

# mTOR inhibitor와 beta-blocker 병합요법으로 성공적으로 치료된 Gorham-Stout 질환

울산대학교 의과대학 서울아산병원 어린이병원 소아청소년과<sup>1</sup>, 의학유전학센터<sup>2</sup>

류경국<sup>1</sup> · 서고훈<sup>1</sup> · 김윤명<sup>1</sup> · 최진호<sup>1</sup> · 유한욱<sup>1,2</sup> · 이범희<sup>1,2</sup>

## A Case of Gorham-Stout Disease with Life-threatening Chylothorax Successfully Treated with the Combined Therapy of mTOR Inhibitor and Beta-blocker

Kyungguk Ryu<sup>1</sup>, Go Hun Seo<sup>1</sup>, Yoon-Myung Kim<sup>1</sup>, Jin-Ho Choi<sup>1</sup>  
Han-Wook Yoo<sup>1,2</sup>, Beom Hee Lee<sup>1,2</sup>

Department of Pediatrics<sup>1</sup> and Medical Genetics Center<sup>2</sup>,  
Asan Medical Center Children's Hospital,  
University of Ulsan College of Medicine, Seoul, South Korea

Gorham-Stout disease is a rare disorder characterized by lymphovascular proliferation and destruction of osseous matrix. The etiology of this condition remains poorly understood. Chylothorax as a consequence of lymphatic leakage in thoracic cage may cause a severe life-threatening complication, accompanying respiratory difficulty. Currently, there is no standard management for this extremely rare condition. Here we describe a patient affected by Gorham-Stout disease successfully managed by the combined treatment of mTOR inhibitor and beta-blocker. A previously healthy 11-year-old female developed dyspnea and chest pain with a massive pleural effusion. The ligation of right thoracic duct and bilateral pleurodesis temporarily decreased her pleural effusion, which was aggravated repetitively and required frequent admission and tube thoracotomies. Along with bilateral pleural adhesiolysis with thoracotomy, the combined treatment of oral beta-blocker and mTOR inhibitor was commenced. After 1 month of oral medication, her pleural effusion was not increased and she was free of respiratory difficulty on room air without chest tubes. Over eleven months of treatment, no serious adverse reaction was noted and her condition has been stable with no further admission required.

**Key words:** Gorham-Stout disease, Chylothorax, beta-Blockers, mTOR Serine-Threonine kinases, Thoracotomy

### 서 론

Gorham-Stout disease (GSD)는 골용해와 함께 혈관 및 림프조직의 비정상적인 증식으로 골조직 파괴

가 유발되는 매우 드문 질환이다<sup>1)</sup>. 1954년 최초로 Gorham 등에 의해 보고되었다<sup>2)</sup>. Hardegger 등<sup>3)</sup>의 특발성뼈용해증후군(Syndrome of idiopathic osteolysis) 분류 중 Type 4에 해당되며, 아직까지 타 질환과의 연관성에 대해 명확히 밝혀진 것은 없다. GSD를 진단하기 위해서는 다른 골용해성 질환(감염, 종양, 염증성 질환 등)과의 감별이 중요한데, 대부분 유사한 임상증상을 공유하므로 진단이 쉽지 않다<sup>1)</sup>. 임상적으로

책임저자: 이범희, 서울시 송파구 올림픽로 43길 88  
울산대학교 의과대학 서울아산병원 소아청소년과  
Tel: 02) 3010-5950, Fax: 02) 473-3725  
E-mail: bhlee@amc.seoul.kr

GSD가 의심될 경우, 단순방사선검사, 뼈스캔, 전산화 단층촬영법(CT), 자기공명영상(MRI) 등으로 병변을 확인하고, 조직검사를 통해 확진한다. Heffez 등은 GSD 진단을 위한 8가지 조직학적 기준(혈관중성 조직의 존재; 비정상형 세포의 부재; 과골성 반응이 없거나 최소이며 비정상조직석회화의 부재; 진행성 뼈흡수 증가; 비성장, 비골양성 병변; 내장조직 침범의 부재; 방사선검사 상 골용해 양성; 유전성, 대사성, 종양성, 면역성, 감염성 원인의 모든 배제)을 제시했다<sup>4)</sup>.

그 동안 다양한 증례보고와 연구들이 진행되었으나, 아직까지 GSD의 정확한 병인 및 기전은 밝혀지지 않았다. 악성종양이나 신경병증, 감염과의 연관성은 불명확하며, 골조직이 있는 신체 어디에서든 기형적 혈관-림프관 증식이 발생할 수 있다<sup>1)</sup>. GSD 중 약 20%에서 유미홍을 동반하는데<sup>5)</sup>, 림프관 형성이상이나 가슴 림프관 손상에 의해 이차적으로 발생한다. 급격한 호흡부전으로 이어질 수 있어 불량한 예후인자로 알려져 있지만<sup>6)</sup>, 질환 자체의 희귀성 때문에 현재까지 확립된 표준치료법은 없다<sup>1)</sup>.

본 저자들은 유미홍을 동반한 생명을 위협하는 GSD 환자에서, 적극적인 외과적 중재술 후 mammalian Target Of Rapamycin (mTOR) inhibitor 및 beta-blocker 복합요법으로 치료에 성공하여 이를 보고하고자 한다.

## 증례

환자는 이전 특이 병력 없는 만 11세 여자로서 우측 가슴통증 및 호흡곤란을 주소로 내원했다. 가족력 상 돌연사 및 선천성 대사 질환 병력은 없었으며, 3살 위의 언니와 1살 아래의 남동생 모두 특이병력 없이 정상 발달 중이었다. 초기 혈액검사 상, 백혈구 수  $6,900/\text{mm}^3$  (참고치,  $4,000-10,000/\text{mm}^3$ ); 호중구 분획 74.0% (참고치, 50-75%); C반응성 단백질 0.64 mg/dL (참고치, 0.6 mg/dL 미만)으로 감염성 및 염증성 원인 가능성은 낮았다. 흉부 방사선 검사 상 좌측으로의 중격동 편위 및 우측 흉막삼출이 확인되어 흉관 삽관 시행하였고, 다량의 흉수 배액 이후 호흡곤란은 호전되었다. 흉수는 특징적으로 우유빛을 띠었다. 흉수 성분 분석

상 백혈구 수  $3,100/\mu\text{L}$ ; 림프구 분획 82%로 림프구 우세를 보였으며, 중성지방 427 mg/dL (참고치, 110 mg/dL 미만); 지질단백질 전기영동검사 상 유미미립띠 양성(참고치, 음성); 흉수 배양검사 음성으로, 유미홍을 진단할 수 있었다. 흉부 CT 검사에서 우측 견갑골 및 쇄골, 흉추 가시돌기 부위에 반상 형태의 골용해성 병변(Fig. 1) 확인되어, 해당 부위에서 절제생검을 시행했다. 조직검사 상 비정상적 혈관중식 및 섬유화가 확인되어 GSD로 진단했다. Tc-99m 뼈스캔을 함께 시행하였으며, 우측 상완골두의 섭취율 증가(Fig. 2) 이외에 다른 이상소견은 관찰되지 않았다. 약 1개월의 기간 동안 금식 및 somatostatin 약물치료를 지속했으나 증상 호전되지 않아, 우측 가슴림프관 결찰술 및 흉막 유착술을 시행했다. 수술 후 저장쇄중성지방식 유지하며 유미홍 호전되어 퇴원하고, 이후로도 3-4개월 간격으로 유미홍 2차례 재발되어 흉관 삽관 및 입원치료를 반복했다.

치료시작 만 1년째, 양측 유미홍 및 심한 호흡곤란이 재발되었다. 세 번째 재입원하여 흉관 삽관 및 금식 치료를 시작하였고, 난치성 유미홍을 동반한 GSD로 소아유전대사 분과에 자문 의뢰되었다. 입원 34일째, 혈관 및 림프관 신생성을 억제하는 것으로 알려진 beta-blocker 치료를 시작했다. 경구 beta-blocker 중 하나



Fig. 1. The initial coronal computed tomography (CT) image in bone windows. Bilateral pleural effusions are noted with osteolytic lesions (white solid arrows) in the right 1st-3rd ribs.

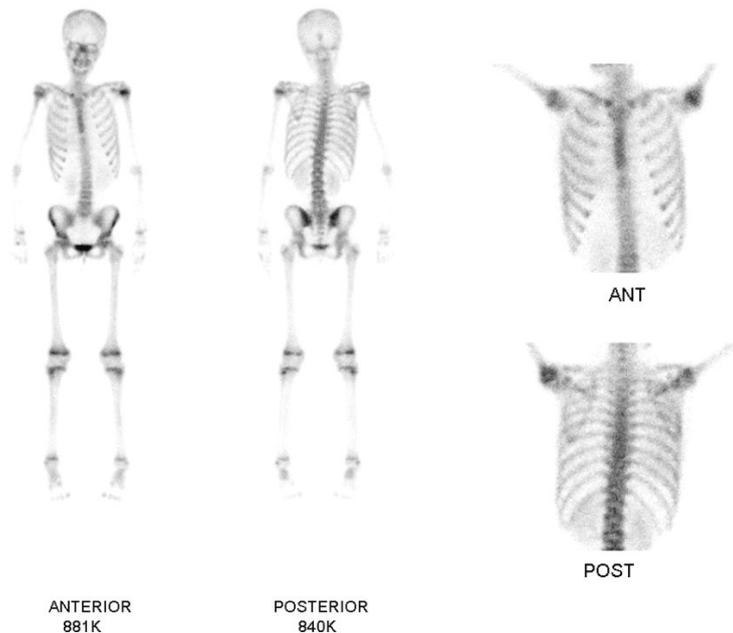
인 propranolol을 0.25 mg/kg 용량으로 하루 2회로 투약 시작했고, 혈압, 혈당, 심박수 등을 감시하며 5일 간격으로 0.25 mg/kg씩 증량하여 최종 1 mg/kg 용량으로 하루 2회 투약을 지속했다.

양측 흉관의 기능저하가 반복되어 흉관 교정술 시행하며 경과 관찰하던 중, 입원 50일째 유미흉이 급격히 증가하면서 심한 호흡부전으로 증상 악화되었다. 흉부 CT 검사 상 흉막비후와 함께 막성 구조물로 구역화된 여러 개의 흉막삼출액 소방들이 확인되었다. 흉막유착술 등 추가적인 수술적 치료 고려했으나, 심한 유착으로 수술적 접근 어려워 보류되었다. 사이막으로 구역화된 유미흉은 흉관 재삽입을 통해서도 원활한 배액이 불가능했다. 입원 60일째, 산소주머니 호흡마스크로 산소 10 L/min 투여에도 불구하고, 빈호흡, 흉부함몰, 저산소증 지속되고 정맥혈가스분석에서 고탄산혈증 확인되어 소아중환자실로 전동하였다.

심한 호흡부전으로 기관삽관 및 인공호흡기 연결, 안정제 투약을 시작하였고, 보존적 치료에도 불구하고 호

흡부전 해결되지 않아, 소아흉부외과 자문으로 양측 흉막유착제거 및 폐쇄흉강삽관술을 시행하였다(Fig. 3B). 수술 후 흉막삼출액이 제거되면서 저산소증 및 고탄산혈증은 호전되었고, 수술 다음날 발관 및 고유량비삽입관을 적용하면서 호흡 지표도 안정적으로 유지되었다. 수술 당일부터 하루 2 L 이상 흉관 배액 지속되던 중, 수술 이틀째 저혈량에 의한 저혈압 및 빈맥이 발생하였다. 혈량 증량을 위해 적극적인 정맥 내 수액치료를 진행하였으나, 수액에 의해 흉막삼출이 다시 증가하면서 호흡부전을 다시 유발하는 악순환이 발생했다. 알부민 및 혈액제제로 변경하여 혈량보충요법을 유지하였으나, 흉수의 증가를 막을 수 없었다.

흉강 림프액 생성을 억제하기 위해, 수술과 함께 경구 mTOR inhibitor인 sirolimus 투약을 시작했다. Cramer 등<sup>7)</sup> 증례보고에 따라, sirolimus를 1 mg 용량으로 하루 1회 투약 시작하였고, 혈중 약물농도 9-12 mg/mL를 목표로 3일 간격으로 1 mg/일 씩 증량했다. 수술 6일째, 영상의학과 자문으로 림프관조영술을 시도



**Fig. 2.** The initial bone scan (Tc-99m) image. Multiple decreased uptakes are noted in right humeral head, which is consistent with Gorham-Stout disease. No other abnormally increased or decreased uptake are observed in contrast to the abnormal findings of right scapula, right clavicle and thoracic vertebrae on computed tomography (CT).

했다. 우측 2번째 늑골 용해 부위로 조영제를 주입하였고, 림프액 통로 구조물이 확인되어, 리피오돌 혼합물을 주입하는 색전술을 시행하였다. 이후 흉관 배액량이 하루 500 cc 미만으로 감소하고 생체활력징후 및 호흡도 안정되어, 입원 73일째(수술 11일째) 산소 보조치료 없이 일반 병동으로 전동되었다. 순차적으로 흉관을 제거하여, 입원 95일째(수술 33일째) 모든 흉관이 제거되었다. 이후 흉막삼출액의 증가 없이 안정적인 상태 지속되어, 입원 99일째(수술 34일째) 두 가지 경구약(sirrolimus 및 propranolol) 복용을 유지하며 퇴원했다.

현재 정기적인 외래진료를 통해 경과관찰 중으로, 경구약 propranolol (2 mg/kg, 하루 2회) 및 sirrolimus (혈중 약물농도 9-12 mg/mL 목표)를 11개월째 지속적으로 투약하고 있다. 흉부 방사선 검사 상 소량의 양측 흉막삼출액(Fig. 3C)이 관찰되나 특별한 호흡증상은 없으며, 약물 부작용 및 추가적인 입원치료 없이 정상적인 일상생활을 유지하고 있다.

## 고 찰

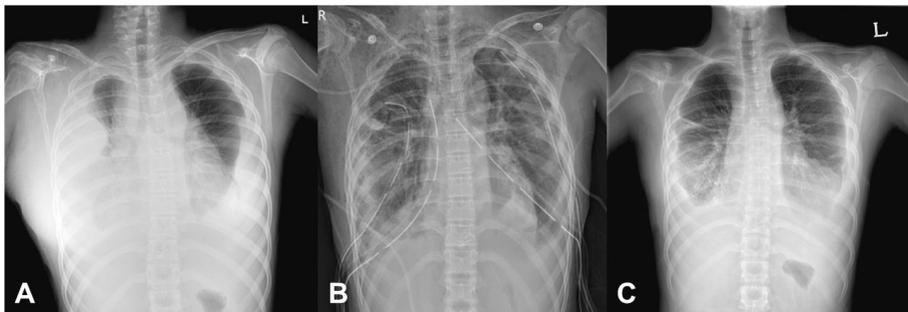
본 증례는 유미흉을 동반한 생명을 위협하는 GSD 환자에서 적극적인 외과적 중재술 후 mTOR inhibitor 및 beta-blocker 병합요법을 적용하여 치료에 성공한 보고이다.

GSD는 골용해와 동시에 혈관 및 림프조직이 비정상적으로 증식하면서 결과적으로 골조직 파괴가 유발되

는 질환이다. 조직학적으로 다량의 골손실과 함께 신생 성혈관 조직의 증식이 동반되는데, 초기에는 혈관과다의 섬유상 결체조직과 혈관중성 조직이 증식하고 후기에는 골조직의 섬유조직화가 발생한다<sup>1)</sup>.

현재까지 다양한 증례 보고와 연구들이 진행되었으나 아직까지 GSD의 정확한 병인 및 기전은 밝혀지지 않았다. 악성종양이나 신경병증, 감염과의 연관성은 불명확하며, 골조직이 있는 신체 어디에서든 기형적 혈관-림프관 증식이 발생할 수 있다. 질환의 가족력이나 성별 간의 발생률 차이는 없으며, 소아에서부터 성인까지 연령 구별 없이 발병하는 것으로 알려져 있다<sup>1)</sup>. Dickson 등<sup>8)</sup>은 GSD 환자의 골용해 병변에서 세포화학적 분석을 시도했다. 단핵식세포, 다핵골세포, 혈관내피조직에서 산성인산분해효소의 활성화 정도가 증가된 것을 발견했는데, 증가된 산성인산분해효소가 골흡수-골생성의 균형을 깨뜨려 골용해를 촉진시킬 가능성이 있다고 보고했다<sup>8)</sup>. Hirayama 등의 연구에서는, GSD 환자의 과골세포 전구물질들이 특정 체액성 인자에 대해 정상보다 민감하게 반응하는 것으로 밝혀졌다. 전구물질들의 항진된 반응으로 과골세포의 생성의 촉진되어 결과적으로 골흡수가 증가되는 기전을 제안했다<sup>9)</sup>. 최근, PTEN 유전자 돌연변이를 동반한 과오종증후군(Hamman tumor syndrome)과 GSD와의 연관성에 대한 증례보고가 있지만 추가적인 연구가 필요한 실정이다<sup>10)</sup>.

GSD 중 약 20%에서 유미흉이 동반된다<sup>5)</sup>. 림프관 형성이상이나 가슴림프관 손상에 의해 이차적으로 발



**Fig. 3.** (A) The initial chest radiograph with a large amount of both pleural effusions. (B) The chest radiograph after the bilateral pleural adhesiolysis and tube thoracostomy. (C) The follow-up chest radiograph in the outpatient clinic at 10 months after operation and mTOR inhibitor and beta-blocker administration.

생하는데, 급격한 호흡부전으로 이어질 수 있어 불량한 예후인자로 알려져 있다<sup>6)</sup>. 질환 자체의 희귀성 때문에 현재까지 확립된 표준치료법은 없다<sup>1)</sup>. 원칙적으로, 병발부위를 수술적으로 제거하는 것이 좋은 예후를 가지는 것으로 알려져 있으나, 유미홍 등을 동반하는 흉곽 침범의 경우 수술적 치료가 제한적이다<sup>11)</sup>. 전통적으로 bisphosphonate 등의 항과골성(anti-osteoclastic) 약물, interferon- $\alpha$ 2b, bleomycin 등이 사용되어 왔으나, 최근 GSD에 관여하는 신호전달물질 및 경로 등이 밝혀지기 시작하면서 새로운 약물치료가 시도되고 있다. Propranolol 등의 beta-blocker는 vascular endothelial growth factor (VEGF) 및 basic fibroblast growth factor 같은 혈관생성인자를 하향조절하고, ERK/MAPK (extracellular signal-related kinases, mitogen activated protein kinases) 연쇄반응을 차단하여, 결과적으로 혈관신생성을 억제하는 효과를 가진다<sup>12)</sup>. mTOR inhibitor인 sirolimus는 VEGF로 인해 활성화된 mTOR 신호전달경로를 차단함으로써, 림프관신생성 및 혈관신생성, 세포증식 등을 억제할 수 있다<sup>7)</sup>. 이들 약물은 기존의 치료약제들에 비해 상대적으로 유효효과가 적으므로, 나이 어린 소아나 전신상태가 나쁜 환자에게 활용도가 높은 장점이 있다. 하지만 신체 전반에 작용하는 생리학적 신호전달 통로를 조절하므로, 근골격계 이외의 부작용을 동반할 위험성이 있다.

Propranolol은 최근 들어 infantile hemangioma 치료에 사용되면서 영아를 대상으로 한 부작용 연구가 활발히 이루어지고 있다. Schupp 등의 연구<sup>13)</sup>에 따르면, 저혈당, 저혈압, 서맥, 말단냉각증, 변비, 일시적인 천식 증상악화 등의 부작용이 발생하였으나 대부분 경미한 증상이었으며, 최소 6개월 이상의 약물치료가 불가능했던 비율은 전체의 약 3.6%에 불과했다. Graff 등의 연구<sup>14)</sup>에서도 유사한 부작용 등이 보고되었으나, 반복적인 천식 증상의 악화를 보인 단 1명(3.8%)을 제외하고는 안정적인 propranolol 투약이 가능했다. 해당 연구들이 상대적으로 약물 부작용에 취약한 1세 미만의 영아를 대상으로 시행되었다는 점, 본 증례와 유사한 용량의 propranolol (2-4 mg/kg/일)을 투약했다는 점, 최소 6개월 이상의 투약기간을 관찰했다는 점 등을 고려할 때, 정기적인 외래 감시가 유지되는 환경에서 GSD

환자를 대상으로 안전하게 propranolol 치료를 유지할 수 있을 것으로 생각된다. Sirolimus는 주로 고형angioma 이식환자의 면역억제 치료로 사용되고 있으며, 평생 면역억제제 투약이 필요한 이식환경의 특성 상 약물의 부작용 및 치료농도에 대한 많은 연구들이 이뤄지고 있다. Kahan 등의 연구<sup>15)</sup>에 따르면, 약물농도 15 ng/mL 이상에서 혈소판감소증, 백혈구감소증, 고지질혈증, 점막염, 전해질 이상 등의 부작용이 관찰되었으며, 혈중 약물농도 5 mg/mL 이상에서 mTOR 신호전달경로 차단효과가 나타나는 것으로 밝혀졌다. 따라서 본 증례에서 목표로 한 혈중 약물농도(9-12 mg/mL)는 안전한 치료농도로 볼 수 있다. 정기적인 혈액검사를 통한 혈중 약물농도 감시가 유지될 수 있다면, sirolimus 역시 GSD 치료로 안전하게 장기적 투약이 가능할 것으로 생각된다.

유미홍을 동반한 GSD가 성공적으로 치료된 환자에서, propranolol 혹은 sirolimus 등의 약물치료를 언제까지 지속해야 하는가는 매우 중요한 문제이다. 투약을 중단하고 증상 재발을 보고한 문헌은 찾을 수 없었으나, 약물 투약을 중단할 경우 증상이 악화될 가능성이 있다. GSD의 정확한 병인기전이 밝혀지지 않은 상황에서, 특정 기간의 약물치료 후 GSD의 재발 가능성 또는 질환의 활성도 등을 예측하기는 불가능하다. 다만, 모든 연령에서 뚜렷한 선행요인 없이 발생하는 GSD의 질환특성을 고려해 볼 때, GSD의 원인소질이 제거되지 않는다면 골용해 및 혈관/림프조직의 재증식은 언제든지 일어날 수 있을 것으로 생각된다. 따라서, 중대한 약물 부작용이 발생하지 않는 한, 재발의 위험성을 감수하고 약물 중단을 결정하기는 어려울 것이다.

본 증례에서는 경구 beta-blocker 투약한 이후로도 급격한 유미홍 악화가 재발되어 적극적인 외과적 치료가 필요했다. 격벽으로 분리된 흉막삼출액의 배액을 위해 흉막유착제거 및 폐쇄흉강삼관술을 시행하였고, 림프액 생성의 억제를 위해 림프관 색전술을 시행하였다. Tie 등은 유미홍을 동반한 GSD 증례 총 25건을 문헌 연구하였고, 즉각적이고 적극적인 외과적 중재술이 시행되었을 때 환자 생존율이 높았음을 보고했다<sup>5)</sup>. Tie 등의 연구 이후로도 유미홍을 동반한 GSD 여러 증례들이 보고되었는데<sup>6,7,11,12,16,17)</sup>, 저장쇄중성지방산 및

interferon- $\alpha$ 2b, bisphosphonate, beta-blocker, mTOR inhibitor 등 보존적 약물치료 및 방사선 치료 만으로는 유미홍의 재발이 흔했고, 대부분 가슴림프관 결찰술 또는 흉막절제술을 함께 시행한 후 안정적인 상태가 유지되었다<sup>11)</sup>. 본 증례에서도 경구 propranolol 및 sirolimus 투약과 더불어, 적극적인 중재술(흉막유착제거 및 폐쇄흉강삽관술, 림프관조영술 통한 색전술) 후 유미홍의 조절이 가능했다. 이러한 특성은 국내에서 보고된 유미홍을 동반한 GSD 다른 증례들에서도 동일하게 보고되었다<sup>18-20)</sup>.

## 요 약

Gorham-Stout disease (GSD)는 골용해와 함께 혈관 및 림프조직의 비정상적인 증식으로 골조직 파괴가 유발되는 매우 드문 질환이다. 아직까지 GSD의 정확한 병인 및 기전은 밝혀지지 않았다. 악성종양이나 신경병증, 감염과의 연관성은 불명확하며, 골조직이 있는 신체 어디에서든 기형적 혈관-림프관 증식이 발생할 수 있다. GSD 중 약 20%에서 유미홍을 동반하는데, 림프관 형성이상이나 가슴 림프관 손상에 의해 이차적으로 발생한다. 급격한 호흡부전으로 이어질 수 있어 불량한 예후인자로 알려져 있지만, 질환 자체의 희귀성 때문에 현재까지 확립된 표준치료법은 없다. 본 증례는 유미홍을 동반한 생명을 위협하는 GSD 환자에서 적극적인 외과적 중재술 후 mTOR inhibitor 및 beta-blocker 복합요법을 적용하여 치료에 성공한 보고이다. 환자는 가슴림프관 결찰술 및 흉막유착술을 시행 받았으나, 일시적 증상호전 이후로 유미홍 및 호흡곤란의 재악화 반복되었다. 양측 흉막유착제거 및 폐쇄흉강삽관술과 함께, beta-blocker와 mTOR inhibitor 경구투약을 시작했다. 약물투약 1개월 후 유미홍 재발 없이 호흡 안정적으로 유지되어 산소 보조치료 없이 퇴원하였다. 현재 11개월째 지속적으로 약물 투약 중으로, 약물 부작용 및 추가적인 입원치료 없이 정상적인 일상생활을 유지하고 있다. 추후 유미홍을 동반한 GSD 환자의 치료에서, 적극적인 외과적 중재술과 함께 경구 mTOR inhibitor 및 beta-blocker 복합요법을 고려해 볼 수 있겠다.

## 감사의 글

This study was supported in part by a grant from the National Research Foundation of Korea, funded by the Ministry of Education, Science and Technology (NRF-2015R1D1A1A01058192).

## 참고문헌

- 1) Patel DV. Gorham's disease or massive osteolysis. Clin Med Res 2005;3:65-74.
- 2) Gorham L, Wright A, Shultz H, Maxon F. Disappearing bones: a rare form of massive osteolysis: report of two cases, one with autopsy findings. Am J Med 1954;17:674-82.
- 3) Hardegger F, Simpson LA, Segmueller G. The syndrome of idiopathic osteolysis. classification, review, and case report. J Bone Jt Surg Br Vol 1985;67:88-93.
- 4) 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.
- 5) Tie ML, Poland GA, Rosenow EC, 3rd. Chylothorax in Gorham's syndrome. A common complication of a rare disease. Chest 1994;105:208-13.
- 6) Chavanis N, Chaffanjon P, Frey G, Vottero G, Brichon PY. Chylothorax complicating Gorham's disease. Ann Thorac Surg 2001;72:937-9.
- 7) Cramer SL, Wei S, Merrow AC, Pressey JG. Gorham-Stout disease successfully treated with sirolimus and zoledronic acid therapy. J Pediatr Hematol Oncol 2016;38:e129-e32.
- 8) Dickson G, Mollan RA, Carr K. Cytochemical localization of alkaline and acid phosphatase in human vanishing bone disease. Histochem Cell Biol 1987;87:569-72.
- 9) Hirayama T, Sabokbar A, Itonaga I, Watt-Smith S, Athanasou N. Cellular and humoral mechanisms of osteoclast formation and bone resorption in Gorham-Stout disease. J Pathol 2001;195:624-30.
- 10) Hopman SM, Van Rijn RR, Eng C, Bras J, Alders M, van der Horst CM, et al. PTEN hamartoma tumor syndrome and Gorham-Stout phenomenon. Am J Med Genet Part A 2012;158a:1719-23.
- 11) Kuriyama DK, McElligott SC, Glaser DW, Thompson KS. Treatment of Gorham-Stout disease with zoledronic acid and interferon-alpha: a case report and

- literature review. *J Pediatr Hematol Oncol* 2010;32:579-84.
- 12) Nir V, Guralnik L, Livnat G, Bar-Yoseph R, Hakim F, Ilivitzki A, et al. Propranolol as a treatment option in Gorham-Stout syndrome: a case report. *Pediatr Pulmonol* 2014;49:417-9.
  - 13) Schupp CJ, Kleber JB, Gunther P, Holland-Cunz S. Propranolol therapy in 55 infants with infantile hemangioma: dosage, duration, adverse effects, and outcome. *Pediatr Dermatol* 2011;28:640-4.
  - 14) de Graaf M, Breur JM, Raphael MF, Vos M, Breugem CC, Pasmans SG. Adverse effects of propranolol when used in the treatment of hemangiomas: a case series of 28 infants. *J Am Acad Dermatol* 2011;65:320-7.
  - 15) Kahan B, Napoli K, Kelly P, Podbielski J, Hussein I, Urbauer D, et al. Therapeutic drug monitoring of sirolimus: correlations with efficacy and toxicity. *Clin transplant* 2000;14:97-109.
  - 16) Pflieger A, Schwinger W, Maier A, Tauss J, Popper HH, Zach MS. Gorham-Stout syndrome in a male adolescent-case report and review of the literature. *J Pediatr Hematol Oncol* 2006;28:231-3.
  - 17) Duffy BM, Manon R, Patel RR, Welsh JS. A case of Gorham's disease with chylothorax treated curatively with radiation therapy. *Clin Med Res* 2005;3:83-6.
  - 18) Jeong BY, Lee CK, Chang BS, Lee DH. Gorham's disease of the spine with chylothorax: A case report. *J Korean Orthop Assoc* 2002;37:443-6.
  - 19) Lee WS, Kim SH, Kim IH, Kim HK, Lee KS, Lee SY, et al. Chylothorax in Gorham's disease. *J Korean Med Sci* 2002;17:826-9.
  - 20) 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.