

소뇌·연수·척수를 침범한 다발성 혈관모세포종 - 1 증례 보고 -

인제대학교 상계백병원 해부병리과 및 신경외과*

이원애·조혜제·고일향·김상진*

Multiple Hemangioblastomas in Cerebellum, Medulla Oblongata and Spinal Cord

Won Ae Lee, M.D., Hye Jae Cho, M.D., Ill Hyang Ko, M.D. and Sang-Jin Kim, M.D.*

Department of Pathology and Neurosurgery*, Sanggye Paik Hospital, Inje University

Hemangioblastomas comprise 1 to 2% of all intracranial neoplasm, and 8 to 12% of tumors within the posterior fossa. They are composed of admixtures of three different cell types; endothelial cells, pericytes and stromal cells. Although most hemangioblastomas arise sporadically, they are associated with von Hippel-Lindau disease in about 20% cases. We have experienced a case of multiple hemangioblastomas occurring in the cerebellum, medulla oblongata and cervical spinal cord simultaneously in a 55-year-old male. He had complained of headache, dizziness, generalized weakness and gait disturbance for 2 weeks. The patient had neither specific family history nor increased hematocrit. MRI showed a nonenhancing cystic lesion with an enhancing mural nodule in the right cerebellar hemisphere and two separate enhancing nodules in the medulla oblongata and dorsal cervical spinal cord at the 5-6th. Grossly, the excised mass of the cerebellum, 2.5×2×1.8cm, was solid to partly cystic, and that of spinal cord, 1cm in diameter, was mostly solid. Microscopically, the tumor was composed of thin-walled blood vessels in variable size and interspersed stromal cells. The stromal cells revealed dimorphic cytoplasm that were either homogeneous and eosinophilic, or clear and vacuolated. Immunohistochemically, the endothelial cells reacted positively for glial fibrillary acidic protein(GFAP) and vimentin. The stromal cells reacted diffusely positively for vimentin, focally positively for GFAP and S-100 protein near the periphery of the tumor, focally positively for neuron specific enolase(NSE), and negatively for lysozyme, desmin and chromogranin. Ultrastructurally, the stromal cells contained numerous microfilaments and lipid droplets. (**Korean J Pathol 1995; 29: 403~406**)

Key Words: Multiple hemangioblastomas, Cerebellum, Medulla oblongata, Spinal cord, Von Hippel-Lindau disease

접 수: 1994년 8월 18일, 게재승인: 1994년 2월 9일
주 소: 서울시 노원구 상계 7동 761-1, 우편번호 139-207
인제대학교 부속 상계백병원 해부병리과, 이원애

혈관모세포종은 모든 두개내 종양의 약 1~2%를 차지하고, 소뇌에서 가장 흔히 발생하며, 보통은 단발성이지만 뇌교, 연수, 척수, 망막 등에 다발성으로 발생하기도 한다. 일반적으로 소뇌에서 발생한 혈관모세포종은 "Lindau tumor" 라고 하며, 망막에서 발생한 경우는 "von Hippel tumor" 라고 불린다. 소뇌의 혈관모세포종은 약 20% 정도에서 망막 및 다른 중추신경계의 혈관모세포종이나, 신장, 췌장, 부신, 간, 비장, 부고환등의 내부장기에 비종양성 낭이나 종양을 동반한다. 광의의 von Hippel-Lindau disease라 함은 상염체성 우성 유전의 다기관 장애로서 기존의 개념에서 더욱 확대되어, 중추신경계내에 두 개이상의 혈관모세포종이 있거나, 혈관모세포종과 더불어 내부장기의 낭성 또는 종양성 질환이 동반되거나, 가족력이 있는 경우를 모두 포함한다¹. 국내 문헌에 보고된 혈관모세포종은 대부분이 단발성인 경우이고, 박동이 보고한 1예만이 소뇌에 다발성 혈관모세포종이 있으면서 신장과 췌장에 낭성 병변이 동반된 von-Hippel-Lindau disease에 해당하는 경우였다². 저자들은 소뇌, 경수및 연수에 동시에 발생한 다발성 혈관모세포종으로서 von Hippel-Lindau disease에 합당한 1예를 경험하였기에 문헌고찰과 함께 보고하는 바이다.

환자는 55세 남자로서 약 2주 전부터 두통, 현기증, 전신쇠약 및 보행장애가 있어 내원하였다. 약 5년전 낙하 사고로 인하여 지주막하 출혈이 있어 수술을 받은 적이 있었고, 그 외 다른 특이한 과거력이나 가족력은 없었다. 하지의 운동력 저하가 있었으며 심부건 반사는 정상이었고 Babinski 징후 및 안구진탕증은 관찰되지 않았고 검사실 소견은 모두 정상이었다. 자기공명영상에서 우측 소뇌에 4×3.5cm 크기의 낭성 병변이 있었고 그 내부에 2×2cm 크기의 조영제 증강을 나타내는 고형성 결절이 관찰되었는데(Fig. 1), 추골동맥 조영술상 과혈관성 종괴로 나타났다. 제 4 뇌실은 압축되고 변형되어 있었고 그 외 다른 뇌실은 확장되어 있었다. 연수와 경수 부위에도 조영제 증강을 나타내는 각각 장경 약 3mm와 1cm 크기의 고형성 종괴가 관찰되었다(Fig. 1). 개두술로 우측 소뇌에서 낭과 낭내의 고형성 결절을 완전히 제거하였는데 낭내에는 연황색의 장액이 들어 있었다. 제 5 및 6 경추 부위의 척수내에 위치한 경계가 좋은 장경 약 1cm 크기의 등근 충실성 종괴도 제거하였다.

절제된 소뇌의 종괴는 적갈색의 장경 약 2.5cm 크기로 절단면상 충실성 부위와 적갈색의 액체로 채워져 있는 낭성 부위가 혼재하였다(Fig. 2). 경수의

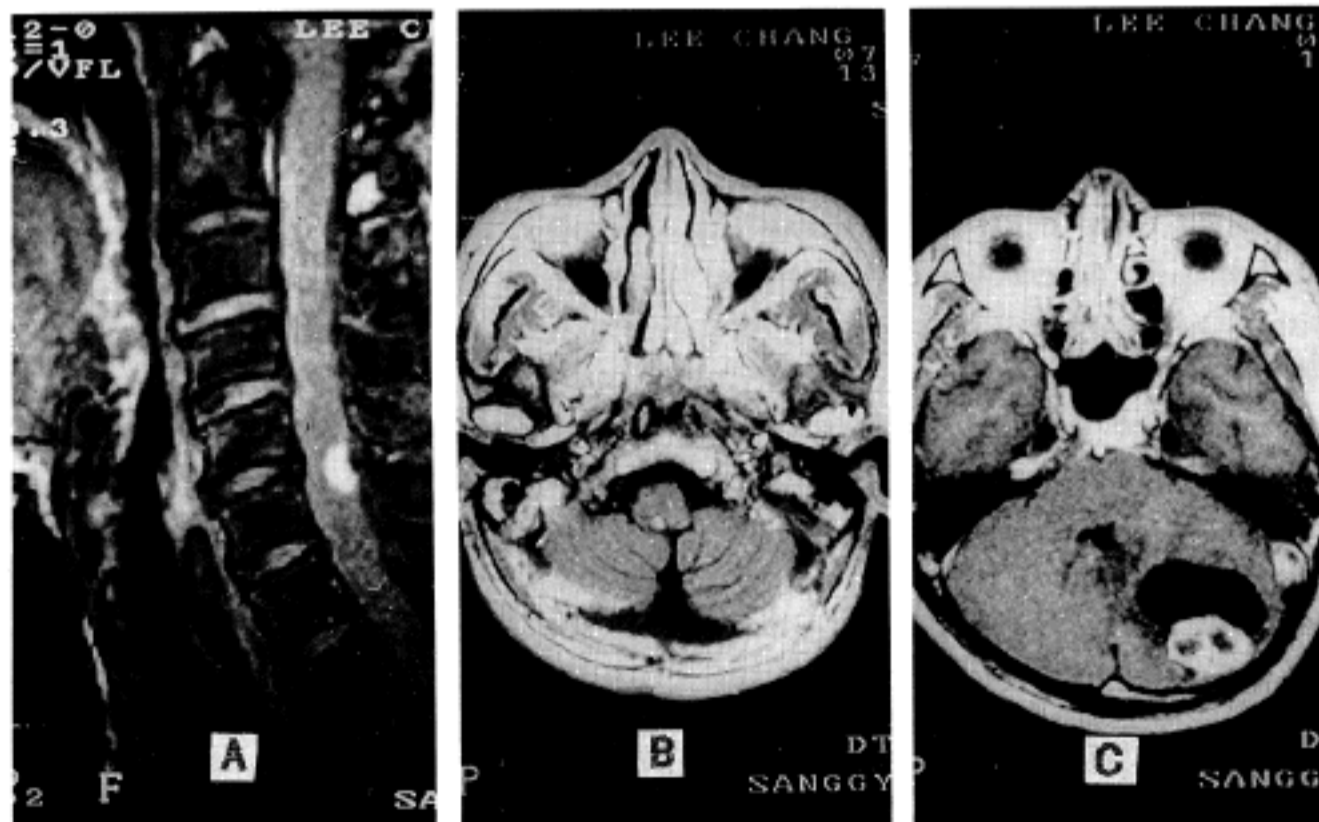


Fig. 1. Gadoxolium-enhanced T1-weighted magnetic resonance imagings reveal two separate enhancing solid nodules in the cervical spinal cord at the 5-6th level(A) and in the medulla oblongata(B), and a nonenhancing cystic mass with an enhancing mural nodule in the right cerebellar hemisphere(C).

종괴는 약 1cm크기로서 적갈색을 띄며 충실성이었다. 조직학적으로 소뇌와 경수의 종괴는 전반적으로 유사한 소견을 보였는데, 크고 작은 많은 혈관들과 간질세포들로 구성되어 있었다. 혈관들의 벽은 얇았고 납작하거나 통통한 한 층의 내피세포로 되어 있었으며, 가지를 내거나 확장된 혈관들도 관찰되었다. 간질세포는 다각형으로서 둥글거나 타원형의 핵을 가지고 있었으며 두가지 세포질의 염색상을 보였는데 균일한 호산성의 세포질을 가지는 것과 투명한 공포성 세포질을 가지고 있는 것으로 구성되어 있었다(Fig. 3). 소뇌의 종괴에서는 심하게 확장된 혈관들

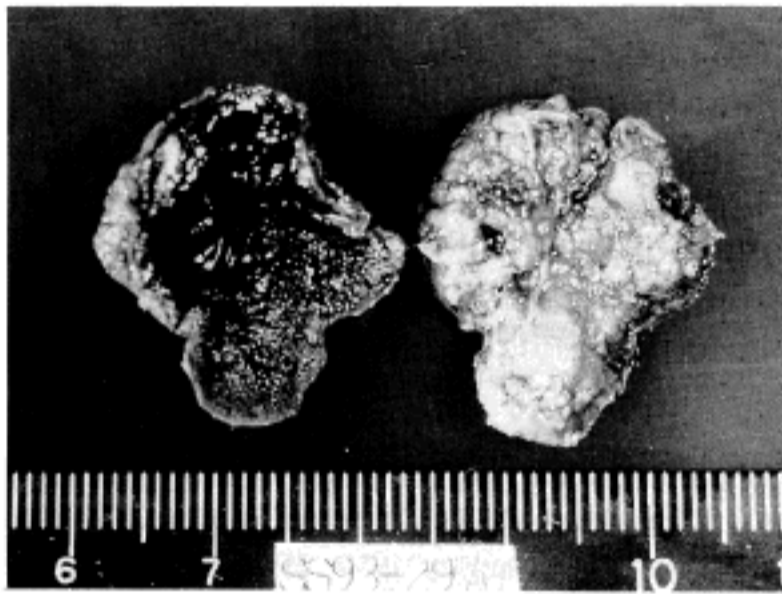


Fig. 2. The excised cerebellar mural nodule measures 2.5 × 2 × 1.5cm. The cut surface(left) is reddish brown and solid to partly cystic. The cystic areas are filled with dark red fluid.

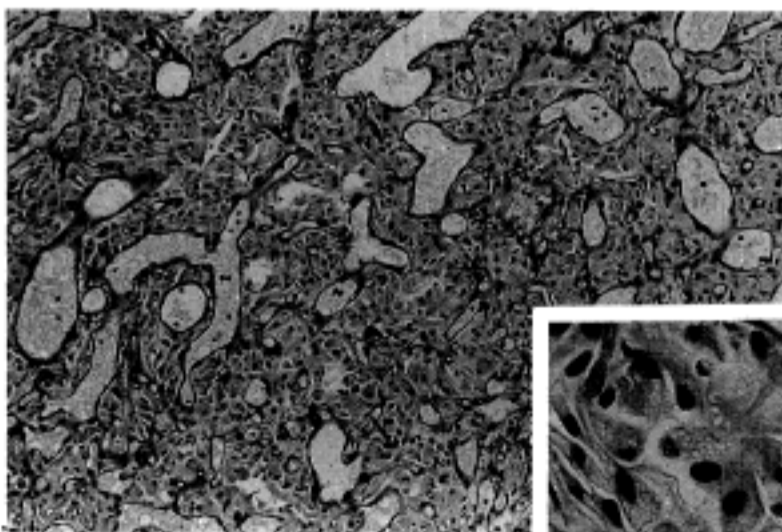


Fig. 3. Microscopically, the tumor of the cerebellum is composed of an intimate admixture of thin-walled blood vessels in variable size and interspersed stromal cells. The stromal cells reveal dimorphic cytoplasm that are either homogeneous and eosinophilic or clear and vacuolated. Inset; high magnification of stromal cells.

이 흔히 관찰되었으나, 경수의 종괴에서는 소수의 작은 혈관들만 관찰되었고 상대적으로 간질세포가 풍부하였다. Reticulin 염색에서 간질세포 사이사이에는 reticulin 섬유가 거의 관찰되지 않았으나 혈관의 기저막을 따라서 reticulin 섬유가 관찰되었다. Toluidine blue 염색을 시행하였으나 비만세포는 관찰되지 않았다. 면역조직화학 염색에서 내피세포는 factor VIII-related antigen과 vimentin에 미반성으로 양성하였고, 간질세포는 vimentin에 미반성으로 양성반응을 보였는데 종양의 주변부에서 더욱 강한 양성반응을 보였으며, GFAP와 S-100단백에 종양의 변연부의 세포들만 국소적으로 양성, NSE에는 국소적으로 양성, lysozyme, desmin, chromogranin에는 음성반응을 보였다. 포르말린으로 고정된 조직을 이용한 전자현미경적 검색에서 종양세포들은 내피세포, 혈관주위세포, 간질세포들로 구성되어있고 간질세포들은 많은 세사와 지방과립을 가지고 있었다.

혈관모세포종의 기원세포에 대해서는 면역조직화학적, 전자현미경적 검사를 통하여 많은 연구가 되고 있는데, 성상세포(Kepes, Hans등), 내피세포(Ho, Jurco등), 신경세포(Ismail등), 혈관내피세포 또는 평활근세포(Kamitani등), 섬유모세포 또는 조직구세포(Zoltan등)등의 여러 가능성이 대두되었지만 아직 확실히 밝혀진 바는 없다³⁻⁵. 과거에는 GFAP가 간질세포에 양성반응을 보인다는 점을 근거로 성상세포를 기원세포라고 주장하였지만, 현재는 반응성 성상세포 또는 GFAP를 탐식한 간질세포가 GFAP에 양성반응을 나타낸다고 생각되며³, 중추신경계 이외에 간, 신장, 방광, 위장등에서도 혈관모세포종이 발견되어⁴, 성상세포가 기원세포라는 주장은 약해지고 있다. 본 증례에서 종양의 주변부에서만 GFAP와 S-100단백에 양성반응을 보인 것은 반응성 성상세포 또는 GFAP를 탐식한 간질세포가 양성반응을 나타낸 것으로 생각된다. 본 증례에서 factor VIII-related antigen에 간질세포가 음성반응을 보였다는 점과 전자현미경적 검색으로 간질세포에서 Weibel-Palade body등 내피세포를 시사하는 소견이 관찰되지 않았다는 점등은 내피세포가 간질세포의 기원이라는 Ho등⁵의 주장에 반대되는 소견이었다. 본 증례에 대한 모든 면역조직화학적 및 전자현미경적 검사를 통하여 볼 때 간질세포의 기원을 단정적으로 말하기는 어렵지만 아마 원시 간엽세포에서 유래된 것으로 생각되며 간질세포가 vimentin에 미반성으로 양성반응을 보인 점은 이에 부합되는 사실이다.

혈관모세포종은 약 17% 정도에서 적혈구증다증을

동반하고 이는 종양내 액체의 erythropoietin과 관련이 있다고 하는데⁶, 본 증례는 수술전 적혈구증다증이나 종양조직에서의 골수외 조혈현상은 관찰되지 않았으며 낭내 액체의 erythropoietin에 대한 검사와 erythropoietin에 대한 면역조직화학 염색은 시행되지 않았다.

혈관모세포종은 약 25% 정도에서 수술후 재발한다고 하며, 재발할 위험률이 높은 조직학적 또는 임상적 인자로서는, 지방과립과 투명한 세포질을 가진 간질세포에 비해 균일한 호산성의 세포질을 가진 간질세포가 많은 경우, 양성 변화가 적고 충실성인 경우, 수술전 적혈구증다증이 있는 경우, 30세이하의 젊은 나이인 경우, von Hippel-Lindau syndrome을 동반한 경우, 중추신경계에 다발성 혈관모세포종을 가진 경우등에 해당한다고 하였다⁷. 본 증례는 가족력이나 동반된 내장질환이 발견되지 않았지만, 조직학적으로 확인된 소뇌와 경수의 혈관모세포종과 더불어 방사선학적으로 연수에서도 혈관모세포종이 관찰되어, 중추신경계에 다발성 혈관모세포종을 가지는 광의의 von Hippel-Lindau disease에 해당한다는 점에서, 재발 및 신세포암종 등과 같은 치명적인 동반 내장장기 질환에 대한 추적 검사가 필요하다고 생각한다.

참 고 문 헌

1. Huson SM, Harper PS, Hourihan MD, Cole G, Weeks RD, Compston DAS. Cerebellar hemangioblastoma and von Hippel-Lindau disease. *Brain* 1986; 109: 1297-310.
2. 박영희, 박용구, 이종달. 소뇌 및 경수의 혈관아세포종. *대한병리학회지* 1982; 16: 278-83.
3. Stephen J, Mehrdad N, Danny GH, Joseph CP, Ramon LF, Azorides RM, Hemangioblastomas. Histogenesis of the stromal cell studied by immunocytochemistry. *Hum Pathol.* 1982; 13: 13-8.
4. Aryn MR, David AO, Kenneth B, Barrie W, Anderson FH, Scudamore CH, Erb S. Hepatic hemangioblastoma. An unusual presentation in a patient with von Hippel-Lindau disease. *AM J surg pathol* 1991; 15(1): 81-6.
5. Khang-Loon H. Ultrastructure of cerebellar capillary hemangioblastoma. *Journal of neuropathology and experimental neurology.* 1984; 43: 592-608.
6. Paul H, Dennis MR. von Hippel-Lindau disease: A familial, often lethal, multi-system phacomatosis. *Ophthalmology* 1984; 91: 263-70.
7. Suzanne MM, stephanie AH. Hemangioblastoma: Clinical and histopathological factors correlated with recurrence. *Neurosurgery* 1989; 25: 695-8.