

뇌교량 형성 부전 및 심기형을 동반한 ARCI 증후군 1례

경상대학교 의과대학 소아과학교실

김어진 · 윤영란 · 이민혜 · 강기수 · 임재영 · 최명범 · 박찬후 · 우향옥 · 윤희상

A Case of ARCI Syndrome with Hypoplasia of Corpus Callosum and Heart Anomaly

Eo-Jin Kim, M.D., Young-Ran Yoon, M.D., Min-Hae Lee, M.D., Ki-Su Kang, M.D.
Jae-Young Lim, M.D., Myoung-Bum Choi, M.D., Chan-Hoo Park, M.D.
Hyang-Ok Woo, M.D. and Hee-Shang Youn, M.D.

Department Of Pediatrics, GyeongSang National University, College of Medicine, Jinju, Korea

ARCI syndrome consists of arthrogryposis, renal tubular acidosis, cholestatic jaundice and ichthyosis. We experienced an ARCI syndrome case with corpus callosum hypoplasia and atrial septal defect. This case had oral feeding difficulty, multiple joint contracture, renal tubular acidosis and neurogenic muscular atrophy at neonatal period. At two months of age, ichthyosis and cholestatic jaundice were diagnosed. The case was hospitalized due to pneumonia at four months of age. Corpus callosum hypoplasia and atrial septal defect were detected. The case was treated with a mechanical ventilator because pneumonia was aggravated and respiratory failure occurred. The patient expired at five months of age. (*J Korean Pediatr Soc* 2003;46:826-830)

Key Words : ARCI, Arthrogryposis, Renal tubular acidosis, Cholestatic jaundice, Ichthyosis

서론

ARCI 증후군은 다발성 관절 구축(arthrogryposis multiplex congenita), 신세뇨관성 산증(renal tubular acidosis), 담즙 정체(cholestasis) 그리고 어린선(ichthyosis)으로 구성되며 그 외에도 뇌 교량 형성 부전, 간비대, 성장 부전, 선천성 심기형 등 다른 증상들도 있을 수 있다. 본 저자들은 척수성 근 위축증과 뇌 교량 형성 부전, 심방 중격 결손이 동반된 ARCI 증후군 1례를 경험하였기에 이를 보고하는 바이다.

증례

환아 : 임○민, 생후 4일, 여아

주소 : 출생 직후부터 늘어지고 입으로 잘 빨지 못함.

가족력 : 환아는 첫째 아이로 출생 당시 아버지의 나이는 29세, 어머니의 나이는 28세였으며 부모의 외견상의 이상 소견이나 가족력상 특이 질병의 병력은 없었다.

현병력 : 환아는 조기 양막 파수와 태아 곤란증으로 36주 2일 만에 제왕절개술 통해 태어났으며 출생 당시부터 관찰된 늘어짐과 경구 수유 곤란을 주소로 생후 4일째에 본원으로 전원 되었다.

이학적 소견 : 생후 4일째 입원 당시 환아의 체온은 36.8℃, 맥박수 160/분, 호흡수 52/분이었고 체중은 2,150 gm(10-25 백분위수), 신장은 44.5 cm(10-25 백분위수), 두위는 33 cm(50 백분위수)였다.



Fig. 1. Patient's general appearance with arthrogryposis at neonatal period.

접수 : 2003년 4월 16일, 승인 : 2003년 6월 9일
책임저자 : 박찬후, 경상대학교 의과대학 소아과학교실
Tel : 055)750-8161 Fax : 055)752-9339
E-mail : aroma@nongae.gsnu.ac.kr

분위수)이었다. 피부는 건조하면서 쭈글쭈글하였고 전신이 늘어진 상태로 옆으로 누운 자세를 취하였다(Fig. 1). 고관절과 무릎 관절의 구축이 심하여 신진이 매우 제한되어 있었으나 신경학적 검사는 정상이었다. 경한 늑골하 함몰이 관찰되었지만 수포음이나 심잡음은 들리지 않았으며 청색증도 보이지 않았다. 장음도 정상이었으며 간이나 비장이 만져지지 않았다.

치료 및 경과 : 생후 4일째 입원 당시 시행한 말초 혈액 소견은 혈색소 12.1 g/dL, 적혈구 용적은 36%, 백혈구 수는 10,280/uL, 혈소판수는 441,200/uL이었다. 혈액 화학 검사에서 glucose 59 mg/dL, calcium 9.8 mg/dL, phosphorus 3.8 mg/dL, BUN 3 mg/dL, Cr 0.9 mg/dL, alkaline phosphatase(ALP) 250 U/L, aspartate aminotransferase(AST) 17 U/L, alanine aminotransferase(ALT) 8 U/L, Na 142.7 mmol/L, K 4.16 mmol/L, Cl 124.1 mmol/L, total bilirubin 10 mg/dL이었다. 동맥혈 검사에서 pH 7.25, PCO₂ 38 mmHg, PO₂ 77 mmHg, bicar-

bonate 16 mmol/L, base excess -10.0, O₂ saturation 93.2%로 정상 anion gap의 산증이 있었으며 소변 검사상 pH 7.0, 당뇨, 단백뇨가 보여 신세뇨관성 산증 진단하에 경구용 bicarbonate를 사용하였다. 11병일째 환아는 다발성 관절 구축에 대한 근전도 검사와 근조직 검사(Fig. 2)가 시행되었고 신경원성 근 위축에 합당한 소견이 관찰되어 척수성 근 위축증(spinal muscular atrophy) 진단을 내릴 수 있었다. 다발성 기형에 대한 검사의 일환으로 염색체 검사를 시행하였으나 이상은 발견할 수 없었다(Fig. 3). 13병일째 calcium/phosphate는 각각 9.7/2.9 mg/dL로 정상이나 ALP가 869 U/L로 증가되어 있어 Vit D 결핍성 구루병 의심 하에 1,25-dihydroxycholecalciferol을 투여하였다. 환아는 경비 영양 공급을 하며 60 cc씩 먹고 체중이 2,250 gm으로 증가된 상태로 퇴원을 하였으나 퇴원 일주일만에 38℃ 발열을 주소로 다시 입원하여 패혈증 치료를 하였고 당시 혈액 배양 검사에서는 포도상 구균이 배양되었다. 입원 8병일째 혈액

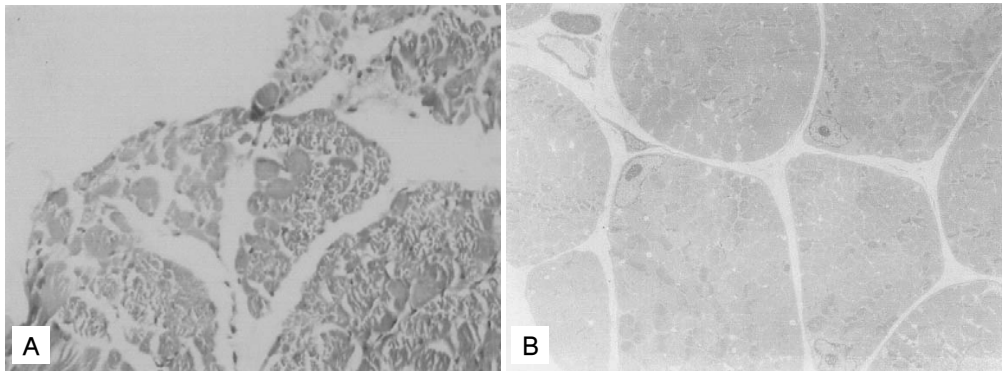


Fig. 2. (A) Muscle biopsy finding. Microscopically, the tissue shows many scattered and small round atrophic muscle fibers. (B) Electromicroscopically, the tissue shows a few small round atrophic muscle fibers.



Fig. 3. Patient's karyotyping finding(46, XX).

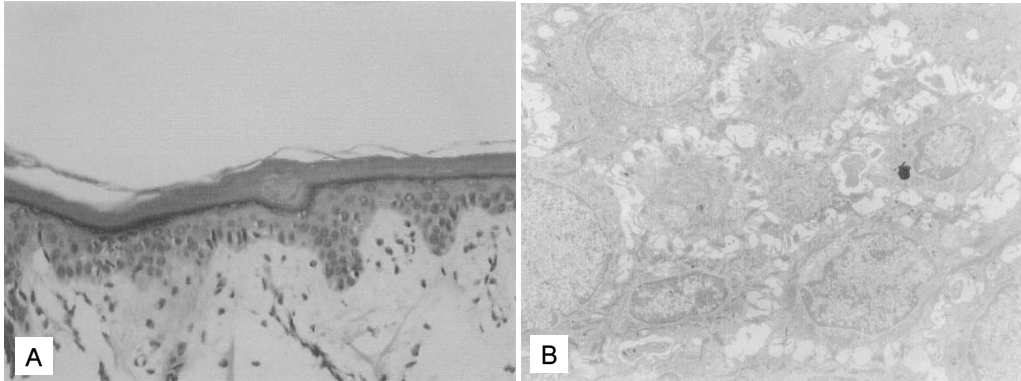


Fig. 4. (A) Microscopic skin biopsy finding. Skin shows mild hyperkeratosis. (B) Electromicroscopically, ultrathin section of the skin shows normal keratohyaline granules and tonofilament.

화학 검사상 total bilirubin/direct bilirubin 8.6/7.4 mg/dL, ALT/AST 57/46 g/dL 소견 보여 복부 초음파 시행하였다. 경미한 신우 확장 외 특이 소견은 없었으며 담즙 정체성 간염 진단 하에 ursodeoxycholic acid(UDCA)를 먹이기 시작하였고 입원 20일째에 퇴원을 하였다. 외래에서 추적 관찰 중 2개월 때 전신의 피부가 벗겨지고 낙설이 생겨 본원 피부과에 의뢰되어 조직 검사를 시행하였고 각화증식증(hyperkeratosis) 소견(Fig. 4) 있어 어린선(ichthyosis) 진단을 받았다. 환아는 4개월 때 한 달 전부터 있어 온 발열과 기침, 호흡 곤란을 주소로 입원하여 폐렴 치료를 하게 되었고(Fig. 5) 이 때 신세뇨관성 산증, 담즙 정체성 간염, 다발성 관절 구축, 어린선으로 ARCI 증후군 진단을 받았다. 당시 혈액 화학 검사는 calcium 9.3 mg/dL, phosphorus 3.1 mg/dL, BUN 4.3 mg/dL, Cr 0.2 mg/dL, ALP 1,810 U/L, AST 265 U/L, ALT 329 U/L, Na 138.3 mmol/L, K 4.4 mmol/L, Cl 107.3 mmol/L, total bilirubin 9.7 mg/dL이었다. 이 증후군에 동반될 수 있는 다른 기형을 찾아내기 위한 검사로 뇌 자기공명영상, 심에코, 12시간 소변 검사가 시행되었다. 뇌 자기공명영상에 심한 뇌교량 형성 부전(Fig. 6)이 있었으며 심에코에서는 작은 이차성 심방 증격 결손, 삼첨관 폐쇄 부전, 좌심벽의 비후 소견이 관찰되었다. 소변 카테터를 통해 12시간 소변을 수집하였고 단백은 $100 \text{ mg/m}^2/\text{hr}$, 당 2,394 mg/day, 인 43.7 mg/day가 검출되어 근위성 신세뇨관성 산증에 Fanconi 증후군이 동반되어 있음을 밝혀내었다. 입원 10병일째 청색증과 빈호흡 보이며 동맥혈 가스 검사상 이산화탄소가 76 mmHg까지 축적되어 인공호흡기 치료를 시작하였으나 이 후 weaning되지 못하고 생후 5개월째 호흡 부전으로 사망하였다.

고 찰

1973년 Lutz-Richner와 Landolt가 근친 부모 사이에서 태어난 형제에게 다발성 관절구축, 간 담도 질환, 신부전이 동반된 것을 보고하였고¹⁾ 1994년 Horslen 등²⁾이 이 세 증상의 첫 자들을 따서 ARC 증후군이라 명한 이후 국내에서도 1996년 이 등



Fig. 5. Patient's general appearance with jaundice and icthyosis at 4 months old age.



Fig. 6. Brain MRI shows severe hypoplasia of corpus callosum.

Table 1. Clinical Characteristics

	Lee et al ³⁾	Our case
Sex	male	female
Arthrogryposis	+	+
Renal tubular acidosis	+	+
Fanconi syndrome	+	+
Cholestasis	+	+
Icthyosis		+
Sepsis/fever		+
Failure to thrive		+
Neurogenic muscle change		+
Nephrogenic diabetes incipidus		*
Corpus callosum hypoplasia		+
Heart anomaly		+

*Episode of hypernatremic dehydration, but nephrogenic diabetes insipidus not formally shown
 + present : -, absent : blank, not mentioned

3)에 의해 첫 증례가 발표되었다. 이 등³⁾은 출생 후 심한 황달, 신세뇨관성 산증, 다발성 관절 구축 및 간 생검을 통해 담즙 정체성 간염이 동반되었던 1개월 남아의 증례를 보고하였었다. 본 저자가 경험하였던 환아는 역시 다발성 관절 구축, 신세뇨관성 산증, 담즙 정체성 간염이 있었으며 어린선과 뇌교량 형성 부전, 심방 중격 결손 및 척수성 근위축증이 동반되었다(Table 1).

심한 관절 구축과 늘어짐은 전각 운동 세포 변성에 의한 신경성 근 위축 때문으로 여겨진다^{3, 4)}. Coleman 등⁴⁾은 소두증 혹은 뇌교량 형성 부전이 동반된 ARC 증후군 환아 4명을 처음으로 보고하였으며 본 환아는 심한 뇌교량 형성 부전이 있음이 뇌 자기공명영상에서 밝혀졌다. 신장병변은 신세뇨관의 변성의 임상 증거로 산증, 당뇨, 아마노산뇨, 단백뇨, 인산뇨 등이 나타나며 여러 환자들에서 신성 요붕증과 다뇨가 보고되기도 한다⁴⁻⁷⁾. Eastham 등⁷⁾은 신성 요붕증으로 다뇨, 반복적인 고나트륨성 탈수를 겪었던 4명의 증례를 보고하였으며 신장의 조직학적 구조는 다낭성 이형성, 신석회화, 간질성 신염 등 매우 다양하다 하였다. 본 환아는 비록 신 조직 검사를 시행하지는 않았으나 근위 신세포성 산증과 당뇨, 단백뇨, 인산뇨의 Fanconi 증후군이 동반되었다. 간 병변의 조직소견은 1994년 Horslen 등²⁾이 자신의 환자의 간세포에서 풍선화와 다핵화, 담즙 정체, 간내 담도 형성 부전, lipofuscin 침착 등이 모두 보이는 것을 보고하였으나 1997년 Eastham 등⁷⁾은 풍선화와 다핵화는 모든 환자에서 관찰되나 나머지는 환자마다 다양하게 나타남을 보고하였다. 특히 간내 담도 형성 부전은 조직 검사의 위치와 시기에 따라 다를 수도 있어 간내 조직 검사 소견은 환자마다 다양하게 나타날 수 있음을 제안하였다⁷⁾. 또한 본 환자의 경우처럼 이차성 심방 중격 결손 같은 심기형이나 거대 혈소판이나 낮은 변형 귀, 높은 구개궁, 근위쪽에 부착된 엄지손가락, 잠복 고환 등을 포함한 얼굴 이형성 등도 같이 동반될 수 있다^{4, 7)}. Fanconi 증후군은 ATP를 생성하는데 장애가 있으며 따라서 세포막의 소듐-용

질의 이동이 감소하게 된다⁸⁾. 이러한 Fanconi 증후군, 담즙 정체, 신경학적 결손 및 혈소판 모양 이상 등이 함께 동반되는 사실은 세포막 수송 과정의 결함(membrane transport defect)이 병의 기전과 연관되리라 여겨지기는 하나^{5, 7, 9)} 아직 정확한 연구가 이루어지지는 않은 실정이다. 이 질환의 유전 양식은 Saravia 등¹⁰⁾에 의해 근친 부모의 남매에서 발현됨이 보고되면서 상염색체 열성 유전이라고 알려져 있으나 정확한 유전적 근거는 알지 못하고 있다. 관련성이 의심되는 유전자는 진행성 가족성 간내 담즙 정체(progressive familial intrahepatic cholestasis, PFIC)를 유발하는 FICI 유전자¹¹⁾, Fanconi 증후군의 hepatocyte nuclear factor 1(HEF1)⁷⁾이 있다. PFIC 유전자는 간, 뇌, 신장, 췌장, 골격근과 소장 등 여러 조직에 발현되므로 이 유전자의 돌연변이시 좀 더 심각한 ARCI 증후군의 임상 증상들을 나타나게 할 수 있겠다. HEF1 유전자는 간과 신장에 발현되어 이 유전자가 결핍된 쥐에서 담즙 정체와 Fanconi 증후군으로 인해 사망하는 것을 관찰할 수 있다⁷⁾. ARCI 증후군 환아들은 Fanconi 증후군과 연관관란, 위식도 역류로 인한 성장부진 상태가 심각하며 잦은 패혈증이나 폐렴으로 인해 대부분 영아기를 넘기지 못하고 사망한다.

요 약

본 저자들은 출생 후 늘어지며 경구 수유를 잘 하지 못하는 증상으로 본원에서 ARCI 증후군 진단을 받고 경구용 bicarbonate, 1,25-dihydroxycholecalciferol, 비 경구 수유와 폐렴 치료를 받았으나 사망한 1례를 경험하여 이를 보고하는 바이다. 다발성 관절 구축, 신세뇨관성 산증, 담즙 정체성 간염은 ARCI 증후군의 기본적인 임상 증상이기는 하나 이들이 모두 혹은 동시에 나타나는 것은 아니므로^{6, 7, 9)} 신생아 시기에 늘어지며 관절 구축을 보이고 산증이 있는 경우 주의 깊은 추적 관찰을 통해 진단을 내리도록 해야할 것이다. 또한 이들은 성장 부전과 잦은 감염에 시달리게 되므로 일찍부터 비관 삽입 등을 통한 영양이나 감염의 증후를 잘 관찰함으로써 적절한 성장을 할 수 있도록 도와야겠다.

참 고 문 헌

- 1) Lutz-Richner AR, Landolt RF. Familiäre Gallengangsmissbildungen mit tubularer mit tubularer. *Helv Paediatr Acta* 1973;28:1-12.
- 2) Horslen SP, Quarrell OW, Tanner M. Liver histology in the arthrogryposis multiplex congenita, renal dysfunction, and cholestasis(ARC) syndrome. Report of three new cases and review. *J Med Genet* 1994;31:62-4.
- 3) 이희수, 김순영, 백남선, 하일수, 서정기. 다발성 관절구축과 신세뇨관 부전이 동반된 신생아 담즙정체(ARC 증후군) 1례. *소아과* 1996;39:126-30.
- 4) Coleman RA, Van Hove JLK, Morris R, Rhoads JM, and

- Summar ML. Cerebral defects and nephrogenic diabetes insipidus with the ARC syndrome. Additional findings or a new syndrome(ARCC-NDI)? *Am J of Med Genet* 1997;72:335-8.
- 5) Mikati A, Barkat AY, Sulh HB, Der Kaloustian VM. Renal tubular insufficiency, cholestatic jaundice, and multiple congenital anomalies, a new multisystem syndrome. *Helv Paediatr Acta* 1984;39:463-71.
- 6) Di Rocco M, Reboa E, Barabino A, Larnaout A, Canepa M, Saiofi C, et al. Arthrogryposis, cholestatic pigmentary liver disease and renal dysfunction. Report of a second family. *Am J Med Genet* 1990;37:237-40.
- 7) Easthman KM, McKiernan PJ, Milford DV, Ramani P, Wyllie J, van't Hoff W et al. ARC syndrome: An expanding range of phenotypes. *Arch Dis Child* 2000;85:415-20.
- 8) Foreman J, Barrant TM, Avener ED, Harmon WE. Cystinosis and Fanconi syndrome. *Pediatric Nephrology*, 4th edn. 1999; 593-607.
- 9) Nezelof C, dupart MC, Jaubert F, Eliachar E. A lethal familial syndrome associating arthrogryposis multiplex congenita, renal dysfunction, and a cholestatic and pigmentary liver disease. *J Pediatr* 1979;94:248-60.
- 10) Saraiva JM, Lemos C, Goncalves I, Carneiro F, Mota HC. Arthrogryposis multiplex congenita with renal and hepatic abnormalities in a female infant. *J Pediatr* 1990;117:761-3.
- 11) Strautmieks SS, Bull LN, Knisley A. A gene encoding a liver-specific ABC transporters is mutated in progressive familial intrahepatic cholestasis. *Nat Genet* 1998;20:233-8.
-