

◆ 증례

엔젤만 증후군 (Angelman syndrome) 환자의 치아 우식 치료 : 증례 보고

상은정 · 송지수 · 신터전 · 김영재 · 김정욱 · 장기택 · 이상훈 · 현홍근*

서울대학교 치의학대학원 소아치과학교실

Abstract

DENTAL CARIES TREATMENT FOR A PATIENT WITH ANGELMAN SYNDROME : A CASE REPORT

Eun Jung Sang, Ji-Soo Song, Teo Jeon Shin, Young-Jae Kim, Jung-Wook Kim,
Ki-Taeg Jang, Sang-Hoon Lee, Hong-Keun Hyun*

Department of Pediatric Dentistry, School of Dentistry, Seoul National University

Angelman syndrome is a rare disorder caused by deletion or inactivation of genes on the maternally inherited chromosome 15. This neurodevelopmental disorder is characterized by developmental and intellectual delay, speech impairment, sleep disturbance, seizures, motor dysfunction, and frequent laughing or smiling. Orofacial characteristics include a prominent mandible, large mouth, prominent cheeks, a tendency to rest the tongue between the dental arches, excessive drooling, and excessive chewing behavior. Patients with this syndrome usually require general anesthesia even in a simple operation, because of risk of perioperative seizure during dental procedure.

This is a case report about dental treatment of a 3-year-old female patient with Angelman syndrome under general anesthesia. This case suggests that the dental treatment under general anesthesia can be considered a safe component for the uncooperative, delayed developmental patients with underlying disease. Also, periodic dental exam appointment should be made to provide the patients with preventive treatments and to make them remain familiar with the dental environment. [J Korean Dis Oral Health Vol.13, No.2: 80-85, December 2017]

Key words : Angelman syndrome, Dental treatment, General anesthesia

I. 서론

엔젤만 증후군(Angelman syndrome, AS)은 유전적 뇌 병변 장애이다. 이 질환은 1965년에 영국의 소아과 의사

Harry Angelman이 공통적인 임상 양상을 보이는 3명의 환자를 보고함으로써 알려졌다¹⁾. AS 환자들은 발달 지연, 언어 장애, 과도한 웃음, 운동 장애, 비정상적인 EEG와 발작, 수면장애, 특징적인 얼굴 양상 및 소두증을 보인다. 유병율은 약 1:10,000에서 1:40,000으로 추정되며, 인종별로 차이가 있다²⁻⁴⁾.

AS 발생 원인은 염색체 15(15q11-q13)의 결손(deletion), UBE3A (ubiquitin protein ligase E3A) 돌연변이, 편친 이염색체성(uniparental disomy), 각인 유전자

*Corresponding author : Hong-Keun Hyun
101 Daehak-ro, Jongno-gu, Seoul, 03080, Korea
Department of Pediatric Dentistry, School of Dentistry, Seoul National University
Tel: +82-2-2072-0112, Fax: +82-2-744-3599
E-mail: hege1@snu.ac.kr

Received: 2017.06.03 / Revised: 2017.06.19 / Accepted: 2017.08.09

결함으로 인한 UBE3A 발현 이상으로 알려져 있어, 진단을 위해서는 염색체 분석이 필요하다⁵⁻⁷⁾. AS 환자들은 GABA (Gamma-Amino Butyric Acid) 수용체의 기능 장애 및 GABA의 합성과 분비에 장애를 가지며, 이로 인해 억제성 신경전달 기능이 저하되므로 전신마취나 진정법 시 약물의 사용에 대한 주의를 요한다^{8,9)}.

AS 환자의 치과적 고려사항은 과도한 저작 습관, 빨기 및 연하장애, 혀 내밀기 습관 및 이로 인한 전치부 치간 이개, 하악 전돌 양상 등이 있다. 뿐만 아니라 발달 지연으로 인해 구강 위생 관리에 협조가 되지 않아, 치아 우식 및 치주염의 위험이 높다²⁾.

저자는 협조를 얻을 수 없는 엔젤만 증후군 환자의 다발성 치아 우식증을 전신마취 하에 안전하고 효과적으로 치료함으로써 다소의 지견을 얻었기에 이를 보고 하고자 한다.

II. 증례보고

3세 2개월의 여자 환아가 다수 치아의 우식을 주소로 서울대학교 치과병원 소아치과에 내원하였다. 환아는 FISH (fluorescence in situ hybridization) 검사 및 메틸화 (methylation) PCR 검사 상에서 모계로부터 유전된 염색체 15q11.2의 결손이 관찰되어 엔젤만 증후군으로 확진되었다. 발달 지연 및 언어 장애를 보였고, 운동 실조(ataxia)로 인해 휠체어를 타고 이동하며, 보호자의 부축을 받아 움직일 수 있었다. 구강 검진 시 불수의적인 폐구습관을 보였으며, 전치부 반대교합이 있었다. AS 환자의 전형적 외형인 웃는 얼굴, 큰 입, 작은 머리를 가졌고, 내원 당시 신장은 98 cm, 체중은 17 kg로써 표준성장발달 상위 5%에 해당하는 발육상태를 보였다(Fig. 1, 2). 환아는 외사시 교정 수술을 위해 전신마취를 받은 경험이 있고, 간질 조절을 위해 항경련제인 센틸(Sentil, Clobazam)을 복용하고 있었다. 환아의 구강 위생 상태가 불량하고, 검진 및 치료에 협조가 불가능하며, 다수 치아에서 광범위한 치아 우식증이 관찰되었기에 전신 마취 하에 구내 방사선 촬영 및 우식 치료를 계획하였다.

시술 당일에 흡입 마취제인 세보플루레인(sevoflurane)을 통해 전신마취를 유도하였으며, 정맥로 확보 후 로쿠로늄(rocuronium) 15 mg을 정주하였다. 근이완이 충분히 된 것을 확인한 후 비강을 통한 기관내 삽관이 시행되었고, 세보플루레인(sevoflurane)과 아산화질소를 통해 전신마취를 유지하였다.

전신 마취 하에서 임상 및 방사선학적 검사를 시행한 결과 모든 유구치에서 중등도 이상의 치아 우식증이 관찰되었고, 상하악 유전치부의 순면 탈회 및 평활면 우식이 관찰되었다(Fig. 3). 환아가 전치부 반대교합을 보여 상악 전치부 순면 수복물의 유지가 어렵고, 우식의 심도가 중등도 미만

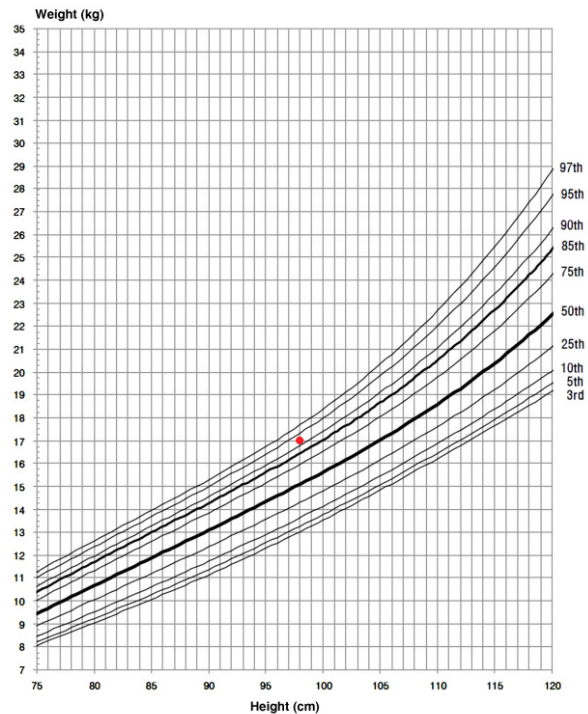


Fig. 1. Standard growth chart and patient's developmental state.



Fig. 2. Extraoral photo after induction of general anesthesia.

인 점을 감안하여 상하악 전치부는 주기적 검진과 불소 도포로써 경과를 관찰하기로 하였다.

1:100,000 에피네프린(epinephrine)을 포함한 2% 리도카인(lidocaine)을 이용하여 상하악 양측 구치부에 침윤마취를 시행하였다. 상악 양측 제2유구치, 상악 우측 제1유구치, 하악 우측 제1유구치에는 생활치 기성금속관 수복을 시행하고, 상악 좌측 제1유구치에는 치수절제술과 기성금속관 수복을 시행하였다. 하악 좌측 제1유구치에는 포르모크레졸(formocresol)을 이용한 치수절단술과 기성금속관 수복을 시행하였다. 하악 양측 제2유구치는 치아우식증이 심

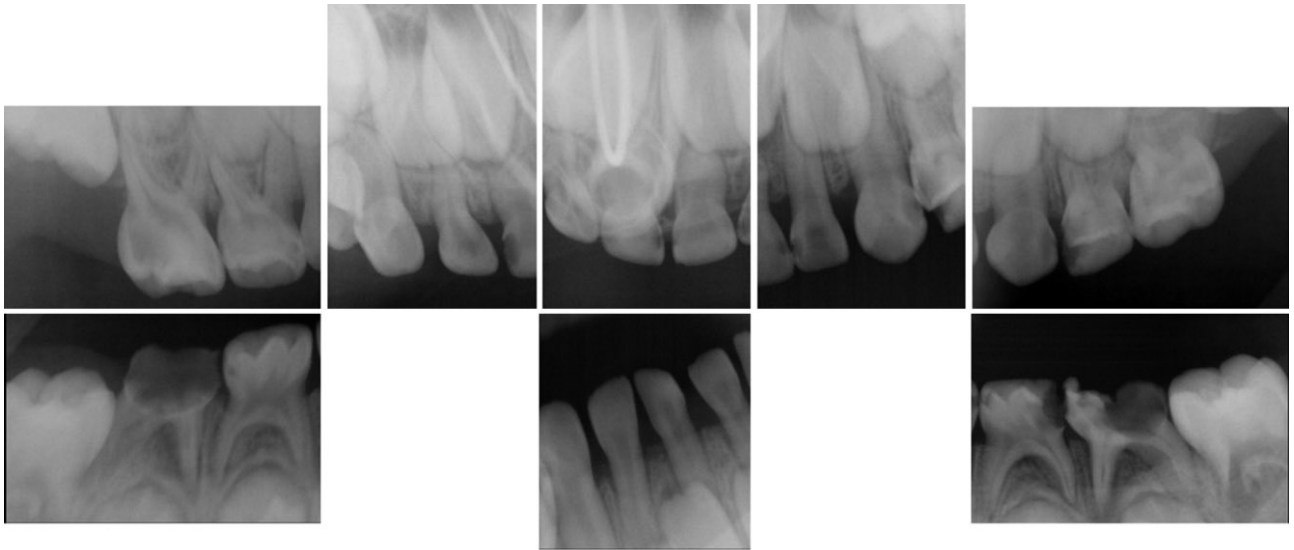


Fig. 3. Intraoral periapical view radiograph before treatment.



Fig. 4. Intraoral photo before (left) and after (right) treatment.

하고 방사선 사진상에 치근분지부 병소가 관찰되어 예후가 불량할 것으로 예상되었다. 그러나 하악 우측 제1대구치가 맹출하지 않았고, 하악 좌측 제1대구치는 부분 맹출인 상태였으므로 공간유지장치를 제작할 수 없어, 조기 발거할 경우에 양측 제2유구치 부위에 심한 공간 상실이 예상되었다. 따라서 하악 양측 제1대구치가 맹출하여 공간유지장치를 제작할 수 있는 시기가 될 때까지 공간 유지 및 저작 기능의 보조 목적으로 유구치를 유지하기 위해 하악 양측 제2유구

치에 치수절제술과 글래스아이오노머 임시수복을 시행하였다. 특히 하악 우측 제2유구치는 교합되지 않았으나, 하악 좌측 제2유구치는 교합이 되었기 때문에 환자의 불수의적인 폐구 습관에 의한 치아 파절을 방지 하기 위하여 밴드 보강을 추가로 시행하였다. 우식 치료 후에 전반적인 치면 세마 및 불소 도포를 시행하였다(Fig. 4). 치료 중 적절한 마취 심도가 유지되었고, 맥박, 호흡, 혈압 등의 모든 생징후가 안정적으로 유지되었다.

이후 3개월마다 정기검진을 시행하였으며, 말-시범-시행(tell-show-do), 주의 분산, 긍정적 강화 등으로 환자의 행동조절 및 불소 도포를 시행하였다. 환아가 4세 4개월이 되었을 때, 하악 양측 제1대구치가 맹출하였으며 교합면에 치아 우식이 발생하였다. 보호자의 동의 확보 후, 물리적 보호 안정 도구의 사용 및 행동조절 기법 하에 하악 양측 제1대구치에 예방적 레진 수복(preventive resin restoration)을 시행하였다. 그리고 이 시기에 하악 우측 제2유구치에 치조농양이 관찰되어 발거한 후, 하악 우측 제1대구치에 밴드 앤 루프 공간유지장치를 시행하였다. 또한 하악 좌측 제2유구치는 치수절제술에 양호한 예후가 관찰되어, 기성금속관으로 수복을 시행하였으며 하악 좌측 유근치 원심면에 진행된 중등도의 우식은 3급 복합 레진으로 수복하였다. 환아는 간단한 지시에 따르고 20분 내외의 치료에는 초진 시 보다 증가된 협조를 보였다.

Ⅲ. 고 찰

AS 환아는 일반적으로 출생 시에는 진단되지 않으며 발달 지연 및 3세경부터 시작되는 발작, 특징적인 행동양상 등으로 인해 3-7세경 유전자 검사를 통해 확진 된다. 발작, 발달 지연, 운동 장애의 임상 양상을 보이는 환아에서 AS와 감별진단 해야 할 질환은 레트 증후군(Rett syndrome), 레녹스-가스토 증후군(Lennox-Gastaut syndrome), 소아 자폐증(childhood autism) 등이 있다^{10,11)}. 이 질환들은 유전자 검사를 통해 배제할 수 있으며, AS를 진단하기 위한 유전자 검사는 그 발생기전과 연관이 있다.

AS의 발생 기전은 다양한데, 크게 4가지 유전학적 분자 기전으로 구분할 수 있다. 첫째는 모계로부터 유전된 염색체 15q11-q13 부위에 새로 발생한(de novo) 결실이며, 이러한 경우가 전체 AS의 70-80%로 가장 흔하다. 두 번째는 모계로부터 유전된 염색체 15q11-q13 내에 있는 UBE3A(ubiquitin protein ligase E3A) 유전자 내 돌연변이로 전체 AS의 20%에 해당한다. 세 번째는 염색체 15q11-q13가 모두 부계로부터 유전된 편친 이염색체성(uniparental disomy)에 의한 것이며 전체 AS의 약 3-5%가 이 경우에 해당한다. 마지막은 염색체 15q11-q13 각인 유전자의 결함으로 인해 모계에서 유전된 UBE3A 유전자의 발현이 변형되는 경우이며, 이것은 전체 AS의 약 3-5%에 해당한다⁶⁾. 염색체 15q11-q13의 비정상적인 메틸화(methylation)는 전체 AS의 80-90%에서 나타나기 때문에 임상 양상을 통해 AS가 추정되는 환자들에서는 먼저 이에 대한 유전자 검사(DNA methylation test)를 시행한다. 메틸화가 정상적이라면 UBE3A 유전자 돌연변이를 검사하며, 메틸화가 정상적이지 않다면 FISH (fluorescence in situ hybridization) 검사로 염색체 15q11-q13 내의 결손 여부를 확인한

다^{5,6)}. 본 증례의 환아 역시 이와 같은 메틸화 PCR 검사와 FISH 검사를 통해 모계 유전 염색체 15q11.2의 결손을 확인하였다.

유전자 검사상에서 AS와 감별진단 해야 하는 질환은 프라더-윌리 증후군(Prader-Willi syndrome)이다. 프라더-윌리 증후군도 염색체 15q11-q13 부위의 결함과 연관된 것이라는 점에서 AS와 공통점이 있으나, 부계에서 유전된 유전자 결함이라는 점에서 AS와 차이가 있다¹²⁾. 본 증례의 환아는 유전자좌 PWCR (Prader-Willi syndrome chromosome region 15q11-q12, Gene ID: 5821)에 존재하는 SNRPN (Gene ID: 6638) 유전자의 메틸화 유무를 검사함으로써 모계 유전자의 결손을 확인하여 AS로 확진되었다.

AS 환자에서 나타나는 염색체 15의 결함은 GABA (Gamma-Amino Butyric Acid) 수용체의 이상 기능 및 GABA의 합성과 분비 저하를 초래한다. GABA 수용체는 전신 마취나 진정법 사용 시 사용되는 여러 약물들의 공통된 수용체이다. 따라서 AS 환자에게 약물적 행동조절 요법을 시행할 때에는 약물의 효과가 어떻게 변화하여 나타날지에 대한 이해가 필요하다. AS 환자를 전신마취 할 때에는 발작, 미주 신경의 과활성(hyperfunction) 및 서맥에 주의해야 한다⁹⁾. 또한 유전자 조작 쥐 실험에 따르면, GA 수용체에 변이가 있을 경우 프로포폴(propofol)과 에토미데이트(etomidate)의 효과가 감소하는 것으로 밝혀졌다¹³⁾. 다른 유전자 조작 쥐 실험에서는 벤조디아제핀(benzodiazepine)의 결함이 유의하게 감소하는 결과가 나왔다¹⁴⁾. 뿐만 아니라 할로겐화 에테르(halogenated ether) 계열의 흡입마취제인 아이소플루레인(isoflurane)은 GABA 수용체의 분포를 변화시켜, 시냅스의 바깥 구조를 활성화함으로써 신경 세포의 극성(polar)을 변화시키고 전신 마취의 상태에 영향을 주는 것으로 나타났다¹⁵⁾. 따라서 AS 환자들에게는 과량의 벤조디아제핀(benzodiazepine) 투여는 금하고 그 양을 최소화 해야 하며, 흡입 마취제로 할로겐화 에테르(halogenated ether) 계열인 아이소플루레인(isoflurane)은 삼가는 것이 좋다. 그리고 술 전 발작을 피하기 위해 시술 전 항경련제의 복용을 지속해야 하며 발작을 유발할 수 있는 케타민(ketamine)이나 엔플루렌(enflurane)의 사용은 피하는 것이 좋다. 이론적으로는 GABA 시스템과 상충하는 작용이 알려지지 않은 프로포폴(propofol)과 펜타닐(fentanyl)을 혼용한 정맥 마취가 안전할 것으로 알려져 있다¹⁶⁾. 또한 세보플루레인(sevoflurane)은 GABA-A 수용체의 α 소단위체에 작용하므로 AS 환자에게서 효과적으로 사용될 수 있을 것으로 보고되고 있으며, 본 증례에서도 이를 통해 효과적이고 안전한 전신마취가 시행되었다¹⁷⁾.

일반적으로 AS 환자들은 발달 지연 및 운동 장애, 협조도 부족으로 구강 위생 관리가 어렵기 때문에 다수 치아에 우

식이나 치주질환이 생기는 경우가 많다. 본 증례의 환아 역시 초진 시에 이미 다수 치아에 광범위한 우식을 가지고 있었고, 치과 검진 및 치료에 협조할 수 없는 상태였기 때문에 전신 마취가 효율적인 약물적 행동조절 요법으로 선택되었다. 그러나 모든 치과 치료를 전신 마취 하에서만 시행할 수는 없기 때문에 적어도 4개월 간격으로 정기 검진 및 예방 처치를 시행하고, 환자가 치과 환경에 친숙해지도록 하는 것이 필요하다¹⁰⁾. 본 증례의 환아도 말-시범-시행(tell-show-do)과 주의 분산, 긍정적 강화 등의 비약물적 행동조절 요법 하에 불소 도포 및 정기 검진을 받음으로써, 이후에 간단한 치료를 받을 수 있을 정도의 협조도를 가지게 되었다. 이전에 보고된 증례에서도 이와 같은 정기 검진의 중요성을 강조하고 있으며, 본 증례에서는 정기 검진 과정을 통해 우식의 조기 진단과 환아의 협조도 증가를 얻어 비약물적 행동조절 하에 예방적 레진 수복(preventive resin restoration), 인상채득, 밴드 앤 루프 접착 및 발치, 구치부 기성금속관 수복, 전치부 3급 복합 레진 수복을 수행한 바를 보고하는 것에 의의가 있다¹⁸⁾. AS가 출생 시에 진단되지 않고, 일반적으로 3-7세 경 진단되는 것을 감안할 때, 본 증례는 유치열기에서 다발성 우식에 이환된 AS 환자의 치과치료에는 전신마취가 사용될 수 있으며, 이후 정기 검진을 시행하며 혼합치열기가 된 환자에게는 비약물적 행동조절 요법으로 효과적인 치료가 가능함을 보고하고 있다. 또한 본 증례의 환아는 하악 양측 제1대구치가 조기 맹출한 특징을 보이고 있는데, AS 환자에게서 치아의 조기 맹출이 일반적으로 나타나는지에 대해 추가적인 증례 수집과 연구가 필요할 것이라고 사료된다. AS 환자는 특징적으로 텔레비전을 좋아하므로 비약물적 행동조절 요법을 시행할 때에, 텔레비전을 이용한 주의 분산을 이용하는 것을 고려해야 한다. 또한 물이나 반사되는 물체를 좋아하는 경향이 있으므로 이러한 점을 통해 치과용 미러나 기구에 적응할 수 있도록 해야 한다.^{2,10,11)} 치과 약속은 환자가 스트레스를 비교적 잘 견딜 수 있는 오전에 잡는 것이 좋으며, 항경련제는 치과 약속 전에 복용을 지속하도록 하는 것이 좋다. 또한 언어 발달이 느리므로 AS 환자에게 지시할 때에는 단순하고, 명료하며, 간단한 단어를 반복하는 것이 좋다.¹⁰⁾

IV. 요약

저자는 불량한 구강 위생과 다수 치아에 광범위한 치아 우식증을 보이거나 치과 검진과 치료에 협조가 되지 않는 엔젤만 증후군 환자를 전신마취 하에 안전하고 효과적으로 치료한 증례를 보고하는 바이다. 환아는 간질 조절을 위해 항경련제(Clobazam)를 복용 중이었고 운동 장애, 발육 지연, 언어 장애, 불수의적 폐구 운동을 보였다. GABA 수용체 이상이 동반되는 AS의 특성 상 진정 약물의 효과가 떨어질 수

있으며, 발작 가능성이 있기 때문에 전신마취를 행동조절 요법으로 선택하였고, 모든 생징후를 안전하게 감시하며 성공적으로 치과 치과치료를 시행하였다. 전신마취 이후에는 정기검진, 비약물적 행동조절 요법을 통해 간단한 수복 치료를 추가로 시행할 수 있었고, 환자의 구강 건강 증진에 기여할 수 있었다.

REFERENCES

- Hart H : 'Puppet' children. A report of three cases (1965). *Dev Med Child Neurol*, 50:564, 2008.
- Clayton-Smith J, Laan L : Angelman syndrome: a review of the clinical and genetic aspects. *J Med Genet*, 40:87-95, 2003.
- Steffenburg S, Gilberg CL, Steffenburg U, Kyllerman M : Autism in Angelman syndrome: a population-based study. *Pediatr Neurol*, 14:131-136, 1996.
- Buckley RH, Dinno N, Weber P : Angelman syndrome: are the estimates too low?. *Am J Med Genet*, 80:385-390, 1998.
- Williams CA, Beaudet AL, Wagstaff J, et al. : Angelman syndrome 2005: updated consensus for diagnostic criteria. *Am J Med Genet A*, 140:413-418, 2006.
- Margolis SS, Sell GL, Zbinden MA, Bird LM : Angelman syndrome. *Neurotherapeutics*, 12:641-650, 2015.
- Pembrey M, Fennell SJ, Super M, et al. : The association of Angelman's syndrome with deletions within 15q11-13. *J Med Genet*, 26:73-77, 1989.
- Hou JW, Wang PJ, Wang TR : Angelman syndrome assessed by neurological and molecular cytogenetic investigations. *Pediatr Neurol*, 16:17-22, 1997.
- Kim BS, Yeo JS, Kim SO : Anesthesia of a dental patient with Angelman syndrome-A case report. *Korean J Anesthesiol*, 58:207-210, 2010.
- Murakami C, Nahas Pires Correa MS, Nahas Pires Correa F, Nahas Pires Correa JP : Dental treatment of children with Angelman syndrome: a case report. *Spec Care Dentist*, 28:8-11, 2008.
- Clayton-Smith J : Clinical research on Angelman syndrome in the United Kingdom: observations

- on 82 affected individuals. *Am J Med Genet*, 46: 12-15, 1993.
12. Ebert MH, Schmidt DE, Thompson T, Butler MG : Elevated plasma gamma-aminobutyric acid (GABA) levels in individuals with either Prader-Willi syndrome or Angelman syndrome. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci*, 9:75-80, 1997.
 13. Jurd R, Arras M, Rudolph U, et al. : General anesthetic actions in vivo strongly attenuated by a point mutation in the GABA(A) receptor beta3 subunit. *FASEB J*, 17:250-252, 2003.
 14. Homanics GE, DeLorey TM, Olsen RW, et al. : Mice devoid of gamma-aminobutyrate type A receptor beta3 subunit have epilepsy, cleft palate, and hypersensitive behavior. *Proc Natl Acad Sci USA*, 94:4143-4148, 1997.
 15. Gyulai FE, Mintun MA, Firestone LL : Dose-dependent enhancement of in vivo GABA(A)-benzodiazepine receptor binding by isoflurane. *Anesthesiology*, 95:585-593, 2001.
 16. Bujok G, Knapik P : Angelman syndrome as a rare anaesthetic problem. *Paediatr Anaesth*, 14: 281-283, 2004.
 17. Ramanathan KR, Muthuswamy D, Jenkins BJ : Anaesthesia for Angelman syndrome. *Anaesthesia*, 63:659-661, 2008.
 18. Park SH, Shin TJ, Jang KT, et al. : Dental treatment in a patient with Angelman syndrome due to uniparental disomy. *J Korean Dis Oral Health* 12:11-15, 2016.