

자발성 혈흉으로 내원하여 진단된 유전출혈모세혈관확장증 1예

연세대학교 원주의과대학 ¹내과학교실, ²흉부외과학교실, ³영상의학교실, ⁴병리학교실

김종환¹, 박일환², 권우철³, 김영주³, 정순희⁴, 이선녕¹, 이석정¹, 이지호¹, 정세현¹, 정예령¹, 김상하¹

A Case of Hereditary Hemorrhagic Telangiectasia Diagnosed through Spontaneous Hemothorax

Chong Whan Kim, M.D.¹, Il Hwan Park, M.D.², Woocheol Kwon, M.D.³, Young Joo Kim, M.D.³, Soon Hee Jung, M.D.⁴, Shun Nyung Lee, M.D.¹, Seok Jeong Lee, M.D.¹, Ji-Ho Lee, M.D.¹, Saehyun Jung, M.D.¹, Ye-Ryung Jung, M.D.¹, Sang-Ha Kim, M.D.¹

Departments of ¹Internal Medicine, ²Thoracic Surgery, ³Radiology, and ⁴Pathology, Yonsei University Wonju College of Medicine, Wonju, Korea

Hereditary hemorrhagic telangiectasia (HHT, Osler-Weber-Rendu disease) is a rare autosomal dominant disease characterized by heterogenous multisystemic dysplasia of the vascular tissue. Prevalence of HHT is 1 in 5,000 ~ 8,000. HHT commonly presents with recurrent epistaxis, but may have more serious consequences if visceral vascular beds are involved. Approximately 30 ~ 50% of HHT cases also present with pulmonary arteriovenous malformation (PAVM). Spontaneous hemothorax is less common, and PAVM is one of the causes leading to hemothorax. Our case involved an 18-year-old female who had suddenly developed right chest pain. The reason for chest pain was due to right spontaneous hemothorax accompanied by PAVM in the right middle lobe. The patient was additionally diagnosed with HHT upon examination of her family history, specifically through her mother's symptom that included recurrent epistaxis and mucosal telangiectasia.

Key Words: Telangiectasia, Hereditary Hemorrhagic; Hemothorax; Arteriovenous Malformations

서 론

대부분의 혈흉은 외상이나 시술 등에 의해 발생되며 자발성 혈흉은 흔하지 않은 것으로 알려져 있다¹. Osler-Weber-Rendu disease라고도 알려져 있는 유전출혈모세혈관확장증(hereditary hemorrhagic telangiectasia)은 자발성 혈흉을 동반할 수 있는 질환으로 전신적인 혈관조직의 형성이상을 특징으로 하는 상염색체 우성 질환이다. 발생빈도는 프랑스, 덴마크, 일본 등의 지역에서 보고된

바에 의하면 약 5,000 ~ 8,000명당 1명 정도로 발생한다². 이 질환은 자발적이고 반복적인 비출혈, 피부점막에서 관찰되는 모세혈관확장증, 내장부위의 동정맥기형, 가족력 등을 특징으로 한다³. 유전출혈모세혈관확장증 환자의 약 30 ~ 50%는 폐에 동정맥기형이 동반되며 오랜 기간 동안 무증상으로 존재할 수 있으나 생명을 위협하는 출혈이 발생하는 경우도 있으며 여자환자의 경우 임신기간 동안에 파열의 위험이 높아진다⁴.

저자들은 특별한 과거력이나 외상력이 없는 18세 여자환자가 자발성 혈흉이 관찰되어 원인을 찾던 중 유전출혈모세혈관확장증을 진단한 증례를 경험하였기에 문헌고찰과 함께 보고하는 바이다.

증 례

환 자: 최○○, 18세, 여자

Address for correspondence: Sang-Ha Kim, M.D.
Department of Internal Medicine, Yonsei University Wonju College of Medicine, 162, Ilsan-dong, Wonju 220-701, Korea
Phone: 82-33-741-1234, 0926, Fax: 82-33-741-0928
E-mail: sanghakim@yonsei.ac.kr

Received: Sep. 16, 2011

Revised: Oct. 10, 2011

Accepted: Dec. 2, 2011

주 소: 내원 당일 발생한 우측 흉벽 통증

과거력: 특별한 과거력은 없었으며, 내원 전 외상력도 없었다.

가족력: 어머니가 잦은 비출혈이 있었고 구강점막과 입술, 혀에 다발성 모세혈관확장증이 관찰되었다(Figure 1A).

진찰 소견: 내원 당시 혈압은 124/70 mm Hg, 맥박은 61회/분, 호흡수는 20회/분, 체온은 36.0°C였다. 의식은 명료하였고 급성 병색 소견을 보였으며 결막은 창백하지 않았고 생리기간은 아니었다. 호흡곤란은 없었으며 청색증이나 곤봉지 등은 관찰되지 않았고, 심잡음은 없었다. 청진에서 우측 폐야에 거친 수포음이 들렸으며, 우측 하폐야의 호흡음은 감소되었다. 구강점막을 확인하였을 때 혀

끝에 다발성 모세혈관확장증이 관찰되었다(Figure 1B).

검사실 소견: 말초혈액 검사에서 백혈구 $9.47 \times 10^9/L$, 혈색소 11.1 g/dL, 헤마토크리트 34.5%, 혈소판 $303 \times 10^9/L$ 이었다. 생화학 검사에서 총단백 6.4 g/dL, 알부민 4.0 g/dL, BUN 13 mg/dL, 크레아티닌 0.6 mg/dL, AST 14 U/L, ALT 9 U/L, 총빌리루빈 0.5 mg/dL, LDH 211 U/L, 프로트롬빈 시간 10.9초로 정상이었다. 진단적 흉수 천자를 시행하여 확인한 흉수 검사에서 혈성 흉수였으며, 총단백 6.8 g/dL, LDH 231 U/L로 삼출성이었고, 헤마토크리트 26.7%로 혈흉을 진단하였다. 소변 hCG 및 적혈구는 음성이었다. 혀점막 이외의 다른 장기의 점막에서 모세혈관확장증을 확인하기 위해 위식도내시경 검사 및 비

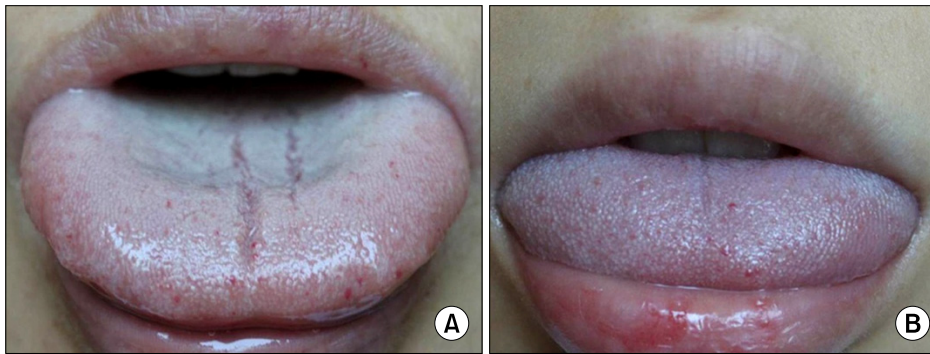


Figure 1. Mother (A) and daughter (B) had multiple telangiectasia on the mucosa of their tongues and lips.

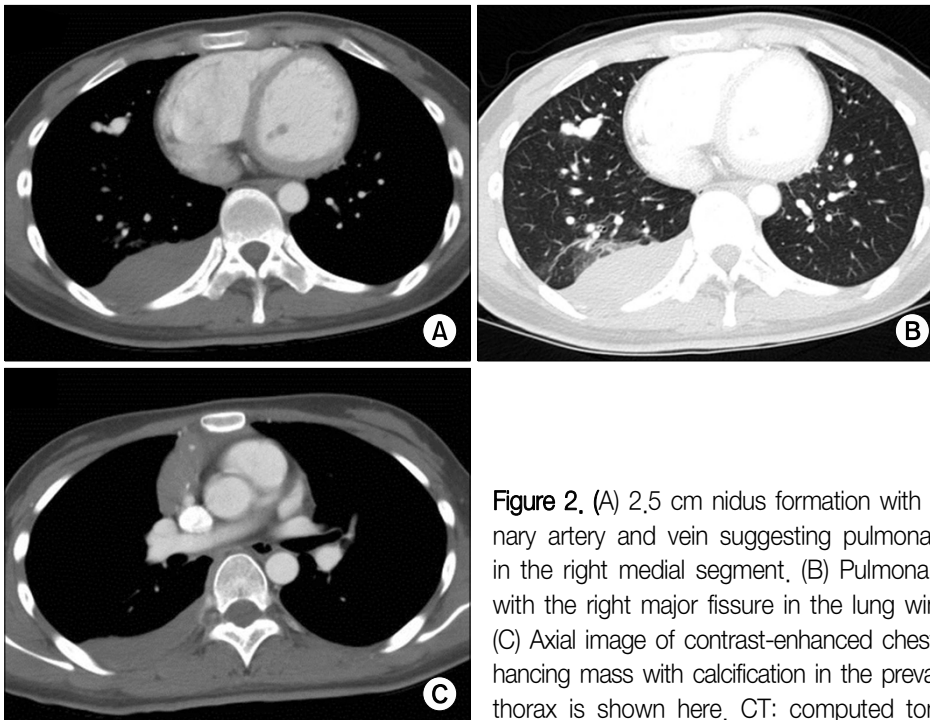


Figure 2. (A) 2.5 cm nidus formation with dilatation of segmental pulmonary artery and vein suggesting pulmonary arteriovenous malformation in the right medial segment. (B) Pulmonary AVM was in broad contact with the right major fissure in the lung window setting of the chest CT. (C) Axial image of contrast-enhanced chest CT showed 4.3×1.8 cm enhancing mass with calcification in the prevascular space. The right hemothorax is shown here. CT: computed tomography.

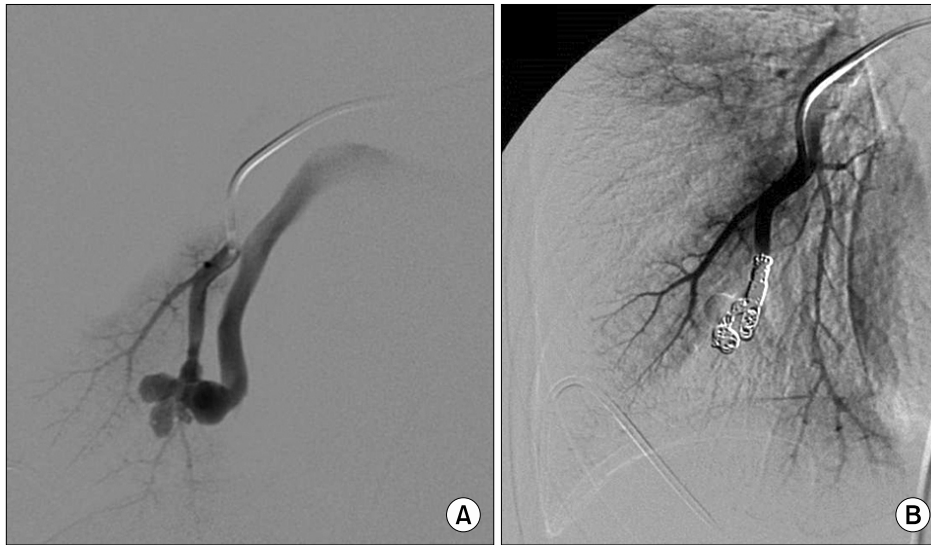


Figure 3. Pulmonary angiography revealed pulmonary arteriovenous malformation in the right middle lobe before (A) and after mechanical coil embolization (B).

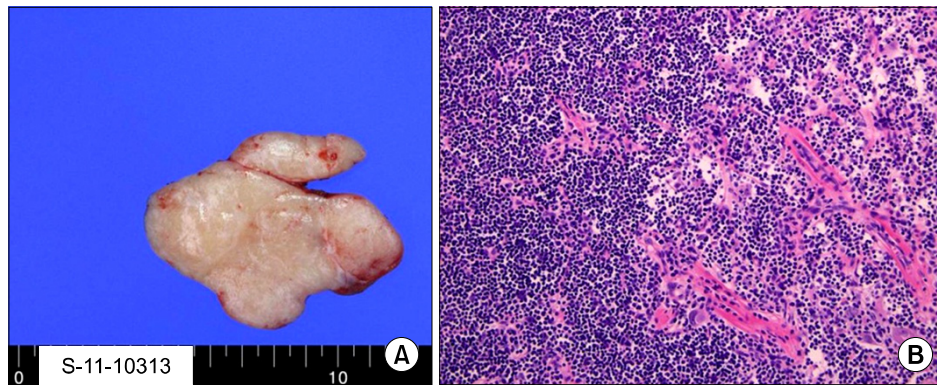


Figure 4. (A) A well encapsulated white gray mass (6.0×5.5×1.6 cm) with homogenous cut surface, lobulated by fibrous septa, was present. (B) Type B1 thymoma was observed showing few thymic epithelial cells with rich non-neoplastic lymphocytes in the background (H&E stain, ×200).

경 검사를 시행하였으나 이상 소견은 없었다.

방사선 소견: 흉부 엑스선 사진에서 우측 흉수가 의심되었으며 흉부 컴퓨터 단층촬영을 시행하였을 때, 우측 흉수와 함께 우중엽에 폐동정맥기형이 의심되는 소견 (Figure 2A)이 관찰되었고 위치는 대엽간열에 접해 있었다(Figure 2B). 또한, 우측 앞종격동에 4.3×1.8 cm 크기의 석회화를 동반한 비균일 조영증강 되는 종양이 관찰되었다(Figure 2C). 혈흉의 원인을 확인하기 위해 기관지동맥 및 폐동맥 혈관조영술을 시행하였으며, 우중엽의 병변은 폐동정맥기형으로 확인되었다(Figure 3A). 뇌 컴퓨터 단층촬영을 시행하였을 때 특별히 관찰되는 이상 소견은 없었다.

치 료: 흉수는 흉강삽관술을 시행하여 20일 동안 총

1,091 mL가 배액되었다. 우중엽의 폐동정맥기형은 혈관조영술에서 출혈 소견이 관찰되지는 않았으나 출혈의 예방을 위해 코일색전술을 시행하였다(Figure 3B). 앞종격동 종양은 진단을 위한 비디오 흉강경수술을 통해 흉선종으로 확인되었고, 수술을 통해 완전제거되었으며 폐동정맥기형도 함께 제거되었다.

조직학적 소견: 앞종격동 종양은 흉선종 B1형으로 진단되었다(Figure 4). 우중엽의 폐동정맥기형은 흉막에 인접하여 위치하였으며 크기는 2.0×1.5×1.0 cm였고, 인접한 흉막표면에는 암갈색의 색소침착이 육안적으로 관찰되었고 모세혈관확장증도 동반되어 있었다(Figure 5).

경 과: 수술적 제거 후에 특별한 증상 없이 외래에서 추적관찰 중이다.

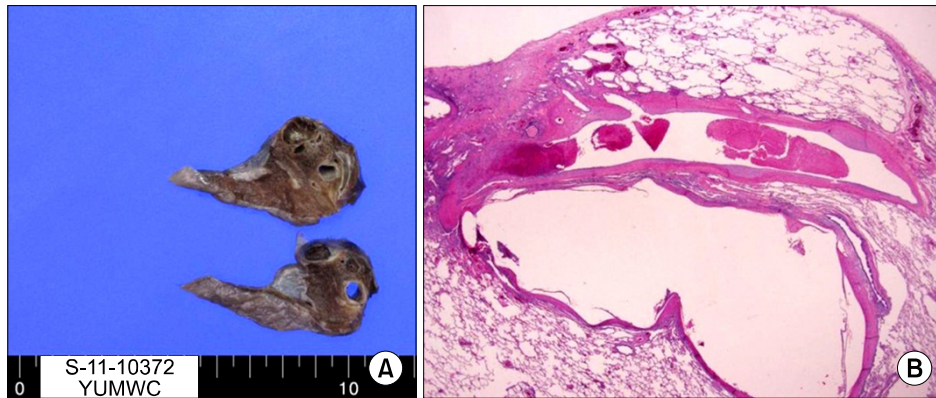


Figure 5. (A) Pulmonary arteriovenous malformation indicated an ill-defined hemorrhagic nodule ($2.0 \times 1.5 \times 1.0$ cm) composed of dilated tortuous blood vessels with thin walls. (B) Pulmonary arteriovenous malformation demonstrated dilated vessels with an abnormal distribution (H&E stain, $\times 20$).

고 찰

혈흉은 흉수의 헤마토크리트수치가 혈액의 헤마토크리트수치의 50%를 초과할 때 진단된다. 혈흉의 원인은 대부분 흉수천자, 중심관 삽입, 흉막 생검 등과 같은 시술이나 흉부외상에 의해 발생한다. 자발성 혈흉은 흔하지 않으며, 원인으로는 혈관파열, 악성 종양, 항응고제 사용 및 혈액학적 이상 등이 있다¹. 그 밖에 혈흉과 관련이 있는 혈관질환으로는 대동맥박리 또는 파열, 폐혈관기형, 4형 Ehlers-Danlos증후군, von Recklinghausen병 등이 있다¹. 그러나, 폐동정맥기형을 동반한 유전출혈모세혈관확장환자에서 혈흉이 있었던 증례보고는 흔하지 않다.

유전출혈모세혈관확장증은 상염색체 우성으로 유전되어 쉽게 파열되는 혈관벽이 만들어지는 질환으로, 1) 자발적이고 반복적인 비출혈, 2) 입술, 구강, 손가락, 코 등의 피부점막에서 관찰되는 모세혈관확장증, 3) 위장관, 폐, 간, 뇌 및 척수 등의 내장부위에 존재하는 동정맥기형, 4) 가족력 중에서 3개 이상이 존재하면 진단될 수 있다³. 이 질환은 두 가지 다른 유전자의 돌연변이와 연관이 있으며, 이 중 1형은 폐와 뇌에 동정맥기형을 잘 동반한다⁵.

폐동정맥기형을 동반한 유전출혈모세혈관확장환자에서 동반되는 흔한 호흡기증상은 운동시 호흡곤란으로 약 50%의 환자에서 나타나며 이는 폐동정맥기형에서 가장 빈번하게 발생하는 증상이다. 그 밖의 증상으로 곤봉지(20%), 청색증(18%), 객혈(10%), 흉통(6%) 등이 있다⁶. 흔하지 않으나 유전출혈모세혈관확장증환자에서 폐동정맥기형으로 인한 출혈은 심각한 상황 및 사망을 야기할 수 있으며, 한 조사에 의하면 143명의 환자 중 5명에서 혈흉

이 발생하였고⁷, 다른 조사에서는 126명의 환자 중 4명에서 혈흉이 발생하였다고 한다⁸. Ishikawa 등⁴은 증례보고와 함께 1975년부터 2008년까지 문헌에 보고된 폐동정맥기형의 파열로 인한 대량 혈흉 총 14예를 분석하여 보고하였다. 남자가 5명, 여자가 9명이었다. 총 14명 증례에서 유전출혈모세혈관확장증이 동반되어 폐동정맥기형의 파열로 인한 혈흉이 있었던 경우는 9예(64.3%)였으며 남자 3명, 여자 6명으로 여자가 더 많았다. 이들의 평균나이는 38.3 ± 12.5 세였고, 최소연령의 환자는 21세였다. 이 환자들의 배액된 대량 혈흉의 양은 확인 가능했던 7명에서 평균 $1,350 \pm 695$ mL였다. 파열된 폐동정맥기형의 위치는 우측폐가 3명, 좌측폐가 6명으로 좌측폐가 더 많았다. 이전에 보고되었던 혈흉을 동반한 유전출혈모세혈관확장증 증례들은 환자의 상황으로 인해 폐동정맥기형이 확인되지 못한 예를 제외하고는 모든 증례에서 폐동정맥기형이 동반되어 있었다^{4,7-9}. 본 증례는 18세 여자환자로 나이는 보고된 증례들보다는 적은 나이에 진단이 되었으며, 배액된 혈흉의 양은 이전에 보고된 증례들과 비슷한 다량의 혈흉 양상이었으나 폐동정맥기형의 파열에 대한 증거는 없어 보였다. 그러나, 입원하여 시행한 검사에서 혈흉을 유발할 수 있는 다른 원인에 대해 고려할 수 있는 소견은 관찰되지 않았으며, 폐동정맥기형은 흉부 컴퓨터 단층촬영과 조직학적 소견에서 모두 흉막에 인접한 소견을 보여 자발성 혈흉의 원인일 가능성이 높을 것으로 판단된다.

폐동정맥기형이 동반된 유전출혈모세혈관확장증에서는 출혈에 의한 합병증 외에도 우좌단락에 의한 폐혈성 색전이 뇌혈류로 유입되어 뇌경색이나 뇌농양을 일으켜서 나타나는 신경학적 징후들이 발생할 수 있다. 뇌경색의

경우는 폐동정맥기형이 동반된 환자에서 10~19% 정도가 발생하고 뇌농양의 경우는 5~19% 정도가 발생하기 때문에 합병증 예방을 위해 폐동정맥기형의 치료가 필요하며⁶, 폐동정맥기형의 영양동맥의 직경이 3 mm 이상이고, 다발성인 경우 합병증의 위험이 증가하여 무증상이라도 치료의 적응증이 된다¹⁰. 폐동정맥기형의 치료목적은 중추신경계 합병증을 예방하고 증상이 발생하였을 때 이를 호전시키기 위한 것으로 색전술을 시행하거나 수술을 통해 제거한다^{6,8}. Pollak 등⁹은 총 155명의 폐동정맥기형 환자에 대해 색전술을 시행한 후 평균 3년 동안의 추적검사를 통하여 임상적인 결과를 확인하였으며 155명의 환자 중 유전출혈모세혈관확장증에 의한 경우는 148명(95%)이었다. 이 연구에서 증상을 동반했던 폐동정맥기형의 경우는 53.5%였고, 무증상이었으나 영상 검사에서 양성 소견을 보인 경우가 44.2%였다. 증상을 보인 경우에는 호흡곤란이 가장 많았으며, 뇌농양, 호흡곤란 없는 저산소혈증, 뇌졸중, 객혈, 발작 순의 증상들이었다. 대부분의 원인은 색전술을 시행한 잔여 병변에서 재관형성(recanalization)이나 부영양동맥 형성, 측부혈관에 의한 재관류 등에 의한 경우이거나, 당시에는 크기가 작았던 폐동정맥기형이 커져서 발생한 경우였다. 따라서 폐동정맥기형에 대하여 색전술을 시행한 후에도 이와 같은 이상의 확인을 위한 추적 관찰이 필요하다. 한편, Bevelacqua 등¹¹은 폐동정맥기형으로 인한 출혈환자의 30~50%는 임신과 연관되어 있다고 보고하였으며, 혈액량과 심박출량의 증가로 인해 임신 2기와 3기에 주로 발생한다고 하였다. 그러므로, 임신을 계획하고 있는 여성에서는 필요하다면 폐동정맥기형의 존재여부를 확인하고 치료하는 것이 필요하다. 본 환자는 가임기 여성으로 혈흉의 원인이 될 수 있는 폐동정맥기형을 비디오흉강경수술로 완전제거하여 향후 폐동정맥기형으로 인해 발생할 수 있는 출혈을 포함한 합병증이 예방될 수 있을 것으로 기대된다.

저자들은 자발성 대량 혈흉환자에서 폐동정맥기형이 동반된 유전출혈모세혈관확장증을 진단하였으며, 비디오흉강경수술을 통해 우연하게 발견된 흉선종과 폐동정맥기형을 완전절제하여 보고하는 바이다.

참 고 문 헌

1. Ali HA, Lippmann M, Mundathaje U, Khaleeq G.

- Spontaneous hemothorax: a comprehensive review. *Chest* 2008;134:1056-65.
2. Shovlin CL, Jackson JE. Pulmonary arteriovenous malformations and other vascular abnormalities. In: Mason RJ, Broaddus VC, Martin TR, King TE Jr, Schraufnagel DE, Murray JF, Nadel JA, editors. *Murray & Nadel's textbook of respiratory medicine*. 5th ed. Philadelphia: Saunders; 2010. p. 1262-5.
3. Shovlin CL, Guttmacher AE, Buscarini E, Faughnan ME, Hyland RH, Westermann CJ, et al. Diagnostic criteria for hereditary hemorrhagic telangiectasia (Rendu-Osler-Weber syndrome). *Am J Med Genet* 2000;91:66-7.
4. Ishikawa T, Pollak S, Pflugradt R, Bohnert M, Grosse Perdekamp M, Thierauf A, et al. Pulmonary arteriovenous malformation causing sudden death due to spontaneous hemothorax. *Int J Legal Med* 2010;124:459-65.
5. Sabbà C, Pasculli G, Lenato GM, Suppressa P, Lastella P, Memeo M, et al. Hereditary hemorrhagic telangiectasia: clinical features in ENG and ALK1 mutation carriers. *J Thromb Haemost* 2007;5:1149-57.
6. Cottin V, Dupuis-Girod S, Lesca G, Cordier JF. Pulmonary vascular manifestations of hereditary hemorrhagic telangiectasia (rendu-osler disease). *Respiration* 2007;74:361-78.
7. Ference BA, Shannon TM, White RI Jr, Zawin M, Burdge CM. Life-threatening pulmonary hemorrhage with pulmonary arteriovenous malformations and hereditary hemorrhagic telangiectasia. *Chest* 1994;106:1387-90.
8. Cottin V, Chinnet T, Lavolé 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.
9. Pollak JS, Saluja S, Thabet A, Henderson KJ, Denbow N, White RI Jr. Clinical and anatomic outcomes after embolotherapy of pulmonary arteriovenous malformations. *J Vasc Interv Radiol* 2006;17:35-44.
10. Kim M, Song HY, Choi JK, Jeong H, Park IN, Choi SB, et al. A familial case of hereditary hemorrhagic telangiectasia. *Tuberc Respir Dis* 2009;66:314-8.
11. Bevelacqua FA, Ordorica SA, Lefleur R, Young B. Osler-Weber-Rendu disease. Diagnosis and management of spontaneous hemothorax during pregnancy. *N Y State J Med* 1992;92:551-2.