

◆ 증례

누난 증후군 (Noonan syndrome) 환자의 전신마취 하 치과치료 : 증례보고

서미경 · 송지수 · 신터전 · 현홍근 · 김정욱 · 장기택 · 이상훈 · 김영재*

서울대학교 치의학대학원 소아치과학교실

Abstract

DENTAL TREATMENT FOR A PATIENT WITH NOONAN SYNDROME UNDER GENERAL ANESTHESIA: CASE REPORT

Meekyung Seo, Ji-Soo Song, Teo Jeon Shin, Hong-Keun Hyun, Jung-Wook Kim, Ki-Taeg Jang, Sang-Hoon Lee, Young-Jae Kim*
Dept. of Pediatric Dentistry, School of Dentistry, Seoul National University

Noonan syndrome is a relatively common genetic disorder which is autosomal dominant. Prevalence of Noonan syndrome is varying from 0.04% to 0.1%. It is characterized by distinctive facial features, chest deformity, short stature and congenital heart disease. Oral findings in patient with Noonan syndrome include high arched palate, dental malocclusion, articulation difficulties, and micrognathia. The purpose of this case report is to describe dental treatment of a children with Noonan syndrome.

5 year old boy with Noonan syndrome visited to the Seoul National University Dental Hospital for dental treatment. Due to need for close monitoring, concern about seizure and poor cooperation, we planned to perform the dental treatment under general anesthesia. Under general anesthesia, caries treatment was successfully performed and there was no postoperative complications related to general anesthesia. High arched palate was observed which is characteristic in Noonan syndrome. [J Korean Dis Oral Health Vol.13, No.1: 37-42, June 2017]

Key words : Noonan syndrome, Dental treatment, General anesthesia, Oral manifestation

I. 서론

누난 증후군(Noonan syndrome)은 상염색체 우성질환으로, 1963년 Noonan과 Ehmke이 특징적 얼굴형태, 선천적 심장 이상, 작은 키 등의 신체 이상과 약간의 지적장애를

가진 9명의 환자들의 증례를 보고하면서 처음으로 정의되었으며, 이후 1965년 Opitz 등에 의해 누난 증후군으로 명명되었다¹⁻³⁾. 이는 약 1000명~2500명 당 1명에서 발생하며, 성별에 따른 유병률의 차이는 없는 것으로 알려져 있다⁴⁾.

진단은 우선적으로 임상적 특성을 통해 이루어지며, 주로 신생아기나 초기 영아기에 진단된다. 환자에 따라 다양한 임상적 특성을 보이기 때문에 누난 증후군에 대한 진단은 어려우며, Van der Burget 등은 누난 증후군의 진단에 도움을 줄 수 있는 점수 체계에 대해 발표한 바 있다⁵⁾. 최근에는 관련된 유전자의 돌연변이에 대해 밝혀짐에 따라 유전자

*Corresponding author : Young-Jae Kim
101 Daehak-ro, Jongno-gu, Seoul, 03080, Korea
Department of Pediatric Dentistry, School of Dentistry, Seoul National University
Tel: +82-2-2072-3080, Fax: +82-2-744-3599
E-mail: neokarma@snu.ac.kr

검사를 통해 진단을 확인할 수도 있다⁴⁾.

누난 증후군 환자는 특징적인 안모를 보이며, 구강 내 특징으로 높은 아치형의 구개, 부정교합, 교합 이상, 작은 턱을 보이며, 일부 환자들에서는 체루비즘과 유사한 악골의 낭종을 보이기도 한다^{4,6)}. 누난 증후군은 다양한 질환을 동반하며 개인에 따라 증상과 심각한 정도는 다양하게 나타난다. 가장 흔한 증상으로, 누난 증후군 환자의 80% 이상은 선천성 심장 질환을 가지며 이외에도 가슴 기형, 위장관계 문제, 혈액학적 문제, 신경학적 문제, 성장 문제, 호르몬 문제, 림프계의 문제 등의 다양한 질환이 동반될 수 있다⁶⁾. 따라서 치과 치료시 이러한 전신적 상태에 대한 고려가 반드시 필요하다.

누난 증후군 환자의 치과치료에 대해서는 드물게 보고되어 있다. 본 증례는 누난 신드롬 환자의 전신마취 하 치아우식증 치료에 대한 치험례로, 본 증례를 통해 누난 증후군 환자의 치과적 특성과 치과 치료시 고려사항에 대해 고찰해보고자 한다.

II. 증례 보고

환아는 5세 0개월의 남아로, 유구치부의 치아우식증을 주소로 개인 병원에서 의뢰되어 서울대학교 치과병원 소아치과에 내원하였다. 환아는 3세에 임상적 특성을 통해 누난 증후군으로 진단되었으며, 폐동맥 고혈압을 가지고 있었고, 2014년 2월에 폐쇄기구를 통해 심방중격결손(atrial septal defect)의 폐쇄를 시행하였다. 성문하 협착(subglottic stenosis)과 신생아 호흡 곤란 증후군(respiratory distress syndrome of newborn)으로 인해 2015년 4월 기관절개술 후 2015년 8월까지 기관캐놀라를 장착한 병력이 있었다. 2015년까지 디곡신(digoxin)과 비아그라(viagra), 카베디롤(carvedilol) 복용하였으나, 전신 상태가 호전되어 본원 내원 당시 복용하고 있는 약물은 없었다.

초진 내원 당시 환아는 키 96.9cm, 체중 14.9%로, 3~3.5세의 키와 체중을 보였으며, 키와 체중 모두 표준성장곡선에서 하위 3%에 해당했다. 발달지연, 언어지연, 새가슴(pectus carinatum) 보였으며 양안격리증, 아래쪽으로 기울어진 안검열, 튀어나온 눈, 눈꺼풀 처짐, 두꺼운 귀둘레, 후방으로 회전된 낮게 위치되어 있는 귀, 짧은 목, 두꺼운 입술, 낮은 코뿌리와 코끝, 짧고 넓은 코 등 누난 증후군의 특징적인 안모를 보였다. 치과적 특징으로는 누난 증후군에서 특징적인 높은 아치형의 구개와 작은 턱이 관찰되었다.

임상 및 방사선학적 검사 결과 환아 상악 우측 제1,2유구치, 상악 좌측 제1유구치, 상악 유중절치, 하악 좌측 제1,2유구치의 인접면 우식 관찰되었다. 상악 좌측 중절치는 3년 전 기관 내 삽관시 외상으로 인한 치수노출을 동반하지 않은 치관과절 관찰되었으며 비전형적인 치근 흡수가 관찰되었다. 전반적인 치태 침착과 더불어 상악 유전치부 협착의 탈회 또한 관찰되었다. 방사선 사진 상 상악 좌측 측절치의 선천적 결손이 의심되었다(Fig. 1, 2, 3).



Fig. 1. Panoramic radiography before treatment. - Congenital missing of lateral incisor is suspected.

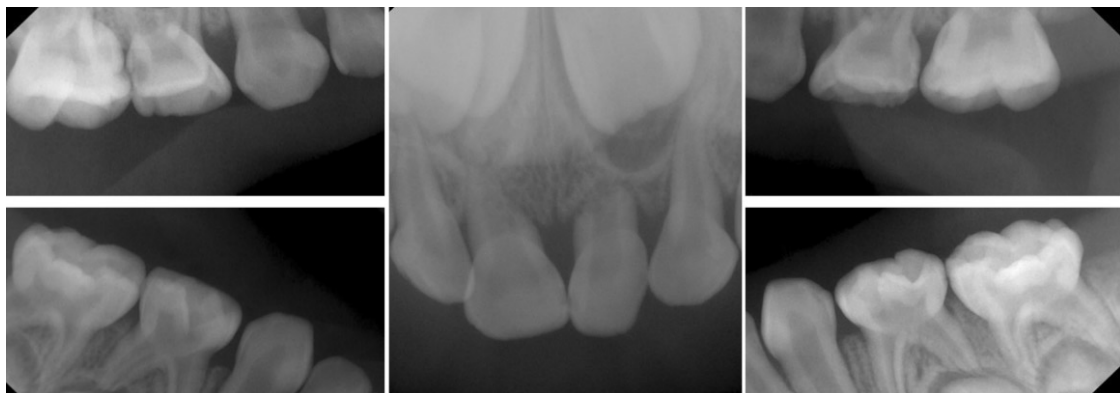


Fig. 2. Intraoral radiography before treatment. - There were proximal caries on several primary molars and primary maxillary central incisors. Atypical root resorption were found in primary maxillary central incisors.



Fig. 3. Intraoral photo before treatment. - Generalized plaque accumulation and decalcification of primary maxillary incisors were observed.

의과적 자문에 따르면, 환아 출생 후 초기의 문제들로 인해 의학적 치료가 집중적으로 필요했으나 현재는 전신적 상태가 호전된 상태로, 현재 기관캐놀라를 제거한 후에도 지속적으로 안정상태를 유지하고 있어 생징후의 면밀한 감시하에 건강한 아이들처럼 치과치료가 가능하였다. 환아가 협조도 부족을 보였으며, 발작으로 인한 흡인과 기도폐쇄 가능성, 생징후의 면밀한 감시의 필요성으로 인해 전신마취 하 치과치료 계획하였다.

세보플루레인(Sevoflurane)을 통해 전신마취 유도하였으며, 정맥로 확보 후 로큐로늄(rocuronium) 13mg을 정주하여 근이완을 유도하였다. 환아 성문하협착 병력으로 경비적 기관내삽관에 어려움이 있다고 판단되어 경구적 기관내삽관 시행하였으며, 의과적 자문 결과 환아 성문하협착 병력으로 인해 기관내삽관시 작은 사이즈의 튜브를 사용하도록 권고 받아 #4.0 사이즈의 튜브를 사용하여 경구적 기관내삽관을 시행하였다(Fig. 4). 세보플루레인과 아산화질소를 통해 전신마취 상태를 유지하였다.

1:100,000 에피네프린을 포함한 리도카인으로 상악 구치부의 침윤마취 시행하였으며, 상악 좌우측 제1유구치의 기성 금속관 수복, 상악 우측 제2유구치 근심면의 복합레진 수복을 시행하였다. 상악 좌측 제2유구치, 하악 좌우측 제2유구치는 교합면의 치면열구전색을 시행하였다. 하악 좌측 제1,2 유구치의 인접면은 초기우식으로, 수복하지 않았으며 주기적인 검진 시행 후 우식 진행시 수복하기로 하였고, 상악 중절치의 인접면 우식과 치관과절은 탈락 시기를 고려하여 수복하지 않고 주기적으로 검진 시행하기로 하였다(Fig. 5).

치과치료 중 적절한 전신마취의 심도 유지되었으며, 전신마취 중, 전신마취 후 환아의 생징후는 안정적으로 유지되었다. 전신마취에 따른 부작용은 관찰되지 않았다. 치료 후 3개월에 내원하여 구강검진을 시행하였으며, 수복을 시행한 부위와 치료를 하지 않고 검진하기로 한 부위 모두 잘 유지되었다. 이후 매 3개월마다 주기적으로 내원하도록 하여 검진을 시행할 예정이다.



Fig. 4. Induction of general anesthesia. - Oral intubation was done.



Fig. 5. Intraoral photo after treatment. - Caries treatment of primary molars was successfully done.

Ⅲ. 고 찰

누난 증후군은 RAS-MAPK 신호 전달 경로와 연관되어 있는 PTPN11, SOS1, KRAS, RAF1, BRAF 및 MEK1 (MAP2K1) 등의 유전자의 돌연변이에 의해 유발된다. RAS-MAPK 신호 전달 경로는 초기 및 후기 발달 과정의 주요 매개체이며, 형태 결정, 기관 형성, 시냅스의 가소성, 및 성장에 관여하며 따라서 이러한 신호 전달 경로의 이상은 다양한 전신적 상태를 유발 가능할 것으로 보고 있다⁷⁻¹¹⁾. 최근에는 이러한 유전자들의 검사를 통해 누난 증후군의 진단을 확인할 수 있으나, 모든 환자에서 유전적 변이가 관찰

되지 않는다. 70% 정도의 환자에서 연관된 유전자의 돌연변이가 관찰되며, 관련 유전자에 대한 추가적인 발견이 필요하다. 유전자의 변이가 확인되지 않는 경우라도 진단에서 제외되지는 않는다^{4,12)}.

특징적으로 양안격리증, 내안각주름, 아래쪽으로 기울어진 안검열, 두꺼운 귀둘레를 가지며 후방으로 회전된 낮게 위치되어 있는 귀, 과도한 피부가 있는 짧은목, 튀어나온 눈, 눈꺼풀 처짐, 두꺼운 입술, 낮은 코뿌리와 코끝, 짧고 넓은 코, 두드러진 비순구를 보이며, 본 증례의 환자에서도 이러한 특징적인 안모를 관찰할 수 있었다⁴⁾. 50~70%의 누난 증후군 환자는 작은 키를 보이며, Sharland 등에 따르면 누난 증후군 환자의 골연령은 역연령보다 2년 가량 지연된다고 연구한 바 있다¹³⁾. 2007년 보건복지부에서 발표한 소아청소년 성장 곡선(신체 발육 표준치)의 자료에 따르면 본 환아는 키와 몸무게 모두 표준성장곡선에서 하위 3%를 보였으며, 3~3.5세의 키와 체중을 보여 성장이 표준치에 비해 2년 가량 지연되었다고 볼 수 있다¹⁴⁾. 구강 내 특징으로는 55~100% 환자에서 높은 아치형의 구개를 보이며, 50~67%의 환자에서 부정교합, 72%의 환자에서 교합 이상, 33~43%의 환자에서 작은 턱을 보이며, 일부 환자에서는 체루비즘과 유사한 악골의 낭종이 나타나기도 한다^{6,15)}.

누난 증후군 환자는 다양한 전신 질환을 동반할 수 있으며, 치과 치료 시 다음과 같은 질환들에 대한 평가가 필요하다. 누난 증후군 환자의 80% 이상에서 심혈관계의 이상이 관찰된다고 보고되었으며, 질환의 정도는 가벼운 정도부터 생명을 위협하는 정도까지로 다양하게 나타난다. 폐동맥판 협착증이 가장 흔하게 나타나고, 이 외에도 심방중격결손 등의 다양한 심혈관계 질환과 연관되어 있다. 30~65%의 환자에서 출혈성 질환이 동반되며 특히 수술적 접근 시 이러한 점을 주의해야 한다. 낮은 빈도이지만 골수단핵구백혈병과 급성림프구성백혈병이 누난 증후군 환자에서 더 빈번하게 나타난다고 보고되었으며, 10~11%에 환자에서는 신장의 이상이 있다고 보고되었다. 13%의 환자에서 반복적인 경련이 있다고 보고된 바 있으며, 이 외에도 청각 이상, 시각 이상, 근골격계의 이상, 림프계의 이상 또한 연관되어 있다^{1,6,7,13)}. 이렇듯 누난 증후군은 다양한 전신질환을 동반할 수 있으며, 질환의 심도 또한 다양하기 때문에 치과 치료 시 전신적 상태의 평가를 위한 의과적 협진이 중요하다. 본 증례의 환아의 경우 의과적 자문을 한 결과 전신적 상태가 호전되어 생장후의 면밀한 감시 하에 건강한 아이들처럼 치과 치료가 가능하였다.

많은 누난 증후군 환자에서 행동 문제 또는 조절 문제가 보고되었으며, 정서적 문제, 주의력 결핍, 발달성 협응 장애, 학습 지연, 지적장애를 보이는 경우도 있다^{13,16)}. 또한 전 반적인 발달 지연을 보이는 경우도 있으며 말하기, 걷기 등의 운동 능력의 발달이 지연되기도 한다⁹⁾. 10%에서 40%

정도의 환자의 경우 특수 교육이 필요하며, 정상적 지능을 보이는 환자에 있어서도 IQ가 평균보다 1 표준편차 아래에 있다고 보고되었다¹⁷⁾. Noonan 증후군 환자의 관리를 위한 의과적 지침에 따르면, 유아기의 Noonan 증후군 환자는 행동 문제를 고려해야 한다고 하였으며⁴⁾, 치과 치료 시에도 행동 조절에 대한 고려가 필요할 것이다. 필요시 진정법 또는 전신마취 하 치과치료를 고려할 수 있다.

Noonan 증후군 환자의 전신마취 시 기도 문제, 심폐 기능의 손상, 지적 장애, 작은 키가 문제가 될 수 있으므로 이에 대한 평가가 필요하다. 특히 기도 문제는 과도한 피부가 있는 짧고 두꺼운 목, 작은 하악, 높은 아치형의 구개 등의 특성으로 인해 기관 내 삽관 시 어려움이 있을 수 있어 주의를 요한다. 또한 방폐형의 가슴, 가슴 기형, 척추 측만증, 작은 키로 인한 호흡기계의 문제가 발생할 수 있으며, 따라서 전신 마취 전에 흉부방사선사진의 촬영, 평상시의 산소포화도 확인 등의 평가가 도움이 될 수 있다¹⁸⁾.

본 증례의 환자의 경우 불량한 협조도 및 경련에 대한 우려, 생징후의 철저한 감시의 필요성으로 인해 전신마취 하에 치과치료를 시행하였다. 성문하협착 병력으로 인해 작은 사이즈의 튜브를 사용하여 경구적 기관내 삽관을 주의하여 시행하였으며, 전신마취에 따른 합병증은 관찰되지 않았다. Noonan 증후군의 특징적인 안모 형태 및 성장 지연, 가슴 기형, 발달 지연을 보였고, 구강 내 특성으로 높은 아치형의 구개와 작은 턱이 관찰되었다. 향후 주기적 관찰 시 부정교합이나 교합 이상 등의 특성이 나타나는지에 대해 평가해야 하며, 적절한 치료가 필요할 것이다.

Ⅳ. 요약

본 증례는 유구치부의 치아우식증을 주소로 내원한 Noonan 증후군 환자의 전신마취 하 치과치료에 대한 보고이다. Noonan 증후군 환자의 특징적인 안모가 관찰되었으며, 높은 아치형의 구개와 작은 턱이 관찰되었다. 성장 지연, 발달 지연, 가슴 기형, 언어 지연을 보였다. Noonan 증후군 환자는 다양한 전신질환을 동반할 수 있으므로, 치과 치료 시 전신적인 상태에 대한 고려가 필요하며 이와 더불어 행동 문제를 보이는 경우가 많아 행동 조절에 대해 고려해야 한다. Noonan 증후군 환자의 전신마취 시 기도 문제, 심폐 기능의 손상 등이 문제가 될 수 있으므로, 이에 대한 평가가 필요하다.

REFERENCES

- Allanson JE : Noonan Syndrome. *Journal of Medical Genetics*, 24:9, 1987.
- Verhoeven W, Wingbermühle E, Egger J, et al. : Noonan Syndrome: Psychological and Psychiatric Aspects. *Am J Med Genet A*, 146:191-196, 2008.
- Noonan JA : Noonan Syndrome an Update and Review for the Primary Pediatrician. *Clin Pediatr (Phila)*, 33:548-555, 1994.
- Van der Burgt I : Noonan Syndrome. *Orphanet J Rare Dis*, 2:4, 2007.
- Van Der Burgt I, Berends E, Lommen E, et al. : Clinical and Molecular Studies in a Large Dutch Family with Noonan Syndrome. *Am J Med Genet*, 53:187-191, 1994.
- Romano AA, Allanson JE, Dahlgren J, et al. : Noonan Syndrome: Clinical Features, Diagnosis, and Management Guidelines. *Pediatrics*, 126:746-759, 2010.
- Tartaglia M, Zampino G, Gelb B : Noonan Syndrome: Clinical Aspects and Molecular Pathogenesis. *Mol Syndromol*, 1:2-26, 2010.
- Roberts AE, Allanson JE, Tartaglia M, et al. : Noonan Syndrome. *Lancet*, 381:333-342, 2013.
- Schubbert S, Zenker M, Rowe SL, et al. : Germline Kras Mutations Cause Noonan Syndrome. *Nat Genet*, 38:331-336, 2006.
- Tartaglia M, Mehler EL, Goldberg R, et al. : Mutations in Ptpn11, Encoding the Protein Tyrosine Phosphatase Shp-2, Cause Noonan Syndrome. *Nat Genet*, 29:465, 2001.
- Zenker M, Buheitel G, Rauch R, et al. : Genotype-Phenotype Correlations in Noonan Syndrome. *J Pediatr*, 144:368-374, 2004.
- Tartaglia M, Gelb BD, and Zenker M : Noonan Syndrome and Clinically Related Disorders. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab*, 25:161-179, 2011.
- Sharland M, Burch M, McKenna W, et al. : A Clinical Study of Noonan Syndrome. *Arch Dis Child*, 67:178-183, 1992.
- 2007년 소아 청소년 표준 성장도표(해설). Available from URL: <http://cdc.go.kr/CDC/notice/CdcKrInfo0201.jsp?menuIds=HOME001-MNU1154-MNU0005-MNU1889&cid=1235> (Assessed on May 29, 2017).
- Horowitz SL, Morishima A : Palatal Abnormalities in the Syndrome of Gonadal Dysgenesis and Its Variants and in Noonan's Syndrome. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol*, 38:839-844, 1974.

16. Lee DA, Portnoy S, Hill P, et al. : Psychological Profile of Children with Noonan Syndrome. *Dev Med Child Neurol*, 47:35-38, 2005.
17. van der Burgt I, Thoonen G, Roosenboom N, et al. : Patterns of Cognitive Functioning in School-Aged Children with Noonan Syndrome Associated with Variability in Phenotypic Expression. *J Pediatr*, 135:707-713, 1999.
18. Schwartz N, Eisenkraft JB : Anesthetic Management of a Child with Noonan's Syndrome and Idiopathic Hypertrophic Subaortic Stenosis. *Anesth Analg*, 74:464-466, 1992.