



Brain MRI Findings of the Cri-Du-Chat Syndrome: A Case Report and Summary

묘성증후군 환자의 뇌 자기공명영상 소견:
 증례 보고 및 정리

Jin Sol Choi, MD , Eun Ae Yoo, MD* , Jin Ok Choi, MD , Soo Jung Kim, MD

Department of Diagnostic Radiology, Presbyterian Medical Center, Jeonju, Korea

Cri-du-chat syndrome is a rare genetic disorder in which the patient presents with a characteristic high-pitched monotonous cry and recurrent aspiration pneumonia, attributed to abnormalities in the larynx, epiglottis, and nervous system. The most prominent brain MRI findings are the presence of pontine and cerebellar hypoplasia, which primarily involve posterior cranial fossa structures. Although atrophy of supratentorial structures were also a common radiological finding, it was considered to be a secondary change due to pontine hypoplasia. Here, we present the case of a three-month-old patient presenting with cri-du-chat at our institution. The patient also showed the presence of prominent pontine hypoplasia similar to previously reported cases; however, contrary to other cases, there was a general delayed myelination of brain instead of decreased myelination of anterior limb of internal capsule. Since the larynx, pons, and cerebellum all originated from similar notochord level, which suggests anomaly in early stage of development, laryngeal, and brain anomaly characteristically observed in the cri-du-chat syndrome.

Index terms Cri-Du-Chat Syndrome; Pons; Abnormalities; Magnetic Resonance Imaging

서론

묘성증후군은 널리 알려진 유전자 결손 증후군으로, 환아는 약 1:15000~1:50000의 비율로 태어나고 있다(1). 드물고, 다양하고 광범위한 이상 소견을 동반하기 때문에 특징적인 영상 소견은 자세히 알려져 있지 않았으나, 최근 묘성증후군 환자의 증례에서 뇌 자기공명영상 소견상 교뇌 저형성이 비교적 두드러지게 관찰된다고 보고되었다(2-9). 이에 우리는 본원에서 유전자 검사를 통해 묘성증후군으로 확진된 환자의 증례 1개를 보고하는 한편, 이전에 보고된 증례들의 뇌 자기공명영상 소견을 정리하고 이와 비교해 보고자 한다.

Received May 9, 2019
 Revised October 8, 2019
 Accepted October 18, 2019

*Corresponding author
 Eun Ae Yoo, MD
 Department of Diagnostic
 Radiology, Presbyterian Medical
 Center, 365 Seowon-ro,
 Wansan-gu, Jeonju 54987, Korea.

Tel 82-63-230-8388
 Fax 82-63-230-8387
 E-mail silver-824@hanmail.net

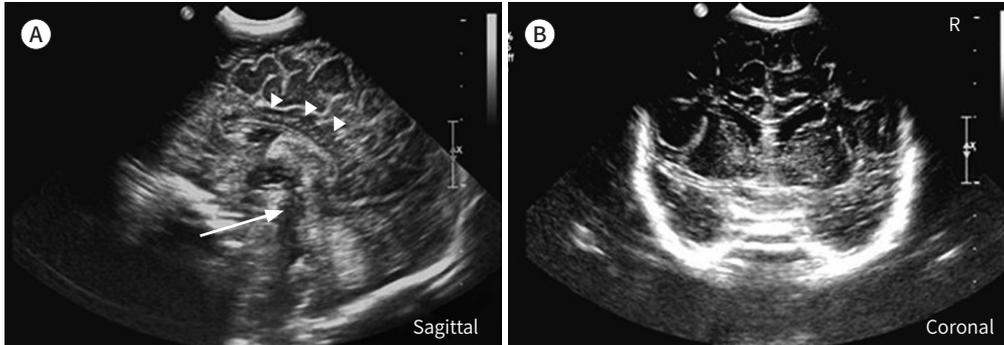
This is an Open Access article distributed under the terms of the Creative Commons Attribution Non-Commercial License (<https://creativecommons.org/licenses/by-nc/4.0>) which permits unrestricted non-commercial use, distribution, and reproduction in any medium, provided the original work is properly cited.

ORCID iDs

Jin Sol Choi
<https://orcid.org/0000-0002-7034-8243>
 Eun Ae Yoo
<https://orcid.org/0000-0001-7903-354X>
 Jin Ok Choi
<https://orcid.org/0000-0002-6691-6877>
 Soo Jung Kim
<https://orcid.org/0000-0001-7861-6217>

Fig. 1. A three-month-old boy with cri-du-chat syndrome.

A, B. Transcranial ultrasonography of the patient. Sagittal scan (A) shows brain stem hypoplasia, especially prominent in pons (arrow), and thinning of the corpus callosum (arrowheads). Coronal scan (B) shows both frontal horn dilatation, suggesting the atrophy of both cerebral hemispheres, which is a secondary change due to pontine hypoplasia.



증례 보고

상기 생후 1일 남환은 신음소리 및 형태적 이상을 주소로 내원하였다. 환아는 38주 1일 만삭으로 제왕절개를 통해 태어났고 출산 당시 몸무게는 2500 g, 아프가 점수 10~10였다. 산모에게 특별한 기저 질환은 없었으나 임신 당시 양수과다증이 있었다. 환아는 육안 소견에서 손 쥐는 모습 이상, 원선(simian crease), 덧유두, 체모과다, 소하악증(micrognathia), 하악후퇴증(retrognathia)을 보였다. 또한 울음소리가 매우 약하고 연하곤란이 있었다. 이 연하곤란은 생후 9일이 지나도록 지속되어 정상적인 구강 식이가 어려웠다. 심초음파상에서는 작은 atrial septal defect가 관찰되었다. 여러 소견으로 보아 유전자 이상이 의심되었고, 유전자 검사상 5번 염색체 단완의 부분 결실 [del(5) (p14)]을 보여 묘성증후군으로 확진하였다.

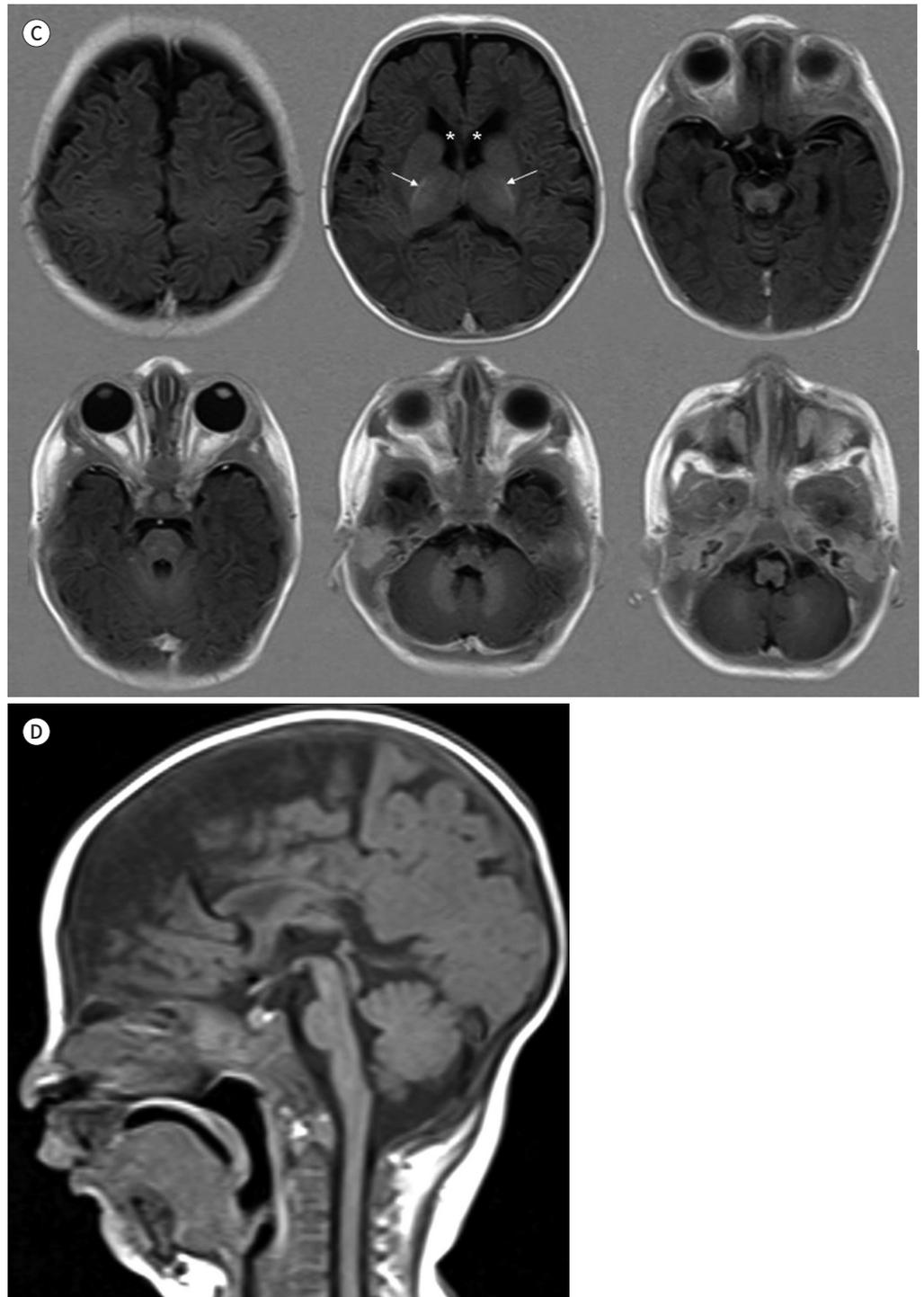
확진 후 자세한 평가를 위해 생후 3개월에 초음파 및 자기공명영상을 실시하였다. 뇌 천문경유 초음파에서(Fig. 1A, B) 뇌간(brainstem) 저형성, 전두엽 백색질 위축으로 인한 측뇌실 확장, 뇌량 위축, 소두증이 관찰되었다. 뇌 자기공명영상 소견도 이와 동일하였다(Fig. 1C, D). 뇌간 저형성은 특히 교뇌에서 자명하였다. 양측 전두엽도 전반적으로 위축되었고 이로 인해 양측 측뇌실의 전두각(frontal horn)이 확장되었다. 뇌량도 위축 소견을 보였다. 추가로 자기공명영상에서는 초음파에서 관찰이 어려웠던 백색질의 수초화 양상을 확인할 수 있었는데, 환아는 양측 내섬유막(internal capsule)의 전완(anterior limb), 후두엽 회색질 하 U자 섬유, 뇌량 팽대부에서 T1 저신호를 보여 만삭 및 생후 3개월임에도 불구하고 이 부위에 아직 수초화가 되지 않았음을 시사했고, 반면에 양측 내섬유막의 후완(posterior limb)에만 T1 고신호를 보여 마치 출생 직후처럼 보이는 전반적인 수초화 지연을 보였다. 육안상 관찰되었던 소하악증 및 하악후퇴증도 뇌 자기공명영상에서 확인 가능하였다.

환아는 입원 기간 동안 흡인성 폐렴을 반복해서 앓아 결국 공장루를 설치하였고, 이후 폐렴이 호전되어 퇴원하였다. 현재는 3세 10개월의 나이로 3급 지적 장애 및 연하곤란으로 재활의학과에서 통일 치료 중이다. 이후 추적 뇌 자기공명영상은 촬영하지 않았다.

Fig. 1. A three-month-old boy with cri-du-chat syndrome.

C. Axial T1-weighted images show brain stem hypoplasia, most prominent in pons, with a normal cerebellum. Mild atrophy of both frontal and temporal lobes and dilatation of both frontal horn (asterisks) are also observed, which are secondary changes due to brain stem hypoplasia. Both posterior limbs of internal capsule (arrows) are myelinated with high T1 signal intensity, but both anterior limbs of internal capsule, ventral brain stem, and corpus callosum splenium are not myelinated and show low T1 signal intensity. This suggests general delayed myelination for his age.

D. Sagittal T1-weighted image shows brain stem hypoplasia, especially prominent in pons and thinning of corpus callosum. No cerebellar hypoplasia or mega cisterna magna are observed.



고찰

묘성증후군은 1963년에 Lejeune 등에 의해 처음으로 알려진 질환이다. 태생기 초기에 5번 유전자의 짧은 팔의 전체 또는 부분이 결손되는 것이 원인이므로 5p 결손 증후군이라고도 부른다. 약 1:15000~1:50000의 비율로 태어나며, 일반적으로 결손 정도가 클수록 심각한 증상을 보인다. 임상적으로 저체중 출생, 소두증, 여러 선천 기형, 정신 지체, 안면 이상을 보이며, 고양이 울음소리를 닮은 높은 톤의 단조로운 울음소리가 다른 유전자 이상과 구별되는 특징적인 증상이다. 이 특징적인 울음소리는 후두의 기형(작고, 좁고, 다이아몬드 모양)과 후두개의 기형(늘어지고, 작고, 축 처진), 그리고 동반된 신경학적 및 기능적 변화로 인한 것으로 생각된다. 때문에, 질식, 청색증 위기, 빨기반사 저하 및 근긴장 저하(hypotonia)는 사망의 원인이 된다(1).

묘성증후군에 대한 자기공명영상 소견을 기술한 증례는 드물지만, 최근까지 보고된 바에 의하면 가장 높은 빈도로 관찰된 소견은 교뇌 저형성이다(Table 1) (2-9). 인접해서 소뇌의 저형성(특히 소뇌 충수 저형성 및 중간소뇌교 위축) 및 거대 소뇌숨뇌수조(mega cisterna magna)가 자주 동반되었다. 환자들은 대개 소두증을 보였으나, 거대 소뇌숨뇌수조와 함께 덴디-워커 기형이 발현된 증례도 1예 있었다(8). 천막 상부 구조물의 위축 소견도 자주 관찰되었다. 예로서 뇌량의 위축 또는 저형성, 뇌실주위백색질의 위축으로 인한 측뇌실 팽창 등이 있으며 이는 일차적인 병변보다는 교뇌 저형성에 의한 이차적인 병변으로 추정된다. 비교적 최근에 보고된 증례에서는 선택적으로 내섬유막 전완의 선택적인 수초화 감소를 보이고 그 외의 대뇌 및 소뇌 백질의 수초화는 정상 소견을 보였다고 하며(2), 보고된 숫자는 적지만 그전 증례 연구에서 수초 형성 이상 유무 자체가 거의 언급되지 않았다는 점을 감안하면 보고되지 않은 다른 증례에서도 실제로는 수초화 이상이 있을 수 있다. 한편 Kjaer와 Niebuhr (10)는 23명의 묘성증후군 환자의 안장 엑스선 사진을 보고하였는데, 여기서는 짧고 두꺼운 안장등(dorsum sellae), 자그마한 안장, 울퉁불퉁한 경사대(clivus)가 관찰되며 이로 인해 환자들은 두개뼈 기저각 감소(reduced cranial base angle) 소견을 보였다고 기술하였으나 자기공명영상 증례들에서 안장 및 안장주위와 경사대에 특별한 이상 소견을 보고한 예는 없었다.

이번 증례에서는 소뇌의 이상 소견이나 거대 소뇌숨뇌수조는 뚜렷하지 않았으나, 교뇌 저형성은 두드러지게 관찰되었다. 천막 상부로는 뇌량과 전두엽의 위축, 측뇌실 확장이 동반되어 교뇌 병변에 의한 이차적인 변화로 보였다. 수초화는 보고된 증례와 다르게 내섬유막 전완의 수초화 감소가 아닌 전반적인 수초화가 지연된 양상으로 관찰되었으나, 환자의 나이가 3개월로 여타 보고된 다른 증례들보다 매우 어리며, 추적 뇌 자기공명영상이 없어 상기 소견이 지속되었는지 알 수는 없다. 안장 및 안장 주위에 특별한 이상 소견은 관찰되지 않았다. 이상의 소견을 종합하면 일부 차이는 있으나 전반적으로 이전 보고된 증례들과 결과가 유사하였다.

묘성증후군에서 뇌간, 소뇌, 후두에 주로 이상이 생기는 이유에 대한 가설은 이렇다. 이들은 비슷한 척삭 수준에서 기원하는 구조물이다. 발생 초기에 척삭에서 두개저가 형성될 때 신경 세포가 이주하는 과정에서 오류가 생기고, 결국 등 쪽으로는 마름뇌에서 유래하는 뇌간(특히 교뇌) 및 소뇌가, 배 쪽으로는 후두가 비정상적으로 발생한다. 이로 인해 환자는 결국 구조적으로는 소뇌

Table 1. Brain MRI Findings of Cri-Du-Chat Syndrome in Reported Cases

Findings	n (%)	References
Pontine hypoplasia	8 (66.7)	(2-6), (9)
Cerebellar hypoplasia	6 (50.0)	(4), (5), (7)
Mega cisterna magna	6 (50.0)	(2), (4), (8)
Corpus callosal thinning	6 (50.0)	(2), (4), (5), (8)
Microcephaly	4 (33.3)	(4), (6), (7), (9)
Lateral ventricle dilatation	3 (25.0)	(4), (5)
Decreased myelination	1 (8.3)	(2)
Dandy-Walker syndrome	1 (8.3)	(8)

Above results from review of published case reports from 1993-2018 (2-9).

및 교뇌의 위축 혹은 저형성을 보이고, 후두와 후두개는 이상한 모양으로 발달하며, 기능적으로도 문제를 일으켜 특징적인 고양이 울음을 내거나 흡인을 일으킨다는 것이다(10).

사실 교뇌의 저형성은 묘성증후군에서만 관찰되는 특별한 소견은 아니다. 교뇌소뇌 저형성(pontocerebellar hypoplasia), 선천성 당화 장애(congenital disorders of glycosylation), 선천성 근 이영양증(congenital muscular dystrophy), 미숙아의 소뇌붕괴(cerebellar disruptions) 등에서도 보고된 바가 있다(7). 따라서 이 소견 자체만으로 묘성증후군의 진단에는 크게 도움이 되지 못하지만, 묘성증후군으로 이미 진단된 환자에서 이 소견이 의심될 때 이것이 다른 원인에 의한 것이 아닌 묘성증후군 자체에 의한 소견이라는 것을 인지하고, 주위의 구조적 이상 범위를 보다 정확하게 평가하여 치료 계획에 도움을 줄 수 있다는 점에서, 또한 동반된 후두와 소뇌의 이상과 더불어 묘성증후군의 병태생리를 이해하기 위한 단서를 제공한다는 점에서 이 소견은 의의를 가진다고 할 수 있을 것이다.

Author Contributions

Conceptualization, Y.E.A.; data curation, C.J.S.; investigation, C.J.S.; methodology, Y.E.A.; project administration, K.S.J.; resources, K.S.J.; supervision, Y.E.A.; visualization, C.J.S.; writing—original draft, C.J.S.; and writing—review & editing, C.J.O.

Conflicts of Interest

The authors have no potential conflicts of interest to disclose.

REFERENCES

- Cerruti Mainardi P. Cri du chat syndrome. *Orphanet J Rare Dis* 2006;1:33
- Hong JH, Lee HY, Lim MK, Kim MY, Kang YH, Lee KH, et al. Brain stem hypoplasia associated with Cri-du-chat syndrome. *Korean J Radiol* 2013;14:960-962
- Uzunhan TA, Sayınbatur B, Çalışkan M, Sahin A, Aydın K. A clue in the diagnosis of Cri-du-chat syndrome: pontine hypoplasia. *Ann Indian Acad Neurol* 2014;17:209-210
- Tamraz J, Rethoré MO, Lejeune J, Outin C, Goepel R, Stievenart JL, et al. Brain morphometry using MRI in Cri-du-chat syndrome. Report of seven cases with review of the literature. *Ann Genet* 1993;36:75-87
- Arts WF, Hofstee Y, Drejer GF, Beverstock GC, Oosterwijk JC. Cerebellar and brainstem hypoplasia in a child with a partial monosomy for the short arm of chromosome 5 and partial trisomy for the short arm of chromosome 10. *Neuropediatrics* 1995;26:41-44

6. Ninchoji T, Takanashi J. Pontine hypoplasia in 5p-syndrome: a key MRI finding for a diagnosis. *Brain Dev* 2010;32:571-573
7. Selim LA, Zaki MS, Hussein HA, Saleem SN, Kotoury AS, Issa MY. Developmental abnormalities of mid and hindbrain: a study of 23 Egyptian patients. *Egypt J Med Hum Genet* 2008;9:215-236
8. Vialard F, Robyr R, Hillion Y, Molina Gomes D, Selva J, Ville Y. Dandy-Walker syndrome and corpus callosum agenesis in 5p deletion. *Prenat Diagn* 2005;25:311-313
9. Jung YJ. Pontine hypoplasia and Cri-du-chat syndrome in a preterm infant. *Kosin Med J* 2018;33:117-121
10. Kjaer I, Niebuhr E. Studies of the cranial base in 23 patients with cri-du-chat syndrome suggest a cranial developmental field involved in the condition. *Am J Med Genet* 1999;82:6-14

묘성증후군 환자의 뇌 자기공명영상 소견: 증례 보고 및 정리

최진솔 · 유은애* · 최진옥 · 김수정

묘성증후군은 드문 유전자 결손 증후군으로, 환아는 후두 및 후두개의 기형과 신경학적 구조적 이상으로 인해 특징적인 높은 톤의 단조로운 울음소리를 내고 반복적인 흡인성 폐렴을 앓는다. 이전 보고된 증례들의 뇌 자기공명영상 소견을 정리한 결과 교뇌 저형성이 가장 뚜렷하였고, 소뇌 저형성이 동반되기도 하여 주로 후두개와의 이상 소견을 보였다. 천막상부 구조물의 위축도 자주 관찰되었는데 이것은 교뇌 저형성에 의한 이차적인 변화로 생각되었다. 본원에서 확진된 3개월 환아 또한 교뇌 저형성이 두드러져 이전 보고된 증례들과 거의 유사하였으나 수초화 양상에서 내섬유막 전완의 수초화 감소가 아니라 전반적인 수초화의 지연이 관찰되었다는 점에서 타 증례와 차이가 있었다. 후두, 교뇌, 소뇌는 비슷한 척삭에서 유래하므로, 묘성증후군에서 생기는 후두 및 뇌의 구조적 이상은 발생 초기의 이상임을 시사한다.

전주예수병원 영상의학과