https://doi.org/10.17340/jkna.2019.4.8

혈관육종의 출혈성 뇌전이

이규봉 권하님 박윤직 김연정 장준영

울산대학교 의과대학 서울아산병원 신경과

Hemorrhagic Brain Metastasis in Angiosarcoma

Kyubong Lee, MD, Hanim Kwon, MD, Yun Jik Park, MD, Yeon-Jung Kim, MD, Jun Young Chang, MD

Department of Neurology, Asan Medical Center, University of Ulsan College of Medicine, Seoul, Korea

Angiosarcomas are rare, but aggressive malignancies. Reports of brain metastasis are uncommon. In this report, we describe the clinical features of a 62 year-old man who presented with hemoptysis and right-sided weakness. Chest computed tomography showed multiple ill-defined part solid nodules in both lungs and brain magnetic resonance imaging showed multiple hemorrhagic bran masses. The patient underwent whole body proton emission tomography to identify biopsy site and showed multiple bone lesions. A right acetabulum biopsy in confirmed the diagnosis of angiosarcoma.
J Korean Neurol Assoc 37(4):379-383, 2019

Key Words: Angiosarcoma, Brain metastasis

혈관육종은 혈관계 혹은 림프계통에서 기원하는 내피세포 종양이며 주로 악성을 띤다. 혈관육종은 전체 연조직 종양의 1% 미만을 차지하고 있다.[1] 조직병리적 측면에서 혈관육종은 다른 혈관 기원 종양과 구별이 어렵다. 저분화혈관육종은 혈관종, 악성 형태는 퇴행흑색종과 구별이 잘 되지 않는다.[1] 혈관육종은 내피세포 기원이기 때문에 몸의 어느 곳에서든지, 어느 나이 대에서든지 생길 수 있다. 하지만 61세에서 70세 사이에 가장 흔하고 피부 종양 형태가 가장 흔하다.[1] 머리와 목에 대부분 발생하고 특히 혈관육종의 50% 정도가 두피 종양 형태로 생긴다. 혈관육종의 10% 정도만 깊은 조직 기원이고 그 외는 유방, 뼈, 비장, 간 같은 실질에 생긴다. 뇌에 최초 기원 또는 전이 형태로 발생하는 경우는 매우 드물다.[1] 외국의 보고에서는 드물긴 하지만 증례 형태로 보고된 사례들이 있다. 한국에서도 심장에 있는 혈관육종이 뇌에 전이된 사례가 보고된 바 있다.[2] 본 증례에서도 마찬가지로 객혈로 처음 발현한 폐혈관육종이 뇌에 전이된 사례는 매우 드물기 때문에 이에 대하여 보고하고자 한다.

Received May 6, 2019 **Revised** July 15, 2019
Accepted July 15, 2019

Address for correspondence: Jun Young Chang, MD
Department of Neurology, Asan Medical Center, University of Ulsan College of Medicine, 88 Olympic-ro 43-gil, Songpa-gu, Seoul 05505, Korea
Tel: +82-2-3010-3440 Fax: +82-2-474-4691
E-mail: kjychang@gmail.com

증 례

62세 남자가 1개월 전부터 서서히 발생한 우측 팔다리 위약감으로 본원 응급실에 왔다. 2017년 10월 객혈이 있었고 2017년 11월 타 병원 흉부 엑스레이검사에서 양쪽 폐의 간유리음영(ground glass opacity)이 보였으나 심장 및 대동맥은 정상이었다. 혈액검사에서 호산구의 증가 및 개회충(toxocara) 항체가 양성이어서 개회충감염증을 의심하여 알벤다졸을 경구로 5일간 복용하였다. 그러나 객혈이 지속되어 2017년 12월 타원에 입원하여 비디오흉강경을 이용한 쐐기절제술을 하였으나 조직검사에서는 폐포 출혈 이외에는 이상이 없었다. 혈액검사에서는 항중성구세포질항체(anti-neutrophil cytoplasmic antibody, ANCA), 항중성구항체(anti-neurtophil antibody, ANA), 류마티스인자, anti-glomerular basement membrane (GBM) 항체 모두 음성이었다. 2018년 1월 본원 호흡기내과에 방문하여 기관지 폐포 세척, 고해상도 흉부 computed tomography (CT)를 시행하였지만 광범위한 폐포 출혈 외에는 원인이 뚜렷하지 않고 본원에서 시행한 toxacara 항체는 음성이어서 원인 불명의 혈관염을 의심하고 경험적으로 스테로이드를 사용하기 시작하였다. 2018년 3월부터 오른손이 마음대로 뒤틀리는 증상이 간헐적으로 발생하였다. 2018년 8월에는 오른쪽 무릎 통증으로 본원 정형외과 방문 후

오른쪽 무릎의 골용해 병변이 관찰되어 수술을 진행하였으며 조직검사에서는 섬유조직구종(fibrous histiocytoma)으로 밝혀졌다. 2018년 9월 객혈이 심해져 검사를 하였을 때 혈흉이 관찰되어 본원 흉부외과에서 비디오흉강경을 이용한 지혈술 및 조직검사를 하였고, 현미경적 다발혈관염이 의심되어 호흡기내과에서 스테로이드를 증량 및 cyclophosphamide를 1차 투여하였다. 스테로이드를 증량하고 나서 일시적으로 객혈이 호전되었다가 다시 스테로이드를 줄여가는 과정에서 증상이 악화되었고, 또한 2018년 12월 4일 오른쪽 팔다리 위약감으로 본원 응급실 방문 후 정밀검사 및 치료를 위하여 본원 신경과로 입원하였다. 당시 신경학적 진찰에서는 의식은 명료하였고, 3단계 명령 수행이 가능하였으며 운동실조 증상은 없었다. 하지만 Medical Research Council grade가 오른쪽 팔이 3, 오른쪽 다리가 4로 위약이 관찰되었다. 혈액검사에서는 D이합체(D-dimer)가 35 ug/mL 이상되었고 뇌 자기공명영상에서는 다발성 뇌출혈이 발견되었다(Fig. 1A-F). 뇌척수액검사에서는 백혈구 0개, 단백질 57 mg/dL, 포도당 79 mg/dL로 정상범위였다. 흉부 CT에서는 경계가 불분명한 다발성 폐결절이 발견되었는데 혈관염을 의심하게 하였다. 또한 예전에 존재하였던 혈흉도 더 악화된 상태로 발견되었다(Fig. 1-G). 복부 CT에서

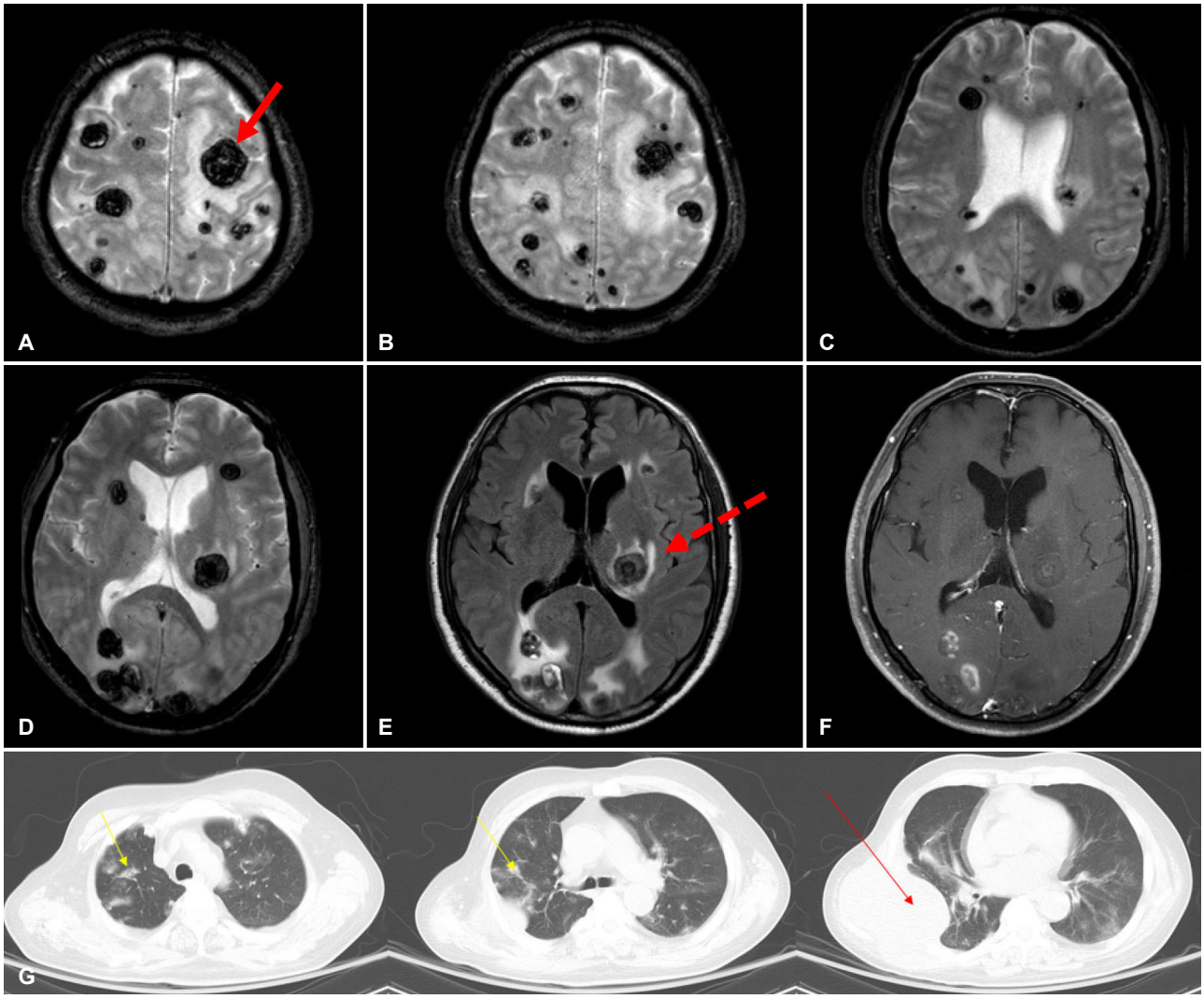

Figure 1. (A-D) Gradient echo imaging, (E) fluid attenuated inversion recovery imaging and (F) T1 gadolinium enhanced imaging in brain magnetic resonance imaging show numerous macro- and microhemorrhagic nodule/masses (thick red arrow) with surrounding mild edema (dotted red arrow) in both the cerebral and cerebellar hemispheres. (G) Chest computed tomography shows multiple ill-defined part solid nodules in both lungs (yellow arrows) and hematoma in the right thorax, involving both the inner and outer thoracic walls (thin red arrow).

는 이상이 없었다. 경대퇴뇌혈관조영술에서는 피질 정맥 근체에 다발성 patch staining이 관찰되었는데 혈관염을 의심하게 하는 소견이었다. 심장 원인의 색전증 및 출혈을 감별하기 위하여 경흉부 및 경식도 심장초음파를 시행하였으나 정상이었으며, 신경전도검사도 정상이었다. 혈관염을 배제할 수 없어 스테로이드를 증량하였고 환자의 위약감은 일시적으로 호전을 보였다. 뇌생검은 환자 및 보호자가 거부하는 상태였으며 뇌출혈, 감염, 신경계 후유장애 위험성을 동반하는 침습적인 검사로 시행하지는 않았다. 뇌병변이 혈관염보다는 모종의 악성 종양으로 인한 전이 병소일 가능성도 고려하여 전신 양전자단층촬영을 먼저 시행해 보기로 하였다. 전신 양전자단층촬영에서는 대사 과다를 보이는 다발성 골침범 병소들이 발견되었고(Fig. 2), 이 중 standardized uptake value (SUV) 값이 높고 비교적 덜 침습적인 오른쪽 대퇴뼈 비구(acetabulum)에서 조직검사를 시행하였다. 병리 소견에서는 비정형적인 혈관 증식 병변이 보이고, 면역조직화학염색에서는 CD31, erythroblast transformation specific related gene (ERG), p53에 대하여 양성으로 보고되었고 CD34에 대해서는 음성으로 보고되었으며, Ki-67 labeling index가 증가되어 있었다(Fig. 3). 상기 결과를 종합하였을 때 결론적으로 혈관육종을 의심할 수 있었다. 환자에게 나타난 폐출혈, 뇌출혈, 뼈 병변 모두 폐의 혈관육종과 이로 인한 전이로 결론이 났고, 종양내과로 전과하여 전뇌 방사선 치료 예정이었으나 1주 뒤 갑자기 발생한 의식저하, 산소포화도 저하 및 호흡부전으로 사망하였다.

고 찰

혈관육종이 가장 호발하는 장소는 두부와 경부이며, 60% 정도를 차지한다. 그중에서도 가장 흔히 침범하는 장소는 두피이다.[1] 그 외에도 심장, 비장, 간, 유방, 뼈 그리고 위장관 등에 발생할 수 있다.[2] 혈관육종의 50% 이상이 전이를 하며 혈액을 통하여 전이가 되고, 주로 전이되는 곳은 폐이다. 그 외에도 간, 뼈, 연조직과 림프절에 주로 전이된다.[1,3] 고형 혹은 낭종 형태로 전이되는데, 전이성 혈관육종은 본 증례와 같이 출혈 병변으로 종종 발견된다. 그 이유는 혈관육종 내에 있는 신생 혈관들이 손상에 매우 취약하기 때문이다.[1] 뇌전이의 경우 전체 뇌종양의 1.5%, 전체 혈관육종의 전이 중 3% 정도를 차지한다. 혈관육종의 뇌전이는 발견 당시 다발성인 경우가 많으며, 현재까지 나온 혈관육종의 뇌전이 증례 34개 중 절반이 심장 기원이었다.[4] 상기 환자에서는 객혈이 발현하였고 심장 및 대동맥에는 특이 소견이 없었기 때문에 원발 병소가 폐라고 판단하였다. 폐 기원 혈관육종의 뇌전이는 심장 기원 혈관육종의 뇌전이보다 더욱 드물다. 혈관육종은 발견 당시에 이미 여러 조직, 기관에 퍼져 있는 경우가 대부분이라서 최초 발생 병소를 찾고 치료하는 것이 매우 힘들다.[3] 본 증례에서도 알 수 있듯이 혈관육종

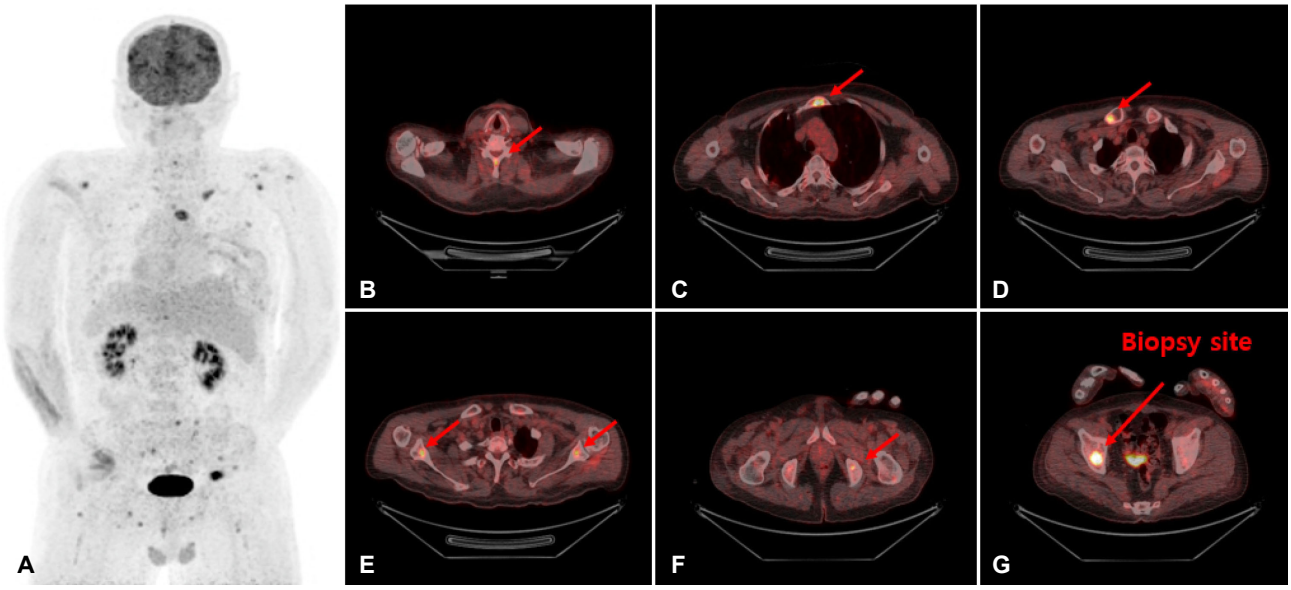

Figure 2. (A) Body proton emission tomography/computed tomography show (B) multiple hypermetabolic bone lesions with or without osteolytic change at C6 spinous process (red arrows, SUVmax: 4.08), (C) sternum (red arrow, SUVmax: 6.11), (D) right clavicle (red arrow, SUVmax: 4.89), (E) both scapulae (red arrow, SUVmax: 5.65), (F) left ischium (red arrow, SUVmax: 4.61), and (G) right acetabulum (red arrow, SUVmax: 12.31). SUVmax; maximum standardized uptake value.

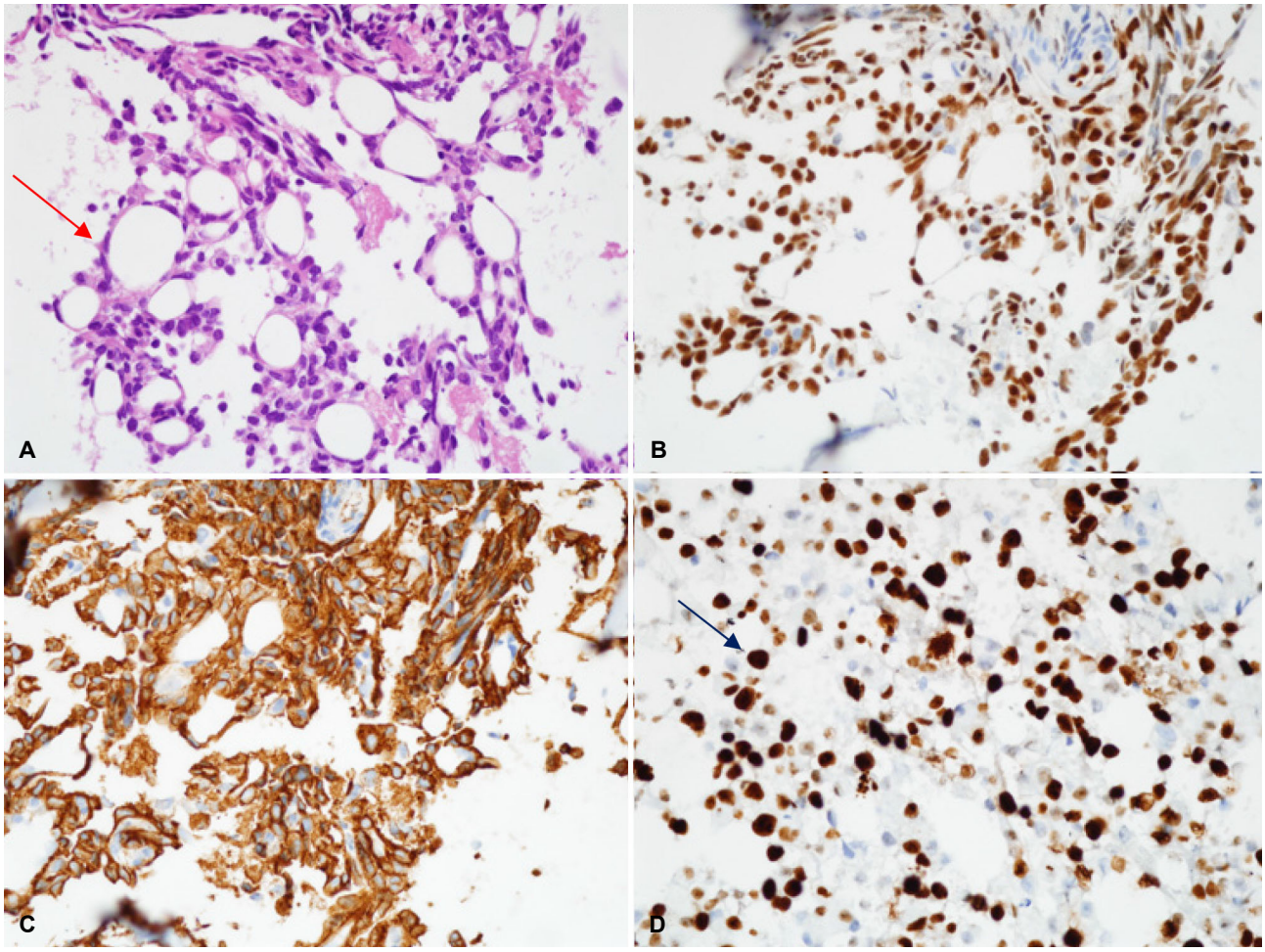

Figure 3. Histological findings of bone biopsy. (A) Atypical spindle cell proliferation forming lumen-like architecture (red arrow) is noted (hematoxylin and eosin stain, ×400). (B) These cells show immunoreactivity for erythroblast transformation specific related gene (ERG, ×400) (brown) and (C) CD34 (×400; brown), that are vascular endothelial markers, and (D) increased Ki-67 proliferative index (blue arrow) (Ki-67, ×400).

은 처음부터 감별진단으로 의심을 하지 않으면 진단이 매우 힘든 종양이다. 본 증례에서는 객혈이 발생한 시점에서부터 조직검사를 시행하였지만 출혈 병소가 광범위하여 의미 있는 조직을 얻을 수 없어 혈관염으로 생각하였다. 다발 뇌출혈 병소가 생긴 시점에서는 혈관염 악화로 판단하여 스테로이드를 증량하였고, 전이 뇌병변에 대한 의심 하에 양전자단층촬영을 시행하였다. 양전자단층촬영에서 새로 생긴 뼈 병변에서 조직검사 및 면역조직화학염색을 시행하여 혈관육종으로 진단을 하였다. 혈관육종의 병리 소견을 살펴보면 다른 양성 종양과 달리 캡슐을 형성하지 않고 침습적이며 다른 조직과 경계가 불명확한 경우가 많다. 다형성의 악성 내피세포는 혈관육종의 가장 큰 특징이다.[5] 혈관육종의 면역조직화학염색을 살펴보면 특징적으로 von Willebrand factor, CD34, CD31, ulex europaeus agglutinin 1, vascular endothelial growth, ERG 등이 양성으로 나온다. ERG는 민감도가 가장 높아 거의 100%인 것으로 보고되며, CD31이 80-100%, CD34는 60% 정도로 보고되고 있다.[6] 본 증례에서도 비정형적인 혈관 증식 병변이 보이고 CD31, ERG 등이 양성이어서 혈관육종임을 확인할 수 있었다. 혈관육종의 치료로는 광범위 절제술, 항암, 방사선 치료 등이 있다. 하지만 치료의 효과 및 예후는 혈관육종이 생긴 곳, 크기, 타입에 따라 달라진다.[1] 본 증례에서처럼 스테로이드 치료가 폐출혈로 인한 객혈 증상에 도움이 될 수 있는데, 그 이유는 혈관의 염증을 줄여 혈관의 투과성을 감소시키기 때문이다.[3] 혈관육종으로 인한 뇌병변의 부종을 줄이는 데 있어 스테로이드의 효용성에 관한 대규모 연구는 없다. 그러나 본 증례에서는 스테로이드를 증량하면서 환자의 위약감이 일시적으로 호전을 보였고, 이미 발표된 증례들에서도 스테로이드 사용 후 환자의 증상이 호전되는 경우가 있

었는데 이 또한 스테로이드가 혈관의 투과성을 감소시켜 뇌부종을 줄였을 것이라고 판단된다. 치료를 함에도 불구하고 5년 생존율은 12-35% 정도밖에 안 될 정도로 예후가 불량하다.[1] 원인을 알 수 없는 뇌의 다발 출혈 병소 환자에서 혈관육종을 감별진단으로 고려하고 의심되는 병소에서 조직검사를 하는 것이 환자의 진단에 있어 매우 중요하겠다.

REFERENCES

1. Gaballah AH, Jensen CT, Palmquist S, Pickhardt PJ, Duran A, Broering G, et al. Angiosarcoma: clinical and imaging features from head to toe. *Br J Radiol* 2017;90:20170039.
2. Jung SH, Jung TY, Joo SP, Kim HS. Rapid clinical course of cerebral metastatic angiosarcoma from the heart. *J Korean Neurosurg Soc* 2012;51:47-50.
3. Wang H, Shi J, Liu H, Chen Y, Wang Y, Wang W, et al. Clinical and diagnostic features of angiosarcoma with pulmonary metastases: a retrospective observational study. *Medicine (Baltimore)* 2017;96:e8033.
4. Gallo P, Dini LI, Saraiva GA, Sonda I, Isolan G. Hemorrhage in cerebral metastasis from angiosarcoma of the heart: case report. *Arq Neuropsiquiatr* 2001;59:793-796.
5. Young RJ, Brown NJ, Reed MW, Hughes D, Woll PJ. Angiosarcoma. *Lancet Oncol* 2010;11:983-991.
6. Sullivan HC, Edgar MA, Cohen C, Kovach CK, HooKim K, Reid MD. The utility of ERG, CD31 and CD34 in the cytological diagnosis of angiosarcoma: an analysis of 25 cases. *J Clin Pathol* 2015;68:44-50.