

Hypophosphatasia 환아의 치료 증례

연세대학교 치과대학 소아치과학교실

박수정 · 이제호 · 최형준 · 김기덕* · 최병재

Abstract

HYPOPHOSPHATASIA : CASE REPORT

Soo-Jung Park, D.D.S., Jae-Ho Lee, D.D.S., M.S.D., Hyung-Jun Choi, D.D.S., M.S.D.,
Kee-Deog Kim, D.D.S., Ph.D.*, Byung-Jai Choi, D.D.S., Ph.D

Department of Pediatric Dentistry, College of Dentistry, Yonsei University
*Department of Dental Radiology, College of Dentistry, Yonsei University**

Hypophosphatasia is a rare metabolic disorder which manifests characteristics such as abnormal mineralization of bone and dental tissues, diminished serum and tissue alkaline phosphatase, and increased urinary secretion of PEA. It inherited as an autosomal recessive or dominant trait and occurs in all races.

In general, hypophosphatasia can be classified in 4 subtypes which are the perinatal, infantile, childhood, adult type depending upon the age at presentation and severity.

In young children with Hypophosphatasia the long bones show irregular defects, and the skull shows poor calcification. In older children with premature closure of the skull sutures there may be multiple lucent area called gyral or convolitional markings, described as resembling beaten copper, presumably resulting from increased intracranial pressure. Examination of the jaws reveals a generalized lucency of the maxilla and mandible, the cortical bone and lamina dura are thin, and the alveolar bone may be deficient.

Clinical features of Hypophosphatasia include premature loss of deciduous teeth, especially incisors, hypoplasia or aplasia of root cementum, enamel hypoplasia, irregular calcification of dentin, large pulp chamber, and resorption of marginal alveolar bone and roots.

Our report involves a patient with a chief complaint of early loss of both Mx. and Mn, deciduous incisors. After conducting a through clinical and radiographic examination this patient was referred to pediatrics under the suspicion of hypophosphatasia, the diagnosis proved to be correct and successful

results were accomplished through a denture made to improve esthetics and function.

Key words : alkaline phosphatase, early exfoliation, hypophosphatasia

I. 서 론

Hypophosphatasia는 상염색체 열성 또는 우성 유전으로 나타나는 대사장애로 1948년 Rathbun이 심한 구루병 양상으로 죽은 여아에서 낮은 수치의 alkaline phosphatase level을 보고하면서 처음으로 소개되었다¹⁾. 특징적으로 골조직, 치아조직의 비정상적인 석회화, 혈청내와 조직내의 alkaline phosphatase(ALP)의 감소, phosphoethanolamine(PEA)의 노배출 증가의 양상을 보이며²⁾, 발생빈도는 극히 드문 것으로 보고된다.

이 질환은 발병시의 환자 나이와 임상정도에 따라 perinatal, infantile, childhood, adult의 4 type으로 분류된다(Terheggen & Wischermann, 1984). perinatal type은 대개 자궁내에서부터 나타나며 rachitic chest로 인한 호흡부전으로 거의 사망하는 것이 보통이다. 짧은 사지와 장골에서의 비정상적인 석회화로 전반적인 골격의 석회화 부전 양상을 보인다. infantile type은 생후 6개월내에 나타나며 수유의 어려움으로 인한 체중 감소를 보이고 심한 골연화 양상과 과칼슘혈증등을 나타내며, 높은 치사율을 보인다. childhood type은 심하지 않은 골병소를 가지며 유치의 조기 탈락 양상을 보여 치과 의사에게서 먼저 발견되어 진단되는 경우가 종종 있다. adult type은 가장 경미한 정도의 임상양상을 보이며 유치 또는 영구치 조기탈락의 과거력을 가진 경우가 보통이다³⁾.

방사선적 소견으로는 두개골의 불완전한 석회화 양상을 보이며 생후 1년내에 두개봉합 부위가 유골에 의한 골화로 조기폐쇄됨에 따라 뇌압이 증가하여 두개골 전반의 다발성 방사선 투과상을 나타낸다^{4,5)}. 그 외 장골에서는 불규칙한 결손 양상을 보이며 악골의 전반적 방사선 투과상, 얇은 피질골 및 치조백선을 볼 수 있다.

치과적 소견으로 가장 특징적인 것은 유치의 조기탈락양상으로, 백악질의 저형성 또는 무형성에 기

인하며 대개 수평적 치조골 흡수를 나타내나 치은 염증은 동반하지 않는다. 치조골 흡수는 백악질 무형성으로 치주인대부착이 이루어지지 않아 치조골에의 기계적 자극이 부족하여 생긴 무용성 위축(disuse atrophy)라고 생각되어지고 있다^{3,6)}. 그 외의 소견으로 큰 치수강과 함께 치근의 흡수 양상, 법랑질 저형성, 상아질의 불규칙한 석회화 양상을 볼 수 있다.

본 증례는 상악악 유전치의 조기 탈락을 주소로 내원하여 임상 및 방사선사진검사 결과 hypophosphatasia 가진하에, 소아과에 의뢰하여 검사 결과 childhood hypophosphatasia로 진단된 환자의 구강내 소견을 보고하며, 심미적, 기능적 향상을 위한 의치 제작으로 양호한 결과를 얻었기에 이를 보고하는 바이다.

II. 증 례

5세 5개월된 여환아로 이가 너무 일찍 빠졌다는 것을 주소로 내원하였으며 전신병력이나 치과병력상 특이사항은 없었다. 임상 소견상 상, 하악 유전치가 조기상실되어 있었으며 상, 하악 제 1 유구치의 치은 퇴축으로 인한 치근 노출양상과 유구치의 법랑질 형성부전 양상을 보였으며 구치부 반대 교합과 함께 불완전한 교합 상태를 나타내었다(Fig.

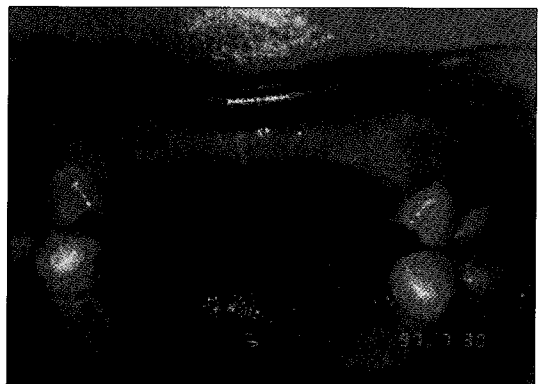


Fig. 1.

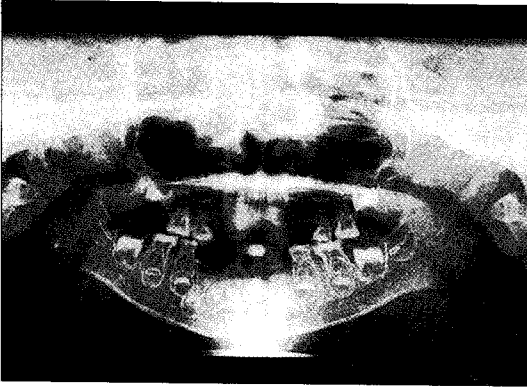


Fig. 2.

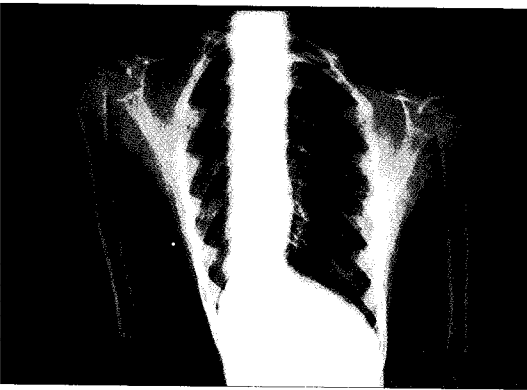


Fig. 4.

1). 방사선 사진상에서 전반적인 악골의 방사선 투과상과 치조골 흡수 양상을 보였으며 큰 치수강과 상하악 제 1 유구치의 치근흡수를 관찰할 수 있었다(Fig. 2).

이상의 임상 및 방사선 소견과 함께 생후 2년부터 특이한 외상 없이 치아가 자연 탈락했다는 과

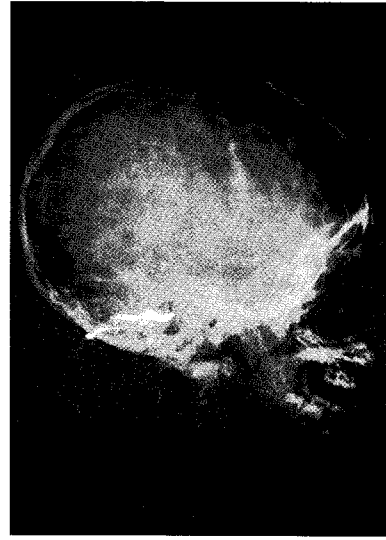


Fig. 3.

거력으로 hypophosphatasia라는 가진하에 보다 정확한 진단을 위해 소아과에 의뢰하였다.

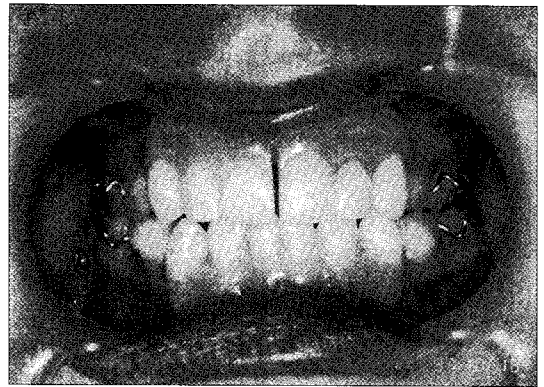


Fig. 5. 의치장착 직후의 모습

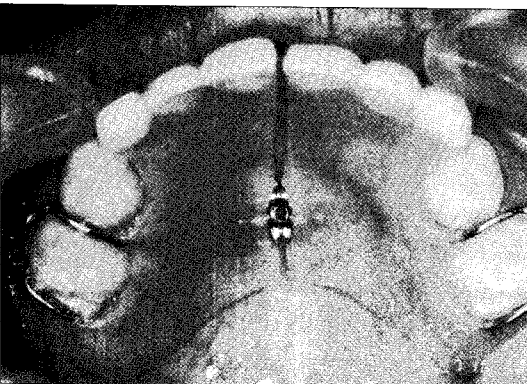


Fig. 6.

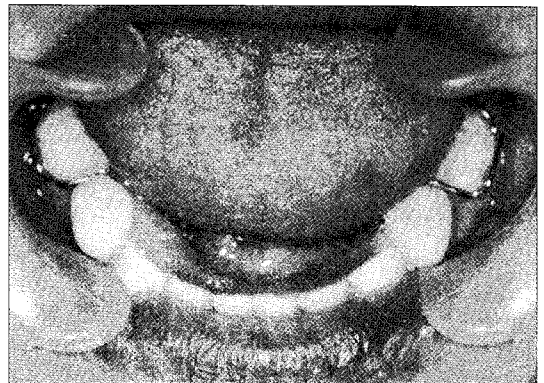


Fig. 7.

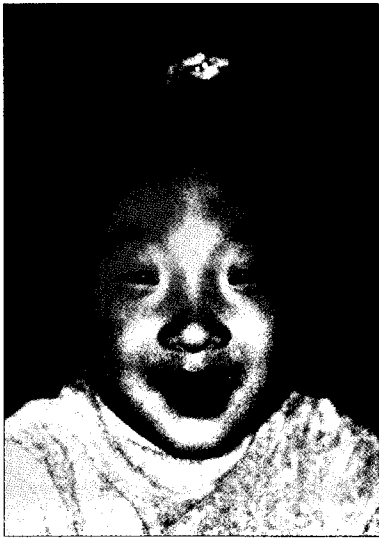


Fig. 8. 의치장착전의 정면모습



Fig. 9. 의치장착후의 정면모습



Fig. 10. 1개월후 재내원시

소아과에서 촬영한 두개방사선 사진상에서 다발성 방사선 투과상을 보였으며(Fig. 3) 흉부 X-선과 하지의 X-선 사진상에서 장골 골단부위의 불규칙한 결손 양상을 관찰할 수 있었다(Fig. 4). 또한 일반 혈액검사에서 alkaline phosphatase의 수치가 20 IU/L (정상치 : 150-300 IU/L)로 무척 낮게 나타났다. 이상의 임상 및 방사선 소견과 혈액검사의 소견으로 소아과에서 childhood hypophosphatasia라는 진단을 받고 치과에 재내원하였다.

이에 치료계획으로 기능적, 심미적 회복을 위하여 상악궁 확장을 동반한 상, 하악 의치 제작으로 구치부의 반대교합을 해결한 후 의치를 재제작하기로 하였다. 또한 영구치열기까지의 주기적 관찰을 하기로 하여 상, 하악의 성장과 영구치 맹

출에 따라 위치를 교환해 주고, 영구치 맹출과 함께 치관, 치근의 형태 이상을 관찰하기로 하였다.

치료 경과 및 결과

상, 하악 인상을 채득하여 연구모형을 제작 후 individual tray를 만들어 master cast를 제작하였다. master cast상에서 trial denture base 제작 후 wax rim을 올려 교합기에 mounting한 후 인공 치아를 배열하여 wax denture를 완성하였다. retention을 위하여 상, 하악 제 2 유구치에 Adam's clasp을 제작하였으며, 상악궁 확장을 위해 상악에 median screw를 포함한 의치를 제작하였다(Fig. 5, 6, 7).

의치 장착직후 환자의 정면과 측면 모습에서 함몰되었던 상안면부의 보완과 함께 심미적 개선 양상을 볼 수 있었다(Fig. 8, 9). 환자에게 일주일에 한번의 screw turn을 교육하였으며 1개월, 3개월, 5개월 후에 재내원하였다. 1개월 후 재내원시 약간의 상악궁이 확장된것을 볼 수 있었으며(Fig. 10), 3개월 후 재내원시 구치부 교합이 edge-to-edge 관계까지 개선되었다(Fig. 11). 5개월 후 재내원시 구치부 반대 교합이 완전히 해결되었으며 안정된 교합관계를 유지하였다(Fig. 12). 향후 구치부 반대 교합의 overcorrection후 의치를 재제작하고 영구치 맹출과 교환시기까지 주기적으로 관찰할 예정이다.

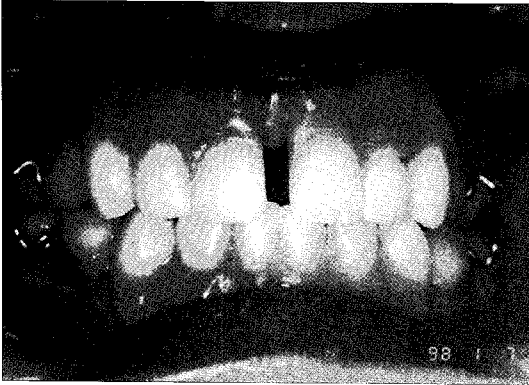


Fig. 11. 3개월후 재내원시

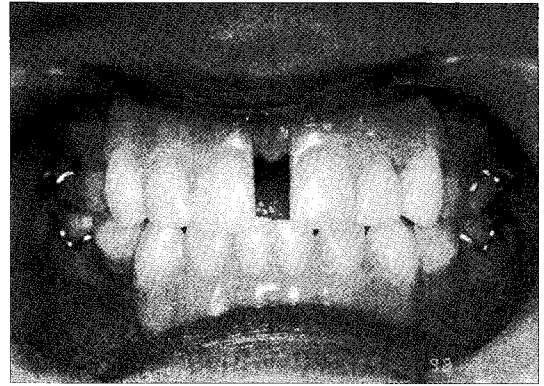


Fig. 12. 5개월후 재내원시

III. 총괄 및 고찰

Hypophosphatasia는 1948년 Rathbun¹⁾이 처음 소개한 이래 1950년 Schneider와 Corcoran²⁾이 이 질환의 유전성에 관해 처음으로 언급하였으며, 1953년 Sobel³⁾등은 유치의 조기탈락양상에 대해 보고한 바 있다. 1957년 Fraser⁴⁾는 이 질환을 발병시기에 따라 infantile, childhood, adult 3 type으로 분류하였으며 1983년 Eastman과 Bixler⁵⁾는 이 질환의 다양한 임상양상 중 유치의 조기 탈락이 공통적으로 나타남을 보고하였다.

Hypophosphatasia를 야기하는 정확한 분자적 결함 (molecular defect)는 아직까지 완전히 밝혀지지는 않았지만 이전의 연구에서 이 질환이 유전성 질환임은 이미 여러 차례 보고된 바 있다. 1957년 Fraser⁴⁾와 Sobel³⁾등이 이 질환의 상염색체 열성유전 경향을 언급했으나 최근의 연구에서는 보다 심한 임상 양상을 보이는 perinatal과 infantile type에서 상염색체 우성 유전을 보고하였다. 이에 Chapple은 이 양상을 두 개의 결손 유전인자로 설명하였다⁶⁾. 이 두 개의 결손 인자가 단독으로, 또는 공동으로 작용하여 다양한 임상 양상을 나타내게 되는데 그 중 하나는 우성 유전으로 표현되어 대개 childhood와 adult 시기에 경미한 양상을 보이며, 다른 하나는 상염색체 열성으로 표현되어 종종 신생아 사망을 야기하는 심한 임상 양상을 나타내게 된다. 본 증례의 경우 유전성 여부를 알아보기 위해 가족들의 혈액 검사와 임상 검사를 권유하였으나 보호자 사정상 아직 시행되지는 못했으며 환자 보호자의 진술에 의하면 특이한 임상 양상을 보이는

것은 없었다. 그러나 경미한 임상 양상의 경우 조기에 진단이 안되는 경우가 있으므로 추후 반드시 검사 과정을 거치는 것이 필요하리라 생각된다.

alkaline phosphatase의 낮은 활성도가 칼슘과 인의 골격내로의 유입을 감소시키고 이것에 의해 여러가지 치과적 소견이 나타나는데 그 중 백악질 무형성 또는 저형성에 의해 가장 특징적인 유치의 조기 탈락 양상을 보이게 된다. 즉 백악질의 결손이 치근면과 교원질 섬유와의 정상적인 관계를 방해하고, 치조골 흡수와 함께 백악질 형성 자체의 결합으로 유치의 조기 탈락이 야기되는 것으로 생각되어진다¹⁰⁾. 그러나 최근 연구에서는 백악질이 저석회화되거나 저형성된 상태이더라도 조기에 형성은 되지만 후에 bacterial invasion에 의해 흡수가 되는 것이라고 보고되면서 의문이 제기되고 있다¹¹⁾.

이러한 유치의 조기 탈락 양상은 특히 childhood type에서 치과의사에게 먼저 발견되어 조기 진단되는 경향이 있는데 이 때 Papillon-Lefevre syndrome, juvenile periodontitis, osteomyelitis, acrodynia, rickets와 같은 질환들과의 감별이 필요하다^{5,6)}. Papillon-Lefevre syndrome과 juvenile periodontitis는 치조골, 특히 전치부의 치조골의 광범위한 흡수와 함께 유치의 조기 탈락 양상이 나타나나 치은의 염증도 함께 나타나는 반면 Hypophosphatasia는 치은 염증은 동반하지 않는 것으로 감별이 가능하며, osteomyelitis는 방사선 사진상에서 광범위한 골흡수와 부골, 누공의 형성, 그리고 염증양상으로 감별할 수 있고, acrodynia는 동통을 수반한 피부염 증상으로 감별 가능하다. rickets는 유치의 조기탈락이 특징적 양상은 아니지만 골조직에의 병변이

비슷한데 이는 혈액검사시 ALP의 수치가 높고 칼슘과 인이 낮은 것으로 감별을 할 수가 있다.

이 질환을 치료하기 위해 다양한 방법이 사용되어 왔지만 뚜렷한 성과를 얻지는 못했다. 과거 Vitamin D 투여나 oral phosphate supplement가 행해졌으나 약간의 제한된 성공을 얻었을 뿐이고 ALP 생성을 촉진시키기 위한 parathyroid hormone의 active fragment를 이용한 치료도 성공을 거두지 못했다. Schlesinger등과 Pimstone¹²⁾등이 감소된 ALP와 PEA level에도 불구하고 방사선 사진상에서 골병소의 자연적 치유상태를 보고하면서, 현재 특별한 치료 없이 자연적 치유를 기대하기도 한다. 본 증례에서도 소아과에서 현재는 특별한 치료없이 정기적 관찰을 통해 골병소의 변화와 ALP 수치를 확인하고 있는 상태이다.

이 질환의 다양한 치과적 임상양상들은 대개 유치열에서 보고되지만, 영구치열에서도 치관 상아질의 석회화 부전, 치근 백악질의 저형성, 또는 무형성, 치근 상아질의 외흡수, 변연 치조골의 흡수 등의 양상을 보이므로¹⁰⁾ 비록 유치열기에 발견되어 보고되었다하더라도 영구치열기까지의 주기적 관찰이 필요하다 하겠다. 특히 본 증례의 파노라마 방사선 사진상에서 아직 뚜렷이 단정할 수는 없지만 동령의 다른 아이와 비교시 영구치의 형성이나 석회화 정도가 떨어지는 것으로 생각되어 영구치열기까지의 관찰이 반드시 필요하리라 사료된다.

IV. 요 약

1. Hypophosphatasia는 골조직 및 치아조직의 비정상적인 석회화를 나타내는 대사장애로, 특징적 구강내 소견 인 유치의 조기탈락 양상으로 치과에서 조기진단이 가능하다.
2. 본 증례에서 상악궁 확장을 동반한 의치 제작으로 심미적, 기능적으로 양호한 결과를 얻었으며, 영구치열기 까지 장기적 관찰 및 치료가 필요할 것으로 사료된다.

참 고 문 헌

1. Rathbun JC : Hypophosphatasia : A new developmental anomaly. Am J Dis Childh 75:822-

- 31,1948.
2. Brittain JM, Oldenburg TR, Burkets EJ Jr. : Odontohypophosphatasia : Report of two cases. J Dent Child 43:106-11, 1976.
3. Chapple ILC : Hypophosphatasia : dental aspects and mode of inheritance. J Clin Periodontol 20: 615 - 622, 1993.
4. Hu CC, King DL : A clinical and research protocol for characterizing patients with hypophosphatasia. Ped Dent 18(1):17-23, 1996.
5. Macfarlane JD, Swart JGN : Dental aspects of hypophosphatasia : A case report, family study & literature review. Oral Surg Oral Med Oral Pathol 67:521-26, 1989.
6. Ramer M, Baster R : Childhood hypophosphatasia : a case report. NYSDJ :36-39, 1997
7. Fraser D : Hypophosphatasia. Am J Med 22:730-46, 1957.
8. Sobel EH, Clark LC, Fox RP : Rickets deficiency of alkaline phosphatase activity & premature loss of teeth in childhood. Pediatrics 11:309-322, 1953.
9. Eastman JR, Bixler D : Clinical laboratory & genetic investigations of hypophosphatasia : Support for autosomal dominant inheritance with homozygous lethality. J Craniofacial genetics 3:213-34, 1983.
10. Olsson A, Matsson L : hypophosphatasia affecting the permanent dentition. J Oral Pathol Med 25:343-47, 1996.
11. El-Labban NG, Lee KW : permanent teeth in hypophosphatasia : light and electron microscopy study. J Oral Pathol & Med 20:352-360, 1991.
12. Pimstone B, Einsenberg E, Silverman S : hypophosphatasia : Genetic and dental studies. Annals Int Med 65:722-29, 1966.
13. Altay AN, Kocadereci I : Palatal expansion with a total denture. J Clin Ped Dent 19(4):251-53, 1995.
14. Brucketner RJ : Hypophosphatasia with premature shedding of teeth and aplasia of ce-

- mentum. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol* 15:1351-1369, 1962.
15. Whyte MP : Hypophosphatasia and the role of ALP in skeletal mineralization. *Endocrine reviews* 15(4):439-61, 1994.
 16. Harris H : The human ALP : what we know & what we don't know (review). *Clinica Chimica Acta* 186(2):133-50, 1990.
 17. Ramage IJ, Howatson AJ, Beattie TJ : Hypophosphatasia. *J Clin Pathol* 49:682-684, 1996.
 18. Cheung WS : A mild form of hypophosphatasia as a cause of premature exfoliation of primary teeth : report of two cases. *Ped Dent* 9(1):49-52, 1987.
 19. Lundgen T : Retrospective study of children with hypophosphatasia with reference to dental changes. *Scand J Dent Res* 99:357-364, 1991.
 20. Schneider RW, Corcoran AC : Familial nephrogenic osteopathy due to excessive tubular reabsorption of inorganic phosphate : a new syndrome & a novel mode of relief. *J Lab & Clin Med* 36:985-986, 1950.
 21. Watanabe H : Clinical and laboratory studies of severe periodontal disease in an adolescent associated with hypophosphatasia : A case report. *J Periodontol* 64(3):174-180, 1993.
 22. Beumer J, Trowbridge KO : Childhood hypophosphatasia and the premature loss of teeth : A clinical and laboratory study of severe cases. *Oral Surg Orsl Med Oral Pathol* 35:631-639, 1973.