

대량 직장 출혈을 동반한 Osler씨 질환 1예

전북대학교 의과대학 외과학교실

서정길 · 김종훈 · 유희철 · 박철웅

= Abstract =

Hereditary Hemorrhagic Telangiectasia Associated with Massive Bleeding Confined to the Rectum

Jeong Kil Seo, M.D., Jong Hun Kim, M.D., Hee Chul Yu, M.D.
and Cheol Woong Park, M.D.

Department of Surgery, School of Medicine, Chonbuk National University

Hereditary hemorrhagic telangiectasia (HHT, Osler-Weber-Rendu disease) is characterized by the familial incidence(80%) of telangiectatic lesions, primarily in mucous membranes and skin, which tend to bleed with little or no trauma. Advances in molecular genetics have demonstrated that HHT is actually a group of autosomal dominant disorders.

HHT is most frequently manifests itself epistaxis and multiple telangiectases in the face, the mucous membranes of the nose, oral cavity and the gastrointestinal tract. Most organs can be affected.

The gastrointestinal bleeding is stated to be the second most frequently site of hemorrhage. It is unusually start until the fifth decade of life and occurs with a peak incidence in the sixth decade, but recurrent epistaxis occurs more common in childhood. Gastrointestinal telangiectases most frequently in the upper gastrointestinal tract and predominantly in the stomach and the duodenum. Therefore, HHT confined to the whole layer of the rectum with massive hematochezia at the young age is rare.

So, we report a case of HHT associated with massive bleeding confined to the rectal mucosa at the age of 35 male patient, and review the relate literatures.

Key Words: Hereditary hemorrhagic telangiectasia, Rectal bleeding

서 론

유전성 출혈성 모세혈관 확장증(Hereditary Hemorrhagic Telangiectasia, HHT or Osler-Weber-Rendu disease)은 피부, 비강 또는 구강의 점막 및 기타의 장기 등에 특징적인 혈관종의 병변 및 출혈을 동반하고, 상염색체 우성으로 유전되어 약 80%에서 가족력을 보이는 질환이다^{4,10)}.

임상증상은 학동기에 발생하는 재발성 비출혈이 가장 흔하고, 또한 안면부, 비강과 구강 점막 등의 출혈, 중추신경계와 위장관의 모세혈관 확장과 동정맥 기형 또는 혈관 이형성에 의한 출혈 및 기타 증상을 보인다^{4,10)}.

위장관 출혈의 원인으로서는 HHT는 흔하지 않지만, HHT 환자에서는 비출혈 다음으로 약 40%에서 재발성 위장관 출혈이 일어난다^{12,14)}. 병변 부위는 비교적 위나 십이지장에 다발성으로 나타나며, 출혈 양상은 비출혈이 10세 전후에 발생하는데 비해 40대 이전에

는 흔하지 않고 50대에서 빈도가 가장 높다. 출혈이 늦게 나타날수록 가족력의 경향이 낮고, 모세혈관의 확장된 크기가 작으며, 종괴에 의한 영향을 보이지 않기 때문에, 출혈 부위의 발견이 쉽지 않아 치료에 어려움이 따른다¹⁰⁾.

이에 저자들은 가족력을 가진 35세 남자에서 비교적 젊은 나이이면서, 직장에만 국한된 모세혈관 확장에 의한 종괴 및 대량 출혈을 동반한 HHT 1예를 경험하였기에 그 희귀성에 비추어 문헌 고찰과 함께 보고하는 바이다.

증 례

환 자: 강○○, 35세, 남자

주 소: 재발성 대량 직장 출혈과 배변 곤란.

가족력: 남동생이 8년전 경부에 모세혈관 확장증에 의한 병변으로 수술.

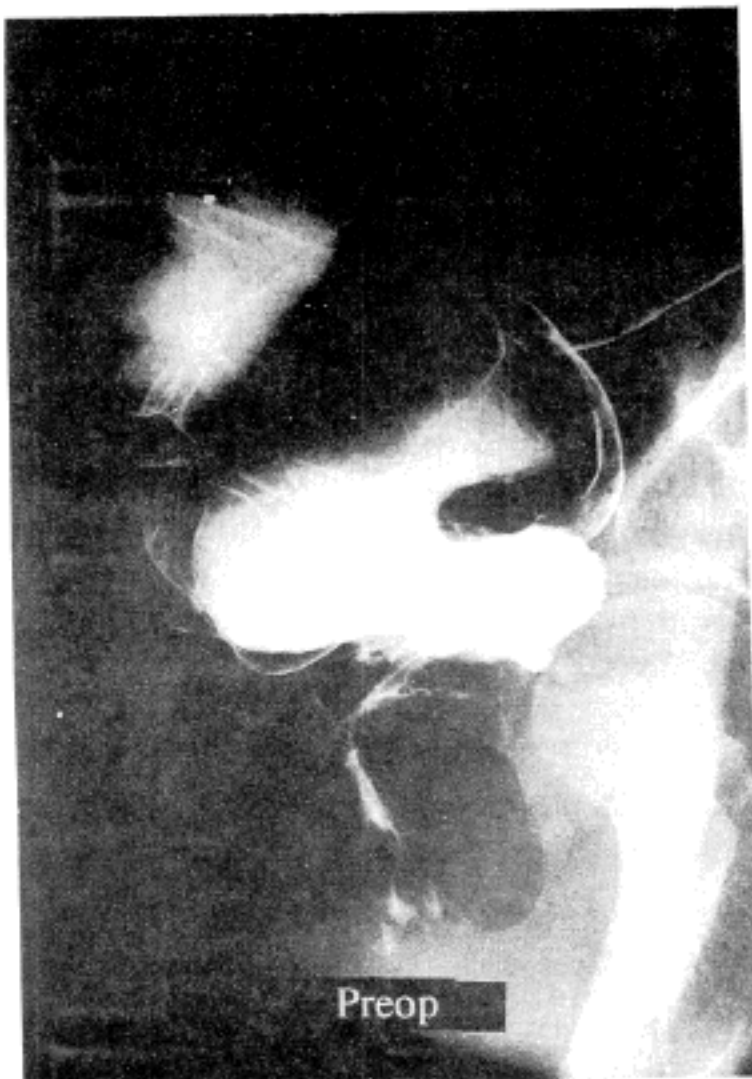


Fig. 1. Preoperative Barium Enema showed large filling defect with mucosal destruction of the rectum.

과거력: 10년과 15년 전에 각각 지혈제로 치핵 절제술을 받았고, 1개월전 항문경 검사상 직장 종괴를 발견함.

현병력: 1994년 7월부터 약 1개월간 발생한 상기 주소로 본원 내과에서 대장 내시경 검사상 직장 종괴가 발견되어 전과되었다.

이학적 소견: 내원시 체중 72 Kg, 신장 176 cm, 체온 36.5°C, 혈압 110/70 mmHg, 맥박 72회/분, 호흡 20회/분이었고, 전신 상태는 만성 병색을 보였다. 특이한 피부 소견은 없었고, 두경부 소견상 안검 결막은 정도의 빈혈 상태였으나, 흉곽과 심장 및 복부 소견상 특이점은 없었다. 직장 수지 검사상 항문변에서 약 5 cm 상방에서 구멍형태의 연한 가동성 종괴가 촉지되었고, 2시와 5시 방향에 수술에 의한 반흔이 있었으며, 11시 방향에 1.5×1.5 cm 크기의 내치핵과 정도의 출혈이 있었다.

검사실 소견: 말초 혈액 검사상 백혈구 3500/mm³, 혈색소 8.5 g/dl, 혈소판 237×10³/mm³이었다. 기타 혈액응고 검사, 소변검사, 간 기능 검사, 종양지표 검사 및 심전도 등은 정상소견 이었다. 입원 후 적혈구 농축액(PRC)을 2 pint 수혈하여 혈색소치가 9.3 g/dl로 증가하였다. 혈액형은 RH⁺ O형이었다.

방사선 소견: 흉부 및 단순 복부 X-선 촬영상 특이 소견은 없었으며, 대장 바륨 관장 조영술상 저위 직장 좌측 후부 점막의 파괴를 동반한 충영 결손을 보였고 (Fig. 1), 복부 전산화 단층 촬영상 항문변에서 약 2.5

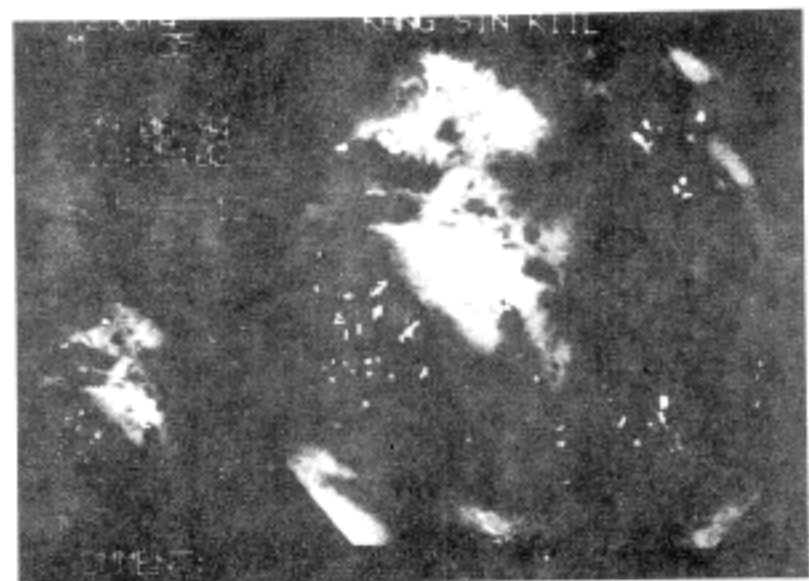


Fig. 2. Photograph of endoscopic examination showed diffuse dark reddish and bluish spots on the rectal mucosa.

cm 상방으로부터 상부로 약 5 cm 길이의 직장벽의 비후 및 내강 감소가 관찰되었다.

결장경 소견: 항문변에서 상방으로 약 5 cm부터 15 cm까지 점막의 미만성 홍반과 다발성 흑갈색 및 연남색의 반점이 보였으며(Fig. 2), 검사시 돌출된 종괴 부위에 접촉성 출혈이 쉽게 발생되었고, 조직검사를 시행하였다.

임상적 진단: 직장암. 결장경하에서 시행한 조직검사상 직장 점막 혈관의 확장증으로 진단되었다.

수술 소견: 환자는 양와위에서 기도삽관 전신마취 하에 하부 정중 절개로 개복 하였다. 복강 내에는 복수가 약 50 cc 정도 고여 있었으며, 하위 직장 부위에 종괴가 촉지되었고, 주위 구조와 유착은 없었으며, 기타 특이 소견은 없었다. 수술은 확대-저위 전방 절제술, 결장-항문 문합술 및 보호적 횡행결장 조루술을 시행하였다.

병리 소견: 절제된 결장을 장축을 따라 개방한 육안적 소견상 하부변연부와 인접해서 13×10 cm 크기의 점막 출혈과 절단면상 장관의 전 층에서 출혈 소견을 관찰할 수 있었다(Fig. 3).

현미경 검사상 직장 점막 하층부터 근층에 걸쳐 다



Fig. 3. Gross finding revealed telangiectatic lesion of the rectum.

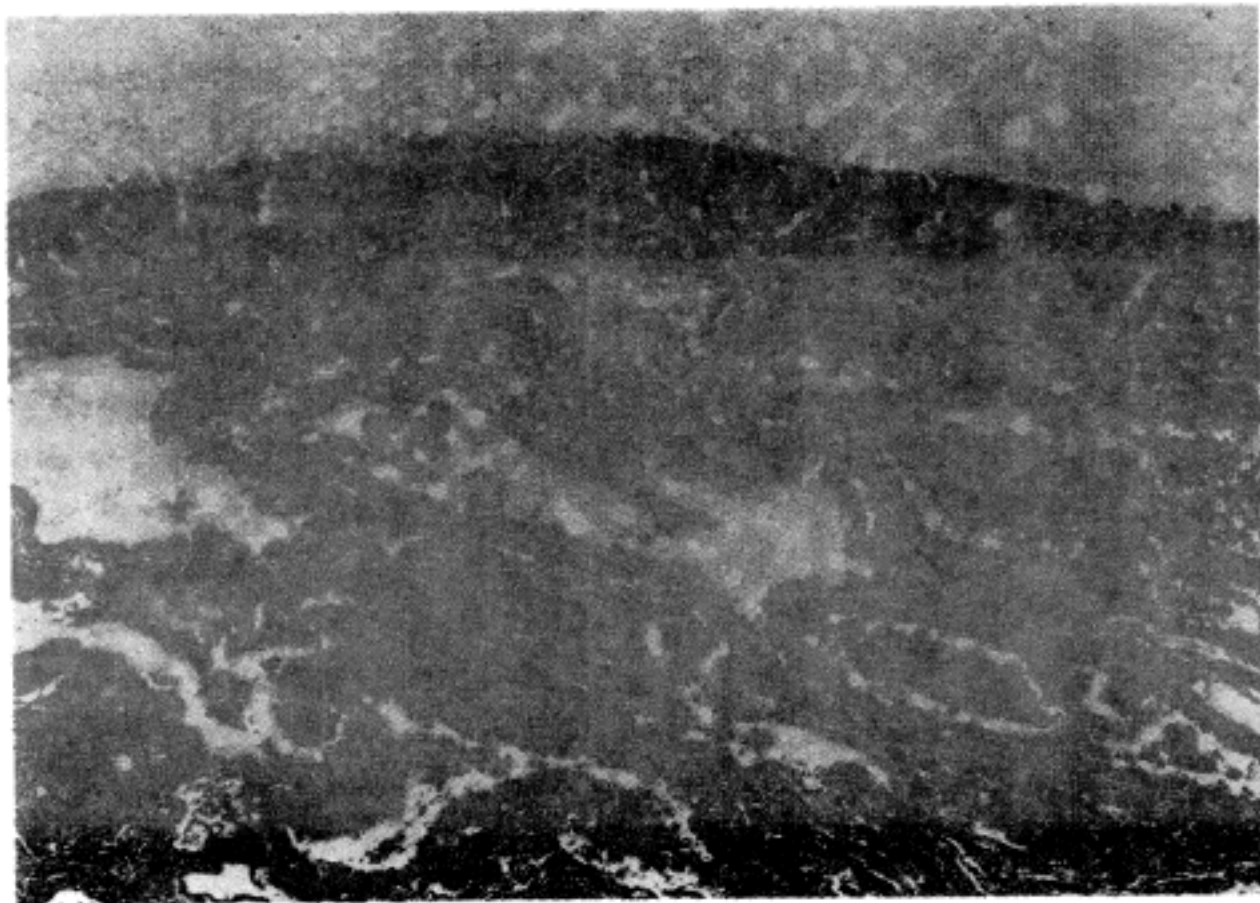


Fig. 4. Histologic finding revealed telangiectatic lesion of the whole layer of the rectum.



Fig. 5. Postoperative Barium Enema showed no filling defect and mucosal destruction of the rectum.

수의 혈관들이 매우 확장되어있고 울혈된 소견을 보이며, 혈관벽은 얇은 한층의 납작해진 내피세포로 피복되어있었고, 혈관 사이에는 섬유소로 보이는 결체조직이 관찰되었다(Fig. 4).

수술후 경과: 환자는 수술후 특별한 합병증 없이 15일째 퇴원하였다. 술후 8주후에 횡행결장 조루복원술을 시행하였고, 술후 6개월뒤 항문 기능은 정상으로 회복 되었으며 대장 바륨 관장 조영촬영상 특이 소견은 없었다(Fig. 5).

고 안

유전성 출혈성 모세혈관 확장증은 1864년 Sutton이 처음 기술한 이후, 1896년 Rendu에 의해 유전성 비출혈과 모세혈관 확장증이 같이 발생함을 처음으로 인지하였고, Osler와 Weber등이 이러한 증례들을 보고하였으며, 1909년 Hanes가 Hereditary Hem-

orrhagic Telangiectasia(HHT)로 명명하였다¹⁾.

육안소견과 내시경상 이들은 millet seed 크기이고, cherry red spot이나 성망성 혈관종(vascular spider) 또는 구릉(smooth hillock)처럼 보이거나 확장증(ectasia)과 닮았다²⁾. 이들은 만성 신부전, progressive systemic sclerosis, Von Willebrand's disease, CREST syndrome(Calcinosis, Raynaud's phenomenon, Esophageal hypomotility, Sclerodactyly, Telangiectasia)과 관련되어 설명되어 지고 있지만, Osler-Weber-Rendu disease의 한 분야로써 더 잘 알려져 있다^{3,6)}.

병태생리는 혈관 구조의 이상에 의하는데, 주로 세동맥의 탄력섬유가 소실되고 평활근층이 증가됨으로써 후모세관 세정맥의 국소적 팽창에 의한 모세혈관의 확장이 일어나고, 때로 세동맥도 침범하여 동정맥 기형을 유발하게 된다¹⁾. 최근 유전학 및 분자생물학적 연구에서 HHT에서 chromosome 9q3이 endoglin gene으로 밝혀졌는데, HHT 가족에서 이 endoglin의 돌연변이로 chromosome 9q33-q34^{9,11)} 또는 12q^{5,13)}가 존재함이 밝혀졌고, 이들이 혈관 내피세포의 이동, 증식, 유착 및 세포외 간질조직 형성에 중재적 역할을 하는 transforming growth factor- β 와 결합하는 단백을 적게 생성하거나("loss of function" mutation) 또는 기능 장애 단백을 생성하여 정상 단백질의 기능을 방해하여("dominant negative" mutation) 혈관세포의 성장과 분화과정에 혼란을 일으켜 혈관 이형성이 발생한다고 한다^{4,8)}.

임상 증상은 다양한데 상염색체 우성 유전으로 약 80%에서 가족력을 보이며, 10대 전후에 비강 점막의 모세혈관 확장으로 인한 자발성 비출혈이 가장 많고, 그 다음으로 위장관의 재발성 출혈이 많으며, 기타 피부의 모세혈관 확장에 의한 병변 및 출혈과, 약 5~15%에서 페나 중추신경계의 동정맥 기형에 의한 청색증, 두통 및 지주막하 출혈 등이 발생한다⁴⁾.

HHT에 의한 위장관 출혈은 40~50대¹⁰⁾에 약 13~30%^{2,12,14)}에서 발생하는데, 주로 위, 십이지장, 소장, 대장 및 간 등의 모세혈관 확장, 동정맥 기형 및 혈관 이형성등에 의한 다발성 출혈이 많다. Vase등¹⁴⁾은 위장관 출혈환자중 5례(18%)에서 가족력이 없었고, 7례에서 위장관출혈이 첫 증상이었으며, 평균 연령은 55.5세 였고, 혈액형은 O형이 많았다고 보고하

였는데, Smith 등¹²⁾은 혈액형간에 의미 있는 차이가 없다고 하였다. 특히 50대 이전에 위장관 출혈은 흔하지 않으며, 종괴에 의한 폐쇄 증상을 보이지 않는다⁴⁾, 본 증례는 35세 남자에서 직장에만 병변이 국한되어 있고, 대량 직장 출혈과 종괴에 의한 배변곤란 증상을 보여 특이하다 할 수 있으며, 혈액형은 O형이었다.

HHT의 진단은 다음의 기준이 2가지 이상 존재시 내릴 수 있는데, ① 상염색체 우성 유전, ② 재발성 비출혈, ③ 비강 점막과 다른 부위의 모세혈관 확장증, ④ 기타 내부 장기의 침범 등이 있다^{2,12,14)}. 재발성 위장관 출혈 시는 내시경, 혈관 조영술 및 전산 단층촬영 등을 보조진단 기구로 이용한다. 그러나 병변의 크기가 작고, 점막 추벽에 의해 가려져 있어 진단에 어려움이 따르며⁴⁾, 내시경하 조직 생검은 출혈 경향 때문에 금기로 되어있다.

치료는 출혈에 의한 빈혈시 수혈에 의한 보충과 병변 부위의 내시경하 광박리 및 전기응고등이 이용되며^{4,14)}, 출혈 경향을 줄일 목적으로 경구용 여성 호르몬제인 에스트로겐¹³⁾을 사용하나 다발성으로 발생하기 때문에 치료가 힘들다. 일시적 출혈 시는 수술적 절제를 시행하지 않으나, 재발성 대량 출혈 시는 병변 부위의 절제를 시행하기도 한다. 본 증례처럼 병변이 직장에만 국한되어 전층에 걸쳐 침범 되어있고, 재발성 대량 직장 출혈 시는 저위 전방 직장 절제술을 치료의 한 방법으로 시도할만 하리라 사료된다. 향후 유전자 및 분자생물 연구가 진행되면 변이 유전자 및 단백질 복원을 통한 치료가 가능해질 것이라 사료된다.

결 론

유전성 출혈성 모세혈관 확장증은 피부, 비강, 위장관 및 중추신경계 등에 나타나고, 비출혈이 가장 흔한 증상이며 다음으로 위장관 출혈이 흔하다. 위장관의 모세혈관 확장증은 50대 이전에는 흔하지 않고, 일반적으로 크기가 적으며 종괴현상은 나타내지 않는데, 본례는 가족력이있는 35세 남자에서 비교적 젊은 나이에 모세혈관 확장 병변이 직장에만 국한되고, 크기가 크며 종괴에 의한 배변곤란을 보이고, 대량 직장 출혈을 동반한 환자에서, 대장 바륨 관장 촬영상 충영결손과 점막 파괴 소견이 있어 직장암을 의심하였으나

대장 내시경상 모세혈관 확장증 소견이 보여 수술적 절제를 통하여 치험하였기에, 그 희귀성에 비추어 문헌 고찰과 함께 보고하는 바이다.

REFERENCES

- 1) Braverman IM, Keh A, Jacobson BS: *Ultrastructure and three dimensional organization of the telangiectases of hereditary hemorrhagic telangiectasia. J Invest Dermatol* 95: 422, 1990
- 2) Driscoll JE, Rabe MA: *Hemorrhagic telangiectasia of the gastrointestinal tract, an obscure source of gastrointestinal bleeding. Am Surg* 20: 1281, 1954
- 3) Durray PH, Marcal JM, Livolsi VA, et al: *Gastrointestinal Angiodysplasia: A possible component of Von Willebrand's disease. Hum Pathol* 15: 539, 1984
- 4) Guttmacher AE, Marchuck DA, Robert I and White JR: *Hereditary hemorrhagic telangiectasia. New Engl J Med* 333(14): 918, 1995
- 5) Johnson DW, Berg JN, Gallione CJ, et al: *A second locus for hereditary hemorrhagic telangiectasia mapped to chromosome 12. Genome Res* 5: 21, 1995
- 6) Marshall JB and Settles RH: *Colonic telangiectasias in scleroderma. Arch Intern Med* 140: 1121, 1980
- 7) Mayer IE, Hersh T: *Endoscopic diagnosis of hereditary hemorrhagic telangiectasia. J Clin Gastroenterol* 3: 361, 1981
- 8) McAllister KA, Grogg KM, Johnson DW, et al: *Endoglin, a TGF- binding protein of endothelial cells, is the gene for hereditary haemorrhagic telangiectasia type 1. Nat Genet* 8: 345, 1994
- 9) McDonald MT, Papenberg KA, Ghosh S, et al: *A disease locus for hereditary haemorrhagic telangiectasia maps to chromosome 9q33-34. Nat Genet* 6: 197, 1994
- 10) Reilly PJ, Nostrant TT: *Clinical manifestation of hereditary hemorrhagic telangiectasia. Am J Gastroenterol* 79: 363, 1984
- 11) Shovlin CL, Hughes JBM, Tuddenham EGD, et al: *A gene for hereditary hemorrhagic telangiectasia maps to chromosome 9q3. Nat Genet* 6: 205, 1994
- 12) Smith CR, Barotholomew LG, Cain JC: *Heredi-*

- tary hemorrhagic telangiectasia and gastrointestinal hemorrhage. Gastroenterology* 44: 1, 1963
- 13) Van Cutsem E, Rutgeerts P, Vantrappen G: *Treatment of bleeding gastrointestinal vascular malformation with oestrogen-progesterone. Lancet* 335: 953, 1990
- 14) Vase P, Grove O: *Gastrointestinal lesions in hereditary hemorrhagic telangiectasia. Gastroenterology* 91: 1079, 1986
- 15) Vincent P, Plauchu H, Hanzan J, Faure S, Weissenbach J, Godet J: *A third locus for hereditary hemorrhagic telangiectasia maps to chromosome 12q. Hum Mol Genet* 4: 945, 1995
-