

골반 내 후복막에서 기원한 유상피 혈관내피종양에 의한 저혈당 1예

부산대학교 의학전문대학원 내과, 병리과¹, 대동병원 내과²

김지량 · 전윤경 · 박기태 · 강양호 · 손석만 · 김인주 · 김용기 · 최경운¹ · 이광재²

A Case of Epithelioid Hemangioendothelioma of the Pelvic Retroperitoneum with Hypoglycemia

Ji Ryang Kim, Yun Kyung Jeun, Kee Tae Park, Yang Ho Kang, Seok Man Son,
In Ju Kim, Yong Ki Kim, Kyung Un Choi¹, Kwang Jae Lee²

*Department of Internal Medicine and Pathology¹, School of Medicine, Pusan National University; and
Department of Internal Medicine², Dae-Dong Hospital*

ABSTRACT

Hypoglycemia caused by a non-islet cell tumor (NICT) is a rare condition. The mechanism of NICT-induced hypoglycemia is still unclear, but insulin-like growth factor-II (IGF-II) has been thought to play a major role in its development. NICT is usually of mesenchymal or epithelial cell origin, but reports on NICT of an endothelial cell origin, which causes hypoglycemia, have yet to surface. Here, we report on a case of a 63-year-old female patient who was diagnosed with epithelioid hemangioendothelioma-induced hypoglycemia. Epithelioid hemangioendothelioma is a borderline malignant vascular tumor that is of endothelial cell origin and usually occurs in soft tissue, skin, lung, and liver. It was observed that serum insulin, C-peptide, and IGF-I were reduced, but the IGF-II level was elevated in hypoglycemia. The PET-CT showed no abnormal glucose metabolism in the tumor. Dextrose fluid was administered to the patient to control hypoglycemia until the operation. For treatment and diagnosis, surgical resection of the tumor and total hysterectomy were performed. The specimen was noted to have epithelioid hemangioendothelioma. Hypoglycemia-related symptoms disappeared after surgical resection was performed. (J Kor Endocr Soc 22:440~445, 2007)

Key Words: epithelioid hemangioendothelioma, hypoglycemia, insulin-like growth factor-II

서 론

저혈당을 야기하는 종양은 크게 세가지로 나눌 수 있는데, 인슐린종, 네시디오블라스토시스(Nesidioblastosis) 같은 고인슐린혈증을 동반하는 췌장 도세포종양, 혈청 인슐린이 낮은 비도세포종양으로 나뉜다. 비도세포종양은 간엽조직 기원인 혈관주위세포종, 섬유육종, 종괴종, 신경섬유종과 간세포암[1], 부신수질종양 등이 있다. 이런 종양에 의한 저혈당의 기전은 종양 조직에서 저혈당을 일으키는 물질의 생성

과 종양 조직의 당 이용에 의한 것으로 생각되며, 저혈당을 일으키는 물질로는 인슐린양 성장인자(Insulin-like growth factor, IGF)가 제시되고 있다[2].

유상피 혈관내피종은 혈관 내피에서 기원한 종양으로 주로 연부조직, 피부, 폐, 간에서 발생하고 비장, 두경부, 유방, 심장, 위장관, 종격동, 흉막에서도 발생한다고 알려져 있다 [3,4]. 국내 및 국외에서 유상피 혈관내피종의 보고는 있지만 저혈당을 일으킨 경우는 아직까지 보고된 바가 없다.

저자들은 의식 소실과 저혈당을 주소로 내원한 환자에서 골반내의 거대 종괴를 발견하였고, 혈장 IGF-I 농도는 정상이나 IGF-II 농도의 증가가 있었던 유상피 혈관내피종 1예를 경험하였기에 보고하는 바이다.

접수일자: 2007년 7월 2일

통과일자: 2007년 8월 23일

책임저자: 김인주, 부산대학교 의학전문대학원 내과

증 례

환 자: 63세 여자 환자

주 소: 의식 소실

현병력: 특이 병력 없던 분으로 의식 소실 및 저혈당 증상으로 2차 병원 방문 후 골반 내 거대 종양 있어 본원으로 전원되어 왔다. 2차 병원 내원 시 반 혼수 상태였으며 혈당은 37 mg/dL였고 20% 포도당 정주 후 의식은 회복되었다.

과거력: 10년 전 갑상선 결절로 갑상선 아전절제술을 받았으며, 4년 전 충수돌기 절제술을 받았다.

가족력: 특이 사항은 없었다.

사회력: 특이 사항은 없었다.

이학적 검사: 생체 징후는 안정적이었으며, 두경부 및 흉부에는 이상 소견 없었으며, 복부 소견상 하복부에 압통이 있었으나 촉진되는 덩어리는 없었다.

검사실 소견: 내원 시 말초 혈액 검사에서 백혈구 5,530 /uL, 혈색소 12.0 g/dL, 혈소판 305,000 /uL, AST 39 IU/L (10-40), ALT 50 IU/L (6-40), ALP 280 IU/L (95-280), total bilirubin 0.28 mg/dL (0.3-1.3), direct bilirubin 0.11 mg/dL (0.05-0.4), BUN 8 mg/dL (6-26), creatinine 0.8 mg/dL (0.4-1.5), amylase 76 IU/L (36-128), lipase 34 IU/L (22-51), T3 119 ng/dL (80-170), free T4 1.31 ng/dL (0.8-2.1), TSH 0.32 mIU/mL (0.3-5.0), B형 간염 바이러스 표지자 음성, C형 간염 바이러스 표지자 음성이었다. 환자는

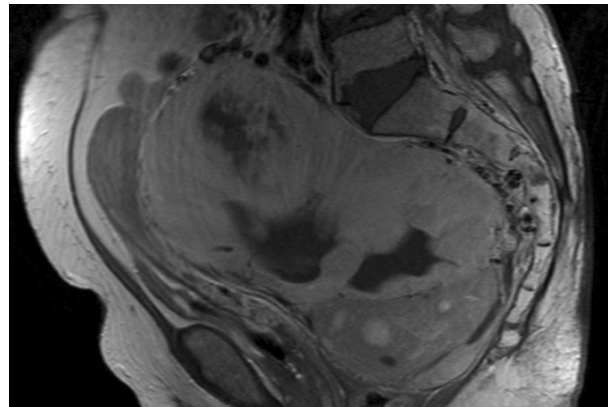
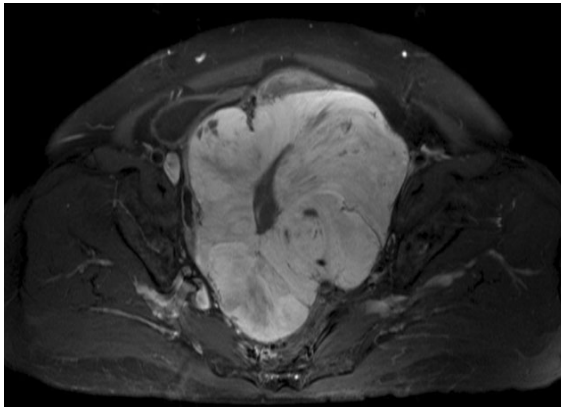


Fig. 1. MRI. Huge tumor was well enhancing mass and was composed of necrotic and hemorrhagic portion in it. It showed engorged vessels around tumor.

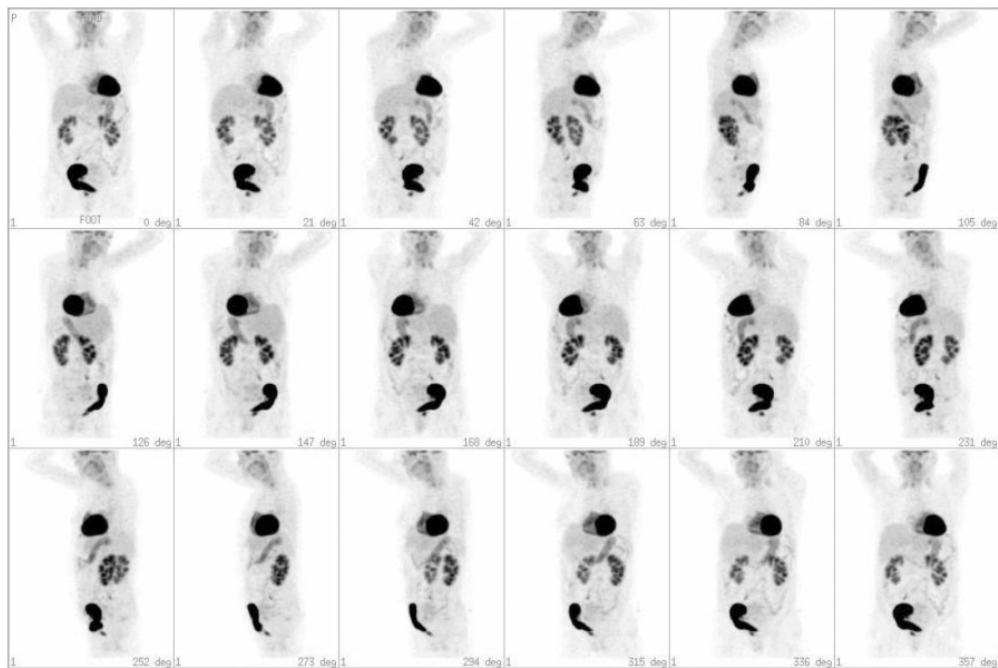


Fig. 2. Whole body PET-CT. There was no abnormal glucose metabolism. FDG uptake in tumor cell was slightly increased (SUV 1.7), but it was meaningless.

4시간 공복 후 저혈당이 생겼고, 이 때 측정된 plasma glucose 36 mg/dL, insulin 9.93 pmol/L (0-208), C-peptide 0.18 ng/mL (0.4-4), growth hormone 1.15 ng/mL (0-2), cortisol 11.1 ug/mL (5-25), ACTH 10.5 pg/mL (10-60) 였다. IGF-I은 9.10 nmol/L (9.8-27.7)로 정상 보다 약간 낮은 수치를 보였고, IGFBP-3 (Insulin-like growth factor binding protein-3) 3924.0 ng/mL (2020-3990)으로 연령평균 범위에서 높은 정상 범위였고, IGF-II 1312 ng/mL (467-1038)는 연령 평균 보다 상승되어 있었다.

방사선학적 검사: 흉부 X-선 소견상 특이 소견은 없었고 복부 컴퓨터 단층 촬영과 자기 공명 영상에서 후복막에서 기원한 혈관이 풍부하고 내부에 출혈을 동반한 약 16 cm 크기의 종양이 발견되었다. 종양은 자궁과 방광 등 주위 구조물을 누르는 양상이나 다른 장기의 침범 소견은 없었다(Fig. 1). 저자들은 종양의 포도당 이용 정도와 악성도 판별에 도움을 얻기 위하여 양전자방출단층촬영술을 시행하였다. 결과는 전체적으로 정상적인 당 대사를 보였으며 골반 내 종양에 경도의 FDG 섭취 증가(SUV 1.7)가 있었으나 의미는 없었다(Fig. 2).

임상경과: 10%포도당 용액을 점적하면서 혈당은 142

mg/dL로 유지되었다. 저혈당 때문에 환자에게 지속적으로 포도당을 점적하였고, 내원 11일째 산부인과에서 후복막 종양의 절제 및 자궁 아전절제술, 양측 난소 절제술을 시행하였다. 자궁과 대장사이에 위치한 종양은 주위 조직 및 장기



Fig. 3. Gross histology of the tumor. The tumor mass was composed of pinkish brown fragments and flesh soft tissue, measuring 630 gm in its weight. The largest one measured 6x6x5 cm in dimensions. The cut surface was pinkish and showed multiple small hemorrhagic foci.

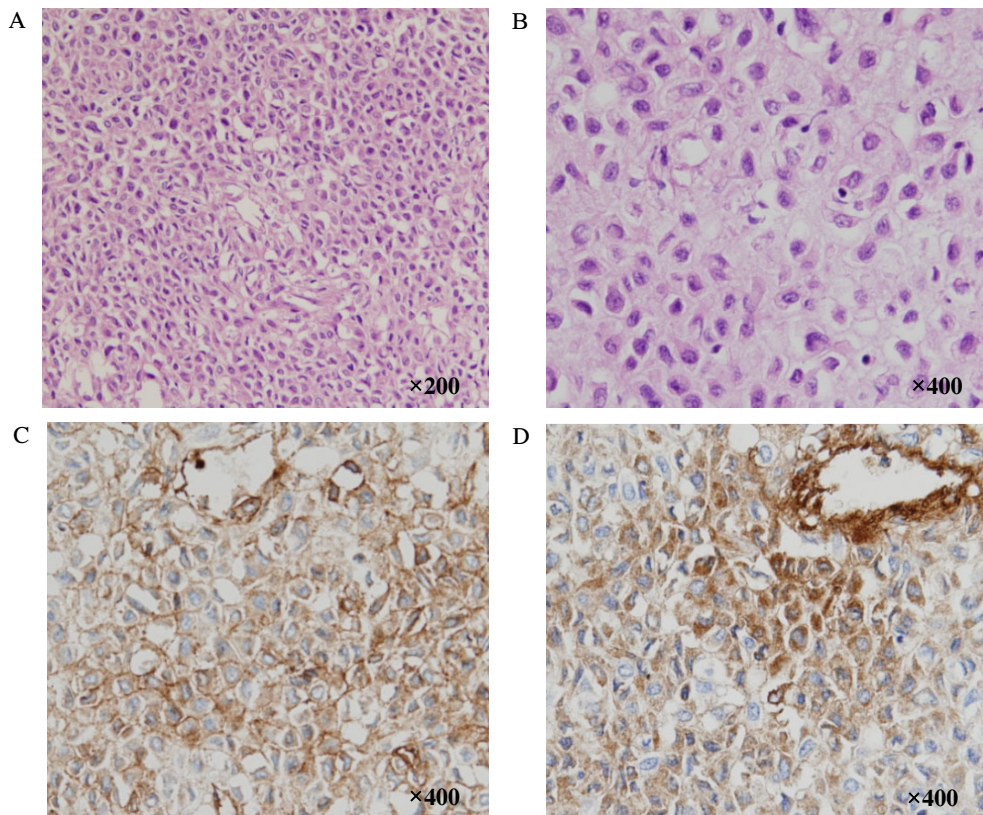


Fig. 4. Microscopic findings of the tumor. A. The tumor mass was composed of solid nests of rounded to slightly spindled endothelial cells (H&E stain, ×200). B. The tumor cells formed small intracellular lumens, which was seen as "vacuoles" (H&E stain, ×400). C, D. The tumor cells expressed CD34 and FVIII related antigen (×400).

와 유착이 심하였고, 출혈에 대한 지혈술을 시행하면서 유착을 박리하여 종양을 제거하였다. 수술 후 포도당 주사 없이 8시간 이상의 금식 시에도 저혈당은 유발되지 않았고, 특별한 불편감 없이 술 후 9일째 퇴원하였다. 이 후 검사한 IGF-II는 950.1 ng/mL로 감소되었으며, 외래에서 경과 관찰 중에 더 이상의 저혈당 증상 없이 정상적인 생활을 하고 있다.

병리학적 소견: 절제된 조직은 여러 개의 조각으로 구성된 갈색의 종괴였고, 가장 큰 조각의 크기는 $6 \times 6 \times 5$ cm 이었다. 균일한 절단면은 분홍빛을 띠고 있었으며 여러 개의 작은 출혈성 병소가 관찰되었으나 괴사는 뚜렷하지 않았다 (Fig. 3). 현미경 소견상 종양 세포는 주로 미만성 성상 양상을 보이면서 원시 혈관을 형성하고 있었고 대부분의 등글거나 난원형인 종양세포는 일부에서 세포질 내에 공포를 형성하였다. 이들 세포는 CD34, CD31, Factor VIII 관련 항원과 vimentin에 양성 반응을 보여 혈관 내피 세포 분화를 보인다는 것을 확인할 수 있었다. 유사분열은 10 high power field에서 1개 미만으로 관찰되었다(Fig. 4).

고 찰

저혈당을 일으키는 비도세포 종양은 임상 증상만으로는 인슐린종에 의한 저혈당과 구별이 되지 않는다. 비도세포 종양은 모든 연령에서 발생할 수 있지만 40~70세에 주로 보고되고 있으며, 간엽 혹은 상피 세포 기원의 종양들이다.

유상피혈관내피종(Epithelioid hemangioendothelioma)은 혈관 내피세포에서 기원한 중등도의 악성도를 가진 종양으로 중간 혹은 큰 정맥 주위에서 발생한다[5]. 1975년 Dail과 Liebow가 혈관 내 기관지 폐포 종양(intravascular bronchioloalveolar tumor)이라고 보고하였고[6], 이 후 전자 현미경과 면역조직화학 검사법이 도입되면서 혈관 내피세포 기원의 혈관종임을 알게 되었다[7]. 현미경상 종양은 국소적으로 경계가 명확한 혈관상을 보이지만 두드러지지는 않으며, 종양 세포는 세포질이 비교적 풍부하고 원형과 타원형의 핵을 가지고 기질 내에 미만형, 등지 혹은 끈 모양으로 성장하고 있다. 조직 소견으로 예후를 판단할 수 있는데, 종양세포의 이형성과 유사분열의 정도가 심하고 조직 괴사의 범위가 넓을수록 예후는 좋지 않다. 종양 세포가 면역조직화학염색에서 factor VIII 관련 항원, CD34, CD31과 간엽조직에 대한 특이 항원인 vimentin에 대하여 양성을 나타내면 이 질환을 진단할 수 있다[8].

비도세포 종양의 저혈당 발생 기전은 명확하지 않지만, 종양 자체의 당 이용의 증가, 저혈당에 대한 대상성 호르몬 반응의 저하와 종양에 의한 인슐린양 물질의 분비 등이 저혈당 발생의 기전으로 제시되고 있다[2]. 이 중 종양에 의한 IGF-II의 분비와 이의 인슐린양 작용이 저혈당 발생의 주 기전으로 생각되고 있는데, 1988년 Daughaday 등이 이들 종

양은 IGF-II mRNA를 표현하며 혈청 IGF-II치가 증가되어 있으며 혈청 IGF-II가 높지 않더라도 고분자량의 IGF-II ('big-IGF-II')의 비율이 증가되어 있다고 보고하였다[9]. 그리고 Hizuka와 Fukuda 등은 비도세포 종양은 IGF-II농도의 상승과 IGF-I농도의 저하를 유발하며, 비도세포 종양에서는 IGF-II와 IGF-I의 비가 20 이상이며, 반대로 정상에서는 10 이하라고 보고하였다[10,11].

IGF-II는 일차적으로 간에서 합성되고 다른 국소 조직에서도 합성되어 자가분비호르몬(autocrine hormone) 혹은 이웃분비호르몬(paracrine hormone)으로서 여러 조직에 작용한다. 분자량은 7.5 kDa이며 single-chain polypeptide로 6개의 IGF-binding protein 중 하나에 결합하고 있다. IGF는 신체 대부분 장기의 성장에 관여하고 종양의 성장에도 관여한다고 알려져 있다[12,13].

일부 종양에서는 전구 호르몬 형태인 big-IGF-II를 분비하게 되는데, 이는 종양의 포도당 섭취를 증가시켜 종양의 성장에 영향을 준다[9]. Big-IGF-II는 간의 포도당 생성 감소, 췌장의 인슐린 분비 억제, 근육이나 지방의 포도당 섭취 증가, 뇌하수체의 성장 호르몬 분비를 억제하여 IGF-I과 IGFBP-3의 감소를 일으킨다[14]. 이는 저혈당을 일으킬 수 있는 물질로 생각되는데, 그 이유는 종양 세포 내에서 IGF-II mRNA발현과 big-IGF-II분비증가를 보이고 혈청 내의 IGF-II 혹은 big-IGF-II의 증가를 볼 수 있기 때문이다[1,9,14~16]. IGF-II는 big-IGF-II의 O-glycosylation과정에 의하여 만들어진다. IGF-II는 70~80%가 150 kDa의 IGF, IGFBP-3, acid-labile subunit의 삼원 복합체로 혈청에 존재하며, 나머지는 IGFBP-2 등의 다른 단백질과 결합하여 50 kDa보다 작은 형태로 존재한다. 150 kDa의 삼원 복합체는 혈관 내에서만 순환하게 되고 작은 분자량의 50 kDa의 복합체는 모세혈관을 통과하여 표적 장기에 효과를 나타낸다[9,17]. 따라서 종양에 의한 저혈당은 IGF-II의 인슐린양 작용과 성장 호르몬의 감소로 인한 간의 당 신생을 억제할 뿐 아니라 pro-IGF-II와 IGFBP-3의 결합 억제로 작은 분자량의 복합체가 혈중에 증가되어 발생하는 것으로 생각할 수 있다.

저혈당을 동반한 비도세포 종양의 치료는 수술적 절제가 우선시 되어야 하며, 수술이 불가능 한 경우 항암 화학 요법 및 방사선 치료를 해 볼 수 있으나 효과적이라는 보고는 없다. 간에 전이된 경우는 간동맥화학색전술을 시도해 볼 수 있다. 수술적 치료를 하기 전까지 대증 요법으로 포도당 점적, 성장 호르몬, diazoxide, glucagon, steroid, somatostatin 투여를 해 볼 수 있다[18]. 국내에서도 수술을 못하는 비도세포 종양 환자에서 대증적 요법으로 당질코르티코이드 치료로 호전시킨 증례가 보고되었다[19]. 유상피혈관내피종에서 carboplatin과 etoposide로 관해를 얻은 보고와 interferon alfa-2a로 부분 관해를 얻은 보고가 있지만[20], 다른 연구에서는 종양이 서서히 자라는 특징을 가지고 있어 항암 화

학 요법이 효과가 없는 것으로 보고하고 있다.

본 증례에서는 공복 시 저혈당 증상이 있는 환자에서 골반내의 거대 종양을 발견하였고 저혈당 시에 인슐린과 C-peptide의 수치가 낮은 것으로 보아 종양에 의한 저혈당을 의심하였다. 저혈당 시 counter-regulatory hormone 수치는 정상이었고 저혈당을 유발시키는 물질로 알려진 IGF-I은 조금 감소되어 있었지만 IGF-II는 환자 연령대의 정상수치보다 증가되었고 IGF-II/IGF-I비는 20 이상으로 높았다. IGF-II 수치가 높아 big-IGF-II의 비율을 확인하기 위한 IGF-II immunoblot은 시행하지 않았다. 저자들은 종양의 크기가 커서 종양 내 포도당 대사가 활발하여 저혈당이 생길 가능성을 생각하여 전자방출단층촬영술 검사를 하였으나 뚜렷한 포도당 대사의 증가는 발견할 수 없었다. 환자는 종양 절제 수술 후 보존적 치료 없이도 저혈당은 일어나지 않았다. 따라서 환자는 종양에서 분비한 IGF-II에 의한 인슐린양 효과에 의하여 저혈당이 유발되었으며, 원인인 종양 제거 후 저혈당에서 회복된 것으로 생각된다. 절제한 조직은 CD34, CD31, Factor VIII 관련 항원과 vimentin에 양성 반응을 보여 혈관내피에서 분화한다는 것을 알았으나 제한점으로 본원에서 IGF-II에 대한 염색이 불가능하여 시행하지 못했다.

요 약

유상피 혈관내피종이 골반 내 후복막에서 발생하는 경우는 드물며, 이 종양에서 분비한 IGF-II에 의해 저혈당을 동반한 증례는 보고된 적이 없다. 저자들은 저혈당을 동반한 골반 내의 유상피 혈관내피종이 IGF-II를 분비하고 이것의 인슐린양 작용으로 저혈당이 유발되었을 것으로 생각되는 1예를 경험하였기에 문헌고찰과 함께 보고하는 바이다.

참 고 문 헌

1. Lee MH, Kang SS, Lee J, Ihm SH, Yoo JM, Choi MG, Yoo HJ, Park SW: A Case of Non-Islet Cell Tumor Hypoglycemia. J Kor Soc Endocrinol 10:65- 69, 1995
2. Daughaday WH, Deuel TF: Tumor secretion of growth factors. Endocrinol Metab Clin North Am 20:539-563, 1991
3. Celikel C, Yumuk PF, Basaran G, Yildizeli B, Kodalli N, Ahiskali R: Epithelioid hemangioendothelioma with multiple organ involvement. APMIS 115:881-888, 2007
4. Crotty EJ, McAdams HP, Erasmus JJ, Sporn TA, Roggli VL: Epithelioid hemangioendothelioma of the

- pleura: clinical and radiologic features. AJR Am J Roentgenol. 175:1545-1549, 2000
5. Bölke E, Gripp S, Peiper M, Budach W, Schwarz A, Orth K, Reinecke P, van de Nes JA: Multifocal epithelioid hemangioendothelioma: case report of a clinical chamaeleon. Eur J Med Res. 11:462-466, 2006
6. Dail DH, Liebow AA: Intravascular bronchioloalveolar tumor. Am J Pathol 78:6-7, 1975
7. Corrin B, Manners B, Millard M, Weaver L: Histogenesis of the so-called "intravascular bronchioloalveolar tumor". J Pathol 128:163-167, 1979
8. Einsfelder B, Kuhn C: Epithelioid hemangioendothelioma of the lung (IVBAT)-clinicopathological and immunohistochemical analysis of 11 cases. Pathologe 27:106-115, 2006
9. Daughaday WH, Emanuele MA, Brooks MH, Barbato AL, Kapadia M, Rotwein P: Synthesis and secretion of insulin-like growth factor II by a leiomyosarcoma with associated hypoglycemia. N Engl J Med 319: 1434-1440, 1988
10. Fukuda I, Hizuka N, Takano K, Asakawa-Yasumoto K, Shizume K, Demura H: Characterization of insulin-like growth factor II (IGF-II) and IGF binding proteins in patients with non-islet-cell tumor hypoglycemia. Endocr J 40:111-119, 1993
11. Hizuka N, Fukuda I, Takano K, Okubo Y, Asakawa-Yasumoto K, Demura H: Serum insulin-like growth factor II in 44 patients with non-islet cell tumor hypoglycemia. Endocr J 45:S61-S65, 1998
12. Baxter RC: Insulin-like growth factor (IGF)-binding proteins: interactions with IGFs and intrinsic bioactivities. Am J Physiol Endocrinol Metab. 278: E967-976, 2000
13. Denley A, Cosgrove LJ, Booker GW, Wallace JC, Forbes BE: Molecular interactions of the IGF system. Cytokine Growth Factor Rev 16:421-439, 2005
14. Hamidou M, Bani-Sadr F, Kenzi A, Sagan C, Grolleau JY: Hypoglycemia associated with pleural fibromas. Study of insulin-like growth factors (IGF) and pathogenic considerations. Rev Med Interne 23: 447-453, 2002
15. Fukuda I, Hizuka N, Ishikawa Y, Yasumoto K, Murakami Y, Sata A, Morita J, Kurimoto M, Okubo Y, Takano K: Clinical features of insulin-like growth factor-II producing non-islet-cell tumor hypoglycemia.

- Growth Horm IGF Res 16:211-216, 2006
16. Höög A, Sandberg Nordqvist AC, Hulting AL, Falkner UG: High-molecular weight IGF-2 expression in a haemangiopericytoma associated with hypoglycaemia. APMIS 105:469-482, 1997
 17. Zapf J: Role of insulin-like growth factor II and IGF binding proteins in extrapancreatic tumor hypoglycemia. Horm Res 42:20-26, 1994
 18. Teale JD, Wark G: The effectiveness of different treatment options for non-islet cell tumour hypoglycaemia. Clin Endocrinol(Oxf) 60:457-460, 2004
 19. Chae YT, Hwang JJ, Ryu KH, Ko EH, Rue JJ, Kim SK, Park SW, Kim YR, Cho YW, Choi YK, Lee SJ: A Case of Non-Islet Cell Tumor Hypoglycemia. J Kor Soc Endocrinol 21:74- 78, 2006
 20. Roudier-Pujol C, Enjolras O, Lacronique J, Guillemette J, Herbreteau D, Leibowitch M, Escande JP: Multifocal epithelioid hemangioendothelioma with partial remission after interferon alfa-2a treatment. Ann Dermatol Venereol 121:898-904, 1994