

크론병과 동반된 탄력섬유성위황색종양 질환 1예

울산대학교 의과대학 서울아산병원 내과

강병주 · 이지완 · 김좌훈 · 서유리 · 김민철 · 정영진 · 이규형

Pseudoxanthoma Elasticum-Like Disorder with Multiple Coagulation Factor Deficiency in a Patient with Crohn's Disease

Byeong Zu Ghang, Ji Wan Lee, Jwa Hoon Kim, Yu Ri Seo, Min Chul Kim, Yeong Jin Jeong, and Kyoo-Hyung Lee

Department of Internal Medicine, Asan Medical Center, University of Ulsan College of Medicine, Seoul, Korea

Pseudoxanthoma elasticum (PXE)-like disorder with multiple coagulation factor deficiency is a genetic disease characterized by dystrophic mineralization of the connective tissue in multiple organs such as the skin, arteries, and retina. Patients with this disorder have excessive folding and sagging of the skin with loss of recoil, as well as coagulopathy. Crohn's disease is a chronic inflammatory condition of the gastrointestinal tract, which primarily affects the small intestine, often leading to malnutrition. Here, we describe the case of a 25-year-old woman who presented with these diseases. We found that nutrient deficiency due to long-term Crohn's disease aggravated the coagulopathy associated with PXE-like disorder. (Korean J Med 2015;89:474-477)

Keywords: Pseudoxanthoma elasticum-like disorder with multiple coagulation factor deficiency; Crohn disease

서 론

탄력섬유성위황색종양 질환은 여러 기관의 결체 조직에 비정상적 무기화를 보이는 유전 질환으로 알려져 있다. 병리적으로 유사한 양상을 보이는 탄력섬유성위황색종과 마찬가지로 피부에 노란색 구진 및 안구에 혈관 양 선조, 혈관의 병변 등이 발생할 수 있으나 탄력섬유성위황색종과 달리 접히는 부위의 피부가 탄력성이 감소되면서 늘어지는 양상을 보이고 비타민K 의존형 응고인자의 결핍이 특징적인 이상으로 알려

져 있다[1,2].

탄력섬유성위황색종 환자에서 드물게 위장관 출혈, 특히 위출혈을 동반하기는 하지만 이 환자에서와 같이 탄력섬유성위황색종양 질환과 연관된 크론병은 보고된 적이 없었다[3,4].

크론병은 만성 염증성 장질환의 일종으로 주로 회맹판을 침범하나 입에서 항문까지 소화관 전체에서 발생할 수 있는 질환으로 장의 모든 층을 침범하기 때문에 흡수장애가 발생할 수 있다. 저자들은 혈변 및 복통으로 내원하여 검사 과정에서 발견된 응고장애에 대해 추가 검사 중 발견된 탄력섬유

Received: 2014. 9. 23

Revised: 2014. 12. 17

Accepted: 2015. 4. 6

Correspondence to Kyoo-Hyung Lee, M.D., Ph.D.

Division of Hematology, Department of Internal Medicine, Asan Medical Center, University of Ulsan College of Medicine, 88 Olympic-ro 43-gil, Songpa-gu, Seoul 05505, Korea

Tel: +82-2-3010-3282, Fax: +82-2-3010-6963, E-mail: khlee2@amc.seoul.kr

Copyright © 2015 The Korean Association of Internal Medicine

This is an Open Access article distributed under the terms of the Creative Commons Attribution Non-Commercial License (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc/3.0/>) which permits unrestricted noncommercial use, distribution, and reproduction in any medium, provided the original work is properly cited.

성위황색종양 질환에 대한 보고 및 고찰을 아래 증례를 통하여 보고하고자 한다.

증례

25세 여환으로 어릴 적 코피가 나면 지혈이 잘 되지 않아 입원하였지만 당시 확실한 진단을 받지 못한 상태로 이후에도 쉽게 멍이 들곤 하였다. 내원 3년 전부터 복통, 혈변, 설사가 있어왔고 개인병원에서 장염으로 치료받았으나 증상 지속되었다. 당시 성형수술 시행 전 혈액 검사 결과 응고장애 확인되어 연고지 대학병원 내원하였으며, 당시 프로트롬빈 시간 international nomalized ratio (INR) 2.51, 활성화 부분 트롬보플라스틴 시간 42.3 (22.5-36 sec)으로 확인되었다. 추가로 시행한 mixing test 결과 정상화되는 양상 및 혈액응고인자 2.7.9.10의 결핍(12%, 17%, 8%, 21%)이 확인되어 비타민K 의존형 응고인자 결핍으로 진단되어 비타민K를 복용하면서 프로트롬빈 시간이 교정되는 양상을 보였다. 당시 복통, 혈변 설사에 대해 대장 내시경을 시행하였고 만성 활동성 염증소견 및 궤양이 확인되었고 조직 검사 결과 비건락성 육아종이 확인되었지만 특별한 치료는 하지 않았다.

내원 2년 전 피부과에 내원하여 3년간 지속된 늘어지는 피부에 대해 진료 후 조직 검사 시행하였고 탄력섬유성위황색종 진단 후 특별한 불편감 없어 내원하지 않았다.

내원 4개월 전 복통이 하루에 10회 정도로 늘고 1주에 1-2회 정도로 혈변 발생하여(설사는 하루 1-2회 정도로 심하지 않았음) 두 달 전 연고지 병원에서 대장 내시경 시행 결과 크론병이 의심되어 추가 검사를 권유받고 본원에 내원하였다.

입원 당시 혈압 100/66 mmHg, 맥박은 분당 100회, 분당 호흡수는 18회, 체온은 37.2°C였으며 7개월간 51 kg에서 46 kg



Figure 1. Photographs of the trunk, axilla, and inguinal areas showed flaccid skin characteristic of PXE-like disorder. PXE, pseudoxanthoma elasticum.

로 5 kg의 체중 감소가 있었다. 신체 검진상 겨드랑이 및 복부, 서혜부, 목 등의 피부가 쉽게 늘어지고 처진 양상이었으며 다른 특이 소견은 없었다(Fig. 1).

혈액 검사 결과 백혈구 7,500/mm³ (중성구 64.8%, 림프구 25.2%), 혈색소 11.8 g/dL, 혈소판 361,000/mm³였으며, 일반 화학 검사 결과 AST 11 IU/L, ALT 9 IU/L, Protein 6.5 g/dL, Albumin 2.6 g/dL, BUN 8 mg/dL, creatinine 0.55 mg/dL, 적혈구 침강계수는 57 mm/hr, C-반응단백 4.99 mg/dL였다. 프로트롬빈 시간, 활성화 부분 트롬보플라스틴 시간은 INR 2.10 (23.4 sec), 35.9 sec로 이상 소견이 확인되었다. 흉부 X-선 및 심전도에서 특이 소견은 없었다.

소장 조영술 결과 회장 말단부에 선형 궤양, 점막 비후, 가성 폴립 및 고르지 못한 점막으로 활동성 크론병에 합당하였다. 자기공명영상장치 시행 결과 말단회장에서부터 구불결장에 걸쳐 여러 군데의 구역성 병변이 확인되었고 장벽이 두터우면서 조영증강되었다. 말단 회장에도 조영증강되는 궤양이 여러 개 확인되어 활동성 크론병에 합당하였다.

내시경 검사 결과 말단회장에서부터 구불결장에 걸쳐 중주 궤양 및 지도상 궤양이 확인되었고 조직 검사 결과 비건락성 육아종이 확인되어 크론병으로 진단하였다(Fig. 2).

타원에서 진단된 비타민K 의존형 응고인자의 결핍에 대해서도 본원에서 mixing test를 시행하였고 혈장 혼합 전 프로트롬빈시간 INR이 2.19에서 mixing 후 1.05로 교정되고 응고인

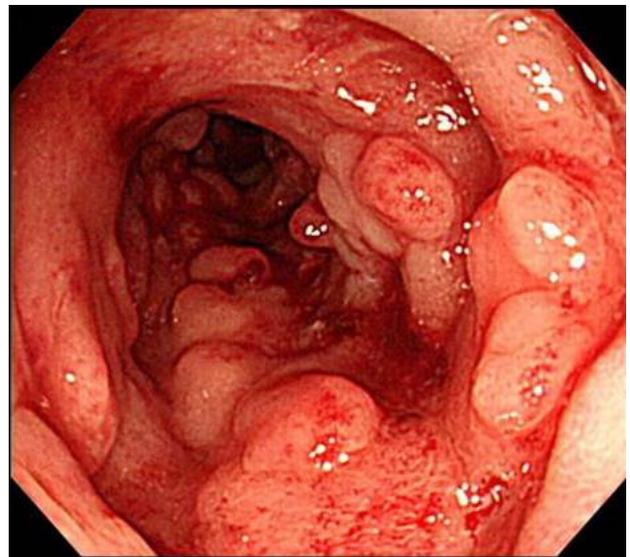


Figure 2. Endoscopy revealed linear ulceration and a cobblestone-like appearance of the sigmoid colon, which is typical of Crohn's disease. A non-caseating granuloma was observed in the lamina propria upon endoscopic biopsy.

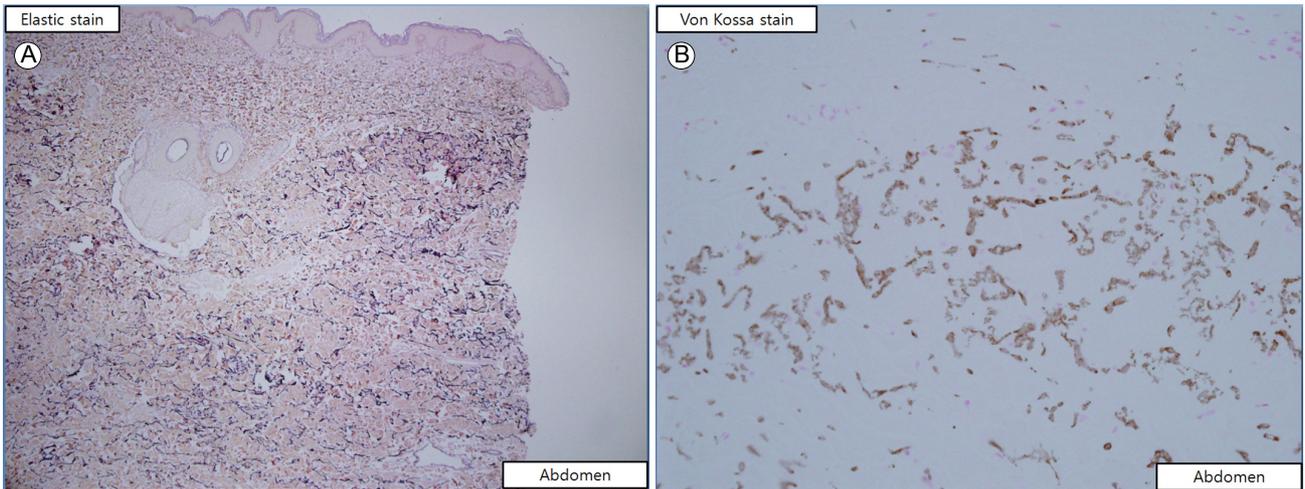
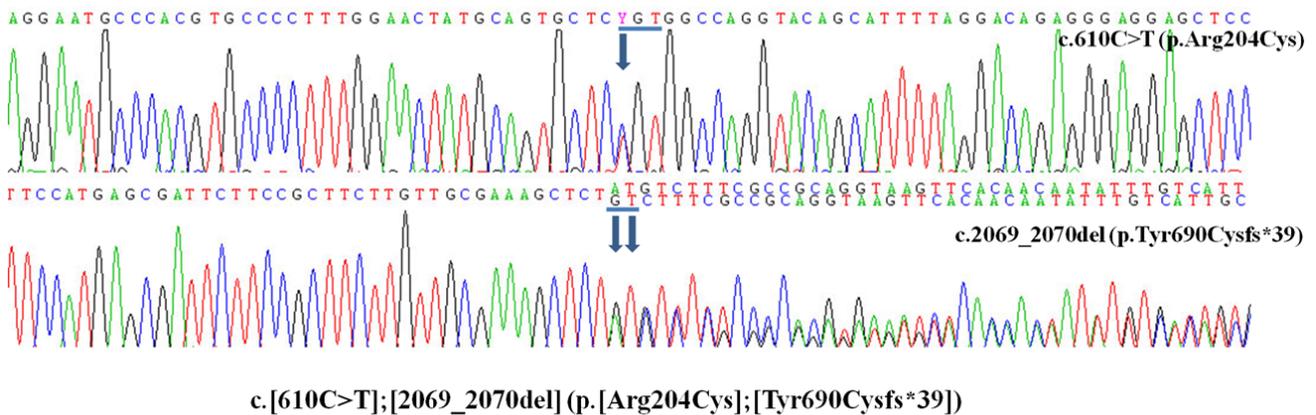


Figure 3. (A) Pathologic evaluation of a biopsy taken from abdominal skin demonstrated clumps of degenerated connective tissue fibers, which were identified as elastic fibers. (B) The Von Kossa stain was used to visualize calcium, which revealed heavy calcium deposition along degenerated fibers.

Partial sequence of *GGCX* gene



c. [610C>T]; [2069_2070del] (p. [Arg204Cys]; [Tyr690Cysfs*39])

Y = C and T

Figure 4. The mutations c.610C > T (p.Arg204Cys) (R204C) and c.2069_2070del (p.Tyr690Cysfs*39) (Y690fs) in exons 5 and 14, respectively, of the *GGCX* gene were confirmed to be heterozygous. These two mutations have not been reported previously.

자 결핍을 확인하기 위해 시행한 검사 결과 factor 2.7.10 등 (28%, 20%, 16%)이 감소된 결과가 확인되었다.

늘어지는 피부 병변에 대해 시행한 조직 검사(Fig. 3) 및 *GGCX* 유전자 검사 결과(c.610C > T (p.Arg204Cys) (R204C) 그리고 c.2069_2070del (p.Tyr690Cysfs*39) (Y690fs)의 변이가 엑손 5, 14에서 확인되었고(Fig. 4) 이전에 보고되지 않은 변이였다. 피부병변의 양상 및 혈액응고인자 결핍, 유전자 및 조직 검사결과를 고려하였을 때 탄력섬유성위황색종양 질환으로 진단하였다. 동반된 합병증을 확인하기 위해 추가 검사를 진행하였으며, 혈관 양 선조 등 안과적 이상 소견 없었고, 젊은 나이인 점을 고려하여 비침습적인 심장 단층 영상검사

를 시행하였고 이상은 없었다.

크론병에 대해 메살라진 3,000 mg/day, 프레드니솔론 40 mg/day를 복용하였고 이후 프레드니솔론을 아자치오프린으로 전환하였다. 탄력섬유성위황색종양 질환에 대해 비타민K 경구제제를 투약하였고 외래에서 경과관찰 결과 복통, 혈변 및 프로트롬빈 시간 모두 호전되었다.

고 찰

저자들은 크론병으로 인한 복통 및 혈변으로 내원하여 확인된 응고장애의 원인을 찾는 과정에서 피부 이상 병변 및

유전자 검사 등에서 탄력섬유성위황색종양 질환을 경험하게 되어 보고하고자 한다. 탄력섬유성위황색종양은 국내에서 보고된 예가 있지만 탄력섬유성위황색종양 질환은 아직 보고된 바 없으며 크론병과 동반된 경우는 세계적으로도 보고된 적 없는 드문 증례이다. 이 환자의 경우 탄력섬유성위황색종양 질환에서 보이는 특징적인 피부 병변 및 응고장애 모두 표현되었지만 눈이나 심장 혈관에 이상을 의심할 만한 검사 결과는 없었다.

Vanakker 등[1]은 탄력섬유성위황색종양 질환에서 본 증례에서의 특징적인 피부 병변과 혈액응고장애가 GGCX gene이 표현하는 r-glutamyl carboxylase과 연관 있음을 보고하였다. 이러한 이상 양상이 발생하게 되는 기전은 r-glutamyl carboxylase의 이상으로 인하여 조직무기화를 방지하는 matrix Gla protein의 환원에 이상이 발생하면서 시작된다. 이로 인하여 활성화되지 못한 matrix Gla protein은 진피층의 elastic fiber calcification을 막지 못해 탄력섬유성위황색종양 질환에서 보이는 특징적인 양상의 늘어진 피부가 나타나게 된다. 또한 r-glutamyl carboxylase는 간에서 비타민K의 산화에 관여하기 때문에 응고장애가 동반된다[1,5]. 탄력섬유성위황색종양과 임상 양상이 겹치는 것은 r-glutamyl carboxylase에 의해 활성화된 물질들이 세포 밖으로 내보내질 때 ABCC6 transporter가 역할을 하는데 이를 표현하는 유전자에 이상이 생긴 질환이 탄력섬유성위황색종양이기에 유사한 임상양상을 보인다[6,7].

이 환자에서는 비타민K 의존형 응고인자의 결핍과 프로트롬빈 시간의 연장이 확인되었다. 이는 탄력섬유성위황색종양 질환에서 일반적으로 발생하는 임상 양상이지만 이 환자에서는 크론병이 동반되어 비타민K의 흡수 저하가 임상 양상에 영향을 주었을 것이라 생각하였다.

비타민K의 주된 흡수 장소는 말단 회장으로 알려져 있다. 이 환자는 말단회장에서 크론병이 확인된 경우로, 최근 들어 체중이 10% 감소될 정도의 영양상태 저하를 고려한다면 크론병의 회맹부 침범으로 비타민K의 흡수 장애가 발생한 것이라 판단된다[8-10]. 이를 종합한다면, 기존의 비타민K의 활성화에 지장이 있던 상태에서 크론병으로 인하여 흡수마저 저해되자 다른 탄력섬유성위황색종양 질환의 환자보다 응고장애가 심화되었을 것이라 생각하였다.

탄력섬유성위황색종양 질환으로 인하여 비타민K의 활성화에 장애가 있는 상태에서 크론병에 의한 만성 염증으로 소장에서의 비타민K의 흡수 장애가 발생하였고, 이로 인한 응고장애의 악화를 경험하였기에 문헌고찰과 함께 보고하는 바이다.

요 약

크론병에 의한 만성 염증으로 흡수 장애는 잘 알려져 있지만 비타민K의 이용에 장애가 있는 희귀한 유전병인 탄력섬유성위황색종양 질환이 동반되어 응고장애의 악화를 경험하였기에 문헌고찰과 함께 보고하는 바이다.

중심 단어: 응고질환이 연관된 탄력섬유성위황색종양 질환, 크론병

REFERENCES

1. Vanakker OM, Martin L, Gheduzzi D, et al. Pseudoxanthoma elasticum-like phenotype with cutis laxa and multiple coagulation factor deficiency represents a separate genetic entity. *J Invest Dermatol* 2007;127:581-587.
2. Li Q, Jiang Q, Pfindner E, Váradi A, Uitto J. Pseudoxanthoma elasticum: clinical phenotypes, molecular genetics and putative pathomechanisms. *Exp Dermatol* 2009;18:1-11.
3. Makharia GK, Thapa BR, Poddar U, et al. Pseudoxanthoma elasticum: a rare cause of recurrent gastrointestinal bleeding in a child. *Indian J Gastroenterol* 2004;23:231-232.
4. Spinzi G, Strocchi E, Imperiali G, Sangiovanni A, Terruzzi V, Minoli G. Pseudoxanthoma elasticum: a rare cause of gastrointestinal bleeding. *Am J Gastroenterol* 1996;91:1631-1634.
5. Shearer MJ. Role of vitamin K and Gla proteins in the pathophysiology of osteoporosis and vascular calcification. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care* 2000;3:433-438.
6. Chassaing N, Martin L, Calvas P, Le Bert M, Hovnanian A. Pseudoxanthoma elasticum: a clinical, pathophysiological and genetic update including 11 novel ABCC6 mutations. *J Med Genet* 2005;42:881-892.
7. Li Q, Jiang Q, Schurgers LJ, Uitto J. Pseudoxanthoma elasticum: reduced gamma-glutamyl carboxylation of matrix gla protein in a mouse model (Abcc6^{-/-}). *Biochem Biophys Res Commun* 2007;364:208-213.
8. Schoon EJ, Müller MC, Vermeer C, Schurgers LJ, Brummer RJ, Stockbrügger RW. Low serum and bone vitamin K status in patients with longstanding Crohn's disease: another pathogenetic factor of osteoporosis in Crohn's disease? *Gut* 2001;48:473-477.
9. Krasinski SD, Russell RM, Furie BC, Kruger SF, Jacques PF, Furie B. The prevalence of vitamin K deficiency in chronic gastrointestinal disorders. *Am J Clin Nutr* 1985;41:639-643.
10. Donnellan CF, Yann LH, Lal S. Nutritional management of Crohn's disease. *Therap Adv Gastroenterol* 2013;6:231-242.