

폐 동정맥 기형과 비장 동정맥 기형을 동반한 유전 출혈 모세혈관 확장증 1례

연세대학교 원주의과대학 소아청소년과¹, 영상의학과², 병리과³, 진단검사의학과⁴

김미현¹ · 남궁미경¹ · 김영주² · 정순희³ · 어 영⁴ · 이해용¹

=Abstract=

Hereditary Hemorrhagic Telangiectasia with Pulmonary and Splenic Arteriovenous Malformation

Mi Hyun Kim, MD¹, Mee Kyung Namgoong, MD¹, Young Ju Kim, MD²,
Soon Hee Jung, MD³, Young Uh, MD⁴, Hae Yong Lee, MD¹

Departments of ¹Pediatrics, ²Radiology, ³Pathology, and ⁴Laboratory Medicine,
Yonsei University Wonju College of Medicine, Wonju, Korea

Hereditary hemorrhagic telangiectasia (HHT), also known as Rendu-Osler-Weber disease, is a rare autosomal dominant vascular disorder involving arteriovenous malformation (AVM) due to angiodyplasia. HHT is characterized by mucocutaneous hemorrhagic telangiectasia and AVM of various different organs. The mutated genes in HHT encode proteins that mediate signaling by the transforming growth factor- β superfamily, leading to migration and proliferation of endothelial cells to finally result in AVMs of various organs. Amongst various affected organs, pulmonary AVM is the most common. This 11-year-old female patient with a past and familial history of frequent epistaxis visited the hospital for abdominal pain and vomiting which developed on the same day. Nodular opacity was found in chest X-ray. Subsequently, AVMs in the lungs and the spleen were recognized in chest computed tomography along with detection of ENG gene mutation. Here we report a case of hereditary hemorrhagic telangiectasia diagnosed by incidental chest X-ray findings followed by genetic and radiologic studies. [Pediatr Allergy Respir Dis(Korea) 2012;22:438-443]

Key Words : Telangiectasia, Hereditary hemorrhagic, Arteriovenous malformations, Lung, Spleen

서 론

유전 출혈 모세혈관 확장증은, Rendu-Osler-Weber 병이라고도 불리며, 혈관 생성 이상으로 동정맥 확장이 생기는 질환으로, 피부-점막의 출혈성 모세혈관 확장증과 장기의 동정맥 기형이 특징이며 주로 상염색체 우성 유전을 한다.¹⁾ 유전 출혈 모세혈관 확장증과 연관된 유전자들은 transfor-

ming growth factor- β (TGF- β) superfamily의 신호 전달을 조절하여, 혈관 내피 세포의 이동과 증식에 관여한다.²⁾

유전 출혈 모세혈관 확장증은 다양한 장기에 동정맥 기형을 유발할 수 있으며 그 중 폐 동정맥 기형의 발생률이 가장 높다.³⁾ 환자의 1/3에서 다기관 침범이 관찰된다.⁴⁾ 본 질환은 Curacao 진단 기준⁵⁾에 따른다. 그 기준으로는 비출혈, 피부 및 점막의 모세혈관 확장증, 장기 내 모세혈관 확장증 혹은 동정맥 기형, 1촌 이내의 유전 출혈 모세혈관 확장증 가족력이 있으며 이들 중 세 개 이상이면 확진, 2개 이상이면 가능성 있음, 1개 이하이면 가능성 없음으로 진단한다.

저자들은 잦은 비출혈 과거력과 가족력이 있으면서, 단순 흉부 촬영상 우연히 폐 결절이 발견되어 내원한 환아에

접수: 2012년 10월 11일, 수정: 2012년 10월 18일

승인: 2012년 10월 22일

책임저자: 이해용, 강원도 원주시 일산동 162번지

연세대학교 원주의과대학 소아청소년과

Tel : 033)741-1288, Fax : 033)732-6229

E-mail : reehy@yonsei.ac.kr

서 영상 소견과 유전자 검사로 폐 동정맥 기형이 있는 유전 출혈 모세혈관 확장증을 진단, 치료하였으며, 폐 동정맥 기형과 비장 동정맥 기형이 함께 있는 유전 출혈 모세혈관 확장증을 국내에서 처음 보고하고자 한다.

증 례

환 아: 문○○, 11세, 여자(체중 34 kg)

주 소: 단순 흉부 촬영에서 우연히 발견된 결절 음영

현병력: 내원 당일 발생한 배꼽 주위 복통 및 구토로 내원하였다.

과거 병력: 3년 전부터 1년에 3-4개월씩, 한 주에 2-3회의 비출혈이 있었다.

가족력: 단일아로 출생하였으며, 아버지가 잦은 비출혈이 있었으나 신체 검사상 피부 및 점막의 모세혈관 확장증 소견은 관찰되지 않았으며 정밀 검진은 시행하지 않았다.

진찰 소견: 내원 당시 혈압은 120/80 mmHg, 맥박은 80 회/min, 호흡 수는 20 회/min, 체온은 36.5℃였다. 의식은 명료하였고, 급성 병색 소견은 관찰되지 않았다. 호흡 곤란은 없었으나 평소 운동 시 정도의 호흡 곤란을 호소하였으며, 청색증이나 곤봉지 등은 관찰되지 않았고, 심잡음은 없었다. 청진 시 호흡음은 깨끗하였으며 피부 및 점막의 모세혈관 확장증 소견은 관찰되지 않았다.

검사 소견: 말초 혈액 검사에서 백혈구 $5.98 \times 10^9/L$ (호중구 37.8%), 혈색소 15.6 g/dL, 혈소판 $217 \times 10^9/L$ 이었

다. 생화학 검사에서 총단백 7.6 g/dL, 알부민 4.7 g/dL, blood urea nitrogen 8.8 mg/dL, 크레아티닌 0.6 mg/dL, aspartate aminotransferase 14 U/L, alanine aminotransferase 8 U/L, 총 빌리루빈 0.4 mg/dL, 응고 출혈 검사상 prothrombin time (PT) 11.3 seconds, thromboplastin time 29.7 seconds, PT international normalized ratio 1.02이었다.

영상 검사 소견: 단순 흉부 촬영에서 양쪽 폐중엽에 결절들이 관찰되었으며(Fig. 1), 흉부 컴퓨터 단층 촬영에서 우중엽에 1.8×1.5 cm, 좌폐하엽의 위구역(1.1×0.8 cm)과 좌폐하엽의 앞바닥 구역(1.9×1.5 cm)에 각각 하나씩 동정맥 기형이 관찰되었으며(Fig. 2) 비장에 조영 증강된 덩어리가 관찰되어 추가로 시행한 복강동맥과 상장간막동맥의 컴퓨터 단층 혈관 조영술에서 비장에 5.9×4.9 cm의 동정맥 기형이 추가로 발견되었다.(Fig. 3) 심초음파상 정도의 우심실 비대가 있었으나 좌심실 수축기 기능은 66%로 정상이었고, 혼돈 식염수(agitated saline)를 사용한 조영 심초음파 검사를 통해 심외 우좌단락을 확인하였으며 폐혈류량과 체혈류량의 비는 0.6:1이었다. 뇌 컴퓨터 단층 혈관 조영술에서 특이 이상 소견은 관찰되지 않았다.

유전자 검사 소견: 환자의 혈액으로부터 DNA를 분리하여 염기 서열을 확인한 결과 ENG 단백질 합성 정보를 지닌 유전자에서 2번 엑손에 있는 56번째 아미노산에 대한 염기 서열이 정상인 CAG (Gln)와 nonsense codon인 TAG가 관찰되었다.(Fig. 4)

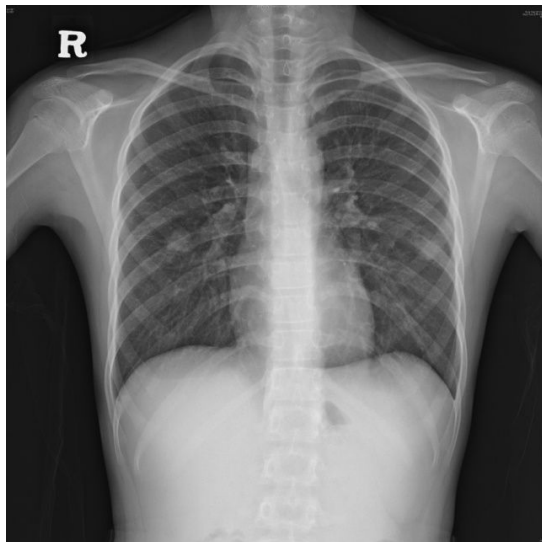


Fig. 1. Chest radiograph showing both middle lobe nodular opacity.

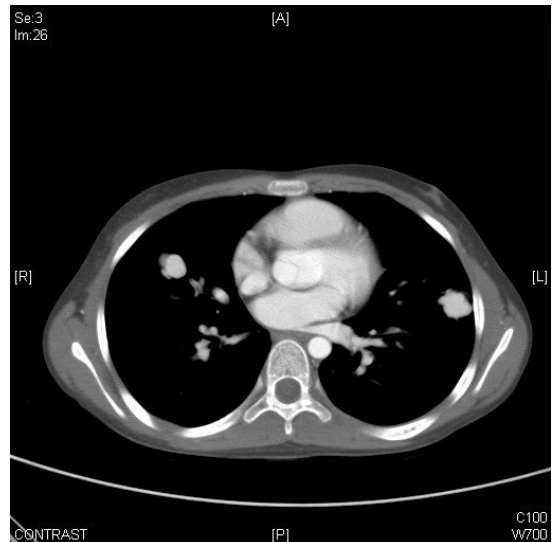


Fig. 2. Chest computed tomography scan showing multiple enhancing nodules in both mid lungs.

병리 소견: 육안적으로 흉막 인접 폐 실질 내에 암갈색의 출혈성 낭성 병변이 관찰되었다.(Fig. 5A) 비디오 흉강경 수술로 채취한 좌하엽의 폐조직 현미경 소견에서 주머니 모양으로 확장된 혈관이 관찰되었으며 동맥 구조와 정맥 구조가 연결하여 있었고, 일부분에서는 서로 교통하는 소견이 있



Fig. 3. Enhancing mass with multiple punctuated calcifications is seen in spleen.

었다.(Fig. 5B) 혈관의 탄력 섬유에 대한 염색에서 동맥과 정맥으로 확인되었다.

치 료: 비장 내 동정맥 기형은 Ivalon particle과 coil로 색전술을 시행하였다. 폐우중엽에 관찰되었던 동정맥 기형은 우측 하행 폐동맥 coil 색전술을 시행하여 흐름이 없는 것을 확인하였다. 좌폐동맥 조영술을 시행하였을 때 좌하엽의 정맥 혈류가 너무 빨라서 색전술을 시행할 수 없었고, 추후 비디오 흉강경 수술을 통하여 좌폐엽의 위 구역과 앞바닥 구역에 관찰되었던 동정맥 기형을 구역 절제술로 제거하였다. 수술 전후 폐 기능 검사상 특이 이상 소견은 관찰되지 않았다.

임상 경과: 수술적 제거 후에 특별한 증상 없이 18개월 동안 외래에서 추적 관찰 중이다.

고 찰

유전 출혈 모세혈관 확장증은 1명/5,000명-1명/16,000 명의 발병률을 보이는데,³⁾ 한 연구에 따르면 일본에서의 발병률은 1명/5,000명-1명/8,000명으로⁶⁾ 우리나라에서는 산발적으로 발표된 증례 외 공식적인 발병률에 관한 연구는 없다. 남성 대 여성의 비는 모든 인종 집단에서 같다.²⁾

유전 출혈 모세혈관 확장은 ENG, ACVRL1, SMAD4 유

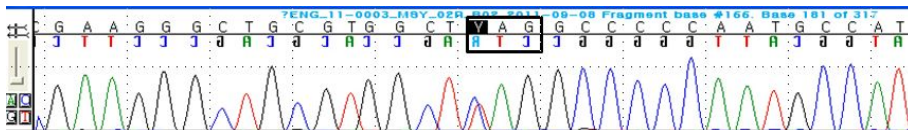


Fig. 4. DNA analysis of ENG. Y in Black box means base C and T. CAG is a genetic codon for Gln (56th amino acid of ENG) and TAG is nonsense codon.

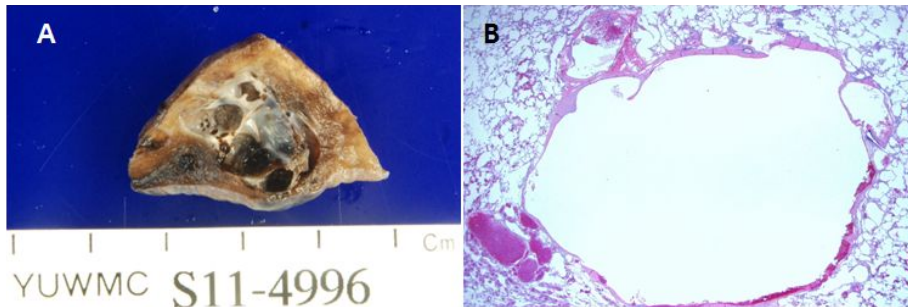


Fig. 5. (A) A transverse section of the lung tissue in left lower lobe by wedge resection: relatively ill-defined hemorrhagic nodule, which consists of dilated tortuous blood vessels with thin walls, filled with entrapped dark brown blood clot. (B) Microscopic findings of the lung tissue: it shows parts of the wall of the dilated blood vessels with focal thickening due to fibroblast proliferation (H&E, ×100).

전자가 관련되어 있다고 알려져 있다. 이 유전자들은 혈관 생성 유전자로서 혈관 내피 세포에서 TGF- β superfamily의 신호 전달을 하는 단백을 암호화(encode) 하고 있기 때문에, 이들 유전자의 변이는 혈관 내피 세포의 성장과 분화에 이상을 초래하여 동정맥 기형을 유발한다.¹⁾

진단은 서론에서 기술한 것처럼 Curaçao 진단 기준⁵⁾에 따라 진단을 하게 되는데 진단 기준에 미흡하다면, 확진을 위해 유전자 검사 및 장기 내 동정맥 기형에 대한 검사를 하는 것이 필요하다.²⁾ 또한 증상이 발현하지 않은 소아일지라도 부모 중 한쪽이 유전 출혈 모세혈관 확장증이라면 ENG 혹은 ACVRL1 유전자를 검사하지 않고서는 유전 출혈 모세혈관 확장증을 배제할 수 없다.⁷⁾ 본 환아는 Curaçao 기준 중 비출혈과 폐 및 비장 동정맥 기형의 2가지 증상만 있어 유전자 검사를 통해 진단하였다. 본 환아의 ENG 유전자 이상이 상염색체 우성 유전에 의한 것인지, 산발적으로 발생한 것인지에 대해서는 논란의 여지가 있으나 아버지에게 잦은 비출혈 증상이 있었던 것으로 보아 우성 유전일 가능성도 의심해 볼 수 있다고 사료된다.

임상 양상은 관련 유전자에 따라 특성이 있다. ENG 이상(유전 출혈 모세혈관 확장증 1형) 환자군에서는 비출혈이 좀 더 어린 나이에 나타나며, 뇌와 폐 동정맥 기형 역시 이른 나이에 좀더 자주 관찰되나, ACVRL1 이상(유전 출혈 모세혈관 확장증 2형) 환자군에서는 주로 간과 췌장 침범이 나타나며, 피부 모세혈관 확장증이 1형에 비해 이른 나이에 나타난다.²⁾ SMAD4 유전자의 이상에서는 연소 용종(juvenile polyposis)과 유전 출혈 모세혈관 확장증이 병발하기도 한다.²⁾ ENG와 ACVRL1 유전자는 500개 이상의 돌연 변이가 밝혀져 있어 이것이 환자들 개개인의 표현형에 영향을 미칠 것으로 생각된다.⁸⁾ 본 환아의 경우는 ENG 유전자의 단일 염기 변화로 이형 접합성 소실(loss of heterozygosity)이 있으며 증상으로는 비출혈과 폐 동정맥 기형이 있었다. ENG 유전자 이상에서는 흔히 관찰되지 않는 비장 동정맥 기형도 함께 관찰되었다.

비출혈은 유전 출혈 모세혈관 확장증 환자의 97%에서 관찰되며, 평균 12세 정도에 시작된다. 환자의 1/3은 10세 이전에, 80%가 20세 이전에, 90%가 30세 이전에 비출혈이 시작된다.⁹⁾

모세혈관 확장은 출생 시에는 없으나 자라면서 점차 발생한다. 대개 비출혈 시작 후 5년에서 30년 사이에 나타난다. 모세혈관 확장 병변은 손, 얼굴, 구강 점막 등에서 관찰되며 어린 연령에서는 심한 출혈은 드물지만 점차 출혈이 증가한다.¹⁾ 비출혈과 장출혈이 심할 수록 조기 사망 위험도

높다고 한다.¹⁰⁾ 본 환아는 진단 당시 11세로 3년 전부터 비출혈이 자주 있었으나 내원 시 모세혈관 확장증은 관찰되지 않았다.

장기 내 동정맥 기형은 폐가 가장 많고 뇌 혹은 간 동정맥 기형이 그 다음으로 관찰된다.^{3,11)} 특히 뇌 동정맥 기형은 청소년기에 그 크기가 완성됨으로 청소년기에 돌연사를 일으키기도 한다.¹²⁾ 복부에서 보이는 동정맥 기형은 간에서 제일 많이 생기며 췌장 동정맥 기형이 그 다음으로 흔하다. 10%에서는 다양한 비장 동정맥 기형이 관찰된다.¹³⁾ 국내에서는 간 동정맥 기형과 함께 발생한 비장 동정맥 기형 1례가 보고되었다.¹⁴⁾ 본 환아와 같이 폐 동정맥 기형과 비장 동정맥 기형이 함께 있는 경우는 매우 드물며,^{15,16)} 국내에서는 보고된 바가 없다. 폐 동정맥 기형의 진단은 특히 청소년기 여아에게 중요한데, 이는 임신 후반기에 폐 동정맥 기형이 악화됨으로써 모성 사망이 일어날 수 있기 때문이다.¹⁶⁾ Al-Saleh 등³⁾에 따르면, 폐 동정맥 기형의 15-45%의 환아는 유전 출혈 모세혈관 확장증으로 진단되었고 반대로 유전 출혈 모세혈관 확장증 환아 중 80%는 폐 동정맥 기형이 있었다.³⁾ 유전 출혈 모세혈관 확장증 환아에서 대개 진단 당시 평균 3개 이상의 폐 동정맥 기형이 관찰된다. 본 환아에서도 3개 이상의 다발성 폐 동정맥 기형이 관찰되었다. 폐 동정맥 기형의 증상으로는 청색증, 곤봉지, 잡음(bruit) 등이 있으나 본 환아와 같이 우연히 영상 검사로 발견된 경우가 15.1%, 중추신경계 증상으로 발견된 경우가 13.5% 있었다. 조영증강 심초음파 검사로도 진단할 수 있다. 80%의 환아에서는 정상 폐 기능 검사 소견을 보인다.³⁾ 치료하지 않을 경우, 허혈성 뇌졸중 혹은 뇌농양 등의 합병증이 관찰될 수 있다.¹¹⁾ 폐 동정맥 기형 환아에서 색전술 이후 가장 흔한 합병증은 Curie 등¹⁸⁾의 연구에 따르면, 늑막성 흉통이며 대개 스스로 좋아지고, 1% 미만에서 기이성 장기 색전증이 일어날 수 있다. 재관류율은 평균 추적 기간 7년 동안 소아에서 15% 정도였고 대개는 경피적 색전술로 잘 치료되었다.¹⁹⁾ 본 환아는 색전술 후 추적 기간 18개월로 재발 없이 지내고 있다.

유전 출혈 모세혈관 확장증으로 진단이 되면 무증상성 뇌 동정맥 기형에 대한 선별을 위해 진단 시점으로부터 6개월 내에 조영제를 사용하지 않은 자기공명 영상 촬영을 하는 것이 좋다. 폐 및 뇌 동정맥 기형의 심각한 합병증 때문에 유전 출혈 모세혈관 확장증 특히 ENG 염색체 변이가 있는 가족의 자녀에서는 폐 및 뇌 동정맥 기형 여부를 검사하는 것이 추천된다. 이전에 폐 동정맥 기형을 진단받은 10세 이상의 환아에서는 추적 관찰을 위해 조영증강 심초음파를 시

행해야 한다. 또한 35세 이상의 모든 환자에서 혈색소 혹은 적혈구 용적률을 매년 측정하여 장출혈 여부를 확인하여 심한 급성 장출혈의 위험에 대비하여야 한다. 비출혈 양에 비해 빈혈의 정도가 심한 환자에서는 내시경 검사를 해 볼 것을 권유하고 있다.²⁰⁾ 본 환자에서는 빈혈이 관찰되지 않아 내시경 검사는 시행하지 않았다.

요 약

유전 출혈 모세혈관 확장증은 혈관 생성 유전자의 이상에 의해 나타나는 상염색체 우성 질환으로, 국내에서는 산발적으로 보고되고 있다. 저자들은 평소 비출혈이 있으며 우연히 발견된 폐 결절이 있는 환아에서 영상 조건과 유전자 검사로 폐 및 비장 동정맥 기형을 동반한 유전 출혈 모세혈관 확장증을 진단하고 치료하였기에 보고하는 바이다.

참 고 문 헌

- McDonald J, Pyeritz RE. Hereditary hemorrhagic telangiectasia. In: Pagon RA, Bird TD, Dolan CR, Stephens K, Adam MP, editors. Genereviews [Internet]. Seattle: University of Washington, 1993- [cited 2012 Sep 30]. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK1351/>.
- Dupuis-Girod S, Bailly S, Plauchu H. Hereditary hemorrhagic telangiectasia: from molecular biology to patient care. *J Thromb Haemost* 2010;8: 1447-56.
- Al-Saleh S, Mei-Zahav M, Faughnan ME, MacLusky IB, Carpenter S, Letarte M, et al. Screening for pulmonary and cerebral arteriovenous malformations in children with hereditary haemorrhagic telangiectasia. *Eur Respir J* 2009;34:875-81.
- Brady AP, Murphy MM, O'Connor TM. Hereditary haemorrhagic telangiectasia: a cause of preventable morbidity and mortality. *Ir J Med Sci* 2009; 178:135-46.
- Plauchu H, de Chadarevian JP, Bideau A, Robert JM. Age-related clinical profile of hereditary hemorrhagic telangiectasia in an epidemiologically recruited population. *Am J Med Genet* 1989;32: 291-7.
- Easey AJ, Wallace GM, Hughes JM, Jackson JE, Taylor WJ, Shovlin CL. Should asymptomatic patients with hereditary haemorrhagic telangiectasia (HHT) be screened for cerebral vascular malformations? Data from 22,061 years of HHT patient life. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2003; 74:743-8.
- Cottin V, Chinnet T, Lavole A, Corre R, Marchand E, Reynaud-Gaubert M, et al. Pulmonary arteriovenous malformations in hereditary hemorrhagic telangiectasia: a series of 126 patients. *Medicine (Baltimore)* 2007;86:1-17.
- Shovlin CL. Hereditary haemorrhagic telangiectasia: pathophysiology, diagnosis and treatment. *Blood Rev* 2010;24:203-19.
- Dheyaudeen S, Abdelnoor M, Bachmann-Harildstad G. The natural history of epistaxis in patients with hereditary hemorrhagic telangiectasia in the Norwegian population: a cross-sectional study. *Am J Rhinol Allergy* 2011;25:214-8.
- de Gussem EM, Edwards CP, Westernann CJ, Faughnan ME, Mager JJ. Life expectancy of parents with hereditary haemorrhagic telangiectasia. *Hematol Meet Rep* 2009;3:11-2.
- Giordano P, Nigro A, Lenato GM, Guanti G, Suppressa P, Lastella P, et al. Screening for children from families with Rendu-Osler-Weber disease: from geneticist to clinician. *J Thromb Haemost* 2006;4:1237-45.
- Krings T, Chng SM, Ozanne A, Alvarez H, Rodesch G, Lasjaunias PL. Hereditary hemorrhagic telangiectasia in children: endovascular treatment of neurovascular malformations: results in 31 patients. *Neuroradiology* 2005;47:946-54.
- Siddiki H, Doherty MG, Fletcher JG, Stanson AW, Vrtiska TJ, Hough DM, et al. Abdominal findings in hereditary hemorrhagic telangiectasia: pictorial essay on 2D and 3D findings with isotropic multiphase CT. *Radiographics* 2008; 28:171-84.
- Kwon HJ, Choi JC, Oh JY, Cho JH, Kang M, Lee JH, et al. Splenic arteriovenous malformation manifested by thrombocytopenia in hereditary hemorrhagic telangiectasia: a case report. *J Korean Radiol Soc* 2008;59:197-200.
- Sood N, Sood N, Dhawan V. Pulmonary arteriovenous malformation (AVM) causing tension hemothorax in a pregnant woman requiring emergent cesarean delivery. *Pulm Med* 2011;2011: 865195.
- Varnholt H, Kradin R. Pulmonary capillary hemangiomatosis arising in hereditary hemorrhagic telangiectasia. *Hum Pathol* 2004;35:266-8.

17. Grzela K, Krenke K, Kulus M, Krenke R. Pulmonary arteriovenous malformations: clinical and radiological presentation. *J Pediatr* 2011; 158:856-856.e1.
18. Curie A, Lesca G, Cottin V, Edery P, Bellon G, Faughnan ME, et al. Long-term follow-up in 12 children with pulmonary arteriovenous malformations: confirmation of hereditary hemorrhagic telangiectasia in all cases. *J Pediatr* 2007;151: 299-306.
19. Faughnan ME, Thabet A, Mei-Zahav M, Colombo M, Maclusky I, Hyland RH, et al. Pulmonary arteriovenous malformations in children: outcomes of transcatheter embolotherapy. *J Pediatr* 2004; 145:826-31.
20. Faughnan ME, Palda VA, Garcia-Tsao G, Geisthoff UW, McDonald J, Proctor DD, et al. International guidelines for the diagnosis and management of hereditary haemorrhagic telangiectasia. *J Med Genet* 2011;48:73-87.