

### Q04.3 활택뇌증 (Lissencephaly)

#### 질환주요정보

		체외	체내
관련질환명	뇌이랑없음증, 무뇌이랑증, 무뇌회증 (Agyria ) 1형 평평뇌증 ( Lissencephaly, type I ) 전형적 평평뇌증 ( Classic lissencephaly ) 밀러-데커 증후군 ( Miller-Dieker syndrome ) 조약돌 기형 ( cobblestone lissencephaly)	영향부위	체내 : 뇌, 신경 체외 : 두개골
증상	근육 경련과 발작, 발육장애, 손, 손가락 또는 발가락의 기형, 심한 발달장애, 연하장애, 이상 소두증, 정신운동장애, 눈의 기형	원인	PAFAH1B1 (LIS1), DCX, TUBA1A, TUBB2B, RELN, VLDLR, ARX, FKTN, DAG1, GMPPB, LARGE, POMGNT1, POMT1, POMT2, B3GALNT2, B4GAT1, ISPD, FKRP, POMK, RXYLT1 유전자의 돌연변이
진단	뇌 MRI, CT, 세포/분자 유전학적 진단, 근육 생검	치료	증상에 따른 보존적 치료
산정특례코드	V900	의료비지원	지원

#### 질환세부정보

##### 개요 General Discussion

활택뇌증 (Lissencephaly)는 라틴어로 평평한 뇌 (smooth brain)을 의미하며 특정한 질환명이 아니라 평평한

뇌모양을 보이는 여러 질환들이 포함된 질병군을 말합니다. 정상적인 뇌의 표면은 이랑(gyrus)과 고랑(sulcus)의 복합한 연속체로 형성되어 있습니다. 활택뇌증은 정상적인 이랑이 없거나 일부만 형성되어 매끈한 뇌 표면을 보이게 되고, 비정상적인 층으로 구성된 두꺼운 피질의 특징을 보입니다. 활택뇌증은 뇌이랑없음증(agyria)와 큰 이랑증(pachygyria)을 포함하고 있습니다. 뇌이랑없음증은 뇌이랑이 완전히 결실된 것이고, 큰뇌이랑증은 비정상적으로 넓은 뇌이랑을 보이는 것으로 보통 뇌이랑없음증 보다는 증상이 덜 심합니다. 대뇌피질은 정상적으로 6개의 층으로 되어 있지만 활택뇌증은 4개의 비정상적인 층으로 이루어져 있습니다. 이러한 질환은 배아 시기에 신경아세포의 이동장애로 발생합니다.

활택뇌증은 동반된 기형과 발생원인에 대한 여러 형태를 보일 수 있지만 크게 두 가지의 아형으로 분류됩니다. 이전에 1형 활택뇌증으로 알려진 전형적 활택뇌증(classic lissencephaly)은 두껍고 평평한 뇌이랑을 보이며, 대뇌피질이 비정상적으로 4개의 층으로 이루어진 것이 특징입니다. 활택뇌증에서 1형은 처음에는 4층 활택뇌증에 대해서 사용되었지만 최근에는 2형을 제외한 모든 활택뇌증에서 사용합니다. 전형적 활택뇌증은 단독으로 발생하기도 하고 (Isolated lissencephaly sequence), 뇌량 무형성증, 소뇌 저형성증 같은 다른 뇌기형을 동반하는 증후군의 형태로 나타나기도 합니다.

이전에 2형 활택뇌증으로 알려졌던 조약돌 기형(cobblestone lissencephaly)은 흔히 눈의 기형과 선천근육퇴행과 관련되어 나타납니다. 이 기형과 관련된 증후군으로는 Walker-Warburg 증후군, Fukuyama 선천근육퇴행위축, 근육-눈-뇌 병(muscle eye brain disease) 등이 있습니다.

## 증상 Symptoms

활택뇌증은 출생 시에는 정상으로 보일 수 있지만 시간이 경과하면서 경련, 심한 발달지연, 지능저하 등의 신경증상을 보일 수 있습니다. 신생아기에는 근긴장저하(hypotonia)를 보이다가 영아기 이후에는 강직증상(hypertonia)가 나타날 수 있습니다. 그 외에도 수유문제, 성장지연이 나타날 수 있습니다. 비정상적으로 작은 머리 크기(microcephaly)를 보일 수 있습니다. 얼굴 모양은 정상적일 수 있으나 작은 턱(micrognathia)이나 양측 관자놀이가 약간 꺼진 것 같은(bitemporal hollowing)과 같은 약간의 얼굴기형을 보이기도 합니다.

전형적 활택뇌증인 Miller-Dieker 증후군은 특징적인 얼굴 모습(앞이마의 돌출, 양측두부의 함몰, 코가 짧고 위로 향해 있는 콧구멍, 윗입술 돌출, 작은 턱)과 함께 심장 기형, 신장기형, 제대 탈장 등의 다른 기형을 동반하기도 합니다.

조약돌 기형 혹은 활택뇌증은 흔히 눈의 기형과 선천근육퇴행위축을 보입니다. 중등도 이상의 심각한 지능저하, 심한 근긴장저하, 경미한 원위부의 경직, 시력저하를 보입니다. Walker-Warburg 증후군이 가장 심하고 Fukuyama 선천근육퇴행위축과 소뇌낭을 가진 지능저하의 경우 가장 경한 증상을 보이며 근육-눈-뇌 병은 중간 정도의 증상을 보입니다.

## 원인 Causes

활택뇌증은 초기 뇌 발달 과정 중 신경세포들이 최종 목적지로 이동하여 대뇌피질의 여섯 층을 형성하는 과정 중 신경세포들의 이동 장애에 의해 발생합니다. 신경세포는 뇌가 처음 형성될 때 뇌실 구역이 불리는 뇌의 한 부분에서 형성됩니다. 그곳에서 방사성 교세포로 알려진 다른 세포들을 따라 바깥쪽으로 무리를 지어 이동하여 피질 표

면에 도착합니다. 신경세포들이 이동할 때 다양한 신경전달 신호가 필요하며 이러한 과정들은 복잡한 분자 구조에 의해 조절됩니다. 출산 전 감염, 태아 뇌의 산소 부족 등도 원인으로 제시되고 있지만 대부분 유전자의 이상에 의한 것으로 생각됩니다. 여러 유전자들이 활택뇌증을 일으키는 것으로 알려져 있으며, 신경세포들의 이동에서 이 유전자들의 역할이 밝혀지고 있습니다.

### 1) 전형적 활택뇌증

전형적 활택뇌증은 염색체 17p13.3에 위치하는 PAFAH1B1 유전자(이전에는 LIS1 유전자라고 불림)의 돌연변이 또는 결실에 의해 발생합니다. 독립적 활택뇌증 (Isolated lissencephaly)를 가진 대부분의 영아는 PAFAH1B1 유전자의 돌연변이 또는 결실만을 보이는 반면, Miller-Dieker 증후군을 가진 영아는 대부분 PAFAH1B1 유전자 뿐만 아니라 추가로 17번 염색체에서 인접한 유전자의 돌연변이 또는 결실을 동반합니다. 따라서 활택뇌증 뿐만 아니라 다른 연관된 장기의 기형이 나타날 수 있습니다. Miller-Dieker증후군 환자들이 일반적으로 독립적 활택뇌증 환자들보다 증상이 심하고 완전한 무이랑증을 보입니다.

DCX와 ARX 유전자는 X 염색체에 위치하며 이 유전자들의 돌연변이로 인해 발생하는 활택뇌증을 X 염색체 연관 활택뇌증 (X-linked lissencephaly 1, 2)이라고 합니다. DCX와 ARX로부터 만들어지는 단백질은 뇌 발달과정에서 신경세포들이 적절한 위치로 이동하는 것을 조절합니다. ARX 유전자의 돌연변이가 있는 경우 전형적인 활택뇌증 뿐만 아니라 수두증 같은 다른 뇌기형, 비정상적인 생식기, 심한 뇌전증 등을 보일 수 있습니다.

Norman-Roberts 증후군을 유발하는 RELN 유전자도 활택뇌증을 유발하는 것으로 알려져 있고 상염색체 열성 유전 패턴을 가지고 있습니다.

그 외에도 TUBA1A, NDE1, KATNB1, CDK5와 같은 다른 유전자의 돌연변이도 활택뇌증을 일으키는 것으로 밝혀지고 있습니다. 이러한 유전자는 LIS1 및 DCX와 분자 기능을 공유하며, 태아의 뇌 발달 동안 신경세포의 이동에 필요한 물질들을 조절하는 것으로 알려져 있습니다.

#### 전형적 활택뇌증과 관련된 유전자들

분류	특징	유전자	유전양상	위치
전형적 활택뇌증	매우 두꺼운 겉질 (15-20 mm), 정상 뇌들보, 소뇌벌레 (또는 경미한 저형성)	PAFAH1B1 (LIS1)	AD	17p13.3
		DCX	X-linked	Xq22.3-q23
		TUBA1A	AD	12q12-q14
소뇌저형증을 동반한 활택뇌증, tubulin type (Lissencephaly with cerebellar hypoplasia, tubulin type)	가벼운 또는 중등도의 소뇌 저형성	TUBA1A	AD	12q12-q14
		TUBB2B	AD	6p25.2
소뇌저형증을 동반한 활택뇌증, reelinopathy type (Lissenc	심한 소뇌 저형성	RELN	AR	7q22

ephaly with cerebellar hypoplasia, reelinopathy type)		VLDLR		9p24
뇌들보 무형성증을 동반한 활택뇌증 (Lissencephaly with agenesis of the corpus callosum)	뇌들보의 저형성 또는 무형성	ARX	X-linked	Xp22.13
미세활택뇌증 (Microlissencephaly)	출생 시 OFC가 3SD 이하이며, 겉질이 두꺼움	NA	NA	

\* AD: autosomal dominant, 상염색체 우성; AR: autosomal recessive, 상염색체 열성; OFC: occipital frontal circumstance, NA: not applicable

## 2) 조약돌 기형

조약돌 모양의 활택뇌증과 관련된 증후군들은 현재까지 모두 상염색체 열성의 유전패턴을 가지는 것으로 알려져 있습니다.

근육 침범이 있는 조약돌 기형 증후군은 근육 생검에서 저포도당화된  $\alpha$ -dystroglycan을 보여 dystroglycanopathy라고도 부릅니다.  $\alpha$ -dystroglycan은 말초당화세포막단백으로 많은 세포외기질단백과 결합하는데 이러한 결합이 약한 경우 골격근이 약화되고 위축됩니다.

### 조약돌 기형과 관련된 유전자들

분류	특징	유전자	유전양상	위치
Fukuyama 선천근육퇴행위축	진행하는 근육 위축, 관절구축, creatinine kinase 상승을 보이는 선천근육퇴행위축, 중등도 이상의 심한 지능저하, 조약돌 기형	FKTN	AR	9q31.2
근육-눈-뇌 병	심한 지능저하, 뇌전증, Walker-Warburg 증후군과 유사한 눈과 근육의 이상, 중등도 이상의 심한 조약돌 기형	DAG1	AR	3p21.31
		GMPPB		3p21.31
		LARGE		22q12.3
		POMGNT1		1p34.1
		POMT1		9q34.13
		POMT2		14q24.3
Walker-Warburg syndrome	가장 심한 뇌간과 소뇌 기형을 동반한 활택뇌증, 대부분 수두증 동반, 심각한 지능저하, 뇌전증, 다양한 눈의 이상,	B3GALNT2	AR	1q42.3
		B4GAT1		11q13.2

creatinine kinase 상승을 보이는 선천근육퇴행위축

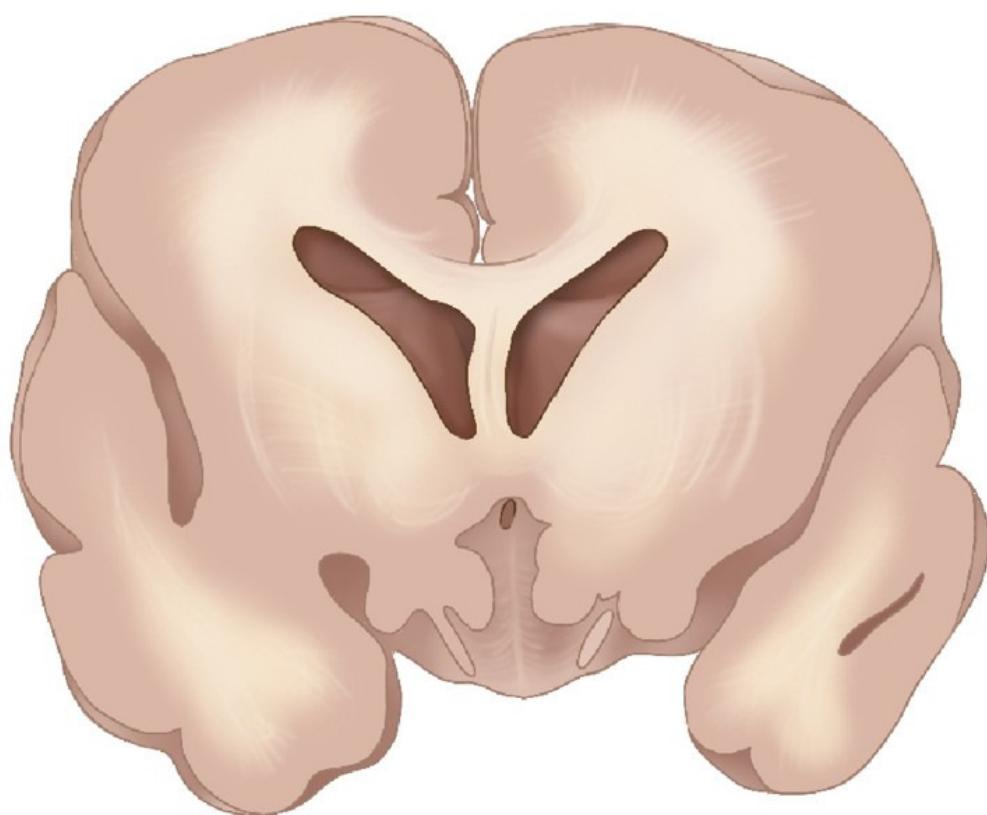
ISPD	7p21.2
DAG1	3p21.31
FKRP	19q13.3 2
FKTN	9q31.2
GMPPB	3p21.31
LARGE	22q12.3
POMGN T1	1p34.1
POMGN T2	3p22.1
POMK	8p11.21
POMT1	9q34.13
POMT2	14q24.3
RXYLT1	12q14.2

\* AR: autosomal recessive, 상염색체 열성

## 진단 Diagnosis

진단은 보통 신경학적 영상 진단에 의해 이루어집니다. 자기공명영상 (MRI) 또는 컴퓨터 단층촬영 (CT)에서 매끈하고 평평한 대뇌를 확인할 수 있습니다. 일부의 활택뇌증에서는 뇌들보 무형성, 소뇌 저형성과 같은 다른 기형을 확인할 수도 있습니다. PAFAH1B1(LIS1) 또는 DCX 유전자 등 유전자의 이상을 밝히기 위해 유전학적 검사를 수행할 수 있으나 유전학적 검사가 진단에 필수적인 것은 아닙니다.

# 활택뇌증



대뇌피질부의 주름이 거의 없음

조약돌 기형과 관련된 Fukuyama 선천근육퇴행위축, 근육-눈-뇌 병, Walker-Warburg증후군에서 근조직 검사 및 관련 근육 면역 조직 화학 염색을 시행하기도 합니다.

## 치료 Treatment

활택뇌증의 치료는 소아신경 전문의와 재활의학 전문의에 의해 진행됩니다. 아직 활택뇌증의 특별한 치료법은 없으며 임상 증상에 따른 보존적 치료를 하게 됩니다. 뇌전증의 치료를 위해 항경련제를 사용할 수 있고 근 긴장도가 증가된 경우 근육 이완제를 사용할 수도 있습니다. 운동 발달 지연이 있거나 근육의 강직이 있는 경우 물리 치료를 합니다. 유전학 전문의 및 소아신경 전문의는 가족계획에 대한 상담 및 조언을 제공할 수 있습니다.

활택뇌증을 가진 환아들의 예후는 기형의 정도와 원인 유전자에 따라 다양합니다. 많은 경우 심한 발달 지연과 지능저하를 보이지만 일부에서는 증상이 경미할 수도 있습니다.

## 참고문헌 및 사이트 Bibliography&Site

2019 National Organization for Rare Disorders, Inc.

<https://www.rarediseases.org>

<https://rarediseases.info.nih.gov/diseases/3277/lissencephaly-2>

<https://www.orpha.net>

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK5189/>