



## Ehlers-Danlos Syndrome in a Newborn Mistaken for Edwards Syndrome

Sung Keun Kim, MD,  
Jin Wan An, MD,  
Seung Hyun Lee, MD,  
Yeon Kyun Oh, MD

Department of Pediatrics,  
Wonkwang University School of  
Medicine, Iksan, Korea

The Ehlers-Danlos syndrome (EDS) is an inherited connective tissue disorder with special characteristics such as joint hypermobility, tissue fragility and skin abnormalities. The recently classification divide six subtypes. Dermatosparaxis types of these are recessively inherited connective tissue disorders and caused by a deficient function of procollagen I N-proteinase (ADAMTS2). In this report, craniofacial features were found such as micrognathia, narrow forehead covered with dense hair, broad nasal root and narrow upper lip. Clenched fists and rocker bottom feet were found which are typically shown at patients of Edwards syndrome. We report a first case of a newborn with EDS of Dermatosparaxis type confirmed by microarray test in Korea.

**Key Words:** Ehlers-Danlos syndrome, Edwards syndrome, ADAMTS2

### 서론

엘러스-단로스 증후군(Ehlers-Danlos syndrome, EDS)은 임상적 그리고 유전학적으로 관절의 과운동성, 조직의 취약성과 피부 이상 등을 특징으로 하는 결합조직 이상 질환으로 이 환율은 약 5천 명당 1명이다.<sup>1</sup> 이 중 전형적이며 과운동성 형태(EDS I-III형)가 90%를 차지하고, 혈관 형태(EDS IV형)는 약 5% 정도이며 다른 아형들은 매우 드물다.<sup>2</sup> 상염색체 우성으로 유전되며 매우 드문 EDS 관절이완 형태(arthrocalasia type)는 VIIA와 VIIB로 분류되었고,<sup>3</sup> 피부의 늘어짐과 심각한 취약성을 특징으로 하는 EDS 피부파열증 형태(dermatosparaxis type)는 VIIC로 알려져 왔다.<sup>4</sup> 최근에 여러 가지 새로운 EDS 변이들의 분자적 기초가 확립되었다. 이러한 연구들은 EDS 표현형 결정에 콜라겐(collagen)뿐만 아니라 다른 세포 외 기질(extracellular matrix) 연관 분자들의 발현을 보여주었고 이러한 연구를 토대로 기존의 villefranche 분류를 개선하였다.<sup>5</sup> 이에 저자들은 출생시 특징적인 손의 기형(clenched fists) 및 흔들의자 바닥발(rocker bottom feet)과 같은 임상 증상으로 Edwards 증후군을 의심하였던 환자에 대한 추가적 검사에서 발견된 피부파열증형의 EDS 증후군 1예를 경험하였기에 참고문헌과 함께 보고하고자 한다.

### 증례

본 환자는 41세 산모(산과력 1-0-2-1)가 양수과다증으로 원광대학교병원 산부인과에서 외래 추적관찰하던 중 진통이 발생하여 병동 입원 후 양수감압술을 시행하였으나 호전이 없어 임신 나이 35주 5일에 제왕절개로 출생하였다. 자연임신이었으며 임신 중 당뇨, 고혈압 등은 없었다. 출생 당시 1분, 5분 Apgar score는 각각 3, 5점으로 심박동수는 분당 100회 이상이었으나 자극에 반응이 없고 전신에 청색증을 보여 분만실에서 양압환기 및 기관 삽관을 시행하였다. 신생아중환자실 입원 후 신생아의 신체를 측정한 결과 신장 47 cm (50-75백분위수), 출생 체중 2.87 kg (75-90백분위수), 두위 36 cm (90백분위수 이상)였다. 두개안면 특징으로 소하악증, 많은 머리카락으로 덮인 좁은 이마, 넓은 비근(broad nasal root) 그리고

**Received:** 1 November 2016

**Revised:** 15 February 2017

**Accepted:** 3 September 2017

#### Correspondence to

Seung Hyun Lee, MD  
Department of Pediatrics,  
Wonkwang University School of  
Medicine, 895 Muwang-ro, Iksan  
54538, Korea

**Tel:** +82-63-859-1510

**Fax:** +82-63-853-3670

**E-mail:** [courteouslee@gmail.com](mailto:courteouslee@gmail.com)

Copyright© 2017 by The Korean Society  
of Perinatology

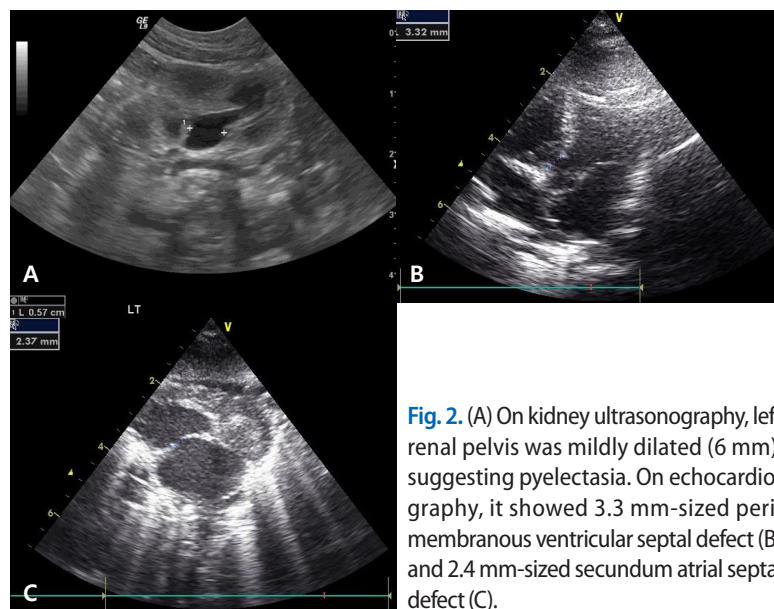
This is an Open Access article distributed under the terms of the Creative Commons Attribution Non-Commercial License (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc/4.0/>), which permits unrestricted non-commercial use, distribution, and reproduction in any medium, provided that the original work is properly cited.

얇은 윗입술이 관찰되었지만 배꼽 탈장은 보이지 않았다. 집게 손가락이 가운데 손가락 위에, 새끼 손가락이 넷째 손가락 위에 덮인 손 모양과 흔들의자 바닥발 등의 Edwards 증후군에 특징적인 모습이 관찰되었다(Fig. 1). 입원 당시 동맥혈 가스분석에서 pH 7.229, 산소 분압 55.7 mmHg, 이산화탄소 분압 51.4 mmHg, base excess -6.6 mmol/L,  $\text{HCO}_3^-$  21.0 mmol/L, 백혈구 수  $49,530/\text{mm}^3$ , 혈색소 16.5 g/dL, 헤마토크리트 47.4%, 혈소판 수  $383,000/\text{mm}^3$ , AST/ALT 44/12 IU/L, blood urea nitrogen/Creatinine 6.8/0.68 mg/dL 소견을 보였다. 체온  $36.0^\circ\text{C}$ , 맥박수 140회/분이었으나 호흡이 얇고 불규칙하여 곧바로 기계적

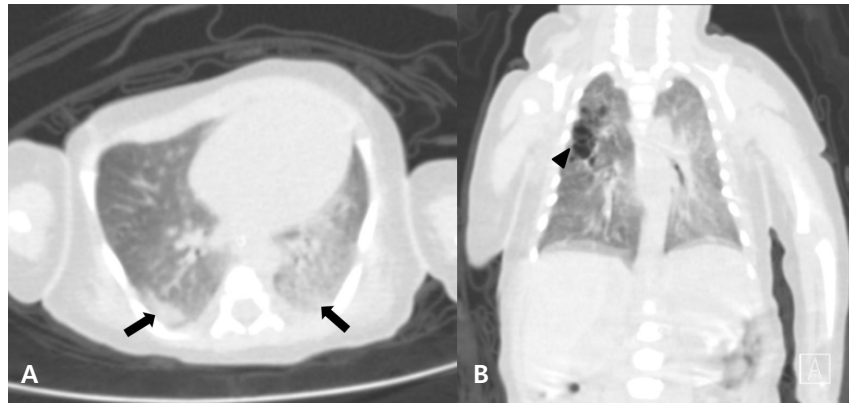
환기요법을 실시하였고 흡입산소농도 21%에서도 산소포화도 90% 이상을 유지하였다. Edwards 증후군에 대한 추가 검사를 위해 시행한 심장 초음파검사서 막양부 심실 중격 결손과 심방 중격 결손을 보였고, 신장 초음파검사서 좌측 신우 확장이 의심되는 소견이 보였다(Fig. 2). 입원 6일째 기관내 튜브를 발관 후 고유량 환기요법을 시행하였고, 양수과다증의 과거력과 신생아 중환자실 입원 후 기계 환기 치료를 시행하는 동안 구강내 분비물이 많아 기관식도루 등의 선천성 기형을 확인하기 위해 시행한 흉부 컴퓨터단층촬영에서 선천성 폐기종과 폐렴을 확인하였다(Fig. 3). 입원 11일에 고유량 환기요법에서 비관(nasal prong)으



**Fig. 1.** (A) Patient had a generalized edema with hypotonia state and orofacial features included short forehead with hypertrichosis, flat supraorbital ridges, a broad nasal root, wide nares, a smooth philtrum, and micrognathia. (B) Both hands were clenched into fists with his index finger overlapping his other fingers. (C) Both feet showed a form of rocker bottom.



**Fig. 2.** (A) On kidney ultrasonography, left renal pelvis was mildly dilated (6 mm), suggesting pyelectasia. On echocardiography, it showed 3.3 mm-sized perimembranous ventricular septal defect (B) and 2.4 mm-sized secundum atrial septal defect (C).



**Fig. 3.** On enhanced chest computed tomogram image of the patient on 6th day after birth, it showed pneumonia and congenital emphysema. (A) In transverse view, it showed an air space consolidation and a ground glass opacity in dependent portion of both lower lobes (black arrows). (B) In coronal view, it showed a multiseptated wall cystic emphysematous lesion in posterior segment of right upper lobe (black arrowhead).

로 교체하였고, 입원 15일경에 시행한 뇌 자기공명영상(magnetic resonance imaging)에서는 정상 소견을 보였다. 입원 당시 시행한 선천성 대사이상검사에서 정상이었다. 말초혈액으로 시행한 염색체검사에서 정상 소견을 보여 다음 단계로 염색체 미세 구조 이상을 확인하기 위해 affymetrix cytoscan 750K (Affymetrix, Santa Clara, CA, USA)를 이용한 유전자 미세배열검사(microarray comparative genomic hybridization)를 시행하였고 염색체 5q35.3 부위에 약 225 Kb의 gain을 보였다(Fig. 4). 이에 Ehlers-Danlos 증후군 피부과열증 형태로 진단하였다. 추후에 시행한 환자 부모의 유전자검사는 모두 정상 소견을 보였고, 가계도상에서 비슷한 질환을 겪은 환자 또한 없었다. 전신적으로 부종이 있는 것 같은 피부가 관찰되었고 근육긴장도는 상당히 감소되어 있었으나 고관절을 포함한 기타 관절의 과운동성 및 탈구 소견 등은 보이지 않았다. 입원 25일경까지 지속적으로 비관을 통한 산소치료를 유지하였으나 간헐적으로 무호흡, 산소포화도 저하 및 정맥혈 가스분석에서 이산화탄소 분압 상승 소견이 나타나 비강내 지속적 양압환기 및 고유량 환기요법을 적용하였다. 호흡에 대한 보조적 치료로 측와위 혹은 복와위로 자세를 유지하였고 산소치료 중단 후 2-3일간 무호흡 증세가 없어 퇴원하였다. 하지만 퇴원 2일 후 다시 무호흡 증세가 지속되어 다시 본원 소아청소년과 병동에 입원치료하였고, 기관지 절개술 및 추가 검사를 위해 상급 병원으로 전원하였다. 기관지 절개술 시행 후에도 호흡기 관련 증상 호전 및 악화로 인해 잦은 외래 추적관찰 및 입원치료가 반복되고 있다.



**Fig. 4.** Cytogenetic microarray reveals chromosome 5q35.3 gain.

## 고찰

결체조직 이상 질환으로서 EDS는 타입에 따라 혈관, 골격, 위장관, 치아, 뇌, 생식 비뇨기와 기타 장기에 발현하여 피부 신장성(extensibility), 조직의 취약성(fragility)과 관절의 과운동성 등을 특징으로 한다.<sup>1</sup> 이렇듯 다양한 임상 증상으로 인해 11가지 이상으로 나뉘어 있던 기존 EDS 분류가 90년대 중반에 임상적 형태와 분자 유전학적 연구에 기초하여 6가지로 구분되었다. 이를 살펴보면 고전형(classical type), 과운동형(hypermobility type), 혈관형(vascular type), 척추만곡증형(kyphoscoliosis type), 관절이완증형(arthrochalasia type) 그리고 피부과열증형(dermatosparaxis type)으로 나뉘고 명확하지 않은 형태를 7번째로 기술하였다(Table 1).<sup>6</sup> 이 중에서 프로콜라겐(procollagen) I, II 그리고 III형에 존재하며 프로콜라겐의 N-말단 펩타이드(N-



**Table 1.** Classification of EDS<sup>6</sup>

New	Former	OMIM	Inheritance
Classical type	Gravis (EDS type I)	130000	AD
	Mitis (EDS type II)	130010	AD
Hypermobility type	Hypermobility (EDS type III)	AD	AD
Vascular type	Arterial-ecchymotic (EDS type IV)	130020	AR
Kyphoscoliosis type	Ocular-Scoliotic (EDS type VI)	130050	AD
Arthrochalasia type	Arthrochalasia multiplex congenital (EDS type VIIA and VIIB)	225400 (229200)	AR
Dermatosparaxis type	Human dermatosparaxis (EDS type VIIC)	130060	XR
Other forms	X-linked EDS (EDS type V)	225410	-
	Periodontitis type (EDS type VIII)	305200	AD
	Fibronectin-deficient EDS (EDS type X)	130080	?
	Familial hypermobility syndrome (EDS type XI)	225310	AD
	Progeroid EDS	147900	?
	Unspecified forms	130070	-

Abbreviations: EDS, Ehlers-Danlos syndrome; OMIM, online mendelian inheritance in man; AD, autosomal dominant; AR, autosomal recessive; XR, X-linked recessive.

terminal propeptide)를 자르는 효소인 procollagen I N-proteinase (*ADAMTS2*)의 활성 부족으로 발생하는 피부파열증형은 열성 유전하는 결합조직 질환이다.<sup>7,8</sup> 유전학적 원인은 *ADAMTS2*의 이중 대립형질 돌연변이(biallelic mutation)에 의한 것이라 밝혀졌고<sup>9</sup> 현재 임상적 다양성은 넌센스 돌연변이(nonsense mutation)보다 미스센스 돌연변이(missense mutation)에 의한 것이라 보여진다.<sup>8,10</sup> 특히 I형 콜라겐은 결합조직에서 주요한 단백질로 두개 및 안면의 골격(craniofacial skeleton), 점막, 치아 그리고 측두하악관절(temporomandibular joints) 등을 포함한 악안면 구조들(orofacial structures)에 영향을 주며<sup>11</sup> 영구치의 발육부전, 왜소치(microdontia), 치아변색, 치수소실(tooth pulp obliteration) 및 치아뿌리 형성장애가 나타나기도 한다.<sup>8</sup> 일반적인 임상 증상으로는 조기양막파수, 극도의 피부 취약성과 유연성, 큰 천문(fonanel), 특징적인 얼굴, 부은 눈꺼풀, 파란 공막(blue sclerae), 소약증, 배꼽 탈장, 단지증 그리고 쉽게 멍이 들거나 저신장을 특징으로 한다.<sup>12</sup> 본 증례에서도 Edwards 증후군을 의심하게 만든 손가락 기형, 피부의 늘어짐과 더불어 전신에 부종이 있는 것 같은 상태 등이 자명하게 보였으며 신생아 시기여서 치아발육 이상 등은 관찰되지 않았다.

피부파열증형은 다른 형태의 EDS와 구별되는 차이점이 있다. 고전형에서는 벨벳 직물(velvety texture)과 같이 아주 부드럽고 위축성(atrophic) 흉터 형성처럼 매우 취약한 피부를 보이며, 손으로 잡아당겼을 때 매우 잘 늘어나지만 피부파열증형에서는 느슨하고 처지는 피부 양상을 보인다. 이형성의 얼굴 구조, 파란 공막, 저신장 등의 특징들은 이 두 형태를 임상적으로 구분하는데 도움을 준다. 척추만곡증형 역시 상염색체 열성 유전을 하지만 공막의 취약성, 연약한 피부, 마판 증후군(Marfan syn-

drome) 같은 체형에 의해 구분될 수 있고,<sup>8</sup> 관절이완증형은 선천적인 고관절 탈구, 심각한 관절의 과운동성, 반복되는 관절 탈구를 특징으로 가지고 있다.<sup>6,8</sup> 전자현미경검사서 특징적인 상형문자 모양의 콜라겐 섬유를 확인함으로써 단기간에 피부파열증형을 구별하게 해주지만,<sup>8,12</sup> 본 증례의 환자처럼 특징적인 피부병변이 나타나지 않은 신생아에게는 검체 채취 부위를 찾기 힘든 경우도 있다. 많은 피부파열증형 환자에서 나타나는 또다른 특징으로 쉽게 멍드는 경향을 들 수 있다. 잘 보호된 신체 부위에서조차 사소한 외상 후에 큰 혈종(hematoma)들이 발생하는데 이러한 경향은 EDS 혈관형에서도 나타나는 일반적인 특징이다. 이 형태를 구분하는 방법은 유전자검사를 통해 *COL3A1* 유전자의 상염색체 우성의 유전에 의해 생기는 혈관형을 확인해야 한다. 주의하여야 할 것은 EDS의 아형에 대한 검사 결과를 얻기 전까지 혈관조영술이나 카테터(catheter) 삽입과 같은 침습적인 검사를 피해야 하는데,<sup>8</sup> 본 환자의 경우 출생시 체중 2.87 kg으로 초기 수유량이 원활하여 중심 정맥 카테터 삽입 등의 침습적 시술이 필요치 않았다.

일반적으로 EDS는 쉽게 알아볼 수 없고 상태를 인지하지 못한다. EDS의 관절이완증형의 경우 Larsen 증후군, 가성 이영양성 형성이상(pseudodiastrophic dysplasia), Desbuquois dysplasia와 그 밖의 다관절 탈구, 관절 만곡증(arthrogyriposis) 증후군 및 신경근 이상 질환 같은 기타 골격계 이형성 질환들과 신생아기 표현형이 겹치면서 진단은 더 복잡해지며<sup>1</sup> 심장판막 질환에 대한 증례도 있다.<sup>13</sup> 더불어 여러 종류의 EDS의 분자적이거나 생화학적인 연구는 상당히 진전되었음에도 불구하고, 임상적으로 어느 정도 확립이 되었으나 원인이 불분명한 몇 개의 형태들이 7번째 분류로 존재한다. 예를 들면 관절 과운동성, 쉽

**Table 2.** Summary of Ehlers-Danlos Syndrome Cases Reported in Korea under 20-Year Old Age15

Study	Sex	Age (years)	Type	Past history & major complication
Park et al. (1970)*	F	1	Arthrochalasia (VII)	Skin hyper extensibility
	F	8	Arthrochalasia (VII)	Joint hypermobility
				Congenital hip dislocation
Lee et al. (1980)*	F	3	Unknown	Velvety skin, Skin hyperextensibility
Lee et al. (1985)*	M	5	Hypermobility (III)	Hypermobility of the joints, asymmetry of the thorax
	F	3	Hypermobility (III)	Waddling gait
Kim et al. (1994)*	F	5	Kyphoscoliosis (VI)	Oscillopsia, corneal opacity, blue sclera
Ha et al. (2000)*	M	19	Classical (II)	Soft & velvety skin with marked hyperextensibility and hypermobile finger joint
Lee et al. (2006)*	M	19	Classical (II)	Hyperextensibility of skin at the forearm, Hyperpigmented atrophic scars
Kim et al. (2010) <sup>16</sup>	M	18	Vascular (IV)	Tingling sensation in the neck and left shoulder, left upper extremity weakness
				C4/5 radiculopathy
				Fusiform aneurysm
Im et al. (2010) <sup>17</sup>	F	15	Kyphoscoliosis (VI)	Congenital scoliosis
Kim et al. (2011) <sup>18</sup>	M	6	Classical (II)	Hyperextensible skin, Cutis laxa
	M	18	Classical (II)	Hyperextensible skin, Cutis laxa
Yoon et al. (2014) <sup>19</sup>	M	16	Vascular (IV)	Spontaneous colon perforation Rt. Thigh hematoma

Abbreviations: F, female; M, male.

\*These journals quoted from reference 15.

게 멍들, 분명한 염증 없이 일찍 치주결손(periodontal loss)이 오는 것으로 특징지어지는 경우는 EDS VIII형으로 정의되었다.<sup>14</sup>

본 환자에서도 단순히 피부과열형 증상에 국한되지 않고 심방 혹은 심실 중격 결손과 더불어 신우 확장 및 빈번한 호흡곤란 등이 혼재되어 있어 특정 EDS 유형을 단정하기는 어려웠다. 질환의 특성상 염색체검사와 더불어 다양한 분자 유전학적 접근을 포함하는 과정에서 확진에 이르기 쉽지 않고 치료방법도 없다. 관절의 과운동성을 신생아 초기에 구분해내는 것은 쉬운 일이 아니다. 다만 명확히 구분되지 않는 기형이나 전반적인 피부 및 근육 긴장도 감소가 있으면서 특별한 이유 없이 호흡기치료에서 이탈하지 못하는 상황이 반복되는 경우 평가 단계에서 EDS를 고려해 보는 것이 도움이 될 것이다.

기존의 피부과열증형의 보고를 살펴보면 골성장은 심한 지연부터 정상에 이르기까지 다양하지만, 일반적으로 출혈성 경향에 따른 광범위한 멍이 들거나 치수소실 등의 치과적 문제들이 가장 흔하게 나타나고 경미한 관절 과운동성, 약한 피부, 청색 공막 등을 보였다.<sup>10</sup> 국내에서 보고된 EDS 환자군을 살펴보면 피부 과신전으로 생후 1세에 진단된 예가 있다(Table 2).<sup>15</sup> 피부 과신전이나 광범위한 출혈 경향이 두드러지게 나타나기 전에 조기 진단이 이루어 진다면 출생 초기에 적합한 중재를 유도하여 환자 치료에 도움이 될 것으로 사료된다.

## Acknowledgements

본 논문은 2016년도 원광대학교 교내지원에 의해 연구되었으며, 본 연구 제안서는 원광대학교병원 기관윤리위원(IRB)에서 승인되었다.

## References

- 1) Klaassens M, Reinstein E, Hilhorst-Hofstee Y, Schrandt JJ, Malfait F, Staal H, et al. Ehlers-Danlos arthrochalasia type (VIIA-B)--expanding the phenotype: from prenatal life through adulthood. *Clin Genet* 2012;82:121-30.
- 2) Yen JL, Lin SP, Chen MR, Niu DM. Clinical features of Ehlers-Danlos syndrome. *J Formos Med Assoc* 2006;105:475-80.
- 3) Giunta C, Superti-Furga A, Spranger S, Cole WG, Steinmann B. Ehlers-Danlos syndrome type VII: clinical features and molecular defects. *J Bone Joint Surg Am* 1999;81:225-38.
- 4) Byers PH, Duvic M, Atkinson M, Robinow M, Smith LT, Krane SM, et al. Ehlers-Danlos syndrome type VIIA and VIIB result from splice-junction mutations or genomic deletions that involve exon 6 in the COL1A1 and COL1A2 genes of type I collagen. *Am J Med Genet* 1997;72:94-105.
- 5) De Paepe A, Malfait F. The Ehlers-Danlos syndrome, a disorder with many faces. *Clin Genet* 2012;82:1-11.
- 6) Beighton P, De Paepe A, Steinmann B, Tsipouras P, Wenstrup RJ. Ehlers-Danlos syndromes: revised nosology, Villefranche, 1997. Ehlers-Danlos

- National Foundation (USA) and Ehlers-Danlos Support Group (UK). *Am J Med Genet* 1998;77:31-7.
- 7) Wang WM, Lee S, Steiglitiz BM, Scott IC, Lebares CC, Allen ML, et al. Transforming growth factor-beta induces secretion of activated ADAMTS-2. A procollagen III N-proteinase. *J Biol Chem* 2003;278:19549-57.
- 8) Malfait F, De Coster P, Hausser I, van Essen AJ, Franck P, Colige A, et al. The natural history, including orofacial features of three patients with Ehlers-Danlos syndrome, dermatosparaxis type (EDS type VIIC). *Am J Med Genet A* 2004;131:18-28.
- 9) Colige A, Sieron AL, Li SW, Schwarze U, Petty E, Wertelecki W, et al. Human Ehlers-Danlos syndrome type VII C and bovine dermatosparaxis are caused by mutations in the procollagen I N-proteinase gene. *Am J Hum Genet* 1999;65:308-17.
- 10) Colige A, Nuytinck L, Hausser I, van Essen AJ, Thiry M, Herens C, et al. Novel types of mutation responsible for the dermatosparactic type of Ehlers-Danlos syndrome (Type VIIC) and common polymorphisms in the ADAMTS2 gene. *J Invest Dermatol* 2004;123:656-63.
- 11) Gage JP, Shaw RM, Moloney FB. Collagen type in dysfunctional temporomandibular joint disks. *J Prosthet Dent* 1995;74:517-20.
- 12) Fujimoto A, Wilcox WR, Cohn DH. Clinical, morphological, and biochemical phenotype of a new case of Ehlers-Danlos syndrome type VIIC. *Am J Med Genet* 1997;68:25-8.
- 13) Melis D, Cappuccio G, Ginocchio VM, Minopoli G, Valli M, Corradi M, et al. Cardiac valve disease: an unreported feature in Ehlers Danlos syndrome arthrocalasia type? *Ital J Pediatr* 2012;38:65.
- 14) Byers PH, Murray ML. Ehlers-Danlos syndrome: a showcase of conditions that lead to understanding matrix biology. *Matrix Biol* 2014;33:10-5.
- 15) Lee SY, Park SH, Choi HJ, Yun SK, Kim HU, Ihm CW. Type II and classical type Ehlers-Danlos syndrome : report of 3 cases & review of Korean cases. *Korean J Dermatol* 2006;44:834-8.
- 16) Kim HS, Choi CH, Lee TH, Kim SP. Fusiform aneurysm presenting with cervical radiculopathy in Ehlers-Danlos syndrome. *J Korean Neurosurg Soc* 2010;48:528-31.
- 17) Im JS, Lim YH, Park JS, Lee SS, Kim KM. Rupture of abdominal aortic aneurysm after spine surgery in the patient with Ehlers-Danlos syndrome-a case report. *Korean J Anesthesiol* 2010;58:555-9.
- 18) Kim UK, Nam HM, Park K, Park SD. Classic type Ehlers-Danlos syndrome with cutis laxa-like histopathologic findings. *Korean J Dermatol* 2011;49:524-8.
- 19) Yoon YM, Kim DC, Kang MJ. A case of vascular Ehlers-Danlos syndrome with novel mutation c.2931+2dupT in COL3A1 gene. *J Korean Soc Inherit Metab Dis* 2014;14:168-73.