대한 유전성 대사 질환 : 2015;15(1):49~54

증 례

# 임상적으로 진단된 다발성 골단이형성증 1례

성균관대학교 의과대학 삼성서울병원 소아청소년과[1], 정형외과[2]
아주대학교 의과대학병원 영상의학과[3]

김선자[1] · 조성윤[1] · 김진섭[1] · 허림[1] · 권영희[1]
이지은[1] · 심종섭[2] · 김옥화[3] · 진동규[1]

## A Clinically Diagnosed Case of Multiple Epiphyseal Dysplasia

Sun-Ja Kim[1], Sung Yoon Cho[1], Jinsup Kim[1], Rimm Huh[1], Younghee Kwun[1]
Jieun Lee[1], Jongsup Shim[2], Ok-Hwa Kim[3], Dong-Kyu Jin[1]

Departments of Pediatrics[1] and Orthopedics[2], Samsung Medical Center,
Sungkyunkwan University School of Medicine, Seoul, Republic of Korea
Department of Radiology[3], Ajou University Hospital, Suwon, Republic of Korea

Multiple epiphyseal dysplasia (MED) is one of the more common skeletal dysplasias. MED is characterized by joint pain and stiffness, a waddling gait, and/or mild short stature in childhood. Radiographic findings include delayed and irregular ossification of the epiphyses in multiple joints. Mutations in at least six different genes (*COMP, MATN3, COL9A1, COL9A2, COL9A3, and DTDST*) can cause MED, and it can be either dominant or recessive inheritance. Molecular diagnosis is important for accurate prognosis and genetic counselling. *COMP* mutation is the most common form of MED in Western. But, *MATN3* mutation was reported as the most common type of MED in Korea. Here, we describe a boy who was diagnosed as MED by clinical and radiological features. Hip radiograph of the patient was suggested *MATN3* mutation. But knee radiograph was suggested COMP mutation. *MATN3* and *COMP* mutations direct sequencing, but were no mutation. So we tested whole exome sequencing, but significant variant was not detected as known MED six genes mutations. The patient was diagnosed as having MED clinically and radiologically. Further study to identify the other responsible genes for MED is needed.

**Kew words:** Multiple epiphyseal dysplasia, Short stature, Mutation

## 서 론

다발성 골단이형성증은 유병률이 1/20,000으로 비교적 흔한 골이형성증이며 대부분 상염색체 우성으로 유전된다[1, 2]. 2세 이후에 주로 운동 후 발생하는 넓적다리뼈 관절이나 무릎 관절의 통증이 가장 흔한 증상이며, 심한 저신장은 잘 나타나지 않는다[3]. 나이가 들수록 관절 통증 및 강직, 변형 등, 조기 발병 관절염이 생기게 되나, 상대적으로 척추와 같은 체중 부하 관절은 정상이다[4, 5]. 영상의학적 검사에서는 골단 윤곽 변화와 지연된 골단골화를 보이며 임상 증상과 영상 의학적 소견으로 진단을 하게 된다.

다발성 골단이형성증은 다양한 유전자의 변이가 보고되어 있으며 원인 유전자로 상염색체 우성으로 유전되는 cartilage oligomeric matrix protein (*COMP*), matrilin-3 (*MATN3*), type IX collagen (*COL9A1*,

책임저자: 진동규, 서울시 강남구 일원로 81
성균관대학교 의과대학 삼성서울병원 소아청소년과
Tel: 02)3410-3525, Fax: 02)3410-0043
E-mail: jindk@skku.edu

*COL9A2, COL9A3*)와 상염색체 열성으로 유전되는 sulfate transporter solute carrier family 26 (*SLC 26A2*) 또는 diastrophic dysplasia sulphate transporter (*DTDST*)가 있다[2]. 그러나 다발성 골단이형성증으로 진단된 환자에서 알려진 유전자 검출률은 34 % 미만으로 분자유전학적 진단은 쉽지 않다[6].

다발성 골단이형성증에서 영상학적 검사는 골단 윤곽 변화와 지연된 골단 골화의 패턴을 알 수 있고, 각각의 유전자에 따라 다른 특징을 보인다[1, 6]. *COMP* 유전자 변이는 넓적다리뼈 골두 골단이 둥글고 작으며 원위부 넓적다리뼈와 근위부 정강뼈 골단도 모두 작고 주변 골간단에 아이스크림 콘 모양이 관찰된다. *MATN3* 유전자 변이는 넓적다리뼈 골두 골단이 작지만 *COMP*에 비해 둥글지는 않고, 무릎 관절의 경우 *COMP* 유전자 변이와 유사하게 골단이 작지만 중앙 부위가 함몰되어 할리퀸(harlequin) 모자 모양을 보인다[1]. *DTDST* 유전자 변이에서는 넓적다리뼈 관절 골단이 평평하면서 작은 소견을 볼 수 있다[1].

본 증례는 임상적, 영상의학적으로 다발성 골단이형성증을 진단하였으나, 유전자 검사에서 현재까지 알려져 있는 다발성 골단이형성증 원인 유전자 변이가 밝혀지지 않아 추가적인 연구가 필요하기에 보고하는 바이다.

## 증 례

환아는 10세 10개월의 남아로 재태 기간 38주 6일, 출생체중 3.47 kg (75-90 백분위수), 출생 키 50 cm (75-90 백분위수)로 출생하였으며 출생 전후에 특별한 문제는 없었으며 얼굴 생김새의 이상도 발견되지 않았다. 7세경부터 간헐적인 양측 넓적다리 관절 통증 있다가 9세경 부터 통증의 정도가 악화되었다. 10세 경부터 오른쪽 무릎 앞쪽 간헐적 통증이 생기고 넓적다리 관절 외회전 시 심한 통증이 발생하여 관절 운동의 장애를 보였다.

10세 10개월에 양측 무릎, 종아리와 발목 통증이 심해져 시행한 영상 검사에서 넓적다리 관절 각도가 오른쪽 109도, 왼쪽 122도로 정상 각도 120-135도에 비해 오른쪽 넓적다리 관절은 내반고(coxavara) 소견을 보여 내원하였다. 내원 시 환자의 키는 133 cm (-1.48 표준편차점수), 몸무게는 26 kg (-1.96 표준편차점수)였고 얼굴 생김새는 이상이 없었고 몸통과 팔다리 길이의 비도 정상이었으며 걸음걸이도 자연스러웠다.

가족력상 환아부는 167 cm, 환아모는 158 cm 였고 부모 중에 어렸을 때부터 관절통을 호소하거나 관절 치환술을 받은 사람은 없었다. 환아의 14세 누나는 키가 153 cm 였으며 환아 내원 1년 6개월 후 오른쪽 무릎 관절 통증이 있어 시행한 검사상 박리성 골연골염으로 진단되어 연골 성형술을 시행 받았다. 그러나 영상학적 검사에서 다발성 골단 이형성에서 관찰되는 골단 및 골간단의 변화는 관찰되지 않았다.

환아의 신체 검진상 양측 무릎이 10도 정도 굽혀진 상태로 완전히 펴지지 않았고, 넓적다리 관절의 내회전은 정상 각도인 40도보다 증가하여 오른쪽은 70도, 왼쪽은 60도였고, 외회전은 정상 각도인 45도보다 감소하여 오른쪽은 30도, 왼쪽은 40도였다. 양측 정강뼈 염전 및 발 디딤 각도(foot progression angle)가 증가하여 양측 외반슬(Genu valgum) 소견을 보였다. 그러나 손, 발의 모습 및 움직임은 정상이었다.

영상 의학적 검사 소견 상 스폿 스케노그램(spot scanogram)에서 오른쪽 넓적다리뼈 길이는 33.02 cm, 왼쪽은 34 cm 였으며 오른쪽 정강뼈 길이는 30.17 cm, 왼쪽은 29.94 cm로 총 다리 길이는 오른쪽 다리보다 왼쪽 다리가 0.75 cm 길었다. 긴 뼈(long bone) 영상 검사에서 양측 무릎 말단에 경한 변화를 동반하고 양측 넓적다리뼈 머리 높이가 낮아져있고, 양측 외반슬을 보였다(Fig. 1A). 넓적다리 관절 영상 검사에서 양측 비구(acetabulum) 및 넓적다리뼈 머리 윤곽 및 밀도가 불규칙 하였으며 양측 넓적다리뼈 골두 골단이 작고 평평하였다(Fig. 1B). 무릎의 정면 및 측면 영상 검사에서 양측 원위부 넓적다리뼈 골단 윤곽 및 밀도가 불규칙하였으며, 양측 정강뼈 골단에 경한 변화 소견이 있었다(Fig. 1C). 발목의 영상학적 검사에서는 정강뼈 원위부 골단이 작아져 있으며 그로 인한 발목의 외반 변형이 관찰 되었고 척추 영상학적 검사에서는 특이 소견이 발견되지 않았다. 13세 1개월에 양측 외반슬과 양측 발

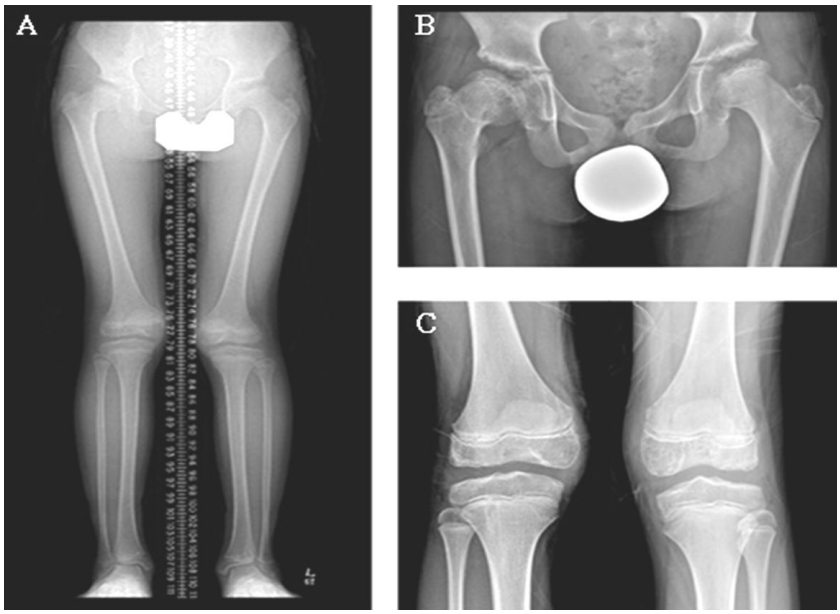


**Fig. 1.** Radiographs of a Korea patient aged 10 years 10 months with multiple epiphyses. (A) Radiographs showed symmetrical collapse of both femur head associated with mild epiphyseal change involving both knee and bilateral genu valgum. (B) symmetrically decreased height with irregular density involving both femoral head associated with contour irregularity of bilateral acetabuli and bilateral femoral head epiphyses small and flattened. (C) irregular density and contour is noted both distal femoral epiphyses, mild change is suspected in both tibial epiphyses.

목 외반족 악화로 인한 양측 무릎 및 발목 통증이 악화되어 양측 정강뼈 근위부와 양측 발목 골단 유합술을 시행 받았다.

환아는 임상 소견 및 영상 검사에서 다발성 골단 이형성증이 의심되어, 분자유전학적 확진을 위해 유전자 검사를 시행하였다. 먼저 *MATN3* 유전자 변이 검사를 시행 하였으나, 돌연변이가 발견 되지는 않았고 이후 *COMP* 유전자 변이 검사에서도 돌연변이가 검출되지 않았다. 분자유전학적인 원인을 확실히 하기 위해 엑솜 시퀀싱(whole exome sequencing)을 시행하였으나 현재까지 알려진 원인 유전자들(*COMP*, *MATN3*, *COL9A1*, *COL9A2*, *COL9A3*, *DTDST*)에서 의미 있는 변이가 발견되지는 않았다.

## 고 찰

다발성 골단이형성증은 비교적 흔하고 경한 형태의 골이형성증이다[1]. 다발성 골단이형성증은 임상적으로 다양한 특징을 나타내며, 초기에서 중기 아동기 동안에 관절 통증과 강직, 경한 정도의 저신장, 조기 발병의 관절염을 앓게 된다[2]. 운동 후에 발생하는 넓적다리 관절 통증이나 무릎 관절 통증이 이 질환의 가장 흔한 증상이다. 관절통은 출생 후 1-2세까지 인지되지 않을 수 있다[3] 환자의 성장은 정상 성장 곡선에서 점진적인 편차를 보이고, 5-6세 정도에 경한 저신장을 보이며, 심한 저신장이 없다는 것이 특징이다[3]. 나이가 들수록 관절 통증 및 강직, 변형이 생기게 되어 조기 발병 관절염이 생기게 되나, 상대적으로 척추와 같은 체중 부하관절은 보통 정상이다[4, 5]. 일부에서 운동 발달 지연이 있을 수 있고, 장시간 걷거나 운동 후에 관절 통증을 호소한다. 이와 유사한 증상을 환자의 부모나 형제가 호소하거나, 상대적으로 어린 나이에 만성 관절 질환이나 넓적다리 관절 전 치환술의 가족력이 있을 수 있다. 따라서 가족력, 양측성 관절통, 경한 저신장이 있을 때 다발

성 골단이형성증을 진단 또는 배제하기 위한 영상학적 골격 검사가 필요하다[1].

다발성 골단이형성증에서 학동기에 넓적다리뼈 머리에 변화가 생기는데 이것은 레그-칼베페르테스병에서 나타나는 넓적다리뼈 머리 괴사 소견과 유사하다. 그러나 레그-칼베페르테스병에서는 한쪽 넓적다리뼈 머리에만 변화가 생기고, 일반적으로 다른 골격 이상이 없는 것으로 감별 할 수 있다[5, 7].

다발성 골단이형성증 원인 유전자로 *COMP*, *MATN3*, *COL9A1*, *COL9A2*, *COL9A3*와 *DTDST* 6가지가 알려져 있다[2]. 한국에서는 *MATN3* 유전자변이가 45%로 가장 흔한 것으로 보고되었으나[8], 일반적으로는 *COMP* 유전자 변이가 전체 환자 50%로 가장 흔하고, *DPDST* 유전자 변이는 25% 정도를 차지하며 나머지 25%는 *MATN3*, *COL9A1*, *COL9A2*, *COL9A3* 유전자 변이이다1) .

*COMP* 유전자 변이 다발성 골단이형성증은 넓적다리 관절과 무릎 관절의 조기 관절염이 발생 한다. 어린 나이에 근육 근력저하가 종종 보고되나, 후기 아동기에서는 두드러지지 않고, 경한 크레아틴인산화효소의 상승을 동반한 경한 근육병증이 생길 수 있다[10]. 2세 이후에 성장 지연이 발생할 수 있고 몸통이 정상인데 비해 팔다리가 경하게 짧을 수 있다[11, 12]. *COMP* 유전자 변이에서 손목 뼈에 비해 손가락 뼈 골단이 지연되어 있고, 근위부넓적다리뼈 골단은 둥글고 작으며, 무릎 관절에서 원위부넓적다리뼈 골단과 근위부정강뼈 골단은 작고 주변 골간단에 '아이스크림콘' 모양이 관찰된다[5, 12, 13]. *COMP* 유전자 변이는 고전적 가연골무형성증, 전형적 다발성 골단이형성증, 심한 다발성 골단이형성증과 경한 가연골무형성증이 겹치는 3가지 표현형이 생길 수 있다[2]. 상염색체 열성인 *DTDST* 유전자 변이 다발성 골단이형성증에서 손가락 뼈 골단에 비해 손목뼈 성숙은 정상이거나 더 진행되어 있고, 근위부넓적다리뼈 골단은 작고 평평하며, 이중선(double-layered) 무릎 뼈가 특징적이다[14-16]. *MATN3* 유전자 변이 다발성 골단이형성증에서 손가락 변화는 비특이적이고, 근위부넓적다리뼈 골단이 작고 둥글지 않은 것이 *COMP* 유전자 변이와 다르다. 무릎골단은 작으며, 할리퀸(Harlequin) 모자 형태를 보이는 것이 특징적이다[1]. *COL9A1*, *COL9A2*, *COL9A3* 유전자 변이 다발성 골단이형성증에서는 근위부넓적다리뼈 골단 변화보다 무릎 골단에 더 영향을 미친다[1].

본 증례에서 환아는 넓적다리 관절에서 양측 비구 및 넓적다리뼈 머리 윤곽과 밀도가 불규칙하고 양측 넓적다리뼈 머리 높이가 낮아져 있고, 무릎 관절에서 양측 원위부넓적다리뼈 골단과 양측 정강 골단에 윤곽 및 밀도가 불규칙하여 다발성 골단이형성증에 합당한 소견이었다. 넓적다리 관절 영상 검사에서 양측 넓적다리뼈 머리 골단이 작고 평평하고, 한국은 *MATN3* 유전자 돌연변이 유병률이 높아[8] 먼저 *MATN3* 유전자 돌연변이 검사를 하였으나, 검출되지 않았고 이후 *COMP* 유전자 돌연변이 검사에서도 검출되지 않았다. 영상학적 검사 소견에서 *COL9A1*, *COL9A2*, *COL9A3*나 *DTDST* 유전자 돌연변이 가능성 떨어져 검사를 시행하지 않았다. 환자는 임상 소견과 영상학적 검사에서 다발성 골단이형성증에 합당하고 원인 유전자를 아는 것이 향후 치료 및 유전자 상담에 도움이 될 것으로 판단하여 엑솜시퀀싱(whole exome sequencing)을 시행하였으나, 기존에 알려진 원인 유전자들 *COMP*, *MATN3*, *COL9A1*, *COL9A2*, *COL9A3*, *DTDST*에서 의미있는 변이는 발견되지 않았다.

본 증례 환아는 얼굴 모양에 특징적인 이상소견이 없고 키가 비정상적으로 작지 않았다. 그러므로 외형상 신체 기형이 없고 키가 비정상적으로 작지 않은 소아에서 양측성 관절 통증을 호소할 때는 다발성 골단이형성증을 의심하여 영상학적 검사 등을 시행하는 것이 필요하다. 또한 골 이형성증 중에서 다발성 골단이형성증은 비교적 흔하고 경한 저신장을 보이므로, 저신장 평가를 위해 내원한 환자들에서 관절통 등에 대한 확인 및 가족력 조사가 중요하다.

현재 다발성 골단이형성증은 임상적, 영상학적 소견만으로 진단이 가능하지만 변이 유전자에 따라 증상에 대한 예측 및 그에 맞는 유전 상담을 할 수 있기에 분자유전학적 진단은 매우 유용한 가치가 있다. 이번 증례에서와 같이 가능성 있는 유전자 돌연변이가 나오지 않을 경우 엑솜시퀀싱을 시행해 볼 수 있다. 비록 엑솜시

퀀싱에서 알려진 원인 유전자들의 변이가 없음을 확인하였지만 본 증례 환자도 아직까지 밝혀지지 않은 원인 유전자 변이를 가지고 있을 가능성이 높으며 아직 유전자가 밝혀지지 않은 다양한 가계의 분석을 통해 현재까지 알려지지 않은 다발성 골단이형성증 유전자 발견이 필요할 것으로 보인다.

## 요 약

다발성 골단이형성증은 비교적 흔한 골이형성증으로 소아기에 관절통과 관절 강직, 뒤뚱거리면 걸어가는 보행 및 일부에서 경한 저신장을 특징으로 하며 영상의학적 검사에서는 여러 관절에서 골단의 불규칙한 소견과 골화 지연을 보인다. 본 증례 환자는 임상적, 영상의학적으로 다발성 골단이형성증을 진단 할 수 있었으며 환자의 넓적다리 관절 영상 검사는 *MATN3* 유전자 변이를, 무릎 관절 영상 검사는 *COMP* 유전자 변이를 시사하였기에 *MATN3*과 *COMP* 유전자 변이에 대해 시퀀싱(sequencing)을 하였으나, 변이는 발견되지 않았다. 이후 엑솜시퀀싱(exomesequencing)을 시행하였으나, 기존에 다발성 골단이형성증과 관련이 있는 것으로 알려진 유전자에 대한 변이가 발견되지 않았다. 본 증례와 같이 임상적, 영상의학적으로 다발성 골단이형성증으로 진단가능 하였으나 분자유전학적으로 기존에 알려진 변이 유전자가 발견되지 않은 환자들을 위해 추가적인 연구가 필요할 것으로 보인다.

## 참 고 문 헌

1) Unger S, Bonafe L, Superti-Furga A. Multiple epiphyseal dysplasia: clinical and radiographic features, differential diagnosis and molecular basis. Best Pract Res Clin Rheumatol 2008;22:19-32.
2) Jackson GC, Mittaz-Crettol L, Taylor JA, Mortier GR, Spranger J, Zabel B, et al. Pseudoachondroplasia and multiple epiphyseal dysplasia: a 7-year COMPrehensive analysis of the known disease genes identify novel and recurrent mutations and provides an accurate assessment of their relative contribution. Hum Mutat 2012;33:144-57.
3) Haga N, Nakamura K, Takikawa K, Manabe N, Ikegawa S, Kimizuka M. Stature and severity in multiple epiphyseal dysplasia. J Pediatr Orthop 1998;18:394-7.
4) Briggs MD, Chapman KL. Pseudoachondroplasia and multiple epiphyseal dysplasia: mutation review, molecular interactions, and genotype to phenotype correlations. Hum Mutat 2002;19:465-78.
5) Dahlqvist J, Orlen H, Matsson H, Dahl N, Lonnerholm T, Gustavson KH. Multiple epiphyseal dysplasia. Acta Orthop 2009;80:711-5.
6) Jakkula E, Makitie O, Czarny-Ratajczak M, Jackson GC, Damignani R, Susic M, et al. Mutations in the known genes are not the major cause of MED; distinctive phenotypic entities among patients with no identified mutations. Eur J Hum Genet 2005; 13:292-301.
7) Chaudhry S, Phillips D, Feldman D. Legg-calve-perthes disease: an overview with recent literature. Bull Hosp Jt Dis 2014;72:18-27.
8) Kim OH, Park H, Seong MW, Cho TJ, Nishimura G, Superti-Furga A, et al. Revisit of multiple epiphyseal dysplasia: ethnic difference in genotypes and COMParison of radiographic features linked to the COMP and MATN3 genes. Am J Med Genet A 2011;155A:2669-80.
9) Itoh T, Shirahama S, Nakashima E, Maeda K, Haga N, Kitoh H, et al. COMP rehensive screening of multiple epiphyseal dysplasia mutations in Japanese population. Am J Med Genet A 2006;140:1280-4.
10) Jakkula E, Lohiniva J, Capone A, Bonafe L, Marti M, Schuster V, et al. A recurrent R718W mutation in COMP results in multiple epiphyseal dysplasia with mild myopathy: clinical and pathogenetic overlap with collagen IX mutations. J Med Genet 2003; 40:942-8.
11) Mabuchi A, Manabe N, Haga N, Kitoh H, Ikeda T, Kawaji H, et al. Novel types of COMP mutations and genotype-phenotype association in pseudoachondroplasia and multiple epiphyseal dysplasia. Hum Genet 2003;112:84-90.
12) Lachman RS, Krakow D, Cohn DH, Rimoin DL. MED, COMP, multilayered and NEIN: an overview of multiple epiphyseal dysplasia. Pediatr Radiol 2005;35:116-23.
13) Kennedy J, Jackson G, Ramsden S, Taylor J, Newman W, Wright MJ, et al. COMP mutation screening as an aid for the clinical diagnosis and counselling of patients with a suspected diagnosis of pseudoachondroplasia or multiple epiphyseal dysplasia. Eur J Hum Genet 2005;13:547-55.
14) Ballhausen D, Bonafe L, Terhal P, Unger SL, Bellus

G, Classen M, et al. Recessive multiple epiphyseal dysplasia (rMED): phenotype delineation in eighteen homozygotes for DTDST mutation R279W. J Med Genet 2003;40:65–71.
15) Makitie O, Savarirayan R, Bonafe L, Robertson S, Susic M, Superti-Furga A, et al. Autosomal recessive multiple epiphyseal dysplasia with homozygosity for C653S in the DTDST gene: double-layer patella as a reliable sign. Am J Med Genet A 2003;122A: 187–92.
16) Miyake A, Nishimura G, Futami T, Ohashi H, Chiba K, Toyama Y, et al. A COMPound heterozygote of novel and recurrent DTDST mutations results in a novel intermediate phenotype of Desbuquois dysplasia, diastrophic dysplasia, and recessive form of multiple epiphyseal dysplasia. J Hum Genet 2008;53:764–8.