



The Vascular Type Ehlers-Danlos Syndrome Diagnosed after Delivery

Su-Mi Kim, MD,
Yun-Dan Kang, MD

Department of Obstetrics and
Gynecology, Dankook University
College of Medicine, Cheonan, Korea

Vascular Ehlers-Danlos syndrome (vEDS) is a life-threatening autosomal dominant inherited disorder of connective tissue characterized by arterial aneurysm, dissection and rupture, bowel rupture, and rupture of the gravid uterus. vEDS results from mutation of *COL3A1*, which encodes the chains of type III collagen, a major protein in vessel walls and hollow organs. A 32-year-old primigravida had aneurysmal rupture in right posterior popliteal artery 9 days after induced vaginal delivery. The reason of labor induction was preterm premature rupture of membrane. She was diagnosed with vEDS by sequence analysis of *COL3A1* mutation. A multidisciplinary team is required to provide tailored counseling and education about vEDS. Also, a long term follow up is need for individuals with vEDS.

Key Words: *COL3A1*, Ehlers-Danlos syndrome, Type IV, Vascular type, Postpartum, Rupture

서론

엘러스-단로스 증후군(Ehlers-Danlos syndrome, EDS)은 콜라겐을 생성하는 유전자의 변형으로 인해 주로 피부와 관절의 결합조직에 이상이 발생하는 유전성 질환이다.¹ 엘러스-단로스 증후군은 총 13가지 유형으로 분류되는데 그중 제4형인 혈관형은 제3형 콜라겐 유전자(*COL3A1*)의 돌연변이에 의해 발생하며 동맥이나 장이 자발적으로 파열하거나, 임신한 여성의 경우 자궁이 파열되는 심각한 합병증을 일으킬 수 있다. 혈관형 엘러스-단로스 증후군은 드문 질환으로 임신과 관련한 표준화된 치료 지침은 아직까지 없다.

저자들은 만삭 전 조기 양막 파수로 인해 임신 34주 5일에 유도분만을 시행한 후 발생한 우측 근위부 뒤정강동맥의 동맥류 파열을 통해 혈관형 엘러스-단로스 증후군을 진단한 1예를 경험하였기에 문헌고찰과 함께 보고하는 바이다.

증례

환자: 32세 여자

주소: 우측 종아리 통증 및 부종

산과력: 0-0-0-0

월경력: 월경 주기는 불규칙적이었고 월경 양은 보통이었다.

가족력 및 과거력: 2015년 팔목 골절로 수술을 받은 과거력이 있었으며 임신 기간 중 외상의 과거력 등 특이사항은 없었다.

사회력: 음주, 흡연력은 없었다.

현병력: 상기 환자는 발병일 9일 전 임신 34주 5일에 조기 양막 파수가 되어 유도분만을 시행하였다. 척추경막외병용마취하 질식분만을 하였으며 분만 후 특이 합병증 없이 퇴원하였다. 발병일 당일 갑자기 시작된 우측 종아리의 통증 및 부종을 주소로 본원 응급실을 방문하였다.

Received: 1 August 2017

Revised: 29 August 2017

Accepted: 9 September 2017

Correspondence to

Yun-Dan Kang, MD
Department Obstetrics and
Gynecology, Dankook University
College of Medicine, 119 Dandae-ro,
Dongnam-gu, Cheonan 31116,
Korea

Tel: +82-41-550-3792

Fax: +82-41-556-3878

E-mail: yundan76@dankook.ac.kr

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.

이학적 소견 및 검사 소견: 산모는 체중 56 kg, 혈압 108/76 mmHg, 맥박 100회/분, 호흡 20회/분, 체온 36.7°C였고 전신상태는 양호하였다. 응급실 내원시 혈액검사서 백혈구 12,700/mm³, 혈색소 9.7 g/dL, 혈소판 461,000/mm³, C 반응성 단백질 0.74 mg/dL였고, 혈액응고검사, 간기능검사, 신기능검사 등은 모두 정상 소견이었다. B형 간염항원검사와 매독검사는 음성이었고, 혈액형은 Rh (+) B형이었다. 신체 검진상 우측 종아리의 광범위

한 부종이 관찰되었고 열감이 있었으며 투명하고 얇아진 피부 병변이 관찰되었다. 본원 흉부외과로 입원하여 심부혈전정맥증 (deep vein thrombosis) 추정 하에 압박을 이용한 초음파(compression ultrasound)를 시행하였지만 특이 소견이 없어 하지 컴퓨터단층정맥조영술(computed tomographic venography)을 촬영하였다. 그 결과 심부혈전정맥증은 없었으나 우측 근위부 뒤정강동맥(posterior tibial artery)의 동맥류 파열이 의심되

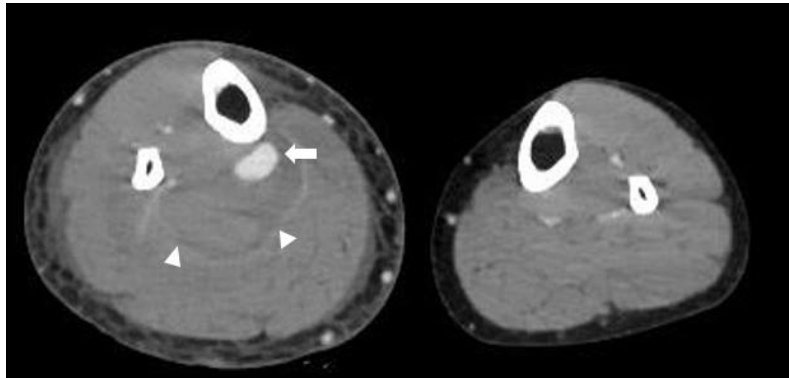


Fig. 1. Computed tomography venography revealed aneurysmal rupture of right posterior tibial artery (arrow) with hematoma formation (arrowheads) without deep vein thrombosis.

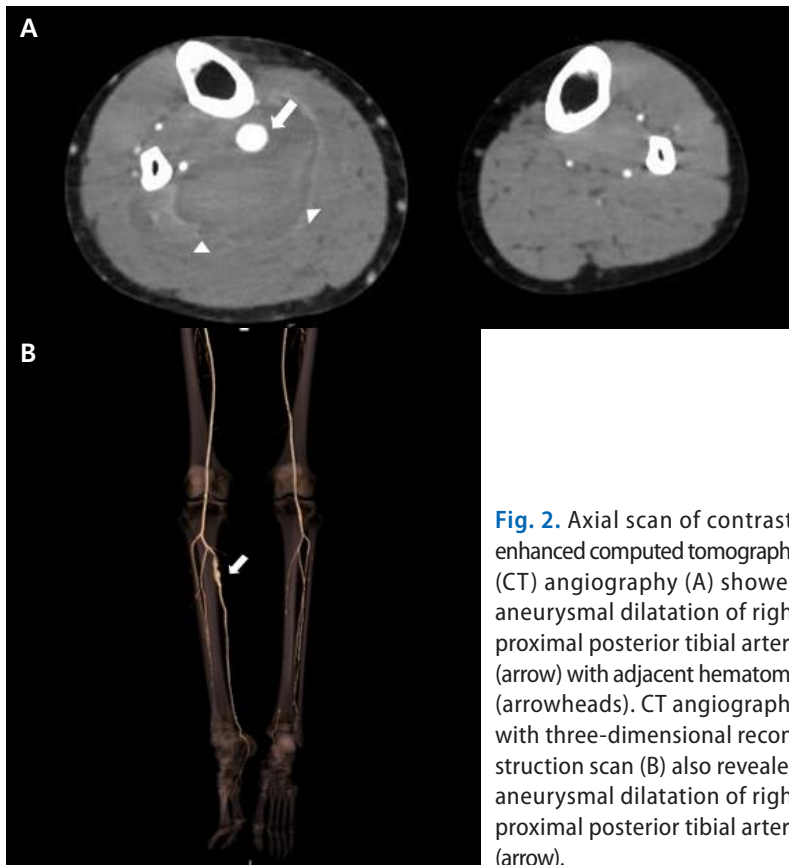


Fig. 2. Axial scan of contrast-enhanced computed tomography (CT) angiography (A) showed aneurysmal dilatation of right proximal posterior tibial artery (arrow) with adjacent hematoma (arrowheads). CT angiography with three-dimensional reconstruction scan (B) also revealed aneurysmal dilatation of right proximal posterior tibial artery (arrow).

는 소견이 있어(Fig. 1) 컴퓨터단층혈관조영술(computed tomographic angiography)을 시행하여 우측 근위부 뒤정강동맥의 동맥류 확장 및 근육내 혈관이 형성된 것을 확인할 수 있었다(Fig. 2). 뿐만 아니라 온영덩동맥(common iliac artery), 바깥영덩동맥(external iliac artery) 및 복강동맥(cealic trunk)의 내강 불규칙성(luminal irregularity)이 발견되어 동맥류를 일으키는 전신적인 질환이 있을 것으로 추정되었다(Fig. 3). 엘러스-단로스 증후군 의심 하에 유전자 염기서열검사를 시행하였고, 그 결과 COL3A1 유전자의 인트론 16번의 +5위치 염기인 구아닌(guanine)이 아데닌(adenine)으로 치환되는 변이가 발견되어 엘러스-단로스 증후군 중 혈관형(vascular type, EDS type IV)

으로 진단되었다.

치료 및 경과: 15일 동안 입원하여 통증 조절, 하지 거상 및 탄력스타킹 적용 등의 보존적 치료 후 호전되어 퇴원하였다.

고찰

엘러스-단로스 증후군은 유전성 결합조직 질환으로 관절의 과운동성(hypermobility), 피부의 과신전성(hyperextensibility)과 조직의 취약성(fragility)을 특징으로 하며¹ 유병률은 1/5,000에서 1/25,000으로 추정된다.^{2,3} 1901년 덴마크의 피부과 의사인 엘러스(Ehlers)는 관절의 과운동성, 멍, 피하출혈을 유발하는 질환을 최초로 보고하였고, 1908년에 프랑스의 피부과 의사인 단로스(Danlos)는 피하 결절을 일으키는 질환을 보고하였다. 1936년에 웨버(Weber)는 이 두 가지 증례가 하나의 질환에서 발생한 것을 확인한 후 이 질환을 엘러스-단로스 증후군으로 명명하였다.⁴

1988년에 Berlin 분류 체계를 도입하여 엘러스-단로스 증후군을 11개의 아형으로 나누고 로마 숫자를 이용하여 지칭하였다.⁵ 그 후 1998년에 Villefranche 분류 체계를 도입하여 고전형(classic), 과운동형(hypermobility), 혈관형(vascular), 척추뒤 옆굽음증형(kyphoscoliosis), 관절이완증형(arthrochalasia), 피부아포축형(dermatosporaxis)으로 구분하여 총 6개의 아형으로 분류하였으며⁶ 이 분류 체계가 현재 엘러스-단로스 증후군을 임상적으로 진단할 때 가장 많이 쓰이고 있다. 2017년 3월에 기존의 임상적 분류 체계를 유지하되 분자 생물학적 근거를 이용해 더 세분화하여 엘러스-단로스 증후군을 13개의 아형으로 분류하는 새로운 분류 체계가 제시되었다.⁷

혈관형(vascular EDS, EDS type IV)은 엘러스-단로스 증후군 중 5-10%를 차지하고, 상염색체 우성으로 유전되며 COL3A1 유전자의 돌연변이에 의한 제3형 콜라겐의 절대적 또는 기능적 결핍으로 인해 발생한다.⁸ 제3형 콜라겐은 혈관, 내장, 폐, 자궁을 구성하는 주요 단백질로, 이것의 돌연변이로 인해 혈관형 엘러스-단로스 증후군 환자는 젊은 나이에 동맥, 내장, 자궁의 파열이 발생하여 다른 유형의 엘러스-단로스 증후군보다 치명적이며 기대수명이 51세(남자 49세, 여자 53세)밖에 되지 않는다.^{8,9} 혈관형 엘러스-단로스 증후군은 50%는 부모로부터 기존의 돌연변이가 유전된 것이고 50%는 새로 발생한 돌연변이에 의한 것으로 가족력이 없기 때문에 혈관이나 내장이 파열되기 전에는 진단하기 힘들다.¹⁰

혈관형 엘러스-단로스 증후군의 임상적 진단은 5개의 주 기준(major criteria)과 12개의 부 기준(minor criteria)을 통해 이

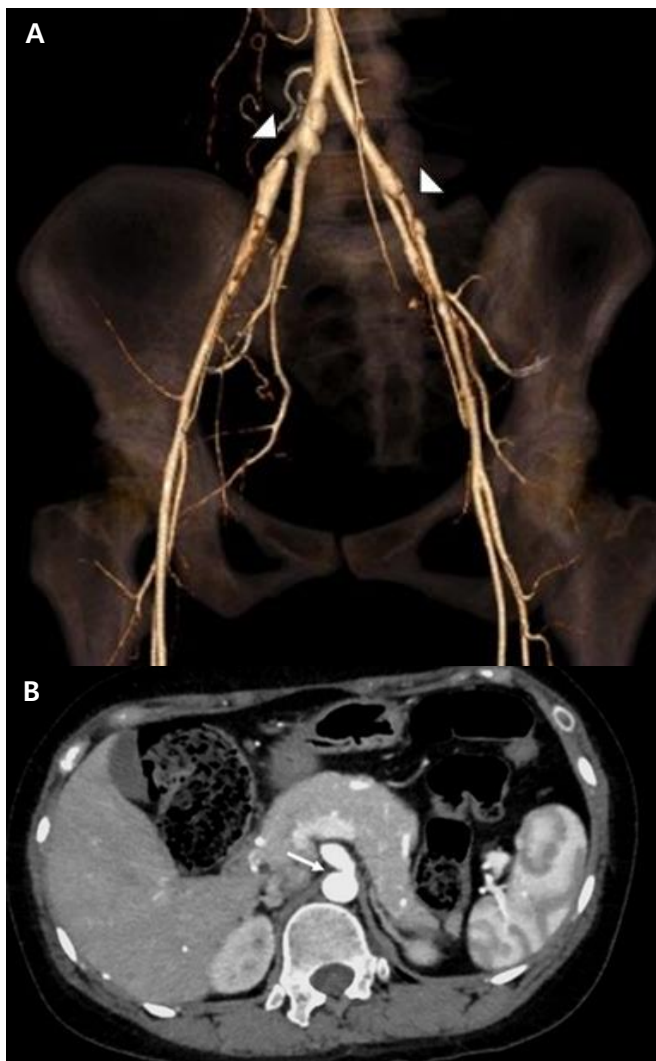


Fig. 3. Computed tomography (CT) angiography with three-dimensional reconstruction scan (A) showed luminal irregularity in common iliac artery, external iliac artery (arrowheads). Axial scan of contrast-enhanced CT angiography (B) also showed luminal irregularity of celiac trunk (arrow).

Table 1. Diagnostic Criteria for Vascular Ehlers-Danlos Syndrome (vEDS)⁷

Major criteria	
1.	Family history of vEDS with documented causative variant in COL3A1
2.	Arterial rupture at a young age
3.	Spontaneous sigmoid colon perforation in the absence of known diverticular disease or other bowel pathology
4.	Uterine rupture during the third trimester in the absence of previous cesarean section and/or Severe peripartum perineum tears
5.	Carotid-cavernous sinus fistula formation in absence of trauma
Minor Criteria	
1.	Bruising unrelated to identified trauma and/or in unusual sites such as cheeks and back
2.	Thin, translucent skin with increased venous visibility
3.	Characteristics facial appearance
4.	Spontaneous pneumothorax
5.	Acrogeria
6.	Talipes equinovarus
7.	Congenital hip dislocation
8.	Hypermobility of small joints
9.	Tendon and muscle rupture
10.	Keratoconus
11.	Gingival recession and gingival fragility
12.	Early onset of varicose veins (under age 30 and nulliparous if female)

루어진다(Table 1). 본 증례의 경우, 젊은 나이에 동맥이 파열된 주 기준과 얇고 투명한 피부의 부 기준에 합당하기 때문에 혈관형 엘리스-단로스 증후군을 임상적으로 진단할 수 있었다. 하지만 이러한 임상 증상들은 말관증후군, 로이-디에즈 증후군(Loeys-Diestz syndrome)과 유사하기 때문에 혈관형 엘리스-단로스 증후군을 진단하기 위해서는 COL3A1의 돌연변이를 분자유전학적으로 확인하는 것이 반드시 필요하다. 서열 분석(sequence analysis)은 민감도가 높고 98% 이상 병적인 변형(pathologic variant)을 식별할 수 있다.¹¹

엘리스-단로스 증후군 환자가 임신을 하였을 경우 50% 정도에서 합병증이 생기며 사망률도 4.3-25%까지 보고되고 있다.¹² 임신과 관련된 합병증의 예로는 조기 양막 파수를 동반한 조산, 진통 중 생기는 자궁 파열, 심한 회음부 열상, 분만 전 또는 분만 후 출혈, 유산 등이 있다.^{13,14} 본 증례에서 임신 34주 5일에 발생한 조기양막파수도 엘리스-단로스 증후군의 합병증으로 인해 발생하였을 가능성이 있다. 특히 혈관형 엘리스-단로스 증후군은 임신의 예후가 가장 나쁘고 대동맥이나 자궁이 파열될 확률이 가장 높다. 따라서 임신을 계획하기 이전에 이러한 임신의 예후에 대한 상세한 상담이 이루어져야 하며 또한 난자나 정자 기증(gamete donation), 착상 전 진단(preimplantation diagnosis)

을 포함한 유전적 상담도 시행해야 한다. 임신을 하고 난 후에는 조기에 초음파를 시행하여 자궁내 임신을 확인하고, 콜라겐 합성의 이상으로 인해 경부의 이상이 발생할 수 있으므로 임신 2분기 이후에는 질 초음파를 통해 경부 길이를 추적 관찰하는 것이 중요하다.¹⁵ 혈관형 엘리스-단로스 증후군 환자의 분만방법이나 분만시기에 대한 임상적 지침은 없다. 엘리스-단로스 증후군을 미리 진단받은 산모가 진통이 시작되기 전 35-36주에 제왕절개술을 성공적으로 시행받은 증례들이 보고된 바 있다.¹⁶⁻¹⁸

혈관형 엘리스-단로스 증후군 환자의 사망률은 높은 편이며, 혈관 합병증은 주요 사망 원인이다. 주로 엉덩동맥, 넙다리동맥(femoral artery), 창자간막동맥(mesenteric artery), 복강동맥, 대동맥, 콩팥동맥, 사지의 말초 동맥에 동맥류 및 동맥박리증(dissection)이 생긴다.⁴ 증상을 동반하는 혈관 합병증은 대부분 자기 제한적(self-limiting)이며, 통증 조절 및 혈압 조절 등 대증적 치료로 호전된다. 최근 색전술(embolization), 스텐트 삽입술 등을 포함한 혈관내 중재적 시술을 통하여 엘리스-단로스 환자의 혈관 합병증을 성공적으로 치료한 사례가 많이 보고되고 있다.¹⁹ 엘리스-단로스 증후군 환자는 수술 및 시술에 따른 이환율(morbidity)이 크기 때문에 수술 또는 중재적 시술의 시행 여부는 환자의 활력징후, 출혈 정도, 동맥이 파열된 위치 등을 고려하여 신중하게 결정하여야 한다. 엘리스-단로스 환자의 혈관 합병증을 예방하기 위해 시행하는 정기적인 검사에 대한 보편화된 지침은 없다. 그러나 많은 전문가들은 1년 또는 2년마다 직접적인 이학적 검사, 도플러를 포함한 초음파검사, 자기공명혈관조영술(magnetic resonance angiography), 컴퓨터단층혈관조영술을 시행할 것을 권고하고 있다.^{2,3,11}

앞서 언급하였듯이 현재 혈관형 엘리스-단로스 증후군 환자의 임신과 관련한 진료지침은 없다. 질병의 유병률이 낮고 증거를 바탕으로 도출해낸 위험도에 대한 정보가 부족하기 때문에 표준화된 지침을 만드는 것이 어렵다. 일반적으로 임신하기 전에 진단된 혈관형 엘리스-단로스 증후군 환자들은 임신하는 것을 제한하지만 피임하는 것 자체가 환자의 전반적인 생존율을 상승시키거나 심각한 합병증을 감소시키지는 명확하지 않다. 또한 본 증례를 살펴보면 환자는 혈관형 엘리스-단로스 증후군이 진단되기 이전에 별다른 합병증 없이 유도 분만을 성공하였다. Baas 등²⁰이 보고한 증례에 따르면 혈관형 엘리스-단로스 증후군이 진단되기 전 큰 문제없이 세 번의 자연분만을 하였던 환자가 있었고 우연히 발견된 엉덩동맥박리로 인해 혈관형 엘리스-단로스 증후군으로 진단되었다. 그 후 가족력을 조사하는 과정에서 환자의 조카, 여동생 모두 혈관형 엘리스-단로스 증후군이 진단되었는데 이들 모두 진단되기 이전 별다른 합병증 없이 자연분만을 성공하였다. 저자들은 여러 분야의 전문가로 구

성된 다학적 집단을 통해 접근한다면 혈관형 엘리스-단로스 증후군 환자도 성공적인 출산을 할 수 있다고 언급하였다. 따라서 혈관형 엘리스-단로스 증후군 환자의 분만방법이나 분만시기, 산과적 합병증과의 연관성 등에 대한 다기관 대단위 연구를 통해 표준화된 진료지침을 만드는 것이 필요할 것으로 사료된다.

저자들은 34주 5일 초산모가 조기 양막 파수가 되어 유도분만 후 발생한 우측 근위부 뒤정강동맥의 동맥류 확장 및 근육내 혈관이 형성된 것을 통해 혈관형 엘리스-단로스 증후군을 의심하여 분자 유전학적으로 확진하였기에 문헌고찰과 함께 보고하는 바이다.

References

- Ross J, Grahame R. Joint hypermobility syndrome. *BMJ* 2011;342:c7167.
- Beridze N, Frishman WH. Vascular Ehlers-Danlos syndrome: pathophysiology, diagnosis, and prevention and treatment of its complications. *Cardiol Rev* 2012;20:4-7.
- Germain DP. Ehlers-Danlos syndrome type IV. *Orphanet J Rare Dis* 2007;2:32.
- Park JK. Ehlers-Danlos Syndrome type IV and the management of its vascular complication. *Korean J Vasc Endovasc Surg* 2011;27:47-51.
- Beighton P, de Paepe A, Danks D, Finidori G, Gedde-Dahl T, Goodman R, et al. International nosology of heritable disorders of connective tissue, Berlin, 1986. *Am J Med Genet* 1988;29:581-94.
- 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.
- Malfait F, Francomano C, Byers P, Belmont J, Berglund B, Black J, et al. The 2017 international classification of the Ehlers-Danlos syndromes. *Am J Med Genet C Semin Med Genet* 2017;175:8-26.
- Frank M, Albuissou J, Ranque B, Golmard L, Mazzella JM, Bal-Theoleyre L, et al. The type of variants at the COL3A1 gene associates with the phenotype and severity of vascular Ehlers-Danlos syndrome. *Eur J Hum Genet* 2015;23:1657-64.
- Pepin MG, Schwarze U, Rice KM, Liu M, Leistriz D, Byers PH. Survival is affected by mutation type and molecular mechanism in vascular Ehlers-Danlos syndrome (EDS type IV). *Genet Med* 2014;16:881-8.
- 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 Inher Metab Dis* 2014;14:168-73.
- Byers PH, Belmont J, Black J, De Backer J, Frank M, Jeunemaitre X, et al. Diagnosis, natural history, and management in vascular Ehlers-Danlos syndrome. *Am J Med Genet C Semin Med Genet* 2017;175:40-7.
- Murray ML, Pepin M, Peterson S, Byers PH. Pregnancy-related deaths and complications in women with vascular Ehlers-Danlos syndrome. *Genet Med* 2014;16:874-80.
- Volkov N, Nisenblat V, Ohel G, Gonen R. Ehlers-Danlos syndrome: insights on obstetric aspects. *Obstet Gynecol Surv* 2007;62:51-7.
- Lind J, Wallenburg HC. Pregnancy and the Ehlers-Danlos syndrome: a retrospective study in a Dutch population. *Acta Obstet Gynecol Scand* 2002;81:293-300.
- Hurst BS, Lange SS, Kullstam SM, Usadi RS, Matthews ML, Marshburn PB, et al. Obstetric and gynecologic challenges in women with Ehlers-Danlos syndrome. *Obstet Gynecol* 2014;123:506-13.
- Erez Y, Ezra Y, Rojansky N. Ehlers-Danlos type IV in pregnancy. A case report and a literature review. *Fetal Diagn Ther* 2008;23:7-9.
- Weinbaum PJ, Cassidy SB, Campbell WA, Rickles FR, Vintzileos AM, Nochimson DJ, et al. Pregnancy management and successful outcome of Ehlers-Danlos syndrome type IV. *Am J Perinatol* 1987;4:134-7.
- Palmquist M, Pappas JG, Petrikovsky B, Blakemore K, Roshan D. Successful pregnancy outcome in Ehlers-Danlos syndrome, vascular type. *J Matern Fetal Neonatal Med* 2009;22:924-7.
- Okada T, Frank M, Pellerin O, Primio MD, Angelopoulos G, Boughenou MF, et al. Embolization of life-threatening arterial rupture in patients with vascular Ehlers-Danlos syndrome. *Cardiovasc Intervent Radiol* 2014;37:77-84.
- Baas AF, Spiering W, Moll FL, Page-Christiaens L, Beenackers IC, Dooijes D, et al. Six uneventful pregnancy outcomes in an extended vascular Ehlers-Danlos syndrome family. *Am J Med Genet A* 2017;173:519-23.