

A Tubercus Sclerosis Case Accompanied by Cystic Angiomyolipoma and Chronic Kidney Disease Diagnosed during Treatment for Acute Cerebral Infarction

Heejun Kim¹, Inho Moh¹, Da-Hye Jung¹, Young-Ki Lee¹, Ji-Young Woo², Yul Lee², and Jung-Woo Noh¹

¹Department of Internal Medicine, Hallym Kidney Research Institute, ²Radiology, Hallym University College of Medicine, Seoul, Korea

급성뇌경색 치료 중 진단된 만성콩팥병과 낭성 혈관근지방종이 동반된 결절성경화증 1예

김희준¹·모인호¹·정다혜¹·이영기¹·우지영²·이 열²·노정우¹

¹한림대학교 의과대학 내과학교실, 신장연구소, ²영상의학과

Symptoms of tuberous sclerosis (TS) are mainly related with brain and kidneys. Seizure, mental retardation, other behavioral problems are dominant. A spectrum of renal tumors from benign angiomyolipoma (AML) to polycystic kidney disease, and rarely malignant renal cell carcinoma have been observed. Cystic AML is a rare phenotype of AML. No case of TS with renal cystic AML has been reported in Korea yet. And chronic kidney disease (CKD) in TS has been seldom reported. We experienced a TS case accompanied by renal cystic AML and CKD diagnosed in a 48-year-old female patient who was hospitalized for left side weakness and seizure under the diagnosis of acute cerebral infarction.

Key Words: Angiomyolipoma, Cerebral infarction, Chronic renal failure, Tuberous sclerosis

결절성 경화증은 태생학적으로 외배엽에서 유래하는 뇌, 망막, 피부와 중배엽에서 유래하는 신장, 폐, 심장 등 여러 장기에 과오종이 발생하는 신경피부증후군으로, 주로 뇌 병변으로 인한 간질, 정신박약 등의 증상과 피부에 피지 선종 등이 나타나는 비교적 드문 질환이다. 약 1/3 정도에서 상염색체 우성유전에 의해 발생하고, 나머지 2/3에서는 자연돌연변이에 의해 발생한다.¹ 관련된 어떤 기관에도 영향을 주며, 신장질환은 사망의 흔한 원인으로 알려져 있다.² 또한 다낭성신종을 포함한 여러 종류의 낭종이 동반되며, 특히 혈관근지방종(angioliipoma)은 약

55-75%에서 발견되는 것으로 보고되고 있다.³

낭성 혈관근지방종(cystic angiomyolipoma)은 2006년 Davis 등에 의하여 처음 보고되었는데,⁴ 국내에서는 낭성혈관근경화증이 동반된 결절성 경화증의 보고는 없었으나 비결절성 경화증 환자에서 1예가 보고된 바 있다.⁵ 또한 결절성 경화증에서 다낭성신종이 동반된 경우를 제외하고는 만성콩팥병의 동반은 매우 드물다.⁶ 국내에서는 신질환이 동반된 결절성경화증의 2예의 보고 중에서 1예는 다낭성신종에 의해 만성콩팥병이 발생한 경우였고,⁷ 기존에 신질환을 가진 환자에 발생한 것이 아닌 만성콩팥

Corresponding Author: Jung Woo Noh, Department of Internal Medicine, Kangnam Sacred Heart Hospital, Hallym University College of Medicine, 948-1 Daerim 1-dong, Yeoungdeungpo-gu, Seoul 150-950, Korea
TEL: +82-2-829-5510 FAX: +82-2-848-9821 E-mail: jwn8671@unitel.co.kr

Received: September 7, 2012
Revised: October 11, 2012
Accepted: October 22, 2012

병이 처음 진단되고 동반된 남성 결절성경화증의 보고는 없었다. 저자들은 좌측 마비 및 경련을 주소로 신경과에 입원하여 급성뇌경색으로 진단된 환자에서 남성 혈관근 지방종이 동반된 결절성 경화증과 함께 만성콩팥병이 동반된 것을 경험하고 보고하는 바이다.

증 례

환자: 여자, 48세

주소: 좌측 편마비, 경련

현병력: 간질, 고혈압, 천식으로 치료를 받아왔으며, 1일 전에 집에서 쉬던 중, 오후 2시경 갑자기 좌측 팔에 힘이 빠지는 증상 지속되어 응급실에 왔다.

과거력: 30년 전에 간질이 처음 시작하였고, 20년 전부터는 간질 없이 지내왔으며, 정신지체장애를 보였다. 8년 전에 고혈압, 1년 전에 천식을 진단 받고 약물 치료 중이었다. 복용 약은 carbamazepine 200 mg, phenobarbital 30 mg, diphenyl hydantoin 100 mg, amlodipine 5 mg, losartan 50 mg이었다.

가족력: 특이사항 없음(Fig. 1).

진찰소견: 혈압 185/110 mmHg, 맥박수 75회/분, 호흡수 18회/분, 체온 36.3℃였다. 결막은 창백하지 않았고 공막에 황달은 관찰되지 않았으나, 구강점막은 건조하였다. 양쪽 뺨에 좁쌀모양의 붉은 구진이 여러 개 관찰되었다. 흉부 진찰에서 심음과 호흡음은 정상이었으며 심잡음은 없었다. 복부에서 간이나 비장은 만져지지 않았고, 압통과 반사압통도 없었다. 양쪽 다리에 함몰부종은 없었다.

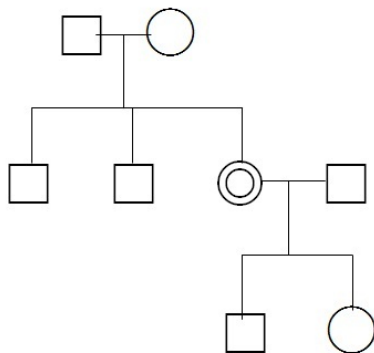


Fig. 1. Genogram. ◎ (patient)

신경학적 검사에서 의식은 명료하였으나, 근력검사에서 좌측 상지에서 MRC (Medical Research Council) 등급으로 4등급의 근위약이 있었다. 감각저하는 없었고 심부건 반사는 상하지 모두 정상이었고 병적반사는 없었다. 소뇌 기능은 정상이었고 수막자극징후도 없었다.

검사결과: 말초혈액검사는 혈색소 10.7 g/dL, 백혈구 4,870/mm³, 혈소판 201,000/mm³였고, 전해질검사는 나트륨 143 mEq/L, 칼륨 4.7 mEq/L, 염소 110 mEq/L, 삼투질농도 305 mOsm/kg이었다. 또한 혈중요소질소 33.0 mg/dL, 크레아티닌 2.08 mg/dL로 증가하였고, 총단백 6.2 g/dL, 알부민 3.8 g/dL, 총 콜레스테롤 200 mg/dL, AST/ALT 16/13 IU/L, 총 빌리루빈 0.3 mg/dL였다. 소변검사에서 pH 6.0, 비중 1.015, 단백질(2+)이었고, 고배율시야에서 적혈구와 백혈구는 관찰되지 않았다. 나트륨 분획배설률(FENa)은 6.7%였으며, 소변 삼투질농도는 255 mOsm/kg, 소변 나트륨 82 mEq/L, 소변 칼륨 17.1 mEq/L, 소변 염소 75 mEq/L였다. 면역혈청검사에서 C3 92 mg/dL (참고치 90-160 mg/dL), C4 16.2 mg/dL (참고치 10-40 mg/dL), IgG 1200 mg/dL (참고치 800-1800 mg/dL), IgA 227 mg/dL (참고치 90-450 mg/dL), IgM 116.0 mg/dL (참고치 60-280 mg/dL), ASO 99.6 IU/mL (참고치 0-200 IU/mL)였다. 항핵항체는 음성하였고, ANCA, 항 미토콘드리아 항체, 항평활근 항체도 음성이었다. 바이러스 검사에서 HBs Ag, anti-HCV, anti-HIV 음성이었으며 anti-HBs 양성이었다. 안과 검진에서 고혈압성 망막증은 동반되지 않았다.

방사선검사: 흉부와 복부 단순 방사선 촬영에서는 특별한 이상 소견이 보이지 않았다. 뇌 컴퓨터 촬영 검사에서 양측 전두엽과 우측 기저핵에 석회화 소견을 보였으며, 뇌의 여러 곳에 cortical, subcortical tuber 병변이 확인되었다(Fig. 2). 또한 복부 초음파 검사에서 양측 신장의 크기가 우측 8.5 cm, 좌측 8.7 cm로 작고, 신실질 예코가 전반적으로 증가되어 만성콩팥병을 의심하였다. CT 검사상 좌측신장의 상부에 3.8 cm 크기의 낭종이 관찰되었는데, 낭의 일부에 지방조직 등이 포함되는 atypical cystic angiomyolipoma가 확인되었다(Fig. 3, 4). 요로폐색이나

수신증은 없었다.

치료 및 경과: 임상 증상과 검사결과로 결절성경화증에

병발된 급성 뇌경색, 낭성혈관근지방종과 만성콩팥병으로 진단하였다. 환자는 신경과에 입원 후 혈전용해요법

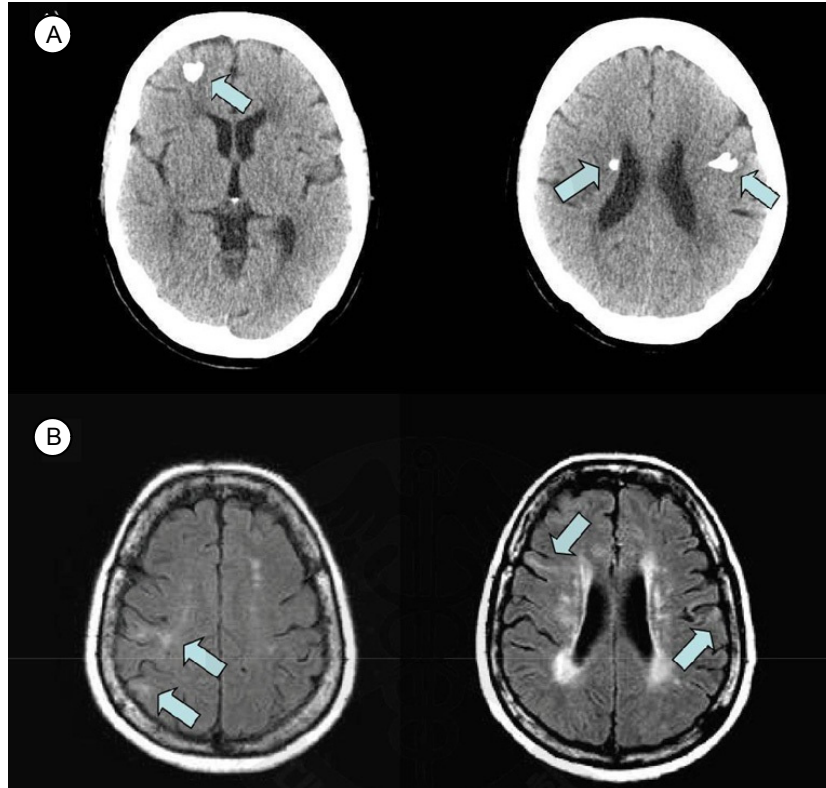


Fig. 2. (A) Brain CT shows multiple calcifications suggesting calcified tubers in right frontal periventricular area and left frontal subcortical white matter (arrows), (B) FLAIR image of MRI shows multifocal linear and wedge shaped high signal lesions suggesting cortical and subcortical tubers in both frontal cortex and subcortical white matter (arrows).

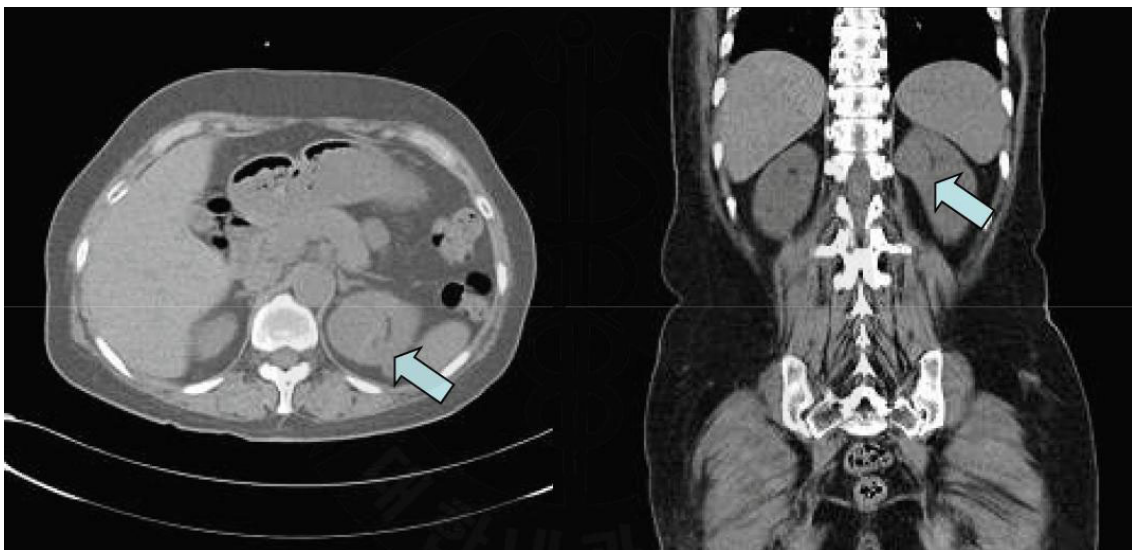


Fig. 3. Cystic angiomyolipoma showing fat component (arrows) in the left kidney in abdominal CT.

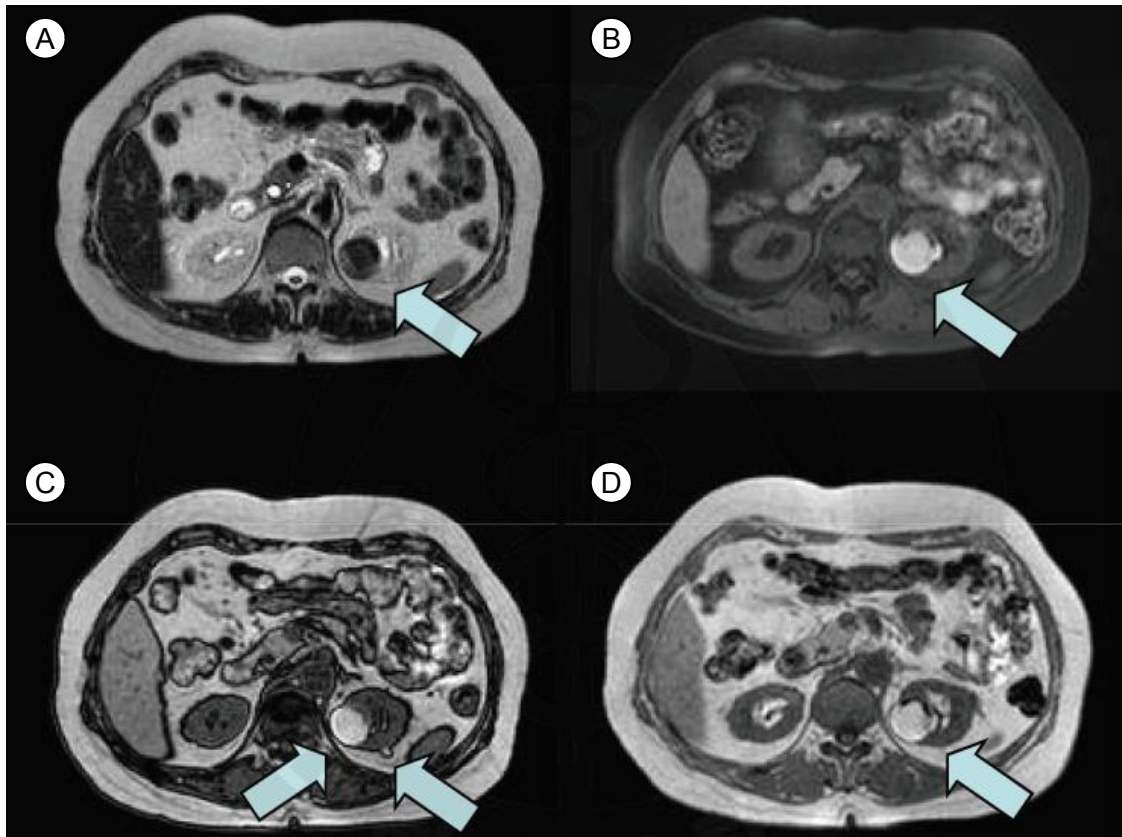


Fig. 4. (A) T2, (B) T1 fat setting, (C) T1 GRE, (D) T1. About 3.8 cm sized cystic mass with mixed components suggesting cystic angiomyolipoma and multiple cysts are seen (arrows) in MRI examination.

(urokinase 600,000 IU/day, IV)을 5일간 시행하였으며, 아스피린과 clopidogrel 등을 투여하였다. 신경학적 검사에서 좌측 상지에서 MRC 등급으로 4등급의 근위약이 지속되었으나, 더 이상은 진행하지 않고 안정화되었다. 수축기혈압 100-120 mmHg, 이완기혈압 60-80 mmHg으로 유지되어 항고혈압약물은 투여하지 않았다. 또한 혈소판 저하증으로 약 carbamazepine, phenobarbital, diphenylhydantoin 대신 levetiracetam 1,000 mg으로 교체하였으며, 간질이나 경련 증상은 재발하지 않았다. 입원 기간 동안의 혈중 크레아티닌 3.0 mg/dL 이하로 유지되다가, 퇴원 3개월 이후부터 3.5 mg/dL로 증가되어 유지되었다. 퇴원 6개월 후 시행한 MRI에서 낭성혈관근지방종의 크기가 증가하지 않았으며 악성종양이 의심되지 않았다.⁸ 환자는 현재 좌 상지의 마비는 다소 호전을 보이며 항경련제의 투여와 함께 간질 증상도 잘 조절되고 있으나, 철저한 식이요법 등의 치료에도 불구하고 신기능

이 서서히 악화되고 있다.

고 찰

결절성 경화증은 1863년 von Recklinghausen이 처음 기술하였고, 1880년 Bourneville에 의해 대뇌피질에 경화성 용기를 관찰하고 처음 tuberous sclerosis라고 명명하였으며, Wiederholt 등과 Hunt 등의 외국 보고에 의하면 발병률은 인구 100,000명당 0.56명이고 유병률은 10,000-30,000명당 1명이라고 하며, 간질, 정신박약 그리고 피지 선종과 같은 피부 질환을 특징으로 한다.^{1,9,10} 본 환자는 가족력이 전혀 없어 돌연변이적 발생이 의심되었다. 본 증례의 환자는 젊은 나이부터 Vogt's triad 중 정신지체, 간질이 있었으며, 신장의 낭성혈관근지방종과 다수의 신낭종, 특징적인 cortical, subcortical tuber 등 3개의 major criteria와 뇌의 석회화 소견 등 1개의 minor

criteria에 따라 결절성 경화증으로 진단하였다.¹¹

또한 간질 경련과 뇌경색도 결절성 경화증의 주요 증상으로 생각되나,¹² 결절성 경화증과 급성 뇌경색 발생과의 관계는 아직 뚜렷하지 않다. 결절성경화증에서 발견되는 신장의 주 병변은 혈관근지방종과 낭종, 특히 다낭성신종 등이 유명하며, 혈관근지방종은 55-75%, 다낭성신종은 18-53%에서 나타나고, 이외에 신세포암, 사이질섬유증, 사구체 경화증도 보고된 바 있다.⁴ 혈관근지방종은 혈관, 평활근, 지방 세포들이 혼합되어 이루어진 덩어리로, 양측으로 일어날 수 있고, 종종 다수가 발생한다. 보통 무증상이나, 거대 종괴를 일으켜 옆구리통증, 복부 팽만, 구역, 구토 등의 증상이 동반될 수 있고, 생명이 위협할 수도 있는 후복막 출혈을 일으킬 수도 있다. 특히, 3.5-4 cm 이상의 큰 병변은 출혈을 일으키기 쉬워 경동맥색전술 또는 수술적 제거를 고려해야 한다.¹³ 2006년 Davis 등이 11예의 낭성 혈관근지방종을 처음 보고하였는데,⁴ 국내에서는 낭성혈관근지방종이 동반된 결절성 경화증은 보고된 바 없었으나, 비결절성 경화증 환자에서는 1예가 보고된 바 있다.⁵

결절성경화증에서 신장의 병변은 오래 전부터 알려져 왔지만, 만성콩팥병의 발생은 매우 드물게 보고되었다.⁶ 결절성경화증에서 만성콩팥병이 발생하는 기전은 명확하지는 않지만, 다낭성신종의 진행과 낭종, 혈관근지방종 또는 신세포암 등의 압박에 의한 정상 신실질의 감소와 손상, 그리고 잔여 사구체의 과여과에 의한 사구체경화증의 발생 등으로 추정된다.⁶ 본 증례는 과거에 검사를 한 적이 없어서 언제부터 만성콩팥병이 시작되었는지 정확히 알 수 없었고, 혈청학적 검사결과가 모두 정상으로 나타났으며, 환자의 병력 상 고혈압과 단백뇨가 있었기 때문에 사구체신염 등에 의한 일차적 손상의 가능성보다는 고혈압성 신병증 또는 만성사구체신염의 가능성이 가장 높은 것으로 판단되었다. 또한 신장 초음파 검사에서 양쪽 신장의 크기가 약간 감소하였고, 신실질의 초음파 에코가 전반적으로 증가되었으며, 3개월이 지나도 혈청 크레아티닌이 회복되지 않는 등의 만성콩팥병 소견을 보였다. 안과 검진에서 고혈압성 망막증은 동반되지 않았으

나 고혈압과 단백뇨가 있어서 고혈압에 의한 만성콩팥병의 가능성을 완전히 배제하기는 힘들며, 만성콩팥병의 다른 원인을 발견할 수 없었다. 혈관근지방종의 악성 변화나 악성종양이 동반되는 경우들이 있으므로 이에 대한 주기적 검사가 권장된다.¹⁴ 본 환자는 6개월 후에 시행한 MRI 검사결과 낭성 혈관근지방종의 큰 변화가 없었으므로 악성 종양의 가능성이 낮을 것으로 판단되었다.⁸ 그러나 크기가 3.8 cm여서 만일의 경우에 대비한 예방적 제거를 권하였으나 환자가 동의를 하지 않아 추적 관찰 중인 상태이다.

참고문헌

1. Narayanan V. Tuberous sclerosis complex: genetics to pathogenesis. *Pediatr Neurol* 2003;29:404-9.
2. Shepherd CW, Gomez MR, Lie JT, Crowson CS. Causes of death in patients with tuberous sclerosis. *Mayo Clin Proc* 1991;66:792-6.
3. Crino PB, Nathanson KL, Henske EP. The tuberous sclerosis complex. *N Engl J Med* 2006;355:1345-56.
4. Davis CJ, Barton JH, Sesterhenn IA. Cystic angiomyolipoma of the kidney: a clinicopathologic description of 11 cases. *Mod Pathol* 2006;19:669-74.
5. Yeo DM, Chung DJ, Kim TJ, Lee IK, Hahn ST, Lee JM. CT and MRI Findings of Angiomyolipoma with Epithelial Cysts of the Kidney: A Case Report. *J Korean Soc Radiol* 2010;63:173-6.
6. Neumann HP, Brüggem V, Berger DP, Herbst E, Blum U, Morgenroth A, et al. Tuberous sclerosis complex with end-stage renal failure. *Nephrol Dial Transplant* 1995;10:349-53.
7. Moon SH, Choi HJ, Yun UD, Yang DK, Woo YS, Chang KY, et al. Two Cases of Tuberous Sclerosis Patients with Renal Anomaly. *Korean J Nephrol* 2001;20:137-42.
8. Nelson CP, Sanda MG. Contemporary diagnosis and management of renal angiomyolipoma. *J Urol* 2002;168:1315-25.
9. Wiederholt WC, Gomez MR, Kurland LT. Incidence and Prevalence of tuberous sclerosis in Rochester, Minnesota 1950-1982. *Neurology* 1985;35:600-3.
10. Hunt A, Lindenhau RH. Tuberous sclerosis: A new estimate of prevalence within the Oxford region. *J Med Genet* 1984;21:272-7.

11. Peter B. Crino, Katherine L. Nathanson, Elizabeth Petri Henske. The Tuberous Sclerosis Complex. *N Engl J Med* 2006;355:1345-56.
12. Larrode Pellicer P, Millán LF, Morales Asín F, Ayuso Blanco T, Bello Dronda S. Cerebral infarction and convulsive crises in a forme fruste of tuberous sclerosis. *Rev Clin Esp* 1986;179:477-8.
13. Kennelly MJ, Grossman HB, Cho KJ. Outcome analysis of 42 cases of renal angiomyolipoma. *J Urol* 1994;152:1988-91.
14. Jimenez RE, Eble JN, Reuter VE, Epstein JI, Folpe AL, de Peralta-Venturina M, et al. Concurrent angiomyolipoma and renal cell neoplasia: a study of 36 cases. *Mod Pathol* 2001;14:157-63.