

ARC(Arthrogyriposis, Renal Tubular Dysfunction, Cholestasis) 증후군의 발병양상에 관한 연구

연세대학교 의과대학 소아과학교실, 외과학교실*

이순민 · 김지홍 · 이재승 · 한석주*

= Abstract =

Clinical Characteristics of Arthrogyriposis, Renal Tubular Dysfunction, Cholestasis(ARC) Syndrome in Korea

Soon Min Lee, M.D., Ji Hong Kim, M.D., Jae Seung Lee, M.D. and Suk Joo Han, M.D.*

Departments of Pediatrics, Surgery and The Institute of Kidney Disease,
Yonsei University, College of Medicine, Seoul, Korea*

Purpose : ARC syndrome refers to an association of arthrogyriposis, renal tubular dysfunction, and cholestasis. The VPS33B gene was recently identified as the causative gene. So far, 41 cases of ARC syndrome have been reported worldwide, and it has rarely been reported in Korea. This study was conducted to report the clinical findings of seven ARC syndrome cases in Korean children, focusing especially on renal tubular dysfunction.

Methods : The hospital records of 7 cases diagnosed as ARC syndrome at Severance Hospital between Mar. 1995 and Aug. 2005 were reviewed and analyzed.

Results : Of the 7 cases, 4 were boys and 3 were girls. Six patients(85%) were born with normal birth weight at term, and one was born at preterm. All cases presented with cholestasis and severe jaundice. According to the type of arthrogyriposis described by Brown et al, type 3 and 4 were found in 2 patients and type 6, 7, and the undistributed type in one patient respectively. Other associated clinical findings were as follows: failure to thrive in 6(85%), lax skin in 5(71%), and gray platelet syndrome in 4(57%). Urine analysis revealed 6 cases(85%) with proteinuria, 3(43%) with hematuria, 5(71%) with glycosuria, 2(29%) with phosphaturia and 2(29%) with calciuria. Serum electrolytes showed 4 cases(57%) with hyponatremia, 3(43%) with hypokalemia, and 1(14%) with creatinine elevation. Renal tubular dysfunctions were diagnosed as renal tubular acidosis in 6 cases(85%), nephrogenic diabetes insipidus in 2(29%), and Fanconi syndrome in 2(29%). During the follow-up period, 2(29%) had no treatment, 5(85%) had continuous supplementation to correct the electrolyte imbalance and acidosis, and 1(14%) had dialysis. Only one patient had a family history of ARC syndrome in a sibling. Four cases(57%) were diagnosed at the mean age of 8.2 months, and one case was lost during follow-up. Ages of the survived 2 cases were 13 and 25 months, respectively.

Conclusion : The rare disease of ARC syndrome is associated with severe renal dysfunction. However, this study revealed that the renal manifestation of ARC syndrome in Korean children is relatively mild and survival rate is higher than that of previous studies. Contrary to previous reports, this study showed that familial cases are rare and sporadic occurrence is

접수 : 2005년 9월 23일, 승인 : 2005년 10월 1일

책임저자 : 김지홍, 서울시 강남구 도곡동 146-92, 연세의대 영동세브란스병원 소아과

Tel : 02)2019-3350 Fax : 02)3461-9473 E-mail : kkkjhd@yumc.yonsei.ac.kr

possible in Korea. Thus, the diagnosis of this syndrome requires a careful evaluation of the renal function in cases of congenital arthrogryposis, and a mandatory genetic counseling of affected family for prevention of familial occurrence. (**J Korean Soc Pediatr Nephrol 2005;9: 222-230**)

Key Words : ARC syndrome, Arthrogryposis, Renal tubular dysfunction, Cholestasis

서 론

ARC 증후군은 관절구축, 신세뇨관 장애 및 담즙 정체와 동반으로 1973 Lutz-Richner와 Landolt 등[1]이 처음 기술하였고 1979년 Ne-zolef 등[2]에 의해 새로운 증후군으로 명명되었다. 본 질환은 척추 전각세포가 회박하여 선천성으로 다발 관절의 구축이 생기고, 담즙 정체와 색소 침착이 동반되어 간에 이상 병변을 일으키며, 신세뇨관의 변성 및 신석회화증 등의 신이상 소견을 나타내는 질환으로 현재까지 전세계적으로 41례 정도 보고되었으며[3], 국내 보고는 Gray 혈소관 증후군으로 보고된 1례에서 ARC 증후군이 의심된 례가 있었다[4].

초기에는 간에서의 대사 이상으로 발생한다고 여겨졌으며, 1979년 Ne-zolef 등[2]에 의해 성염색체 열성 유전양식, 1990년 Di Rocco 등[5]에 의해 상염색체 열성 유전 양식의 가능성이 제시되었고, 2004년 Gissen 등[6]은 15q26.1에 위치한 유전자(VPS33B)의 돌연변이를 확인하고 상염색체 열성 유전 양식을 보고하였다. 본 질환은 대부분 1세 이전에 사망하며, 특별한 치료 방법이 없기 때문에 가계 분석 및 유전자 검사를 통한 조기 확인이 필수적인 것으로 알려져 있다.

본 증후군에서 보고된 다양한 임상 양상들 중 진단에 필수적인 요소인 신세뇨관 기능 부전은 신세뇨관 산증, 판코니 증후군, 신성 요붕증에 이르기까지 발병양상과 그 정도가 다양하여 본 질환의 정확한 초기 임상적 진단에 많은 어려움을 주고 있다. 따라서 본 연구를 통하여 저자들이 경험한 7례의 ARC 환아들의 발병 양상과 경과, 특히 다양하게 나타나는 신세뇨관 기능부전을 보

고하고, 기존의 문헌 보고된 사례와 비교 분석함으로써 본 질환의 정확한 진단 및 예후 결정에 도움이 되고자 하였다.

대상 및 방법

1995년 3월부터 2005년 8월까지 세브란스병원에 내원한 환아로 ARC 증후군의 3가지 특징적 임상적 진단 기준(관절구축, 담즙정체, 신세뇨관 이상)을 만족하는 7례를 대상으로, 의무기록을 바탕으로 후향적 조사를 시행하여 연령 및 성별 분포, 임상 양상, 검사 소견, 치료 및 경과를 분석하였다. 관절의 구축은 정형외과 전문의의 진찰을 통해 선천성 다발 관절의 구축을 확인하였고, Brown 등[7]에 의해 제시된 변형의 양상에 따른 분류에 의해 관절 구축의 정도를 분류하였다. 또한 무담즙변, 병적 황달의 기준을 만족하는 총 빌리루빈 및 포합 빌리루빈의 상승소견을 바탕으로 담즙정체를 진단하였으며, 신세뇨관 질환은 단백뇨, 당뇨 등의 신세뇨관의 흡수와 분비 이상으로 초래되는 요 검사 소견의 이상을 포함하여, 신세뇨관 산증, 판코니 증후군, 요붕증 및 영상 검사상 신석회화증 등 모든 신세뇨관 이상 관련 소견들을 확인하여 신세뇨관 질환으로 진단하였다. 통계적 방법은 SPSS version 12.0을 사용하여 chi square analysis를 시행하였고 P값이 0.05 이하일 때 통계적으로 의미가 있다고 하였다.

결 과

1. 역 학

총 7례의 대상 환아 중 남, 여 비는 4:3이었으며, 출생 당시 정상체중아가 6례(85%), 미숙아

는 1례(14%)였으나, 신생아 가사나 다른 출생 당시 합병증은 없었다. 가계도 분석에서 가계 내 형제간의 발병이 1례(14%)에서 확인되었다.

2. 임상증상(Table 1)

대상환아 7례 모두 황달을 동반하는 담즙정체를 보이며 무담즙변 소견이 관찰되었고, 이중 2례에서 간의 담도폐쇄로 수술적 치료를 시행하였다. 관절구축은 모든 환아에서 확인되었으며 Brown 등에 의한 변형의 정도에 따른 분류 기준상 하지에서 엉덩이의 굴곡 및 내전, 무릎의 이완, 내반 침족을 보이는 type III가 2례, 무릎의 굴곡 및 내반 침족을 보이는 type IV가 2례, 엉덩이의 굴곡 및 무릎의 이완과 내반 침족의 형태인 type VI가 1례, 내반 침족 형태인 type VII이 1례, 미분류가 1례였다. 신세뇨관 기능부전의 양상은 신세뇨관 산증 6례(85%), 신성 요붕증 2례(29%)였고, 세뇨관의 장애로 인한 요 이상은 7례 모두에서 관찰되었으나, 신세뇨관 산증과 함께 당뇨, 단백뇨, 인산뇨와 기타 미량원소들이 소변에서 검출되고 중탄산염이 소변으로 과량 배설되는 총체적인 세뇨관의 기능장애인 판코니 증후군은 2례에서만(29%) 확인되었다. 이밖에도 영양결핍으로 체중 및 신장이 3 백분위수 이하의 소견을 보이며 체중 및 신장의 증가가 거의 없는 성장장애가 6례(85%)에서 관찰되었고, 나머지 1

례에서도 3 percentile을 유지할 뿐 만족할 만한 체중 및 신장의 증가 소견은 없었다. 피부는 탄력이 떨어지고 각질이 많이 생긴 늘어지고 거친 피부가 5례(71%)에서 관찰되어, 이중 4례에서 피부 조직 검사를 시행하였으나 어린선이 3례에서 관찰되었고 조직학적 특이 소견은 없었다. 또한 말초 혈액 도말에서 많은 비정상적인 무과립 혈소판이 관찰되고 전자 현미경으로 확인한 결과 alpha 과립의 현저한 감소를 보이는 Gray 혈소판 증후군이 4례(57%)에서 관찰되었으며, 나머지 3례의 환아들은 혈액학적 정밀 검사를 시행하지 못하여 확인이 불가능하였다.

3. 간기능 검사 소견(Table 2)

7례 모두에서 병적 황달 소견을 보이며 빌리루빈의 증가가 관찰되었으며, AST/ALT는 4례에서 증가되어 있었으며 3례에서는 정상 소견을 보였다. Gamma-GT은 검사를 시행한 5례 중 1례에서만 증가되었으며, 4례에서는 정상소견을 보였고, ALP는 4례에서 증가되어 있었다. 간 조직 검사는 간의 담도폐쇄가 의심된 2례에서 수술 중 시행되었으며 간의 담도 폐쇄에 합당한 소견을 보였다.

3. 신세뇨관 기능 검사(Table 3)

소변 검사에서 단백뇨 6례(85%), 혈뇨 3례(43

Table 1. Clinical Manifestation

Patient	1	2	3	4	5	6	7
Type of arthrogyriposis	III	IV	VI	III	*	IV	VII
Cholestasis	+	+	+	+	+	+	+
Fanconi syndrome	-	+	+	-	-	-	-
Nephrogenic DI	-	+	-	+	-	-	-
Renal tubular acidosis	+	+	+	-	+	+	+
Lax skin	+	+	-	-	+	+	-
Ichthyosis	+	+	-	-	-	+	-
Failure to thrive	+	+	+	-	+	+	+
Gray platelet syndrome	+	+	-	+	-	+	-

*undifferentiated
+ : presence, - : absence

Table 2. Hepato-biliary Function Test

Patient	1	2	3	4	5	6	7
ALP(IU/L)	180	1,388	852	251	145	643	488
AST(IU/L)	1,594	84	70	128	45	35	26
ALT(IU/L)	538	101	67	162	30	10	16
GT(IU/L)	2,143	37	*	*	23	30	39
T.bil(mg/dL)	18	15	18	13	18	15	13
D.bil(mg/dL)	9.8	2.6	13.2	2.1	*	1.0	5.9

*not-done

Table 3. Renal Tubular Function Test

Patient No.	1	2	3	4	5	6	7
Blood pH	7.42	7.39	7.40	7.36	7.45	7.35	7.36
Bicarbonate(mmol/L)	20	14.5	14	15	14	16	15
Anion gap(mmol/L)	9	8	10	10	10	9	10
Urine pH	5	5	5	5	5.5	5	5
Proteinuria	+++	+	+	++	+	+	++
Glycosuria	+/-	+	++++	+	+	++	-
Hypercalciuria	+	+	-	-	-	-	-
Hyperphosphaturia	-	+	+	-	-	-	-
Creatinine(mg/dL)	0.4	0.6	0.4	0.5	3.5	0.4	1.8
Sodium(mmol/L)	138	128	125	129	139	127	137
Potassium(mmol/L)	3.5	2.7	3.7	3.0	3.8	2.8	3.5

Table 4. Treatment and Clinical Outcome

Patient No	1	2	3	4	5	6	7
Supplement treatment	+	-	+	-	+	-	+
Kasai operation [†]	+	-	+	-	*	-	-
Dialysis	-	+	-	-	*	-	-
Current status	L [†]	E [§]	E [§]	L [†]	*	E [§]	E [§]
Current age(month)	13	13	9	25	*	5	6

*f/up loss, [†]Kasai operation due to extrahepatic biliary atresia, [†]Living, [§]Expired
 + : presence, - : absence

%), 당뇨 5례(71%), 인산뇨 2례(29%), 칼슘뇨 2례(29%)가 관찰되었으며 요단백과 크레아티닌의 비가 모두 20 이상으로 증가되어 있었고, 2례에서는 고나트륨혈증과 함께 수분제한 검사로 확인된 신성 요붕증 소견을 보였다. 전해질 검사에서 저나트륨혈증 4례(57%), 저칼륨혈증 3례(43%)가 관찰되었으며 지속적인 전해질 보충이 필요하였다. 대부분의 환아에서 요소 질소와 크레아티닌은

정상치를 보였으나, 1례에서 혈중 크레아티닌치가 현저히 증가하여 신대체요법을 시행하였다.

4. 치료 및 경과(Table 4)

신세뇨관 기능부전으로 5례(71%)에서 지속적인 전해질 보충 및 산중교정 치료를 시행하였으며, 2례(29%)에서 특별한 치료 없이 추적 검사만을 시행하였고, 1례(14%)는 급성 신부전으로 신

Table 5. Comparison between the Cases Reported in This Study(Korean Case) and Previous Studies (Reported Case)

	Korean case(n=7)	Reported case(n=41)	Significance(P-value)
Sex	1.3 : 1	1.4 : 1	
Arthrogryposis	7/7	39/41	
Cholestasis	7/7	41/41	
Metabolic acidosis	6/7	41/41	
Fanconi syndrome	2/7	40/41	0.008
Nephrogenic DI	2/7	7/41	
Acute renal failure	1/7	0/41	
Gray PLT syndrome	4/7	8/14	
Mean survival duration	11.3	4.5	0.029
Failure to thrive	6/7	31/41	

대체요법인 복막투석을 실시하였다. 평균 생존 기간은 11.8(11.8+/-7.27)개월로 사망 4례(57%), 생존 2례(29%), 추적관찰 중단 1례(14%)였다. 사망 환아는 평균 8.2개월에 사망하였으며 사망 원인은 패혈증 3명과 급성 신부전 1명이었다. 1년 이상 생존한 환아는 3례였으며 최장 생존 환아는 현재 2년 1개월의 나이로 체중 4.4 kg(<3 percentile)로 보충 치료 없이 경과 관찰 중에 있다.

고 찰

ARC 증후군(Arthrogryposis, Renal tubular dysfunction, Cholestasis Syndrome)은 관절 구축, 신세뇨관 장애 및 담즙 정체의 동반으로 진단되는 매우 희귀한 질환이다[8]. 신세뇨관의 장애와 간 질환이 연관되어 나타나는 시스틴증, 타이로신증, 당원축적병과 윌슨병 등의 유전성 질환은 예전부터 널리 알려져 왔으나[9], 1973년 Landolt 등[1]에 의해 신세뇨관 이상, 담도 형성 저하증과 동반된 다발성 선천성 이상을 가진 두 남자 형제가 보고되었고, 1979년 Nezelof 등[2]에 의해 신세뇨관 이상과 황달, 다발성 관절 구축의 소견이 4명의 가계 내 발병이 보고되면서 ARC 증후군에 대한 확립이 이루어졌다. 이후 1994년 Horslen[10]이 증례보고와 함께 13례의 기존 ARC 증례를 종합하여 분석하였고, 2005년

에는 Omar Abu-Sa'da 등[3]에 의해 2례의 증례보고를 포함하여 기존에 보고된 39례의 ARC 증후군에 대한 재분석이 이루어지면서 ARC 증후군내에서 다양한 임상형이 나타나고 있음이 밝혀졌다. 한편 2004년에 Gissen 등[6]에 의해 ARC 증후군에서 15q26.1에 위치한 VPS33B 유전자의 돌연변이가 확인되면서, 분자유전학적 측면에서 원인을 이해하고 진단하려는 시도가 이루어지고 있다. 본 연구에서 7명의 대상 환아들은 유전학적 확인은 이루어지지 않았고, 정도의 차이는 있으나 모두 관절구축과 신세뇨관 이상, 담즙정체성 간질환을 나타내어 임상적 진단 기준은 만족하였으나, 기존 보고들에 비하여 신세뇨관의 기능 이상의 정도가 뚜렷하지 않아 임상적 진단에 어려움이 많았다

ARC 증후군의 특징적인 관절의 변화는 척추 전각세포가 희박하여 신경인성 근육 위축이 생기는 것으로 알려져 있으며[11], 근력 저하와 다발성 관절 구축의 형태로 나타나고, 이는 선천성으로 발생하며 주로 중심 골격보다 사지 말단에서 호발하는 것으로 알려져 있다[7]. 본 연구의 모든 환아에서도 관절구축과 함께 근력 저하가 관찰되었고, 근육 부피의 감소 소견을 보였으나, 보다 정밀한 근조직 검사나 근전도 검사상 확인은 시행되지 않았고 관절의 구축 정도는 개인차가 있었으나, 대부분 운동 제한을 가지고 있었고, 7례 모두 하지의 고관절, 슬관절 및 족부와 같이 말

단부 관절의 이상소견을 보였다.

ARC 증후군에서의 담즙 정체는 다핵형 거대 세포간염, 간내 담도 형성의 부진, lipofucin의 축적과 간의 담도 폐쇄에서 기인한다고 알려져 있으며[13], 외국에서 보고된 모든 예에서는 간내 담즙정체의 소견을 보였다. 본 연구에서는 7명의 환자 모두에서 병적 황달이 나타났고, 포합 빌리루빈이 상승되었고, 잿빛의 무담즙변이 나타나 담즙정체에 합당한 소견을 보였으며, 7례 중 2례에서 간의 담도 폐쇄를 확인하여 이전의 보고와 다른 양상을 나타내었다.

ARC 증후군에서 신장 병변은 주로 신세뇨관 기능 이상으로 나타나며, 용질과 수분의 흡수와 제거, 추가와 분비 기능의 이상으로 염분, 체액량 및 삼투압의 조절과 산염기 대사의 이상을 초래하고 성장 장애의 원인이 되고 있다. 이와 같은 신세뇨관 기능부전의 양상은 매우 다양하며 발현 정도에 있어서도 많은 차이를 보이고 있다. Omar Abu-Sa'da 등[3]은 자신들의 2례의 증례 보고와 함께 39례의 기존 보고례를 분석하였는데, 전신적 산증이 보고된 41례 모두에서 나타났고, 이중 40례에서 근위세뇨관의 총체적 기능부전으로 단백뇨, 당뇨, 인산뇨, 중탄산염의 소모 등이 나타난 판코니 증후군이 있었고, 7례에서는 신성 요붕증을 시사하는 소견을 보였다고 하였다. 영상 검사상에서도 신석회화증, 낭성 신장 형성 이상 등의 동반이 보고된 바 있다[7, 12, 13]. 본 연구에서는 6례(71%)에서 신세뇨관 산증에 의한 전신적 산증 상태를 보였고 근위세뇨관성 산증에 합당하였으며, 모든 환자에서 세뇨관 장애에 의한 단백뇨, 당뇨 등의 소견을 보였으나, 전형적인 판코니 증후군은 2례에서 보여 판코니 증후군의 빈도가 외국보고들에 비하여 낮은 경향을 나타내었다($P < 0.05$) (Table 5).

세 가지 특징적인 증상 외에 성장 부진[17, 18], 늘어지고 거친 피부 병변[5, 6, 12, 14] 등 다양한 동반 증상들이 보고되어 왔는데, 성장 부진은 지방 흡수 저하로 인한 만성 설사와 신세뇨관

의 재흡수 이상으로 인한 소실에 기인하는 것으로 알려져 있으며, 본 연구에서도 7명의 환자 모두에서 성장 부진 소견을 보였고, 5명의 환자가 늘어지고 거친 피부 병변을 보이며 조직검사상 어린선 외에 특이소견은 없었다. 그 외 임상적 양상으로 낮게 위치한 귀, 높은 아치형의 구개, 전방으로 위치한 엄지손가락, 잠복 고환 등이 보고되고 있으나[8, 9, 12, 13], 본 연구에서는 찾아볼 수 없었다.

ARC 증후군 환자의 혈액소견에서 혈소판의 감소는 없으나 비정상적으로 크고 회색의 열은 모양의 혈소판을 보이는 Gay 혈소판 증후군이 관찰되는데 1990년 Deal 등[14]이 ARC 증후군 환자에서 특이한 소견으로서 보고한 바 있고, 2001년 Eastham 등[8]도 6례의 ARC 증후군 중 4례에서 보고한 바 있다. Gray 혈소판 증후군은 매우 드문 질환으로서 1971년 Raccuglia[15]에 의해 처음 보고되었으며, 섬유소원, 혈소판 유도 성장 인자, 본 빌리브란트 인자(von Willebrand factor) 등의 여러 단백을 함유한 혈소판 α 과립의 감소 또는 무과립 상태로 말초혈액 도말 표본상 특이하게 회색의 열은 모습을 보이는 드문 storage pool deficiency의 일종이다[4]. ARC 증후군에서 이상 혈소판의 출현은 ARC 증후군 환자가 응고 시간 검사는 정상이나 신조직 검사나 간 조직 검사 후 지혈에 문제가 생겨 사망하게 되는 경우, 출혈의 원인으로 해석되고 있으며, ARC 증후군의 원인 유전자인 VPS33B의 돌연변이가 혈소판의 이상을 초래할 수 있다는 보고가 있어[6, 18] 같은 유전학적인 병인에서 기인하는 것인지에 대한 연구와 ARC 증후군에서의 진단적 가치에 대한 확인이 필요하다. 본 연구에서도 7례 중 확인이 가능하였던 4례 모두에서 Gray 혈소판 증후군을 확인하여 높은 발현율을 나타내었으며 다른 3례에서는 검사를 시행하지 못하여 확인할 수 없었다.

ARC 증후군의 경과를 보면 선천성으로 발병하여 대부분 1세 이전에 사망하는 것으로 알려져

있으며, 평균 생존기간은 약 4.5개월 정도였고, 특별한 치료 방법이 없으며 사망의 원인은 패혈증, 산증, 탈수 등의 이차적 원인으로 알려져 있다[3]. 본 연구에서는 6례 중 4례(67%)가 사망하였으며 사망 원인은 패혈증 3례, 급성 신부전 1례였고, 출생 직후부터 이상 소견을 보여서 평균 8.2개월에 사망하였고, 현재까지 생존 환아는 2례(29%)로 평균생존기간은 11.8개월이고 최장 생존 환아는 현재 25개월이다. 외국보고와 비교하여 볼 때 한국에의 ARC 증후군의 평균 생존기간이 상대적으로 긴 것으로 나타났고($P < 0.05$), 관절구축이나 담즙정체에 있어서는 큰 차이가 없었으나 판코니 증후군의 빈도가 상대적으로 적은 것으로 보아($P < 0.01$), 신세뇨관 기능 부전 정도가 생존 기간에 영향을 미치고 있음을 알 수 있었다(Table 5). 대상 환아를 1년 이내에 사망한 조기 사망례와 1년 이상 생존한 장기 생존아로 나누어 비교해 보았을 때에는, 관절구축, 담즙정체, 신세뇨관 기능 장애 및 동반 증상에 있어서 유의한 차이를 보이지 않았다. 이는 대상 환아의 숫자가 적고 유전자 검사에 의한 확진을 시행하지 않았기에 제한점을 가지며, 따라서 대상군을 추가하여 확실한 유전진단 후 경과를 비교분석하는 것이 필요하리라 생각된다.

이 질환은 가계도 분석상 상염색체 열성 질환으로 추정되나 정확한 유전 양식에 대한 분자학적 연구는 진행 중인 상태이다[6]. 대부분의 해외 보고 사례는 동일 가계 내 발현 양상을 보이고[5, 9, 13], Deal 등[12]의 보고에 의하면 발병 사례가 근친결혼의 빈도가 높은 파키스탄의 이주자들에서 주로 나타난 것으로 보고되었다. 본 연구에서는 1례에서만 가계 내 형제간 발병 양상을 보여, 한국에서 ARC 증후군의 발병이 산발적 돌연변이에 의한 경우가 대부분일 가능성을 시사하고 있다. 그러나 특별한 치료방법이 없고 사망률이 높은 ARC 증후군의 대책으로는 철저한 산전 진단 및 발병 가능성이 있는 가계에서 유전자 검사를 시행하여 미리 예방하는 조치가 이루어져야

한다. 2004년 Gissen 등[6]에 의해 15q26.1에 위치한 VPS33B 유전자의 돌연변이가 확인되었으나, 단일 유전자의 돌연 변이 외에 여러 동반 증상과 대사 이상을 나타내는 다른 유전자의 확인이 필요하며, candidate 유전자를 이용하여 autozygosity mapping과 변이 분석을 시행해야 할 것이다[20, 21].

결론적으로 ARC 증후군은 신세뇨관 기능 부전의 양상이 매우 다양하였으며, 그 정도가 약하고 증상 발현이 적어 조기 임상적 진단에 어려움이 많았고, 이를 위해 발병 당시 관절구축과 담즙정체를 보이는 환아에서 신세뇨관 기능부전에 대한 보다 세밀한 검사와 평가가 조기에 이루어져야 할 것으로 생각되었다. 본 연구에서 기존의 보고와는 달리 평균 생존 기간이 상대적으로 길고 판코니 증후군의 빈도가 적어, 신세뇨관의 기능부전이 생존기간에 영향을 줄 수 있음을 시사하였다. 뿐만 아니라 가계 내 동일질환의 발생에도 상대적으로 적어 국내에서는 산발적인 유전자 돌연변이에 의한 발병 가능성이 예측되었고, 외국 보고에 비하여 간의 담도폐쇄의 빈도가 높아 담즙 정체의 원인에 있어서도 다른 경향을 보였다. 무엇보다도 예후가 극히 불량하고 상염색체 열성 유전 양식을 따르는 유전자 돌연변이가 밝혀진 상태에서 본 질환의 재발을 방지하기 위하여 환자 발생 가계 내에서의 유전 상담 및 선별 검사를 시행하고 정밀한 산전 유전자 검사를 시행하는 것이 요구되는 바이다.

한 글 요 약

목 적 : ARC 증후군은 관절구축, 신세뇨관 장애 및 담즙 정체의 동반으로 진단되며, 원인 유전자(VPS33B)가 확인 된 선천성 질환으로, 전 세계적으로 41례 정도가 보고되었고, 국내 보고는 거의 없는 매우 드문 질환이다. 저자들은 신세뇨관 기능부전을 중심으로 7례의 ARC 증후군의 임상 경과를 고찰하여 본질환의 진단에 도움

이 되고자 하였다.

방 법 : 1995년 3월부터 2005년 8월까지 세브란스병원에 내원한 임상적 진단기준을 만족하는 7례의 ARC 증후군을 대상으로 후향적 조사를 시행하였다.

결 과 : 대상 환자 남, 녀 비는 4:3이었으며, 출생당시 정상체중아가 6례(85%), 미숙아는 1례(14%)였다. 7례 모두 심한 황달을 동반하는 담즙 정체를 보였으며, Brown 등에 의한 관절구축의 분류 기준상 type III 2례, type IV 2례, type VI 1례, type VII 2례, 미분류 1례(14%)였다. 기타 임상양상은 성장장애 6례(85%), 늘어지고 거친 피부 5례(71%), 거대혈소판 4례(57%), 청력장애 2례(29%)였다. 소변 검사상 단백뇨 6례(85%), 혈뇨 3례(43%), 당뇨 5례(71%), 인산뇨 2례(29%), 칼슘뇨 2례(29%)였다. 전해질 검사상 저나트륨혈증 4례(57%), 저칼륨혈증 3례(43%)였고, 혈중 크레아틴치 상승은 1례(14%)에서 관찰되었다. 신세뇨관 기능부전은 신세뇨관 산증 6례(85%), 신성 요붕증 2례(29%), 판코니 증후군 2례(29%)로 나타났다. 치료는 단순관찰 2례(29%), 지속적 전해질 보충 및 산증 교정 5례(85%), 신대체요법 1례(14%)였다. 가계도 분석에서 가계 내 발병은 1례에서만 확인되었다. 추적관찰 결과 사망 4례(57%), 생존 2례(29%), 추적관찰 중단 1례(14%)로 사망 환자는 평균 8.1개월에 사망하였으며, 생존 환자의 평균연령은 11.8개월이었다.

결 론 : 전세계적으로 드물게 보고되고 있는 ARC 증후군은 다양한 양상의 신세뇨관 기능 부전을 동반하고 있으나, 본 연구에서는 신세뇨관 기능 손상 정도가 상대적으로 미약하며, 생존 기간도 높은 경향을 나타내었다. 또한 국외 보고와는 달리 대상 환자의 가계 내 동일질환의 발생례가 적어 산발적인 유전자 돌연변이에 의한 발병 가능성도 있으나, 예후가 극히 불량한 본 질환의 철저한 차단을 위하여 무엇보다도 환자 발생 가계 내에서의 정확한 산전 유전자 진단이 요구되는 바이다.

참 고 문 헌

- 1) Lutz-Richner AR, Landolt RF. Familiare Gallengangsmissbildungen mit tubularer Neirenininsuffizienz. *Helv Paediatr Acta* 1973; 28:1-12.
- 2) Nezelof C, Dupart MC, Jaubert F, Elliachar E. A lethal familial syndrome associating arthrogryposis multiplex congenita, renal dysfunction and cholestatic pigmentary liver disease. *J Pediatr* 1979;94:258-60.
- 3) Omar Abu-Sa'da, Maha Barbar, Naffaa Al-Harbi, Doris Taha. Arthrogryposis, renal tubular acidosis and cholestasis(ARC) syndrome: two new cases and review. *Clinical Dysmorphology* 2005;14:191-6.
- 4) Song KS, Han SJ, Song JW, Sung HJ. A case of gray platelet syndrome. *Korean J Hematol* 2003;38:68-72.
- 5) Di Rocco M, Reboa E, Barabino A, Lar-naout A, Canepa M, Savioli C, et al. Arthrogryposis, cholestatic pigmentary liver disease and renal dysfunction: report of a second family. *Am J Med Genet* 1990;37: 237-40.
- 6) Gissen P, Johnson CA, Morgan NV, Stapelbroek JM, ForsheW T, Cooper WN, et al. Mutations in VPS33B, encoding a regulator of SNARE dependent membrane fusion, cause arthrogryposis-renal dysfunction-cholestatic(ARC) syndrome. *Nat Genet* 2004; 36:400-4.
- 7) Brown LM, Robson MJ, Sharrard WJ. The pathophysiology of arthrogryposis multiplex congenita neurologica. *J Bone Joint Surg Br* 1980;62:291-6.
- 8) Eastham KM, McKiernan PJ, Milford DV, Ramani P, Wyllie J, van't Hoff W, et al. ARC syndrome: an expanding range of phenotypes. *Arch Dis Child* 2004;85:415-20.
- 9) Mikati MA, Barakat AY, Sulh HB, Der Kaloustian VM. Renal tubular insufficiency, cholestatic jaundice, and multiple congenital anomalies--a new multisystem syndrome. *Helv Paediatr Acta* 1984;39:463-71.

- 10) Horslen SP, Quarrell OWJ, Tanner MS. Liver histology in the arthrogyriposis multiplex congenita, renal dysfunction and cholestasis(ARC) syndrome: report of three new cases and review. *J Med Genet* 1994; 31:62-4.
- 11) Saraiva JM, Lemos C, Goncalves I, Mota HC, Carneiro F. Arthrogyriposis multiplex congenita with renal and hepatic abnormalities in a female infant. *J Pediatr* 1990; 117:761-3.
- 12) Raccuglia G. Gray platelet syndrome variety of qualitative platelet disorder. *Am J Med* 1971;51:818-28.
- 13) Di Rocco M, Callea F, Pollice B, Faraci M, Campiani F, Borrone C. Arthrogyriposis, renal dysfunction and cholestasis syndrome: report of five patients from three Italian families. *Eur J Pediatr* 1995;154:835-9.
- 14) Deal JE, Barratt TM, Dillon MJ. Fanconi syndrome, ichthyosis, dysmorphism, jaundice and diarrhea - a new syndrome. *Pediatr Nephrol* 1990;4:308-13.
- 15) Coleman RA, Van Hove JLK, Morris R, Rhoads JM, Summar ML. Cerebral defects and nephrogenic diabetes insipidus with the ARC syndrome: additional findings or a new syndrome(ARCC-NDI)? *Am J Med Genet* 1997;72:335-8.
- 16) Franceschini P, Barberis L. Arthrogyriposis, renal tubular dysfunction, cholestasis, ichthyosis syndrome(ARCI). *Eur J Pediatr* 1997;156:78.
- 17) Papadia F, Pollice L, Natale B, Bellantuono R, Conti P, Carnevale F. Biliary malformation with renal tubular insufficiency in two male infants: third family report. *Clin Genet* 1996;49:267-70.
- 18) Abdullah MA, Al-Hasnan Z, Okamoto E, Abomelha AM. Arthrogyriposis, renal dysfunction and cholestasis syndrome. *Saudi Med J* 2000;21:297-9.
- 19) Denecke J, Zimmer KP, Kleta R, Koch HG, Rabe H, August C, et al. Arthrogyriposis, renal tubular dysfunction, cholestasis(ARC) syndrome: case report and review of the literature. *Klin Padiatr* 2000;12:77-80.
- 20) Foreman J. Cystinosis and Fanconi syndrome. In: Barratt TM, Avner ED, Harmon WE, eds. *Pediatric nephrology*, 4th edn. Philadelphia: Lippincott, Williams & Wilkins, 1999:593-607.
- 21) Strautnieks SS, Bull LN, Knisely AS, Koschis SA, Dahl N, Arnell H, et al. A gene encoding a liver-specific ABC transporter is mutated in progressive familial intrahepatic cholestasis. *Nat Genet* 1998;20:233-8.