

## CONGENITAL CHLORIDE DIARRHEA

Seon Min Yim, MD<sup>1</sup>, Yun Sung Jo, MD<sup>1</sup>, Dong Gyu Jang, MD<sup>1</sup>, Jung Hyun Lee, MD<sup>2</sup>, Guisera Lee, MD<sup>1</sup>

Departments of <sup>1</sup>Obstetrics and Gynecology, <sup>2</sup>Pediatrics, St. Vincent's Hospital, The Catholic University of Korea School of Medicine, Suwon, Korea

A 28-year-old primigravida woman had marked polyhydramnios and multiple dilated bowel loops were seen in the fetal abdomen on prenatal ultrasound, we suspected the ileal atresia. After birth by preterm premature rupture of the membrane at 33 weeks, imaging studies showed dilated bowels without evidence of intestinal obstruction or intestinal atresia. The neonate had watery diarrhea like urine and measurement of ionic content of the stool led to the diagnosis of congenital chloride diarrhea (CCD). The neonate was placed on sodium and potassium chloride supplements, and his condition was improved. CCD is a rare, inherited condition caused by an abnormality of intestinal electrolyte transport. This case illustrates that it may present prenatally with a picture similar to that seen with intestinal obstruction including ileal atresia.

**Keywords:** Congenital chloride diarrhea; Ileal atresia; Polyhydramnios

선천성 염소 설사(congenital chloride diarrhea, CCD)는 상염색체 열성으로 유전되는 질환으로 우리나라에서는 현재까지 문헌에서 증례로 1건만이 보고된 매우 드문 질환으로 알려져 있다. 산전에는 중증의 양수과다증이 동반되어 대부분 장폐색 또는 장형성부전으로 진단되고 출생 후에도 출생 전 진단에 대한 확진을 위하여 영상학적 연구가 시행되고 확진을 위하여 개복을 하는 경우가 종종 발생하거나 출생 후 늦게는 영아기가 되어서 CCD로 진단되는 경우가 많다. 본 증례에서도 산전에 회장무형성증으로 진단하고 출생 후 영상학적 연구 시행에서 장폐색 또는 장형성부전에 맞는 영상학적 진단이 내려지지 않던 중 신생아의 물과 같은 설사를 발견한 후 CCD를 의심하여 전해질검사를 통하여 CCD로 확진하여 적절한 처치를 시행하였기에 문헌고찰과 함께 보고하고자 한다.

### 증례

28세의 초산모는 임신 27주에 심한 과다양수증과 태아 장폐색을 의심하여 본원에 전원되었다. 태아 초음파상 단태아였으며 태아의 biparietal diameter (BPD) 7.88 cm으로 31주 4일의 크기, abdominal circumference (AC)는 26.9 cm으로 31주 크기, femur length (FL)는 5.35 cm으로 28주 3일의 크기로 해당 임신 주수에 비하여 컸다. 복부 내 여러 개의 확장된 장분절이 보였으며(Fig. 1) 복수 또는 장의 석회화 소견은 관찰되지 않았으며 양수지수는 40 cm으로 과다양수증이었고 그 외 이상 소견은 발견할 수 없었다. 이상 관찰된 소견으로 저자들은 회장무형성증을 가장 의심하였다. 산모의 과거력 및 가족력상 특이 소견은 없었다. 규칙적인 자궁수축이 있어서 입원하여 자궁수축억제제로

ritodrine을 사용하였고 태아 폐성숙을 위하여 dexamethasone을 사용하였다. 입원 시 산모의 혈액검사, 소변검사서 특이 소견은 없었다. 자궁저 높이가 42 cm으로 환자는 반듯하게 누울 수가 없고 호흡이 힘들어서 양수감압술을 3-6일 간격으로 시행하였다. 양수감압술 시행 시엔 매회 300-1,500 mL의 양수를 제거하였다. 분만 시까지 10회의 감압술을 시행하였으며 감압량은 환자의 상태와 자궁수축 정도에 따라 결정하였다. 감압술 시 채취된 양수로 염색체검사 및 산모와 남편에 대한 염색체검사는 시행하지 않았다. 입원 1주일 후인 28주에 시행한 태아 초음파에서 태아의 BPD는 8.37 cm (33주 5일 크기), AC 29.23 cm (33주 2일 크기), FL 5.43 cm (28주 5일 크기)였고, 33주에 시행한 초음파에서는 BPD 9.06 cm (36주 크기), AC 34.45 cm (38주 2일 크기), FL 6.56 cm (33주 6일 크기)로 복부둘레의 증가가 현저하였고 양수감압술의 시행에도 불구하고 양수지수는 40 cm을 넘었고 복부의 확장된

Received: 2011.12.23. Revised: 2012.4.5. Accepted: 2012.4.16.

Corresponding author: Guisera Lee, MD

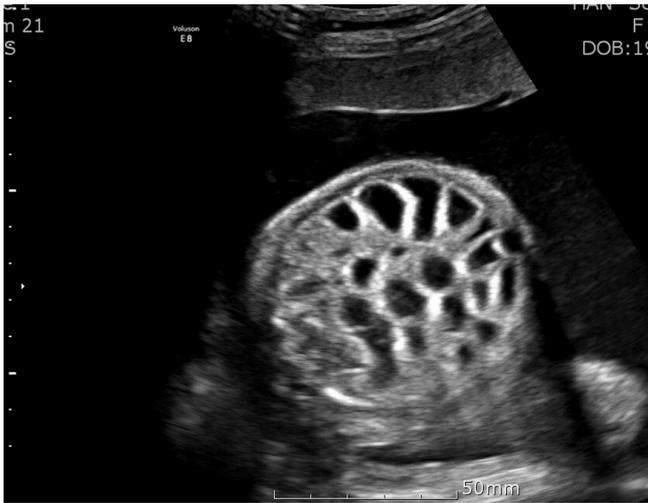
Department of Obstetrics and Gynecology, St. Vincent's Hospital, The Catholic University of Korea School of Medicine, 93 Jungbu-daero, Paldal-gu, Suwon 442-723, Korea

Tel: +82-31-249-7300 Fax: +82-31-254-7481

E-mail: leegsr@catholic.ac.kr

This is an Open Access article distributed under the terms of the Creative Commons Attribution Non-Commercial License (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc/3.0/>) which permits unrestricted non-commercial use, distribution, and reproduction in any medium, provided the original work is properly cited.

Copyright © 2012. Korean Society of Obstetrics and Gynecology



**Fig. 1.** Antenatal sonogram of fetus at 27 weeks of gestation showing multiple dilated bowel loops.



**Fig. 2.** Bowel loops are distended with gas.

여러 개의 분절은 지속적으로 관찰되었다. 임신 33주에 조기 양막파열이 되어 유도분만을 시도하여 질식분만에 의하여 신생아분만 되었고 신생아는 2.85 kg의 남아였다. 복부는 팽대되어 있었으나 외관상 특이 소견은 관찰되지 않았고 1분 아프가 점수 7점, 5분 아프가 점수 8점이 었다. 출생 직후 L-tube를 삽입하였고 복부X-선검사에서는 비특이적인 장가스 양상이 보였고 출생 다음날의 복부X-선검사에서는 가스로



**Fig. 3.** Barium enema shows that colon loops were prominently distended without obstruction.



**Fig. 4.** Small bowel series shows no evidence obstruction of small bowel loops.

확장된 장 소견을 보였다(Fig. 2). 출생 후 시행한 barium enema에서 대장이 팽창되어 있으나(Fig. 3) 정상적인 통과를 보였고 소장검사에서

소장폐색이나 회장무형성증은 관찰되지 않았다(Fig. 4). 출생 후 1일째 항문에서 소변과 비슷한 양상의 황색 물이 약 70 g 정도 흘러나오는 것이 관찰되어 대변내 전해질검사를 시행한 결과 sodium 농도는 117 mEq/L, potassium 농도는 30.6 mEq/L, chloride 농도는 136.7 mEq/L로 chloride의 농도가 높았으나 혈액내 sodium 농도는 134.0 mEq/L, potassium 4.6 mEq/L, chloride 99.0 mEq/L로 정상 수치 범위에 있었다. 대변내 chloride 농도가 120–150 mEq/L로 다량 검출되므로 CCD로 진단할 수 있었고 진단 후 생리식염수를 주사하고 매일 potassium chloride 1,600 mg과 sodium chloride 2 g을 경구 투여하여 출생 후 40일에 신생아 상태가 양호하여 보호자 교육 후 퇴원하였고 현재 외래에서 추적 관찰 중이다.

## 고 찰

CCD는 1945년 Darrow와 Gamble이 처음으로 문헌상에 기술하였으며[1] 그 후 전 세계적으로 약 250여 명이 보고되었다[2]. 증례의 1/5 이상이 핀란드에서 보고되었고 그 다음으로 아랍국에서 많이 보고되었으나 인종에 따른 편위는 없는 것으로 생각되고 있다[1]. 상염색체 열성 유전 질환으로 회장과 대장의 상피 조직의 apical membrane내 Na-independent  $\text{Cl}^-/\text{HCO}_3^-$  exchanger를 암호화하는 염색체 7q31에 위치하는 solute carrier family 26 member 3 (SLC26A3) 유전자의 결함으로 인하여  $\text{Cl}^-$ 의 흡수와  $\text{HCO}_3^-$ 의 분비에 문제가 발생되어 장에서 chloride와 sodium이 많이 함유된 물 같은 설사를 일으킨다. 만일 치료가 빨리 되지 않으면 탈수, 저염소증, 저나트륨증, 저칼륨증, 대사성 알칼리증이 발생되고 rennin-angiotensin계의 활성화로 인하여 신장의 원위세관과 대장에서 sodium의 재흡수가 일어나서 사망에 이를 수도 있다. 따라서 조기에 진단되어 potassium chloride와 sodium chloride의 공급으로 적절한 치료가 이루어지면 정상적인 성장과 발달을 할 수 있다. 소아기 때 위장염으로 인한 입원 치료를 받는 경우가 많이 있고 대부분 예후가 좋으나 지속적인 추적과 관리가 이루어지지 않으면 만성 말기신장질환, 고요산증, 불임, 정액류, 장염, 서혜부 탈장의 합병증이 발생하기도 한다[3].

출생 전에 CCD로 정확한 진단을 내리기는 매우 어렵고 대부분 장폐색 또는 장무형성증으로 진단하였다가 출생 후 영상학적으로 또는 개복수술 및 조직검사 등을 시행한 후에야 CCD로 확진되기도 하고 [4,5] 출생 후 Batter 증후군, 남성 섬유증과 유문협착증과 같은 질환 등은 초기 신생아 시기에 CCD와 유사한 전해질 불균형이 발생되므로 이러한 질환으로 오진되기도 한다[6]. 핀란드 또는 사우디아라비아의 경우는 다른 나라에 비하여 CCD의 발생이 적지 않은 편이어서 산전 초음파에서 CCD로 의심하고 출생 후에 확진을 내리기도 한다[7]. 산전에 CCD의 가능성을 염두에 둘 수 있다면 불필요한 방사선학적 진단방법을 사용하지 않아도 되고 불필요한 개복술이 시행되는 위험을 방지할 수 있으며 출생 직후 물과 같은 설사의 유무를 확인하여 설사내 염소의 농도를 측정하여 쉽게 CCD로 조속히 진단되어 신생아가

전해질의 불균형에 빠지지 않도록 교정 치료에 들어갈 수 있다.

CCD의 산전진단을 위한 태아 초음파 영상의 질병 특유의 초음파적 특징은 없다. 출생 전 초음파를 이용한 진단은 과다양수증, 확장된 장분절 및 정상적인 장의 운동이 관찰되는 것이다. 이러한 양상은 자칫 공회장무형성증, 장염전, Herschsprung병, 태변 장폐색증으로 오진될 가능성이 크다. 이들 질환과 감별할 수 있는 점은 과다양수증이 지나칠 정도로 많아서 31주 이전의 해당 주수 평균 높이보다 +2 standard deviation을 초과하고 장의 팽대가 장의 뒷부분을 포함하며 장의 연동이 정상적으로 있으며 사지를 펴고 있는 개구리 자세를 하는 것이다 [8]. 장의 팽대가 복부의 원위부와 주변 쪽에서 주로 관찰될 경우 장의 상위부 폐색이 아닐 것으로 생각할 수 있고 척추와 식도부의 기형을 포함한 다른 기형이 동반하지 않았다면 직장 및 항문 부위 폐색과는 관련이 없을 것으로 추정할 수 있다. 태아복수와 복막내 석회화가 동반되지 않았다면 태변 복막염의 가능성을 배제할 수 있다.

장폐색과 장무형성증보다 과다양수증이 심한 이유에 대해서는 명확하게 알 수는 없으나 자궁내에서도  $\text{Cl}^-$ 의 흡수와  $\text{HCO}_3^-$ 의 분비의 장애 때문일 것이다. 본 증례에서도 일반적인 장폐색 또는 장의 무형성증에 나타나는 과다양수증보다 훨씬 증세가 심하여서 자궁저 높이가 임신 28주경에 40 cm를 초과하였고 장이 팽대되고 장의 연동 운동이 관찰되었으나 위벽 희귀한 질환으로 출생 전 CCD로 진단이 이루어지지 못하였고 과다양수증과 여러 개의 장분절로 회장무형성증을 가장 의심하였다.

이 질환은 열성 유전성 질환이므로 만일 첫 아이가 이 질환에 이환되었을 경우 다음 임신 시에 과다양수증을 동반한 장의 팽대가 관찰된다면 CCD를 비교적 쉽게 진단할 수 있다. 임신 중 양수검사에서 bilirubin의 수치가 높고 알파태아단백질의 수치가 비정상적으로 증가된 경우 CCD를 의심해 볼 수 있으나[9] 이 질환의 특유한 진단방법으로는 볼 수 없다.

출생 후 진단은 물 같은 설사를 소변으로 오인하여 신생아가 물 설사를 하고 있다는 것을 인지 못하는 경우가 있어서 진단이 늦어지기도 한다. 전형적인 임상 증상을 근거로 수분과 전해질 결핍을 보정한 후 설사내 chloride 농도가 90 mmol/L보다 클 경우에 진단이 내려지지만 [10], 수액의 공급이 지나치고 sodium chloride가 결핍되면 오히려 설사내 chloride 농도가 심지어 40 mmol/L보다 적어질 수 있기 때문에 이러한 경우에는 반복적인 설사내 chloride 농도의 검사가 필요하다. 변의 chloride의 농도가 sodium과 potassium의 합보다 큰 경우도 진단의 한 방법이나 이 질환의 약 55%에서 볼 수 있다[11]. 출생 후에도 이 질환에 대한 진단이 출생 직후에 이루어지지 않아 Kagalwalla [11]의 연구에 의하면 평균 10개월에 진단이 되었다고 하였으며 성인이 되어서야 진단이 된 경우도 있다[12]. 유전학적 검사가 진단에 도움이 될 수 있으나 전형적인 임상증상과 변내 chloride 농도의 측정으로 진단을 내리기에 충분하다[13].

치료는 조기진단 후 조속히 식염수와 potassium의 공급으로 전해질의 균형을 잡는 것이며 그 외 prostaglandins의 공급, proton pump 억제제가 전해질 교정에 도움을 줄 수 있다고도 하였다[14,15]. 출생 후 조

기진단이 되지 않아서 치료가 지연될 경우는 신체적 지적 성장장애를 동반할 수도 있으나 적절한 처치가 시작되면 성장을 따라 잡을 수 있다. 일생 동안 소금의 공급이 필요하며 정기적인 전해질과 산-염기 균형에 대한 검사가 이루어져서 적절한 처치가 이루어지고 있는지를 평가해야 한다.

따라서 출생 후 신생아가 전해질 불균형으로 인하여 심한 경우 사망에까지 이를 수 있는 상황을 예방하고 일생 동안 적절한 소금의 공급이 이루어져서 건강한 생활을 할 수 있도록 하기 위해서는 산전에 심한 과다양수증과 장의 연동 운동이 증가된 여러 개의 장분절이 보일 경우 CCD를 의심하고 출생 후 CCD에 대한 진단을 조속히 내려서 적절한 치료가 시작되는 것이 무엇보다 중요하다고 할 수 있다.

## References

- Poggiani C, Auriemma A, Menghini P, Lando B, Bonhoeffer P, Colombo A. Darrow-Gamble disease: ultrasonographic and radiographic findings. *Pediatr Radiol* 1993;23:65-6.
- Wedenoja S, Pekansaari E, Höglund P, Mäkelä S, Holmberg C, Kere J. Update on SLC26A3 mutations in congenital chloride diarrhea. *Hum Mutat* 2011;32:715-22.
- Hihnala S, Höglund P, Lammi L, Kokkonen J, Ormälä T, Holmberg C. Long-term clinical outcome in patients with congenital chloride diarrhea. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2006;42:369-75.
- Langer JC, Winthrop AL, Burrows RF, Issenman RM, Caco CC. False diagnosis of intestinal obstruction in a fetus with congenital chloride diarrhea. *J Pediatr Surg* 1991;26:1282-4.
- Rose NC, Kaplan P, Scott S, Kousoulis A, Librizzi R. Prenatal presentation of congenital chloride diarrhea: clinical report and review of the literature. *Am J Perinatol* 1992;9:398-400.
- Eğritaş O, Dalgiç B, Wedenoja S. Congenital chloride diarrhea misdiagnosed as Bartter syndrome. *Turk J Gastroenterol* 2011;22:321-3.
- Abdullah AM, Shaheed MM, Katugampola SM, Patel PJ. Congenital chloride diarrhoea: case report and review of the literature. *Ann Trop Paediatr* 1990;10:71-4.
- Lundkvist K, Ewald U, Lindgren PG. Congenital chloride diarrhoea: a prenatal differential diagnosis of small bowel atresia. *Acta Paediatr* 1996;85:295-8.
- Hartikainen-Sorri AL, Tuimala R, Koivisto M. Congenital chloride diarrhea: possibility for prenatal diagnosis. *Acta Paediatr Scand* 1980;69:807-8.
- Holmberg C. Congenital chloride diarrhoea. *Clin Gastroenterol* 1986;15:583-602.
- Kagalwalla AF. Congenital chloride diarrhea. A study in Arab children. *J Clin Gastroenterol* 1994;19:36-40.
- Lok KH, Hung HG, Li KK, Li KF, Szeto ML. Congenital chloride diarrhea: a missed diagnosis in an adult patient. *Am J Gastroenterol* 2007;102:1328-9.
- Lechner S, Ruummele FM, Zankl A, Lausch E, Huber WD, Mihatsch W, et al. Significance of molecular testing for congenital chloride diarrhea. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2011;53:48-54.
- Mayatepek E, Seyberth HW, Nützenadel W. Effects of indomethacin in congenital chloride diarrhea. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 1992;14:319-22.
- Pieroni KP, Bass D. Proton pump inhibitor treatment for congenital chloride diarrhea. *Dig Dis Sci* 2011;56:673-6.

## 선천성 염소 설사

가톨릭대학교 성빈센트병원 <sup>1</sup>산부인과, <sup>2</sup>소아과  
임선민<sup>1</sup>, 조윤성<sup>1</sup>, 장동규<sup>1</sup>, 이정현<sup>2</sup>, 이귀세라<sup>1</sup>

28세의 초산모에서 현저한 과다양수증과 태아 복부내 여러 개의 확장된 장분절이 보여 회장무형성증을 의심하였다. 양수과다증에 대한 처치로 양수감압술을 시행하였고 임신 33주에 조기 양막파열이 되어 유도분만으로 2.85 kg의 남아를 분만하였다. 출생 후 영상학적 연구에서 장폐색 또는 장무형성증에 대한 소견이 없었고 신생아의 물 설사를 발견하여 전해질검사에서 선천성 염소 설사(congenital chloride diarrhea, CCD)를 진단하였다. 진단 후 KCl과 NaCl의 투여로 출생 후 40일에 퇴원하였고 현재 신생아 상태는 양호하며 외래에서 추적 관찰 중이다. CCD는 장의 전해질 이동의 이상으로 발생하는 매우 희귀한 유전질환이다. 저자들은 산전초음파에서 회장무형성증 등의 장폐색과 유사한 소견을 보이는 CCD를 경험하였기에 이를 문헌고찰과 함께 보고하는 바이다.

**중심단어:** 선천성 염소 설사, 회장무형성증, 과다양수증