

Alagille 증후군의 1예

인하대병원 핵의학과, 인제대학교 부산백병원 소아외과¹, 해부병리과²

김성은 · 최원식 · 전용순¹ · 윤혜경²

A Case of Alagille's Syndrome

Sungeun Kim, M.D., Wonsick Choe, M.D., M.P.H., Yong-Soon Chun, M.D.¹
and Hye Kyung Yoon, M.D.²

*Department of Nuclear Medicine, Inha University Hospital and Departments of Pediatric Surgery¹
and Anatomic Pathology², Inje University Pusan Paik Hospital, South Korea*

Abstract

This is a case report of a 5-month-old male who was brought in to hospital for evaluation of jaundice from birth. The baby had a history of ileal atresia operated 2 days after birth. At the age of one month, Tc-99m DISIDA hepatobiliary scintigraphy was performed at other hospital and reported to show good hepatic uptake of the tracer but no uptake in the biliary tree, gall bladder, or intestine for 24 hours post injection. He was judged to have biliary atresia. However, subsequent exploratory laparotomy revealed that the hepatobiliary tree appeared intact and that there was a gall bladder. Additionally, the patient had central aorto-pulmonary shunt for the right ventricular septal defect with pulmonary stenosis of a peripheral type at the age of 4 months. The second hepatobiliary scintigraphy was performed on admission at the age of 5 months, showing a gall bladder but no intestinal uptake up to 24 hours. Retrospectively, the histological specimen of the liver obtained at the exploratory laparotomy was re-evaluated, and by the histological findings coupled with clinical data, arteriohepatic dysplasia (Alagille's syndrome) was diagnosed. In this report, we emphasize the diagnostic limitation of hepatobiliary scintigraphy and the importance of overall clinical and histologic evaluation in a case of Alagille's syndrome. (**Korean J Nucl Med 2000;34:154-158**)

Key Words: Hepatobiliary scintigraphy, Alagilles syndrome, Biliary atresia, Tc-99m DISIDA

서 론

Corresponding author: Wonsick Choe, M.D., Nuclear Medicine, Inha University Hospital, Incheon, 400-103, South Korea
Tel: 82-32-890-3160 FAX: 82-32-890-3164
E-mail: wchoe@inha.ac.kr

※ 본 증례보고는 1998년 인하대교내연구비 지원을 받았음.

간담도 신티그라피는 황달의 원인 중 간내 질환과 간외 담도 폐쇄의 감별에 중요하다.

특히 신생아나 어린 영아에서 초음파 검사로 형

태학적 변화가 아직 나타나지 않는 경우의 진단에 매우 유용하다.¹⁾

저자들은 고 빌리루빈 혈증과 폐쇄성 황달을 보여 간담도 신티그라피가 진단에 필요한 환자 1명을 경험하였다. 간담도 신티그라피는 생후 1개월과 5개월 두 차례에 걸쳐 시행되었다. 생후 1개월째 시행한 간담도 신티그라피에서 담낭, 담도 및 장관이 보이지 않아 한때 간의 담도 폐쇄증을 의심하였으나 5개월째 시행한 신티그라피에서 담도 및 장관은 보이지 않았지만 담낭이 보였고, 임상 소견 및 조직병리 소견 등에 의해 동맥간 이형성증(Arterio-hepatic dysplasia, Alagille 증후군)으로 진단되었다. 이에 저자들은 이 드문 질환을 진단하는데 있어

간담도 신티그라피의 제한점을 인식하고, 임상 및 병리소견 등 환자 전체 평가의 중요성을 강조하고자 처음으로 본 학회지에 보고하는 바이다.

증 례

5개월 된 남아로 출생시부터 지속되는 황달의 원인을 알고자 내원하였다.

이 환아는 생후 2일째 공장 폐쇄로 타 병원에서 절제 문합술을 시행 받은 바 있다. 그 후 지속적으로 진행되는 황달 및 회백색의 변과 함께 간 효소, 알칼리성 인산화 효소, 빌리루빈의 상승이 있고 간담도 신티그라피 상 간실질의 섭취는 정상이나 24

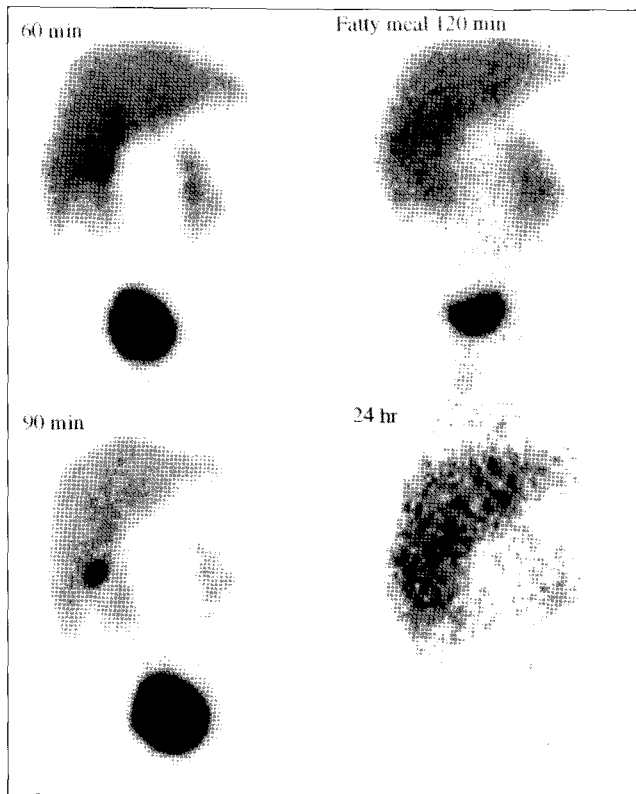


Fig. 1. Hepatobiliary scintigraphy reveals prompt homogeneous hepatic uptake and a gall bladder at 60 minutes that is emptied after fatty meal given at 120 minutes. There is no intestinal uptake at 90 and 120 minutes. The 24-hour delayed image shows persistent hepatic uptake but continuously no intestinal uptake. Additionally, there was faint blood pool uptake in the heart (not shown) and persistent renal uptake.

시간까지 담관, 담낭, 소장외 방사능이 보이지 않아 담도 폐쇄증이 의심되어 생후 1개월 쯤 재복하였다. 그러나 수술 시 담낭과 담도 형성이 확인되어 처치 없이 그대로 봉합하였다. 생후 4개월 쯤 심실 중격 결손이 있는 폐동맥 협착으로 중심 대동맥-폐 우회술을 받았다. 환자의 가족력에 특이사항은 없었다.

본원 내원 진찰 시 피부색과 안구 공막은 노랗게 되어 있었고, 복부는 약간 팽만되어 있었으나 간과 비장은 촉진되지 않았다. 얼굴 모양에 특이소견은 없었다. 혈청 생화학 검사에서 총 빌리루빈 374.5 IU/L (정상 참고치: 87.2-290.7 IU/L), 직접 빌리루빈 242.8 IU/L (정상 참고치: 29.1-87.2 IU/L), 알칼리성 인산화효소 913 IU/L (정상 참고치: 30-120 IU/L), AST 864 IU/L (정상 참고치: 29.1-87.2 IU/L), ALT 1 154 IU/L (정상 참고치: 29.1-87.2 IU/L), γ -glutamyl transpeptidase (GGT) 67 IU/L (정상 참고치: 29.1-87.2 IU/L), 콜레스테롤 5.8 IU/L (정상 참고치: 3.4- 6.5 IU/L) 였고, 간염 바이러스 표지자 검사에서 B형 간염 바이러스 항원과 항체, C형 간염 바이러스 항체 모두 음성이었으며, TORCH 검사, 알파 항 트립신 항체도 음성이었다.

복부 초음파 검사에서 총담관과 간내 담관의 확장은 관찰되지 않았고 담낭은 수축되어 있었고, 단순 X-선 검사에서 골격계 이상소견은 관찰되지 않았다. 간담도 신티그라피를 시행하였는데 감마 카메라 (Orbiter, Siemens)를 사용하여 Tc-99m DISIDA 74 MBq (2 mCi)을 정맥 주사한 후 5분에 전, 후면상, 30분 전면상, 60분 전, 후, 우측면상, 90분 전면상, 지방식 후 120분 전면상과 240분과 24시간 지연 영상을 얻었다. 간담도 신티그라피 소견은 균일한 간 섭취가 신속히 나타나고 60분에 담낭이 보였고 120분에 지방식 투여 후 담낭의 방사능은 사라졌으나 소장은 보이지 않았다. 24시간 지연 영상에서 간 섭취는 제거되지 않았으며 소장의 방사능은 나타나지 않았다. 또한 심장 혈액 풀 방사능이 약하지만 지속적으로 보였다(Fig. 1).

생후 1개월째 타병원에서 개복술 시행 후 얻은 췌기 생검 간조직의 병리 소견을 재검토해 본 결과, 간 소엽의 구조는 유지되어 있으나 말초부의 문맥이 다소 위축되어 있었으며, 간 문맥내 혈관들은 관

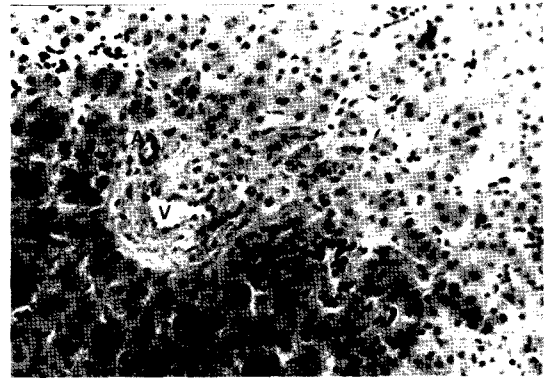


Fig. 2. Photomicrograph depicts that a portal tract shows a vein (V) and an artery (A) but no bile duct, and that there are hematopoietic cell aggregates in the hepatic lobules (Hematoxylin & Eosin, $\times 100$).

찰되지만 담관은 없거나 1-2개로 감소되어 있었다. 간 실질에서는 담즙 정체, 골수 외 조혈 및 일부 간세포의 거대세포 형성 소견이 동반되어 있고 담관을 둘러싼 단핵세포들의 염증성 침윤이 있었다 (Fig. 2). 염색체 검사는 시행하지 않았다.

이상의 임상 소견, 병력, 조직 소견을 종합하여 Alagille 증후군으로 진단하고 대증 치료를 중용 하였으나, 환자는 다시 내원하지 않았다.

고 찰

신생아에서 담즙 정체 소견이 있을 때 감별해야 할 질환들로 간의 담도 폐쇄증과 간내 담도 형성 부전 또는 대사성, 바이러스에 의한 간내 질환 등이 있다. Alagille 증후군은 이 중 간내 담도 형성 부전에 의한 질환으로 간내 담도 저형성, 동맥간 이형성 증 등으로 불리우며 여러 기관에 이상이 있는 질환이다.²⁾ 소엽 간담관의 수가 감소하는 질환은 증후군과 비증후군적 질환으로 나누어진다. 비증후군적 질환은 Alpha-1-antitrypsin 결핍같은 대사성 질환, Down 증후군같은 염색체 이상 질환, 감염 질환, 이식 대 숙주 질환 같은 면역 질환 등이 있고, 증후군적 질환이 바로 Alagille 증후군이다.³⁾ 이 질환은 만성적 담즙울체, 주로 말초 폐동맥 협착이 있는 선천성 심질환, 나비모양의 척추 기형, 눈의 후방 태

생활 등을 동반하며 돌출된 이마, 양안 격리증과 일물 안구, 작고 뾰족한 턱, 안장모양 혹은 편평한 콧등 등의 특징적인 얼굴 모양을 나타내고, 염색체 20번 단완이 결손 되어 있는 상염색체 우성으로 유전한다.^{4,5)} 환자가 처음 본 병원에 내원 시 Alagille 증후군일 가능성이 크지 않다고 여겨 눈의 후방태생환 등에 관한 자세한 진찰은 간과되었을 가능성이 있으며 Alagille 증후군의 초기현상으로 보일 수 있는 GGT와 콜레스테롤의 상승도 보이지 않는 것으로 보아 본 증례의 환아는 질환의 초기를 지나서 내원한 것으로 생각된다.

간의 조직병리 소견은 앞서 언급한 대로 소엽 간담관이 불충분 하거나 결여되며 경변증이 없는 담세관의 담즙울체와⁶⁾ 담관을 둘러싼 단핵세포들의 염증성 침윤이다.⁷⁾ 이 질환의 흥미로운 점의 하나로 소엽 간담관이 진행성으로 소실된다는 점인데^{8,9)} 소엽 간담관의 부족함이 이 질환의 전형적인 소견이나 초기 생검에서는 나타나지 않을 수도 있다.

간담도 신티그라피 소견은, 보고된 한 예에 의하면 간 말초부위는 지속적인 방사능 정체를 나타내며 중앙부는 정상적인 제거를 보인다. 즉 지연 영상에서 열소인 주변부가 광 결손 중심부를 둘러싸는 소견을 보이고 담낭과 소장은 신속히 관찰되며 간외 담도는 통해있는 소견을 나타낸다.¹⁰⁾ 또 다른 보고에서는 심장 혈액 풀 방사능제거가 지연되고 간 실질질의 섭취는 고르나, 지연영상에서 간, 담낭의 방사능 정체가 지속적으로 관찰되고, 소장의 방사능은 보이지 않았으나 지방식 투여 후에는 관찰되었다.⁶⁾ 국내에 보고된 예에서도 간 섭취는 정상이었으나 담관 내로 배출이 지연되었으나 십이지장까지 분비 되었다.¹¹⁾

본 환아는 생후 1개월 개복시에 담낭과 간외 담도의 형성이 육안적으로 확인되었고 수술중 담관 조영술상 십이지장으로 담즙의 배액이 잘 되었다. 그 후 두 번의 간담도 신티그라피를 시행하였는데 생후 1개월에 시행한 첫번째 검사에서 담낭과 소장의 방사능이 보이지 않아 담도 폐쇄증으로 오인되었으며 5개월에 시행한 두번째 검사에서 담낭의 방사능은 보였으나 간 실질질의 정체가 지방식 투여 후에도 지속되었고 담낭의 방사능이 사라진 후에도

소장의 방사능은 24시간 지연 영상에서 관찰되지 않았다. 컴퓨터 영상에서 배후 방사능을 상향조절해 보았으나 소장의 방사능이 보이지 않아서 담도 폐쇄증과의 혼동이 있었다. 담도 폐쇄증의 경우 대부분에서 담낭이 발생되지 않거나 크기가 작아서 간담도 신티그라피상 담낭의 방사능이 보이지 않을 뿐 아니라 소장의 방사능도 관찰되지 않는다. 그러나 드물게 담낭의 방사능이 관찰되는 경우가 있기도 하여 담낭의 방사능 섭취가 나타나는 사실만으로는 담도 폐쇄증을 완전히 배제할 수 없다.¹²⁾

Alagille 증후군에서는 대부분 담낭의 방사능이 보이고 소장의 방사능도 지방식 전과 후에서 관찰됨이 보고되었다.⁶⁾ 그러나 간내·외 담도 모두 형성부전이 동반될 수 있는 점을 고려해 보면¹³⁾ 본 증례에서 24시간까지도 소장의 방사능이 관찰되지 않았을 가능성이 있고, 또 한편으로는 소장의 방사능이 실제로 있기는 하지만 신티그라피 해상력 이하의 매우 약한 것이거나 또는 배설이 매우 지연되었기 때문일 수도 있다.

결국 Alagille 증후군의 간담도 신티그라피 소견은 다양하고 담도 폐쇄증, 특히 간외 담도 폐쇄증과 유사하기도 하여 담낭과 소장의 방사능의 유무로 두 질환을 감별하는 것은 매우 어렵다.¹⁴⁾ 실제 Tolia 등¹⁵⁾의 보고에서도 Alagille 증후군으로 진단되었던 환자들 모두 간담도 신티그라피상에서는 담도 폐쇄증의 소견을 나타내었다.¹⁵⁾

Summerville 등¹⁶⁾이 보고 한 한 증례(case 1)에서는 본 증례와 비슷하게 생후 9주째의 처음 간담도 신티그라피에는 담낭이 안 보이다가 7세 때에는 보였는데 이와 같은 소견은 환자가 자라면서 담즙 정체가 호전되었기 때문이라고 언급하고 있다. 또한 그들은 간담도 신티그라피가 신생아 시기에 담도 폐쇄증과 Alagille 증후군을 구별하는데 별로 유용하지 않아 보인다고 했고¹⁶⁾ 저자들도 본 증례 경험을 통해 이에 동의한다.

Alagille 증후군의 치료는 대증적으로 저지방, 고단백식이와 비타민보충, 그리고 소양증과 황달에는 cholestyramine, phenobarbital 등이 도움이 된다. 예후는 적절한 식이요법과 출혈, 골절 등의 외상을 피하면 비교적 좋은 편이다.¹⁷⁾ 하지만 간외 담도계

의 이상이 있으면 카사이 수술을 받기도 하는데, 실제로 Alagille 증후군이 악화되어 간 이식술까지 받은 환자들을 조사해 본 결과 수술 후에 오히려 질병이 빨리 진행되었다는 보고가 있다.¹⁸⁾ 반면에 담도 폐쇄증은 조기에 수술을 시행해야 하는 질환이긴 하나 간담도 신티그라피만으로 담도 폐쇄를 판단해서는 안되며, 수술하면 오히려 병의 경과를 악화시킬 수도 있는 Alagille 증후군의 가능성을 완전히 배제하지 말아야 한다.

결국 Alagille 증후군의 간담도 신티그라피 소견은 다양하고 일정하지 않을 뿐 아니라 담도 폐쇄증과도 유사하여 병력, 임상 소견, 병리 소견들을 주의 깊게 살펴본 후 이 질환의 가능성을 제시할 수 있어야 하겠다.

참고문헌

- 1) 류진숙. 간 및 담도계. In: 고창순, editor. 핵의학 제2판. 서울: 고려의학; 1997. p. 473.
- 2) Balistreri WF. Cholestasis. In: Nelson WE, editor. *Textbook of Pediatrics*. 15th ed. Philadelphia: W.B. Saunders Company; 1996. p. 1134.
- 3) Piccoli DA, Witzleben CL. Disorders of the intrahepatic bile ducts. In: Walker WA, editor. *Pediatric gastrointestinal disease: pathophysiology, diagnosis, management*. 2nd ed. St. Louis: Mosby-Year Book; 1996. p. 1368.
- 4) Alagille D, Estrada A, Hadchouel M. Syndromic paucity of interlobular bile duct (Alagilles syndrome or arteriohepatic dysplasia): review of 80 cases. *J Pediatr* 1987;110:195-200.
- 5) Schmickel RD. Contiguous gene syndromes: a component of recognizable syndromes. *J Pediatr* 1986;109:231-41.
- 6) Balich S, Jarboe GL, Stevens JS. Alagilles syndrome new manifestations. *Clin Nucl Med* 1996;21:98-101.
- 7) Desmet VJ. The cholangiopathies. In: Suchy FJ, editor. *Liver disease in children*. 1st ed. St. Louis: Mosby-Year Book; 1994. p. 152.
- 8) Dahms BB, Petrelli M, Wyllie R, Henoch MS, Halpin TC, Morrison S, et al. Arteriohepatic dysplasia in infancy and childhood: a longitudinal study of six patients. *Hepatology* 1982;2: 350-8.
- 9) Levin SE, Zarvos P, Milner S, Schman A. Arteriohepatic dysplasia: association of liver disease with pulmonary arterial stenosis as well as facial and skeletal abnormalities. *Pediatrics* 1980;66:876-83.
- 10) Aburano T, Yokoyama K, Takayama T, Tonami N, Hisada K. Distinct hepatic retention of Tc-99m IDA in arteriohepatic dysplasia (Alagilles syndrome). *Clin Nucl Med* 1989;14:874-6.
- 11) Kim BE, Chang CI, Chung CY, Chi JG. A case of Alagille's syndrome. *Inje Medical J* 1995;16: 373-80.
- 12) OHara SM. Pediatric gastrointestinal nuclear imaging. *Radiol Clin North Am* 1996;34:845-62.
- 13) Kocoshis SA, Cottrill CM, OConnor WN, Haugh R, Johnson GL, Noonan JA. Congenital heart disease, butterfly vertebrae, and extrahepatic biliary atresia. *J Pediatr* 1981;99:436-9.
- 14) Heyman S, Kim CK. Neonatal hyperbilirubinemia. In: Murray IPC Ell PJ, editors. *Nuclear medicine in clinical diagnosis and treatment*. 1st ed. New York: Churchill Livingstone; 1994. p. 91.
- 15) Tolia V, Dubois RS, Kagalwalla A, Flemong S, Dua V. Comparison of radionuclear scintigraphy and liver biopsy in the evaluation of neonatal cholestasis. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 1986; 5:30-4.
- 16) Summerville DA, Marks M, Treves ST. Hepatobiliary scintigraphy in arteriohepatic dysplasia (Alagille's syndrome). *Pediatr Radiol* 1998;18: 32-4.
- 17) Bucavalas JC, Balistreri WF. The liver and bile ducts. In: Rudolph AM, editor. *Rudolphs Pediatrics*. 20th ed. Stamford: Appleton & Lange; 1996. p. 1147.
- 18) Marino IR, ChapChap P, Esquivel CO, Zetti G, Carone E, Borland L, et al. Liver transplantation for arteriohepatic dysplasia (Alagilles syndrome). *Transpl Int* 1992;5:61-4.