

광범위한 몽고반점을 동반한 Hunter 증후군

연세대학교 의과대학 피부과학교실, 소아과학교실*

천은영 · 김형섭 · 이진성* · 이민걸

=Abstract=

Extensive Mongolian Spots Associated with Hunter Syndrome

Eun Young Chun, M.D., Hyoung Sup Kim, M.D., Jin Sung Lee, M.D.*, Min-Geol Lee, M.D.

Department of Dermatology, Department of Pediatrics*,
Yonsei University College of Medicine, Seoul, Korea

We report a case of Hunter syndrome with extensive Mongolian spots. A 4-year-old male baby presented with asymptomatic, firm, raised, ivory-colored papules and nodules which coalesced to form ridges in a reticular pattern (pebbling of the skin) and were arranged bilaterally and symmetrically over the scapulae, and lateral aspects of the thighs. Large Mongolian spots were present over the back. He has low intelligence, short stature, a protuberant abdomen with hepatosplenomegaly, and broad hands with clawlike contractures of the distal interphalangeal joints. The result of qualitative analysis of mucopolysaccharide was positive for the dermatan sulfate and heparan sulfate in the urine. Massive mucinous materials which stained positively with alcian blue were observed from collagen fibers throughout the dermis of skin biopsy specimen. Metachromatic granules within fibroblasts stained with toluidine blue were also seen.

This case is reported for its rarity and the typical skin lesions, the recognition of which may be helpful in diagnosis and genetic counselling. (Korean J Dermatol 2002;40(7) : 820-824)

Key Words : Mucopolysaccharidosis, Hunter syndrome, Mongolian spot.

서 론

Hunter 증후군은 성염색체 열성 유전을 보이는 제2형 뮤코다당체침착증(mucopolysaccharidosis)으로 당단백질(glycosaminoglycans)의 대사에 필요한 iduronate-2-sulfatase 결핍으로 인하여 다양한 조직에 산성 뮤코다당질(acid mucopolysaccharide)인 heparan sulfate와 dermatan sulfate가 침착되는 질환이다. 1917년 Hunter¹에 의해 처음 보고되었으며 임상적으로 특징적인 조잡한 안모, 골격기형, 관절강직, 지능지연, 간비장종대, 심비대, 두터운 피부 및 결절성의 피부병변을 특징으로 한다. 임상 예후에 따라 2가지로 구분되어^{2,3} 중증형은 18개월에서 3세 사이에 발생하여 특징적인 임상적 진행을 보이다가 15세 이전에 심장과

폐의 합병증으로 사망하고, 경증형은 언어구사능력에 약간의 장애이외에는 정상적 생활을 하며 30-50세까지 생존한다. 특징적인 피부병변은 본 질환의 약 20%에서 관찰된다. 주로 피부색 내지 아이보리색조의 구진 또는 결절들이 서로 융합되어 망상을 이룬다. 그 분포가 특징적으로 주로 견갑골 사이, 액와선, 흉부, 경부, 상완과 대퇴부의 외측부 등에 대칭적으로 분포하며 다모증을 동반한다⁴. 국내 피부과 문헌에는 특징적인 피부소견을 보인 Hunter 증후군 1예⁵가 보고된 바 있으며 광범위한 몽고반점이 Hunter 증후군과 동반된 증례는 지금까지 세계적으로 1예⁶가 보고되었다. 이에 저자들은 전형적인 임상증상 및 피부증상과 광범위한 몽고반점이 동반된 Hunter 증후군 1예를 경험하고 문헌 고찰과 함께 보고한다.

증 례

환 자 : 유 ○○, 4세, 남자
초진일 : 2001년 4월 3일
주 소 : 양쪽 견갑부와 등, 허벅지에 대칭적으로 분포

<접수:2002년 6월 11일>

교신저자 : 이민걸

주소 : 120-752 서울시 서대문구 신촌동 134

연세대학교 의과대학 피부과학교실

전화 : (02)361-5720 Fax : (02)393-9157

E-mail : mglee@yumc.yonsei.ac.kr

Fig. 1. Coarse facial architecture with saddle nose and short neck.

한 무증상의 피부 색조 구진과 등에 분포한 다수의 청색 반
현병력 : 출생시부터 다수의 몽고반이 등에 퍼져 있었
고 내원 5개월전부터 등과 양쪽 견갑부에 다수의 무증상
의, 피부색조 구진이 발생하여 퍼지는 양상을 보여 피부
과에 내원하였다.

Fig. 3. Extensive Mongolian spots on buttock and entire back.

Fig. 2. Claw hand contracture of both hands.

Fig. 4. Firm skin-colored papules that coalesce to form reticular pattern on symmetrical area between the angle of scapula.

과거력 : 만기 제왕절개 분만을 하였으며 1999년 12월
경 잦은 설사로 소아과에 입원치료중 간비장종대소견을
발견하였으며, 현재 본원 소아과 외래에서 잦은 상기도
감염으로 추적관찰중이다.

가족력 : 특이사항 없음

피부소견 : 출생시부터 등전체에 걸쳐 다양한 크기의
푸른색의 몽고반점이 존재하였으며 내원 5개월전부터 등
과 양쪽 견갑부에 대칭적으로 3-8mm크기의 피부색조의
구진들이 다모증과 동반되어 관찰되었으며 촉지시 견고
하였다(Fig. 3, 4).

검사소견 : 일반 혈액 검사, 소변 검사, 신장기능검사는
정상범위였으며 간기능검사상 SGOT가 38정도로 약간 증
가된 소견을 보였으며 소변의 뮤코다당질(mucopolysaccha-
ride)에 대한 정성검사상 dermatan sulfate와 heparan sulfate
에 양성 소견을 보였다.

이학적 소견 : 두위는 컸으며(>97percentile), 신장은 작
았고(10-25percentile) 목은 짧은 편이며 얼굴에는 낮은 비

Fig. 5. Mucinous deposits are noted throughout dermis (Alcian blue stain, $\times 100$).

개와 안장형의 코(Fig. 1)와 양손에 취수(claw hand)가 관찰되었으며 움직임에 장애를 보였다(Fig. 2). 복부는 팽창되어 있었으며 간장은 3횡지정도로 만져졌으나 비장은 만져지지 않았고 안과검사상 각막혼탁은 없었다.

방사선 소견 : 두개골 방사선 검사상 전후경이 증가되어 있었으며 시상봉합선은 관찰되지 않았다. 증양선을 따라 선상의 골경화소견이 관찰되어 시상봉합의 두개유합증이 의심되는 장두증(dolichocephaly) 소견을 보였다. 양손의 방사선 검사상 양측 2번째, 3번째, 4번째, 5번째 중수골의 근위부 말단이 감소되어 있었으며 전반적으로 골다공증이 관찰되어 골형성이형증(dysostosis)에 합당한 소견을 보였다. 그외 가슴사진, 골반 및 양측 상지와 하지 및 척추의 방사선검사상 이상 소견은 없었다.

병리조직학적 소견 : 등의 피부색조의 구진에서 시행한 조직생검에서 표피는 정상소견을 보였으며 진피 전층에서 교원섬유사이에 alcian blue 염색상 양성을 보이는 점액을 관찰할 수 있었다(Fig. 5). Toluidine blue 염색상 이염색성을 띠는 과립들을 섬유아세포의 세포질내와 교원섬유 사이에서 관찰하였다(Fig. 6).

치료 및 경과 : 잦은 설사와 호흡기계 감염으로 소아과에서 외래 치료중이며 피부의 특징적인 병소가 더욱 두드러지고 있다.

고 찰

뮤코다당체 침착증(mucopolysaccharidosis)은 리소좀 효소 결핍으로 인하여 리소좀내에 산성 뮤코다당질이 축적되는 질환으로 10개 효소에 대하여 13가지 다른 임상적 형태로 나뉘어진다. 대부분 상염색체 열성유전을 보이나 Hunter 증후군은 성염색체 열성유전을 보여 남자에서만만

Fig. 6. Metachromatic granular deposits are noted in the cytoplasm of fibroblast and between collagen bundles (Toluidine blue stain, $\times 1,000$).

발생한다. Hunter 증후군은 다른 대부분의 뮤코다당체 침착증과 같이 다모증과 두껍고 비탄력적인 피부이외에 독특한 피부병변이 관찰된다. 주로 피부색 내지 아이보리색조의 구진 또는 결절들이 망상형태로 관찰되며 이 병변들은 대칭적으로 견갑골 사이, 액와선, 흉부, 경부, 상완과 대퇴부의 외측부 등에 분포하여 이 질환의 표식자로서 여겨진다. 이 피부병변은 주로 10대와 20대부터 나타나서 점차 진행하며 때때로 자연소실하기도 하고 중증형과 경증형에서 모두 나타날 수 있다. 조직학적으로 망상진피내에 alcian blue로 염색하였을 때 pH2.5와 pH0.5 모두에 양성 소견을 보이는 sulfated acid mucopolysaccharide가 침착되며 toluidine blue나 Giemsa염색상 섬유아세포 내에 이염색성으로 염색되는 과립들을 관찰할 수 있다. 포르말린 고정보다 알코올 고정에서 더 잘 관찰되고 정상으로 보이는 피부에서도 관찰될 수 있다⁷. 침착되는 물질은 주로 dermatan sulfate와 heparan sulfate이며, 다른 조직과 달리 피부에는 hyaluronidase 처리후 alcian blue염색시 염색이 소실되는 hyaluronic acid도 많이 침착되는데 Sato 등⁸도 Hunter 증후군 환자의 진피 섬유아세포를 배양했을 때 dermatan sulfate 뿐만 아니라 hyaluronic acid도 다량 생성됨을 보고하였다. Hunter 증후군의 진단은 혈청이나 혈구세포 또는 배양된 섬유아세포에서 iduronate-2-sulfatase치를 측정하는 것이나 이는 널리 이용되고 있지 않으며 Prystowsky 등⁴은 환아의 견갑부 또는 후액와선 부위의 피부에 존재하는 망상형의 자갈모양의 결절들이 존재하면 확진할 수 있다고 하였다. 이러한 특징적인 피부증상과 조직학적 소견, 말초 혈액 도말에서 toluidine blue염색상 이염색성, 방사선학적 검사에서 손과 가슴, 두개에 골격변형, 임상적으로 관절강직, 지능지연, 간비장종대, 심비대 등을 보이고 가족력이 있을 때 진단에 도움이 될

수 있다.

Hunter 증후군과 감별해야할 질환으로는 Hurler 증후군이 있다. Hurler 증후군은 각막 혼탁이 있으나 특징적인 피부병변은 없으며, 방사선학적으로 더욱 심한 골격 변형이 있고 임상적으로도 심한 경과를 취하게 된다. 그외 다발성 sulfatase 결핍증, 전신성 gangliosidosis, mannosidosis, mucopolipidosis와 Kniest 증후군 등도 감별하여야 한다. 그러나 이들 질환에서는 소변내 뮤코다당질의 배설이 없으며 특징적인 피부소견 등을 관찰할 수 없다⁹. 영아에서 조직학적으로 mucin 침착이 있는 구진들이 발생하면 영아의 피부 점액증(Infantile mucinosis)을 감별하여야 한다. 그러나 영아의 피부점액증은 조직학적으로 진피층에 점액침착을 보일 수 있으나 임상적으로 매우 드물다. 그리고 임상적으로 침범되는 부위가 주로 손등이나 팔꿈치주위에 선상으로 배열하며, 방사선학적 소견에서도 골형성이형증(dysostosis)이 관찰되지 않는다는 점에서 감별할 수 있다¹⁰. 몽고반점은 주로 아시아나 폴리네시아 및 흑인에서 허리와 둔부에 관찰되는 선천성 청회색 반점 또는 판이다. 주로 단독으로 나타나며 크기는 수 센티미터에 달하고 청소년기에 저절로 소실되는 특징을 가진다. 광범위한 몽고반점과 선천적 대사이상이 동반되어 나타날 수 있다. 이중 GM1 type 1 gangliosidosis와 동반된 증례^{11,12}가 있으며 뮤코다당증에서 동반된 증례는 Hurler 증후군^{13,14,15,16}과 Hunter 증후군⁶이 있다. 이러한 동반 증상에 대하여 Mendez 등¹⁵은 이것이 우연의 일치가 아니라 태아 발생때 정상적인 멜라닌아세포의 이동이 대사이상으로 인하여 침착되는 물질에 의해 방해되거나 억제되기 때문이라고 제시하고 있다.

본 증례는 뮤코다당체 침착증에 합당한 임상적, 방사선학적 소견과 함께 소변내 뮤코다당질의 정성 검사상 양성 소견을 보였다. 그리고 피부소견상 견갑부에 피부색조를 띤 단단한 결절들이 망상형의 능을 이루어 전형적인 소견을 보였으며 피부 생검 소견상 진피내 산성 뮤코다당질의 침착과 섬유아세포내에 이염색성을 띠는 과립이 관찰되었다. Hunter 증후군에서 나타나는 피부 병변은 다른 증상인 조잡한 안모나 골격기형, 지능지연, 간비장종대, 관절강직 등이 나타나기 전에 가장 먼저 나타날 수 있기 때문에 조기 진단을 위해 특징적인 피부색 내지 아이보리색조의 구진 또는 결절들이 망상형태로 견갑골 사이, 액와선, 흉부, 경부, 상완과 대퇴부의 외측부 등에 대칭적인 분포를 보이는 피부병변을 주지하는 것이 필요하다¹⁷. 이상으로 저자들은 4세 남아에서 광범위한 몽고반점을 동반한 Hunter 증후군 1예를 경험하고 드문 예로 사료되어 문헌 고찰과 함께 보고하는 바이다.

참고 문헌

1. Hunter C. A rare disease in two brothers. Proc R Soc Med 1917;10:104-116
2. Whitley CB. The mucopolysaccharidoses, In: Beighton P, editor. McKusick's heritable disorders of connective tissue. 5th ed. St Louis (MO):Mosby-Year Book, 1993:367-499
3. Young ID, Harper PS, Archer IM, Newcombe RG. A clinical and genetic study of Hunter's syndrome. J Med Genet 1982;19:401-407
4. Prystowsky SD, Maumenee IH, Freeman RG, Herndon JH Jr, Harrod MJ. A cutaneous marker in the Hunter syndrome. a report of four cases. Arch Dermatol 1977; 113:602-605
5. 김천기, 권경술, 정태안. 특징적인 피부소견을 보인 Hunter증후군 1예. 대피지 1994;32:1090-1094
6. Sapadin AN, Friedman IS. Extensive Mongolian spots associated with Hunter syndrome. J Am Acad Dermatol 1998;39:1013-1015
7. Freeman RG. A pathological basis for the cutaneous papules of mucopolysaccharidosis II(The Hunter syndrome). J Cutan Pathol 1977;4:318-328
8. Sato M, Yokoyama Y, Higuchi T. A case of mucopolysaccharidosis II (Hunter syndrome). Jpn J Dermatol 1995;105:841-846
9. Vaughan VC, McKay RJ, Behrman RE. Disorders of mucopolysaccharide metabolism. In Textbook of Pediatrics. 13th ed. Philadelphia : W.B.Saunders, 1986:323-328
10. Podda M, Rongioletti F, Greiner D, Milbradt R, Rebora A, Kaufmann R, et al. Cutaneous mucinosis of infancy: is it a real entity or the paediatric form of lichen myxodermatosus(papular mucinosis)? Br J Dermatol 2001;144: 590-593
11. Weissbluth M, Esterly NB, Caro WA. Report of an infant with GM1 gangliosidosis type 1 and extensive and unusual Mongolian spots. Br J Dermatol 1981;104:195-200
12. Selsor LC, Leshner JL. Hyperpigmented macules and patches in a patient with GM1 type 1 gangliosidosis. J Am Acad Dermatol 1989;20:878-882
13. Pinto LIB, Ricachneviski N, Paskulin GA, Mendez HMM. Extensive Mongolian spots and inborn errors of metabolism. Am J Hum Genet 1990;49:156

14. Gonzalez M, Arias S, Rolo M, Quero J, Gonzalez N. Manchas mongolicas extensas y el fenotipo de la mucopolisacaridosis IH(MPS IH), meustran asociacion absoluta en dos poblaciones venezolanas 'independientes'. *Braz J Genet* 1992;15(supp 2):S190
15. Mendez HM, Pinto LI, Paskulin GA, Ricachnevsky N. Is there a relationship between inborn errors of metabolism and extensive Mongolian spots? *Am J Med Genet* 1993;47:456-457
16. Grant BP, Beard JS, de Castro F, Guiglia MC, Hall BD. Extensive Mongolian spots in an infant with Hurler syndrome. *Arch Dermatol* 1998;134:108-109
17. Demitsu T, Kakurai M, Okubo Y, Shibayama C, Kikuchi Y, Mori Y, et al. Skin eruption as the presenting sign of Hunter syndrome IIB. *Clin Exp Dermatol* 1999;24:179-182