

선천성 간 섬유증을 동반한 Kabuki 증후군 1예

계명대학교 의과대학 소아과학교실, *영상의학교실,
성균관대학교 의과대학 삼성서울병원 †소아과학교실, ‡병리학교실

박재현 · 정명화 · 이희정* · 이지현† · 최연호† · 송상용‡ · 서연림‡ · 황진복

A Case of Congenital Hepatic Fibrosis in Kabuki Syndrome

Jae Hyun Park, M.D., Myung Hwa Chung, M.D., Hee Jung Lee, M.D.*, Jee Hyun Lee, M.D.†, Yon Ho Choe, M.D.†, Sang Yong Song, M.D.‡, Yeon-Lim Suh, M.D.‡ and Jin-Bok Hwang, M.D.

Departments of Pediatrics and *Radiology, Keimyung University School of Medicine, Daegu,
Departments of †Pediatrics and ‡Pathology, Samsung Medical Center, Sungkyunkwan University
School of Medicine, Seoul, Korea

Kabuki syndrome is characterized by peculiar facial features, developmental delay, and mental retardation. Congenital hepatic abnormalities in Kabuki syndrome patients have been sporadically reported in the literature and consist of extrahepatic biliary atresia, neonatal sclerosing cholangitis, and transient neonatal cholestasis. We report here a case of congenital hepatic fibrosis in a patient with Kabuki syndrome. To our knowledge, only one case of congenital hepatic fibrosis has been reported in the setting of Kabuki syndrome. (*Korean J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2008; 11: 60~64)

Key Words: Congenital hepatic fibrosis, Kabuki syndrome

서 론

가부키 증후군(Kabuki syndrome)은 특징적인 얼굴 모양과 정신 지체, 발달 및 성장 지연, 선천성 심장병, 비뇨생식기계 기형 등 다장기에 이상 소견을 동반하는 증후군이다¹⁾. 지금까지 문헌에 보고된 가부키 증후군에 동반된 간 질환들은 드문 편으로 간외 담도 폐쇄증^{2~4)}, 신생아 경화성 담관염(sclerosing cholangitis)⁵⁾, 선천성

간섬유증(congenital hepatic fibrosis)⁶⁾, 일시적 신생아 담즙 정체증⁷⁾ 등이 대표적이다. 이들 중 선천성 간섬유증의 경우는 현재까지 단지 1예⁶⁾만이 보고되어 있을 뿐이다. 저자들은 어린 영아기에 선천성 간섬유증으로 진단되었고, 추적 관찰 중 특징적인 얼굴 모양과 임상 소견을 종합하여 가부키 증후군으로 진단된 1예를 경험하였기에 문헌 고찰과 함께 보고하는 바이다.

증 례

환 자: 이○○

성별/나이: 남자/10세

주 소: 영아기에 선천성 간섬유증으로 진단된 후 식

접수 : 2008년 1월 31일, 승인 : 2008년 2월 29일
책임저자 : 황진복, 700-712, 대구시 중구 동산동 194번지
계명대학교 의과대학 소아청소년과학교실
Tel: 053-250-7331, Fax: 053-250-7783
E-mail: pedgi@korea.com

도 정맥류의 평가를 위하여 내원

현병력: 영아기에 삼성서울병원에서 선천성 간섬유증으로 진단받고 외래 추적 관찰 중 생후 3세경부터 최근까지 정기적인 진료를 받지 않았다. 선천성 간섬유증 환자에서 식도 정맥류에 의한 출혈의 위험이 있다는 이야기를 듣고 평가를 위하여 본원을 방문하였다.

과거력: 임신력상 특기 소견이 없고 체중 3,200 g으로 정상 분만되었다. 생후 3일경부터 시작된 황달이 호전을 보이지 않아 생후 5주경 황달을 주소로 A병원을 방문하여 평가 중 간외 담도 폐쇄증을 의심하였다. 개복술을 시행하였으나 간외 담도는 열려 있었고 간 조직 쪼개 생검과 담낭절제술을 시행받았다. 술 후 황달, 무담즙변과 함께 성장 장애를 보이며, 담관-피부 누공(choleodcho-cutaneous fistula)이 합병되어, 삼성서울병원 소아과로 전원되었다. 당시 총/직접 빌리루빈은 12.6/8.6 mg/dL이었고, AST/ALT 206/260 IU/L이었다. 복부 초음파 검사상 전반적으로 간실질의 에코가 높고 거칠었으며, 양쪽 신장은 에코가 높고 신 내부 미세 형태가 소실되어 낭성 구조를 형성하고 있었다. A병원에서 개복술 시 시행된 간 쪼개 생검 조직의 판독에서 선천성 간섬유증의 소견에 합당하였다. 담관-피부 누공에 의한 그람 음성균 패혈증이 있어 치료하였으며 회복된 후 담관-공장 문합술(choleodchojunostomy)을 시행하였다. 당시 생검된 간조직 검사도 선천성 간섬유증의 소견을 보였다(Fig. 1). 술 후 전신 상태의 호전을 보여

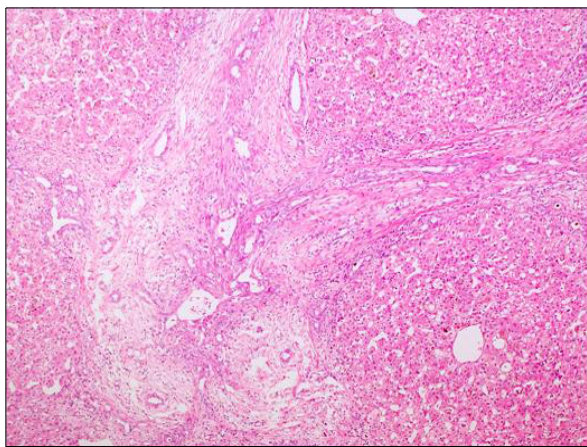


Fig. 1. The portal tract shows thick fibrous band containing proliferating and cystically dilated dysmorphic bile duct, suggestive of congenital hepatic fibrosis (H&E stain, $\times 40$).

회원하였다. 삼성서울병원에서 추적 관찰 중 영아기를 벗어나면서 발달 장애의 소견을 보였으나, 부모가 원하지 않아 특기할 평가 검사를 진행하지는 않았으며, 약 3세경 이후 통원 진료를 받지 않았다. 부모의 말로는 이후 발달 장애와 정신 지체의 소견이 점차 뚜렷하여졌다고 한다. 생후 5개월경 삼성서울병원에서 양측의 감각신경성 난청으로 진단받았으나 추가적인 평가 없이 현재 보청기를 사용하고 있었다. 경련성 질환, 심장 질환의 과거력은 관찰되지 않았다.

가족력: 간 질환, 발달 장애 등 가족력 상에서 특기할 소견은 관찰되지 않았다.

이학적 소견: 내원 당시 체중과 신장은 3백분위수 이하로 성장 장애를 보였으며, 두위는 97백분위수 이상이였다. 진찰상 비교적 활동적이었으나, 사시(strabismus)가 관찰되었고, 양쪽 귀에 보청기가 장치되어 있었다. 독특한 얼굴 모양 즉 크고 꺾 모양의 귀, 둥근 모양의 눈썹, 바깥쪽으로 갈수록 벌어지는 눈썹, 코끝이 낮은 안장코, 얇은 윗입술 등의 소견을 보였다(Fig. 2). 구강 내 구개열 등 특이 소견은 없었으며, 심장과 폐도 정상 소견이었고, 복부에는 수술 흉터와 함께 간이 2 횡지 크기로 비대되어 있었고 비장의 종대는 없었다. 관절의 과신전은 없었으며, 피문학적 이상 소견도 관찰되지 않



Fig. 2. Patient at 10 years of age. Note large anteverted ears, arched eyebrows, dispersed lateral one-third of the eyebrows, lower lateral eyelid eversion, depressed nasal tip, and thin upper lip.

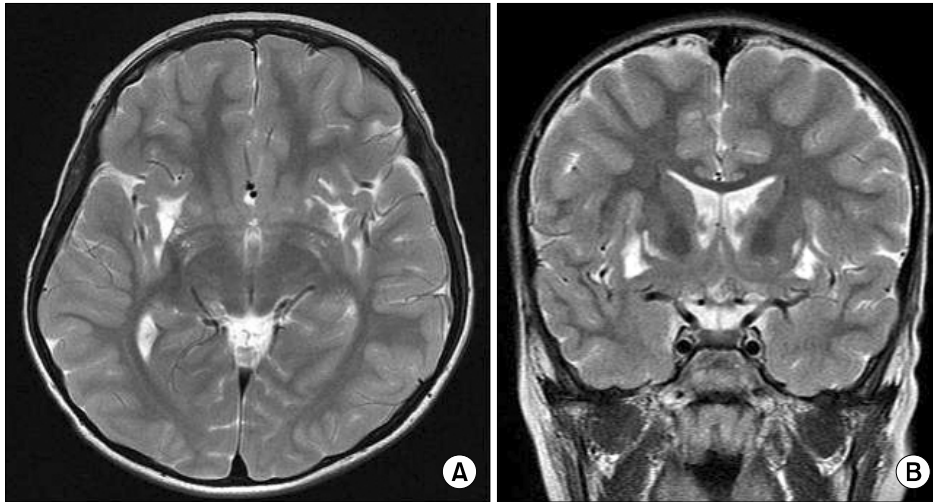


Fig. 3. (A) Axial T2-weighted image shows thinning of the cortical gray matter of both temporal lobes associated with prominent Sylvian fissures. (B) Coronal T2-weighted image demonstrates focal increased signal intensity in the both sides of external capsules.

았다. 신경학적 검사상 우측 안면의 근력 약화(Fig. 2)와 우측 신체부의 근력 약화와 우측부의 족지 보행(toe gait)의 소견이 관찰되었고 심부건반사는 대칭이나 다소 감소되어 있었다.

검사 소견: 말초혈액검사상 혈색소 11.6 g/dL, 헤마토크리트 34%, 총/직접 빌리루빈 1.9/0.6 mg/dL, AST/ALT 98/99 IU/L이었으며, 발달 검사 상 5~6세에 해당하는 언어 발달과 지능 발달의 지연을 보였다.

흉부 및 복부 방사선 소견: 심장 비대, 척추 측만, 변형된 척추나 갈비뼈의 소견은 관찰되지 않았다.

복부 초음파 검사: 간내에 문맥주변부 섬유화(periportal fibrosis) 소견이 뚜렷하고, 양쪽 신장은 낭성콩팥형성이상(cystic renal dysplasia)과 다발성 미세 석회화 소견이 관찰되었다.

내시경 검사: 위 정맥류 소견은 관찰되지 않았으며, 식도 하부에서 하나의 확장된 정맥류가 직선으로 관찰되었으나 발적 소견은 보이지 않았다.

MRI 검사: 양쪽 실비우스열이 뚜렷하고 양쪽 측두엽의 회백질이 얇아진 선천성 양측성 실비우스열 주변부 증후군(perisylvian syndrome)에 합당한 소견이었다(Fig. 3A). 양측 외섬유막의 T₂ 강조 영상에서 고신호 강도를 보였다(Fig. 3B).

염색체 검사: 46, XY

치료 및 경과: 선천성 간섬유증, 식도 정맥류, 신장 질환 등에 대하여 정기적인 추적 관찰을 시행하고 있으며, 사시, 청력에 대한 추가적인 평가와 치료 계획을 확

립하였고, 정신 지체에 대한 특수 교육을 진행 중이다.

고 찰

가부키 증후군은 다양한 선천성 기형과 지능 장애로 나타나며, 아직 합의된 임상적 진단 기준이 알려져 있지 않고, 확진을 할 수 있는 유전자 검사도 밝혀져 있지 않다¹⁾. 인종에 따른 표현형의 다양화 등으로 엄격한 임상 진단 기준을 설정하기는 쉽지 않으나 1999년 Kawame 등⁸⁾은 진단을 위한 최소한의 임상 조건들을 제안한 바 있는데, 특징적인 눈썹, 코, 귀 모양과 발달 및 지능 장애를 보이는 조건이다. 본 증례에서는 이를 모두 만족하여 가부키 증후군에 합당한 것으로 판단된다. 특히 본 증례에서 발견된 특징적인 소견은 선천성 간섬유증이 동반되었다는 사실과 함께, 사시가 관찰되고, 청력 손실을 보이며, 신장계 이상 소견이 관찰되고, 뇌 MRI 검사에서 선천성 양측성 실비우스열 주변부 증후군 모습의 소견이 관찰된 점이다.

신생아 담즙 정체증을 보이면서 선천성 다장기 이상 소견을 동반하는 경우 중요한 증후군성 질환들이 반드시 감별되어야 하는데^{6,7)}, 특징적인 얼굴 모습, 다장기 기형 등을 동반하는 CHARGE 증후군, Hardikar 증후군에서 담즙 정체증이 동반될 수 있기 때문이다. 선천성 간섬유증도 몇가지 유전 질환에 동반하는 것으로 알려져 있으며, 대표적인 경우가 Meckel-Gruber 증후군, Dandy-Walker 기형, COACH 증후군, Joubert 증후군 등

이다. 또한, 대사성 질환에 동반되는 경우로는 CDG 증후군 type 1, Zellweger 증후군이다.

가부키 증후군에 동반된 간 이상 질환들은 문헌고찰을 통하여 보면 지금까지 본 증례를 합쳐 약 10여 예^{2~7)}에 불과할 정도로 희귀한 임상 상황이다. 국내에서도 가부키 증후군 6예가 보고된^{9~13)} 바 있으나 뚜렷한 간 질환을 동반한 증례는 찾아보기 어렵다. 가부키 증후군에서 단순 황달의 증례를 제외하고 비교적 중증 간 질환을 동반하는 경우는, 간외 담도 폐쇄증이 4예^{2~4)}, 신생아 경화성 담관염 1예⁵⁾, 일시적 신생아 담즙 정체증 1예⁷⁾, 그리고 본 증례를 포함한 선천성 간섬유증 2예가 대표적인 보고예⁶⁾이다. 향후 간 질환을 동반하는 다장기 선천성 이상 증후군에 드물기는 하나 가부키 증후군을 포함하는 것이 바람직할 것으로 판단된다.

일반적으로 간 질환을 동반할 수 있는 질환은 무수히 많으나 최근까지 가부키 증후군에 동반될 가능성은 낮을 것으로 판단하였다. 그 이유는 첫째, 가부키 증후군과 어떤 종류이든 간 질환이 동반된 임상 보고예가 드물었기 때문이며, 둘째, 가부키 증후군은 어린 영아기에 특징적인 얼굴 모습을 알아채기가 쉽지 않기 때문이다⁶⁾. 따라서, 아직 증례 보고로는 본 증례와 이탈리아 증례⁶⁾의 두 증례에 불과하지만 어린 영아기에 진단되는 선천성 간섬유증 환자들은 반드시 가부키 증후군의 특징적인 소견들을 동반하지는 않았는지 눈여겨 찾아볼 필요가 있을 것으로 판단된다. 또한 가부키 증후군은 심장 질환을 동반할 가능성이 약 50%이므로 Alagille 증후군의 경우와 마찬가지로 심 질환을 가지면서 신생아 간 질환을 동반하는 경우에도 한번쯤은 고려하여야 할 것으로 판단된다⁶⁾. 게다가, 가부키 증후군도 Alagille 증후군처럼 나비 모양 척추 기형을 동반한 증례가 보고된 바 있어¹⁾, 감별 진단에 주의를 요한다. 또한, 향후 가부키 증후군은 Alagille 증후군의 경우처럼 Notch ligand, *Jagged 1*의 돌연변이¹⁴⁾에 의한 발생 가능성이 연구되어야 할 것으로 판단된다⁶⁾.

흥미로운 점은 이탈리아 증례와 본 증례는 모두 남아이며, 가부키 증후군의 일부 환자에서 성염색체 이상 소견을 보이며, 터너 증후군의 얼굴 모습과 중복되어 나타나거나, 대동맥 협착증은 남아에, 심방 혹은 심실 중격 결손증은 여아에서 흔히 발생한다는 점 등 특정 질병이 가부키 증후군의 남녀에서 발병 차이를 보이는

점으로 보아 발병 유전자가 X 염색체에 위치하고 간내 및 간외 발달을 담당하는 부위에 위치하고 있을 가능성이 높을 것으로 판단된다⁶⁾.

결론적으로, 간외 담도 폐쇄증, 일시적 신생아 담즙 정체증 등 간 질환 이상을 보이는 어린 영아에서 선천성 다장기 이상 질환을 보이는 경우 가부키 증후군을 한번쯤 의심하여 보아야 한다. 또한, 가부키 증후군은 심장병, 척추 기형 동반 등의 임상 발현 양상이 Alagille 증후군과 유사하여 감별 진단에 주의를 요한다. 특히, 어린 영아기에 황달을 주소로 내원하여 선천성 간섬유증으로 진단되는 경우에도 가부키 증후군의 동반 유무에 대한 엄밀한 감별 진단이 필요할 것이다. 향후 발병 유전자의 위치에 대하여 X 염색체, Notch ligand, *Jagged 1*의 돌연변이에 대한 연구가 필요할 것으로 판단된다.

요 약

저자들은 어린 영아기에 선천성 간섬유증으로 진단 받은 후 특징적인 얼굴 모습과 함께 발달 및 지능 저하를 보이는 10세 남아에서 가부키 증후군으로 진단된 1예를 경험하였기에 문헌고찰과 보고하는 바이다.

참 고 문 헌

- 1) Adam MP, Hudgins L. Kabuki syndrome: a review. Clin Genet 2004;67:209-19.
- 2) Selicorni A, Colombo C, Bonato S, Milani D, Giunta AM, Bedeschi MF. Biliary atresia and Kabuki syndrome: another case with long-term follow-up. Am J Med Genet 2001;100:251.
- 3) van Haelst MM, Brooks AS, Hoogbeem J, Wessels MW, Tibboel D, de Jongste JC, et al. Unexpected life-threatening complications in Kabuki syndrome. Am J Med Genet 2000;94:170-3.
- 4) McGaughan JM, Donnai D, Clayton-Smith J. Biliary atresia in Kabuki syndrome. Am J Med Genet 2000;91: 157-8.
- 5) Ewart-Toland A, Ennes GM, Cox VA, Mahan GC, Resenthal P, Golabi M. Severe congenital anomalies requiring transplantation in children with Kabuki syndrome. Am J Med Genet 1998;80:362-7.
- 6) Nobili V, Marcellini M, Devito R, Capolino R, Viola L, Digilio MC. Hepatic fibrosis in Kabuki syndrome. Am J

- Med Genet 2004;124:209-12.
- 7) Isidor B, Rio M, Mourier O, Habes D, Amiel J, Jacquemin E. Kabuki syndrome and neonatal cholestasis: report of a new case and review of literature. J Pediatr Gastroenterol Nutr 2007;45:261-4.
 - 8) Kawame H, Hannibal C, Hudgins L, Pagon RA. Phenotypic spectrum and management issues in Kabuki syndrome. J Pediatr 1999;134:480-5.
 - 9) 박세근, 박동건, 정지태, 손창성, 독고영창. Kabuki make-up 증후군 1예. 대한의학협회지 1991;34:790-2.
 - 10) 김선영, 류나은, 조창이, 최영륜. Kabuki make-up 증후군 1예. 대한신생아학회지 2000;7:189-93.
 - 11) 조기혜, 이정화, 이기형, 이광철, 정지태, 손창성 등. X 등완염색체에 동반된 1예를 포함하는 Kabuki Make-up 증후군 2예. 소아과 2000;43:1111-5.
 - 12) 이종석, 고승오, 임대호, 백진아, 신호근. 구강내 이상 소견과 언어 장애를 보이는 Kabuki 증후군 환자의 증례 보고. 대한구강외과학회지 2007;33:681-3.
 - 13) 임헌섭, 안재홍, 노승수, 유호민, 장윤희. 안과적 이상을 동반한 가부키 증후군 1예. 대한안과학회지 2007;48:1728-30.
 - 14) Oda T, Elkahloun AG, Pike BL, Okajima K, Krantz ID, Genin A, et al. Mutations in the human *Jagged 1* gene are responsible for Alagille syndrome. Nature Genet 1997;16:235-42.