Korean J Gastroenterol Vol. 66 No. 1, 59-63
http://dx.doi.org/10.4166/kjg.2015.66.1.59
pISSN 1598-9992 eISSN 2233-6869

IMAGE OF THE MONTH

KJG

염증성 간세포선종

이재승, 정은교, 김은경[1], 안찬식[2], 김현기[1], 김승업, 한광협
연세대학교 의과대학 내과학교실, 병리학교실[1], 영상의학교실[2]

Inflammatory Hepatic Adenoma

Jae Seung Lee, Eun Kyo Jeong, Eun Kyung Kim[1], Chansik An[2], Hyun Gi Kim[1], Seung Up Kim, and Kwang-Hyub Han
Departments of Internal Medicine, Pathology[1], and Radiology[2], Yonsei University College of Medicine, Seoul, Korea

증례: 69세 여자 환자가 신우암 수술 후 정기 추적관찰을 목적으로 시행한 복부 CT에서 간우엽에 3.2 cm의 종괴가 발견되어 입원하였다. 흡연력 및 음주력은 없었으며 체질량지수는 27.9 kg/m^{2}였다. 기저질환으로는 고혈압과 당뇨병이 있었다. 30년 전부터는 말기 신부전으로 혈액투석을 받았고, 15년 전 우측 신장이식을 시행받았으며, 5년 전 좌측 신장의 고분화 요로상피세포 신우암으로 좌측 신절제술을 시행받고 재발 없이 추적 중이었다. 입원 시 활력징후는 안정되어 있었고, 신체검사에서 복부 압통이나 촉지되는 종괴 등의 이상소견은 없었다. 혈액검사에서 백혈구 수 7,990/μL, hemoglobin 12.5 g/dL, platelet 169,000/μL, total protein 6.5 g/dL, serum albumin 4.0 g/dL, AST 30 IU/L, ALT 31 IU/L, total bilirubin 1.0 mg/dL, ALP 72 IU/L, prothrombin time 10.3초 (100%), aPTT 27.3초, CEA 1.50 ng/mL, CA 19-9 5.6 U/mL, AFP 2.4 ng/mL, protein induced by vitamin K absence/antagonist-II (PIVKA-II) 18 mAU/mL로 정상 범위였다. HBsAg, Anti-HCV는 음성이었다.

외부에서 시행한 복부 CT에서 5/6번 구획에 3.2 cm 크기의 저혈관성 종괴가 관찰되었다(Fig. 1). 입원 후 시행한 MRI에서 해당 종괴는 T2 강조영상에서 비균질하고 미약한 신호증가를 보였으며(Fig. 2A), 동맥기와 정맥기에 저혈관성을 보였으나 지연기에는 조영증강되었다(Fig. 2B). 또한 이 종괴와 비슷한 영상소견을 보이는 1 cm 미만의 병변들이 10개 이상 함께 발견되었다(Fig. 2C). 이상의 영상 소견에 근거하여 비전형적인 간의 전이암 가능성이 가장 크다고 보았고, 혹은 드물지만 간자반병증 등의 가능성도 있다고 판단하여 가장 큰 간 5/6번 구획의 종괴에 대해서 조직검사를 시행하였다(Fig. 3A, B). 검사 결과 조직학적으로 담관을 포함한 문맥의 소실과 불규칙한 간세포 판의 형태를 보이는 종양성 병변으로 정상 간세포와 유사한 크기와 형태의 세포로 이루어져 있었다. 특히 굴모양혈관(sinusoids)의 확장이 두드러지면서, 일부 굴모양

Fig. 1. Abdominopelvic CT. In the hepatovenous phase, a 3.2-cm sized hypovascular mass is seen in S5/6 of the liver.

This is an open access article distributed under the terms of the Creative Commons Attribution Non-Commercial License (http://creativecommons.org/licenses/by-nc/4.0) which permits unrestricted non-commercial use, distribution, and reproduction in any medium, provided the original work is properly cited.
Copyright © 2015. Korean Society of Gastroenterology.

교신저자: 김승업, 120-752, 서울시 서대문구 연세로 50-1, 연세대학교 의과대학 내과학교실
Correspondence to: Seung Up Kim, Department of Internal Medicine, Yonsei University College of Medicine, 50-1 Yonsei-ro, Seodaemun-gu, Seoul 120-752, Korea.
Tel: +82-2-2228-1949, Fax: +82-2-393-6884, E-mail: ksukorea@yuhs.ac

Financial support: None. Conflict of interest: None.

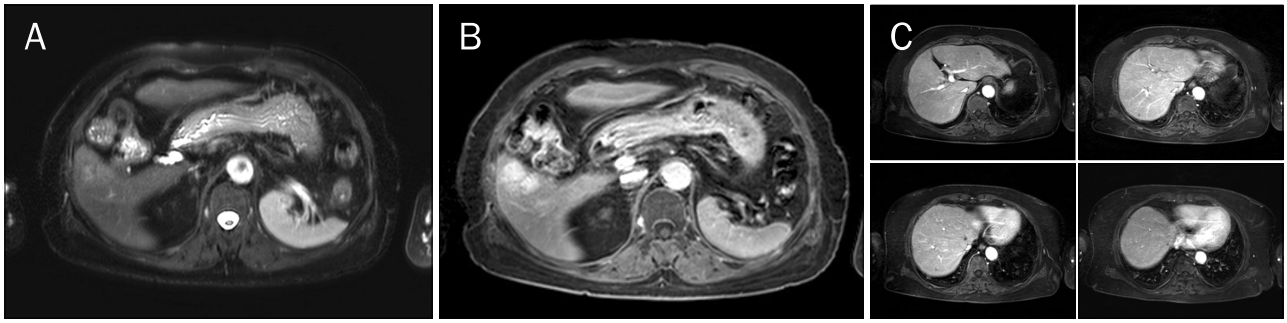

Fig. 2. MRI findings. A 3.2-cm sized mass in S5 of the liver shows heterogeneously increased signal on T2-weighted image (A) and delayed enhancement on 15 minute delayed phase (B). Multiple small hypovascular non-cystic lesions are also found in the liver (C).

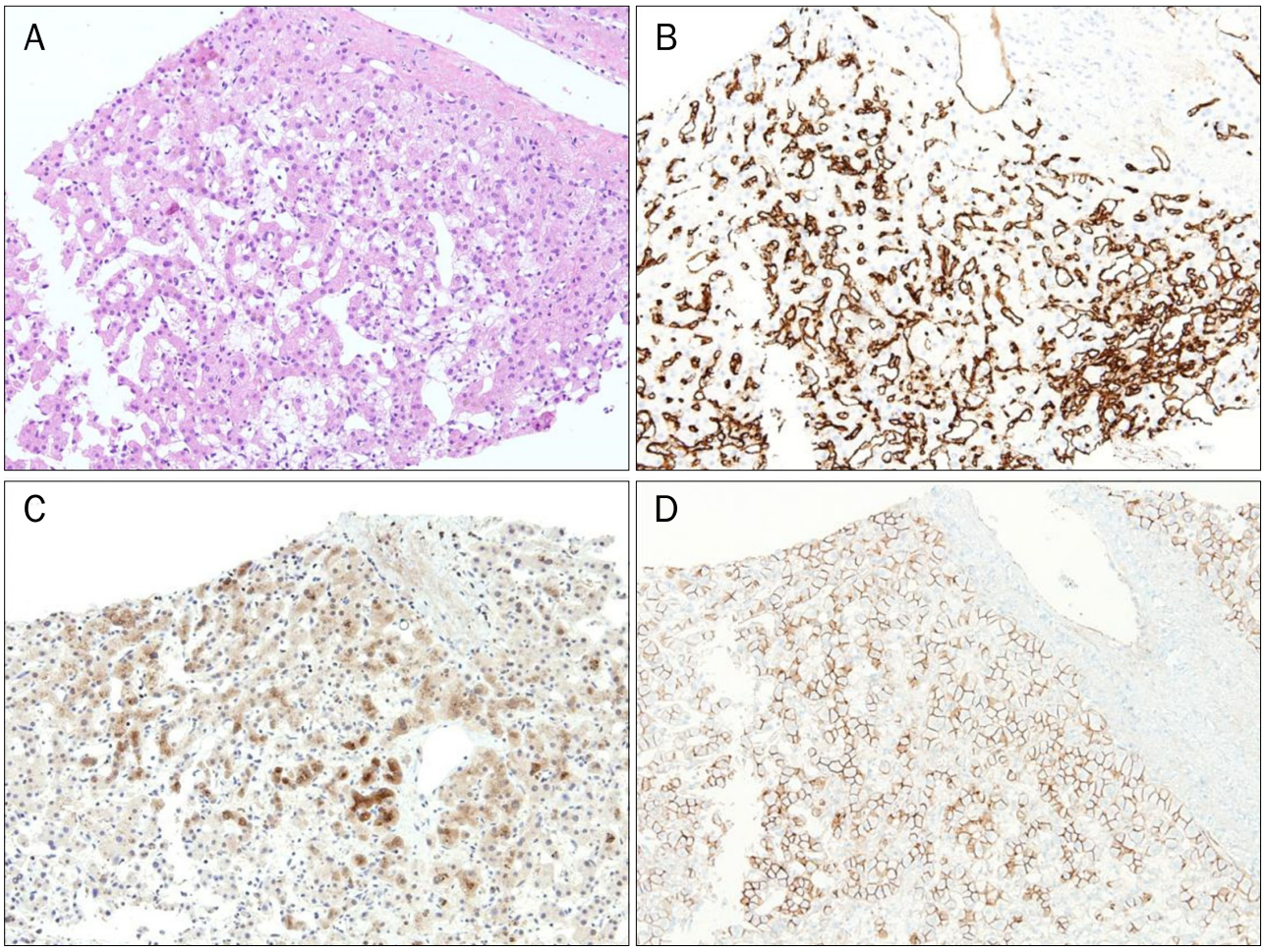

Fig. 3. Pathologic findings of an initial biopsy specimen. (A) Sinusoidal dilatation and attenuated hepatic cords are seen (H&E stain, ×100). (B) Sinusoidal capillarization in the lesion is evident upon CD34 immunohistochemical staining (CD34 stain, ×40). (C) An inflammatory protein, CRP is positive (CRP stain, ×100). (D) β-catenin shows an intact membranous expression (β-catenin stain, ×100).

혈관 내에 경도의 림프구 침윤 소견도 관찰되었다. 면역조직화학 염색에서는 CD34에서 굴모양패턴의 모세혈관화를 관찰할 수 있었으며 급성기 염증성 단백질인 CRP와 amyloid A에서 양성 반응이 나타났다. β-catenin은 이상 발현되지 않았고, 정상 간세포와 같이 세포막에 양성반응을 보였다(Fig. 3) 형태학적 소견 및 면역조직화학 염색 결과, 염증성 간세포선종(inflammatory hepatocellular adenoma)에 합당한 소견을 보여 추적 관찰하기로 하였다.

환자는 특이 증상 없이 추적 관찰하던 중, 4개월 후 시행한 MRI에서 간 5/6번 구획 종괴의 크기가 3.2 cm에서 4.1 cm로

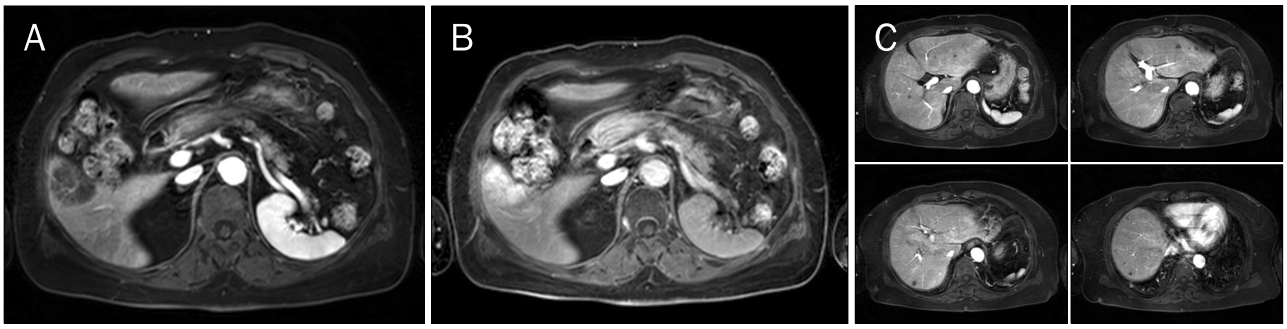

Fig. 4. Follow-up MRI. The hepatic mass in S5/6 of the liver has enlarged from 3.1 to 4.1 cm (A, B), and the number and sizes of small hypovascular lesions in both hepatic lobes have increased (C).

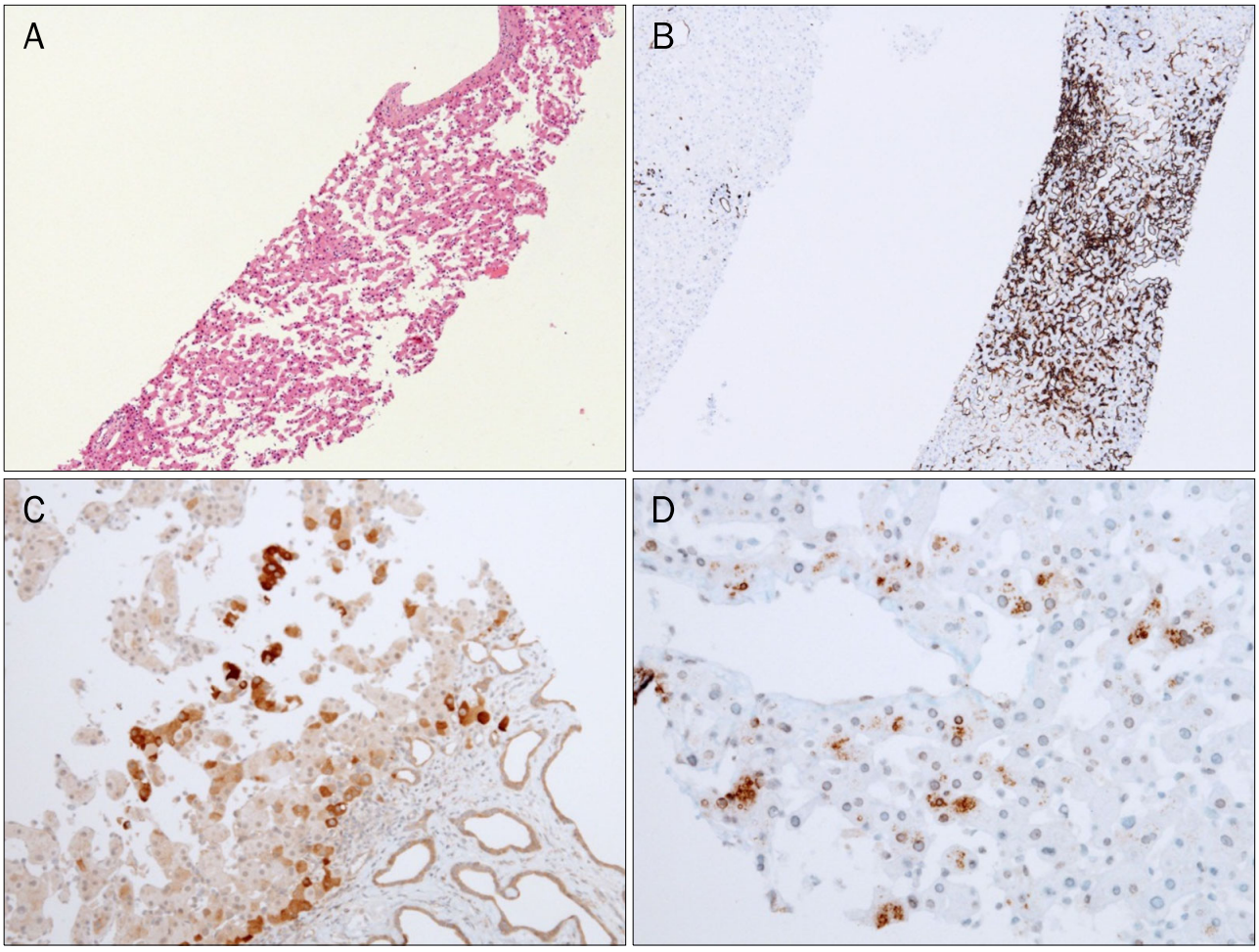

Fig. 5. Pathologic findings of a follow-up biopsy specimen. (A) Similar to that of the initial biopsy findings, sinusoidal dilatation and sinusoidal capillarization are noted (H&E stain, ×40). Sinusoidal capillarization (B; CD34 stain, ×40), CRP (C; CRP stain, ×100), amyloid (D; amyloid A stain, ×200) are positive in the tumor cells.

증가하였고(Fig. 4A), 함께 관찰되던 1 cm 미만의 병변들의 크기 및 개수도 늘어난 소견을 보였다(Fig. 4B). 이에 악성 전환 또는 혈관육종 등의 감별을 위해 크기가 증가한 종괴에서 다시 조직검사를 시행하였으며, 굴모양혈관의 확장 및 면역조직화학 염색에서 CRP와 amyloid A 양성 소견을 보여 염증성 간세포선종으로 다시 진단하였다(Fig. 5). 환자는 무증상일 뿐만 아니라 악성 변화의 위험인자가 없는 상태로, 정기적인 영상 검사를 통해 추적 관찰할 예정이다.

진단: 염증성 간세포선종

이번 증례는 무증상으로 우연히 발견된 다발성 간내 종괴에 대해서 조직검사를 시행하였고, 염증성 간세포선종으로 진단된 증례이다. 진단 후 선종의 크기 및 개수가 증가하여 악성 변화를 의심하고 시행한 추적 조직검사에서도 여전히 악성 변화가 없는 염증성 간세포선종으로 확인되어 소개하였다.

염증성 간세포선종은 모세혈관 확장성 선종(telangiectatic focal nodular hyperplasia)으로도 불리고, 주로 20-30대 여성에서 드물게 발생하는 간세포선종(hepatocellular adenoma)의 아형 중 40-55%를 차지한다.[1,2] 높은 체질량지수 및 음주, 경구피임약 복용과 연관성을 보이며, 70-80%에서 단일 종양으로 나타나지만 다수의 간세포선종증(adenomatosis)으로 발생하기도 한다.[1,2] 50% 이상의 환자에서 무증상이나, 전체 간세포선종 환자 중 21-40%에서 복통을 동반한 출혈이 발생하며, 특히 염증성 간세포선종 아형에서 흔하다. 임상적으로 CRP의 상승과 함께 염증성 증후군(inflammatory syndrome)으로 나타날 수도 있다.[1] 약 60%에서 *gp130* 유전자의 격자내 결손(in-frame deletion)이 관찰되고, 12%에서 *STAT3* 유전자의 변형이 관찰된다고 보고되었다.[1-3] 이번 증례는 무증상으로 비교적 고령에 발생을 하였고, 과체중은 있었지만 음주력, 경구피임약 등의 위험인자와 관련 없이 간세포선종증의 형태로 발생한 예이다.

초음파 소견은 비특이적이나 대개 경계가 분명하며, 지방을 가질 경우 고에코를 보이고, 종양 내 출혈이나 괴사가 있을 경우 불균일한 에코 및 posterior enhancement를 보인다. 조영 증강 CT에서는 30% 정도에서 피막, 10% 정도에서 석회화 양상을 보이며, 간동맥에서 혈류를 공급받고 동정맥단락으로 조영제가 빠르게 빠져나가는 특징이 있어 간세포암과 같이 동맥기 조영증강, 문맥 또는 지연기의 저음영 소견을 보이므로 감별이 어려울 수 있다.[4,5] MRI에서는 T2 강조영상에서 고신호 강도를 보이는 경향이 있고 이는 동맥 조영기에서부터 지연기까지 지속되며, Atoll sign이라 불리는 종괴 외곽의 고신호 강도를 확인할 수 있다. 그러나 종괴의 크기나 지방, 출혈, 섬유화의 유무에 따라 영상 소견이 달라질 수 있어 조직검사를 통한 확진이 필요하다.[4-7] 이번 증례의 경우 MRI에서 간암과의 감별 진단이 어려워 조직검사 시행 후 염증성 간세포선종을 확진할 수 있었다.

병리학적으로는 굴모양혈관의 확장 및 급성기 염증 단백질인 CRP와 amyloid A에 대한 양성 반응은 염증성 간세포선종에 대한 면역조직화학염색의 특징적인 소견이다. 단핵 염증세포들이 일부 또는 두꺼운 동맥 주변에 침윤하면서 두드러진 굴모양혈관의 확장을 보이며, 이는 국소결절성 과증식(focal nodular hyperplasia)이나 다른 간세포선종 아형과 다른 점이다.[1,3] 염증성 간세포선종에서는 약 10%에서 β-catenin 변형이 동반되며, β-catenin이 활성화된 전체 간세포선종의 46%에서 악성 전환이 발생하는 것으로 알려져 있고, 남자가 여자보다 약 6-10배의 악성 전환 위험이 있어 남자의 경우 조기에 선종을 절제하는 것이 추천된다.[1,2,8,9] 이번 증례도 굴모양혈관의 확장과 더불어 CRP, amyloid A에 양성 반응을 보여 염증성 간세포선종으로 진단되었지만, β-catenin 이상 발현을 보이지 않고 여성에서 발생하여 향후 악성 전환의 가능성은 상대적으로 낮을 것으로 생각된다.

염증성 간세포선종의 치료는 다른 간세포선종 아형의 경우와 다르지 않으며 환자의 성별, 위험인자, 조직검사상의 아형 및 임상 양상에 따라 달라진다. 경구 피임약의 중단 또는 비만 조절 등을 시행하며 5 cm보다 작은 선종에서는 조직검사를 통한 확진 후 보존적 치료 및 정기적 추적 관찰을 하는 것이 추천된다. 남성에서 발견되었거나, 5 cm 이상의 크기 및 조직검사상 모세혈관 확장 소견을 보이거나, β-catenin 변형이 동반될 경우에는 수술 등의 적극적인 치료를 고려할 수 있다.[2,9] 수술 중 발견된 5 cm보다 작은 다발성 병변은 주요 종괴 제거 후 악성 변화 가능성이 낮아 추가 절제를 하는 것은 추천되지 않으며, 수술 중 간내문맥대정맥 우회로가 발견되는 경우 카테터를 통한 색전술 또는 추가 절제를 하여 우회로를 차단해야 한다.[2] 주요 종괴술의 절제술 후 다발성 병변이 증가하는 양상을 보일 경우 고주파절제술을 추가로 시행할 것을 고려할 수 있다.[2]

출혈이 있거나 파열될 경우 심한 복통과 복강 내 출혈을 동반할 수 있으나 생체 징후가 불안정해지는 경우는 드물며, 이때 응급 간절제술은 오히려 5-10%의 높은 사망률을 보이므로 보존적 치료와 함께 경동맥 색전술(transarterial embolization)을 시행한 뒤 3개월 간격으로 영상검사를 시행하여 혈종이 사라지거나 6개월 이상의 충분한 시간이 흐른 뒤 간절제를 하는 것이 수술 합병증 감소 및 재원기간 감축의 효과가 있다는 보고도 있다.[2,9,10] 경동맥 색전술만을 시행하고 12개월 후 추적 MRI에서 50% 이상의 크기 감소를 보여 경과관찰 중인 외국 증례도 최근 보고된 바 있다.[11]

이번 증례는 특별한 증상 없이 우연히 고령의 여자에서 발견되었고 과체중인 점을 제외한다면 간세포선종의 위험인자가 뚜렷하지 않았던 증례이다. 뿐만 아니라 크기와 개수가 증가하는 등 다발성 종괴로의 악성 변화를 의심하여 추적 조직검사까지 시행하였으나 악성 변화의 근거가 없는 상태임을 감안하여 정기적 추적 관찰을 할 예정이다.

REFERENCES

1. Saxena R. Practical hepatic pathology: a diagnostic approach. Philadelphia, PA: Elsevier, 2011:473-488.
2. Agrawal S, Agarwal S, Arnason T, Saini S, Belghiti J. Manage-

ment of hepatocellular adenoma: recent advances. Clin Gastroenterol Hepatol 2015;13:1221-1230.
3. Dhingra S, Fiel MI. Update on the new classification of hepatic adenomas: clinical, molecular, and pathologic characteristics. Arch Pathol Lab Med 2014;138:1090-1097.
4. Han JK, Eun HW, Kim SH. Imaging findings of hepatic adenoma. Korean J Hepatol 2008;14:405-410.
5. Ichikawa T, Federle MP, Grazioli L, Nalesnik M. Hepatocellular adenoma: multiphasic CT and histopathologic findings in 25 patients. Radiology 2000;214:861-868.
6. Grazioli L, Morana G, Kirchin MA, Schneider G. Accurate differentiation of focal nodular hyperplasia from hepatic adenoma at gadobenate dimeglumine-enhanced MR imaging: prospective study. Radiology 2005;236:166-177.
7. van Aalten SM, Thomeer MG, Terkivatan T, et al. Hepatocellular adenomas: correlation of MR imaging findings with pathologic subtype classification. Radiology 2011;261:172-181.
8. Bioulac-Sage P, Laumonier H, Couchy G, et al. Hepatocellular adenoma management and phenotypic classification: the Bordeaux experience. Hepatology 2009;50:481-489.
9. Farges O, Dokmak S. Malignant transformation of liver adenoma: an analysis of the literature. Dig Surg 2010;27:32-38.
10. Ahn SY, Park SY, Kweon YO, Tak WY, Bae HI, Cho SH. Successful treatment of multiple hepatocellular adenomas with percutaneous radiofrequency ablation. World J Gastroenterol 2013; 19:7480-7486.
11. Nasser F, Affonso BB, Galastri FL, Odisio BC, Garcia RG. Minimally invasive treatment of hepatic adenoma in special cases. Einstein (Sao Paulo) 2013;11:524-527.