

하쥬-체니 증후군 1예

한은진 · 문준일 · 안소연 · 정윤정 · 김옥화¹ · 정윤석

아주대학교 의과대학 내분비대사내과학교실, 영상의학교실¹

A Case Report of Hajdu-Cheney Syndrome

Eun-Jin Han, Jun-Il Mun, So-Yeon An, Yun-Jung Jung, Ok-Hwa Kim¹, Yoon-Sok Chung

Departments of Endocrinology and Metabolism, Radiology¹, Ajou University School of Medicine, Suwon, Korea

Hajdu-Cheney syndrome (HCS) is a rare skeletal dysplasia that is characterized by acroosteolysis of the distal phalanges, distinctive craniofacial and skull changes, dental abnormalities and generalized osteoporosis. The clinical and radiologic characteristics are variable and these characteristics progress with age. This syndrome shows autosomal dominant inheritance with sporadic cases. The genetic defects or molecular pathogenesis of HCS are still unknown. We experienced a case of Hajdu-Cheney syndrome in a 20-year-old man who had generalized osteoporosis with multiple non-traumatic spine compression fractures. He had acroosteolysis of the hands and feet, wormian bones in the skull, facial dysmorphism (mid-facial flattening, micrognathia and bushy eyebrows), a high arched palate, malocclusion and short dental alveolar processes. HCS was diagnosed based on the clinical and radiologic evidence. For the differential diagnosis, we excluded the other possible causes of the acroosteolysis and wormian bones, including hyperparathyroidism, osteogenesis imperfecta, hypophosphatemia and mandibuloacral dysplasia. The specific treatment of HCS is unknown, but case reports with bisphosphonate treatment have been reported. (*Endocrinol Metab* 25:152-156, 2010)

Key Words: Hajdu-Cheney syndrome, Skeletal dysplasia, Acroosteolysis

서 론

하쥬-체니 증후군(Hajdu-Cheney syndrome, HCS: MIM 102500)은 희귀한 골이형성증으로 상염색체 우성 유전 또는 산발적으로 발생하며 말단 골용해(acroosteolysis), 다발성 봉합선사이골의 방사선학적 특징을 보이고 구개안면 이상, 조기 치아 손실, 저신장, 골다공증 및 빈번한 골절이 나타난다[1]. 1948년 Hajdu [2], 1965년 Cheney [3]가 하쥬-체니 증후군의 특징적인 방사선학적 소견을 발표한 이래로 지금까지 전세계적으로 약 60예의 증례만 보고된 바 있다. 이에 저자들은 비외상성으로 발생한 다발성 척추 골절 및 전반적인 골다공증을 동반한 젊은 성인 남성에서 하쥬-체니 증후군으로 진단된 1예를 경험하여 문헌고찰과 함께 보고하는 바이다.

증 례

환자: 남자 20세

주소: 2개월간의 허리 통증

현병력: 상기 20세 남환은 2남 중 첫째로 비교적 정상적인 성장 발달을 보였으나 19세 때 부정교합으로 지역 치과 병원에서 턱 교정수술 시행 당시 치아 뿌리가 짧다고 이야기 들었다. 장골(long bone) 골절 등의 병력 없이 비교적 건강히 지내오던 자로 내원 2개월 전부터 서서히 발생한 허리 통증 있어 지역병원 내원하여 척추의 전반적인 골다공증 및 압박골절 소견 관찰되어 전원되었다.

과거력: 상기 내용 외 특이 병력 없음

사회력: 직업 - 대학생

가족력: 가족 모두 진단이나 치료를 받은 병력은 없음

진찰소견: 내원 당시 혈압은 99/62 mm/Hg, 맥박은 분당 79회였으며 키는 168 cm (20 percentile), 몸무게는 63 kg (40 percentile)이었다. 병색은 뚜렷하지 않았고 눈썹이 짙고 술이 많았으며, 미간이 넓고 편평하였으나 후두골 돌출 소견은 없었다(Fig. 1). 손가락과 발가락 끝이 둥글고 몽푃하였으나, 관절의 변형이나 과운동성(hyper-

Received: 7 February 2010, Accepted: 8 March 2010

Corresponding author: Yoon-Sok Chung

Department of Endocrinology and Metabolism, Ajou University School of Medicine, San-5 Woncheon-dong, Yeongtong-gu, Suwon 443-749, Korea

Tel: +82.31-219-5127, Fax: +82.31-219-4497, E-mail: yschung@ajou.ac.kr



Fig. 1. Clinical photograph of face*. Coarse face and hair, bushy eyebrow and micrognathia are observed.

*This facial photograph is submitted with informed consent of the patient for academic purpose.



Fig. 2. Clinical photo of hands. Short and clubbed fingers due to acroosteolysis.

mobility)은 관찰되지 않았고 청력과 지능도 정상이었다(Fig. 2).

검사소견: 일반 혈액 검사에서 백혈구수 7,400/mm³, 혈색소 13.4 g/dL, 혈소판수 256,000/mm³이며, 일반화학검사에서 혈액요소질소 16.3 mg/dL, 크레아티닌 1.0 mg/dL, 칼슘 10.1 mEq/dL, 인 3.0 mg/dL이었고, 알칼리인산분해효소 123 U/L (참고치 20-120), N-telopeptide 56 nMBCE/mMcr (참고치 14-81), osteocalcin 6.6 ng/mL (참고치 11.3-37), intact PTH 21 pg/mL (참고치 11-62), 25(OH) Vit. D 4.4 ng/mL (참고치 9-37.6), 1 α 25(OH)₂ Vit. D 579 pg/mL (참고치 20.1-46.2)이었다. 공복 혈당 93 mg/dL, 요산 5.9 mg/dL, 총단백 7.6 g/dL, 알부민 5.1 g/dL, 총빌리루빈 0.7 mg/dL이었고, 알라니아미노전이효소 9 U/L, 아스파르트산아미노전이효소 15 U/L, 총콜레스테롤 140 mg/dL, HDL-콜레스테롤 74 mg/dL, 중성지방 26 mg/dL로 정상이었다. 무작위요 중 칼슘 14 mg/dL, 인 31.4 mg/dL, creatinine 167.3 mg/dL로 칼슘-크레아티닌의 비는 0.08 (참고치 0.02-0.26)로 정상 소견이었다[17,18].

방사선 소견: 척추의 단순 엑스선 사진상 전반적인 골감소 소견 및 흉추-요추에 다발성 압박골절 소견 보였고(Fig. 3) 양쪽 손과 양쪽 발의 단순 사진에서 말단 지골의 길이 감소 소견 및 말단 골용해 소견 보였다(Fig. 4). 두경부 엑스선 사진에서 후두 돌출 또는 편평두개저(platybasia) 소견은 없었으나 시옷봉합(lambdoid suture) 부위에 봉합선사이골이 보였다(Fig. 5). 파노라마 촬영에서 치아의 치조골 돌기(alveolar process)가 정상보다 짧았다.

골주사 소견: ^{99m}Tc-MDP로 실시한 골주사상 흉추 11번, 요추 2-5번 척추에 비정상적인 섭취 증가를 보여 압박골절 소견 보였으며, 우측 6, 7, 8번째 늑간 연골 연결부위 섭취 증가가 관찰되었다(Fig. 6).

골밀도검사 소견: 요추 2-5번 골절이 있어 정확한 골밀도 평가는 어려우나 L1 0.384 g/cm² (T-score -6.1, Z-score -4.4)로서 감소되어



Fig. 3. Thoracolumbar spine lateral projection shows osteoporosis with biconcave vertebral bodies due to compression fractures.

있었다. 골절이 있는 요추 2-4번 부위 골밀도도 L2 0.547 g/cm² (T-score -5.4, Z-score -5.1), L3 0.596 g/cm² (T-score -5.0, Z-score -4.7), L4 0.632 g/cm² (T-score -4.7, Z-score -4.4)로 낮았다. Total hip 1.002 g/cm² (T-score 0.5, Z-score 0.3), 대퇴골경 1.036 g/cm² (T-score 0.7, Z-score 0.4)이었다.



Fig. 4. Phalangeal acroosteolysis of hands (A) and feet (B). The osteolysis is most marked in the middle of the distal phalanges, ranging from loss of part of the tuft to loss of almost entire distal phalanges. Note cone-shaped distal phalanges of the toes due to peripheral acrolyses.



Fig. 5. Persistence of coronal suture into adult life and wormian bones in the lambdoidal suture are seen.

임상 경과: 환자는 하쥬-체니 증후군 진단 하에 1일 1회 탄산칼슘 1,250 mg 및 비타민 D 1,000 IU와 1주 1회 리세드로네이트 35 mg을 경구 투약하며 경과 관찰 중이다.

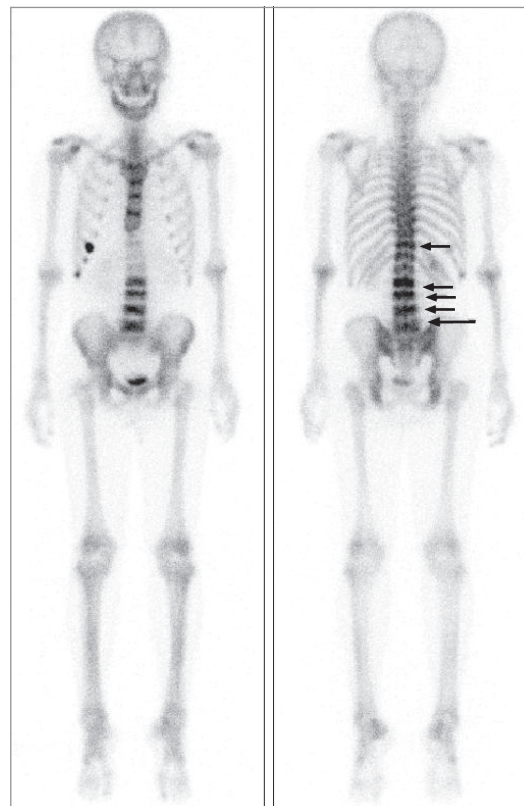


Fig. 6. Multiple compression fractures of spine. ^{99m}Tc-MDP whole body bone scan revealed multiple compression fractures in T11 and L2-L5 spines (arrows) and focal uptakes in right 6th, 7th and 8th costochondral junctions.

고 찰

하주-체니 증후군은 선천성 골이형성증의 하나로 상염색체 우성으로 유전되나 가족력 없이 산발적으로 발생하기도 한다. 1948년 Hajdu 등[2]과 1965년 Cheney [3]가 말단 골용해, 다발성 봉합선사이골(wormian bone), 머리 앞뒤가 긴 주상두(scaphocephaly) 및 후두부 돌출(bathrocephaly), 저신장과 전반적인 골다공증 등을 가진 환자들을 각각 보고한 이래로 하주-체니 증후군으로 불리게 되었다. 이후 2001년 Brennan 등[4]은 영문으로 발표된 57예의 하주-체니 증후군 증례들을 정리하고 특징들을 연령대별로 기술하였는데 그의 보고에서 57명 중 19명은 가족력이 있었으나 38명은 가족력 없이 산발적으로 발생하였다. 국내에서는 2007년 41세의 여성이 손, 발의 골용해, 봉합선사이골, 봉합선 폐쇄 지연, 편평 두개저, 치아의 조기 탈락, 심한 골다공증 소견을 보여 하주-체니 증후군으로 진단된 1예가 초록형태로 보고된 바 있었다[5].

하주-체니 증후군은 특징적인 구개안면 이상을 포함한 임상 증상 및 방사선학적 소견을 보이거나 나타나는 증상의 종류와 정도는 환자마다 다양하게 발현되며 연령에 따라 나타나는 특징에 차이가 있다. 또한 가족력이 있으면 도움이 되지만 산발성으로 발생하는 경우도 흔하다[4]. 진단기준이 명확하게 정립되어 있지는 않으나 말단 골용해와 다발성 봉합선사이골의 방사선학적 소견이 진단에 필수적이며, 특징적인 임상적 소견 및 가족력 여부를 종합하여 진단하여야 한다[6].

하주-체니 증후군에서 나타나는 임상 소견 중 손가락이 짧아지고 곤봉치처럼 손끝이 뭉툭해지는 증상과 미간이 넓고 눈꼬리가 처지고 눈썹이 특이하게 길고 짙으며 소하악증이 동반되는 facial dysmorphism이 특징적이며 나이가 들수록 진행하여 뚜렷해진다. 이 외에도 머리 앞뒤가 긴 주상두(scaphocephaly), 후두부 돌출과 조기 치아 손실, 잦은 골절, 관절의 과운동성, 전음성 난청, 언어 장애가 나타난다[1]. 이 중에서 저신장, 소하악증(micrognathia), 치아 조기 손실, 관절의 과운동성, 짙은 눈썹, 넓은 미간은 하주-체니 증후군 환자의 50% 이상에서 나타난다[7].

방사선학적 소견으로 손가락 말단 지골의 진행성 골용해와 두개 봉합선 폐쇄 지연 및 봉합선사이골이 있으며 편평두개저(platybasia), 두개저 함입(basilar impression), 부비동 특히 전두동의 형성 부전 및 하악골의 저형성과 척추의 골다공증 및 압박 골절 소견이 관찰될 수 있다. 이 중 말단 골용해 및 봉합선사이골은 진단적인 소견으로[6] 하주-체니 증후군에서 나타나는 말단 지골의 골용해는 골간(diaphysis) 부위에서 시작되는 것이 특징적이어서 말단 지골의 중간이 끊긴 것처럼 보일 수 있고 점차 말단 지골 전체 다 없어진다. 이러한 변화는 학동기에 시작하여 성인까지 지속적으로 진행된다[1]. 또한 골다공증은 환자의 50% 이상에서 나타나며 특징적으로 척추골에서 주로 심하고 대퇴골은 척추골에 비해 덜 심하게 나타나는

양상이 보고된 바 있고, 본 증례처럼 외상 없이 다발성 척추 골절을 유발할 수 있다[8].

감별진단으로 말단 골용해와 봉합선사이골 소견을 나타낼 수 있는 원인 질환을 살펴 보면, 말단 골용해는 외상, 물리적인 자극, polyvinyl chloride 노출에 의해서 2차적으로 발생할 수 있으나 본 증례 환자의 경우는 병력 상 맞지 않다. 부갑상선기능항진증, 당뇨병과 같은 대사 질환도 원인으로 가능하나 부갑상선호르몬 및 공복시 혈당이 정상이고 다른 검사 결과와 임상증상이 맞지 않아 배제할 수 있었다. 류마티스 관절염도 원인이 될 수 있으나 환자의 관절은 변형 없이 정상이었고 류마티스 관절염에서 나타나는 골용해는 말단 지골의 끝부분부터 침범하므로 환자에서 나타나는 양상과 다르다. 유전 질환 중 mandibuloacral dysplasia도 말단 골용해를 보일 수 있으나 본 증례에서는 쇄골의 저형성증이 나타나지 않았으므로 배제할 수 있었다. 다발성 봉합선사이골을 나타낼 수 있는 고인산혈증은 혈액검사를 통해 배제하였다[9]. 따라서 환자는 임상적 및 방사선학적으로 하주-체니 증후군의 진단에 합당하였다.

하주-체니 증후군의 발생 기전에 대해서는 거의 밝혀진 바가 없으며 1965년 Cheney [3]는 조직 손상에 대한 반응성 변화가 없으므로 혈관 변화가 국소적인 허혈 상태를 유발하여 골흡수를 일으키고 뼈로 가는 모세혈관을 발달시키는 것을 가설로 세웠으나 1979년 Iwaya 등[10]은 혈관 요인만으로는 골흡수를 충분히 설명할 수 없으며 유골(osteoid)이나 조골세포(osteoblast)의 기능에 이상이 있어 골 재형성(bone remodeling) 장애가 발생할 것으로 생각하였다. 1976년 Brown 등[11]은 전자현미경으로 조골세포의 smooth endoplasmic reticulum이 팽창되어 있는 것을 관찰하여 조골세포 기능 이상 및 구조 단백질 이상이 기전으로 작용할 수 있음을 제안하였다. 따라서 정상적인 구조의 골과피 보다는 골형성 장애에 의하여 발생하는 질병으로 설명하여 “가성 말단 용해(pseudo-acroosteolysis)” 개념을 제시하였다. 1978년 Elias 등[12]은 골용해를 일으키는 국소적 활성 매개체를 내피세포나 비만세포(mast cell)에서 분비할 것으로 생각하였고, 이후 1990년 Nunziata 등[13]은 골용해와 골밀도 감소는 국소 활성 물질에 의해 매개에 의하여 골교체율이 증가되어 (high turnover) 발생하는 것으로 설명하였으며, 1999년 Leidig-Bruckner 등[14]은 골다공증의 기전이 최대 골량이 낮고 골교체가 항진되어 발생할 것으로 제안하였다. 본 증례의 경우 골흡수지표(N-telopeptide)는 정상이었으며, 골형성지표(osteocalcin)는 약간 감소하였으나 임상적으로 유의한 변화는 아닌 것으로 사료되었다. 환자의 혈청 25(OH) Vit. D는 감소하였고 1,25(OH)₂ Vit. D는 약간 증가한 소견을 보였는데, PTH는 정상으로서 이차성 부갑상선 기능항진증을 시사하지는 않았다. 원인으로 환자가 평소 야외 활동이 적어 햇빛 노출이 적었던 것으로 설명이 가능하며, 하주-체니 증후군 환자에서 비타민 D의 결핍은 명확히 보고된 바 없었다. 지금까지 발생 기전에 대해서도 가설들은 많으나 자료가 불충분한 상황이며 하주-

체니 증후군의 원인 유전자 이상도 밝혀져 있지 않은 상태이다. 또한 환자마다 다양한 증상 및 이환 정도를 보이는데, 이는 원인 유전자의 부분 발현성(partial penetration) 때문인지 조절 유전자의 영향인지 아직 밝혀지지 않았다[15].

하쥬-체니 증후군의 치료 방법은 아직 정립되어 있지 않으나, 2003년 Drake 등[16]은 골교체를 증가에 의하여 골다공증이 발생하는 것으로 가정하고 두 명의 하쥬-체니 증후군 환자에서 bisphosphonate 치료를 통해 골밀도 호전 효과를 보였던 결과를 보고하였고, 2007년 McKiernan [8]은 teriparatide 사용 후 bisphosphonate를 추가하여 치료 후 골밀도가 증가된 증례를 발표하였다.

하쥬-체니 증후군에서 기대 여명은 대체로 정상인과 차이가 없다. 다만 편평두개저, 두개저합입이 발생하면 신경학적인 합병증이 발생하여 심각하면 사망에 이를 수도 있다[4]. 나이가 들면서 두개 안면의 이상은 더욱 뚜렷해지며 말단 골용해의 진행으로 심하면 말단 지골의 완전 소실 및 중지골(middle phalanx)까지 침범이 가능하여 점차 손, 발가락의 길이가 짧아지고 골용해 부위에 통증을 동반하는 경우도 있다[1].

결론적으로 하쥬-체니 증후군은 희귀한 유전성 질환으로 아직까지 원인 유전자 이상이나 질병 발생 기전이 밝혀진 바는 없으나, 가족력을 동반 또는 산발적으로 발생하며, 이환된 환자에서는 특징적인 외형 및 전반적인 골밀도 감소를 보이므로 적절한 진단 및 치료가 필요할 것으로 사료된다.

요 약

하쥬-체니 증후군은 희귀한 골이형성증으로 상염색체 우성으로 유전되거나 산발적으로 발생할 수도 있다. 특징적인 구개 안면 이상으로 주상두, 후두부 돌출, 상하악의 저형성을 보이고 앞머리의 솔이 많고 눈썹이 길으며 미간이 넓고 영구치가 조기에 손실된다. 또한 손가락의 말단 골용해, 저신장, 전신적인 골다공증 및 다발성 골절을 보인다. 방사선학적 특징으로 말단 지골의 골용해, 다발성 봉합선사이골, 편평두개저, 두개저 합입이 나타날 수 있으며 척추골에서 심한 골다공증이 나타난다. 임상적, 방사선학적 특징의 발현은 환자마다 다양하며 연령에 따라 진행하여 나타나므로 종합적으로 진단하여야 한다. 저자들은 비외상성 다발성 척추 골절 및 골다공증이 발생한 젊은 성인 남성에서 말단 골용해, 봉합선사이골을 동반하여 하쥬-체니 증후군으로 진단한 1예를 경험하여 문헌고찰과 함께 보고하는 바이다.

감사의 글

본 연구는 경기도의 경기도지역협력연구센터 사업의 일환으로 수행하였음에 감사드립니다.

참고문헌

1. Kim OH, Nishimura G: Congenital Skeletal Malformation syndromes. pp.97-99, Seoul, Ryomoongak, 2006
2. Hajdu N, Kauntze R: Cranio-skeletal dysplasia. *Br J Radiol* 21:42-48, 1948
3. Cheney WD: Acro-osteolysis. *Am J Roentgenol Radium Ther Nucl Med* 94:595-607, 1965
4. Brennan AM, Pauli RM: Hajdu-Cheney syndrome: evolution of phenotype and clinical problems. *Am J Med Genet* 100:292-310, 2001
5. Shin DY, Kim KM, Ku CR, Choi HS, Rhee YM, Moon SH, Park YK, Lee EJ, Kim OH, Lim SK: A Case of Hadju-Cheney Syndrome diagnosed as acroosteolysis of Hands and Foot. *J Korean Soc osteoporosis 5(S5):271, 2007*
6. Marik I, Kuklik M, Zemkova D, Kozlowski K: Hajdu-Cheney syndrome: report of a family and a short literature review. *Australas Radiol* 50:534-538, 2006
7. Currarino G: Hajdu-Cheney syndrome associated with serpentine fibulae and polycystic kidney disease. *Pediatr Radiol* 39:47-52, 2009
8. McKiernan FE: Integrated anti-remodeling and anabolic therapy for the osteoporosis of Hajdu-Cheney syndrome. *Osteoporos Int* 18:245-249, 2007
9. O'Reilly M, Shaw DG: Hajdu-Cheney syndrome. *Ann Rheum Dis* 53:276-279, 1994
10. Iwaya T, Taniguchi K, Watanabe J, Iinuma K, Hamazaki Y, Yoshikawa S: Hajdu-Cheney syndrome. *Arch Orthop Trauma Surg* 95:293-302, 1979
11. Brown DM, Bradford DS, Gorlin RJ, Desnick RJ, Langer LO, Jowsey J, Sauk JJ: The acro-osteolysis syndrome: morphologic and biochemical studies. *J Pediatr* 88:573-580, 1976
12. Elias AN, Pinals RS, Anderson HC, Gould LV, Streefen DH: Hereditary osteodysplasia with acro-osteolysis. (The Hajdu-Cheney syndrome). *Am J Med* 65:627-636, 1978
13. Nunziata V, Di Giovanni G, Ballanti P, Bonucci E: High turnover osteoporosis in acro-osteolysis (Hajdu-Cheney syndrome). *J Endocrinol Invest* 13:251-255, 1990
14. Leidig-Bruckner G, Pfeilschifter J, Penning N, Limberg B, Priemel M, Delling G, Ziegler R: Severe osteoporosis in familial Hajdu-Cheney syndrome: progression of acro-osteolysis and osteoporosis during long-term follow-up. *J Bone Miner Res* 14:2036-2041, 1999
15. Kamath RP, Chandran P, Ankarath S: Musculoskeletal manifestations of Hajdu-Cheney syndrome. *Eur J Radiol Extra* 54:83-86, 2005
16. Drake WM, Hiorns MP, Kendler DL: Hadju-Cheney syndrome: response to therapy with bisphosphonates in two patients. *J Bone Miner Res* 18:131-133, 2003
17. Gökçe C, Gökçe O, Baydinç C, İlhan N, Alaşehirli E, Ozküçük F, Taşçı M, Atilkeler MK, Celebi H, Arslan N: Use of random urine samples to estimate total urinary calcium and phosphate excretion. *Arch Intern Med* 151:1587-1588, 1991
18. Nordin BE: Assessment of calcium excretion from the urinary calcium/creatinine ratio. *Lancet* 274:368-371, 1959