

Littoral Cell Angioma에 동반된 Bicytopenia 1예

부산대학교 의과대학 내과학교실

송무곤 · 설영미 · 박영은 · 안성규 · 최영진 · 신호진 · 정주섭 · 조군제

A Case of Bicytopenia Combined with Littoral Cell Angioma

Moo-Kon Song, M.D., Young-Mi Seol, M.D., Young-Eun Park, M.D., Sung-Kyu An, M.D.,
Young-Jin Choi, M.D., Ho-Jin Shin, M.D., Joo-Seop Chung, M.D. and Goon-Jae Cho, M.D.

Department of Internal Medicine, College of Medicine, Pusan National University, Busan, Korea

Littoral cell angioma is a recently described vascular tumor of spleen with an unknown etiology. We present a case in a 74-year-old woman with severe anemia, thrombocytopenia and palpable splenomegaly. The computed tomography of abdomen showed well-defined multiple nodules in spleen. Splenectomy was performed and the histological and immunohistochemical features of splenic tumor were consistent with a littoral cell angioma. The patients had persistent anemia and thrombocytopenia after splenectomy. We suggest hepatic destruction or other autoimmune mechanism contributes persistent bicytopenia. This case illustrated the refractory bicytopenia combined with littoral cell angioma. (*Korean J Hematol* 2007; 42:157-161.)

Key Words: Littoral cell angioma, Anemia, Thrombocytopenia, Splenomegaly

서 론

Littoral cell angioma는 1991년 Falk 등¹⁾에 의해 최초로 기술된 비장의 원발성 양성 종양이다. LCA는 비장동(splenic sinus)의 외부를 싸고 있는 병적인 littoral cell이 내피세포(endothelial cell)와 조직구(histocyte)의 생물학적 특성을 동시에 가지는 종양의 형태로 발현되는 것으로 생각되고 있으므로 현재는 이 종양이 비장의 적색 수질(red pulp)의 동(sinu)을 이루고 있는 정상적인 littoral cell에서 기원하리라 생각하고 있다.

LCA는 일반적으로 양성의 경과를 밟으며, 대부분 비장에서만 발생하는 것으로 알려져 있으나 일부에서

는 간과 뇌로 전이가 되는 파종성 형태로 나타나는 경우도 있어 항암치료를 시행한 예가 보고되기도 했다.¹⁾ 또한 일부에서는 악성 경과를 취하는 경우도 있었으나 악성으로 전환하는 것에 대한 정확한 기전은 알려지지 않고 있다.

1998년 Bisceglia 등²⁾은 LCA에 동반된 상피세포종양에 대해 기술하였으며, 이후 여러 저자들은 이 종양이 다양한 악성 종양이나 자가면역성 질환 등과 관련되어 나타나는 것을 보고하였다. 따라서 LCA는 일반적으로 비장에 국한되어 나타나는 양성 종양의 형태를 취하면서 일부에서는 그 자체가 악성의 형태로 발현되거나 원격전이를 할 수 있으며, 다른 악성종양이나 자가면역성 질환이 동반되어 나타날 수 있다.

접수 : 2007년 2월 20일, 수정 : 2007년 4월 6일

승인 : 2007년 4월 23일

교신저자 : 조군제, 부산시 서구 아미동 1-10번지

☎ 602-739, 부산대학교 의과대학 내과학교실

Tel: 051-240-7225, Fax: 051-254-3127

E-mail: gicho@pusan.ac.kr

Correspondence to : Goon-Jae Cho, M.D.

Department of Internal Medicine, College of Medicine, Pusan National University

1-10, Ami-dong, Seo-gu, Busan 602-739, Korea

Tel: +82-51-240-7225, Fax: +82-51-254-3127

E-mail: gicho@pusan.ac.kr

저자 등은 본원에서 빈혈과 혈소판감소증으로 내원한 74세 여자 환자에서 우연히 발견된 비장종괴로 비장절제술을 시행하였으나 혈구수가 회복되지 않은 LCA 1예를 경험하였기에 보고하는 바이다.

증 례

환 자: 이○○, 74세, 여자

주 소: 수개월간의 전신 쇠약감

현병력: 환자는 내원 2개월 전 발열, 전신 쇠약감을 주소로 개인의원을 방문하여 빈혈과 혈소판감소증이 발견되어 본원 외래를 통해 입원하였다.

과거력 및 가족력: 특이사항 없음.

진찰 소견: 내원 당시 혈압 110/70mmHg, 맥박수 분당 78회, 체온 36.8°C, 호흡수 분당 20회였고 만성 병색을 보였으며 의식은 명료하였다. 결막은 창백하였고 공막에 황달소견을 관찰할 수 있었고, 두경부에 림프절은 만져지지 않았다. 흉부청진 소견에서 수포음은 들리지 않았고 심박동은 규칙적이었으며, 심잡음은 들리지 않았다. 복부검사에서 장음은 정상이었으나 간과 비장이 각각 이황지정도 촉진되었다. 하지에 함요부종이 있었으나 그밖에 특이사항은 관찰되지 않았다.

검사 소견: 내원 당시 말초혈액검사에서 백혈구 4,250/mm³, 혈색소 3.6g/dL, 망상적혈구 8.3%, 혈소판 16,000/mm³이었으며, MCV 128.3fL의 소견을 보였다. 말초혈액 도말검사상 전체적으로 대구성 빈혈과 혈소판 감소를 관찰할 수 있었고, 망상적혈구(reticulocyte) 증가소견과 구순적혈구(stomatocyte), 눈물방울적혈구(tear-drop cell)가 관찰되었다(Fig. 1). 생화학검사 소견에서 총단백

4.0g/dL, 알부민 2.9g/dL, 총빌리루빈 4.81mg/dL, 직접 빌리루빈 0.70mg/dL, AST 33IU/L, ALT 35IU/L, ALP 112IU/L, LDH 364IU/L, BUN 20.6mg/dL, 크레아티닌 0.9mg/dL, 총 콜레스테롤 55mg/dL, Na 139.6mEq/L, K 3.35mEq/L, Cl 104.3mEq/L, CRP 0.28mg/dL였다. 혈청 ferritin 432.8ng/ml로 증가되어 있었으나 vitamin B12 337.3pg/ml, folate 5.94ng/ml로 정상수치를 보였다. ANA, ANCA, direct Coombs' test, indirect Coombs' test와 항혈소판 항체검사에서는 모두 음성소견을 보였다. 골수검사를 시행하였고 적혈구 증식증(erythroid hyperplasia)과 거대핵세포(megakaryocyte)의 증가소견이 관찰되었으나 그밖에 이상소견은 관찰되지 않았으며, reticulin 염색에서 정상소견을 보였다. 염색체검사 또한 46,XX로 정상 소견이었다.

치료 및 임상경과: 빈혈과 혈소판감소증의 원인이 골수의 이상과 직접적인 관련이 없고 자가면역성 질환에 의한 것이라 판단하여 prednisolone 50mg를 매일 투여하였고 danazol을 추가하여 사용하였다. 이후 신체검사상 발견된 비장종괴와 관련하여 비기능항진증에 의한 것을 고려하여 복부 전산화 단층 촬영술을 시행하여 간과 비장종괴를 확인하였고 비장에 저음영의 다발성 결절양 종양이 발견되었다(Fig. 2). 진단 목적으로 비장절제술을 시행하였다. 비장의 육안 소견상 비장의 크기는 14×11×8cm로 측정되었고 다발성의 결절 소견을 관찰할 수 있었으나 주위 비장 실질내 특이한 이상은 관찰할 수 없었다(Fig. 3). 조직검사소견상 내피세포항원인 인자 VIII 항원과 CD31에 대한 양성소견과 조직구 항원인 CD68에 양성소견을 보였으며, CD34에 음성소견을 보여 LCA를 진단할 수 있었다

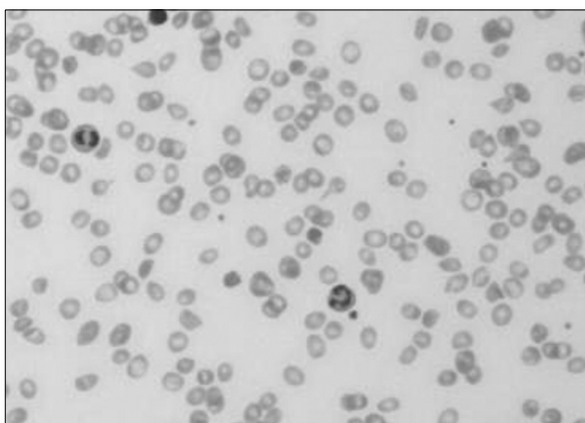


Fig. 1. Peripheral blood smear showed macrocytic anemia and thrombocytopenia. Reticulocyte, tear-drop cell and stomatocyte were occasionally seen.



Fig. 2. Computed tomography scan demonstrated hepatosplenomegaly and several hypodense areas of spleen.

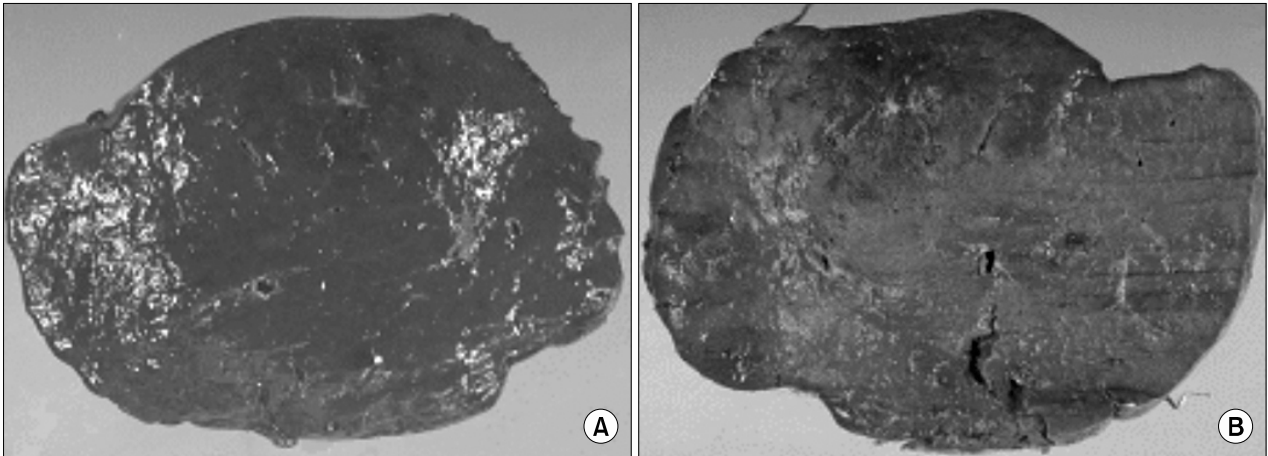


Fig. 3. Grossly, multiple nodules intervening spleen parenchyma were found. The spleen was measuring 490g in weight and $17.0 \times 12.0 \times 6.0$ cm in dimensions. It was entirely replaced by tumor mass (A). The cut surface of the tumor was multi-nodular and dark brown in color. It was soft and spongy-like in consistency (B).

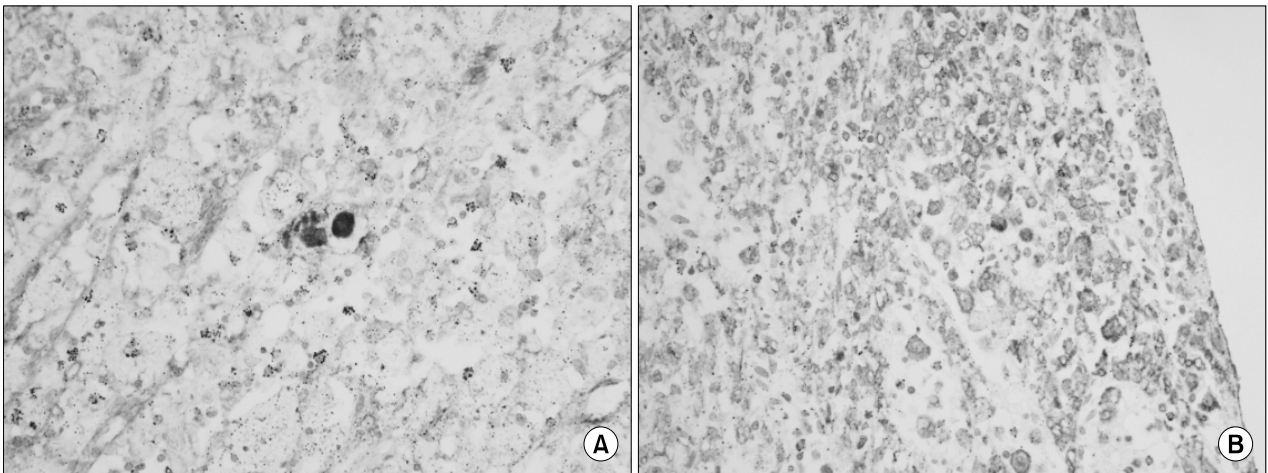


Fig. 4. Immunohistochemical stains of the original tumor. Littoral-cell angioma lining cells expressed membranous immunohistochemistry staining for CD31 (A) and CD68 (B) ($\times 400$).



Fig. 5. Spleen scan after intravenous injection of erythrocytes labeled with 99m Technetium. No evidence of accessory spleen was shown.

(Fig. 4). 그러나 비장 절제술 이후 환자의 빈혈소견과 혈소판감소증 소견은 호전되지 않아 부비장(accessory spleen)의 가능성을 의심하여 핵의학적 검사인 ^{99m}Tc -RBC scan을 시행하였으나 부비장을 확인하지 못하였다(Fig. 5). 환자는 비장 절제술 이후에도 지속적인 혈구 감소증 소견을 보이고 간접적 고빌리루빈혈증(indirect hyperbilirubinemia), 황달증세를 보이는 용혈성 빈혈 소견을 보여, LCA와 동반된 자가면역성 질환이 있을 것으로 판단하여 direct, indirect Coombs' test를 다시 시행하였고 direct Coombs' test상 양성소견을 보였다. Coombs' test의 양성 결과를 토대로 LCA와 동반된 자가면역성 질환을 의심하였으나 이전 steroid 치료

에 반응하지 않는 점을 감안하여 cyclophosphamide와 vincristine, prednisolone을 이용한 복합적인 면역억제 치료를 시행하였으나 호전되지 않았다.

고 찰

비장 종양은 일반적으로 혈관성으로 발현되고 대부분 양성으로 혈관종(hemangioma)이나 과오종(hamartoma), 림프관종(lymphangioma)이 대부분을 차지한다. 그러나 드물게 혈관육종(angiosarcoma)과 혈관주위세포종(hemangiopericytoma) 등의 악성종양이 발견되기도 한다.³⁾ 최근에는 특징적인 면역조직화학적 성향에 따라 비장의 혈관성 종양을 새롭게 분류할 수 있었는데, 이러한 조직학과 면역조직화학적 기법을 통해 LCA를 진단할 수 있게 되었다. 이렇게 진단할 수 있었던 것은 LCA가 내피세포와 조직구의 성향을 동시에 취하고 있어 가능하게 된 것으로 내피세포 항원인 CD31과 조직구항원인 CD68에 동시에 양성을 보이게 된다.

임상적으로 비장종대와 빈혈, 혈소판감소증이 발생할 수 있으며, 발열을 동반하기도 하지만 증상이 없는 상태에서 우연히 발견되는 경우도 있다. Falk 등¹⁾에 의하면, 일반적으로 남녀비는 비슷하며, 발생 연령은 9세에서 77세로 평균 49세이다. 육안 병리학적으로 LCA를 크게 두 가지로 분류할 수 있는데, 대부분 다발성 결절의 형태를 취한다. 그러나 드물게는 단독성 결절이 존재하는 형태의 종양이 나타나기도 한다.⁴⁾

이러한 LCA는 혈액학적 검사를 통해 진단할 수 없으므로, 방사선학적 소견이 진단에 중요한 역할을 하게 된다. 일반적으로 특징적인 방사선학 소견은 복부 전산화 단층촬영술상 타원형을 이루는 저음영의 다발성 결절을 관찰할 수 있는 것으로, 조영증강이 이루어지지 않았을 때는 저음영 소견으로 보이나 그 형태가 명확하게 구별되지 않다가 조영증강 후기에 뚜렷한 형태의 결절양상을 관찰할 수 있는 혈관성 종양의 형태가 나타나게 된다.⁵⁾ 그러나 이러한 소견은 비장의 다른 종양에서도 발견되는 것으로 특징적인 것이라 하기 힘들며, 반드시 다른 원발성 비장 종양과 전이암, 림프종, 사르코이드증(sarcoidosis), 미세농양을 형성할 수 있는 다양한 감염성 질환 등을 감별해야 한다.⁶⁾ 다른 초음파 영상법이나 핵의학적인 검사법 역시 진단에 있어 특이적인 소견을 나타내지 못해, 최근에는 littoral cell의 혈구탐식으로 인한 비장내 철 침착으로 인해 자기공명영상법이 최상의 진단방법으로 생각되고 있다.^{7,8)}

임상적으로 LCA는 비장종대가 촉진되어 발견되거나, 우연히 발견되는 경우가 많으며, 드물게 빈혈과 혈소판 감소증과 같은 비기능항진증의 증상으로 발견되는 경우, 간문맥 고혈압(portal hypertension), 불명열, 기타의 질환들과 동반된 형태로 발견되는 경우도 있다.⁹⁾ 병적인 littoral cell은 내피세포와 조직구 또는 대식세포의 항원을 포함하고 있고, 이들 세포들의 임상적인 특징을 가지고 있다. 따라서 병적인 littoral cell은 혈구탐식성을 발현하게 되고 적혈구와 혈소판 파괴가 가능하게 되는 것이다. 따라서 치료를 위해서는 이 세포를 원천적으로 제거하는 것이 중요하며 이를 위해서 비장절제술이 필요하다.

저자들이 경험한 예는 비장절제술 이후에도 환자의 적혈구와 혈소판 수치가 회복되지 않았다. 일부 보고에 의하면 혈소판감소증으로 내원하여 진단된 LCA의 비장절제술 후 재발된 혈소판감소증을 나타낸 경우가 있으며, LCA가 간이나 뇌로 전이된 예도 있어 본 증례에서는 증명되지는 않았으나 littoral cell의 일부가 간으로 일부 전이되었을 가능성을 배제할 수 없다.¹⁾ 또한 LCA가 다른 자가면역성 질환과 동반되어 발생하는 예가 있어, LCA와 동반된 자가면역성 질환에 의해 적혈구와 혈소판 파괴가 지속되었을 가능성 또한 배제할 수 없다.

요 약

LCA는 양성의 경과를 취하는 비장의 원발성 혈관종양의 일종으로, 복부종괴와 빈혈, 혈소판감소증, 불명열 등으로 발견되고 비장절제술을 시행하여 최종적으로 진단되어 치료될 수 있는 것으로 알려져 있다. 그러나 비록 드문 예이기는 하나 비장절제술 이후에도 증상이 호전되지 않거나 재발하는 경우가 있는데, 이는 비장에서 원격전이된 LCA의 존재에 대한 가능성과 동시에 알려지지 않은 이차적인 혈소판감소증의 원인이 될만한 자가면역성 질환의 존재를 시사하는 것이라 하겠다.^{1,10-12)} 본원에서는 빈혈과 혈소판감소증으로 내원하여 비장절제술 이후 LCA로 진단되었으나 적혈구와 혈소판 수치가 회복되지 않은 1예를 경험하였기에 증례보고를 하는 바이다.

참 고 문 헌

- 1) Falk S, Stutte HJ, Frizzera G. Littoral cell angioma.

- A novel splenic vascular lesion demonstrating histiocytic differentiation. *Am J Surg Pathol* 1991;15:1023-33.
- 2) Bisceglia M, Sickel JZ, Giangaspero F, Gomes V, Amini M, Michal M. Littoral cell angioma of the spleen: an additional report of four cases with emphasis on the association with visceral organ cancers. *Tumori* 1998;84:595-9.
 - 3) Kinoshita LL, Yee J, Nash SR. Littoral cell angioma of the spleen: imaging features. *AJR Am J Roentgenol* 2000;174:467-9.
 - 4) Arber DA, Stricker JG, Chen YY, Weiss LM. Splenic vascular tumors: a histologic, immunophenotypic and virologic study. *Am J Surg Pathol* 1997;21:827-35.
 - 5) Ferrozzi F, Bova D, Draghi F, Garlaschi G. CT findings in primary vascular tumors of the spleen. *AJR Rm J Roentgenol* 1996;166:1097-101.
 - 6) Barshack I, Prelman, M, Many A, Goshen E, Zwass ST, Kopolovic J. Littoral cell angioma: a vascular tumor mimicking a solid tumor on a Tc-99m-red blood cell spleen scan. *Isr J Med Sci* 1997;33:677-80.
 - 7) Oliver-Goldaracena JM, Blanco A, Miralles M, Martin-Gonzalez MA. Littoral cell angioma of the spleen: US and MR imaging findings. *Abdom Imaging* 1998;23:636-9.
 - 8) Dascalescu CM, Wendum D, Gorin NC. Littoral-cell angioma as a cause of splenomegaly. *N Engl J Med* 2001;345:772-3.
 - 9) Kim HG, Park IS, Lee JI, et al. Littoral cell angioma associated with liver cirrhosis. *Yonsei Med J* 2005;46:184-8.
 - 10) Braester A, Manaster J, Cohen I. Coexistence of littoral cell angioma in spleen with Evans syndrome. *J Hellenic Soc Haematology (HAEMA)* 2005;2:203-5.
 - 11) Gupta MK, Levin M, Aguilera NS, Pastores GM. Littoral cell angioma of the spleen in a patient with Gaucher disease. *Am J Hematol* 2001;68:61-2.
 - 12) Heese J, Bocklage T. Specimen fine-needle aspiration cytology of littoral cell angioma with histologic and immunohistochemical confirmation. *Diagn Cytopathol* 2000;22:39-44.