

## 全終腦 (Holotelencephaly) 의 특이한 변형

—1부검 증례—

인제의료대학 부속 서울 백병원 병리과

임 인 숙 · 이 정 희 · 고 일 향

서울대학교 의과대학 병리학교실

지 제 근

= Abstract =

### Holotelencephaly, Special Variant (an autopsy case)

In Sook Lim, M.D., Jung Hee Lee, M.D. and Illhyang Ko, M.D.  
*Department of Pathology, Seoul Paik Hospital, In Je Medical College*

Je G. Chi, M.D.  
*Department of Pathology, College of Medicine, Seoul National University*

Holotelencephaly is a congenital malformation of the telencephalon which is characterized by developmental failure of the cerebral hemispheres. It is frequently associated with midline facial defect. There are rare cases of holotelencephaly not associated with midline facial defect.

We have experienced an autopsy case of atypical form of holotelencephaly characterized by partial fusion of cerebral hemispheres at the parietal region with developmental failure of the corresponding lateral ventricle. On the other hand, interhemispheric fissure of the frontal and occipital regions was well developed as well as lateral ventricle of the corresponding regions. No facial anomaly was present in this case.

The above findings do not seem to coincide with reported cases of holotelencephaly. It is postulated that this is an unusual variant of holotelencephaly because of the developmental correlation of the cerebral hemisphere and lateral ventricle.

### 서 론

全終腦(Holotelencephaly)는 終腦의 발달이상으로 대뇌반구 형성의 부전과 뇌실 특히 측뇌실의 양측화가 상실되는 선천성 기형으로서 흔히 안면중앙기형을 동반하게 된다. 그러나 드물게는 안면중앙기형이 없이 나타나는 전형적인 全終腦가 있는가 하면 안면중앙기

형을 가지면서도 중추신경계의 기형을 동반하지 않는 경우도 있다.

저자들은 본 병원에서 시행한 한 부검예에서 분류하기가 곤란한 뇌의 기형을 관찰하였기로 보고하는 바이다.

### 증 례

환자는 생후 15일된 남아로 1981년 6월 9일 본 병원에서 정상 질분만으로 임신 42<sup>+</sup>4주 만에 출생하였다.

접 수: 1982년 2월 10일

산모는 24세로 환자가 둘째 아이였고 첫째 아이는 1978년 11월 17일 출생한 여아로 건강하다고 한다. 임신중 질병을 앓았거나 약을 복용한 적이 없으며 과거력이나 가족력상의 특기할 만한 사항은 없었다.

환자의 출생시 체중은 2.5 kg 이었고, Apgar score 는 1분과 5분에서 각각 10으로 전신상태는 양호하였고, 호흡수가 52/min, 맥박이 132/min, 체온이 36.5°C 였다. 이학적 검사상 頭產瘤(caput succedaneum)가 있었고 양측 잠복고환이 있었으나 반사작용은 대칭적이었다.

출생직후의 말초혈액 소견은 혈색소 18.9 gm/dl, 레마토크릿 54%, 백혈구수 31,900/mm<sup>3</sup>, 혈소판수 250,000/mm<sup>3</sup>였고, 출생 제 8일에 혈색소가 14.9 gm/dl로 감소되었고, 백혈구수는 약간 증가되어 사망직전에는 44,700/mm<sup>3</sup>이었다. 혈중 빌리루빈치는 출생 제 3일에 9.2 mg%, 제 4일에 7.7 mg%였고, 胃吸引物質의 배양상 Klebsiella pneumonia가 검출되었다.

임상경과를 보면 출생직후에는 전신상태가 양호하였으나 출생후 15시간부터 호흡수가 증가되면서 입주위에 청색증이 나타났다. 출생 제 4일에는 호흡수가 70~80/min, 심장박동수가 170~180/min으로 증가되었고 흉골의 상부와 하부에 함몰이 나타났다. 출생 제 10일에는 250~300/min의 빈맥이 있었고, 제 12일에는 약 3분동안의 전신경련이 일어났으며 제 15일에 사망하였다.

흉부 X-선 검사상 양측폐야에 젓빛유리 음영이 보였고, 이런 소견은 일시적 호흡곤란증(transient respiratory distress syndrome)에 해당한다고 해석되었다.

부검시 체중은 3.0 kg, 키는 51 cm, 머리둘레 33 cm, 가슴둘레 32.8 cm, 복부둘레가 29 cm 였으며 양측의 潛伏辜丸 외에는 외전상의 기형은 없었다(Fig. 1). 내장기관에서도 양측의 복강내 고환을 제외하고는 육안상의 이상은 발견할 수 없었고, 현미경상 양측폐에 경한 간질성 폐염이 있었으며 우심실에 작은 약 0.5 cc 정도의 혈전이 있었다.

대뇌 소뇌 뇌간을 포함한 뇌의 전체 무게는 345 gm 이었고, 전후직경이 10.7 cm 양측 두정간직경(biparietal diameter)이 9.0 cm, 높이가 8.8 cm 였고, 소뇌의 넓이는 5.3 cm, 높이가 2.6 cm 였다.

전두엽의 중앙에서 두정엽에 이르는 부위에는 대뇌 반구열(interhemispheric fissure)이 없이 양측 대뇌반구가 융합되어 있었고 융합된 부위의 길이가 6 cm 였다(Fig. 2). 대뇌 중앙부에서는 大回轉(macrogyri)을 보였고(Fig. 2), 嗅球와 嗅道, 視束交叉는 잘 발달되

어 있었고, 이외에 뇌간, 소뇌, 뇌하수체도 잘 유지되어 있었다. 측엽과 중앙溝(central sulcus), 두정엽과 후두엽사이의 溝(sulcus)가 뚜렷하지 않고 불규칙한 回轉을 보였다.

대뇌 중앙부에 국한된 양측 대뇌반구가 융합된 부위에는 측뇌실의 발달부전이 있었다. 즉 측뇌실의 중앙전각(midfrontal horn), main body, 일부의 후각(posterior horn)이 제 3뇌실과 융합되어 한개의 뇌실을 이루고 있었고, 측두엽과 측뇌실의 하각(inferior horn of lateral ventricle)은 잘 발달되어 있었다. 반면 전두엽의 앞부분과 후두엽 부위의 대뇌반구열은 정상적으로 발달되어 있었으며 따라서 이에 상응하는 측뇌실도 어느정도 발달되어 있었다. 腦梁(corpus callosum)과 透明中隔(septum pellucidum)이 없었으며 基底神經節의 융합과 腦室上皮下 神經膠 結節(subependymal glial nodule)을 볼 수 있었다(Fig. 3).

## 고 안

腦의 발생과정을 보면<sup>2)</sup> 受精후 20일경에 神經板이 神經溝로 되고 며칠후 神經溝가 막혀서 神經管이 된다. 임신 26일경에 前神經孔이 막히고 神經管의 頭蓋部(cranial portion)는 3개의 서로 연결된 腔(cavity) 즉 前腦 中腦, 後腦로 된다. 원시의(primitive) 대뇌 嗅覺部分은 막힌 前神經孔의 각 側面에서 終腦小胞의 앞부분에서 형성된다. 이 원시 嗅覺部分에서 다음의 여러가지 구조가 발달된다. 첫째 임신 36일경에 嗅覺小胞이 나타나고<sup>2)</sup> 이 小胞에서 嗅球와 嗅道가 형성된다. 둘째 paraterminal body<sup>3)</sup>가 생기고 이것이 腦梁下 回轉(subcallosal gyrus)과 透明中隔(septum pellucidum)으로 된다.

原發性 前腦小胞(procencephalic vesicle)의 형성과 두개의 대뇌반구로의 분화에 영향을 미치는 어떤 障害는 嗅球, 透明中隔, 腦梁下回轉으로의 발달을 저해시킨다. 이외에 前腦小胞에서 유래되는 다른 구조의 缺如 또는 기형도 흔히 동반되며 이들중 가장 현저한 소견은 大腦被膜(cerebral pallium)의 형성부전, 대뇌반구의 非分離와 腦弓系統(fornix system)의 不在다. 이런 嗅球의 不在와 다른 前腦구조의 기형은 임신 20일에서 36일사이에 일어난다. 본 경우에는 腦弓과 嗅球는 정상적으로 발달되었고, 대뇌반구의 불완전분리가 있었으며 透明中隔의 缺如가 있었다.

1882년 Hans Kundrat는 다음의 3가지 기본양상 즉 ① 顔面—鼻 기형(열순, 구개파열, 소안구증) ② 嗅球

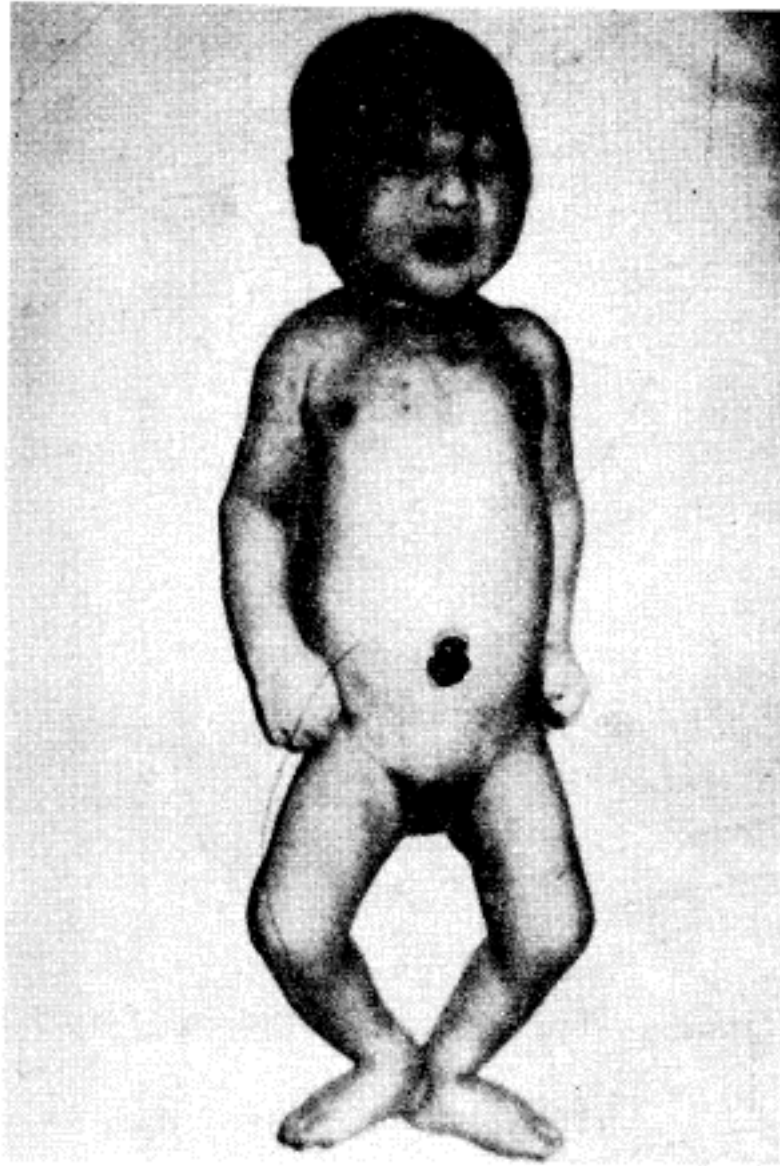


Fig. 1. Anterior view of the patient showing no midline facial defect and other anomaly.

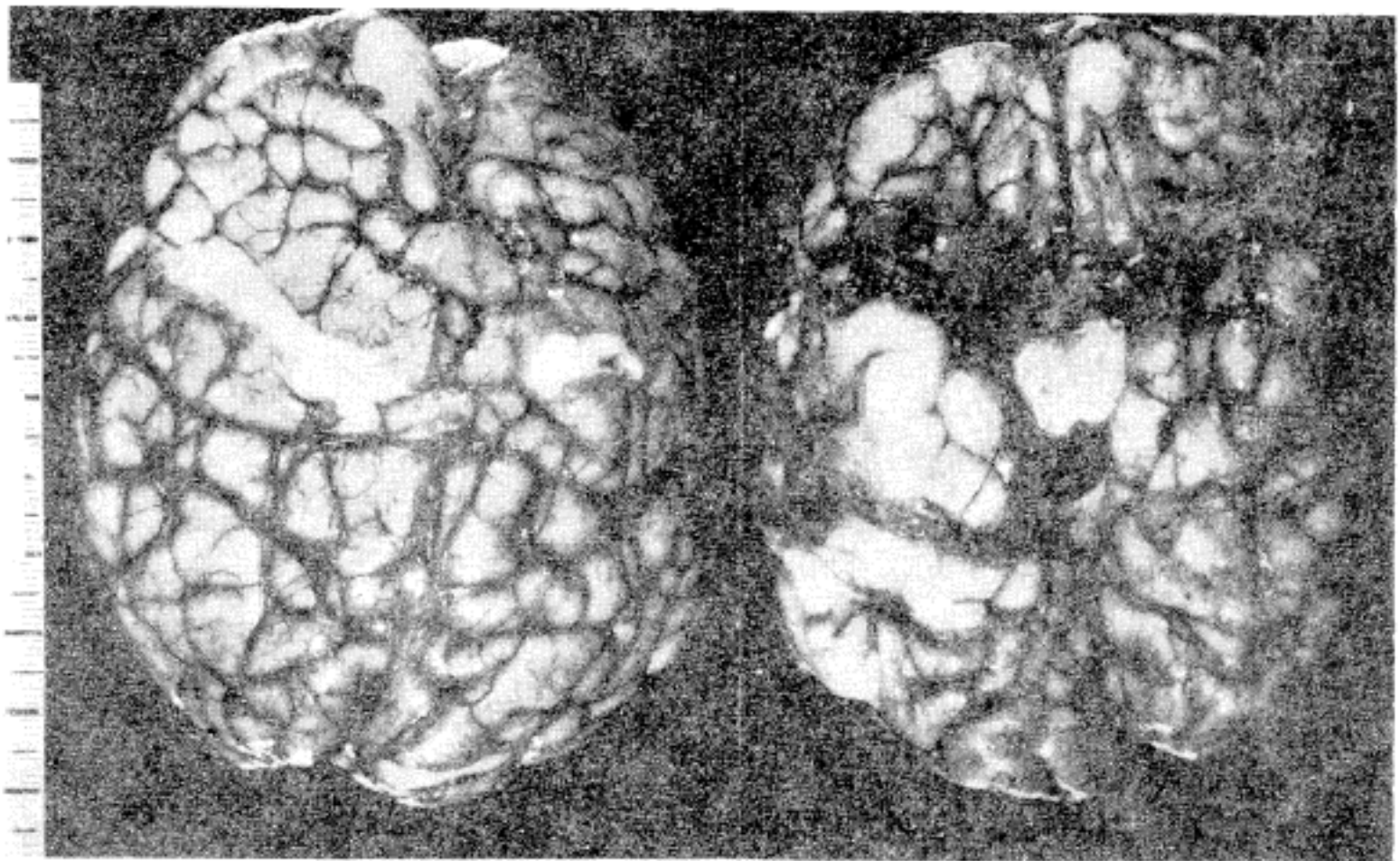


Fig. 2. Dorsal and Ventral views of the brain showing midline fusion of both cerebral hemispheres. Absence of interhemispheric fissure from mid-frontal to parietal region.



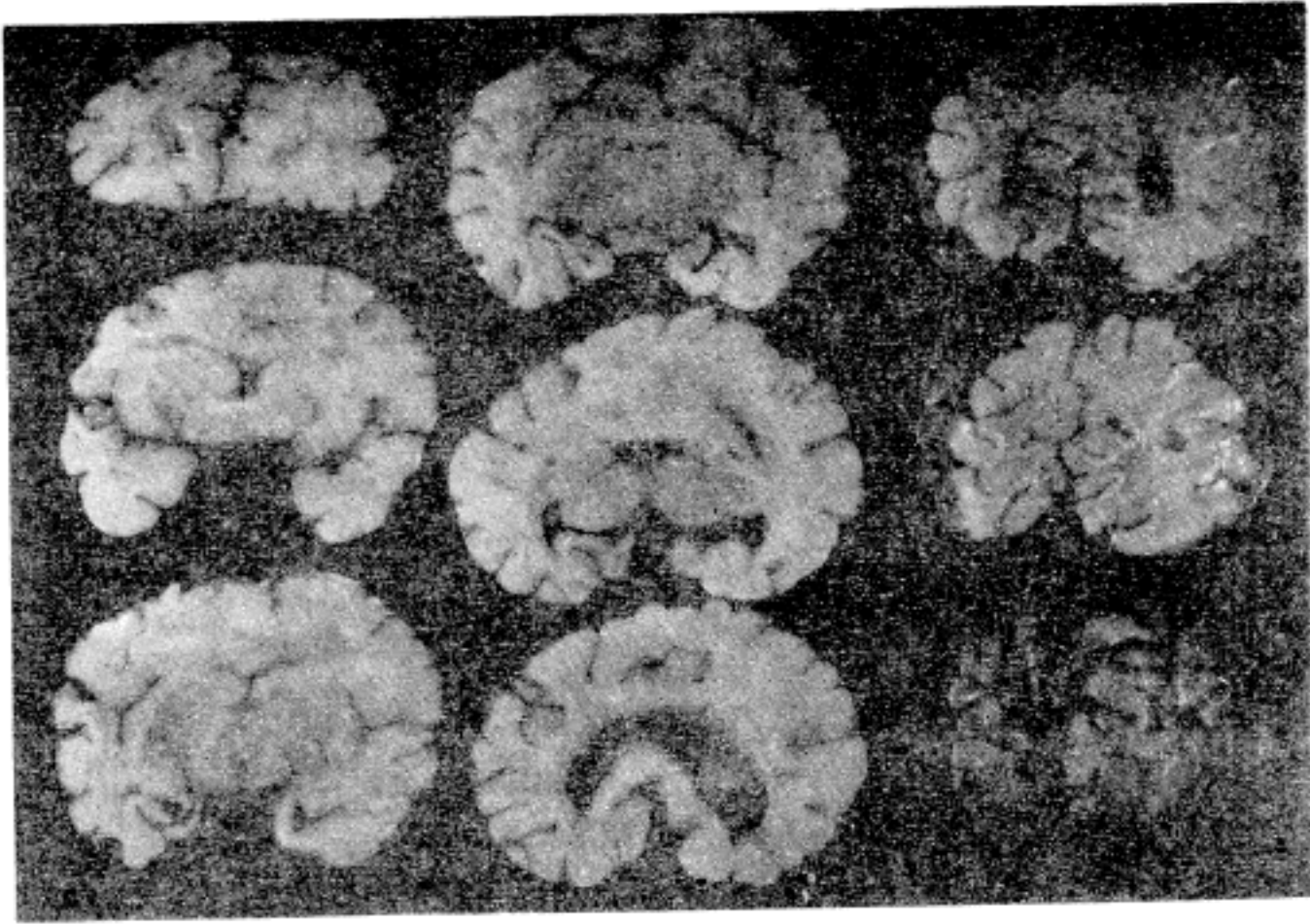


Fig. 3. Coronal sections of the brain showing absence of interhemispheric fissure midfrontal to posterior parietal region. Medline fused ventricle from midfrontal horn, main body of lateral ventricle and a part of posterior horn with excellent preservation of inferior horn.

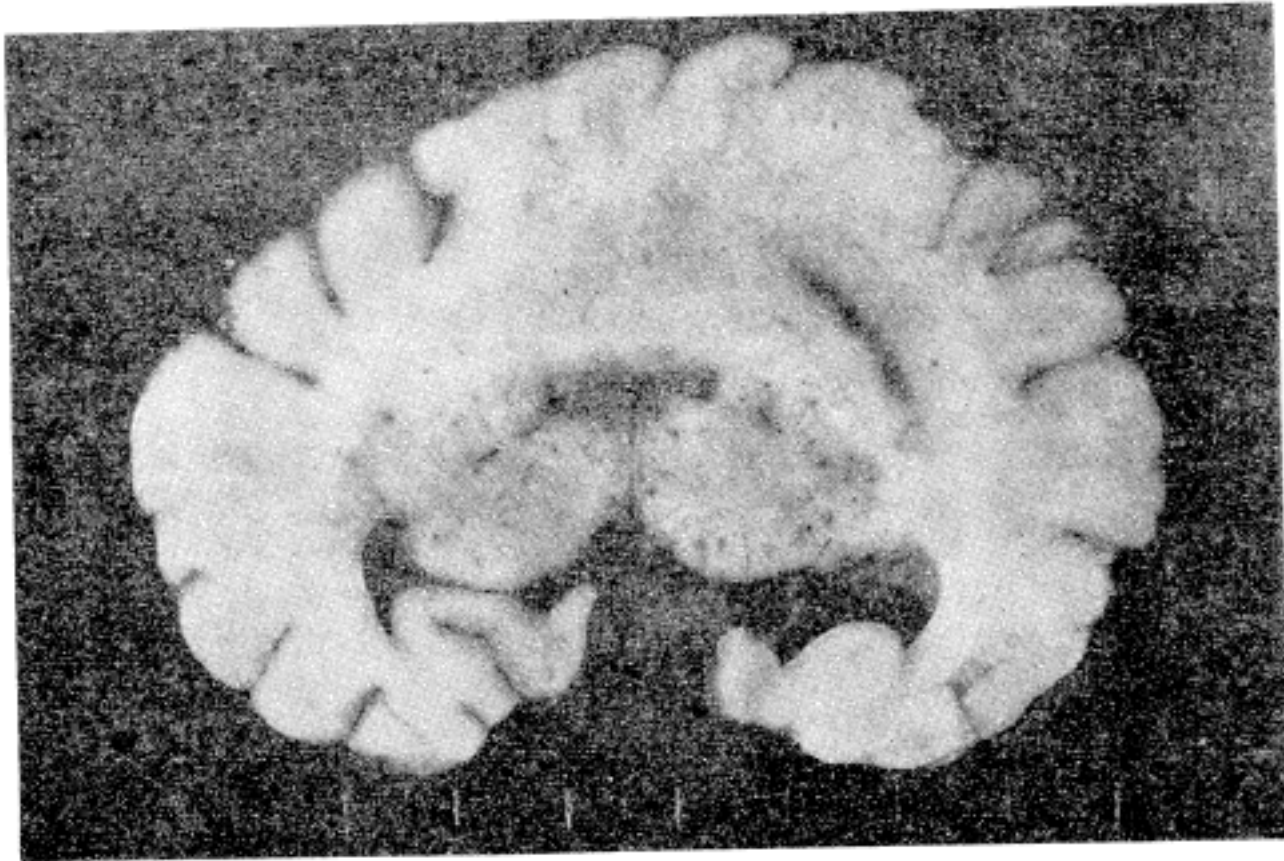
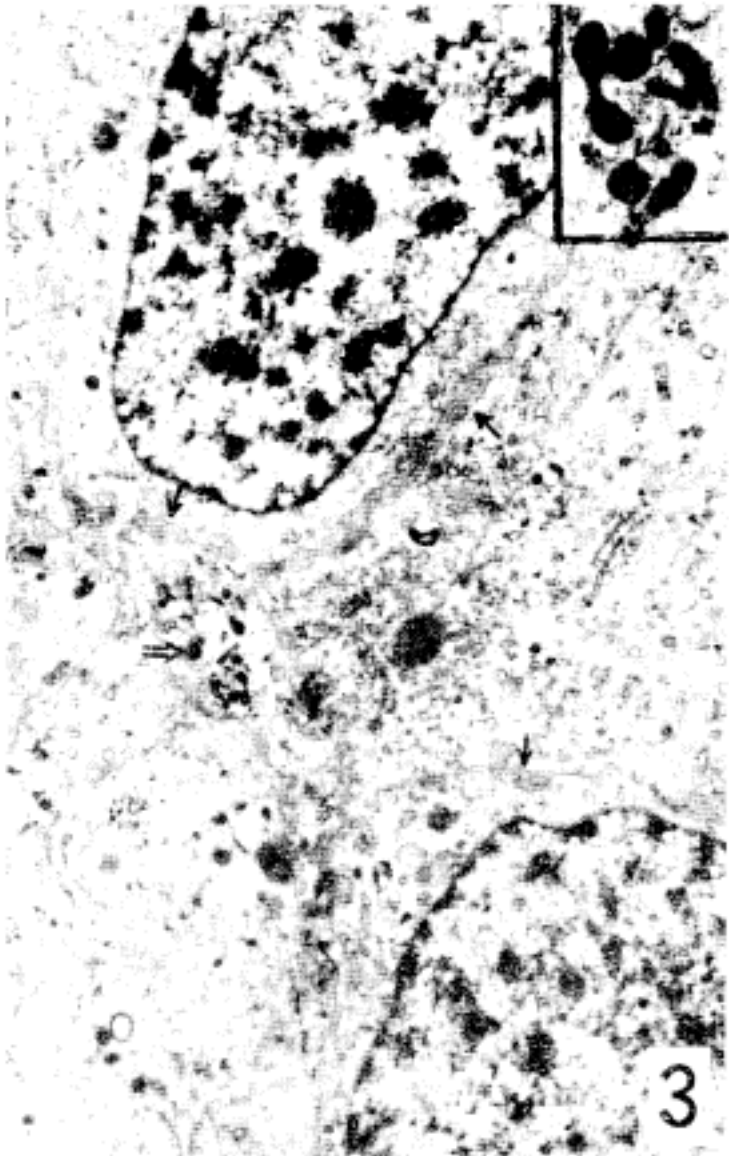
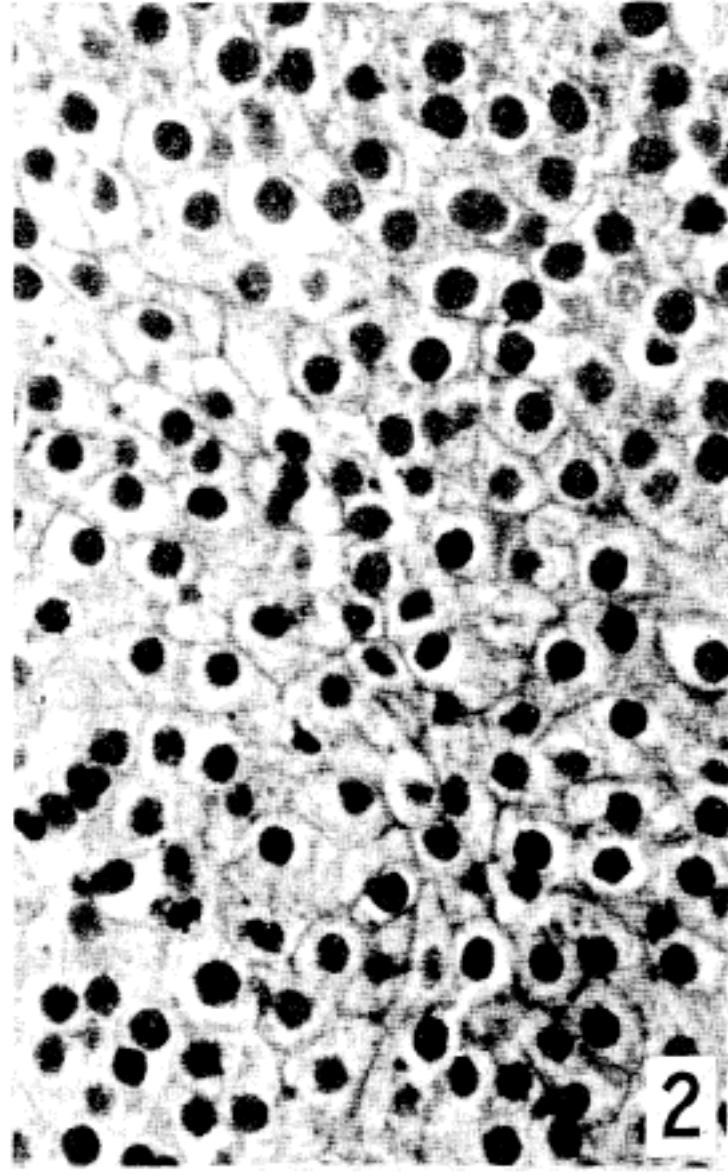
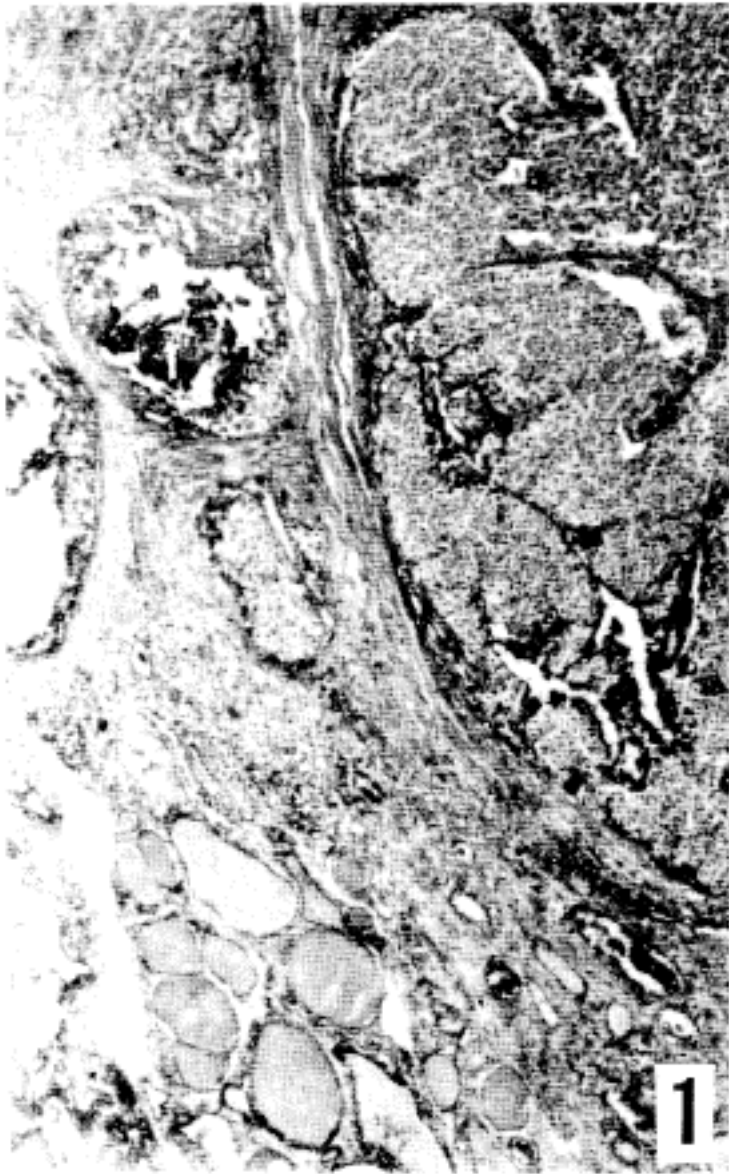


Fig. 4. Coronal section of the brain showing slit-like third ventricle and fusion of basal ganglia.





와 嗅道의 不在 ③ 대뇌반구의 분할실패로 인해 終腦가 한개의 腦室腔을 가진 중앙 全球(holosphere)형성에 대하여 설명을 하고 이들중 嗅球와 嗅道의 不在를 주요한 특징으로 생각하여 無嗅腦症(arrhinencephaly)이라고 하였다.

全終腦의 병리는 1958년 Yakovlev 에<sup>5)</sup> 의해서 가장 잘 기술되었다. 그는 이런 형태의 기형을 가졌던 10 case 에 대한 뇌의 형태를 자세히 기술하였고, 이 기형의 공통점은 이차적인 終腦小胞의 돌출실패와 前腦의 분할실패라고 하였다. 대개 嗅芽狀突起(olfactory bud)가 대칭적인 嗅球와 嗅道로 膨出外嚢(evagination)되지 못하지만 終腦鼻葉의 前植子狀(praepiriform)과 海馬回(hypocampal formation)는 형성부전 또는 異形成일지라도 항상 존재하므로 Kundrat 가 제안한 無嗅腦症은 잘못된 용어라고 반박을 했고 全終腦를 제안하여 그후 널리 사용되었다.

이 기형의 원인은<sup>6)</sup> 유전적, 환경적 또는 이들의 연합으로 생각된다. 全終腦와 관련이 있는 산모의 질환으로는<sup>7)</sup> 당뇨병<sup>1)</sup>, 고혈압과 임신중독<sup>10,11)</sup>, 배독<sup>5)</sup>, toxoplasmosis, cytomegalic inclusion disease, rubella<sup>12)</sup> 또는 방사선조사 등이 있고, "phenocopies"와 같은 환경적인 기형발생원(teratogen)도 이 기형과 관련이 있다고 한다<sup>8)</sup>.

全終腦에 흔히 동반되는 열순은 무산소증, virus 감염, 약물복용, 부적합한 영양과 관계가 있고, 최근 Veratum californicum 같은 식물의 섭취는 單眼症과 관계가 있다<sup>7,9)</sup>.

이 기형은 염색체의 형태와도 관련이 있는데<sup>12,13)</sup> ① 정상염색체<sup>6,8,14,15)</sup> ② 염색체 18번의 short arm 이 삭제된 경우와<sup>16)</sup> ③ trisomy 13~15다<sup>12,13,17)</sup>. 頭蓋內 기형만 있는 경우는 정상 염색체와 관련된 경우가 많은 것으로 간주되지만<sup>6,8,11,12,15)</sup> 정상 염색체를 가지고 있으면서도 안면기형이 수반된 경우도 있다. 본 경우에는 頭蓋外 부위에는 기형이 없었으므로 정상 염색체를 가졌을 확률은 높지만 염색체검사를 시행하지 못하여 확인할 수 없었다.

1964년 Bishop<sup>6)</sup> 등은 정상 염색체를 가지고 있고 頭蓋外에 기형이 없었던 全終腦의 경우에 혈중 proline 과 hydroxy proline 의 증가를 기술하였으나 全終腦의 외에도 다른 신장기형을 동반한 가족성 대뇌 기능부전 배도 증가되므로 큰 의의는 없다고 했으며, 그는 같은 환자에서 혈중 알부민의 증가, 심한 저감마글로불린,  $\alpha$  와  $\beta$  글로불린의 감소를 관찰하였다.

1963년 DeMyer et Zeman 은 이 기형을 葉性, 半葉

性, 無葉性으로 분류하였고 葉性의 경우 잘 형성된 경상크기의 葉이 있으며 분명한 대뇌반구열이 있고, 嗅球와 嗅道는 있을 수도 있고, 없을 수도 있으며, 많은 환자에서 안면중앙기형이 동반되지 않고, 대개 乳兒 또는 兒童期까지 살 수 있다. 半葉性인 경우 前部는 모든 경우에서 융합된 상태지만 後部는 기형의 정도에 따라 많은 차이를 보여준다. 無葉性은 前後의 변화(gradient)가 없이 융합된 상태를 말한다<sup>7,18)</sup>. 본 경우는 대뇌 중앙부에 국한된 융합을 보여주며 전두엽과 후두엽부위에는 정상에 가까운 대뇌반구열이 있으므로 기왕 기술된 3가지 형태중 어느 것에도 속하지 않으나 대뇌반구의 발달과 측뇌실 발달과의 연관으로 볼 때 全終腦의 한 변형으로 생각된다.

全終腦의 無葉性인 경우에 잘 동반되는 안면기형으로는 단안증, ethmocephaly, cebocephaly, 중앙열순, 양측열순 등이 있다<sup>19)</sup>. 이외에 동반되는 頭蓋外 기형으로는 심실중격결손, 다지증, 합지증, 담낭 및 담관의 不在, 大血管착위증, 생식선 발생부전증<sup>20)</sup>, 뇌하수체의 不在<sup>21)</sup> 등이 있으나 본 경우에는 어떤 기형도 동반되지 않았다.

## 결 론

생후 15일만에 사망한 남아의 부검상 안면중앙기형이 동반되지 않고 대뇌 중앙부에 국한된 양측 대뇌반구의 융합과 이에 상응하는 부위에 측뇌실 발달부전이 있으며 측두엽과 측뇌실의 하각은 정상으로 발달하였다. 한편 전두엽과 후두엽부위의 대뇌반구열은 정상적으로 발달하였고 따라서 이에 상응하는 뇌실도 어느정도 발달되어 있었다.

이상의 소견은 기왕 기술된 어떤 기형과도 잘 부합되지 않으나 대뇌반구의 발달과 측뇌실 발달과의 연관으로 볼 때 全終腦의 한 변형으로 취급함이 타당하다고 생각되어 보고하는 바이다.

## 참 고 문 헌

- 1) Dekaban A: Arrhinencephaly in an infant born to a diabetic mother. *J Neuropath Exp Neurol* 18:620, 1959
- 2) Streeter GL: *Developmental Horizons in Human Embryos*. Carnegie Institute of Washington, 1951
- 3) Smith GE: *On the Morphology of the Cerebral*

- Commissure in the Vertebrata, with Special References to an Aberrant Commissure Found in the Forebrain of Certain Reptiles. Trans Linn Soc Lond Ser 2, 8:455, 1903*
- 4) Kundrat H: *Arrhinencephallie als typische Art von Missbildung (Leuschner & Lubensky). Wien Med BL 5:1395, 1882*
  - 5) Yakovlev PI: *Pathoarchitectomic studies of cerebral malformation III Arrhinencephalies (Holoprosencephaly). J Neuropath Exp Neurol 18:22, 1959*
  - 6) Bishop K, Connolly JM, Carpenter CH: *Carpenter DF: Holoprosencephaly. A case report with no extracranial abnormalities and normal chromosomal count and karyotype. J Ped 65:406, 1964*
  - 7) Chi JG, Kim BT, Suh HS: *Holotelencephaly (an autopsy case report). Seoul J Med 20:139, 1979*
  - 8) Landau JW, Barry JM, Koch R: *Arrhinencephaly, J Pediat 62:895, 1963*
  - 9) Binn W, Jamed LF, Shupe JL, et al: *Cyclopien Type Malformation in Lambs. Arch Environm Health 5:106, 1962*
  - 10) Baber AN, Meulling RJ: *Cyclopia with complete separation of neural and mesodermal elements of the eye. Report case. Arch Opth 43:989, 1950*
  - 11) Joo JE, Lee JH, Lim IS, Ko IH: *Holotelencephaly, Alobar type, without facial anomaly (an autopsy case). Korean J Path 14:43, 1980*
  - 12) Chi JG, Lee YS: *Bilateral cleft palate and holotelencephaly with multiple other anomalies consistent with 13 trisomy syndrome (an autopsy case). Seoul J Med 20:245, 1979*
  - 13) Miller JQ, Picard EH, Alkan MK, Warner S, Gerald PS: *A specific congenital brain defect (Arrhinencephaly) in 13~15 trisomy. New Eng J Med 268:120, 1963*
  - 14) DeMyer W, Zeman W: *Alobar Holoprosencephaly (Arrhinencephaly) with Median Cleft Lip and Palate. Clinical, Electroencephalographic, Nosological Considerations. Confin Neurol 23:1, 1963*
  - 15) Habedank M, Thomas E: *Clinical and neuropathological investigations of four cases of holoprosencephaly with arrhinencephaly. Neuro-pädiatrie 2:144, 1970*
  - 16) Uchida IA, McRae KN, Wang HC, Ray M: *Familial short arm deficiency of chromosome 18 concomitant with arrhinencephaly and alopecia congenita. Am J Human Genet 17:410, 1965*
  - 17) Kakulas BA, Rosman NP: *13~15 Trisomy in 8 cases of Arrhinencephaly. Lancet 2:717, 1955*
  - 18) DeMyer W, Zeman W: *Alobar holoprosencephaly (Arrhinencephaly) with median cleft lip and palate, electroencephalographic and nosologic consideration. Confinia Neurol 23:1, 1963*
  - 19) DeMyer W, Zeman W, Palmer CG: *The Face Predicts the Brain: Diagnostic Significance of Median Facial Anomalies for Holoprosencephaly (Arrhinencephaly). Pediatrics 34:256, 1964*
  - 20) Toews HA, Jones HW: *Cyclopia in Association with D-trisomy and Gonadal Agenesis. Amer J Obstet & Gyn 102:53, 1968*
  - 21) Edmonds HW: *Pituitary, Adrenal and Thyroid in Cyclopia. Arch Path 50:727, 1950*