

## 소아의 Triple A 증후군의 변형 1례

연세의대 소아과학교실, <sup>1</sup>포천중문의대 소아과학교실

한재혁 · 유지형 · 이창한<sup>1</sup> · 정기섭

### A Case of Triple A Syndrome

Jae Hyuk Han, M.D., Jee Hyung Yoo, M.D., Chang Han Lee, M.D.<sup>1</sup>  
and Ki Sup Chung, M.D.

Department of Pediatrics, Yonsei University College of Medicine, Seoul, Korea,  
<sup>1</sup>Department of Pediatrics, Pundang CHA Hospital, College of Medicine,  
Pochon CHA University, Sunnam, Korea

Achalasia is very uncommon in children, and cases accompanied with alacrima and adrenal insufficiency is even more uncommon. When these three disorders are seen altogether, it is called triple A syndrome. It is inherited in an autosomal recessive manner and has potentially life-threatening sequelae. So, pediatricians should always consider the possibility of triple A syndrome when seeing children with achalasia. Neurological abnormalities such as autonomic neuropathy, peripheral neuropathy, sensory impairment and mental retardation occasionally accompany. We report a 2-year-old girl who presented with repeated vomiting, short stature and alacrima. Diagnosis of achalasia was made after performing esophagogram and endoscopy and was confirmed with esophageal manometry. After pneumatic dilatation, she became asymptomatic. (*J Korean Pediatr Gastroenterol Nutr* 2000; 3: 188~194)

**Key Words:** Achalasia, Alacrima, Adrenal insufficiency

### 서 론

분문무이완증(achalasia)은 식도의 운동장애에 의한 질환으로 소아에서 흔히 구토, 반복적인 호흡기 감염, 성장장애 등을 일으킬 수 있다. 분문무이완

증과 함께 무루증, 부신기능 부전증, 자율신경계 기능이상, 말초신경 질환, 정신지체, 소뇌실조, 언어장애, 안신경 위축, 발달지연 등이 동반될 수 있는데, 특히 무루증(alacrima), 부신기능 부전증(adrenal insufficiency)이 동반될 경우 Triple A 증후군 또는 Allgrove 증후군이라고 한다<sup>1)</sup>. Triple A 증후군의 병인은 정확히 밝혀지지 않았으나 장내 신경총을 비롯한 신경계의 유전적인 진행성, 퇴행성 변화에 의한 것으로 알려져 있다<sup>2)</sup>. 무루증은 초기부터 발생되나 부신기능 부전증은 시간이 경과한 후

접수 : 2000년 9월 5일, 승인 : 2000년 9월 20일  
책임저자 : 정기섭, 120-752, 서울시 서대문구 신촌동 134  
연세대학교 의과대학 소아과학교실  
Tel: 02-361-5510, 5519, Fax: 02-393-9118

에 나타나므로 진단된 시점에 따라 발현되는 증상이 다른 여러 가지 변형이 있는 것으로 알려져 있다<sup>3)</sup>.

저자들은 반복되는 구토와 성장장애를 주소로 내원한 2세된 여아에서 Triple A 증후군의 변형을 경험하였기에 이에 보고하는 바이다.

증 례

환 아: 강○○, 2세, 여아

주 소: 1년 전부터의 구토와 성장장애

과거력 및 가족력: 내원 1년 전 배뇨곤란으로 본원에서 신경인성방광(neurogenic bladder)에 의한 수신증으로 진단받고 입원 치료받았다. 가족력상 특이한 유전 질환의 가족력은 없었다.

문진 소견: 구토, 기침, 객담, 발열 증세가 있었고 무루증 소견 보였다.

이학적 소견: 체중은 9 kg, 키는 78 cm로 모두 3 백분위수 미만이었으며, 언어의 발달 지연 및 지능저하 소견이 있었다. 양측 눈에 건조안 소견이 보였

으나, 피부에는 특이소견 보이지 않았고, 흉부, 복부 검진상 특이 소견은 없었다. 신경학적 검사상 의식, 지남력, 사지의 운동 및 감각은 정상이었다.

검사실 소견: 말초혈액 검사상 백혈구 9,400/mm<sup>3</sup>, 혈색소 10.3 g/dl, 적혈구용적치 30.8%, 혈소판 362,000/mm<sup>3</sup>이었고, 혈청 전해질 검사상 Na/K/Cl/tCO<sub>2</sub> 138/4.4/106/19 mEq/L로 정상소견을 보였

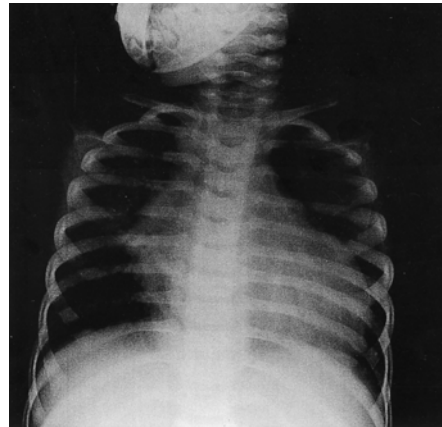


Fig. 2. Chest X-ray on admission. Aspiration pneumonia on right lung.



Fig. 1. Barium esophagogram. Dilated esophagus with narrowing of lower esophageal sphincter.

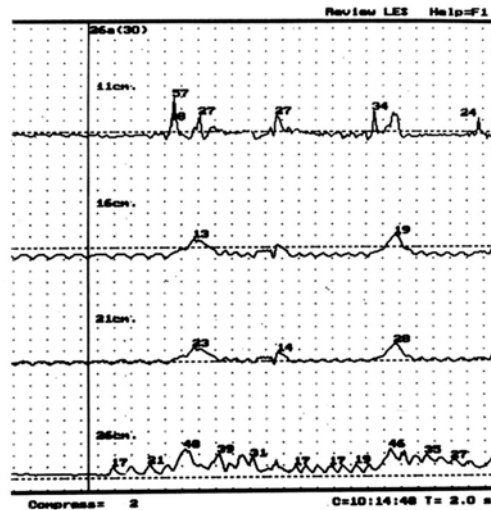


Fig. 3. Esophageal manometry. High basal pressure of LES and multiple simultaneous contractions of body.

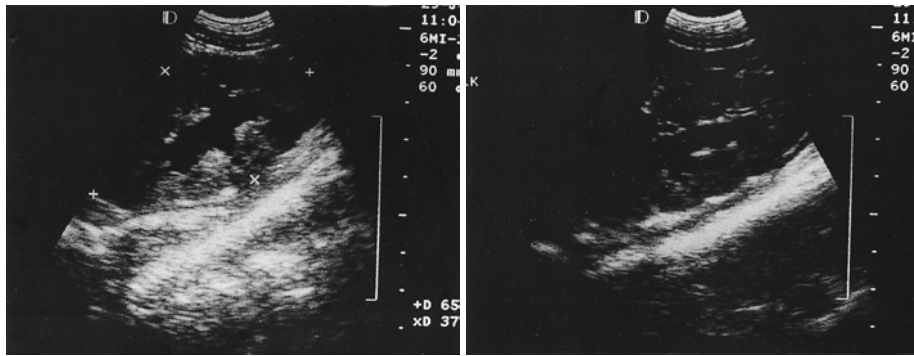


Fig. 4. Abdominal ultrasonography. Bilateral hydronephrosis.

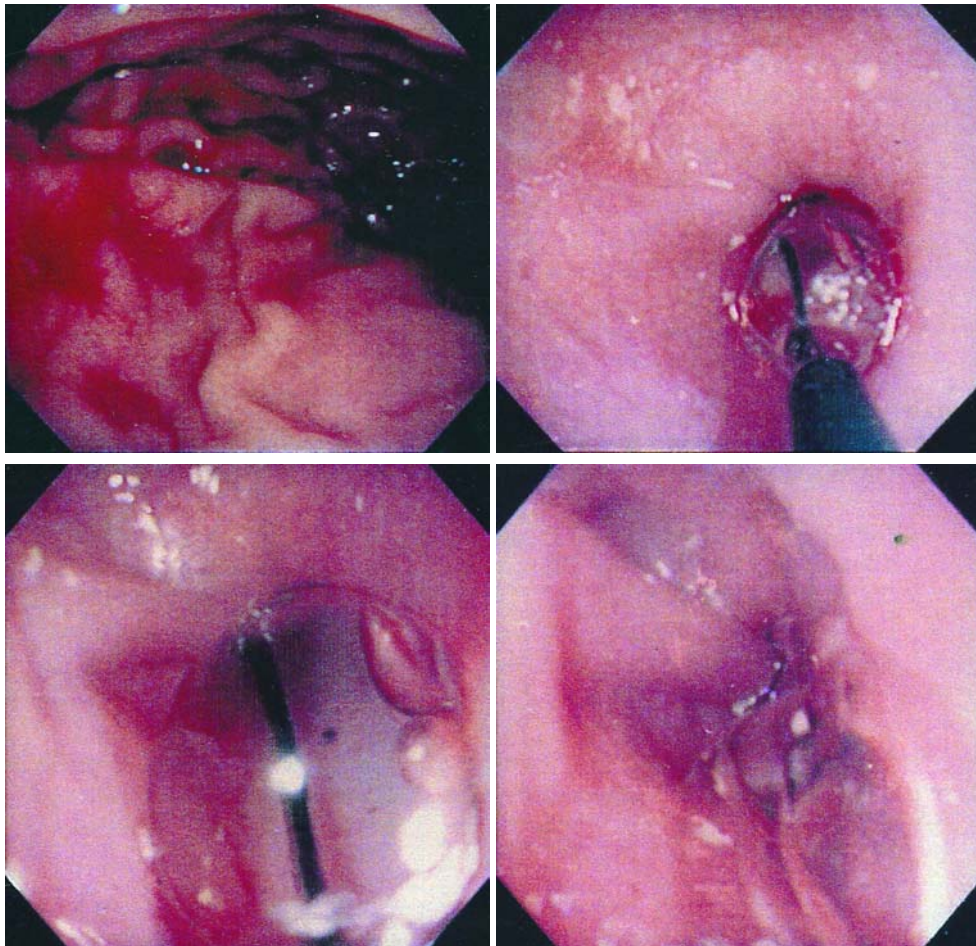


Fig. 5. Endoscopic bougienation.

다. 간기능 검사 및 소변 검사상 특이 소견이 없었다. 혈청 cortisol은 177 ng/ml (정상치 70~250 ng/ml)로 정상소견 보였다.

치료 및 경과: 입원 전 외래에서 시행한 상부 위장관 조영술상 분문무이완증이 의심되었으나(Fig. 1), 입원 후 반복되는 구토에 의한 흡인성 폐렴(Fig. 2)으로 더 이상 검사하지 못하다가 폐렴이 호전된 후 제 15 병일째 시행한 식도내압 검사에서 하부 식도괄약근의 기저압 상승 소견이 보여 분문무이완증으로 확진하였다(Fig. 3). 무루증 소견도 보였지만 Schirmer 검사는 환자의 협조가 힘들어 시행하지 못했다. 신경인성방광의 과거력이 있어 시행한 복부 초음파 검사상에서 양측성 수신증 소견 관찰되었으나(Fig. 4) 특별한 증상이 없어 추적 관찰하기로 하였다. 제 23 병일째 내시경적 확장술을 시행하여 분문부의 협착 부위를 넓혔고(Fig. 5) 이후 증세 소실되어 외래 추적관찰 중이다.

## 고 찰

Triple A 증후군이란 분문무이완증 외에 무루증(Alacrima), 부신기능 부전증(Adrenal insufficiency)의 세가지 특징적인 증상을 나타내는 상염색체 열성 유전질환으로, 1978년 Allgrove 등<sup>1)</sup>에 의해 처음 기술되어 Allgrove 증후군이라고도 한다. 광범위한 연구는 1993년 Grant 등<sup>4)</sup>이 구토, 연하곤란, 연하장애 등을 주소로 입원한 20명의 환자를 대상으로 조사한 결과 초기에는 분문무이완증으로 진단되는 경우가 많았으나, 후에 Triple A 증후군으로 확진되었다고 하였다. 이 질환은 현재까지 70례 이상 보고 되었다<sup>5,6)</sup>.

원인은 아직 잘 알려져 있지 않으나, 염색체 12번(cytogenetic band 12q13)에 이상이 있는 것으로 알려져 있다<sup>7)</sup>. Stratakis 등<sup>8)</sup>은 유럽 선조 혈족을 토대로 조사한 결과 18명의 푸에르토리코 인종에서 Triple A 증후군을 일으키는 염색체 12q13좌에 위치한 다형인자(polymorphic marker)를 분리하였고, 유전인자들은 keratin protein과 transcription factor 등의 code를 포함하고 있다고 하였다. Weber 등<sup>9)</sup>

의 보고에 의하면 역시 염색체 12q13좌에 이상이 있는데 이것은 type II keratin 유전자군 근처에서 발견되며, 아마도 손과 발바닥의 각질화 현상에 연관되어 있는 것으로 추측되고, 유전인자는 SCN8A와 HOXC gene을 포함하고 있다고 하였다.

임상양상은 출생 후 10년 이내인 소아기에 증상이 발현된다. 환아는 성장지연, 부신 발증(adrenal crisis) 및 심각한 저혈당증에 의해 급사할 수 있으며, 생존을 위협하는 합병증이 생길 수도 있으므로 분문무이완증 환아를 보면 Triple A 증후군을 한번 생각해 보아야 한다. 또한 Verma 등<sup>9)</sup>은 최근에는 성인에게도 다양한 형태의 Triple A 증후군이 나타나므로 주의를 기울여야 한다고 하였다. Triple A 증후군의 특징적인 첫째 소견은 분문무이완증에 의한 연하장애로서 구토, 발육장애, 체중감소, 흉골하 동통, 빈혈 등이 나타나며, 잦은 구토에 의한 폐렴, 천식 등의 호흡기 증상이 동반되기도 한다. 주로 사춘기나 성인에서 10,000명당 1명꼴로 나타나지만, 4세 이하의 소아에서는 전 환자의 5% 이하에서 발견된다고 한다<sup>10)</sup>. 본 증례에서도 환아는 반복되는 구토와 호흡기 증상을 주소로 내원하여 분문무이완증으로 진단 받았으며 흡인성 폐렴이 합병되어 있었다. 둘째 소견은 무루증으로서 Mullaney 등<sup>11)</sup>의 보고에 의하면 분문무이완증과 더불어 건조안이 나타나는데, 무루증에 의한 건조안은 진행성, 퇴행성 신경질환으로 나이가 들수록 더욱 심해져 keratopathy가 오게 된다고 하였다. 본 증례에서도 환아는 어려서부터 눈물이 잘 나오지 않는 증상이 있었다. 셋째 소견은 부신기능 부전증의 초기 증상으로 쇠약감, 피로, 식욕부진, 체중감소, 색소침착 등이 나타나고, 복통, 구토, 설사 등의 소화기 증상이 함께 나타날 수 있다. 또한 저혈압, 탈수에 의한 쇼크와 저혈당증에 의한 경련 등이 나타날 수 있으며, 상처나 감염에 의해 부신 발증이 생길 수 있다. ACTH 내성 증후군의 양상을 보이는 부신기능 부전으로 인해 증가된 ACTH는 melanocortin을 자극하여 색소침착을 일으킬 수 있다<sup>7,12)</sup>. Tsigos 등<sup>13)</sup>의 보고에 의하면 Triple A 증후군에서는 ACTH 수용체 유전자는 모두 정상으로 후수용

체(post-receptor) 결함이나 다른 developmental defect를 고려해 볼 필요가 있다고 하였다. 2세에서 8세 사이의 소아에서 cortisol 결핍으로 심각한 저혈당이 올 수 있는데, 이것은 선천성이 아니고 나이가 들면서 발현되는 것으로 알려져 있다<sup>14</sup>). 본 증례에서 환아는 호르몬 검사상 정상 소견을 보였지만 향후 지속적인 추적 관찰을 해야 하겠다.

분문무이완증의 진단은 식도 조영술상 식도 하부 괄약근의 연동운동 결여와 동시에 이완장애로 식도에 폐쇄를 일으켜 상부 식도가 확장되고 분문부가 협착된 소견이 보이면 진단된다. 또한 식도내압을 측정하여 식도 하부 괄약근의 압력이 정상보다 2배 이상 높고 연하 시 완전히 이완되지 않으며 식도의 정상 연동운동이 없으면 확진할 수 있다<sup>10</sup>). 무루증의 진단은 brain CT나 orbit CT에서 크기가 작고 위축된 눈물샘을 보이며, Schirmer test상 눈물 분비가 전혀 없을 때 진단할 수 있다. 눈물샘 조직을 생검하여 전자현미경으로 관찰하면 acinar cell의 분비 과립이 없어지는 소견을 보이는데 이것은 눈물샘에서 분비를 일으키는 신경조직의 퇴행성변화를 의미한다<sup>11</sup>). 부신기능 부전증의 진단은 저나트륨혈증, 고칼륨혈증이 나타나고, 혈청 cortisol 저하, ACTH 증가, 저혈당 소견 등이 나타나면 진단된다.

분문무이완증의 약물 치료로는 nitrates 제제인 isosorbide dinitrate나 칼슘통로 억제제인 nifedipine을 사용하여 식도 하부 괄약근을 일시적으로 이완시킬 수 있다. 또한 Hurwitz 등<sup>15</sup>)은 식도 하부 괄약근내로 보툴리누스 독소(botulinum toxin)를 주입함으로써 증상의 완화를 6개월 정도 유지시킬 수 있어 수술을 하기 힘든 환아에게 효과적으로 사용할 수 있다고 하였다. 수술 치료로는 분문식도부의 근육을 절개하는 Heller 수술(esophagomyotomy) 등의 근치술이 있고<sup>10</sup>, 최근에는 Aujesky 등<sup>16</sup>)이 laparoscopic esophago-cardiomyotomy로 17명의 환자를 치료하는데 성공하였으며 특히 질병의 초기에 유용한 시술임을 보고하였다. Rajput 등<sup>17</sup>)은 식도 하부 괄약근을 반복 확장(pneumatic dilatation)함으로써 효과를 보았는데, 확장술 1주 후 식도 하부 괄약근

의 기저 압력이 10 mmHg 이하이고 잔류 압력이 6 mmHg 미만이면 추적검사 결과 무증상으로 계속 지낼 수 있다고 하였다. 반복 확장술은 현재 대부분의 의사들이 1차로 선택하는 치료법이지만 단점으로 천공의 위험을 들 수 있다<sup>18</sup>). 저자들도 본 환아에게 반복 확장술을 시행하였으며, 이후 특별한 문제없이 잘 지내고 있다. 무루증의 치료는 punctual occlusion이 도움이 되며, 부신 기능부전은 수액 공급과 결핍된 호르몬을 투여할 수밖에 없다.

Gazarian 등<sup>19</sup>)이 주장한 “4A” 증후군에선 신경학적 이상이 추가되는데, 실제로 자율신경계 기능이상, 말초 신경질환, 안신경 위축, 언어장애, 성장장애, 정신지체, 발달지연, 소뇌실조, Hyperreflexia 등의 다양한 신경학적 이상이 동반되는 것으로 알려져 있다. 흥미로운 것은 Triple A 증후군에서는 심혈관계의 자율신경계에도 이상을 일으켜 심박동수가 감소하거나 기립성 저혈압이 올 수 있는 반면<sup>20</sup>, 1차성 분문무이완증(primary achalasia)에서는 심혈관계의 자율신경계에 이상이 오지 않는다는 것이다. Rinaldi 등<sup>21</sup>)은 19명의 1차성 분문무이완증 환자를 대상으로 head-up tilt test, valsalva maneuver, deep breathing test를 시행한 결과 환자군과 대조군 사이에 수축기 및 확장기 혈압, 심전도, tachogram, plethysmogram 등에 큰 차이가 없었으며, 교감 신경과 부교감 신경 기능검사 및 심박동수에도 큰 차이가 없는 것으로 나타나 1차성 분문무이완증 환자에서는 소화기 이상에만 국한될 뿐 심혈관계의 자율신경 기능이상은 오지 않는다고 하였다. 결국 Triple A 증후군은 1차성 분문무이완증과는 완전히 다른 개념의 multisystem 장애로 이해해야 하며 이외에도 여러 가지 다양한 증상이 발현될 수 있음을 주목해야 한다. Cesur 등<sup>22</sup>)은 4A 증상 외에 낭포성 섬유증과 유사한 증상을 나타내는 3세된 남아를 보고하였고, Ozgen 등<sup>23</sup>)은 osteoporosis를 동반한 증례를 보고하였으며, Zeharia 등<sup>24</sup>)은 brain의 periventricular heterotopias를 동반한 증례를 보고하였다. 본 증례도 신경인성방광으로 인한 수신증이 동반된 변형된 Triple A 증후군이라 할 수 있겠다. 이와 같이 Triple A 증후군이 분문무이완증, 무루

증, 부신기능 부전증, 그리고 신경장애 등 다양한 질환으로 나타나게 되는 기전에 대하여 Zeharia 등<sup>24)</sup>은 태생기의 비정상적 신경세포 유주(abnormal neuronal migration)로 인하여 인접 유전자 증후군(contiguous gene syndrome)이 발생되기 때문이라고 하였다. 즉, 출생전이나 후에 신경 유주의 장애가 원인이 되어 인접한 유전자가 소실되거나 결함을 일으켜 다양한 질환이 생겨난다는 다발성 장기 질환으로 이해해야 한다는 것이다. 향후 이러한 관점에서 유전자 연구가 더욱 활발히 진행될 것으로 생각된다.

Triple A 증후군은 진단이 늦어질 경우 반복되는 흡인에 의한 심각한 폐질환 등으로 상태가 악화될 수 있기 때문에 합병증을 줄이기 위해서는 조기진단과 적절한 치료가 필요하며, 향후 유전자 치료에 대한 연구가 필요할 것으로 생각된다.

## 요 약

반복되는 구토로 인한 폐렴 증세로 내원하여 분문무이완증, 무루증, 신경인성방광 등의 소견을 보여 Triple A 증후군으로 진단받고, 식도하부 괄약근의 반복 확장술(pneumatic dilatation)로 증상이 소실된 환자 1례를 경험하였기에 이에 보고하는 바이다.

## 참 고 문 헌

- 1) Allgrove J, Clayden GS, Grant DB, Macaulay JC. Familial glucocorticoid deficiency with achalasia of the cardia and deficient tear production. *Lancet* 1978; 1:1284-6.
- 2) Kasirga E, Ozkinay F, Tutuncuoglu S. Four siblings with achalasia, alacrima and neurological abnormalities in a consanguineous family. *Clin Genet* 1996; 49(6):296-9.
- 3) Chavez M, Moreno C, Perez A, Garcia F. Allgrove syndrome: report of a case. *Rev Gastroenterol Peru* 1996;16(2):153-7.
- 4) Grant DB, Barnes ND, Dumic M, Ginalska-Malinska M, Milla PJ, Petrykowski WV, et al. Neurological and adrenal dysfunction in the adrenal insufficiency/alacrima/achalasia (3A) syndrome. *Arch Dis Child* 1993;68(6):779-82.
- 5) Garcia-Compean D, Ramon MH, Villegas-Gonzalez MJ, Montes JG, Quintanilla F, Gonzalez JA. Achalasia, alacrima without adrenal insufficiency with peripheral and autonomic neurological dysfunction. *Rev Gastroenterol Mex* 1998;63(1):33-6.
- 6) Weber A, Wienker TF, Jung M, Easton D, Dean HJ, Heinrichs C, Reis A, Clark AJ. Linkage of the gene for the triple A syndrome to chromosome 12q13 near the type II keratin gene cluster. *Hum Mol Genet* 1996; 5(12):2061-6.
- 7) Huebner A, Elias LL, Clark AJ. ACTH resistance syndromes. *J Pediatr Endocrinol Metab* 1999;12:277-93.
- 8) Stratakis CA, Lin JP, Pras E, Rennert OM. Segregation of Allgrove syndrome in Puerto Rican kindreds with chromosome 12(12q13) polymorphic marker. *Proc Assoc Am Physicians* 1997;109(5):478-82.
- 9) Verma S, Brown S, Dakkak M, Bennett JR. Association of adult achalasia and alacrima. *Dig Dis Sci* 1999;44(5):876-8.
- 10) John JH. Achalasia. In: Richard EB, Robert MK, Ann MA, editors. *Nelson Textbook of Pediatrics*. 15th ed. Philadelphia: WB Saunders Co, 1996;1054.
- 11) Mullaney PB, Weatherhead R, Millar L, Ayyash II, Ayberk H. Keratoconjunctivitis sicca associated with achalasia of the cardia, adrenocortical insufficiency, and lacrimal gland degeneration. *Ophthalmology* 1998; 105(4):643-50.
- 12) Tsigos C. Isolated glucocorticoid deficiency and ACTH receptor mutations. *Arch Med Res* 1999;30(6):475-80.
- 13) Tsigos C, Arai K, Latronico AC, DiGeorge AM, Rapaport R. A novel mutation of the ACTH receptor gene in a family with the syndrome of IGD, but no ACTH receptor abnormalities in two families with the triple A syndrome. *J Clin Endocrinol Metab* 1995;80(7):2186-9.
- 14) Moore PS, Couch RM, Perry YS, Shuckett EP, Winter JS. Allgrove syndrome: an autosomal recessive syndrome of ACTH insensitivity, achalasia and alacrima. *Clin Endocrinol* 1991;34(2):107-14.
- 15) Hurwitz M, Bahar RJ, Ament ME, Tolia V. Evaluation of the use of botulinum toxin in children with achalasia. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2000;30(5):509-14.
- 16) Aujesky R, Neoral C, Kral V, Kojecky Z. Treatment

- of esophageal achalasia. *Rozhl Chir* 2000;79(3):99-101.
- 17) Rajput S, Nandwani SK, Phadke AY, Bhandarkar PV, Abraham P, Tilve GH. Predictors of response to pneumatic dilatation in achalasia cardia. *Indian J Gastroenterol* 2000;19(3):126-9.
- 18) Hoogerwerf WA, Pasricha PJ. Achalasia: treatment options revisited. *Can J Gastroenterol* 2000;14(5):406-9.
- 19) Gazarian M, Cowell CT, Bonney M, Grigor WG. The "4A" syndrome: adrenocortical insufficiency associated with achalasia, alacrima, autonomic and other neurological abnormalities. *Eur J Pediatr* 1995;154(1):18-23.
- 20) Chu ML, Berlin D, Axelrod FB. Allgrove syndrome: documenting cholinergic dysfunction by autonomic test. *J Pediatr* 1996;129(1):156-9.
- 21) Rinaldi R, Cortelli P, Di Simone MP. Cardiovascular autonomic function in patients with primary achalasia. *Dig Dis Sci* 2000;45(4):825-9.
- 22) Cesur Y, Bereket A, Anadol D. Triple A syndrome mimicking cystic fibrosis. *J Pediatr Endocrinol Metab* 2000;13(3):329-31.
- 23) Ozgen AG, Ercan E, Ozutemiz O, Hamulu F, Bayraktar F. The 4A syndrome association with osteoporosis. *Endocr J* 1999;46(1):227-30.
- 24) Zeharia A, Shuper A, Mimouni M, Kornreich L, Rachmel A. Periventricular brain heteropias in a child with Allgrove syndrome. *J Child Neurol* 1999;14(5):331-4.
-