

두개 안면 뼈대 조직에 의한 선천성 기형

경북대학교 치의학대학원 구강병리학교실
교수 신 흥 인

두개안면 기형(craniofacial anomalies)은 머리와 얼굴부위의 비정상적 외형을 보이는 경우를 일컫으며, 선천적 혹은 후천적 원인에 의해 두개안면 뼈대 조직인 두개골(cranial bone)과 안면골(facial bone)의 성장 및 발육 이상으로 초래된다.

선천성 두개안면 기형의 경우, 많은 경우가 유전성 소인을 지니고 있으나, 일부에서만 원인 유전자가 규명되어 있다. 반면 후천성 구개안면 기형의 원인은 비교적 예측 가능한 여러 환경적 요인들, 즉, 외상, 감염, 종양성 증식, 수술 후 변형, 그리고 즉 호흡이상(구호흡)이나, 잘못된 저작 습관 그리고 손가락 빨기나 혀 내밀기 등 안면골의 성장 발육에 영향을 끼치는 기능적 요인들이 그 원인으로 작용될 수 있다. 두개안면부의 형태이상이 유전적 또는 환경적 또는 두 요인이 동시에 작용하여 발생한다는 사실에서 일반적인 발육성 두개안면 기형은 구개 안면골의 성장 및 발육에 이상을 초래하는 다양한 유전 정보 오류와 기능적 성장에 기여하는 기능적 기질(functional matrix)의 비정상적 요소들이 복합적으로 작용되어 발생한다고 이해되고 있다.

선천성 기형(congenital anomalies)은 출생 이전 여러 요인의 영향을 받아 출생 시 기형이 관찰되는 경우를 의미한다. 주로 염색체 이상과 단일 유전자

이상 등 유전적 요소가 주된 원인이 되나, 감염, 방사선, 약물, 화학물질, 물리적 요인 등 환경적 요인들이 또 다른 원인이 되며, 많은 경우는 이들이 동시에 작용하여 유발되는 것으로 이해된다. 일부 선천성 기형은 유전질환으로 대물림을 하나, 많은 경우는 유전성 없이 우발적인 유전자 돌연변이에 의해 발생된다. 유전 양상은 주로 상염색 우성(autosomal dominant)의 형태를 보이며, 이 경우는 부모 어느 쪽으로부터 기형을 유발하는 이상 유전자 하나를 물려받게 될 경우 기형이 야기되는 경우를 의미한다. 반면 상염색체 열성 유전(autosomal recessive)을 보이는 경우는 부모 모두로부터 각각의 이상 유전자를 물려받을 경우에 한하여 기형이 표현되는 경우로, 그 정도가 심하게 나타난다.

두개안면골의 기형은 호흡, 시각, 청각, 저작, 발음 장애 뿐 아니라 두뇌 발육저하에 따른 지능 저해가 초래될 수 있으며, 비정상 외모에 의한 정서 장애와 열등의식에 의한 정신사회적 문제 또한 유발될 수 있다. 따라서 이들 질환에 대한 보다 깊은 이해와 적절한 치료에 의해 기능적 회복 뿐 아니라 질 높은 사회생활을 영위할 수 있도록 도움이 될 수 있어야 할 것이다. 이에 본 특집에서는 두개 안

면골의 발생과정과 이에 관여하는 유전자에 대해 간단히 알아보고, 선천성 또는 후천성으로 두개안면 기형을 초래하는 질환을 소개하고자 한다.

1. 두개 안면골의 발생

두개안면부는 22개의 골로 구성되며, 이들은 뇌를 둘러싸는 신경두개(neurocranium)와 안모를 이루는 내장두개(viscerocranium)로 구분된다. 신경두개는 다시 뇌의 상방과 측방을 둘러싸는 막성 신경두개(membranous neurocranium)와 두개저를 이루는 연골성 신경두개(cartilagenous neurocranium)로 구분된다. 연골성 신경두개를 제외한 막성신경두개와 내장두개를 구성하는 골조직은 연골모델 형성없이 뇌를 싸고 있는 중간엽조직과 신경능선(neural crest)에서 제1 및 제2 아가미궁(branchial arch)으로 이주한 세포들이 직접 골모세포로 분화하여 막성골화 과정(membranous ossification)을 통해 형성된다.

반면 두개저를 이루는 부분은 연골이 먼저 형성되고, 이를 바탕으로 연골내 골화 과정(endochondral ossification)을 통해 골로 대체된다. 두개골은 다른 골과 달리 두개융합(cranial suture)에 의해 서로 연결되어 있으며, 융합선이 만나는 곳에서 천문(fontanelle)을 형성하게 되며, 이들 융합부가 두개의 주된 성장 조절부가 된다(그림 1A, B). 두개융합은 대개 2세 경에 골성유합을 이루게 된다. 구개저 부위를 이루는 골과 연골은 연골결합(synchondrosis)에 의해 서로 연결되어 있으며, 접형후두연골 결합이 소아기 두개저의 주된 성장 부위가 된다. 두개는 뇌의 성장에 따른 압력에 적절히 대응하여 융합부와 연골 결합부에서 조절된 성장을 이루게 된다.

하악골은 다른 두개안면골과 달리 악관절에 의해

독립되어 유지되며, 하악과두가 주된 성장부로 작용한다. 따라서 두개 융합의 조기 융합 또는 융합 지연, 하악과두의 과성장 또는 저성장은 다양한 모양의 두개안면 기형을 초래하게 된다.

2. 두개 안면골 발생 및 성장에 관여하는 유전자

두개안면골을 이루는 많은 세포들은 신경능선(neural crest)에서 이주된 세포들로 이들이 두개안면골을 형성할 적절한 장소로 이동하여 상피-중간엽조직과의 긴밀한 상호작용과 세포의 증식 및 응축, 그리고 분화과정을 통해 각각의 골 형성을 이루게 된다. 이때 형태 형성을 지배하는 homeotic 유전자 [HOX(human homeobox: Msx2, Dlx-5,-6), PAX(paired-box), 그리고 POU(pituitary-specific)]를 비롯하여, 성장인자(Growth factors: BMP-2,4,5, TGFs, FGFs, activin, GDF-5 등)와 전사인자(transcription factors: Runx2, Sox-9, osterix 등), 그리고 세포 부착물질(N-CAM, N-cadherin)과 세포외 기질(heparan sulfate, fibronectin, hyaluronan, collagen 등) 등이 적절한 위치에서 정교하게 조절되면서 순차적인 활성이 요구된다. 따라서 이들 유전자와 인자들의 부적절한 발현과 활성은 다양한 골성 유전질환과 기형을 유발하게 된다. FGF receptor(FGFR) 유전자의 돌연변이가 두개골 조기유합에 따른 두개안면 기형을 유발한다는 점이 잘 알려져 있다. (10q25.3-q26에 위치하는 FGFR2 유전자의 9번 엑손에서의 돌연변이가 Apert 증후군을, 그리고 FGFR2 유전자 7번 엑손의 돌연변이가 Crouzon 증후군을 유발). 그리고 골모세포로의 분화에 절대적 전사인자로 알려진 6p21에 위치하는 Runx2 유전자의 이형접합성 돌연변이(heterozygous mutation)가 쇄골두개이형성증

표 1. 선천성 및 후천성 두개안면 뼈대조직 기형을 야기하는 유전자 이상에 의한 질환

	질환명원인	원인유전자	유전 양상
선천성 두개안면 기형 유발 질환	두개골조기유합증	FGFR1-3	염색체우성 드물게 상염색체 열성
	Apert 증후군	FGFR2	상염색체 우성
	Crouzon 증후군	FGFR2	상염색체 우성
	Treacher Collins 증후군	TCOF1	상염색체 우성
	쇄골두개이형성증	Runx2	상염색체 우성
	체루비즘	SH3BP2	상염색체 우성
	제1형구안면-지 증후군	CXORF5	X 염색체 우성
다운증후군	21번 염색체 trisomy	비분리/전좌/모자이크증	
후천성 두개안면 기형 유발 질환	Gardner 증후군		상염색체 우성
	McCune-Albright 증후군	GNAS1	비유전(우발적인 돌연변이에 의해 발생)
	골화석증		상염색체 우성 또는 상염색체열성

을 유발하고, 염색체 5q31.3-32에 위치하는 TCOF1 유전자 이상이 Treacher Collin 증후군을, 4p16.3에 위치하는 SH3BP2 유전자 이상이 Cherubism을, 그리고 X 염색체의 p22.3-p22.2 위치에 위치하는 CXORF5(chromosome X open reading frame 5) 유전자의 돌연변이가 제1형 Oral-facial digital 증후군을 초래하는 것으로 알려졌다. 비교적 흔한 증후군인 21번 염색체의 trisomy에 의한 다운증후군 또한 두개안면 기형을 초래한다. 유전성 기형은 염색체의 수 및 구조 이상과 더불어 염색체의 특정 위치에 존재하는 특정 유전자의 돌연변이에 의해 발생하게 된다(표 1).

3. 선천성 두개 안면 기형을 야기하는 유전 질환

1) 두개골조기유합증(Craniosynostosis)

두개부 및 두개저의 하나 또는 그 이상의 봉합부

가 조기에 유합되어 두뇌의 성장이 억제되는 선천성 기형으로, 어느 봉합선이 조기에 유합되느냐에 따라 다양한 모양의 두개 기형을 나타낸다. 외모의 변화 뿐 아니라 두개 용적의 감소로 인해 두뇌 발육부전과 지능 저하 그리고 시력장애 등 기능적 이상이 초래된다. 1/2000 확률로 발생하며, 남성에 호발한다. 많은 경우 우발적인 돌연변이에 의해 발생되며, 약 40%가 가족력을 나타낸다. 이 경우 주로 상염색체 우성유전을 보이거나, 드물게 상염색체 열성유전을 나타낸다. 두개골조기유합증은 단독 또는 다양한 유전적 증후군의 한 유형으로 나타낸다. Crouzon 증후군과 Apert 증후군이 대표적인 두개골조기 유합증후군이다. <그림 1C>에서와 같이 조기 유합된 두개 봉합에 따라 다양한 두개 기형을 나타낸다.

- 관상봉합(coronal suture)의 어느 한쪽이 조기 유합되는 경우, 반대쪽으로 보상적 성장하여 이마가 기울어진 사두(plagiocephaly) 기형을 나타낸다. 삼각봉합(lomboidal suture)이 조기에 유합되는 경우에는 후두부의 사두기형을 야기한다.
- 관상봉합이 양측에서 조기 유합되는 경우, 전방성장이 억제되고 대신 보상적으로 측방으로 성장되어 앞뒤가 짧고, 옆이 넓은 단두(brachycephaly) 형태의 기형을 야기하며, 두개관의 전방부가 후방부보다 높아 두개관이 앞쪽에서 뒤쪽으로 경사를 나타내는 첨두(acrocephaly) 기형을 형성하기도 한다.
- 시상봉합(sagittal suture)이 조기에 유합될 경우, 좌우 방향의 두개 성장이 저해되고 대신 전후 방향으로 과성장하여 선박 모양의 주두(scaphocephaly) 기형을 나타낸다.
- 전두봉합(frontal suture)이 조기에 유합되는 경우는 양측 이마가 발육하지 못해 이마가 좁고 뾰족한 삼각모양으로 이마의 정중선이 돌출된 삼각두(trigonocephaly) 기형을 나타낸다. 이 경

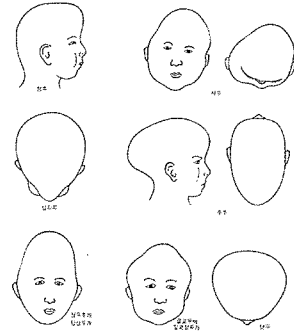
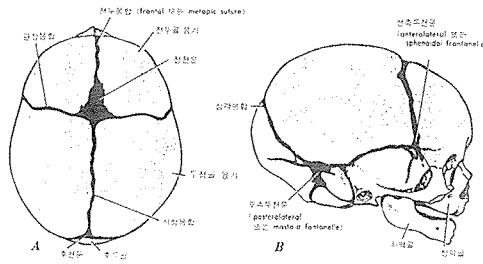


그림 1. 신생아 두개의 천문과 봉합(A,B) 그리고 두개골조기유합에 의한 두개안면 기형 양상 (C)²⁾.

우 전뇌 발달 장애로 흔히 지능 저하를 보인다.

- 여러 개의 두개 봉합이 조기에 유합되어 나타나는 경우로, 흔히 시상봉합과 관상봉합이 조기에 유합되어 좌우 및 전후 방향으로 짧고 상방으로 과도하게 성장된 첨두두개(oxycephaly) 형태의 기형을 나타낸다. 대개 이마의 수평 길이가 짧고 두개관이 뾰족하다.
- 여러 개의 두개봉합이 조기에 유합되면서 유합이 이루어지지 않은 봉합부에서 보상적 성장을 하면서 클로우버잎모양 두개 기형(cloverleaf deformity)을 나타기도 한다.

2) Apert 증후군 (Apert syndrome)

두개골조기유합증, 안구돌출, 중안면부 발육부전, 손발의 대칭성 합지증의 네가지 특징을 나타내는 기형으로, 1906년 Apert에 의해 처음 보고되었다. 10만에서 16만명 당 한명 꼴로 발생하며, 상염색체 우성 유전에 의해 야기되나, 많은 경우는 염색체 10q25.3-26에 위치하는 FGFR2 유전자의 9번 엑손의 우발적인 돌연변이에 의해 야기된다. 아버지의 연령이 증가함에 따라 돌연변이 발생이 증가된다.

Crouzon 증후군에서와 달리 관상봉합만이 조기



그림 2. Apert 증후군. 눈꼬리의 처짐, 중안면부의 형성 부전, 그리고 손가락의 유착증이 관찰된다⁴⁾.



그림 3. Crouzon 증후군. 안면골 발육 부진에 의한 가성 하악전돌증을 보인다. 안구의 돌출과 양안 이개가 뚜렷하다⁴⁾.

에 유합되며, 두개저의 전두접합골융합과 접형사골 융합의 조기조합에 의해 단두 및 첨두형 두개 기형을 초래한다. 출생시와 영아기 초기에 전두융합(frontal suture)과 전천문(anterior fontanelle)이 열려있어 전두부 돌출(frontal bossing)이 특징적이다. 코는 앵무새 부리 모양을 나타내며, 상악골의 발육부진으로 호흡 곤란이 야기된다. 환자의 10-30% 정도에서 구개열이 동반된다. 안구돌출은 Crouzon 증후군에서와 같이 현저하지 않으며, 안검하수, 안신경마비, 안와격리증이 동반된다. 그리고 Crouzon 증후군과 감별되는 특징적인 소견으로 제 2,3,4 수지의 골성 합지증이 대칭성으로 손과 발에 야기되며, 유착손가락에 의해 병어리 장갑모양의 손을 나타낸다(그림 2). 호흡곤란을 보상하기 위해 개교합(open bite)를 나타내며, 중이염으로 청각 장애를 초래할 수 있다. 환자의 3/4에서 연구개 파열이나 이열 연구개를 보이고 치은이 두꺼워져 치아 맹출 지연이 일어난다.

3) Crouzon 증후군(Crouzon syndrome)

두개골조기유합증, 중안면부 발육부진, 안구 돌출을 동반하며, 상염색체 우성 유전을 나타내는 두개

골조기유합증후군의 한 유형으로, 1912년 Crouzon에 의해 처음 보고되었다. Crouzon 증후군은 염색체 10q25.3-26에 위치하는 FGFR2 유전자의 7번 엑손의 돌연변이에 의해 발생되며, 1/25,000의 확률로 발생한다. 이 경우도 아버지의 나이와 상관성이 높다. 임상적으로 모든 두개 융합이 조기에 유합될 수 있어 나타나는 기형의 정도가 매우 다양하다. 얼굴은 길고 안구가 돌출되며 관골과 상악골의 발육부진으로 가성 하악전돌증을 보이며, 3급 부정교합과 높은 입천장을 나타낸다(그림 3). 상악치열궁의 협소화로 교차 교합과 충생이 흔히 관찰되며, 상악과 비인두의 발육저하는 호흡 장애를 초래하기도 한다. 또한 두눈 간 격리가 과도하고, 시각장애와 청각장애를 나타내기도 한다. 그러나 현저한 지능 장애는 흔치 않다.

4) Treacher Collins 증후군(Treacher Collins syndrome)

하안면 이골증(mandibulofacial dysostosis)이라고도 하며, 제1, 2 아가미궁으로부터 유래한 구조의 비정상적 발육이 특징으로, 상염색체 우성 유전을 나타낸다. 염색체 5q32-33에 위치하는 TCOF1 유

임상가를 위한 특집 3



그림 4. Treacher Collins 증후군. 관골과 하악과두의 형성저하로 뺨의 함몰과 하악의 후방위치로 물고기 모양의 얼굴을 나타낸다¹⁾.

전자의 이상으로 초래되며, 1/10,000의 확률로 발생한다. 많은 경우가 우발적인 돌연변이에 의해 발생하며, 아버지의 나이가 많을 수로 발생 확률이 증가된다.

임상적으로 관골의 형성저하로 뺨이 함몰되고, 눈꼬리가 쳐진 좁은 얼굴을 나타낸다. 상악은 정상처럼 보이나 크기가 작으며, 특히 하악골의 관절돌기와 근돌기의 발육부전으로 턱 형성이 미약하다(그림 4). 특징적으로 귀가 비정상적이고, 이소골이 잘못되거나 외이도가 없어 청각 장애가 있을 수 있다. 그리고 환자의 약 15%에서 편측 또는 양측성의 안면부 열개와 이로 인한 대구증(macrostomia)이 관찰된다. 구개파열은 1/3 가령에서 관찰된다. 그리고 눈꺼풀이 외측으로 가면서 아래로 처져있고, 아래 눈꺼풀이 결손되며, 내측 2/3에서 속눈썹이 소실되어 있다. 또한 구렛나루가 전방으로 변위되어 나타난다. 많은 수의 신생아가 인두의 형성부전으로 호흡 곤란과 섭취 곤란을 일으킨다.

5) 쇄골두개 이형성증(cleidocranial dysplasia)

쇄골두개 이형성증은 치아맹출 지연과 더불어 안

면골, 두개골, 쇄골의 비정상적인 성장을 보이는 증후군으로 상염색체 우성 유전에 의해 발생하거나, 우발적인 돌연변이에 의해 야기된다. 원인 유전자는 6번 염색체의 6p21 위치에 존재하며, Runx2의 유전자의 heterozygous mutation에 의해 유발된다.

안면골과 두개골 성장의 부조화로 전두골의 돌출과 중안면의 함몰 그리고 하악골의 돌출이 특징적이다. 코는 대개 편평하고, 하악골은 정상 크기를 이루나 상악의 미발육으로 상대적으로 커져 보인다. 구개는 대개 좁고 높다. 성인이 될 때까지 유치열을 보이는 경우가 많고 방사선 사진상 과잉의 미맹출 치아가 관찰된다. 또한 전두골과 후두골의 크기 증대로 크고 비정상적인 머리 형태를 나타낸다. 그리고 특징적으로 쇄골의 저형성으로 어깨가 가슴 정중부까지 쉽게 겹쳐질 수 있다(그림 5).

6) 체루비즘(Cherubism)

1933년 Jones에 의해 처음 보고된 악골의 유전성

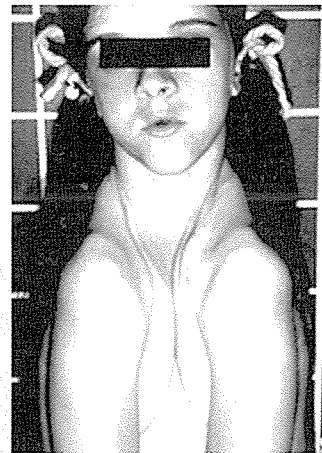


그림 5. 쇄골두개형성 부전증. 전두골의 돌출과 편평한 중안면, 돌출된 턱을 나타내고, 쇄골의 저형성으로 어깨를 중앙부까지 접근시킬 수 있다¹⁾.



그림 6. 체루비즘. 하악의 양측성 증창에 의한 안모 변형이 뚜렷하다¹⁾.

질환으로 상염색체 우성으로 유전된다. SH3 결합 단백질인 SH3BP2의 유전자가 원인 유전자로 간주되며, 이는 염색체 4p16.3에 위치하는 것으로 알려졌다. 남자에서는 100%, 여자에서는 60-80%의 유전성을 보이고 있다. 그러나 가족력 없이 개별적으로 발생되기도 한다.

임상적으로 체루비즘 환자는 악골의 무통성 증창을 양측성으로 나타내고, 안구저 부위가 위로 밀려 올라가 눈동자가 상방을 주시하게 된다. 이런 안모가 로마네스크 예술의 아기 천사의 얼굴과 비슷하다하여 체루비즘으로 명명되었다. 상하악 모두 동반되나 주로 하악을 침범하여 얼굴의 변형을 야기한다(그림 6). 체루비즘은 유아기에 시작하여 사춘기에 이르기까지 빠른 진행을 보이며, 골성 팽창에 따른 안모 변형과 저작과 발음장애를 야기하고, 부정 교합을 초래한다. 그러나 성장기 이후에는 차츰 병소의 성장이 멈추어 약간의 안모 변형과 부정교합만을 남기게 된다.

가 제1형 구-안면-지 증후군(oral-facial digital syndrome type 1)

다른 선천성 기형과 달리 원인 유전자가 X 염색

체에 위치하며, X염색 우성 질환으로 분류된다. Xp22.3-p22.2에 위치한 CXORF5 유전자의 돌연변이가 그 원인으로 알려져 있다. 가장 명백한 기형은 안면과 입 그리고 손가락과 발가락에서 관찰된다.

임상적으로 전두부 돌출(frontal bossing)과 편평한 안면중앙부를 보이고, 하악골 역시 저형성되어 작고 짧은 하악지를 나타낸다. 특징적인 갈고리 모양의 코와 내안각의 외측 변이를 나타낸다. 그리고 만지증(clinodactyly), 합지증(syndactyly), 단지증(brachydactyly)과 같은 손가락과 발가락의 기형이 동반된다.

구강 내에서는 과증식된 섬유성 소대와 연구개의 열개가 흔히 관찰되며, 30-45%에서 혀의 균열상이 관찰되고, 환자의 70% 정도가 섬유증증식과 같은 과오증을 보인다. 이외에 중추신경계와 비뇨기계의 이상이 동반되기도 하며, 약 40%에서 중등도의 정신지체를 나타낸다.

8) 다운 증후군(Down syndrome, trisomy 21)

선천성으로 특유한 얼굴 생김새와 정신지체를 특징으로 하는 상염색체 이상에 의한 질환으로 몽골 증이라고도 한다. 대략 1/650의 확률로 발생하는 비교적 흔한 증후군으로, 염색체 이상으로 인해 발생학적 이상이 전신에 영향을 나타낸다. 다운 증후군의 염색체 이상은 ① 21번 염색체가 정상적으로 분리되지 않은 결과로 3개의 염색체를 이루어 47개의 염색체를 지니는 비분리 염색체유형(전체의 약 95% 차지), ② 21번 염색체와 다른 염색체와의 전위에 의한 유형(약 5% 정도 차지), ③ 소수에서 관찰되는 21번체의 3염색체성과 핵형이 정상적인 세포가 서로 섞인 염색체 모자이크증에 의한 유형 등 3가지의 유전적 유형을 나타낸다. 다운 증후군은 산모의 나이가 많을수록 발생빈도가 높아진다.

임상적으로 체형이 작고 비만 경향을 보이며, 근육의 긴장이 저하되어 유아기 때 목을 자유롭게 돌리거나 몸을 잘 뒤집지 못하는 등의 운동발달 지체가 나타난다. 다양한 정도의 정신지체를 보이며, 지능지수 50 이하가 많고 성격은 온순하다. 머리는 폭이 넓은 단두(brachycephaly)형태로 특징적으로 안면과 뒤통수가 편평하며, 상악골의 발육 부전으로 얼굴이 납작하다. 눈꼬리는 위로 치켜 올라가고 눈꺼풀은 처져있다. 코등이 넓고 편평하며, 귀의 변형이 관찰된다. 입을 벌리고 혀를 내놓고 있는 경우가 많으며, 좁은 구개와 부정교합 그리고 선천적 결손치와 맹출지연이 관찰된다. 어린나이에 치주질환에 이환되기 쉬우나, 치아 우식증의 이환율은 낮다. 손은, 특히 새끼손가락이 짧고 안쪽으로 구부러진 사지증을 나타낸다. 다운증후군 환자에서 선천성 심장병, 소화관 기형, 백혈병의 합병 빈도가 높다.

4. 선천성 두개안면 기형을 야기하는 비유전성 질환

1) 반안면 왜소증(Hemifacial microsomia)

제1 및 제2 아가미궁 유래 기관에 발생하는 기관의 비정상적 발육에 의해 야기되는 선천성 기형이다. 하악골의 하악지와 관절돌기의 형성 부전이 주된 원인으로, 이와 더불어 상악골과 관골, 안와의 발육이 저하되어 하안면부와 중안면부에 다양한 정도의 변형을 나타낸다. 드물게 기형이 양측성으로 나타날 수 있으며, 이 경우 Treacher collins 증후군과 유사하며, 유전성을 보이지 않는다는 점으로 감별된다. 반안면 왜소증은 안유피종과 선천성 척추 기형을 동반하는 Goldenhar 증후군의 한 소견을 이루기도 한다.

5. 후천성 두개안면 기형을 야기하는 유전성 질환

1) Gardner 증후군(Gardner syndrome)

Gardner 증후군의 주된 증상은 직장의 다발성 용종 (adenomatous polyp), 다발성 골종(multiple osteoma), 피부의 유표피낭, 그리고 섬유종으로 상염색체 우성 유전을 나타낸다. 그러나 원인 유전자는 알려져 있지 않다. 안면골의 다발성 골종이 이 증후군의 중요한 초기 증상으로 악골, 전두골, 전두동과 사골동(ethmoid sinuses)에 흔히 발생되고, 사춘기에 현저해진다. 특히 하악 우각부 주위로 다발성 골종이 발생될 경우 현저한 안면 기형을 야기하기도 한다. 다발성 치아종과 과잉치가 다양한 빈도로 관찰된다. Gardner 증후군 환자의 가장 중요한 문제는 장 용종이 악성 선암종으로 전환된다는 점이다.

6. 후천성 두개안면 기형을 야기하는 비 유전성 질환

이 경우는 출생이후 발육하는 과정에서 유전자의 돌연변이나 다른 환경적 요인의 단독 또는 복합적 작용에 의해 야기되는 두개안면부의 기형으로, 물리적 외상을 제외한 질병과 연관되어 두개 안면부에 기형을 유발하는 경우만을 간단히 알아보고자한다. 이 경우는 대개 신경 혈관계의 장애 또는 중앙성 증식에 기인하며, 일부 질환에서 그 원인 유전자가 밝혀져 있다.

1) 편측성 안면 비대증 (Hemifacial hypertrophy)

안면부가 편측성으로 심한 비대를 보이는 경우로,

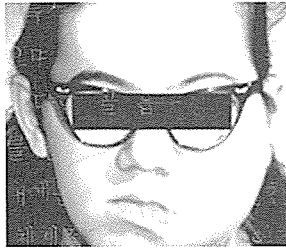


그림 7. 편측성 안면비대증. 편측성으로 두개, 안면, 하악의 과성장으로 인한 안면 기형을 보인다¹⁾.

편측 안면부 연조직과 하방 골조직이 과성장을 보인다. 이부위의 치아는 크기 증가와 조기 맹출을 보인다. 여성에서 다소 호발하며, 여러 원인 중 이환측의 혈관신경계의 활성이 설득력을 얻고 있다. 아직 유전적 소인은 밝혀져 있지 않고, 다른 여러 증후군의 한 소견으로 관찰되기도 한다. 이환된 환자는 신장의 Wilms' tumor와 같은 암의 발생 가능성이 높다(그림 7).

2) 진행성 편측 안면 위축증(Progressive hemifacial atrophy)

편측성으로 얼굴의 한쪽이 서서히 위축되는 질환으로, 일반적으로 연조직의 위축이 주된 양상이나

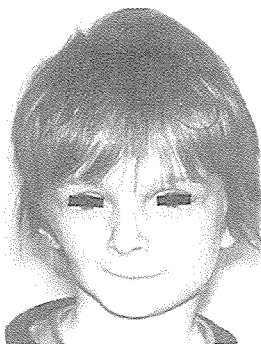


그림 8. 진행성 편측 안면 위축증. 우측 안면 위축에 의한 안모기형이 관찰된다²⁾.

안면골의 성장이 완전히 이루어지기 전단계에서 발병하는 경우는 안면골의 위축을 동반하기도 한다. 이환측 피부의 착색이 증가하고, 이마와 눈썹의 중앙선에 얇게 파인 수직적인 고랑이 관찰된다. 원인은 명확히 규명되지 않고 있으나, 경부신경기능장애설이 가장 많은 지지를 받고 있다. 여성에서 호발하며, 대개 20세 이전에 진행된다(그림 8).

3) McCune-Albright 증후군(McCune-Albright syndrome)

McCune-Albright 증후군은 정상골조직의 비정상적 섬유성 대체(섬유이형성증; fibrous dysplasia), 비정상적인 피부 착색(cafe au lait spots), 내분비기관의 기능 이상, 성적 조숙 등이 동반되는 증후군으로, 대개 원인 유전자의 우발적인 돌연변이에 의해 발생되며, 유전은 이루어지지 않는 것으로 알려져 있다. 원인 유전자는 염색체 20q13.2에 위치하는 GNAS1(guanine nucleotide binding protein alpha stimulating activity polypeptide 1)으로 밝혀졌다. 골병소인 섬유이형성증이 두개안면골에 국한하거나 늑골, 대퇴골, 경골 상완골 등 골격 전체에 걸쳐 미만성으로 발생하기도 하며, 특히 두개 안면골에 다발성으로 팽창성 병소를 형성하면 두개안면부 기형



그림 9. McCune-Albright 증후군. 두개안면골에 발생한 다발성 섬유이형성증에 의한 비대칭적 골성장과 cafe au lait 반점이 관찰된다¹⁾.

을 초래한다(그림 9).

4) 개화성 백악-골 이형성증 (Florid cemento-osseous dysplasia)

악골에 국한된 골과 백악질 이형성증의 한 유형으로 양측성 골성 종창을 나타내고, 때때로 대칭적인 소견을 나타낸다. 병소가 광범위하게 진행될 경우 안면부의 기형을 초래한다(그림 10). 흑인 여성에 호발하며, 많은 경우 가족력 없이 독립적으로 발생한다.

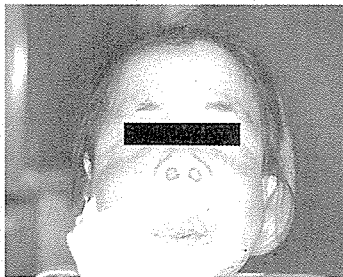


그림 10. 개화성 백악-골 이형성증. 양측 하악의 비대칭적 종창에 의한 안면기형이 관찰된다³⁾.

7. 뼈대조직 전반에 걸쳐 이상을 초래하는 유전성 질환

두개 안면골에 국한하지 않고 뼈대조직 전반에 영향을 미치는 유전성 질환으로 골형성 부전증과 골 화석증을 들 수 있으며, 진행 양상에 따라 두개 안면부에 선천성 또는 후천성 기형을 나타낸다.

1) 골형성 부전증 (Osteogenesis imperfecta)

골기질 형성과 광화(mineralizaion) 이상에 의한

유약성 골형성이 특징적인 유전질환으로 청색 공막을 보이며, 상아질 형성 부전증이 연관되어 나타난다. 일반적으로 상염색체 우성 유전을 나타내나, 우발적으로 원인유전자인 17번 염색체에 위치하는 COL1A1 유전자와 7번 염색체에 위치하는 COL1A2 유전자의 돌연변이에 의해 발생된다. 발생시기와 치사율에 따라 ① 선천성 치사형(neonatal lethal), ② 중증 비치사형(severe nonlethal), ③ 중등도의 변형형(moderate and deforming), ④ 경미한 비변형형(mild nondeforming)의 4가지 유형으로 구분된다. 다발성 골절이 가장 큰 문제이며 중증인 경우 조기 사망하거나 휠체어에 의존하여 생활하게 된다. 정도가 경미한 경우는 출생 시 증상이 미미하나, 걷기 시작하면서 골절이 쉽게 야기되며, 사춘기 이후 차츰 감소한다. 골형성 부전증에서는 두개 안면골의 기형은 관찰되지 않는다.

2) 골화석증(Osteopetrosis)

골화석증은 골조직이 정상보다 현저히 조밀해지는 유전성 질환으로 체형이 변하고 골절이 쉽게 야기된다. 골수강의 감소로 골수의 조혈기능이 감소되어, 골수염의 발생 가능성이 높다. 골화석증은 파골세포의 분화 및 기능저하에 의해 정상적 골개조(remodeling)을 이루지 못하고 결과적으로 과도한 골형성이 초래된 경우이다.

상염색체 우성 유전을 보이는 증상이 경미한 양성형과 상염색체 열성 유전을 보이는 증상이 심각한 악성형이 있다. 악성형은 유년기에 시작되며, 안면골과 유양돌기 골의 비대로 호흡곤란과 청각장애를 나타낸다. 또한 두개골의 비대로 현저한 전두골 돌출을 나타낸다. 심한 골화석증 환자는 골수 결핍에 따른 합병증으로 10세 이전에 사망한다. 치아 발육 지연과 맹출 지연이 관찰되고, 양성인 경우에는 맹출 치아의 유착이 흔히 관찰된다. 발치와

우식에 의한 치근단 감염에 의한 골수염이 흔히 야기된다.

8. 뼈대조직에 의한 두개안면기형의 진단과 치료

두개안면 뼈대조직에 의한 기형 진단은 대개 1) 임상적 소견, 2) 방사선 사진 소견, 3) 유전 상담과 염색체 검사 등에 의해 진행된다. 임상적 소견으로는 ① 두개안면의 변형 양상, ② 두개 내압 상승 여부, ③ 지능발육지연 양상, ④ 시력 및 청력이상 등을 관찰하게 된다. 두개관의 조기봉합 및 안면골의 발육이상은 두개방사선 사진과 CT 그리고 MRI 영상에 의해 그 범위와 양상을 확인할 수 있으며, 경우에 따라 Radionuclide imaging이 진단에 도움이

될 수 있다. 유전 상담에 의한 가계도 구축과 더불어 부모 및 태아의 유전자 검사를 통해 염색체 및 원인 유전자의 이상을 확인함으로써 심각한 유전성 질환을 사전에 예방하고, 유전자 치료에 의한 적극적인 예방치료의 길이 모색되고 있다. 구개안면기형의 일반적인 치료는 외과적으로 이루어지며, 변형이 악골에 국한되는 경우는 안면골 성장이 이루어진 이후에 교정수술이 적절하나, 뇌의 발육과 골조직의 발육에 민감한 두개안면부 기형은 소아기에 시행하는 것이 추천된다.

수술방법과 시기는 두개안면기형에 관련되어 있는 연조직 결손, 기능장애, 정신사회적 문제를 고려하여 결정한다. 그리고 임상사진, 치열모형, 두개골 계측 방사선 사진, 삼차원 CT scan, 석고모형 등을 종합적으로 분석하여 두개안모 뿐 아니라 교합상태를 동시에 교정해주는 것이 바람직하다.

참 고 문 헌

1. 최신 구강악안면 병리학 2판. 대한구강악안면병리학회, 대한나래출판사 2005.
2. 최신 성형외과학, 강진성, 계명대학교출판부, 1995.
3. 구강악안면 병리학, 대한구강악안면병리학회, 군자출판사, 2002.
4. 소아·청소년치과학, 대한소아치과학회, 신흥인터내셔널, 2003.
5. Congenital anomalies of the ear, nose, and throat, T.L. Tewfik, V.D. Kaloustian, Oxford university press, 1997.
6. B. Marszalek et. al. : Clinical features, treatment and genetic background of treacher collins syndrome, J. Appl.Genet 43 : 223-233, 2002,
7. S. Mundlos : Cleidocranial dysplasia:clinical and molecular genetics, J. Med. Genet . 36 : 177-182, 1999.
8. P. Hyckel et al. : Cherubism-new hypotheses on pathogenesis and therapeutic consequences, J. Cranio-Maxillary surgery, 33:61-68, 2005.