

# Fibrodysplasia ossificans progressiva 환자의 증례보고 및 치과 치료시 고려 사항

권영선 · 현홍근 · 김영재 · 장기택 · 이상훈 · 김종철 · 한세현 · 김정욱

서울대학교 치과대학 소아치과학교실

## 국문초록

Fibrodysplasia ossificans progressiva(FOP)는 연조직의 진행성 이소성 골경화를 특징으로 한다. 상염색체 우성 유전을 따르지만 대부분의 FOP 환자는 ACVR1 유전자의 새로운 돌연변이로 인해 나타난다. 아주 작은 외상조차도 연조직의 영구적인 골경화를 유발할 수 있기 때문에 일반적인 치과치료에 의해서도 합병증이 생길 수 있다. FOP 환자의 치과치료 시 전달 마취, 과도한 근육의 스트레칭, 생검 등은 모두 금기이다. 현재까지 알려진 FOP의 효과적인 치료법은 없다. FOP는 유병률이 매우 낮으며 초기에는 오진되는 경우가 많아 부적절한 치료로 인해 증상을 더욱 악화시키는 경우가 많다. 따라서 조기진단 및 합병증 발생을 줄이기 위한 예방적 조치가 가장 중요하다. 본 증례는 서울대학교병원 소아정형외과에서 특발성 FOP로 진단을 받고 하악 좌, 우측 유중절치의 만기잔존을 주소로 소아치과에 의뢰된 8세 1개월의 남아에서 증상의 악화없이 치과치료를 시행하였기에 이와 관련하여 FOP환자의 특징적 소견 및 치과치료 시 고려사항을 고찰하기 위함이다.

**주요어:** Fibrodysplasia ossificans progressiva, 이소성 골경화, ACVR1 유전자, 치과치료 시 고려사항

## I. 서 론

Fibrodysplasia ossificans progressiva(FOP)는 선천적으로 큰 발가락 기형과 진행성 이소성 골경화를 특징으로 하는 상염색체 우성 유전 질환이다<sup>1-3)</sup>.

2008년 국제 FOP 협회의 조사에 따르면 FOP의 유병률은 약 2백만명당 1명으로 전 세계적으로 약 700명의 확진 환자가 보고되어 있으며, 인종이나 성별, 거주지역에 따른 유병률의 차이는 없는 것으로 알려져 있다<sup>4,5)</sup>.

FOP 환아는 1세 이전에 연조직 혹을 가지는 경우가 종종 있으며 대부분 10세 이전에 진행성 이소성 골경화가 나타난다<sup>2,3)</sup>. 이러한 골경화는 작은 외상에 의해서도 쉽게 유발될 수 있다<sup>2,3,6)</sup>. 골경화는 위에서 아래로 진행되는 경향을 가지며 주로 목에서 시작하여 어깨, 팔, 가슴 부위 그리고 마지막으로 발로 진행된 다. 대부분의 환자들은 30대가 되면 휠체어에 의존하여 움직이게 되고 흉부 근육의 경화로 인해 심폐기능의 이상이 생겨 사망하게 된다<sup>3,6,7)</sup>.

FOP 환자는 어린 시절에 골육종이나 진행성 섬유종증, 림프부종 등으로 오진되는 경우가 많이 있는데<sup>8)</sup>, 한 보고에 따르면 FOP 환자의 90% 이상이 초진시 오진을 받는다고 하였으며 이로 인해 67%의 환자가 영구적인 위해를 입을 수 있는 위험하고 불필요한 수술에 노출된다고 보고된 바 있다<sup>9)</sup>. 따라서 조기진단과 장기적인 검진이 매우 중요하다고 할 수 있다. 진단은 임상적 방사선학적 소견 및 가계도 조사, 유전자 검사를 통해 이루어지며 생검은 피해야 한다.

FOP 환자의 구강내 소견은 건강한 사람과 유사하나 일상적인 치과치료에 의해서도 이소성 골경화가 유발될 수 있고 턱관절의 이소성 골경화가 이미 일어난 경우 개구가 잘 되지 않아 구강 위생관리가 어려운 경우가 많다. 따라서 치과치료의 필요성을 감소시키고 치료시 외상을 최소화 할 수 있는 예방적 접근이 필요하다<sup>2)</sup>.

본 증례는 치과치료를 위해 서울대학교 치과병원 소아치과로 의뢰된 8세 1개월의 특발성 FOP 남아 환자의 임상소견을 기술하고 FOP 환자의 치과치료 시 고려사항에 대하여 고찰하였다.

교신저자 : 김 정 욱

서울특별시 종로구 창경궁로 166 / 서울대학교 치과대학 소아치과학교실 / 02-2072-2639 / pedoman@snu.ac.kr

원고접수일: 2010년 11월 20일 / 원고최종수정일: 2011년 01월 05일 / 원고채택일: 2011년 01월 10일

## Ⅱ. 증례 보고

환아는 2001년 6월생으로 2009년 7월 6일 하악 좌, 우측 유중절치의 만기잔존을 주소로 서울대학교병원 소아정형외과에서 서울대학교치과병원 소아치과로 의뢰되어 본원에 내원하였다. 임상적, 방사선학적 검사를 시행한 결과 치아우식이나 기타 이상 소견은 보이지 않았으며 하악 좌, 우측 유중절치의 만기잔존이 관찰되었다. 환아는 선천적으로 발가락이 큰 기형을 가지고 있었으며(Fig. 1) 파노라마 사진 및 측모 두부 방사선 사진에서 좌측 이복근(digastric muscle)의 이소성 골경화가 관찰되었다(Figs. 2-4).

환아는 목운동에 약간의 제한을 가지고 있었고 보호자의 진술에 따르면 현재 환아는 목, 어깨, 등 부위까지 골경화가 진행되었으며 FOP의 가족력은 없었다. 처음에는 유아기성 섬유종증으로 진단되었으나 현재는 소아정형외과에서 유전자 검사를 통해 특발성 고전형 FOP(sporadic classic FOP)로 확진을 받

은 상태였다. 특발성 골화는 5세에 처음 시작되었다고 하였으며 FOP 환아에서 어릴 때 종종 나타나는 이주성 골화전 연조직 혹(migrating pre-osseous soft tissue nodule)은 없었다고 하였다. 개구장애는 없었으나 근육의 과신장이 환아에게 위해를 가할 수 있기 때문에 검사 및 치료 시 가능한 최소한으로 개구하도록 주의하였다. 내원 당일 하악 좌, 우측 유중절치 주위에 치주인대내 마취를 시행한 후 조심스럽게 치아를 발거하였다. 3개월 후 재내원 시 검사결과 다른 병발증이나 FOP 증상의 악화는 일어나지 않았으며 환아는 양호한 구강위생 상태를 유지하고 있었다(Fig. 5).

보호자에게 구강위생관리, 식이조절, 가정에서의 불소의 사용과 같은 예방적 치료의 중요성을 강조하고 지시하였다. 3개월 간격의 주기적인 내원 및 치면세마, 전문가 불소도포, 치아 홈메우기 등을 통해 FOP 증상을 악화시킬 수 있는 치료의 필요성을 감소시키는 것이 매우 중요함을 설명하였다.



Fig. 1. Congenital deformation of great toes.



Fig. 2. Heterotopic ossification of left digastric muscle.



Fig. 3. Panoramic view shows prolonged retention of mandibular right and left deciduous central incisors. It also presents heterotopic ossification of left digastric muscle.



Fig. 4. Lateral cephalometric radiograph shows heterotopic ossification of left digastric muscle.



Fig. 5. Extraoral photo shows good oral hygiene. He has no mouth opening limitation.

### Ⅲ. 총괄 및 고찰

FOP는 다양한 표현형을 보이는 상염색체 우성유전을 따르지만 FOP 환자는 생식력이 낮기 때문에 대부분은 ACVR1 유전자의 새로운 돌연변이로 인해 나타난다<sup>2,5,10</sup>.

ACVR1 유전자의 공식명칭은 activin A receptor, type I 으로 2번 염색체의 긴 팔(2q23-24)에 위치하고 있으며 BMP type I receptor 중 하나인 activin receptor type I 단백질을 만드는데 필요한 정보를 담고 있다<sup>10,11</sup>. Activin receptor type I 단백질은 골격근이나 연골을 포함하는 많은 신체 부위에서 발견되며, 골과 근육의 성장과 발육을 조절하고 연골이 골로 점차 대체되는 과정에 관여한다. 이러한 과정은 정상적으로는 태어나서부터 초기성인기까지의 골성숙이 일어나는 동안만 일어나는데 activin receptor type I 단백질은 적절한 시기에 BMP 와 같은 리간드가 수용체에 결합하거나 단백질의 특정 부위에 결합하여 복합체를 형성함으로써 활성화되어 작용하게 된다. FKBP12 단백질은 activin receptor type I 의 수용체 결합하여 리간드가 없는 상황에서 불필요하게 활성화되는 것을 억제하는 역할을 하게 된다<sup>12</sup>.

전형적인 FOP 환자는 ACVR1 단백질의 206번 부위에서 arginine이 histidine으로 치환되는 돌연변이를 갖고 있다<sup>12,13</sup>. 이러한 유전자의 변이는 수용체 부위의 형태를 변화시킴으로써 FKBP12와 같은 억제 단백질의 결합에 이상을 초래하거나 활성을 조절하는 다른 기전들을 방해하게 된다<sup>12</sup>. 따라서 수용체는 리간드가 없는 상황에서도 지속적으로 활성화된 채로 있게 되고 수용체의 계속적인 활성화는 골과 연골의 과성장, 접합부의 융합을 야기하여 FOP의 증상과 징후를 나타내게 된다<sup>12,14</sup>.

현재까지 FOP의 근본적인 치료법은 없다. Corticosteroid, nonsteroidal anti-inflammatory drug(NSAID), leukotriene inhibitor, Cox-2 inhibitor, mast cell stabilizer 등이 치료에 사용되고 있지만 근본적인 치료는 아니다<sup>6,15</sup>. 따라서 FOP의 증상과 징후를 최소화하기 위한 조치가 FOP환자의 치료에 있어 가장 중요하다.

골형성부전증과 같은 전신질환을 가지는 환자들은 비정상적

상아질의 마모, 변색, 치아형태 이상 등과 같은 특징적인 치과 소견을 종종 나타내나 FOP 환자는 특징적 구강내 소견이 없다<sup>16,17</sup>. FOP 환자는 전신질환이 없는 건강한 사람과 유사한 치과적 소견을 보이지만 턱관절의 강직을 보이는 경우 치아의 설면이나 교합면을 닦기 어렵고 따라서 치아우식이나 치은염, 치주염 등이 훨씬 높은 빈도로 나타나게 된다<sup>2,18</sup>. 이러한 경우 불소양치약과 향균제 등을 사용하여 칫솔이 닿지 않는 곳에 치아우식이 생기지 않도록 하여야 한다<sup>2,7</sup>. 턱관절 강직으로 인해 개구장애를 가진 환자에서 치아우식이 생긴 경우에는 제한된 공간에서 치료를 하기 위해 치아의 협면에서부터 우식으로 접근하여야 하며 저속 핸드피스를 이용하여 우식을 제거하는 것이 추천된다. 또한 방법이 어렵고 구강 위생이 좋지 않은 경우가 많으므로 불소를 유리하는 글래스아이언노머 등을 사용하는 것이 도움이 될 수 있다<sup>18</sup>. 턱관절의 강직은 불량한 구강 위생 뿐 아니라 영양 결핍이나 구토 시 기도흡인 등을 유발할 수 있기 때문에 주의하여야 한다<sup>7</sup>.

FOP 환자들은 치과치료가 증상을 악화시킬 것을 우려하여 치아우식 치료를 조기에 받지 않는 경우가 많다<sup>18</sup>. 적절한 치료가 조기에 이루어지지 않는 또다른 이유는 FOP 환자의 치아우식 치료나 적절한 국소, 전신마취에 대한 치과외과의 지식의 부족하기 때문이다. 따라서 FOP 환자에 대한 치과외과의 이해와 이에 따른 적절한 처치가 이루어져야 한다. FOP 환자가 복잡한 치과적 치료를 받아야 하는 경우 이소성 골경화를 막기 위한 조심스러운 접근이 필요하다. 외과적 수술은 가급적 피하는 것이 좋으며 수술이 불가피한 경우라면 외상을 최소화하기 위한 접근이 필요하다. 근육내 주사, 생검 등은 FOP 환자에서 모두 금기증이다<sup>2,3</sup>.

Luchetti 등은 1996년 일반적인 하악 국소마취 후에 FOP 환자의 턱관절 운동에 심각한 장애가 생긴 사례를 보고한 바 있다<sup>19</sup>. 국소 침윤 마취는 피하 부위나 치주인대 내 마취 등을 이용하여 가급적 외상을 최소화해야 한다. 전달마취나 턱의 과도한 스트레칭 역시 턱관절 운동의 장애를 유발할 수 있으므로 피해야 한다<sup>2,3,18</sup>. 특히 하악의 전달 마취는 익돌근의 이소성 골경화를 유발하고 턱관절의 빠른 강직을 유발할 수 있다<sup>19</sup>. 일반적

으로 피하부위나 정맥내 주사는 문제가 되지 않는다<sup>19)</sup>.

FOP 환자의 술전 투약이 필요한 경우 근주 보다는 경구 투여를 하는 것이 바람직하다<sup>2,3)</sup>. 경구 투약을 이용한 진정법은 환자의 불안을 감소시키고 구강내 분비물을 감소시키는 효과가 있어 FOP 환자에서 추천된다<sup>2)</sup>.

전신마취는 FOP 환자에 있어 매우 위험한 요소를 많이 가지고 있다. 기관 후두경을 이용하여 삽관을 하는 것이 어렵지 않은 환아에서도 기관내 삽관시 후인두 조직에 외상이 생겨서 이소성 골경화가 생길 수 있으며 삽관시 턱을 과도하게 벌림으로써 턱관절에 외상을 줄 수 있다<sup>2,15)</sup>. 따라서 단순히 치료시간을 절약하기 위해서 전신마취를 하는 것은 추천되지 않는다. 전신마취를 반드시 해야 하는 경우라면 환자를 약하게 진정시키고 의식이 있는 상태에서 fiberoptic을 이용하여 비강내 삽관을 하는 것이 좋다<sup>2,15)</sup>.

교정치료는 FOP 환아에게 금기사항은 아니지만 치과의사는 교정치료 과정에서 턱을 과도하게 크게 벌리지 않도록 주의할 기울여야 한다. 가능하면 비발치로 치료를 하는 것이 좋고 턱관절에 스트레스를 최소화하기 위해 내원 간격을 짧게 하며 가능하면 구치부는 치료하지 않고 전치부만 치료하는 것이 추천된다<sup>16)</sup>.

만약 시술 치과 시술 후 갑작스럽게 증상이 나타난다면 24시간 동안 냉찜질을 하게 하고 스테로이드를 처방하는 것이 좋다<sup>5,15)</sup>.

FOP 환자의 치과치료에 있어서 가장 중요한 것은 관혈적인 치과치료의 필요를 줄이고 치아우식을 조기에 예방하는 것이다. 환아에게 조기부터 정기적인 치과방문을 하도록 하고 구강위생 관리, 식이조절, 보조적 불소 섭취, 가정에서의 불소 양치, 치아 홈메우기 등을 통하여 치아 우식예방에 최선을 다하여 치과치료의 필요를 줄이는 것이 가장 중요하다<sup>2)</sup>.

#### IV. 요약

특발성 FOP로 진단받은 8세 1개월의 남아가 하악 좌, 우측 유충절치의 만기잔존을 주소로 서울대학교치과병원 소아치과에 내원하여 치주인대 내 마취하에 조심스럽게 치아를 발거하였다.

FOP 환자는 작은 외상에 의해서도 이소성 골경화가 생길 수 있으므로 조기진단 및 관혈적인 치료의 필요를 최소화하기 위한 예방적 접근이 우선시 되어야 하며 치과치료가 필요하다면 불필요한 외상을 피하기 위한 조심스러운 접근이 필요하다.

#### 참고문헌

1. Van der Meij EH, Becking AG, Van der Waal I : Case report. Fibrodysplasia ossificans progressiva. An unusual cause of restricted mandibular movement. Oral Dis, 12:204-207, 2006.
2. Nussbaum BL, O'Hara I, Kaplan FS : Fibrodysplasia Ossificans Progressiva: report of a case with guidelines for pediatric dental and anes-

- thetic management. ASDC J Dent Child, 63:448-50, 1996.
3. Connor JM, Evans DA. : Fibrodysplasia ossificans progressiva. The clinical features and natural history of 34 patients. J Bone Joint Surg Br, 64:76-83, 1982.
4. Kaplan FS, Shore EM : The Seventeenth Annual Report of the Fibrodysplasia Ossificans Progressiva (FOP) Collaborative Research Project, May 2008:1-18. Available at: [Http://www.ifopa.org/index.php?option=com\\_docman&task=doc\\_download&gid=53&Itemid=124&lang=en](http://www.ifopa.org/index.php?option=com_docman&task=doc_download&gid=53&Itemid=124&lang=en).
5. Kaplan FS, Xu M, Glaser DL, et al. : Early diagnosis of fibrodysplasia ossificans progressiva. Pediatrics, 121:1295-1300, 2008.
6. Vashisht R, Prosser D : Anesthesia in a child with fibrodysplasia ossificans progressiva. Paediatr Anaesth, 16:684-688, 2006.
7. Wadenya R, Fulcher M, Grunwald T, et al. : A description of two surgical and anesthetic management techniques used for a patient with fibrodysplasia ossificans progressiva. Spec Care Dentist, 30:106-109, 2010.
8. Kaplan FS, Shen Q, Lounev V, et al. : Skeletal metamorphosis in fibrodysplasia ossificans progressiva (FOP). J Bone Miner Metab, 26:521-530, 2008.
9. Kitterman JA, Kantanie S, Rocke DM, Kaplan FS. : Iatrogenic harm caused by diagnostic errors in fibrodysplasia ossificans progressiva. Pediatrics, 116:654-661, 2005.
10. Ratbi I, Borcciadi R, Regragui A, et al. : Rarely occurring mutation of ACVR1 gene in Moroccan patient with fibrodysplasia ossificans progressiva. Clin Rheumatol, 29:119-121, 2010.
11. Carvalho DR, Navarro MM, Martins BJ, et al. : Mutational screening of ACVR1 gene in Brazilian fibrodysplasia ossificans progressiva patients. Clin Genet, 77:171-176, 2010.
12. Kaplan FS, Glaser DL, Pignolo R, Shore EM : A new era for fibrodysplasia ossificans progressiva: a druggable target for the second skeleton. Expert Opin Biol Ther, 7:705-712, 2007.
13. Lee DY, Cho TJ, Lee HR, et al. : ACVR1 gene mutation in sporadic Korean patients with fibrodysplasia ossificans progressiva. J Korean Med Sci, 24:433-437, 2009.
14. Shore EM, Kaplan FS : Insights from a rare genetic disorder of extra-skeletal bone formation, fibrodys-

- plasia ossificans progressiva. *Bone*, 43:427-433, 2008.
15. Tumolo M, Moscatelli A, Silvestri G : Anaesthetic management of a child with fibrodysplasia ossificans progressiva. *Br J Anaesth*, 97:701-703, 2006.
  16. 전은민, 김은정, 김현정 등 : 상아질 형성부전증에 대한 증례보고. *대한소아치과학회지* 33:323-328, 2006.
  17. 김재곤, 이두철, 이승영 등 : 상아질 형성 부전증에 대한 증례보고. *대한소아치과학회지* 27:1-6, 2000.
  18. Nussbaum BL , Grunwald Z, Kaplan FS : Oral and dental health care and anesthesia for persons with fibrodysplasia ossificans progressiva. *Clinical Reviews in Bone and Mineral Metabolism*, 3:239-242, 2005.
  19. Luchetti W, Cohen RB, Hahn GV, et al. : Severe restriction in jaw movement after routine injection of local anesthetic in patients who have fibrodysplasia ossificans progressiva. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod*, 81:21-25, 1996.

Abstract

A CASE REPORT AND DENTAL TREATMENT CONSIDERATIONS OF  
FIBRODYSPLASIA OSSIFICANS PROGRESSIVA PATIENT

Young-Sun Kweon, Hong-Keun Hyun, Young-Jae Kim, Ki-Taeg Jang,  
Sang-Hoon Lee, Chong-Chul Kim, Se-Hyun Hahn, Jung-Wook Kim

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

Fibrodysplasia ossificans progressiva (FOP) is characterized by episodes of permanent heterotopic ossifications of soft tissues throughout the body. FOP is inherited in an autosomal dominant pattern, but most cases result from new mutations in the ACVR1 gene. Even minimal trauma can cause permanent ossifications of soft tissues and give rise to complications following routine dental care. Dental block anesthesia, severe stretching of the jaw and biopsies are all contraindicated in children with FOP. There is no effective treatment. Since the prevalence of FOP is very low and most patients with FOP are misdiagnosed during childhood, they undergo dangerous and unnecessary treatment that can lead to permanent harm. For patients with FOP, early diagnosis and prevention of complications are most important. This study aims at contemplating the characteristic features and consideration factors for the dental treatment of FOP patients in relation to the case of an eight years-and-one month old boy who was referred to Pediatric Dentistry due to prolonged retention of mandibular right and left deciduous central incisors after being diagnosed with sporadic FOP at Pediatric Orthopaedics, Seoul National University Hospital, and received dental treatment without the exacerbation of the FOP symptoms.

**Key words :** Fibrodysplasia ossificans progressiva, Heterotopic ossification, ACVR1 gene,  
Dental treatment consideration