

삼염색체(Triple X) 증후군에 동반된 전신피부경화증 1예

동아대학교 의과대학 내과학교실

이 상 엽

= Abstract =

A Case of Systemic Scleroderma in Triple X Syndrome

Sang Yeob Lee

Department of Internal Medicine, College of Medicine, Dong-A University, Busan, Korea

Systemic scleroderma is a collagen-vascular disease of unknown etiology. Although the pathogenesis is poorly understood, disease progression involves the vasculature, the immune system and extracellular matrix deposition. systemic scleroderma occurs 3~8 times more frequently in women than men and pathogenesis of systemic scleroderma may be related to female X chromosome. but the role of X chromosome in autoimmunity has not been illustrated yet. Most recently reports, the disturbances in X chromosome and inactivation of X chromosome may be the cause of autoimmunity in abnormal sex chromosome syndrome. Also autoimmune diseases such as systemic scleroderma is increased in Turner's syndrome. the author had experienced a woman with systemic scleroderma who had been diagnosed to triple X syndrome due to infertility in the past. which was very rare case and not reported yet. So the author report a case of systemic scleroderma with triple X syndrome with literature review.

Key Words: Systemic scleroderma, Triple X syndrome

서론

전신피부경화증은 피부와 장기에 콜라겐 침착과

미세혈관의 변화 그리고 세포의 면역학적 이상 등을 특징으로 하는 질환으로 원인에 대한 보고들은 많지만, 아직 뚜렷한 원인 규명은 되지 않은 상태이다. 하지만, 대체로 내부적인 유전적 감수성을 가진 속

< 접수일 : 2008년 7월 16일, 심사통과일 : 2008년 9월 3일 >

※통신저자 : 이 상 엽

부산시 서구 동대신동 3가 1번지

동아대학교 의과대학 류마티스내과

Tel : 051) 240-5027, Fax : 051) 245-2954, E-mail : harrison1007@hanmail.net

주에 여러 가지 외부 인자가 복합적으로 작용하여 질환을 유발시킨다고 알려져 있다. 이 중에서 숙주의 감수성을 증가시켜 전신피부경화증을 유발시킬 수 있는 내부적 원인으로 여성 호르몬과 X성염색체가 관련이 있으며, 이로 인하여 전신피부경화증은 여성의 유병률이 남성보다 높다는 문헌들이 있다 (1,2). 또한 원발성 췌관 간경화증이나 자가면역 갑상선 질환과 같은 자가면역 질환을 가진 환자들 중 일부에서 비정상적인 X성염색체를 가지는 빈도가 높다는 보고도 있다 (1,2). 이에 저자는 자연 유산과 불임으로 염색체 검사에서 우연히 삼염색체 증후군(triple X syndrome)으로 진단받은 환자에서 최근 발생한 양손의 관절통과 손의 피부경화를 주소로 내원하여 전신피부경화증으로 진단한 1예를 경험하였기에 문헌 고찰과 함께 보고하는 바이다.

증 례

환 자: 37세, 여자

주 소: 2개월 전부터 양손의 손허리 손가락 관절(metacarpophalangeal joint)의 관절통, 양손 끝이 저리고 차가워지는 증상과 양손과 양팔의 피부가 딱딱해짐을 호소하였다.

현병력: 내원 3개월 전부터 피로감을 많이 느끼고, 양손이 저리며 추운 곳에 노출되면 양 손의 끝이 하얗게 변하는 증상이 발생하였지만, 대수롭지 않게 생각하고 지냈다. 최근 양 손의 관절통과 손등이 붓는 증상으로 집 근처 의원에서 대증적인 치료를 시행하였으나, 증상의 호전 없었고, 오히려 양손, 양팔, 목과 등의 피부에 색소화와 피부가 딱딱해지는 증상이 있어 본원으로 전원되었다.

과거력: 15년 전에 2번의 자연유산과 불임으로 산부인과 검사에서 삼염색체 증후군으로 진단 받았으나 특별한 불임 치료 없이 자연적으로 임신이 되어 13세의 아들 1명을 두고 있으며, 아들은 신체적 및 정신적으로 정상이었다.

사회력: 흡연 및 음주는 하지 않았다.

가족력: 오빠 1명과 여동생 2명으로 모두 자녀를 가지고 있으며, 특이 사항 없었다.

직업력: 가정 주부였다.

신체 검사: 내원 시 키는 160 cm 체중은 47 kg였고, 혈압은 110/60 mmHg, 체온 및 호흡수 등은 정상



Fig. 1. The figure shows salt and pepper pigmentation on the neck skin.

이었다. 전신 외관에서 특별한 소견은 관찰되지 않았으며, 인지 능력 및 지능은 정상이었고, 흉부 청진에서 왼쪽 폐 하부에 폐포음이 약하게 들렸으며, 심음은 정상이었다. 복부 진찰에서는 특이 소견은 없었다. 촉진 시 양 손끝이 차갑고, 수지 오목 흉터가 관찰되었으며, 양손과 양팔에 피부경화 소견이 관찰되었다. 환자는 양손의 손허리 손가락 관절(metacarpophalangeal joint)의 통증을 호소하였으며, 촉진 시 관절통은 있었으나, 열감 및 발적 소견은 관찰되지 않았다. 환자의 양 손, 양 팔, 목과 등 부분에 소금과 후추를 뿌린 듯한 모습(salt and pepper appearance)이 관찰되었다(그림 1). modified Rodnan skin score는 10점이었다.

검사실 소견: 일반혈액검사에서 백혈구는 $10,580/\text{mm}^3$, 혈색소는 14.3 g/dL, 혈소판은 $253,000/\text{mm}^3$ 이었고, 혈청 생화학검사에서 AST 20 IU/L, ALT 27 IU/L, 혈중 요소질소 19 mg/dL, 크레아티닌 0.5 mg/dL, 총 단백질 6.9 g/dL, 알부민 3.9 g/dL, 적혈구침강속도 12 mm/hr, C반응단백질 0.01 mg/dL, 혈청 나트륨 140 mEq/dL, 혈청 칼륨 4.4 mEq/dL이었다. 항핵항체검사(1 : 640, speckled type) 양성, 항Ro/La 항체 양성, 항Scl-70 항체 양성 소견을 보였으며, 항 centromere 항체와 항ds DNA 항체는 음성이었고, 항호중구세포질 항체(ANCA)는 음성, 류마티스인자 음성이었다.

방사선학적 검사: 단순 흉부 촬영과 전산화 폐 단층 촬영에서 양쪽 폐하에 간질성 폐렴의 소견(nonspecific interstitial pneumonia)이 관찰되었다.

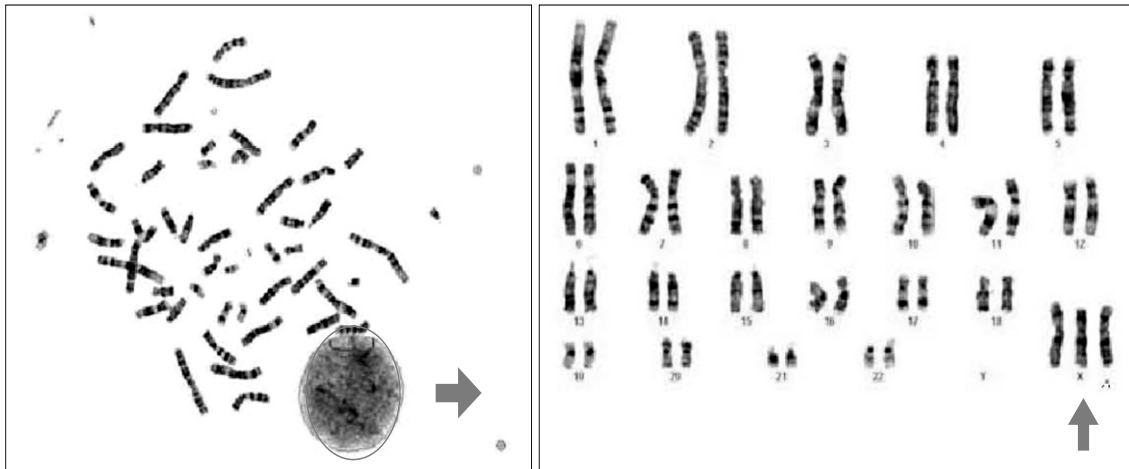


Fig. 2. Blood karyotyping study shows 47 XXX and confirms the diagnosis of Triple X syndrome.

폐기능 검사: 폐기능 검사에서 제한성 환기장애의 소견(FVC : 52%, FEV1 : 62%, FEV1/FVC : 94%, FEF 25~75% : 99%)과 중등도의 폐확산능 장애(DLco: 60%)의 소견을 보였다.

내시경 및 식도 내압검사: 하부 식도 괄약근에서 수축 능력의 감소와 하부 식도에서 연동 운동의 감소 소견을 보였다.

염색체 검사: 혈액에서 시행한 염색체 검사에서 47 XXX로 삼염색체 증후군에 합당한 소견을 보였다 (그림 2).

치료 및 경과: 환자는 전신피부경화증으로 진단 후 피부경화와 간질성 폐렴에 대한 치료로 저용량의 스테로이드와 1년간 한 달에 한 번 사이클로포스파마이드 충격 요법을 시행하였고, 치료하는 기간 동안에 특별한 부작용은 관찰되지 않았다. 환자는 면역억제 치료 후 양손의 관절통, 목과 등의 피부 색소 침착, 피부경화증의 소견은 호전을 보였으며, 경과를 외래에서 관찰 중이다.

고 찰

전신피부경화증은 다기관 질환으로 소혈관의 기능적 및 구조적 이상, 피부와 내부 장기의 섬유화, 면역체계의 활성화 그리고 자가면역성을 특징으로 하는 질환으로 산발적으로 발생하지만 정확한 원인에 대해선 잘 알려져 있지 않으며, 외부적, 내부적 여러

가지 요인들이 상호 작용하여 전신피부경화증을 유발하는 것으로 알려져 있다 (2,3). 이 중에서 질환의 이환율에 영향을 주는 내부적 숙주요인으로서는 나이, 성별, 유전적 배경 등이 있다고 알려져 있으며, 특히 여성에서 남성보다 감수성이 높아 이환율이 남성보다 8~10배 정도로 높다 (4). 여성에서 남성보다 이환율이 높은 이유는 내부적인 요인 중 하나인 여성 호르몬이 원인으로 작용할 수 있다는 것이다 (1).

보고에 의하면 비정상적으로 불균형적인 여성 호르몬의 영향으로 인하여 T세포와 B세포들의 면역 이상이 초래되고, 이로 인하여 조직의 과도한 콜라겐 형성과 섬유화, 소혈관 혈관병증이 유발되어 전신피부경화증이 발생된다. 이렇게 비정상적인 여성 호르몬의 작용은 X성염색체와 연관성이 있다 (5,6).

X성염색체는 성을 결정하는데 주된 역할을 하는 Y염색체와는 달리 일반 상염색체처럼 5% 정도의 인간의 유전정보를 담고 있으며, 이 유전정보 중에는 면역 조절이나 성 호르몬 조절에 관여하는 유전정보를 포함하고 있다 (7). 이런 특징으로 인하여 여성에서는 X성염색체가 2개이지만 1개는 기능을 하지 않는 비활성화된 상태로 된다고 알려져 있으며, 이 과정은 발생 초기에 이루어진다고 한다 (7,8). X 성염색체가 비활성화되는 이유는 아직 정확하게 밝혀져 있지는 않지만, 유전정보를 남녀 성별에 구분없이 동일하게 분배하기 위한 보상 기전이라는 가설이 있으며 (8,9), 이런 X성염색체의 비활성화 과정에는 후

생유전학(epigenetics)의 원리가 작용한다 (9). 이러한 과정을 통해 이루어진 X성염색체의 무작위적인 비활성화는 자가면역 관용을 형성하여 자가면역 질환을 발생시킨다 (8).

Selmi 등에 의하면 정상인과 비교할 때 전신피부경화증과 같은 자가면역 질환을 가지는 환자의 말초 혈액에서 비활성화된 X성염색체들을 가지는 T나 B 림프구 세포들이 많이 관찰되는데 (8), 이는 이 세포들이 면역 관용에 의해 흉선에서 제거되지 않기 때문이라고 한다 (8,10,11).

비정상적인 성 염색체를 가지고 있는 환자에서 자가면역 질환의 빈도가 증가한다고 하며, 터너 증후군 같은 X성염색체가 1개인 환자에서 전신피부경화증의 빈도가 증가된다는 보고들이 있다 (8,11,12), 터너 증후군 환자들에서 자가면역 질환이 발생하는 병인으로는 X성염색체의 불안정성으로 인해 터너 증후군 환자의 T 혹은 B 림프구에서 비활성화된 X 성염색체의 발현이 증가하여 유발된다고 한다 (8). 또 XXY 성염색체를 가지는 클라인펠터 증후군 환자에서는 비정상적인 2개의 X성염색체로 인해 자가면역 질환의 빈도가 증가할 수 있다고 한다 (13).

자가면역 질환의 발생과 Y성염색체의 관계는 정확히 알려진 것은 없으나, Y성염색체가자가면역 질환의 발생을 억제한다는 보고가 있다 (8).

본 증례는 XXX 성염색체를 가진 여성에서 전신피부경화증이 발생한 예로 현재까지 XXX 성염색체를 가진 여성에서 전신피부경화증 등 다른 자가면역 질환이 동시에 발생했다는 문헌은 보고된 적이 없다. 두 질환이 우연히 동시에 발생할 수도 있지만, 여러 가지 문헌을 참조로 보면, XXX 성염색체를 가진 여성은 성 염색체가 정상 여성에 비해 1개가 많아서, 성염색체의 불안정성이 증가되고, 과도한 면역반응과 여성 호르몬의 불균형을 유발하여 환자에서 전신피부경화증을 발생시킬 것으로 생각한다. 그러나 저자는 본 증례의 환자에서 여성 호르몬을 측정하지 못한 것이 제한점으로 생각한다.

삼염색체 증후군 환자들은 단일한 형태의 XXX 보다는 모자이크 형태로 존재하는 경우가 많고, 대부분 정상적인 지능을 가진다고 한다. 외관 상 75%의 환자에서 키가 정상 여자보다 크고, 일부에서 불임이지만 대부분은 임신이 가능한 것으로 알려져 있

다. 그러나 출생아에서 염색체 이상의 빈도가 정상인보다 높다고 한다 (14). 본 증례의 환자는 신체적으로 정상 여성이었고, 정상적인 임신을 하였으며, 출생한 아들에 대해선 염색체 조사를 시행하지 못했지만, 외관상으로는 정상 소견을 보였다.

자가면역 질환의 정확한 원인은 밝혀지지 않고, 다양한 인자에 의해 발생할 것이라는 여러 가지 가설이 있지만, 단일한 인자보다는 복합적인 인자가 작용하여 발생하는 것으로 생각되어진다. 본 증례의 삼염색체 증후군 환자에서도 많은 외부적 및 내부적 원인이 복합적으로 작용하여 발생한 것으로 생각되며, 그 중 내부적 원인으로 생각되는 요인들 중의 하나가 비정상적인 X성염색체로 인해 여성호르몬의 불균형과 면역반응의 이상을 초래하여 전신피부경화증을 발생시키는데 기여하였을 것으로 생각한다. 따라서 향후 여성에서 유병률이 높은 자가면역 질환에서 X성염색체와 병인간의 관계에 대한 많은 추가적인 유전자적 연구가 필요하리라 사료된다.

요 약

저자는 삼염색체 증후군에서 자가면역 질환인 전신피부경화증이 동반된 1예를 경험하였기에 문헌 고찰과 함께 보고하는 바이다.

참고문헌

- 1) Whitacre CC. Sex differences in autoimmune disease. *Nat Immunol* 2001;2:777-80.
- 2) Derk CH, Jimenez SA. Systemic sclerosis: current views of its pathogenesis. *Autoimmun Rev* 2003;2: 181-91.
- 3) Ruddy S, Harris ED, Sledge CB, Seibold JR. Mixed connective tissue disease, scleroderma, and inflammatory disease. *Kelly's textbook of rheumatology*. 7th ed. p. 1279-309, Philadelphia, Saunders, 2005.
- 4) Silman AJ, Hochberg MC. Scleroderma. *Epidemiology of the rheumatic disease*. p. 192-219, Oxford, Oxford University press, 1993.
- 5) Medina KL, Kincade PW. Pregnancy-related steroids are potential negative regulators of B lymphopoiesis. *Proc Natl Acad Sci USA* 1994;91:5382-6.
- 6) Smithson G, Breamer WG, Shultz KL, Christianson

- SW, Shultz LD, Kincade PW, et al. Increased B lymphoiesis in genetically sex steroid-deficient hypogonadal (hpg) mice. *J Exp Med* 1994;180:717-20.
- 7) Brown CJ, Robinson WP. The cause and consequences of random and non-random X chromosome inactivation in humans. *Clin Genet* 2000;58:353-63.
- 8) Selmi C, Invernizzi P, Gershwin ME. The X chromosome and systemic sclerosis. *Curr Opin Rheumatol* 2006;18:601-5.
- 9) Tan SS, Williams EA, Tam PP. X-chromosome inactivation occurs at different times in different tissues of the postimplantation mouse embryo. *Nat Genet* 1993;3:170-4.
- 10) Ozbalkan Z, Baqiskar S, Kiraz S, Akyerli CB, Ozer HT, Yavuz S, et al. Skewed X chromosome inactivation in blood cells of women with scleroderma. *Arthritis Rheum* 2005;52:1564-70.
- 11) Hatakeyama C, Anderson CL, Beever CL, Penaherrera MS, Brown CJ, Robinson WP, et al. The dynamics of X-inactivation skewing as women age. *Clin Genet* 2004;66:327-32.
- 12) Invernizzi P, Miozzo M, Selmi C, Persani L, Battezzati PM, Zuin M, et al. X Chromosome Monosomy: A common mechanism for autoimmune disease. *J Immunol* 2005;175:575-8.
- 13) Rovenský J. Rheumatic disease and Klinefelter's syndrome. *Autoimmun Rev* 2006;6:33-6.
- 14) Rovet J, Netley C, Bailey J, Keenan M, Stewart D, Intelligence and achievement in children with extra X aneuploidy. *Am J Med Genet* 1995;60:356-63.
-