

TUMOR-INDUCED HYPOPHOSPHATEMIC OSTEOMALACIA Report of a Case Associated with Peripheral Giant Cell Granuloma of Gingiva

경희대학교 치과대학 치과방사선학교실

이상래, 김원철, 이상훈, 김미경, 이병도

- ABSTRACT -

TUMOR-INDUCED HYPOPHOSPHATEMIC OSTEOMALACIA Report of a Case Associated with Peripheral Giant Cell Granuloma of Gingiva

Sang Rae Lee, Won Chul Kim, Sang Hoon Lee, Mee Kyung Kim, Byung Do Lee

Department of Oral Radiology, College of Dentistry, Kyung Hee University

The authors observed a patient who referred to the Department of Oral Radiology, due to diffuse skeletal pain, muscular weakness and unknown tumor mass on the buccal gingiva of upper right molar region.

The patient was found to have peripheral reparative giant cell granuloma and osteomalacia. After removal of the tumor, the clinical, radiologic, and laboratory findings of the patient was rapidly normalized with remarkable improvement of bone pain.

The results were as follows:

1. After removal of the tumor, the patient improved the clinical findings such as bone pain, trismus, muscular weakness and he could walk.
2. In postoperative x-ray findings at 1 and 2 months intervals, the lamina dura of all dentition and bony trabeculae in upper and lower arches were regenerating and the bone density increased.
3. In periodic recall check, no occurrence of osteomalacia was existed and the laboratory findings of the patient showed gradual improvement.

I. 서 론

골연화증은 골성장이 정지된 성인 골조직에 석회화가 결핍되어 나타나는 대사성 질환으로^{2,3,4,11)}, 근

동통이나 근무력증, 골결절이 동반된다. 이 질환은 비타민 D 결핍, 만성신부전증, acidosis, 위장장애 등에 의해서 발생되지만²⁾, 특히 중양에 의해서 골연화증이 발병하였을 때 이를 tumor induced osteomalacia라고 한다.^{3,17,20)}

tumor induced osteomalacia는 1947년 McCance¹⁴⁾가 처음 보고한 이래 전 세계적으로 20여 정도로 보고된 매우 희귀한 질환으로서 대부분이 결체조직성의 골종양이나 연조직종양에 의하여 발생된 것으로 보고 있으나^{7,12,14,20)} 상피성 암종에 의해서 발생된 예도 보고된 바 있다¹³⁾.

증양에 의한 골연화증의 발병기전은 Liddle (1969)¹¹⁾, Pollack 등(1973)¹⁸⁾, Drezner와 Weisenfeld (1977)⁹⁾ 등의 연구보고가 있으나 실제로는 본 질환의 발생빈도가 극히 낮기 때문에 현재까지도 많은 연구가 이루어지지 못한 실정이다.

저자들은 경희대학교 치과대학 부속치과병원에 내원한 43세의 남자환자에서, 상악우측구치부 협측치은에 발생한 거대세포육아종으로 인하여 병발된 골연화증의 일례를 경험하였기에 이를 보고하는 바이다.

II. 증 례

환자: 배 ○○, 43세, 남자

주소: 상악우측구치부 협측치은의 경결성 종물, 전신동통과 근허약.

과거병력: 본원에 내원하기 4년전부터 허리에 동통을 느꼈으며, 입원 1년전부터 동통을 완화시키기 위해 indomethacin 25mg을 매일 복용하였으나, 동통이 전신적으로 나타나면서 거동이 어려워져 침상에 누워 지내는 상태가 되었다. 환자는 4년동안 약 18cm의 신장감소와 15Kg의 체중이 감소되었다고 하며, 구강내 종물은 4년전부터 증식되어 온 것으로 인식하고 있었다. 그러나 환자의 가족력에는 특기할 만한 사항이 없었다.

전신소견: 환자는 전신쇠약으로 거동이 불가능하며, 신장 142cm, 체중 30kg 이었다. 또한 다발성 늑골 골절로 인하여 흉곽이 심하게 변형되어 있었다. (Figure 1.)

구강내 소견: 상악우측제1소구치에서 제2대구치 원심부위에 이르는 협측치은에 타원형의 경결성 종물이 관찰되었으며, 촉진시 압통이나 열감은 없었다. (Figure 2)

또한 악관절부위의 동통으로 인하여 개구장애와, 전치열에 걸쳐 치아의 동요를 인지할 수 있었으며, 특히 교합력이 많이 가해지는 치아에서는 심한 동요

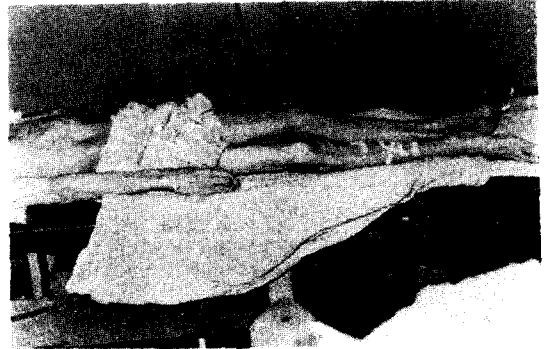


Fig. 1. Photograph shows emaciated state and depression of thoracic cage.



Fig. 2. The tumor mass occupied right upper gingiva.

가 관찰되었다.

방사선사진소견: 두개골사진에서 전반적인 다발성의 punched out한 골파괴상이 관독되며, 경추부 위에서도 radiolucency가 현저히 증가되어 있다. (Figure 3, 4).

골반사진에서는 대퇴골간에 심한 골파괴와 위골절 내지는 Looser's Zone의 암영대 및 피질골판의 비박상을 관찰할 수 있으며 (Figure 5), 흉부사진에서도 다발성의 늑골 골절(←)과 척추의 심한 함몰 및 골파괴상이 관독된다. (Figure 6)

한편 구내표준촬영사진에서도 종물이 있는 상악우측구치부 뿐만 아니라 전악에 걸쳐 치조백선이 소실되어 있으며, 골소주가 전반적으로 소실되거나 감소되어 radiolucency가 증가된 소견이 관찰되며, 상악동벽 및 비강벽은 매우 비박되어 있으며 양측 하악관벽이 소실되어 정상적인 하악관의 주행이 관독

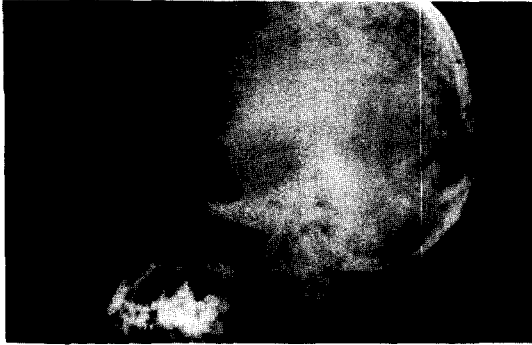


Fig. 3. The skull lateral, A-P views show punched out radiolucencies of entire skull.



Fig. 4. The cervical spine view shows increased radiolucency on the cervical bones.

되지 않는다. 또한 치조백선의 소실로 치근이 가늘고 길게 보이나, 치아의 형태이상이나 치근흡수상은 관찰되지 않아 본 질환이 치아형성기에 발생하지 않았음을 암시해 준다.(Figure 7)

골스캔소견 : 두정골과 대퇴부에 동위 원소의 집적이 증가된 상이 관찰되나, 다른 부위에서는 정상



Fig. 5. The anteroposterior view of chest reveals multiple fracture of ribs.

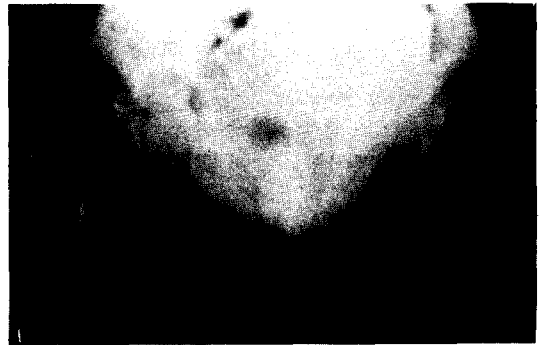


Fig. 6. The anteroposterior view of pelvis reveals bone destruction of femoral heads and Looser's zone on the both femoral shaft.

적인 골스캔상을 보인다.(Figure 8)

실험실소견 : 혈액생화학검사상 alkaline phosphatase 73.7K.A.unit, 인 1.5mg/dl, 칼슘 4.6mEq/l, 혈장 PTH 288pg/ml 였으며, 24시간 요중 칼슘은 88.4mg, 인 494mg 이었다.

생검소견 : 장골에서 시행한 생검에서는 석회화되지 못한 유골봉합(osteoid seam)이 풍부하게 관찰된다.(Figure 9) 구강내 종물은 직경 3cm×2cm×3cm 크기로 생검시 섬유아 세포의 증식과, 다핵의 거대세포, 조골대를 가진 미석회화된 유골조직이 관찰되며 백혈구 혈장세포들이 침윤되어 있는 소견등으로 거대세포육아종으로 진단되었다.(Figure 10)

중양제거술 후 임상경과 : 술후 2일경과시, 혈청 인은 3.0mg/dl으로 상승하였으며 술후 5일경과시 혈청 인은 3.8mg/dl, 칼슘은 4.0mEq/l, 혈장 PTH는 393pg/ml로 증가하였다.(Figure 11)

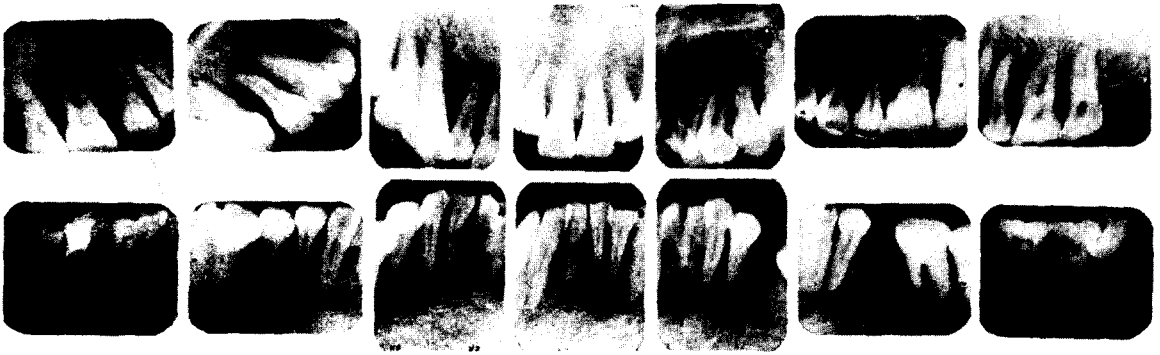


Fig. 7. Full mouth periapical radiographs show multiple bone destruction and complete loss of alveolar lamina dura.

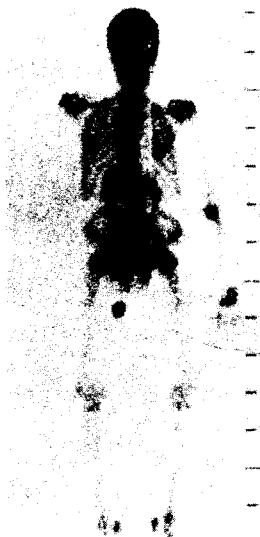


Fig. 8. The bone scan shows increased accumulation of radionuclide on the both parietal bone and femoral shaft but normal radioactivity on other bones.

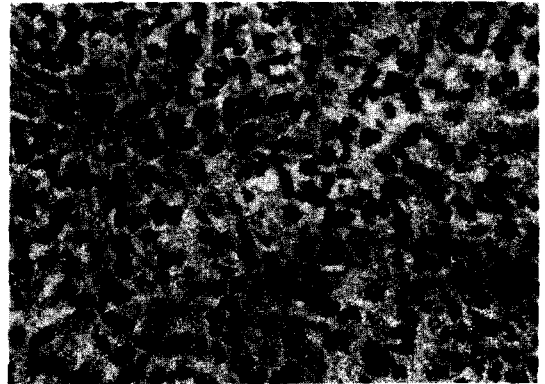


Fig. 10. Photograph of gingival tumor demonstrating giant cells in the lesion.

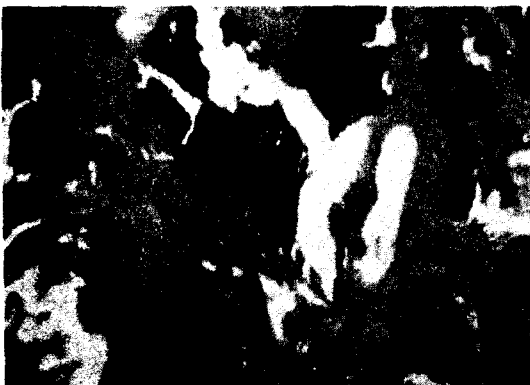


Fig. 9. Polarizing microscopic findings of iliac crest shows lamellated structures of increased osteoid seam.

술후 1주경과시, 환자는 전신동통이 있으며 수술 2주후에는 동통이 소실되었다.

술후 6주경과시, 환자는 혼자 침상에 앉을 수 있게 되고 혈청인은 4.1mg/dl, 칼슘 4.5mEq/l, Alkaline phosphase 43 K.A.unit로 유지되어 퇴원하였는데, 술후 1달경과시 구내표준촬영사진에서는 종물이 있던 상악우측구치부뿐만 아니라 전악에 걸쳐 소실되었던 치조백선이 재생되고 있는 소견이 판독되었으며, 골소주도 재생되고 있는 상이 판독된다. (Figure 12)

퇴원 3개월후에 환자의 혈청인은 4.1mg/dl, 혈청 칼슘은 4.5mEq/l, Alkaline phosphase 57.1K.A.unit로 crutch에 의지하여 스스로 걸을 수 있었다. 당시 구내표준촬영사진에서 치조백선과 골소주가 거의 정상적으로 재생되고 있는 소견이 판독된다. (Figure 13)

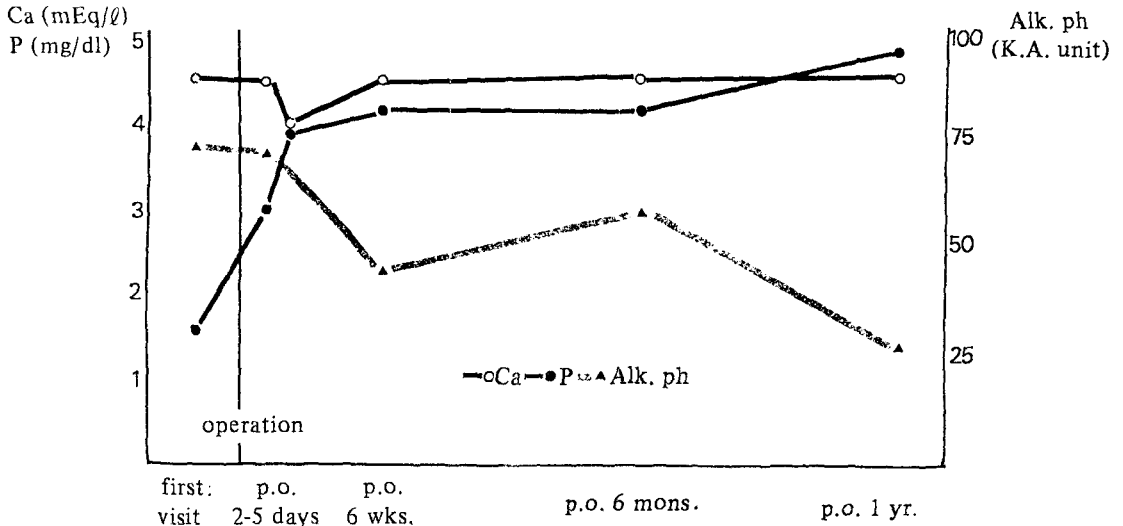


Fig. 11. Clinical course of the patient after removal of the tumor.



Fig. 12. Periapical radiographs at 1½ months after tumor resection. Note the newly formed bony trabeculae and alveolar lamina dura.



Fig. 13. Periapical radiographs at 6 months after tumor resection, reveal completely regenerated bony trabeculae and alveolar lamina dura.

III. 총괄 및 고안

성장중인 골조직에 발생하는 rickets와 달리, 골연화증은 골성장이 끝난 성인의 골조직에 석회화가 결핍되어 발병되는 대사성 질환^{2,3,4,14)}으로, 병리조직학적으로 성숙한 피질골과 해면질골이 불완전하게 석회화되었을 때를 의미한다.^{3,14)}

골연화증의 병인은 홀몬적 인자와 전해질적 인자로 대별하기도 하지만¹⁴⁾, 일반적으로 비타민 D결핍, 비타민 D 대사장애, 만성신부전증, 산성증, 항경련제의 장기투여 등에 의해 발생된다고 보고되고 있다.^{2,3,14)} 매우 드문 경우로서 골종양이나 연조직종양과 같은 결체조직종양에 의해서 골연화증이 병발하기도 하여^{7,12,17,20)}, McCance¹⁴⁾ (1947)가 15세 소녀의 우측 대퇴부에서 발생한 "degenerative osteoid tissue"와 함께 골연화증이 발병한 증례를 보고한 이래 Prader 등¹⁹⁾ (1959), Yoshikawa (1964)²²⁾, Castleman (1965)⁶⁾, Salassa 등 (1970)²⁰⁾, Evans와 azzopard (1972)¹⁰⁾, Olfesky 등 (1972)¹⁶⁾, Pollak 등 (1974)¹⁸⁾, Wilhoite (1975)²¹⁾, Linovitz 등 (1975)¹⁰⁾, Drezner와 Feinglos (1977)⁹⁾, Daniel과 Weisenfeld (1979)⁷⁾, Nitzan 등 (1981)¹⁵⁾의 보고가 있다.

본 증례에서는 거대세포육아종과 관련되어 골연화증이 발생하였으나 현재까지 보고된 바에 의하면, hemangiopericytoma가 가장 많으며¹⁴⁾ 골종양으로 nonossifying fibroma, 거대세포육아종, 골아세포

중, 섬유성골이형성증등과 같은 양성종양이 대부분이며^{7,12,17,20)} Lyles (1980)¹³⁾은 악성종양과 관련되어 전립선암중에 의하여 유발된 골연화증을 보고하기도 하였다.

종양에 의한 골연화증의 발병기전에 관하여 Liddle등(1969)¹¹⁾, Pollack (1973)¹⁸⁾은 골연화증을 유발시킨 종양이 내분비기능과 관련되지 않은 조직으로부터 유래되더라도, 이 종양들은 Peptide hormone과 유사한 물질을 생산하여 신장에서의 인이나 칼슘의 재흡수를 방해하거나, 비타민D대사과정에 간접적으로 영향을 주기 때문이라고 가정하였으며, Aschingberg등(1977)⁴⁾은 종양 추출물을 주사하여 요중의 인의 배설이 증가됨을 규명함으로써 종양으로부터 인의 재흡수를 방해하는 물질이 유리되고 있음을 시사하였다. Drezner와 feinglos(1977)⁹⁾은 1 α , 25-cholecalciferol이 종양과 연관된 골연화증에서 감소하는 것은 종양으로부터 1 α -hydroxylation 과정을 방해하는 물질이 생산되기 때문이라고 보고하였으나, tumor induced osteomalacia의 발생기전에 관하여는 확실히 밝혀진 바는 없으며 계속적인 연구가 진행되어야 할 것으로 사료된다.

임상적으로 골연화증을 가진 환자는 골과 관절부위에 동통과 함께 근무력증이 나타난다. 또한 적은 외력에도 쉽게 골절이 발생하여 흉곽에는 늑골골절로 인한 심한 변형을 보인다.^{2,15)} 추체부위에도 파괴가 일어나 신장의 감소를 보이기도 하여, 심한 경우에는 저칼슘혈증에 의한 후두 강직과 경련을 동반한 강축증이 발생하기도 한다.^{2,17)}

방사선사진에서는 골연화증이 발생하면 골소주가 전반적으로 소실되면서 골의 치밀도가 감소하여 radiolucency가 증가되고 다양한 정도의 피질골의 비박이 관찰된다. 골연화증을 암시하는 특징적인 방사선학적 소견으로 위골절내지는, Looser's zone의 암영대가 골표면에 대하여 수직적으로 나타나는데, 흔히 대퇴골간, 좌골, 견갑골등에서 관찰된다.^{2,4,17)}

Isselbacher등(1980)²⁾에 의하면 위골절은 대동맥이 통과하는 부위에 흔히 나타나며, 이는 혈관의 맥동에 의한 기계적 자극과 관련된다고 하였으며, 동맥조영술을 통하여 대동맥이 지나가는 부위와 거의 일치하였다고 보고하였다. Pitt(1981)¹⁴⁾는 위골절은 골대사가 활발한 부위에서 나타나며 병리조직학적으로는 치유과정중인 유골조직으로 구성된다고 보

고하였다. 또한 위골절은 대개 대칭적으로 나타나며, 그 변연부위에 과골성 변화가 일어나 경계를 명확히 해 주기도 한다.^{2,17)} 그러나 이 과골성 변화가 일어나는 이유는 밝혀지지 않은 상태이다.

장골, 척추, 좌골, 두개골에는 변형을 야기하여, 특히 Weight bearing bone에서 현저히 나타나서 장골의 만곡이나 척추의 측만(scoliosis)이 발생된다. 악골에서는 전반적으로 radiolucency가 증가되며, 치아가 있는 부위에서는 치조백선이 비박되거나 소실되는 소견이 관독되나 치아의 형태이상은 나타나지 않는다.⁴⁾

본 증례에서도 대퇴골간에서 위골절의 소견과 악골부위에서 전반적으로 radiolucency증가 및 치조백선의 소실을 포함한 일반적인 골연화증의 방사선학적 소견이 관독되었으며, 술후 구내표준촬영사진상에서는 소실되었던 골소주가 재생되어 점차 증가되었던 radiolucency가 감소하였고, 치조백선도 함께 정상적으로 재생되는 소견이 관독되어 구강내에 있던 종물과 골연화증이 매우 밀접하게 연관되어 있음을 암시하여 준다.

폴스켄은 Daniel(1979)⁷⁾이 혈관종과 관련된 골연화증의 예에서만 시행한 바가 있으며, 본 증례에서는 대퇴골간과 두정골 부위에서만 동위원소의 집적이 증가되었을 뿐 다른 부위에서는 정상적인 폴스켄 소견을 보여 주었다. Harvert(1984)¹¹⁾에 의하면 골연화증 환자에서는 전반적으로 동위원소의 집적이 증가되며 특히 장골, 하악골, 두개골, 관절 등에서 현저하다고 하였으며, Fogelman등(1978)¹¹⁾은 골연화증환자에서 Tc-99m HEDP의 골섭취가 보다 증가한 것으로 보고한 바가 있다.

골연화증의 병리조직학적 소견으로, 불충분하게 석회화된 유골조직이 관찰되며 또한 이 유골조직이 여러층을 이뤄 유골봉합을 형성하기도 하는데, 이 유골봉합은 골대사작용이 활발한 상태에서 관찰될 수 있다.^{2,17)} 본 증례에서도 풍부한 유골봉합이 편광현미경하에서 관찰되며, 유골봉합의 크기를 정확히 알 수 있다.

골연화증에서는 혈청칼슘이 정상이거나 약간 저하되며, 혈청인은 감소하고 alkaline phosphatase는 증가되는 소견을 보인다.^{2,4,17)} 본 증례에서도 술전이나 술후 칼슘의 혈청치는 정상이었으며 정상보다 낮았던 혈청인은 술후에 점차 상승하여 정상화되었으

며 alkaline phosphatase도 점차 감소하는 경향을 보였으나 수개월간 정상보다 높게 지속되어 있었다.

이상과 같이 구강내 종물을 제거한 후에 임상증상과 방사선사진소견, 실험실 소견에서 현저히 호전되는 소견을 얻었으며 임상적인 검사에서도 재발의 소견을 얻을 수 없었으므로, 이런 점들을 미루어 구강내 종양으로 인한 골연화증이 발생한 것으로 추정 가능하였다.

IV. 결 론

저자들은 상악우측구치부의 협측치은에 발생한 거대세포육아종과 함께 발생한 골연화증 환자에서, 구강내 종양을 제거한 후 임상적, 방사선학적 및 실험실소견등에서 현저히 호전을 보여 Tumor induced osteomalacia로 사료되는 증례를 관찰하여 다음과 같은 결론을 얻었다.

1. 종물을 제거한 후 수주일내에 골연화증의 임상 증상이 현저히 호전되어 전신적 동통이나 악관절 개구장애가 소실되었으며 혼자 일어설 수 있었다.

2. 술후 방사선사진에서 소실되거나 비박되었던 치조백선은 재생되었으며 골소주가 재생되었던 골의 치밀도가 증가하는 소견을 보였다.

3. 술후 계속적인 검사에서 골연화증의 재발은 없었고 실험실소견에서도 점차 정상화되고 있는 소견을 얻었다.

REFERENCES

1. Harvert, J. and Antonio Fernando Goncalves Da Rocha: Textbook of nuclear medicine. Vol. II. clinical applications. 2nd ed., Philadelphia, Lea & Febiger, p. 186, 1984.
2. Isselbacher, K.J., Adams, R.D. Braunwald, E., Petersdorf, R.G. and Wilson, J.D.: Harrison's principles of internal medicine, 9th ed., Tokyo, McGraw-Hill Inc., pp. 1854-1860, 1980.
3. Shafer, W.G., Hine, M.K. and Levy, B.M.: A Textbook of oral pathology. 4th ed., Philadelphia, W.B. Saunders Co., p. 642, 1983.
4. Wood, N.K. and Goaz, P.W.: Differential diagnosis of oral lesions. 3rd ed., St. Louis, The C.V. Mosby Co., pp. 495-496, 1985.
5. Aschingberg, L.C., Solomon, L.M., Zeis, P.M., Justice, P. and Rosenthal, I.M.: Vitamin D resistant rickets associated with epidermal nevus syndrome: Demonstration of phosphaturic substance in dermal lesions. J. Pediatr., 91:56-60, 1977.
6. Castleman, B. and McNeely, B.U.: Case records of the Massachusetts General Hospital. N. Engl. J. Med., 283:494-504, 1965.
7. Daniels, R.A. and Weisenfeld, I.: Tumors phosphaturic osteomalacia: Report of a case associated with multiple hemangiomas of bone. Am. J. Med., 67:155-159, 1979.
8. Dent, C.E. and Friedman, M.: Hypophosphataemic osteomalacia with complete recovery. Brit. Med. J., 1:1676-1679, 1964.
9. Drezner, M.K., Feinglos, M.N.: Osteomalacia due to $1\alpha, 25$ -dihydroxycholecalciferol deficiency: Association with a giant cell tumor of bone. J. Clin. Invest., 60:1046-1053, 1977.
10. Evans, D.J. and Azzopardi, J.G.: Distinctive tumours of bone and soft tissue causing acquired vitamin D-resistant osteomalacia. Lancet, 12:353-354, 1972.
11. Fogelman, I., Bessent, R.G., Turner, J.G., et al: The use of whole-body retention of Tc-99m diphosphonate in the diagnosis of metabolic disease. J. Nucl. Med., 19: 270, 1978.
12. Linovitz, R.J., Resnick, D., Keissling, P., Kondon, J.J., Sehler, B., Nejdil, R. J., Rowe, J.H. and Deftos, L.J.: Tumor-induced osteomalacia and rickets: A surgically curable syndrome. J. Bone Joint Surg.,

- 58-A: 419-423, 1976.
13. Lyles, K.W., Berry, W.R., Haussler, M., et al.: Hypophosphatemic osteomalacia: Association with prostatic carcinoma. *Ann. Intern. Med.*, 93:275-278, 1980.
 14. McCance, R.A.: Osteomalacia with Looser's nodes (Milkman's syndrome) due to a raised resistance to vitamin D acquired about the age of 15 years, *Quart. J. Med.*, 16:33-50, 1947.
 15. Nitzan, D.W., Mamary, Y. and Azaz, B.: Mandibular tumor-induced muscular weakness and osteomalacia. *Oral Surg.*, 52: 253-256, 1981.
 16. Olfesky, J., Kempson, R., Jones, H. and Reaven, G.: "Tertiary" hyperparathyroidism and apparent "cure" of vitamin D-resistant rickets after removal of an ossifying mesenchymal tumor of pharynx. *N. Engl. J. Med.*, 286:65-70, 1970.
 17. Pitt, M.J.: Rachitic and osteomalacic syndrome. *Radiol. Clin. North Am.*, 19:581-599, 1981.
 18. Pollack, J. Schiller, A.L. and Crawford, J.D.: Rickets and myopathy cured by removal of a nonossifying fibroma of bone. *Pediatrics*, 52:364-371, 1973.
 19. Prader, A., Illing, R., Ehlinger, R. and Stalder, G.: Rachitic ungelge knochen tumors. *Heiv. Paediatr. Acta.*, 14:554, 1959. (cited from 13)
 20. Salassa, R.M., Jowsey, J. and Arnaud, C.D.: Hypophosphatemic osteomalacia associated with "nonendocrine" tumors. *N. Engl. J. Med.*, 283:65-70, 1970.
 21. Wilhoite, D.R.: Acquired rickets and solitary bone tumor: the question of a causal relationship. *Clin. Orthop. Relat. Res.*, 100: 210-211, 1975.
 22. Yoshikawa, S., Kawabata, M., Hatsuyama, Y., Hoskawa, O. and Fujita, T.: A typical vitamin D resistant osteomalacia: report of a case. *J. Bone Joint Surg.*, 46A: 998-1007, 1964.