

## 경련 발작으로 발현한 유전성 출혈성 모세혈관 확장증 1예

한양대학교 의과대학 신경과학교실

오기욱 · 장우영 · 김현영 · 고성호 · 한광수 · 이영주 · 이규용

### A Case of Hereditary Hemorrhagic Telangiectasia Presented with Seizure

Ki-Wook Oh, MD, Woo Young Jang, MD, Hyun Young Kim, MD, Seong-Ho Koh, MD,  
Gwangsu Han, MD, Young Joo Lee, MD and Kyu-Yong Lee, MD

Department of Neurology, College of Medicine, Hanyang University, Seoul, Korea

Hereditary haemorrhagic telangiectasia (HHT) is characterized by vascular abnormalities in multiple organs, and therefore has diverse manifestations. We report a 15-year-old man who presented with seizure and embolic cerebral infarction associated with pulmonary arteriovenous malformation. He and his family members had history of recurrent epistaxis. The patient could be diagnosed as having HHT with ischemic stroke and seizure. Patients with HHT should be screened for the presence of arteriovenous malformation using computerized tomography (CT) or magnetic resonance imaging (MRI). (Korean Journal of Stroke 2007;9:62-65)

**KEY WORDS:** Seizure · Arteriovenous malformation · Hereditary hemorrhagic telangiectasia · Cerebral infarction · Epistaxis.

## 서 론

유전성 출혈성 모세혈관 확장증(hereditary hemorrhagic telangiectasia)은 Osler-Rendu-Weber 병으로도 알려져 있고 상염색체 우성 유전 방식으로 피부, 점막, 폐, 위 장관, 간, 신장, 중추신경계 등에 혈관 이형성(vascular dysplasia)을 가져와 다양한 증상을 발생시킬 수 있다. 중추신경계에 나타날 수 있는 증상으로는 뇌졸중, 뇌농양, 경련 등이 있을 수 있다.<sup>1</sup> 국내에서도 혈변, 비출혈을 주소로 내원하여 유전성 모세혈관 확장증으로 진단된 2예가 보고된 바 있다.<sup>2</sup> 저자들은 반복적인 비출혈과 뇌의 동정맥 기형의 가족력이 있었던 환자가 경련을 주소로 내원하여 뇌경색이 확인되고 폐 및 간의 동정맥 기형이 발견되어 코일색전술로 치료한 유전성 출혈성 모세혈관 확장증 증례를 경험하였기에 문헌고찰과 함께 보고한다.

**Address for correspondence:** Kyu-Yong Lee, MD  
Department of Neurology, Hanyang University Guri Hospital, Gyun-dong, Guri 471-701, Korea  
Tel: +82-31-560-2263, Fax: +82-31-560-2261  
E-mail: kylee@hanyang.ac.kr

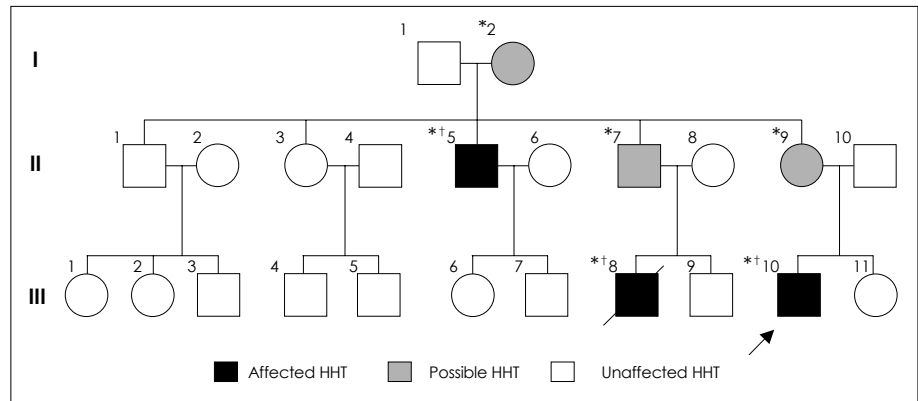
## 증 례

15세 남자 환자가 내원 40분 전 자는 도중 비명소리와 함께 침대에서 떨어진 후 보호자에게 발견되어 응급실에 내원하였다. 내원 후 2차례 20~30초 동안 지속되는 경련이 있었다. 경련의 양상은 비명소리를 낸 뒤 초기에 좌측 방향의 안구 편위가 있다가 우측으로 안구 편위가 되었고 우측 하지의 간대성 발작 후 전신 근간대성 발작이 있었으며 의식은 바로 회복되었다. 항경련제 사용 없이 발작은 멈추었다.

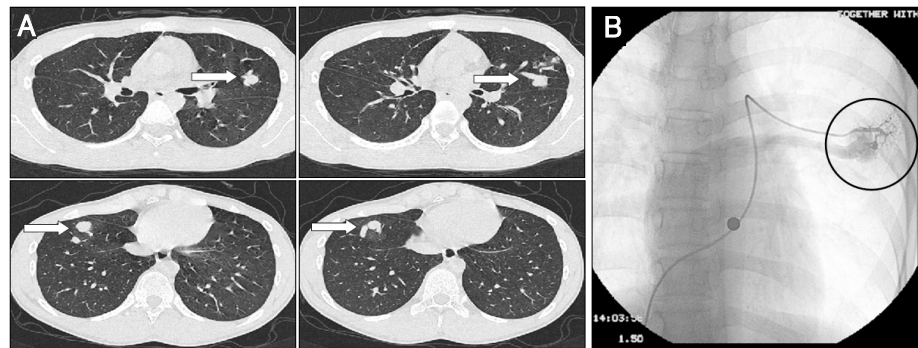
내원 2개월 전부터 집에서 자다가 침대에서 떨어진 적이 수차례 있었고 수년 전부터 잦은 비출혈로 인근 이비인후과 의원에서 대증치료를 받아왔다. 가족력에서 환자의 어머니와 외할머니도 잦은 비출혈 병력이 있었고, 외삼촌과 외사촌 형이 뇌동정맥 기형으로 인한 뇌출혈이 있었으며 외사촌 형은 이로 인해 2년 전 13세의 나이로 사망하였다 (Figure 1).

내원 당시에 혈압 110/70 mmHg, 맥박 86회/분, 호흡수 22회/분, 체온 36.5℃였다. 이학적 검사에서 심박동은 규칙적이었고, 심잡음도 청진되지 않았으며, 경동맥잡음도 들리지 않았다. 호흡음 청진 시 잡음은 들리지 않았고, 특별

**FIGURE 1.** Pedigree of a Korean family with autosomal dominant hereditary hemorrhagic telangiectasia (HHT). The arrow indicates a proband. \*recurrent epistaxis, †arteriovenous malformation.



**FIGURE 2.** Pulmonary arteriovenous malformation (PAVM). Chest CT scan (A) shows PAVMs (arrows) in left the lingular division and right lower lobe, confirmed by the selective pulmonary angiography (B). CT: computerized tomography.



한 피부 병변도 관찰되지 않았으나 양손에서 곤봉지 소견이 보였다.

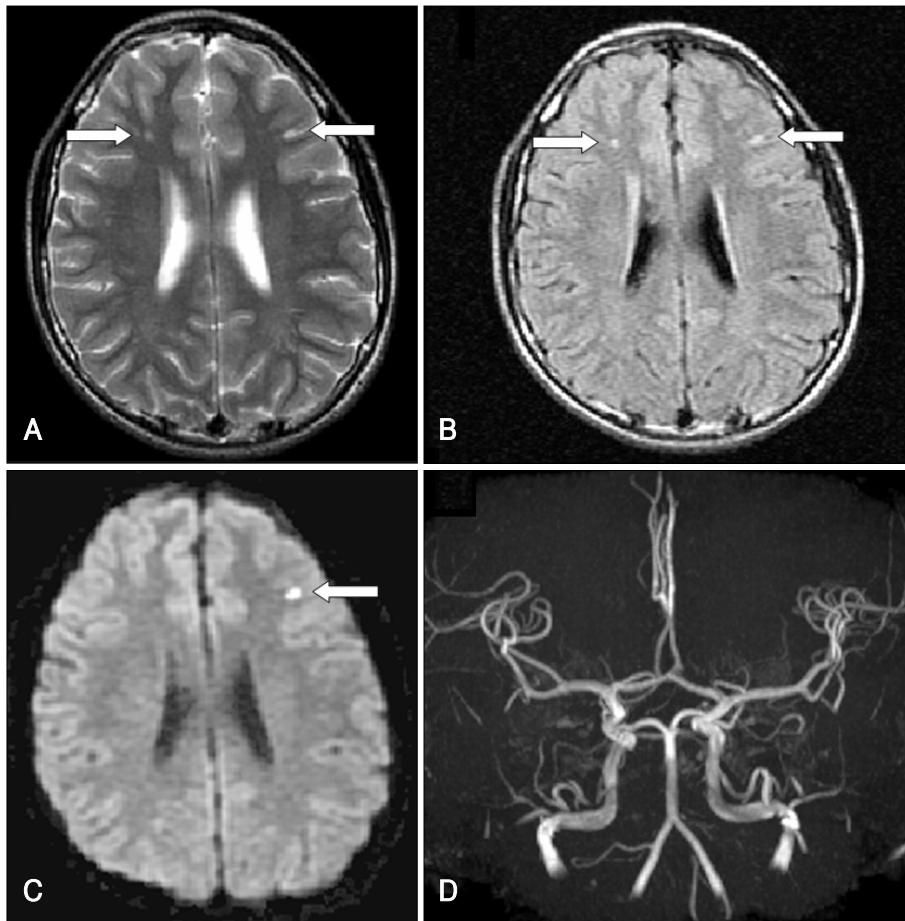
일반혈액검사에서 혈색소 18.7 mg/dl, 적혈구 용적률 54.6%, mean corpuscular volume (MCV) 91.1 fl, mean corpuscular hemoglobin (MCH) 31.1 pg, mean corpuscular hemoglobin concentration (MCHC) 34.2 g/dl로 적혈구 증가증이 있었고 동맥혈 검사에서 산소 분압이 74.9 mmHg, 산소 포화도 94.5%로 경미한 저산소증이었다. 일반화학검사, 간기능검사, 전해질검사, 혈액응고검사 및 자가 항체검사 등을 포함한 혈액검사는 정상이었다. 단순흉부촬영에서 좌실상엽과 우하엽에 연부조직 종괴가 보였고 흉부 CT에서 종괴의 조영이 증가되고 주위에 늘어나 있는 혈관 음영들이 보여 동정맥 기형을 시사하였다 (Figure 2). 뇌 MRI에서 T2강조영상과 fluid-attenuated inversion recovery (FLAIR) 영상에서 양측 전두엽의 피질수질 접합부위에 고신호 강도의 병변들이 보였다. 확산강조영상에서 좌측 피질수질 접합부 병변은 고신호 강도로 보여 급성 뇌경색으로 생각할 수 있었으나 뇌 자기공명혈관조영 소견은 정상이었다 (Figure 3). 내원 다음 날과 3일 후 시행한 뇌파 검사에서 간질과 없이 정상소견을 보였고 심전도 및 경흉부 심장초음파 검사는 정상이었다. 복부 초음파 검사에서 간의 제2 분엽에 1.6 cm의 혈관다발이 있고 빠른

속도의 혈류가 보여 동정맥류를 시사하였다. 감염성 색전증 및 뇌농양을 배제하기 위해 시행한 뇌척수액 검사에서 백혈구 증가는 없었다.

폐 혈관조영술로 폐동정맥 기형을 확진하고 (Figure 2) 코일을 이용하여 색전술을 시행하였다. 경련은 carbamazepine으로 치료를 하였고 이후 발작은 없었다. 1개월 뒤 단순흉부촬영에서 종괴 음영의 감소와 함께 혈색소 15.3 mg/dl, 적혈구 용적률 44.3%으로 적혈구 증가증도 호전되었다.

## 고 찰

유전성 출혈성 모세혈관 확장증은 100,000명당 1~2명의 유병률을 갖는 드문 질환으로<sup>3</sup> 지금까지 표현형에 상응하는 2개 이상의 염색체 부위가 밝혀졌다. 9번 염색체 장완(ENG, chromosome 9q24)의 돌연변이가 있으면 endoglin 단백질의 변화를 가져오고 12번 염색체 장완[activin receptor-like kinase-1 (ALK-1), chromosome 12q13]의 돌연변이는 ALK-1 단백을 변화시킨다. 이와 같은 단백질의 변화는 최종적으로 transforming growth factor-β와 연관되어 혈관성장과 복구과정에 영향을 주어 유전성 출혈성 모세혈관 확장증을 야기시킬 수 있다.<sup>4</sup> 국내에서는 이들 유전자에 대한 검사가 시행되지 못하고 있으며 문헌상의 보



**FIGURE 3.** Brain MRI at admission. Two high signal intensity lesions (arrows) in the corticomedullary junction of the bilateral frontal lobe are shown on T2-weighted (A) and FLAIR images (B). Diffusion-weighted image shows high signal intensity in the left frontal area, suggestive of acute cerebral infarction (C). MRA shows no abnormal findings (D). MRI: magnetic resonance imaging, FLAIR: fluid-attenuated inversion recovery, MRA: magnetic resonance angiography.

고도 없다.

주된 증상은 반복되는 비출혈, 위장관 출혈, 출혈성 빈혈, 피부, 입술, 혀, 구개, 손가락, 얼굴, 결막 등의 모세혈관 확장 등이며 폐동정맥 기형, 뇌동정맥 기형, 간동정맥 기형으로 인한 증상이 나타날 수 있다.<sup>1,2,5</sup> 십대 중반의 71% 환자에서 유전성 출혈성 모세혈관 확장증의 첫 임상 증상이 나타나고 40세경에 90% 환자에서 증상이 발생한다. 비출혈은 첫 번째로 발생하는 주된 증상으로 이 중 약 90%에서 20세 이전에 발생한다.<sup>1</sup> 반복적인 비출혈, 피부 및 점막의 모세혈관 확장증(telangiectasias), 유전경향, 내부 장기의 병변 4가지 중 3가지가 있으면 진단이 가능하며<sup>6</sup> 이 환자는 비출혈, 폐와 간의 동정맥 기형, 가족력이 있어 유전성 출혈성 모세혈관 확장증으로 진단할 수 있었다. 피부 병변은 주로 30대 이상에서 생기고 나이가 들수록 크기 및 개수가 늘어나는 경향이 있어 이 환자에서도 지금은 없지만 향후 나타날 가능성이 있다.<sup>1,5</sup>

유전성 출혈성 모세혈관 확장증 환자의 약 20~30%에서 폐동정맥 기형이 동반되는데 이는 중추신경계의 동정맥 기

형 외에 신경학적 합병증을 나타내는 가장 흔한 원인이다. 폐동정맥 기형을 가진 환자의 1/5~1/3에서 뇌졸중이나 일과성 허혈성 발작이 나타나고 5~9%에서는 뇌농양이 발생된다.<sup>1</sup> 이 환자에서 apparent diffusion coefficient (ADC) map은 시행할 수 없었지만 T2와 T1강조영상, FLAIR영상, 확산강조영상에서 보이는 좌측 피질수질 접합부 병변은 뇌척수액 검사에서 염증소견이 없었던 점과 병변의 위치를 고려할 때 색전증에 의한 급성 뇌경색으로 진단할 수 있었다. 폐동정맥 기형은 나이가 들면서 크기가 커져 이런 합병증은 주로 30대에서 60대에서 발생하고 이 환자처럼 젊은 나이에는 드문 것으로 알려져 있다.<sup>1,3,5</sup> 경련 발작은 폐동정맥 기형이 있는 환자의 약 5%에서 나타나는데 대부분은 우-좌단락으로 뇌농양, 뇌수막염 같은 중추신경계 감염을 일으킬 때 발생한다. 그러나 본 증례처럼 경련이 중추신경계 감염 없이 첫 증상으로 나타나 폐동정맥 기형이 진단되는 경우는 매우 드물다.<sup>1,5,7</sup> 이 환자에서 경련 발작은 편측에서 시작되어 전신 발작으로 진행되고, 음성 증상이 있으며, 발작 시간이 매우 짧고 수차례 있는 점에서

전두엽 간질의 특징을 가지고 있다. 이전에 자다가 침대에서 떨어졌던 것도 경련발작이었을 가능성이 높다. 뇌파에서 정상소견을 보였지만 전두엽 부위의 간질파는 뇌파검사로는 진단이 안 되는 경우가 많으므로 이를 고려해야 하며, 또한 MRI에서 좌측 전두엽에 급성 뇌경색이 있어 증후성 간질로 생각할 수 있었다. 폐동정맥 기형에서 동맥 산소포화도가 감소하는 경우에 두통, 실신, 복시, 현훈, 경련과 같은 증상이 생길 수 있으나<sup>5</sup> 이 환자에서는 산소분압의 감소는 있으나 산소포화도는 94.5%이었으므로 경련의 원인으로 볼 수는 없었다.

폐동정맥 기형에서 뇌경색의 발생 기전으로는 첫째 우-좌 단락을 통해 생기는 색전성 뇌경색, 둘째 적혈구 증가증으로 혈액의 점도가 증가되어 발생하는 뇌경색, 셋째 공기 색전증으로 인한 뇌경색이 있다. 본 증례에서는 색전성 뇌경색과 적혈구 증가증에 의한 기전 모두 가능하지만 공기 색전증은 객혈과 기침이 동반되는 경우가 많아 가능성이 떨어진다.<sup>3,5</sup>

폐동정맥 기형의 치료는 폐동맥 도자술을 이용하거나 병소나 폐의 부분절제와 같은 수술적 방법을 통해 할 수 있다.<sup>8</sup> 이 환자에서는 양측 폐에 동정맥 기형이 있고 나이가 어려서 폐동맥 도자술로 코일을 이용하여 동정맥루를 폐쇄하였다.

유전성 출혈성 모세혈관 확장증은 전신적으로 다양한 증상을 나타낼 수 있어 반복되는 비출혈, 피부병변, 동정맥 기형과 가족력이 있을 경우에 드물지만 증후성 간질의 원인질환으로 고려해야 한다. 이 환자처럼 곤봉지나 적혈구

증가증이 있을 때 젊은 연령에서 발생한 뇌졸중의 원인으로 폐동정맥 기형과 같은 우-좌단락의 확인이 필요하다. 유전성 모세혈관 확장증은 연령이 증가하면서 혈관 이상이 증가하는 경향이 있어 뇌혈관, 소화기관, 간, 신장 등에 대한 장기적인 추적 관찰이 필요하다.

**중심 단어:** 발작 · 동정맥기형 · 유전성 출혈성 모세혈관 확장증 · 뇌경색증 · 비출혈.

## REFERENCES

1. Begbie ME, Wallace GM, Shovlin CL. Hereditary haemorrhagic telangiectasia (Osler-Weber-Rendu syndrome): a view from the 21<sup>st</sup> century. *Postgrad Med J* 2003;79:18-24.
2. Kweon YO, Park JY, Kim EY, Kim SR, Gwak KS, Choi YH, Jung JM, Kim YJ. Two cases of hereditary hemorrhagic telangiectasia (Rendu-Osler-Weber Disease). *Korean Journal of Medicine* 1989; 37:257-265.
3. Maher CO, Piepgras DG, Brown RD Jr, Friedman JA, Pollock BE. Cerebrovascular manifestations in 321 cases of hereditary hemorrhagic telangiectasia. *Stroke* 2001;32:877-882.
4. Kjeldsen AD, Moller TR, Brusgaard K, Vase P, Andersen PE. Clinical symptoms according to genotype amongst patients with hereditary haemorrhagic telangiectasia. *J Intern Med* 2005;258:349-355.
5. Devuyst G, Bogousslavsky J. Pulmonary arteriovenous fistulas. In: Bogousslavsky J, Caplan L. Uncommon causes of stroke. Cambridge: cambridge university press, 2001;pp 198-205.
6. Shovlin CL, Guttmacher AE, Buscarani E, Faughnan ME, Hyland RH, Westermann CJ, Kjelsen AD, Plauchu H. Diagnostic criteria for hereditary hemorrhagic telangiectasia (Rendu-Osler-Weber syndrome). *Am J Med Genet* 2000;91:66-67.
7. Swanson KL, Prakash UB, Stanson AW. Pulmonary arteriovenous fistulas: Mayo clinic experience, 1982-1997. *Mayo Clin Proc* 1999;74: 671-680.
8. Adrian P, Claude D, Anthony WS. Pulmonary arteriovenous fistula: presentation, diagnosis, and treatment. *World J Surg* 1999;23:1118-1122.