

염색체이상(63, XXY)을 동반한 전전뇌증

-1부검 증례 보고-

경북대학교 의과대학 병리학교실 및 서울대학교 의과대학 병리학교실*

김 지 화 · 김 익 수 · 지 제 근*

Holoprosencephaly Associated with 63, XXY Karyotype

- An autopsy report -

Ji Hwa Kim, M.D., Ik Su Kim, M.D. and Je Geun Chi*, M.D.

Department of Pathology Kyungpook National University College of Medicine and
Seoul National University College of Medicine*

Holoprosencephaly, a grave malformation during cleavage phase of brain development, occurs in association with a variety of clinical syndrome including chromosomal aberration. Among chromosomal anomalies trisomy syndromes, particularly trisomy 18, are often associated with holoprosencephaly. Triploidy with holoprosencephaly had also been described. We report an autopsy case of incomplete triploidy with abnormal sex chromosome, i.e., 63, XXY. Our case showed a marked intrauterine growth retardation, and postmortem examination revealed alobar holoprosencephaly, hypotelorism, bilateral cleft palates and lips, flat nose, microstomia, lowset ears, congenital heart disease and cystic kidney. The brain was microcephalic 5×6 cm and was of pancake shape, there was a large dorsal cyst. Olfactory tracts and bulbs were absent. The brain surface was smooth, and only suggestive hippocampal fissure was noted. The basal ganglia and thalami were fused in midline and the aqueductal origin was exposed. The brain stem and cerebellum were unremarkable. Repeated karyotypings revealed 63,XXY consistently. All 21 chromosomes showed trisomy except for D group. The sex chromosome was XXY, and the genital tract and gonad were those of female. (*Korean J Pathol* 1995; 29: 106~109)

Key Word: holoprosencephaly

정상태아에 있어서 뇌는 배령 4~8주에 전뇌가 시상방향으로 분리되고 이는 다시 횡축으로 분리되어 종뇌와 간뇌로 나누어진다. 이러한 태생학적 분리과정의 장애로 전전뇌증(holoprosencephaly)이 생기는데 여기에도 장애의 정도에 따라 무엽성(alobar), 반엽성(semilobar), 그리고 엽상(lobar)의 세가지 유형이 있다. 이중 가장 심한 유형인 무엽형(alobar type)은 전뇌(prosencephalon)의 분리부터 일어나지 않은 경우

로 동반되는 얼굴의 기형^{1,2)}을 특징적으로 보여준다. 이러한 심한 중추신경계 기형의 원인은 많은 경우에는 알려져 있지 않으나 과거에 몇가지 염색체 이상과 동반된 사실이 알려져 왔는데 그중 특히 흔히 동반되는 것은 13번 삼염색체증(trisomy 13)이었다. 그러나 13번뿐 아니라 기타의 삼염색체증도 동반되는 것이 기술되어 있던바 저자들은 최근 그동안 문헌상 보고되지 않았던 삼염색체 및 성염색체의 삼염색체증과 동반된 전전뇌증의 부검증례를 경험하고 이를 보고하는 바이다.

접 수: 1994년 7월 12일, 게재승인: 1994년 9월 23일
주 소: 대구시 중구 삼덕동 2가 50, 우편번호 700-412
경북대학교 의과대학 병리학교실, 김지화

증 례: 39세 산모의 두번째 아기로 임신 24주에



Fig. 1. External feature of the patient. The head is proportionally large to show hydrocephalus.

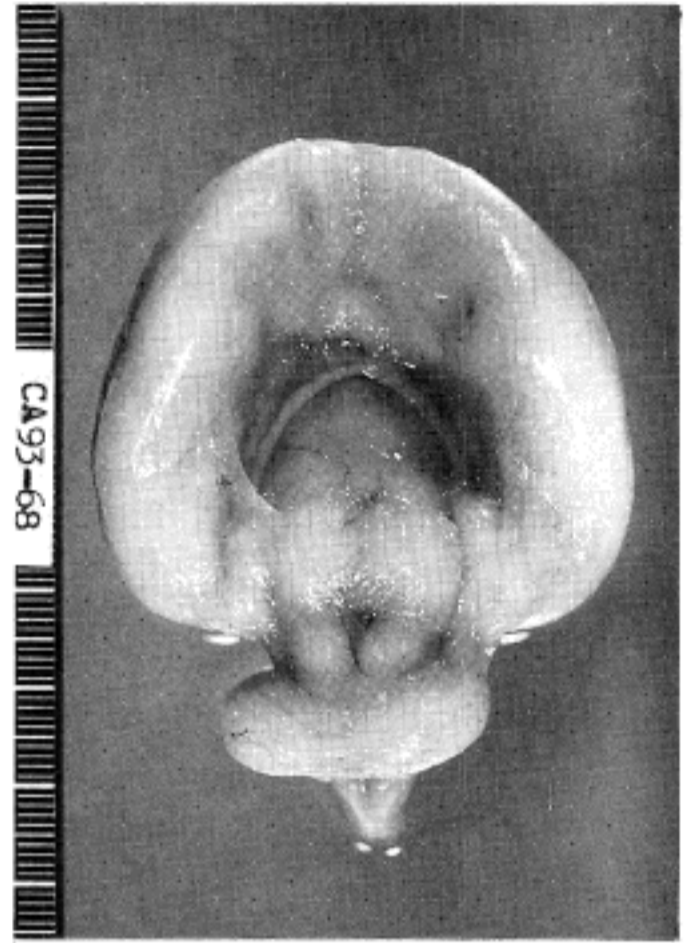


Fig. 2. Gross appearance of the brain seen above(dorsal view), to show a pancake-like cerebral hemisphere with a dorsal cyst.

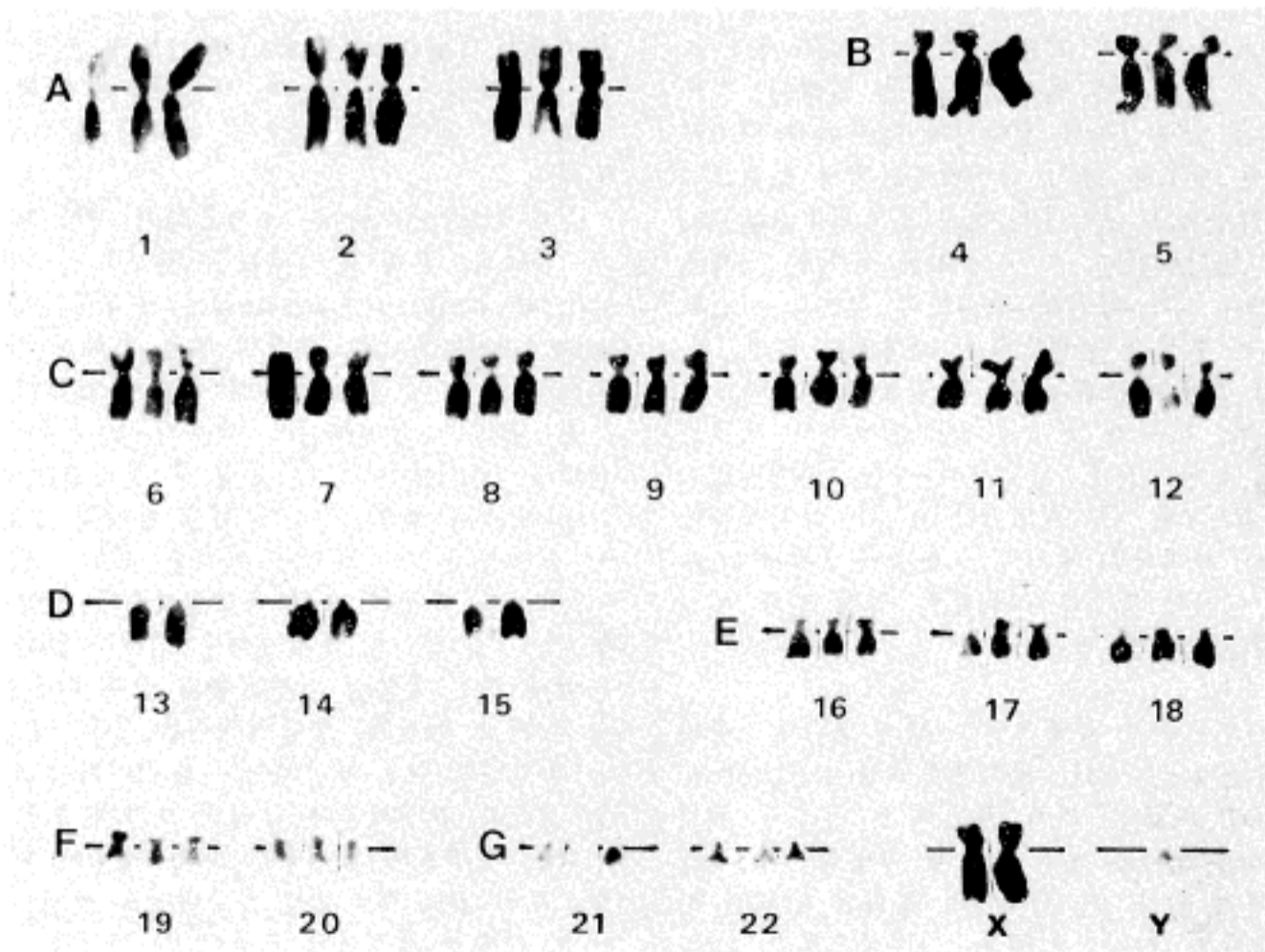


Fig. 3. Karyotype reveals 63, XXY. Only D group shows normal diploid pattern.

시행한 초음파 촬영에서 전전뇌증이 발견되어 치료적 임신중절술을 받은 아이였다. 첫번째 아이에 관하여는 아는바가 없었다.

부검상 태아는 24주의 임신 주수에 비해 극소 체중 (270 gm)이었고(24주 정상체중: 602 gm) 심한 수두증을 나타내었다(두위: 20 cm). 얼굴에는 코가 없었으며 두 눈사이가 가까운 편이면서(동공간 거리 2 cm) 안구가 약간 튀어나와 보였다. 양쪽 귀는 눈높이보다 낮게 위치하고 입은 작았고 양쪽 구개파열 및 토순이 있었으며 턱이 당겨 올라간 듯이 보였다(Fig. 1). 흉강내 기관은 양폐의 발육부전이 심하고 선천성 심기형이 있었다. 즉 대동맥 기시부 직하의 심실 중격결손과 함께 폐동맥의 저형성을 보였으며 동맥관은 크게 열려 있었다. 복강내 장기는 정상적으로 위치하고 있었으며 다만 왼쪽 신장의 심한 낭성 변화와 비문 근처의 작은 부비가 한개 있었다.

대뇌는 등쪽으로 보아 빵떡 같이 둥글납적하였고 전후경이 5 cm였고 너비가 6 cm였다. 대뇌는 반구 대신 전구(holosphere)였고 중앙부에 2 cm의 반달모양의 뇌실과 여기에 솔기를 만드는 해마의 alveus가 있었다(Fig. 2). 즉 흔적적 측두엽 발달이 있었다. 제3뇌실과 측뇌실에 해당하는 구조는 밖으로 돌출되어 있었고 시상과 기저부핵도 중앙부에 묻혀 있었다. 뇌 이랑(gyrus)은 전혀 형성되지 않았고 흔적적인 뇌고랑이 해마 주위와 중앙선부에 보일뿐이었다. 도관의 기시부가 노출된채 짧아진 quadrigeminal plate위에 있었다. 소뇌는 2.5×1.0×1.0 cm로서 정상발달 하였으며 기타 뇌간구조도 육안적 기형은 없었다. 배측에서 보아서 후신경이 없었으며 시신경 교차는 있었다. 척수는 정상이었다. 중추신경의 현미경적 검사에서 대뇌피질은 피질관을 만드는 초기 피질형성단계에 있었으나 세포이주의 이상으로 나타나는 진성 무뇌회증(agyria)은 아니라고 판단되었다. 기타 부위도 특이한 이상을 보이지 않았다. 기타 장기의 조직학적 검사도 미성숙 태아에서 흔한 부신의 신경모세포 소결절과 비장, 간, 흉선등에서의 골수의 조혈을 볼 수 있을 뿐이었다.

염색체 검사: 태아의 구강내 하순점막에서 세포를 얻어 배양을 실시하였다. 염색체의 수는 66개이었고 성염색체는 XXY를 나타내었다(Fig. 3). 상염색체는 13, 14, 15번 염색체를 제외한 모든것이 3배체(triploidy)였다. 이러한 소견은 여러번에 걸친 반복 배양에서 계속 같은 결과를 얻었다.

고 찰: 전전뇌증의 발생기전은 태생 3주에 3층의 배아가 척삭(notochord), 척삭전중배엽(prechordal mesoderm)에 의하여 뇌가 유도되고 앞쪽의 배엽(rostral ectoderm)은 뇌와 얼굴을 형성하는데 결정적 역할을 하게 된다. 이 단계에서 분화가 안되면 전전뇌증이 생기게 된다. 이것은 기본적으로는 prechordal mesoderm이 rostral ectoderm의 분화유

도를 실패한 것으로 본다. 그리하여 전전뇌증과 함께 다양한 얼굴의 기형을 동반하게 되는데 특히 얼굴의 중앙부를 차지하는 눈사이, 코 그리고 인중의 기형이 그것이다. 전전뇌증에 동반되는 얼굴기형은 아주 다양하여서 DeMyer⁴⁾등이 처음 분류하였고 최근 Elias²⁾ 등은 이것을 변형하여 분류하고 있다. 이들 분류에 따르면 본증례와 같이 hypotelorism, 납작코 그리고 양측성 구개 및 구순파열이 있는 경우는 제 4A형에 해당하며, 이때는 무엽성 혹은 반엽성 전전뇌증을 동반하는 것으로 되어있다. 본 증례의 경우는 기본적으로 무엽성에 속하지만 측두엽의 발달이 흔적적으로나마 있는 것으로 보아 반엽성에 접근하는 무엽성이라 할 수 있다고 생각했다.

전전뇌증이 흔히 동반하는 다른 기형으로는 다지증(polydactyly)과 이분척추(spina bifida)등이 있으며 동반율은 약 46%¹⁾ 정도이다. 이들은 trisomy 13이나 monosomy X를 대표할 수 있는 기형들이다. 그러나 이러한 대부분의 연구들이 문헌 조사에 의존한 경우가 많은 데다가 증례의 수가 너무적어 통계적 의미가 떨어지지만 전전뇌증의 반 수 이상은 정상 염색체를 가지고, 소수 염색체이상 중 가장 많은 것은 trisomy 13이라고 Cohen¹⁾은 기술하고 있다. 이들에 따르면 dup(3p), del(7q), deletions of chromosome 13, trisomy 13, trisomy 18, 그리고 triploidy등 아주 다양하다. 최근 보고된 바 있는 염색체이상으로는 Estabrooks⁵⁾이 보고한 21(q 22.3)으로 얼굴은 정상이었다. 또 Lurie⁶⁾등은 전전뇌증의 아기를 낳은 두 모체에서 7q[inv(7)(p22.1q34)] 및 t(4;7)(q31;q36)을 보고하면서 del(7q)와 전전뇌증의 관계에 대해 설명하였다. 원인으로 산모의 음주와 관계지은 보고도 있다³⁾.

삼배체(triploidy)는 조기유산의 가장 흔한 원인 중의 하나로, 흔히 동반되는 기형으로는 뇌량무형성증(corpus callosum agenesis), 수두증, 안구결손(ocular colobomata), 신장의 낭성 변화가 있다. 본예에서도 수두증 및 신장의 낭성 변화가 있었다.

본 증례는 삼배체에서 세개가 모자라는 66이지만 이것을 triploidy의 한 유형 즉 불완전(incomplete) triploidy라 할수 있다. 문헌상 본예와 같은 66,XXY는 찾아보기 어려웠으나 비슷한 것으로 Graham⁷⁾이 보고한 예들은 완전 삼염색체증과 성염색체도 3개를 보인 것이었다. 그의 2예중 한예가 69,XXY였는데 본예와 같이 무엽성 전전뇌증과 함께 비슷한 얼굴기형을 가지고 있었다. 삼염색체증은 물론 항상 전전뇌증을 동반하는 것은 아니지만 이들 2가지가 모두 매우 드문 것으로 전전뇌증과 삼배체 두가지 모두 살아서 태어나는 경우보다 조기유산 되는 경우가 더 많으므로, 앞으로의 좀더 적극적인 연구관찰로 산전 조기 진단과 예방, 재발률 결정등에 도움이 될 것이다.

여러 분석결과 전전뇌증은 상염색체 우성, 상염색체

열성의 유전양식을 가지는 경우와 여러 증후군의 한 부분으로 나타나는 경우, 그리고 환경적 요인으로 나누어 볼 수 있다. 이에 따라 전전뇌증을 진단할 때는 반드시 본인의 염색체분석은 물론이거니와 가능한 많은 범위의 가족의 염색체분석, 그리고 근친혼인 등의 확실한 가족력 등을 알아 어떤 종류의 전전뇌증인지 알아야 좀 더 확실한 근거를 가진 유전상담이 가능할 것이다.

참 고 문 헌

- 1) Cohen MM. *Perspectives on holoprosencephaly: part I. Epidemiology, genetics, and syndromology. Teratology* 1989; 40: 211-35.
- 2) Elias DL, Kawamoto HK, Wilson LF. *Holoprosencephaly and midline facial anomalies: Redefining classification and management. Plast and Rec surg* 1992; 90: 951-8.
- 3) Ronen GM, Andrews WL. *Holoprosencephaly as a possible embryonic alcohol effect. Am J Med Genet.* 1991; 40: 151-4.
- 4) DeMyer WE, Zeman W, and Palmer CG. *The face predicts the brain: diagnostic significance of median facial anomalies for holoprosencephaly(arhinencephaly). Pediatrics.* 1964; 34: 256-63.
- 5) Estabrooks LL, Rao KW, Donahue RP, and Aylsworth AS. *Holoprosencephaly in an infant with a minute deletion of chromosome 21(q22.3). Am J Med Genet.* 1990; 36: 306-9.
- 6) Lurie IW, Ilyina HG, Podleschuk LV, Gorelik LB, Zaletajev DV. *Chromosome 7 abnormalities in parents of children with holoprosencephaly and hydronephrosis. Am J Med Genet.* 1990; 35: 286-8.
- 7) Graham JM, Rawnsley EF, Simmons GM. *Triploidy: Pregnancy complications and clinical findings in seven cases. Prenatal diagnosis.* 1989; 9: 409-19.