

팔꿈치관절의 구축을 동반한 Fetal Valproate 증후군 1례

조선대학교 의과대학 소아과학교실

최윤창 · 김은영 · 문경래 · 노영일

A Case of Fetal Valproate Syndrome Associated with Both Elbow Joint Contractures

Yun Chang Choi, M.D., Eun Young Kim, M.D.
Kynug Rye Moon, M.D. and Young Il Rho, M.D.

Department of Pediatrics, College of Medicine, Chosun University, Gwangju, Korea

Fetal valproate syndrome has been described as a distinctive pattern of minor anomalies of the face and digits. This pattern has not been delineated completely but appears to involve brachycephaly with a high forehead, shallow orbit, ocular hypertelorism, small nose, small mouth, low set posteriorly rotated ears, long overlapping fingers and toes, and hyperconvex fingernail. Cleft palate and congenital heart disease have occasionally been described in babies exposed to valproate during embryogenesis. We report a neonate born from an epileptic mother receiving sodium valproate during pregnancy. This neonate presented with characteristic facial abnormalities, both elbow contractures, and overlapping of right first and second toe, forth and fifth toe, and left first and second toe. This case raises the possibility that these abnormal appearances might be caused by intrauterine valproate exposure. (*J Korean Pediatr Soc* 2002;45:1288-1291)

Key Words : Fetal valproate syndrome, Elbow contracture

서 론

Valproate는 1978년에 처음으로 사용이 승인된 항경련제로써 일차성 전신강직간대 발작에 일차 선택약으로 사용된다. 이 약물에 노출된 태아에게서 나타난 이상에 대한 첫 보고¹⁾는 1980년에 있었고, Di Liberti 등²⁾이 처음으로 “fetal valproate syndrome”이라 명명하였으며, 최근에도 valproate를 복용한 산모의 아이에게서 나타난 기형형성에 대한 보고가 있다³⁻⁵⁾. 임신 초기에 valproate를 복용하면 태아에 다양한 형태의 기

형이 발견되는데, 주로 나타나는 기형 형태에는 신경관 결손, 머리얼굴 기형, 골격계 기형, 심혈관계, 요로생식기계 기형 등이 있다⁶⁾. 얼굴에 동반된 소 기형에는 주로 두눈 먼거리증, 높고 넓은 이마를 동반한 단두증, 작은 머리증, 작은 입, 작은 턱증, 뒤로 처진귀, 작고 오뎅한 코, 구개열 등이 있고, 골격계 기형은 주로 사지에 나타나는데, 길게 겹쳐진 손가락과 발가락, 손가락과 발가락뼈의 저형성, 짧고 흰 경골과 비골의 결손, 양 발의 내반 침착 등이 있다⁷⁾. 그 뿐만 아니라 임신 중에 valproate를 복용한 임신부의 아이에서 선천성 심질환이 종종 보고된다.

저자들은 임신 1개월 전 전신강직간대성 발작이 있어 임신 중에 발작 조절을 위해 valproate를 복용한 산모의 아이에게서 양팔꿈치의 구축을 동반한 fetal

접수 : 2002년 5월 4일, 승인 : 2002년 7월 9일
책임저자 : 노영일, 조선대학교병원 소아과
Tel : 062)220-3036 Fax : 062)227-2904
E-mail : ryoung@mail.chosun.ac.kr

valproate syndrome의 특징을 지닌 1례를 경험하였기에 문헌 고찰과 함께 보고하는 바이다.

증 례

환 아 : 최○○ 아기, 1일, 남

주 소 : 팔꿈치 관절의 구축과 양 발가락의 기형

현병력 : 분만 후에 약간 처져 보이고 호흡수가 약간 빠르며 피부색이 창백하였다. 얼굴에 소기형과 양 팔꿈치관절의 구축, 양 발가락의 기형이 관찰되어 입원하였다.

산모 병력 : 임신 약 1개월 전에 처음으로 전신 간격 간대 발작이 발생되어 촬영한 자기공명영상에서 뇌결질의 형성이상이 발견되었으며 이후 경련 조절을 위해 valproate(300 mg/1T)를 하루에 600 mg씩 복용하다가 임신 5개월부터는 경련이 조절되지 않아서 하루에 1,200 mg으로 증량하였고, 임신 8개월부터 하

루에 1,600 mg까지 증량 하였으며 엽산을 같이 복용하다 분만하였다.

출생력 : 제태연령 39주 6일 출생체중 2.65 kg(3-10 백분위수)으로 제왕절제술로 만삭 분만한 첫번째 아이로, Apgar 점수는 1분에 7점, 5분에 8점이었다.

진찰 소견 : 혈압 90/60 mmHg, 맥박수 120회/분, 호흡수 55회/분 체온 36℃ 체중 2.65 kg(3-10 백분위수), 신장 48 cm(10-25 백분위수), 두위 32 cm(3-10 백분위수), 흉위 32 cm(25-50 백분위수)이었다. 전신 상태는 약간 처져 보이고 호흡수가 약간 빠르며 대천문의 크기는 정상이었고 팽윤이나 함몰되어 있지 않았다. 머리얼굴에 뾰족한 코, 작은 입, 작은 턱 그리고 두위가 10 백분위수로 작은 머리증이 관찰되었다(Fig. 1). 흉부와 복부 진찰소견에서 특이 소견은 보이지 않았다. 사지에서는 양 팔꿈치관절의 구축이 있었으며 오른발의 첫번째 발가락과 두번째 발가락 그리고 네번째 발가락과 다섯번째 발가락이 서로 겹쳐 있었고 왼발의 네번째 발가락과 다섯번째 발가락이 겹쳐 있었다(Fig. 2, 3). 신경학적 검사에서 특이소견은 없었다.

검사 소견 및 방사선 소견 : 입원 당시 말초혈액 검사에서 혈색소 12.7 g/dL, 헤마토크리트 36.1% (MCV : 109.9 fL, MCH : 38.7 pg, MCHC : 35.2%)였으며, 백혈구수 9,510/mm³, 혈소판수 119,000/mm³이었다. 간 기능검사에서 총 단백 5.07 g/dL, 알부민 3.19 g/dL, AST/ALT 93/7 IU/L로 특이 소견 없었다. 염색체 검사는 46, XY로 정상이었으며, TORCH는 모두 음성소견 보였다. 약간 빠른 호흡수 때문에 검사한 흉부 방사선 소견과 심장 초음파는 정상이었다. 방사선 소견에서 신경관 결손이나 요골 및 비골의 결손 등은 발견되지 않았다.

경 과 : 입원 관찰 중 수유 양호하며 특이한 사항 없어 퇴원하였고, 장기간 관찰시 발견 될 수 있는 정신지체나 여러 발달 장애에 대해서 외래 추적 중이며,

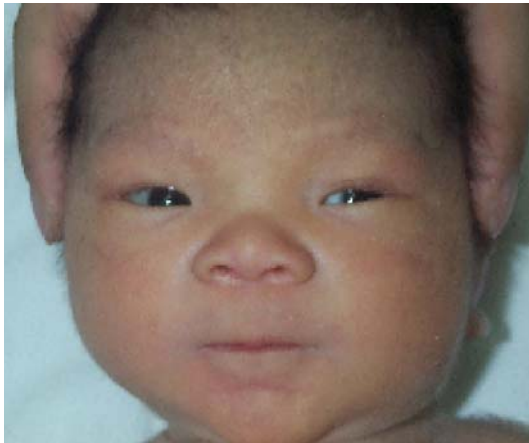


Fig. 1. Facial feature in an infant with microcephaly, small pointed nose, flat nasal bridge, and downturned mouth with thin vermilion border to upper lip, micrognathia.

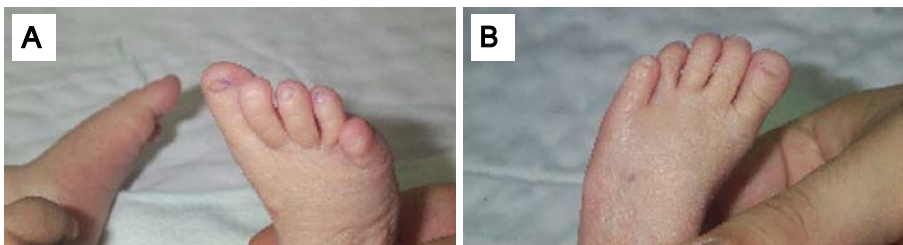


Fig. 2. Photography shows long overlapping right first and second toe, forth and fifth toe(A), and left first and second toe(B) in an infant with fetal valproate syndrome.



Fig. 3. Photography shows both elbow contractures.

현재 5개월 된 아이로 정상적인 발달을 보이고 있다.

고 찰

임신이 항경련제의 약물역동을 변화시키기 때문에 모든 간질 여성의 약 33%에서 임신 기간 중에 경련이 증가한다. 이는 임신이 진행됨에 따라 약물농도가 감소되는데, 그 이유는 장내 흡수가 감소되고, 약물 복용도가 떨어지며, 혈액량의 증가, 간과 신장에서의 제거율 증가 및 체중의 증가 등이 있다. 그러므로 임신 기간 중 약 용량을 증가시켜야 할 필요도 있겠지만 모든 약물이 이러한 양상을 띄는 것이 아니고 혈중농도와 항경련 효과와의 관계도 명확하지 않으므로 환자가 발작을 일으키지 않을 정도의 최소 용량을 사용하는 것이 좋다⁸⁾. 항경련제 치료는 임신 중에도 보통 지속되기 때문에 약물이 태아에 미치는 영향과 노출정도를 아는 것은 중요하다⁹⁾. 간질산모의 아이에게서 선천성기형이 발생할 비율은 일반적인 임신에 비해 2.4배이다⁸⁾. 더욱이 한가지 이상의 약물로 간질을 조절한 경우 선천적인 기형의 위험도는 증가된다. 기형을 일으키는 기전은 확실하지 않으나 엽산에 대한 길항 작용과 태아조직에 항경련제의 결합과 항경련제 대사중간물의 독성작용 때문으로 생각되고 있다⁸⁾.

본 증례에 산모는 임신 1개월 전 경련이 발생하여 임신 기간 중 경련의 조절을 위해 valproate를 복용을 시작하였으나, 경련이 조절되지 않아 점차 용량을 증량하였다. Valproate와 그 대사물질은 태반을 통과하며 태아에서 valproate의 혈중농도와 단백결합능은 산모의 체내에서 보다 높고 태반을 통과한 후에 val-

proate의 반감기 시간은 성인에서보다 길다. 이러한 이유로 낮은 농도의 valproate에 태아가 노출되더라도 여러 가지 문제를 야기할 수 있다¹⁰⁾. 일반인에 비해서 valproate를 복용한 산모의 태아에서 6-7배 높은 선천적인 기형이 나타나는데, 특히 신경관 결손, Fallot 4형, 구개열, 여러 형태의 안면 기형과 사지와 손, 발가락의 이상 등이 있다¹¹⁾. 특히 가장 빈번하게 관찰되는 사지기형은 손, 발가락이 겹쳐진 거미가락증이며, 그 외에도 radial ray defect 등이 있다¹²⁾. Valproate가 특별한 형태의 기형을 야기시키는 기전과 그에 따른 특징적인 얼굴 형태 등은 아직 명확하게 알려진 바가 없다.

기형 이외에도 분만 후 태아에서 약물의 금단증상이 매우 흔하게 나타나며 증상으로는 보챌, 흔들림(jitterness), 근육저하, 경련 등이 12시간에서 48시간 후에 발생한다. Thisted와 Ebbesen¹³⁾은 총 17명 중 11명은 valproate의 금단증상으로 병원에 입원치료가 필요했으며 9명은 fetal valproate syndrome과 관련된 소기형을 가지고 있었고, 5명은 중요한 선천적인 기형이 발견되었다고 보고하였다. 본 증례의 경우 환아는 분만 후에 전신 소견에서 약간 처져 보이며 수유가 양호하지 못하였다. 머리얼굴 기형으로는 뺨축한코, 작은 입과 작은 턱증 그리고 10 백분위수 미만의 작은 머리증이 관찰되었고 사지의 기형으로는 양 팔꿈치관절의 구축이 관찰되었으며 오른발 첫번째 발가락과 두번째 발가락 그리고 네번째 발가락과 다섯번째 발가락이 서로 겹쳐 보였고 왼발의 네번째 발가락과 다섯번째 발가락이 겹쳐 보였다.

또한 valproate의 다양한 혈액학적인 부작용도 보고되고 있는데 이는 아마 자궁내 valproate에 대한 노출의 결과일 것이다¹⁴⁾. Valproate를 복용한 산모로부터 모유 수유한 아기에게서 혈소판 감소성 자반증, 빈혈 등이 발견되었으며, 모유수유를 중단한 이후 혈액학적인 소견의 호전을 보였다. 말초혈액 검사에서 혈색소 12.7 g/dL, 헤마토크리트 36.1%(MCV : 109.9 fL, MCH : 38.7 pg, MCHC : 35.2%)로 정구성 정색소성 빈혈을 보였으나 혈소판의 감소는 관찰되지 않았다.

결론적으로 임신부 간질환자의 치료 목표는 경련이 재발하는 것을 방지하면서 태아에 불필요한 항경련제 노출을 최소화하는 것이므로, 기관이 형성되는 초기에는 태아의 항경련제 노출을 줄이기 위해 될 수 있으면 항경련제 용량을 늘이지 않는 것이 좋고, 혈중 농

도가 감소되는 말기에도 임상적인 적응증이 확실할 때만 용량을 올려야 한다.

요 약

저자들은 임신 1개월 전 전신강직간대성 발작이 있어 임신 중에 발작 조절을 위해 valproate를 복용한 산모의 아이에게서 양 팔꿈치의 구축을 동반한 fetal valproate syndrome의 특징을 지닌 1례를 경험하였기에 문헌 고찰과 함께 보고하는 바이다.

참 고 문 헌

- 1) Dalens B, Raynaud EJ, Gaulme J. Teratogenicity of valproic acid. *J Pediatr* 1980;97:332-3.
- 2) DiLiberti JH, Farndon PA, Dennis NR, Curry CJR. Fetal valproate syndrome. *Am J Med Genet* 1984;19:473-81.
- 3) Jager-Roman E, Deichl A, Jakob S, Hartmann AM, Koch S, Rating D, et al. The fetal growth, major malformation and minor anomalies in infants born to women receiving valproic acid. *J Pediatr* 1986;108:997-1004.
- 4) Winnter RM, Donnai D, Burn J, Tucker SM. Fetal valproate syndrome: is there a recognizable phenotype? *J Med Genet* 1987;24:692-5.
- 5) Ardinger HH, Atkin JF, Blackston RD, Elsas LJ, Clarren SK, Livingstone S, et al. Verification of the fetal valproate syndrome phenotype. *Am J Med Genet* 1988;29:171-85.

- 6) Chitayat D, Farrell K, Anderson L, Hall JG. Congenital abnormalities in two sibs exposed to valproic acid in utero. *Am J Med Genet* 1988;31:369-73.
- 7) Pandya NA, Jani BR. Post-axial limb defects with maternal sodium valproate exposure. *Clin Dysmorphol* 2000;9:143-4.
- 8) Yerby MS. Problems and management of the pregnant woman with epilepsy. *Epilepsia* 1987;28 (Suppl 3):S29-36.
- 9) Nau H, Rating D, Koch S, Hauser I, Helge H. Valproic acid and it's metabolites: placental transfer, neonatal pharmacokinetics, transfer via mother's milk and clinical status in neonates of epileptic mothers. *J Pharmacol Exp Ther* 1981; 219:768-77.
- 10) Johannessen SI. Pharmacokinetics of valproate in pregnancy: mother-foetus-newborn. *Pharm Weekbi Sci* 1992;14:114-7.
- 11) Espinasse M, Manouvrier S, Boute O, Farriaux JP. Embryofetopathy due to valproate a pathology only little known. Apropos of 4 cases. *Arch Pediatr* 1996;3:896-9.
- 12) Clayton-Smith J, Donnai D. Fetal valproate syndrome. *J Med Genet* 1995;32:724-7.
- 13) Thisted E, Ebbesen F. Malformation, withdrawal manifestations and hypoglycaemia after exposure to valproate in utero. *Arch Dis Child* 1993;69: 288-91.
- 14) Stahl MM, Neiderud J, Vinge E. Thrombocytopenic purpura and anemia in a breast-fed infant whose mother was treated with valproic acid. *J Pediatr* 1997;130:1001-3.