

◆ 증례 1

# Alagille 증후군을 가진 환자의 구강내 특징에 대한 증례보고

김태완 · 김영진\*

경북대학교 치과대학 소아치과학교실

**Abstract**

## ORAL CHARACTERISTIC OF ALAGILLE SYNDROME - A CASE REPORT

Tae-Wan Kim, Young-Jin Kim\*

*Department of Pediatric Dentistry, School of Dentistry, Kyungpook National University*

Alagille syndrome is an autosomal dominant genetic disorder and occurs in approximately 1 in 100,000 live births. Diagnostic criteria was established by Alagille. It is mainly caused by a mutation in the Jagged1 gene.

Major clinical features of this syndrome are paucity of intrahepatic bile duct with cholestasis, characteristic facies, cardiac murmur, defects of vertebrae, and embryotoxon. And minor clinical features are mental retardation, renal involvement, growth retardation, other skeletal abnormalities, a high-pitched voice.

The surviving prognosis of Alagille syndrome patients depends on the severity of cardiovascular malformation in the early ages of infant. However, with the increasing years, it depends on the severity of the liver disease. Cholestasis causes congenital jaundice, malnutrition and growth retardation. Also, the increase of serum cholesterol level cause xanthoma and pruritus. Even though the severity of these problems are reduce with age, there is cases where there is no way but liver transplantation.

For oral features of Alagille syndrome patients, green discoloration of entire dentition, induced by bilirubin infiltration into dentinal tubules, is especially. Also, xanthoma on gingiva and partial hypodontia have been reported.

This report is on the oral features of an Alagille syndrome patient who visited to Kyung-Pook University Hospital.

**Key words :** Alagill syndrome, Oral characteristics

교신저자 : 김 영 진

대구광역시 중구 삼덕2가  
경북대학교치과대학 소아치과학교실  
Tel: 053-420-5961 Fax: 053-426-6608  
E-mail: mouthgag@hanmail.net

## I. 서 론

Alagille 증후군은 상염색체 우성 유전질환으로써 Alagille 등에 의해 처음 보고되었으며<sup>1)</sup>, 1977년 Danks 등은 이 증후군의 유병율이 십만명당 한명이라고 하였다<sup>2)</sup>.

1997년 Oda 등은 Alagille 증후군이 20p21 염색체상의 Jagged1(JAG1) 유전자의 변이에 의해 발생 된다고 보고 하였다<sup>3)</sup>.

Alagille 증후군의 진단적 기준은 1987년 Alagille에 의해 이루어 졌으며 그 주된 임상적 특징들은 소엽내 쓸개세관의 수 혹은 구조적 이상, 특이한 안모, 각막 변연의 윤상 혼탁, 나비모양의 척추 그리고 심혈관계 이상 등이다. 이런 특징들이 외에 신장질환을 가질 수 있으며, 환자의 50%에서는 성장발육의 지연이 나타나고, 정신지체가 동반되기도 한다. 또한 골격이상이 보이기도하며, 인두 및 후두의 구조적 이상이 없음에도 불구하고 높은 성조를 가지기도 한다<sup>4)</sup>.

이 증후군의 여러 증상들은 소엽내 쓸개세관의 이상과 그로 인한 담도폐쇄에 기인한다고 볼 수 있다. 담도폐쇄로 인한 간 기능 악화는 간자체의 손상을 가져오며 출혈 및 감염의 문제를 일으켜 치과치료를 어렵게 만든다. 또한 지방대사의 장애는 황색종과 소양증을 발생시키고 지용성 비타민의 흡수를 방해하여 그에 따른 여러 문제들을 일으키게 된다. 혈청 내 빌리루빈의 증가로 인한 고빌리루빈혈증은 전신적으로는 선천성 황달을 일으키며 특히, 전 치아에 녹색의 치아변색을 나타내게 한다.

Alagille 증후군은 상염색체 우성 유전을 따르나 그 표현형이 유전형과 잘 맞지 않는 경우가 많아 유병율도 비교적 낮게 보고되고 있다<sup>5)</sup>. 또한, 이 증후군의 환자에 대한 치과적 증상을 기술한 문헌은 그리 많지 않은 편이다. 이에 본 증례는 경북대학교 병원 소아치과에 내원한 Alagille 환자의 임상적 특징을 경험하였기에 보고하는 바 이다.

## Ⅱ. 증례보고

26개월된 여자 환아가 하악 좌우측 제1유구치의 치아우식증 치료를 위해 1997년 본원에 내원 하였다. 의과적인 병

력으로 Alagille 증후군을 가지고 있었으며, 담즙분비의 장애로 인한 선천성 황달 때문에 계명대학교의료원 소아과에서 지용성 비타민인 비타민 A, D, E, K와 간 기능장애 개선을 위한 urodeoxychloric acid를 투여 받고 있는 중이었다.

또한 심각한 담즙분비 감소는 간경화와 비장의 비대를 가져왔고, 이러한 장기들의 손상은 감염 및 출혈의 문제를 발생시켰다. 감염을 위해서는 예방적 항생제가 고려되었으며, 출혈의 문제는 FFP(fresh frozen plasm)와 비타민 K의 보충이 고려되었다. 2003년, 이 환아는 간 손상이 심각하게 악화 되어 공여자인 아버지로부터 간이식을 받았으나, 계속되는 면역억제제의 사용 때문에 감염의 문제는 지금까지 남아있다.

이 환아에게 있어서도 Alagille 증후군의 주된 특징들을 살펴볼 수 있다. 현재 만 11세의 사진을 살펴 볼 때 전두부가 약간 돌출되어 있고, 코가 조금 낮아 보이며, 턱 끝이 작고 돌출된 특징적인 안모가 관찰된다. 피부는 간이식을 받기 전 심한 황달과 소양증으로 인해 건조해 보이고 작은 흉터들이 군데군데 있다(Fig. 1). 눈을 살펴 볼 때 각막변연의 윤상혼탁을 확인 할 수 있었으며(Fig. 2), 복부 방사선 사진에서 D10번 척추가 나비모양을 하고 있다(Fig. 3). 또한, 성조가 다른 또래아이들에 비해 높은 것을 알 수 있었다.

이 환아의 구강 내 특징을 살펴보면, 모든 유치 및 영구치가 증가된 혈청빌리루빈의 상아세관 침착으로 인해 짙은 초록색으로 변색 되어 있다(Fig. 4). 또한 치질자체가 단단하지 못하고 변색이 심해 시진만으로 우식을 감별해내기 힘들었으며, 내원 시 마다 전 치아를 탐침으로 철저히 검사해야 했다. 환아의 초진 시(26개월) 파노라마 방사선 사진에서는 치열의 발육이 전반적으로 약간 늦어 보이며, 치수강과 치근단공이 다소 넓어 보인다(Fig. 5).



Fig. 1. 11세 환아의 안모사진

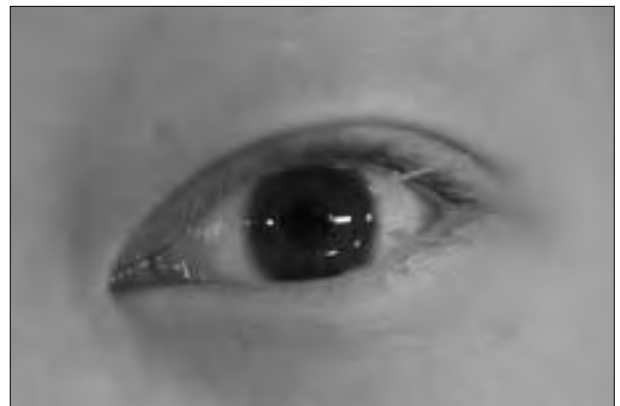


Fig. 2. 각막변연의 윤상혼탁



Fig. 3. 환아의 복부방사선사진



Fig. 5. 초진(26개월) 파노라마사진

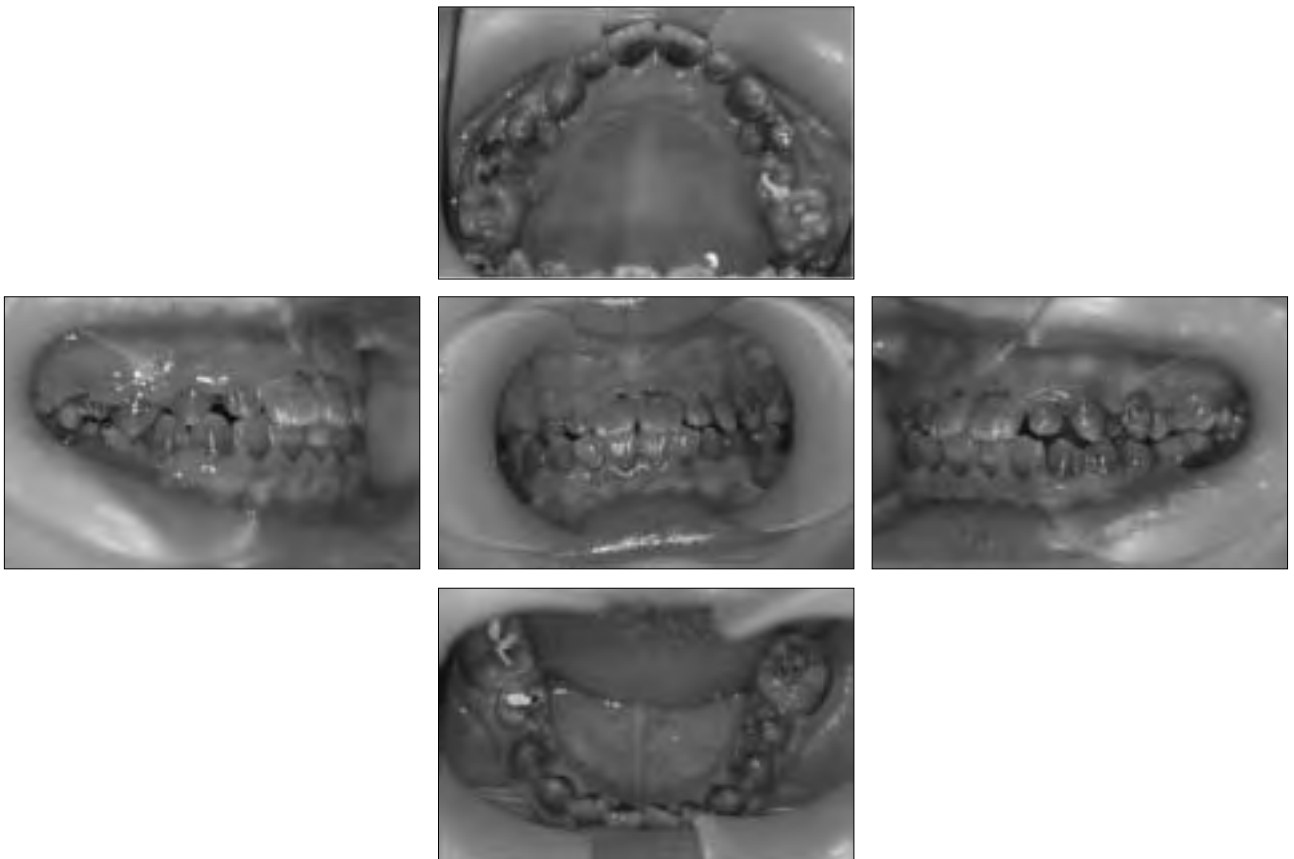


Fig. 4. 11세 환아의 구강내 사진

### Ⅲ. 고 찰

Alagille에 의해 진단적 기준이 마련된 이 증후군은 환자의 80%이상에서 공통적으로 나타나는 주된 임상적 특징 다섯 가지와 환자의 50%정도에서 공통적으로 나타나는 부차적인 임상적 특징들이 혼재해서 나타난다. 주된 임상적 특징들은 소엽 내 쓸개세관의 수 혹은 구조적 이상으로 인한 담즙분비의 정지 혹은 감소, 특이한 안모, 각막 변연의 윤상 혼탁, 나비모양의 척추, 심혈관계 이상 등이며, 부차적인 임상적 특징들은 신장질환, 성장발육의 지연, 정신지체, 골격 이상, 높은 성조이다<sup>4,6)</sup>.

이들 임상적 특징 중, 환자들을 가장 힘들게 하는 것은 담즙분비의 감소 혹은 정지이다. 담즙은 간에서 생성되는 황금빛의 노란색 분비물이다. 그 기능은 크게 두 가지로 볼 수 있다. 첫째는 지방 및 지용성 비타민의 체내 흡수를 도와주는 역할을 하는 것이고, 둘째는 빌리루빈을 포함하는 대사 산물을 몸 밖으로 배출 시키는 기능이다. 그밖에도 콜레스테롤 평형유지 및 장으로 IgA 운반에 중요한 역할 담당한다<sup>7)</sup>.

이러한 역할을 가지는 담즙의 분비가 감소되거나 정지되면 빌리루빈의 분비가 감소하게 되고 혈청빌리루빈이 증가하는 고빌리루빈혈증이 발생한다. 결과적으로 선천성 황달 및 그에 따른 소양증이 환자에게 나타나며 어린나이의 환자일수록 소양증의 고통은 심하다. 특히 Alagille 증후군에서 가장 특징적인 구강내조건인 짙은 녹색의 내인성 착색 또한 발생한다.

치아에 있어서 내인성 착색이 발생하는 기전은 다음과 같다. 혈액 1mol당 15mg이상의 빌리루빈이 나타나면 고빌리루빈혈증으로 진단되며, 이런 경우 신체의 모든 조직에서 빌리루빈의 침착이 일어나게 된다. 증상이 나아지면 연조직의 빌리루빈은 모두 제거되어 황달이 없어지지만, 치아와 같은 경조직에 침착된 빌리루빈은 경조직이 성숙한 이후에 대사 활성을 상실하기 때문에 증상이 호전되어도 영구적으로 남아있게 된다<sup>8,9)</sup>. 따라서, 심한 선천성 황달을 겪는 환자에 있어서는 치아의 석회화시기에 빌리루빈이 침착하게 되면 전 치아에 걸쳐 내인성 착색을 보이게 된다.

담즙의 감소는 지용성 비타민의 흡수를 방해할 뿐만 아니라 전반적인 영양장애를 일으킬 수 있다<sup>10)</sup>. 비타민 K가 흡수되지 않으면 지혈 문제가 나타날 수 있고, 비타민 D가 흡수가 되지 않으면 경조직 형성의 문제가 발생할 수 있다. 증례의 파노라마 사진에서 보이는 치아의 발육지연이 또한 전반적인 영양장애 및 비타민 D의 흡수 문제에 기인한다고 사료된다.

담즙과 밀접한 관계가 있는 물질중의 하나가 콜레스테롤이다. 콜레스테롤은 담즙의 생성에 중요한 물질로 담즙의 분비가 감소 혹은 중지되면 담즙자체의 생산도 줄어들어 혈

중 콜레스테롤 수치가 증가하게 되고 결과적으로 피부표면에 황색종을 유발한다. 하지만 구강영역에서의 황색종 발생은 드물게 보고되고 있다<sup>11)</sup>.

증상들의 완화를 위해 이 증후군을 가지는 아동들에게는 지방이 적으며 칼로리가 높은 음식을 섭취하게 하고, 지용성 비타민인 비타민 A, D, E, K 를 병용 투여하여 영양결핍이 없도록 만들어주는 것이 중요하다. 또한 인공 담즙산인 uronicdeoxychloric acid 를 투여해 간 기능의 개선을 도모해야 한다. 때론 심한 소양증으로 인하여 고통을 느끼기 위해서 진정제 및 고지혈증을 감소시키는 약을 처방하기도 한다<sup>4,12)</sup>.

환자의 생존율은 출생초기에는 심혈관계 질환의 심각성 정도에 달려 있으나, 3-4세 이상을 지나면 간질환의 심각성에 따라 예후가 많이 달라질 수 있다. 보통 나이가 들면서 담즙분비 장애가 개선이 되는 것이 보통이나 오랫동안 분비의 장애를 보이게 되면 심각한 간경화로 발전될 가능성이 크다<sup>4,6)</sup>. 이러한 경우 간이식을 하지 않고서는 삶을 영위하기 위한 다른 대안이 없을 수도 있으며 본 증례의 환아도 간이식을 받아야만 했다.

### Ⅳ. 요 약

Allagille 증후군은 담즙분비의 감소로 인한 간의 손상, 황달, 황색종, 소양증 등의 다양한 문제들을 가진다. 구강영역의 문제점으로는 출혈 및 감염, 치아의 변색을 들 수 있다. 또한 증례의 환아와 같이 간이식을 할 경우 지속적인 면역억제제의 사용으로 인한 감염의 위험성은 평생 동안 계속되게 된다.

따라서, Alagille 증후군 환자에 있어서는 다음과 같은 사항들이 치료치료에서 필요하다고 생각된다. 의과 및 치과 병력을 정확히 파악하고, 내원마다 전 치아들에 대한 평가를 철저히 실시하며, 발견되는 우식은 더 이상 진행이 되지 않도록 즉시 치료해야 한다. 예방적 항생제를 투여하더라도 감염과 출혈을 예방하기위해 치료 시 최소한의 외상이 가해지도록 하며, 치료 후에도 감염의 소지가 있을 수 있는 치아는 제거하는 편이 유리하다. 성장이 끝난 후에는 심미적 기능적인 문제를 해결하기 위해 전 치열에 대한 재건이 필요하며 환자 스스로 구강위생에 신경을 쓸 수 있도록 예방 교육에 힘써야 할 것으로 생각한다.

### 참고문헌

1. Alagille D, Ddiever M, Gautier M, et. al: Hepatic ductular hypoplasia associated with characteristic facies, vertebral malformations, retarded physical, mental, and sexual development, and

- cardiac murmur. *J Pediatr* 86:63-71, 1975.
2. Danks DM, Campbell PE, Jack I, et. al: Studies of the aetiology of neonatal hepatitis and biliary atresia. *Arch Dis Child* 52:360-367, 1977.
  3. Li L, Krantz ID, Deng Y, et. al: Alagille syndrome is caused by mutations in human Jagged1, which encodes a ligand for Notch1. *Nat Genet* Jul; 16(3):243-51, 1977.
  4. Alagille D, Estrada A, Hadchouel M, et. al: Syndromic paucity of interlobular bile ducts (Alagille syndrome or arteriohepatic dysplasia) : review of 80 cases. *J Pediatr* Feb; 110(2):195-200, 1987.
  5. Joen EA, Clement-Jones M, Wilson DL: JAGGED1 expression in human embryos : correlation with the Alagille syndrome phenotype. *J Med Genet* 37:663-668, 2000.
  6. Alagille D: Alagille syndrome today. *Clin Invest Med* Oct;19(5):325-330, 1996.
  7. Fidanza A, Audisio M: Vitamins and lipid metabolism. *Acta Vitaminol Enzymol* 4(1-2):105-14, 1982.
  8. Schiff L, Scheff ER: Diseases of liver. Philadelphia: JB Lipincott p1099-203, 1993.
  9. Watanabe K, Shibata T, Kurosawa T, et. al: Bilirubin pigmentation of human teeth caused by hyperbilirubinemia. *J Oral Pathol Med* 28:128-30, 1999.
  10. Wasserman D, Zemel BS, Mulberg AE, et. al: Growth, nutritional status, body composition, and energy expenditure in prepubertal children with Alagille syndrome. *J Pediatr* 134(2): 172-7, 1999.
  11. Ho et al: Severe hypodontia and oral xanthomas in Alagille syndrome. *Am J Med Genet* Jul 31;93(3):250-2, 2000.
  12. Alagille D: Management of paucity of interlobular bile ducts. *J Hepatol* 1(5):561-5, 1985.