

Loeys-Dietz 증후군으로 진단된 젊은 여자 환자의 상행 대동맥 파열: 국내 첫 번째 증례 보고

김환욱* · 이택연** · 문덕환** · 주석중** · 정철현** · 이재원**

Ascending Aortic Rupture in a Young Woman with Loeys-Dietz Syndrome: The First Case Report in Korea

Hwan Wook Kim, M.D.*, Taek Yeon Lee, M.D.**, Duk Hwan Moon, M.D.**, Suk Jung Choo, M.D.**,
Cheol Hyun Chung, M.D.**, Jae Won Lee, M.D.**

Characterized by unique phenotypic features such as aortic aneurysm/dissection, hypertelorism, bifid uvula/cleft palate and generalized tortuosity in the arterial system, Loeys-Dietz syndrome is a newly described aggressive connective tissue disorder associated with mutation in the gene encoding transforming growth factor- β receptor type I or type II. Some phenotypic manifestations of Loeys-Dietz syndrome overlap with those of Marfan syndrome or Ehlers-Danlos syndrome type IV. However, due to its more malignant pathophysiologic nature, physicians should be alert to Loeys-Dietz syndrome. High suspicion, early diagnosis, preventive surgery and serial imaging assessments are warranted for optimal management of Loeys-Dietz syndrome. We present here a case of a young patient with Loeys-Dietz syndrome who had aortic rupture, bifid uvula and hypertelorism. We also present a review of the medical literature.

(Korean J Thorac Cardiovasc Surg 2009;42:639-644)

Key words: 1. Aorta, surgery
2. Aorta, abnormalities
3. Rupture

증례

17세 여자환자가 지역병원에서 진단된 상행 대동맥 확장증 및 경도의 심낭삼출액을 주소로 내원하였다. 과거력상 특이소견은 없었으나, 내원 2일 전에 갑작스런 흉부 통증과 동반된 시력 및 하지 근력 저하 현상이 발생하였으나 스스로 회복되었다고 한다.

환자는 165 cm, 57 kg의 체격을 가졌으며, 두눈먼거리증(hypertelorism), 광대뼈 저형성증(malar hypoplasia), 그리고 목젓갈림증(bifid uvula)의 외형적 안면부 소견을 나타내었다(Fig. 1). 상지 말단부는 거미가락증(arachnodactyly)과 관



Fig. 1. Characteristic feature of patient with Loeys-Dietz syndrome: hypertelorism, malar flattening or hypoplasia.

*가톨릭대학교 의과대학 서울성모병원 흉부외과학교실

Department of Thoracic and Cardiovascular Surgery, Seoul St. Mary's Hospital, The Catholic University of Korea

**울산대학교 의과대학 서울아산병원 흉부외과교실

Department of Thoracic and Cardiovascular Surgery, Asan Medical Center, University of Ulsan College of Medicine

논문접수일 : 2009년 5월 4일, 논문수정일 : 2009년 5월 20일, 심사통과일 : 2009년 6월 5일

책임저자 : 이택연 (138-736) 서울시 송파구 풍납2동 388-1, 서울아산병원 흉부외과

(Tel) 02-3010-3580, (Fax) 02-3010-6966, E-mail: yty6635@gmail.com

본 논문의 저작권 및 전자매체의 지적소유권은 대한흉부외과학회에 있다.

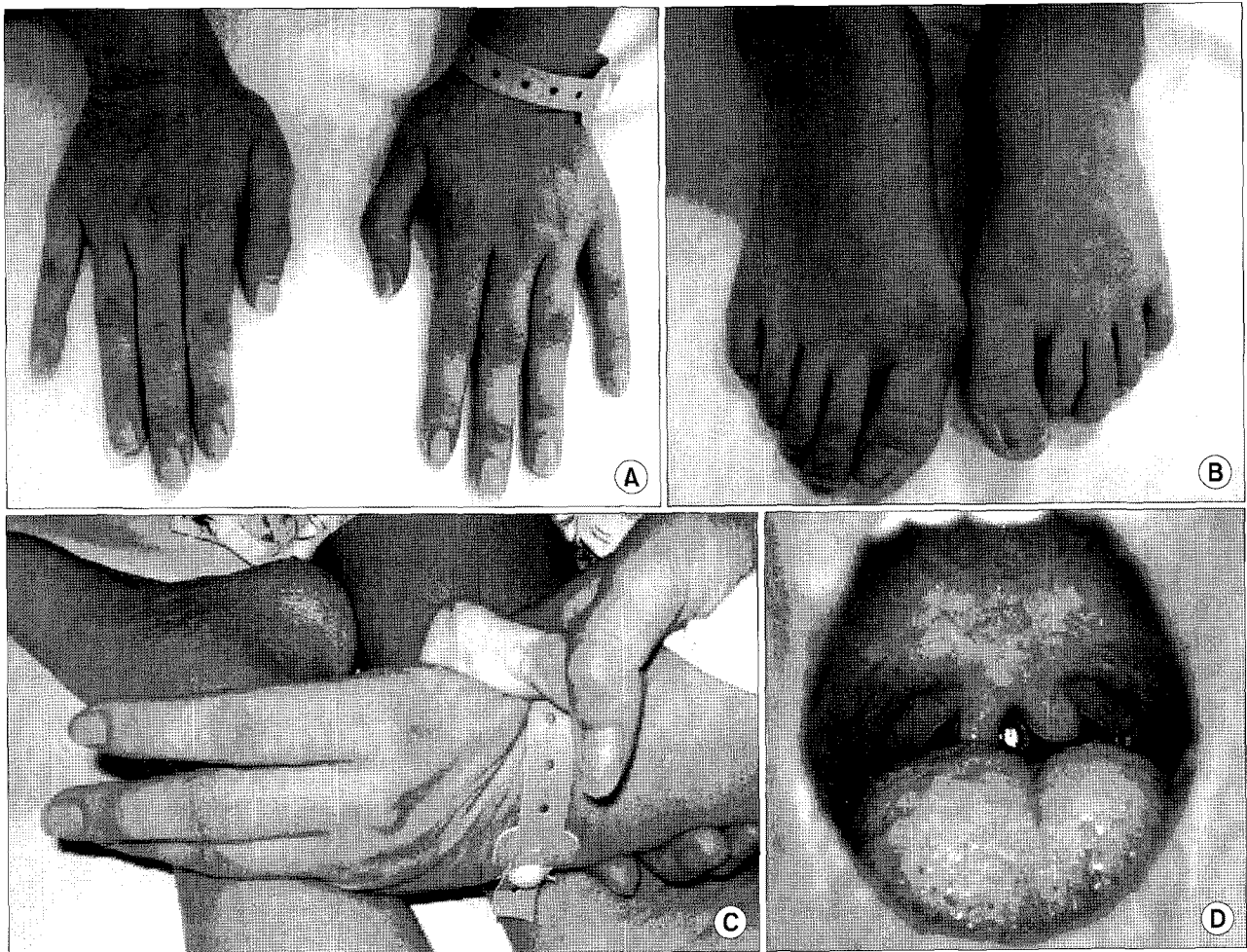


Fig. 2. Characteristic feature of patient with Loeys-Dietz syndrome: arachnodactyly (A), camptodactyly on foot (B), joint laxity on hand (C), and bifid uvula (D).

절 이완증(joint laxity)을 가지고 있었으며, 하지 말단부는 가락굽증(camptodactyly)이 의심되었다(Fig. 2).

일반혈액검사, 심전도 결과는 모두 정상이었다. 본원에서 시행한 단순흉부촬영상 심장비대(cardiomegaly)를 의심할 수 있었으며, 경흉부 심초음파 및 흉부 전산화단층 검사에서 발살바동(sinus of Valsalva) 직경은 45 mm로 증가 소견을 보였으나, 상행 대동맥 직경은 30 mm로 비교적 크지 않았다. 또한, 이로 인한 대동맥 판막 역류증은 경도(mild)였으며, 심낭삼출액의 증가는 관찰되지 않았다(Fig. 3). 신체활동력정도도 정상이었으며, 상기 검사상 혈관속막 파열(intimal tear)의 소견 보이지 않아 내과적 치료를 계획하였다. 그러나, 환자는 간간히 흉부통증을 호소하였으며, 재원 3일째 갑작스런 혈압 저하 양상이 나타나 파열, 심장 눌림증(cardiac tamponade) 등의 합병증을 동반한 급성 대

동맥증(acute aortic syndrome) 의심 하에 응급수술 시행하였다.

우선, 정중흉골절개를 시행하고 심낭속 약 300 mL 정도의 출혈을 흡입한 후 대동맥 근부를 포함한 상행대동맥을 살펴보았다. 상행 대동맥의 원위부는 정상이었으나 sino-tubular junction 직상방에 변색된 부위를 확인할 수 있었다. 원위부 상행 대동맥과 우심방에 삽관하여 체외순환을 실시한 후, 후향적 뇌관류(retrograde brain perfusion)를 하면서 심도의 저체온 순환정지(deep hypothermic circulatory arrest)를 유도한 후 대동맥을 절개하였다. 상행 대동맥 후측벽에 2 cm 정도의 혈관 파열이 관찰되었고, 파열부위는 우폐 주동맥(right main pulmonary artery)이 압박(counter-compression)하고 있어 대동맥 파열의 진행을 억제하고 있었다(Fig. 4). 한편, 대동맥 판막은 3엽(tricuspid)이었으며,

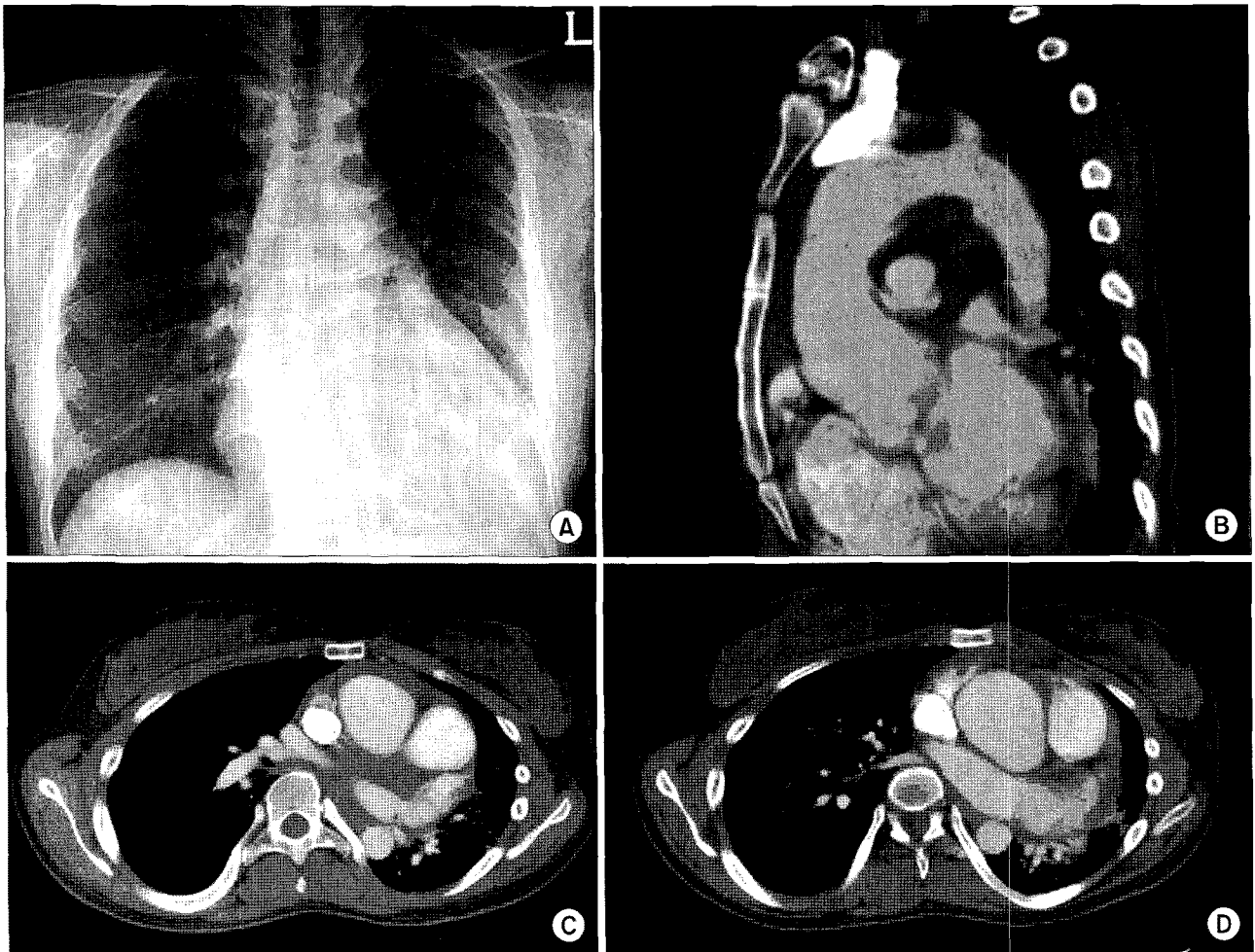


Fig. 3. Preoperative plain X-ray showed mild cardiomegaly. And computed tomographic images demonstrated the maximal diameter of the sinus of Valsalva and the ascending aorta to be 45 mm, 30 mm, respectively.

대동맥 근부 형태는 약간 커져 있었으나 수술적 치료를 필요로 하지는 않았다. 환자는 대동맥 판막 다시결기술(resuspension) 및 26 mm 인조혈관을 이용한 상행 대동맥 치환술을 받았으며, 이후 특별한 합병증 없이 수술 제7일째 퇴원하였다. 대동맥 조직검사상 심한 점액성 퇴행(severe myxoid degeneration) 소견이 나타났으며, fibrillin-1 유전자(FBN1 gene)와 type I 또는 type II transforming growth factor- β receptor 유전자(TGFBR1/TGFBR2 gene) 검사를 같이 시행하여 TGFBR2 유전자의 변이를 확인하였다.

고 찰

Loeys, Dietz 등은 2005년 처음으로 심혈관계 기형, 두개

안면부 기형, 신경인지능력 장애 및 근골격계 이상 등을 나타내는 상염색체 우성(autosomal dominant) 결체 조직 질환, 즉 Loeys-Dietz syndrome (LDS)을 기술하며, 발병 원인이 type I 또는 type II transforming growth factor- β receptor 유전자(TGFBR1/TGFBR2 gene) 변이임을 발견하였다[1]. 이 유전자의 변이는 혈관벽 TGF- β receptor를 통한 cytokine TGF- β 의 신호전달(signaling)을 항진시켜 아교질(collagen)의 과다생산, 탄력소(elastin)의 감소 및 탄력 섬유질(elastic fiber)의 부정렬(disarray) 등을 초래하며, 이러한 결체 조직의 변성이 LDS의 독특한 표현형(phenotype)을 유발시키는 것으로 추정되고 있다[2].

LDS의 동반 기형에 대해 자세히 살펴보면, 우선, 심혈관계 기형으로는 대동맥 동맥류 및 박리증, 동맥혈관계의 전반적인 이상 과다 비틀림(tortuosity) 등이 가장 흔한 소



Fig. 4. Intraoperative photograph showed that 2 cm long, linear rupture (arrow) trasversed by forcep, which was located on the posterior wall of the ascending aorta.

전이며, 그의 기형으로 폐동맥 동맥류, 이엽성 대동맥 판막, 동맥관 개존, 뇌혈관 동맥류 등이 있다. 또한, 독특한 두개안면부 이상을 동반하는데, 두눈먼거리증, 입천장갈림증(cleft palate), 목젓갈림증 등이 가장 흔한 기형이며, 그의 광대뼈 저형성증, 머리뼈조기붙음증(craniosynostosis), 청색공막(blue sclera) 등도 발견할 수 있다. 신경인지능력 장애로는 경질막 확장(Dural ectasia)이 가장 빈번히 관찰되며, 그의 Chiari malformation, 발달 장애 및 뇌수종 등이 나타날 수 있으며, 마지막으로 근골격계 이상으로 거미가락증, 관절 연화증, 척추옆굽음증(scoliosis), 가슴 변형(pectus deformity), 가락굽증 및 경추 불안정(cervical instability) 등이 있다[3]. 이 중, 가장 빈번한 이상소견인, 두눈먼거리증, 입천장갈림증/목젓갈림증, 그리고 동맥혈관계의 과다 비틀림/동맥류 등은 LDS의 3징후(triad)라 칭한다[2].

LDS는 Marfan 증후군 및 Vascular Ehlers-Danlos 증후군(Ehler-Danlos syndrome type IV)과 같이 상염색체 우성 질환이며 비슷한 표현형을 공유하지만, 이들 질환과 구별되는 독특한 표현형을 가지고 있으며, 유전자형(genotype)도 다르다. 먼저 Marfan 증후군과의 차이점을 알아보면, 본래 정상적 fibrillin-1은 cytokine TGF- β 의 활성화를 억제시키는 역할을 하는데, 이 질환의 병태생리학은 fibrillin-1 유전자(FBN1 gene) 변이로 인하여 정상 fibrillin-1이 충분하지 못하여 cytokine TGF- β 의 활성화 억제가 이루어 지지

않아 TGF- β 의 신호전달이 항진된 것이다[4]. 따라서, Marfan 증후군 역시 fibrillin-1 유전자 변이로 인한 항진된 TGF- β 의 신호전달을 통한 동맥 중간막층(media layer)에 탄력 섬유질의 부정렬 초래를 병태생리학적 기전으로 한다는 점은 LDS의 병태생리학적 기전과 동일하다. 그러나, LDS는 TGF- β 의 활성화를 억제시키는 fibrillin-1은 정상이고 TGF- β receptor의 이상, 즉 수용체 단계의 비정상적으로 나타나는 질환인 반면, Marfan 증후군은 TGF- β receptor는 정상이나, 수용체 이전 단계, 즉 TGF- β 활성화/비활성화 통제의 붕괴로 나타나는 질환이라는 점이 서로 다르다. 표현형에서도 두 질환의 차이가 나타나는데, 주로 상행 대동맥, 특히 대동맥근부에 병변이 국한되는 Marfan 증후군과 달리 LDS는 전반적으로 동맥혈관계 병변을 보인다는 점이다. 뿐만 아니라, LDS의 가장 흔한 소견인 두눈먼거리증, 입천장갈림증/목젓갈림증, 동맥혈관계의 과다 비틀림 등은 Marfan 증후군에서는 발견되지 않으며, 이와 달리 Marfan 증후군의 약 50%에서 나타나는 수정체 편위(ectopia lentis) 등의 안구 병변 소견은 오히려 LDS에서는 발견되지 않는다[1]. 또한, LDS에서 대동맥류의 박리화 진행이 Marfan 증후군과 달리 이른 나이에 시작되며, 작은 반경 혹은 정상 반경을 가진 대동맥에서도 나타난다[5]. 이점은 수술을 계획 및 실행하는 외과의에게 주의를 요하는 가장 주목할만한 차이로 할 수 있다.

Vascular Ehlers-Danlos 증후군(Ehlers-Danlos syndrome type IV)은 COL3A1 유전자 변이로 인한 type III 아교질 결핍으로 나타나는 질환으로, LDS와 비슷한 표현형을 동반하나, 혈관 조직의 탄력성이 현저히 적어 수술적 치료가 쉽지 않다. 연약한 혈관 조직으로 인하여 수술 중 혹은 직후 치명적 합병증 발생률이 높아(약 45%), 예방적 수술 보다는 생명의 위협을 주는 혈관 출혈 발생 혹은, 임박한 혈관 파열시 수술을 시행함을 원칙으로 한다[6]. 그러나, LDS은 혈관질환의 경과가 공격적이어서 병변이 전신적, 다발적으로 진행되거나 혈관 조직 자체는 연약하지 않다. 따라서, 수술 중 혹은 직후 치명적 합병증 발생률이 5% 미만으로 보고 되고 있고[2], 외과외가 예방적 수술을 용이하게 시행할 수 있다는 점이 vascular Ehlers-Danlos 증후군과 구별된다.

LDS은 두개안면부 기형 유무에 따라 I형과 II형으로 구분한다. I형은 두개안면부 기형 특히, 두눈먼거리증, 목젓갈림증 또는 입천장갈림증을 동반한 경우로 본 증례가 해당되며, II형은 두개안면부 기형을 동반하지 않는 경우로 vascular Ehlers-Danlos 증후군과 연관된 증상, 즉, 내장 파열(visceral rupture), 자색반 형성(easy bruising), 관절 연화증, 투명한 피부(translucent skin), 흉터 위축(atropic scar) 그리고 velvety 피부 등의 일부 소견을 나타내나, type III 아교질 합성의 장애가 없는 경우를 말한다[2]. 특히하게도, 두개안면부 기형 정도가 심할수록 심혈관계 사고가 더 어린 나이에 발생되어, I형이 II형 보다 평균 사망 시점이 더 어리고, 수술 시행 시점도 더 빠르다. 그러나, 수술 직후 치명적 합병증 발생률은 I형이 II형 보다 적어, 이는 II형 보다 I형의 혈관 병변이 빠르게 진행됨을 의미하나, 조기 수술도 역시 용이하다는 것을 나타낸다[2]. 위에서 기술한 바와 같이, LDS에서 대동맥 박리 발생은 Marfan 증후군에 서와 달리, 비록 대동맥 크기가 정상일지라도 발생되며, 대동맥 박리 발생 시점도 비교적 어린 소아(children)에서도 흔히 나타나기 때문에, 혈관 수술의 적응증으로 Marfan 증후군보다 LDS에서 보다 완화된 기준이 제시된다. 그 예로, 소아는 대동맥 근부의 최대 직경의 Z score (Z score란 특정 연령 혹은 신체 크기에 따라 정규분포를 보이는 측정치를 평균이 0이고 분산이 1인 표준정규분포로 전환하는 통계학적 기술방법으로, 1 초과시 상위 15.9%, 2 초과시 상위 2.3%, 그리고 3 초과시 상위 0.1%에 해당함을 의미) 가 3을 초과하거나, 증가 속도가 0.5 cm/yr를 넘는 경우, 혹은 대동맥관막 고리(annulus) 직경이 18 mm 이상인 경우, 성장을 고려하여 충분한 크기의 인조혈관을 사용하

여 가급적 자연관막을 보존하는 술식을 시행한다. 성인의 경우, 대동맥 근부의 최대 직경이 4 cm를 초과하거나, 하행 흉부 대동맥 최대 직경이 5 cm를 초과할때, 혹은 복부 대동맥 최대 직경이 4 cm를 초과하거나, 발생 부위에 상관없이 증가 속도가 0.5 cm/yr가 넘는 경우 수술의 적응증이 된다[5]. 한편, 여성의 LDS경우, 임신과 관련하여 자궁 파열, 혈관 파열로 인한 자궁 출혈, 그리고 임신기간 중 대동맥 박리 등이 높은 비율로 발생되기 때문에[2] 가임기 여성환자의 임신 계획시 각별한 주의가 요구된다.

본 증례는 국내에서 처음 보고되는 LDS 환자로, 젊은 나이의 환자에서 대동맥 동맥류 혹은 박리 발생과 함께 이 질환만의 독특한 표현형 즉, 입천장갈림증/목젓갈림증, 동맥혈관계의 전반적인 이상 과다 비틀림(tortuosity) 등의 소견이 동반되는 경우, 외과외는 대동맥 수술에 그칠 것이 아니라 LDS를 확진하기 위한 유전자 검사를 시행하고, LDS로 진단된 경우에는 술 후 정기적인 전신 혈관 검사를 지속적으로 시행하여 타 동맥 혈관의 병변의 발생이나 진행을 감시해야 할 것이다.

LDS는 생존 중위수(Median survival)가 37세이고, 흉부 대동맥 박리(67%), 복부 대동맥 박리(22%) 등이 주된 사망 요인인 다양한 부위의 동맥 병변을 동반하는 악성 대동맥 혈관 유전 질환이다[2]. 따라서, LDS 환자는 주기적으로 전신 자기공명 혈관조영술(MR angiography)을 시행하여 잠재된 혈관 병변 발생을 관찰하고, 대동맥 근부 혹은 상행 대동맥 확장 소견 발견시 β -차단제, Angiotensin converting enzyme 차단제 혹은 Angiotensin II receptor 차단제(특히, losartan은 혈압을 낮추는 효과와 더불어 TGF β -receptor에 대하여 길항효과(antagonizing effect)를 가지고 있어 Marfan 증후군 등과 같은 결합조직 질환에 더 효과적으로 알려져 있음) 등을 사용, 더 이상의 병변 진행을 방지하여야 하며, Marfan 증후군의 수술 적응증보다 느슨한 기준을 적용하여 조기 수술을 시행함으로써, 치명적인 결과를 미리 방지 하는 것이 중요하다고 생각된다.

참 고 문 헌

1. Loeys BL, Chen J, Neptune ER, et al. A syndrome of altered cardiovascular, craniofacial, neurocognitive and skeletal development caused by mutations in TGFBR1 or TGFBR2. Nat Genet 2005;37:275-81.
2. Loeys B, Schwarze U, Holm T, et al. Aneurysmal syndromes caused by mutations in the TGF-beta receptor. N Engl J Med 2006;355:788-98.

3. Akutsu K, Morisaki H, Takeshita S, et al. *Phenotypic heterogeneity of Marfan-like connective tissue disorders associated with mutations in the transforming growth factor- β receptor genes.* Circ J 2007;71:1305-9.
4. Neptune E, Frischmeyer P, Arking D, et al. *Dysregulation of the TGF- β activation contributes to pathogenesis in Marfan syndrome.* Nat Genet 2003;33:407-11.
5. Williams JA, Loeys BL, Nwakanma LU, et al. *Early surgical experience with Loeys-Dietz: A new syndrome of aggressive thoracic aortic aneurysmal disease.* Ann Thorac Surg 2007;83:S757-63.
6. Pepin M, Schwarze U, Superti-Furga A, Byers PH. *Clinical and genetic features of Ehlers-Danlos syndrome type IV, the vascular type.* N Engl J Med 2000;342:573-80.

=국문 초록=

대동맥 동맥류/대동맥 박리증, 두눈먼거리증, 목젓갈림증/입천장갈림증, 그리고 동맥혈관계의 이상과 다 뒤틀림 등을 독특한 표현형으로 하는 Loeys-Dietz 증후군은 새로이 기술된 공격적 성향의 결체조직 질환으로, transforming growth factor- β receptor type 1 또는 type 2를 encoding 하는 유전자 돌연 변이가 발병 원인이다. Loeys-Dietz 증후군은 Marfan 증후군, Ehlers-Danlos 증후군 4형 등의 표현형과 일부 비슷한 형태를 공유한다. 그러나, Loeys-Dietz 증후군은 다른 질환보다 더 심한 병태생리적 특성을 가지고 있기 때문에, 임상가들은 이들 결체조직 질환들을 감별하여야 한다. 강한 의심, 조기 진단, 예방적 수술, 그리고 지속적 영상 검사가 적절한 Loeys-Dietz 증후군 치료를 위해 실행되어야 한다. 저자들은 대동맥 파열, 목젓갈림증, 그리고 두눈먼거리증의 3징후를 가진 Loeys-Dietz 증후군의 환자를 경험하였기에 문헌고찰과 함께 보고하는 바이다.

- 중심 단어 : 1. 대동맥 수술
2. 대동맥 이상
3. 파열