

# 황문근육종의 골전이가 동반된 워너증후군 1례

순천향대학교 의과대학 소아과학교실

송준환 · 선동신 · 김 호 · 이윤희 · 홍용희 · 이동환

## A case of Werner Syndrome Complicated by Bone Metastasis of Rhabdomyosarcoma

Joon Hwan Song, Dong Shin Sun, Ho Kim, Yoon Hee Lee,  
Yong Hee Hong and Dong Hwan Lee

Department of Pediatrics College of Medicine, Soonchunhyang University

Werner syndrome (WRN), or adult progeria, is a very rare, autosomal recessive disorder characterized by the appearance of accelerated aging, including cataracts, gray hair, skin atrophy, and atherosclerosis. This syndrome is caused by mutations in the *WRN* gene and had a high risk of a spectrum of rare neoplasms including: i) non-epithelial malignant or pre-malignant tumors/conditions, osteosarcomas and soft tissue sarcomas, malignant melanomas, myeloid leukemia and myelodysplastic syndrome; ii) an epithelial neoplasm, thyroid carcinoma, and iii) meningiomas. Recently, authors experienced a case of Werner syndrome complicated by bone metastasis of rhabdomyosarcoma in a 20-year old Korean man. The patient revealed a painful mass on his right knee and progeroid features, short stature, scalp alopecia, abnormal dentition, craniofacial disproportion, hypothyroidism, cataracts and osteoporosis. The onset of symptoms of Werner syndrome generally precedes any later symptoms of associated conditions, such as malignant tumor. Therefore, early recognition of Werner syndrome is important to assist identification of malignant tumors at an early stage in this patient group.

**Key Words:** Werner syndrome, Adult progeria, Rhabdomyosarcoma

### 서론

워너증후군(Werner syndrome)은 상염색체 열성 유전 전신질환으로 사춘기 전까지는 정상적으로 성장하나 사춘기가 시작되면서 급격히 노화가 시작되고, 40대 후반이나 50대에

이르면 당뇨, 동맥경화, 심장질환, 악성종양 등의 합병증으로 사망에까지 이르는 질환이다<sup>1-3)</sup>. 1904년 독일 의사인 오토 워너(Otto Werner)가 발견하여 그의 이름을 따서 '워너 증후군'이라고 칭하였다<sup>4, 5)</sup>. 성장이 빠르게 일어나는 10대에 성장이 일어나지 않아 작은 키를 갖게 되며, 20대나 30대가 되면 머리 카락이 희거나 빠지며(scalp alopecia), 쉰 목소리가 나고(hoarseness), 피부가 두꺼워지며(scleoderma), 골다공증(osteoporosis), 백내장(cataracts)이 생긴다. 피하지방의 체간축적으로 얇은 팔과 다리, 그리고 두터운 몸을 가지며, 유전자 불안정성(genomic instability), 성선기능저하증(hypogonadism), 그 밖에 여러 가지 노화에 따른 문제가 발생한다<sup>1, 3, 6)</sup>.

접 수: 2009년 6월 3일

수정본접수: 2009년 6월 17일

게재승인일: 2009년 6월 22일

게재일: 2009년 6월 30일

책임저자: 이동환

우140-743 서울특별시 용산구 대사관길 22

순천향대학교 의과대학 소아과학교실

Tel: 02)709-9114, Fax: 02)709-9135

E-mail: ldh@hosp.sch.ac.kr

1916년부터 2002년까지 1,300사례의 워너증후군이 보고 되었으며, 이중 1,000여 사례는 일본인에서 나타났다<sup>7)</sup>. 국내에서 워너증후군의 보고가 없어 저자들은 우측하지에 발생한 횡문근육종의 골 전이가 발생한 워너증후군 환자를 경험하였기에 문헌고찰과 함께 보고한다.

## 증례보고

**환 자:** 20세, 남자.

**주 소:** 내원 2개월 전 발생한 우측 하지 무릎 주변의  $2.8 \times 2.7$  cm,  $3.5 \times 2.7$  cm,  $2.8 \times 2.5$  cm 크기의 유동성이 없이 고정된 발적이 없고 통증이 있는 종괴.

**현병력:** 20세 남자환자 워너증후군으로 외래 추적관찰 중인 환자로 내원 2개월전(2008년 10월) 지하철 선로에 떨어져 발생한 경막외 출혈로 신경외과 입원치료 중 우연히 우측 무릎 외측에 1 cm 미만의 종괴가 발견되었고 시간이 지남에 따라  $2 \times 2$  cm으로 커지고 주변에 비슷한 크기의 2개의 종괴가 추가로 발견되고 통증이 지속되어 입원하였다.

**가족력:** 1남 1녀 중 둘째로 양친과 누나는 특이 소견이 없었으며 건강 상태도 양호하였다. 유전질환, 저신장 등의 가족력은 없었다.

**과거력:** 현재 20세, 고등학교 3학년인 환자는 학교 성적이 하위권이고, 11세때 대퇴부 골절로 ○○병원 입원하여 저신장, 특이한 외모, 백내장, 학업성적 저하로 염색체검사와 대사질환에 대한 검사를 시행하였으나 특이사항은 없었다. 내원 2

개월 전 지하철 선로에 떨어져 발생한 경막외출혈로 수술치료 하였고, 이전에 진단받은 백내장이 악화되어 안과수술을 받았다. 당시 우측 대퇴부 통증 호소하여 단순 방사선 검사 시행하였으나 특이소견 보이지 않아 경과 관찰 하였고, 저신장, 탈모, 백내장, 치열이상, 골다공증, 작은 손과 발, 사지는 가늘고 체간이 두터우며, 신체에 비해 큰 머리 등 특이한 외모로 Hutchinson-Gilford Progeria Syndrome 의심하에 LMNA 유전자 돌연변이에 대한 검사를 시행하였으나 음성이었다. 당시 갑상선 기능검사에서 갑상선 기능저하 소견 보여 갑상선호르몬제제를 투여중이었다.

**신체검사 소견:** 입원 당시 생장후는 혈압 120/80 mmHg, 체온  $36.4^{\circ}\text{C}$ , 맥박수 분당 80회, 호흡수 분당 20회였으며, 신체 계측에서 키 133 cm, 체중 33.5 kg, 두위 50 cm로 모두 3 백분위수 미만이었으며, 피부에는 색소침착이나 궤양은 없었으나 다리의 과각화증이 관찰되었다. 신체와 얼굴에 비해 큰 머리 모양과 탈모, 불규칙한 치열이 있었고, 사지는 가늘고 체간이 두터웠으며, 손과 발은 신체에 비해 작았다. 흉부, 복부 진찰에서 특이소견 없었다. 우측 하지의  $2.8 \times 2.7$  cm,  $3.5 \times 2.7$  cm,  $2.8 \times 2.5$  cm 크기의 유동성이 없이 고정되어있는 발적이 없고 통증이 있는 종괴가 촉지되었으며, 신경학적 진찰에서 특이소견 없었다.

**검사실 소견:** 입원 당시 시행한 말초혈액검사는 백혈구  $6,100/\mu\text{L}$ , 혈색소 13.5g/dL, 헤마토크리트 39.5%, 혈소판  $441,000/\mu\text{L}$ , 혈침 속도(ESR) 65 mm/hr, 혈액화학검사에서 C 반응 단백질(C-reactive protein) 0.61 mg/dL, AST 38 IU/L, ALT 69 IU/L, Alkaline phosphatase 88 IU/L, BUN 11.4 mg/dL, Creatinine 0.5 mg/dL, Protein 8.4 g/dL, Albumin 4.1 g/dL, Total bilirubin 0.7 mg/dL, Direct bilirubin 0.3 mg/dL LDH 503 IU/L, Na 138 mEq/L, K 4.2 mEq/L, Cl 100 mEq/L, Inorganic phosphate 5.2 mg/dL, CPK 84 IU/L, T3 168.39 ng/dL (정상 60-190), free T4 0.69 ng/dL (정상 0.7-2.0), TSH 4.27 IU/mL (정상 0.25-4.0)이었고 WRN 유전자 돌연변이 검사는 진행 중이다.

**영상학적 소견:** 하지 자기공명영상은 T2 강조영상에서 우측하지 전, 후 경골근, 가자미근을 침범한 고신호 강도의 연조직 종괴가 보였으며, 인접한 경골 골수부위가 고신호 강도로 보여 횡문근육종의 골 전이를 시사하였다(Fig. 2). 하지 양전자방출단층촬영에서 우측하지 경골 근위부를 침범하는 연조직의 FDG (Fludeoxyglucose) 대사 증가가 관찰되었다(Fig. 3).



**Fig. 1.** A 20-year old male patient showing progeroid features, short stature, scalp alopecia, abnormal dentition, and craniofacial disproportion.



Fig. 2. Soft tissue mass involving anterior, posterior tibialis muscle, soleus muscle with signal change of upper tibia.

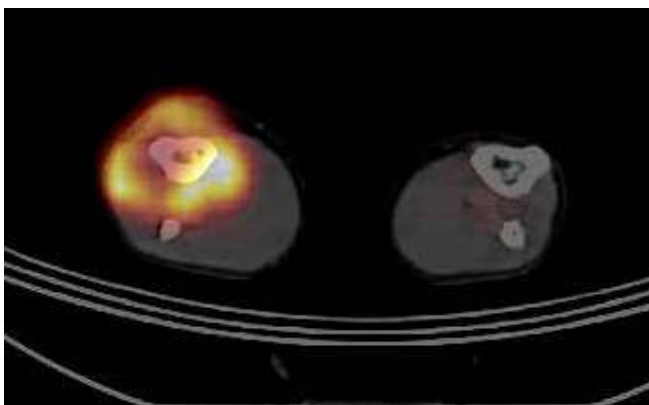


Fig. 3. Hypermetabolic mass around the right upper tibia, (maximum SUV: 7.75, average SUV: 4.47) with invasion of the proximal tibia, highly suggestive of rhabdomyosarcoma.

**임상경과:** 임상증상을 토대로 워너증후군을 진단하였으며, WRN 유전자 돌연변이에 대한 검사가 진행 중이다. 우측 경골근, 넙치근 주변 연부조직에 횡문근육종의 골 전이가 의심되어 이에 대한 병기 결정과 치료 위하여 타병원으로 전원되었다.

**고 찰**

워너증후군은 1904년 독일의 의사인 Otto Werner에 의해 형제, 자매에서 백내장, 공피증(scleroderma)양상의 피부변화, 저신장, 조로증, 탈모 등이 보인 4례의 보고를 통해 세상에 알려지게 되었다. 1934년 Oppenheimer와 Kugel에 의해 워

너증후군이 골다공증, 고혈당을 동반한 내분비적 이상 질환으로 기술되었다<sup>4, 5)</sup>. 워너증후군의 임상적 특징으로 10대 사춘기 이전까지는 정상적인 성장을 보여 1차 성장 급증 및 2차 성장의 발현 나타나지만, 사춘기 이후 2차 성장 급증이 나타나지 않아 저신장을 보이게 된다. 성인형 조로증으로 20대가 되면 머리가 희거나 빠지며, 공피증형 피부변화, 쇠목소리, 백내장 등의 노화가 진행되고, 30대에 이르면 제2형 당뇨, 골다공증, 성선기능저하, 피부궤양이 보일 수 있고, 40대에 이르면 심근경색, 뇌경색이 나타나거나, 종양성 질환이 발생할 수 있다. 대부분의 사례에서 악성종양과 동맥경화에 따른 심근경색, 뇌경색으로 평균 46세에 사망하는 것으로 보고되어있다<sup>3, 8)</sup>. ‘The international registry of Werner Syndrome (Seattle, Wash, USA)’에서 제시하는 워너증후군의 임상적 진단은 주 증상으로 백내장, 궤양, 과각화증 및 공피증양 피부 등 특이한 피부소견, 콧날이 뾰족한 안면형태, 저신장, 사춘기 후 나타나는 조로증, 탈모, 근친 결혼이거나 이러한 증상이 사춘기내에서 나타나는 것, 부 증상으로 제2형 당뇨, 골다공증, 성선기능저하, 피부연조직의 석회화, 쇠 목소리의 음성변화, 동맥경화, 악성종양 등이 있으며, 주 증상과 부 증상 중 2개 이상 있을 때 확진하는 것으로 하고 있다<sup>8)</sup>. 워너증후군에서 대사이상 질환으로 인슐린 의존성 당뇨, 고지혈증이 나타날 수 있으며, 내분비 질환으로 갑상선기능저하증, 성선기능저하증, 부신피질기능저하증, 성장호르몬결핍증이 나타날 수 있다<sup>9)</sup>. 본 사례에서 환자는 백내장, 특이한 안면형태, 저신장, 사춘기 후 나타난 조로증으로 탈모를 동반하고 있었으며, 피부 과각화증, 골다공증, 갑상선기능저하증, 우측 하지에 발생한 횡문근육종을 확인할 수 있었다.

이러한 워너증후군은 상염색체 열성으로 유전되는데, 이에 관계된 유전자를 WRN 유전자라고 하며, 이는 8번 염색체 단완에 위치하고 있다. 이 유전자의 이상으로 텔로미어(telomere)의 단축이 일어나고, DNA 복제에 이상이 생기고 노화현상 및 악성종양이 발생하는 것으로 여겨지며<sup>10-12)</sup>, 면역학적 이상으로 자연살해세포(natural killer cell)의 활성화도 저하, T-세포의 저하, DNA 이상이 악성종양 유발과 관련 있는 것으로 여겨지고 있다<sup>13)</sup>.

일본에서 보고된 워너증후군에서의 악성종양의 발생은 20.7% (411명 중 85명)로 기록되어 있으며, 워너증후군의 제1사망 원인으로 집계되었다. 종양의 종류로는 갑상선종양, 흑색종, 골육종, 연조직육종이 보고되었으며<sup>14)</sup>, 본 사례에서도 우측하지에서 골전이 동반된 횡문근육종을 확인할 수 있었

다. 일본에서는 워너증후군에서 악성종양이 동반된 경우가 24.7세에서 41.4세 사이에 처음 발견되는 것으로 보고되어 있으며, 본 사례에서와 같이 젊은 나이에 종양이 의심되는 환자에서 워너증후군의 임상적 진단이 이루어진 것이 대부분이었다. 이처럼, 워너증후군에서 악성 종양의 발생연령이 낮기 때문에, 워너증후군을 조기 진단하여 악성종양의 진단을 조기에 하여 치료하는 것이 중요하다<sup>15)</sup>.

본 사례에서 처음 조로증형 특이한 외모로 Hutchinson-Gilford Progeria Syndrome을 생각 할 수 있었으나, 이 경우 사춘기 이전에 조로증이 시작되며 2차 성징의 발현이 보이지 않는다는 점에서 배제할 수 있었으며, LMNA 유전자 돌연변이 검사 역시 음성을 보였다<sup>3, 8, 16)</sup>.

저자들은 20세 남자 환자에서 조로증형 외모와 갑상선기능저하, 골다공증, 우측 하지에 발생한 횡문근육종의 골전이를 동반하는 점을 토대로 워너증후군을 진단할 수 있었다. 환자와 같은 외모를 가진 경우 워너증후군의 여부를 확인하고 가계 내에 동일한 증후군의 환자가 있는지를 조사하여 워너증후군에서 발생하는 악성종양 및 동맥경화로 인한 합병증에 대한 예방과 치료에 도움이 되도록 하여야 할 것이다.

## 국문초록

저자들은 출생당시 특이소견 없었고, 유전질환의 가족력이 없는 20세 남자 환자에서 우측하지에 골전이가 동반된 횡문근육종을 발견하고, 저신장, 탈모, 백내장, 치열이상, 골다공증, 갑상선기능저하증, 작은 손과 발, 사지는 가늘고 체간이 두터우며, 신체에 비해 큰 머리 등 특이한 외모를 가진 워너증후군으로 진단한 1례를 경험하였기에 문헌 고찰과 함께 보고하고자 한다.

## 참고문헌

- 1) Tollefsbol TO, Cohen HJ. Werner's syndrome: An underdiagnosed disorder resembling premature aging. *Age* 1984;7:75-88.
- 2) Ishikawa Y, Sugano H, Matsumoto T, Furuichi Y, Miller RW, Goto M, et al. Unusual features of thyroid carcinomas in Japanese patients with Werner syndrome and possible genotype-phenotype relations to cell type

- and race. *Cancer* 1999;85:1345-52.
- 3) Epstein CJ, Martin GM, Schultz AL, Motulsky AG. Werner's syndrome review of its symptomatology, natural history, pathologic features, genetics and relationship to the natural aging process. *Medicine (Baltimore)* 1966;45:177-221.
- 4) Werner CW. *Über Katarakt in Verbindung mit Sklerodermie* [in German] [Dissertation]. Kiel: Kiel University 1904.
- 5) Oppenheimer BS, Kugel VH. Werner's Syndrome. *Am J Med Sci* 1941;202:629-42.
- 6) Goto M, Imamura O, Kuromitsu J, Yamabe Y, Tokutake Y, Suzuki N, et al. Analysis of helicase gene mutations in Japanese Werner's syndrome patients. *Hum Genet* 1997;99:191-3.
- 7) Ishida R. A case report for cataract associated with a sort of malnutrition [in Japanese]. *J Jpn Ophthalmol Soc* 1916;21:1025-1032.
- 8) Goto M. Hierarchical deterioration of body systems in Werner's syndrome: implications for normal aging. *Mech Ageing Dev* 1997;98:239-54.
- 9) Zantour B, Messaoud R, Zouali M, Ladjimi A, Braham H, Hamza H, et al. Werner's syndrome and endocrine disorders. *Ann Endocrinol (Paris)* 2003;64:205-9.
- 10) Chang-En Y, Junko O, Ying-Hui F, Ellen M, Wijsman FH, Reid A, et al. Positional cloning of the Werner's syndrome gene. *Science* 1996;272:258-62.
- 11) Matthew DG, Jiang-Cheng S, Ashwini S, Kamath-Loeb AB, Bryce LS, George MM, et al. The Werner syndrome protein is a DNA helicase. *Nat Genet* 1997;17:100-3.
- 12) Huang S, Li B, Gray MD, Oshima J, Mian IS, Campisi J, et al. The premature ageing syndrome protein, WRN, is a 3→5 exonuclease. *Nat Genet* 1998;20:114-6.
- 13) Goto M, Horiuchi Y, Okumura K, Tada T, Kawata M, Ohmori K. Immunological abnormalities of aging: an analysis of T lymphocyte subpopulations of Werner's syndrome. *J Clin Invest* 1979;64:695-9.
- 14) Yamamoto K, Imakiire A, Miyagawa N, Kasahara T. A report of two cases of Werner's syndrome and review of the literature. *Journal of Orthopaedic Surgery* 2003;11:224-33.
- 15) Hrabko RP, Milgrom H, Schwartz RA. Werner's syndrome with associated malignant neoplasms. *Arch Dermatol* 1982;118:106-8.
- 16) DeBusk FL. The Hutchinson-Gilford progeria syndrome. Report of 4 cases and review of the literature. *J Pediatr* 1972;80:697-724.