

## ARC (Arthrogryposis, renal dysfunction and cholestasis) 증후군 2례

연세대학교 의과대학 소아과학교실

홍 자 현 · 이 창 한 · 정 기 섭

### Two Cases of ARC (Arthrogryposis, renal dysfunction and cholestasis) Syndrome

Ja Hyeon Hong, M.D., Chang Han Lee, M.D. and Ki Sup Chung, M.D.

Department of Pediatrics, Yonsei University College of Medicine, Seoul, Korea

ARC (arthrogryposis multiplex congenita, renal dysfunction and cholestasis) syndrome was first described by Lutz-Richner and Landolt in 1973 and after then similar cases were scarcely reported worldwide. There's no reported case in Korea. It was first suggested that ARC syndrome was inherited by X-linked recessive trait but now it was thought to be inherited by autosomal recessive trait also. Most parents were consanguineous but some unconsanguineous parents were also reported. We report on 1 male and 1 female infant who had ARC syndrome from 2 unrelated families. They were born from unconsanguineous parents. (**J Korean Pediatr Gastroenterol Nutr 2000; 3: 110~115**)

**Key Words:** Arthrogryposis, Renal dysfunction, Cholestasis

### 서 론

ARC (Arthrogryposis multiplex congenita: 선천성 다발성 관절구축증, Renal dysfunction: 신기능 장애, Cholestasis: 담즙정체증)증후군은 1973년 Lutz-Richner 및 Landolt<sup>1)</sup>와 1979년 Nezelof 등<sup>2)</sup>이 근친 부모로부터 태어난 남자 신생아에서 선천성 다발성 관절 구축증, Fanconi 증후군 등의 신세뇨관 기

능 장애 및 담즙 정체증이 동반된 증례들을 보고 하면서 알려지게 되었다. 이후 인종의 차이 없이 드물게 보고되고 있으며 국내에서 보고된 예는 없었다. 초기의 증례들은 근친 부모의 남자 환아에 국한되어 상염색체 열성 유전 양식을 취하는 것으로 생각되었으나<sup>1-4)</sup>, 이후 여아에서도 발병하는 것이 확인되어 현재는 상염색체 열성 양식으로도 유전되는 것으로 알려져 있다<sup>5-6)</sup>. 유전 양상으로 미루어 단일 돌연변이 유전자에 의한 질환으로 생각되나, 세포 유전학 검사는 정상이며 아직 관련 유전자는 발견되지 않고 있다. ARC 증후군 환아의 대부분은 잦은 감염, 출혈성 질환, 성장 부진증에 이환되어 생후 수주 내지 수개월 사이에 사망

접수 : 2000년 3월 4일, 승인 : 2000년 3월 14일  
책임저자 : 정기섭, 120-752, 서울시 서대문구 신촌동 134  
연세대학교 의과대학 소아과학교실  
Tel: 02) 361-5519, Fax: 02) 393-9118

하는 것으로 보고되고 있다<sup>7)</sup>.

저자들은 신생아 황달을 보인 환자들에서 ARC 증후군으로 진단된 2례를 경험하였기에 문헌고찰과 함께 보고하는 바이다.

증 례

증 례 1.

환 자: 이○○, 2개월, 여아

주 소: 생후 1개월경부터의 황달 및 무담즙변

과거력: 39세의 산모로부터 재태연령 40주에 출생체중 2700 g으로 제왕절개술로 분만되었으며, 주산기 가사는 없었다.

가족력: 형제는 없었고, 그 외 특이 사항은 없었다.

이학적 소견: 체중은 3300 g (<3 percentile)였고 (Fig. 1), 만성병색과 빈호흡을 보였으며, 흉부에서 특이 소견은 없었으나, 복부의 이학적 검사상 간이 늑골 아래에서 3 cm 정도 촉지되었다. 사지의 이

학적 검사상 양측 내번족 및 양측 슬관절의 불완전 신전이 관찰되었다(Fig. 2).

검사 소견: 말초혈액 검사상 백혈구  $11,100 \times 10^3/\mu\text{L}$ , Hgb 8.6 g/dL, Hct 26.4%, 혈소판  $463,000/\mu\text{L}$ 였고 혈액 전해질 검사상 Na 143mEq/L, K 4.5 mEq/L, Cl 117mEq/L, tCO<sub>2</sub> 15mEq/L, 혈청 화학 검사상 BUN/Cr 19.3/0.7 mg/dL, cholesterol 178 mg/dL, total protein/Albumin 5.4/2.9 g/dL, T/D bilirubin 11.7/7.8 mg/dL, SGOT/SGPT 28/22 IU/L, Ca/P 10/4.8 mg/dL였다. PT/PTT 및 NH<sub>3</sub>는 정상이었다. 요 화학검사상 pH 6.5, SG 1.010였고 단백뇨 소견 보였으며, creatine clearance 6.6 mL/min/1.73m<sup>2</sup>였다. 동맥혈 가스 검사상 pH 7.394, pCO<sub>2</sub>/pO<sub>2</sub> 29/110 mmHg, HCO<sub>3</sub> 17.8 mEq/L, BE -5.0 mEq/L, O<sub>2</sub> saturation 98%였다. 방사선 검사상 양측 내번족 및 양측 비구 이형성을 동반한 선천성 고관절 탈구 소견 보였다. 복부 초음파 및 간담도 동위원소 검사 상 선천성 간의 담도 폐쇄증 의심되어 시행한 경피적

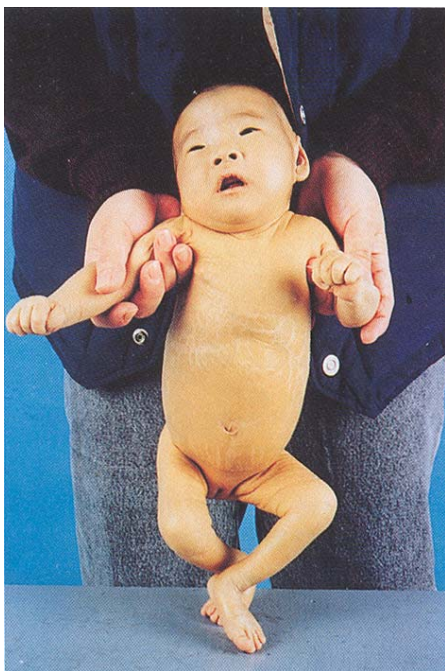


Fig. 1. General appearance showing anomalous feature, wasting of extremities and malnutrition.



Fig. 2. Anterior view of lower extremities show bilateral Clubfoot and incomplete extension of both knee joint.

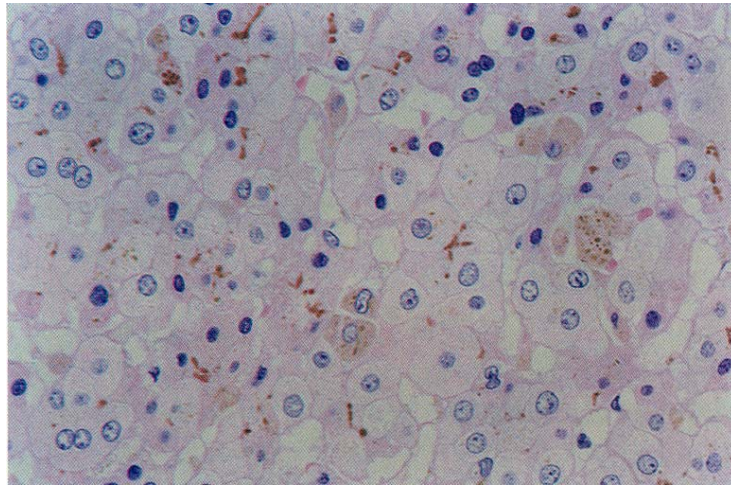


Fig. 3. Liver Biopsy specimen shows Scanty Bile Duct epithelium but there is no intracytoplasmic pigmentation and bile duct paucity (H & E stain ×400).

간 생검술 상 담즙 정체증은 관찰되었으나 소담관의 증식은 관찰되지 않았으며 신생아 간염이나 간의 담도폐쇄증에 적합한 소견은 관찰되지 않았다 (Fig. 3). 산혈증 및 과염소혈증이 지속되어 시행한 산교차시험(acid challenge test)상 불완전형의 원위형 신세뇨관성 산혈증의 소견을 보였다.

치료 및 경과: ARC증후군 진단하에, 산혈증에 대한 치료로 경구용 중탄산염을 투여하였으나 교정되지 않았고 황달은 지속되었다. 자의로 퇴원 후 외래에서도 추적되지 않고 있다.

## 증 례 2.

환 자: 민○○, 1개월, 남아

주 소: 생후 3일부더의 발열

과거력: 재태연령 38주에 출생체중 2970 g으로 제왕절개로 분만되었으며 주산기 가사는 없었다.

가족력: 세 남매 중 셋째로 누나가 패혈증으로 생후 1개월 경에 사망하였으며, 어머니가 B형 간염 보균자였다. 그 외 특이 사항은 없었다.

이학적 소견: 양측 하지의 양지 외반족 변형(talipes calcaneovalgus deformity)(Fig. 4), 양측 슬관절의 신전 구축, 양측 수근 관절의 척골 쪽 굴절 구축 소견 보였으며 그 외 특이소견 없었다.

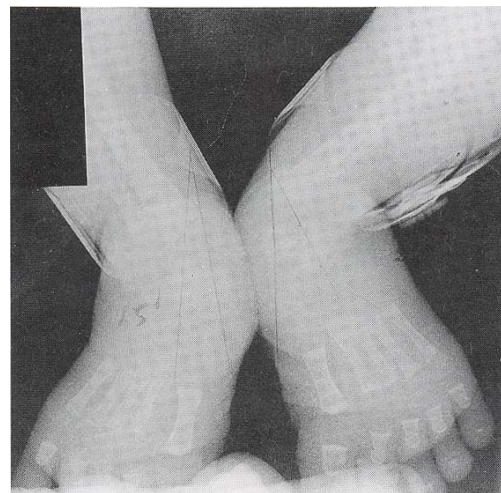


Fig. 4. Both feet AP X-ray shows bilateral talipes calcaneovalgus deformity.

검사 소견: 생후 11일경부터 황달 및 무담즙변 관찰되어 시행한 검사상 T/D bilirubin 8.9/5.9 mg/dL, SGOT/SGPT 26/16 IU/L, ALP 265 IU/L, Ca/P 8.0/4.1 mg/dL, total protein/albumin 5.6/2.8 g/dL, Na 142 mEq/L, K 4.8 mEq/L, Cl 117 mEq/L, tCO<sub>2</sub> 14 mEq/L였고, PT/PTT 및 NH<sub>3</sub>는 정상이었다. 소변





Fig. 5. Abdominal ultrasonography shows indistinct corticomedullary junction in both kidneys.

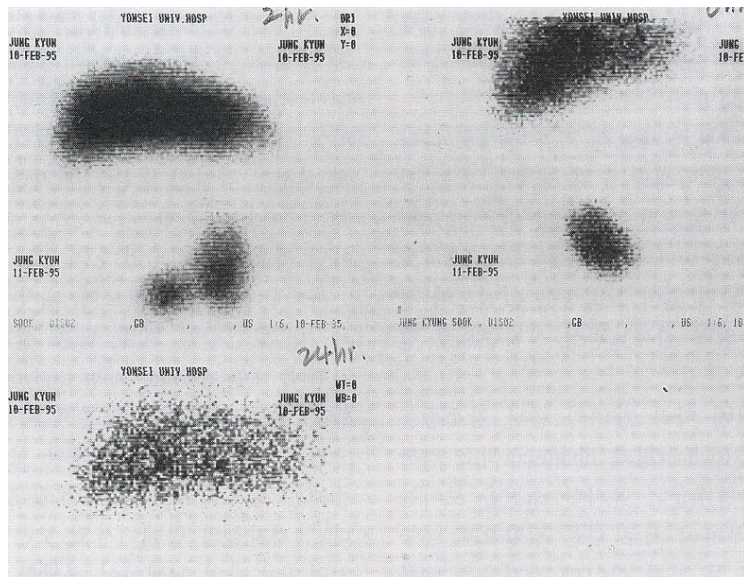


Fig. 6. DISIDA scan shows no intestinal radioactivity on 24 hour delayed film.

검사상 pH 7.0, SG 1.015였으며 당뇨, 단백뇨가 관찰되었다. 혈청 면역 화학검사상 HBsAg (-), Anti-HBs Ab (+), Anti-HBc Ab (-)였고 TORCH는 음성이었다. 과염소성 산혈증, 당뇨, 단백뇨, 아미노산뇨가 지속되어 시행한 산부하 검사에서 원위형 신세뇨관성 산혈증으로 진단되었다. 복부 초음파 검사상 간, 담도 및 담낭은 정상이었으나, 양측

신장의 피질과 수질사이의 경계가 불명확하며, 신피질의 음영이 증가되어 미만성 신질환이 있을 것으로 생각되었다(Fig. 5). 간담도 동위원소 검사상 선천성 간의 담도 폐쇄증을 의심할 수 있는 소견을 보였으나(Fig. 6) 이후 담즙 함유된 정상 변으로 전환되고 보호자 원하지 않아 간생검은 시행하지 않았다.

치료 및 경과: ARC증후군 진단하에 Urosodesoxycholic acid, 중탄산염의 경구투여로 황달 및 산혈증이 호전되어 퇴원하였으나, 이후 추적관찰은 되지 않았다

## 고 찰

ARC 증후군에서 관찰되는 관절 구축증은 척추 후근의 전각 운동 신경세포의 감소에 의해 태아 운동이 감소하여 이차적으로 발생하는 것으로 알려져 있으며, 내번족과 고관절 탈구가 가장 흔히 관찰된다<sup>8-10</sup>. 본 증례의 경우 1례에서는 양측 내번족, 양측 슬관절의 불안전 신전 및 고관절 탈구가 관찰되었고 다른 1례에서는 양측 하지의 양지 외반족 변형(talipes calcaneovalgus deformity), 양측 슬관절의 신전구축, 양측 수근관절의 척골쪽 굴절 구축 소견이 관찰되었다.

신기능 장애는 주로 신세뇨관 기능 장애로 나타나며 Fanconi 증후군 형태의 근위 세뇨관 기능 장애와 신성 뇨붕증이 동반된 증례들이 주로 보고되었으나<sup>6,7,11</sup> 저자들의 증례에서는 2례 모두 고나트륨성 탈수가 관찰되지 않아 뇨붕증은 없었으며 산부하 검사에서 원위형 신세뇨관성 산혈증으로 진단되었다.

간의 병리 소견에 따라 간내의 담관 감소증을 주로 보이는 Lutz-Richner형과 lipofuscin색소 침착 등 Dubin-Johnson 증후군과 유사한 소견을 보이는 Nezelof형으로 구분하여 서로 다른 질환으로 나누기도 하였으나 위 두 가지 상이한 소견들은 다른 간질환에서도 볼 수 있는 비특이적 병변이므로 이러한 구분은 별 의미가 없을 것으로 생각된다<sup>11</sup>. 그리고 대부분의 증례에서 담즙 정체증에 대한 평가를 위해 시행한 간담도 동위원소 검사상 24시간 지연 촬영에서도 장으로의 배설이 관찰되지 않아 간의 담도 폐쇄증과의 감별 진단이 힘들었다 하며<sup>4,11</sup> 저자들의 증례에서도 2례 모두 동위원소의 배설이 관찰되지 않아 간조직 검사가 필요하였다. 1례에서 간조직 검사를 시행하여 담관 감소증이나 담도 폐쇄증이 아닌 담즙정체증으로 진단되었고,

다른 1례는 보호자의 거절로 간조직 검사를 시행할 수 없었다.

그 외에도 대부분의 증례에서 성장 장애가 동반된다고 하며<sup>1,2,5,7</sup>, 일부 증례에서는 소뇌증, 뇌량형성 부전증 등의 중추신경계 이상도 보고된 바 있다<sup>7</sup>.

ARC 증후군은 단일 유전자 돌연변이에 의한 유전 질환으로 생각되나 특이 유전자는 아직 발견되지 않고 있다. 대체로 근친 부모로부터 성염색체 또는 상염색체 열성으로 유전되는 것으로 알려져 있지만 비근친 부모로부터의 증례도 드물게 보고되고 있고<sup>2,4,6</sup> 저자들의 증례에서도 2례 모두 비근친 부모에게서 태어난 환아였다. 증례 2의 경우 환아의 언니가 생후 1개월경에 패혈증으로 사망한 것 외에는 두 증례 모두 특이한 가족력은 관찰되지 않았다. 저자들의 증례에서는 대사 이상 질환에 대한 검사를 시행하지 않았는데 외국에서도 대사 이상 질환이 발견된 보고는 없었으며<sup>3,4,6,7</sup>, 그 이외에 선천성 감염성 질환도 저자들의 증례 및 타 증례<sup>2-4,6</sup>에서 고찰한 결과 모두 이 질환의 원인이 아닌 것으로 생각되었다.

특이한 치료법은 없으며, 대사성 산증에 대한 적극적인 중탄산염 치료, 담즙 정체증에 따른 영양결핍에 대한 medum-chain triglyceride의 투여를 포함한 영양 공급 등의 보존적 치료 등이 문헌상 보고되고 있으나 난치성 경향을 보여 거의 대부분의 증례는 생후 수주 내지 수개월에 사망하였다고 한다<sup>11</sup>. 저자들의 증례에서도 보존적 치료에 반응이 없었으며 자의 퇴원하여 사망한 것으로 추정된다.

## 요 약

저자들은 비근친 부모에게서 출생하여 신생아 담즙 정체증, 선천성 다발성 관절 구축증 및 원위형 신세뇨관성 산증 소견을 보인 1례의 남아 및 1례의 여아에서 ARC증후군을 경험하였기에 문헌고찰과 함께 보고하는 바이다.

참 고 문 헌

- 1) Lutz-Richner AR, Landolt RF. Familiäre Gallengangsmissbildungen mit tubularer Niereninsuffizienz. *Helv Paediatr Acta* 1973;28:1-2.
  - 2) Nezelof C, Dupart MC, Jaubert F, Eliachar E. A lethal familial syndrome associating arthrogryposis multiplex congenita, renal dysfunction, and a cholestatic and pigmentary liver disease. *J Pediatr* 1979;94:258-70.
  - 3) DiRocco M, Reboa E, Barabino A, Larnaout 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.
  - 4) Papodia 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.
  - 5) Saraiva JM, Lemos C, Goncalves I, Carneiro F, Mota HC. Arthrogryposis multiplex congenita with renal and hepatic abnormalities in a female infant. *J Pediatr* 1990;117:761-3.
  - 6) Di Rocco M, Callea F, Pollice B, Faraci M, Campiani F, Borrone C. Arthrogryposis, renal dysfunction and cholestasis syndrome: report of five patients from three Italian families. *Eur J Pediatr* 1995;154:835-9.
  - 7) Coleman RA, Van Hove JLK, Richard Morris C, Marc RJ, 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.
  - 8) Judith GH. Arthrogryposis multiplex congenita: etiology, genetics, classification, diagnostic approach, and general aspects. *J Pediatr Orthop* 1997;6:159-66.
  - 9) Adrien CM. Fetal akinesia deformation sequence: an animal model. *Pediatrics* 1983;72:857-63.
  - 10) Porter HJ. Lethal arthrogryposis multiplex congenita (fetal akinesia deformation sequence, FADS). *Pediatr Pathol Lab Med* 1995;15:617-37.
  - 11) Horslen SP, Quarrell OWJ, Tanner MS. Liver histology in the arthrogryposis multiplex congenita, renal dysfunction, and cholestasis (ARC) syndrome: report of three new cases and review. *J Med Genet* 1994;31:62-4.
-