

큐라리노 증후군의 임상 경험

울산대학교 의과대학 서울아산병원 소아외과학교실

김태훈 · 조민정 · 김대연 · 김성철 · 김인구

서 론

큐라리노 증후군은 천골 결손, 천골 앞 종양 및 항문 직장 기형 등을 특징으로 하는 드문 유전성 증후군이다¹⁻⁴. 소아 영상의학자 큐라리노에 의해 처음 기술된 천골 결손의 전형적인 경우가 바로 ‘언월도 징후’(scimitar sign)로 반 천골(hemisacrum)의 영상 소견에 해당된다¹. 항문 직장 기형의 경우 폐쇄성 항문(imperforate anus), 항문 직장 협착(anorectal stenosis)의 소견을 주로 보이게 되며 천골 앞 종양은 수막류(meningocele), 기형종(teratoma), 피부모양낭종(dermoid cyst), 지방종 등의 다양한 병리 소견을 보인다⁴. 큐라리노 증후군은 항문 직장 기형의 원인 중 드물지만 반드시 감별해야 하는 증후군으로 본 저자들의 임상 경험을 분석하여 진단 및 치료 과정 상의 유의점을 살펴 보고자 하였다.

대상 및 방법

1997년부터 2010년까지 서울아산병원 소아외과에서 치료 받았거나 치료 중인 13명의 큐라리노 증후군 환자들의 의무 기록을 후향적으로 분석하였다. 환자들의 초기 증상, 초기 진단, 항문 직장 기형의 유형, 천골 결손의 유형, 천골 앞 종양의 병리 소견, 동반된 기형 및 치료 과정 등을 파악하였다. 환자들의 추적 관찰 기간은 2.5개월에서 63개월(중간값 32개월)이었다.

결 과

환자들의 남녀 비는 8:5 였다(표 1). 출생 직후 바로 큐라리노 증후군으로 진단된 경우는 4명으로 출산 직후 변을 잘 보지 못하고 복부 팽만이 진행된 경우들이었다.

출생 당시 바로 큐라리노 증후군으로 진단되지 못한 경우가 9명이었다. 이중 쇠항 치료 후 나중에 늦게 진단된 경우가 4명으로 3명은 본원에서 항문성형술 시행 이후에, 1명은 타 병원에서 쇠항 치료로 후방 시상 중앙 절개를 통한 항문직장 성형술(posterior

본 논문의 요지는 2010년 11월 제62차 대한외과학회 학술대회에서 구연되었음.

접수일: 11/5/6 게재승인일: 11/9/15

교신저자: 김성철, 138-736 서울 송파구 아산병원길 86 서울아산병원 소아외과

Tel : 02)3010-3498, Fax : 02)3010-6863

E-mail: sckim@amc.seoul.kr

sagittal anorectoplasty, PSARP)을 받았으나 지속적인 변비로 성인이 된 이후에서야 전원된 이후 진단되었다(표 1, 증례 4). 이중 3명은 다시 장루형성술을 받은 후 치료를 받았다. 본원에서 항문성형술을 시행 받았던 3명 중 2명은 처음 시행한 복부 영상에서 천골이 포함되지 않은 사진이 찍혔고 그 중

한 명은 항문성형술 시행한 날 영상 검사를 통해 천골 결손을 확인하여 다음날 다시 장루형성술을 시행하였다. 다른 한 명은 처음 시행한 복부 영상에서 천골이 명확하게 보이지 않았으며 이후 외래 추적 관찰 중 지속적으로 변비가 있던 중 복부 영상에서 뒤늦게 천골 결손을 확인하여 다시 장루형성

Table 1. Clinical Characteristics and Management of 13 Cases with Currarino Syndrome

Case No.	Age at diagnosis/ Gender	Initial diagnosis	ARM	Presacral mass	Associated anomaly	Management
1	1 mo/M	R/O HD	RS	Fatty mass*		Colostomy → follow up loss
2	0.7 mo/M	R/O HD	RS	LMMC		Colostomy → Excision, untethering → PSARP
3	3 mo/F	R/O HD	RS	MMC, T	+	Colostomy → Excision, untethering, PSARP**
4	276 mo/F	IA	IA	Cystic mass*		Colostomy → PSARP
5	26 mo/M	IA	IA	Not evaluated		Anoplasty → follow up loss
6	0.1 mo/M	IA	IA	DC	+	Anoplasty → Colostomy → Untethering → Excision
7	19 mo/F	IA	IA	LMMC	+	Anoplasty → Colostomy → Excision, untethering, PSARP**
8	0.1 m/F	Currarino	IA	LMMC, T	+	Colostomy → Excision, untethering → PSARP
9	0.1 mo/F	Currarino	RS	MMC		Colostomy → Excision, untethering → PSARP
10	0.1 m/M	Currarino	RS	R/O LMMC*	+	Colostomy → expire due to severe heart anomaly
11	0.1 mo/M	Currarino	RS	R/O DC*	+	Hegar dilatation, Neurosurgery scheduled
12	26 mo/M	miscellaneous		LMMC	+	Untethering → Excision
13	108 mo/M	miscellaneous		MMC		Excision → Untethering

HD: Hirschsprung's disease, IA: imperforate anus, RS: rectal stenosis, MMC: myelomeningocele, LMMC: lipomyelomeningocele, T: teratoma, DC: dermoid cyst

* indicates patients who did not undergo excision of presacral mass. (radiologic impressions were described.)

** indicates patients who underwent combined operation of presacral mass excision, untethering of spinal cord and posterior sagittal anorectoplasty.

Patient No. 4 and No. 5 are familial cases (mother and son).

Patient No. 8 and No. 11 are familial cases (sister and brother).

술을 시행한 후 치료 받은 경우였다. 복부 팽만, 변비를 주소로 허쉬스프룽씨 병 의심 하에 검사 및 치료 중 큐라리노 증후군으로 진단된 경우가 3명이었는데 이중 2명은 허쉬스프룽씨 병 의심 하에 각각 생후 21일, 생후 1개월에 전원되어 와서 시행한 검사 중에 큐라리노 증후군으로 진단되었으며 나머지 한 명은 허쉬스프룽씨 병 진단 하에 장루형성술 시행 후 외래 추적 관찰 중 천골 결손이 뒤늦게 발견 되었다. 이 경우에는 초기 검사 시행에서 천골 결손이 보이는 경우였지만 확인되지 못했던 경우였다. 나머지 2명은 항문 직장 기형이 없었던 환자들로 생후 26개월, 9세 때 각각 변비가 있으면서 양쪽 골반의 높이가 다른 것에 대한 검사 중에, 두통을 동반한 발열에 대한 검사 중에 각각 진단되었다. 천골 결손은 12례에서 반쪽 천골 결손을 보였고 1례에서 천골 아전 무형성증(subtotal agenesis)을 보였다. 천골 앞 중앙은 검사가 이루어지지 않은 1례를 제외한 모든 환자에서 발견되었다.

치료는 장루 형성술 후 추적 관찰 중 심한 심장 기형 합병증으로 사망한 1례와 장루 형성술, 또는 항문성형술 후 추적 관찰 중 소실된 2례를 제외한 나머지 10례에서 이루어졌는데, 항문 직장 기형이 없는 2례에서는 천골 앞 중앙 절제술과 계류 척수 절단술(untethering of tethered spinal cord) 혹은 척수수막류 복원술(repair of spinal meningocele)을 차례로 시행하였다. 항문 직장 기형을 동반한 나머지 8례 중 6례에서 장루 형성술 후 천골 앞 중앙 절제술과 계류 척수 절단술, 척수수막류 복원술, 후방 시상 중앙 절개를 통한 항문직장 성형술, 그

리고 장루 복원술이 시행되었는데 그 중 2례에서 천골 앞 중앙 절제술, 계류 척수 절단술, 척수수막류 복원술을 후방 시상 중앙 절개를 통한 항문직장 성형술과 함께 시행하였다. 1례에서는 장루형성술 시행 후 중앙 절개식 항문직장 성형술만을 시행 받은 후 장루복원술이 이루어졌고 나머지 1례에서는 헤가(Hegar) 확장술 시행 후 경과 관찰 중이다. 천골 앞 중앙 절제술이 8례에서 시행되었는데 이중 4례가 척수수막류, 3례가 지방척수수막류, 1례가 유괴낭종이었으며 2례에서 기형종이 함께 존재하였다. 전체 환자 중 7명에서 방관 요관 역류, 이소성 요관, 신장 무형성증 등의 비뇨기계 기형을 동반하였고 2명에서 망막 등에 안과 기형을 동반하였으며 1명의 환자가 심장 기형을 동반하였다. 13명 중 4명이 어머니와 아들, 그리고 남매에 해당하는 가족성(familial) 증례들이었는데 특히 남매의 증례에서는 시행한 array comparative genomic hybridization (array CGH) 및 형광제자리부합법(Fluorescence in situ hybridization, FISH) 검사를 시행하여 두 환자에서 7q36.1 유전자의 결손(loss) 및 8q24.22 유전자의 획득(gain)이 확인되었으며 어머니 역시 t(7:8)(q36.1; q24.22) 보인자(carrier)임을 확인하였다.

고 찰

저자들의 증례들에서는 항문 직장 기형 특히 저위 형(low type) 폐쇄성 항문이 있는 4명의 환자에서 출생 후 정확한 진단에 이르지 못한 상태에서 폐쇄성 항문에 대한 치료가 시행되었고 그 중 3명의 환자가 다시

장루 형성술을 시행 받고 치료를 받게 되었다. 실제로 저위 형 폐쇄성 항문이 있었던 환자가 처음에 천골 결손을 발견하지 못한 후 항문 성형술을 시행 받고 외래 추적 관찰을 1년 넘게 시행하던 중 지속적인 배변 장애가 있는 상태에서 뒤늦게 천골 결손을 영상의학 검사에서 발견한 증례도 있었는데 이러한 항문 직장 기형의 환자들 경우 처음 진단 당시에 천골 결손 여부를 잘 살펴보는 것이 환자의 치료 및 경과에 매우 중요하다. 실제로 천골이 포함되지 않거나 명확하게 보이지 않게 촬영되는 경우들이 있기에 필요 시 재검사를 시행하는 등 진단을 위해 큐라리노 증후군의 가능성을 의심하고 환자를 진료하는 것이 중요하겠다. Martucciello 등이 제안한 큐라리노 증후군에 대한 진단 및 치료 지침에서는 큐라리노 증후군 환자의 모든 가족, 직장 항문 기형을 보인 모든 환자, 설명되지 않는 심한 변비를 보이는 소아 환자, 미단부 퇴행증후군(caudal regression syndrome)이 의심되는 환자, 천골 앞 종양을 가진 환자에서 천골 단순 영상 촬영 검사를 시행하여 천골 결손 여부를 명확히 평가하는 것을 첫번째 진단 단계로 제시하고 있다⁴.

초기의 증례 보고들에서부터 큐라리노 증후군은 상염색체 우성 유전방식을 따르는 것으로 보고되었으며 또한 특징적으로 가족 내 혹은 가족 간 심한 표현형의 변이(phenotypic variability)를 보이는 것이 알려져 있다²⁻⁵. 그 후 1998년 정상적인 천골 형성 및 항문 직장 발달에 7번 염색체의 말단부(7q36)가 관여한다는 연구 결과가 발표되었고 이 부위에 위치한 *HLXB9* 유전자의

돌연변이가 큐라리노 증후군에 관여한다는 것이 알려졌다⁶⁻⁸. 이러한 유전적 돌연변이는 이미 우리나라 환자들에서도 확인된 바 있으며 저자들 증례 중에도 남매 환자 및 환자들 어머니의 염색체 검사를 통해 7q36 유전자 이상을 확인할 수 있었다⁹. 앞으로 큐라리노 증후군 환자의 여러 가지 검사 중 환자 및 가족에 대한 유전학 검사를 통해 가족성 여부를 조사하고 상담 및 치료하는 과정이 필요할 것으로 판단된다.

큐라리노 증후군의 치료는 환자의 항문 직장 기형의 유무와 천골 앞 종양의 양상에 따라 달라진다. 우선 항문 직장 기형이 없다면 천골 앞 종양의 치료만 시행한다. 척추 자기 공명 영상 검사를 시행하여 천골 앞 종양과 척추관(spinal canal) 내의 연결이 없는지, 종양이 계류 척수를 유발하는지 여부를 확인하고 신경외과적 수술 여부를 결정한다. 항문 직장협착이 있는 경우에는 우선적으로 장루형성술을 시행하고 천골 앞 종양에 대한 수술과 중앙 절개식 항문직장 성형술을 시행한 후 장루 복원술을 시행한다. 이 때 천골 앞 종양이 수막류, 지방척수수막류 동일 경우 장루 형성술 후라도 중앙 절개식 항문직장 성형술을 함께 시행하는 것이 감염의 위험성이 있어 순차적으로 수술해야 한다는 연구들과 장루 형성술 후 신경외과적 수술과 항문 직장 성형술의 동시 수술이 문제 없이 가능함을 제시하는 연구들이 있는데 본 연구의 증례들에서는 동시에 수술을 시행한 2례에서 별 문제 없이 회복되었다^{4,10}.

한편 큐라리노 증후군은 큐라리노에 의해 기술된 세 가지 주요 이상 외에도 비뇨기계

기형, 부인과계(gynecologic) 기형 등이 빈번히 동반되며 '증후군'으로 불리는 것이 타당하다는 의견이 많다^{4,11}. 저자들의 증례에서도 빈번한 비뇨기계 기형과 심장 기형 및 안과적인 기형이 발견되어 진단 및 치료에 있어 여러 전문분야적인 접근이 중요함을 알 수 있었다.

또한 큐라리노 증후군은 허쉬스프룽씨 병과 같은 장신경계(enteric nervous system) 이상과도 연관이 보고되었다¹². Martucciello 등은 보고한 6례 중 3례(50%)에서 장신경계 이상을 조직 검사를 통해 확인하여 변비를 주소로 한 큐라리노 증후군 환자에서는 직장 조직 검사를 시행하여 장신경계 이상 질환을 배제하는 것이 필요하다고 하였다⁴.

워낙 증례들이 소수이고 추적 관찰 기간이 충분치 않아 아직까지 큐라리노 증후군 환자의 치료 후 장기적인 기능적인 결과에 대한 보고들이 많지 않으나 배변 기능의 장애가 남아 있는 경우가 상당수 보고되고 있으며 저자들의 증례에서도 직장 항문 기형이 처음부터 있었으면서 현재까지 외래 추적 관찰 중인 6명 중 주 3회 이상 관장을 시행하며 지내는 환자가 3명이 있어 지속적인 관리가 필요한 질환임을 알 수 있었다¹³.

결 론

큐라리노 증후군은 천골 결손, 천골 앞 종양 및 항문 직장 기형 등을 특징으로 하며 다양한 임상 양상을 보이는 선천성 증후군으로 복부 팽만 및 변비 주소의 소아 환자에서 반드시 감별 진단에 염두에 두어야 하는 질환이며, 천골 앞 종양 및 동반 기형 치

료 등을 위해 여러 전문분야적인 접근이 중요한 질환이다.

참 고 문 헌

1. Currarino G, Coln D, Votteler T: *Triad of anorectal, sacral, and presacral anomalies*. Am J Roentgenol 137:395-8, 1981
2. Emans PJ, Kootstra G, Marcelis CL, Beuls EA, van Heurn LW: *The Currarino triad: the variable expression*. J Pediatr Surg 40:1238-42, 2005
3. Crétolle C, Zérah M, Jaubert F, Sarnacki S, Révillon Y, Lyonnet S, Nihoul-Fékété C: *New clinical and therapeutic perspectives in Currarino syndrome (study of 29 cases)*. J Pediatr Surg 41:126-31, 2006
4. Martucciello G, Torre M, Belloni E, Lerone M, Pini Prato A, Cama A, Jasonni V: *Currarino syndrome: proposal of a diagnostic and therapeutic protocol*. J Pediatr Surg 39:1305-11, 2004
5. Yates VD, Wilroy RS, Whittington GL, Simmons JC: *Anterior sacral defects: an autosomal dominantly inherited condition*. J Pediatr 102: 239-342, 1983
6. Ross AJ, Ruiz-Perez V, Wang Y, Hagan DM, Scherer S, Lynch SA, Lindsay S, Custard E, Belloni E, Wilson DI, Wadey R, Goodman F, Orstavik KH, Monclair T, Robson S, Reardon W, Burn J, Scambler P, Strachan T: *A homeobox gene, HLXB9, is the major locus for dominantly inherited sacral agenesis*. Nat Genet 20:358-61, 1998
7. Kochling J, Karbasiyan M, Reis A: *Spectrum of mutations and genotypes-phenotype analysis in Currarino syndrome*. Eur J Hum Genet 9:599-605,

- 2001
8. Hagan DM, Ross AJ, Strachan T, Lynch SA, Ruiz-Perez V, Wang YM, Scambler P, Custard E, Reardon W, Hassan S, Nixon P, Papapetrou C, Winter RM, Edwards Y, Morrison K, Barrow M, Cordier-Alex MP, Correia P, Galvin-Parton PA, Gaskill S, Gaskin KJ, Garcia-Minaur S, Gereige R, Hayward R, Homfray T: *Mutation analysis and embryonic expression of the HLXB9 Currarino syndrome gene*. Am J Hum Genet 66:1504-15, 2000
 9. Kim IS, Oh SY, Choi SJ, Kim JH, Park KH, Park HK, Kim JW, Ki CS: *Clinical and genetic analysis of HLXB9 gene in Korean patients with Currarino syndrome*. J Hum Genet 52:698-701, 2007
 10. Lee SC, Chun YS, Jung SE, Park KW, Kim WK: *Currarino triad: anorectal malformation, sacral bony abnormality, and presacral mass--a review of 11 cases*. J Pediatr Surg 32:58-61, 1997
 11. Belloni E, Martucciello G, Verderio D, Ponti E, Seri M, Jasonni V, Torre M, Ferrari M, Tsui LC, Scherer SW: *Involvement of the HLXB9 Homeobox gene in Currarino syndrome*. Am J Hum Genet 66:312-319, 2000
 12. Baltogiannis N, Mavridis G, Soutis M, Keramidas D: *Currarino triad associated with Hirschsprung's disease*. J Pediatr Surg 38:1086-1089, 2003
 13. Yoshida A, Maoate K, Blakelock R, Robertson S, Beasley S: *Long-term functional outcomes in children with Currarino syndrome*. Pediatr Surg Int 26:677-81, 2010

Clinical Experience of Currarino Syndrome

Taehoon Kim, M.D., Min Jeong Cho, M.D., Dae-Yeon Kim, M.D.,
Seong-Chul Kim, M.D., In-Koo Kim, M.D.

*Division of Pediatric Surgery, Asan Medical Center Children's Hospital,
University of Ulsan Collage of Medicine,
Seoul, Korea*

Currarino syndrome is a hereditary syndrome characterized by the triad of a sacral bony defect, presacral mass and anorectal malformation. We retrospectively reviewed 13 Currarino syndrome patients who were treated in our center between 1997 and 2010. Demographic data, initial symptoms, initial diagnosis, pathologic diagnosis of presacral mass, associated anomalies and managements were analyzed. There were 8 boys and 5 girls. Four patients were diagnosed as Currarino syndrome immediately after birth with failure of passage of meconium and abdominal distension. Four patients underwent surgery for imperforate anus immediately after birth and were diagnosed as Currarino syndrome later and underwent reoperation. Three patients were diagnosed during work-up and management with of the tentative diagnosis of Hirschsprung's disease. Diagnosis of the remaining two patients was at the age of 26 months and 9 years and anorectal malformation was not associated. Twelve patients showed hemi-sacrum and one patient showed bilateral sacral subtotal agenesis. Two patients without anorectal malformation underwent presacral mass excision, untethering of spinal cord and repair of myelomeningocele. Six out of 8 patients, excluding 3 that expired or were lost to follow up, with anorectal malformation underwent colostomy, presacral mass excision, untethering of spinal cord, repair of myelomeningocele, posterior sagittal anorectoplasty and colostomy repair. One patient underwent only posterior sagittal anorectoplasty after colostomy. One waits the scheduled operation only with Hegar dilatation. Pathologic examination of presacral masses showed myelomeningoceles in 4 patients, lipomyelomeningoceles in 3 patients and dermoid cyst in one patient. Teratoma was combined in 2 patients. Eight patients needed neurosurgical operation for spinal cord problems. Seven patients had urologic anomalies and two of them underwent operation. Currarino syndrome should be considered as a differential diagnosis in pediatric patients with abdominal distension, constipation and anorectal malformation. For proper evaluation and treatment, a multi-disciplinary approach is recommended. (*J Kor Assoc Pediatr Surg* 17(1):65~71), 2011.

Index Words : *Currarino syndrome, Anorectal malformation, Constipation*

Correspondence : *Seong-Chul Kim, M.D., Asan Medical Center, Division of Pediatric Surgery, 86, Asanbyeongwon-gil, Songpa-gu, Seoul 138-736, Korea*

Tel : 02)3010-3498 Fax : 02)3010-6863

E-mail: sckim@amc.seoul.kr