대 한 골 관 절 종 양 학 회 지
J. of Korean Bone & Joint Tumor Soc.
Volume 10, Number 1, June, 2004

진행성 골화성 섬유이형성증
- 성인 1례보고 -

신탄진 한일병원 정형외과

윤영식

진행성 골화성 섬유이형성증은 매우 드문 유전적 질환이기는 하나 영유아 초기에 경부나 두부의 종괴에 동반하여 나타나는 특징적인 양측성의 족부 모지의 선천성 기형으로 진단이 가능하다. 그러나 오진으로 인한 잘못된 치료와 그로 인한 합병증이 병의 진행을 더 악화시킬 수 있으며 불필요한 처치를 행할 수 있어 처음 진단에 주의를 요하는 질환이다. 이에 저자는 이 질환의 자연적 경과와 더불어 잘못된 치료로 인해 발생한 성인에서의 양상을 보고하는 바이다.

색인 단어: 진행성 골화성 섬유이형성증, 족부 모지 기형, 이소성 골형성, 선천성 기형

서 론

진행성 골화성 섬유이형성증(fibrodysplasia ossificans progressiva)은 선천적으로 환아의 대부분에서 특징적인 족무지골의 기형을 동반하는 질환으로 현재로서는 뚜렷한 치료방법이 없이 점차 관절의 강직과 운동장애를 초래하는 희귀한 유전성 질환이다. 저자는 뚜렷한 가족력이 없으며 진단시 특징적인 족무지골 변형의 간과로 인해서 다른 유사질환으로 오진되고, 병변부위의 생검 및 이소성 골화부위의 이소성 골제거술 등의 부적절한 치료로 관절강직이 조기 발현되고, 운동 장애가 진행된 진행성 골화성 섬유이형성증 성인의 경우를 경험하였기에 보고하는 바이다

증 례

31세 남자 환자로 전신의 강직이 있으며 내원 2개월 전부터 점차 커지는 좌측 흉부의 종창과 경미한 동통을 주소로 내원하였다. 환자는 좌측 흉부에 외상의 과거력이 없었으며, 내원 당시 좌측 흉부 대흉근 부위에 직경 약 15 cm 이상의 경계가 불분명한 종창이 있었고, 덮고 있는 피부는 충혈된 양상 및 짙은 색의 색조 변화를 보였다. 종창 부위의 압통은 심하지 않았으며 국소 열감이 있었으나 전신체온의 상승은 없었고, 환자는 동통보다는 종창으로 인한 좌측 견관절의 굴곡 및 내전장애를 더 불편해 하고 있었다. 환자는 의자에 앉지 못하고 고개를 좌우로 거의 돌리지 못할 정도의 전신의 강직을 보이고 있었으며 대화에 있어서도 발음이 부자연스러웠다.

※통신저자: 윤 영 식
대전시 대덕구 상서동 833-6번지
신탄진 한일병원 정형외과
Tel: 042) 930-0390, Fax: 042) 930-0500, E-mail: osdrpoem@yahoo.co.kr

과거력상 약 7 8세까지는 정상적인 생활을 하였으며 달리기나 다른 운동을 하는 데에 장애를 나타내지 않았으나 약 7 8세에 작은 외상으로 인해 발생한 좌측 견갑부 동통을 주소로 입원하여 우연히 발견된 좌측 주관절 및 좌측 고관절의 이소성 골화에 대해 절제술을 시행한 경력이 있었다. 그 이후 수술부위-좌측 주관절 및 좌측 고관절-의 강직이 빠르게 진행되어 좌측 고관절부위는 입원 2 3개월 후 강직이 나타났다.

이학적 소견 상 경추에서 요추까지 강직소견 보이

Table 1. ROM of joint

TM joint	Spine	Shoulder		Elbow		Hip		Knee	
		Rt.	Lt.	Rt.	Lt.	Rt.	Lt.	Rt.	Lt.
open mouth 1cm	ankylosis	ankylosis abd 10	flex 10 ext 5	flex 120 ext -10 ER normal IR normal	flex 100 ext -30 normal noraml	flex 10 ext 20 abd 30 add 0	ankylosis	flex 100 ext 0	ankylosis

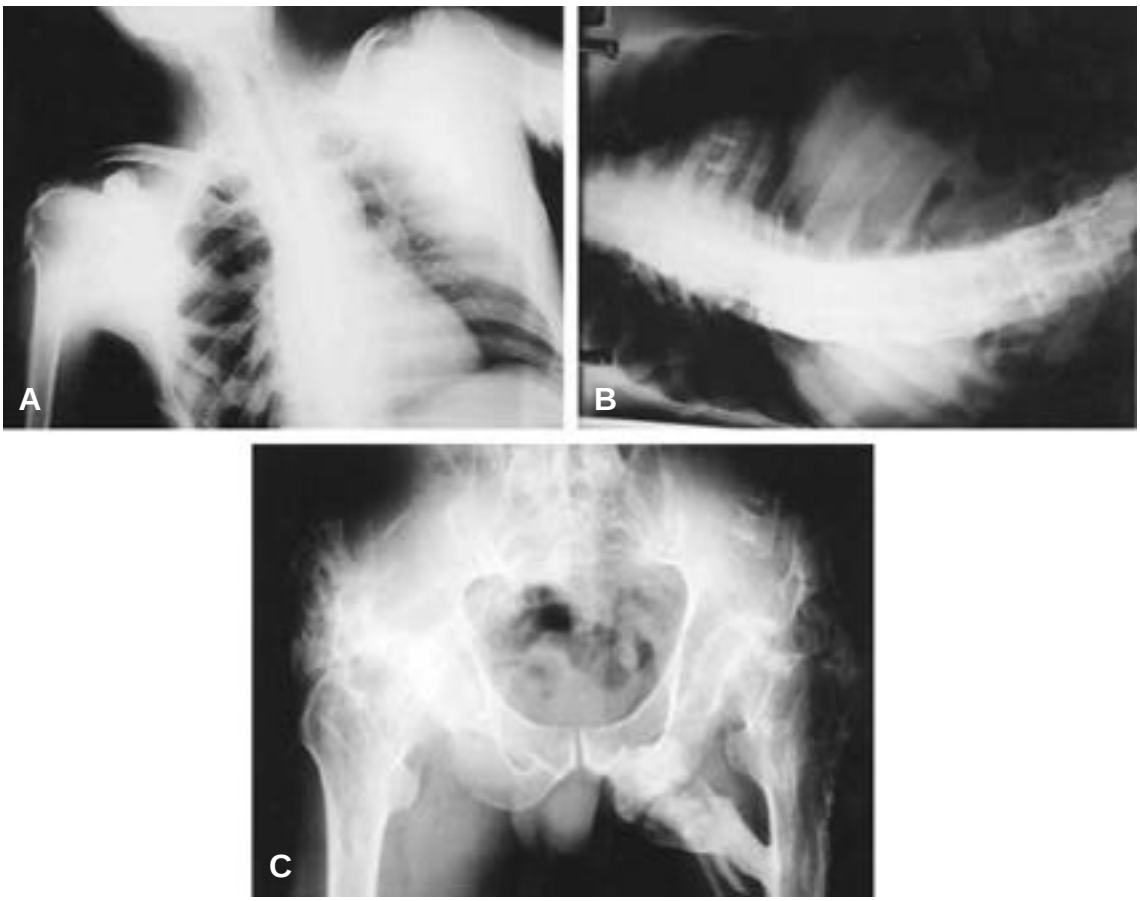

Fig. 1. A 31-years old man with fibrodysplasia ossificans progressiva suffered from painful huge mass on left anterior chest wall. The simple X-rays show multiple heterotopic ossifications on chest wall and both shoulder girdles and superior migration of both humeral head (**A**), severe scoliosis with ankylosis (**B**), severe heterotopic ossification and loss of the left hip joint space (**C**).

고 있으며 경부의 회전운동도 제한되어 있었으며, 완관절 이하 부위와 족관절 이하 부위의 관절 운동범위는 정상범위였다. 내원 당시 각 관절의 운동범위는 Table 1과 같다. 특징적으로 양측 족부 무지의 단무지소견이 있었으나 무지외반증 소견은 뚜렷하지 않았고, 수부의 측만지 소견은 관찰되지 않았다.

방사선 소견 상 양측 견관절에서 상완골두가 상방으로 전위된 소견과 함께 우측 상완골 간부가 흉벽에 골성 유합된 소견을 보이고 있었다. 양측 흉곽부에는 다발성의 골화 소견 있었으며 흉요추부의 심한 척추 측만기형와 골성 유합 소견을 보이고 있었다. 골반부 및 양측 고관절부위에서는 다발성 골화와 함께 골교형성을 보이고, 좌측 고관절의 경우 관절 간격의 소실을 나타내었다(Fig. 1). 양측 경골 근위부에는 무경성의 골연골증이 있었으며 양측 족부 무지 단일 지골로 인한 단축소견을 나타내었다(Fig. 2).

종창부위의 초음파 검사상 미만적인 근육의 종창을 나타내었고 종창부위의 CT 검사 영상상 연부조직과 근육의 종창이외에 특이한 소견은 발견되지 않았다(Fig. 3). 일반혈액 검사상 정상검사 소견을 보이고 있었다.

저자는 이 환자를 진행성골화성 섬유이형성증의 진단되지 않은 경우로 판단하고 Isotretinoin 치료를 시도 하였으나 환자가 거부하였으며, 현재 환자는 indomethacin 등 비스테로이드소염제로 대증적 치료를 시행하고 있는 상태이다. 대증적 약물치료 2주 후에는 종창 및 부종이 현저히 감소하였고, 좌 견관절의 운동범위도 점차 호전되는 양상을 보였다. 치료 시작 4주 후 좌측 견관절의 운동은 종창 발생 이전과 동일한 정도(굴곡 20도, 신전 5도, 외전 10도)로 회복되었으며 종창과 부종, 국소열감은 사라졌다.

고 찰

진행성 골화성 섬유이형성증은 상염색체 우성으로 유전되며 특정한 순서로 큰 횡문근에 점진적인 연골내 골화가 일어나 영구적인 장애를 남기는 질환으로 1692년 Patin에 의해 최초 기술된 이후 그 발병기전 및 병태생리, 자연경과 등에 대해 많은 연구가 이루어졌으며 우리나라에서는 최 등에 의해 9례가 보고되었다[3].

이 질환의 병태생리에 대해서는 아직 명확히 규명되지는 않았지만 Ahn 등은 제 4형 골형성 단백질(BMP-4) 과다발현에 관여하는 조절관문들의 결함 중 NF-kB (nuclear factor for immunoglobulin kappa light chain expression)가 아닌 다른 어떤 인자에 의하여[1] 골형성단백질-길항제(BMP-antagonist) 반응부전에 의한 것이라고 추정하고 있고[2], Kaplan 등은 정상인에게서는 억제되어 있는 조절 전사 인자가 이 질환에서는 활성화되고, 더불어 제 4형 골형성 단백질 전사를 억제하는 인자가 불활성화되어 있거나 결함이 있어 제 4형 골형성 단

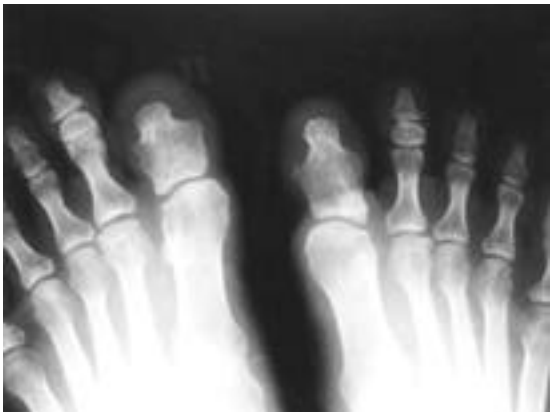

Fig. 2. The foot radiograph shows shortening of both great toes due to one phalange but no definite angular deformity between first metatarsal bone and phalange.

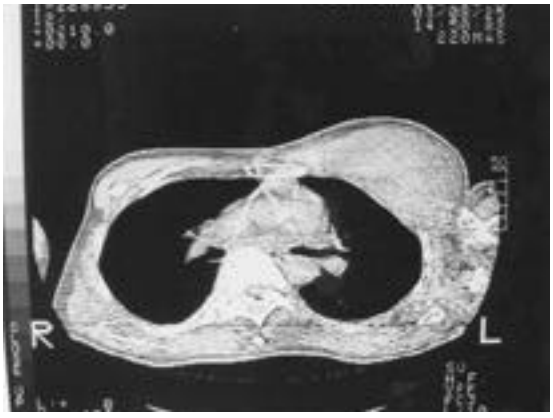

Fig. 3. The CT scan shows severe swelling on left anterior chest wall but no definite calcifications and necrosis.

백질의 과다발현으로 이소성 골형성이 나타난다고 보고하고 있다[8].

진행성 골화성 섬유이형성증은 선천적인 수, 족지 기형을 동반하는데 특히 족무지의 기형은 Cohen의 연구에 의하면 환자의 모든 예에서 볼 수 있으며, 최 등 또한 전례에서 무지외반증을 발견할 수 있었다고 보고하고 있다[3]. 유아기와 청소년기에 발생하는 견갑부와 체간 골격의 골화를 나타내는 질환 중에서 위악성 이소성 골형성(pseudomalignant heterotopic ossification), 연부조직 육종과 감별을 요하나 이 두 질환에서는 족부모지의 선천성 기형을 볼 수 없어 이 시기에서의 이소성 골형성을 보이는 환자에서 이 특징적인 선천성 기형은 중요한 감별점이라고 Kaplan 등은 보고하고 있다[6]. 또한 연부결체조직내에 이소성 골 형성을 보이는 다른 유전성 질환-진행성 골화성 이형성(progressive osseous heteroplasia), 알브라이트 유전성 골이영양증(Albright hereditary osteodystrophy)-과의 감별에서도 족부 모지의 선천성 기형을 가장 특징적인 임상양상으로 기술하고 있다[10]. 본 례에서 발견된 경우는 족지 기형이 단일지골에 의한 기형으로 무지외반증은 명확하지 않은 경우이다. 근염과 그에 뒤따르는 골화의 진행은 다른 특별한 원인이 없이 진행되며 근육의 큰 종괴, 연관통 및 현저한 부종이 나타난 후 발생되는 것이 일반적이다[11]. 이런 종창은 진행성 골화성 섬유이형성증의 전골화기에서 나타나는 심한 혈관신생(angiogenesis)과 부종에 의한 것으로 알려져 있다[7]. 종괴는 골화 초기에 동위원소의 흡수의 증가를 보이며 CT 상에서 일반 방사선 사진보다 일찍 석회화를 발견할 수 있으나 이 또한 진단에 도움이 되지는 않으며 단지 임상적 진단을 어렵게 할 뿐이고 결국에 진단의 실패는 급성 병변에 대한 생검으로 이어지고 이는 추가적인 강직이나 더 나쁜 결과를 초래하게 된다고 보고하고 있다[11]. 환자의 경우 CT 영상 상 심한 부종 및 종창을 보이고 있었고 방사선 소견 상 양측 견갑부의 견관절에서 상완골두가 상방으로 전위된 소견이 있어 상완골두의 성장판이 닫히기 이전에 이미 상부로 전위되어 있었을 가능성을 보여주고 있었다[9].

진행성 골화성 섬유이형성증은 특징적인 골화의 시작연령이 평균 5세로 알려져 있으며 최초로 발현되는 부위는 가장 흔하게는 경부와 척추 그리고 그 다음으로 견갑부로 보고되었다. 또한 그 진행하는 양상에 있어서도 체간에서 사지로, 두부에서 미부로, 근위부에서 원위부로 진행하는 방식의 일정한 형태를 나타낸다[4]. 최 등은 우리나라의 9례를 비교하면서 이 병과 관련된 증상-두피와 경부의 다발성, 이동성 종괴, 둔부외상 후 속발한 종괴, 우연히 발견된 관절의 운동제한-이 최초로 나타나는 연령이 평균 2년 8개월이라고 보고하고 있다[3]. 질환의 진행은 서서히 이루어지며 성인에 이르러 관절의 강직으로 인한 균형의 상실과 운동제한이 외상을 초래하게 되고 다른 정상적인 비교군에 비해 심각한 두부손상을 야기할 가능성이 현저히 높다[5]. 심각한 두부손상의 가능성에 대해 Glaser등은 질환이 두부에서 미부로 진행하는 특성 때문에 외상 시에 상지의 보호기능이 상실 때문이라고 풀이하고 있다. 이 해결책으로 성인 관절강직이 현저히 진행된 경우에 머리보호기를 착용하거나 이동시 보조기 사용을 권하고 있다[5]. 그러나 골화의 진행 및 정도와 시작시점과는 관련이 없는 것으로 보고되고 있으며 74세에 완전히 장애가 되었음에도 불구하고 생존한 경우도 보고하고 있다[11].

현재까지 이 질환에 대한 뚜렷한 치료방법은 없으나 경구용 isotretinoin 요법이 이환되지 않은 부위에 이소성 골화를 억제할 수도 있다고 보고되었고[12] 분자생물학적 연구 결과를 바탕으로 골형성 단백질-길항제에 기초한 요법의 가능성을 제기하고 있다[2].

진행성 골화성 섬유이형성증은 매우 드문 질환이고 장애의 정도는 질병의 시기와 무관하지만 골화와 더불어 족부 무지 동반기형의 세심한 진찰만으로도 오진으로 인한 병의 악화와 합병증 발생을 방지할 수 있기에 자세한 병의 고찰과 함께 성인의 일례를 보고하는 바이다.

REFERENCES

1) **Ahn J, Feldman G, Terry L, Shore EM and Kaplan FS**: Exoneration of NF-kappaB dysregulation in fibrodysplasia ossificans progressiva. *Clin Orthop*, 406:205-213, 2003.
2) **Ahn J, Serrano de la Pena L, Shore EM and Kaplan FS**: Paresis of a bone morphogenetic protein-antagonist response in a genetic disorder of

heterotopic skeletogenesis. *J Bone Joint Surg*, 85-A:667-674, 2003.

3) **Choi IH, Chung CY and Cho TJ et al**: Fibrodysplasia ossificans progressiva. *J Korean Orthop Assoc*, 33;1069-1075, 1998.
4) **Cohen RB, Hahn GV and Tabas JA et al**: The natural history of fibrodysplasia ossificans progressiva. A study of forty-four patients. *J Bone Joint Surg*, 75-A:215-219, 1993.
5) **Glaser DL, Rocke DM, and Kaplan FS**: Catastrophic falls in patients who have fibrodysplasia ossificans progressiva. *Clin Orthop*, 346:110-116, 1998.
6) **Kaplan FS, Gannon FH, Hahn GV, Wollner N, and Prauner R**: Pseudomalignant heterotopic ossification. *Clin Orthop*, 346:134-140, 1998.
7) **Moriatis JM, Gannon FH, Shore EM, Bilker W, Zasloff MA, and Kaplan FS**: Limb swelling in patients who have fibrodysplasia ossificans progressiva. *Clin Orthop*, 336:247-253, 1997.
8) **Olmsted EA, Kaplan FS, and Shore EM**: Bone morphogenetic protein-4 regulation in fibrodysplasia ossificans progressiva. *Clin Orthop*, 408:331-343, 2003.
9) **Sawyer JR, Klimkiewicz JJ, Iannotti JP, and Rocke DM**: Mechanism for superior subluxation of the glenohumeral joint in fibrodysplasia ossificans progressiva. *Clin Orthop*, 346:130-133, 1998.
10) **Shore EM, Glaser DL, and Gannon FH**: Osteogenic induction in hereditary disorders of heterotopic ossification. *Clin Orthop*, 374:303-316, 2000.
11) **Smith R**: Fibrodysplasia (myositis) ossificans progressiva. Clinical lessons from a rare disease. *Clin Orthop*, 346:7-14, 1998.
12) **Zasloff MA, Rocke DM, Crofford LJ, Hahn GV, and Kaplan FS**: Treatment of patients who have fibrodysplasia ossificans progressiva with isotretinoin. *Clin Orthop*, 346:121-129, 1998.

Abstract

Fibrodysplasia Ossificans Progressiva
- A Case Report -

Yeong Sik Yun, M.D.

Department of Orthopaedic Surgery, Shintanjin Han Il Hospital, Daejeon, Korea

Fibrodysplasia ossificans progressiva is a very rare genetic disorder, but is possible to diagnose with mass on neck or scalp in early neonate or child and accompanying characteristic congenital malformation of great toe. But because inappropriate treatment and complications from misdiagnosis may aggravate the progress of the disease, so the disorder require careful inspection for accurate diagnosis. We describe a case that was misdiagnosed properly and treated inappropriately and the natural history of the disease in adult.

Key Words: Fibrodysplasia ossificans progressiva, Great toe anomaly, Heterotopic ossification, Congenital malformation

Address reprint requests to
Yeong-Sik Yun, M.D.
Department of Orthopaedic Surgery, Shintanjin Han Il Hospital,
#833-6 Sangseo-dong, Daedeok-gu, Daejeon, Korea
TEL: 82-42-930-0390, Fax: 82-42-930-0500, E-mail: osdrpoem@yahoo.co.kr