

Alagille 증후군 환아에서 발생한 Moyamoya병 1례

울산대학교 의과대학 서울아산병원 소아과

임미랑 · 이소연 · 김덕수 · 김경모 · 고태성

A Case of Moyamoya Disease in a Child with Alagille Syndrome

Mi Rang Lim, M.D., So Yaun Lee, M.D., Deok Soo Kim, M.D.
Kyung Mo Kim, M.D. and Tae Sung Ko, M.D.

Department of Pediatrics, Asan Medical Center, College of Medicine,
Ulsan University, Seoul, Korea

Alagille syndrome is a autosomal dominant disorder characterized by intrahepatic bile duct paucity and resultant chronic cholestasis in combination with cardiac(mainly peripheral pulmonary stenosis), skeletal, ocular, and facial abnormalities. In addition to the pulmonary stenosis, in large series, anecdotal reports of vascular lesions have concerned the renal artery, aorta, hepatic artery, carotid artery, celiac artery or subclavian artery. Theses diffuse vascular abnormalities, which appear to be a feature of Alagille syndrome, suggest Notch signaling pathway defects affect angiogenesis. The associations of Alagille syndrome with moyamoya disease, the chronic cerebrovascular occlusive disease, were reported and suggested as additional evidence of vasculopathy of Alagille syndrome. We report another 25 month-old Alagille syndrome girl who presented with acute left hemiparesis and was diagnosed with moyamoya disease through the cerebral angiographic study. (**J Korean Pediatr Soc 2003;46:86-90**)

Key Words : Alagille syndrome, Moyamoya disease, Vasculopathy

서 론

Alagille 증후군은 간내 담도 형성 부전으로 인한 만성 담즙 정체, 말초 폐동맥 협착, 골격 이상, 눈의 이상, 특징적인 얼굴 모양 등을 주요 증상으로 하는¹⁾ 상염색체 우성 유전 질환이다. 말초 폐동맥 협착 이외에도 여러 말초 혈관 병변들이 동반되는데, 신동맥, 대동맥, 간동맥, 관상동맥, 복강동맥, 쇄골하동맥 등의 이상이 잘 알려져 있고²⁻⁶⁾, 이 질환에서 높은 빈도로 나타나는 두개내 출혈 또는 경색도 뇌혈관 병변으로 인한 것으로 생각되고 있다⁷⁻¹⁰⁾. 관련된 유전자로 20번 염색체 위에 존재하는 *JAG1*이 발견되었고, 이 유전자의 결손으로 인한 Notch 신호전달체계(notch signaling pathway)의 결함이 혈관형성에 영향을 미친다고 생각되고 있다¹¹⁻¹⁵⁾. Alagille 증후군에서 moyamoya병이 발생한 예들이 드물게 보고된 바 있는데^{16, 17)}, Alagille 증후군의 혈관병증의 또 다른 한 발현으로 이해되어야 할 것이다. 저자들은 생후 2개월에 Alagille 증후군을 진단받고 추적 관찰

중에 갑자기 편측 마비가 발생하여 뇌혈관 조영술을 통해 moyamoya병으로 진단한 25개월 여아를 경험하였기에 이를 보고하는 바이다.

중 례

환 아 : 김○○, 25개월, 여아

주 소 : 내원 2주 전에 갑자기 발생한 좌측 팔과 다리의 근력 저하

과거력 : 환아는 생후 2개월 때 서서히 진행되는 황달을 주소로 본원에 입원, 당시 시행한 검사에서 AST/ALT 234/202 IU/L, 총빌리루빈/직접형 빌리루빈 8.1/4.8 mg/dL, r-GTP/ALP 93/1,532 IU/L로 상승되어 있었으며, 간염에 대한 검사로 시행한 TORCH 및 B형 간염 바이러스와 C형 간염 바이러스 검사는 모두 음성이었으며 갑상선 기능 검사도 정상이었다. 간담도 스캔에서 간실질내로 담즙의 배설이 감소되어 있었으며 4시간 지연 영상에서도 장내에 담즙이 보이지 않아서 시행한 간조직 검사에서 간내 담도의 감소를 보였다(Fig. 1). 심장 초음파에서는 말초 폐동맥 협착이 있었고 척추 방사선 사진에서는 6번째 흉추의 나비모양의 기형이 있었다(Fig. 2). 안과 검사에서는 이

접수 : 2002년 8월 23일, 승인 : 2002년 9월 16일
책임저자 : 고태성, 울산의대 서울아산병원 소아과
Tel : 02)3010-3381 Fax : 02)473-3725
E-mail : tsko@www.amc.seoul.kr

상 소견이 없었다. 이상에서 Alagille 증후군으로 진단받고 본원 외래 추적 관찰 중이었다.

가족력 : 환아는 두번째 아이로 환아의 조부가 고혈압을 앓고 있는 것 외에는 특이 사항이 없었다.

현병력 : Alagille 증후군으로 진단된 후 ursodesoxycholic acid(UDCA)와 지용성 비타민을 복용하며 황달 이외에는 특별한 다른 문제없이 지내던 중, 내원 2주 전 아침부터 갑자기 좌측 팔과 다리의 근력 저하와 구음장애가 발생하여 인근 병원에서 뇌 자기공명영상을 촬영하고 2일간 뇌부종에 준하여 입원 치

료받았으며 근력 저하는 점차 호전되었으나 왼쪽 팔의 근력은 여전히 약간 감소되어 있는 상태에서 진단 및 치료를 위해서 본원에 입원하였다.

진찰 소견 : 환아의 체중은 8.5 kg, 키는 76 cm로 모두 3 백분위수 미만이었으며 얼굴 모습에서는 돌출한 이마, 쑥 들어간 눈, 둥근 코끝, 뾰족한 턱 등 Alagille 증후군에서 볼 수 있는 특징적인 소견을 보이고 있었다. 공막에는 황달기가 있었으며, 심음과 호흡음은 정상이었고 간이 늑골 아래로 2횡지 만져지고 비장은 만져지지 않았다. 신경학적 검사에서 의식은 명료하였고 좌측 상지의 근력이 III/V도, 좌측 하지의 근력이 IV/V도로 떨어져 있었으며 심부 건반사는 좌측에서 항진되어 있었다.

검사 소견 : 입원 당시의 혈액 소견은 혈색소 12.8 g/dL, 백혈구 6,200/ μ L, 혈소판 378,000/ μ L이었다. 생화학적 검사에서 AST/ALT 316/292 IU/L, 총빌리루빈/직접형 빌리루빈 7.8/4.6 mg/dL, 콜레스테롤 317 mg/dL로 측정되었고, 혈액 응고 검사는 PT 1.01 INR, PTT 36.6 sec이었다. 뇌 자기공명영상에서 우측 전두엽, 후두엽과 두정엽에 뇌경색 소견이 있었으며(Fig. 3) 뇌혈관 조영술에서는 우측 중대뇌동맥과 후대뇌동맥의 협착과 그 주변의 측부혈행의 발달이 관찰되었다(Fig. 4).

치료 및 경과 : 9일간 입원하여 검사받는 동안 좌측의 근력 저하는 점차 호전을 보여 왼쪽 팔만 미세하게 감소되어 있는 상태였으며 허혈 발작의 재발은 없었다. Moyamoya병으로 진단되어 3개월 후에 신경외과에서 우측 encephaloduroarteriomyosynangiosis(EDAMS) 수술을 시행받았다. 6개월 후 시행한 뇌 자기공명혈관조영술에서 좌측 말단 내경동맥과 전대뇌동맥, 중대뇌동맥에 새로이 혈관 협착이 진행하였고 주변의 뇌경색 소견이 보였으며, 우측 편마비 증상이 나타나서 좌측 EDAMS 수술을 시행받았다.

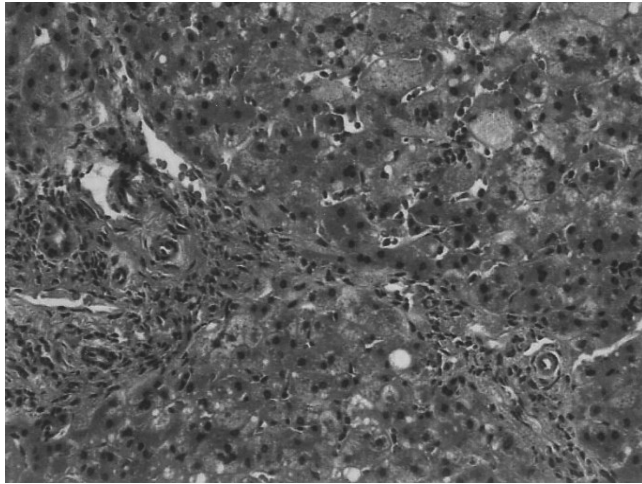


Fig. 1. Liver biopsy shows paucity of intrahepatic bile ducts (H&E stain, \times 100).

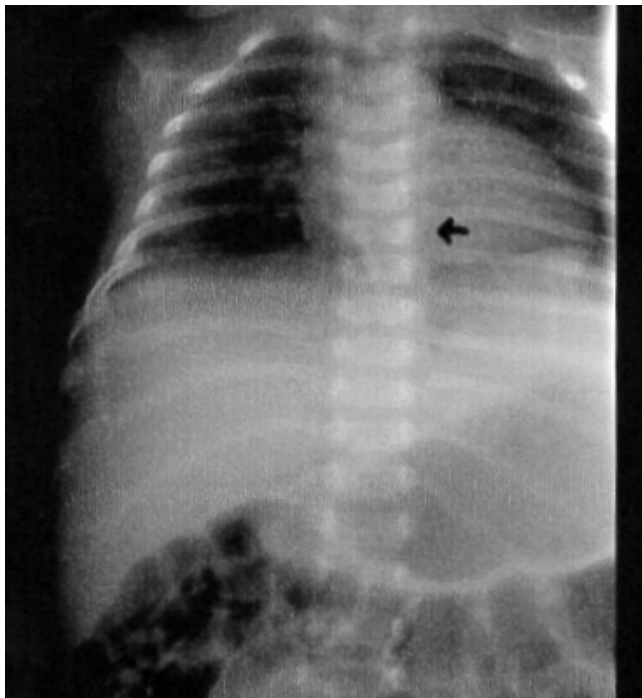


Fig. 2. TL spine X-ray shows butterfly deformity in T6.



Fig. 3. Brain MRI shows subacute cortical infarction in right middle cerebral artery and posterior cerebral artery territory.

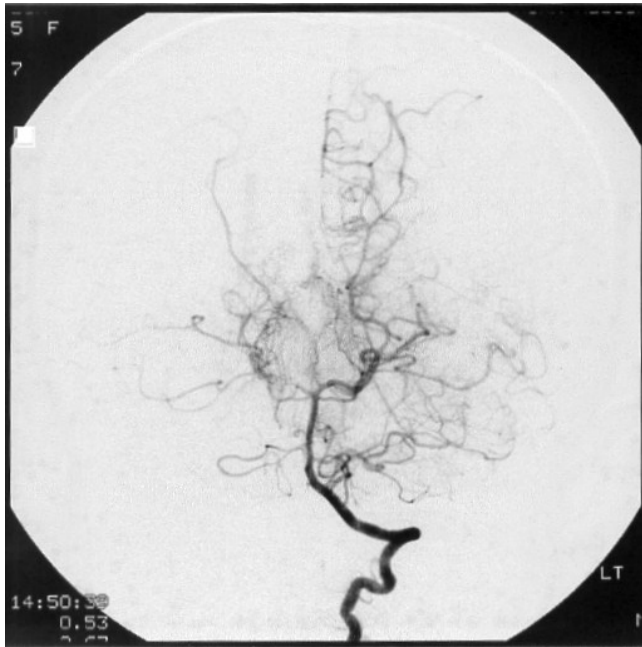


Fig. 4. 4-vessel cerebral angiography shows stenosis of right middle cerebral artery and posterior cerebral artery.

고 찰

Alagille 증후군은 만성 담즙정체증, 심장 기형, 골격 이상, 눈의 이상(후태생환, posterior embryotoxon), 특징적인 얼굴 모양¹⁾ 중에 세 가지 이상이 해당될 때 진단할 수 있다. 심장 기형으로는 말초 폐동맥 협착증이 가장 흔하며(67%) 주로 양성의 경과를 취하나, 팔로사정후군(tetralogy of Fallot)이나 폐동맥관 협착같은 심각한 기형이 포함되기도 하는데¹³⁾ 이러한 경우 심장 기형이 궁극적인 예후 인자가 된다. 골격 이상으로는 나비모양 척추(butterfly vertebra)가 가장 흔하나 그 외에도 요추경간 거리(interpedicular distance)가 감소하거나 없어지고 잠재 이분 척추(spina bifida occulta), 짧은 척골, 짧은 손가락 등의 이상이 올 수 있다. 위의 다섯 가지 주요 임상 증상 외에도 성장 지연, 비뇨기계의 기형, 신세뇨관 신염, 신세뇨관성 산증 등이 올 수 있으며 혈관 질환으로 신동맥 협착 뿐만 아니라 대동맥, 간동맥, 관상동맥, 복강동맥, 쇄골하동맥 등의 이상이 보고된 바 있다²⁻⁶⁾. Bernad 등⁶⁾은 Alagille 증후군에서 신혈관 고혈압이 발생한 5명의 환자를 보고하였는데, 이들은 모두 다른 주요 동맥들에서도 이상 소견을 나타내었다. 즉, 대동맥(5례), 복강동맥(4례), 상장간막 동맥(1례), 쇄골하동맥(1례)이었다. 이들 혈관 병변은 점차 진행되는 양상을 보였으며, 조직 검사상에서는 비정상적으로 얇은 혈관벽 또는 혈관벽의 근내막의 증식 소견을 보였다. 두개내 출혈이나 뇌졸중이 환아들의 14%에서 보고된 바 있는데⁹⁾ 이들의 부검에서 다발성의 얇은 혈관벽이 관찰되고 있어

^{8,9)} 이러한 뇌병변도 Alagille 증후군의 특징적 소견인 비정상적 발생의 혈관구조로 인한 것으로 생각된다.

이 질환에 관련된 유전자로 염색체 20p12상에 존재하는 JAG1 유전자가 알려져 있는데, 이는 Notch 수용체(Notch receptor)에 대한 배위자(ligand)인 JAG1을 해독하고, Notch 수용체와 JAG1 사이의 상호 작용으로 생성되는 Notch 신호전달계는 발달 과정에서 다양한 세포의 분화를 결정하는데 중요한 역할을 하는 것으로 보인다¹¹⁻¹⁵⁾. Alagille 증후군에서 볼 수 있는 여러 장기의 혈관학적 문제는 혈관 생성에 영향을 미치는 Notch 신호전달계의 결함에 인한 것으로 생각된다. 주로 상염색체 우성으로 유전하지만 15%에서는 산발적인 돌연변이(sporadic mutation)로 발생하며¹⁵⁾, 표현형(phenotype)은 다양하게 나타난다¹⁴⁾.

Moyamoya병은 특발성 만성 진행성 뇌동맥 폐쇄 질환으로 양측 원위부 내경동맥과 circle of Willis에서 분지되는 혈관들을 침범한다. 연간 발병률은 종족간에 차이가 있어 우리나라와 일본에서 가장 높아서 일본에서는 100,000명 당 0.35명으로 보고되고 있고¹⁸⁾ 유럽은 발병률과 유병률에 있어서 일본의 1/10 정도이다. 남녀비는 1:1.7로 여자에서 약간 호발하는 경향을 보이며 주로 산발적으로 발생하지만, 가족력을 갖는 경우가 10%를 차지하고 있다. 모든 연령에서 발생할 수 있지만 주로 10세 이하에서 발병하며 소아에서의 평균 발병 나이는 6년 4개월이라고 보고된 바 있으며, 30대와 40대에서도 낮은 정점을 보이고 있다.

진단에는 뇌동맥 혈관조영술 소견이 가장 중요한데, 첫째, 내경동맥 말단부, 전뇌동맥 또는 중대뇌동맥의 협착 또는 폐쇄, 둘째, 협착 또는 폐쇄부 근처의 방사형의 이상 미세혈관총, 셋째, 양측침범이 진단 기준이 된다¹⁹⁾. 양측을 침범한 경우를 definite case라고 하며 일측성인 경우는 probable case라고 하는데, 소아에서는 성인에서와 달리 일측성으로 발병한 경우라도 1-2년 이내에 양측성으로 진행되는 예가 대부분이다²⁰⁾.

병인에 대해서는 아직 밝혀지지 않았다. 동맥 경화, 자가면역 질환, 뇌수막염, 다운 증후군, von Recklinghausen병, 두부 손상, 방사선 조사 등과 관련하여 비슷한 뇌혈관 병변이 나타났을 때는 moyamoya병의 진단에서 제외되며 moyamoya 증후군이라고 한다. 그 외에도 여러 질환이 moyamoya병과 관련되어 보고되고 있다²¹⁾.

임상 증상은 소아에서는 주로 일과성 허혈 발작으로 편측 마비, 경련 등이 가장 흔히 나타나며, 성인에서는 뇌출혈의 증상을 보이는 경우가 많으며 의식소실, 두통 등으로 나타난다.

치료로는 수술적 요법으로 직접적 또는 간접적 우회술이 있다. 직접 우회술은 표재성측두동맥-중대뇌동맥 문합술이 있고 간접적 우회술로는 encephalomyosynangiosis(EMS), encephaloduroarteriosynangiosis(EDAS), EDAMS 등이 있다. 어린 소아에서는 표재성측두동맥의 직경이 작기 때문에 간접적 방법이 주로 사용되고 있다.

Alagille 증후군 환아에서 moyamoya병이 발생한 예는 이미 수차례 보고되어 있다. 1989년, Racheimel 등¹⁶⁾은 생후 22개월에

우측 편마비를 주소로 내원한 Alagille 증후군 여아에서 시행한 뇌동맥 조영술에서 양측 내경동맥의 폐쇄와 측부혈관망을 보여 moyamoya병으로 진단한 예를 보고하였다. 환아는 특징적인 얼굴 모양, 담즙정체증, 척추궁의 이상, 말초 폐동맥 협착과 동맥관 개존증이 있었다. 부모는 유대인이었고, 환아의 어머니와 언니도 Alagille 증후군의 특징적인 얼굴 모습을 하고 있었으며 환아의 언니는 말초 폐동맥 협착이 있었고 어머니는 심잡음이 들리고 있었으나 검사는 시행하지 않은 상태였다. 두 사람 모두 간기능의 이상은 없었다. 환아의 신경학적 증상은 물리치료로 호전을 보였으며 우회수술은 부모의 거절로 시행하지 않았다. 이어서 Hahn 등¹⁷⁾도 1999년, 산발적인 Alagille 증후군에서 moyamoya병이 발생한 2례를 보고하였다. Alagille 증후군을 진단받은 백인 여아에서 생후 21개월에 우측 팔의 근력 약화가 발생하여 시행한 뇌동맥 조영술에서 좌측 내경동맥의 심한 협착이 관찰되었다. 헤파린과 경구 항응고제를 투여하였으나, 우측 내경동맥의 협착까지 진행되어서 풍선 혈관성형술을 시행하였다. 생화학적 검사에서 콜레스테롤이 2,715 mg/dL, 중성지방이 296 mg/dL로 상승되어 있었으며 atorvastatin 투여로 호전되었다. 또 다른 한 예는 좌측 편마비를 주소로 내원한 2세의 백인 여아로 혈관 조영술에서 moyamoya병에 합당한 소견을 보이고 있었으며 Alagille 증후군의 특징적인 얼굴 모양을 하고 있어서 시행한 검사에서 담즙 정체증과 담도 감소, 말초 폐동맥 협착을 보여 Alagille 증후군으로 진단되었다. 환아는 편측 마비 증상이 반복되어서 좌측 EDAS 수술에 이어서 우측 EDAS 수술을 시행받았다. 환아의 콜레스테롤은 264 mg/dL, 중성지방은 128 mg/dL로 경미하게 상승되어 있었다.

본 증례의 Alagille 증후군 환아는 이미 보고된 외국의 3례의 환아들과 비슷한 나이인 2세경에 moyamoya병을 진단받았다. 일반적인 호발 연령인 6세보다 이른 나이에 발병하였는데, 이는 뇌혈관의 이상이 선천적이거나 출생 초기부터 진행된 것이 아닌가 하는 의심을 하게 한다. Moyamoya병이 여자에게 약간 호발하긴 하지만, 이제까지의 증례가 모두 여아에서 일어난 것이라는 점에 대해서도 앞으로 주목해야 할 것이다. 환아들은 모두 다소간의 고지혈증이 있었으나 이는 일반적으로 간기능 이상이 있는 경우에 나타나는 현상으로 moyamoya병의 발생과는 특별한 연관이 있는 것 같지 않다.

Alagille 증후군과 moyamoya병의 정확한 관련성은 아직 밝혀지지 않았지만, Alagille 증후군에서 일어나는 여러 장기를 침범하는 혈관병증의 한 발현으로 이해되어야 할 것이다.

요 약

Alagille 증후군은 간내 담도 형성 부전으로 인한 만성 담즙 정체, 말초 폐동맥 협착, 골격 이상, 눈의 이상, 특징적인 얼굴 모양 등을 주요 증상으로 하는 상염색체 우성 유전 질환으로 말초 폐동맥 협착 이외에도 여러 말초 혈관 병변들이 동반된다.

관련된 유전자로 20번 염색체 위에 존재하는 JAG1이 발견되었고, 이 유전자의 결손으로 인한 Notch 신호전달체계의 결함이 혈관형성에 영향을 미친다고 생각되고 있다. Alagille 증후군에서 만성 뇌동맥 폐색질환인 moyamoya병이 발생한 예들이 보고된 바 있는데, Alagille 증후군의 혈관병증의 또 다른 한 발현으로 이해되어야 할 것이다. 저자들은 생후 2개월에 Alagille 증후군을 진단받고 추적 관찰 중에 갑자기 편측 마비가 발생하여 뇌혈관 조영술을 통해 moyamoya병을 진단받은 25개월 여아를 경험하였기에 이를 보고하는 바이다.

참 고 문 헌

- 1) Alagille D, Odievre M, Gautier M, Dommergues JP. Hepatic ductular hypoplasia associated with characteristic faces, vertebral malformations, retarded physical, mental and sexual development, and cardiac murmur. *J Pediatr* 1975;86:63-71.
- 2) LaBrecque DR, Mitros FA, Nathan RJ, Romanchuk KG, Judisch GF, El-Khoury GH. Four generations of arteriohepatic dysplasia. *Hepatology* 1982;2:467-74.
- 3) Watson GH, Miller V. Arteriohepatic dysplasia : familial pulmonary arterial stenosis with neonatal liver disease. *Arch Dis Child* 1973;48:459-66.
- 4) Devloo-Bancquaert A, van den Bogaert-Van Heesvelde AM, Van Aken-Craen R, Eggermont-Writgen M, Kunnen M, Hoofst C. Supravalvular pulmonic and aortic stenosis and intrahepatic bile duct hypoplasia. *Acta Paediatr Belg* 1980;33:95-103.
- 5) Nishikawa A, Mori H, Takahashi M, Ojima A, Shimokawa K, Furuta T. Alagille's syndrome : a case with hematomatous nodule of the liver. *Acta Pathol Jpn* 1987;37:1319-26.
- 6) Bernad E, Sarles J, Triolo V, Gagnadoux MF, Wernert F, Hadchouel M, et al. Renovascular hypertension and vascular anomalies in Alagille syndrome. *Pediatr Nephrol* 1998; 12:121-4.
- 7) Chong SKF, Lindridge J, Moniz C, Mowat AP. Exocrine pancreatic insufficiency in syndromic paucity of interlobular bile ducts. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 1998;9:445-9.
- 8) Hoffenberg EJ, Narkewicz MR, Sondheimer JM, Smith DS, Silverman A, Sokol R. Outcome of syndromic paucity of interlobular ducts with onset of cholestasis in infancy. *J Pediatr* 1995;127:220-4.
- 9) Emerick KM, Rand EB, Goldmunts E, Krantz ID, Spinner NB, Piccoli DA. Features of Alagille syndrome in 92 patients : frequency and relation to prognosis. *Hepatology* 1999;29:822-9.
- 10) Quiros-Tejeira RE, Ament ME, Heyman MB, Martin MG, Hall TR, McDiarmid SV, et al. Variable morbidity in Alagille syndrome : a review of 43 cases. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 1999;29:431-7.
- 11) Li L, Krantz ID, Den Y, Genin A, Banta AB, Collins CC. Alagille syndrome is caused by mutations in human Jagged1, which encodes a ligand for Notch1. *Nat Genet* 1997; 16:243-51.

- 12) Krantz ID, Colliton RP, Genin A, Rand EB, Li L, Piccoli DA, Spinner NB. Spectrum and frequency of Jagged1 (JAG1) mutations in Alagille syndrome patients and their families. *Am J Hum Genet* 1998;62:1361-9.
 - 13) Krantz ID, Piccoli DA, Spinner NB. Clinical and molecular genetics of Alagille syndrome. *Curr Opin Pediatr* 1999;11:558-64.
 - 14) Macmillan JC, Shepherd R, Heritage M. Arteriohepatic dysplasia(Alagille syndrome: Watson-Alagille syndrome). *Baillieres Clin Gastroenterol* 1998;12:275-91.
 - 15) Dhone-Pollet S, Deleuze JF, Hadchouel M, Bonaiti-Pellie Q Segregation analysis of Alagille syndrome. *J Med Genet* 1994;31:453-7.
 - 16) Rachmel A, Zeharia A, Neuman-Levin M, Weitz R, Shamir R, Dinari G. Alagille syndrome associated with moyamoya disease. *Am J Med Genet* 1989;33:89-91.
 - 17) Woolfenden AR, Albers GW, Steinberg GK, Hahn JS, Johnston DC, Farrell K. Moyamoya syndrome in children with Alagille syndrome: additional evidence of a vasculopathy. *Pediatrics* 1999;103:505-8.
 - 18) Fukui M, Kawano T. Follow-up study of registered cases in 1995. In: Fukui M, editors. Annual Report 1995 of the Research Committee in Spontaneous Occlusion of the Circle of Willis(Moyamoya Disease) of the Ministry of Health and Welfare, Japan 1996:12-6.
 - 19) Fukui M, Members of the Research Committee in Spontaneous Occlusion of the Circle of Willis(Moyamoya Disease) of the Ministry of Health and Welfare, Japan. Guidelines for the diagnosis and treatment of spontaneous occlusion of the circle of Willis('moyamoya disease'). *Clin Neurol Neurosurg* 1997;99(Suppl 2):S238-40.
 - 20) Kawano T, Fukui M, Hashimoto N, Yonekawa Y. Follow-up study of patients with "unilateral" moyamoya disease. *Neurol Med Chir(Tokyo)* 1994;34:744-7.
 - 21) Yonekawa Y, Taub E. Moyamoya disease: status 1998. *The Neurologist* 1999;5:13-23.
-