

간의 미만성 섬유화와 지방변성을 보인 Prader-Willi 증후군

연세대학교 의과대학 병리학교실 및 소아과학교실*

성순희 · 민동원 · 박찬일 · 정기섭*

Chronic Sclerosing Hyaline Change and Fatty Metamorphosis Resembling Alcoholic Liver Disease in Prader-Willi Syndrome

Sun Hee Sung, M.D., Dong Won Min, M.D., Chanil Park M.D. and Ki-Sup Chung, M.D.*

Department of Pathology and Pediatrics,* Yonsei University College of Medicine

A complex syndrome, later called as Prader-Willi syndrome, was first described in 1956 by Prader et al, and Zellweger and Schneider characterized this syndrome as hypogonadism, hypotonia, hypomentia and obesity. It is not rare in western countries and more than 400 cases have been reported until 1983. But our interest arose because of our recent experience of diffuse noncirrhotic fibrosis of the liver in a 6 year-old boy who had the clinical features of Prader-Willi syndrome. The core of liver showed destruction of most of the hepatic lobules, particularly of the acinar zone 3, and replacement by diffuse fibrosis. The remaining liver cells underwent fatty change, and the overall changes resembled chronic sclerosing hyaline disease of the alcoholic type. Inflammation was negligible. This particular case suggests that the severe fatty change of liver could result in irreversible damage to the hepatocytes and progressive fibrosis. (**Korean J Pathol 1993; 27: 407~410**)

Key Words: Prader-Willi syndrome, Fatty liver, Obesity, Chronic sclerosing hyaline disease, Liver

서 론

Prader, Labhart 및 Willi¹⁾가 1956년에 비만증, 근무력증, 지능저하, 생식기 발육저하, 왜소증 및 손발의 발육저하로 구성된 증후군을 기술한 후 Prader-Willi 증후군으로 불리우는 이 질환에서 항상 나타나는 것은 생식기 발육저하, 근무력증, 지능저하 및 비만증이다²⁾. 증상은 대개 소아에서 부터 시작하나 10대 또는 20대에 처음 나타날 수도 있으며, 남자에 훨씬 많다³⁾. 유아 당뇨병, 얼굴모양의 이상, 정서 또는 행동장애를 동반 할 수 있고, 남자에 발생

한 경우에는 고환 정체가 추가되기도 한다. 서구에서는 Prader-Willi증후군이 그리 드물지 않으며, 우리나라에서도 1980년 송등⁴⁾이 첫 증례를 발표하였고 1988년 송등⁵⁾이 11예를 보고한 바 있다.

비만증이 있을 때 간에 지방변성이 초래되는 것은 주지의 사실이지만 간지방변성이 비가역적인 간섬유화로 진행되는 지에 대하여는 단정적인 해답이 없다. 마침 저자들은 Prader-Willi 증후군을 가진 환아로부터 시행한 사후 간침조직검사에서 미만성 간섬유화를 경험하였기에 지방변성이 진행성 간섬유화의 원인이 될 수 있음을 강조하기 위하여 보고하는 바이다.

증 례

환아는 생후 6년 3개월된 남아로서 과식증, 심한 체중증가 및 보행장애를 주소로 내원하였다. 내원당

접 수: 1993년 1월 9일, 게재승인: 1993년 4월 7일
주 소: 서울시 서대문구 신촌동 134, 우편번호 120-752
연세대학교 의과대학 병리학교실, 박찬일

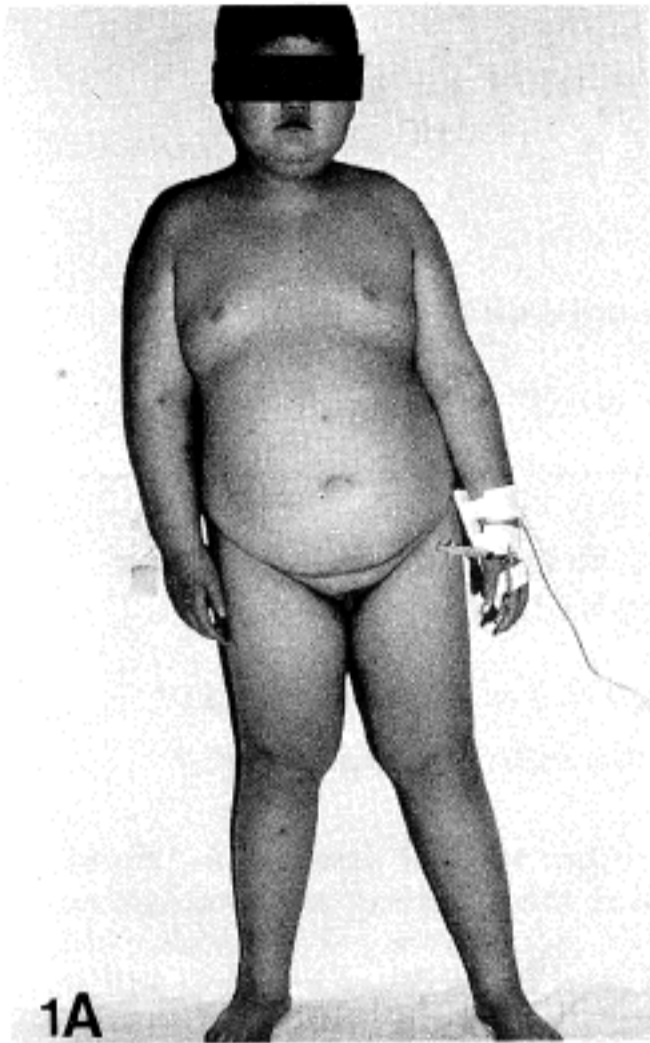


Fig. 1A. External appearance of the patient showing generalised obesity and the underdeveloped external genitalia.

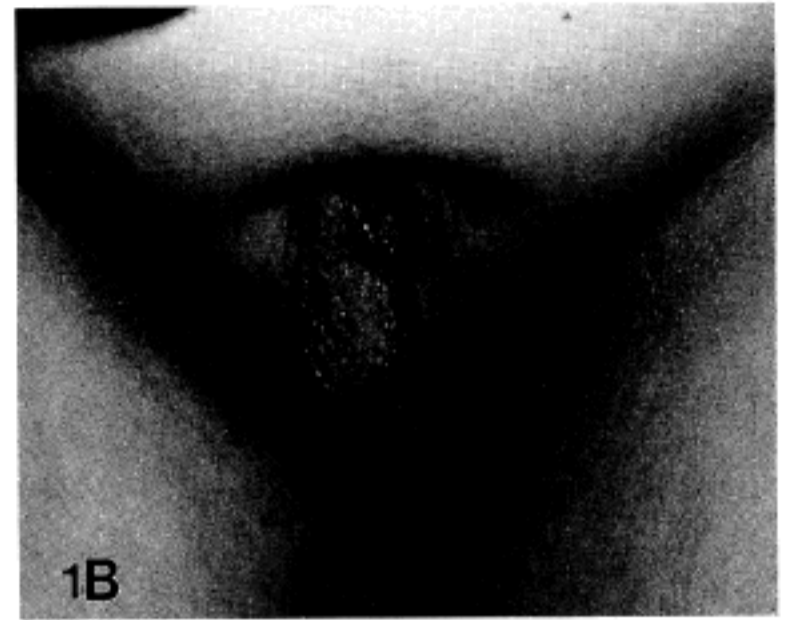


Fig. 1B. Close up view of the external genitalia showing hypogonadism with small penis and scrotum.

시 환아는 표준체중의 220%에 달하는 51 kg(97 percentile)의 체중과 근무력증으로 인한 보행장애, 그리고 호흡곤란, 기면(lethargy), 생식기 발육저하, 치아 우식증, 요실금 및 중등도의 지능저하를 보였다.

Prader-Willi 증후군의 진단하에 당뇨병에 관한 검사와 각종 혈청 호르몬 검사를 시행하였다. 공복시 혈당검사와 당부하시험 그리고 소량 및 대량의 dexamethasone 억제시험결과는 모두 정상 범주에 속하였다. 호르몬 검사상 성장호르몬, 황체호르몬, 여포자극호르몬, estradiol, testosterone, 17-ketosteroid, 17-hydroxycorticosteroid, T3 등은 모두 정상치에 속하였으나 갑상선자극호르몬치가 0.04 U/ml로 정상치보다 낮았고 T4치가 21.92 μ g/dl로 높았다. 그의 간기능검사에서 aspartate aminotransferase와 alanine aminotransferase가 각각 47 및 41 U/l로 약간 증가되어 있었으나 혈청 IgM anti HAV, HBs Ag 및 anti HCV는 모두 음성이었다. 복부초음파검사상 미만성 간질환이 의심되었으며, 피하지방층의 비후가 관찰되었다. 유전적 소인을 배제하기 위하여 염색체검사를 시행하였으나 46 XY로 정상소견을 보였다. 환아는 3주동안 식이조절을 비롯

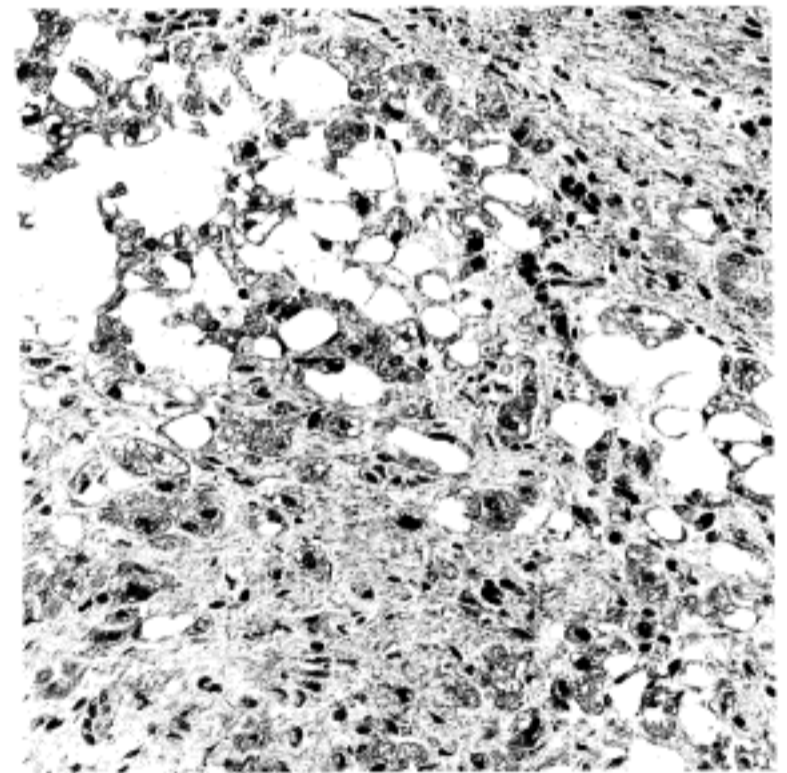


Fig. 2. Excessive fibrosis and fatty change of the remaining liver cells are seen. Note the fatty cysts formed by fusion of the fat globules of hepatocytes.

한 보존적 치료로 2 kg 가량의 체중을 줄였으나 근무력증과 비만증으로 인한 호흡곤란 및 폐혈증으로 사망하였다.

간의 병리학적 소견

사망 후 즉시 간침조직검사를 시행하였으며 채취된 조직은 몇개의 작은 조각으로 구성되어 있었다. 간소

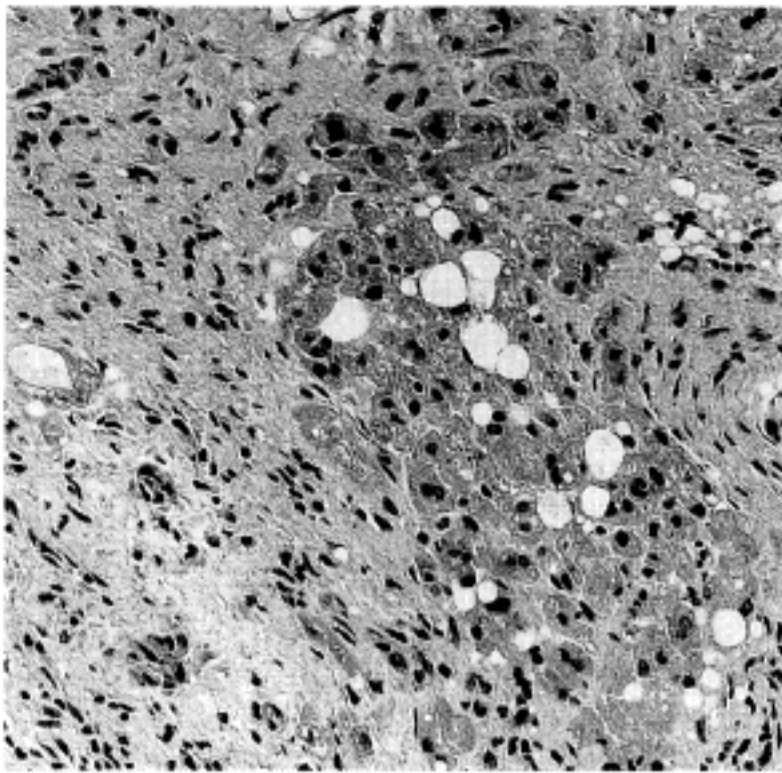


Fig. 3. A small remnant of the hepatic lobule floating in the excess fibrous tissue. Note: Portal tract could not be delineated.

엽의 대부분이 소실되고 섬유조직으로 대체되어 마치 섬유조직 위에 간세포들의 작은 집단이 얽혀 있는 것 같았다. 섬유조직은 농축된 교원섬유로 이루어져 있고 염증세포의 침윤은 매우 적었다. 곳곳에서 담관 또는 담소관구조가 발견되었으나 기존의 문맥역의 범위를 알아보는 것이 어려웠다. 남아 있는 간소엽에서도 Disse 강과 동양구조를 침범하는 교원섬유화가 관찰되었고, 간세포들에는 지방변성이 초래되어 있었다. 대부분의 간세포들이 커다란 지방방울을 함유하고 있었으며, 이러한 지방방울들이 서로 합쳐져서 지방낭을 형성하는 것도 관찰되었다. Mallory소체, 거대미토콘드리아 또는 핵당원증은 없었다. 이와 같은 간실질의 파괴에도 불구하고 간세포의 재생으로 인정할 만한 소견이 없었으며, 알코올에 의한 만성 경화성 초자양 변화와 유사하여 비경변성 미만성 간섬유화로 진단하였다.

고 찰

Prader-Will 증후군을 가진 환자는 예외없이 심한 비만증을 보이는데 그 원인은 시상하부에 있는 포만중추의 장애 때문이라고 알려져 있다^{3,6)}. 그러므로 이 증후군에서 나타나는 비만증은 에너지 효율의 이상에 의한 것이라기 보다는 중추신경의 식욕조절장애에 따른 과식에 의한 것으로서⁷⁾ 본 증례와 같이 과식증을 보이는 것이 특징이다. 환자의 약 50%에서 15번째 염색체의 결손(deletion)이나 전위(translocation)를

비롯한 염색체 이상이 발견되며⁸⁾, 일란성 또는 이란성 쌍생아, 형제 또는 사촌에서 같은 증후군이 발견될 수 있다⁹⁻¹²⁾.

간지방변성의 원인으로서는 만성 음주, 당뇨병, 비만증, 영양결핍, Rye 증후군, 공장-회장우회로술, estrogen이나 glucocorticoid 같은 약물, 고농도 영양주입, 비타민 A 독성 등 수 없이 많다. 그 중 알코올성 지방변성이외에는 간염이나 섬유화 및 간경변증으로 진행되는 경우가 드물며¹³⁻¹⁵⁾ 특히 단순한 비만증 환자에서 실제로 경험하는 간의 변화는 대개 지방변성이다. 다만 비만과 관련된 간질환으로서 중증 비만증, 비만형 당뇨병 및 공장-회장우회로술의 경우에는 Disse 강을 따라 초자양 교원섬유화가 초래되어 알코올성 간질환과 유사한 간 변화를 보일 수 있다^{16,17)}. 그러나 본 증례에서는 비만증의 치료를 위한 공장-회장우회로술을 시행한 적이 없었다. 특히 Prader-Willi 증후군이 당뇨병을 포함할 수 있기 때문에 지방변성에서 간섬유화에 이르는 일련의 변화가 나타날 수 있는 것으로 추정되지만 Prader-Willi 환자의 간에 초래되는 형태학적 변화로는 비만증에 따른 지방변성 이외에는 특별히 기술된 것이 없다. 뿐만 아니라 본 환자에서는 당뇨병에 관한 임상검사소견이 모두 음성이었으며 간조직검사에서도 당뇨병시에 자주 관찰되는 간세포의 핵당원증이나 소엽사이 소동맥 벽의 비후가 발견되지 않았다. 그러므로 비만증 이외의 뚜렷한 원인이 없이 알코올성 간질환을 담은 섬유화가 발생한 점이 본 증례의 특징이라 하겠다.

비만증 환자의 지방변성에서도 드물게 알코올에 의한 일련의 간손상에서 보는 것과 같은 섬유화가 초래될 수 있는 것으로 보아¹³⁾ 어느 특정한 조건하에서는 지방변성이 섬유화로 진행한다고 생각되나¹⁵⁾ 그러한 특정한 조건이 무엇인지는 아직 밝혀진 바 없다. 알코올성 간섬유화의 기전은 알코올성 간염에 따른 간세포의 반복적인 파괴, 알코올성 간세포손상에 따른 대식세포나 T림프구의 활성화 및 세포성장인자의 분비, 알코올에 의한 간내 교원섬유합성세포의 자극 또는 교원섬유합성에 관련된 효소의 활성화 등으로 추정되고 있다. 즉 알코올성 간섬유화는 알코올 자체의 독성 때문이며 알코올성 지방변성 때문이 아니라는 것이 일반적인 견해이다. 이에 반하여 비만증 환자의 간섬유화 기전에 대하여는 지방질이 축적됨에 따라 간세포가 파괴되거나¹³⁾ 2차적으로 단백질을 비롯한 영양결핍이 중복된 결과^{17,18)}라는 견해들이 있다.

본 환자에서 관찰된 미만성 간섬유화의 경우에는 잔여 간세포들의 재생이 없어서 알코올에 의한 만성 경화성 초자양 질환(chronic sclerosing hyaline disease)^{19,20)}과 유사하다는 점, 그리고 당뇨병이나 영양결핍의 증거가 없이 심한 섬유화로 진행된 비만형 지방변성이란 점이 특징적이며, 따라서 Prader-Willi 증후군이 소아에 발생하는 미만성 간섬유화의

원인일 수 있다는 점이 강조되어야 한다고 생각된다.

참 고 문 헌

- 1) Prader A, Labhart A, Willi H. *Ein Syndrom von Adipositas, Kleinwuchs, Kryptorchidismus und Oligophrenienach myatonieartigem zustand in Neugeborenen.* Schweiz Med Wschr 1956; 86: 1260-1.
- 2) Zellweger H, Schneiden HJ. *Syndrom of hypotonia-hypomentia-hypogonadism-obesity(HHHO) or Prader-Willi syndrome.* Am J Dis Child 1968; 115: 588-98.
- 3) Bray CA, Dahms WT, Swerdloff RS, Fiser RH, Atkinson RL, Carrel RE. *The Prader-Willi syndrome: A Study of 40 patients and a review of the literature.* Medicine 1983; 62: 59-68.
- 4) 송영명, 신윤식, 신미자. *Prader-Willi 증후군 1예.* 소아과 1980; 23: 590-7.
- 5) 송재원, 양세원, 문형로. *Prader-Willi 증후군에 있어서의 성장 및 내분비 기능에 관한 임상적 관찰.* 대한내분비학회지 1988; 3: 231-41.
- 6) Cassidy SB, Ledbetter DH. *Prader-Willi syndrome.* Neurol Clin 1989; 7: 37-54.
- 7) Scholler DA, Levitsky LL, Bandini LG, Dietz WW, Walczak A. *Energy expenditure and body composition in Prader-Willi syndrome.* Metabolism 1988; 37: 115-20.
- 8) Mattei MG, Souiah N, Matte. *Chromosomal abnormalities and the Prader-Willi syndrome: Cytogenetic analysis.* Hum Genet 1984; 66: 313-4.
- 9) Brissenden JE, Levy EP. *Prader-Willi syndrome in infant monozygotic twins.* Am J Dis Child 1973; 126: 110-2.
- 10) Evans PR. *Hypogenital dystrophy with diabetic tendency.* Guys Hosp Rep 1964; 113: 207-22.
- 11) Hall BD, Smith DW. *Prader-Willi syndrome: A resume of 32 cases including an instance of affected first cousins, one of whom is of normal stature and intelligence.* J Pediatr 1972; 81: 286-93.
- 12) Jancar J. *Prader-Willi syndrome(hypotonia, obesity, hypogonadism, growth and mental retardation).* J Ment Defic Res 1971; 15: 20-9.
- 13) Adler M, Schaffner F. *Fatty liver, hepatitis and cirrhosis in obese patients.* Am J Med 1979; 67: 811-16.
- 14) Braillon A, Capron JP, Herve MA, Degott C, Quenum C. *Liver in obesity.* Gut 1985; 26: 133-9.
- 15) Schaffner F, Thaler H. *Nonalcoholic fatty liver disease.* In: Popper H, Schaffner F, eds. *Progress in Liver disease, Vol 8.* Orlando: Grune & Stratton, 1986: 283.
- 16) Cotran RS, Kumar B, Robbins SL. *Pathologic basis of disease, 4th ed.* Philadelphia: W.B. Saunders Co, 1989; 944-9.
- 17) Kern WH, Heger AH, Payne JH, Dewind LJ. *Fatty metamorphosis of the liver in morbid obesity.* Arch Pathol 1975; 96: 342-6.
- 18) Marubio AT, Buchwald H, Schwartz MZ, Varco R. *Hepatic lesions of central pericellular fibrosis in morbid obesity and after jejunoileal bypass.* Am J Clin Pathol 1976; 4: 684-91.
- 19) Patek AJ, Toth IG, Souders MG, Castro GAM, Engel JJ. *Alcohol and dietary factors in cirrhosis.* Arch Intern Med 1975; 135: 1053-68.
- 20) Edmondson HA, Peters RL, Reynold TB, Kuzuma OT. *Sclerosing hyaline necrosis of the liver in cirrhotic alcoholic.* Ann Intern Med 1963; 59: 646-73.