

Hunter 증후군 환자의 치과적 관리: 증례보고

이민정 · 김재곤 · 양연미 · 백병주 · 송희정

전북대학교 치의학전문대학원 소아치과학교실 및 구강생체과학연구소

국문초록

뮤코다당증(mucopolysaccharidosis : MPS)은 glycosaminoglycans (GAGs)의 분해에 필요한 라이소좀 효소의 결함으로 인해 야기되는 질병으로 GAGs의 대사산물이 세포의 라이소좀 내에 축적되어 점차적으로 세포, 조직 그리고 기관의 기능 이상을 초래해 육체적, 정신적인 퇴행을 보이며, 심한 경우, 조기에 사망하게 되는 다양한 임상양상을 보이는 질환이다. 임상형은 어떠한 효소가 결핍되느냐에 따라 I형에서 IX형으로 분류한다. 치과적인 증상으로는 맹출 지연, 법랑질 저형성증, 왜소치, 부정교합, 하악 과두의 결함, 치은증식, 그리고 함치성낭 같은 여포성낭이 보고되었다.

뮤코다당증 환자는 심혈관계와 호흡계 기능이 취약하므로 치과 치료를 하는 경우, 전신 상태에 대한 주의사항과 뮤코다당증 환자에서 나타날 수 있는 구강 내 증상에 대해 미리 숙지하고, 의학적으로 환자의 전신 상태 변화에 민감하게 대처해가며 치과 진료를 시행해야 한다.

이 증례는 구강 내 다양한 임상증상을 보이는 제2형 뮤코다당증 환자의 치과 진료 후, 다소의 지견을 얻었기에 이를 보고하는 바이다.

주요어: Hunter 증후군, 제2형 뮤코다당증, 치과적 합병증, 치과적 관리

I. 서 론

제2형 뮤코다당증(mucopolysaccharidosis type II : MPS II)인 Hunter 증후군은 1917년 Hunter^{1,2)}에 의해 최초로 보고되었으며, 라이소좀 효소 중, iduronate-2-sulfatase의 결함으로 인해, iduronate-2-sulfatase 효소의 기능이 손상되어, 대부분의 조직에 산성 뮤코다당질(acidic glycosaminoglycans)인 dermatan sulfate과 heparan sulfate이 축적되는 선천성 대사질환의 하나이다^{1,3)}. 출생 직후에는 임상적 특징 없이 지내다가 꾸준히 질병이 진행되어감에 따라 증상이 나타나, 대부분의 경우 성인이 되기 전에 사망한다¹⁾. Hunter 증후군의 유병률은 여러 연구에 의해 100,000~160,000명 중의 한 명으로 매우 드문 편으로 보고되고 있다^{1,2)}. 대부분의 뮤코다당증은 상염

색체 열성 유전이나, Hunter 증후군은 반성 유전이다. 따라서 불활성화 된 X염색체를 가진 여성에게서 Hunter 증후군의 발견이 일부 보고된 경우도 있으나, 성염색체 열성으로 유전되므로 대부분 남성에서만 나타나게 된다¹⁾.

Hunter 증후군은 임상적으로 조잡한 안모, 관절 강직, 지능지연, 골격 강직, 간비장 종대, 심비대, 두터운 피부와 결절성 및 몽고 반점의 피부 병변, 지연된 activated partial thromboplastin time (aPTT)을 특징으로 한다¹⁻⁴⁾. 치과적 양상은 맹출 지연, 법랑질 저형성증, 왜소치, 부정교합, 과두의 결함, 치은증식, 그리고 함치성낭 같은 낭종의 존재가 보고되고 있다⁵⁾.

본 증례는 특징적인 치과적 양상을 보이는 Hunter 증후군 환자로, 치과 진료 시 주의해야할 점에 대하여 다음과 같은 지견을 얻었기에 이를 보고하는 바이다.

교신저자 : 김재곤

전북 전주시 덕진구 금암동 634-18 / 전북대학교 치과대학 소아치과학교실 및 구강생체과학연구소 / 063-250-2128 / pedodent@chonbuk.ac.kr

원고접수일: 2012년 08월 28일 / 원고최종수정일: 2012년 10월 25일 / 원고채택일: 2012년 10월 31일

II. 증례

2005년, 전북대학교병원 소아청소년과에서 제2형 뮤코다당증(Hunter syndrome)으로 진단받은 14세 남아가 치과 검진을 위해 소아치과에 내원하였다. 환자의 신장은 125 cm, 체중은 25 kg으로 한국 소아의 발육 곡선 3% 미만에 해당되는 수치였다.

문진을 통해 환자의 가계도를 조사한 결과, 환자의 외조모와 어머니가 표현형(phenotype)은 정상이었으나, 외삼촌이 동일한 질병을 가지고 있었다.

환자는 수두증(hydrocephalus), 편도 및 아데노이드 비대증(adenotonsillar hypertrophy), 왜소증(dwarfism), 거설증(macroglossia), 심장이상(cardiac abnormalities), 혼합성 난청(mixed hearing loss), 중이염(otitis), 관절 구축(joint contracture), 정신 지체(mental retardation), 잦은 설사(diarrhea), 회귀성 기도 폐색(recurrent airway obstruction), 심혈관계 이상(cardiovascular complications), 조악한 안모의 대두증(macrocephaly)을 가지고 있었다(Fig. 1). 환자



Fig. 1. Extra-oral photos.

Due to the accumulation of glycosaminoglycans in soft tissues, the patient showed hardened and thickened cheeks, coarse facial features, and macrocephaly.

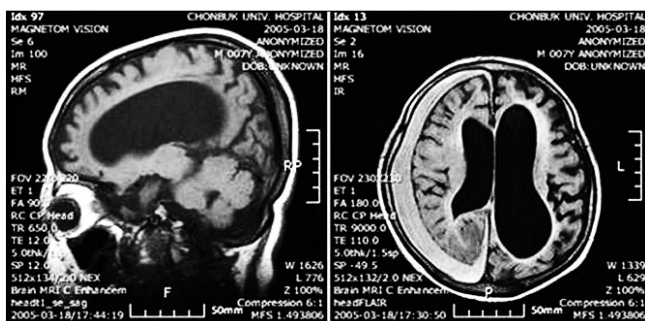


Fig. 2. MRI images revealing hydrocephalus.

Hydrocephalus expanded the head and increased intracranial pressure.

의 수두증이 두개골 내 압력을 증가시키고, 경련과 지능장애를 야기했으며, 점차 측뇌실(lateral ventricle)로 확장되면서 팔과 다리로 주행하는 신경섬유에 이상을 야기하여 환자의 팔과 다리에 강직성 마비(tonic paralysis)가 있는 상태였다(Fig. 2, 3).

구강 검진 시, 정신지체와 혼합성 난청이 있어 환자와의 대화가 불가능한 상태였으며, 연조직에 뮤코다당질의 축적 때문에 편도 및 아데노이드 비대증과 거설증, 그리고 환자의 양협측이 단단하게 두꺼워져있는 상태여서 구강 검진이나 치료가 쉽지 않은 상태였다. 유동식을 자주 섭취하나 잇솔질이 잘 이루어지지 않아 환자의 구강 위생 상태가 좋지 않았고, 다수 치아의 우식증과 전치부 전방 돌출이 있었으며, 환자의 연령에 비해 맹출된 영구치아의 수가 부족했다(Fig. 4). 소아청소년과에 협진을 의뢰하여 환자의 상태와 진정약물의 사용 적정성에 대해 확인한 후, 파노라마 방사선 사진 촬영이 저용량의 미다졸람(근주,



Fig. 3. Tonic paralysis in the arms and legs.

Hydrocephalus also caused abnormalities in nerve fibers that navigate to the extremities. As a result, the patient showed tonic paralysis in his arms and legs.



Fig. 4. Intra-oral photo before treatment.

Dental caries and anterior teeth's labioversion were discovered; and considering the age of the patient, insufficient number of permanent teeth was erupted.

0.1 mg/kg)과 맥반산소측정기(pulse oximeter)를 이용한 생징후 관찰 하에 이루어졌다. 방사선 사진을 촬영한 결과, 다수 치아의 우식증, 전체 치아들의 넓은 치근관, 지연된 치근단 폐쇄와 우상치(taurodontism)인 하악 제1대구치들의 치근 만곡, 상악 견치들의 이소맹출, 상악의 양측 제3대구치 원심의 구후 치들(distomolar teeth), 그리고 양쪽 과두의 이형성 등의 치과적 문제들이 발견되었다. 또한 감염에 의한 상악 결절 부위의 골소실과 매복된 양측의 하악 제1, 2, 3대구치를 포함한 치관주 위염으로 인한 광범위한 골 소실이 협, 설측과 하악 하연까지 연장되어 발견되었다(Fig. 5). 이에 전산화단층촬영술(Fig. 6)을 하여 골소실 범위와 염증의 진행사항을 확인한 후, 구강악안면외과에 매복치 발거 및 소파술을 의뢰하였다. 그러나 보호자께서 전신마취 하에 행해질 수술의 위험성 때문에 수술을 연기하고 관찰을 요구하셔서, 정기적인 방사선 촬영을 통해 병소의 진행 여부를 관찰하기로 하고, 먼저 우식증 치료와 예방 치료를 진행하였다.

환자의 호흡계와 심혈관 상태가 내원시마다 다르고 가끔씩 낮은 혈소판 수치를 보여, 치료 시 소아청소년과와 협진의뢰서를 주고받았다. 그리고 환자는 코와 기도에 분비물이 많고 후인

두벽과 구개편도(Brodsky 분류 : grade II~III 사이)에 뮤코다당질의 연조직 축적으로 인한 좁은 기도로 인해, 치료 시 호흡이 저하되는 위험한 상황이 초래될 수 있으므로, 맥반산소측정기(pulse oximeter)를 사용하여 환자의 산소포화도와 맥박수를 확인하였고, 주기적으로 호흡음을 평가해가며 치료하였다. 그러령 거리는 호흡음이 들릴 때마다 즉시 환자의 코와 구강의 분비물을 제거하였으며 환자는 치료동안, 대부분 95% 이상의 산소포화도와 60~80회의 맥박수를 유지하였다. 짧은 치료 시에는 신체속박기구(pedi-wrap)만으로 치료를 진행하였으며, 다수의 우식 치아 치료 시에는 협조도 결여로 인해 정상 용법 대비 저용량의 미다졸람(근주, 0.1 mg/kg)을 사용하여 경미~중등도 진정 상태에서 치료를 진행하였다. 치료가 완료된 후, 고농도의 산소를 환자에게 흡입시키고 환자의 술 후 안정된 생징후 상태를 확인하였다. 보호자에게 구강위생의 중요성을 설명하고 지속적인 관리를 위해 잇솔질 방법을 교육하였다. 환자는 3개월마다 정기적으로 내원하여 치면 세마와 불소 바니쉬를 도포하고 있다(Fig. 7). 상악과 하악의 골병소와 매복치들은 3개월 간격의 정기검사와 6개월 간격의 파노라마 방사선 촬영으로 병소의 진행 여부에 대해 관찰 중이다.



Fig. 5. Intra-oral panorama. Panorama revealed dental caries, overall wide pulp canals, and dental problems such as delayed apical closure, root curvature of #36 and #46 that have taurodontism, ectopic eruption of #13 and #23, retromolar in left and right parts of the upper jaw, bone loss of posterior areas of maxilla and mandible, and atypia in both condyles.



Fig. 7. Intra-oral photo after treatments. Majority of dental caries were restored with glass ionomer and stainless steel crown under sedation due to patient's incomppliance.

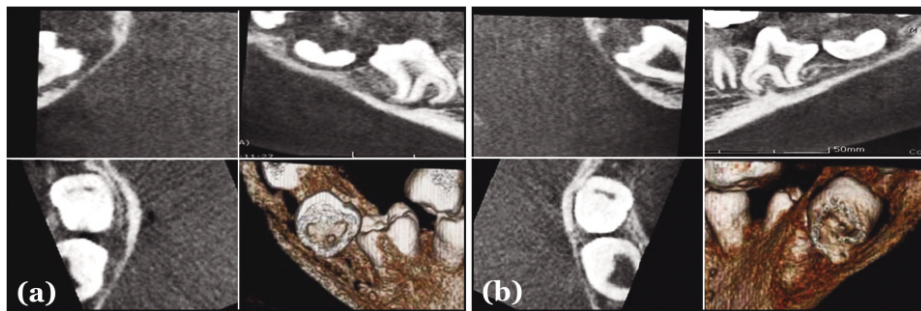


Fig. 6. Cone-beam CT images of patient. (a) Bone losses in #46, #47, and #48 are caused by pericoronitis that expanded into buccal and lingual sides. (b) As seen in (a), bone losses in #36, #37, and #38 are caused by pericoronitis that expanded into buccal and lingual sides.

Ⅲ. 총괄 및 고찰

Hunter 증후군은 X염색체의 iduronate-2-sulfatase gene의 돌연변이에 의해 야기된다. Iduronate-2-sulfatase 효소의 결핍은 산성 뮤코다당질인 dermatan과 heparan sulphate을 세포 내, 외에 축적시켜, 기관 비대, 골격변형, 신경학적 퇴화 및 큰 두상과 거대설을 야기하며, 조악한 얼굴의 특징을 나타낸다³⁾.

뮤코다당증의 임상형은 현재 I형부터 IX형까지 분류되었으며⁶⁾, 그 중 Hunter 증후군은 임상적 예후에 따라 경증형과 중증형으로 분류된다. 경증형은 언어구사능력에서 약간의 장애를 보이는 것 이외에는 거의 정상에 가까우며, 50~60세까지의 생존을 보이는 반면, 중증형은 정신지체가 심하며, 특징적인 임상적 진행을 보이다가, 심장 및 폐의 합병증으로 20세 이전에 사망한다²⁾.

Hunter 증후군의 진단은 urinary glycosaminoglycans (urinary GAGs) 측정과 특정 효소 분석, 양수 검사 그리고 태아 혈액 세포 검사가 이용될 수 있다¹⁾. 경증형이어서 별다른 임상증상이 없는 경우나 임상적 증상이 나타나기 이전의 경우, 결절성 피부 병변이 먼저 나타남으로 이를 통해 Hunter 증후군으로 조기에 진단되어질 수 있으며²⁾, 각막혼탁 현상이 나타나지 않아 다른 임상형과 감별될 수 있다³⁾.

본 증례의 경우, Hunter 증후군의 중증형에 해당되는 경우로서 환자는 심한 외과적 임상 증상을 동반하고 있었다. 그 중 심혈관계 합병증과 기도폐쇄에 의해 재발되는 호흡계의 악영향은 Hunter 증후군의 주 임상 증상 중의 하나로, 심한 이환률과 사망률에 중요한 영향을 미치는 한 부분으로 여겨진다. 또한 Adachi 등⁷⁾은 인후부 및 기도에 뮤코다당질의 축적으로 인해 호흡곤란 및 거친 숨소리가 나고, 심하면 기도 폐쇄의 가능성이 있음을 보고하였으며, Faragher와 Stark⁴⁾는 기관과 비도의 폐쇄, 편도와 아데노이드 및 인두의 비대, 혀의 증대가 나타나, 기도 폐쇄가 야기될 수 있으므로 수술시 기관절개술(tracheostomy)이 고려될 수 있다고 언급하였다. 이렇듯 Hunter 증후군 환자들은 혀가 크고, 상기도와 기관이 좁으며, 잦은 상기도 감염을 보여 기관 삽관이 어려우므로⁶⁾, 전신마취가 필요한 치과 진료는 경험이 풍부한 마취과 의사와 함께 시행되어야 하며, 기도 관리를 주의해야 한다. Hunter 증후군 환자들은 거칠고 비협조적이며, 공포심에 의해 과잉행동을 보이기 때문에, 외래에서 치과 치료 시, 신체속박기구와 진정법이 요구되며, 이 때 기도 폐쇄를 방지하기 위해 지나친 두부의 굴곡은 피해야 한다⁵⁾. 약효가 시작되고 회복될 때까지 전기관 청진기, 맥반산소측정기, 호기말이산화탄소분압측정기(capnography), 심전도 측정기 등의 장비를 사용하여 환자의 상태와 생징후에 대한 주의 깊은 감시가 이루어져야 하며, 치과외사는 사용한 약물에 대한 완전한 숙지와 응급약품과 장비를 갖추고 유사시 적절히 사용할 수 있는 능력을 가져야 할 것이다.

Wraith¹⁾는 Hunter 증후군 환자에서 대부분 판막에 뮤코다당질이 축적되는 문제를 야기해 판막을 두껍고 단단하게 만들기 때문에 판막 치환술이 필요하고, 이런 환자의 경우, 감염성

심내막염 예방이 필요하다고 언급하였다. 뮤코다당증 환자들의 다수가 판막관련 심혈관 질환을 가지고 있으므로, 감염성 심내막염을 줄이기 위해 적절한 구강 건강관리가 필요하며, 관혈적 치과 치료가 시행될 경우, 예방적 항생제 복용이 선행되어야 한다⁵⁾. 본 증례 환자의 경우, 상악과 하악에 진행 중인 골병소가 발견되어 수술이 요구되는 상황이었으나, 환자의 보호자가 심질환과 호흡계에서 발생할 수 있는 수술의 위험성 때문에 시술 받기를 거부하여 현재까지 주기적인 검진과 방사선 촬영을 통해 병소의 진행 여부에 대해 관찰하고 있는 상태이다.

Faragher와 Stark⁴⁾는 축적된 헤파린과 dermatan sulphate의 heparinoid 작용에 의해 야기된 지연된 aPTT에 대해 언급하였다. 이는 경막의 혈종을 생성할 수 있으므로, 침습적 시술이 예정되어 있을 경우, 술 전과 술 후에 항응고 인자를 검사해야 한다. 본 증례의 환자의 경우, 가끔씩 낮은 혈소판 수치를 보여 출혈이 예견되는 시술 전에는 소아청소년과에 협진을 의뢰하여 혈소판 수치를 확인 후 치료를 진행하였다.

또한, 뮤코다당증 환자는 많은 치과적 합병증을 가지고 있는데, 뮤코다당질의 축적은 혀를 확장시키거나 연조직과 치은에 과증식을 야기하고⁸⁾, 구강의 움직임을 줄여 작고 편평한 과두를 만들거나, 혀를 돌출시켜 전치부의 개교를 유도한다⁵⁾. 그리고 Liu⁹⁾는 하악 우각부간 거리가 멀고, 하악지는 짧고 좁으며, 악궁은 커서 치간 공간이 크다고 하였으며, 악골에 발생하는 양측성의 골과괴는 미맹출된 제1대구치와 관련이 있고 dermatan sulfate가 축적되어 치낭이 확장된다고 보고하였다. 본 증례의 환자도 뮤코다당질의 축적으로 인해 안면과 구강 외형에서 연조직의 증가와 경결감, 먼 우각부간 거리, 과두의 이형성, 맹출 지연 및 치근형성 지연, 함치성낭 등의 양상을 보인 반면, 다른 문헌들과는 다르게 넓은 치근관, 치근만곡, 우상치, 상악 견치의 이소 맹출, 그리고 구후치 같은 다수의 이형성들도 추가적으로 발견되었다. 이처럼 Hunter 증후군 환자들은 다수의 치과적 합병증을 가지고 있는 경우가 많으므로, 조기의 치과적 관리가 요구되며, 유치와 영구치의 맹출 지연과 함치성낭 등이 빈번히 나타날 수 있으므로 이에 대한 주기적인 평가가 필요하다. 또한 매번 환자의 신체상태가 변화할 수 있으므로, 치과 치료 시 소아청소년과 의사와 연계하여 환자의 구강관리를 해야 한다.

Hunter 증후군에 대한 치료법은 현재로서는 증상에 대한 치료 방법만이 있을 뿐이며, 아직 명확하게 효과적인 치료 방법은 없는 실정이다. 줄기 세포 치료의 소개는 장기적으로 만족스러운 결과를 얻지 못했으나, 현재는 효소 요법과 유전자 요법들이 연구 개발되어 그 효과가 기대되는 상황이다^{1,2)}. Hunter 증후군 환자의 치료는 소아치과, 구강악안면외과와 더불어 소아청소년과, 마취과 등의 협력 진료 체계 하에 이루어져야 하며, 진료 의뢰를 통해 환자가 적절한 치료를 받을 수 있도록 돕는 것이 필요하다. 또한 조기에 진단되어 증상이 나타나기 전에 치료가 시작되어야 하며, 증상이 이미 나타난 환자의 경우, 환자의 임상적 증상에 대해 관심을 가지고 최적의 치료를 하는 것이 환자와 그 가족들의 삶의 질을 향상시킬 수 있을 것이라 여겨진다.

Ⅳ. 요약

본 증례는 치아 우식증을 주소로 내원한 Hunter 증후군 환자의 특징적인 전신증상과 치과적 소견을 통해 다음과 같은 지견을 얻을 수 있었다. 첫 번째, Hunter 증후군의 환자는 치과적 합병증을 가지고 있는 경우가 많으므로, 조기에 진단되어 이른 시기부터 기본적인 치과적 관리가 이루어져야 하며, 유치와 영구치의 맹출 지연이 빈번히 나타날 수 있으므로 이에 대한 평가가 필요하다. 두 번째, 환자의 신체상태가 언제든지 급변할 수 있으므로, 치과 치료 전 항상 소아청소년과 의사와 연계하여 호흡 상태를 점검하고, 침습적 시술 전, 후로 aPTT는 이상이 없는지 환자의 상태를 확인해야만 한다. 세 번째, Hunter 증후군을 가진 대부분의 환자들은 심혈관 질환을 가지고 있으므로, 감염성 심내막염을 예방하기 위해 철저한 구강 건강관리가 필요하며, 만일 관혈적 시술이 시행될 경우, 예방적 항생제 복용이 필요한지 고려해야 한다. 네 번째, Hunter 증후군 환자는 점액이 축적되어 야기된 만성적 이염에 의한 난청으로 의사소통이 되지 않고, 정신 지체로 인해 거칠고 비협조적인 행동을 보이므로 외래에서 치과 치료 시 진정법이 요구된다. 그러나 혀가 크고, 상기도와 기관이 좁으며, 잦은 상기도 감염을 보이므로 진정법 하에 치료 시, 지나친 두부의 굴곡을 피하고, 충분한 산소를 공급해가며 환자의 생징후를 모니터링 해야 한다. 다섯 번째, 전신마취가 필요한 치과 진료 시 경험이 풍부한 마취과 의사와 함께 기도 관리에 주의하며 전신마취를 시행해야 한다.

참고문헌

1. Wraith JE, Scarpa M, Beck M, *et al.* : Mucopolysaccharidosis type II (Hunter syndrome) : a clinical review and recommendations for treatment in the

- era of enzyme replacement therapy. *Eur J Pediatr*, 167:267-277, 2008.
2. Ahn SY, Lee Y, Jeon SY, *et al.* : A Case of Hunter Syndrome. *Kor J Dermatol*, 46:928-932, 2008.
3. Lin SP, Chang JH, Lee-Chen GJ, *et al.* : Detection of Hunter syndrome (Mucopolysaccharidosis type II) in Taiwanese: biochemical and linkage studies of the iduronate-2-sulfatase gene defects in MPS II patients and carriers. *Clin Chim Acta*, 369:29-34, 2006.
4. Faragher MW, Stark RJ : Hunter syndrome complicated by hydrocephalus and an endogenous anticoagulant. *J Clin Neurosci*, 4:252-255, 1997.
5. Downs AT, Crisp T, Ferretti G : Hunter's syndrome and oral manifestations : a review. *Pediatr Dent*, 17:98-100, 1995.
6. Lee SM, Kim JS, Yang MK, *et al.* : Clinical Experience of the Anesthetic Management of Mucopolysaccharidosis. *Korean J Anesthesiol*, 45:672-676, 2003.
7. Park JS, Kim JC, Han SH : Dental features of a child with hurler syndrome : a case report. *J Korean Acad Pediatr Dent*, 22:625-630, 1995.
8. Song JH, Jang CH, Kim YJ, *et al.* : Gingival hyperplasia in a Mucopolysaccharidosis' patient : a case report. *J Korean Acad Pediatr Dent*, 34:150-155, 2007.
9. Liu KL : The oral signs of Hurler-Hunter syndrome : report of four cases. *ASDC J Dent*, 47:122-127, 1980.

Abstract

DENTAL MANAGEMENT OF PATIENT WITH HUNTER SYNDROME
(MUCOPOLYSACCHARIDOSIS TYPE II) : A CASE REPORT

Min-Jeong Lee, Jae-Gon Kim, Yeon-Mi Yang, Byeong-Ju Baik, Hee-Jeong Song

Department of Pediatric Dentistry and Institute of Oral Bioscience, School of Dentistry, Chonbuk National University

Mucopolysaccharidosis (MPS) is a disorder which is caused by the defect of the lysosomal enzyme that is essentially needed for resolution of glycosaminoglycans (GAGs). Metabolite of GAGs will accumulate in the lysosome of cells and will result in the dysfunction of cells, tissues, and organs. Eventually, patients will manifest both mental retardation and physical disorders. In worst cases, mucopolysaccharidosis can cause premature death. The current clinical types have been classified as MPS from type I to type IX according to the defect of certain enzyme. The dental complications have been reported as delay of eruption, enamel hypoplasia, microdontia, malocclusion, condylar defects, gingival hyperplasia and dentigerous cystlike follicle. This clinical report presents the case of a boy with MPS type II, Hunter Syndrome which has various dental complications.

Key words : Hunter syndrome, Mucopolysaccharoidosis (MPS) type II, Dental complications, Dental management