단 신 보 고

대한신경과학회지 18(4):515~517, 2000 ISSN 1225-7044

# 신경계 증상을 보이는 Ehlers-Danlos 증후군 1예

고신대학교 의학부 신경과학교실, 피부과학교실*

장용석 박영혁 김명국 김광수 유경무 서기석*

# A Case of Ehlers-Danlos Syndrome Presenting with Neurological Symptoms

**Yong Seok Jang, M.D., Young Hyuk Park, M.D., Meyung Kug Kim, M.D., Kwang Soo Kim, M.D., Kyung Moo Yoo, M.D., Kee Suck Suh, M.D.***

*Department of Neurology & Dermatology*, Kosin University College of Medicine*

Ehlers-Danlos syndrome (EDS) is an inherited connective tissue disorder characterized by fragility of the skin, hyperelasticity of the skin, hyperextensible joints, vascular lesions, easy bruising, and excessive scarring after injuries. Some patients with EDS have neurological symptoms and signs, such as muscular hypotonia, muscular atrophy, spinocerebellar tract degeneration, cerebral atrophy, mental retardation, and epilepsy. We report a 16-year-old man who showed mental retardation, hyperelasticity of the skin, joint hypermobility, and muscular atrophy on the bilateral hand muscles. A skin biopsy revealed dermal thickening, a decrease in the density and number of collagen fibrils, disturbances of the wickerwork pattern, and a disproportional increase in the number of elastic fibers.
J Korean Neurol Assoc 18(4):515~517, 2000

**Key Words** : Ehlers-Danlos syndrome, Fragility, Hyperelasticity, Hyperextensible joints

Ehlers-Danlos 증후군(Ehlers-Danlos syndrome: 이하 EDS)은 부서지기 쉬우며 과도한 탄력성의 피부, 관절의 과도한 신전, 혈관 병변 및 멍이 쉽게 들고 경미한 외상 후 과도한 반흔 형성 등을 보이는 드문 결합조직 유전성 질환이다.[1] 유전양상은 대부분은 상염색체 우성유전이며, 약 10~20%에서 근육의 긴장저하, 근육위축, 척수소뇌퇴행, 뇌위축, 지능저하 및 간질 등의 신경학적 이상을 동반할 수 있다.[2]

Van Meekeren[3]이 피부의 과다신축을 처음으로 기술하였고, 1901년 Ehlers와 1908년 Danlos가 개념을 확립하였다. 국내에서는 민헌기와 이재두[4]가 피부의 빈번한 반흔 형성과 과도한 탄력성을 보인 증례를 보고한 후 지금까지 21예가 보고되었으나, 신경학적 이상이 동반된 EDS는 아직까지 보고된 바가 없다. 저자들은 지능저하, 단조로운 말투, 혀의 우측편위, 양측 손떨림 및 길항운동반복불능증(dysdiadochokinesia) 등의 신경학적 증상이 나타난 EDS 1예를 경험하였기에 이를 보고하고자 한다.

Manuscript received January 26, 2000.
Accepted in final form May 3, 2000.
* Address for correspondence
Kyung Moo Yoo, M.D.
Department of Neurology,
College of Medicine, Kosin University,
Amnam-dong 34, Seo-ku, Pusan, 602-702, Korea
Tel : +82-51-240-6214 Fax : +82-51-245-9364
E-mail : neyoo@ns.kosinmed.or.kr

## 증 례

16세 남자가 느린 행동과 느리고 단조로운 말투를 주소로 내원하였다. 환자는 7세경부터 말수가 적고, 행동이 느리며, 집중력장애로 인하여 학업에 지장을 보였고, 이러한 증상은 악화되거나 호전되지는 않았다. 과거력상 신생아 때 열성경련 병력이 있었으며, 평소에 경미한 외상에도 쉽게 피부손상과 피하출혈을 보였다. 가족력상 특이소견은 없었으나, 이학적 검사상 굳은 얼굴표정, 창백한 피부를 보였으며 피부를 당기면 과도하게 늘어났고, 양측 수지관절의 과신전 등을 보였다.

신경학적 검사상 의식은 명료하였고, 지남력, 기억력은 정상이었으나, Mini-Mental Status Examination (MMSE)은 27점으로 계산력이 약간 떨어져 있었으며, K-WIS (Korean-Wechsler Intelligence Scale)은 72점으로 경계성 지능저하를 보였다. 뇌신경검사는 혀의 우측편위가 있었고, 근력검사는 양측 상지 원위부에 경한 근력약화와 양측 상지의 무지구와 소무지구에 근위축이 있었으며, 양측 상하지에 근긴장도가 저하되어 있었다. 감각기능과 심부건반사는 정상이었으나, 소뇌기능 검사상 양측 손의 길항운동반복불능증과 종말진전이 있었다.

혈액검사로 전혈구검사, 일반화학검사, 전해질검사와 소변검사, 대변검사는 정상이었다. 출혈시간, 응고시간, 프로트롬빈시간, 혈청 섬유소원, 응고인자 XIII 및 von Willebrand 인자 항원 등은 정상이었으나, 부분트롬보플라스틴시간은

37.2초로 연장되었고, 응고인자 Ⅷ과 XI는 각각 22%와 32%로 감소를 보였다. 삼투압 취약검사는 정상이었다. α1 antitrypsin 230 mg/dL, CPK 20 IU/L, LDH 27 IU/L로 정상이었고, 혈청 RA factor, LE cell, 항핵항체 및 항 DNA항체 등은 음성이었다. 생화학적검사에서는 혈청 ceruloplasmin 21 ㎍/dl, 혈청 $Cu^{++}$ 127 ㎍/dl로 정상이었으나, 24시간 소변 $Cu^{++}$는 15 ㎍/dl(정상: 40~60 ㎍/dl)로 약간 감소되었다. 소변에서 hydroxyproline은 170 nmol/mg-cr(정상: 0~26 nmol/mg-cr)로 증가를 보였다.

방사선 검사상 양측 수지골의 골다공증이 보였고, 뇌파검사, 뇌자기공명영상, 심초음파검사 및 복부초음파검사 등은 정상이었다. 신경전도검사는 정상이었으나, 근전도에서 양측 단무지외전근에서 양성예파와 세동전위를 보였다.

병리조직에서는 우측 상완부 피부조직 생검소견상 헤마톡실린-에오신염색에서 진피두께가 정상 성인보다 증가되었고, Verhoeff van Giason 염색에서는 증가된 진피층에서 교원섬유가 감소되었으나, 탄력섬유의 수와 크기는 증가되었고, 탄력섬유간 불규칙한 연결구조가 증가된 소견을 보였다(Fig. 1).

## 고 찰

발생빈도는 출생시 5,000명당 1명이며, 유전양상은 상염색체 우성 또는 열성과 성염색체 열성으로 다양하나 상염색체 우성유전이 흔하다. 본 증례에서는 특별한 가족력이 없었다. EDS는 교원질의 구조 및 합성과정에 이상이 있는 것으로 알려져 있으며, 유전양상, 임상소견 및 생화학적 이상 등에 따라 11가지의 형태로 분류된다.[5]

EDS의 일반적인 증상은 피부가 얇고 부드러우며, 과도한 탄력성, 관절의 과신전, 빈번한 피하 출혈 및 위축성 반흔형성 등이다. EDS 환자의 10~20%에서 신경학적 이상이 동반되며 혈관기형으로 뇌동맥류, 뇌지주막하출혈, 경동맥해면동맥류, 동정맥기형 등이 발생할 수 있고,[6] 이를 유발할 수 있는 기전으로는 탄력섬유의 해체 및 파괴, 동맥외막의 교원섬유의 감소, 동맥내 경계부위의 파괴와 다른 부위에서의 과성장 등이 원인이며, 이로 인하여 뇌동맥의 탄력섬유 밀도가 감소하여 뇌동맥류가 발생한다. 신경학적 증상으로는 운동보행실조, 감각이상, 근육위축, 근긴장감소, 근육의 저발달, 운동경련, 척수소뇌로퇴행, 뇌위축, 지능저하 및 경련 등이 발생할 수 있다.[2] 신경학적 이상이 동반되는 기전으로 Shuji[7]는 장에서 구리흡수의 장애로 뇌실질내 구리공급이 불충분하여 지능저하와 경련이 발생할 것으로 추정하였다. 본 증례의 신경학적 이상은 편측 설하신경마비, 양측 상지 원위부의 근력약화, 양측 상지 무지구와 소무지구의 근위축 및 양측 소뇌기능장애 등이 있는 데 이에 대한 정확한 기전은 알 수 없었다.

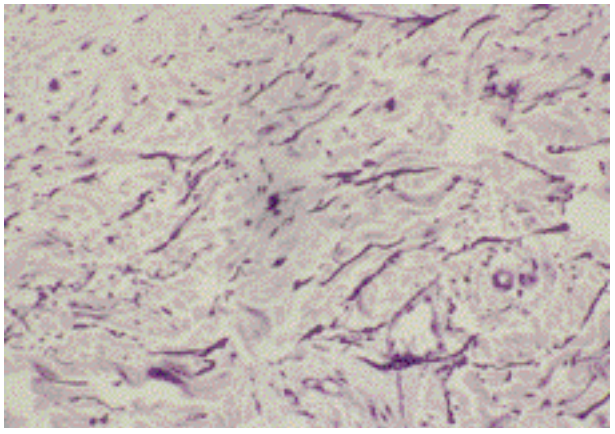

**Figure 1.** Skin biopsy showing increased elastic fiber and decreased collagen fiber in the dermis (Verhoeff van Giason stain, 400×).

EDS의 병리조직학적 소견으로 진피내 탄력섬유의 양이 증가되며, 병변의 진피내에 교원섬유가 형태는 이상이 없으나 비교적 감소되며, 탄력섬유의 수와 크기는 상대적으로 증가되어 두꺼운 탄력섬유의 틀이 엉겨져 있는 형태를 보인다.[8] 본 증례의 피부조직생검에서 진피 두께의 증가와 교원섬유의 감소와 불규칙한 구조를 보였고, 탄력섬유의 수, 크기, 분포가 증가되어 있었으며, 이는 EDS의 병리조직소견과 일치하는 소견이다. EDS에서 교원질의 과도한 파괴로 소변에서 hydroxyproline이 증가하며,[9] 본 증례에서도 증명되었다.

방사선학적 검사에서는 척추의 기형, 뇌와 동맥의 비정상적 석회화, 두개골의 지연성골화 등을 보인다. 본 증례는 양측 수지골의 골다공증이 관찰되었는데 이는 단백분해대사의 증가에 의한 골대사 과정의 이상으로 추측된다. 또한, 근전도검사상 양측 단무지외전근에서 양성예파와 세동전위를 보였는데, 이것은 말초신경전도검사가 정상이었던 점으로 볼 때 경추신경근병증을 의심케하나 더 이상의 검사를 하지 못하여 정확한 평가를 할 수 없었다.

EDS 환자에서 쉽게 좌상출혈이 나타나며 그 원인으로는 혈소판 이상, 응고효소의 장애 및 모세혈관의 취약성 등이 있다.[10] 혈소판의 이상으로 혈소판 수는 정상이나, 혈소판 응집기능의 감소로 인하여 출혈시간이 연장된다. 응고효소의 장애는 인자 Ⅷ, Ⅸ, Ⅻ, von Willebrand 인자의 결여로 인하여 발생하며 이는 유전적 요인과 연관되어 있다. 혈관주위 교원조직의 부족으로 인하여 정상적으로 피부의 혈관을 지지하지 못하기에 외상에 쉽게 출혈하는 경향이 있으며, 피부의 빈번한 좌상출혈은 결체 조직의 이상으로 생각된다. 본 증례에서도 응고인자 Ⅷ 및 결체조직의 이상으로 인하여 피부에 빈번한 출혈이 발생하는 것으로 생각되고, 인자 XI의 활성도가 감소되었는데, EDS에서 응고인자 XI의 활성도 이상에 대한 보고는 없어 이에 대한 연구가 필요할 것으로 여겨진다.

본 증례는 가족력상 환자와 동일한 증상을 가진 사람이 없어 유전양상을 밝히기가 어려웠으며, 혈관기형에 대한 조사는 시행하지 못하였으나 임상양상으로 보아 피부의 과신전과 취약성, 관절의 과운동성 외에는 특별한 이상이 없는 것으로 보아, 유전양상은 일치하지 않으나 EDS의 11가지 형 중에 제 1형에 가깝다고 할 수 있다.

치료는 대증요법과 피부의 취약성과 관련된 외상을 줄이는 예방요법으로 국한되고, 대체로 무릎가리개의 사용과 활

**동제한이 요구되며 상처 후에 생기는 반흔을 줄이기 위해 장기간의 상처고정이 필요하다.**

## REFERENCES


1. Beighton P. The Ehlers-Danlos syndromes. In: Beighton P. *Heritable disorders of connective tissue.* 5th ed. St. Louis: Mosby-Year Book, 1993;189-251.
2. Aita JA. Miscellaneous neurocutaneous disease. In: Vinken PJ, Bruyn GW. *Handbook of Clinical Neurolgy.* Vol. 14. Amsterdam: North-Holland, 1969;778-779.
3. Van Meekeren JA. *De Dilatablitate Extraordinaria cutus.* chapter 32. Observationes. Amsterdam: Medico-Chirugicae, 1682.
4. Min HK and Lee JD. The Ehlers-Danlos in a Korean kindred. *Korean Journal of Medicine* 1963;6:545-548.
5. Pinnel SR, McKusick VA. The Ehlers-Danlos syndrome. In: Fitzpatrick TB, Eisen AZ, Wolf K. *Dermatology in general medicine.* 3rd ed. New York : McGraw-Hill Book, 1987:1780-1782.
6. Herrero FA. Neurological manifestations of heridatable connective tisssue disorders. In: Vinken PJ, Bruyn GW. *Handbook of Clinical Neurolgy*. Vol. 39. Amsterdam: North-Holland, 1969;379-418.
7. Wakai S, Ishikawa Y, Nagaoka M, Okabe M, Minami R, Hayakawa T, Central nervous system involvement and generalized muscular atrophy in occipital horn syndrome: Ehlers-Danlos type IX. *J Neurol Sci* 1993;116:1-5.
8. Smith CH. Dermatorrhexis (Ehlers-Danlos syndrome). *J Pediatr* 1939;14:632-641.
9. Bland JH, Lipson RL, Dunihue FW, Kusserow BK, Clemens JW, Leah E. A biochemical, histological and chromosomal study of a family with Ehlers-Danlos syndrome. *Ann Intern Med* 1965;62:1087.
10. Anstey A, Mayne K, Winter M, Van De Pette J, Popes FM. Platelet and coagulation studies in Ehlers-Danlos syndrome. *Br J Dermatol* 1991;155-163.