

## 저인산혈증성 구루병을 동반한 표피모반증후군 1례

울지의과대학교 소아과학교실, 서울대학교 의과대학 소아과학교실\*

이용주 · 강주형 · 이수진 · 박호진 · 신충호\* · 정해일\*

= Abstract =

### A Case of Hypophosphatemic Rickets associated with Epidermal Nevus Syndrome

Yong Joo Lee, M.D., Ju Hyung Kang, M.D., Soo Jin Lee, M.D.  
Ho Jin Park, M.D., Choong Ho Shin, M.D.\* and Hae Il Cheong, M.D.\*

Department of Pediatrics, Eul-Ji University School of Medicine,  
Department of Pediatrics\*, Seoul National University College of Medicine, Seoul, Korea

Epidermal nevus syndrome is a rare disease consisting of epidermal nevus and multisystem pathologic conditions associated with anomalies in the central nervous system, bone, eye, heart, vasculature and genito-urinary system. Hypophosphatemic rickets has been rarely observed in association with this syndrome. We report a case of hypophosphatemic rickets associated with epidermal nevus syndrome with review of the literature. (*J Korean Soc Pediatr Nephrol* 2005;9:263-268)

**Key Words :** Epidermal nevus syndrome, Hypophosphatemic rickets, Bone

### 서      론

표피모반증후군은 중추신경계, 골, 안구, 심장 또는 요로생식기의 기형을 동반하는 선천성 표피모반을 특징으로 하는 질환이다. 침범하는 장기에 따라 임상양상이 다를 수가 있으며 이들 중 저인산혈증성 구루병을 동반한 표피모반증후군은 드문 질환으로 알려져 있다. 외국에서는 1969년 Sugarman 등[1]이 저인산혈증성 구루병을 동반한 표피모반증후군을 처음 보고하였고 국내에서는 Kim 등[2]이 출생직후 표피모반을 가지면서 전반적인 발달 지연, 구루병등 신경학적 및 골대사 이상소견을 보였던 한 례를 보고한 바 있다.

저자들은 8세된 여아로 발달 및 성장과정에 이상이 없다가 6세경부터 뚜렷해지기 시작한 보행 장애를 주소로 내원하여 저인산혈증성 구루병을 동반한 표피모반증후군으로 진단된 1례를 문헌 고찰과 함께 보고하는 바이다.

### 증      례

**환 아 :** 장○영, 8세, 여아

**주 소 :** 보행 장애

**현병력 :** 환아는 우측으로 절름거리는 양상의 보행 장애를 주소로 내원하였다. 보행 장애 증상은 2년 전부터 있어왔고 사지의 통증이나 근력 약화를 호소하지는 않았으며 수개월 전부터는 보행장애 증상이 서서히 심해지는 양상을 보여 본원 소아정형외과를 방문한 후 구루병이 의심되어 소아과로 의뢰되었다.

**과거력 :** 특이 사항은 없음.

접수 : 2005년 9월 16일, 승인 : 2005년 10월 2일  
책임저자 : 강주형, 대전시 서구 둔산동 1306  
울지의과대학교 소아과학교실  
Tel : 042)611-3355 Fax : 042)611-3379  
E-mail : kjh@eulji.ac.kr

**가족력** : 특이 사항은 없음.

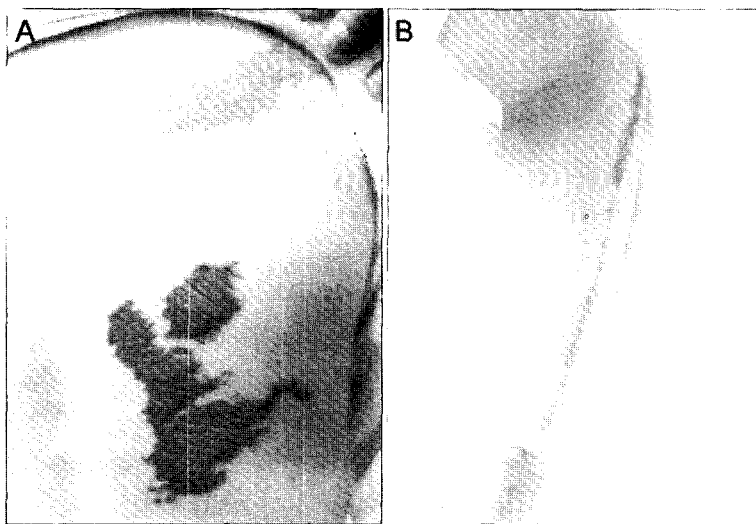
**진찰 소견** : 활력징후는 체온 36.8°C, 맥박수 분당 90회, 호흡수 분당 24회이었고 혈압은 정상이었다. 내원 당시 신체 계측상 키는 121 cm (10-25 백분위수), 체중 25 kg(25-50 백분위수) 이었고 양측 다리길이의 차이는 없었다. 성 성숙 단계는 Tanner stage I으로 사춘기의 징후는 관찰되지 않았다. 두경부 및 흉부에서 이상소견은 관찰되지 않았다. 뒤 체간의 우측 상부에서 짙은 갈색의 비후된 모반이 관찰되었으며(Fig. 1A) 우측 상지에 융기된 선상형 모반이 관찰되었다(Fig. 1B). 복부에서 간과 비장은 촉지되지 않았다. 요로생식기에 기형은 관찰되지 않았다. 신경학적 검사상 특이소견은 관찰되지 않았다.

**검사 소견** : 내원 당시 시행한 말초 혈액 검사는 정상이었다. 혈액 화학 검사상 혈중 BUN 13 mg/dL, 크레아티닌 0.7 mg/dL, Na 140 mEq/L, K 4.0 mEq/L, Cl 108 mEq/L, total CO<sub>2</sub> 24 mmol/L, 칼슘 9.9 mg/dL, 인 1.7 mg/dL, 알칼리성 인산분해 효소는 445(69-150) U/L이었다. 갑상선 기능 검사는 정상이었고 황체호르몬(Lutenizing hormone)은 0.17(0.02-0.18) mIU/L, 여

포자극호르몬(Follicular stimulating hormone)은 1.73(1.0-4.2) mIU/L, Estradiol은 2.3(0.5-2.0) ng/dL이었다. 25-hydroxycholecalciferol (25(OH)<sub>2</sub>D<sub>3</sub>)은 38.5(14-42) ng/mL, 1,25-dihydroxycholecalciferol(1,25(OH)<sub>2</sub>D<sub>3</sub>)은 18.6(25-45) pg/mL, 부갑상선 호르몬은 35(10-65) pg/mL이었다. 소변의 cyclic AMP와 deoxypyridinolin은 각각 14.9(0-5.4), 73.8(1.2-6.4) mg/dL이었다. 인산의 세뇨관 흡수율(tubular reabsorption of phosphate)은 63(85-90)%로 나타났다.

**방사선 소견** : 흉부단순촬영상 특이소견은 없었고 골연령은 8세이었다. 뼈에 대한 단순방사선촬영상 우측 대퇴 골두 및 경부에서 골음영이 감소되어 있었고 양측 대퇴 골두와 경부, 슬개골, 발목과 손목에서 골단 부위의 함요와 불규칙한 골음영(cupping and fraying)이 관찰되었다(Fig. 2). 피부신경증후군을 의심하여 시행한 뇌자기공명영상소견은 정상이었고 심장 및 요로생식기의 기형과 종양의 유무를 확인하기 위해 시행한 심장초음파와 골반초음파에서 이상 소견은 보이지 않았다. 골스캔 소견도 정상이었다.

**치료 및 경과** : 혈중 인을 보충하기 위해 인제



**Fig. 1.** Nevus sebaceus manifesting as a dark-brownish, waxy geographic lesion on trunk(A) and linear verrucous epidermal nevus extending along the right arm(B).

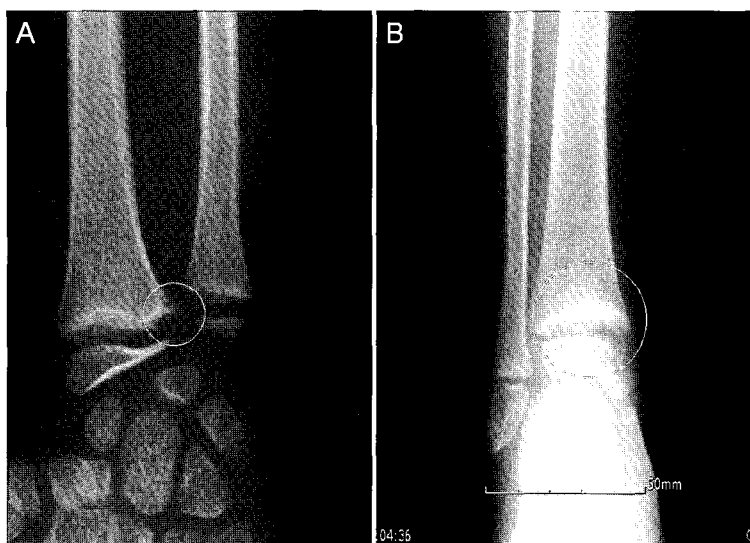


Fig. 2. Right wrist(A) and right tibia(B) anterolateral X-rays show osteopenia, metaphyseal cupping and fraying, and sclerotic change of diaphysis.

재(Joulie solution, 25.1 mg/mL)를 체중 1 kg당 하루 60 mg을 5회 분복하여 투여를 시작하였다. 외래에서 정기적인 혈액 검사를 시행하면서 관찰한 결과 치료 시작 2개월 후 보행 장애의 호전은 뚜렷하지 않았지만 환자의 키는 123 cm으로 5개월 전에 비해 2 cm 정도 증가하였다. 치료 시작 2개월째 시행한 혈액 화학검사에서 칼슘이 8.3 mg/dL, 인이 2.3 mg/dL이었고, 인산의 세노관 흡수율(TRP)은 지속적으로 감소되어 있었으며 소변의 칼슘-크레아티닌비는 0.13으로 정상소견을 보였다. Joulie solution(90 mg/kg/day)을 증량하였고 비타민 제제(Alfacalcidol)를 하루 0.5 µg의 용량으로 병합투여를 시작하였다. 치료 시작 4개월째 뼈의 단순 방사선 검사에서 이전에 비해 뚜렷한 변화는 관찰되고 있지 않으며 비타민 투여 3개월째에 신석회화 등의 합병증 유무를 알아보기 위해 신장 초음파 검사를 시행할 예정이다.

## 고 찰

표피모반증후군은 중추신경계, 안구, 골격계,

심장 또는 요로생식기의 기형을 동반하는 선천성 표피 모반을 특징으로 하는 질환으로 동반되는 기관 이상과 악성 종양 여부에 따라 임상 양상과 예후에 차이가 있다. 표피모반증후군에서 나타나는 모반은 대개 출생시부터 관찰되며 열은 갈색의 반상 병변으로 나타나고 자라면서 융기되거나 악성변이를 동반할 수 있는 것으로 알려져 있다 [3, 4]. 본 증례에서는 출생시부터 발견된 피부 모반이 나이가 들면서 진해지고 융기된 양상을 나타내고 있었지만 인설을 동반하거나 악성 변이를 의심할 만한 소견은 보이지 않았다.

표피 모반을 분포 양상과 조직학적 소견에 따라 분류해 보면 편측성 모반(nevus unius lateris), 국소성 흑색극세포증(localized acanthosis nigricans), 호저피상 어린선(ichthiosis hystrix), 염증성 선상 우체상 표피모반(inflammatory linear verrucous epidermal nevus), 면포성 모반(nevus comedonicus), 지선 모반(nevus sebaceous) 등 6가지 형으로 나눌 수 있고 표피모반증후군 환자의 33%에서 혼합형의 표피 양상을 보인다[2, 3, 5-7]. 본 증례에서는 뒤 체간의 우측 상부에서 짙은 갈색의 윤택한 지선 양상의 비후

된 모반이 관찰되었으며 우측 상지에서는 융기된 선상형 모반이 관찰되는 혼합형의 양상을 나타내었다.

표피모반증후군에 동반되는 골격계의 흔한 이상으로는 비정상적인 두개골 모양, 척추후측만증, 하지의 편측성 비대, 침외반족, 외반슬, 합지증, 저인산혈증성 구루병이 있다[4, 8]. 본 환자에서 골연령은 8세로 역연령과 비슷하였고 입원 당시 시행한 장골의 단순 방사선 촬영에서 우측 대퇴골두 및 경부의 골음영이 감소되고 양측 대퇴골두와 경부, 슬개골, 발목과 손목에서 골단 부위의 함요와 불규칙한 골음영으로 구루병에 합당한 소견이 관찰되었다. 혈액검사상 혈청 인과 1,25(OH)<sub>2</sub>D<sub>3</sub>의 감소와 함께 알칼리성 인산분해효소의 증가, 인산의 세노관 흡수를 감소시키고 있어서 저인산혈증성 구루병을 진단할 수 있었다.

1969년에 Sugarman과 Reed는 혼합형의 단측성 지선 모반, 골연화증을 보이면서 경련과 강직, 정신지체를 보이는 12세 여아의 증례를 통해 저인산혈증성 구루병을 동반한 표피모반증후군에 대해 처음으로 보고하였다[1]. 저인산혈증성 구루병의 발생기전을 포함하여 병인에 대해서는 충분히 밝혀지지 않았지만 현재까지 알려져 있는 바로는 종양으로부터 합성되고 분비된다고 알려진 인산염노 물질이 소변으로 인한 인산 배설을 촉진시키는 것으로 추측되고 있다[4, 5, 9, 10]. Ashinberg 등[9]은 12세의 남아에서 얼굴과 좌측 다리의 섬유혈관종을 제거한 후 3개월째 생화학적, 방사선적 이상이 호전되었고 제거 조직의 상청액을 강아지에게 접종시켰을 때 고인산염노가 유발되었음을 보고하였고 Cai 등[10]은 실험실에서 암유발성의 골연화증 환자로부터 채취한 혈관종 세포를 주머니쥐에 접종했을 때 신장 상피 세포에서 인산의 흡수가 이루어지지 않았음을 실험을 통해 증명한 바 있다.

최근의 연구에서 표피모반증후군이 종양유발성 골연화증(Tumor induced osteomalasia)의 한

형태로 fibroblast growth factor 23(FGF-23)의 과다형성과 관련된다는 보고가 있다[11-13]. 종양에 의한 FGF-23의 과분비는 PHEX(phosphate regulating gene with homologies to endopeptidase on the X-chromosome)의 내분비 기능을 포화시켜 인산분비의 불균형을 초래하고 이로 인한 저인산혈증과 구루병을 동반한다고 알려져 있는데[11], 본 환자에서 FGF-23에 대한 검사를 시행할 예정이다.

중추신경계의 이상을 동반하는 표피모반증후군은 비교적 흔한데 이러한 환자의 50%에서 경련, 지능장애를 동반한다[14]. 보고된 구조적 중추신경계 이상은 뇌실확장(41%), 대두증(23%), 거대뇌증(18%), 피질위축(13%) 등이다[2, 8, 14]. 표피모반의 위치가 두경부인 경우 중추신경계와 홍채결손, 망막 및 결막이상 등의 안구침범이 흔하며 비대칭적인 두개 내 병변이 있다면 대부분은 같은 방향에 모반이 위치한다고 알려져 있다[4, 8-10]. 본 환자의 경우 뇌자기 공명 영상 소견은 정상이었고 지능장애나 발달 지연을 보이지 않았으며 신경학적 검사상 이상 소견은 없었고 안구 이상증상도 관찰되지 않았다.

이외에도 표피모반증후군에서 동반되는 기관 이상으로는 심혈관계와 신요로 기형이 보고되어 있지만[3, 5] 본 환자에서 시행한 심장 초음파와 골반초음파에서 이상 소견은 관찰되지 않았다.

1999년 Kim 등[2]이 보고한 증례에서 환자의 피부병변이 전신에 분포한 황갈색의 반점과 구진의 단일 양상이었던데 비해, 본 환자에서는 뒤체간에서 짙은 갈색의 비후된 반점과 우측 상지의 배부에 융기된 선상형 반점등 두 가지 형태의 모반이 동시에 존재하는 차이를 보였다. 현재까지 보고된 국외의 저인산혈증성 구루병을 동반한 표피모반증후군 환아들은 10례 정도이며[11, 14, 16] 본 환자의 경우 경도의 골격계 증상과 다른 두 종류의 표피모반을 동시에 가지고 있었던 점이 특징이었다. 8세까지 발달장애나 편마비 등의 신경학적 이상소견은 전혀 나타나지 않았고 다리

를 약간 저는 증상외에 내반슬이나 골절 등과 같은 뚜렷한 임상적인 이상소견이 없었기 때문에 조기진단이 어려웠지만 진단 즉시 인산교정을 해 줌으로써 구루병이 악화되는 것을 막아줄 수 있으리라 생각되며 앞으로도 정기적인 관찰을 통해 피부병변의 변화와 구루병의 진행양상을 면밀하게 관찰하는 것이 무엇보다도 중요하다고 할 수 있다.

표피 모반의 수술적 제거 후 저인산혈증성 구루병이 호전을 보인 보고들이 있었는데 Ivker 등 [14]은 저인산혈증성 구루병을 동반한 표피모반 증후군이 있는 두 명의 환자에서 피부병변 제거 후 구루병의 호전을 나타내었다고 보고하였다. 이와는 달리 피부 병변의 제거 후에도 환자의 저인산혈증이 호전되지 않았던 증례들도 있었는데 Goldblum 등[15]이 보고한 왼쪽전완부 4×4 cm의 섬유혈관종을 제거했던 여아를 비롯하여 Oranje 등[16]이 보여주었던 발달 지체와 비진행성 측뇌실 확장을 동반한 표피모반증후군 환아에서도 피부병변을 제거한 후에 구루병이 호전되지 않았다. 본 환아에서 인제제와 비타민 제제를 복용하면서 임상소견의 변화를 관찰 후 적절한 시기에 표피 모반 절제술치료를 고려하고 있다.

### 한 글 요 약

표피모반증후군은 중추신경계, 안구, 골격계, 심장 또는 요로생식기의 기형을 동반하는 선천성 표피 모반을 특징으로 하는 질환으로 보행장애를 주소로 내원한 8세 여아에서 저인산혈증성 구루병을 동반한 표피모반증후군 1례를 경험하였기에 문헌고찰과 함께 보고하는 바이다.

### 참 고 문 헌

- 1) Sugarman GI, Reed WB. Two unusual neurocutaneous disorders with facial cutaneous signs. Arch Neurol 1969;21:242-7.
- 2) Kim YJ, Kim YY, Lee WB. A case of epi-

- dermal nevus syndrome associated with developmental delay and hypophosphatemic Rickets. Korean J Pediatr 1999;42:1741-5.
- 3) Solomon LM, Esterly NB. Epidermal and other congenital organoid naevi. Curr Prob Pediatr 1975;6:1-56.
- 4) Carey DE, Drezner MK, Hamdan JA, Mange M, Ahmad MS, Mubarat S, et al. Hypophosphataemic rickets/osteomalacia in linear sebaceous nevus syndrome: a variant of tumor-induced osteomalacia. J Pediatr 1986;109:994-1000.
- 5) Paller AS. Epidermal nevus syndrome. Neurol Clin 1987;5:451-7.
- 6) Lansky LL, Funderburk, Cuppage FE, Schimke RN, Diehl AM. Linear sebaceous nevus syndrome: A hamartoma variant. Am J Dis Child 1972;123:587-90.
- 7) Golitz LE, Weston WL. Inflammatory linear verrucous epidermal nevus: association with epidermal nevus syndrome. Arch Dermatol 1979;115:1208-9; 1986;109:994-1000.
- 8) Olivars JL, Ramos FJ, Carapeto FJ, Bueno M. Epidermal naevus syndrome and hypophosphataemic rickets: description of a patient with central nervous system anomalies and review of the literature. Eur J Pediatr 1999;158:103-7.
- 9) Aschinberg LC, Solomon LM, Zeis PM, Justice P, Rosenthal IM. Vitamin D-resistant rickets associated with epidermal nevus syndrome: demonstration of a phosphaturic substance in the dermal lesion. J Pediatr 1977;91:56-60 naevi. Curr Prob Pediatr 1975;6:1-56.
- 10) Cai Q, Hodgson SF, Cao PC. Brief report. Inhibition of renal phosphate transport by a tumor product in a patient with oncogenic osteomalacia. N Eng J Med 1994;330:1645-9.
- 11) Chou YY, Sheau-C, Shiue CN, Tsai WH, Lin SJ. Hypophosphataemic rickets associated with epidermal nevus syndrome and giant hairy nevus. J Ped Endo & Metab 2005;18:93-5.
- 12) Quales LD. FGF23, PHEX, and MEPE regulation of phosphate homeostasis and skeletal mineralization. Am J Physiol Endocrinol

이용주 외 5인 : 저인산혈증성 구루병을 동반한 표피모반증후군 1례

- Metab 2003;285:E1-9.
- 13) Bowe AE, Finnegan R, Jan de Beur SM, Cho J, Levine MA, Kumar R, et al. FGF-23 inhibits renal tubular phosphate transport and is a PHEX substrate. *Biochem Biophys Res Commun* 2001;284:977-81.
  - 14) Ivker R, Resnick SD, Skidmore RA. Hypophosphatemic vitamin D-resistant rickets, precocious puberty, and the epidermal naevus syndrome. *Arch Dermatol* 1997;133:1557-61.
  - 15) Goldblum JR, Headington JT, Arbor A. Hypophosphatemic vitamin D-resistant rickets and multiple spindle and epithelioid nevi associated with linear naevus sebaceus syndrome. *J Am Acad Dermatol* 1993;29:109-111, 2005;18:93-5.
  - 16) Oranje AP, Przyrembel H, Meradji M, Loonen MC, Klerk JB. Solomon's epidermal naevus syndrome(type:linear naevus sebaceous) and hypophosphataemic vitamin D-resistant rickets. *Arch Dermatol* 1994;130:1167-71.