

Supravalvar Aortic Stenosis 1례* —Williams Syndrome—

계명대학교 의과대학 소아과학교실

권태찬 · 김성호 · 강진무

=Abstract=

A Case of Supravalvar Aortic Stenosis —Williams Syndrome—

Tae Chan Kwon, MD; Sung Ho Kim, MD; Chin Moo Kang, MD

Department of Pediatrics, Keimyung University
School of Medicine, Taegu, Korea

Williams syndrome is an uncommon congenital anomaly which is composed of supravalvar aortic stenosis, peculiar face (elfin facies) and mental retardation.

Authors experienced a case of Williams syndrome in a 7 year old girl who had a peculiar face and mental retardation.

Diagnosis of supravalvar aortic stenosis was established by catheterization and angiography and aided by EKG and 2-D echocardiography.

Aortic stenosis was corrected by surgery and discharged in a good condition.

A brief review of the literature was made.

Key Words: Supravalvar Aortic Stenosis

Williams Syndrome.

서 론

선천성 대동맥협착은 소아 선천성 심질환의 약 5%¹⁾를 차지하며 그 형태학적인 분류에 의하여 대동맥관협착, 판상부협착, 판하부협착과 특발성 비대성 판하부협착으로 분류한다. 그중 판상부협착(Supravalvar Aortic Stenosis)은 판상동맥 기시부 직상부의 Valsalva 동 상연에서 시작되는 상행대동맥의 협착을 말하며 병리학적 소견에 따라 i) 모래시계(hourglass)형 ii) 막성(membranous)형 iii) 형성부전(hypoplastic)형으로 분류한다¹⁾. 이 대동맥 판상부협착과 전신적이상 즉 지능발육지연,

특정적인 얼굴모양(elfin facies), 치아발달의 이상, 서혜부탈장, 사시, 말초폐동맥협착 등이 동반되었을 경우를 Williams 증후군이라 한다.

1961년 Williams 등²⁾이 처음으로 보고한이래 외국에서는 드물지 않게 보고되었으나 국내에서는 2례가 보고되어 있다^{3,4)}. 저자들은 7세 여아에서 hour-glass 형으로 생각되는 판상부협착과 전신적이상을 가진 Williams 증후군을 경험하였기에 문헌고찰과 아울러 보고하는 바이다.

증례

환아: 김○낭 여자 7세

* 이 논문은 1987년도 계명대학교 융종연구비 및 동산의료원 조사연구비로 이루어졌다.

주 소 : 선천성 심장병검사

현병력 : 환아는 빨육이 지연되고 언어 장애가 있어서 4세때 본 병원을 방문하여 선천성 심장병의 진단을 받은 병력이 있으며 심장이상의 세밀한 검진을 위하여 내원하였다.

과거력 및 가족력 : 심장에 대한 이상 이외에는 특기 할만한 과거력은 없으며 가족중에 빨육지연이나 심장이상을 가진 경우는 없었다.

이학적 소견 : 입원 당시 체중 17kg(10percentile), 체온 36.6°C , 맥박 100/분, 호흡수 20/분, 혈압 120/80 이었다. 환아는 둔하게 보였으며 청색증이나 호흡곤란은 없었다. 얼굴은 이마가 둘출되어 있었고 하악골 발달부전이 있었으며 입술이 두터워져 있고 양안의 경한 사시가 있었다(Fig. 1).

호흡시 흉부힘줄은 없었고 흉골상부 좌우연에서 진전(thrill)이 촉지되었으며 심음은 규칙적이었으나 흉골상부 좌우연을 따라 3/6도의 구출성 수축기 잡음이 청진되었고 양측 경부로 방사되었으며 폐청진상 이상은 없었다. 간장 및 비장비대는 없었으며 사지에 청색증이나 고지(clubbing)는 없었고 부종도 볼 수 없었다. 선경학적인 진찰을 한 결과 국소신경마비증상은 없었으나 언어장애, 섬세운동 장애가 있어 모든 동작이 우둔하였다.

검사소견 : 입원 당시 말초혈액상은 혈색소 13.7 gm/dl, Hct 38.7%, 백혈구 12,300/mm³(호중구 47%, 임파구 53%), 혈청 33mm/시간 이었다. 혈청 전해질은 Na: 140mEq/l, K: 3.6mEq/l, Cl: 105 mEq/l, Ca: 9.0mEq/l, P: 4.9mEq/l 이었고 염색체는 46×X로 정상 여아였다.

흉부 X-선 소견상 심장은 구형이고 상행대동맥의 협착후 확장은 판찰되지 않았으며 심장흉경비율은 54이었으며 폐혈관 음영은 정상이었다(Fig. 2).

심전도 소견에서 부정맥은 없었으며 V₆에서 높은 R파를 볼 수 있어 좌심실 비대소견을 보였다(Fig. 3).

2-D 심에코도 소견에서는 Parasternal long axis view에서 판상부 협착소견을 보였으며 대동맥 판막운동은 정상이었다(Fig. 4).

심도자 검사소견은 각 부위의 압력과 산소포화도는 Table I과 같으며 대동맥과 비교하여 좌심실 압이 증가되어 있는 것을 볼 수 있었다.

심릴관 조영술에서 Sinuses of Valsalva 직상부 위에 localized type의 판상부 협착소견을 볼 수 있었다(Fig. 5).

입원경과 : 입원 5일에 수술을 시행하였다. 수술 소견은 모래시계(hourglass)형의 협착소견을 보였으며 Gortex를 이용하여 patch enlargement를



Fig. 1. Characteristic facial appearance.

Note high prominent forehead, underdeveloped nasal bridge & mandible, prominent lips, and strabismus.



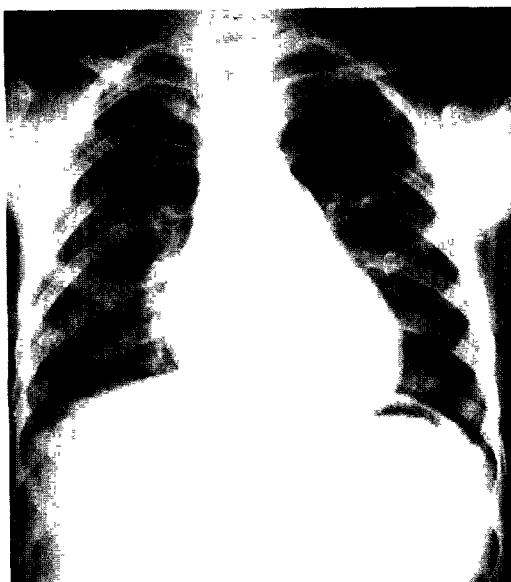


Fig. 2. Chest x-ray showed slightly enlarged heart without poststenotic dilatation of the ascending aorta.

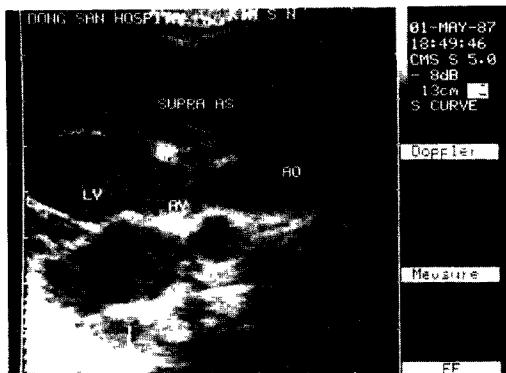


Fig. 4. 2-Dimensional parasternal long axis view of the left ventricle during systole. Note narrowed supravalvar region and normal aortic valve mobility.

시행하였다. 수술후 2주에 심잡음은 소실되었으며 양호한 상태로 퇴원하였다.

고 찰

대동맥 판상부협착에 관한 기술은 1930년 Mencarelli 등⁵⁾에 의하여 처음 발표되었으며 1956년 McGoan 등⁶⁾에 의해 처음으로 수술이 시도되었다. 그 후 1958년 Denie 와 Verheught⁷⁾가 심도자술을 시행하면서 대동맥 판막부위에서 특징적인 압력변화가 있음을 보고 대동맥 판상부협착이라 전단하였으며 수술전 확진된 예는 1959년⁸⁾에 처음으로 기술 되

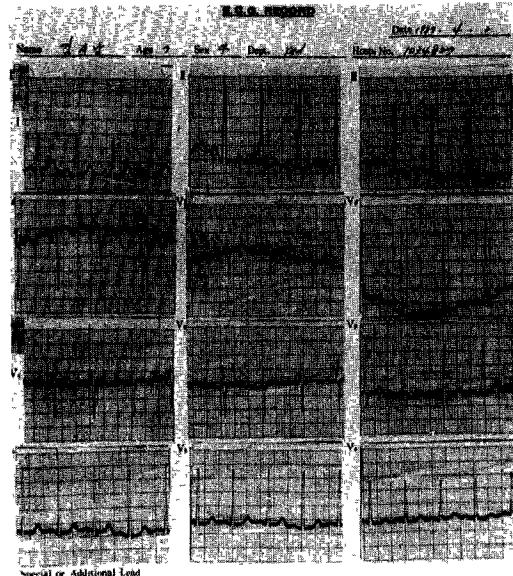


Fig. 3. Electrocardiogram showed tall R in V₆ which is suggestive left ventricular hypertrophy.

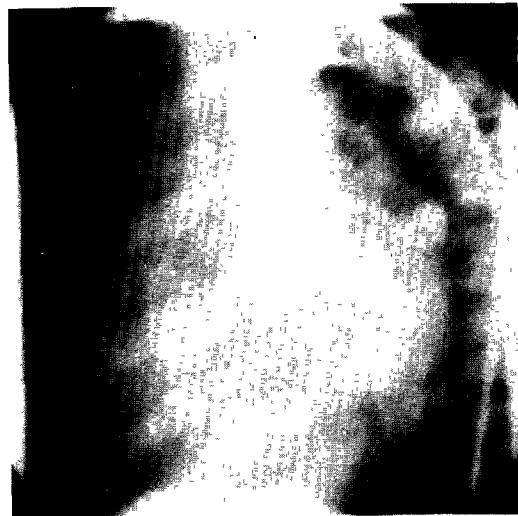


Fig. 5. The aortogram revealed aortic constriction just above the sinuses of Valsalva.

Table 1. The data of Cardiac Catheterization

Sample	Pressure(mmHg)	O ₂ saturation(%)
MPA	12/2 8	81
RV	22/0	80
RA	0/0	80
IVC	—	84
SVC	—	75
Ao	105/69 96	99
LV	145/0	99

었다.

Williams 종후군은 Williams 등²⁾이 대동맥 판상부협착이 있는 4명의 환자에서 지능발육 지연과 함께 특징적인 얼굴모양(elfin facies)이 공통적으로 관찰된 예를 보고하면서 그때까지 알려지지 않은 종후군으로 기술하였다. 그후 1962년 Beuren 등³⁾이 정신적, 육체적 발달이 지연되고 얼굴모양이 유사한 4례를 관찰하여 Williams 등²⁾이 보고한 예와 비슷한 것으로 보고 하였다.

1963년 Black 등⁴⁾이 심한 영아 과칼슘혈증 환아에서 대동맥 판상부협착과 특징적인 얼굴모양, 지능발육지연이 있는 예를 발견하고 Williams 종후군이 영아 과칼슘혈증과 관계가 있다는 것을 처음 제시하였다. Garcia 등¹⁰⁾도 심한 특발성 과칼슘혈증이 있는 영아에서 대동맥 판상부협착과 폐동맥 판막 및 판막이후부위 협착이 있는 데를 관찰하여 대동맥 질환과 과칼슘혈증과의 사이에 관련이 있다고 주장했으며, 실험적 비타민 D 중독증 및 특발성 과칼슘혈증과 심혈관질환과의 사이에 유사성이 있다고 보고하였다. Williams 종후군의 발생원인은 아직 확실히 규명된 것은 없으며 Cortada 등¹¹⁾은 유전적 요인이 많은 것으로 생각하여 "Familial Williams Syndrome"을 발표하였다. 그러나 확실한 것은 아니며 Eberle 등¹²⁾은 염색체 검사를 실시하였으나 특이한 소견을 발견하지 못했다고 했다.

대동맥 판상부협착은 임상적 소견에 따라 3가지 형태로 구분 설명하고 있다. 1) Non-familial, Sporadic cases, 2) Familial, 3) Non-familial syndrome 등이며 non-familial syndrome에서 만 비정상얼굴과 지능발육지연 등을 볼 수 있다¹⁾. 본 환아에서는 가족중 동일한 종후군을 의심할만한 소견을 가진 예는 없었고 환아의 염색체는 $46\times\times$ 로 정상이었으며 non-familial syndrome에 속하는 것으로 생각된다.

Peterson 등¹³⁾은 68명의 환자를 관찰하여 남자 36명, 여자 32명으로 남자가 약간 많음을 보고 하였으며 Martin 등¹⁴⁾은 남자 46%, 여자 54%로 비슷한 분포를 보였으며 해부병리학적인 소견에 따른 남녀분포의 차이는 없었다고 보고했다. Martin 등¹⁴⁾의 보고에 의하면 영국에서 출생아 47,000명당 1명꼴로 발생했다고 하며 Peterson 등¹³⁾은 대동맥부위 협착질환 104명중 판막협착이 74례, 판하협착이 24례, 판상부협착이 6례 이었다고 했다. 판상부협착의 병리해부학적 분류는 Peterson 등¹³⁾에 의하여 모래시계(hourglass), 탁성(membranous), 형성부전

(hypoplastic)형으로 구분되었으며 모래 시계형은 valsalva 동 상연부위에 발생하는 윤상출의 합착으로 상행대동맥의 내측벽의 심한 비후로 인하여 발생되며 협착된 부위의 대동맥 내막의 섬유성 비후가 발생하여 대동맥 내경이 더 좁아지게 된다. 탁성형은 중간에 구멍이 있는 섬유성 혹은 섬유근육성의 반원형의 횡막에 의해 발생되며 형성부전형은 상행대동맥의 전부가 형성부전된 경우이다. 이들이 보고한 68례중 모래시계형이 45례, 형성부전형이 14례 탁성형이 9례 이었다.

영아 과칼슘혈증 발생은 임신중 산모의 비타민 D 과량섭취 혹은 비타민 D 대사이상으로 생길 수 있다고 보고 하였다^{10,15~17)}. Friedman 등¹⁵⁾은 가토를 사용하여 영아 과칼슘혈증과 Williams 종후군이 비타민 D 대사이상으로 발생되는지를 알기 위해 산모에게 과량의 비타민 D를 투여하였던 바 다향의 비타민 D를 투여한 군에서는 모와 자식에서 항구루병(antirachitic) 물질이 7~9배 정도 검출됨을 관찰하고 비타민 D가 태반을 통과함을 증명하였다. 실험군 34례중 14례에서 대동맥 이상소견을 보였으며 6례에서 병변의 모양이 사람에게 발생한 대동맥 판상부협착소견과 유사하다고 하였다. 이 실험으로 모나 자식 혹은 모두의 비타민 D 대사이상이 대동맥 판상부협착의 원인이 된다는 것을 증명하였다. 1969년 Friedman 등¹⁶⁾은 Williams 종후군이 여러 가지 장기에 침범됨을 주시하고 가토를 이용하여 모에게 다향의 비타민 D를 투여하여 두개안면파 치아발달에 영향을 주는지 관해서 연구하였다. 이 실험으로 임신중 비타민 D 대사이상은 대동맥 이상뿐 아니라 두개, 안면, 치아에 특정적인 이상을 유발한다는 것을 관찰하였으며 실험군에서는 40%에서 심혈관계이상을 관찰할 수 있음에 비하여 골격과 치아 이상은 70~95%로 훨씬 높았다고 하였다. 그러나 실제 Williams 종후군 환자의 어머니가 비타민 D를 과량복용했는지에 대한 조사는 없다. Friedman 등¹⁶⁾은 또한 동물의 각종, 각개체, 각장기에 대한 비타민 D의 감수성에 대한 연구가 더 필요하고 영아 과칼슘혈증에 대한 비타민 D의 정확한 역할과 산모의 무기질 평형 및 과량의 비타민 D가 임신중 대사장애를 일으키는 기전에 대한 연구가 있어야함을 강조하였다.

1978년 Daiger 등¹⁷⁾은 Williams 종후군과 특발성 과칼슘혈증 환자에서 비타민 D 결합단백을 측정하여 정상범위내에 있었음을 보고하고 분만후 첫 수일내에 측정하므로써 임신말기의 비타민 D 결합단백

에 관한 정확한 연구가 더 필요하리라고 보고했다.

Taylor 등¹⁰은 정상 칼슘혈증농도를 가진 Williams 종후군 환자와 그의 자녀에게 약리적 용량의 비타민 D를 투여하여 혈중 25-hydroxyvitamin D의 과반응현상을 관찰하여 순환 25-hydroxyvitamin D의 조절기능에 이상이 있다는 것을 보고하였으며 Sarcoid 환자에서도 이와 비슷한 현상을 관찰했다.

지금까지 이루어진 연구결과로 대동맥 판상부협착의 발생기전은 비타민 D 대사이상에 의한 칼슘 혈증이 원인이 되며라고 보고있다. 동물에게 비타민 D를 과량 투여하였을 때 대동맥벽, 판상동맥 및 심장판막에 심내막화 부종에서부터 석회화현상까지 발생할 수 있으며 특히 가토의 대동맥 병변은 대동맥 동 바로 상연에서 발생하는 특징을 가지고 있다고 한다^{10,15}.

Jones 등¹⁰은 Williams 종후군 환아 19명을 관찰하여 94%에서 지능발육지연을 볼 수 있었고 뛰어나온 입술과 신체발육지연이 89%에서 관찰되었다고 했다. 뛰어나온 입술외에도 특정적인 얼굴모양으로 불룩한 얼굴, 넓은 이마, 뛰어나온 뺨, antverted nares, medial eyebrow flare, depressed nasal bridge, 치아 부정교합, 사시, epicanthal fold, blue eyes, ocular hypotelorism 등이 있다. 지능발육지연은 특히 언어와 운동발육지연이 동반되는 경우가 많다. 본 환아에서도 입술이 두터워져 있고 비구순구가 뛰어나왔으며 사시, 언어발달지연과 섭세운동장애가 있었다. Bennett 등²⁰은 Williams 종후군이 의심되는 데에서는 전단시 psychological profile를 시행할 것을 강력히 추천하고 있다.

심전도 검사상에는 좌심실비대가 특징적으로 나타나며 말초폐동맥협착이 동반되면 양심실비대나 우심실비대도 나타나게 된다.

2-D 심에코도 검사로서 좌심실의 유출로에 협착된 부위를 관찰할 수 있으며 본 종례에서도 이러한 소견을 관찰할 수가 있었다.

흉부 X-선 소견에서 판하부협착이나 판막협착이 잘 관찰되는 상행대동맥의 협착후 확장소견은 판상부협착에서는 잘 관찰되지 않는 경우가 많다.

심도자술을 시행하여 좌심실로부터 대동맥까지의 압력을 측정하여 좌심실압과 대동맥압이 나타나는 사이에 판상부 부위의 압력변화가 있음을 관찰할 수 있으며 혈관조영 활영술로 확인하게 된다.

요약

저자들은 7세 여아에서 입상소견, 심전도, 2-D

심에코도 소견으로 Williams 종후군이 의심되었고 심도자술 및 혈관조영 활영술로 대동맥 판상부협착이 증명된 1례를 경험하였기에 보고하는 바이다.

참 고 문 헌

- 1) Adams FH, Emmanouilides GG: *Moss Heart Disease in Infants, Children, and Adolescents*, ed 3. Williams & Wilkins, 1983, pp 171-188.
- 2) Williams JCP, Barratt-Boyces BG, Lowe JB: Supravalvular Aortic Stenosis. *Circulation* 1961; 24: 1311-1318.
- 3) 유철주, 차태수, 김동수, 설준희, 고창준, 이승규, 진동식, 최규옥, 홍승록: Supravalvular Aortic Stenosis (Williams syndrome) 1례. *순환기* 1985; 15: 345-352.
- 4) 제36차 대한소아과학회 추계 학술대회 초록집.
- 5) Mencarelli L: Stenosi supravalvolare aortica ad anello. *Arch Ital Anat Istol Pathol* 1930; 1: 829.
- 6) McGoon DC, Mankin HT, Vlad P, Kirklin JW: The Surgical Treatment of Supravalvular Aortic Stenosis. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1961; 41: 125.
- 7) Denie JJ, Verheugt AP: Supravalvular Aortic Stenosis. *Circulation* 1958; 18: 902.
- 8) Beuren AJ, Apitz J, Harmjanz D: Supravalvular Aortic Stenosis in association with mental retardation and certain facial appearance. *Circulation* 1962; 26: 1235-1240.
- 9) Black JA, Bonham Carter RE: Association between aortic stenosis and facies of severe infantile hypercalcemia. *Lancet* 1963; II: 274-279.
- 10) Garcia RE, Friedman WF, Kabak MM, Rowe RD: Idiopathic Hypercalcemia and Supravalvular Aortic Stenosis: Documentation of a New Syndrome. *N Engl J Med* 1964; 271: 117-120.
- 11) Cortada X, Taysi K, Hartman AF: Familial Williams syndrome. *Clin Genet* 1980; 18: 173-176.
- 12) Eberle P, Beuren AJ: Chromosome studies in supravalvular aortic stenosis. *Lancet*

- 1963 : II : 438.
- 13) Peterson TA, Todd DB, Edwards JE: Supravalvular aortic stenosis. *J Thorac Cardiov Surg* 1965 ; 50 : 734—741.
- 14) Martin NDT, Snodgrass GJAI, Cohen RD: Idiopathic infantile hypercalcemia-a continuing enigma. *Arch Dis Child* 1984 ; 59 : 605—613.
- 15) Friedman WF, Roberts WC: Vitamin D and the supravalvular aortic stenosis syndrome: The transplacental effects of vitamin D on the aorta of the rabbit. *Circulation* 1966 ; 34 : 77—86.
- 16) Friedman WF, Mills LF: The relationship between Vitamin D and the craniofacial and dental anomalies of the Supravalvular aortic stenosis syndrome. *Pediatrics* 1969 ; 43 : 12—18.
- 17) Daiger SD, Miller M, Romeo G, Parsons M, Cavalli-Sforza LL: Vitamin D-binding protein in the Williams syndrome and idiopathic hypercalcemia. *N Engl J Med* 1978 ; 298 : 687—688.
- 18) Taylor AB, Stern PH, Bell NH: Abnormal regulation of circulating 25-hydroxy Vitamin D in the Williams Syndrome. *N Engl J Med* 1982 ; 306 : 972—975.
- 19) Jones KL, Smith DW: The Williams elfin facies syndrome, a new prospective. *J Pediatr* 1975 ; 86 : 718—723.
- 20) Bennectt FC, LaVeck B, Sells CJ: The Williams elfin facies syndrome: The Psychological Profile as an aid in syndrome identification. *Pediatrics* 1978 ; 61 : 303—306.