

선천성 양측 성대마비와 13번 염색체 장완 결실이 동반된 비증후군성 간내담도부족증 1례

인제대학교 의과대학 소아과학교실, ¹서울대학교 의과대학 병리학교실

정주영 · 이정수 · 김병의 · 최명재
박동철 · 김상우 · 강경훈¹

A Case of Nonsyndromic Intrahepatic Bile Duct Paucity with Congenital Bilateral Vocal Cord Paralysis and 13q Deletion

Ju Young Chung, M.D, Jeong Soo Lee, M.D., Byung Eoi Kim, M.D.
Myung Jai Choi, M.D., Dong Chul Park, M.D., Sang Woo Kim, M.D.
and Kyung Hoon Kang, M.D.¹

Department of Pediatrics, College of Medicine, Inje University, Seoul, Korea,
¹Department of Pathology, College of Medicine, Seoul National University, Seoul, Korea

Nonsyndromic intrahepatic bile duct paucity is known to be associated with several kinds of etiology such as infection, chromosomal anomaly, metabolic disease and idiopathic. We report a rare case of intrahepatic bile duct paucity with congenital bilateral vocal cord paralysis and 13q deletion. (J Korean Pediatr Gastroenterol Nutr 2001; 4: 108~112)

Key Words: Intrahepatic bile duct paucity, 13q deletion, Vocal cord paralysis

서 론

간내담도부족증은 소담관의 수가 줄어서 간문맥의 수에 대한 담관의 수의 비가 0.5 미만으로 감소되어 있는 경우에 진단하게 되며 이는 몇 가지의 특징적 임상증상에 의해 진단되는 Alagille 증후군과 특발성 또는 감염, 대사성 질환, 면역 이상 질환, 약물 등의 2차적 원인에 의한 비증후군성 간내

담도부족증으로 구별된다³⁾. 양측 성대마비는 신경학적, 선천성 심혈관질환, 특발성, 국소 손상 등의 다양한 원인에 의하며^{9~11)} 선천적인 천명과 무호흡, 청색증 등의 증상이 동반된다. 저자들은 출생 직후 시작된 청색증 및 천명음을 주소로 내원한 환아에서 양측 성대마비와 13번 염색체 장완 결실이 동반된 간내담도부족증 1례를 경험하여 문헌고찰과 함께 보고하는 바이다.

증 례

환 아: 문○○, 남아, 신생아

접수 : 2001년 3월 10일, 승인 : 2001년 3월 24일
책임저자 : 정주영, 137-707, 서울시 노원구 상계동 210
상계백병원 소아과
Tel: 02-950-1926, Fax: 02-951-1246

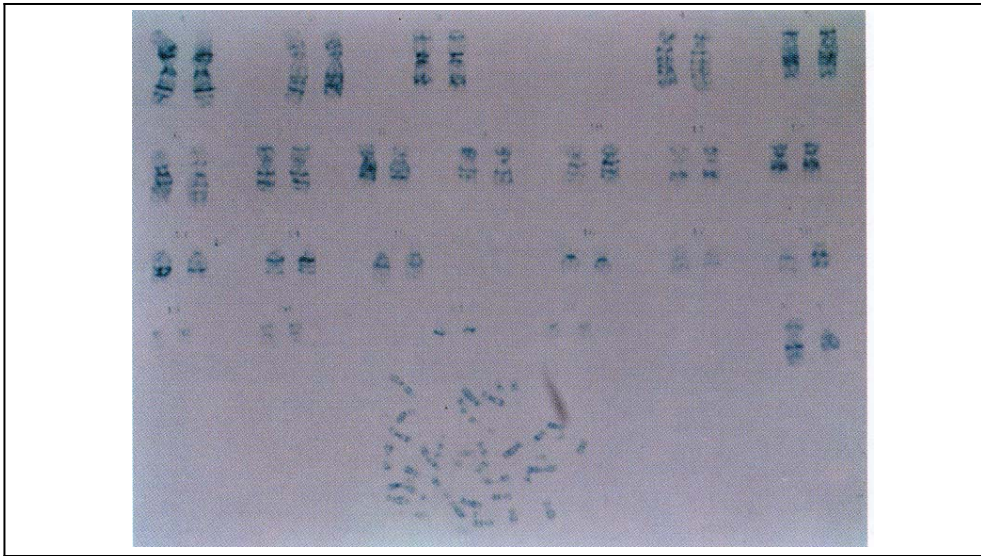


Fig. 1. Diagnosis of karyotype: 46, XY, del(13)(q21).

주소: 출생 후 청색증 및 천명

가족력 및 임신력: 첫째 아이며 만삭아로 정상 질식 분만하였다. 어머니의 나이는 30세, 아버지의 나이는 33세였으며 특기할 만한 가족력은 없었다. 임신 중 감염, 약물 투여, 방사선 조사 등의 기왕력은 없었다.

현병력: 환아는 개인의원에서 출생 직후 보이는 청색증과 천명음으로 본원 신생아 중환자실로 전원되었다.

이학적 소견: 입원당시 체온은 36.7°C, 맥박은 분당 120회, 호흡은 분당 50회였으며 체중은 2.81 kg, 신장 51 cm, 두위 34 cm, 흉위 31.5 cm이었다. 안면부위 및 사지의 특별한 기형은 관찰되지 않았다. 경한 흉부 함몰이 있고 청색증이 있었으며 흉부 청진상 심음은 규칙적이었으나 2/6의 수축기 심잡음이 좌흉골연 상부에서 청진 되었고 폐음은 약간 감소되어 있으나 수포음은 청진되지 않았다. 간장과 비장은 만져지지 않았으며 항문 및 비뇨 생식기는 정상이었다. 안과적 검사상 후태생환 및 기타 이상소견은 없었다.

검사소견: 입원당시 말초혈액 소견은 백혈구 13,300/mm³, 혈색소 11.7g/dl, 적혈구 용적치 37%,



Fig. 2. Laryngoscopy shows mild arytenoid swelling and paralysis of both vocal cords.

혈소판은 400,000/mm³이었다. 동맥혈액 가스 검사상 pH 7.32, pO₂ 64 mmHg, pCO₂ 38 mmHg, HCO₃ 19 mmol/L이었으며 혈청 전해질 검사는 정상이었다. 생화학적 검사상 혈청 총단백 5.6 gm/dl, 알부민 3.3 gm/dl, AST/ALT 54/12 IU, 총 혈청빌리루빈은 3.2 mg/dl이었다. 입원 14명일째 혈청 직접/간접

빌리루빈은 9.6/6.2 mg/dl이었고 갑상선 기능검사, 유기산 및 아미노산 대사이상 검사, α -1-antitrypsin 모두 정상이었다. 염색체 검사상 13번 장완의 결실(q21) 소견을 보였다(Fig. 1).

방사선 소견: 흉부 X선 소견에서 특이한 소견은 없었으며 골격 X선 검사 상 나비모양의 척추, 잠재 이분 척추 및 기타 골격계의 이상 소견은 관찰되지 않았다. 심장 초음파 소견에서 5.9 mm 크기의 심방중격(secundum type) 결손이 관찰되었다. 복부 초음파 소견에서 위축된 담낭이 보였으며 기타 복부 장기의 특별한 이상 소견은 없었다. DISIDA scan 검사상 간에서의 동위원소 섭취율이 현저히 감소되었으며 배출이 잘 되지 않는 양상을 보였다. 뇌 MRI 검사상 이상 소견은 없었다.

후두경검사: Arytenoid 연골의 경한 종창과 함께 양측 성대가 적절한 운동성을 보이지 않고 마비된 소견을 보였다(Fig. 2).

간 조직검사 소견: 문맥역에 hepatic artery와 portal vein은 보이지만 소엽간 담도가 보이지 않으며 간소엽 내에 현저한 canalicular 담즙정체가 관찰되고 때로는 문맥역의 limiting plate 가까이에 있는 담세관 내에서 담즙 plug가 관찰되며 또한 담즙을 탐식한 대식세포가 문맥역에서 관찰되었다. Stage 2/4에 해당하는 문맥역 주위의 섬유화가 관찰되었다(Fig. 3).

치료 및 경과: 환아는 지속되는 천명으로 시행한 후두경 검사상 양측 성대마비 소견을 보여 입원 12병일에 기관절개술을 시행하였다. 이후에 반복되는 세균성 폐렴 및 RSV 폐렴으로 항생제 치료 및 유지요법을 받았으며 입원 82병일에 퇴원하였으나 퇴원 5일만에 사망하였다.

고 찰

간내담도부족증은 MacMahon과 Thanhauser¹⁾에 의해 처음으로 기술되었고 이후 'hypoplasia of intrahepatic bile ducts', 'paucity of intrahepatic bile duct', 'intrahepatic biliary atresia' 등의 명칭이 사용되고 있으나²⁾ 아직 분명한 분류가 없고 원인도 불

분명하다. Alagille 증후군은 5가지의 주요한 임상양상 즉 역삼각형의 얼굴형과 넓은 이마, 움푹 들어간 눈 등의 특이한 얼굴 모양과 만성 담즙정체증, 심장 기형과 골격 이상, 후태생환(posterior embryotoxon)으로 진단된다³⁾. Alagille 증후군의 유전 방식은 상염색체 우성으로 20번 염색체의 단완의 결손이 보고되고 있고⁴⁾ 최근 Jagged1 유전자의 돌연변이나 결손이 밝혀졌다⁵⁾.

비증후군성 간내담도부족증은 Alagille 증후군을 제외한 모든 담도부족증을 말하며 여러 가지 원인이 관련되어 있을 수 있다. 감염, 염색체 이상 질환(trisomy 18, 21), 대사성 질환 등이 관련되어 있을 수 있고 그 외에 특발성 간내담도부족증, 약물에 의한 간내담도부족증이 있다⁶⁾. 대사성 질환으로는 α -1-antitrypsin deficiency, cystic fibrosis, Zellweger syndrome, Byler syndrome, Prune belly syndrome 등이 있고 특발성 신생아 간염에서도 담도부족증이 올 수 있으며 약물에 의한 경우 amoxicillin, amoxicillin-clavulanic acid, erythromycin, sulfonamide 등 주로 항생제에 의한 것이 알려져 있다^{6,7)}. 상기 어떠한 조건도 만족하지 않을 때 특발성 비증후군성 간내담도부족증으로 분류하며 이는 Alagille 증후군에 비해 빈도가 드물고 예후가 더 나쁜 것으로 알려졌으나 국내에서는 비증후군성 간내담도부족증의 빈도가 생각보다 높은 편이며 예후도 비교적 양호하다고 보고되고 있다⁸⁾. 본 증례의 경우 만성 담즙정체증과 심장 기형은 있으나 기타 Alagille에 부합하는 소견이 관찰되지 않아서 비증후군성 간내담도부족증으로 분류되어야 할 것 같다. 양측성 성대마비는 영아 및 소아에서 천명의 원인 중의 하나이며 첫째 Arnold-Chiari 기형 및 뇌수막류, 주산기 가사, 뇌경색 등의 신경학적 이상에 의하거나 둘째 recurrent laryngeal nerve의 국소적 손상(선천성 심장질환, 분만 손상), 셋째 원인불명 및 감염 등에 의한 경우로 분류된다^{9,10)}. 원인이 불명인 경우 대개 생후 첫 1개월 이내에 일찍 증상이 발현되는 것으로 알려져 있다¹¹⁾. 최근에는 내시경 기계의 발달로 과거에 비해 성대 마비의 진단이 용이하게 되었다. 본 증례에서도 출생 직후 천명과 청

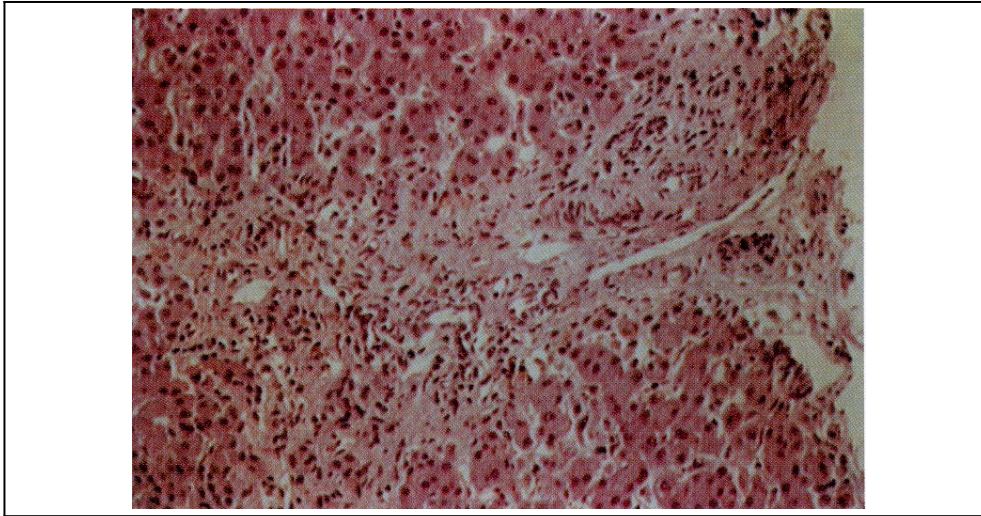


Fig. 3. Pathologic finding: periportal fibrosis (stage 2/4) and absence of interlobular bile duct in the portal tract.

색증을 보여 입원 중 기관지 내시경으로 선천성 양측 성대마비로 진단하였고 입원 12병일에 기도 절개술을 시행하였다.

13번 염색체의 장완결실 증후군은 세계적으로 100례 미만이라고 보고된 드문 염색체 질환으로 국내에는 단 1례의 보고¹⁴⁾가 있다. 이 증후군은 13번 염색체 장완의 말단부가 소실되어 결실되거나 환 형태를 보이게 되는데 결실부위에 따라 다양한 임상양상을 보이며 q²¹⁻²²의 결실의 경우 지능장애, 소두증, 양안 격리증, 돌출된 전두골, 선천성 심장질환, 코 또는 여러 골격의 이상을 보이고 q³¹, q³²의 부분 결실 시에는 지능장애, 소두증, 모지결손, 생식기 기형 등을 보이고 q²¹의 interstitial deletion 시에는 망막아종이 동반된다는 보고가 있다^{12,13)}.

본 증례의 경우 선천성 심장 질환 외에 특징적인 얼굴 모양이나 골격계, 생식기 기형 등의 동반되는 기형이 관찰되지 않아 전형적인 13번 장완 결실 증후군으로 보기는 어렵지만 매우 드문 형태의 13번 염색체 장완 결실 및 원인불명의 선천성 성대마비가 동반된 간내 담도부족증이라는 점에 의의가 있다고 보인다.

결 론

저자들은 출생 직후 천명과 청색증을 보인 환아에서 선천성 양측 성대마비와 13번 염색체의 장완 결실이 동반된 간내담도부족증 1례를 경험하여 문헌고찰과 함께 보고하는 바이다.

참 고 문 헌

- 1) MacMahon HE, Thanhauser SJ. Biliary xanthomatosis (xanthomatous biliary cirrhosis). *Ann Intern Med* 1949; 30:121-79.
- 2) MacMahon HE, Thanhauser SJ. Congenital dysplasia of the interlobular bile ducts with extensive skin xanthomatosis: congenital acholagic biliary cirrhosis. *Gastroenterology* 1952;21:488-506.
- 3) Alagille D, Odievre M, Gautier M, Dommergues JP. Hepatic ductular hypoplasia associated with characteristic facies, vertebral malformations, retarded physical, mental, and sexual development, and cardiac murmur. *J Pediatr* 1975;86:63-71.
- 4) Schnittger S, Hoefers C, Heidemann P, Beerman F, Hansman I. Molecular and cytogenetic analysis of an

- interstitial 20P deletion associated with syndromic intrahepatic ductular hypoplasia (Alagille syndrome). *Hum Genet* 1989;83:239-44.
- 5) Merjin van den Berg, Edmond Rings, Pieter Stokkers. Genetic basis of Alagille syndrome. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 1998;27:370-1.
- 6) Kahn E, Daum F, Markowitz J. Nonsyndromic paucity of interlobular bile ducts: light and electron microscopic evaluation of sequential liver biopsies in early childhood. *Hepatology* 1986;6:890-901.
- 7) Davies MH, Harrison RF, Elias E, Hubscher SG. Antibiotic associated acute vanishing bile duct syndrome: a pattern associated with severe, prolonged intrahepatic cholestasis. *J Hepatol* 1994;20:112-6.
- 8) 한수진, 최보화, 강경훈, 김경모. 증후군성 및 비증후군성 간내담도부족증의 임상적 고찰. *대한소아소화기 영양학회지* 1999;2:178-84.
- 9) Lauren DH, Paul CH, Paul HH. Etiology of bilateral abductor vocal cord paralysis; a review of 389 cases. *Ann Otol* 1976;85:428-36.
- 10) Deborah FR, Steven DH, William PP. Vocal cord paralysis in children. *Laryngoscope* 1990;100:1174-9.
- 11) Douglas DD. Pediatric vocal cord paralysis. *Laryngoscope* 1979;89:1378-84.
- 12) Allerdice PW, Davis JG, Miller OJ, Klinger HP, Warburton D, Miller DA, Allen FH. The 13q- deletion syndrome. *Am J Hum Genet* 1969;21:499-512.
- 13) Grace E, Drennan J, Clover D, Gordon RR. The 13q- deletion syndrome. *J Med Genet* 1971;8:351-7.
- 14) 이종욱, 이태훈, 이동환, 이상주. 13q- syndrome 1례. *소아과* 1982;25:95-9.
-