

형제에서 발생한 Rotor 증후군 2례

가천의과대학교 소아과, ¹핵의학과, ²병리과

김용국 · 이정복 · 임혜라 · 류 일 · 차 한
이학수 · 김종호¹ · 정동해²

Two Cases of Rotor Syndrome in Siblings

Yong Kuk Kim, M.D., Jung Bok Lee, M.D., Hae Ra Im, M.D., Eell Ryoo, M.D.
Hann Tchah, M.D., Hak Soo Lee, M.D., Jong Ho Kim, M.D.¹
and Dong Hae Jung, M.D.²

Departments of Pediatrics, ¹Nuclear Medicine and ²Pathology, Gil Hospital,
Gachon Medical School, Incheon, Korea

We experienced two cases of Rotor syndrome in brothers who were a 13 year-old boy and an 11 year-old boy, respectively. They presented with icteric scleras for a few months. Their common laboratory characteristics were as follows: Direct bilirubin was more increased than indirect bilirubin, but aminotransferases were normal. Plasma indocyanine green (ICG) test revealed hepatic excretory defect: plasma ICG concentrations 15 minutes after intravenous injection were 80.45% and 78.28%, respectively. 99mTc-DISIDA Hepatobiliary scan showed that severely decreased hepatic extraction with mild cardiac blood pool, markedly delayed biliary excretion in both intra- & extra- hepatic bile ducts, delayed visualization of gall bladder, and markedly delayed intestinal biliary passage. Needle liver biopsy showed normal hepatic histology without pigmentation. (Korean J Pediatr Gastroenterol Nutr 2002; 5: 101~107)

Key Words: Rotor syndrome, Siblings

서 론

1984년 Rotor 등¹⁾이 Dubin Johnson syndrome과

접수 : 2002년 3월 7일, 승인 : 2002년 3월 20일
책임저자 : 차 한, 405-220, 인천광역시 남동구 구월동 1198
가천의과대학교 길병원 소아과
Tel: 032-460-3226, Fax: 032-460-3224
E-mail: onecar@ghil.com

본 논문의 요지는 2001년 제51차 대한소아과학회 추계학술
대회에서 발표되었음.

유사한 benign familial disorder를 발표한 이래 동
증후군은 bilirubin 대사의 선천적 이상으로 인해
포함성 고빌리루빈 혈증을 보이는 autosomal reces-
sive 유전양식의 질환으로 간침생검상 간실질 세포
내에 암갈색의 색소침착이 없다는 점과 방사선 검
사상 담낭의 관찰이 가능하다는 점 등으로써 Du-
bin Johnson syndrome과 구별되고 있다²⁻⁴⁾. 그간
Rotor 증후군에 대한 보고들 중 형제에서 발생한
경우는 미미한 실정인데⁵⁾ 저자들은 평소 황달이
있었던 13세와 11세의 형제에서 각각 간침생검 및

담도 scan, indocyanine green (ICG) test 등에 의해 확진된 Rotor 증후군을 경험하였기에 보고하고자 한다.

증 례

증 례 1

환 자: 홍민○, 13세, 남아

주 소: 내원 수개월 전부터 지속되는 공막의 황달, 간헐적인 복통과 설사

현병력: 내원 수개월 전에 주로 식후에 나타나는 지속적인 설사로 본원 소아과에 입원치료 중 실시한 이학 검사상 공막에 중증도의 황달이 발견되었으며 생화학검사상 총빌리루빈 5.7 mg/dl, 직접형 빌리루빈 2.96 mg/dl로 체크되어 이에 대한 정밀검사 위하여 본원 소아과에 입원하게 되었다.

과거력 및 가족력: 정상 분만한 2명중 첫째 아이

로서 12세부터 주로 식후에 설사를 하여 동네의원 에서 가끔 치료 받았었고 약 2개월 전에 같은 증상으로 본원 소아과에서 입원치료 받았다. 가족력 상 친조부가 간경화로 사망하였고 그 외의 양친부모와 양가 친인척에서는 황달이나 간염의 병력은 없었다.

이학적 소견: 입원 시 체중은 49.45 kg (50~75 percentile)으로 영양상태는 양호하였고 체온은 36.7°C, 호흡수 20회/분, 맥박수 80회/분, 혈압 100/70 mmHg 이었다. 피부에 황달은 없었으며 안결막에 빈혈의 소견은 보이지 않았으나 공막에 중증도의 황달이 인지되었다. 청진상 폐음 및 심음에는 이상소견이 없었고 복부는 부드럽고 간이나 비장은 촉진되지 않았으며 간에 압통도 없었다. 사지는 정상이었으며 부종도 없었고 운동장애는 관찰되지 않았다.

검사소견: 간기능 검사는 정상이었고 혈청 총빌리루빈은 3.9 mg/dl이었고 직접형 빌리루빈은 2.3 mg

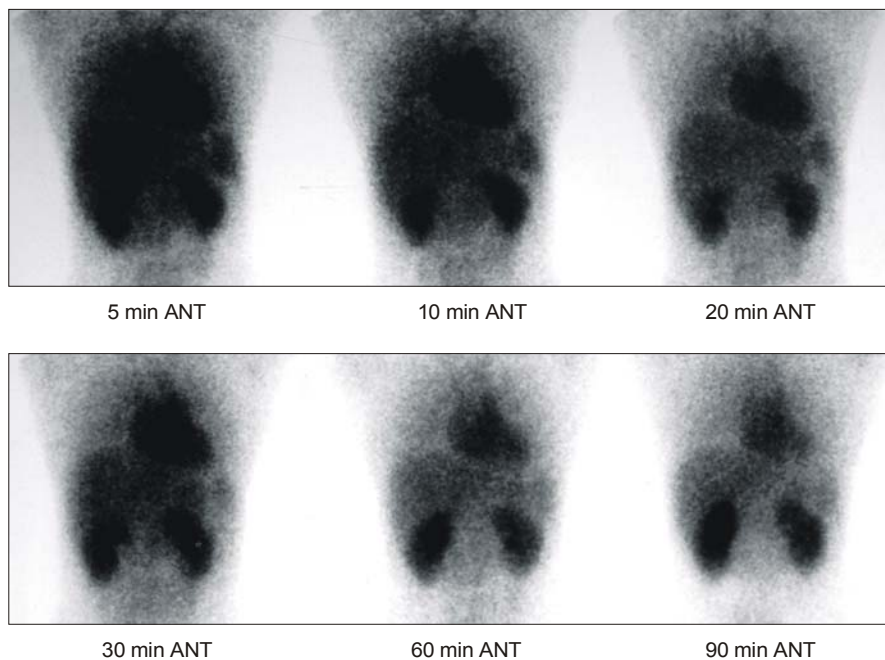


Fig. 1. 99mTc-DISIDA Hepatobiliary scan (case 1): Severely decreased hepatic extraction with mild cardiac blood pool is consistent with hepatocellular dysfunction (Liver size=10.8 cm). Markedly delayed biliary excretion in both intra- & extra- hepatic bile duct is noted. Delayed visualization of gall bladder and markedly delayed intestinal biliary passage are also noted.

/dl이었다. 혈색소 13.1 g/dl, 적혈구용적 37.7%, 백혈구 7,400/mm³(호중구 46%, 임파구 46%, 단구 5%) 혈소판 292,000/mm³이었으며 Prothrombin time은 정상이었고 말초혈액소견도 정상이었다. 소변검사상 빌리루빈은 양성 반응이었고 24시간 소변에서 coproporphyrin은 171.09 μ g이었다. Indocyanine green test에서 15분 후 혈장내 농도가 80.45%로 정상치인

10% 미만보다 훨씬 높았다. 간담도 스캔(99 mTc-DISIDA hepatobiliary scan)상 담도로의 분비는 지연되어 나타났고 담낭도 그에 따라 늦게 관찰되었으나 간 스캔(99 mTc-Tin colloid liver scan)상 특이 소견은 보이지 않았다(Fig. 1, 2). 간 침생검상 정상적인 간소엽 구조를 보였고 색소침착은 보이지 않았다(Fig. 3).

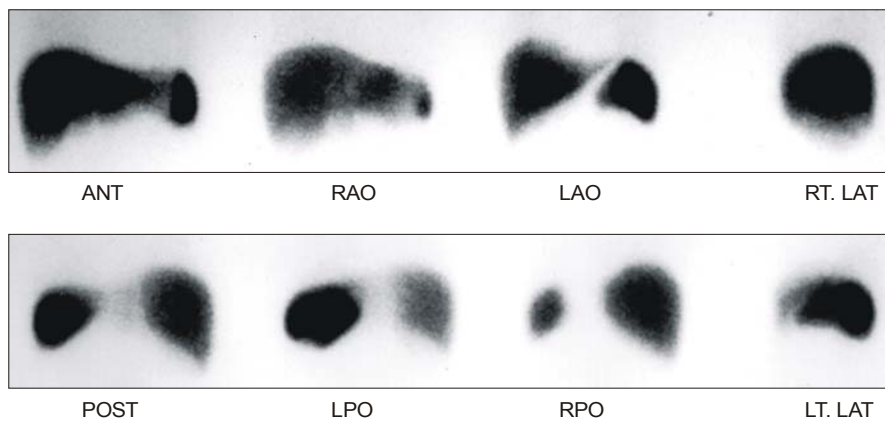


Fig. 2. 99 mTc-Tin colloid Liver scan (case 1): Slightly enlarged liver (liver size=15.3 cm) and normal sized spleen (spleen size=8.7 cm) are noted. There is prominently increased splenic uptake. No definite space occupying lesion is observed in liver and spleen.

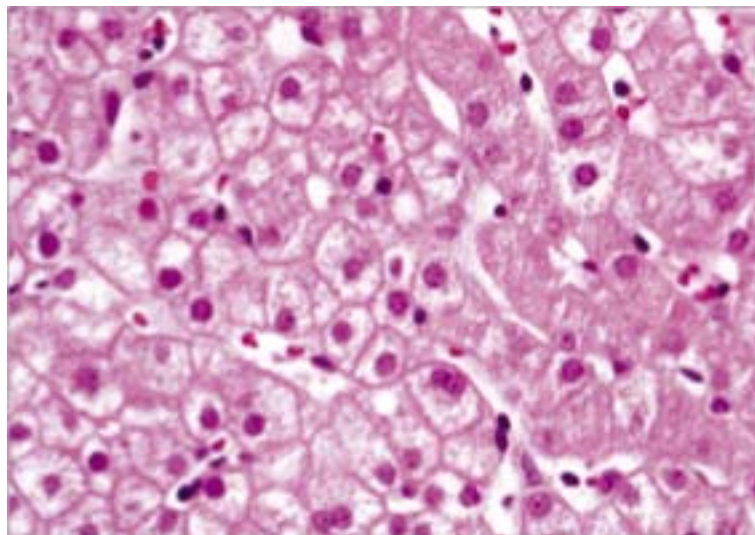


Fig. 3. Liver biopsy shows normal hepatic histology and no dark brown pigmentation (H & E stain, x400, case 1).

증 례 2

환 자: 홍진○, 11세, 남아

주 소: 간질환에 대한 정밀검사 위해.

현병력: 환아는 특별하게 호소하는 증상은 없었으나 형이 입원하여 시행한 검사상 간질환이 의심되는 소견 보인다 하여 이에 대한 정밀검사 위해 같이 입원하게 되었다.

과거력 및 가족력: 정상 분만한 2형제 중 둘째 아이로서 특별한 과거력 없이 건강하게 자라왔으며, 가족력상 친 조부가 간경화로 사망한 외에는 양가 친척 모두 특별한 병력은 없었다.

이학적 소견: 입원 시 체중은 34.45 kg (25~50 percentile)으로 영양상태는 양호하였고 체온은 36.6°C, 호흡수 20회/분, 맥박수 68회/분, 혈압 90/70 mmHg 이었다. 피부에 황달은 없었고 안결막에 빈혈의 소견은 보이지 않았으나 공막에 경도의 황달이 인지

되었다. 폐와 심장의 이상소견은 없었고 간이나 비장의 비대도 없었으며 기타 다른 부위에도 이상소견은 없었다.

검사소견: 간기능 검사는 정상이었고 혈청 총빌리루빈은 2.9 mg/dl이고 직접형 빌리루빈은 2.27 mg/dl 이었다. 혈색소 12.1 g/dl, 적혈구용적 35.7%, 백혈구 7,400/mm³ (호중구 45%, 임파구 48%, 단구 5%) 혈소판 339,000/mm³, Prothrombin time은 정상이었고 말초혈액소견도 정상이었다. 소변검사상 빌리루빈은 음성 반응이었고 24시간 소변에서 coproporphyrin은 250.74µg로 증가되어 있었다. Indocyanine green test에서 15분 후 혈장내 농도가 78.28%로 정상치인 10% 미만보다 훨씬 높았다. 간담도 스캔(99 mTc-DISIDA hepatobiliary scan)상 담도로의 분비는 지연되어 나타났고 담낭도 그에 따라 늦게 관찰되었으나 간 스캔(99 mTc-Tin colloid liver scan)상 특이 소견은 보이지 않았다(Fig. 4, 5). 간 침생검상 정상적

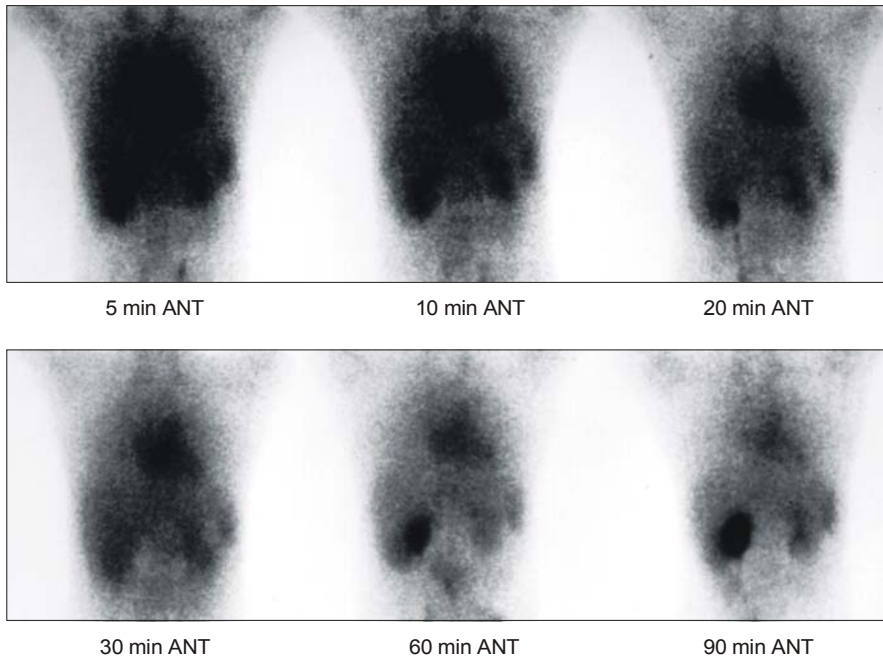


Fig. 4. 99mTc-DISIDA Hepatobiliary scan (case 2): Severely decreased hepatic extraction with mild cardiac blood pool is consistent with hepatocellular dysfunction (Liver size=12.6 cm). Markedly delayed biliary excretion in both intra- & extra-hepatic bile duct is noted. Delayed visualization of gall bladder and markedly delayed intestinal biliary passage are also noted.

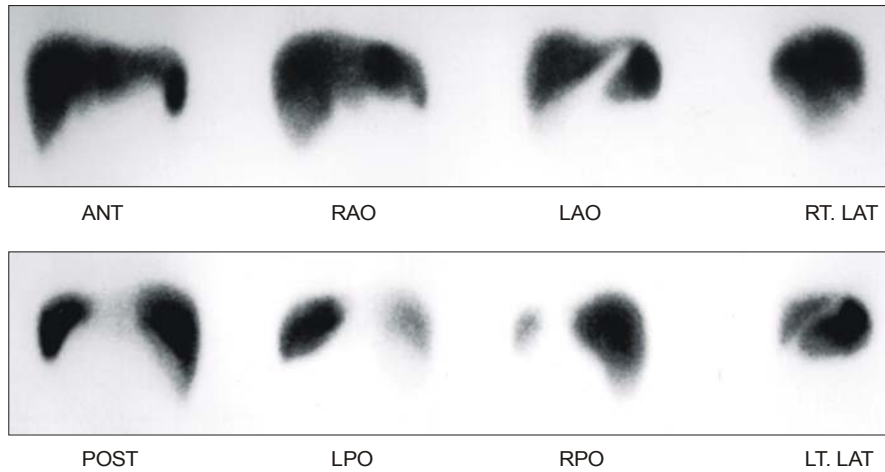


Fig. 5. 99 mTc-Tin colloid Liver scan (case 2): Normal sized liver (liver size=14.0 cm) and normal sized spleen (spleen size=8.3 cm) are noted. There is prominently increased splenic uptake. No definite space occupying lesion is observed in liver and spleen.

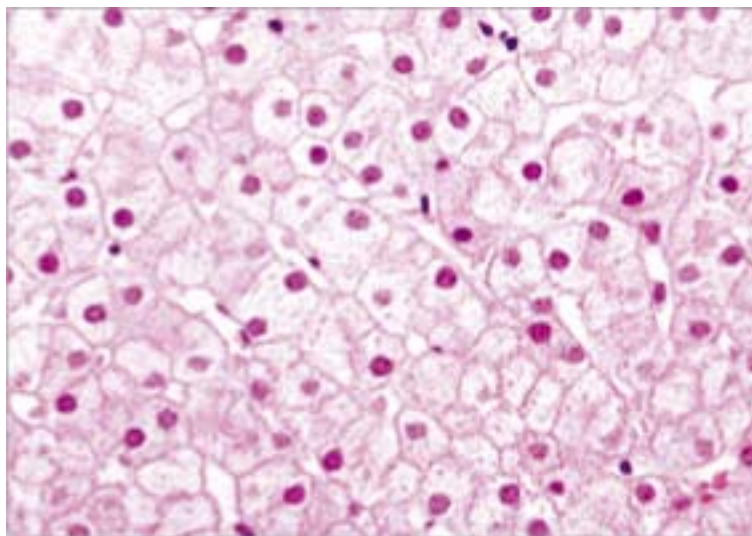


Fig. 6. Liver biopsy shows normal hepatic histology and no dark brown pigmentation (H & E stain, x400, case 2).

인 간소엽 구조를 보였고 색소침착은 보이지 않았다(Fig. 6).

고 찰

본 증후군은 1948년 Rotor와 그의 연구팀에 의해

Dubin Johnson syndrome과 유사한 benign familial disorder로 발표되었다¹⁾. 그 이후 동 증후군은 bilirubin 대사의 선천적 이상으로 인해 비용혈성의 포합성 고빌리루빈 혈증을 보이는 autosomal recessive 유전양식의 질환으로 간 침생검상 간 실질 세포 내에 암갈색의 색소침착을 보이지 않는다는 점

과 방사선 검사상 담낭의 관찰이 가능하다는 점 등으로써²⁻⁴⁾ 본 증후군에서처럼 비용혈성의 만성적 직접형 고빌리루빈혈증을 나타내나 간 침생검상 색소침착을 보이는 Dubin Johnson syndrome^{6,7)}과 구별되어 보고되고 있다. 호발 연령은 주로 학동전기이며 남녀의 발생빈도는 같고⁸⁾ 가계연구에서 상염색체 열성으로 유전되는 것으로 알려져 있다⁹⁾. 빈도는 Dubin Johnson syndrome에서는 남자에서 좀더 많으나 Rotor syndrome에서는 남녀 동일하다⁸⁾. 혈청 총 빌리루빈과 포합형 빌리루빈의 증가를 보이는데 총 빌리루빈은 대개 2~7 mg/dl 정도이며 이 중 절반 이상이 포합형 빌리루빈을 나타낸다⁸⁾. 요즘 사용되어지는 indocyanine green을 이용한 plasma kinetics에서 혈중대사량은 감소되어 15분 후의 혈장내 농도가 정상치보다 훨씬 높아 뚜렷한 혈중정체를 보이는데 이는 본 증후군이 간에서의 흡수와 저장과정에 있어서 대사적 장애가 있음을 의미하며 이로 인해 hepatic storage disease로 불려지기도 한다¹⁰⁾. 본 증례들에서도 indocyanine green test에서 15분 후 혈장내 농도가 각각 80.45%와 78.28%로서 정상치인 10% 미만보다 훨씬 높았다. 소변의 coproporphyrin 배설은 정상치의 2.5~5배 이상으로 증가되는데⁸⁾ 본 증례 2의 경우 24시간 소변에서 coproporphyrin은 250.74 μ g로 증가되어 있었으나 증례 1은 171.09 μ g로 증가되지 않은 것으로 나타났다.

간담도 스캔은 본 증후군의 진단에 있어서 특히 간생검을 시행할 수 없는 경우에 간단하고도 의미 있는 검사라고 알려져 있는데¹¹⁾ 본 증례들에서도 간담도 스캔을 시행한 결과 간담도 스캔상 담도의 분비는 지연되어 나타났고 담낭도 그에 따라 늦게 관찰이 되었다. 앞서 언급되었지만 간 침생검상 색소 침착을 보이는 Dubin Johnson 증후군과는 달리 본 증후군에서는 황갈색의 색소 침착은 관찰되지 않고 정상적인 간소엽구조를 보이는데 본 증례들에서도 간 침생검상 색소 침착이 없는 정상적인 간조직 소견이 나타났다.

Rotor 증후군은 특별한 치료가 필요 없고 장기간 추적 관찰한 경우에도 간 조직 손상의 소견을 볼

수 없으며 정상적인 수명을 갖는 등 예후는 극히 양호한 것으로 되어 있다⁸⁾. 그러나 피로, 임신, 감염, 알코올 섭취, 경구 피임제 복용 등으로 인해 황달이 악화될 수 있으므로 이를 피하는 것이 좋으리라 생각된다.

결 론

저자들은 공막의 황달을 주소로 내원한 형제에서 포합성 고빌리루빈혈증과 더불어 ICG-test 상 혈중 정체가 뚜렷하게 나타났으며 간담도 스캔상 담도의 분비가 지연되어 나타났고 담낭도 그에 따라 늦게 관찰된 소견들 및 색소침착을 보이지 않는 정상적인 간조직 소견 등을 통하여 Rotor 증후군으로 확진된 경우를 경험하였기에 문헌고찰과 함께 보고하는 바이다.

참 고 문 헌

- 1) Rotor AB, Hanahan L, Florentin A. Familial non-hemolytic jaundice with direct van den Bergh reaction. In: Arias IM. Studies of chronic familial non-hemolytic jaundice with conjugated bilirubin in the serum with and without an unidentified pigment in the liver cells. Am J Med 1961;31:510-8.
- 2) Haverback BJ, Wirtschafter SK. Familial non-hemolytic jaundice with normal liver histology and conjugated bilirubin. New Eng J Med 1960;262:113-7.
- 3) Arias IM. Studies of chronic familial non-hemolytic jaundice with conjugated bilirubin in the serum with and without an unidentified pigment in the liver cells: Clinical studies. Am J Med 1961;31:510-8.
- 4) Peck OC, Rey DF, Snell AM. Familial jaundice with free and conjugated bilirubin in the serum and without liver pigmentation. Gastroenterology 1960;39:625-7.
- 5) 정진화, 이정호, 김용섭, 조종대. 삼남매에서 발생한 Rotor 증후군 3례. 소아과 1995;38:1270-5.
- 6) Dubin IN. Chronic idiopathic jaundice: a review of fifty cases. Am J Med 1958;24:268-92.
- 7) Campbell M, Kolars CP, Coe JI, Hoffbauer FW. Dubin-Johnson syndrome in elderly men: Report of three cases [Abstracts]. Am J Med 1956;21:133-4.
- 8) Gourley GR. Jaundice. In: Wyllie R, Hyams JS, edi-

- tors. Pediatric gastrointestinal diseases. 1st ed. Philadelphia: WB Saunders Co, 1993;293-308.
- 9) Wolpert E, Pascasio FM, Wolkoff AW, Arias IM. Abnormal sulfobromophthalein metabolism in Rotor's syndrome and obligate heterozygotes. *New Eng J Med* 1977;296:1099-101.
- 10) Berthelot P, Dhumeaux D. New insights into the classification and mechanisms of hereditary, chronic, non-hemolytic hyperbilirubinemia. *Gut* 1978;19:474-80.
- 11) Fretzayas AM, Garoufi AI, Moutsouris CX, Karpathios TE. Cholescintigraphy in the diagnosis of Rotor syndrome. *J Nucl Med* 1994;35:1048-50.
-