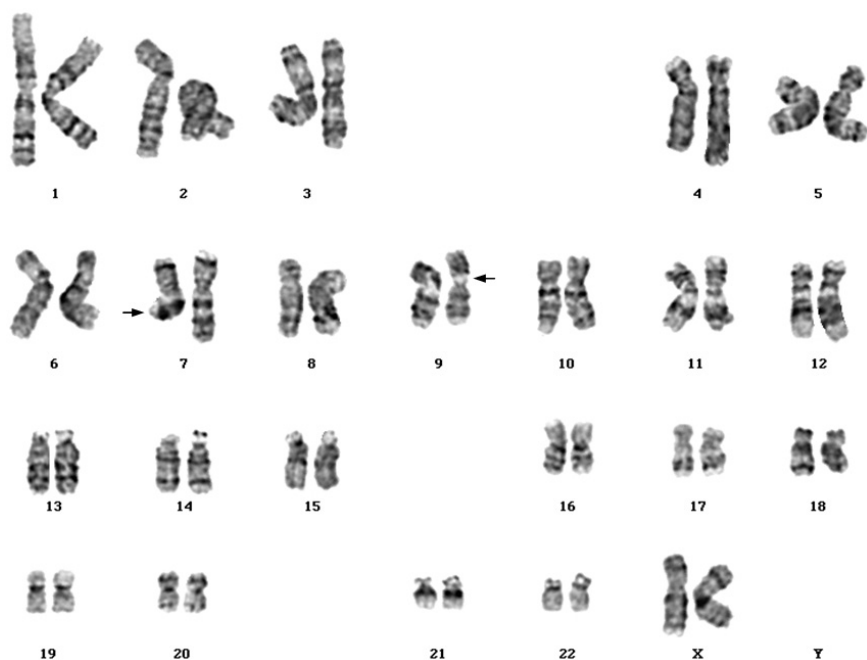


Fig. 4. Cytogenetic analysis of abortus showed 46,XX,der(7)t(5;7)(p15.3;q32)pat,inv(9)(p11q13)mat.

으나 아버지는 형태학적으로 정상이었다. 사산아의 세포 유전 검사는 46,XX,der(7)t(5;7)(p15.3;q32)pat,inv(9)(p11q13)mat이었다.

고 찰

통앞뇌증은 원시 전뇌의 분화 장애로 인한 복합적 이상 질환으로 대뇌반구와 간뇌 구조물의 비정상적 중심 분할이 특징이다. 이 질환은 과거 무후뇌증 등의 진단명으로 불리었으며 현재는 De Myer와 Zeiman에 의해 기술된 holoprosencephaly (통앞뇌증)라는 용어를 사용한다.^{1,2} 발생 빈도는 100,000 생존 출생아 중 10명 정도로 보고되고 있으며 자연 유산 후 시행한 조직 검사 결과에 따르면 0.4% 정도의 유병률을 나타내며 자연 유산 및 자궁 내 태아 사망의 원인 중 하나로 알려져 있다.³ 표현형에서 통앞뇌증을 나타내는 경우 염색체 이상과의 관련은 30% 정도로 보고되고 있으며 원인으로 규명된 유전자는 SHH이다.^{7,8} 이외에 알려진 유전자 이상은 SIX3, ZIC2 등이 있으며 이러한 유전자 이상이 관련되어있는 통앞뇌증의 경우 보다 상세한 가족력 조사와 산전 유전 상담이

필요하다.⁹ 알려진 통앞뇌증의 또 다른 원인으로는 저열량 식사, 항혈소판 제제의 사용, 설파계 약물의 사용, 선천성 거대세포 바이러스 감염, 산모의 당뇨병 등이 있으며 현재까지 많은 연구가 진행되고 있다.¹⁰⁻¹⁴ 이 중 특히 임신 중 당뇨병은 통앞뇌증 발생과 밀접한 관련이 있는 것으로 알려져 있으며 이는 통앞뇌증의 발생 빈도를 3배 가량 증가시키는 것으로 보고되어 있다.¹⁵ 통앞뇌증이 다발성 선천성 이상과 동반되는 경우는 18-25% 정도이므로 산전 초음파 검사에서 다발성 이상이 관찰되는 경우 반드시 중추신경계에 대한 면밀한 검사가 이루어져야 하며 관련 이상으로 알려진 pseudotrisomy 13 syndrome, Smith-Lemli-Opitz syndrome, Martin syndrome, Steinfeld syndrome 등에 대한 조사가 필요하겠다.^{16,17} 해부학적 소견으로는 전뇌 발달과 분할의 정도에 따라서 무엽형, 반엽형, 엽형으로 분류되며 무엽형은 가장 심한형태로 대뇌반구의 분리가 이루어지지 않고 기저핵, 시상 등도 분리가 이루어지지 않은 형태를 나타낸다.^{4,5} 이 때 뇌실은 많은 경우 하나의 큰 뇌실만이 관찰되며 후방액낭과의 연결도 관찰된다. 반엽형은 대뇌반구 앞쪽의 분리는 이루어지지 않았으나 뒤쪽은 분리가 이루어져 있어 전각

(frontal horn)이 없는 것이 특징적 소견이다. 엽형은 대뇌 반구의 분리가 이루어진 형태로 일부 전각의 발달도 관찰된다. 또한 통앞뇌증은 두개부, 안면부의 이상과 동반되어 나타나는 경우가 있으며 이를 몇 가지 형태로 분류하여 구분한다. 통앞뇌증의 예후는 염색체 이상과의 동반 여부에 따라 달라지며 염색체 이상이 있는 경우 예후가 나쁜 것으로 보고되어 있다.¹⁵ 염색체 이상이 없는 경우 1년 생존율이 30-50% 정도로 보고되어 있으나 염색체 이상과 동반된 경우 1년 생존율이 2% 정도로 알려져 있다. 이러한 이유로 산전 검사에서 통앞뇌증이 관찰되는 경우 반드시 부모와 태아의 세포유전학적 검사가 필요하다 하겠다.^{13-15,18-20}

저자들은 임신 14주경 산전 검사에서 다발성 형성 부전을 보인 태아를 산전 진찰 하였으며 다발성 형성 부전의 원인을 찾기 위하여 세포유전학 검사를 시행하였다. 세포유전 검사에서 부체의 세포유전학 검사 결과는 46,XY,t(5;7)(p15.3;q32)를 보여 5번 7번 염색체간 균형전좌가 있음을 확인하였다. 또한 사산아의 세포유전 검사에서 46,XX,der(7)t(5;7)(p15.3;q32)pat,inv(9)(p11q13)mat 소견을 보여 부체의 균형전좌에 따른 이상이 태아의 SHH 유전자결손을 유발하게 되고 이에 따라 태아에서 통앞뇌증이 발생한 것으로 판단할 수 있었다. 일반적으로 이러한 균형전좌를 갖는 경우 태아에 미치는 영향에 대하여 면밀한 유전 상담이 필요하다.

참고문헌

- DeMyer WE, Zeman W, Palmer CG. The face predicts the brain: Diagnostic significance of median facial anomalies for holoprosencephaly. *Pediatrics* 1964; 34: 256-63.
- De Myer WE, Zeman W, Palmer CG. Familial alobar holoprosencephaly with median cleft lip and palate: report of patient with 46 chromosomes. *Neurology* 1963; 13: 913-8.
- Croen LA, Shaw GM, Lammer EJ. Holoprosencephaly: epidemiologic and clinical characteristics of a California population. *Am J Med Genet* 1996; 64: 465-72.
- Rasmussen SA, Moore CA, Khoury MJ, Cordero JF. Descriptive epidemiology of holoprosencephaly and arhinencephaly in metropolitan Atlanta, 1968-1992. *Am J Med Genet* 1996; 66: 320-33.
- Olsen CL, Hughes JP, Youngblood LG, Sharpe-Stimac M. Epidemiology of holoprosencephaly and phenotypic characteristics of affected children: New York State, 1984-1989. *Am J Med Genet* 1997; 73: 217-26.
- Roessler E, Belloni E, Gaudenz K, Jay P, Berta P, Scherer SW, et al. Mutations in the human Sonic Hedgehog gene cause holoprosencephaly. *Nat Genet* 1996; 14: 357-60.
- Roessler E, Belloni E, Gaudenz K, Vargas F, Scherer SW, Tsui LC, et al. Mutations in the C-terminal domain of Sonic Hedgehog cause holoprosencephaly. *Hum Mol Genet* 1997; 6: 1847-53.
- Wallis DE, Roessler E, Hehr U, Nanni L, Wiltshire T, Richieri-Costa A, et al. Mutation in the homeodomain of the human SIX3 gene cause holoprosencephaly. *Nat Genet* 1999; 22: 196-8.
- Brown SA, Warburton D, Brown LY, Yu CY, Roeder ER, Stengel-Rutkowski S, et al. Holoprosencephaly due to mutation in ZIC2, a homologue of Drosophila odd-paired. *Nat Genet* 1998; 20: 180-3.
- Ronen GM. Holoprosencephaly and maternal low-calorie weight-reducing diet [letter]. *Teratology* 1994; 49: 82.
- Rosa F. Holoprosencephaly and antiepileptic exposures [letter]. *Teratology* 1995; 51: 230.
- Koyama N, Komori S, Bessho T, Koyama K, Hiraumi Y, Maeda Y. Holoprosencephaly in a fetus with maternal medication of sulfasalazine in early gestation. A case report. *Clin Exp Obstet Gynecol* 1996; 23: 136-40.
- Byrne PJ, Silver MM, Gilbert JM, Cadera W, Tanswell AK. Cyclopia and congenital cytomegalovirus infection. *Am J Med Genet* 1987; 28: 61-5.
- De Wals P, Bloch D, Calabro A, Calzolari E, Cornel MC, Johnson Z, et al. Association between holoprosencephaly and exposure to topical retinoids: results of the EUROCAT Survey. *Paediatr Perinat Epidemiol* 1991; 5: 445-7.
- Martinez-Frias ML, Bermejo E, Rodriguez-Pinilla E, Prieto L, Frias JL. Epidemiological analysis of outcomes of pregnancy in gestational diabetic mothers. *Am J Med Genet* 1998; 78: 140-5.
- Ronen GM, Andrews WL. Holoprosencephaly as a possible embryonic alcohol effect. *Am J Med Genet* 1991; 40: 151-4.
- Lanoue L, Dehart DB, Hinsdale ME, Maeda N, Tint GS, Sulik KK. Limb, genital, CNS, and facial malformations result from gene/environment-induced cholesterol deficiency: further evidence for a link to sonic hedgehog. *Am J Med Genet* 1997; 73: 24-31.
- 고희은, 이일한, 김지훈, 심의섭, 고재환, 김용봉. 전전뇌증 1예. *대한산부학회지* 2002; 45: 2035-38
- Cohen MM Jr. Perspectives on holoprosencephaly. Part III Spectra, distinctions, continuities, and discontinuities. *Am J Med Genet* 1989; 34: 271-88.
- Roach E, DeMyer W, Conneally PM. Holoprosencephaly: Birth data, genetic and demographic analyses of 30 families. *Birth Defects: Original Article Series* 1975; 11: 294.

박인양 외 5인. 부계 7번염색체 균형전좌에 기인하여 der(7)t(5;7)(p15.3;q32)pat를 보인 통앞뇌증 1예

「국문초록」

25세 임신 14주 초산모가 산전 초음파 검사에서 병합된 시상, 단일뇌실, 구개순 등의 소견이 동반되어 무엽형의 통앞뇌증에 합당한 소견으로 전원되었다. 태아는 임신 17주 자궁 내 태아 사망 소견을 보였으며 유도분만 시행하였다. 사산아는 키 15 cm, 체중 73.7 g이었다. 부체의 세포유전 검사는 46,XY,t(5;7)(p15.3;q32)로 균형전좌 소견이었으며 모체의 세포유전 검사는 46,XX,inv(9)(p11q13)로 정상변이 소견이었다. 양측 부모의 외관상 표현형은 특이 소견이 없었다. 사산아의 세포유전 검사는 46,XX,der(7)t(5;7)(p15.3;q32)pat,inv(9)(p11q13)mat 소견을 나타내었다. 부검 소견에서 사산아는 구개순, 구개열, 모호한 외성기 소견을 보였으며 두경부 검사에서 대뇌의 단일 뇌실과 동반된 무엽형의 통앞뇌증에 합당한 소견이 관찰되었다. 본 증례의 경우 부계의 염색체 5번 7번간의 균형 전좌에 기인하여 태아에게 sonic hedgehog 유전자 결손이 발생되었으며 이에 의해 발생한 통앞뇌증으로 진단되었다.

중심단어: 통앞뇌증, 균형 전좌, Hedgehog
