

Haddad 증후군 환자의 외래 전신마취 하 치과 치료

장준혁, 신터전, 김영재, 김정욱, 장기택, 이상훈, 김종철, 현홍근

서울대학교 치의학대학원 소아치과학교실

Dental Treatment of a 3-Year-Old Male Patient with Haddad Syndrome under Outpatient General Anesthesia

Jun-Hyuk Jang, Teo-Jeon Shin, Young-Jae Kim, Jung-Wook Kim, Ki-Taeg Jang, Sang-Hoon Lee, Chong-Chul Kim, Hong-Keun Hyun

Department of Pediatric Dentistry, School of Dentistry, Seoul National University

The co-occurrence of congenital central hypoventilation syndrome (CCHS) and Hirschsprung's disease (HD) is termed Haddad syndrome, which is an extremely rare disorder. It was reported first by Haddad in 1978 and there are approximately 60 cases reported in the worldwide literature. Recent studies described that congenital central hypoventilation syndrome had deep relation to the mutation of the *PHOX2B* gene in its diagnosis and phenotype. This article presents a case report: Dental treatment of a 3-year-old male patient with Haddad syndrome under outpatient general anesthesia. The special considerations of dental care, especially caries treatment for the patient with Haddad syndrome are discussed.

Key Words: Congenital central hypoventilation syndrome; Dental caries; General anesthesia; Haddad syndrome

Haddad 증후군은 Congenital central hypoventilation syndrome (CCHS)과 Hirschsprung's disease (HD)가 복합적으로 나타나는 질환으로 1978년 Haddad에 의해 최초 보고되었다[1]. CCHS는 심폐계 이상이나 근신경질환 없이 나타나는 고탄산혈증 및 저산소혈증에 대한 환기 감도 저하를 특징으로 하며 이러한 호흡 저하는 특히 수면 시에 흔히 나타나고 환자에게 치명적인 결과를 가져온다[2-4]. HD는 선천성 신경절결여성 거대결장증(congenital aganglionic megacolon)이라고도 불리며 장벽에 신경절 세포가 없는 것이 특징인데, 이로 인해 정상적인 연동운동이 저해되어 기능적 장폐색이 나타난다. 그 외에도 광범위한 자율신경계 장애(auto-nomic nervous system dysfunction, ANSD), 신경능 유래 종양 등의 질환이 나타나기도 한다. Haddad 증후군의 원인은 CCHS 발병과 관련된 paired-like homeobox 2B (*PHOX2B*) 유전자 변이로 알려져 있고 확진을 위해서 유전자 검사가 필요하다[5].

전세계적으로 Haddad 증후군에 대한 보고가 약 60여 건 정도로 드물고[6] 국내에서는 이 질환을 가진 환자의 치과치료에 대한 보고가 아직 발표된 바 없다. 최근 저자들은 서울대학교치과병원 소아치과에 내원한 Haddad 증후군 환자의 외래 전신마취 하 치과 치료를 시행한 증례를 통해 다소의 지견을 얻었기에 문헌고찰과 함께 보고하고자 한다.

증례

환이는 키 99.2 cm, 몸무게 16.7 kg의 3세 9개월된 남아로, 유치열 구치부의 치아 우식증 치료가 필요하다는 소견으로 삼성의료원에서 의뢰되어 서울대학교치과병원 소아치과

Received: 2013. 11. 29 • Revised: 2013. 12. 17 • Accepted: 2013. 12. 18
Corresponding Author: Teo-Jeon Shin, Hong-Keun Hyun*, Pediatric Dentistry, School of Dentistry, Seoul National University, 101 Daehak-ro Jongno-gu, Seoul, 110-768, Korea
Tel: +82.2.2072.2607 Fax: +82.2.744.3599 email: snmc94@snu.ac.kr
*Tel: +82.2.2072.0112 Fax: +82.2.744.3599 email: hege1@snu.ac.kr

에 내원하였다. 환이는 출생 후 태변을 보지 못하여 Hirschsprung's disease로 진단되어 결장절제술(95% 이상 절제) 시행 후 생후 5개월경 Duhamel operation 받은 병력이 있었다. 태변 못 보는 증상과 함께 청색증(cyanosis)이 생겨 유전자 검사를 통해 congenital central hypoventilation syndrome으로 진단 후 생후 3개월 경 기관절개술(tracheostomy) 시행 후 수면 시 인공호흡기(synchronized intermittent mandatory ventilation (SIMV) mode) 적용 중이었다(Pressure controlled-SIMV, PC 17cmH₂O, PEEP 4cmH₂O, RR 23/min). 인공호흡기 적용 후에 청색증 발생하지 않았으나 언어 발달이 지연되고 환이가 기관절개부위를 불편해하는 양상을 보였다. 예방 접종은 나이에 맞춰 시행하였고 생후 13개월 경 걸었으며 현재 한발로 서기, 혼자 옷 입기, 계단 오르기가 가능하나 10 단어 이상 사용하여 말하지 못하는 등 언어 발달 지연 소견을 보였다. 환이는 간질약, 호흡 자극제 등 특별히 복용중인 약은 없었고 치과 방문은 이번이 처음이었다.

내원 당일 환이는 협조도가 낮은 편이었으나 간단한 구강 검진은 가능했다. 임상적 및 방사선학적 검사 결과 상악 좌우측 유중절치, 유측절치, 제1, 2유구치 및 하악 좌우측 제1, 2유구치의 중등도 이상 치아 우식증으로 진단되었다(Fig. 1). 이에 환이의 낮은 협조도 및 치료 대상 치아가 다수인 관계로 외래 전신마취 하 치과 치료를 계획하였다.

전신마취 전 평가를 위해 흉부 X선, 혈액검사를 시행하였으며 흉부 X선 검사 결과 전반적으로 폐병변은 발견되지 않았고 수면무호흡증으로 병원 방문 시 처음 시행한 혈액 검사 상 pCO₂ 41.5 mmHg, pO₂ 28.2 mmHg로 저산소혈증 소견을 보였다. 청진상 심음 및 호흡음에 특이한 소견은 없었다. 환이는 심초음파 검사 경험은 없으나 과거 심장관련증상(선천성 심질환, 부정맥, 폐인성 심질환) 병력이 없었고 자율신경 실조증, 간질 발작 등의 증상도 없었다. 소아청소년과에 Haddad 증후군 관련하여 전신마취 시 주의점에 대하여 자문한 결과 중추성 무호흡증(central apnea)으로 인한 호흡곤란에 주의해야 한다는 회신을 확인했고 마취 유도과 유지에서 호흡기 감염예방을 위한 예방적 항생제의 필요성에 대한 언급은 없었다. 환자의 보호자에게 수술 전 금식과 마취 전 준비사항에 대해 설명하고 2주 뒤 외래 전신마취 하 치과 치료를 시행하기로 하였다.

수술 당일 환이는 감기 증상 없었고 금식 후 치료실에 도착하여 보호자에게 전신마취에 대한 설명 및 동의서를 받았다. 환이의 협조도에 별다른 문제 보이지 않아 전투약 없이 치과용 체어에 눕힌 후 심전도, 혈압, 맥박산소포화도, 체온 감시장치를 부착하고 T-cannula (uncuffed, size #3.5)를 통해 흡입마취제인 sevoflurane을 적용하여 마취를 유도하였고 근 이완제 없이 SIMV mode로 기계 환기를 시행하였다. 우측 하지에 24-gauge 정맥도관으로 정맥로를 확보하였고 마취의 유지는 각각 분당 1 L의 산소와 이산화질소, 2-2.5 vol%의 sevoflurane으로 하였다. 마취 초기 환이의 활력징후 측정값은 맥박 105회/min, 혈압 85/50 mmHg, 산소포화도(SPO₂) 100%였다.

환이의 상악 좌우측 제1, 2유구치는 복합레진(Filtek Z250, 3M ESPE, USA)과 치면열구전색제(UltraSeal XT plus, Ultradent, USA)로 수복하였으며, 하악 좌우측 제1, 2유구치는 fomocresol을 이용한 치수절단술 시행 후 기성금속관 수복을 시행하였다. 상악 좌우측 유중절치, 유측절치는 우식 진행상태 관찰 후 필요시 조기 발거하기로 하였고 이를 보호자에게 고지하였다. 또한 치과 치료 전후의 구내 임상 사진을 촬영하였다(Fig. 2, 3).

마취 하 치료 중 BIS 측정값은 31~42로 유지하였으며, 맥박 102~116회/min, 혈압 수축기 70~100 mmHg/이완기 42~55 mmHg, 산소포화도 100%, 체온 35°C 등 활력징후도 안정적으로 유지되었다. 호기말 이산화탄소 분압(EtCO₂)은 초기 20 mmHg에서 마취 유지 중 33 mmHg까지 다소 상승하는 양상을 나타냈으나 회복 과정에서 호흡수는 22~24회/min, EtCO₂ 33mmHg로 큰 변화는 없었다. 총 마취시간은 2시간 20분이었다.

환이의 회복 시 T-cannula를 통한 분비는 많지 않았으나 다소의 흡인은 필요한 정도였다. 전신마취기의 기계 환기로부터 보호자가 소지한 인공호흡기로 대체하여 기계 환기를 지속한 가운데 환이를 회복실로 옮겼다. 이후 환이의 호흡곤란 및 동통여부를 좀 더 면밀히 관찰하기 위해 단기 입원 조치하였고 이때 활력징후 측정값은 맥박 120-125회/min, 혈압 110/60 mmHg, 산소포화도 100%, 체온 35.7°C, 호흡수 22-24회/min를 유지하였다. 이후 회복실에서의 관찰에서도 특이할 만한 소견을 보이지 않았고 마취 후 회복 상태 평가

(Post anesthetic recovery score system, PAS)에 따라 초기 회복실 도착 시에는 PAS score 7점이었으나 1시간 후에 PAS score 10점으로 평가되어 합병증 없이 당일 귀가하였다. 퇴원 전 보호자에게 환자의 구강위생 관리, 식이습관 조절의 중요성에 대해 설명하였고 6개월 후 정기검진을 권고하였다.

고찰

Congenital central hypoventilation syndrome (CCHS)은 호흡 반사의 기능 장애로 인해 깨어있는 동안에는 정상적

인 호흡을 하는 반면 수면 중에는 저호흡 또는 심하게는 무호흡을 나타낸다[47]. 이는 특히 비-REM 수면 시에 두드러지고 증상이 심한 환자는 깨어있는 동안에도 저호흡을 나타낸다. 이러한 전형적인 특징은 신생아기에 나타나는데 청색증, 느리고 얇고 불규칙한 호흡, 긴 호흡 휴지기가 생후 10일 이내에 관찰된다[8]. 수면 중 pCO_2 는 80-90 mmHg까지 상승할 수 있으며 고탄산혈증 및 저산소혈증에 대한 무감성으로 인해 진행성 폐 고혈압, 폐인성 심질환, 저산소성 중추신경 손상 등이 발생한다[4]. CCHS의 진단에 앞서 심각한 두개내 기형은 배제해야 하고 일차성 신경근증, 폐질환, 심장질환, 대사질환, 뇌간 장애 등이 나타나지 않아야 한다[3,9].

Hirschsprung's disease (HD)는 신생아기의 장폐색이 특징으로 복부 팽만, 담즙 구토, 생후 48시간내 태변을 보지 못하는 등의 증상이 나타난다. HD가 CCHS와 함께 나타나는 경우 단순 HD와는 달리 광범위한 내장 신경절결손증을 보인다[4]. Haddad 증후군에서와 같이 CCHS와 HD의 동시 발생은 신경능 발달 이상과 연관된 병인을 시사하는데, 기존 연구들에 따르면 CCHS 환자에서 HD의 발병률은 16-50%로 다양하게 보고된다[4,5,10,11]. 또한 Haddad 증후군 환자에서 인과적 장애, 식도 운동장애, 감각신경성 청각상실, 안면이형



Fig. 1. Panoramic radiograph at the first visit.



Fig. 2. Clinical photo of frontal view, maxillary arch and mandibular arch before treatment under general anesthesia (moderate to severe dental caries on #51, 52, 54, 55, 61, 62, 64, 65, 74, 75, 84, 85).



Fig. 3. Clinical photo of frontal view, maxillary arch and mandibular arch after treatment under general anesthesia (composite resin restoration was done on #54,55,64,65 and stainless steel crown restoration on #74, 75, 84, 85).

성증, 신경절신경종(ganglioneuroma) 및 신경아세포종(neuroblastomas)등의 신경능 유래 종양이 나타날 수 있다[4,5,10]. 이 중 위식도 역류 질환(gastroesophageal reflux)은 식도의 미란 및 궤양, 기도흡인으로 인한 만성 기침을 일으킬 뿐만 아니라 치아 부식증의 원인이 되기도 한다. 치아 부식이 심화되면 표층 법랑질을 두께가 얇아져 상아질이 노출되면서 치아 변색이나 시린 증상이 나타나고 치아의 마모, 교모를 동반하여 치질 상실이 가속화 된다.

Amiel 등은[5] 2003년 CCHS의 원인으로 PHOX2B 유전자 변이를 최초로 보고하였고 환자의 90% 이상에서 유전자 변이가 관찰되었다[11,12]. PHOX2B 유전자 내 frameshift, nonsense, missense 돌연변이는 드물고 폴리알라닌 반복 돌연변이(polyalanine repeat expansion mutation, PARM)가 흔하게 나타나는데[5,10,12], 흥미롭게도 폴리알라닌 반복 정도가 심할수록 임상적인 증상도 더욱 심화되었다[12]. Trochet 등은[13] Haddad 증후군 환자에서 PHOX2B 유전자의 +6, +7 알라닌 반복 돌연변이, frameshift, missense 돌연변이가 나타날 경우 신경아세포종 발병 경향이 높다고 보고하였다.

본 증례에서의 환이는 출생 직후에 태변을 못보는 증상과 청색증을 함께 보여 유전자 검사를 통해 HD와 CCHS이 함께 나타나는 Hadaad 증후군으로 진단되어 2회의 결장절제술 및 기관절개술을 시행받았고 현재는 수면시 인공호흡기를 적용하고 있다. 생후 40개월에 시행된 언어 평가에서 전반적인 수용언어 수준 및 이해 어휘 능력은 약 40개월 수준으로 정상범주에 속하나 표현언어 수준 평가에서는 약 13개월 수준으로 아동의 연령에 비해 지체된 상태를 나타내서, 결과적으로 10단어 이상 사용하여 언어 표현을 못하는 언어 발달 지연조건을 보였다. 하지만 환이는 Hadaad 증후군 환자의 임상적 특징인 진행성 폐 고혈압, 폐인성 심질환, 부정맥, 저산소성 중추신경 손상, 자율신경 실조증, 간질 발작, 위식도 역류 질환 등의 병력은 보이지 않았다.

Hadaad 증후군 환자의 마취 하 치료 전 평가에서 가장 중요한 것은 CCHS의 합병증을 발견하여 최적화된 의학적 관리가 행해져야 한다는 것이다. 통상 술 전 검사로 행하는 흉부 X선 검사, 심전도 검사(electrocardiography, EKG), 혈액 검사(complete blood cell count,) 외에 동맥혈가스검사

(Arterial blood gas analysis, ABGA), 심초음파(echocardiography), 뇌전도검사(electroencephalogram) 등의 추가 검사를 통해 폐질환, 과탄산혈증과 저산소혈증 여부, 심장관련증상(선천성 심질환, 부정맥, 폐인성 심질환 등), 간질 발작, 중추신경 손상 등의 여부를 미리 평가할 수 있다.

본 증례 환이처럼 CCHS의 합병증이 거의 나타나지 않고 대체로 양호한 상태를 보이는 환자일지라도 술 전 약물 요법은 수술기 동안에도 계속 유지되어야 하고 기계 환기도 환자의 적절한 분당 환기량이 회복되는 시기까지 연장해야 한다[15]. CCHS 환자는 자율신경 실조증 및 심장 이상이 흔히 나타나고 중추성 억제 약물에 매우 민감한데, 이에 해당되는 약에는 정주, 흡입 마취제, 아편양 제제, benzodiazepine등이 있고 전투약으로 이들 약물을 사용 시에 반드시 주의해야 한다[14-16].

중증 동방결절 기능 부전증후군(sick sinus syndrome)과 같은 서맥성 부정맥의 발생이 가능한데 이는 매우 치명적이며 경우에 따라서 심박동기 삽입이 필요할 수 있다[17-19]. propofol은 정상적인 심방전도계에는 특이할 만한 작용이 없으나 교감신경 활성을 낮추고 미주신경 자극요소를 증진시키는 역할을 하므로 부정맥을 가진 CCHS 환이에서 propofol은 마취 유도제로 적합하지 않을 수 있다[14]. 높은 빈도로 부정맥이 발생한 병력이 있는 CCHS 환자의 마취시 마취 유도 및 수술기에 부정맥 발생을 주의 깊게 살펴야 한다[14,19].

술 중 감시는 환자의 기저 심혈관 질환 정도와 예정된 수술 종류에 따라 조절되어야 하는데, 폐인성 심질환으로 만성 저산소혈증을 나타내거나 자율신경 실조증 진단을 받은 CCHS 환자는 침습적 혈류 감시(invasive hemodynamic monitoring)와 중심정맥관 삽입(central venous access)이 필요하다. 또한 체온 조절 중추의 손상을 가진 CCHS 환자에서는 체온 조절에 대해서 특별히 관심을 기울여야 한다[15]. 마취 유지법에 있어서도 CCHS 환자의 기저 심혈관 기능 이상, 폐인성 심질환을 고려해야 하는데 강심제인 aminophylline, 교감신경 흥분제를 복용하는 환자인 경우 흡입 마취제 사용에 따른 심부정맥 발생 가능성을 고려해야 한다. 술 후 회복 기간이 지연되는 것을 피하기 위해서 반감기가 짧은 약제를 사용해야 하고 모든 경우에 술 후 환기 관리는 필수적이다. 이외에도 덜 침습적인 외과적 술식을 위한 마취에서는 약제

의 중추 신경적 효과를 회피하고자 국소 마취를 선택하는 것 역시 한 방법이 될 수 있다[15].

CCHS 환자 중에 기관 절개술을 시행받고 기계 호흡에 의존하는 경우나 호흡 관련 근육의 긴장저하를 나타내는 경우에는 만성 호흡기 감염 위험성이 상존한다. 실제로 상기도 감염으로 인해 심장호흡 기능부전을 동반한 급성 대상부전 (acute decompensation)의 발생이 가능하므로 CCHS 환자에서는 술주기에 항생제 투약을 추천하고 특히 복부, 흉부 수술인 경우 술주기 무기폐를 예방하기 위해서는 술 후 적극적인 호흡관리가 필요하다. 이외에도 기도 민감성 진단을 받은 환자에서는 분사식 베타 효능제, 항콜린성 약제의 적용이 도움이 된다[15].

CCHS 환자에서 자주 나타나는 간질 발작은 재발성 저산소혈증으로 인한 중추 신경계의 일차적 발달 장애 또는 두 가지의 복합으로 나타난다[20]. 술 전 준비를 통해 항경련제의 종류와 치료 용량이 미리 결정되고 술주기에 항경련 요법을 적용해야 한다. 경구 투여가 어려운 환자에게는 정주로 phenobarbital, phenytoin, valproic acid을 투여하거나 정주가 어려운 경우 경구나 직장을 통해 carbamazepine, clonazepam, diazepam, valproic acid을 투여할 수 있다.

결론적으로 Haddad 증후군에서는 호흡 저하, 선천성 심질환, 폐색전증의 결과로 저산소혈증이 나타날 수 있는데, 따라서 전투약 용도로 중추성 억제 약물인 마약성 진통제, 진정약물 사용 시 주의를 기울여야 한다. Haddad 증후군 환자에서의 마취의 목표는 호흡 억제를 최소화하여 자발 호흡으로도 적절한 환기가 조기에 이루어지도록 해야 한다. 술 후 통증조절에 유의해야 하고 산소를 투여할 수 있도록 준비하는 것이 필요하다. 술 후에도 호흡 저하로 인해 일어날 수 있는 저산소혈증의 위험성에 대비하여야 하며 수술 후 자발호흡만으로도 호흡이 적절히 유지되는지의 여부를 확인하여야 한다.

참고문헌

- Haddad GG, Mazza NM, Mellins RB, et al: Congenital failure of automatic control of ventilation, gastrointestinal motility and heart rate. *Medicine (Baltimore)* 1978; 57: 517-526.
- Brown LK: Hypoventilation syndromes. *Clin Chest Med* 2010; 31: 249-270.
- Trivedi A, Waters K, Nair R, et al: Congenital central hypoventilation syndrome: four families. *Sleep Breath* 2011; 15: 785-789.
- Croaker GD, Shie E, Cass DT, et al: Congenital central hypoventilation syndrome and Hirschsprung's disease. *Arch Dis Child* 1998; 78: 316-322.
- Amiel J, Laudier B, Attié-Bitach T, et al: Polyalanine expansion and frameshift mutations of the paired like homeobox gene PHOX2B in congenital central hypoventilation syndrome. *Nat Genet* 2003; 33: 459-461.
- Tomycz ND, Haynes RL, Kinney HC, et al: Novel neuropathologic findings in the Haddad syndrome. *Acta Neuropathol* 2010; 119: 261-269.
- D'Souza S, Khubchandani RP: Haddad syndrome- congenital central hypoventilation associated with Hirschsprung's disease. *Indian J Pediatr* 2003; 70: 597-599.
- Haddad GG: Congenital central hypoventilation syndrome (Ondine curse). In: Behrman RE, Kliegman RM, Arvin AM (eds). *Nelson Textbook of Pediatrics* (18th ed). Philadelphia: W.B. Saunders Company; 2007: 1372-1373.
- Samdani PG, Samdani V, Goel A, et al: Congenital central hypoventilation syndrome. *Indian J Pediatr* 2007; 74: 953-955.
- Sasaki A, Kanai M, Hayasaka K, et al: Molecular analysis of congenital central hypoventilation syndrome. *Hum Genet* 2003; 114: 22-26.
- Weese-Mayer DE, Berry-Kravis EM, Marazita ML, et al: Idiopathic congenital central hypoventilation syndrome: analysis of genes pertinent to early autonomic nervous system embryologic development and identification of mutations in PHOX2b. *Am J Med Genet A* 2003; 123A: 267-278.
- Matera I, Bachetti T, Ceccherini I, et al: PHOX2B mutations and polyalanine expansions correlate with the

- severity of the respiratory phenotype and associated symptoms in both congenital and late onset Central Hypoventilation syndrome. *J Med Genet* 2004; 41: 373-380.
13. Trochet D, O'Brien LM, Amiel J, et al: PHOX2B genotype allows for prediction of tumor risk in congenital central hypoventilation syndrome. *Am J Hum Genet* 2005; 76: 421-426.
 14. Sochala C, Deenen D, Ville A, et al: Heart block following propofol in a child. *Paediatr Anaesth* 1999; 9: 349-351.
 15. Strauser LM, Helikson MA, Tobias JD: Anesthetic care for the child with congenital central alveolar hypoventilation syndrome (Ondine's curse). *J Clin Anesth* 1999; 11: 431-437.
 16. Wiesel S, Fox GS: Anaesthesia for a patient with central alveolar hypoventilation syndrome (Ondine's Curse). *Can J Anaesth* 1990; 37: 122-126.
 17. Movahed MR, Jalili M, Kiciman N: Cardiovascular abnormalities and arrhythmias in patients with Ondine's curse (congenital central hypoventilation) syndrome. *Pacing Clin Electrophysiol* 2005; 28: 1226-1230.
 18. Weese-Mayer DE, Silvestri JM, Menzies LJ, et al: Congenital central hypoventilation syndrome: diagnosis, management, and long-term outcome in thirty two children. *J Pediatr* 1992; 120: 381-387.
 19. Silvestri JM, Hanna BD, Volgman AS, et al: Cardiac rhythm disturbances among children with idiopathic congenital central hypoventilation syndrome. *Pediatr Pulmonol* 2000; 29: 351-358.
 20. Marcus CL, Jansen MT, Poulsen MK, et al: Medical and psychosocial outcome of children with congenital central hypoventilation syndrome. *J Pediatr* 1991; 119: 888-895.