

결절성 경화증 환자에서의 신장 발현

연세대학교 의과대학 소아과학교실, 신장질환 연구소

정일천 · 김지태 · 황유식 · 김정아 · 이재승

Renal manifestations in tuberous sclerosis complex

Il Cheon Jeong, M.D., Ji Tae Kim, M.D., You Sik Hwang, M.D., Jung A Kim, M.D.
and Jae Seung Lee, M.D.

Department of Pediatrics, The Institute of Kidney Disease, Yonsei University College of Medicine
Seoul, Korea

Purpose: The renal manifestations of tuberous sclerosis complex (TSC) are remarkably diverse, including polycystic kidney disease, simple renal cysts, renal cell carcinomas, and angiomyolipomas. All of these occur in children as well as adults in TSC. Angiomyolipomas, which can cause spontaneous life-threatening hemorrhages, are by far the most prevalent and the greatest source of morbidity. Here, we will address our experience, adding to the literature on pediatric patients with TSC requiring evaluation and treatment for renal manifestations.

Methods: A retrospective analysis was made on 19 patients in whom TSC was diagnosed between May 2001 and Oct. 2005 at Severance Hospital. All patients had clinical diagnoses of TSC as defined by the 1998 tuberous sclerosis complex consensus conference.

Results: The patients consisted of 13 boys and 6 girls with a mean age of 7.3 years (range 1 to 22). The renal disease associated with TSC included angiomyolipoma in nine patients (47.4 percent), renal simple cyst in one (5.3 percent), hydronephrosis in one (5.3 percent) patient. Eight patients (42.1 percent) presented with normal kidney contours at abdominal ultrasonography. One patient underwent renal replacement therapy due to chronic renal insufficiency after nephrectomy. Hemorrhage from angiomyolipoma was not detected.

Conclusion: In our review of 19 cases of TSC, renal manifestations are reported in 57.9 percent of patients. Asymptomatic angiomyolipoma associated with TSC grow gradually, although severe hemorrhages are rare. So patients with TSC should be followed up with serial computerized tomography or abdominal ultrasonography. And also, renal function should be monitored conservatively. (**Korean J Pediatr** 2007;50:178-181)

Key Words: Tuberous sclerosis, Angiomyolipoma, Hemorrhage, Chronic renal failure, Ultrasonography

서 론

결절성 경화증은 상염색체 우성으로 유전되는 신경 피부 증후군의 대표적인 질환으로서 출생아 10,000명당 1명의 유병률을 보이며 간질성 경련, 지능 박약 및 안면의 혈관 섬유종의 3증을 특징으로 한다¹⁾. 이 질환은 1880년 Bournville²⁾에 의하여 처음으로 중추신경계의 병리학적인 특징이 기술되었고 뇌실질내에

감자양 결절이 생기므로 결절성 경화증(tuberous sclerosis)이라 명명되었다. 본 질환은 중추 신경계 외에도 피부, 안구 등의 외배엽 조직이나 심장, 신장, 폐 등 여러 기관을 침범할 수 있는 것으로 알려져 있다. 신장에서 발견되는 종양은 대부분 혈관근지방종이며 신 낭종 및 신세포암은 드물다³⁾. 혈관근지방종은 지속적으로 크기와 수가 증가하는 것으로 알려져 있고, 출혈 등의 합병증으로 사망에 이를 수 있어 결절성 경화증 환자들의 예후에 중요한 인자가 되고 있다. 이에 저자는 결절성 경화증 환자들을 다년간 추적 관찰하며 다양한 임상 양상 중 신장에서의 발현과 그 예후를 분석하여 보고자 하였다.

접수 : 2006년 10월 16일, 승인 : 2006년 12월 15일
책임저자 : 이재승, 연세대학교 의과대학 소아과학교실
Correspondence : Jae Seung Lee, M.D.
Tel : 02)2228-2050 Fax : 02)393-9118
E-mail : jsyonse@yumc.yonsei.ac.kr

대상 및 방법

2001년 3월부터 2005년 10월까지 세브란스 병원 소아과에 입원하여 결절성 경화증으로 진단 및 치료받은 19명의 환자를 대상으로 후향적 의무기록 고찰을 통해 분석하였다. 본 연구에 포함된 모든 증례는 1998년 tuberous sclerosis complex consensus conference 에서 발표된 진단 기준⁴⁾을 만족하였다.

모든 환자들에서 매년 주기적으로 복부 초음파검사 또는 복부 컴퓨터 단층 촬영검사를 반복 시행하여 신장의 형태와 길이를 기록하였고 요로 계통의 동반 기형 유무를 확인하였다.

복부 초음파 검사 혹은 복부 컴퓨터 단층 촬영상 지방으로 차 있는 고음영의 신 낭종 소견이 관찰되는 경우 혈관근지방종을 진단하였으며, 혈관근지방종이 발견된 환자 중 가장 큰 신 낭종의 크기가 4 cm 이상인 경우는 출혈 등의 합병증의 위험 때문에 신동맥 색전술이나 신절제술을 시행하였다.

외래 추적관찰 기간 동안 혈중 요소 질소 및 크레아티닌, 소변 검사를 시행하여 신장의 기능을 평가하였다.

결 과

본 연구에서는 총 환자 19명중 남자 13명, 여자 6명으로 성비는 2.2:1이었으며, 결절성 경화증 진단 당시의 평균 연령은 7.3세(1세-22세)였다. 총 11례(57.9%)의 환자에서 신장의 이상이 발견되었으며, 당시의 평균 연령은 8.5세(3-19세)였다. 혈관근지방종 9례(47.4%), 단순 신 낭종 1례(5.3%), 수신증 1례(5.3%)가 확인되었다(Fig. 1). 나머지 8례(42.1%)의 환자들은 복부 초음파 검사 또는 복부 컴퓨터 단층 촬영검사상 정상 신장 소견을 보였

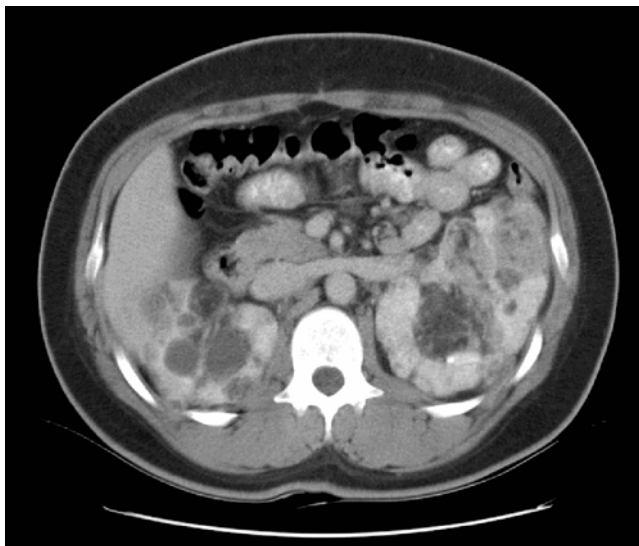


Fig. 1. Angiomyolipoma in a 16 year old boy with tuberous sclerosis. Contrast enhanced CT scan shows heterogenous enhancement of soft tissue within the lesions.

다. 혈관근지방종이 발견된 9례 중, 7례는 양측성이었으며 2례는 일측성이었다(Table 1). 혈관근지방종으로 진단될 당시의 평균 연령은 8.7세(3-19세)였다.

2례의 환자가 4 cm 이상의 크기로 진행되는 양측성 혈관근지방종으로 인해 신동맥 색전술을 시행받았으며, 그 중 1례는 신동맥 색전술을 6차례 반복 시행받았으나 양측성, 다발성의 혈관근지방종이 재발되어 일측 신절제술을 시행하였다(Fig. 2). 그 환자는 여러 차례에 걸친 시술로 인해 신기능이 감소하였으며 일측 신절제술 후에는 만성 신부전증으로 진단받고 혈액 투석 치료를 받았다.

혈관근지방종이 동반된 환자군과 정상 신장 소견을 보인 환자군을 비교한 결과 연령이나 성별의 차이는 없었으며, 혈관근지방종이 동반된 환자 중 만성 신부전증으로 이환된 1례 외에는 두 환자군 모두에서 혈중 요소 질소, 크레아티닌 수치는 정상이었으



Fig. 2. Angiomyolipoma. Photograph of a gross specimen shows a multiple sized yellow nodules.

Table 1. Renal manifestation of TSC

	Number (%)	Age*
Normal kidney	8 (42.1)	
Angiomyolipoma	9 (47.4)	8.7 yr
Bilateral	7	
Unilateral	2	
Simple renal cyst	1 (5.3)	7.9 yr
Hydronephrosis	1 (5.3)	7.3 yr

*Average age of diagnosed renal abnormalities
Abbreviation : TSC, tuberous sclerosis complex

Table 2. Angiomyolipoma of TSC

	Angiomyolipoma	Normal kidney
Number	9	8
Age(yr)	8.7 (2-16)	7.1 (2-22)*
Male/Female	6/3	6/2
Elevated serum creatinine	1 (11.1%)	0
Urinalysis abnormalities	2 (22.2%)	0

*The last follow up age
Abbreviation : TSC, tuberous sclerosis complex

며, 소변 검사에서 이상 소견을 보인 환자는 없었다(Table 2).
1례에서 신 낭종이 발견되었으며, 크기는 4×5 cm이었고 병소는 좌측이었다.

신세포암이나 기타 신장에 관련된 과오종은 발견되지 않았다.

고 찰

결절성 경화증은 상염색체 우성으로 유전되는, 신경 피부 증후군의 대표적인 질환으로 9번 염색체에 위치한 TSC1 유전자와 16번 염색체에 위치한 TSC2 유전자의 돌연변이에 의한 것으로 알려져 있다^{5,6)}. 한편, Jones 등⁷⁾은 본증 환자의 60%에서 가족력 없이 새로운 돌연변이를 일으킨다고 보고하였다.

이 질환은 임상적으로 간질성 경련, 지능 박약 및 안면의 혈관 섬유종의 3증을 특징으로 하며, Bournville에 의하여 처음 중추신경계의 병리학적인 특징이 기술되었다. 이후 여러 임상 연구를 통하여 피부, 안구 등의 외배엽 조직이나 심장, 신장, 폐 등에도 침범되는 것이 알려졌다. 특히, 여러 장기에 과오종이 동반될 수 있는데 주로 심장과 신장에서 발견된다. Burn 등⁸⁾은 결절성 경화증 환자의 60%에서 신장의 과오종을 발견하였다고 보고하였다.

신장에서 발견되는 과오종은 대부분 혈관근지방종이며 드물게 신낭종이나 신세포암이 발견되기도 한다³⁾. 이 혈관근지방종은 1880년 Bourneville²⁾에 의해 처음 기술되었고 1900년 Brissaud⁹⁾에 의하여 결절성 경화증과의 관계가 제시되었다. Ewalt 등¹⁰⁾은 80%의 환자에서 10.5세 이전에 결절성 경화증의 신장 발현을 보고하였고, 그 중 75%가 혈관근지방종, 17%가 신 낭종이었다. 또한 혈관근지방종이 동반되었던 환자의 60%에서 시간이 지남에 따라 지속적으로 크기와 수의 증가를 보였으며, 초기 진단시에는 정상이었던 증례도 포함되어 있어 지속적인 추적 관찰의 중요성을 강조하고 있다.

본 연구에 포함된 환자들의 57.9%에서 결절성 경화증의 신장 침범이 확인되었으며, 혈관근지방종은 전체 환자의 47.4%에서 발견되었다. 혈관근지방종이 진단된 당시의 평균 연령은 8.5세(3-19세)여서 다년간에 걸친 추적관찰이 필요함을 시사한다.

신장에서의 이상이 발견되지 않은 8례의 환자들은 1년 정도의 간격으로 평균 2.1회(1-3회) 복부 초음파 또는 복부 컴퓨터

단층 촬영검사를 반복 시행하였다. 그러나, 마지막 검사 당시의 평균 연령은 7.1세(2-22세)였기 때문에 향후 몇 년간 지속적으로 추적 관찰한다면, 신장에서의 결절성 경화증의 발현이 확인되지 않은 8례의 환자들에서도 신장의 이상이 발견될 가능성을 배제할 수 없다.

Gutierrez 등¹¹⁾은 혈관근지방종에 2가지 임상적 형태가 있다고 하였으며, 하나는 본 증에서 나타나는 것으로 대개 양측성이고 다발성이며 크기가 다양하고 소아시기에 나타나며 남녀의 차이는 없으며, 한편 결절성 경화증과 동반하지 않는 경우에는 일측성이고 고립성이고 크기가 작은 것이 보통이며 40세 이후의 여성에게 많다고 보고하였다.

본 연구에 포함된 환자 중에서는 7명이 양측성 혈관근지방종으로 진단되었으나, 2명의 환자는 일측성으로 발견되었다. 일측성 혈관근지방종이 진단된 환자는 모두 남자였으며, 병소는 우측 신장이었다.

혈관근지방종에 따르는 합병증으로는 출혈이 가장 심각하며, 이로 인해 환자가 사망에 이르는 경우도 있어, 결절성 경화증 환자들의 예후와 직접적인 연관이 있다고 알려져 있다. Bissler와 Kingwood는 최근 연구에서 4 cm 이상의 혈관근지방종은 심각한 출혈의 합병증의 위험이 높아 수술적 신절제술 또는 신동맥 색전술로 치료할 것을 제안하였다¹²⁾.

본 연구에 포함된 환자들 중에서는 모두 2례에서 신동맥 색전술을 시행받았으며, 그 중 1례는 결국 좌측의 신절제술을 시행받았다. 신절제술을 시행받은 환자는 만성 신부전증으로 진행하여 혈액 투석 치료를 받고 있는 중이다.

결론적으로, 결절성 경화증 환자들은 가장 특징적인 임상증상으로 인해 신경학적인 검사와 치료가 주가 되고 있기는 하지만, 신장을 비롯한 타 장기들에서의 발현을 염두에 두어야 하며, 본 연구의 결과를 고려할 때 복부 초음파 검사 혹은 복부 컴퓨터 단층 촬영검사를 포함한 신장학적인 검사는 다년간 지속적으로 추적 관찰해야 함을 알 수 있다. 특히, 혈관근지방종이 발견된 경우는 방사선학적인 검사를 통한 중앙의 크기 측정을 적어도 1년에 한번 이상 추적 시행하여 출혈 등의 합병증을 예방해야 한다.

덧붙인다면, 최근 해외에서는 결절성 경화증의 원인이 되는 유전자인 TSC1, TSC2 에 대한 연구가 활발하며, TSC 유전자의 발현 경로를 목표로 하는 치료법을 개발하려는 노력이 계속되고 있어, 본 질환의 증상과 관련된 치료도 중요하지만 TSC 유전자에 대한 연구가 좀 더 필요하며, 보다 근본적인 치료법의 개발에 관심을 가져야 할 것이다.

요 약

목적 : 결절성 경화증은 신경 피부 증후군의 대표적인 질환으로, 중추 신경계 외에도 신장, 심장 등 여러 장기를 침범한다. 신장에서 발견되는 종양은 혈관근지방종, 신 낭종 및 신세포암

등이 있으며, 혈관근지방종의 합병증은 결절성 경화증 환자의 예후에 중요한 인자이다. 저자는 결절성 경화증 환자들을 다년간 추적 관찰하며 다양한 임상 양상 중, 신장에서의 발현과 그 예후를 분석하여 보고자 하였다.

방 법 : 2001년 3월부터 2005년 10월까지 세브란스 병원 소아과에 입원하여 결절성 경화증으로 진단 및 치료받은 19명의 환자를 대상으로 후향적 의무기록 고찰을 통해 분석하였다. 모든 환자들은 복부 초음파검사 또는 복부 컴퓨터 단층 촬영검사 등의 신장학적인 검사를 주기적으로 반복 시행하였다.

결 과 : 총 19명중 남자 13명, 여자 6명으로 성비는 2.2:1이었다. 총 11례(57.9%) 의 환자에서 신장의 이상이 발견되었으며, 혈관근지방종 9례(47.4%), 단순 신 낭종 1례(5.3%), 수신증 1례(5.3%)가 있었다. 혈관근지방종으로 진단될 당시의 평균 연령은 8.7세(3-19세)였으며, 출혈이 동반된 환자는 없었다. 2례의 환자가 신동맥 색전술을 시행받았으며, 1례의 환자는 신절제술 후 만성 신부전증으로 이행되었다.

결 론 : 결절성 경화증 환자들에서의 신장을 비롯한 타 장기들에서의 발현을 염두에 두어야 하며, 복부 초음파 검사 혹은 복부 컴퓨터 단층 촬영검사를 포함한 신장학적인 검사는 다년간 지속적으로 추적 관찰해야 한다.

References

1) Shepherd CW, Gomez MR, Lie JT, Crowson CS. Causes of death in patients with tuberous sclerosis. *Mayo Clin Proc* 1991;66:792-6.
 2) Bourneville DM. Sclerose tubereuse des circonvolutions cere-

brales: idiotie et epileptic hemiplegique. *Arch Neurol* 1880;1: 819.
 3) Cook JA, Oliver K, Mueller RF, Sampson J. A cross sectional study of renal involvement in tuberous sclerosis. *J Med Genet* 1996;33:480-4.
 4) Roach ES, Gomez MR, Northrup H. Tuberous sclerosis complex consensus conference: revised clinical diagnostic criteria. *J Child Neurol* 1998;13:624-8.
 5) Van Slechtenhorst M, de Hoogt R, Hermans C, Nellist M, Janssen B, Verhoef S, et al. Identification of the tuberous sclerosis gene TSC1 on chromosome 9q34. *Science* 1997; 277:805-8.
 6) European Chromosome 16 Tuberous Sclerosis Consortium. Identification and characterization of the tuberous sclerosis gene on chromosome 16. *Cell* 1993;75:1305-15.
 7) Jones AC, Shyamsundar MM, Thomas MW, Maynard J, Idziaszczyk S, Tomkins S, et al. Comprehensive mutation analysis of TSC1 and TSC2 and phenotypic correlations in 150 families with tuberous sclerosis. *Am J Hum Genet* 1999;64:1305-15.
 8) Le Burn HL, Kellett HS, Macalister CLO. Renal hamartoma. *Br J Urol* 1955;27:394-407.
 9) Bournville DM, Brissaud E. A lidiotie et epilepsie symptomatique de sclerose tubereuse ou hypertrophique. *Arch Neurol* 1900;10:29-39.
 10) Ewalt DH, Sheffield E, Sparagana SP, Delgado MR, Roach ES. Renal lesion growth in children with tuberous sclerosis complex. *J Urol* 1998;160:141-5.
 11) Gutierrez OH, Burgener FA, Schwartz S. Coincident renal cell carcinoma and renal angiomyolipoma in tuberous sclerosis. *Am J Roentgenol* 1979;132:848-50.
 12) Bissler JJ, Kingwood JC. Renal angiomyolipomata. *Kidney Int* 2004;66:924-34.