

선천성 부신피질 과형성증(Congenital Adrenal Hyperplasia)에 동반된 신생아 담즙정체증 1례

계명대학교 의과대학 소아과학교실, [†] 병리학교실

최선윤 · 변준철 · 최원정 * · 김흥식 · 강유나 [†] · 황진복

A Case of Neonatal Cholestasis Associated with Congenital Adrenal Hyperplasia

Seon Yun Choi, M.D., Jun Chul Byun, M.D., Won Joung Choi, M.D.,
Heung-Sik Kim, M.D., Una Kang, M.D. [†] and Jin-Bok Hwang, M.D.

Departments of Pediatrics and *Pathology, Keimyung University School of Medicine, Daegu, Korea

It has been suggested that cortisol deficiency may be responsible for the cholestasis. Although congenital hypopituitarism was reported as a possible cause of neonatal cholestasis, congenital adrenal hyperplasia with neonatal cholestasis is a very rare report in the literature. We experienced a case presenting with neonatal cholestasis associated with congenital adrenal hyperplasia. This case provides a clinical evidence supporting the notion that cortisol has an important physiological role in bile acid synthesis and transport. (Korean J Pediatr Gastroenterol Nutr 2005; 8: 87 ~90)

Key Words: Neonatal cholestasis, Congenital adrenal hyperplasia

서 론

내분비 질환과 관련된 담즙정체증의 발생은 특정 호르몬의 부족이 담즙 생성과 대사에 영향을 미칠 가능성이 높음을 암시한다.^{1,2)} 대표적으로 선천성 뇌하수체 기능저하증이 신생아 담즙정체증의 원인으로 알려져 있으며^{1~5)}, 국내에서는 양 등⁶⁾이 뇌하

접수 : 2005년 1월 25일, 승인 : 2005년 3월 15일
책임저자 : 황진복, 700-712, 대구시 중구 동산동 194번지
계명대학교 의과대학 소아과학교실
Tel: 053-250-7331, Fax: 053-250-7783
E-mail: pedgi@korea.com

*현재 서울대학교 의과대학 소아과학교실에 재직 중임.

수체 기능저하증 영어에서 갑상선 호르몬과 부신피질 호르몬 치료 후 담즙정체증이 호전됨을 보고하여 대개 비포함 빌리루빈혈증에 관여하는 갑상선 호르몬보다는 부신피질 호르몬이 담즙 대사에 더 영향을 미칠 것으로 추정하였다⁷⁾. 부신피질 호르몬 결핍이 나타나는 선천성 부신 저형성증(adrenal hypoplasia congenita)⁵⁾, 글루코코르티코이드 단독 결핍증(isolated deficiency of glucocorticoids)⁸⁾, Addison 병⁹⁾ 등의 내분비 질환들에 담즙정체증이 동반되었고 부신피질 호르몬 보충 후 호전되었다는 보고들이 있어 부신피질 호르몬과 담즙정체증의 관련성을 더욱 지지하고 있다. 저자들은 국내외적으로 그 보고 레가 희귀한 선천성 부신피질 과형성증과 연관

된 담즙정체증 1례를 문헌 고찰과 함께 보고하는 바이며 이는 코르티솔(cortisol)과 담즙정체증의 관련성을 추정하게 하는 중요한 임상적 근거가 될 것으로 판단된다.

증례

환아: 민○○, 생후 61일, 여아

주소: 기력 저하, 황달, 피부 전신의 색소 침착

현병력: 내원 2주 전부터 황달이 나타났으며 내원 3일 전부터 심한 구토와 설사가 발생하였고 기력이 저하되고 황달이 악화되었다.

출생력: 환아는 재태기간 40주 5일에 출생체중 3,690 g으로 자연분만 되었으며 출생 직후부터 피부 전신의 색소 침착을 보였다고 한다.

가족력 및 임신력: 특이 사항은 없었다.

진찰 소견: 내원 당시 혈압은 81/39 mmHg, 맥박수는 분당 120회, 호흡수는 40회이었으며 체중은 3,800 g (3배분위수 미만)이었다. 환아는 기력저하를 보였으며 공막 황달, 중등도의 탈수 소견, 피부 탄력 감소, 피부 전신의 색소 침착과 황달이 관찰되었다. 북부 진찰상 간이 우측 늑골 하방으로 1 cm 정도 촉지되었으며 외부 생식기는 정상 여아에 합당하였다. 신경학적 검진에서 특이 소견은 없었다.

검사 소견: 입원 당시 말초 혈액 검사에서 혈색소 9.3 g/dL, 백혈구 $8,950/\text{mm}^3$, 혈소판 $443,000/\text{mm}^3$ 이었다. 혈청 전해질 검사에서 나트륨 108 mEq/L로 저나트륨혈증이 있었고 칼륨 4.7 mEq/L이었으며 혈청 총 빌리루빈은 20.5 mg/dL, 직접 빌리루빈은 15 mg/dL로 현저히 증가되어 있었으며, AST/ALT 85/18 IU/L이었다. 연속적으로 혈당 검사를 시행하였으나 모두 정상 범위였으며, TORCH에 대한 항체는 모두 음성이었고, 혈액, 소변, 대변 배양 검사는 모두 음성이었다. 호르몬 검사상 갑상선 호르몬은 정상 범위에 속하였고, 코르ти솔은 3.08 µg/dL로 감소되어 있었으며, ACTH 1665.09 pg/mL로 증가되어 있었으며, aldosterone 14.3 ng/dL, progesterone 2.2 ng/dL, 17-OH progesterone 0.18 ng/dL, testosterone 0.01 ng/dL, DHEA-S 2.51 µg/dL로 모두 감소되어 있었으

며, 혈장 레닌 활성도(plasma renin activity) 21.97 ng/dL/hr로 증가되어 있어 선천성 부신피질 과형성증에 합당하였다. 염색체 검사에서 정상 여성 46, XX 이었다.

방사선 소견: 복부 초음파와 복부 MRI에서 간질, 간내 및 간외 담도에 특이할 소견은 없었고, 양쪽 부신 직경이 1.5~2 cm으로 커져 있었으며 터이 키안(sella) MRI에서 뇌하수체에는 특이 소견 없었다.

간 조직 소견: 담도 수의 이상이나 간외 담도 폐쇄를 의심할 만한 소견 없이 간문부의 염증세포의 침윤, 간세포의 부종, 다핵성 거대세포 형성이 관찰되었고 세담도관과 간세포에 담즙 정체가 관찰되었다 (Fig. 1). 전자 현미경 소견상 일부 거대세포 형성이 관찰되었고 간세포의 세포질 내에 충만화된 조밀 소체가 관찰되었다 (Fig. 2).

치료 및 경과: 저나트륨혈증을 교정하였으며 히드로코르티손(hydrocortisone), 광물부신질질호르몬(mineralocorticoid)를 투여하기 시작하였고 제 21병일에 시행한 혈액 검사상 혈청 총 빌리루빈 6.4 mg/dL, 직접 빌리루빈 5.5 mg/dL, 나트륨 146 mEq/L로 저나트륨혈증과 담즙정체증이 호전되어 퇴원하였다. 외래

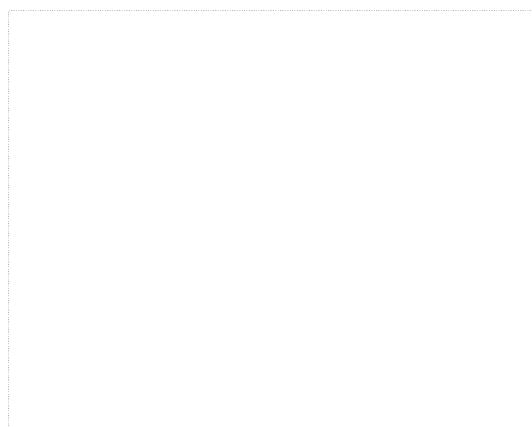


Fig. 1. Microscopic findings of liver show inflammatory cell infiltration in portal tracts, swelling and giant cell formation of hepatocytes, and intrahepatic and extrahepatic cholestasis (H&E stain, $\times 200$).

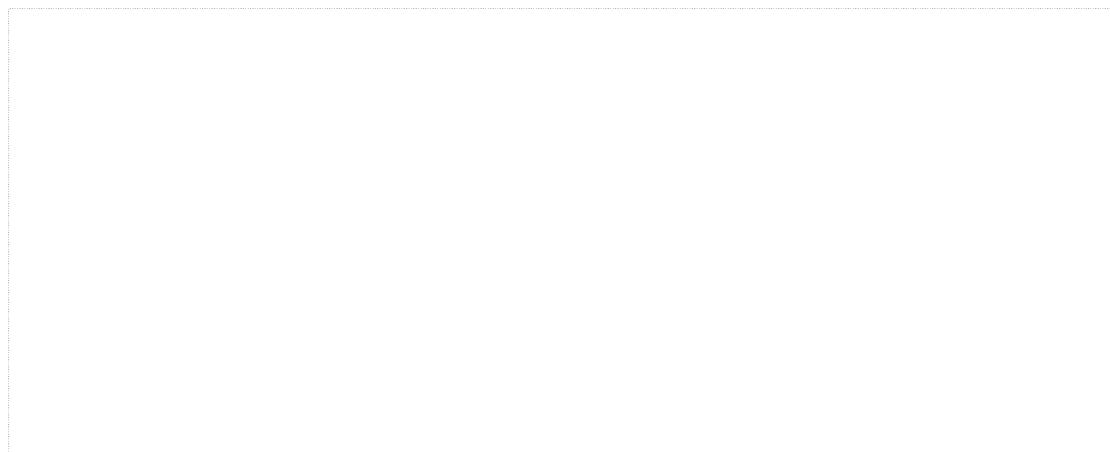


Fig. 2. Transmission electron microscopic findings show a few laminated electron dense bodies (inlet) in the cytoplasms of swollen hepatocytes (A) and multinucleated giant cell formation (B).

에서 추적 관찰 중 생후 12개월에 피부 전신의 색소 침착이 육안적으로 완전히 소실되고 검사상 간기능이 정상화되었다.

고 찰

1975년 Herman 등¹⁾이 선천성 뇌하수체 기능저하증에 동반된 담즙정체증이 뇌하수체에서 분비되는 호르몬의 결핍 때문일 것이라고 가정한 이후로, 여러 보고^{2~9)}에서 담즙 생성 과정에 관여하는 성장 호르몬이나 부신피질 호르몬의 부족이 담즙정체증의 원인으로 작용할 것으로 주장하고 있다.

특정 호르몬의 결핍이 담즙 생성 과정의 성숙을 방해하여 다양한 담즙의 중간산물을 만들면서 이로 인한 담즙정체증을 나타낼 수 있으며 담즙 생성에 관여하는 효소체계의 성숙을 지연시키거나 세담도관의 구조적, 기능적 이상을 초래하여 담즙 분비에 장애를 초래함으로써 담즙정체증을 유발하는 것으로 생각되나 그 구체적 기전은 아직까지 명확히 밝혀져 있지 않다¹⁰⁾.

양 등¹⁰⁾은 선천성 뇌하수체 기능저하증에 동반된 담즙정체증 1례를 보고하였다. 코르티솔, 갑상선 호르몬과 성장 호르몬이 함께 감소되어 있었으나 성장 호르몬에 대한 치료 없이 갑상선 호르몬과 히드

로코르티손을 보충해 줄으로써 담즙정체증이 호전되어 성장 호르몬보다는 갑상선 호르몬 또는 부신피질 호르몬의 결핍이 담즙정체증의 원인이 될 수 있음을 추정하였다. 그러나 갑상선 호르몬 결핍에서 나타나는 고빌리루빈혈증은 대개 비포합 고빌리루빈혈증으로 간에서 UDPG-T (uridine diphosphate glucuronosyl transferase)의 활성도가 감소하여 발생하는 것으로 알려져 있어¹¹⁾, 갑상선 호르몬이 신생아 담즙정체증의 원인일 가능성은 매우 낮은 것으로 보고하였다.

코르티솔과 담즙정체증의 관련성을 암시해 주는 중요한 동물 실험 결과가 보고된 바 있는데 부신절제술을 시행한 쥐에서는 담즙 흐름이 감소하고¹⁰⁾, 반대로 쥐나 개에게 히드로코르티손을 투여하였을 때는 담즙 흐름이 증가하였다¹¹⁾.

Leblanc 등⁵⁾은 내분비 질환이 있으면서 담즙정체증과 저혈당 증상을 나타낸 5명의 영아들에 대해 보고하였다. ACTH 결핍을 보이는 뇌하수체 기능저하증 환자 2명과 코르티솔 결핍을 보이는 일차성 부신기능저하증 환자 3명에서 히드로코르티손 투여 후 임상적인 호전을 보였다고 보고하였다. 특히 이들 중 한명은 성장호르몬이 정상이었으나 간기능 이상을 보였고 히드로코르티손 투여 후 호전을 나타낸 것으로 보고하여 성장 호르몬보다는 일차적이든지

이차적이든지 결국 코르티솔이 담즙 생성에 더 영향을 미칠 것이라고 주장하였다.

또한, Berberoglu 등⁸⁾도 저혈당성 경련과 담즙정체증을 보인 신생아에서 코르티솔 감소, ACTH의 증가, 정상 알도스테론 수치를 확인하여 글루코코르티코이드 단독 결핍증으로 진단하였고, 히드로코르티손 치료 후 담즙정체증이 호전됨을 보고하여 코르티솔이 담즙 형성에 관여하는 것으로 주장하였다.

선천성 부신피질 과형성증과 담즙정체증을 보인 본 증례에서 간 조직 검사를 시행하여 광학 현미경 소견에서는 간문부의 염증세포의 침윤, 간세포의 부종, 다핵성 거대세포 형성, 세담도관과 간세포에 담즙 정체가 관찰되었고, 전자 현미경 소견상 세포의 세포질 내에 충만화된 조밀 소체가 관찰되었는데 이는 내분비 질환의 특징적인 소견이라기보다는 신생아 담즙정체증의 비특이적 소견을 나타내는 것으로 판단되며, 양 등⁶⁾이 보고한 선천성 뇌하수체 기능저하증에 동반된 담즙정체증 환아에서의 간 조직 소견과 유사하였다.

본 증례는 생후 2개월 된 여아에서 선천성 부신피질 과형성증에 담즙정체증과 색소 침착이 동반되어 있었으며 담즙정체증을 일으킬 만한 다른 원인들이 배제되었고 히드로코르티손 투여 후 담즙정체증이 완전히 회복됨을 보고하였다. 이는 선천성 뇌하수체 기능저하증^{1~6)}, 선천성 부신 저형성증⁵⁾, 글루코코르티코이드 단독 결핍증⁸⁾, Addison 병⁹⁾ 등의 다른 보고들과 함께 본 증례도 부신피질 호르몬의 부족과 담즙정체증의 관련성을 높이는 의학적 근거가 될 것으로 판단하며, 국내외적으로 선천성 부신피질 과형성증에 연관된 담즙정체증의 보고 레가 희귀하여 중요한 임상적 자료가 될 것으로 생각된다.

요 약

저자들은 색소침착과 기력저하, 담즙정체증을 보인 2개월 여아에서 호르몬 검사와 복부 MRI 검사로 선천성 부신피질 과형성증으로 진단하고 히드로코르티손과 광물부신질질호르몬을 투여하여 담즙정

체증과 색소 침착의 완전한 회복을 경험하였기에 문헌 고찰과 함께 보고하는 바이다.

참 고 문 헌

- Herman SP, Baggenstoss AH, Cloutier MD. Liver dysfunction and histologic abnormalities in neonatal hypopituitarism. *J Pediatr* 1975;87:892-5.
- Sheehan AG, Martin SR, Stephure D, Scott RB. Neonatal cholestasis, hypoglycemia, and congenital hypopituitarism. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 1992;14:426-30.
- Kaufman FR, Costin G, Thomas DW, Sinatra FR, Roe TF, Neustein HB. Neonatal cholestasis and hypopituitarism. *Arch Dis Child* 1984;59:787-9.
- Drop SL, Colie E, Guyda HJ. Hyperbilirubinemia and idiopathic hypopituitarism in the newborn period. *Acta Paediatr Scand* 1979;68:277-80.
- Leblanc A, Odievre M, Hadchouel M, Gendrel D, Chaussain JL, Rappaport R. Neonatal cholestasis and hypoglycemia: possible role of cortisol deficiency. *J Pediatr* 1981;99:577-80.
- 양혜란, 송은경, 김정은, 정수진, 이경훈, 서정기 등. 선천성 뇌하수체 기능저하증과 동반된 신생아 담즙정체증 1례. *대한소아소화기영양학회지* 2002;5:199-205.
- Labrune P, Myara A, Huguet P, Folliot A, Vial M, Trivin F, et al. Bilirubin uridine diphosphate glucuronosyltransferase hepatic activity in jaundice associated with congenital hypothyroidism. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 1992;14:79-82.
- Berberoglu M, Yigit S, Ocal G, Kansu A, Tarcan A, Girgin N, et al. Isolated deficiency of glucocorticoids presenting with cholestasis. *Acta Paediatr Jpn* 1998; 40:378-80.
- Olsson RG, Lindgren A, Zettergren L. Liver involvement in Addison's disease. *Am J Gastroenterol* 1990;85:435-8.
- Bauman JW, Chang BS, Hall FR. The effect of adrenalectomy and hypophysectomy on bile flow in the rats. *Acta Endocrinol* 1966;52:404.
- Macarol V, Morris TQ, Baker KJ, Bradley SE. Hydrocortisone cholestasis in the dog. *J Clin Invest* 1970; 49:1714-23.