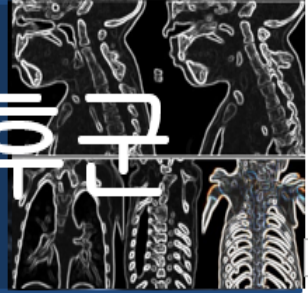


# 클리펠-파일 증후군



이훈재

ScholarGen Publishers



# 클리펠-파일 증후군(Klippel-Feil syndrome)

## A. Klippel-Feil 증후군의 원인과 병인(Etiology)

Klippel-Feil 증후군(Klippel-Feil syndrome, KFS)은 선천성 척추 기형으로, 주로 경추(Cervical spine)의 분절화(segmentalization) 장애로 인해 발생한다. 이는 목뼈(경추)의 융합(cervical vertebral fusion)을 특징으로 하며, 단순한 해부학적 이상뿐만 아니라 다양한 근골격계, 신경학적, 심장 및 비뇨기계 이상과 연관될 수 있다. KFS 는 희귀질환으로 분류되며, 일반적으로 출생 시부터 존재하는 선천성 기형이다.

### 1. Klippel-Feil 증후군의 발생 원인 및 유전적 요인

KFS 의 정확한 원인은 아직 완전히 규명되지 않았지만, 다수의 연구에서 유전적 돌연변이(genetic mutations)와 발생학적 기전(embryological mechanisms)이 핵심적인 역할을 하는 것으로 보고되고 있다. KFS 는 유전적 이질성이 높은 질환이며, **SOX10, GDF6, GDF3** 와 같은 유전자 변이가 주요한 원인으로 밝혀졌다.

#### (1) 유전적 원인

KFS 의 유전적 요인은 상염색체 우성(autosomal dominant)과 상염색체 열성(autosomal recessive) 유전 형태 모두로 나타날 수 있으며, 비유전적(산발적)으로 발생하는 경우도 많다.

##### 1. GDF6 (Growth Differentiation Factor 6) 유전자 돌연변이

- GDF6 는 TGF- $\beta$  (Transforming Growth Factor-beta) 신호 전달 경로에 관여하며, 배아 발생 중 연골과 뼈 형성에 중요한 역할을 한다.
- GDF6 의 돌연변이는 척추의 분절화(segmentalization) 과정에 이상을 초래하여 경추융합이 발생한다.
- 일부 연구에서는 GDF6 변이가 상염색체 우성으로 유전되며, 가변적인 표현형(variable expressivity)을 보이는 것으로 나타났다.

##### 2. GDF3 (Growth Differentiation Factor 3) 유전자 돌연변이

- GDF3 역시 TGF- $\beta$  계열의 단백질을 암호화하며, 연골과 뼈 성장에 필수적인 역할을 한다.
- GDF3 변이는 상염색체 열성으로 유전되는 경향이 있으며, 척추뿐만 아니라 안면 기형 및 기타 선천성 기형과도 연관이 있다.

##### 3. ME0X1 (Mesenchyme Homeobox 1) 유전자 돌연변이

- ME0X1 은 배아 발생 중 근골격계 형성과 관련된 전사인자로 작용한다.
- 이 유전자의 돌연변이는 상염색체 열성으로 유전되며, KFS 환자에서 척추 변형뿐만 아니라 신경학적 이상과도 연관이 있을 가능성이 높다.

#### 4. SOX10 유전자 돌연변이

- SOX10 은 신경능선(neural crest) 유래 세포의 분화와 관련이 있으며, 특히 신경계, 색소세포, 내이 구조의 발달에 영향을 미친다.
- SOX10 돌연변이가 있는 경우 KFS 외에도 **청력 손실, Waardenburg 증후군(Waardenburg syndrome)** 등의 특징을 동반할 수 있다.

### (2) 발생학적 원인 (Embryological Basis)

척추의 정상적인 발달은 3~8 주차(gestational week 3-8) 동안 발생하는 **분절화(segmentalization) 과정**에 의해 조절된다. 이 과정에서 전(前)척삭세포(pre-somitic mesoderm)와 체절(somites)이 분리되고, 이후 이들이 개별적인 척추뼈(vertebrae)로 분화하게 된다.

KFS 는 이러한 과정에서 **체절의 분화와 재분절(resegmentation)**이 비정상적으로 이루어지면서 **경추의 융합이 발생하는** 것이 주된 병리 기전이다.

#### 1. 체절 형성의 결함 (Somite formation defect)

- 체절은 척추, 늑골, 근육 및 피부의 발생을 조절하는데, 체절 형성에 이상이 생기면 척추의 정상적인 분절화가 이루어지지 않는다.
- 이 과정에서 MEOX1, GDF6, GDF3 유전자 돌연변이가 중요한 역할을 하는 것으로 알려져 있다.

#### 2. 신경능선세포 및 연골화(cartilage formation) 이상

- 신경능선(neural crest) 세포는 두개안면 골격 및 척추 발생에 기여하며, SOX10 유전자 변이는 이러한 신경능선세포의 기능에 영향을 미쳐 KFS 의 병리 기전과 연관될 수 있다.

#### 3. HOX 유전자(HOX genes) 및 TGF-β 신호전달 이상

- HOX 유전자들은 축성 골격(axial skeleton)의 패턴 형성을 조절하는 중요한 전사인자로, 변이가 발생할 경우 척추 및 늑골의 형태 이상을 초래할 수 있다.
- 또한, TGF-β 신호전달 경로의 이상은 뼈와 연골의 발달 과정에서 KFS 의 특징적인 척추융합을 초래할 가능성이 있다.

## 2. Klippel-Feil 증후군의 표현형 및 임상적 특징

KFS 의 대표적인 임상적 특징은 "짧은 목(short neck), 저위의 머리선(low posterior hairline), 목의 운동 제한(limited neck mobility)"이다. 그러나 임상적 표현형은 매우 다양하며, 증상의 심각도도 환자마다 다를 수 있다.

- **골격계 이상:** 척추측만증(scoliosis), 척추후만증(kyphosis), 견갑골 고위증(Sprengel's deformity)
- **신경학적 이상:** 척수압박(spinal cord compression), 신경근병증(radculopathy)
- **심혈관계 이상:** 선천성 심장 기형(congenital heart defects, CHD)
- **비뇨기계 이상:** 신장 기형(renal agenesis, horseshoe kidney)

Klippel-Feil 증후군은 척추의 선천성 융합을 특징으로 하는 희귀 질환으로, 주로 발생 초기의 체절 형성 이상과 관련이 있다. 유전적 요인으로는 **GDF6, GDF3, MEOX1, SOX10** 등의 유전자

돌연변이가 관여하며, **HOX** 유전자 및 **TGF- $\beta$**  신호전달의 이상도 병리 기전에 영향을 미칠 가능성이 있다. 이 질환은 단순한 해부학적 이상을 넘어서 신경학적, 심혈관계, 비뇨기계 등의 다양한 전신 증상을 동반할 수 있으므로, 다학제적 접근이 필요하다.

## B. Klippel-Feil 증후군의 병태생리(Pathophysiology of Klippel-Feil Syndrome)

Klippel-Feil 증후군(Klippel-Feil Syndrome, KFS)은 경추(Cervical spine)의 선천적 융합(congenital cervical fusion)을 특징으로 하는 드문 골격계 질환이다. 이는 배아 발생 동안 체절(somite)의 형성과 분절화(segmentalization) 과정에서 이상이 발생하여 나타나는 결과이다. KFS는 단순한 척추 융합 이상을 넘어 신경학적, 근골격계, 심혈관계 및 비뇨기계 이상과도 연관이 있다. 본 질환의 병태생리는 복잡한 유전적 요인과 발생학적 기전이 얽혀 있으며, 특히 체절 형성 및 분절화의 조절 기전에 문제가 발생하는 것이 핵심 병리 기전이다.

### 1. 체절 형성(Somite Formation)과 Klippel-Feil 증후군

KFS의 병태생리를 이해하기 위해서는 먼저 척추가 어떻게 발생하는지를 이해하는 것이 필수적이다.

- 정상적으로 척추는 발생 3~8주 차에 전(前)척삭세포(pre-somitic mesoderm, PSM)에서 유래한 체절(somite)이라는 구조를 통해 형성된다.
- 체절은 이후 척추뼈, 늑골, 골격근, 진피(dermis) 등의 구조로 분화되며, 체절 간의 분절화(segmentalization) 과정이 적절하게 이루어져야 개별적인 척추뼈가 형성된다.
- KFS에서는 이 체절 분절화 과정이 정상적으로 이루어지지 않으며, 이로 인해 경추의 융합이 발생한다.

체절 형성 및 분절화 과정은 여러 유전자에 의해 조절되며, **MEOX1**, **GDF6**, **GDF3**, **SOX10** 등의 유전적 돌연변이가 이 과정의 이상을 초래하는 주요 원인으로 밝혀졌다.

### 2. 체절의 분절화(Segmentation) 장애와 척추 융합(Vertebral Fusion)

KFS의 핵심 병태생리는 척추의 개별적인 발달을 방해하는 체절의 분절화 장애(segmentation defect)이다.

- 체절이 정상적으로 분화되려면 특정 유전자들이 시간적·공간적으로 정확하게 발현되어야 하며, 특히 Hox 유전자군(HOX genes), Notch 신호전달 경로(Notch signaling pathway), TGF- $\beta$  신호전달 경로(TGF- $\beta$  signaling pathway)가 중요한 역할을 한다.
- KFS 에서는 이들 신호전달 경로에 이상이 생기면서, 체절이 적절히 분리되지 못하고 융합된 형태로 남아 있게 된다.

주요 병태생리 기전은 다음과 같다.

#### (1) Notch 신호전달 경로(Notch Signaling Pathway)의 이상

- Notch 신호전달 경로는 체절의 주기적인 형성과 분절화(clock and wavefront mechanism)에 중요한 역할을 한다.
- 이 경로에 관여하는 **DLL3, LFNG, HES7** 등의 유전자가 돌연변이를 가지면 체절 형성이 비정상적으로 이루어지고 척추의 융합이 발생할 가능성이 높다.

#### (2) HOX 유전자(HOX Genes)의 조절 이상

- HOX 유전자들은 축성 골격(axial skeleton)의 패턴 형성을 조절하며, 특정 영역에서 특정 HOX 유전자가 발현되어야 정상적인 척추 구조가 형성된다.
- KFS 환자에서 HOX 유전자의 조절이 비정상적으로 이루어지면, 특정 경추가 정상적으로 분절되지 않고 융합되는 형태를 보일 수 있다.

#### (3) TGF- $\beta$ 신호전달 경로(TGF- $\beta$ Signaling Pathway)의 이상

- **GDF6, GDF3** 유전자는 TGF- $\beta$  계열의 단백질을 암호화하며, 연골과 뼈의 발생 과정에서 중요한 역할을 한다.
- GDF6 또는 GDF3 의 돌연변이는 **척추뼈의 개별화 과정(segmental identity)에 영향을 주어** KFS 의 척추융합을 초래할 수 있다.

### 3. 연골화(Chondrification)와 골화(Ossification) 과정의 장애

정상적인 척추뼈 형성 과정에서는 **내연골화(endochondral ossification)** 과정이 진행되면서 연골이 뼈로 변환된다.

- 이 과정에서 **RUNX2, SOX9, PAX1** 등의 전사인자가 관여하며, 특히 **SOX9** 은 연골 전구세포(chondrocyte progenitors)의 분화에 중요한 역할을 한다.
- KFS 환자에서는 이러한 연골 세포 분화 과정에서 이상이 생길 수 있으며, 그 결과 일부 경추가 정상적으로 분리되지 않고 융합된 상태로 남아 있게 된다.

또한, SOX10 돌연변이가 있는 경우 연골 발달 뿐만 아니라 신경능선(neural crest)에서 기원하는 구조들(예: 내이, 색소세포)에도 영향을 미쳐 다양한 신경학적 이상과 연관될 수 있다.

#### 4. Klippel-Feil 증후군과 연관된 전신적 병태생리

KFS 는 단순히 척추의 기형만이 아니라 다양한 계통에서 병리적 영향을 미칠 수 있다.

##### (1) 신경학적 이상(Neurological Abnormalities)

- 척수압박(spinal cord compression) 및 신경근병증(radculopathy)이 발생할 수 있으며, 특히 경추가 융합되면서 상부 경추의 가동성이 감소하고, **보상적 과운동성(compensatory hypermobility)이 하부 척추에서 발생**하여 척추 불안정성을 초래할 수 있다.
- 신경능선세포(neural crest cell)의 이상으로 인해 일부 환자에서는 **척추수막류(meningomyelocele), 척수공동증(syringomyelia)** 등의 신경학적 합병증이 동반될 수 있다.

##### (2) 심혈관계 이상(Cardiovascular Abnormalities)

- KFS 환자의 약 4~14%에서 선천성 심장 기형(congenital heart defects, CHD)이 동반될 수 있으며, 특히 심실중격결손(VSD), 심방중격결손(ASD) 등이 흔하다.
- 이러한 심혈관 이상은 신경능선 유래 세포의 발달 장애와 관련이 있다.

##### (3) 비뇨기계 이상(Urinary Abnormalities)

- KFS 환자의 30~40%에서 신장 기형(renal anomalies)이 보고되며, **단신증(renal agenesis), 마제신(horseshoe kidney)** 등이 동반될 수 있다.
- 이는 배아 발생 중 신장 형성과 관련된 중간엽 조직(intermediate mesoderm)의 발달 이상과 연관된다.

Klippel-Feil 증후군은 배아 발생 과정에서 **체질의 형성과 분절화가 비정상적으로 이루어지면서 발생하는 선천적 척추 기형**이다. 이는 유전적 돌연변이(GDF6, GDF3, MEOX1, SOX10 등)와 Notch, HOX, TGF- $\beta$  신호전달 경로의 이상이 복합적으로 작용하여 발생한다. 또한, 연골 및 골화 과정의 이상이 병태생리에 중요한 역할을 하며, 이러한 이상은 척추뿐만 아니라 신경계, 심혈관계 및 비뇨기계에도 영향을 미칠 수 있다. KFS 의 병태생리를 고려할 때, 단순한 척추 기형 이상의 전신적 영향에 대한 다학제적 접근이 필수적이다.

### C. Klippel-Feil 증후군의 역학(Epidemiology of Klippel-Feil Syndrome)

Klippel-Feil 증후군(Klippel-Feil Syndrome, KFS)은 경추의 선천적 융합(congenital cervical vertebral fusion)을 특징으로 하는 희귀질환이다. 이 질환은 단순한 골격계 이상을 넘어서 신경학적, 심혈관계 및 비뇨기계 이상과 동반될 수 있으며, 발생 빈도와 인종적 차이, 성별 분포 등 다양한 역학적 특징을 갖는다. 본 질환의 역학적 연구는 상대적으로 제한적이지만, 기존 연구를 바탕으로 KFS의 유병률, 성별 및 인종적 분포, 동반 기형의 빈도, 가족력과 유전적 요인, 생존율 및 예후 등에 대해 기술한다.

## 1. Klippel-Feil 증후군의 유병률(Prevalence) 및 발생률(Incidence)

KFS의 정확한 유병률과 발생률은 국가 및 연구 방법에 따라 차이가 있지만, 대체로 희귀질환으로 분류된다.

- **일반적인 유병률:** KFS는 일반 인구에서 40,000~50,000 명당 1명 꼴로 발생하는 것으로 추정된다.
- **신생아에서의 발생률:** 출생아 42,000 명당 1명 정도로 보고된 연구가 있으며, 일부 연구에서는 신생아 40,000 명당 1명으로 추정된다.
- **방사선학적 연구 결과:** 무증상 성인을 대상으로 한 방사선 검사에서 약 0.2~0.7%의 유병률을 보였으며, 이는 임상적으로 진단된 KFS 환자의 빈도보다 높은 수치이다.
- **성인 척추 기형 환자에서의 빈도:** 선천성 척추 기형 환자 중 약 5%에서 KFS가 발견되며, 경추 및 상부 흉추에 영향을 미친다.

이러한 수치는 연구 방법과 대상군의 차이로 인해 다소 차이가 있으나, KFS가 드문 선천성 기형임을 시사한다.

## 2. 성별 및 인종적 분포(Gender and Ethnic Distribution)

### (1) 성별 분포(Sex Distribution)

KFS는 성별에 따른 발생률 차이가 연구마다 다소 차이를 보이나, 대부분의 연구에서 여성에서 약간 더 높은 빈도를 보인다.

- 일부 연구에서는 여성:남성 비율이 약 1.3:1에서 1.5:1로 보고되었으며, 이는 남성보다 여성이 약간 더 높은 유병률을 가짐을 의미한다.
- 성별 차이가 나타나는 원인은 명확하지 않지만, 호르몬 및 발달 과정에서의 성별 차이, 그리고 여성이 의료 서비스를 이용하는 비율이 상대적으로 높기 때문일 가능성이 있다.

### (2) 인종적 분포(Racial and Ethnic Distribution)



KFS 는 전 세계적으로 보고되며 특정 인종에서 현저히 높은 유병률을 보이지는 않는다. 다만, 몇몇 연구에서 서양(백인) 인구에서 다소 높은 빈도를 보일 가능성이 제기되었다.

- **미국과 유럽:** 연구에서 백인 인구에서 보고된 사례가 상대적으로 많지만, 이는 연구가 주로 서구권에서 이루어졌기 때문일 가능성이 있다.
- **아시아 및 아프리카:** KFS 의 발생률에 대한 연구는 상대적으로 적으나, 아시아 및 아프리카에서도 보고된 사례가 있으며 인종적 차이는 명확하지 않다.

### 3. Klippel-Feil 증후군의 유형별 빈도(Frequency of Different Types of KFS)

KFS 는 방사선학적 특징을 기반으로 세 가지 유형으로 분류되며, 유형에 따라 발생 빈도가 다르다.

1. **I 형** (광범위 척추 융합, Extensive cervical fusion): 약 25%
2. **II 형** (이분화된 척추 융합, Segmented cervical fusion): 약 50% (가장 흔함)
3. **III 형** (경추 및 흉추/요추 융합, Cervicothoracic or cervicolumbar fusion): 약 25%

II 형이 가장 흔하게 나타나며, I 형과 III 형은 상대적으로 드물다.

### 4. 동반 기형(Associated Anomalies) 및 합병증(Complications)의 역할

KFS 는 단독으로 발생하는 경우보다 다른 선천성 기형과 함께 나타나는 경우가 많다. 이로 인해 KFS 의 임상적 중요성이 증가하며, 다양한 계통에서 동반 이상이 발견된다.

#### (1) 근골격계 이상(Musculoskeletal Anomalies)

- **척추측만증(Scoliosis):** KFS 환자의 약 60%에서 동반
- **척추후만증(Kyphosis) 및 척추전만증(Lordosis):** 약 25~30%에서 관찰됨
- **Sprengel's deformity (견갑골 고위증):** 약 30%의 환자에서 발견됨

#### (2) 신경학적 이상(Neurological Abnormalities)

- **척수공동증(Syringomyelia):** 약 10~15%의 환자에서 동반됨
- **Chiari 기형(Chiari malformation):** 약 10~15%
- **척수 손상 위험(Spinal cord injury risk):** KFS 환자는 경추의 유연성이 감소하므로 경미한 외상에도 척수 손상이 발생할 위험이 증가

#### (3) 심혈관계 이상(Cardiovascular Anomalies)

- KFS 환자의 약 4~14%에서 선천성 심장 기형이 발견됨
- 심실중격결손(Ventricular septal defect, VSD), 심방중격결손(Atrial septal defect, ASD) 등이 흔함

#### (4) 비뇨기계 이상(Urinary and Renal Anomalies)

- KFS 환자의 약 30~40%에서 신장 이상이 발견됨
- 마제신(Horseshoe kidney), 단신증(Renal agenesis) 등이 흔함

### 5. 유전적 요인(Genetic Factors) 및 가족력(Family History)

KFS 는 대부분 산발적(sporadic)으로 발생하지만, 일부 가족력(familial inheritance)이 보고된 바 있다.

- 상염색체 우성(Autosomal dominant)과 상염색체 열성(Autosomal recessive) 유전 형태 모두 존재
- GDF6, GDF3, MEOX1, SOX10 유전자의 변이가 확인됨
- 가족력이 있는 경우, 후속 세대에서도 KFS 가 나타날 확률이 증가

### 6. 생존율 및 예후(Survival Rate and Prognosis)

- 단순한 KFS 환자는 정상적인 기대 수명을 가질 수 있다.
- 그러나 심장 및 신장 기형을 동반하는 경우 사망률이 증가할 수 있다.
- 외상에 취약하며, 특히 경추 손상이 발생할 경우 중증 신경학적 합병증의 위험이 증가한다.
- 장기적인 치료와 다학제적 접근이 필수적이다.

Klippel-Feil 증후군은 40,000~50,000 명당 1 명의 발생률을 보이는 희귀질환으로, 성별 차이는 있으나 인종적 차이는 명확하지 않다. 주로 척추 기형뿐만 아니라 신경학적, 심혈관계, 비뇨기계 이상과 동반되며, 생존율은 동반 기형의 중증도에 따라 달라질 수 있다. 다학제적 접근을 통해 조기 진단과 치료가 이루어져야 한다.

## D. Klippel-Feil 증후군의 임상 양상(Clinical Presentation of Klippel-Feil Syndrome)

Klippel-Feil 증후군(Klippel-Feil Syndrome, KFS)은 선천성 경추 융합(congenital cervical vertebral fusion)을 특징으로 하는 희귀 질환이다. 이 질환은 단순한 척추 이상에 국한되지 않으며, 신경학적 증상, 근골격계 이상, 심혈관계 및 비뇨기계 기형을 포함한 다양한 전신적 연관성을 가진다. KFS 의 임상 양상은 증상의 심각도와 동반 기형의 종류에 따라 다르게 나타나며, 환자 개별적으로도 매우 다양한 표현형을 보인다.

## 1. Klippel-Feil 증후군의 주요 임상 특징

KFS 의 대표적인 임상 3 대 특징(클래식 트리아드, classic triad)은 다음과 같다.

1. **저신장경(Short neck)**: 경추의 수적 감소와 융합으로 인해 목이 짧아 보인다.
2. **두부 운동 제한(Limited neck mobility)**: 경추의 비정상적 융합으로 인해 특히 측굴(lateral flexion)과 회전(rotation)이 제한된다.
3. **후두부 모반(Low posterior hairline)**: 후두부의 머리카락이 정상보다 아래쪽까지 위치한다.

그러나 이 세 가지 특징이 모두 나타나는 경우는 약 **50% 미만**이며, 일부 환자는 눈에 띄는 외형적 변화 없이 신경학적 이상이나 척추의 불안정성을 보일 수도 있다.

## 2. 근골격계 증상 (Musculoskeletal Manifestations)

KFS 의 가장 중요한 임상적 특징은 **경추의 선천성 융합**이며, 이는 다양한 근골격계 이상과 연관된다.

### (1) 경추의 움직임 제한 (Restricted Cervical Motion)

- 가장 흔한 증상이며, 경추의 융합으로 인해 **회전 및 측굴이 제한**된다.
- 융합된 경추 부위는 움직임이 없으나, 보상 작용으로 인해 인접 비융합 척추 부위에서 과운동성(hypermobility)이 발생할 수 있다.
- 특히 C1-C2(환축추)나 C3-C4 의 융합이 있는 경우 **심각한 목의 강직**이 나타날 수 있다.

### (2) 척추 불안정성 및 신경학적 증상 (Spinal Instability and Neurological Symptoms)

- 경추 융합으로 인해 일부 부위에서 척추 불안정성(spinal instability)이 발생하며, 척수 압박(spinal cord compression)의 위험이 증가한다.
- 경미한 외상에도 척수 손상(spinal cord injury, SCI)이 발생할 위험이 있다.

### (3) 척추측만증 (Scoliosis) 및 척추후만증 (Kyphosis)

- **KFS 환자의 약 60%에서 척추측만증이 동반**되며, 일반적으로 사춘기 이전에 진단된다.

- 척추측만증이 심한 경우 호흡 기능 저하(restrictive lung disease)가 발생할 수 있다.
- 척추후만증은 KFS 환자의 약 25%에서 나타나며, 특히 경추-흉추 이행부에서 심하게 나타날 수 있다.

#### (4) Sprengel's Deformity (견갑골 고위증, Scapular Elevation)

- KFS 환자의 약 30~50%에서 관찰되는 특징적인 증상이다.
- 한쪽 혹은 양쪽 견갑골이 정상 위치보다 높은 곳에 있으며, 팔의 움직임이 제한된다.
- **Omovertebral bone (이소성 골편)**이 척추와 연결될 수 있으며, 이는 추가적인 운동 장애를 초래한다.

#### (5) 상지 기형 및 기타 근골격계 이상

- **팔의 길이 차이**나 선천성 요골두 탈구(congenital radial head dislocation)가 동반될 수 있다.
- 손가락의 기형, 예를 들면 **다지증(polydactyly)**, **합지증(syndactyly)**, **손가락 단축(Brachydactyly)** 등이 보고되었다.

### 3. 신경학적 증상 (Neurological Manifestations)

KFS 환자는 척수 및 신경근의 압박으로 인해 다양한 신경학적 이상을 보일 수 있다.

#### (1) 척수 압박 및 척추수막증 (Spinal Cord Compression and Myelopathy)

- 척추 불안정성과 선천적 기형으로 인해 경추 척수병증(cervical myelopathy) 이 발생할 수 있다.
- **손과 발의 감각 이상(paresthesia)**, **근력 저하(weakness)**, **반사 항진(hyperreflexia)** 등의 증상이 나타날 수 있다.
- 척수공동증(syringomyelia), 척수 이분증(spina bifida) 이 동반될 가능성이 있다.

#### (2) Chiari 기형 및 후두부 이상 (Chiari Malformation and Cranial Abnormalities)

- 약 10~15%의 KFS 환자에서 **Chiari I 기형**이 동반되며, 이는 후두부 압박을 유발할 수 있다.
- 두통, 어지러움, 소뇌 기능 이상(ataxia) 등의 증상이 나타날 수 있다.

### 4. 심혈관계 이상 (Cardiovascular Manifestations)

- KFS 환자의 약 4~14%에서 선천성 심장 기형이 보고되었다.

- 심실중격결손(Ventricular septal defect, VSD), 심방중격결손(Atrial septal defect, ASD), 대동맥 축착(Coarctation of the aorta, CoA) 등이 흔하게 동반된다.
- 선천성 심장 질환이 있는 경우 조기 진단과 치료가 필요하다.

## 5. 비뇨기계 이상 (Renal and Urinary Anomalies)

- KFS 환자의 30~40%에서 신장 기형이 동반된다.
- 단신증(Renal agenesis), 마제신(Horseshoe kidney), 수신증(Hydronephrosis) 등이 발생할 수 있다.
- 비뇨기계 이상이 있는 경우 반복적인 요로 감염(UTI) 및 신부전(renal failure)의 위험이 증가할 수 있다.

## 6. 호흡기계 및 두개안면 이상 (Respiratory and Craniofacial Abnormalities)

- KFS 환자 중 일부는 소하악증(Micrognathia), 구개열(Cleft palate), 편평한 비강(flat nasal bridge) 등의 안면 기형을 동반한다.
- 경추 기형으로 인해 상기도 폐쇄(obstructive airway issues)가 발생할 수 있으며, 이로 인해 수면 무호흡증(obstructive sleep apnea, OSA)이 동반될 수 있다.

Klippel-Feil 증후군은 단순한 척추 융합 이상의 다계통 질환(multisystem disorder)으로, 경추의 움직임 제한, 신경학적 이상, 척추 불안정성, 심혈관계 및 비뇨기계 기형이 복합적으로 나타날 수 있다. 환자의 증상은 경증부터 중증까지 다양하게 나타나며, 개별적인 임상 양상이 크게 차이날 수 있다. 조기 진단과 다학제적 접근을 통한 관리가 필수적이다.

## E. Klippel-Feil 증후군의 영상학적 특징(Imaging Features of Klippel-Feil Syndrome)

Klippel-Feil 증후군(Klippel-Feil Syndrome, KFS)은 선천성 경추 융합(congenital cervical vertebral fusion)을 특징으로 하는 드문 골격계 질환이다. 영상 검사는 KFS의 진단과 예후 평가에서 필수적인 역할을 하며, 경추뿐만 아니라 동반 기형을 확인하는 데도 중요한 정보를 제공한다. 대표적인 영상 검사 방법에는 단순 방사선 촬영(X-ray), 컴퓨터 단층촬영(CT), 자기공명영상(MRI), 초음파(Ultrasound) 등이 포함되며, 필요에 따라 핵의학 검사나 혈관 조영술이 보조적으로 사용될 수 있다.

## 1. 단순 방사선 촬영 (Plain Radiography, X-ray)

X-ray 는 KFS 의 1 차적 영상 검사 방법으로, 경추의 구조적 이상을 평가하는 데 유용하다. 다음과 같은 특징이 관찰된다.



### (1) 선천성 경추 융합 (Congenital Cervical Vertebral Fusion)

- KFS 의 핵심 소견으로, 두 개 이상의 경추가 **연속적으로 융합되어 있는 모습**이 관찰된다.
- 척추체(vertebral body)뿐만 아니라 후궁(lamina), 극돌기(spinous process)도 융합될 수 있다.
- 가장 흔한 융합 부위는 **C2-C3, C5-C6** 이며, 광범위한 융합이 있을 경우 **경추의 심한 운동 제한**이 동반될 수 있다.

### (2) 척추체의 기형 (Vertebral Body Anomalies)

- **"Washer-shaped vertebra" (세탁기 모양 척추체)**: 경추체가 비정상적으로 작고 납작하며, 상하로 좁아진 모양을 보인다.
- **"Hemivertebra" (반척추체)**: 한쪽 척추체가 형성되지 않아 측만증(scoliosis)이나 사경(torticollis)을 유발할 수 있다.
- **"Butterfly vertebra" (나비형 척추체)**: 척추체 중심이 이분되어 나비 날개처럼 보이는 기형이 관찰될 수 있다.

### (3) 척추측만증 및 척추후만증 (Scoliosis and Kyphosis)

- KFS 환자의 약 **60%에서 척추측만증**이 동반되며, 흉추 및 요추까지 영향을 미칠 수 있다.

- 후만증(kyphosis) 또는 전만증(lordosis)이 경추 및 흉추에서 나타날 수 있으며, 특히 광범위한 융합이 있는 경우 심한 만곡이 동반될 가능성이 높다.

#### (4) 후궁 결손 및 불안정성 (Lamina Defects and Instability)

- 후궁이 완전히 형성되지 않거나, 척추 분절 사이에 불완전한 연결이 존재하여 척추 불안정성을 유발할 수 있다.
- 경추-두개저(Craniovertebral junction, CVJ)의 불안정성이 동반될 경우 심각한 신경학적 합병증이 나타날 수 있다.

## 2. 컴퓨터 단층촬영 (Computed Tomography, CT)

CT는 KFS의 정밀한 해부학적 평가와 골 구조 이상 확인에 필수적인 영상 기법이다.



#### (1) 골 구조 평가 (Bony Anatomy Assessment)

- X-ray보다 정밀하게 척추체와 후궁, 추궁절절합(facet joint fusion) 여부를 확인할 수 있다.
- 미세한 골 기형(hemivertebra, butterfly vertebra), 척추분리증(spina bifida)이 동반된 경우 정확한 평가가 가능하다.

#### (2) 척추관 협착증 및 신경구조 평가 (Spinal Canal Stenosis and Neural Assessment)

- 골성 척추관 협착(spinal canal stenosis)이 있는지 확인할 수 있다.

- 신경공(intervertebral foramina)의 협착 여부를 평가하여 신경근 압박 가능성을 진단할 수 있다.
- 두개저 기형(craniovertebral anomalies)과의 연관성을 확인하는 데 중요한 정보를 제공한다.

### 3. 자기공명영상 (Magnetic Resonance Imaging, MRI)

MRI 는 연부 조직(soft tissue), 척수(spinal cord), 신경 구조(neural structures)의 평가에 필수적이다.



#### (1) 척수병증 및 척수 압박 (Myelopathy and Spinal Cord Compression)

- 척수의 압박 여부를 평가하여 척수병증(myelopathy)이 있는지 확인한다.
- 경추 불안정성으로 인해 척수공동증(syringomyelia)이 발생하는 경우 MRI 에서 고강도 신호(hyperintense signal)가 관찰된다.

#### (2) Chiari 기형 및 두개저 이상 (Chiari Malformation and Craniovertebral Junction Abnormalities)

- 약 10~15%의 KFS 환자에서 **Chiari I 기형**이 동반되며, 이는 MRI 에서 소뇌 편도(cerebellar tonsils)의 하강(herniation)으로 확인된다.
- 아놀드-키아리 기형(Arnold-Chiari malformation) 및 연수의 압박을 평가할 수 있다.

#### (3) 척추 수막 기형 및 신경학적 이상 (Meningeal and Neural Anomalies)



- 척수 이분증(spina bifida), 수막류(meningocele), 척수공동증(syringomyelia) 여부를 확인할 수 있다.
- 신경근이 비정상적으로 주행하는 경우(예: tethered cord syndrome) MRI 에서 확인 가능하다.

#### 4. 초음파 검사 (Ultrasonography) 및 기타 영상 기법

##### (1) 신장 및 비뇨기계 평가 (Renal and Urinary System Assessment)



- KFS 환자의 30~40%에서 신장 기형(renal anomalies)이 동반될 수 있어, 초음파 검사를 통해 신장 발달 여부를 평가한다.
- 마제신(Horseshoe kidney), 단신증(renal agenesis), 수신증(hydronephrosis) 등이 초음파에서 관찰될 수 있다.

##### (2) 심혈관계 이상 평가 (Cardiovascular Abnormalities)



- 선천성 심장 기형이 의심될 경우 심장 초음파(echocardiography)를 통해 심실중격결손(VSD), 심방중격결손(ASD), 대동맥 협착(CoA) 등을 평가한다.

Klippel-Feil 증후군의 영상학적 특징은 경추의 선천성 융합, 척추 불안정성, 척추측만증 및 척수 압박을 중심으로 평가된다. X-ray 는 기본적인 골 구조 평가에 유용하며, CT 는 보다 세밀한 골격 이상을 분석하는 데 필수적이다. MRI 는 척수 및 신경 구조 평가에 중요한 역할을 하며, 초음파는 동반된 신장 및 심혈관 이상을 확인하는 데 사용된다. KFS 환자의 영상학적 소견은 매우 다양하므로, 개별적인 접근과 다학제적 평가가 필수적이다.

## F. Klippel-Feil 증후군의 치료 및 예후(Treatment and Prognosis of Klippel-Feil Syndrome)

Klippel-Feil 증후군(Klippel-Feil Syndrome, KFS)은 선천성 경추 융합(congenital cervical vertebral fusion)을 특징으로 하며, 다양한 신경학적, 근골격계 및 전신적 기형을 동반할 수 있다. 치료는 증상의 중증도, 동반 기형의 유형 및 환자의 기능적 요구에 따라 달라지며, 비수술적 치료와 수술적 치료로 구분된다.

KFS 의 예후는 환자 개인의 임상 양상과 동반 기형의 심각도에 따라 크게 다르다. 적절한 치료와 조기 개입을 통해 삶의 질을 향상시킬 수 있으나, 심각한 신경학적 합병증이나 심혈관계 이상이 있는 경우 장기적인 관리가 필요하다.

### 1. Klippel-Feil 증후군의 치료 (Treatment of Klippel-Feil Syndrome)

KFS 의 치료 목표는 통증 조절, 척추 안정성 유지, 신경학적 합병증 예방 및 동반 기형의 관리에 있다. 치료법은 크게 비수술적 치료와 수술적 치료로 나뉜다.

#### (1) 비수술적 치료 (Non-Surgical Treatment)

비수술적 치료는 경증에서 중증도의 증상을 보이는 환자에게 적용되며, 주요 방법은 다음과 같다.

##### ① 보조기 착용 (Orthotic Support)

- 경추 불안정성이 있는 경우 경추 보조기(cervical brace, collar)를 착용하여 **과도한 운동을 제한하고 척추를 보호**한다.
- 단, 장기간 사용 시 근육 약화가 초래될 수 있으므로 주기적인 평가가 필요하다.

## ② 물리치료 및 운동치료 (Physical Therapy and Rehabilitation)

- 목과 어깨의 근력을 강화하는 운동을 통해 보상 운동을 줄이고, 목의 유연성을 유지한다.
- 척추측만증(scoliosis)이나 견갑골 고위증(Sprengel's deformity)이 있는 경우, 재활 운동을 통해 자세 교정과 기능적 움직임을 개선할 수 있다.
- 신경학적 증상이 없는 경우, 경추의 부드러운 움직임을 유지하기 위한 스트레칭과 근육 강화 운동이 도움이 될 수 있다.

## ③ 통증 관리 (Pain Management)

- 근골격계 통증이 있는 경우, 비스테로이드성 항염증제(NSAIDs), 근육 이완제(muscle relaxants) 등이 처방될 수 있다.
- 만성적인 신경병증성 통증이 있는 경우, 신경조절제(neuropathic pain modulators, 예: 가바펜틴, 프레가발린)가 사용될 수 있다.
- 국소적인 통증이 심한 경우, 스테로이드 주사(steroid injections) 또는 신경 차단술(nerve block)이 고려될 수 있다.

## (2) 수술적 치료 (Surgical Treatment)

KFS 환자의 약 20~30%는 수술적 치료가 필요하며, 수술의 주요 적응증은 다음과 같다.

### ① 척추 불안정성 (Spinal Instability) 및 신경학적 합병증

- 경추-두개저(Craniovertebral junction, CVJ)의 불안정성이 있는 경우 후두-경추 융합술(occipitocervical fusion)이 필요할 수 있다.
- 척추 전방 전위증(spondylolisthesis), 과운동성(hypermobility)이 있는 경우 추가적인 경추 고정술(cervical fusion)이 필요할 수 있다.
- 척수 압박(myelopathy), 신경근 압박(radiculopathy)이 동반된 경우, 감압술(decompression surgery)과 융합술(fusion surgery)을 시행할 수 있다.

### ② 척추측만증 및 척추후만증 교정 (Scoliosis and Kyphosis Correction)

- 척추측만증이 40 도 이상 진행하거나, 기능적 장애를 초래하는 경우 척추 교정술(spinal corrective surgery)이 고려된다.
- 척추후만증(kyphosis)이 심한 경우, 척추체 절제술(vertebral osteotomy)과 함께 고정술을 시행할 수 있다.

### ③ 견갑골 고위증(Sprengel's Deformity) 수술

- 견갑골의 위치 이상이 심하여 기능적 제한이 있는 경우 **Woodward procedure, Green procedure** 등의 견갑골 하강술(scapular lowering surgery)이 시행될 수 있다.

## 2. Klippel-Feil 증후군의 예후 (Prognosis of Klippel-Feil Syndrome)

KFS 의 예후는 경추의 융합 형태, 신경학적 합병증 유무, 동반 기형의 중증도에 따라 다르게 나타난다.

### (1) 장기적인 경과 (Long-term Outcomes)

- 경미한 형태(KFS Type I)의 경우, 정상적인 일상생활이 가능하며 심각한 합병증이 나타나지 않을 수 있다.
- 경추 불안정성이 동반된 경우, 40~50 대에 만성적인 경추병증(cervical myelopathy)이 발생할 가능성이 높다.
- 척추 변형이 심한 경우, 호흡기 기능 저하(restrictive lung disease), 근골격계 통증, 운동 제한이 장기적으로 나타날 수 있다.

### (2) 신경학적 합병증 (Neurological Complications)

- 척수 압박이 심한 경우, 하지 마비(paraplegia) 또는 사지 마비(quadriplegia)로 진행할 가능성이 있다.
- 척수공동증(syringomyelia)이 동반되면, 감각 이상, 근력 저하 등의 진행성 신경 증상이 나타날 수 있다.

### (3) 심혈관 및 비뇨기계 기형과의 연관성

- 선천성 심장 기형이 있는 경우, 심부전(heart failure), 폐동맥 고혈압(pulmonary hypertension) 등의 합병증이 발생할 수 있다.
- 신장 기형이 있는 경우, 만성 신부전(chronic kidney disease, CKD)로 진행할 가능성이 있으므로 장기적인 모니터링이 필요하다.

### (4) 기대 수명 및 삶의 질 (Life Expectancy and Quality of Life)

- KFS 자체는 **생명에 직접적인 위협을 주지는 않지만**, 중증의 동반 기형이 있을 경우 기대 수명에 영향을 줄 수 있다.
- 지속적인 물리치료, 정기적인 신경학적 모니터링, 조기 개입을 통해 삶의 질을 크게 향상시킬 수 있다.

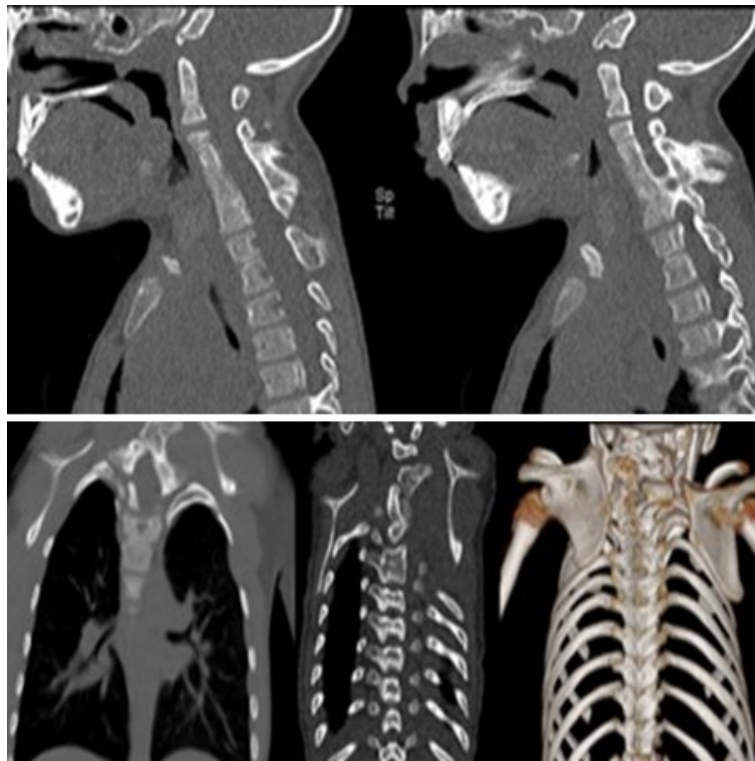
Klippel-Feil 증후군의 치료는 환자의 개별적인 상태에 맞춰 조정되며, 비수술적 치료를 우선 적용하지만, 신경학적 합병증이 있는 경우 수술적 치료가 필요하다. 예후는 환자의 경추 융합 형태, 척추 변형, 신경학적 이상 및 동반 기형에 따라 크게 달라질 수 있으며, 조기 진단과 적극적인 치료가 장기적인 예후를 개선하는 핵심 요소이다. KFS 환자는 지속적인 모니터링과 다학제적 접근을 통해 장기적인 건강을 관리해야 한다.

**Case Study:** 목이 짧고 어깨와 목의 움직임이 제한적인 4 세 남아

## 클리펠-파일 증후군(Klippel-Feil syndrome)

### History and Images

1. 4 세 소년이 목이 짧고 어깨와 목의 움직임이 제한적인 증상을 보였습니다.
2. CT 촬영을 하였습니다.



### 퀴즈:

가장 가능성 있는 진단은 무엇인가?

- (1) Joubert syndrome
- (2) ***Klippel-Feil syndrome***
- (3) 강직성 척추염(Ankylosing spondylitis)
- (4) 청소년 관절염(Juvenile arthritis)

해설:

경추의 선천적 융합 이상에는 C1 과 두개골 기저부, C2 와 C3 척추의 전방 및 후방 요소와 부분적으로 융합되고, C4 에서 T1 사이의 추가 척추가 광범위하게 융합되는 것이 포함됩니다.

클리펠-파일 증후군(KFS)은 두 개 이상의 경추의 선천적 융합을 특징으로 하는 유전적 질환입니다. GDF3 및 GDF6 유전자의 돌연변이가 확인되었으며, 이는 뼈와 연골의 성숙에 관여하는 단백질을 암호화하며, 비정상적으로 기능할 때 특징적인 척추 분할 이상으로 이어집니다.

이 증후군은 드물며 발생률은 약 40,000 명 중 1 명입니다. 대부분 형태(우성 및 열성)는 남아와 여아에서 똑같이 흔하지만, 여아에게만 발견되는 X 연관 형태인 Wildervanck 증후군이 있는데, 이는 선천적 난청과 수평 사시와 관련이 있습니다. 이 증후군의 전형적인 임상적 3 요소는 짧은 목, 낮은 헤어라인, 제한된 목 움직임으로 구성되어 있지만, 이는 환자의 50%에서만 나타나며 특정 돌연변이와 관련이 있습니다.

## 클리펠-파일 증후군

초판인쇄: 2025년 1월 10일

지은이: 이훈재

펴낸이: Chief Editor of Journal of Medical Imaging

펴낸곳: ScholarGen Publishers

<https://scholargen.net>

e-mail: [office@scholargen.com](mailto:office@scholargen.com)

가격: 10,000원

[Pellegrini-Stieda lesion.exe] 파일을 다운로드하여 사용할 수 있습니다.



