

Gorham 병으로 진단된 9세 남아에서 파미드로네이트 치료 경험 1례

서울대학교 의과대학 소아과학교실

윤주영 · 이지은 · 박승완 · 강민재 · 이영아 · 양세원 · 박경덕 · 신충호

Pamidronate Treatment in 9-Year-Old Boy Diagnosed with Gorham Disease

Ju Young Yoon, M.D., Ji Eun Lee, M.D., Seung Wan Park, M.D., Min Jae Kang, M.D., Young Ah Lee, M.D., Sei Won Yang, M.D., Kyung Duk Park, M.D. and Choong Ho Shin, M.D.

Department of Pediatrics, Seoul National University College of Medicine, Seoul, Korea

Gorham disease is a rare disorder characterized by proliferation of vascular channels resulting in destruction and resorption of osseous matrix. There is no standard treatment defined for this disease, and variable therapies such as medical, surgical, and radiation therapy have been used. Antiresorptive medication, such as bisphosphonate, is used in Gorham disease because they suppress the course of osteolysis and angiogenesis. We report a 9-year-old boy with Gorham disease, who was presented with recurrent hemothorax and treated by pamidronate. After treatment, he showed no recurrence of hemothorax for more than 2 years.

Key Words: Osteolysis, essential; Pamidronate; Child

서론

Gorham 병은 뼈에서의 비정상적인 혈관증식으로 인한 골 용해를 특징으로 하는 질환이다. 주 증상은 골 소실로 인한 골절이나 유미흉, 혈흉 등이 있으며, 주된 침범 부위는 상악 골, 어깨뼈, 늑골, 골반뼈 등이다¹⁾. Heffez 등²⁾은 Gorham 병의 진단 기준으로 1) 생검 소견상 혈관종성 조직 소견, 2) 비정형 세포가 없을 것, 3) 신생골 형성이나 이영양성 석회화가 없을 것, 4) 진행되는 국소성 골용해 소견, 5) 비증식성, 비괴양성 병변, 6) 내부 장기의 침범이 없을 것, 7) 방사선학적으로 골용해 소견이 보일 것, 8) 유전적인 대사 이상, 면역학적 이상, 악성종양이나 감염이 없을 것 등을 제시하였다. Gorham 병은 현재까지 약 200예가 보고된 드문 질환으로 발병 원인과 그 기전은 밝혀져 있지 않으며 적립된 치료법도 없다. 이에 저자들은 9세에 Gorham 병으로 진단받은 남아에서 파미드로네이트 치료 후 성공적으로 질병 활동성이 안정화되

었던 1례를 경험하여 보고하는 바이다.

증례

환 아: 오○○, 남자, 9세 4개월

주 소: 왼쪽 흉부의 통증

현병력: 이전 4차례의 반복적 혈흉 병력 있던 환아로 4일 전 왼쪽 흉통 시작되고 증상 점차 악화되어 본원 응급실 내원하였다. 본원 응급실에서 촬영한 흉부 방사선 소견상 좌측 흉수 관찰되어(Fig. 1A) 검사 및 치료 위해 입원하였다.

과거력: 생후 21개월에 호흡곤란 주소로 내원하였고 흉부 단순 방사선 검사상 우측 늑막 삼출 소견 보였으며(Fig. 2A), 흉부와 복부 전산화단층촬영에서는 흉수와 함께 제 6-8늑골의 골용해성 병변들이 관찰되었다(Fig. 2B). 항생제 치료에도 흉수 지속적으로 배액되어 악성 종양에 의한 흉수 의심하여 흉막 및 늑골 생검을 실시하였으나 특이 소견 없었다. 이에 흉관 통한 배액 및 항생제 치료 지속 후 입원 4주째에 흉수 호전되어 퇴원하였다. 이후 8세까지 특별한 외상의 병력 없이 원인을 알 수 없는 혈흉이 3차례 더 발생하였고, 3차례 모두 비전형 감염 의심하에 배액과 항생제 등의 치료 후 증상 호전되었다.

Received: 19 September, 2011, Revised: 11 October, 2011

Accepted: 18 October, 2011

Address for correspondence: Choong Ho Shin, M.D.

Division of Pediatric Endocrinology and Metabolism, Department of Pediatrics, Seoul National University College of Medicine, Yeongeon-dong, Jongno-gu, Seoul 110-744, Korea

Tel: +82-2-2072-3357, Fax: +82-2-743-3455

E-mail: chshinpd@snu.ac.kr

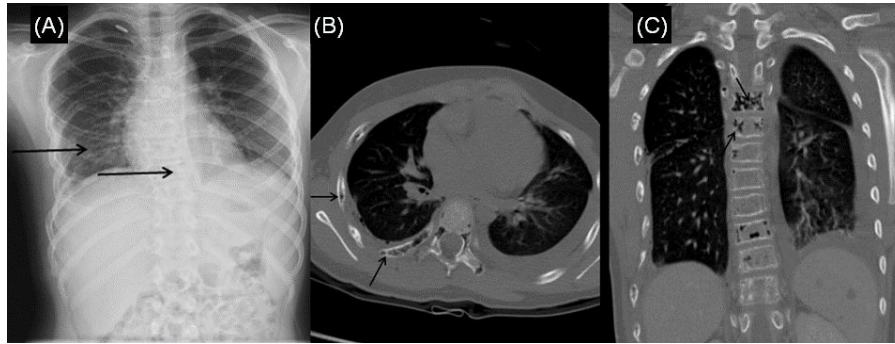


Fig. 1. (A) Chest X-ray shows pleural effusion, numerous small radiolucency along right ribs and thoracic vertebrae (arrows). Thoracic computed tomopgraphy angiographic images demonstrate left pleural effusion and multifocal pneumatosis lesion of the bilateral rib (arrows) (B), multiple pneumatosis of the T3-T10 vertebra (arrows) (C).

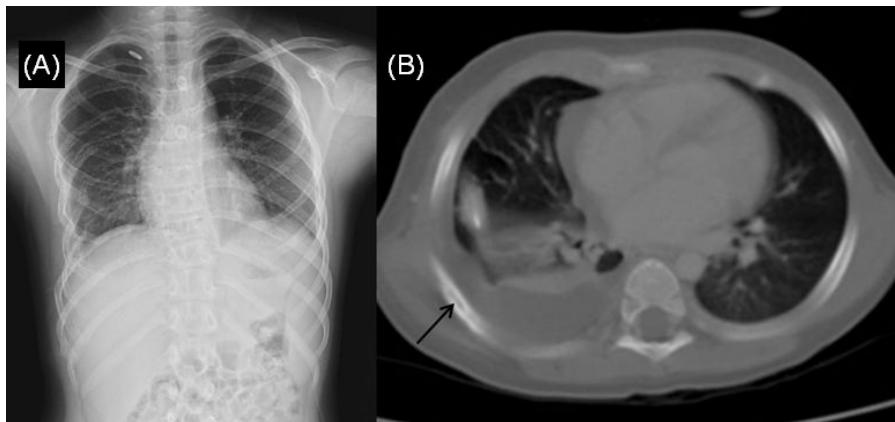


Fig. 2. Initial chest X-ray (A) and chest computed tomopgraphy (B) showing right side pleural effusion. Osteolytic lesion on right rib are also showed (arrow).

진찰 소견: 응급실 내원 당시 환아는 급성병색이었으며 흉부 청진상 호흡음 감소되어 있지 않았고 천명음이나 수포음 청진되지 않았다. 활력징후는 체온 35.8°C, 혈압 98/53 mmHg, 맥박수 93회/분, 호흡수 21회/분이었다.

검사실 소견: 혈액검사에서 백혈구 14,900/mm³ (호중구 92.6%), 혈색소 13.9 g/dL, 혈소판 281,000/μL 이었으며 CRP 0.61 mg/dL였다. 혈중 인이 5.0 mg/dL로 정도의 상승 소견 보였으며, 칼슘과 알칼리성 인산가수분해효소 수치는 각각 10.1 mg/dL, 220 IU/L로 정상 범위였다.

치료 및 경과: 환아 입원 후 흉관 통한 배액 및 항생제 치료 시행하였다. 흉부 전산화 단층촬영에서 이전에 흉추와 제 6-8 늑골에서 관찰되던 골용해 소견이 진행되는 양상을 보이고 제 3 흉추에서 제 10 흉추에 걸쳐 광범위한 기종이 새로 관찰되었다(Fig. 1). 이에 오른쪽 7번째 늑골 생검을 시행하였고, 생검 결과 골내 모세혈관의 증식 및 팽창 소견이 관찰되어 Gorham 병으로 진단되었다(Fig. 3).

이후 pamidronate disodium (Panorin, Hanlim Pharm. Co.,

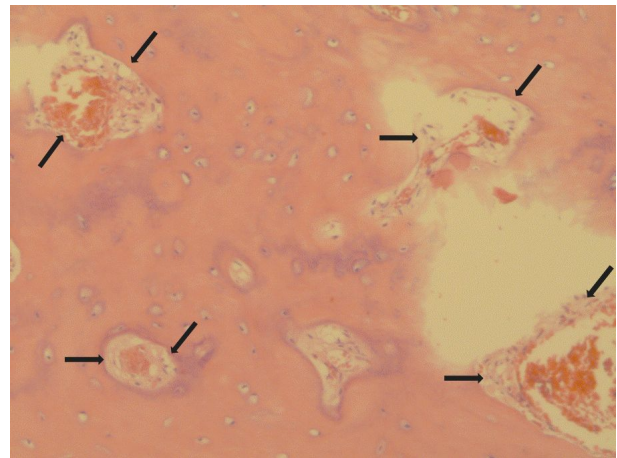


Fig. 3. Microscopic section of affected rib shows proliferation of thin walled blood vessels (arrows) in marrow space with reactive bone formation, consistent with Gorham disease.

Seoul, Korea)를 하루 16 mg 씩 3일간(cycle 당 1.5 mg/kg), 8 주 간격으로 6차례에 걸쳐 정맥주입하였다. 주입 시 생리식

염수 400 mL에 희석하여 6시간 동안 천천히 투여하였고 호흡 곤란, 부정맥 등의 발생 여부를 주의깊게 관찰하였다. 또한 칼디비타(칼슘 600 mg/비타민D 400 IU; Bayer Korea, Seoul, Korea)를 매일 1정씩 복용시켰다. 첫 번째 치료 도중 발열 발생하였으나, 특별한 치료 없이 호전되었다. 이후 마지막 6번째 치료 시까지 발열 없었고 이외에 근육통, 구토, 저칼슘혈증 등 파미드로네이트와 관련된 다른 부작용도 없었다. 현재 파미드로네이트 치료 종료 후 4개월이 지났으며, 칼슘-비타민 복합제제 이외 다른 약물은 사용하지 않고 있는 상태로 골병변 진행 없고 마지막 혈흉 이후 2년 이상 혈흉의 재발 없이 외래 통한 추적 관찰 중이다.

고 찰

Gorham 병은 1838년 Jackson에 의하여 처음 기술된 후 1954년 Gorham과 Stout에 의해서 22 증례가 발표되었고, 그 후 Gorham-Stout syndrome 또는 Gorham 병 등으로 불리고 있다³⁾. 젊은 성인에서 호발하며 성별과 발생 빈도와는 관련이 없다. 증상과 징후는 침범 부위에 따라 다양하며, 주된 침범 부위는 상악골, 어깨뼈, 늑골, 골반뼈 등이다¹⁾. 국내에서는 성인에서는 8개의 증례가 보고되었으며, 14세 남아에서 1례가 보고되었다⁴⁾. 본 증례에서는 첫 번째 혈흉 증상 시 시행했던 조직 검사에서는 만성 염증 외에 특별한 이상이 발견되지 않았으나, 몇 번의 반복적 혈흉과 영상학적 변화로 다시 조직검사를 시행하였고 Gorham 병으로 진단을 하게 되었다.

이 질환의 치료는 방사선학적 치료, 수술, 약물치료가 있다. 사용되는 약물로는 부갑상샘호르몬 및 안드로겐 등의 호르몬제제, 칼시토닌 또는 비스포스포네이트 등의 골 흡수 억제제, 비타민 D, 비타민 B12, 인터페론 알파-2b 등 다양한 방법이 사용된다⁵⁾. 그러나 자발적으로 골용해가 정지되어 병의 진행이 멈추기도 하여 치료 선택이 쉽지 않다⁶⁾. 이 중 비스포스포네이트는 골용해 억제 작용과 혈관 신생 억제 작용도 있어 Gorham 병에서 사용되고 있다⁷⁾. 실제로 몇몇 연구들에서 비스포스포네이트를 사용 후 질병 활동성이 안정화되는 등 긍정적인 치료효과를 보고한 바 있다⁷⁻¹¹⁾. 그러나 소아의 Gorham 병에서 비스포스포네이트를 사용한 보고들은 별로 없다. Gorham 병은 조직학적으로 내피층으로 덮인 혈관 또는 림프 조직이 광범위하게 골 조직을 파괴하며 섬유성 기질이 이를 대체하며, 이러한 병변이 인접 주변조직을 침습하여 정상 골조직을 파괴하는 소견을 보인다. 골을 침범한 혈관종과의 감별점으로는 혈관종은 한 부위 또는 몇 개 부위에 국한되며 골 파괴 양상을 보인다고 해도 피질골을 파괴하지 못하며 주위 연부 조직으로 자라나지 못하는데 비하여,

Gorham 병에서는 주위 골조직과 연부 조직까지 침범하는 골용해를 보인다¹²⁾. 골용해의 기전으로 1) 혈관종이 단락 역할을 하여 국소 산소분압이 상승됨으로써 골흡수를 유도하고¹³⁾, 혈관 주위 단핵구들이 강한 acid phosphatase와 leucine aminopeptidase에 대한 활성도를 높여 파골 세포의 전구물질로 골용해에 관여할 수 있으며¹⁴⁾, 혈관 세포의 과다 증식으로 인한 물리적인 압력이 골흡수에 관여한다고¹⁵⁾ 알려져 있다.

비스포스포네이트는 파골세포의 세포자멸사를 촉진시키고 파골세포 전구세포의 수를 감소시키는 두 가지 기전을 통해 파골세포의 활성도를 감소시키며¹⁶⁾, 또한 혈관신생 억제 작용도 가지고 있다⁷⁾. 본 증례에서는 이러한 골용해 억제 작용을 통한 골병변의 호전과 혈관신생 억제 작용을 통한 혈흉의 호전을 기대하고 비스포스포네이트를 투여하였고, 골병변의 진행과 혈흉의 재발이 성공적으로 억제되었다.

비스포스포네이트는 Paget 병, 다발성골수종, 악성종양의 뼈 전이 등 골파괴가 항진되어 있는 여러 가지 질환에서 사용된다¹⁶⁾. Gorham 병에서도 파골세포의 수와 활성도가 증가되어 있는 것이 밝혀져 있으며⁷⁾, 이에 비스포스포네이트를 이용한 치료가 효과적일 것으로 생각되어 시도된 바 있다. 기존에 Gorham 병에서 비스포스포네이트를 사용한 맨 처음 증례는 7세 여아에서 상악골에 발생한 골병변을 파미드로네이트와 수술로 치료한 증례이다⁷⁾. 이후 45세 여자환자에서 늑골에 골병변이 발생하였고 파미드로네이트 투여 후 통증이 호전되고 골병변의 진행을 막을 수 있었던 증례⁸⁾, 61세 여자환자에서 골반 등에 발생한 골병변을 파미드로네이트와 방사선 병합 치료하여 증상이 호전된 증례⁹⁾, 상악골에 발생한 골병변을 파미드로네이트로 치료하여 임상상의 호전을 보인 9세 남아의 증례¹⁰⁾가 보고되었다. 또한 최근 8명의 소아 Gorham 환자를 보고한 연구에서 파미드로네이트 치료를 받은 6명 중 5명에서 골밀도의 유의한 증가가 있었음을 보고하였다¹¹⁾.

비스포스포네이트는 심한 근육통, 발열, 구토 등의 부작용을 빈번히 일으키며 비스포스포네이트를 처음 투여받는 환자의 1/3에서 발생하는 것으로 보고되었다¹⁷⁾. 드물게는 심한 저칼슘혈증 등의 심각한 부작용도 보고된 바 있다¹⁸⁾.

국내에서는 Gorham 병에서 파미드로네이트를 사용한 경우는 본 증례가 첫 증례로, 임상소견과 방사선학적 소견상 호전을 보였다. 기존 증례들과 본 증례를 종합해 볼 때 비스포스포네이트는 Gorham 병의 치료에 효과적으로 사용될 수 있을 것으로 생각된다. 그러나 비스포스포네이트 치료 후 여러 가지 부작용이 흔히 발생하므로 치료의 득과 실, 다른 여러 치료법들과의 장단점을 면밀히 검토한 후에 사용되어야 할 것이며 치료의 장기 효과에 대해서도 지속적인 추적 관찰이 필요하겠다.

요 약

Gorham 병은 골에서의 혈관 증식으로 인한 골기질의 손실을 특징으로 하는 매우 드문 질환이다. 적립된 치료법은 없으며 약물 치료, 수술 요법, 방사선 치료 등이 사용되고 있다. 비스포스포네이트 등의 골흡수억제제는 골용해를 억제하는 효과와 신생혈관 억제 작용이 있어 Gorham 병의 치료에 사용되고 있다. 저자들은 반복적인 혈흉을 보여 시행한 늑골 생검에서 Gorham 병으로 진단된 9세 환자의 증례 1례를 보고하는 바이다. 환아는 파미드로네이트 치료 이후 골병변 진행하지 않고 혈흉도 2년 이상 재발하지 않은 상태로 경과 관찰 중이다.

References

- 1) Tie ML, Poland GA, Rosenow EC 3rd. Chylothorax in Gorham's syndrome. A common complication of a rare disease. *Chest* 1994;105:208-13.
- 2) Heffez L, Doku HC, Carter BL, Feeney JE. Perspectives on massive osteolysis. Report of a case and review of the literature. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol* 1983;55:331-43.
- 3) Gorham LW, Stout AP. Massive osteolysis (acute spontaneous absorption of bone, phantom bone, disappearing bone); its relation to hemangiomas. *J Bone Joint Surg Am* 1955; 37-A:985-1004.
- 4) Shim YJ, Jung HJ, Lee KS, Lee EB, Lee JE, Park TI. A case of Gorham disease with chylothorax in a child treated by surgery and radiotherapy. *Clin Pediatr Hematol Oncol* 2010; 17:209-12.
- 5) Radhakrishnan K, Rockson SG. Gorham's disease: an osseous disease of lymphangiogenesis? *Ann N Y Acad Sci* 2008; 1131:203-5.
- 6) Aizawa T, Sato T, Kokubun S. Gorham disease of the spine: a case report and treatment strategies for this enigmatic bone disease. *Tohoku J Exp Med* 2005;205:187-96.
- 7) Hirayama T, Sabokbar A, Itonaga I, Watt-Smith S, Athanasou NA. Cellular and humoral mechanisms of osteoclast formation and bone resorption in Gorham-Stout disease. *J Pathol* 2001;195:624-30.
- 8) Hammer F, Kenn W, Wesselmann U, Hofbauer LC, Dellling G, Allolio B, et al. Gorham-Stout disease--stabilization during bisphosphonate treatment. *J Bone Miner Res* 2005;20:350-3.
- 9) Lehmann G, Pfeil A, Böttcher J, Kaiser WA, Füller J, Hein G, et al. Benefit of a 17-year long-term bisphosphonate therapy in a patient with Gorham-Stout syndrome. *Arch Orthop Trauma Surg* 2009;129:967-72.
- 10) Avelar RL, Martins VB, Antunes AA, de Oliveira Neto PJ, Andrade ES. Use of zoledronic acid in the treatment of Gorham's disease. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol* 2010;74:319-22.
- 11) Venkatramani R, Ma NS, Pitukcheewanont P, Malogolowkin MH, Mascarenhas L. Gorham's disease and diffuse lymphangiomatosis in children and adolescents. *Pediatr Blood Cancer* 2011;56:667-70.
- 12) Choma ND, Biscotti CV, Bauer TW, Mehta AC, Licata AA. Gorham's syndrome: a case report and review of the literature. *Am J Med* 1987;83:1151-6.
- 13) Gorham LW, Wright AW, Shultz HH, Maxon FC Jr. Disappearing bones: a rare form of massive osteolysis; report of two cases, one with autopsy findings. *Am J Med* 1954;17:674-82.
- 14) Heyden G, Kindblom LG, Nielsen JM. Disappearing bone disease. A clinical and histological study. *J Bone Joint Surg Am* 1977;59:57-61.
- 15) Joseph J, Bartal E. Disappearing bone disease: a case report and review of the literature. *J Pediatr Orthop* 1987;7:584-8.
- 16) Devogelaer JP. Treatment of bone diseases with bisphosphonates, excluding osteoporosis. *Curr Opin Rheumatol* 2000;12: 331-5.
- 17) Adami S, Bhalla AK, Dorizzi R, Montesanti F, Rosini S, Salvagno G, et al. The acute-phase response after bisphosphonate administration. *Calcif Tissue Int* 1987;41:326-31.
- 18) Peter R, Mishra V, Fraser WD. Severe hypocalcaemia after being given intravenous bisphosphonate. *BMJ* 2004;328:335-6.