



## Type 1 Lissencephaly with Ocular Abnormality and Cranial Nerve Palsies

In Ae Seo, MD<sup>1</sup>,  
Soon Young Cho, MD<sup>2</sup>,  
Sung Min Choi, MD, PhD<sup>1</sup>

Departments of <sup>1</sup>Pediatrics,  
<sup>2</sup>Ophthalmology, Dongguk  
University College of Medicine,  
Gyeongju, Korea

Lissencephaly is a cerebral cortical malformation characterized by partial to total loss of gyri and sulci of brain leading to mental retardation and epilepsy. It is caused by failure of division and migration of neural cell in early embryonic period. Microdeletion or point mutation of LIS1 gene is mostly associated with type 1 lissencephaly. A newborn who presented abnormal face and unilateral facial nerve palsy was born and showed near complete agyria on brain MRI. She also has other cranial nerve palsies and ocular abnormalities (aniridia, microcornea and optic disc coloboma). Although we could not found a deletion of LIS1 gene, a case of type 1 lissencephaly with ocular abnormality and cranial nerve palsies is very rare. Therefore we report this case with literature investigations.

**Key Words:** Type 1 lissencephaly, Congenital aniridia, Cranial nerve palsies

### 서론

태아기에 신경세포의 이동이 적절하게 이루어지지 않으면 뇌의 주름형성 및 대뇌피질 형성이 불완전해져 육안상 뇌 모양의 이상 소견과 함께 신경학적인 문제가 발생한다. 몇 가지 유전자의 결실 또는 점 돌연변이에 의해 발생하는 경우가 대부분이며 매우 드물게 감염에 의해 발생하는 경우도 있다.<sup>1</sup>

크게 두 가지의 주요 아형으로 분류할 수 있는데, 제1형 또는 전형적인 뇌이랑없음증(lissencephaly)에서는 신경세포의 이동이 불완전하게 이루어져 뇌의 주름이 없거나 적어 육안적으로 편평한 뇌 모양으로 보인다. 또한 대뇌 피질의 층이 정상적인 6개가 아닌 4개로 구성되어 있으며, 소뇌(cerebellum)나 뇌량(corpus callosum) 등 다른 뇌 구조의 기형이 동반되기도 한다.<sup>1-4</sup> 제2형 뇌이랑없음증은 제1형과 달리 신경세포의 이동이 정상적인 경우보다 많아 대뇌피질이 울퉁불퉁한 조약돌 모양으로 보이며, 선천성 근이영양증과 관련된 여러 증후군의 형태로 나타나는 경우가 많다.<sup>5-7</sup>

임상 양상으로 소두증, 수유곤란, 발달저하, 근 경직 및 경련 등이 나타나며, 예후는 뇌이랑없음증의 정도에 따라 차이는 있으나, 대부분은 2세 이전에 사망하는 것으로 보고되고 있다.<sup>8,9</sup>

저자들은 출생 직후 특이한 얼굴 생김새와 얼굴의 우측 편마비를 보이는 신생아에서 뇌 자기공명영상검사를 통해 제1형 뇌이랑없음증이 진단되었으며 무홍채증(aniridia), 소각막증(microcornea), 시신경 유두결손(optic disc coloboma) 등의 안구 이상 및 일부 뇌신경마비를 동반한 증례를 경험하였기에 문헌고찰과 함께 이를 보고하는 바이다.

### 증례

**환아:** 생후 1일, 여아

**주소:** 출생 직후 관찰된 오른쪽 안면마비

**가족력 및 분만력:** 산모의 나이는 40세로 3년 전 1명의 여아를 분만하였고, 이번이 두 번

**Received:** 7 June 2017  
**Revised:** 30 August 2017  
**Accepted:** 19 September 2017

**Correspondence to**  
Sung Min Choi, MD  
Department of Pediatrics, Dongguk  
University College of Medicine, 87  
Dongdae-ro, Gyeongju 38067,  
Korea

**Tel:** +82-54-770-8252  
**Fax:** +82-54-770-8500  
**E-mail:** csm21@dongguk.ac.kr

Copyright© 2017 by The Korean Society  
of Perinatology

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

제 출산이었으며, 특별한 가족력은 없었다. 지역 산부인과 의원에서 임신 33주 경에 시행한 산전 초음파에서 태아의 몸무게가 1,370 g (5-10 percentile)으로 자궁내 성장지연이 의심되어 본원 산부인과 외래로 전원되었으며, 예정된 제왕절개 수술을 기다리며 경과를 관찰하던 중 임신 38주 3일 출혈 및 복통으로 본원 응급실로 내원하였으며, 태반조기박리가 의심되어 응급 제왕절개 수술을 시행하였다.

**현병력:** 환아는 임신 38주 3일에 체중 1,730 g, 응급 제왕절개 수술로 본원 산부인과에서 출생하였으며 아프가 점수는 1분에 7점, 5분에 8점이었다. 출생 직후 울음이 약하였으나 근 긴장도 및 피부 색깔은 양호하였으며 산소포화도는 90% 이상 유지되었다.

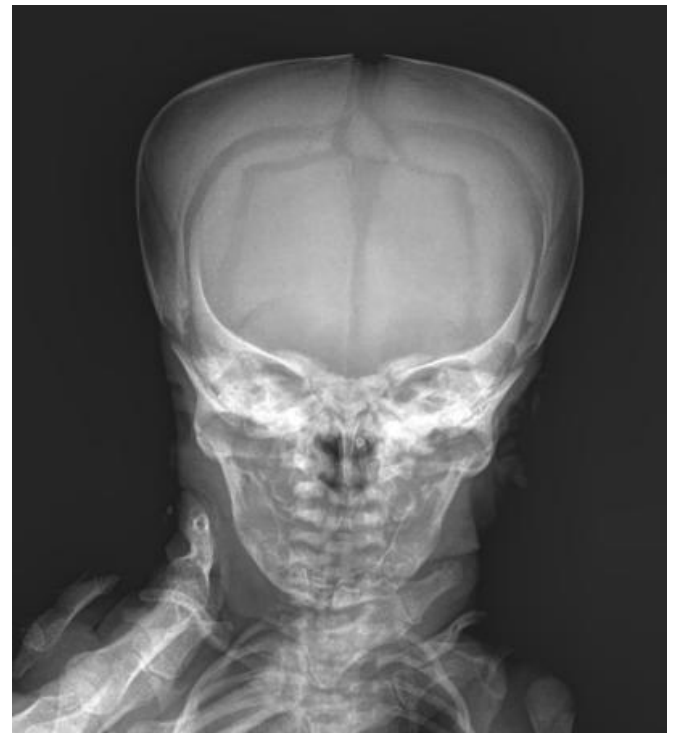
**이학적 소견:** 입원 당시 생체징후는 혈압 70/45 mmHg, 맥박수 150회/분, 호흡수 42회/분, 체온 37.1°C, 산소포화도 90-95%였으며 환아의 체중은 1,730 g (<3 percentile), 신장은 41 cm (<3 percentile), 두위는 29 cm (<3 percentile)로 대칭형 자궁내 성



**Fig. 1.** The patient's appearance showing high prominent forehead, hypertelorism and Rt. facial nerve palsy.

장지연이 확인되었다. 외관상 넓은 이마와 낮은 콧대, 넓은 미간이 관찰되었으며, 환아가 울 때 얼굴의 오른쪽 이마와 눈 주변에는 주름이 생기지 않았고 동측 입술도 움직이지 않는 오른쪽 안면마비 소견을 보였다(Fig. 1). 환아의 입과 코를 통해 위와 식도에 남아있는 양수를 흡입하였을 때 양수와 함께 끈적끈적한 분비물이 나왔으며, 이 분비물은 퇴원 시까지 지속되어 매일 일정량의 흡입 처치가 필요하였다. 두개골 모양은 측두골의 발달이 저하되어 상대적으로 두정골이 도드라져 보이는 역삼각형 모양을 보였고(Fig. 2), 두개골 유합증으로 인해 대천문이 매우 작게 만져졌다. 청진시 호흡음은 약간 거칠었으며 심장 잡음은 들리지 않았다. 복부는 부드럽게 만져졌고 간이나 비장은 촉진되지 않았다. 모로반사, 쥐기반사, 빨기반사 등은 모두 정상이었고 사지의 근긴장도는 정상이었다. 환아는 분유를 삼키는 것이 불완전하여 젖병 수유시 30-40% 가량을 흘리는 모습을 보였으나 구역반사는 정상이었다. 이비인후과에 의뢰한 결과 구강 및 인후두부의 구조 및 발달은 정상이었으며 삼킴근육에는 문제가 없었다. 양측 5번째 손가락의 만지증과 오른쪽 손바닥의 원선이 관찰되었으며, 오른쪽 외이의 기형(cup ear)이 있었다.

**검사 소견:** 입원 당시 측정된 말초혈액검사에서 혈색소 16.2 g/d, 헤마토크릿 48.3%, 백혈구수 11,970/mm<sup>3</sup> (중성구 52.0%, 림프구 34.0%, 단핵구 9.9%, 호산구 2.0%, 호염구 0.9%), 혈소



**Fig. 2.** The patient's skull AP X-ray showing that both parietal bones are dominant.



**Fig. 3.** The patient's brain magnetic resonance imaging T2W axial image (A), coronal image (B), sagittal image (C) showing near complete agyria with double cortex in both cerebral hemispheres.

환수 343,000/mm<sup>3</sup>였다. 일반화학검사에서 Na 142 mmol/L, K 4.3 mmol/L, chloride 106 mmol/L였고 aspartate aminotransferase 42 U/L, alanine aminotransferase 13 U/L, creatine kinase 257 U/L, lactate dehydrogenase 450 U/L였다. 풍진 바이러스, 거대세포 바이러스 및 헤르페스 바이러스에 대한 항체 검사 결과는 음성이었다. 선천성 대사이상검사는 정상이었다. 생후 2일째 시행한 뇌 자기공명영상에서 대부분의 뇌이랑없음(agyria)과 일부 큰뇌이랑(pachygyria)이 복합된 형태의 제1형 뇌이랑없음증(lissencephaly type 1)으로 진단되었고 피질하 부위(subcortical cortex)가 두꺼워져 있고 한 층은 백질 내에 있는 이중피질(double cortex)을 보였다. 소뇌 및 뇌량의 형성 부전과 제4뇌실의 확장이 있었다. 시방선(optic radiation) 및 방사관(central corona radiata)으로의 수초화가 결여되어 있었고 왼쪽 내이의 기형 및 삼출액 소견이 있었다(Fig. 3).

환아는 스스로 눈을 뜨지 못하였고 눈을 벌려 보았을 때 각막의 색깔이 혼탁하여 안과에 의뢰하였다. 양안 공막은 푸른 빛을 띠고 있었으며 얇아진 소견을 보였다. 양안 각막은 경도의 부종이 있었다. 양안 홍채는 상비 측에 일부 남아 있었으나 이측과 하측에는 결손되어 있었다. 수정체는 하측으로 편위되어 있었다. 안저 검사상 우안에 시신경 유두 결손과 맥락막 결손, 좌안에 시신경 유두 결손이 관찰되었다(Figs. 4, 5). 안축장 길이는 우안 17.81 mm, 좌안 17.64 mm로 측정되었으며 각막두께는 우안 780  $\mu$ m, 좌안 810  $\mu$ m로 관찰되었다.

염색체검사에서는 수적, 구조적 이상이 발견되지 않았으며 밀러-디커 증후군(Miller-Dieker syndrome)을 의심하여 형광 동소교잡반응(fluorescence in situ hybridization, FISH) 검사를 시행한 결과 17p13.3 부위의 미세 결실은 발견되지 않았으며 유전자 미세배열(DNA microarray)에서도 이상이 발견되지



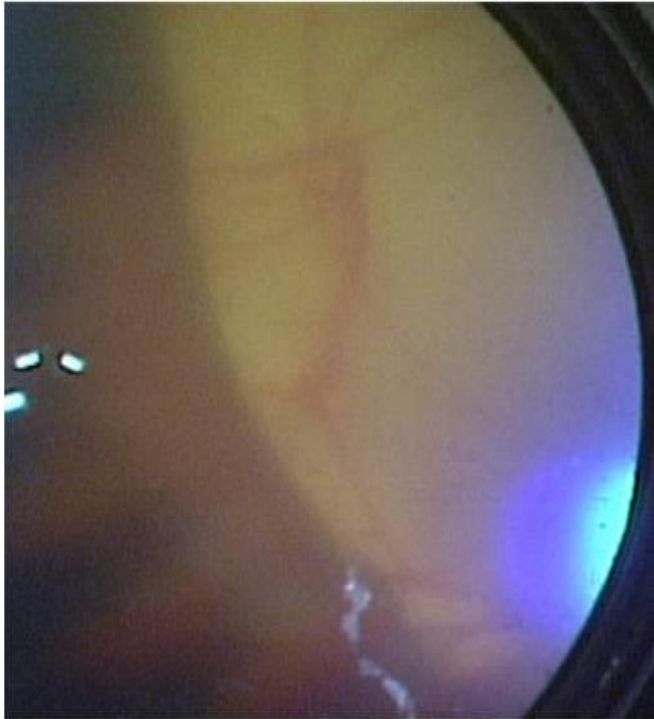
**Fig. 4.** The patient's anterior segment image showing iris hypoplasia, about 40% of iris remnants with microcornea and inferiorly subluxated lens.

않았다. 대뇌 이중피질, 소뇌와 뇌량의 형성부전 등이 동반되어 있어 추가적인 유전자검사를 시행하고자 하였지만 보호자가 경제적인 이유로 검사를 강하게 거부하여 시행할 수 없었다.

동반 기형을 확인하기 위한 복부 초음파, 심장 초음파, 청력검사는 모두 정상이었다.

**치료 및 경과:** 환아는 한달 여의 입원 기간 동안 경련 발작이 없었으며 활력징후는 계속 양호하였다. 수유시 흡인 가능성이 높아 경관 영양을 유지한 채 퇴원하였으며 퇴원 후 보호자가 정기적으로 가래를 흡입할 수 있도록 교육하였다. 생후 2개월까지 특별한 문제 없이 잘 지내다가 타 지역으로 이사가면서 추적관





**Fig. 5.** The patient's fundus image showing optic disc coloboma. The disc shows a discrete, focal, glistening, white bowl-shaped excavation.

찰이 종료되었다.

## 고찰

대뇌피질을 형성하는데 있어서 신경세포의 이주과정은 아주 중요한 역할을 한다. 태아기 초기에 뇌의 각 위치에서 유사분열을 마친 신경아세포들은 피질에서 뇌실 사이에 총 6개로 이루어지는 층으로 이동하는데, 이 과정에서 문제가 생기면 층이 4개로 이루어지게 되며 뇌의 주름 또는 열구가 상실되거나 부족하게 형성되어 뇌이랑없음(agryria)이나 큰뇌이랑(pachygyria), 또는 복합되어 있는 형태의 대뇌피질이 만들어진다.<sup>1,2</sup>

뇌이랑없음증은 2가지의 주요 아형으로 분류할 수 있는데, 제 1형 뇌이랑없음증 또는 전형적인 뇌이랑없음증은 뇌의 주름이 만들어지지 않거나, 두껍게 만들어져 외관상 대뇌 바깥 부분이 편평하게 보인다. 발생과 연관된 유전자로는 *LIS1*, *DCX*, *TUBA1A*가 대부분의 경우를 차지하며, *RELN*, *VLDLR*의 돌연변이와 *ARX*의 돌연변이가 각각 소뇌와 뇌량의 형성부전과 관련이 있는 것으로 알려져 있다.<sup>1-4</sup>

가장 흔하게 뇌이랑없음증을 유발하는 *LIS1*은 17p13.3에 위치하며 신경세포의 이주에 중요한 역할을 하는 45 kDa의 단백질

인 PAFAH1B1 (platelet-activating factor acetylhydrolase 1B  $\alpha$  subunit)을 암호화한다.<sup>2</sup> *LIS1* 유전자가 위치하는 염색체 17p13.3 부위의 미세 결실 또는 유전자의 점돌연변이로 인해 단독적으로 뇌이랑없음증이 발생하는 것을 일반적으로 뇌이랑없음증(isolated lissencephaly sequence)이라 하며,<sup>2</sup> 염색체의 결실이 발생할 때 *LIS1* 유전자뿐만 아니라 *YMHAE*, *CRK* 등 인근 유전자의 결실이 함께 생기면서 특징적인 안면기형 등을 함께 나타내는 경우를 밀러-디커 증후군(Miller-Dieker syndrome)이라 한다.<sup>1,2</sup> 국내에서는 뇌이랑없음증 중에서 주로 밀러-디커 증후군에 관한 보고들이 있다.<sup>10,11</sup> 본 증례에서도 뇌 자기공명영상에서 제1형 뇌이랑없음증 소견을 보였고 특징적인 안면기형이 동반되어 있어 가장 먼저 밀러-디커 증후군을 의심하였다.

Xq22.3-q23에 위치하는 *double-cortin (DCX)* 유전자의 돌연변이는 뇌이랑없음증과 함께 대뇌피질이 이중 층으로 되어있고 그중 한 층이 백질에 위치하는 피질하 밴드 전위(subcortical band heterotopia)를 일으킨다. 주로 여성에서 나타나며 정상적인 대립 유전자가 비활성화되고 돌연변이 유전자가 활성화되었을 때 나타난다. 남성에서는 드물게 발생하며, 이 경우 주로 전형적인 뇌이랑없음증으로 나타난다.<sup>1,12</sup> 본 증례에서도 뇌 자기공명영상에서 이러한 피질 하 밴드 전위 소견이 명확히 보였고 환자의 성별이 여성이었기 때문에, *DCX* 유전자의 변이 가능성이 있다고 생각된다.

*TUBA1A (tubulin  $\alpha$  1A)* 유전자는 특이 단백질합물질과의 상호작용을 통해 신경세포의 이주과정에 영향을 미치는데, *TUBA1A*가 위치하는 12q12-q14의 미세 결실 또는 돌연변이가 생기는 경우 전형적인 뇌이랑없음증이 발생하게 된다.<sup>1,2</sup>

이외에도 중등도의 소뇌형성부전을 동반한 뇌이랑없음증과 연관된 유전자로 7q22에 위치한 *RELN*, 9p24에 위치한 *VLDLR*이 있으며,<sup>3</sup> Xp22.13에 위치한 *ARX* 유전자의 변이는 뇌량의 부분적 또는 완전 무형성을 동반한 뇌이랑없음증을 유발할 수 있다.<sup>4</sup> 본 증례에서는 중등도는 아니었으나 소뇌 및 뇌량의 형성부전도 동반되어 있었으므로, 이러한 유전자들의 변이도 모두 가능성이 있다고 볼 수 있다.

제2형 뇌이랑없음증은 제1형과 반대로 신경세포의 이동이 적절한 시기에 중지되지 않아 과하게 이루어져 발생하는 것으로 보이며, 뇌 피질이 두껍고 표면이 울퉁불퉁한 조약돌 모양(cobble stone cortical malformation)을 나타낸다.<sup>5</sup> 소뇌나 뇌량의 형성부전 및 수두증 등이 동반될 수 있으며, 선천성 근이영양증 및 눈의 기형과 동반되는 증후군들로 워커-워버그 증후군(Walker-Warburg syndrome), 근육-눈-뇌 병(Muscle-Eye-Brain disease), 후쿠야마 선천 근이영양증(Fukuyama congenital muscular dystrophy) 등이 있으며 모두 상염색체 열성

으로 유전된다.<sup>5-7</sup>

환아는 제1형 뇌이랑없음증이지만 주로 제2형 뇌이랑없음증에서 동반된다고 알려진 눈의 이상 소견을 보였는데, 양안의 무홍채증, 각막 혼탁, 소각막증 및 시신경 유두 결손이 있었다.

무홍채증은 다양한 정도의 홍채 형성 저하와 함께 각막혼탁, 백내장, 녹내장, 황반형성저하증, 눈떨림 등 다양한 안질환을 동반하는 질환이다.<sup>13</sup> 50,000명 중 한 명의 유병률을 가지고 있으며 *PAX6* 유전자의 변이가 원인으로 알려져 있다. 보통 양안성이며 각막의 혼탁은 각막윤부줄기세포 결손에 의해 발생한다. 수정체 편위가 동반될 수 있으며, 수정체 편위가 있을 경우 녹내장이 동반되는 경우가 많다.<sup>14</sup> 시신경 유두 결손은 12,000명 중 한 명의 유병률을 가지고 있으며 단안성 또는 양안성으로 존재한다. 시력은 정상부터 실명에 이르기까지 다양하며 망막, 맥락막, 홍채의 결손과 동반되는 경우가 많다. 수정 2개월 이내의 배아시기에 틈새(fissure)의 불완전한 문합으로 인해 발생하는 것으로 알려져 있다. 눈의 결손이 있을 때, 심혈관계, 중추신경계, 피부, 소화기, 비뇨생식기, 인후, 근육계통의 이상이 동반될 수 있다.<sup>15</sup> 본 환아의 경우 수정체 편위도 동반되어 있었으며 양안의 각막 부종이 관찰되는 것으로 미루어 보아 양안의 선천 녹내장 역시 동반되어 있을 것으로 추정된다. 시신경유두결손으로 인해 녹내장에서 특징적으로 관찰되는 시신경유두비 증가 등을 관찰하기 어려웠으며 안압 측정의 기록이 없어 확진하지는 못하였다. 시신경유두결손의 경우 시력이 다양하게 보고되고 있으나 무홍채증의 경우 시력이 6/30 또는 그 이하로 저하되는 경우가 대부분이며 양안 각막 부종에 의한 각막 혼탁 소견 역시 관찰되고 있어 시력 예후는 좋지 않다. 수정체 편위로 인한 시력 저하도 예상된다.

일반적으로 뇌이랑없음증은 수유 곤란과 삼킴에 문제가 있다. 본 증례에서도 동일한 증상이 있었고 특징적으로 일부 뇌신경 마비 증상에 관찰되었다. 환아가 울 때 얼굴의 오른쪽 이마와 눈 주변에는 주름이 생기지 않았고 동측 입술도 움직이지 않아 오른쪽 7번 뇌신경(facial nerve)의 마비 소견을 보였다. 분유를 제대로 삼키지 못하였으나 삼킴근육과 구역반사가 정상인 것으로 보아, 9번 뇌신경(glossopharyngeal nerve)과 10번 뇌신경(vagus nerve)의 편측 마비 또는 부분적 마비가 의심되었다. 출생 직후부터 지속적으로 많았던 인후두 부위의 분비물도 이와 연관이 있을 것으로 생각된다. 또한 오른쪽 안구가 안쪽으로 편위되어 있어 오른쪽 6번 뇌신경(abducens nerve)의 마비도 있는 것으로 생각된다.

뇌이랑없음증의 증상은 기형의 종류와 정도에 따라 차이가 나는데, 거의 모든 환자에서 경련과 정신 발달 지연이 나타나며 소두증 및 자궁내 성장 지연이 흔하고 저체중, 근긴장도 저하 또

는 강직 등의 문제가 출생 시부터 있는 경우가 많다. 신경학적인 문제 이외에도 영아기에 흡인성 폐렴이나 감염 등으로 사망하는 경우가 많으므로 보존적인 치료에 의하여 생명을 연장시키고 삶의 질을 높이는 것이 중요하다.<sup>8,9</sup> 경련은 출생 수개월 내에 하는 경우가 많으며 영아연축 및 간질 중첩증 등이 발생할 경우 난치성 경련으로 진행할 가능성이 매우 높다.<sup>9,16</sup> 국내에서는 2008년 밀러-디커 증후군(Miller-Dieker syndrome)으로 진단 받은 후 영아연축 및 레녹스-가스토 증후군(Lennox-Gastaut syndrome)이 있는 환아에게 약물치료를 지속하였으나 치료에 반응이 좋지 않은 8세 생존아를 보고한 바 있다.<sup>11</sup>

본 증례의 경우 연하 장애와 함께 무홍채증, 소각막증, 시신경 유두 결손 등의 안기형과 왼쪽 내이 형성 부전 등이 동반되어 생존할 경우 삶의 질은 더욱 떨어질 것으로 생각되며, 앞으로 발생할 가능성이 높은 경련 등에도 대비를 해야 할 것으로 생각한다. 또한 본 증례처럼 두개골 조기 유합이 동반된 경우 적절한 시기에 수술을 고려하여야 한다.

뇌이랑없음증의 진단을 위해 가장 기본적으로 영상학적인 검사를 시행하게 되는데, 결손의 정도가 심할 경우, 임신 후기 산전 초음파를 통해 진단하는 것이 가능하며, 특히 제2형 뇌이랑없음증과 관련된 워커-와버그 증후군(Walker-Warburg syndrome) 등은 산전 초음파에서 뇌실비대가 나타나는 경우가 많으므로 조기진단에 도움을 준다.<sup>7,17</sup> 뇌 자기공명영상은 가장 유용한 검사로, 뇌이랑없음증의 정도, 대뇌 피질의 구성뿐만 아니라 소뇌, 뇌간, 뇌량 등의 동반 기형을 함께 볼 수 있다.<sup>17</sup> 영상학적 검사에서 1차적으로 진단이 되면, 동반 기형이나 증상 유무에 따라 의심되는 유전자 변이에 대하여 유전학적인 검사를 시행하여 동반 증후군 등을 확진할 수 있다. *LIS1* 유전자의 결실 및 점돌연변이는 FISH, multiplex ligation-dependent probe amplification, DNA 염기서열분석 등을 통해 발견할 수 있고 *DCX* 유전자의 돌연변이를 알기 위하여 전체 엑솜 염기서열분석(whole exome sequencing)을 시행할 수 있다.<sup>18,19</sup> 유전학적으로 확진이 된 경우에는, 추후 다음 아이를 임신하였을 때 산전 초음파 및 양수검사 등을 통한 염색체검사로 빠른 진단을 할 수 있도록 해야 한다.<sup>20</sup>

본 증례의 경우 영상학적인 검사에서 대뇌가 매우 편평하게 보이는 전형적인 제1형 뇌이랑없음증이었지만 동반 증후군을 진단함에 있어서 전형적인 기준에서 벗어나 어려움이 있었다. 제1형 뇌이랑없음증에서는 대부분 근긴장 저하가 동반되는데 본 증례의 경우 반복적인 검사에서 근긴장도는 정상이었다. 하지만 뇌신경 마비와 함께 특이한 안면 기형을 동반하고 있어 가장 먼저 밀러-디커 증후군을 의심하였고 FISH 및 유전자 미세배열(DNA microarray) 검사를 시행하였지만 17p13.3 부위의

미세 결실이 관찰되지 않았다. 뇌이랑없음증과 동반되어 있는 다른 이상 소견으로 대뇌피질의 이중층, 소뇌와 뇌량의 형성부전 등이 있었기 때문에 추가적인 검사로 *DCX*, *RELN*, *VLDLR* 및 *ARX* 유전자 등의 변이 여부를 알기 위한 전체 엑솜 염기서열 분석 등이 필요할 것으로 생각된다. 또한 무홍채증, 소각막증, 시신경 유두 결손 등의 안구 이상을 동반하였지만, 뇌 자기공명 영상에서 제2형 뇌이랑없음증의 소견이 없었으므로 제1형 뇌이랑없음증의 특수한 경우로 보는 것이 맞다고 생각한다.

저자들은 제1형 뇌이랑없음증에서 뇌의 다른 이상 외에 선천성 무홍채증, 소각막증, 시신경 유두 결손 등의 안구 이상과 뇌신경 마비가 동반된 사례가 매우 드물어 이를 보고하는 바이다.

## References

- 1) Kerjan G, Gleeson JG. Genetic mechanisms underlying abnormal neuronal migration in classical lissencephaly. *Trends Genet* 2007;23:623-30.
- 2) Cardoso C, Leventer RJ, Matsumoto N, Kuc JA, Ramocki MB, Mewborn SK, et al. The location and type of mutation predict malformation severity in isolated lissencephaly caused by abnormalities within the LIS1 gene. *Hum Mol Genet* 2000;9:3019-28.
- 3) Hong SE, Shugart YY, Huang DT, Shahwan SA, Grant PE, Hourihane JO, et al. Autosomal recessive lissencephaly with cerebellar hypoplasia is associated with human RELN mutations. *Nat Genet* 2000;26:93-6.
- 4) Riocourt G, Poirier K, Rakić S, Parnavelas JG, Chelly J. The role of ARX in cortical development. *Eur J Neurosci* 2006;23:869-76.
- 5) Squier MV. Development of the cortical dysplasia of type II lissencephaly. *Neuropathol Appl Neurobiol* 1993;19:209-13.
- 6) Santavuori P, Somer H, Sainio K, Rapola J, Kruus S, Nikitin T, et al. Muscle-eye-brain disease (MEB). *Brain Dev* 1989;11:147-53.
- 7) Kimura S, Sasaki Y, Kobayashi T, Ohtsuki N, Tanaka Y, Hara M, et al. Fukuyama-type congenital muscular dystrophy and the Walker-Warburg syndrome. *Brain Dev* 1993;15:182-91.
- 8) Dobyns WB. The clinical patterns and molecular genetics of lissencephaly and subcortical band heterotopia. *Epilepsia* 2010;51 Suppl 1:5-9.
- 9) de Rijk-van Anel JF, Arts WFM, Barth PG, Loonen MCB. Diagnostic features and clinical signs of 21 patients with lissencephaly type 1. *Dev Med Child Neurol* 1990;32:707-17.
- 10) Cho GJ, Oh MJ, Kwon JA, Kim KA, Lee KJ, Hur JY, et al. A case report of Miller-Dieker syndrome. *Korean J Perinatol* 2005;16:181-6.
- 11) Na JM, Park CH, Yoo EJ, Jung K, Kim KS, Kim YW, et al. A case of Miller-Dieker syndrome with infantile spasm and Lennox-Gastaut syndrome. *J Korean Child Neurol Soc* 2008;16:86-91.
- 12) Gleeson JG, Allen KM, Fox JW, Lamperti ED, Berkovic S, Scheffer I, et al. Doublecortin, a brain-specific gene mutated in human X-linked lissencephaly and double cortex syndrome, encodes a putative signaling protein. *Cell* 1998;92:63-72.
- 13) Shaw MW, Falls HF, Neel JV. Congenital aniridia. *Am J Hum Genet* 1960;12(4 Pt 1):389-415.
- 14) Hoyt CS, Taylor D. Pediatric ophthalmology and strabismus. 4th ed. London: Saunders Ltd, 2013:304-6.
- 15) Nelson LB, Olitsky SE. Harley's pediatric ophthalmology. 6th ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins, 2014:323-5.
- 16) Gastaut H, Pinsard N, Raynaud CH, Aicardi J, Zifkin B. Lissencephaly (agyria-pachygyria): clinical findings and serial EEG studies. *Dev Med Child Neurol* 1987;29:167-80.
- 17) Ghai S, Fong KW, Toi A, Chitayat D, Pantazi S, Blaser S. Prenatal US and MR imaging findings of lissencephaly: review of fetal cerebral sulcal development. *Radiographics* 2006;26:389-405.
- 18) Pilz DT, Dalton A, Long A, Jaspan T, Maltby EL, Quarrell OW. Detecting deletions in the critical region for lissencephaly on 17p13.3 using fluorescent in situ hybridisation and a PCR assay identifying a dinucleotide repeat polymorphism. *J Med Genet* 1995;32:275-8.
- 19) Choi M, Scholl UI, Ji W, Liu T, Tikhonova IR, Zumbo P, et al. Genetic diagnosis by whole exome capture and massively parallel DNA sequencing. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2009;106:19096-101.
- 20) Saltzman DH, Krauss CM, Goldman JM, Benacerraf BR. Prenatal diagnosis of lissencephaly. *Prenat Diagn* 1991;11:139-43.