

## ◆ 증례

## Ehlers-Danlos syndrome 환자의 맹출장애 : 증례보고

진달래 · 김종철 · 이상훈 · 김정욱 · 김영재 · 현홍근 · 신터전 · 장기택

서울대학교 치의학대학원 소아치과학교실

## Abstract

## DENTAL MANAGEMENT ASSOCIATED WITH ERUPTION DISORDERS IN A PATIENT WITH EHLERS-DANLOS SYNDROME : A CASE REPORT

Dallae Jin, Chong-Chul Kim, Sang-Hoon Lee, Jung-Wook Kim,  
Young-Jae Kim, Hong-Keun Hyun, Teo-Jeon Shin, Ki-Taeg Jang*Department of Pediatric dentistry, School of Dentistry, Seoul National University*

Ehlers-Danlos syndrome (EDS), an inherited connective tissue disorder, is caused by mutations in genes encoding different types of collagen or collagen-processing enzymes. EDS most typically affects the joints, ligaments, skin, and blood vessels. Oral health may be severely compromised in EDS as a result of specific alterations of collagen in orofacial structures. Dental hard tissue defects, root dilaceration, pulp stones, ectopic or delayed eruption, impaction, and periodontal disease could be observed. Therefore, a number of tissue responses related to collagen and precautions should be anticipated when considering dental treatment in EDS. Long-term and comprehensive dental management is required. The purpose of this report is to describe a clinical case of eruption disorders in a patient with EDS. [J Korean Dis Oral Health Vol.8, No.2: 127-133, Dec 2012]

**Key words :** Ehlers-Danlos syndrome, Collagen, Impaction, Eruption disorder

## I. 서론

Ehlers-Danlos syndrome (EDS)은 교원질의 생합성 또는 구조적 결함에 의한 유전질환으로, 유병률은 5,000~10,000명 당 1명이다<sup>1)</sup>. EDS는 다양한 형태로 발현되지만, 피부의 과신장, 관절의 과운동성, 위축성 반흔을 동반하는 치유 지연, 타박상, 전반적인 결합조직의 취약성

등이 공통적으로 관찰된다<sup>1)</sup>. EDS는 1901년 덴마크 피부과 의사 Edvard Ehlers와 1908년 프랑스 피부과 의사 Henri-Alexandre Danlos에 의해 보고된 이후, 1930년대에 Ehlers-Danlos syndrome으로 명명되었다<sup>1)</sup>. EDS는 유전 양상이나, 관련 유전자에 따라 분류될 수 있는데, 그 중 hypermobility type이 약 80%로 가장 많고, classical type이 10%로 그 뒤를 잇는다. vascular, kyphoscoliosis, arthrochalasia, dermatosparaxis type 등이 나머지 10%를 차지한다<sup>2)</sup>.

진단은 가족력과 임상적 평가를 기반으로 이루어진다. 관절의 과운동성을 평가하기 위해 Beighton scale<sup>2)</sup>이 널리 이용되며, 교원질 유전자 돌연변이 검사, 피부 생검을 통한

교신저자: 장기택

110-768 서울특별시 종로구 대학로 101

서울대학교 치과병원 소아치과

Tel: 02-2072-2682, Fax: 02-744-3599

E-Mail: jangkt@snu.ac.kr

원고접수일: 2012.11.14 / 원고최종수정일: 2012.11.15 / 원고채택일: 2012.12.3

교원질 typing 등의 DNA와 생화학적 검사도 진단에 도움을 준다.

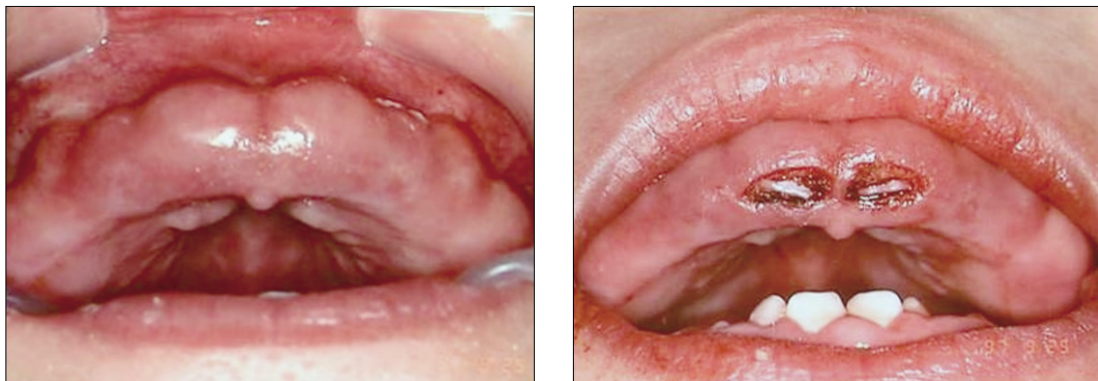
교원질은 전체 단백질의 약 25%를 차지하는 인체에 가장 풍부한 단백질로, 주로 결합조직 세포에 의해 섬유성 단백질 형태로 분비되어 피부와 골의 주요 성분이 된다. 20여 가지의 교원질 중 1형, 2형, 3형, 5형, 11형 등이 결합조직에 존재하는 원섬유 교원질(fibrillar collagen)이다. 피브릴을 형성한 교원질은 견고한 세 가닥 구조를 구성하는데, 이를 알파 체인( $\alpha$ -chain)이라고 한다<sup>3)</sup>. 제1형 교원질은 골, 근육, 인대, 피부, 점막, 기관 등에 존재하여 구조적인 틀을 이루는 기능적 조직이며, 석회화된 조직에서 광화의 개시에 관여한다. 제3형 교원질은 반흔 형성과 석회화된 조직에서 후기 광화작용으로의 전이 과정에 작용하고, 혈관벽에 탄성을 제공한다. 제5형 교원질은 제1형 교원질의 피브릴 형성을 조절하는 역할을 한다<sup>4)</sup>. 따라서 유전자의 변이에 의해 교원질 또는 교원질 합성 과정에 관여하는 효소에 결함이 발생하면 비정상적인 교원질이 생성되어 기능에 이상이 생기게 된다.

EDS에 의한 증상은 교원질과 관련된 피부나 관절, 혈관뿐만 아니라 구강악안면영역에도 나타난다. 치주조직과 관련하여 조기 이환 치주염, 섬유성 침착(fibrinoid deposits), 출혈, 점막 궤양, 치아 동요 등이 나타날 수 있고, 치아조직에 대해서는 저형성증, 불규칙적 상아질 구조, 비정상적 상아세관, 짧고 만곡된 치근 기형, 치수 석회화, 치수석, 선천적 결손치, 과잉치 등이 관찰되기도 하며, 맹출장애나 측두하악관절질환이 발생하기도 한다<sup>5)</sup>. 또 혀가 코 끝에 닿는 Gorlin's sign이나 하순소대 혹은 설소대 결손<sup>6)</sup>이 동반된 경우도 있다.

EDS 환자에 대한 국내 보고는 대부분 피부나 관절 병변, 유전학적인 것이다<sup>7-9)</sup>. 본 증례에서는 서울대학교 치과병원 소아치과에 내원한 EDS 환자의 치과적 고찰 및 맹출 장애와 관련된 치과치료에 대해 보고하고자 한다.

## Ⅱ. 증례보고

초진 시 1세 5개월의 남환으로 이가 나지 않는다는 주소로 서울대학교 치과병원 소아치과에 내원하였다. 환아는 EDS를 진단받은 상태로 고관절 탈구에 의한 수술 경험이 있었다. 상악 유증절치 맹출을 위해 전기수술(electrosurgery) 치료를 받고(Fig. 1), 2세 11개월에는 전신마취 하에 상악 전치부 및 구치부에 전기수술로 유치 맹출을 위한 개창술과 과증식된 치은절제술을 받았다(Fig. 2). 이후 8세에 영구치 앞니가 안 나온다는 주소로 재내원하였다. 상악 전치부의 치은 비대가 관찰되었으며, 다수의 수복 치료를 받은 상태였으나 구강 위생이 불량하고, 상악 우측 제2유구치, 상악 좌우 견치, 하악 좌측 제2유구치에 깊은 치아우식증이 존재했다. 또한 표준 파노라마 방사선 촬영 결과(Fig. 3) 제2소구치 4개의 치배가 관찰되지 않는 선천적 치아 결손과 하악 우측 제1유구치의 유착이 관찰되었다. 상악 우측 유증절치를 발거하고, 상악 중절치의 맹출을 위해 전기수술로 개창술 및 치은절제술을 시행하였다. 또 상악 우측 제2유구치에 치수절단술 후 기성금속관을 수복하고, 하악 우측 유견치와 유착된 하악 우측 제1유구치를 발거하였다. 이후 하악 좌측 제1유구치도 유착되어(Fig. 4) 외과적으로 분할하여 제거하였다. 8세 4개월에도 상악 좌측 제1대구치 맹출을 위한 개창술을 시행하고, 8세 8개월에는 전신마취 하에 상악 우측 제1대구치, 하악 좌우측 제1대구치 맹출을 위한 개창술, 유치 발거, 상악 전치부의 과증식된 치은을 절제하였다. 수술 시에는 항생제와 소염진통제, 클로르헥시딘 양치액을 처방하였다. 이후에도 주기적으로 방사선 사진을 촬영하면서(Fig. 4-6), 10세 1개월에 상악 우측 측절치, 12세 7개월에 상악 좌측 제1소구치, 12세 9개월에 상악 우측 제1소구치, 13세에 하악 우측 제1소구치 맹출을 위한 개창술을 진행하였으며, 다수의 유치들을 발거하였다. 14세 4개월에 촬영한 두부방사선사진에서 두개골

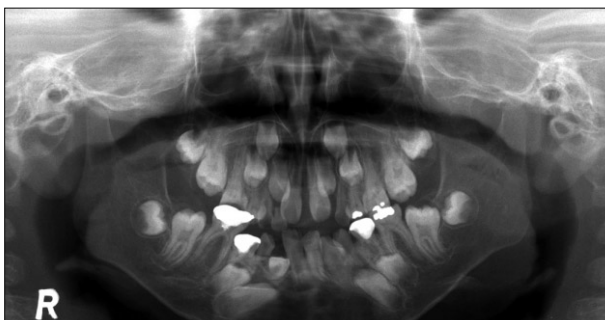


**Fig. 1.** Intraoral photos before and after 1st electrosurgery. (Age: 1 year 6 months)

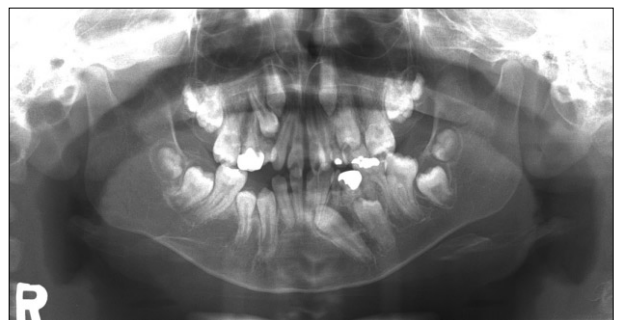
Eruption of upper primary incisors was delayed. Window opening was done for eruption of upper primary incisors using electrosurgery.



**Fig. 2.** Intraoral photos before, during, after 2nd electrosurgery and 5 days later. (Age: 2 year 11 months)  
 Generalized gingival overgrowth was observed. Upper primary teeth did not erupt yet except incisors. Irregular primary teeth were exposed by means of window opening and gingivectomy under general anesthesia. Five days later his gingiva was healing well.

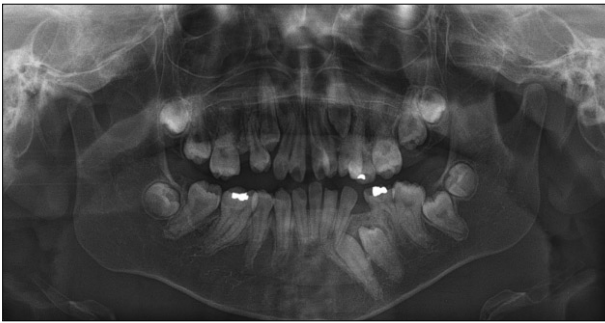


**Fig. 3.** Panoramic radiograph. (Age: 8 years)  
 Maxillary and mandibular second premolars are congenitally missing. His mandibular right first primary molar was ankylosed.

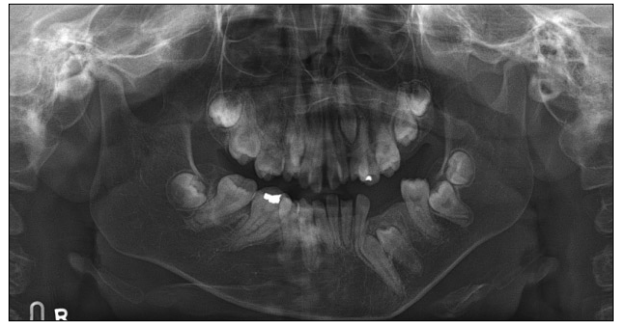


**Fig. 4.** Panoramic radiograph. (Age: 11 years 3 months)  
 The mandibular left first primary molar was ankylosed. The eruption path of maxillary right first premolar was incorrect.





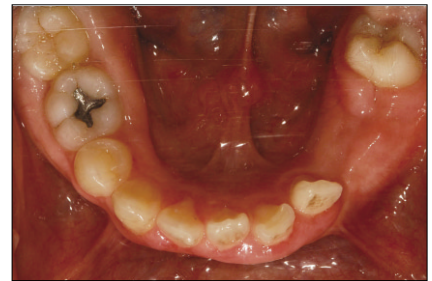
**Fig. 5.** Panoramic radiograph. (Age: 14 years)  
The impaction of #13, 23, 33, 34, 37 is seen.



**Fig. 6.** Panoramic radiograph. (Age: 14 years 4 months)  
The mandibular left second primary molar was extracted.



**Fig. 7.** Lateral and Posteroanterior cephalography and Hand-wrist radiograph. (Age: 14 years 4 months)  
He has scoliosis which is an abnormal curvature of the spine. Thin cortical bone and low bone density is observed in cranial bone, maxilla and mandible. The axes of metacarpal body and proximal phalanx are tilted each other.



**Fig. 8.** Intraoral photographs. (Age: 14 years 4 months)  
Labioversion of maxillary incisors, large overjet and overbite, unstable occlusion, irregular teeth alignment, a high and narrow palate, eruption disorders, gingival enlargement are observed.

및 상악악 피질골이 얇아져 있고 골 밀도가 낮은 것으로 나타났으며, 척추측만증 소견도 관찰되었다. 수완부 방사선 사진에서는 중수골 체부와 근위 지골의 장축이 서로 어긋나 휘어진 소견이 나타났다(Fig. 7). 4개의 제2소구치가 선천적으로 결손되었으나, 높고 좁은 구개궁에 의한 총생으로 공간이 부족하여, 제2유구치들을 발거하기로 하였다. 맹출 장애와 관련하여 장기간에 걸쳐 치과 치료가 이루어졌지만,

여전히 치은 비대와 치근만곡, 상악 좌우측 견치, 하악 좌측 견치, 하악 좌측 제1소구치, 하악 좌측 제2대구치의 매복과, 상악 전치의 돌출, 과도한 수평피개 및 수직피개, 불규칙한 치열, 구치부 교합 불안정이 관찰되고 구강 위생도 양호하지 않다(Fig. 8). 그러므로 앞으로도 구강 위생 상태 개선을 위한 정기적인 검진과 더불어 상악 좌측 제2유구치 발거 및 맹출 장애에 대한 외과적, 교정적 치료가 필요할 것이다.

### III. 고찰

COL1A1, COL3A1, COL5A1, TNX-B, PLOD1 등의 원섬유 교원질 또는 교원질 생합성 관련 효소의 유전적 돌연변이는 EDS를 일으킨다(Table 1). 교원질은 골, 근육, 인대, 점막, 피부, 혈관 등에 널리 분포하며, 치아 맹출과 관련된 구강 조직에도 존재한다. 정교한 조절을 통해 이루어지는 치아의 발달 과정 중 치근 형성이 개시 및 진행될 때, 무정형의 치낭이 점차 구조화된 치주인대 형태로 교체된다. 치주인대는 치근 백악질과 치조골 사이에서 기능적, 역동적 섬유성 연결을 제공하면서 연조직 공간을 일정하게 유지해주는 역할을 한다. 쥐를 통한 연구에서 밝혀진 바에 의하면, 치낭과 치주인대에서 제1형 교원질의 전사체(transcripts)는 치근 형성 초기에 상대적으로 낮게 존재하지만, 치근 발달과 맹출이 진행되면서 발현량이 크게 증가한다<sup>10)</sup>. 또 성숙한 치주인대 기질이 발달하기 전 리모델링 시기에도 발현된다. 제12형 교원질은 1형 교원질과 상호작용하여 치주인대의 섬유/기질 네트워크 형성에 관여하는 것으로 알려져 있다<sup>10)</sup>. 이처럼 교원질 대사가 쥐의 치아 맹출 및 치근 성장에 관여한다<sup>10-12)</sup>는 연구들이 보고된 바 있으며, Luan 등<sup>13)</sup>은 치근단부에서 제1형 교원질을 포함한 세포외 기질의 상호작용으로 치근 신생 백악질과 치조골이 생성되면서 맹출 후 장축방향의 치아이동이 이루어진다고 하였다. 이러한 교원질과 치아의 발달 및 맹출의 관련성으로부터 교원질 대사 이상을 가진 EDS에서 본 증례와 같은 맹출 장애가 일어날

수 있음을 제안할 수 있으나, 이에 대한 보다 직접적, 구체적인 분자생물학적 메커니즘에 대해 연구가 더 이루어져야 할 것이다.

이번 증례의 EDS 환아에서는 맹출 지연, 매복 등의 맹출 장애를 비롯하여, 치은 비대, 유착, 부분 무치증, 높고 좁은 구개궁, 총생, 치근 만곡 등의 치과적 문제점이 나타났으며, 수완부 방사선 사진에서는 중수골 체부와 근위 지골의 장축이 만곡되어 있었다. 두부방사선 사진에서 관찰된 낮은 골 밀도와 두개골, 상하악의 얇은 피질골, 척추측만증 소견도 EDS와 관련된 다. 환아는 장기간에 걸쳐 수차례의 개창술과 치은절제술, 유착치 발거 등의 치료를 받았으나, 향후에도 상악 좌우측 견치, 하악 좌측 견치, 하악 좌측 제1소구치, 하악 좌측 제2대구치의 매복, 부정교합과 관련하여 치과적 처치가 필요하며, 구강 위생의 개선도 지속적으로 요구된다. 이러한 치과 치료 시 EDS의 특징에 대한 고려가 뒷받침되어야 한다.

EDS 환아에서 교원질 결함으로 인해 약해진 피부나 혈관 때문에 작은 외상에도 쉽게 타박상이 생기고 반흔과 혈종이 나타나는데, 이것은 구강 영역에서도 다르지 않다. 양치질, 치면세마 시에 치은출혈이 쉽게 나타날 수 있고, 약한 힘에도 치은이 쉽게 찢어질 수 있으므로 판막을 거상하거나 봉합 시에 조심스럽게 다루어야 하며 지혈 관리가 필요할 수 있다. 승모판 탈출증이 동반된 EDS 환아는 아급성 심내막염 위험이 있는 시술 시 예방적 항생제 처방이 필요하므로 승모판 탈출증 여부를 확인해야 한다<sup>5)</sup>.

**Table 1.** EDS classification<sup>16)</sup>

EDS subtype	Inheritance pattern	Protein	Gene
Classic	AD	Procollagen type V	<i>COL5A1/COL5A2</i>
		Procollagen type I	<i>COL1A1</i>
Cardiac-valvular	AR	Tenascin-X	<i>TNX-B</i>
		Deficiency of $\alpha 2(I)$ collagen chain	<i>COL1A2</i>
Hypermobility	AD	Unknown (Tenascin X)	?
			<i>TNX-B</i>
Vascular	AD	Procollagen type III	<i>COL3A1</i>
Vascular-like	AD	Procollagen type I (R-to-C)	<i>COL1A1</i>
Kyphoscoliotic	AR	Lysyl hydroxylase-1	<i>PLOD1</i>
Musculocontractural	AR	Dermatan-4-sulfotransferase-1	<i>CHST14</i>
Spondylocheirodysplastic	AR	ZIP13	<i>SLC39A13</i>
Brittle cornea syndrome	AR	ZNF469	<i>ZNF469</i>
		PRDM5	<i>PRDM5</i>
Arthrochalasia	AD	Procollagen type I	<i>COL1A1/COL1A2</i>
EDS/OI overlap	AD	(deletion of N-propeptide cleavage site)	
Dermatosparaxis	AR	Procollagen type I	<i>COL1A1/COL1A2</i>
		(delay in N-propeptide cleavage) Procollagen-I-N-proteinase	<i>ADAMTS2</i>

AD, autosomal dominant; AR, autosomal recessive; EDS, Ehlers-Danlos syndrome.

본 증례의 환아는 매복된 치아의 맹출과 영구치의 조화로운 배열을 위해 앞으로도 외과적 처치뿐만 아니라 교정치료의 필요성이 높다. EDS 환아의 교정 치료 시에는 브라켓 위치의 점막에 궤양이 발생할 위험이 높으므로<sup>14)</sup> 주의해야 한다. 치주조직 교원질의 조직화가 완전하지 못하여, 교정 기간 동안 가해지는 치주조직의 스트레스에 의해 치주 섬유가 손상될 수 있고, 회복에 오랜 시간이 걸리게 된다. 그러므로 치아 동요와 빠른 치아 이동을 감안해야 하며, 교정 치료 후에는 장기간의 유지가 필요하다<sup>15)</sup>.

EDS 환자에서는 치수석과 치수의 석회화가 빈번히 관찰되고, 치근의 형태도 비정상적인 경우가 많으므로 근관치료에 어려움이 따를 수 있다. 또 측두하악관절질환이 동반된 경우에는 장시간 개구 상태로 치과치료를 받는 것이 어려울 수 있으므로 유의해야 할 것이다.

#### IV. 요약

EDS는 관절의 과운동성, 피부의 과신장, 조직 약화 등을 임상적 특징으로 하는 유전 질환이다. 피부, 골격, 근육, 인대, 점막, 혈관 등을 구성하는 교원질의 합성 과정과 관련된 유전자의 결함으로 결합조직이 비정상적으로 변하므로 신체 전반에 걸쳐 그 증상이 나타난다. 구강 영역에서도 교원질과 관련된 조직에 영향을 받게 된다. 구강 점막, 치주 조직, 측두하악관절 및 치아 경조직에 문제가 발생할 수 있으므로, 총체적이고 정기적인 구강관리가 이루어져야 한다. 이번 증례와 같이 EDS에 의해 치아의 맹출 장애가 발생하고, 치은비대, 유착, 매복, 선천적 결손치, 부정교합 등이 관찰되는 경우에도 구강 위생 관리와 함께 장기적인 계획 하에 맹출 관리 및 치료가 요구된다. EDS 환아의 치과 치료 시에는 질환의 원인과 전신적 특징에 대한 이해를 바탕으로, 비정상적 교원질 대사에 의해 약화된 점막과 치주조직, 지혈 관리, 반흔 형성 및 측두하악관절에 대한 종합적인 고려와 지속적인 관리가 필요하다.

#### 참고문헌

- Steinmann B, Royce PM, Superti-Furga A: The Ehlers-Danlos syndrome. In: Royce PM, Steinmann B (eds). *Connective Tissue and Its Heritable Disorders: Molecular, Genetic, and Medical Aspects*, 2nd edn. New York, NY: Wiley-Liss, 431-523, 2002.
- Beighton P, De Paepe A, Steinmann B, et. al : Ehlers-Danlos syndromes: revised nosology, Villefranche, 1997. *Am J Med Genet* 77:31-7, 1998.
- Alberts B, Johnson A, Lewis J, et. al : *Molecular biology of the cell*. 4th ed. New York: Garland Science, 2002.
- Peter J. De Coster, Luc C. Martens, Anne De Paepe: Oral health in prevalent types of Ehlers-Danlos syndromes. *J Oral Pathol Med* 34: 298-307, 2005.
- Mark D. Abel, Lee R. Carrasco: Ehlers-Danlos syndrome: classifications, oral manifestations, and dental considerations. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod* 102:582-90, 2006.
- De Felice C, Toti P, Di Maggio G, et. al : Absence of the inferior labial and lingual frenula in Ehlers-Danlos syndrome. *Lancet* 357:1500-2, 2001.
- Seung-yong Lee, Seong-Hyun Park, Hye-Ja Choi, et. al : Type II and Classical Type Ehlers-Danlos Syndrome: Report of 3 Cases & Review of Korean Cases. *Korean J Dermatol* 44(7):834-838, 2006.
- Sang Jin Cheon, Jae Young Cho, Jeong Han Kang, et. al : Dislocation of the Carpometacarpal Joint of the Thumb in Ehlers-Danlos Syndrome: A Case Report. *J Korean Orthop Assoc* 40(7):1004-8, 2005
- Jeong Hoon Yang, Seung-Tae Lee, Jee-Ah Kim, et. al : Genetic Analysis of Three Korean Patients with Clinical Features of Ehlers-Danlos Syndrome Type IV. *J Korean Med Sci* 22:698-705, 2007.
- RL MacNeil, JE Berry, CL Strayhorn, et. al : Expression of type I and XII collagen during development of the periodontal ligament in the mouse. *Archives of Oral Biology* 43:779-787, 1998.
- Wouter Beertsen, Kenn Holmbeck, Anneke Niehof, et. al : On the role of MT1-MMP, a matrix metalloproteinase essential to collagen remodeling, in murine molar eruption and root growth. *Eur J Oral Sci* 110:445-51, 2002.
- Beertsen W, Holmbeck K, Niehof A, et. al : Inhibition of molar eruption and root elongation in MT1-MMP-deficient mice. *Connect Tissue Res* 44 Suppl 1:298-9, 2003.
- Xianghong Luan, Yoshihiro Ito, Sean Holliday,

- et. al : Extracellular Matrix-mediated Tissue Remodeling Following Axial Movement of Teeth. *J Histochem Cytochem* 55:127-140, 2007.
14. Jones ML: Orthodontic treatment in Ehlers-Danlos syndrome. *Br J Orthod* 11:158-62, 1984.
15. Norton LA, Assael LA: Orthodontic and temporomandibular joint considerations in treatment of patients with Ehlers-Danlos syndrome. *Am J Orthod Dentofacial Orthop* 111:75-84, 1997.
16. De Paepe A, Malfait F: The Ehlers-Danlos syndrome, a disorder with many faces. *Clin Genet* 82: 1-1, 2012.