

# COL3A1 유전자의 새로운 돌연변이 c.2931+2dupT가 확인된 혈관형 엘러스-단로스 증후군 1례

한림대학교성심병원 소아청소년과

윤유민 · 김동찬 · 강민재

## A Case of Vascular Ehlers-Danlos Syndrome with Novel Mutation c.2931+2dupT in COL3A1 Gene

You Min Yoon, Dong Chan Kim, Min Jae Kang

Department of Pediatrics, Hallym Sacred Heart Hospital

Vascular Ehlers-Danlos syndrome (vEDS) is an autosomal dominant disorder caused by a mutation of the type III collagen (*COL3A1*). The manifestation of vEDS can be seen in skin, joints, blood vessels, and internal organs. The diagnosis of vEDS often is missed until the patient presents with a life-threatening complication such as spontaneous arterial rupture or bowel perforation. We report a 16-year-old male who had recurrent right thigh hematoma after simple exercise and minor trauma, respectively. He had a history of surgery due to spontaneous colon perforation at his age of 11 years. Gene test of *COL3A1* revealed a novel mutation c.2931+dupT.

**Key words:** Ehlers-Danlos syndrome type IV, collagen type III, *COL3A1*

### 서론

엘러스-단로스 증후군이란 주로 피부와 관절의 결합조직에 이상이 발생하는 유전성 질환으로 피부와 연골조직을 유지하는 단백질인 콜라겐을 생성하는 유전자에 이상이 있어 발병한다<sup>1)</sup>. 피부는 탄력이 없기 때문에 축 늘어지고, 세포조직이 손상 받을 위험성이 높아져 타박상이 잘 생긴다. 주로 쉽게 멍이 들고, 상처가 생긴 경우에는 잘 아물지 않고 흉터가 남으며, 관절이 휘어 있기도 한다<sup>1, 2)</sup>. 엘러스-단로스 증후군은 총 9가지 유형으로 분류가 되는데 그 중 제 4형인 혈관형은 제 3형 콜라겐 유전자(*COL3A1*)의 돌연변이에 의해 발생

하며 동맥이나 장이 자발적으로 파열하거나, 임신한 여성의 경우 자궁이 파열될 수 있다<sup>2, 3)</sup>.

이 보고는 가족력은 없고 11세경 자발적 장천공이 있던 16세 남아에서 각각 일상적 운동과 경미한 손상 이후 발생한 두 차례의 근혈종으로 내원하여 혈관형 엘러스-단로스 증후군으로 진단받은 증례이다. 유전자 검사에서 새로운 *COL3A1* 돌연변이가 발견되었다.

### 증례

16세 남아가 내원 2일전 학교에서 달리기 운동 이후 발생한 오른쪽 허벅지의 통증 및 부종, 반상 출혈을 주소로 내원하였다. 어릴 때부터 여러 군데 쉽게 멍이 잘 들었다고 하며 11세경 원인을 모르는 자발성 대장천공 및 복막염으로 수술을 받은 과거력이 있었다. 수술 당시 수술부위 접합이 잘 되지 않고, 문합 부위의 장 조직

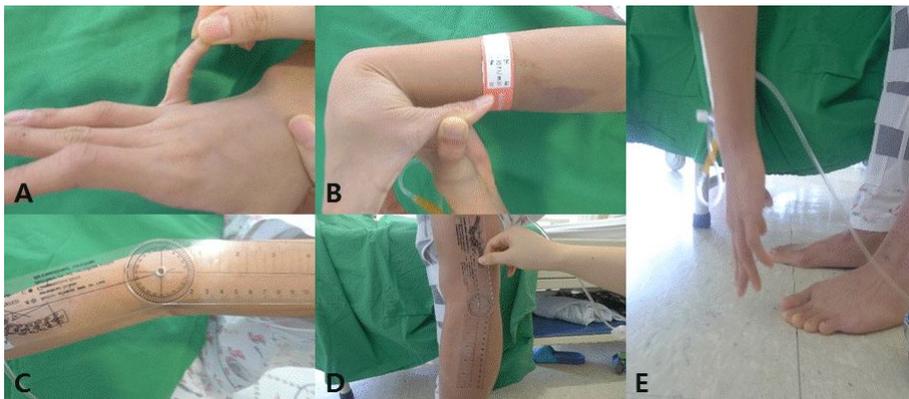
책임저자: 강민재, 경기도 안양시 동안구 관평로170번길 22  
한림대학교성심병원 소아청소년과  
Tel: 031)380-3730, Fax: 031)380-1900  
E-mail: mjkgang@hallym.or.kr

이 잘 찢어지는 양상을 보였고, 수술 후에도 상처가 아무는 속도가 느리고 피부 봉합 흉터도 심하게 남았다. 이에 결체조직 질환이 가능성에 대해 설명 들었지만 원인검사를 더 진행하지 않았다. 부모와 남동생은 특이 증상이나 병력은 없었다.

입원 당시 키 167 cm, 몸무게 52.4 kg, Tanner stage V였으며, 혈압은 100/60 mmHg, 맥박은 80회/분, 체온은 37.0°C이었다. 신체진찰에서 얼굴 및 팔, 다리에 다수의 멍이 관찰되었고, 피부는 얇고 잘 늘어났으며, Beighton score<sup>2)</sup>는 8점으로 관절의 과 운동성이 보였다(Fig. 1). 혈액 검사에서는 혈색소가 약간 낮고, C반응단백의 경미한 상승 외에는 특이사항 없었다(Table 1). 초음파 및 자기공명영상 검사에서 오른쪽 다리 중간넓은근과 가쪽넓은근의 전반적인 근육 조직

손상과 함께 다수의 혈종이 관찰되었다(Fig. 2). 오른쪽 장하지 부목 고정 후 절대안정을 취하게 하며, 엘러스-단로스 증후군 의심 하에 COL5A1 및 COL3A1 유전자 검사 시행하였고, 입원 4일째 증상 호전되어 퇴원하였다.

퇴원 2개월 뒤, 걸어가다가 책상 모서리에 오른쪽 허벅지를 부딪힌 뒤 발생한 오른쪽 허벅지의 통증 및 부종, 반상 출혈을 주소로 재입원하게 되었다. 초음파 검사에서 오른쪽 다리 중간넓은근에 10×4×17 cm의 거대 혈종이 발견되어(Fig. 3), 다시 오른쪽 장하지 부목 고정 후 절대안정을 취하며 경과관찰 하였다. 입원 4일째 발열이 있어 시행한 혈액 검사에서 혈색소가 감소하고 C반응단백이 상승하며 지속적으로 백혈구수가 증가되어 있어(Table 1) 경험적 항생제인 Amoxicillin/



**Fig. 1.** The physical examinations to identify the Beighton score were as follows: (A) Bending his small finger back further than 90°; (B) Bending his thumb forward to touch his forearm; (C) Hyperextending his elbow bending it beyond a straight line (about 18°); (D) Hyperextending his knee bending it beyond a straight line (about 15°); (E) Putting his palm flat on the floor without bending his knee; Therefore, the Beighton score was 8/9.

**Table 1. Laboratory Results of the Patient**

	WBC ( $\times 10^3/uL$ )	Hb (g/dL)	Hct (%)	Plt ( $\times 10^3/uL$ )	CRP (mg/L)
Reference range	4-10	14-17	42-52	130-450	0-5
1 <sup>st</sup> adm.HD#1	9.8	11.2	30.8	256	11
2 <sup>nd</sup> adm.HD#1	18.0	11.8	33.7	426	7
2 <sup>nd</sup> adm.HD#4	16.2	9.2	25.9	354	71
2 <sup>nd</sup> adm.HD#9	9.6	9.1	27.7	502	145
2 <sup>nd</sup> adm.HD#13	9.9	10.1	31.4	652	59

Abbreviations: WBC, white blood cell; Hb, hemoglobin; Hct, hematocrit; Plt, platelet; CRP, C-reactive protein; adm, admission; HD, hospital day.

clavulanate를 투약하였다. 오른쪽 허벅지의 통증이 호전되지 않아 입원 9일째 초음파 검사를 다시 시행하였고, 오른쪽 다리 혈종의 크기가 증가된 소견을 보였다 (Fig. 3). 그러나 혈액 검사에서 혈색소는 더 감소하지 않고, 발열은 호전되어 경험적 항생제를 유지하며 다리 고정 및 절대안정 치료를 지속하였다. 입원 10일째 통증 및 부종이 호전되기 시작하였고, 입원 13일째 시행한 초음파 검사에서 혈종 크기 감소 보이며, 혈액검사에서도 혈색소 및 C반응단백이 호전추세를 보여 (Table 1) 입원 14일째 퇴원하였다.

유전자 검사 결과에서 COL5A1과 COL5A2에서는 의미 있는 유전자 돌연변이가 발견되지 않았으나, COL3A1의 41번째 intron의 +2번째 염기인 T가 중복되는(c.2931+2dupT) 새로운 변이가 발견되었다

(Fig. 4).

## 고 찰

혈관형 엘리스-단로스 증후군(MIM 130050)은 급

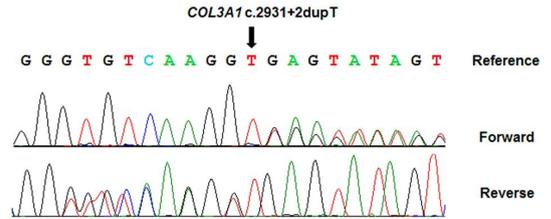


Fig. 4. Direct sequencing of COL3A1 gene revealed TT duplication on c.2931 in intron 41.



Fig. 2. On 1<sup>st</sup> admission, diffuse interstitial tear in vastus intermedius and vastus lateralis muscles of the right thigh with multiple hematomas (less than 2×1×1.5 cm) were confirmed by sonography (A) and MRI (B).

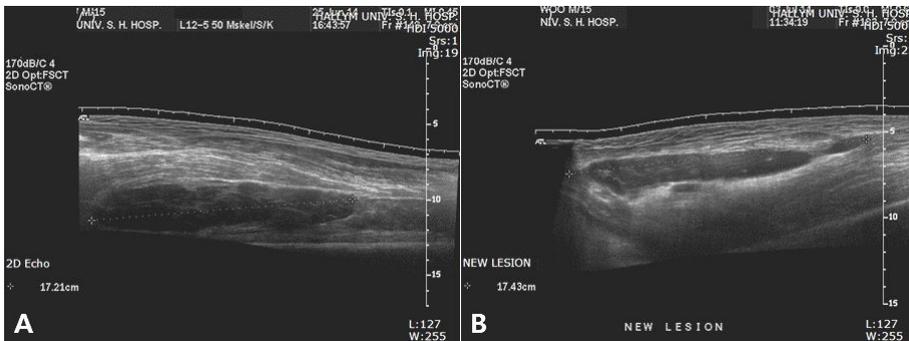


Fig. 3. On 2<sup>nd</sup> admission, a large hematoma (10×4×17 cm) in vastus intermedius muscle of the right thigh was found on sonography (A). The size of hematoma increased and a new lesion appeared on hospital day 9 (B).

사의 위험성이 큰 것으로 알려져 있지만, 상당수의 환자들이 동맥 파열이나 장천공과 같은 생명에 위험을 줄 수 있는 증상을 보인 뒤에 진단되는 경우가 많다. 평균 수명은 48세이며 주된 합병증인 동맥 파열이나 장 천공은 환자의 25%는 20세 이전에, 80% 이상은 40세 이전에 발생한다. 따라서 급사의 예방을 위해서 혈관형 엘러스-단로스 증후군 환자의 조기 진단은 매우 중요하다<sup>4, 8, 10</sup>.

특징적인 증상은 쉽게 멍이 잘 생기고, 피부가 얇으면서 혈관이 투과되어 보이며 상처받기 쉽고, 일부에서는 특징적인 얼굴 형태로 얇고 뾰족한 코와 튀어나온 눈, 콧볼이 없는 귀를 볼 수 있다. 이 세 가지 증상과 함께 동맥 파열이나 장천공이 있다면 임상적으로 진단을 내릴 수 있다. 또한 관절의 과 운동성을 보이는데 그 지표는 Beighton score로써 총 9점 중 5점 이상일 때 관절 과 운동성이 있다고 할 수 있다. 반복적인 기흉이 있을 때에도 혈관형 엘러스-단로스의 가능성을 생각해야 하며 특히, 설명할 수 없는 동맥 파열이나 장천공이 발생한 환자에서는 반드시 혈관형 엘러스-단로스 증후군을 배제하여야 한다<sup>2, 12</sup>. 본 증례에서도 5년 전 자발성 대장천공의 과거력이 있었고, 당시 수술 소견이나 수술 후 상처 회복 시간 등의 점에서 본 질환의 특징을 보였다.

COL3A1은 주로 혈관, 내장, 폐, 자궁을 이루는 콜라겐 조직으로 발현되는데<sup>5, 6</sup>, 혈관형 엘러스-단로스 증후군은 COL3A1 유전자의 돌연변이에 의한 제 3형 콜라겐의 절대적 또는 기능적 결핍으로 인해 발생한다. 환자의 98-99% 정도에서 돌연변이가 발견되는데, COL3A1 돌연변이는 상염색체 우성으로 유전되며, 50%는 부모로부터 기존의 돌연변이가 유전된 것이고 50%는 새로 발생한 돌연변이에 의한 것이다<sup>7</sup>.

COL3A1은 염색체 2q31에 위치하고 52개의 exon으로 구성되어 있으며, 현재까지 약 700여개의 돌연변이가 보고되었다<sup>9, 11</sup>. 68%는 과오(missense) 돌연변이, 30% 가량은 exon skip 돌연변이가 원인이 된다. 이 두 가지 종류의 돌연변이가 모두 정상 및 비정상 procollagen peptide를 절반씩 생성시키지만 제 3형 콜라겐은 이런 procollagen peptide 세 개가 모여 이루는

동형 삼량체이기 때문에 결국 콜라겐 분자는 7:1 비율로 되며 정상적인 제 3형 콜라겐 생산량은 전체의 10-15% 정도가 된다<sup>9, 11</sup>. 소수에서는 무의미(nonsense) 돌연변이가 발생하는데, 이는 조기 종결 코돈을 만들게 되면서 비정상 콜라겐을 생산하고, 결과적으로는 정상적인 제 3형 콜라겐이 50% 정도 생성된다. 이 때문에 앞서 언급했던 두 돌연변이에 비해 늦게 진단되는 경우가 많다<sup>9, 11</sup>.

본 증례에서는 COL3A1의 41번째 intron의 +2번째 염기인 T가 중복되는 변이가 발견되었으며 이는 기존에 알려지지 않은 새로운 변이이다. 위치로는 exon skip 돌연변이로 추정되며, 따라서 정상적인 제 3형 콜라겐의 전체의 10-15% 정도밖에 되지 않을 것이다. 물론 가족 검사나 기능검사를 시행하지 않아 유전적 다형성(polymorphism)의 가능성 완전히 배제할 수는 없으나, 임상적으로 혈관형 엘러스-단로스 증후군에 합당하고, 98-99%의 환자에서 COL3A1 유전자 돌연변이가 발견되는 점들을 고려하면 이 질환의 원인 돌연변이로 판단된다.

국내에서 증례 보고<sup>13</sup> 하였던 3명의 혈관형 엘러스-단로스 증후군 여자 환자는 검사 나이가 48세, 36세, 21세로 본 증례보다는 늦게 확진되었다. 이들은 모두 대혈관증상(대동맥벽리 1명, 경동맥해면정맥동루 2명)으로 진단되었으며 장천공은 없었고, 3명 중 2명에서 COL3A1 돌연변이가 발견되었다(Table 2).

혈관형 엘러스-단로스 증후군은 아직까지는 치료방법이 없으며 합병증을 예방하는 것이 중요하다. 다른 질환이 동반되어 있을 때 꼭 필요한 경우가 아니라면 침습적인 치료나 수술보다는 대증적 치료를 하는 것이 좋고, 내부 장기 보호를 위해 필요 시에는 보호구를 착용한다. 심장혈관센터를 주기적으로 방문하며 경과관찰을 하도록 해야 하며 소아청소년의 경우 진단 후에 발생할 수 있는 심리적 문제에 대한 지도도 필요하다. 환자들은 자체적으로 위험한 행동이나 과격한 운동을 피하고, 학교와 가족들은 질환의 정보와 응급상황에 대비한 처치방법을 교육받도록 한다<sup>2, 6</sup>.

요약하면, 본 증례는 가족력이 없는 16세 남아에서 COL3A1 유전자의 새로운 돌연변이(c.2931+2dupT)

**Table 2. Clinical Findings of Patients in this Case and a Previous Report**

Variables	Present Case	Patient 1 <sup>13)</sup>	Patient 2 <sup>13)</sup>	Patient 3 <sup>13)</sup>
Sex	Male	Female	Female	Female
Age at examination (years)	16	48	36	21
Mutation of <i>COL3A1</i>	Yes	Yes	Yes	No
Family history of sudden death	No	Yes	No	No
Vascular involvement	No	Yes	Yes	Yes
Bowel involvement	Yes	No	No	No
Easy bruising	Yes	Yes	Yes	Yes
Thin skin with visible veins	Yes	Yes	No	Yes
Acrogeria	No	Yes	Suspicious	Suspicious
Hypermobility of small joints	Yes	No	Yes	No
Joint dislocations	No	No	Yes	Yes

에 의해 진단된 혈관형 엘러스-단로스 증후군으로서, 향후 한국인 엘러스-단로스 증후군 환자의 유전형 및 임상적 특징의 이해를 돕는데 이용 될 수 있을 것이며, 새로운 돌연변이에 대한 추가적 기능 연구와 유전형-표현형과의 관계를 알아보기 위해 더 많은 수에서의 연구가 필요할 것으로 사료된다.

#### 이해관계선언

윤유민, 김동찬, 강민재는 본 논문 내용에서 사람이나 기관의 재정적 관계, 사적인 관계, 연구경쟁관계, 지적관심사 등의 이해관계 문제가 없음을 밝힙니다.

#### 요 약

혈관형 엘러스-단로스 증후군은 상염색체 우성 유전 질환으로 *COL3A1* 유전자의 돌연변이로 인해 제 3형 콜라겐 합성이 결핍되면서 피부, 관절, 혈관, 폐, 내장 등에서 증상이 나타나는데 생명에 위협이 되는 합병증인 동맥 파열이나 장 천공과 같이 발생한 뒤에 진단이 늦게 내러지는 경우가 많다. 본 증례는 11세에 장천공 및 복막염의 수술력이 있는 16세 남아가 각각 운동과 경미한 손상 이후 발생한 두 차례의 근혈중으로 내원하여 시행한 *COL3A1* 유전자 검사에서 새로운 돌연변이 c.2931+2dupT가 발견되어 보고하는 바이다.

#### 참 고 문 헌

- 1) Karaa A, Stoler JM. Ehlers-Danlos syndrome: An unusual presentation you need to know about. *Case Rep Pediatrics* 2013;764659 (Epub. 2013 May 16).
- 2) Sobey G. Ehlers-Danlos syndrome: how to diagnose and when to perform genetic tests. *Arch Dis Child* 2014; archdischild-2013-304822 (Epub. 2014 Jul 3).
- 3) Yoneda A, Okada K, Okubo H, Matsuo M, Kishikawa H, Naing BT, et al. Spontaneous colon perforations associated with a vascular type of Ehlers-Danlos syndrome. *Case Per Gastroenterol* 2014;8: 175-81.
- 4) Nakanishi K, Tajiri N, Nakai M, Shimizu S. Recurrent arterial aneurysm rupture of the upper extremity in a patient with vascular-type Ehlers-Danlos syndrome. *Interact Cardiovasc Thorac Surg* 2014; ivu 208 (Epub. 2014 Jul 3).
- 5) Barajas BD, Sun A, Rimoin DL, Reinstein E. Recurrent compartment syndrome in a patient with clinical features of a connective tissue disorder. *Am J Med Genet A* 2013;161:1442-6.
- 6) Kashizaki F, Hatamochi A, Kamiya K, Yoshizu A, Okamoto H. Vascular-type Ehlers-Danlos syndrome caused by a hitherto unknown genetic mutation: a case report. *J Med Case Rep* 2013;7:35.
- 7) Abayazeed A, Hayman E, Moghadamfalahi M, Cain D. Vascular type Ehlers-Danlos syndrome with fatal spontaneous rupture of a right common iliac artery dissection: case report and review of literature. *J Radiol Case Rep* 2014;8:63-9.
- 8) Sadakata R, hatamochi A, Kodama K, Kaga A, Yamaguchi T, Soma T, et al. Ehlers-Danlos synd-

- rome type IV, vascular type, which demonstrated a novel point mutation in the COL3A1 gene. *Inter Med* 2010;49:1797-800.
- 9) Shalgub S, Black JH 3rd, Cecchi AC, Xu Z, Griswold BF, Safi HJ, et al. Molecular diagnosis in vascular Ehlers-Danlos syndrome predicts pattern of arterial involvement and outcomes. *J Vasc Surg* 2014;60:160-9.
  - 10) Drera B, Zoppi N, Ritelli M, Tadini G, Venturini M, Wischmeijer A, et al. Diagnosis of vascular Ehlers-Danlos syndrome in Italy: clinical findings and novel COL3A1 mutations. *J Dermatol Sci* 2011;64:237-40.
  - 11) Schwarze U, Goldstein JA, Byers PH. Splicing defects in the COL3A1 gene: marked preference for 5' (donor) splice-site mutations in patients with exon-skipping mutations and Ehlers-Danlos syndrome type IV. *Am J Hum Genet* 1997;61:1276-86.
  - 12) Pepin M, Schwarze U, Superti-Furga A, Byers PH. Clinical and genetic features of Ehlers-Danlos syndrome type IV, the vascular type. *N Engl J Med* 2000;342:673-80.
  - 13) Yang JH, Lee ST, Kim JA, Kim SH, Jang SY, Ki CS, et al. Genetic analysis of three Korean patients with clinical features of Ehlers-Danlos syndrome type IV. *J Korean Med Sci* 2007;22:698-705.