Tuberculosis and Respiratory Disease 결핵 및 호흡기질환, Vol. 40, No. 3, June, 1993

□ 증 례 □

폐, 종격동 및 뇌를 침범한 방추세포형 혈관내피종 1예

인제대학교 의과대학부속 백병원 내과학교실, 병리학교실*

김 환 태·김 인 호·이 봉 춘
강 창 일·윤 혜 경*

= **Abstract** =

A Case of Spindle Cell Hemangioendothelioma Involving the Lung, Mediastinum and Brain

Hwan Tae Kim M.D., In Ho Kim M.D., Bong Choon Lee M.D.
Chang Il Kang M.D. and Hye Kyoung Yoon M.D.*

Department of Internal Medicine and Anatomical Pathology, College of Medicine, In-Je University, Pusan, Korea*

Intravascular bronchioloalveolar tumor is now recognized as a pulmonary form of hemangioendothelioma (HE).

HE is an unusual tumor of adult life which is characterized by proliferation of an "epithelioid" or "spindle" endothelial cell. In the lung it usually presents as multiple bilateral slowly growing nodules less than 2 cm in diameter.

The aetiology and pathogenesis of this disease are unknown. Spindle cell HE occurs at any age, but approximately one half of patient are 25 years of age or younger and males are affected twice more frequently than females.

On light microscopic examination, the tumor show mild cellular atypia, nearly absent mitoses and electron-microscopic studies reveal evidence of endothelial cell differentiation.

Intracytoplasmic localization of Factor VIII-related antigen is demonstrated on immunohistochemical study, which confirmed the endothelial origin of the tumor. No effective therapy is yet known for HE, but survival of this tumor can be quite long. However, one half of the patient have died, usually of progressive pulmonary insufficiency.

This 19-yr-old male complained of Rt. chest pain and intermittent hemoptysis. Simple chest film and chest CT scan showed the Rt. pleural effusion, variable sized bilateral pulmonary nodules, irregular large heterogenous tumor with well enhancement and extensive necrosis in the anterior mediastinum. The mediastinal mass was biopsied and diagnosed as spindle cell HE by light microscopic finding and immunohistochemical studies.

Key Words: Spindle cell Hemangioendothelioma, Lung, Mediastinum and Brain, Intravascular bronchioloalveolar tumor

서 론

혈관내피종(hemangioendothelioma)은 1975년 Dail과 Liebow[1]가 폐에서 발생한 혈관내전파를 매우 잘하는 기관지 폐포암의 variant 20예를 처음 보고하였고, 혈관내피세포에서 발생하는 비교적 드문 특징적인 혈관종으로, 1981년 Echevarria[2]가 본 종양의 전신적 발생을 처음 기술한 이후 연부조직, 간, 두경부, 골, 유방, 뇌, 수막, 두피, 종격동등[6,8~12] 신체 어느 부위에서도

발생하나 폐, 종격동, 뇌에서의 발생은 매우 드물다.

이에 저자들은 폐, 종격동, 뇌에서 동시에 발생한 방추세포형 혈관내피종 1예를 경험하였기에 문헌 고찰과 함께 보고하는 바이다.

증 례

환 자 : 전○훈, 남자 19세.

주 소 : 우측 흉부동통 및 객혈.

현병력 : 환자는 내원 약 1개월 전부터 특별한 외상없이 우측 흉부동통, 기침 및 간헐적 발열등이 있어 인근 병원에서 치료하였으나 증상호전없이 내원 2주 전부터는 우측 흉부동통 악화되면서 객혈동반되어 본원 응급실 통해 입원함.

과거력 및 가족력 : 특이소견 없음

이학적 소견 : 내원당시 혈압은 90/60 mmHg, 체온은 37.6℃, 맥박수는 분당 84회, 호흡수는 분당 24회였다. 외관상 급성병색을 띄었고, 결막은 창백하였으며, 경부 임파절은 촉지되지 않았고, 흉부청진상 우측 폐호흡음의 현저한 감소와 타진상 탁음이외에 다른 특이소견 없음

검사 소견 : 일반혈액 검사상 혈색소는 9.1 g/dl, Hct 26.7%, 백혈구 10,910(중성구 71%, 임파구 23%, 단핵구 4%, 호염기구 2%), 혈소판은 213,000/mm³, 적혈구 침강 속도는 33 mm/hr 이었고, 간기능 검사및 전해질 검사, 대변검사, 소변검사는 정상범위였고, 동맥혈 가스분석상 pH; 7.397, pCO_2; 34.6 mmHg, pO_2; 65.6 mmHg로 나타났으며, 객담의 일반세균, 결핵균 및 세포학적 검사는 모두 음성이었다. 기관지경 검사상 기관 및 기관지내 병변은 없었고, 흉부 단순 X-선 소견상 (Fig. 1) 우측 폐하반부에 늑막삼출과 양 폐야에 다양한 크기의 결정형 음영을 관찰할 수 있었고, 흉부 천자를 시행하여 얻은 늑막삼출액은 혈흉이었고 삼출액이었으며 세포학적 검사는 음성이었다. 흉부 전산화 단층촬영상(Fig. 2) 전 종격동에 광범위한 조직괴사를 동반한 경계가 불분명한 큰 종괴가 심장을 반대편으로 압박하고 있었으며, 상당량의 늑막 삼출액과 양측폐에 다수의 흉막하 및 주변부 폐전이와 함께 상 종격동 임파절의 전이성 병변도 관찰되었다. 전이성 폐암을 배제하기위해 위내시경, 복부 초음파, 골반 전산화 단층 촬영, 골 스캔을 실시 하였으나 특이소견 없었다.

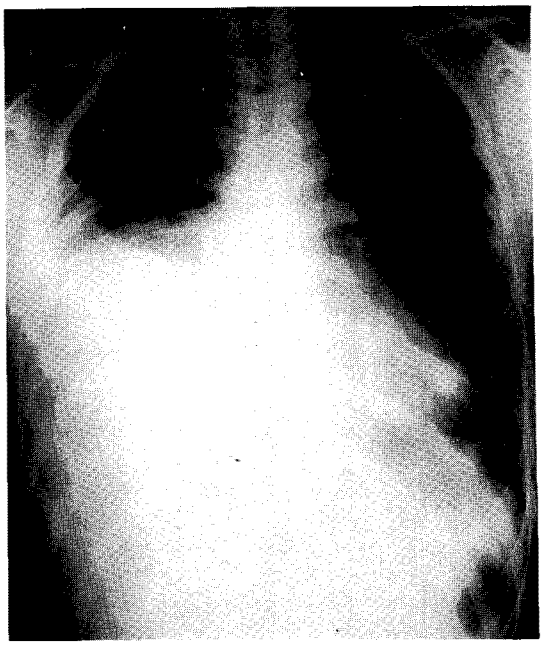

Fig. 1. Chest simple film shows the Rt. pleural effusion and variable sized multiple nodular increased densities in the both lung field.

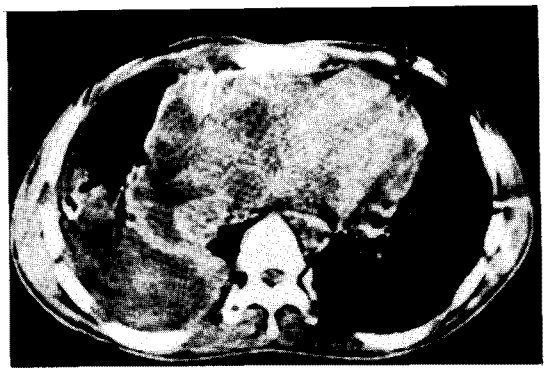

Fig. 2. Chest CT scan: There are well enhanced irregular large heterogenous tumor with extensive tissue necrosis in the anterior mediastinum. The heart is displaced to the opposite side due to mass effect. Multiple subpleural and peripheral lung nodule was noted in the both lung field. Superior mediastinal lymph node was also enlarged.

병리학적 소견

육안적 소견 : 개흉 생검표본은 1.5×0.7×0.2 cm 크기의 울혈성 조직으로서 회백색의 결절등이 관찰되었

다.

광학현미경 소견 : 종양은 다양한 형태와 크기를 지닌 혈관들의 증식과 부분적으로 풍부한 교원질의 침착을 동반한 방추형세포의 침윤으로 구성되어 있었다. 특히 혈관 주위를 따라 보다 치밀히 모여있는 양상을 보여 주었으며, 일부에서는 종양세포들의 혈관내강을 향한 침윤성 성장을 보인 곳도 관찰되었다. 대부분의 종양세포는 비슷한 크기의 방추형세포들로서 경도 내지 중등도의 비정형성을 보였으나 유사분열상은 매우 드물었다(Fig. 3, 4). Masson's trichrome 염색 소견에서는 방추형 종양세포들은 기질내 침착된 교원질과 대조적으로 적색을 나타내었으며, 다소 확장된 혹은 미세한 균열같은 혈관들을 잘 보여주었다(Fig. 5).

면역조직화학 검사소견 : 종양세포는 vimentin에 대해서는 양성, Desmin에는 음성반응을 보여 주었으며, 특히 제 VIII 인자-관련인자에 대한 Avidin-Biotin

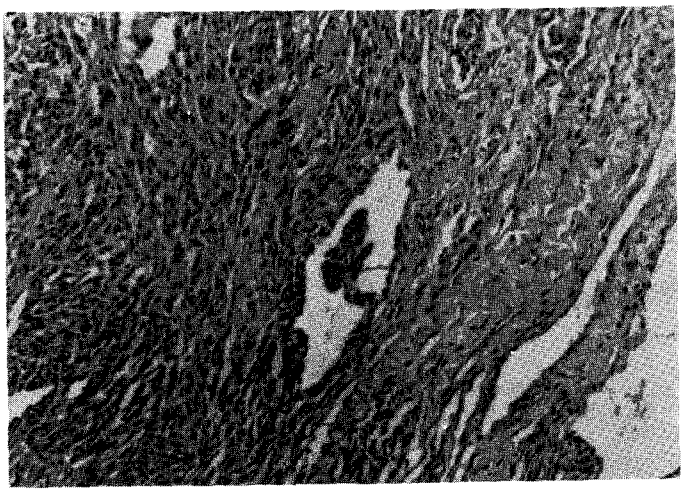

Fig. 3. H & E (Hematoxylin & Eosin stain, ×100) The tmor shows diffuse spindle cell proliferation with rich vascularity and focal collagenous stroma. In areas, spindle tumor cells are growing into the vascular lumina.

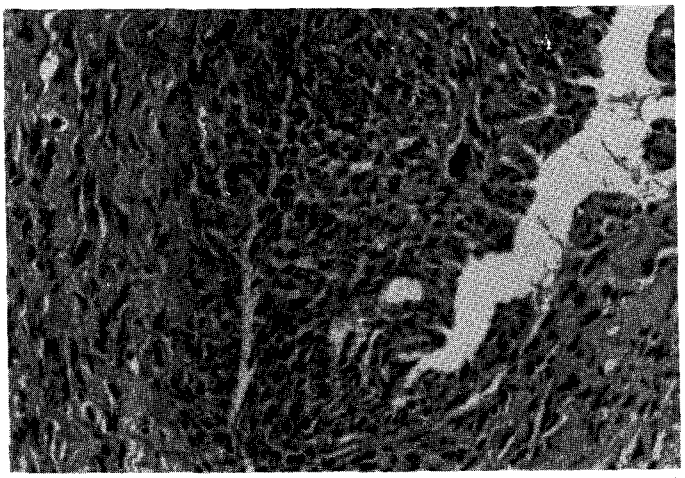

Fig. 4. (H & E, ×200) Along the vascular space, spindle or elongated tumor cells are proliferated. Individual tumor cells show mild nuclear pleomorphism, but mitoses are rarely found.

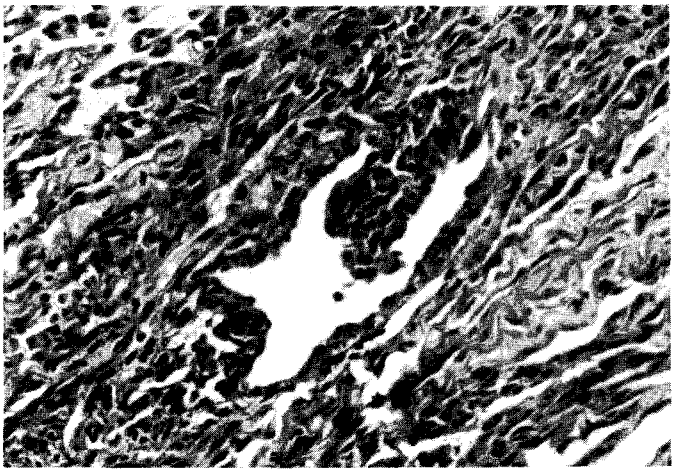

Fig. 5. (Masson's trichrome, ×200) Fuchsinophilic cytoplasms of tumor cells and collagenized stroma are well visible.

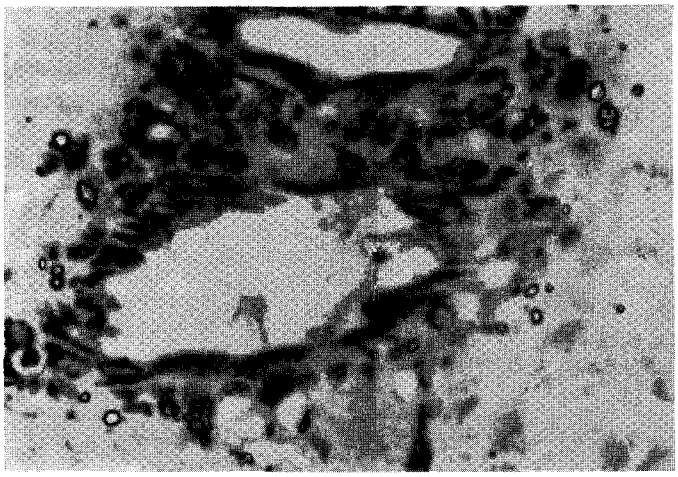

Fig. 6. (Immunohistochemical stain for Factor VIII, ABC method, × 400) The tumor cells along the vessels and in the stroma reveals positive reaction for Factor VIII.

Complex 법을 이용한 검사결과(Fig. 6) 혈관 주변을 따라 배열된 종양세포들이 강한 양성 반응을 나타내었다.

임상경과 : 내원당시 환자는 호흡곤란과 우측 폐야에 다량의 늑막 삼출액 소견보여 흉관삽입술을 시행하였고 2회에 걸쳐 시행한 기관지경을 통한 생검상 음성소견을 보여 흉부 전산화 단층촬영 인도하 전 종격동 종괴에서 경피적 세침흡인 및 침 생검을 실시하였으나 혈액 응괴물만 나와, 전 종격동에 대한 진단적 개흉술을 실시 하였고, 수술 소견상 우측 종격동에 어른주먹 크기의 종괴와 심낭과 우하부 폐엽에 종괴를 관찰 할 수 있었다. 내원 35일째 환자는 갑작스런 두통, 오심, 우측 편마비 소견을 보여 시행한 뇌 전산화 단층 촬영상(Fig. 7) 우측 대뇌의 측두두정골 부위에 뇌출혈 소견보여 뇌압조절등의 보조적 치료도중, 내원 52일째 심한 두통, 동공 부동증, 의식저하 등의 재출혈 소견으로 사망하였다.

고 찰

혈관내피종은 혈관내피세포 기원의 비교적 드문 특징적인 혈관종으로, 1975년 Dail과 Liebow[1]가 혈관내 전

Fig. 7. Brain CT shows 3.2×4.5 cm sized cerebral hemorrage with surrounding low density on the temporoparietal region.

파를 매우 잘하는 기관지 폐포암의 variant (Intravascular bronchioloalveolar tumor, IVBAT) 20예를 처음 보고하였고, 이후 Corrin등[2]과 Weldon-Linne등[3], Arumi와 Churg등[4]은 전자현미경적 관찰을 통하여 그리고 Bhagavan등[5]은 제 Ⅷ인자-관련 항원에 대한 면역조직화학 방법을 이용하여 이 종양의 기원이 세기관지나 폐포상피세포가 아니라 혈관내피세포 기원임을 주장하였고, 1982년 Enzinger와 Weiss[6]는 연부조직에서 발생한 IVBAT와 조직학적으로 유사한 종양 41예를 모아서 이를 유상피세포성 혈관내피종으로 명명하였고, 이전에 보고된 IVBAT 증례를 재검토하여 연부조직에서 발생한 혈관내피종과 조직학적으로 동일 종양임을 확인하였다. 1981년 Echevarria[7]가 본 종양의 전신적 발생을 처음 기술한 이후 이 종양은 연부조직, 간, 두경부, 골, 유방, 뇌, 수막, 두피, 종격동 등[6,8~12] 신체 어느 부위에서나 발생하나, 본 예에서의 경우처럼 폐, 종격동, 뇌를 침범하는 경우는 매우 드물고, 국내의 경우 폐에서 발생한 유상피 세포성 혈관내피종 2예[13,14]와 비장의 혈관내피종 1예[15]가 보고되어져 있다.

혈관내피종은 크게 유상피 세포성 혈관내피종, 방추세포형 혈관내피종[16], malignant endovascular papillary angioendothelioma (Dabska tumor)[17]의 3가지 형태로 분류할 수 있으며, 본 증례의 방추세포형 혈관내피종은 1986년에 해면상 혈관종과 Kaposi's 육종등 상기 두 종양의 특징을 가지는 저악성도를 지닌 혈관육종으로 기술되어져 있다[16].

혈관내피종의 정확한 발생원인은 밝혀져 있지 않으나 경구용 피임제와 연관되어 있다는 보고[8,18,19]가 있다.

폐에서 발생하는 유상피 세포성 혈관내피종은 대개 10대에서 60대까지 발생하나, 50% 이상이 40대이하에서 나타나며, 여자에서 보다 빈번하여 약 80%정도 발생[1]하는 것으로 알려져 있고, 방추세포형 혈관내피종은 모든 연령층에서 발생할 수 있으나 약 반수에서 25세 이하에서 발생하며, 남자에서 여자보다 2배의 높은 발생율을 보이는데[16] 이는 본 증례에서도 해당된다.

임상증상은 서서히 진행되어 대개는 무증상이며 기침, 객혈, 호흡곤란, 흉통, 곤봉지 등[20]의 비특이적 호흡기증상이 나타날 수 있어 기관지 종양, 전이성 폐암 및 다른 연부조직 종양과의 감별이 필요하며, 본 증례에서도 상기의 비특이적호흡기 증상 이외에 혈흉을 관찰할 수 있었다.

폐에서 발생하는 경우 방사선학적 소견은 대개 양측폐에서 크기가 2 cm 이내인 다수의 결절로 관찰되여 중피종과 같이 흉막 및 심낭의 침범도 관찰되며, 본 증례에서도 수술시야상 심낭 및 흉막의 침범이 관찰되었다.

병리학적으로 혈관내피종은 육안 소견상 비교적 경계가 좋은 소결절로 나타나며, 하나의 결절성 병소로부터 국소 침윤성 성장을 보이거나 다발성 병변으로 나타나기도 하며, 현미경 소견상 종양을 구성하는 세포의 형태에 따라 유상피형과 방추세포형으로 구분되어지며 방추세포형인 경우 다양한 크기의 혈관과 그 사이사이 방추형 세포의 증식을 특징적으로 보여주며 부분적으로 유상피형의 세포들이 섞여 있을 수 있고 이들 종양세포에서 핵의 비정형성이나 유사분열상은 거의 관찰되지 않는다고 하였다[16].

전자현미경 검사나 제 Ⅷ인자-관련 항원에 대한 면역조직화학 검사를 실시하면 혈관내피종인 경우 혈관내피세포 기원을 규명할 수 있는데, 전자현미경 소견상 대부분 세포들은 한 개의 뚜렷한 핵소체를 가지며, 세포질은 풍부하였고 intermediate filament는 풍부한 반면, 과립소체들은 소수 관찰되며 Golgi 소체, 미토콘드리아, 유리리보좀, 관상형의 조면소포체 등이 핵 근처에서 관찰된다. 어떤 세포에서는 세포질내에 작은내강(intracytoplasmic lumen)이 있고, 종양세포내에서 막

에 의해 싸여있는 관상구조인 Weibel-palade 소체등을 관찰할 수 있으며, 면역조직화학 검사상 대부분의 종양세포의 세포질은 제Ⅷ인자-관련 항원에 대해 양성을 보여주며, Vimentin 양성으로 나타나는데, 이는 본 증례에서도 관찰되어 종양세포의 기원이 혈관내피세포 임을 강력히 시사하고 있다. 부가적으로 방추세포형 혈관내피종인 경우 유상피형에 비해 보다 덜 뚜렷한 전자현미경 소견 및 면역조직화학 검사에서도 반응도가 떨어지는 점등을 들어 방추세포형 종양을 구성하는 세포들이 유상피형에 비해 분화가 덜된 기질세포 기원임을 나타낸다고 해석하였다[21].

방추세포형 혈관내피종의 임상 경과에 대해 아직 잘 정립되어 있지 않지만 본 종양이 폐에 발생한 경우 감별진단에 가장 중요한 것은 전이성 육종이며, 치료로는 일부 한정된 예에서 화학요법이나 방사선 치료를 하기도 하나 그 효과에 대해서는 불투명하여 보조적 치료외에 특별한 치료가 없다고 할수 있으며 2년에서 12년까지 점진적으로 진행되어 대개는 호흡부전으로 사망하게 된다고 한다. 다른 한정된 예들의 연구에서는 약 2/3에서 재발되거나 다른 질환이 속발되어 나타날 수 있으며 국소림프절 전이가 보고되기도 하였다[21]. 또한 본 종양의 생물학적 특징상, 양측폐에 산재한 다수의 결절, 종격동내 종괴, 뇌출혈 소견은 이 종양이 한곳에서 발생하여 초기에 전이하여 다발성으로 자랄 가능성 보다는 어떤 발암요인에 노출 되었을때 여러곳에서 다원성으로 발생하였을 가능성[14]을 암시해 준다.

결 론

저자들은 19세 남자 환자에서 진단적 개흉술을 통해 얻어진 전종격동 종양조직이 저악성도를 지닌 방추세포형 혈관내피종으로서 폐조직내에도 다발성 결절병소를 동반하였으며, 면역조직학적 검사상 제Ⅷ인자-관련 항원과 Vimentin에 양상 반응을 보여 본 종양의 기원이 혈관내피세포임을 알 수 있었고, 호흡 곤란에 대한 보조적 치료도중 뇌출혈 소견으로 사망한 1예를 경험 하였기에 문헌고찰과 함께 보고하는 바이다.

REFERENCES

1) Dail D, Liebow A: Intravascular tumor (abstr). Am J Pathol **78**:6a-7b, 1975

2) Corrin B, Manners B, Millard M, et al: Histogenesis of the called "Intravascular tumor" J Pathol **128**:163-166, 1978

3) Weldon-Linne CM, Victor TA, Christ ML, Fry WA: Angiocentric nature of the "intravascular bronchioloalveolar tumor" of the lung. An electron microscopic study. Arch Pathol Lab Med **105**:174-179, 1981

4) Azumi N, Churg A: Intravascular and sclerosing bronchioloalveolar tumor. A pulmonary sarcoma of probable vascular origin. Am J Surg Pathol **5**:587-596, 1981

5) Bhagavan BS, Murthy MSN, Borfman HD, Eggleston JC: Intravascular bronchioloalveolar tumor (IVBAT). A low grade sclerosing epithelioid angiosarcoma of lung. Am J Surg Pathol **6**:41-52, 1982

6) Weiss SW, Enzinger FM: Epithelioid hemangioendothelioma: A vascular tumor often mistaken for a carcinoma. Cancer **50**:970-981, 1982

7) Echevarria RA: Angiogenic nature of "intravascular bronchioloalveolar tumor." Arch Pathol Lab Med **105**:627-628, 1981

8) Ishak KG, Sesterhenn IA, Goodman MZD, Rabin L, Stromeyer FW: Epithelioid hemangioendothelioma of the liver: A clinicopathologic and followup study of 32 cases. Hum Pathol **15**:839-852, 1984

9) Ellis GL, Kratochvil FJ III: Epithelioid hemangioendothelioma of the head and neck: A clinicopathologic and follow-up study of twelves cases. Oral Surg Oral Med Oral Pathol **61**:61-68, 1986

10) Tsuneyoshi M, Dorfman HD, Bauer TW: Epithelioid hemangioendothelioma of bone: A clinicopathologic, ultrastructural and immunohistochemical study. Am J Surg Pathol **10**:754-764, 1986

11) Weiss SW, Ishak KG, Dail DH, Sweet DZ, Enzinger FM: Epithelioid hemangioendothelioma and related lesions. Semin Diagn Pathol **3**:259-287, 1986

12) Meister P, Hoede N, Rumpelt H-J: Epithelioid hemangioendothelioma of the scalp. Pathol Res Pract **180**:220-226, 1985

13) 홍은경, 박문향, 김종만, 이중달 : 혈관내 기관지폐포종양 1예, 1989년도 대한 병리학회 춘계학술대회 초록집 A-36

14) 강경훈, 김용일, 한성구, 심영수, 함의근, 이상국, 이상숙 : 폐의 유상피세포성 혈관내피종 1예. 대한병리학회지 **25**(6):563-569, 1991

15) 문환철, 김충언, 윤상호, 김성목, 유운용, 정대관, 한

지희, 이상주, 이혜경, 이관섭 : 비장의 혈관내피종 1예. 대한내과학회잡지 **43**:843-849, 1992
16) Weiss SW, Enzinger FM: Spindle cell hemangioendothelioma: A low grade angiosarcoma resembling cavernous hemangioma and Kaposi's sarcoma. Am J Surg Pathol **10**:521, 1986
17) Dabska M: Malignant endovascular papillary angioendothelioma of the skin in children. Cancer **24**: 503, 1969
18) Dean PJ, Haggit RC, O'Hara CJ: Malignant epithelioid hemangioendothelioma of the liver in young women. Am J Surg Pathol **9**:695-704, 1985
19) Sherman JL, Rykwalder PJ, Tashkin DP: Intravascular bronchioloalveolar tumor. Am Rev Resp Dis **123**:468-470, 1981
20) Smith EAC, Cohen RV, Peale AR: Primary chondrosarcoma of the lung. Ann Intern Med **53**:838-846, 1960
21) Enzinger FM, Weiss SW: Soft Tissue Tumor. 2nd Ed, p 538, Mosby, 1988