

## 식도 평활근종증이 동반된 Alport 증후군 1례

울산대학교 의과대학 소아과학교실, 진단병리과학교실\*

정진영 · 김철민 · 임연정 · 김자형 · 유종우\* · 최보화 · 홍수중 · 박영서

### A Case of Alport Syndrome Associated with Diffuse Esophageal Leiomyomatosis

Jin Young Jung, M.D., Cheol-Min Kim, M.D., Yean Jung Lim, M.D.  
Ja Hyung Kim, M.D., Chong Woo You, M.D.\*, Bo-Hwa Choi, M.D.  
Soo-Joung Hong, M.D. and Young Seo Park, M.D.

*Department of Pediatrics and Diagnostic Pathology\*, College of Medicine,  
University of Ulsan, Seoul, Korea*

We report a case of Alport syndrome associated with esophageal leiomyomatosis, presenting as recurrent pneumonia. A 5-year old girl who had a history of cataract visited the out patient clinic with a complaint of recurrent wheezing and respiratory difficulty which had started five months previously. Chest magnetic resonance image(MRI) and esophagography, checked on the suspicion of achalasia, revealed esophageal leiomyomatosis and renal biopsy revealed Alport syndrome. In the pediatric population, this tumor is a rare cause of dysphagia and is often misdiagnosed as an esophageal motility disorder. Although a number of Alport syndrome associated with leiomyomatosis were reported in the literature, this is a second case report presented with recurrent pneumonia in Korea. (*J Korean Pediatr Soc* 2002;45:1160-1164)

**Key Words :** Alport syndrome, Esophageal leiomyomatosis, Recurrent pneumonia

### 서 론

식도 평활근종증은 성인에서 뿐 아니라 소아에서는 아주 드문 질환으로 연하곤란을 주소로 내원하여 식도 운동성 질환으로 잘못 진단되는 경우가 흔히 있다<sup>1)</sup>. 소아의 식도 평활근종증은 드문 경우 Alport 증후군 (hereditary hematuric nephropathy, sensorineural deafness and ocular impairment)과 연관되어 발생함이 보고되고 있다. 1983년에 Alport 증후군과 평활근종증(식도, 호흡기관, 생식기관)의 흔하지 않은 연관성이 처음 보고된 이후로 다양한 증례들이 발표되었다<sup>2)</sup>.

국내에서는 Alport 증후군을 갖고 있던 13세 남아가 7년간 계속된 연하곤란과 식후의 구토증상을 주소로 내원하여 식도 평활근종증을 진단받고 수술적 치료를 시행한 흉부외과 보고 1례가 있었다<sup>3)</sup>. 저자들은 반복적인 천명과 폐렴으로 입원한 여아에서 식도 평활근종증이 동반된 Alport 증후군 1례를 경험하였기에 보고하는 바이다.

### 증 례

**환 아 :** 정○린, 여아, 5세

**주 소 :** 고열, 기침

**현병력 :** 환아는 내원 3년 전부터 많이 먹었을 때 구토와 기침을 자주 반복하여 호소하였으나 심한 연하곤란은 동반되지 않아 특별한 검사나 치료없이 지내왔

접수 : 2002년 4월 24일, 승인 : 2002년 7월 5일  
책임저자 : 홍수중, 울산의대 서울아산병원 소아과  
Tel : 02)3010-3379 Fax : 02)473-3725  
E-mail : sjhong@www.amc.seoul.kr

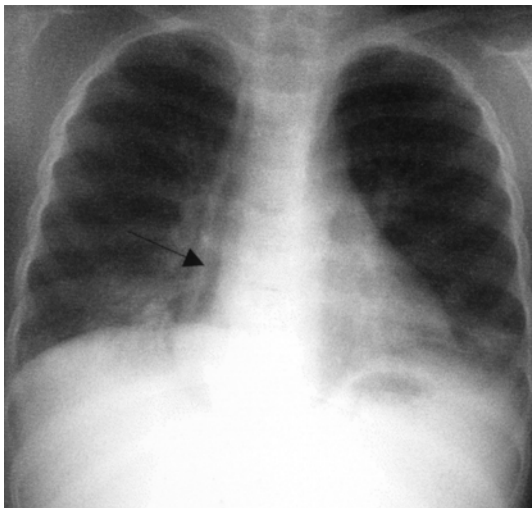
다. 내원 5개월 전 반복되는 천명과 호흡곤란을 주소로 본원 소아과 외래를 방문하였고, 내원 2주 전부터 고열, 가래, 특히 야간에 심한 기침이 시작되어 외래에서 치료하였으나 증상이 호전되지 않아 입원하였다.

**가족력** : 특이 소견 없었다.

**과거력** : 생후 3년 3개월에 선천성 백내장과 양측 외사시로 본원 안과에서 내직근 절제술 및 외직근 후전술, 백내장적출 및 인공수정체 삽입술을 받았고, 그의 생후 4년 10개월에 폐렴과 천식으로 본원 소아과에 입원하여 치료받은 병력이 있었다.

**진찰 소견** : 입원 당시 체온은 37.5℃, 맥박수 132회/분, 호흡수 36회/분, 혈압은 106/72 mmHg였고, 신장은 109.5 cm(50-75 백분위수), 체중은 19 kg(50-75 백분위수)이었다. 환아는 심하게 아파 보이지는 않았고 활동력은 약간 감소되어 있었으나 의식은 명료하였다. 두경부나 안구의 외형상 이상소견은 없었다. 흉곽은 대칭적으로 팽창되었으며 호흡음은 약간 거칠었으나, 저명한 나음이나 천명음은 청진 되지 않았고 심음은 규칙적이며 심잡음은 없었다. 복부와 사지에 특이소견은 없었고 외부성기의 이상도 관찰되지 않았다.

**검사 소견** : 입원시 시행한 일반혈액 검사상 백혈구 16,200/mm<sup>3</sup>, 혈색소 8.4 g/dL, 혈소판 479,000/mm<sup>3</sup>이었다. 생화학 검사는 AST 91 IU/L, ALT 133 IU/L, BUN 6 mg/dL, 크레아틴 0.5 mg/dL였으며 혈청



**Fig. 1.** Chest X-ray shows atelectasis and consolidation on both basal lung field. Marked dilated esophagus(arrow) is observed.

전해질 검사에서는 Na 134 mEq/L, K 3.4 mEq/L, Cl 108 mEq/L였다. 혈청 단백 7.3 g/dL, 알부민 3.1 g/dL, 콜레스테롤 199 mg/dL였다. 소변 검사는 비중 1.015, pH 7.0, 알부민(-), RBC 21-30/HPF, WBC 0-2/HPF였다. 청력검사는 정상이었다.

**방사선 소견** : 단순 흉부방사선 검사상 양측 폐하부에 폐침윤 소견을 보였고 심장 음영 우측으로 늘어난 식도 음영이 관찰되었다(Fig. 1). 흉부 자기공명검사 결과 경부식도부터 위저부까지 두꺼워진 근층이 관찰되었고 식도내경은 늘어나 있어 평활근층에 합당한 소견을 보였다(Fig. 2). 식도 조영술상 식도의 폐색은 없었다.

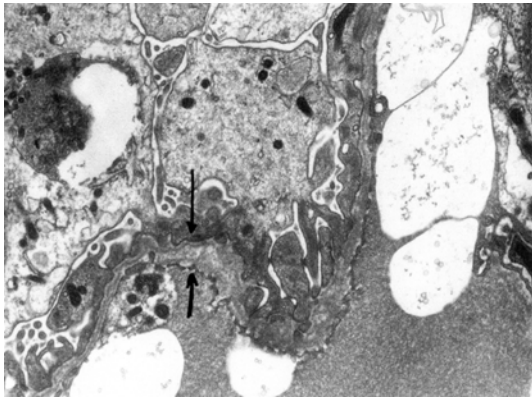
**신장조직 검사** : 전자현미경상에서 사구체 기저막이 두꺼워지고 불규칙적으로 갈라진 소견이 관찰되어 Alport 증후군에 합당한 소견 보였다(Fig. 3).

**기관지경 검사** : 기관지 내부의 이상소견이나 기관지 연하증은 관찰되지 않았다.

**식도내시경 검사** : 점막 궤양이 없는 점막 하 종양



**Fig. 2.** The esophageal wall is thickened and distended from upper cervical esophagus to cardia of stomach, and left lateral wall of esophagus is asymmetrically thickened(arrow) on chest magnetic resonance image.



**Fig. 3.** Electron microscopy of renal biopsy shows irregular thickening and splitting of glomerular basement membrane(arrow) and diffuse effacement of foot processes( $\times 6,000$ ).

이 식도 하부에서 위저부까지 광범위하게 위치하는 것으로 관찰되었다. 당시 조직검사는 시행하지 않았다.

**치료 및 경과 :** 입원 후, 기관지 폐렴에 대해 항생제 치료 후 폐렴은 호전되었다. Alport 증후군에 대해서는 신기능이 정상이고 혈뇨만 나오는 상태로 정기적인 신기능 검사로 경과를 관찰하기로 하였고, 식도 평활근증에 대해서는 호흡곤란과 연하곤란은 폐렴 치료 후 증상 심하지 않아 외래 추적 관찰 중이다.

### 고 찰

Alport 증후군은 유전성 신염 중 가장 빈도가 높은 질환으로 혈뇨, 사구체 기저막의 불규칙적인 비후와 분열, 진행되는 양측성의 감각신경성 난청, 전방원뿔 수정체, 선천성 백내장 등의 눈의 병변이 특징이다<sup>4,5</sup>. 약 85%는 상염색체 우성으로 유전되며 일부에서 상염색체 열성 유전이 발견되나 가족력이 없는 경우도 있다. 위의 4가지 특징 중에서 적어도 3가지 이상의 특징이 동반될 때 Alport 증후군으로 진단할 수 있다<sup>6</sup>. 본 증례에서는 선천성 백내장으로 생후 3년 3개월에 수술 받고, 이후 우연히 발견된 현미경적 혈뇨가 있는 상태에서, 식도 평활근증과 Alport 증후군의 연관성이 의심되어 시행한 신장조직검사에서 사구체 기저막의 불규칙적인 비후와 분열이 관찰되어 Alport 증후군을 진단하였다.

Alport 증후군은 제 4형 콜라겐의 변형으로 유발된 사구체 기저막의 병변을 특징으로 한다. 제 4형 콜라

겐은 모든 기적막을 형성하는 주요 구성요소이며  $\alpha 1$ 에서  $\alpha 6$ 까지 6개의 연쇄고리로 구성되고 각각의 연쇄고리를 encoding하는 유전자는 COL4A1에서 A6까지 이다<sup>7</sup>. 이중  $\alpha 1$ ,  $\alpha 2$ 체인은 생존에 필수적이며 결손이 발생할 경우 생명체가 생존할 수가 없다. Alport 증후군의 경우에는  $\alpha 3$ - $\alpha 5$ 체인을 형성하는 유전자의 변이가 원인이 된다. 성염색체 연관된 Alport 증후군의 경우에는  $\alpha 5$ (IV)체인 콜라겐 유전자인 COL4A5의 결손 돌연변이가 원인이 되며, 상염색체 연관된 경우에는 COL4A3와 COL4A4 유전자의 결손 돌연변이가 원인이 된다<sup>8-10</sup>.  $\alpha 6$ 체인을 형성하는 COL4A6 유전자는 조직내의 콜라겐 형성과 연관이 있어 사구체기저막 병변과는 연관이 없고 보우만 캡슐, 상피세포, 평활근세포의 기적막에서만 발견되므로 COL4A6 유전자 돌연변이 단독으로는 Alport 증후군과 연관이 없다. 하지만 X-염색체에 위치하는 COL4A6는 COL4A5와 끝과 끝이 맞닿아 있어 Alport 증후군의 원인인 COL4A5 결손에 의한 돌연변이가 COL4A6 유전자 일부 결손에 영향을 미쳐 돌연변이를 유발하게 되고 따라서 Alport 증후군과 연관된 평활근중증이 발생하게 된다<sup>11,12</sup>. 이들의 경우에는 성염색체 연관성 Alport 증후군이 대부분이며 가족력을 가지고 있어 다수의 증례들이 보고되었다<sup>13</sup>. 드물게는 상염색체 연관성 Alport 증후군에서도 평활근중증이 발견되기도 한다.

식도 평활근중증은 평활근증 세포들이 증식하여 식도벽이 매우 두꺼워지는 아주 드물고, 양성 특징을 나타내는 질환이다<sup>12</sup>. 발생형태는 산발성 혹은 상염색체 우성유전으로 발생한다. 특히 유전적 질환으로 나타나는 경우 Alport 증후군과 동반되어 나타난다. 때로는 식도 평활근증이 자궁, 회음부, 기관-기관지, 소장, 직장의 평활근증과 함께 발생된 예가 있고 유전자 이상에 기인한 것으로 생각된다. 발병부위의 식도벽이 두꺼워져 내경이 좁아지게 됨에 따라 임상증상은 몇 년에 걸쳐 오랜 기간 동안 연하곤란과 구토를 초래하게 된다.

Alport 증후군 연관성 평활근중증이란 식도, 위, 생식기관, 호흡기관의 평활근에 광범위한 평활근증이 동반된 경우로 정의하며<sup>13</sup>, 식도 연하곤란과 반복되는 호흡기질환의 증상을 호소하는 환자에서 혈뇨가 관찰될 때 의심해 볼 수 있다. 1983년에 이들의 연관성이 처음 보고되고 나서<sup>1</sup>, 다양한 증례들이 발표되었고 그

후로도 분자유전학적 연관성이 연구되어 왔다<sup>14, 15)</sup>. 국내에서는 Alport 증후군으로 진단받은 13세 남아가 7년 동안 지속된 연하곤란과 식후 구토로 인하여 심한 성장부진 및 영양 불량 상태로 내원하여 식도 제거술을 시행하였고 병리 조직 검사상 원위부 식도의 평활근증을 확진하여 보고한 바 있다<sup>3)</sup>. 이와는 달리 본 증례에서는 반복되는 폐렴과 연하곤란을 주소로 내원한 환아에서 식도 평활근증이 발견되었고 혈뇨를 보여 시행한 신장 조직 검사상 Alport 증후군을 발견한 예이다.

양측성의 선천성 백내장도 다수의 환자에서 관찰되는데<sup>13)</sup> Alport 증후군 단독에서 보다 Alport 증후군 연관 평활근증증에서 빈도가 높다. Alport 증후군 연관 평활근증증 환자에서 발생하는 선천성 백내장은 COL4A6 유전자의 결손 돌연변이가 잠재적 백내장 유발 유전자를 자극하는 것으로 설명되고 있다. 신병증의 경우가 남자에서 더 심한 경과를 보이는 반면, 백내장의 경우는 여자에서 훨씬 심하여 조기 수술이 필요한 경우가 많다<sup>16)</sup>.

본 증례에서와 같이 Alport 증후군 연관 식도 평활근증증을 동반한 환자들에게서는 대개의 경우에 지속적인 연하곤란과 반복적인 폐렴을 주증상으로 하여 처음에는 분문 무이완증으로 오인되기 쉽고 방사선 검사나, 내시경 검사 등으로 진단을 하게 된다. 대부분의 식도 평활근증을 동반한 환자에서는 수술적 치료(식도와 위분문부위를 제거하고 위로 치환하는 식도-위 문합술)가 필요하였고<sup>17, 18)</sup>, 이런 경우에는 소아기 연령에서 진단되었던 경우가 많았다. 일부 증례에서는 기관지 평활근증으로 인한 치명적인 폐 합병증이 동반된 경우도 있었다<sup>2)</sup>. 임상적 또는 유전학적인 측면에서는 신기능의 평가와 추적관찰이 중요하다.

Alport 증후군 연관성 평활근증증은 성염색체 연관성 질환으로서 성인에서 뿐 아니라 소아 연령에서도 중요한 임상 증상을 일으키는 질환이다. 연하곤란 등의 증상을 일으키는 환아에서 혈뇨나 신장기능 이상이 동반된다면 의심해볼 수 있고, 연하곤란 증상의 완화를 위해서는 중국에는 수술적 치료가 필요한 경우가 많으며, 장기적으로는 신기능의 추적 관찰과 관리가 필요하다.

**요 약**

저자들은 반복적인 천명과 폐렴을 주소로 내원한 환아에서 식도 평활근증이 동반된 Alport 증후군 1례를 경험하였기에 보고하는 바이다.

**참 고 문 헌**

- 1) Bourque MD, Spigland N, Bensoussan AL, Collin PP, Saguem MH, Brochu P, et al. Esophageal leiomyoma in children: two case reports and review of the literature. *J Pediatr Surg* 1989;24: 1103-7.
- 2) Garcia-Torres R, Guarner V. Leiomyomatosis of the esophagus, tracheo-bronchi and genitals associated with Alport type hereditary nephropathy: a new syndrome. *Rev Gastroenterol Mex* 1983;48: 163-70.
- 3) 최인석, 박주철, 이주희. Alport syndrome과 동반된 식도 평활근증증. *대한흉부외과학회지* 2000;33:112-5.
- 4) Gubler M, Levy M, Broyer M, Naizot C, Gonzalez G, Perrin D, et al. Alport syndrome: A report of 58 cases and review of the literature. *Am J Med* 1981;70:493-505.
- 5) Perrin D, Jungers P, Grunfeld JP, Delons S, Noel LH, Zenatti C. Perimacular changes in Alport's syndrome. *Clin Nephrol* 1980;13:163-7.
- 6) Flinter FA, Cameron JS, Chantler C, Houston I, Bobrow M. Genetics of classic Alport's syndrome. *Lancet* 1988;2:1005-7.
- 7) Miner JH. Alport syndrome with diffuse leiomyomatosis. when and when not? *Am J Pathol* 1999; 154:1633-5.
- 8) Barker DF, Hostikka SL, Zhou J, Chow LT, Oliphant AR, Gerken SC, et al. Identification of mutations in the COL4A5 collagen gene in Alport syndrome. *Science* 1990;248:1224-7
- 9) Lemmink HH, Mochizuki T, van den Heuvel LP, Schroder CH, Barrientos A, Monnens LA, et al. Mutations in the type IV collagen alpha3 (COL4A3) gene in autosomal recessive Alport syndrome. *Hum Mol Genet* 1994;3:1269-73.
- 10) Cheong HI, Park HW, Ha IS, Choi Y. Mutational analysis of COL4A5 gene in Korean Alport syndrome. *Pediatr Nephrol* 2000;14:117-21.
- 11) Zhou J, Mochizuki T, Smeets H, Antignac C, Laurila P, de Paepe A. Deletion of the paired a5 (IV) and a6(IV) collagen genes in inherited smooth muscle tumors. *Science* 1993;261:1167-9.

- 12) Heidet L, Dahan K, Zhou J, Xu Z, Cochat P, Gould JD, et al. Deletions of both alpha5(IV) and alpha6(IV) collagen genes in Alport syndrome and in Alport syndrome associated with smooth muscle tumors. *Hum Mol Genet* 1995;4:99-108.
  - 13) Garcia-Torres R, Orozco L. Alport-leiomyomatosis syndrome: an update. *Am J Kidney Dis* 1993; 22:641-8.
  - 14) Zheng K, Harvey S, Sado Y, Naito I, Ninomiya Y, Jacobs R, et al. Absence of the alpha6(IV) chain of collagen type IV in Alport syndrome is related to a failure at the protein assembly level and does not result in diffuse leiomyomatosis. *Am J Pathol* 1999;154:1883-91.
  - 15) Garcia-Torres R, Cruz D, Orozco L, Heidet L, Gubler MC. Alport syndrome and diffuse leiomyomatosis. Clinical aspects, pathology, molecular biology and extracellular matrix studies. *A synthesis. Nephrologie* 2000;21:9-12.
  - 16) Van Loo A, Vanholder R, Buytaert I, De Paepe A, Praet M, Elewaut A, et al. Alport syndrome and diffuse leiomyomatosis with major morbid events presenting at adult age. *Nephrol Dial Transplant* 1997;12:776-80.
  - 17) Jessurun J, Chavez-Espinosa JI, Becerril-Carmena G, Padua-Gabriel A, Bernal-Sahagun F. Esophageal leiomyomatosis. *Gac Med Mex* 1988; 124:47-51.
  - 18) Leborgne J, Le Neel JC, Heloury Y, Audoin AF, David A, Babut JM, et al. Diffuse esophageal leiomyomatosis. Apropos of 5 cases with 2 familial cases. *Chirurgie* 1989;115:277-86.
-