크론병과 병발한 결절성경화증 1예

충남대학교 의과대학 의학과¹, 충남대학교병원 소아청소년과², 경상대학교 의과대학 소아과학교실³, 충남대학교 의과대학 소아과학교실⁴
김민희¹ · 이윤진² · 김재영³ · 이윤영² · 강준원^{2,4}

Tuberous Sclerosis Complex with Crohn's Disease

Tuberous sclerosis complex (TSC) is an autosomal dominant disorder caused by mutation of one of two genes, TSC1 (encoding hamartin, 9q34) and TSC2 (encoding tuberlin, 16p13). It invades the central nervous system and various parts of the body, causing various symptoms. Crohn's disease (CD) is a chronic immune-mediated disease that has not been clearly elucidated. It is thought to be caused by an excessive immune response of the body to bacteria that normally exist in the digestive tract with genetic factors. No cases have been reported in which both of the above-mentioned diseases occurred simultaneously. We report a case of CD in a patient with TSC. A 12-year-old boy was brought to our hospital because of abdominal pain. Skin lesions were observed in the TSC. Fundus examination revealed a hamartoma in the right retina. Brain magnetic resonance imaging revealed a subependymal giant cell astrocytoma (SEGA). On the basis of these findings, he was diagnosed as having TSC. Blood test results showed increased levels of inflammatory markers. On abdominal ultrasonography, his colon walls were observed to be thickened with increased vascularity of the proximal ascending colon, ileocecal valve, and terminal ileum. Colonoscopy revealed discontinuous ulcerations and inflammations of the ileum, IC valve, and cecum, similar to those found in CD. Everolimus was administered orally for the SEGA but was discontinued frequently owing to the exacerbation of CD. The possibility of CD should be kept in mind in patients with TSC considering to undergo treatment for SEGA.

Key Words: Tuberous sclerosis complex, Crohn's disease, Subependymal giant cell astrocytoma, Everolimus

Min Hee Kim¹, Yoon Jin Lee, MD², Jae Young Kim, MD, PhD³, Yoon Young Yi, MD², Joon Won Kang, MD, PhD^{2,4}

¹Department of Medicine, College of Medicine, Chungnam National University, Daejeon, Korea,

²Department of Pediatrics, Chungnam National University Hospital, Daejeon, Korea, ³Department of Pediatrics, Gyeongsang National University Changwon Hospital, Changwon, Korea,

⁴Department of Pediatrics & Medical Science, College of Medicine, Chungnam National University, Daejeon, Korea

서론

결절성경화증(Tuberous sclerosis complex, TSC)은 상염색체 우성으로 유전이 되며 1/6,000의 발병률을 보인다¹⁾. 현재까지 밝혀진 유전자 중 대표적인 원인 유전자는 2가지인데, TSC1 유전자는 염색체 9q34에 있고 TSC2 유전자는 염색체 16p13에 있다¹⁾. TSC1 유전자는 hamartin이라 불리는 단백질은 암호화 하고 TSC2 유전자는 tuberlin이라는 단백질은 암호화 한다²⁾. Hamartin과 tuberlin은 서로 결합하여 복합체를 형성하여 작용하므로 서로 다른 유전자의 돌연변이가 유사한 질환을 초래할 수 있다^{1,2)}. TSC1과 TSC2 유전자는 중앙 억제 유전자로 알려져 있으며 따라서 hamartin 또는 tuberlin의 손실은 mammalian target of rapamycin (mTOR) 기전을 활성화시켜 과오 증이라는 양성 종양의 형성을 가져온다^{1,2)}.

This study was presented at the "The 66th Korean Pediatric Congress" held in Seoul, 10-11 November 2016.

Submitted: 8 October, 2018

Revised: 18 October, 2018

Accepted: 21 October, 2018

Correspondence to Joon Won Kang, MD, PhD
Department of Pediatrics, Chungnam National University Hospital, Chungnam National University School of Medicine, Munwha-ro 282, Jung-gu, Daejeon 35015, Korea

Tel: +82-42-280-8244, Fax: +82-42-255-3158

E-mail: childlove@cnu.ac.kr

Copyright © 2018 by The Korean Child Neurology Society

<http://www.cns.or.kr>

크론병은 특발성의 만성 염증성 장질환으로 구강에서 항문까지의 전 위장관 어디든지 침범할 수 있고, 병변은 비연속적이며 장의 전 층을 관통한다³⁾. 염증 과정은 분절성이 있는 경향이 있고 염증 부위 사이의 정상적인 장 부위가 있다. 성인 시기에 생긴 경우보다 소아 크론병은 광범위한 해부학적 연관성을 가질 가능성이 더 크며, 50% 미만의 환자에서 초기에 회장 및 결장에 병변을 포함하고 있다³⁾. 저자들은 크론병과 결절성경화증으로 동시에 진단되어 치료 받고 있는 환자를 경험하였기에 보고하고자 한다.

증례

12세 남아가 2개월 전부터 발생한 우하복부 복통으로 외래에 내원

Fig. 1. Pedigree of the patient's family. The patient's mother and older brother showed adenoma sebaceum-like skin lesion. DM, Diabetes Mellitus.

Fig. 2. Abdomen ultrasonography findings of the patient. Wall thickening with increased vascularity of proximal ascending colon, ileocecal valve and terminal ileum was seen (arrow head).

하였다. 통증은 대개 아침에 있었고 통증으로 인해 잠을 깨기도 하며 지속시간은 5분 가량 되었다. 두통 및 어지럼증은 호소하지 않았으며 경련 유사 증상은 없었다. 외래에서 확인한 활력징후는 정상이었으며 신체 검사에서 우하복부의 압통 있었고 복부 종괴나 복부팽만은 없었다. 항문주위 농양, 누공은 없었다. 환자의 얼굴과 몸 전체에는 갈색으로 착색된 다발성의 피부 병변이 관찰되었다. 병변의 크기는 1-2 mm에서 1 cm 가량되었다. 신경학적 검사상 의식은 명료했으며 얼굴 신경, 근력, 감각 신경이 양쪽 모두 양호했고, 심부건 반사는 정상이었다. 환자의 어머니와 형도 피부에 같은 병변이 관찰되었다. 형은 경련의 과거력이 있었고 치료를 받고 있었으며 다른 가족들에게서 결절성경화증의 병력은 없었다(Fig. 1). 학교 공부는 중하위권이었으며 지능 검사는 시행하지 않았다.

혈액 검사에서 염증 표지자인 적혈구 침강 속도는 44 mm/h (정상 = 0-20), C-반응성 단백질은 5.7 mg/L (정상(0.5)로 증가 하였다. 복부 초음파 검사에서 대장 벽이 두꺼워져 있었으며, 근위 상행 결장과 회맹관 및 말단회장의 혈류가 증가되어 있었다(Fig. 2). 회결장 림프절의 다발성 비대 또한 관찰되었다. 대장내시경에서 회장부터 맹장까지 걸쳐 염증 소견이 관찰 되었다(Fig. 3). 조직검사에서는 회장 말단부위의 림프-여포성 비대 및 육아조직의 증식을 동반한 궤양과 회맹장관 부위에 현저한 림프구성 침윤을 동반한 만성 회장염이 관찰되었다. 또한 상행 결장에서는 림프-여포성 비대를 동반한 만성 대장염이 관찰

Fig. 3. Colonoscopy findings of the patient. Multiple inflammations are seen in ileum, ileocecal valve, and cecum.

Fig. 4. Fundoscopic findings of the patient. Right retinal hamartoma is seen (arrow).

Fig. 5. Magnetic resonance findings of the patient. (A) Multiple simple renal cysts and wedge shaped nonenhancing segment in mid pole of right kidney seen in magnetic resonance enterography (arrow head). (B) Subependymal giant cell astrocytoma is seen in brain magnetic resonance imaging (arrow).

되었다. 위 소견들은 통해 크론병을 진단하였다.

안저검사서 우측 망막 과오종이 관찰되었다(Fig. 4). 자기장 소장 소영술(magnetic resonance enterography)에서 다발성의 단순 신장 낭종이 양쪽 모두에서 관찰되었다(Fig. 5A). 우측 신장 중간극 부분에서 조영 증강되지 않은 썩기모양의 분절이 관찰되었고, 혈관근지방종(angiolipoma)으로 의심되었다. 뇌자기공명영상에서는 왼쪽 유미시상구(caudothalamic groove)에서 타원형 모양으로 조영 증강된 석회화 결절이 1.4×1.0 cm로 관찰되어 뇌실막밑거대세포 별아교세포종(subependymal giant cell astrocytoma, SEGA)으로 진단되었다(Fig. 5B). 위 소견들을 통해 결절성경화증으로 진단하였다. 유전자 검사는 보호자가 거부하여 시행하지 못하였다. 이후, 환아는 배꼽주위와 우하복부의 심한 통증으로 빈번히 내원하였고 구강 점막과 식도에서 궤양성 병변이 발견되었다.

환아는 SEGA의 치료를 위해 2016년 2월부터 everolimus를 경구로 투여하였다. Everolimus는 1 cm 이상의 SEGA에 의료보험이 적용되며 1일 1회 경구로 물과 함께 복용하고 혈중약물농도를 확인하면서 조절하였다. 하지만 everolimus를 사용하고 배꼽 주위와 우하복부의 심한 통증이 반복되고 구강 점막과 식도에서 궤양이 발견되면서 크론병의 경과가 악화되어 사용과 중단을 반복하였다. 11개월 동안 everolimus를 사용하다가 중단했으며 현재 1년 9개월 간 경과관찰 중이다. 위의 환자 임상 경과 확인을 위해 보호자에게 동의를 받았으며, 충남대학교병원 의학연구윤리심의위원회 심사를 받고 승인을 득하였다(2018-10-021).

고찰

결절성경화증과 크론병은 각각 아주 드문 질환은 아니다^{1,4)}. 하지만 국내에서는 두 질환이 동시에 진단된 예는 없다. 두 질환 모두 장기 추적 관찰이 필요하며 지속적인 약물 복용이 필요할 수 있는 공통점이 있다. 저자들은 두 질환이 동시에 진단된 환자를 경험하였다.

크론병은 위생 상태, 음식, 약물 및 스트레스, 유전적 요인, 장내 미생물 및 면역 요인과 같은 환경 요인의 상호 작용에 의해 유발되는 질환이다⁴⁾. 장의 염증은 면역계의 변화, 또는 유전자 발현의 간접적인 변화로 인하여 개인의 면역계와 장내 미생물의 반응을 비정상적으로 일으킨다⁵⁾. 전형적인 특징으로는 입에서 항문까지 위장관의 병변이 있으며 불연속적으로 나타난다. 본 증례에서 환자의 병변은 입에서 항문까지 전체 위장관에서 발생했으며 불연속하였다. 또한 우측 하복부의 복부 통증, C-반응성 단백질, 적혈구침강속도 상승과 같은 크론병의 전형적인 증상을 가지고 있었다.

결절성경화증은 딱딱하게 석회화된 뇌의 결절이 특징이다⁶⁾. 이 환자에서는 뇌 자기공명 영상에서 결절성 경화증의 진단 기준 중 하나인 SEGA가 관찰되었다. 신장의 혈관근지방종, 얼굴의 피부 병변, 그리고 망막의 과오종은 결절성경화증 진단을 가능하게 하였다. 이 과오종은 *TSC1*과 *TSC2*의 돌연변이에 의해 발생하는, 결절성 경화증에서 관찰되는 양성 종양이다^{1,2)}. Tuberin과 Hamartin은 단백질 합성과 세포 크기를 조절하는 세포 내 주요 경로에 관여한다. *TSC1*과 *TSC2*의 돌연변이로 세포가 과발현되고 암이 발생한다. 이 환자의 오른쪽 망막 과오종이 발생한 이유와 관련이 있다. 얼굴의 피부 병변은 환아와 환자의 형 그리고 어머니에게도 관찰 되어 우성 유전을 시사하였으나 보호자가 유전자 검사를 거부하였다. 결절성경화증에서 SEGA가 발견될 경우 수술적 절제, 감마나이프, everolimus 등의 치료가 가능하다⁷⁾. Everolimus는 mTOR 기전을 억제하여 SEGA의 크기를 줄이게 되는데 본 증례에서는 SEGA의 크기가 크지 않아 우선 치료로 고려하였다.

두 가지 질환이 동시에 발생한 경우는 국외에 초록 형식으로 3예가 있으나^{8,9)}, 국내에는 보고된 바가 없다. 흔하지 않은 증례이기 때문에 두 질환 사이의 관계를 밝히는 것은 매우 어렵고 우연히 발생했을 가능성도 있지만, 두 질환의 연관성을 알기 위해서 차세대 염기서열과 같은 유전 검사가 도움이 될 것으로 생각된다. 크론병의 경우 2001년도에 16번 염색체에 위치한 염증성 장질환 관련 유전자인 *NOD2/CARD15* 돌연변이가 처음으로 보고 되었다¹⁰⁾. 만약 가족력이 있다면 일반적인 경우보다 유병률이 30배나 높아진다. 부모 중 한쪽이 크론병을 앓고 있다면 자녀가 염증성 장질환이 생길 확률은 7%이다. 또한 형제 중 한 명이 크론병을 진단 받았다면 다른 형제들의 크론병 위험성은 8%에 이른다¹¹⁾. 이러한 보고들에 따르면, 이것은 *NOD2/CARD15* 유전자 변이가 크론병과 관련이 있다는 것을 의미한다. 결절성경화증의 경우, *TSC2*가 16번 염색체의 단완 13에 위치한다¹²⁾. *TSC2* 유전자의 돌연변이가 있는 환자에서는 샤프린 반점과 결절 결절, 뇌실막밑거대세포 별아교세포종이 나타나고 착색 병변이 *TSC1* 유전자 변이에 비하여 비교적 높게 나타난다¹³⁾. *TSC2* 유전자의 돌연변이는 18%에서 큰 결절, 재배열이 나타나도 50%에서는 정상적인 돌

연변이가 보고된다¹⁴⁾. 본 증례의 환자에서 16번 염색체 이상 소견이 있을 경우 두 질환의 관계를 찾을 가능성이 더 높아질 것이다.

결절성경화증과 크론병은 동시에 발생할 가능성이 매우 드물지만 본 증례와 같이 함께 있을 경우 everolimus 치료에 영향을 줄 가능성도 있다. Everolimus 사용과 크론병의 악화에 대해서 직접적인 문헌은 없었으나, everolimus 사용으로 인한 inflammasome의 발현 증가로 크론병의 경과가 악화되는 기전을 고려할 수 있다^{15,16)}. 환아는 everolimus 치료 후 배꼽주위와 우하복부의 심한 통증이 반복되고 구강 점막과 식도에서 궤양이 발견되면서 크론병의 임상양상 악화를 보였다. 결절성경화증 환아에서 SEG가 있을 경우 everolimus 치료가 필요하지만 지속적인 복통을 호소하는 경우 크론병의 병발 가능성도 고려하여 혈액검사 및 내시경 등의 적극적인 검사를 고려할 수 있겠다.

요약

결절성경화증은 두 개의 유전자 *TSC1* (Encoding hamartin, 9q34)과 *TSC2* (Encoding tuberlin, 16p13) 중 하나의 돌연변이로 발생하는 상염색체 우성 질환이다. 위 유전자에 문제가 생기면 종양 억제 기능을 수행할 수 없어 과오종이 생기며 뇌, 신장, 심장, 눈, 폐, 기타 다른 기관들에 영향을 미치는 복합성 질환이다. 크론병은 명확하게 밝혀 지지 않은 만성 면역 매개성 질환이다. 이는 유전적 소견이 있는 소화관에 정상적으로 존재하는 세균에 대한 우리 몸의 과도한 면역 반응으로 인한 것으로 생각된다. 위 두 개의 질환이 동시에 발병하는 경우는 없었으나, 본 저자들은 결절성경화증 환자가 크론병을 앓고 있는 증례를 경험하였기에 보고하는 바이다. 12세 남자 환아가 복통을 주소로 내원하였다. 내원 시 결절성경화증에서 보이는 피부 병변이 보였다. 안저 검사 결과 오른쪽 망막에 과오종이 발견되었다. 뇌자기공명영상에서 뇌실막밑거대세포 별아교세포종이 나타났고 결절성경화증으로 진단할 수 있었다. 혈액검사 결과 적혈구 침강 속도와 C-반응성 단백질이 증가한 것으로 나타났다. 복부 초음파 검사에서 모든 근위 결장 및 상행 결장, 회맹관, 말단 회장의 혈류 증가로 벽이 두꺼워져 있었다. 대장 내시경 검사 결과 회장, 회맹관 및 맹장의 불연속 궤양과 염증 소견이 보여 크론병으로 진단되었다. 환아는 뇌실막밑거대세포 별아교세포종의 치료를 위해 everolimus를 경구 투여 하였으나 크론병이 악화되어 사용과 중단을 반복하였다. 결절성경화증에서 크론병의 병발이 가능하고 뇌실막밑거대세포 별아교세포종의 치료에 영향을 줄 수 있으므로 지속적인 복통을 호소하는 환자에서 크론병도 고려해 볼 수 있겠다.

References

- 1) Mustafa Sahin. Tuberous sclerosis. In: Kliegman RM, Stanton BF, St. Geme III JW, Schor NF, Behrman RE, editors. Nelson

- Textbook of Pediatrics. 19th ed. Philadelphia: Elsevier Saunders, 2011:2049-51.
- 2) Giannikou K, Malinowska IA, Pugh TJ, Yan R, Tseng YY, Oh C, et al. Whole exome sequencing identifies TSC1/TSC2 biallelic loss as the primary and sufficient driver event for renal angiomyolipoma development. PLoS Genet 2016;12:e1006242.
- 3) Grossman AB, Baldassano RN. Crohn disease (regional enteritis, regional ileitis, granulomatous colitis). In: Kliegman RM, Stanton BF, St. Geme III JW, Schor NF, Behrman RE, editors. Nelson Textbook of Pediatrics. 19th ed. Philadelphia: Elsevier Saunders, 2011:1300-4.
- 4) Kunz JH, Hommel KA, Greenley RN. Health-related quality of life of youth with inflammatory bowel disease: a comparison with published data using the PedsQL 4.0 generic core scales. Inflamm Bowel Dis 2010;16:939-46.
- 5) Henderson P, van Limbergen JE, Wilson DC, Satsangi J, Russell RK. Genetics of childhood-onset inflammatory bowel disease. Inflamm Bowel Dis 2011;17:346-61.
- 6) Crino PB, Nathanson KL, Henske EP. The tuberous sclerosis complex. N Engl J Med 2006;355:1345-56.
- 7) Cho MS, Kang HC, Lee JS, Kim HD, Kim DS, Kim JA. Management of subependymal giant cell astrocytomas in patients with tuberous sclerosis. J Korean Child Neurol Soc 2015;23:1-6.
- 8) Jovic NS, Jovic JZ, Usaj S. Crohn's disease in a patient with tuberous sclerosis. Archives of gastroenterohepatology 1996;15:108-11.
- 9) Vadlamudi N, Bebin M, Thame K, Mestre J. A rare association of tuberous sclerosis and Crohn's disease: report of two cases: P-166. IBD 2011;17:S62-S63.
- 10) Cho JH, Brant SR. Recent insights into the genetics of inflammatory bowel disease. Gastroenterology 2011;140:1704-12.
- 11) Yao Q, Zhou L, Cusumano P, Bose N, Piliang M, Jayakar B, et al. A new category of autoinflammatory disease associated with NOD2 gene mutations. Arthritis Res Ther 2011;13:R148.
- 12) Martin KR, Zhou W, Bowman MJ, Shih J, Au KS, Dittenhafer-Reed KE, et al. The genomic landscape of tuberous sclerosis complex. Nat Commun 2017;8:15816.
- 13) Maria BL, Menkes JH. Neurocutaneous syndrome. In: Menkes JH, Sarnat HB, Maria BL, editors. Child neurology. 7th ed. Philadelphia: LWW, 2006:803-28.
- 14) Ben-Ari Fuchs S, Lieder I, Stelzer G, Mazor Y, Buzhor E, Kaplan S, et al. GeneAnalytics: an integrative gene set analysis tool for next generation sequencing, RNAseq and microarray data. OMICS 2016;20:139-51.
- 15) Zaza G, Granata S, Caletti C, Signorini L, Stallone G, Lupo A. mTOR inhibition role in cellular mechanisms. Transplantation 2018;102:S3-S16.
- 16) Lassen KG, Xavier RJ. Mechanisms and function of autophagy in intestinal disease. Autophagy 2018;14:216-20.