

다운 증후군

가톨릭대학교 의과대학 소아과학교실

이 원 배

Down Syndrome

Wonbae Lee, M.D.

Department of Pediatrics, College of Medicine, The Catholic University of Korea, Seoul, Korea

서 론

다운 증후군은 소아과 의사에게 잘 알려져 있고 진단도 그리 어렵지 않은 질환이다.

최근 분자생물학의 발달에 의해 21번 염색체의 유전자가 밝혀짐에 따라 다운 증후군의 병태생리학적 이해에 많은 기여를 할 것으로 보인다. 다운 증후군의 수명도 많이 늘어나 미국의 통계에 의하면 1983년에 다운 증후군의 평균 수명이 25세였던 것에 비해 1997년 47세로 늘어났으며¹⁾ 이에 따라 이 병에 대한 새로운 이해가 필요하게 되었다.

본 논문에서는 다운 증후군의 최신의 분자생물학적 진전과 환자의 관리 도중 고려해야 할 문제점을 중심으로 진단을 제외한 다른 여러 분야에 대해 기술해 보고자 한다.

다운 증후군과 21번 염색체의 유전학

1959년 다운 증후군과 염색체 21번의 연관성이 알려진 이후 최근 21번 염색체의 유전자의 염기배열이 대부분 알려졌다^{2, 3)}. 현재까지 21번 염색체에는 329개의 유전자가 있는 것으로 알려졌다. 이런 유전자들 여럿이 모여 하나의 기능을 한다. *BTG3*, *MRPL39*, *ATP5J* 등의 최소 16가지의 유전자가 사립체(mitochondria)의 에너지생성과 반응성 산소계 대사(reactive oxygen species metabolism)에 관여하며³⁾, 다른 10가지의 유전자들이 (*SIM2*, *DRYK1A*, *GRAT* 등) CNS의 구조와 기능에 관여해 다운 증후군의 신경병리를 일으키는 것으로 알려졌다⁴⁾.

또한 최소한 6개의 유전자가(*N6AMT1*, *CBS* 등) folate나 methyl group metabolism에 관여하는데 이들이 보이는 다형태(polymorphism)에 대한 상반된 견해는 아직 결론이 나지 않았다⁵⁾.

다운 증후군에 대한 생쥐모델은 다운 증후군의 표현형 연구에 큰 희망이다. 인간의 21번 염색체상의 유전자와 상동의 유전자는 쥐 염색체 3군데에 분산되어 있다⁶⁾. Reeve 등⁷⁾은 쥐 염색체 16번의 분절 삼염색체(segmental trisomy)를 실험적으로 만들어 인간의 다운 증후군과 유사한 학습장애, 안면 발달 부진과, Alzheimer병과 유사한 신경병리소견을 쥐에서 얻었다.

임신 선별검사, 산전진단, 역학

염색체의 산전진단은 1970년대에 시작되었으며 임신 중기에 가능하였다. 현재에는 산모의 혈액검사로 염색체 이상과 이분척 추증의 진단이 기본 산전 관리항목이 되었다. Alfafetoprotein, human chorionic gonadotropin과 unconjugated estriol을 측정하는 triple marker study는 69%의 양성률과 5%의 위양성률을 보인다⁸⁾. 검사의 정확도를 높이기 위한 많은 노력이 기울여지고 있으며 산모의 혈액검사와 함께 초음파로 태아의 nuchal fold 두께의 측정을 동시에 평가하면 80-85%의 더 높은 양성률과 5%의 위양성률을 보인다⁹⁾.

산모혈액내의 태아세포의 검사는 기술적인 문제가 아직 해결되지는 않았으나 양수검사 등의 침습적인 검사를 대체할 수 있을 것으로 기대된다.

다운 증후군의 역학은 여러 환경적 방법적 차이로 결과가 다를 수 있다. 프랑스에서 시행된 한 연구에 의하면 다운 증후군 태아 280례 중 27%에서 임신이 중단되었고 4%에서 유산, 사산이 되었으며 12%에서는 첫1년에 사망하였다¹⁰⁾.

잘 알려져 있다시피 다운 증후군은 산모의 나이가 많을수록 발생률이 높으며 발생률은 700-1,000명 출생 당 한명이다.

평가와 관리

미소아과학회(AAP)¹¹⁾와 Down's Syndrome Medical Interest Group¹²⁾은 다운 증후군 환자의 의학적 관리의 지침을 만들었다(Table 1).

접수 : 2003년 6월 23일, 승인 : 2003년 6월 25일
 책임저자 : 이원배, 가톨릭대학교 의과대학 소아과학교실
 Tel : 032)340-2083 Fax : 032)340-2255
 E-mail : LWB@hfh.cuk.ac.kr

Table 1. Management of Down Syndrome

Evaluation	Echocardiogram Ophthalmological assessment Hearing assessment
Prevention	Obesity Periodontal disease
Monitoring	Celiac disease Thyroid function
Vigilance	Arthritis Atlantoaxial subluxation Diabetes mellitus Leukemia Obstructive sleep apnea Seizure
Other	Sexuality and reproductive health Dermatologic problems Behaviour problems Development

1. 신생아의 평가(Evaluation)

다운 증후군의 환아는 출생 즉시 선천성 심기형, 청력, 안과적 평가를 하여야 한다. 출생한 다운 증후군 환아의 약 반수에서 심기형을 가지며¹³⁾ 가장 흔한 심기형은 방실중격결손이다(45%). VSD가 35%, isolated secundum ASD가 8%, isolated persistent PDA가 7%, isolated TOF가 4%를 보인다. 그러므로 심장 초음파검사는 모든 다운 증후군 신생아에서 필수적이다. 다운 증후군은 폐혈관의 저항이 높은 경향을 보여 심장기형의 증상이 늦게 나타날 수 있다. 사춘기 이후에 심장 질환이 없었던 다운 증후군 환아에서 mitral valve prolapse(46%), aortic regurgitation(17%)이 나타난다¹⁴⁾.

청력감소의 진단과 치료는 매우 중요해서 다운 증후군의 38-78%에서 문제가 발견되며 전도성, 감각신경성 혹은 혼합형 모두 나타날 수 있다. 전도성 청력 장애는 중이염, 삼출성 중이염이 주요 원인이 되며 내과적, 수술적 치료 등 여러 방법이 요구된다. 다운 증후군 환아에서 중이염의 치료는 정상인에 비해 치료율이 떨어지고 후유증도 많이 남는 것으로 알려져 있다. 그러나 한 연구에 의하면 매 6개월마다 정기적으로 검진을 하고 4회까지 이관삽입술을 시행한 결과 매우 희망적인 결과를 얻어 중이염에 대해서 매우 적극적인 치료가 필요하다고 하였다¹⁵⁾.

안과적 검진은 생후 즉시 실시하고 늦어도 생후 6개월까지는 하도록 권장된다. 이는 선천성 백내장, 녹내장을 미리 발견하기 위함이나 일부 학자들은 동의하지 않고 있다^{11, 16)}. 안과적 질환은 다운 증후군 환아가 나이가 들수록 증가하며 12개월까지 38%에서, 5-12세에서 80%에서 발견되며 가장 흔한 것은 굴절이상이며(35-76%) 그 외에 사시(27-57%), 안구진탕(20%) 등이 있다. 이런 이유로 안과검진은 매년 주기적으로 받아야 한다^{16, 17)}.

2. 예방해야 할 질환(Prevention)

비만의 예방은 중요한 목표이다. 다운 증후군 환아에서 휴식

시 대사율이 낮기 때문에 비만이 올 확률이 높다. 보통 유아기에 키에 비해 체중이 적기 때문에 점차 과체중이 진행하여도 3-4세가 될 때까지 모르게 된다. 성장곡선을 이용한 평가가 도움이 되며 비만을 막기 위해 24개월부터 음식의 선택, 행동 평가, 육체적 활동성 및 사회활동 등의 모니터를 시작해야 한다. 성인이 된 후 체질량지수(body mass index)의 감소는 우정에 대한 만족도, 여가 및 사회활동 등, 생활 방식에 영향을 받는다. 음식은 섬유질이 많고 칼로리와 지방이 적도록 계획을 세워야 한다. 일일 영양섭취량보다 적게 칼로리를 섭취해야 하며 비타민과 미네랄의 공급에 유의해야 한다. 다운 증후군은 정상인에 비해 골밀도가 낮기 때문에 칼슘과 비타민 D가 더 공급되어야 하며 항상 운동을 유지하여 골밀도와 체중을 유지하도록 한다.

치주질환은 다운 증후군에서 매우 보편적으로 일어나며 이는 구강 내 세균주의 변이 때문으로 생각되는데¹⁸⁾ 이 질환의 예방이 중요하다. 6개월마다 치과 검진을 받는 것이 권장된다. 치아 질환은 모든 다운 증후군 환아에서 발견되며 이의 치료를 위해서는 환아의 협조가 필요하나 이에 대한 환아의 협조는 항상 이루어지는 것은 아니다.

3. 주의해야 할 질환(Monitor)

Celiac disease와 갑상선 기능 저하증은 선별검사가 필요할 정도로 흔하다. 이들 질환은 증상이 없거나 다운 증후군의 증상과 같이 존재할 수 있다.

Celiac disease는 잘 알려진 질환으로 다운 증후군에서 4.6-7.1%의 유병률을 보이며¹⁹⁾ 진단이 발병 후 3.8년 정도 늦어지고 한다²⁰⁾. 그러나 충분한 선별 검사로도 만족할 만한 결과를 얻을 수 있는지는 확실치 않다.

T4와 TSH를 출생 즉시, 생후 6개월에 시행하고 이후 매년 검사하는 것이 추천된다. 갑상선 기능 저하증은 서서히 진행하며 다운 증후군의 증상에 가려져 진단이 어렵다. 선천성 갑상선 기능 저하증은 정상아에서 4,000명 출생아 중 한명인데 비하여 다운 증후군에서는 141명 중 한명으로 발생빈도가 높다. 또한 갑상선 스캔상 정상이므로 갑상선 무발생(agenesis)와는 무관한 것으로 생각된다²¹⁾. 나이가 증가할수록 갑상선 기능 저하증이 늘어나 전체 다운 증후군 중 15% 이상이 이환된다¹¹⁾. 일반적으로 T4가 정상이거나 정상에서 약간 벗어나면서 TSH 농도가 10 mU/L 이상이면 보상된 갑상선 기능 저하증으로 보고 치료를 시작한다. 그러나 다운 증후군에서 이런 경우의 치료의 효과에 대해서 아직 이견이 있다^{22, 23)}.

4. 고려해야 되는 질환(Vigilance)

관절염, atlantoaxial subluxation, 당뇨, 백혈병, 폐쇄성 수면 무호흡과 경련 등의 많은 질환들이 다운 증후군에서 더 자주 일어난다. 그러나 선별 검사를 할 정도로 많지는 않다. Juvenile rheumatoid arthritis 양 관절 질환은 소아와 청소년기 다운 증후군에서 1.2% 이환된다²⁴⁾. 정상아에서는 이 질환이 평균 0.7세에서 발견되나 다운 증후군에서는 평균 3.3세(3개월에서 9세)에

서 발견된다. 다운 증후군에서는 관절의 부분탈구가 잘 일어나는데 경추, 슬골 등에서 더 자주 일어난다. 대부분의 다운 증후군에서 혈중 요산의 증가가 관찰되는데 이것의 임상 증상과의 관련성에 대해서는 아직 확실치 않다. 그러나 다운 증후군의 수명이 점차 길어지므로 통풍의 발생과의 연관성이 있을 수 있어 이에 대한 연구가 필요하다²⁵⁾.

다운 증후군 환아에서 경추의 부분탈구에 대한 검사와 치료에 대해서는 논란의 여지가 있다²⁶⁾. Atlantoaxial instability는 다운 증후군의 13%에서 발견되나 대부분 증상은 없다. 그러나 2%에서는 척수를 눌러 보행의 변화, 배뇨와 배변 조절의 소실, 과다반사, 목 부위 통증, 사경, 사지부분마비, 사지완전마비 등의 증상이 나타난다. 무증상 atlantoaxial instability에서 활동의 제한이 필요한지는 아직 확실치 않다.

당뇨는 다운 증후군 소아와 성인의 1%에서 발생한다²⁷⁾. 당뇨에 대한 정기적인 검진은 필요 없으나 당뇨의 증상이 발견되면 즉각적인 진단이 필요하다.

다운 증후군에서는 정상아에서 보다 혈액질환이 자주 발견되는데 신생아 다혈구증(다운 증후군의 64%), 큰적혈구증가증(macrocytosis)(66%), transient myeloproliferative disorder, 급성 골수성 백혈병, 급성 림프구성 백혈병이 있다²⁸⁾. Transient myeloproliferative disorder는 저절로 소실되는 백혈병으로 원인은 알 수 없으며 생후 2-3개월에 저절로 사라진다. 다운 증후군 신생아에서만 나타나며, 10% 정도의 빈도로 관찰된다. 이런 환자 중 일부에서는 1-3세 사이에서 골수이형성증후군이나 급성 거핵모세포성 백혈병이 나타난다. 그래서 신생아 시기에 transient myeloproliferative disorder가 있었던 환아는 생후 첫 수년간 혈액 검사가 필요하다. 급성 골수성 백혈병과 급성 림프구성 백혈병은 다운 증후군에서 300명당 1명 정도의 빈도로 비슷하게 발생한다²⁸⁾.

폐쇄성 수면 무호흡이 다운 증후군에서 가끔 발견되는데 이는 midfacial hypoplasia가 원인으로 생각된다. 수술로 저산소증과 폐심장증(cor pulmonale)을 항상 치료할 수 있는 것은 아니다. 수면시 산소 치료가 도움이 되기도 하나 환아들이 잘 적응하지는 못한다²⁹⁾.

다운 증후군의 8%에서 경련성 질환이 발생하며 두 번의 다발 시기를 보여 이중 40%는 1세 이전에, 다른 40%는 20대에 발생한다³⁰⁾. 소아기에는 영아 산측과 간대성 근경련증을 동반한 강직간대 발작이, 성인에서는 부분 단순 또는 복합 경련이 발생한다.

5. 기타 다른 의학적 문제점(Other)

사춘기 다운 증후군 소녀들은 다른 정상적인 소녀들과 비슷한 시기에 사춘기의 신체적 징후들이 시작된다³¹⁾. 다운 증후군 소년들도 1,2차 성장과 뇌하수체, 성선 호르몬의 농도가 다른 정상 사춘기의 소년들과 비슷하다³²⁾. 여자는 임신이 가능하나 남자는 생식기능이 떨어진다. 월경에 따른 위생관리가 어렵다. 가족의 교육과 행동 조절 프로그램, 호르몬 치료가 도움이 된다. 월경

진 증상이 있을 수 있으며 분노 발작, 자폐적 행동, 경련이 나타나기도 한다. 환자는 pyridoxine, 월경전 이뇨제 투여, 저용량 피임약, medroxyprogesterone에 반응하기도 한다. 이성교제와 성관계에 따르는 책임에 대해 성교육이 필요하다. 다운 증후군의 폐경은 정상인보다 일찍 일어난다(47.1세 vs 51세)³³⁾.

87%의 다운 증후군 환아에서 피부질환이 있는데 palmoplantar hyperkeratosis(40.8%), xerosis(9.8%), seborrheic dermatitis(30.9%), fissured tongue(20%), geographic tongue(11.2%)와 cutis marmorata(12.6%) 등이다³⁴⁾. 청소년의 50-60%에서 모낭염으로 문제가 되며 성인이 되면 아토피 피부염, 진균 감염, 지루성 피부염 및 xerosis 등의 피부질환을 앓는다. 전반적으로 일반적인 치료에 반응을 잘하나 진균감염은 심할 경우 강력한 치료를 요하기도 한다.

6. 행동, 정신질환 및 Alzheimer's disease

다운 증후군 환아는 많은 행동장애 및 정신적 문제를 가지나 다른 지능저하 환아보다는 경하다. 20세 이하의 다운 증후군의 17.6%에서 정신적 문제를 가지며 attention deficit hyperactivity disorder(6.1%), conduct/oppositional disorder(5.4%), aggressive behavior(6.5%) 등이 흔하다. 자폐증이 동반된 경우는 진단이 늦어지는 수가 많아 주의를 요한다³⁵⁾.

다운 증후군은 40대부터 Alzheimer's disease가 나타나며 60세 이상의 75%에서 이 병이 진단된다³⁶⁾.

7. Alternative treatment

수십년간 영양학적인 접근이 다운 증후군에서 이어져왔으나 효과는 없었다³⁶⁾. 최근 우리나라에서도 일부 환아의 보호자들에 의해 이런 시도들이 있어 이에 대한 교육이 필요하다. 이론적으로 항산화제는 면역결핍, 암, 학습장애 및 조로 등의 다운 증후군과 관련된 임상적 문제들을 해결할 수 있을 것으로 보인다. 다운 증후군에서 superoxide dimutase의 활동성이 증가하는 것이 알려졌으며 이로 인한 세포손상이 다운 증후군의 임상증상을 야기할 수도 있다³⁷⁾. 이에 대한 연구가 더 되어져야 할 것이다.

참 고 문 헌

- 1) Yang Q, Rasmussen SA, Friedman JM. Mortality associated with Down's syndrome in the USA from 1983 to 1997: a populationbased study. Lancet 2002;359:1019-25.
- 2) Lejeune J, Gautier M, Turpin R. Etude des chromosomes somatiques de neuf enfants mongoliens. Compte Rendu d'Acad Sci 1959;248:1721-2.
- 3) Hattori M, Fujiyama A, Taylor TD, Watanabe H, Yada T, Park HS, et al. The DNA sequence of human chromosome 21. Nature 2000;405:311-9.
- 4) Capone GT. Down syndrome: advances in molecular biology and the neurosciences. J Dev Behav Pediatr 2001;22: 40-59.
- 5) Kraus JP, Janosik M, Kozich V, Mandell R, Shih V,

- Sperandeo MP, et al. Cystathionine beta-synthase mutations in homocystinuria. *Human Mutation* 1999;13:362-75.
- 6) Davisson MT, Bechtel LJ, Akeson EC, Fortna A, Slavov D, Gardiner K. Evolutionary breakpoints on human chromosome 21. *Genomics* 2001;78:99-106.
 - 7) Reeves RH, Irving NG, Moran TH, Wohn A, Kitt C, Sisodia SS, et al. A mouse model for Down syndrome exhibits learning and behavior deficits. *Nature Genet* 1995; 11:177-83.
 - 8) Yaron, Y, Mashiach, R. First-trimester biochemical screening for Down syndrome. *Clin Perinat* 2001;28:3213-31.
 - 9) Smith-Bindman R. Second-trimester ultrasound to detect fetuses with Down syndrome: a meta-analysis. *JAMA* 2001;285:1044-55.
 - 10) Julian-Reynier C, Aurran Y, Dumaret A, Maron A, Chabal F, Giraud F, et al. Attitudes towards Down's syndrome: follow up of a cohort of 280 cases. *J Med Genet* 1995;32: 597-9.
 - 11) American Academy of Pediatrics Committee on Genetics. Health supervision for children with Down syndrome. *Pediatrics* 2001;107:442-9.
 - 12) Cohen WI. Health care guidelines for individuals with Down syndrome: 1999 revision. *Down Syndrome Quar* 1999;4:115.
 - 13) Freeman SB, Taft LF, Dooley KJ, Allran K, Sherman SL, Hassold TJ, et al. Population-based study of congenital heart defects in Down syndrome. *Am J Med Genet* 1998; 80:213-7.
 - 14) Geggel RL, O'Brien JE, Feingold M. Development of valve dysfunction in adolescents and young adults with Down syndrome and no known congenital heart disease. *J Pediatr* 1993;122:821-3.
 - 15) Shott SR, Joseph A, Heithaus D. Hearing loss in children with Down syndrome. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol* 2001; 61:199-205.
 - 16) Roizen NJ, Mets MB, Blondis TA. Ophthalmic disorders in children with Down syndrome. *Dev Med Child Neurol* 1994; 36:594-600.
 - 17) DaCunha RP, Moreira JB. Ocular findings in Down's syndrome. *Am J Ophthal* 1996;122:236-44.
 - 18) Hennequin M, Faulks D, Veyrune J-L, Bourdoil P. Significance of oral health in persons with Down syndrome: a literature review. *Devel Med Child Neurol* 1999;41:275-83.
 - 19) Carnicer J, Farre C, Varea V, Vilar P, Moreno J, Artigas J. Prevalence of coeliac disease in Down's syndrome. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2001;13:263-7.
 - 20) Bonamico M, Mariani P, Danesi HM, Crisogianni M, Failla P, Gemme G, et al. Prevalence and clinical picture of celiac disease in Italian Down syndrome patients: a multicenter study. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2001;33:139-43.
 - 21) Kennedy RL, Jones TH, Cuckle HS. Down's syndrome and the thyroid. *Clin Endocrinol* 1992;7:471-6.
 - 22) Karlsson B, Gustafsson J, Hedov G, Ivarsson SA, Anneren G. Thyroid dysfunction in Down's syndrome: relation to age and thyroid autoimmunity. *Arch Dis Child* 1998;79:242-5.
 - 23) Selikowitz M. A five-year longitudinal study of thyroid function in children with Down syndrome. *Dev Med Child Neurol* 1993;35:396-401.
 - 24) Hyde LA, Crnic LS. Age-related deficits in context discrimination learning in Ts65Dn mice that model Down syndrome and Alzheimer's disease. *Behav Neurosci* 2001; 115:1239-46.
 - 25) Kamatani N, Yamanaka H, Totokawa S, Kashiwazaki S. Down syndrome with coexistent gout: report of six patients and possible reasons for the scarcity of descriptions of this association. *Ann Rheum Dis* 1996;55:649-50.
 - 26) Cohen WI. Atlantoaxial instability: what's next? *Arch Pediatr Adolesc Med* 1998;152:119-22.
 - 27) Anwar AJ, Walker JD, Frier BM. Type I diabetes mellitus and Down's syndrome: prevalence, management and diabetic complications. *Diabet Med* 1998;15:160-3.
 - 28) Lange B. The management of neoplastic disorders of haematopoiesis in children with Down's syndrome. *Br J Haematol* 2000;110:512-24.
 - 29) Shott SR. Down syndrome: common pediatric ear, nose, and throat problems. *Down Syndrome Quar* 2000;5:16.
 - 30) Pueschel SM, Louis S, McKnight P. Seizure disorders in Down syndrome. *Arch Neurol* 1991;48:318-20.
 - 31) Goldstein H. Menarche, menstruation, sexual relations and contraception of adolescent females with Down syndrome. *European J Obst Gyn Reprod Bio* 1988;27:343-9.
 - 32) Pueschel SM, Orson JM, Boylan JM, Pezzullo JC. Adolescent development in males with Down syndrome. *AJDC* 1985;139:236-8.
 - 33) Schuypf N, Zigman W, Kapell D, Lee JH, Kline J, Levin B. Early menopause in women with Down syndrome. *J Intell Disabil Res* 1997;41:264-7.
 - 34) Ercis M, Balci S, Atakan N. Dermatological manifestations of 71 Down syndrome children admitted to a clinical genetics unit. *Clin Genet* 1996;50:317-20.
 - 35) Rasmussen P, Borjesson O, Wentz E, Gillberg C. Autistic disorders in Down syndrome: background factors and clinical correlates. *Dev Med Child Neurol* 2001;43:750-4.
 - 36) Cooper SA, Collacott RA. Clinical features and diagnostic criteria of depression in Down's syndrome. *Br J Psychiatry* 1994;165:399-403.
 - 37) Ani C, Grantham-McGregor S, Muller D. Nutritional supplementation in Down syndrome: theoretical considerations and current status. *Dev Med Child Neurol* 2000;42:207-13.