

전두봉합유합증 (Metopic synostosis)을 동반한 DiGeorge 증후군: 증례보고

김수민¹ · 박선희¹ · 강낙현² · 변준희¹

가톨릭대학교 의과대학 성형외과학교실¹, 충남대학교 의과대학 성형외과학교실²

A Case of DiGeorge Syndrome with Metopic Synostosis

Sue Min Kim, M.D.¹, Sun Hee Park, M.D.¹,
Nak Heon Kang, M.D.², Jun Hee Byeon, M.D.¹

¹Department of Plastic & Reconstructive Surgery, College of Medicine, The Catholic University of Korea, St. Mary's Hospital, Seoul; ²Department of Plastic & Reconstructive Surgery, College of Medicine, Chungnam National University, Chungnam, Korea

Purpose: We report a patient with DiGeorge syndrome who was later diagnosed as mild metopic synostosis and received anterior 2/3 calvarial remodeling.

Methods: A 16-month-old boy, who underwent palatoplasty for cleft palate at Chungnam National University Hospital when he was 12 months old of age, visited St. Mary's Hospital for known DiGeorge syndrome with craniosynostosis. He had growth retardation and was also diagnosed with hydronephrosis and thymic agenesis. His chromosomal study showed microdeletion of 22q11.2. On physical examination, there were parieto-occipital protrusion and bifrontotemporal narrowing. The facial bone computed tomography showed premature closure of metopic suture, orbital harlequin sign and decreased anterior cranial volume. The interorbital distance was decreased (17 mm) and the cephalic index was 93%.

Results: After the correction of metopic synostosis by anterior 2/3 calvarial remodeling, the anterior cranial volume expanded with increased interorbital distance and decreased cephalic index. Fever and pancytopenia were noted at 1 month after the operation, and he was diagnosed as hemophagocytic lymphohistiocytosis by bone marrow study. He however, recovered after pediatric treatment. There was no other complication during the 12 month follow up period.

Conclusion: This case presents with a rare combina-

tion of DiGeorge syndrome and metopic synostosis. When a child is diagnosed with DiGeorge syndrome soon after the birth, clinicians should keep in mind the possibility of an accompanying craniosynostosis. Other possible comorbidities should also be evaluated before the correction of craniosynostosis in patients as DiGeorge syndrome. In addition, postoperative management requires a thorough follow up by a multidisciplinary team of plastic surgeons, neurosurgeons, ophthalmologists and pediatricians.

Key Words: Metopic synostosis, DiGeorge syndrome, 22q11.2 microdeletion

I. 서 론

두개골조기유합증 (craniosynostosis)은 어떠한 원인에 의해 두개관 (cranial vault) 및 두개저 (cranial base)의 하나 또는 그 이상의 봉합선이 조기에 유합됨으로써 두뇌의 성장 억제 및 안면부의 기형 등을 초래하는 선천성 기형으로, 유합되는 봉합선의 위치 또는 수에 따라 다양한 형태의 특징적인 기형이 동반된다.

한편 DiGeorge 증후군은 선천성심기형, 면역결핍증, 구개열 등 광범위한 임상소견을 보이는 질환으로 과거 velocardiofacial syndrome (VCFS), conotruncal anomaly face syndrome (CAFS) 등의 명칭으로 불리던 질환들을 포함하며 염색체 검사에서 22q11.2 미세결손 (microdeletion)을 보인 경우 확진할 수 있다.¹ 그 밖에 동반될 수 있는 증상으로는 구개인두부전, 발달지연, 부갑상선 기능저하증 및 저칼슘성 발작, 청소년성 류마티스 관절염, 혈소판 감소증 등이 있다. 관련된 구조적 기형에는 두개안면골 형성이상, 흉선형성부전 다지증, 단일신 (single kidney) 및 수신증, 후두 및 기도와 식도의 이상, 안과적 이상, 뇌위축 및 신경관 결손 등이 있다.² DiGeorge 증후군에서 두개골조기유합증을 보인 증례가 드물게 보고되고 있어 두개골조기유합증이 DiGeorge 증후군의 임상양상 중 하나일 가능성이 제기되고 있다.^{1,2,6,7}

저자들은 DiGeorge 증후군으로 진단된 환아에서 전두봉합유합증 (metopic synostosis)이 동반된 경우를 전방 2/3 두개관개조술 (anterior 2/3 calvarial remodeling)로 교정하여 이를 보고하는 바이다.

Received August 26, 2010

Revised October 13, 2010

Accepted October 20, 2010

Address Correspondence: Jun Hee Byeon, M.D., Department of Plastic & Reconstructive Surgery, College of Medicine, The Catholic University of Korea, St. Mary's Hospital, 62 Yeoido-dong, Yeongdeungpo-gu, Seoul 150-713, Korea. Tel: (02) 3779-1198/Fax: (02) 780-9167/E-mail: byeon@catholic.ac.kr

II. 증 례

남자 16개월 환아로, 특별한 가족력은 없었으며 태생 36주에 3.88 kg으로 비정상 안면위 (face presentation)로 인한 제왕절개분만으로 출생하였다. 생후 12개월에 충남대학교 병원에서 불완전 구개열에 대한 수술 및 고막절개술을 시행 받았고, 당시 양측의 수신증 및 전두봉합유합증을 진단받았으며, 염색체 검사 (FISH chromosome study)에서 22q11.2 미세결손이 확인되었다 (Fig. 1).

본원 내원 당시 환아는 체중 10.0 kg (10-25 percentile), 신장 75 cm (3 percentile), 머리둘레 45.3 cm (< 2 percentile)으로 성장지연을 보였고, 한국 영유아 발달검사 상 발달지연 소견을 보였다.

이학적 검사 상 두정-후두 부위의 돌출 (parieto-occipital protrusion)과 양측 전두-측두부 폭의 감소 (bifrontotemporal narrowing)가 관찰되었다 (Fig. 2). 안면골 컴퓨터단



Fig. 1. FISH (Fluorescence in Situ Hybridization). In chromosomal study, he showed microdeletion of 22q11.2.

층촬영에서 전두 봉합선이 융합된 소견이 관찰되었고, orbital harlequin sign, 전두개 용적 (anterior cranial volume)의 감소, 안와간 거리 (interorbital distance)의 감소 (17 mm)를 보였으며, 머리지수 (cephalic index)는 93%이었다 (Fig. 3).

또한 흉부 컴퓨터단층촬영에서 흉선의 형성부전이 관찰 되었으나, 림프구의 면역학적 검사에서 CD3 양성 세포 55% (정상치 59~85%), CD4 양성 세포 29% (정상치 29~57%), CD8 양성 세포 16% (11~38%)로 정상 범주에 속했다. 그밖에 DiGeorge 증후군에서 보일 수 있는 심장, 사지, 후두 및 기도와 식도의 이상, 안과적 이상, 혈액학적 이상, 부갑상선 기능 저하 및 두개내압 상승의 징후 등은 보이지 않았다.

환아의 전두봉합유합증에 대해 전방 2/3 두개관개조술을 계획하였다. 전신마취 하에 관상 절개법으로 전두골, 관골, 측두골 및 안와주변골을 노출하였고, 양측 전두골 절골술을 시행하였으며, 측두골 방향으로 연장한 상안와골 띠를 분리하였다. 안와간 거리를 증대시키고, 이마중앙 능선을 교정하기 위해 분리한 상안와골 띠의 중심부에 두개골편 이식을 시행하였다. 이와 같이 상안와골 띠를 개조하여 전방으로 전진시키고 측두골 부분은 사개물림법 (tongue-in-groove)형태로 전진시켜 흡수성 판과 나사로 고정하였다. 전두골에 지그재그 형태의 절골술을 시행하고, 두정골에 나무술통모양 절골술 (barrel-stave osteotomy)을 시행하여 전두개와 용적 (anterior cranial volume)을 증가시켰다. 술 후 환아의 안와 간 거리는 17 mm에서 25 mm로 증가하였고, 머리지수는 93%에서 87%로 감소하여 호전되었으며, 전두개 용적이 증대된 것을 확인할 수 있었다 (Fig. 3). 환아는 술후 1개월 째 발열과 범혈구감소증 (pancytopenia) 소견을 보여 골수생검을 시행하였고, 그 결과 혈구탐식성 조직구증



Fig. 2. Preoperative photographs. On physical examination, there were parieto-occipital protrusion and bifrontotemporal narrowing.

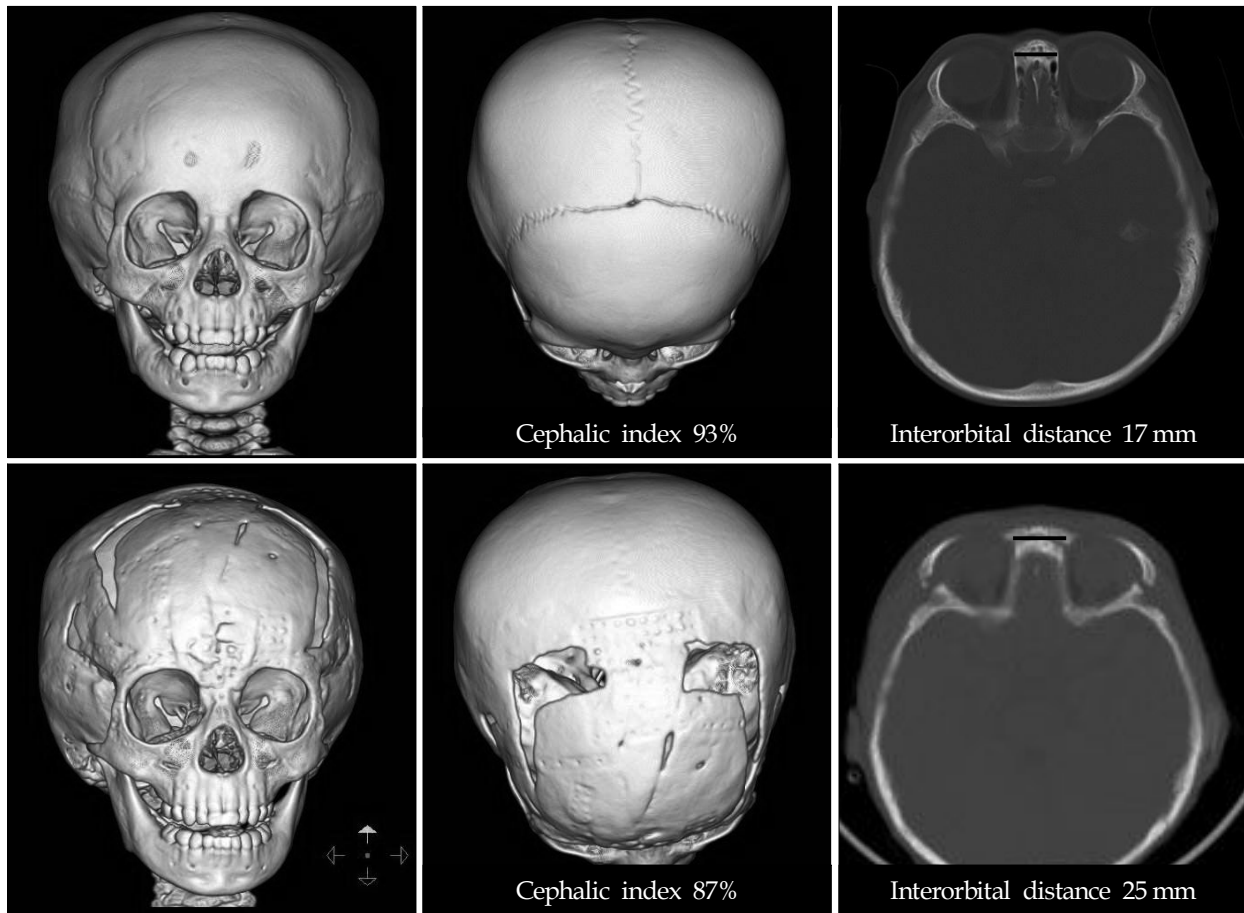


Fig. 3. Preoperative and postoperative facial bone CT. The facial bone CT showed premature closure of metopic suture, orbital harlequin sign, decreased anterior 2/3 cranial volume, decreased interorbital distance (17 mm) and the cephalic index was 93%. After the correction of metopic synostosis by anterior 2/3 calvarial remodeling, the interorbital distance was increased from 17 mm to 25 mm, the cephalic index was decreased from 93% to 87% and the anterior cranial volume was expanded.

식증 (hemophagocytic lymphohistiocytosis)으로 진단되어 소아과에서 치료받은 후 호전되었다. 이후 12개월 간 추적관찰 결과 특별한 합병증은 발생하지 않았다.

III. 고 찰

두개골조기유합증은 독립적인 비증후군성으로 나타나기도 하지만, 다발성 기형 증후군 (multiple anomaly syndrome)의 증상 중 하나로서 발현되기도 하는데, Pfeiffer 증후군, Apert 증후군, Crouzon 증후군 등에서 골격계, 심혈관계, 뇌신경계 기형에 동반하여 두개골조기유합증이 발생하는 것으로 알려져 있다. 또한 이러한 증후군의 발생에는 특정 유전자 돌연변이의 연관성이 제기되고 있는데, FGFR1, FGFR2, FGFR3, FBN1, TWIST, MSX2 등의 유전자 돌연변이가 보고되어 있다.⁴

전두봉합유합증과 관련된 증후군으로는 valproic acid

embryopathy, 9p 결손, 11q 결손과 같은 염색체 이수배수체 (chromosomal aneuploidy), Frydman 증후군, Opitz C trigonocephaly 증후군, Say Meyer trigonocephaly 증후군, autosomal dominant trigonocephaly, FGFR2 돌연변이에 의한 Crouzon 증후군, FGFR3 돌연변이에 의한 Muenke 증후군, Saethre-Chotzen 증후군 등이 보고된 바 있다.⁵

DiGeorge 증후군과 두개골조기유합증이 동반되었던 증례는 1997년 Ryan 등이 5례를 보고한 바 있으나 관련된 봉합선의 종류에 대한 기술은 없었고, McDonald-McGinn 등이 2005년 양측 또는 일측의 관상봉합유합증 (bicoronal or unicoronal synostosis)을 보인 4례를 보고한 바 있다.²⁶ 전두봉합유합증의 동반을 보인 경우는 2006년 Tochiyuki Yamamoto 등의 1례 및 2008년 Ashutosh Halder 등의 1례 등이 보고된 바 있다.¹⁷ 현재까지 국내 문헌에서는 DiGeorge 증후군과 두개골조기유합증이 동반된 경우가 없었다.

출생 후 초기에 DiGeorge 증후군을 진단받은 경우 두개

골조기유합증이 동반될 가능성이 있으므로, 임상자들은 이 점을 염두에 두는 것이 필요하겠다. 또한 전두봉합유합증을 진단받은 경우 이미 그 연관성이 알려져 있는 염색체 이상 및 증후군뿐 아니라 DiGeorge 증후군이 동반되었을 가능성이 있음을 고려하는 것이 환자의 향후 치료 방향 결정과 예후 예측에 도움을 줄 것으로 생각된다.

한편, DiGeorge 증후군 환자의 두개골조기유합증 교정 수술을 할 때는 환자의 동반 질환유무를 반드시 확인해야 하며, 성형외과, 신경외과, 소아과, 마취과, 안과 전문의 및 감염 전문의 등 다학제간의 협동 진료가 필요하다. 수술 시 광범위한 두피조직박리 및 개두술로 인해 대량실혈, 응고장애 및 전해질 불균형이 발생할 수 있으므로, 수술 전 중심정맥관 삽입을 시행하는 등의 대비가 필요하며, 선천성 심기형이나 혈소판 감소증 등의 혈액학적 이상 및 신질환이 동반된 경우 특히 주의해야 하겠다. 저칼슘혈증이 있는 환자의 경우 칼슘 요법을 고려할 수 있으며 수술 전후의 혈중 칼슘 농도를 확인하여 저칼슘성 발작에 대비해야 할 것이다.⁸ 후두나 기도의 기형 및 안면 기형과 관련하여 기관내 삽관과 기도 유지에 주의해야 하며 필요한 경우 기관지경검사(bronchoscopy)나 기관절개술(tracheostomy)을 고려할 수 있다.⁹ DiGeorge 증후군 환자에서 흉선의 형성부전과 세포성 면역결핍을 보이는 경우는 75~80%로 보고된 바 있으며 드물게는 체액성 면역결핍을 동반하는 경우도 있다.⁹ 따라서 수술 전 흉부 컴퓨터단층촬영 등으로 흉선 형성부전 여부를 확인하고, 절대림프구수(absolute lymphocyte count) 및 면역글로불린(immunoglobulin) 검사 등을 시행하며, 감염 전문의와 상의하여 수술 후 박테리아, 바이러스 및 진균 감염 등에 대비해야 할 것이다.⁸ 또한 본 환자와 같이 골수의 질환으로 발열 지속될 경우, 수술 부위 감염과 관련된 발열과 혼동하지 말아야 하겠다.

REFERENCES

1. Yamamoto T, Sameshima K, Sekido K, Aida N, Matsumoto N, Naritomi K, Kurosawa K: Trigenocephaly in a boy with Paternally inherited deletion 22q11.2 syndrome. *Am J Med Genet A* 140: 1302, 2006
2. McDonald McGinn DM, Gripp KW, Kirschner RE, Maisenbacher MK, Hustead V, Schauer GM, Keppler Noreuil KM, Ciprero KL, Pasquariello P Jr, LaRossa D, Bartlett SP, Whitaker LA, Zackai EH: Craniosynostosis: another feature of the 22q11.2 deletion syndrome. *Am J Med Genet A* 136A: 358, 2005
3. Paik HW, Byeon JH: Anterior two-thirds calvarial remodeling: operative technique of the correction of metopic synostosis in toddlers. *J Plast Reconstr Aesthet Surg* 63: 36, 2010
4. YU JE, Jeong SY, Yang JA, Park MS, Kim HJ, Yoon SH: Genotypic and phenotypic analyses of Korean patients with syndromic craniosynostosis. *Clin Genet* 76: 287, 2009
5. McDonald McGinn DM, Feret H, Nah HD, Bartlett SP, Whitaker LA, Zackai EH: Metopic craniosynostosis due to mutations in GLI3: a novel association. *Am J Med Genet A* 152A: 1654, 2010
6. Ryan AK, Goodship JA, Wilson DI, Philip N, Levy A, Seidel H, Schuffenhauer S, Oechsler H, Belohradsky B, Prieur M, Aurias A, Raymond FL, Clayton Smith J, Hatchwell E, McKeown C, Beemer FA, Dallapiccola B, Novelli G, Hurst JA, Ignatius J, Green AJ, Winter RM, Brueton L, Brondum Nielsen K, Scambler PJ, et al: Spectrum of clinical features associated with interstitial chromosome 22q11 deletions: a European collaborative study. *J Med Genet* 34: 798, 1997
7. Halder A, Jain M, Kabra M, Gupta N: Mosaic 22q11.2 microdeletion syndrome: diagnosis and clinical manifestations of two cases. *Mol Cytogenet* 1: 18, 2008
8. Sullivan KE: Chromosome 22q11.2 deletion syndrome: DiGeorge syndrome/velocardiofacial syndrome. *Immunol Allergy Clin North Am* 28: 353, 2008
9. Rice HE, Skinner MA, Mahaffey SM, Oldham KT, Ing RJ, Hale LP, Markert ML: Thymic transplantation for complete DiGeorge syndrome: medical and surgical considerations. *J Pediatr Surg* 39: 1607, 2004