

이번 호의 간 병리(42)

## 증가된 혈중 알파태아단백을 동반한 영아 혈관내피종

아주대학교 의과대학 병리학교실

석재연 · 김영배

### Infantile hemangioendothelioma with increased serum $\alpha$ -fetoprotein

Jae Yeon Seok, M.D., Young-Bae Kim, M.D.

Department of Pathology, Ajou University School of Medicine, Suwon, Korea

#### 서 론

영아 혈관내피종(infantile hemangioendothelioma)은 소아에서 발생하는 종양의 약 18%, 양성 종양 중에서는 40%를 차지하는 종양으로 그 중 약 90%에서 생후 6개월 이내에 발견되며 33%는 생후 1개월 이내에 발견된다.<sup>1</sup> 주로 양육자나 의사에 의하여 복부에 종괴가 만져지는 것 외에는 특이 증상이 없으나, 오심, 구토, 열 등이 동반될 수 있으며, 울혈성 심부전이 동반될 때는 예후가 좋지 않다. 혈소판 감소증(Kasabach-Merritt syndrome), 빈혈, 고빌리루빈혈증 소견이 관찰될 수 있으며, 드물게 혈중 알파태아단백( $\alpha$ -fetoprotein, AFP)이 상승할 수도 있다.<sup>2-16</sup> Dehner와 Ishak 등은 영아 혈관내피종을 조직학적 소견에 따라 1형과 2형으로 구분하기도 하였으나,<sup>17</sup> 양성인 1형과는 달리 2형은 혈관육종(angiosarcoma)과의 구분이 모호하여 최근에는 2형을 혈관육종으로 분류하는 추세이다.<sup>1,17,18</sup> 영

아 혈관내피종의 감별 진단에는 혈관육종과 간엽성 과오종(mesenchymal hamartoma)등이 포함된다. 이번 호에서는 영아 혈관내피종의 병리 소견과 감별 질환, 그리고 혈중 AFP 상승의 의의를 고찰해 보고자 한다.

#### 증 례

##### 1. 임상 소견

9개월 된 여아가 간내 종괴의 수술적 치료를 위해 내원하였다. 본 환아는 재태주령 38주에 3,260 g으로 제왕절개술로 태어났다. 출생 시부터 호흡 곤란 및 복부팽만이 있었으며 이학적 검사상 늑골 하방에 10 cm 가량의 심한 간비대 소견이 있어 시행한 복부전산화단층촬영상 장경 10 cm 크기의 간내 종괴가 관찰되었다. 종괴 발견 당시 시행한 단순흉부촬영상 심비대가 관찰되었지만 심박출률 52%로 심부전 소견은 없었다.

**Key words:** Infantile hemangioendothelioma,  $\alpha$ -fetoprotein, Liver

◆ Corresponding author: Young-Bae Kim, E-mail: ybkim@ajou.ac.kr; Phone: 031) 219-5936; Fax: 031) 219-5934  
주소: 경기도 수원시 영통구 원천동 산 5, 아주대학교 의과대학 병리학교실 (우)442-721

내원 당시 검사실 소견상 WBC 9,800/ $\mu$ L, Hb 9.5 g/dL, HCT 29.8%, platelet 255,000/ $\mu$ L였으며, 혈청생화학검사상 ALT 20U/L, AST 113 U/L, total bilirubin 2.1 mg/dL로 증가된 양상을 보였다. 종양 표지자는 AFP 57,659 ng/mL로 증가되어 있었다. 복부전산화단층촬영상 종양은 간우엽에 위치하고 불균질한 조영증강과 함께 변연부에서 중심부로 차오르는 양상을 보여 혈관종양이 의심되었다. Interferon- $\alpha$ 로 치료한 후 종괴의 크기가 감소하는 양상을 확인한 후 우측간절제술을 시행하였다.

## 2. 병리 소견

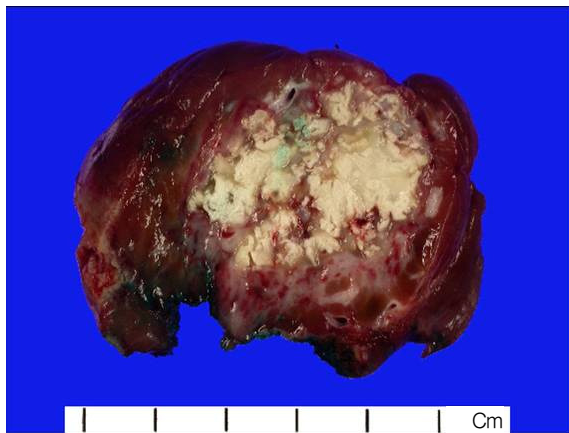
육안 소견: 간우엽에 발생한 장경 3.6 cm 크기의 불명확한 경계를 가진 단발성 종괴로 절단면상 종괴의 약 80%에서 불규칙적이고 유백색의 심한 석회화와 괴사 부위와 함께 점액성 변성 소견이 관찰되었다. 종괴의 변연부에서는 혈액이 차 있는 해면상의 구조와 섬유화된 조직을 보였으며 주위 간조직은 울혈 소견을 보였다(그림 1).

현미경 소견: 저배율 소견상 종양과 주변 간실질과의 경계는 불분명하였고, 종양의 중심부에 광범위한 섬유화와 심한 석회화 소견이 관찰되었다(그림 2). 종양의 가장자리 부위에서는 다양한 모양과 크기를 가지는 많은 혈관 구조가 관찰되었는데, 혈

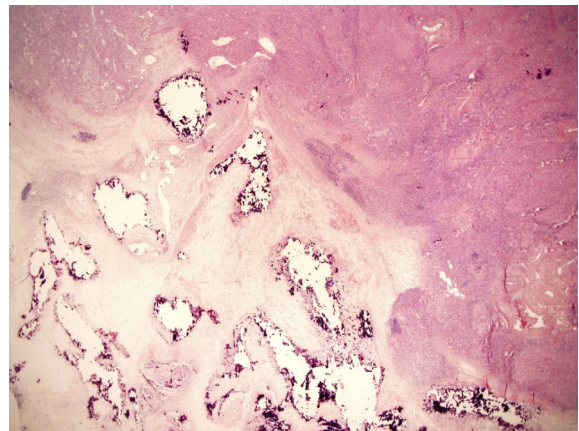
관 내강이 불규칙하게 문합되고 분지되거나 유두상으로 돌출되어 있는 부위와 섬유점액성 기질(fibromyxoid stroma) 내에 증식된 비교적 큰 혈관들이 관찰되었다. 또 혈관 사이 또는 섬유화 부위에 포함된 다수의 담관을 확인할 수 있었다(그림 3). 혈관내피세포는 대체로 단층이고 납작하여 세포질이 혈관 구조 벽에 얇게 퍼져 있었으며, 핵은 둥글거나 타원형이고 섬세한 과립상의 염색질을 보였으며 이형성 소견은 관찰되지 않았다. 혈관 구조 내부에 골수 외 조혈 소견(extramedullary hematopoiesis)이 관찰되었다(그림 4).

## 고 찰

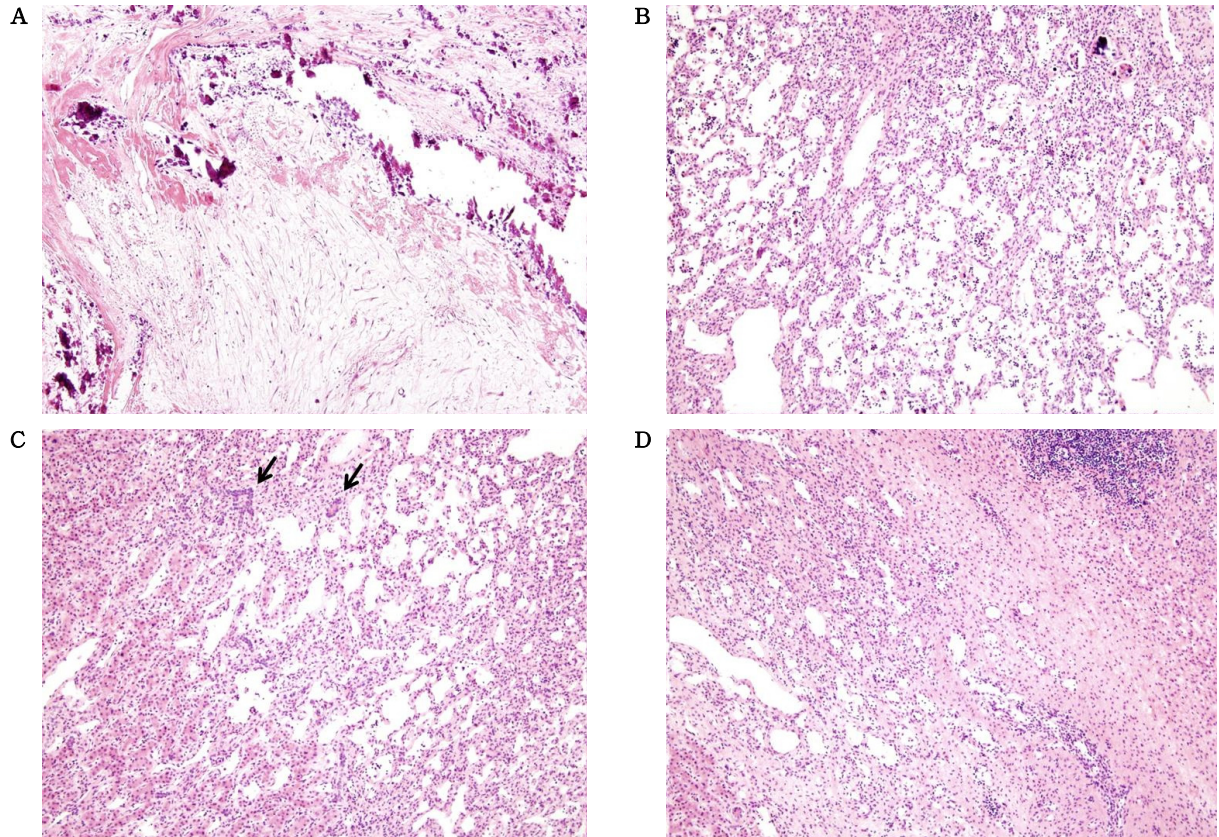
영아 혈관내피종은 대부분 생후 2세 이전의 소아에서 발생하는 양성 혈관성 종양으로 비교적 드문 종양이다. 병리학적으로는 종양은 모세혈관과 같이 작은 내강을 가지는 수많은 혈관과 크게 확장되고 구불구불한 형태의 혈관 증식으로 구성되어 있다. 혈관 내강을 덮고 있는 혈관내피세포는 중첩되지 않고 한 층으로 나열되어 있으며 이형성은 동반하지 않는다.<sup>1</sup> 종양의 내피세포는 납작한 모양 혹은 부풀어 오른 모양을 가지며, 둥글거나 타원형의 핵은 섬세한 과립상의 염색질과 한 개의 핵인을 보인다. 종양의 혈관 구조 이외의 간질 조직은 주로 종양의



**Figure 1.** Gross appearance of infantile hemangioendothelioma. The tumor shows an ill-defined, chalky white fibrosis with calcification and myxoid change in the central area. The periphery of the tumor is relatively light brown with spongiform appearance containing hemorrhage.



**Figure 2.** Microscopic features of infantile hemangioendothelioma (HE,  $\times 12$ ). The central portion shows dense fibrosis and multifocal dystrophic calcification. Small and large vascular spaces are noted at the periphery of the tumor.



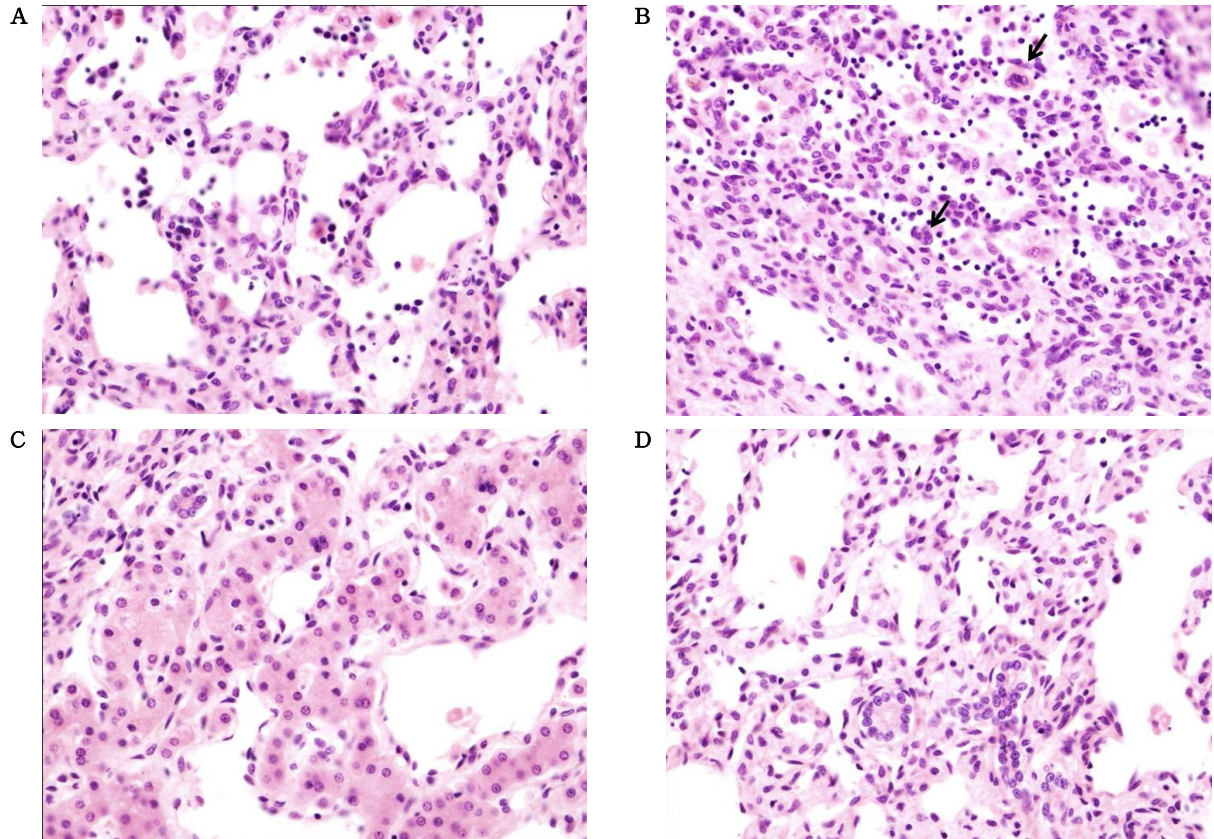
**Figure 3.** Microscopic features of infantile hemangioendothelioma (H-E, ×100). Myxoid change of fibrotic stroma and irregular calcification are prominent at the central portion (A). The peripheral portion of the tumor shows irregular vascular spaces with papillary tufts and branching of endothelial cells (B). The endothelial cells of infantile hemangioendothelioma infiltrate along sinusoids of adjacent liver parenchyma (left low field) and entrapped bile duct structures are noted (arrows) (C). In some areas capillary-like vascular channels are embedded in fibrotic stroma (D).

중심에 심한 섬유화와 함께 가끔 점액성 변성 또는 석회화를 보이기도 하는데 본 종양에서 관찰되는 심한 섬유화와 석회 침착은 interferon- $\alpha$  등에 의한 치료와 관련이 있는 것으로 생각된다. 종양의 가장자리 부근에서 간질 조직 사이로 관찰되는 담관 구조는 종양의 성장과 함께 종양 내로 포함된 정상 간세포의 변성과 변환(transformation)에 의해 형성된다고 보고되어 있다.<sup>1</sup> 혈관의 확장에 의한 해면양 변화는 약 60%에서 관찰되며, 주로 종양의 중심부에서 나타나며 골수 외 조혈이 종양의 혈관 내강에서 관찰되기도 한다.

영아 혈관내피종의 진단은 경우에 따라 수술 전 색전술 등의 전처치로 인한 괴사, 심한 섬유화 및 석회화 등으로 잔존하는 종양의 크기가 작거나 이차 변화로 인해 조직학적 진단이 어려울 경우도 있

다. 감별해야 할 종양으로는 혈관육종이 있는데, 영아 혈관내피종의 90%가 생후 6개월 이내에 진단되는 것에 반해서 혈관육종은 주로 성인에서 발생한다. 혈관육종은 출혈과 괴사 소견이 빈번히 관찰되며, 조직학적으로 종양세포의 이형성이 심하고 명확한 혈관 내강을 형성하지 않는 부위도 관찰되며 주변 간조직으로 침윤하는 경향이 현저하다. 본 예에서는 혈관내피세포가 한 층으로 배열되어 있고 이형성이 현저하지 않으며 혈관 내강을 잘 형성하고 있고, 괴사 소견보다는 변성에 의한 변화가 보다 현저하여 영아 혈관내피종으로 진단할 수 있었다. 그 외에도 간엽성 과오종은 주로 소아에서 발생하고, 섬유점액성 기질과 종양 내의 작은 담관들이 관찰될 수 있다는 점에서 영아 혈관내피종과 유사하다.<sup>1</sup> 그러나 간엽성 과오종에서는 혈관의 내피





**Figure 4.** Microscopic features of infantile hemangioendothelioma (H-E, ×400). The endothelial cells are flat or plump and have round to oval nuclei (A). Extramedullary hematopoiesis showing myeloid precursors and megakaryocytes is noted within the vascular channel (arrows) (B). The sinusoids of adjacent liver are dilated and lined by normal looking endothelial cells (C). Bile ducts are seen in fibrotic stroma within the tumor (D).

세포가 뚜렷하지 않고 해면상 혈관 구조가 관찰되지 않으며 섬유화나 석회화 같은 변성도 관찰되지 않아 감별할 수 있다.

본 사례에서는 혈중에 증가된 AFP가 관찰되었는데 소아에서 발생하는 간내 종양 중 혈중에 증가된 AFP를 보이는 종양은 간모세포종(hepatoblastoma), 간세포암종(hepatocellular carcinoma), 배아육종(embryonal sarcoma) 등이 있다. AFP는 태아 발생 초기에 난황낭에서 생성되다가 후에는 간세포와 소화관의 점막에서 생성되지만, 출생 후에는 그 양이 급격히 감소하여 생후 8개월경에는 성인과 같이 7 ng/mL 이하로 감소한다. 따라서 소아의 간내 종양의 감별에 혈중 AFP는 중요한 의의를 가지는데 영아 혈관내피종 환자에서는 대부분 상승되어 있지 않다. 그러나 드물게 영아 혈관내피종

환자에서 혈중 AFP가 상승되어 있는 증례 보고가 있으나<sup>2-16</sup> 그 원인은 정확히 밝혀진 것이 없다.<sup>2,14</sup> 최근 혈중 AFP 상승이 동반된 영아 혈관내피종에서 AFP는 종양이 성장하면서 종양의 변연부로 포함된 종양세포가 아닌 간세포 혹은 종양 주변의 간세포에서 생성된다는 보고가 있었다.<sup>7</sup>

간모세포종 등 혈중 AFP 상승과 관련된 종양은 수술적 절제가 우선적인 치료 원칙인데 그에 반해 영아 혈관내피종은 5~10%에서는 자연적으로 퇴화하기도 하고, 증상이 동반된 경우에도 스테로이드나 색전술 등의 비수술적 치료도 수술적 절제와 함께 고려할 수 있는 치료법이기 때문에 명확한 감별 진단이 필수적이다. 따라서 본 사례와 같이 영아 혈관내피종 환자에서도 드물게는 혈중 AFP가 상승할 수 있다는 사실을 유념하는 것이 중요하겠다.

색인단어: 영아 혈관내피종, 알파태아단백, 간

### 참고문헌

1. Ishak KG, Goodman ZD, Stocker JT, Armed Forces Institute of Pathology (U.S.), Universities Associated for Research and Education in Pathology. Tumors of the liver and intrahepatic bile ducts. Washington, D.C.: Armed Forces Institute of Pathology, 2001.
2. Chan YF, Choi AC, Ma L, Leung MP. Infantile hemangioendothelioma of the liver: ultrastructural study of a type II case. *Pathology* 1986;18:463-468.
3. Chen CC, Kong MS, Yang CP, Hung IJ. Hepatic hemangioendothelioma in children: analysis of thirteen cases. *Acta Paediatr Taiwan* 2003;44:8-13.
4. Han SJ, Tsai CC, Tsai HM, Chen YJ. Infantile hemangioendothelioma with a highly elevated serum alpha-fetoprotein level. *Hepatogastroenterology* 1998;45:459-461.
5. Herman TE, Siegel MJ. Solitary hepatic hemangioendothelioma with extensive cystic necrosis and markedly elevated alpha-fetoprotein. *J Perinatol* 2001;21:568-570.
6. Hsiao KH, Lin LH, Chen DF, Huang SH. Hepatic mesenchymal hamartoma combined with infantile hepatic hemangioendothelioma in an infant. *J Formos Med Assoc* 2007;106:S1-4.
7. Kim TJ, Lee YS, Song YS, Park CK, Shim SI, Kang CS, et al. Infantile hemangioendothelioma with elevated serum alpha fetoprotein: report of 2 cases with immunohistochemical analysis. *Hum Pathol*;41:763-767.
8. Lehmbecher T, Frauendienst-Egger G, Schrod L, Marx A, Harms D, von Stockhausen HB. Haemangioendothelioma in a preterm infant associated with highly elevated alpha-fetoprotein. *Eur J Pediatr* 1996;155:423-424.
9. Lu CC, Ko SF, Liang CD, Kuo HW, Tiao MM. Infantile hepatic hemangioendothelioma presenting as early heart failure: report of two cases. *Chang Gung Med J* 2002; 25:405-410.
10. Meirowitz NB, Guzman ER, Underberg-Davis SJ, Pellegrino JE, Vintzileos AM. Hepatic hemangioendothelioma: prenatal sonographic findings and evolution of the lesion. *J Clin Ultrasound* 2000;28:258-263.
11. Mhanni AA, Chodirker BN, Evans JA, Menticoglou S, Wiseman N, MacDonald N, et al. Fetal hepatic haemangioendothelioma: a new association with elevated maternal serum alpha-fetoprotein. *Prenat Diagn* 2000;20:432-435.
12. Moon SB, Kwon HJ, Park KW, Yun WJ, Jung SE. Clinical experience with infantile hepatic hemangioendothelioma. *World J Surg* 2009;33:597-602.
13. Sari N, Yalcin B, Akyuz C, Haliloglu M, Buyukpamukcu M. Infantile hepatic hemangioendothelioma with elevated serum alpha-fetoprotein. *Pediatr Hematol Oncol* 2006;23: 639-647.
14. Seo IS, Min KW, Mirkin LD. Hepatic hemangioendothelioma of infancy associated with elevated alpha fetoprotein and catecholamine by-products. *Pediatr Pathol* 1988;8:625-631.
15. Urbach AH, Zitelli BJ, Blatt J, Gartner JC, Malatack JJ. Elevated alpha-fetoprotein in a neonate with a benign hemangioendothelioma of the liver. *Pediatrics* 1987;80:596-597.
16. Zenge JP, Fenton L, Lovell MA, Grover TR. Case report: infantile hemangioendothelioma. *Curr Opin Pediatr* 2002;14: 99-102.
17. Dehner LP, Ishak KG. Vascular tumors of the liver in infants and children. A study of 30 cases and review of the literature. *Arch Pathol* 1971;92:101-111.
18. MacSween RNM, Burt AD, Portmann B, Ferrell LD. MacSween's pathology of the liver. 5th ed. Philadelphia, PA.: Elsevier Churchill Livingstone, 2007.