

성염색체 연관 저인산혈증성 구루병 환자의 증례 보고

이수진 · 김영재 · 장기택 · 이상훈 · 김종철 · 한세현 · 김정욱

서울대학교 치과대학 소아치과학교실 및 치학연구소

국문초록

X-linked hypophosphatemic rickets(이하 XLH로 기술)는 구루병의 일종으로 임상적으로는 비타민 D의 대량 투여로도 개선되지 않고 성염색체 우성 유전되는 유전성 질환이다. 저인산혈증성 구루병, 비타민 D 저항성 구루병이라고도 불린다. 본 증례는 서울대학교병원 소아과에서 XLH로 진단받은 6세 6개월의 여아로, 상악 좌측 중절치의 매복을 주소로 소아치과에 의뢰된 환자이다. 환아는 XLH 환자에서 전형적으로 보이는 보행 장애, 다리의 휨현상, 작은 키, 손목, 무릎, 발목 관절의 종창 등이 관찰되었다. 또 치과적 특징으로 임상적으로 건전한 치아에서 자발적인 치근단 농양과 농루가 발생하였고 치아의 맹출 지연, 우상치(taurodontism), 근단공의 폐쇄 지연, 확대된 치수강 등을 나타내었기에 이전 문헌 고찰을 통하여 XLH 환자의 특징을 살펴보고 본 환자의 의과적, 치과적 특성 및 매복된 치아의 치료에 대하여 보고하는 바이다.

주요어 : X-linked hypophosphatemic rickets(XLH), 비타민 D 저항성 구루병, 치근단 농양, 치근단 농루, 매복치

I. 서 론

구루병은 비타민 D 결핍으로 골조직의 연화 및 치아조직의 형성부전을 야기하는 질환으로, 유아나 어린이에서 호발한다¹⁾. 비타민 D 투약치료의 반응 여부에 따라 크게 비타민 D 의존성과 비타민 D 저항성으로 나눌 수 있는데 의존성은 보통 용량의 비타민 D에 의해 치유되는 통상적인 구루병을 말하며, 성염색체 열성 유전된다. 비타민 D 저항성 구루병은 비타민 D의 대량 투여만으로 개선되지 않고 성염색체 우성 유전되는 유전성 질환이다. 저인산혈증성 구루병, 비타민 D 저항성 구루병 혹은 X-linked hypophosphatemic rickets(XLH)라고 불리는 이 질환은 1937년 Albright에 의해 처음으로 보고되었다^{2,4)}.

XLH가 발생하는 원인은 신장의 결함으로 근위 신세뇨관(proximal renal tubules), 사구체 여과 체계(glomerular filtration system)와 장에서 인의 재흡수가 감소되는 기능 이상으로 저인산혈증이 생기고 골과 치아 이상을 야기하게 된다^{2,3)}. 혈청 내 알칼리성 인산효소 활성이 증가되며, 혈청 칼슘 농도는 보통 정상이다⁴⁾.

XLH는 대체적으로 성염색체 우성 유전을 따르는데, 원인이 되는 유전자는 phosphate-regulating gene with homologies to endopeptidases on the X-chromosome(PHEX gene)으로서, X 염색체인 Xp22.1 상에 위치한다⁵⁾. X 염색체 우성유전의 형질을 나타내므로 보통 남아에서 여아보다 임상 증상이 심하며, 남성에서 남성으로는 유전되지 않는다⁶⁾. 유전 경향을 따르지 않고 산발적으로 발생하는 경우도 있는데 일본에서 보고된 대개의 증례들은 산발적으로 발생한 경우가 많다고 하였다^{3,6)}.

XLH는 보통 2세경 보행 장애나 보행 지연으로 발견된다⁷⁾. 체중을 견디지 못해 양다리가 휘는 다리휨(bow-leg)현상이 나타나며 작은 키를 보이게 된다. 대개 초기 골소견은 손목, 무릎, 발목 관절의 종창과 흉골의 이상, 횡격막이 움직일 때 나타나는 흉부 하연의 골을 이르는 'Harrison's sulcus', 흉골의 융기로 인한 새가슴(pigeon breast) 등이 나타나며 질병이 심화되면서 골격 이상이 더 심해지고 갈비뼈, 골반, 척추 등의 장골이 쉽게 골절된다^{2,4,8,9)}. 이외에도 후두부와 전두부의 돌출 등 두개골 변형과 척추의 만곡, 갈비뼈의 'rachitic rosary'라 불리는 염주화(beading) 등이 관찰된다⁹⁾. 전신적인 특성은 질병이 발생된

교신저자: 김정욱

서울시 종로구 연건동 275-1 / 서울대학교 치과대학 소아치과학교실 및 치학연구소 / 02-2072-2639 / pedoman@snu.ac.kr

원고접수일: 2008년 09월 03일 / 원고최종수정일: 2008년 11월 21일 / 원고채택일: 2008년 12월 03일

연령, 가족력, 저인산혈증의 정도, 치료를 처음 시작한 시기 등에 따라 사람마다 변이가 있다¹⁰⁾.

XLH 환자의 치과적 특징으로 임상적으로 건전한 치아에서 다수의 자발적인 치근단 농양과 농루가 흔히 발생되며 이는 유치, 영구치 모두에서 생길 수 있다¹¹⁾. 치아의 맹출 지연, 치아의 조기 상실, 법랑질 저형성증, 우상치(taurodontism), 근단공의 폐쇄 지연, 확대된 치수강, 치아 주위 치조백선의 약화나 상실, 비정상적 치조골소주 양상 등이 보고되었다^{3,8,9,12-17)}.

Goodman 등³⁾에 따르면 어린이, 청소년에 대한 연구들을 살펴보면, 치과적 문제들은 대개 영구치열보다 유치열에서 더 연관되는 것으로 보인다고 하였다.

II. 증 례

첫 내원 당시(2007년 1월) 환아는 6세 6개월의 여아로 상악 좌측 영구 전치가 거꾸로 매복되어 있다는 주소로 내원하였다. 환자는 1남 1녀 중 장녀로 2.6kg의 정상 분만으로 출생하였다. 1세 6개월경에 보행 지연으로 본원 소아과에 내원하여 XLH로 진단받고 현재까지 투약치료 중이며, 2008년 4월, 본원 정형외과에서 경골 절골술(tibial osteotomy)을 시행하였다.

내원 당시 키 107cm(3 percentile), 몸무게 20kg(50 percentile)이었으며 가족력 검사에서도 유전성 여부는 발견할 수 없었다. 환아의 임상 및 방사선 소견에서 흰 다리를 관찰할 수 있었으며, 관절 방사선 사진에서는 관절의 휘어짐, 대퇴골 골단판의 확장, 골단간의 fraying(헤어짐), 골간의 골밀도 감소 등을 관찰할 수 있었다. 또한 슬관절의 방사선 사진에서 골단간의 fraying, 손목 사진에서 요골 골단판의 확장과 골단간의 fraying을 관찰할 수 있었다(Fig. 1). 손, 발의 방사선 소견상 손목, 발목 부위의 팽대와 요골 골단판의 확장 및 골단간의 fraying이 나타났다(Fig. 2).

환아는 치아 우식으로 인해 개인 치과 의원에서 모든 영구치에 대한 치수절단술을 시행받은 상태였으며 상악 좌측 영구 전치가 미맹출된 상태였고 상악 우측 유측절치 부위에 농양이 존재하였다(Fig. 3). 치과 방사선 소견으로 상악 좌측 영구 전치가 심한 만곡 상태로 매복되어 있었으며, 상악 우측 유측절치 치근단 부위의 방사선 투과상을 관찰할 수 있었다. 전반적으로 큰 치수강과 치수각의 신장, 치조백선 약화와 상실을 보였다. 또한 하악 영구 절치와 상악의 제1대구치의 짧은 치근 및 큰 치수강, 우상치(taurodontism) 등을 관찰할 수 있었다(Fig. 4).

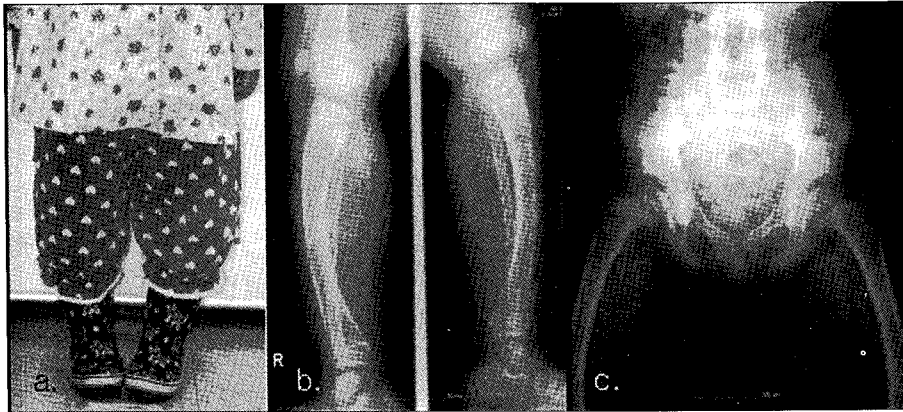


Fig. 1. a. Clinical photo shows abnormalities of lower extremities characterized by bowing of legs. b,c. Radiographic examination of legs and hip bones.

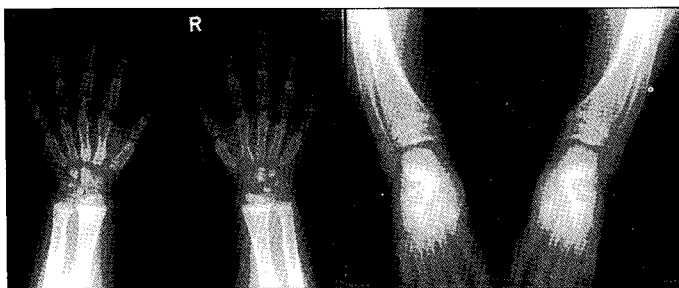


Fig. 2. Radiographs of hands and feet.

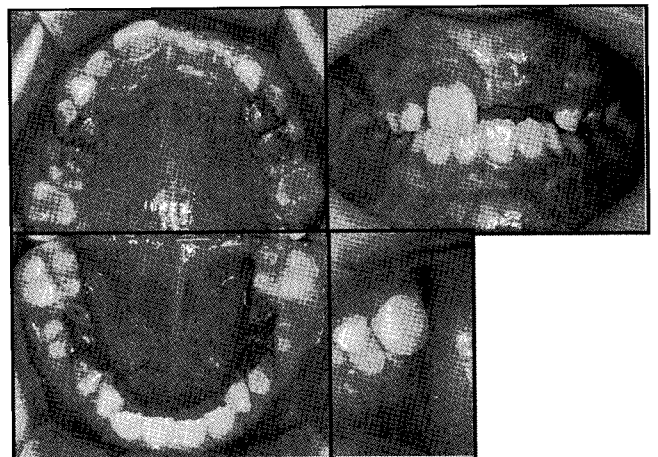


Fig. 3. Clinical photos demonstrate delayed eruption of maxillary left permanent incisor.

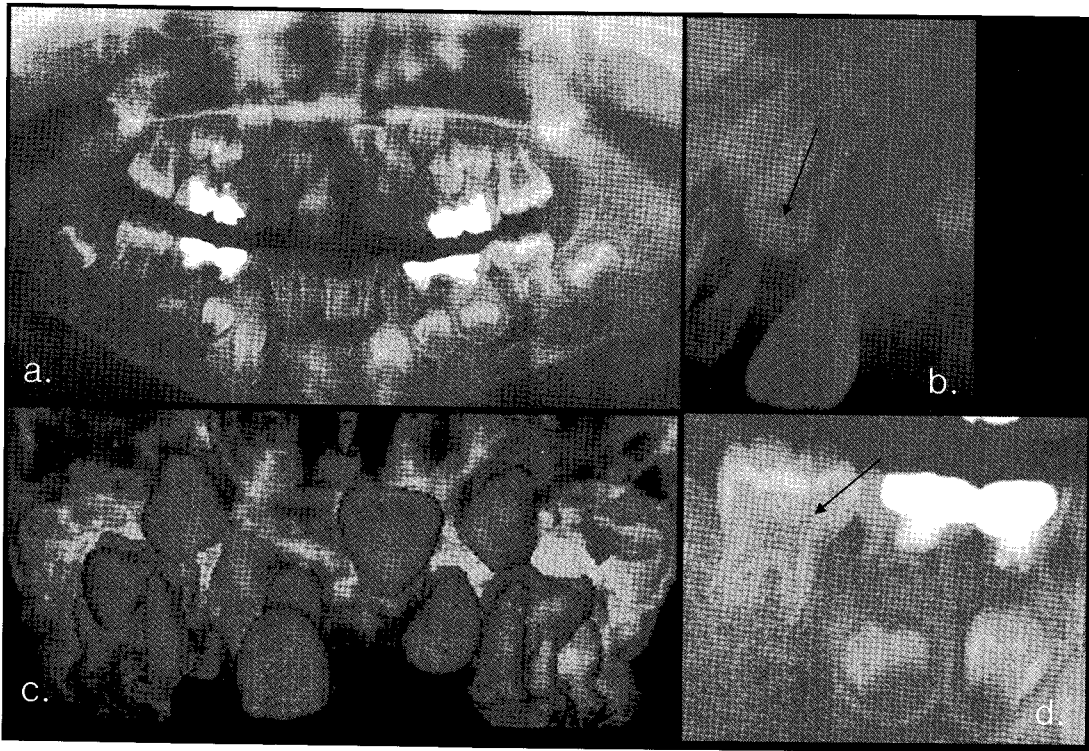


Fig. 4. a. Panoramic radiograph shows impaction of the maxillary left permanent incisor, taurodontism of the permanent molars, large pulp chambers, absence of lamina dura around the roots. b. Periapical radiograph shows apical bony rarefaction affecting the abscessed maxillary right lateral primary incisor. c. Dental scan demonstrates impacted and dilacerated maxillary left permanent incisor. d. Enlarged mesial pulp horn affecting the mandibular first permanent molars are evident.

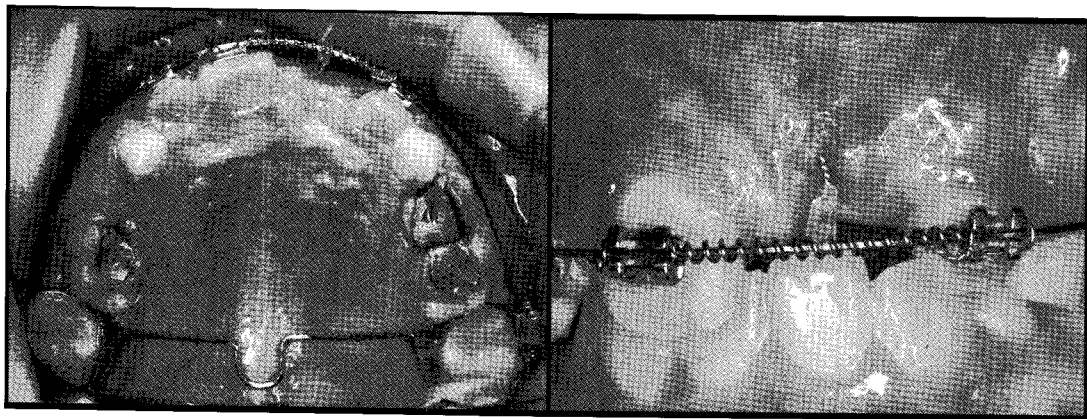


Fig. 5. Orthodontic traction with fixed appliances.

Ⅲ. 총괄 및 고찰

비타민 D 결핍성 구루병은 전세계적으로 삶의 질과 영양 상태가 개선됨에 따라 발병률이 감소하고 있는데 비타민 D 수용체계의 문제나 인산, 칼슘 대사의 이상과 같은 내재성 구루병인 XLH는 계속적으로 보고되고 있다¹¹⁾. XLH는 흔하지는 않지만 북미에서는 어린이의 대사성 이상증 가장 호발하는 질병으로 약 1:20,000의 유병률을 보인다^{15,17)}.

본 증례는 가족력이 전혀 없는 산발적으로 발생된 XLH의 경우로, 환자는 구루병의 전형적 특징인 휘다리와 작은 키, 손목과 발목의 종창 등의 소견을 보였다. 휘다리와 손목, 발목의 종

창은 방사선 사진 상에서도 뚜렷하게 나타났다. 본과 내원 당시 환자의 키는 107cm로, 한국 아동의 표준성장곡선으로 보았을 때 3 percentile에 속하였으나 2008년 4월 본원 정형외과에서 경골 절골술을 시행한 뒤로 10cm 가량 키가 커져 현재는 117cm로 10 percentile에 포함된다.

환자의 주소인 상악 좌측 영구 전치의 만곡 및 매복 치아에 대해 가철성 장치를 사용한 견인을 시행하였으나 환자의 협조도가 부족하여 현재는 고정성 장치로 교환하여 견인하는 중이다(Fig. 5).

XLH 환자는 자발적 치근단 농양과 농무를 특징적으로 보이며, 본 증례의 환자 역시 내원 당시 상악 우측 유착절치 부위에

농양을 관찰할 수 있었으며, 이후 상악 우측 제1유구치 역시 농양이 생기고 동요도가 심해 해당 치아를 발거하였다. XLH 환자에서 임상적으로 건전한 치아에 농양이 호발하는 이유는 심한 저인산혈증으로 인해 조직학적으로 심부 상아질에 저석회화된 관간상아질(interglobular dentin)이 많이 생성되기 때문이다^{8,18,19}. 이는 상아모세포(odontoblast)의 기능이 정상이라 할지라도 저인산혈증으로 인해 상아질의 석회화가 불충분하여 관간상아질의 부위에서 저석회화되고 이형성된 상아질이 관찰되는 것이다⁹. 이러한 불완전 석회화된 상아질은 수산화인회석 결정(hydroxyapatite nodule)의 형태로 존재하고 미생물의 서식처로 작용하여 근관치료시 기계적 세척작용을 방해하는 요소가 되기도 한다¹¹. 또한 구간 상아질(interglobular dentin)의 증가, 치수의 세포 성분의 감소 및 교원질 성분의 증가, 전상아질층의 증가 등의 소견이 나타는데^{8,11,18,20}, 치수의 섬유성분의 증가는 상아모세포가 차지하는 부분과 재생성 상아질(reparative dentin)의 형성을 감소시켜 치수감염에 저항할 수 있는 능력을 감소시키게 되고^{8,16}, 이것 또한 농양과 농루가 호발하는 이유가 된다.

XLH 환자에서 치근단 농양과 농루가 발생하는 또 다른 이유는 조직학적으로 치수각이 법랑상아경계 혹은 교두정까지 연장되어 미생물과 다른 유해물질들이 치수로 교통하게 하는 교통로를 제공하기 때문에 법랑질이나 상아질의 미세파절을 통한 미생물 침투가 쉽게 일어날 수 있는 것이다¹¹. 대개 농양이 처음 나타나는 나이가 어릴수록 치과적 문제가 더 심각하다고 알려져 있다²¹.

XLH 환자에서 때로 법랑질 저형성증도 관찰될 수 있는데 이 역시 저인산혈증으로 인해 석회화과정에 결함이 있기 때문이다. 일부의 경우 법랑질이 정상적이나 얇으며^{8,9}, 이런 경우 전치부 절단 부위가 투명한 경향을 보이게 된다⁷.

유치의 법랑질과 상아질의 형성은 태생 4개월~생후 11개월 사이에 일어나기 때문에 XLH 환자에서 유치열의 손상을 예방하기는 어렵다¹¹. 그러나 치아우식이나 마모에 매우 취약하여 치수염이 야기되는 경우가 흔하므로 다발성 농양을 예방하기 위해 조기치료와 예방치료가 필요하다²². 예방 방법으로는 치수절단술, 기성금관의 수복, 예방적 레진 수복 혹은 실란트 수복, 불소도포 등을 고려해볼 수 있다^{1,4,15,23,24}. Shroff 등²⁵의 실험결과 치수절단술(pulpotomy)보다 예방적 치수절제술(preventive pulpectomy)의 성공률이 더 높음을 들어 치수절제술을 시행해야 한다고 주장하였고 양 등²⁶도 예방적인 치수절제술을 추천하였다. 본 증례의 경우, 모든 유구치에 대하여 치수절단술이 시행되었는데, 상악 우측 제1유구치의 경우 농양이 발생하여 발거하였다. 치수절단술 이후 치관부 미세노출 방지를 위해 기성금관의 장착이 추천된다. 기성금관의 수복에 대해 건전한 치아에 최소한의 삭제를 시행한 뒤 수복하며^{4,15,24}, Breen¹⁵은 치수 보호를 위해 기성금관 장착 전에 수산화칼슘을 교합면에 도포하였다.

Seow와 Latham²³은 제1대구치 맹출 직후 교합면을 산부식 복합레진으로 덮고 치아가 충분히 맹출되면 기성금관의 장착을

추천하였다. 그러나 교합면의 치면 열구 전색은 유구치에서의 치수각이 교두정부위까지 연장되어 있고, 산부식이 치아의 치수성분에 해로운 영향을 끼친다고 보고되어 추천하지 않는 경우도 있다¹⁵. 실란트는 치아가 맹출 중인 경우 유용한데, 치아우식 예방 뿐만 아니라 법랑질 미세파절을 통해 미생물이 유입하는 것을 방지해준다. 계속되는 농양에 대하여 일부 학자들은 근관치료 실패율이 높음을 들어 발치를 주장하기도 한다¹⁴. 그러나 치수절단술, 치수절제술, 기성금관의 장착, 발치 등 공격적인 치료를 모든 XLH 환아에게 적용할 수는 없는데, 모든 치수조직이 감염되는 것도 아니고 기성금관을 위한 치아 삭제도 중 의원성으로 치수감염이 진행될 수도 있기 때문이다⁸. XLH 환아에 대한 전문적인 치과 관리를 시행하며 불소도포나 청결한 구강 위생 등 예방적인 측면이 우선시되어야 하겠다⁸.

XLH의 치료는 크게 세 가지로 나눌 수 있다. 첫째는 기존 장질환 및 신장질환 등 선행질환의 치료이며, 둘째는 비타민 D 투여와 칼슘, 인산염 등 약물요법, 셋째는 질환에 수반되는 변형의 예방과 교정이다²⁷. 약물 요법은 1,25-Dihydroxy-cholecalciferol 형태의 비타민 D를 보통 용량보다 적게하여 인산염과 함께 혼합 투여하는 것이 추천되며, XLH는 이 약물에 잘 반응하는 것으로 알려져 있다^{28,29}. 통상 조기에 치료하면 정상적인 발육을 기대할 수 있으나, 치료가 늦어지면 사지의 변형을 초래하게 된다³⁰.

그러나 의과적 치료에 불구하고 상아질의 석회화 등에 대한 효과가 없으므로 치과 의사는 치아의 석회화 문제를 개선하기 위해 인산염의 복용에 의존해서는 안되며, 비정상적 치아발육과 상아질형성은 의과적 치료를 해도 지속될 수 있다는 사실을 인지하는 것이 중요하다³¹.

IV. 요약

저자는 상악 좌측 영구 전치의 매복을 주소로 서울대학교 치과병원 소아치과에 내원한 XLH 환자의 임상적, 방사선학적 관찰과 문헌 고찰을 통하여 다음과 같은 의견을 얻었다.

1. 본 증례의 환아는 작은 키, 다리의 휨, 관절의 휘어짐, 대퇴골과 슬관절의 골단판 확장, 골단간의 fraying(헤어짐), 골간의 골밀도 감소, 손목, 발목 부위의 팽대 등을 보였다.
2. 구강내 소견으로 상악 우측 유측절치 부위에 농양, 전반적으로 큰 치수강과 치수각의 신장, 치조백선 약화와 상실, 하악 영구 절치와 상악 제1대구치의 짧은 치근 및 큰 치수강, 우상치 등을 관찰할 수 있었다.
3. XLH 환자는 치아우식이나 마모에 매우 취약하여 치수염이 야기되는 경우가 흔하므로 다발성 농양을 예방하기 위해 조기치료와 예방치료가 필요하다. 예방적 치수절단술, 기성금관의 수복, 예방적 레진 수복 혹은 실란트 수복, 불소도포 등을 시행할 수 있으나 XLH 환아에 대한 전문적인 치과 관리를 시행하고 불소도포나 청결한 구강 위생 등 예방적인 측면이 우선시되어야 한다.

참고문헌

1. 대한소아치과학회 : 소아·청소년 치과학 4판, 신흥인터내셔널, 서울, 4-5, 2007.
2. Stratakis CA, Mitsiades NS, Sun D, et al. : Recurring oral giant cell lesion in a child with X-linked hypophosphatemic rickets: clinical manifestation of occult parathyroidism? J Pediatr, 127:444-446, 1995.
3. Goodman JR, Gelbier MJ, Bennett JH, et al. : Ental problems associated with hypophosphatemic vitamin D resistant rickets. Int J Pediatr Dent, 8:19-28, 1998.
4. Yasufuku Y, Kohno N, Tsutsumi N, et al. : Dental management of familial hypophosphatemic vitamin D-resistant rickets: report of case. ASDC J Dent Child, 50:300-304, 1983.
5. The HYP Consortium : A gene (*PEX*) with homologies to endopeptidases is mutated in patients with X-linked hypophosphatemic rickets. Nat Genet, 11:130-136, 1995.
6. Burnett CH, Den CE, Harper C, et al. : Vitamin D-resistant rickets: analysis of 24 pedigrees with hereditary and sporadic cases. Am J Med, 36:222-232, 1964.
7. Pereira CM, de Andrade CR, Vargas PA, et al. : Dental alterations associated with X-linked hypophosphatemic rickets. J Endod, 30:241-245, 2004.
8. Murayama T, Iwatsubo R, Akiyama S, et al. : Familial hypophosphatemic vitamin D-resistant rickets: dental findings and histologic study of teeth. Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod, 90:310-316, 2000.
9. Berndt M, Ehrlich JH, Lazovic D, et al. : Clinical course of hypophosphatemic rickets in 23 adults. Clin Nephrol, 45:33-41, 1996.
10. Malloy PJ, Pike JW, Feldman D : The vitamin D receptor and the syndrome of hereditary 1,25-dihydroxy vitamin D-resistant rickets. Endocr Rev, 20:156-188, 1999.
11. Hillmann G, Geurtsen W : Pathohistology of undecalcified primary teeth in vitamin D-resistant rickets: review and report of two cases. Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod, 82:218-224, 1996.
12. Ozkan S, Ucok Z, Alagöl F : Dental manifestations of familial hypophosphatemic vitamin-D-resistant rickets: report of case. ASDC J Dent Child, 51:448-450, 1984.
13. LinksSchwartz S, Scriver CR, Reade TM, et al. : Oral findings in patients with autosomal dominant hypophosphatemic bone disease and X-linked hypophosphatemia: further evidence that they are different diseases. Oral Surg Oral Med Oral Pathol, 66:310-314, 1988.
14. Tulloch EN, Andrews FF : The association of dental abscesses with vitamin D resistant rickets. Br Dent J, 5:136-138, 1983.
15. Breen GH : Prophylactic dental treatment for a patient with vitamin D-resistant rickets: report of case. ASDC J Dent Child, 53:38-43, 1986.
16. McWhorter AG, Seale NS : Prevalence of dental abscess in a population of children with vitamin D-resistant rickets. Pediatr Dent, 13:91-96, 1991.
17. Su JM, Li Y, Ye XW, et al. : Oral findings of hypophosphatemic vitamin D-resistant rickets: report of two cases. Chin Med J, 120:1468-1470, 2007.
18. Witkop CJ Jr : Hereditary defects of dentin. Dent Clin North Am, 19:25-45, 1975.
19. Yamamoto T : Diagnosis of X-linked hypophosphatemic vitamin D resistant rickets. Acta Paediatr Jpn, 39:499-502, 1997.
20. 최돈욱, 이종갑 : 실험적구루병에서 백서 치아조직 변화에 관한 현미경학적 연구. 대한소아치과학회지, 7:75-83, 1980.
21. Seow WK, Romaniuk K, Sclavos S : Micromorphologic features of dentin in vitamin D-resistant rickets: correlation with clinical grading of severity. Pediatr Dent, 11:203-208, 1989.
22. Batra P, Tejani Z, Mars M : X-linked hypophosphatemia: dental and histologic findings. J Can Dent Assoc, 72:69-72, 2006.
23. Seow WK, Latham SC : The spectrum of dental manifestations in vitamin D-resistant rickets: implications for management. Pediatr Dent, 83:245-250, 1986.
24. Rakocz M, Keating J 3rd, Johnson R : Management of the primary dentition in vitamin D-resistant rickets. Oral Surg Oral Med Oral Pathol, 54:166-171, 1982.
25. Shroff DV, McWhorter AG, Seale NS : Evaluation of aggressive pulp therapy in a population of vitamin

- D-resistant rickets patients: a follow-up of 4 cases. *Pediatr Dent*, 24:347-349, 2002.
26. 양규호, 최남기, 김선미 등 : Hypophosphatemia rickets 환자의 증례보고. *대한소아치과학회지*, 32:152-157, 2005.
27. 문명상, 장한, 이인주 : 구루병성 내반슬 변형. *대한정형외과학회지*, 17:429-437, 1982.
28. Larmas M, Hietala EL, Similä S, et al. : Oral manifestations of familial hypophosphatemic rickets after phosphate supplement therapy: a review of the literature and report of case. *ASDC J Dent Child*, 58:328-334, 1991.
29. Carpenter TO : New perspectives on the biology and treatment of X-linked hypophosphatemic rickets. *Pediatr Clin North Am*, 44:443-466, 1997.
30. 최용 : 가족성 저인산혈증. *대한신장학회지*, 12:176-179, 1993.
31. Seow WK : The effect of medical therapy on dentin formation in vitamin D-resistant rickets. *Pediatr Dent*, 13:97-102, 1991.

Abstract

X-LINKED HYPOPHOSPHATEMIC RICKETS : CASE REPORT

Su-Jin Lee, Young-Jae Kim, Ki-Taeg Jang, Sang-Hoon Lee, Chong-Chul Kim, Se-Hyun Hahn, Jung-Wook Kim

Department of Pediatric Dentistry, College of Dentistry and Dental Research Institute, Seoul National University

XLH(X-linked hypophosphatemic rickets) is a form of rickets which is resistant to the usual dose of vitamin D and inherited in a X-linked dominant manner. It is also known as vitamin D-resistant rickets or familial hypophosphatemic rickets.

Here we report a 6-year-and-6-month-old female patient of XLH who is diagnosed with in SNUH. She was referred from local clinic for impaction of maxillary left permanent incisor and its treatment. She presents bowing deformities of the legs, short stature, enlargement of wrist and ankles and spontaneous dental abscesses of clinically sound teeth, delayed eruption, taurodontism, delayed apical closure, enlarged pulp chambers, and absent or poorly defined lamina dura. The purpose of this case is to review the literatures of XLH and report the dental and medical characteristics of this patient.

Key words : X-linked hypophosphatemic rickets(XLH), Vitamin D resistant rickets, Periapical abscess, Periapical fistula, Impacted tooth