

# 결절성 경화증에 동반된 폐림프관평활근종증과 소결절성폐포세포증식 - 1예 보고 -

김교영 · 이주희 · 박용구 · 김윤희  
박재훈 · 양문호

경희대학교 의과대학 병리학교실

접 수 : 2001년 9월 26일  
게재승인 : 2001년 10월 31일

책임저자 : 이 주 희  
우 130-701 서울시 동대문구 회기동 1  
경희대학교 의과대학 병리학교실  
전화: 02-958-8741  
Fax: 02-962-5278  
E-mail: juhiee@khmc.or.kr

## Pulmonary Lymphangiomyomatosis and Micronodular Pneumocyte Hyperplasia associated with Tuberous Sclerosis - A Case Report -

Gou Young Kim, Juhie Lee, Yong-Koo Park, Youn Wha Kim, Jae Hoon Park  
and Moon Ho Yang

Department of Pathology, College of Medicine, Kyung Hee University, Seoul, Korea

Lymphangiomyomatosis (LAM) is characterized by a hamartomatous proliferation of smooth muscle cells in the lung, mediastinum, and abdomen. In the lung, an abnormal proliferation of smooth muscle is seen along the airways, blood vessels, and lymphatics, resulting in honeycombing of the lung. It occurs in 0.1-1% of tuberous sclerosis (TSC) patients. Micronodular pneumocyte hyperplasia (MNPH) is a rare but distinctive pulmonary manifestation of TSC, and appears to be a hamartomatous proliferation of the type II pneumocytes. We report a case of pulmonary LAM and MNPH associated with TSC and bilateral renal angiomyolipoma in a 26-year-old woman. Immunohistochemically, the spindle cells of LAM were positive for HMB-45, but the type II pneumocytes of MNPH were negative.

**Key Words** : Lung Neoplasms-Tuberous Sclerosis

폐림프관평활근종증은 폐의 평활근의 과오종성 증식으로 기관지 주위, 폐포벽, 림프관과 혈관 주위 등에 발생하며 폐 기능의 점진적인 소실로 인한 호흡부전으로 사망하는 드문 질환이다. 가입기 여성에게 자주 발생하며 임신으로 악화되고 자궁절제술 및 양측 난소절제술을 시행받고 에스트로겐 치료를 받은 폐경기 여성에서도 발생할 수 있다. 결절성 경화증이 폐 침범을 보이는 경우는 전체 환자의 0.1-1%에서 폐림프관평활근종증이 관찰되며, 국내에서는 약 23예 정도가 문헌보고되었다.<sup>1</sup> 소결절성폐포세포증식은 결절성 경화증에서 드물게 관찰되는 폐 병변의 한 형태로서 제 2형 폐포세포의 과오종성 증식으로 작은 결절로 나타난다.<sup>2</sup> 저자들은 결절성 경화증을 진단받은 26세 여자 환자에서 소결절성폐포세포증식과 폐림프관평활근종증을 동반한 1예를 보고하고자 한다.

### 증 례

26세 여자 환자가 양측 신장의 혈관근지방종이 동반된 결절

성 경화증으로 추적 관찰 도중, 내원 2일 전부터 육안상 혈뇨가 있어 입원하였다. 입원 후 혈뇨는 호전되었으나 갑자기 발생한 기침, 기흉과 발열이 있었다. 환자는 3세 때 두세 차례의 경미한 간질발작이 있어 3개월 동안 항경련제를 복용하였고, 그 이후에는 재발이 없었으며 4세 경부터 안면에 피지선종(adenoma sebaceum)이 나타나기 시작하였다. 2년 전에 우측 복부에서 종괴가 만져져 양측 신장의 혈관근지방종과 신성 고혈압으로 진단을 받았으며, 그 당시 양측 신장에 2회의 에탄올 색전술을 시행하였다. 가족력상 특이 사항은 없었다.

이학적 소견상 안면 부위에 대칭성 피지선종을 관찰할 수 있었고 안저 검사상 망막에 황색반이 관찰되었다. 흉부 청진상 우측 폐에서 호흡음은 감소되어 있었으나 수포음이나 천명음은 없었다. 복부 촉진상 양측 상복부에서 고정되어 있는 단단한 종괴가 만져졌으나 동통은 호소하지 않았다. 심초음파 검사와 신경학적 검사상 이상 소견은 없었고 지능은 정상이었다. 단순흉부방사선에서 우측에 기흉이 있었으며, 흉관삽입 후의 흉부방사선에서는 미만성으로 망상형의 폐침윤이 양측의 하방에서 관찰되었다. 고해상전산화단층촬영에서 양측 폐에 얇은 벽을 가진 폐



Fig. 1. Chest high resolution computerized tomography shows the diffusely scattered thin walled air cysts and multifocal nodularity throughout the both lung fields.



Fig. 2. Abdominal computerized tomography shows bilateral angiomyolipoma (arrow) of the kidneys.

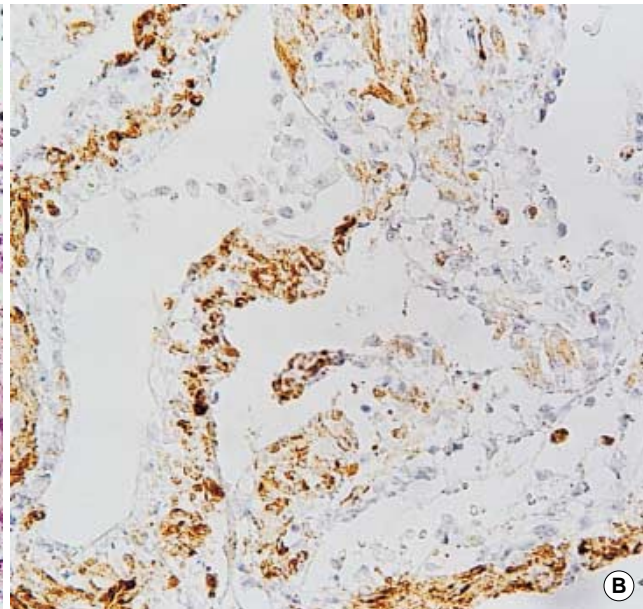
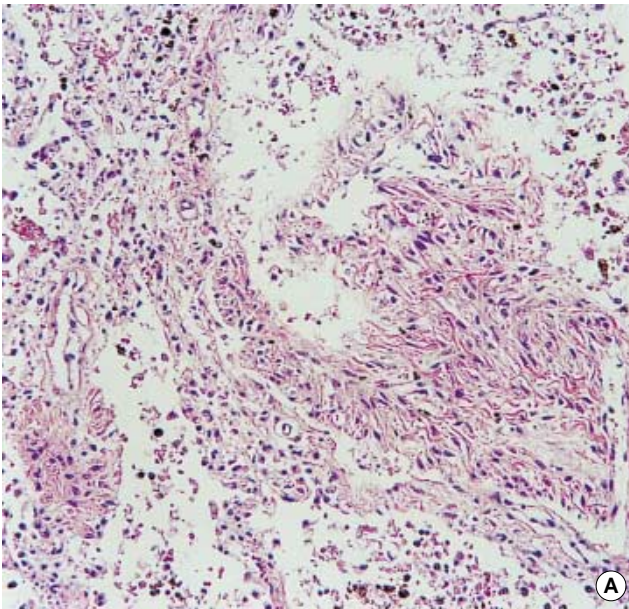


Fig. 3. (A) Microscopic finding of the lung specimen shows a diffuse thickening of the alveolar septae by fibrosis and mild proliferation of the spindle cells, hemosiderin-laden macrophages and inflammatory cells. (B) Immunohistochemical staining shows that the spindle cells are positive for HMB-45.

낭종과 작은 결절들이 산재되어 관찰되었다(Fig. 1). 복부 전산화단층촬영에서는 좌우측 신장에 각각  $9 \times 10.5$  cm,  $9 \times 11.5$  cm 크기의 종괴가 보였으며, 좌측 신장의 종괴는 출혈로 외측부와 내부에 강한 조영증강이 관찰되었고, 우측 신장에는 조영증강을 보이는 다발성의 섬유 혈관성 구조를 가진 저음영의 종괴가 관찰되었다(Fig. 2). 환자는 고열과 빈맥을 동반하였고 자

주 호흡곤란을 호소하던 중, 갑자기 경련과 함께 호흡마비가 발생하여 기계호흡을 유지하다가 폐렴과 급성 신부전으로 사망하였다.

환자 사망 후 부검을 통해 폐의 일부 조직을 얻었으며, 병리조직학적 소견상 방추형 세포의 증식이 폐포, 림프관 및 혈관 주위에서 관찰되었고, 폐포벽의 비후와 림프관의 확장, 낭종의

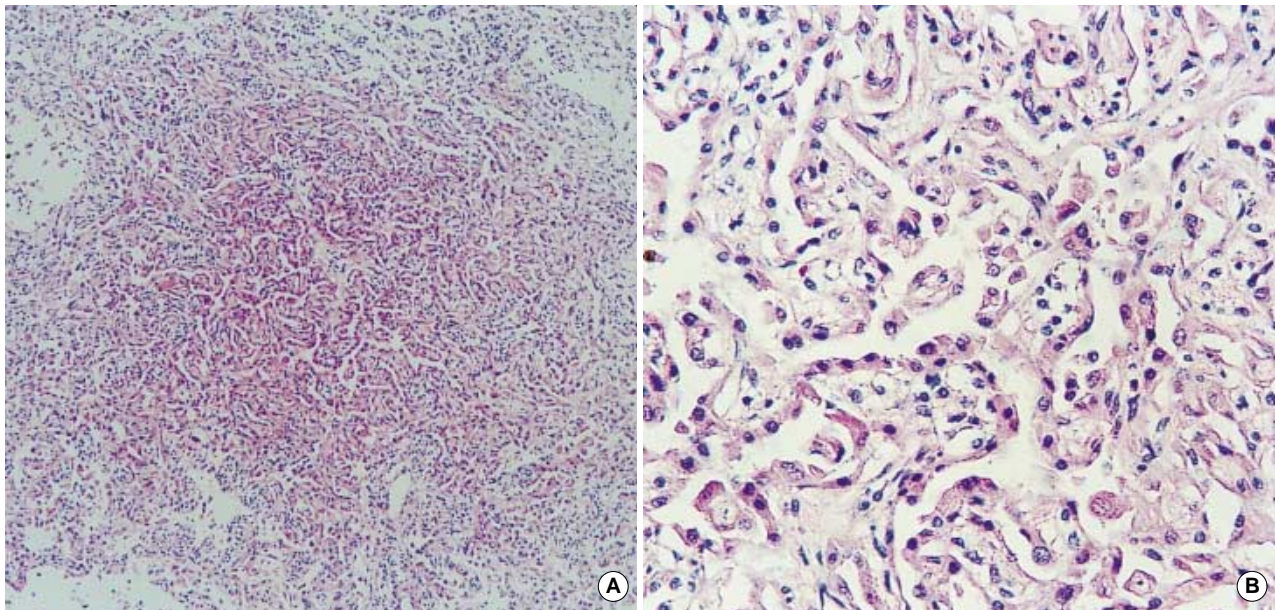


Fig. 4. Microscopic finding of the lung specimen shows micronodular proliferation of type II pneumocytes along the slightly thickened alveolar septa.

형성을 보였다(Fig. 3A). 방추형 세포의 증식 주변 또는 증식이 없는 여러 부위에서 0.2-0.3 cm 크기의 작은 결절이 관찰되었으며 결절은 약간 두꺼워진 폐포벽의 내면을 따라 제 2형 폐포세포가 증식을 보였다(Fig. 4). 면역조직화학 검사에서 방추형 세포는 smooth muscle actin (SMA) (1:50, DAKO, Glostrup, Denmark), HMB-45 (1:30, DAKO, CA, U.S.A.) (Fig. 3B), 에스트로겐 수용체 (1:50, Novocastra, Newcastle, U.K.)와 프로게스테론 수용체 (1:30, Novocastra, Newcastle, U.K.)에 양성이었다. 소결절을 보이는 병변에서 폐포 내면의 폐포세포는 mixed cyokeratin (1:100, DAKO, Glostrup, Denmark)과 epithelial membrane antigen (EMA) (1:200, Novocastra, Newcastle, U.K.)에 양성이었으며, HMB-45, 에스트로겐과 프로게스테론 수용체에 음성을 보였다.

## 고찰

폐림프관평활근증증은 평활근의 과증식 증식으로 발생하는 드문 폐 질환으로 혈관주위, 림프관주위, 폐포벽, 기관지주위 등에서 생길 수 있으며 매우 빠르게 호흡부전을 초래하여 사망하게 되는 질환이다. 결절성 경화증에서는 남성과 여성에서 발생률의 차이를 보이지 않으나 폐림프관평활근증증은 대부분이 가입기의 여성에서 발생한다. 남성에서 발생한 폐림프관평활근증증은 외국에서 보고된 바 있으며,<sup>3</sup> 국내에는 1991년 1예가 보고되었으나 병리학적 재검사로 제외되었다.<sup>1</sup> 임상적 소견, 방사선 소견 및 병리조직학적 소견의 유사성 때문에 폐림프관평활근증증을 결절성 경화증의 불완전한 형태(forme fruste)로 보는 견

해가 있으나, 결절성 경화증, 폐를 침범한 경화증, 폐의 림프관평활근증증의 3가지 질환을 하나의 스펙트럼으로 이해해야 한다.<sup>4</sup> 산재성 폐림프관평활근증증의 병리조직학적 소견은 결절성 경화증의 폐침범과 동일하고 주로 가입기의 여성을 침범하며 임신에 의해 악화되는 점 등은 유사하지만, 우성 유전되는 결절성 경화증과 비교할 때 가족력은 알려져 있지 않다.

폐림프관평활근증증의 병리조직학적 소견은 비전형적인 평활근 세포의 증식과 관련된 미만성 낭종성 변화를 보이며, 정상 폐 조직에서는 발견되지 않는 에스트로겐, 프로게스테론, 당류 코르티코이드에 대한 수용체를 폐림프관평활근증증의 조직에서 관찰하였다. 흑색종 세포계(melanoma cell line)의 항원을 인지하는 단클론 항체인 HMB-45의 존재가 보고되었으며, 이것의 중요성이 아직 밝혀지지는 않았지만 진단적 유용성이 입증되었다. 림프관평활근증증 세포는 HMB-45가 양성인 반면 정상 폐 조직과 다른 폐 질환에서는 대부분 HMB-45가 음성이며, 개흉 폐생검 뿐만 아니라 경기관지 폐생검의 검체에서도 HMB-45가 양성인 세포를 발견할 수 있어 진단에 도움을 준다. 폐림프관평활근증증의 특별한 치료는 없으며 다량의 프로게스테론이나 tamoxifen과 같은 항에스트로겐 제제를 투여하거나 난소절제술을 시행하지만 치료 효과는 보고자에 따라 많은 차이를 보이고 있다.

1991년 Popper 등<sup>5</sup>에 의해 폐림프관평활근증증이 동반하지 않은 결절성 경화증 환자에서 소결절성폐포세포증식을 처음 기술하였으며, 1995년 Guinee 등은 다소성 소결절성폐포세포증식(multifocal micronodular pneumocyte hyperplasia)의 용어를 사용하였다. 소결절성폐포세포증식은 제 2형 폐포세포의 비전형적인 증식으로, 주변과의 경계가 분명한 소결절로 나타나며

다소성으로 분포한다. 그리고 이것은 또한 결절성 경화증의 드문 폐 병변의 한 형태로 나타나며 대부분 폐림프관평활근중증과 동반되어 여성에서 호발한다. 그러나, 결절성 경화증이나 폐림프관평활근증이 없는 환자나 남성에서도 발생한다. 결절성 경화증이 폐 병변을 동반하는 경우는 1% 미만으로 보고되었으나 임상 증상을 나타나지 않는 경우까지 포함하면 그 빈도는 추정하기 어렵다. 고해상전산화단층촬영에서 결절성 경화증 환자의 폐 병변은 낭종성으로 보이는 폐림프관평활근중증을 동반하는 경우가 39%, 그리고 다소성 소결절로 보이는 소결절성폐포세포증식을 동반하는 경우가 43%이며, 두 병변이 동시에 나타나는 경우도 30%라고 하였다.<sup>7</sup> Muir 등<sup>8</sup>은 소결절성폐포세포증식 14예를 보고하였으며 이 중 9예는 결절성 경화증이, 10예는 폐림프관평활근중증이 동반하였고, 2예는 결절성 경화증과 폐림프관평활근중증이 동반하지 않았다. 소결절성폐포세포증식은 임상적으로 기흉과 호흡곤란을 호소하며, 결절성 경화증과 폐림프관평활근중증이 동반되지 않는 경우 기흉의 재발 빈도가 낮고 생존율이 더 높다.

소결절성폐포세포증식은 조직학적으로 제 2형 폐포세포의 유두상 선종, 비전형성 선종성증식, 비점액성 세기관지폐포암종 등과 감별해야 한다.<sup>2</sup> 제 2형 폐포세포의 유두상 선종은 1 cm 이하의 작은 독립된 결절로서 유두상 구조가 더 현저하며 기질 세포의 증식을 볼 수 있다. 비전형성 선종성증식은 핵의 비정형성과 핵/세포질의 비가 높고, 경계가 덜 분명하며, 주변으로 수지상으로 증식한다. 비점액성 세기관지폐포암종은 핵/세포질의 비가 높은 악성 세포가 폐포의 내층을 구성하며, 주변으로 현저한 수지상으로 증식을 한다.

면역조직화학 검사에서 소결절성폐포세포증식의 결절을 구성하는 폐포세포는 mixed cytokeratin, EMA, BER-EP4, surfactant apoprotein A와 B에 양성, 그리고 HMB-45, 에스토토크린 수용체, 프로게스테론 수용체, SMA, desmin, CEA에 음성으로 폐림프관평활근중증과 차이점을 보인다.<sup>8</sup> 본 증례에서도 병변의 폐포세포는 mixed cytokeratin과 EMA에 양성이었으며 HMB-45, 에스토토크린 수용체, 프로게스테론 수용체와 SMA에 음성이었다. 이러한 면역조직화학 검사의 다른 결과는 폐림프관평활근중증과 소결절성폐포세포증식의 병인 과정이 서로 다르다고 보았으나, 최근의 연구에 의하면 결절성 경화증에서 과오종성 증식은 염색체의 불안정성에 기인한다고 한다. *TSC1*과 *TSC2* 유전자가 위치한 염색체 9q34.3과 16p13.3의 대립유전자 소실(allelic loss) 혹은 이형접합성의 소실(loss of heterozygosity)은 결절성 경화증에서 기술되었으며,<sup>2</sup> 폐림프관평활근중증과 신장의 혈관근육지방중에서도 보고되었다.<sup>9</sup> 최근 많은 논문에서도 결절성 경화증에 동반된 폐림프관평활근중증과 소결절성폐포세포증식의 과오종성 병변에서 *TSC1*과 *TSC2* 유전자의 돌연변

이 또는 각 유전자의 산물인 hamartin과 tuberin 단백질의 발현을 병인 과정으로 보고하고 있다.<sup>10</sup>

저자들은 양측 신장에 혈관근지방종과 안면에 피지선종이 있는 결절성 경화증 환자에서 동반된 폐림프관평활근중증과 소결절성폐포세포증식 1예를 경험하고 조직학적 감별 진단, 면역조직 화학적 소견 및 병인 과정에 대해 문헌고찰과 함께 보고하는 바이다.

## 참고문헌

1. Oh YM, Mo EK, Jang SH, *et al.* Pulmonary lymphangioleiomyomatosis in Korea. *Thorax* 1999; 54: 618-21.
2. Hiroshi M, Kuniaki S, Junko S, *et al.* Multifocal micronodular pneumocyte hyperplasia and lymphangioleiomyomatosis in tuberous sclerosis with a *TSC2* gene. *Mod Pathol* 2001; 14: 609-14.
3. Aubry MC, Myers JL, Ryu JH, *et al.* Pulmonary lymphangioleiomyomatosis in a man. *Am J Respir Crit Care Med* 2000; 162: 749-52.
4. Lantuejoul S, Ferretti G, Negoescu A, Parent B, Brambilla E. Multifocal alveolar hyperplasia associated with lymphangioleiomyomatosis in tuberous sclerosis. *Histopathology* 1997; 30: 570-5.
5. Popper HH, Juettner-Smolle FM, Pongratz MG. Micronodular hyperplasia of type II pneumocytes—a new lung lesion associated with tuberous sclerosis. *Histopathology* 1991; 18: 347-54.
6. Guinee D, Singh R, Azumi N, Przygodzki R, Travis W, Koss M. Multifocal micronodular hyperplasia: a distinctive pulmonary manifestation of tuberous sclerosis. *Mod Pathol* 1995; 8: 902-6.
7. Franz DN, Brody A, Meyer C, *et al.* Multifocal and radiologic analysis of pulmonary disease consistent with lymphangioleiomyomatosis and micronodular pneumocyte hyperplasia in women with tuberous sclerosis. *Am J Respir Crit Care Med* 2001; 164: 661-8.
8. Muir TE, Lesile KO, Popper H, *et al.* Micronodular pneumocyte hyperplasia. *Am J Surg Pathol* 1998; 22: 465-72.
9. Yamashita Y, Ono J, Okada S, *et al.* Analysis of all axon of *TSC1* and *TSC2* genes for germline mutations in Japanese patients with tuberous sclerosis: report of 10 mutations. *Am J Med Genet* 2000; 90: 123-6.
10. Maruyama H, Ohbayashi C, Hino O, Tsutsumi M, Konishi Y. Pathogenesis of multifocal micronodular pneumocyte hyperplasia and lymphangioleiomyomatosis in tuberous sclerosis and association with tuberous sclerosis genes *TSC1* and *TSC2*. *Pathol Int* 2001; 51: 585-94.