

Alagille 증후군 1례

연세대학교 의과대학 소아과학교실, *외과학교실, †병리학교실

김은수 · 이동우 · 정기섭 · 김순일* · 박영년†

A Case of Alagille Syndrome

Eun Soo Kim, M.D., Dong Woo Lee, M.D., Ki Sup Chung M.D.,
Soon Il Kim M.D.* and Young Nyun Park M.D.†

Departments of Pediatrics, *Surgery and † Pathology,
Yonsei University College of Medicine, Seoul, Korea

Alagille syndrome is characterized by paucity of interlobular bile ducts, chronic cholestasis, characteristic facial abnormalities, cardiovascular abnormalities, posterior embryotoxon, vertebral arch defects, skeletal abnormalities, and glomerular renal involvement. We experienced a case of Alagille syndrome in a 10 month-old male presenting with jaundice. He had chronic cholestasis, characteristic face, cardiovascular abnormalities (aortic stenosis, dextrocardia, double chamber of left ventricle), and situs inversus. Histological examination of liver biopsy specimen revealed paucity of interlobular bile ducts with septal fibrosis, cirrhotic transformation and severe cholestasis. He underwent liver transplantation, but died of cardiopulmonary arrest associated with cardiac anomaly. (J Korean Pediatr Gastroenterol Nutr 2002; 5: 192~198)

Key Words: Alagille syndrome, Paucity of interlobular bile duct, Liver transplantation, Children

서 론

Alagille 증후군은 특징적인 얼굴 모양, 만성 담즙 정체, 각막 후태생환(posterior embryotoxon), 척추의 이상, 심혈관계의 이상을 보이는 질환으로 간 조직 검사상 소엽간 담관(interlobular bile duct)의 형성부

전을 보인다. 1956년 Alagille 등¹⁾이 간 소엽간 담도 수의 감소와 담즙정체를 특징으로 하면서 다양한 선천성 기형을 동반한 증후군을 기술한 후, 1973년 Watson과 Miller²⁾가 간담도의 발육부전이 폐동맥 협착증과 관련이 있음을 발견하여 ‘arteriohepatic dysplasia’로 보고한 바 있으며, 그 후 1975년 Alagille 등¹⁾이 특징적인 얼굴 모양이나 골격계의 이상이 동반되고, 간 조직 검사 상 간담도 형성부전을 보이는 경우를 Alagille 증후군이라고 명명하였다.

저자들은 황달을 주소로 입원한 환자에서 특이한 여러 기형이 동반되었고, 간경변으로 이행되어

접수 : 2002년 8월 3일, 승인 : 2002년 8월 24일
책임저자 : 정기섭, 120-749, 서울시 서대문구 신촌동 134
연세대학교 의과대학 소아과학교실
Tel: 02-361-5519, Fax: 02-393-9118
E-mail: kschung58@yumc.yonsei.ac.kr

간 이식 수술을 받은 Alagille 증후군 1례를 경험하였기에 문헌 고찰과 함께 보고하는 바이다.

증 례

환 아: 최○○, 10개월, 남아

주 소: 출생 시부터의 회백색 변, 황달, 심잡음, 발육부진

현병력: 생후 2일에 심장 잡음이 청진되어 타병원에 입원하여 진료한 결과, 우심증, 심방역위, 경한 폐동맥 협착이 의심되고, 회백색 변 및 황달이

있어 시행한 복부 초음파 검사, 간담도 스캔상 간의 담도 폐쇄증이 의심되어 생후 3개월 때 본원으로 전원되었다.

출생력, 과거력 및 가족력: 특이 사항 없음.

임상 소견: 처음 본 병원 소아과에 입원하였을 때 환아는 생후 3개월이었으며, 만성병색을 보였고, 활력 증후는 양호하였다. 내원 시 체중과 신장은 각각 5.6 kg (3~10 백분위수), 61 cm (10~25 백분위수)이었다. 피부는 황달 소견을 보였고, 두경부 진찰에서는 공막에 황달 있었으며, 이마는 튀어나오고 양안 사이가 넓었으며 콧잔등은 낮았다



Fig. 1. Alagille syndrome. At 5 months old, characteristic face such as mild hypertelorism with deep-set eyes, a prominent forehead, a small chin pointed anteriorly, and a saddle nose (A) and general appearance (B).



Fig. 2. The chest radiography shows situs inversus.

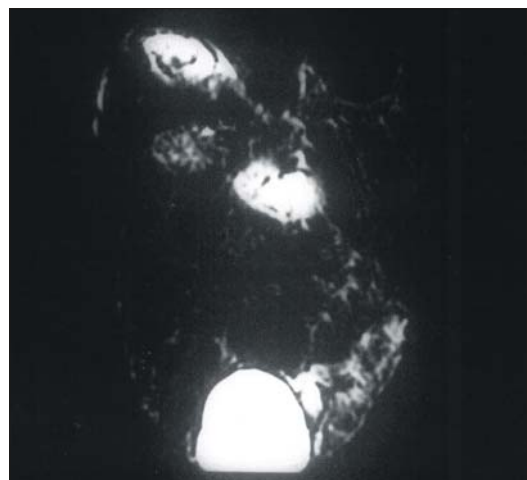


Fig. 3. MRCP shows nonvisualization of extrahepatic bile duct.

(Fig. 1). 심음은 규칙적이었으나 흉골 좌상부에서 강도 II/VI의 수축기 구출성 잡음이 청진되었다. 복부 촉진에서 좌측 늑골 하연을 따라 간이 4 cm 정도 촉진되었고, 비장의 종대는 없었다.

검사 소견: 입원 당시 말초 혈액 검사상 혈색소 10 g/dL, 백혈구 $16.7 \times 10^9/L$, (호중구 46%, 림프구 40%), 혈소판 $505 \times 10^9/L$ 이었다. 혈청화학 검사상 Na 135 mEq/L, K 3.3 mEq/L, Cl 102 mEq/L, 혈당 84 mg/dL, AST/ALT 270/314 IU/L, BUN/Cr 7.9/0.3 mg/dL, ALP/LDH 834/948 IU/L, gamma-GTP 945 IU/L, 총단백/알부민 6.5/3.9 gm/dL, 총빌리루빈/직접형 빌리루빈 9/7.7 mg/dL이었고, 콜레스테롤 298 mg/dL, 암모니아는 104 ug/dL였다. 혈청 면역 검사에서 EBV EA-IgM 및 EANA-IgG (+/+), EBV PCR (-), CMV IgM/IgG/PCR (+/+), HBs Ag/Ab (-/+), Anti-HCV Ab (-), Anti HAV IgM Ab (-), Toxoplasma IgM/IgG (-/-), Rubella IgM/IgG (-/-), Herpes IgM/IgG (-/-)였다. 요화학 검사상 빌리루빈 2+, 유로 빌리노젠은 0.1 mg/dL였다. PT, PTT는 96%, 43초였으며, 혈액 및 뇨 세균 배양 검사는 음성이었다. 복부 단순 X-선

검사상 내장 역위증(situs inversus)을 보였고(Fig. 2), 복부 초음파 검사에서 담낭 크기는 작았고, 간 외 담도가 보이지 않았다. 자기공명체담관조영술상 간 외 담도 폐쇄증이 의심되어(Fig. 3) 시행한 수술적 담도조영술에서 간 외 담도는 잘 유지되어 있었고, 간 생검상 간내 담도 형성 부전증 및 거대 세포가 관찰되었다(Fig. 4). 흉부 방사선 검사상 우심증이 있었고, 심초음파 검사상 우심증, 대동맥 협착증 및 좌심실 이중방 소견을 보였으며, 척추 방사선 검사상 척추뼈에 결손은 발견되지 않았다.

치료 및 경과: 수술적 담도조영술을 통해 간의담도 폐쇄증을 배제한 후, 내과적 치료로 ursodesoxycholic acid 15 mg/kg, phenobarbital 6 mg/kg 투여하였으며, 입원 1개월째 추적 검사한 빌리루빈은 10.2/9 mg/dL 및 AST/ALT는 356/281 IU/L로 큰 변화 없었다. 환자 몸무게 6 kg이며 식이 등 상태 양호하여 퇴원하였다. 외래에서 추적관찰 중 심한 담즙정체 및 간경변이 심화되어 간이식술의 필요성이 제기되었으나, 대동맥 협착증과 좌심실 이중방으로 인하여 수술을 시행하였을 때 발생할 수 있는 심폐정지 등 위험성에 대하여 보호자에게 설명하였

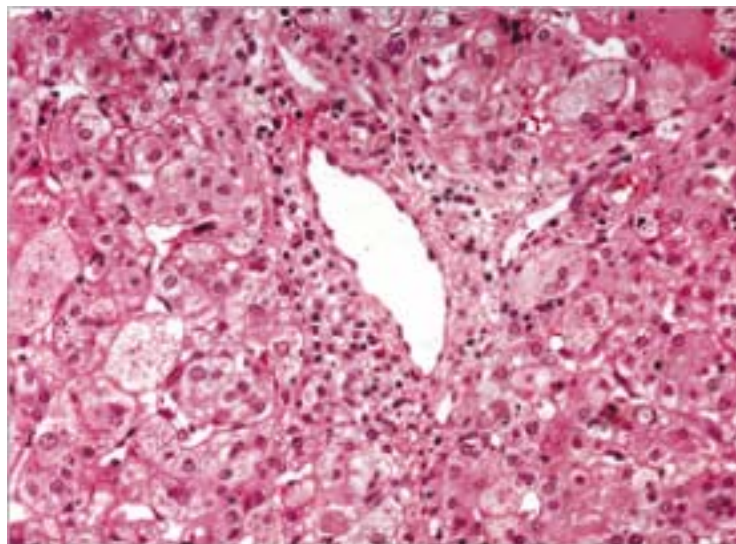


Fig. 4. Microscopic finding of liver biopsy (at 3 months old) shows diffuse giant cell formation and cholestasis with paucity of interlobular bile duct.

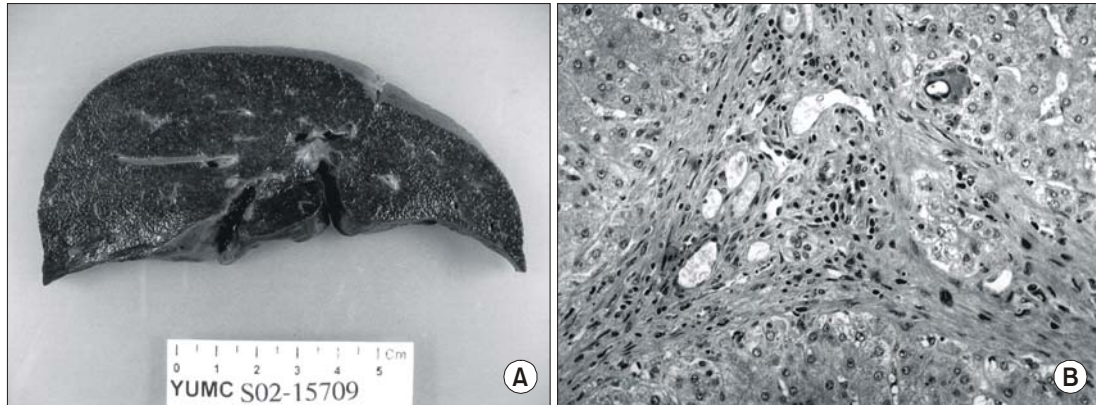


Fig. 5. Macroscopic view of liver at transplantation shows severe cholestasis and vague nodularity (A). Microscopic finding of liver tissue at transplantation (at 10 months old) shows paucity of the intrahepatic bile ducts, with septal fibrosis, cirrhotic transformation and severe cholestasis (B).

다. 그러나 보호자가 심폐정지 등 위험성이 높음에도 불구하고 수술을 강력히 요구하여 간이식술 시행하게 되었으며, 이식 후 심폐정지가 발생되어 사망하였다. 이 때 환아는 생후 10개월이었다. 간이식술 시 적출된 간 조직의 병리조직 검사상 소엽간 담관수의 현저한 감소, 섬유화, 경변화 및 심한 담즙정체 소견을 보여 입원 당시 간생검 조직 소견과 같은 Alagille 증후군의 소견을 보였다(Fig. 5).

고 찰

Alagille 증후군은 영유아에서 담즙정체의 주요 원인 중의 하나이며 ‘Watson-Alagille Syndrome’, ‘arteriohepatic dysplasia’, ‘syndromic paucity of the intrahepatic ducts’, 등으로 불려지기도 하는데, 이 질환은 간의 담도는 존재하나 소엽간 담관(interlobular bile duct)의 수가 감소되고, 간의 여러 장기에 다양한 기형이 동반되는 것을 특징으로 한다^{3,4)}. 이 증후군은 특징적인 얼굴 모양, 만성 담즙정체, 각막 후태생환(posterior embryotoxon), 척추 이상, 심혈관계 이상이 주로 나타나며, 간헐적으로 신장의 장애, 성장저하, 뼈 및 관절 이상, 정신 지체, 경련, 청력 장애, 고음성 목소리, 사춘기 지연 등이 있다^{3,4)}. 발생률은 10만명에 1명 정도이며, 남녀

비의 차이는 없고, 약 15%에서 가족력이 있으며, 상염색체 우성으로 유전된다^{5,6)}.

원인은 완전 투과성을 가지나 고도의 다양한 표현형을 갖는 상염색체성 우성유전의 유전형태를 보이며, 새로운 돌연변이는 20번 염색체의 자리에서 15~50%에서 나타나는데 주로 20p12내의 1900 kilobases부위의 단완의 결손(deletion of short arm)에 의한 것으로 알려져 있다³⁾. 그러나 최근에는 250 kilobases 이하의 부위에서도 돌연변이를 일으키는 JAG 1 유전자의 돌연변이도 발표되고 있다^{3,7~9)}. 기타 비유전성 증후군으로 거대세포 바이러스와 같은 임신 초기의 바이러스 감염^{10,11)}, 혹은 α_1 -antitrypsin 결핍증, Byler 증후군 및 Zellweger 증후군 같은 가족성 유전질환에서 흔히 발견되는 것으로 알려져 있다^{3,11,12)}. 본 증례에서는 유전자 검색은 시행하지 못하였으나, 거대세포 바이러스의 IgM/IgG/PCR이 모두 양성이었다.

임상특징을 살펴보면 우선 담즙정체증의 증상으로 신생아때부터 나타나는 만성적 황달, 무담즙변, 경한 간비종대, 전신 소양감, 황색종 등이 있다. 황달은 거의 모든 환자에서 나타나고 직접형 빌리루빈의 증가에 의한 것이다. 담즙정체는 4세까지 심하고 그 이후로 점점 경하여지며, 황색종도 혈청 콜레스테롤치와 비례하여 4세 이후 점진적으로 심해지

고 10세 이후가 되면 감소한다. 간기능 이상의 정도가 다른 장기의 이상 정도와는 연관성이 없으며, 심한 간기능 장애는 Alagille 등⁴⁾에 의하면 약 5%에서 발생한다고 하였다. 담즙 정체와 관련된 검사 소견으로는 혈청 콜레스테롤과 인지질, triglyceride 농도가 매우 증가하며, 아미노기전이효소, alkaline phosphatase, 직접형 빌리루빈, gamma-GT의 증가 등이 나타난다^{3,4)}. 본 증례에서는 황달과 무담즙변, 간종대가 나타났으나, 황색종은 나이가 어려서 없었으며, 혈액 검사 소견상 아미노기전이효소, alkaline phosphatase, 직접형 빌리루빈, gamma-GT가 증가되어 있었다.

얼굴모양이 특징적인데, 돌출된 이마, 경한 양안 격리증, 안장코, 움푹 들어간 눈, 그리고 작고 뾰족한 턱이 있으며 나이가 들어가면서 이들은 더욱 현저해 진다. 또한 가는 두발, 쉰 목소리, 두툼고 마른 피부 등이 나타날 수 있다^{12,13)}. 본 증례에서도 이와 같은 얼굴 모양을 보였다.

심혈관계의 이상으로는 말초 폐동맥 협착이 주로 나타나나 증상은 별로 나타나지 않고 진행하지도 않는다. 심실중격 결손증, 심방중격 결손증, 대동맥 협착증, 동맥관 개존증, 활로씨 4 징 등이 나타날 수 있다^{13,14)}. 본 증례에서는 우심증(dextrocardia), 대동맥협착증 및 좌심실 이중방의 소견을 보였다.

척추 이상으로는 척추 전궁(anterior arch)의 불완전 융합으로 나비모양의 변형이 나타날 수 있는데, 대개 신생아기에 발견이 되며 척추의 성장에는 영향을 미치지 않는다^{3,4)}. 본 증례에서는 척추의 이상을 발견할 수 없었다.

눈의 이상으로는 각막의 후태생환(posterior embryotoxon), 소각막(microcornea), 유두주위의 국소적 탈색(regional peripapillary depigmentation), 선천성 황반위축(congenital macular dystrophy), 시신경 유두이상(optic disc anomaly) 등이 있다^{3,4,15)}. 특히 각막의 후태생환은 특징적인데 slit lamp로 검사할 수 있다. 이러한 anterior chamber의 이상은 정상인이거나 다른 종류의 만성 담즙정체를 보이는 질환(extrahepatic biliary atresia, nonsyndromic paucity of

interlobular bile ducts, Byler disease, sclerosing cholangitis)에서 약 10%에서 나타날 수 있다¹⁰⁾. 본 증례에서는 각막 후태생환 등 기타 눈의 이상은 나타나지 않았다.

그 외 비뇨기계 이상(tubulointerstitial nephropathy, solitary kidney, infantile polycystic kidney disease, nephrolithiasis, renal failure, bifid pelvis, reduplicated ureters, renal artery stenosis, hypogonadism, testicular atrophy, ectopic kidney, mesangiolipidosis), 뼈관절의 이상, 지능저하, 사춘기의 지연 그리고 고음(high-pitched voice) 등이 발생할 수 있다. 또한 원발성 갑상선 기능 저하증이 나타날 수 있으며, 약 50%에서 성장장애가 있을 수 있는데 보통 담즙 정체 정도와 비례한다고 한다¹⁰⁾. 본 증례에서 키는 10~25백분위수였고 기타 신장, 관절 또는 갑상선 등에 이상은 없었으나 내장역위증(situs inversus)이 동반되어 있었다.

병리소견을 보면 신생아기에는 담도의 증식이 보일 수도 있지만 소엽간 담관이 진행성으로 소실되기 때문에, 연속적 검사를 해보면 담즙정체, 섬유화, 단핵구 침윤, 소엽간 담도 수의 감소, 거대세포(giant cell)형성을 보인다^{3,16)}. 본 증례에서도 생후 3개월에 시행한 간 생검 조직검사상 담즙정체, 소엽간 담도수의 감소, 거대세포 형성을 보였고, 생후 10개월에 시행한 간이식 수술 시 적출된 간 조직검사에서는 상술한 소견 이외에 심한 담즙 정체, 섬유화 및 간병변이 동반되어 있었다.

진단은 임상양상, 검사소견, 복부 초음파검사, 동위원소 주사법 ^{99m}Tc-DISIDA 등, 자기공명 체 담관조영술 그리고 간 생검 조직검사로 할 수 있다. 임상양상은 다음의 다섯 가지 주요 항목을 기준으로 하는데, 지속적인 황달, 특징적인 얼굴모양, 심장기형, 척추기형, 그리고 각막의 후태생환이다. 지속적인 황달과 나머지 네 항목중 두 항목만 만족하면 진단할 수 있다³⁾. 본 증례에서는 지속적인 황달과 특징적인 얼굴모양, 심장기형, 부합하는 검사소견 그리고 간 생검 조직검사소견이 특징적이었으므로 Alagille 증후군으로 진단을 내릴 수 있었다.

치료는 간기능의 저하로 지방 흡수장애가 있으므로 저지방 식이와 medium-chain triglyceride를 탄수화물과 단백질에 추가하면 식이요법으로 도움이 된다. 심한 영양 결핍 환아에게는 고열량 식이를 해야 한다. 지용성 및 수용성 비타민을 대량 투여하고 특히 응고장애가 발생 시에는 비타민 K를 준다. 또한 비타민 E의 조기 투여는 신경학적 이상을 예방할 수 있거나 증상을 감소시킬 수 있다¹⁷⁾. 소양감 황달 등에 대해서는 항히스타민제와 이담제(cholestyramine, phenobarbital, ursodeoxycholic acid)가 추천되며 말기 간 부전이 발생한 경우 간 이식을 고려한다. 본 증례에서는 상술한 보존적 요법으로 치료하였으나 증상이 호전되지 않고 호흡기 감염에 의한 호흡곤란증이 심하였으며, 간 상태도 간 병변으로 진행되어 간 이식술을 시행하였다.

이 증후군의 임상적 경과와 예후는 만성 담즙 정체와 잦은 상기도 감염이, 특히 생후 1세까지 특징적으로 나타난다. 담즙정체는 5세 이후에 감소하지만, 담즙산 및 gamma-GT 등의 담즙정체의 생화학 검사소견은 지속된다^{3,11)}. 성인에 이르기 전에 약 25%에서 사망한다는 보고도 있으며 그 중 만성 간질환의 합병증에 의하여 사망하는 경우가 5% 정도이고, 심한 심장 및 심혈관 기형에 의하여 사망하는 경우가 7.5%라고 보고되고 있다⁴⁾. 장기적인 예후는 초기 담즙 정체의 정도와 기간, 환아에서의 영양실조와 감염 등의 합병증 유무, 심혈관계 이상의 복잡성의 정도, 간세포의 파괴정도에 의하여 달라질 수 있다. 환아의 성장은 중증의 영양실조 상태에서 회복된 후에는 점차로 정상으로 돌아오는 하지만, 사춘기는 지연된다. 예후는 만성 간질환 및 간내 담도 질환 중에서 비교적 좋은 편이다^{3,4,18)}. 그러나 간경변이 진행되는 일부 환아에서는 간이식술을 시행하지 않을 수 없는데, Hoffman 등¹⁹⁾은 간이식의 주요 적응증으로 반복적 골절, 황색종, 소양증, 간부전으로 인한 간성뇌증을 들고 있으며, 간이식을 시행한 경우 19세까지의 생존율은 87%, 간이식을 하지 않은 경우는 50%라고 하였다. Emerick 등²⁰⁾은 92명의 환자를 대상으로 조사한 결과 21% (19/92례)에서 간이식술이 필

요하였으며, 간이식후 1년 생존율이 79%라고 하였다. 또한 20년 생존 기대율은 전체 환자에서 75%인데, 이중 간이식술이 필요치 않은 환자는 80%, 간이식이 필요한 환자는 60%라고 보고하였다. 주요사망원인은 복잡 심기형(15%), 비정상적으로 얇은 측두골의 골절로 인한 두개내 출혈(25%), 만성 간질환 또는 간이식의 합병증(25%) 등이라고 하였다. 간이식이 성공적으로 되었을 경우에는 소양증, 황색증이 사라지고 간기능이 정상으로 되며, 성장이 호전되는 등 삶의 질이 현저히 향상된다^{19,21)}. 본 증례에서는 담즙정체가 시간이 경과할수록 호전을 보이지 않고 간경변증세로 이행되었으며, 또한 호흡기 감염이 심하게 반복되어 보호자 원하여 간이식술을 시행하였으나, 간질환과는 관계없이 심장기형에 의한 심장마비로 사망하였다.

요 약

저자들은 지속적인 황달을 주소로 연세의대 세브란스병원에 입원하였던 10개월 된 남아에서 특징적인 얼굴모양, 심혈관계 이상, 간 생검 조직검 사상 담즙 정체, 거대세포 형성 및 소엽판 담관의 수가 감소되어 있었고, 퇴원 후 간경변으로 이행되어 간 이식수술을 받았던 Alagille증후군 1례를 경험하였기에 문헌 고찰과 함께 보고하는 바이다.

참 고 문 헌

- 1) Alagille D, Odievre M, Gautier M, Dommergues JP. Hepatic ductular hypoplasia associated with characteristic facies, vertebral malformations, retarded physical, mental and sexual development, and cardiac murmur. *J Pediatr* 1975;86:63-71.
- 2) Watson GH, Miller V. Arteriohepatic dysplasia, familial pulmonary stenosis with neonatal liver disease. *Arch Dis Child* 1973;48:459-66.
- 3) Roberts EA. The jaundiced baby. In: Kelly DA, Sherlock DS, editors. *Diseases of the liver and biliary system*. 1st ed. London: Blackwell Science Ltd 1999: 11-45.
- 4) Alagille D, Estrada A, Hadchouel M, Gautier M,

- Odievre M, Dommergues J. Syndromic paucity of interlobular bile ducts (Alagille syndrome or arteriohepatic dysplasia): Review of 80 cases. *J Pediatr* 1987;110:195-200.
- 5) Gilboa N, Hopp L, Agostini RM. IgA nephritis in a patient with Alagille syndrome and a transplanted liver. *Ped Nephrology* 1992;6:559-61.
- 6) La Brecque DR, et al. Four generations of arteriohepatic dysplasia. *Hepatology* 1982;4:467-74.
- 7) Colliton RP, Bason L, Lu FM, Piccoli DA, Krantz ID, Spinner NB. Mutation analysis of Jagged1 (JAG1) in Alagille syndrome patients. *Human mutation* 2001; 17:151-2.
- 8) Morrisette JD, Colliton RP, Spinner NB. Defective intracellular transport and processing of JAG1 missense mutations in Alagille syndrome. *Human molecular Genetics* 2001;10:405-13.
- 9) Crosnier C, Driancourt C, Raynaud N, Dhome-Pollet S, Pollet N, Bernard O, Hadchouel M, Meunier-Rotival M. Mutations in JAGGED1 gene are predominantly sporadic in Alagille syndrome. *Gastroenterology* 1999;116:1141-8.
- 10) Riely CA, Cotlier E, Jensen PS, Klatskin G. Arteriohepatic dysplasia: A benign syndrome of intrahepatic cholestasis with multiple organ involvement. *Ann Intern Med* 1979;91:520-7.
- 11) Alagille D, Odievre M. Liver and biliary tract disease in children. Newyork: John Wiley and Sons, 1978: 163-95.
- 12) Berman MD, Ishak KG, Schaefer EJ, Barnes S, Jones A. Syndromic hepatic ductular hypoplasia, A clinical and hepatic histologic study of three patients. *Dig Dis Sci* 1981;26:485-97.
- 13) Levin SE, Zarvos P, Milner S, Schmaman A. Arteriohepatic dysplasia; Association of liver disease with pulmonary arterial stenosis as well as facial and skeletal abnormalities. *Pediatrics* 1980;66:876-83.
- 14) Greenwood RD, Rosenthal A, Crocker AC, Nadas AS. Syndrome of intarahepatic biliary dysgenesis and cardiovascular malformations. *Pediatrics* 1976;58:243-7.
- 15) Brodsky MC, Cunniff C. Ocular anomalies in the Alagille syndrome (arteriohepatic dysplasia). *Ophthalmology* 1993;100:1767-74.
- 16) Treem WR, Krzymowski GA, Cartun RW, Pedersen CA, Hyams JS. Cytokeratin immunohistochemical examination of liver biopsies in infants with Alagille syndrome and biliary atresia. *J of Pediatrics Gastroenterology and Nutrition* 1992;15:73-80.
- 17) Alagille D. Management of paucity of interlobular bile ducts. *J Hapatol* 1985;1:561-5.
- 18) Odievre M, Hadchouel M, Landrieu P, Alagille D, Eliot N. Long term prognosis for patent extrahepatic biliary tract. *Arch Dis Child* 1981;56:373-6.
- 19) Hoffenberg EJ, Narkewicz MR, Sondheimer JM, Smith DJ, Silverman A, Sokol RJ. Outcome of syndromic paucity of interlobular bile ducts (Alagille syndrome) with onset of cholestasis in infancy. *J Pediatr* 1995; 127:220-4.
- 20) Emerick KM, Rand EB, Goldmuntz E, Krantz ID, Spinner NB, Piccoli DA. Features of Alagille syndrome in 92 patients: frequency and relation to prognosis. *Hepatology* 1999;29:822-9.
- 21) Cardona J, Houssin D, Gauthier F, Devictor D, Losay J, Hadchouel M, Bernard O. Liver transplantation in children with Alagille syndrome-a study of twelve cases. *Transplantation* 1995;60:339-42.