

# 췌장 신경내분비 종양으로 나타난 von Hippel-Lindau (VHL) 질환 1예

온정현 · 김정희 · 이현정 · 서원우 · 황보율 · 홍은실 · 박진주 · 김성연

서울대학교 의과대학 내과학교실

## A Case of von Hippel-Lindau Disease Presenting with Pancreatic Neuroendocrine Tumor

Jung Hun Ohn, Junghee Kim, Hyun Jung Lee, Won Woo Seo, Yul Hwang-Bo, Eun Shil Hong, Jin Joo Park, Seong Yeon Kim

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

Von Hippel-Lindau (VHL) disease is an autosomal dominant disorder that results from a germline mutation of the *VHL* gene. The affected individuals might develop several benign or malignant tumors such as central nervous system or retinal haemangioblastomas, endolymphatic sac tumors, renal cell carcinomas, pheochromocytomas or pancreatic cysts and neuroendocrine tumors. We report here on a case of a 21 year old female with von Hippel-Lindau disease and she presented with only pancreatic neuroendocrine tumor and no evidence of haemangioblastomas or other visceral complications. Further, direct sequencing of the *VHL* gene reveals a novel germline frameshift mutation of codon 198 from the deletion of nucleotide 592 (cytosine), leading to truncation of the VHL protein. (*Endocrinol Metab* 26:89-91, 2011)

**Key Words:** von Hippel-Lindau Disease, Neuroendocrine Tumors, Pancreas

### 서 론

von Hippel-Lindau (VHL) 질환은 상염색체 우성으로 유전되는 질환으로 종양 억제 유전자인 VHL 유전자의 생식세포 돌연변이에 의해 발생하는 유전성 종양 증후군이다[1,2]. VHL 환자는 중추신경계의 혈관모세포종, 망막의 혈관모세포종, 콩팥세포암종, 크롬친화세포종 등으로 진단받게 된다. VHL 환자에서 췌장에 병변이 있는 경우는 최대 77%까지 보고된 바 있으며 대부분 중추 신경계 혹은 망막의 혈관모세포종, 콩팥세포암종 등이 선행된다[3]. 저자들은 혈관모세포종, 콩팥세포암종이 없이 췌장의 신경내분비종양으로 발현하여 진단된 VHL 질환 1예를 문헌고찰과 함께 보고하는 바이다.

### 증 례

21세 여자 환자가 내원 1개월 전부터 땀이 나고 체중이 감소하는

증상을 주소로 일차 의료기관을 방문하여 시행한 복부 전산화단층촬영(computed tomography, CT)에서 췌장과 부신에 종괴가 있어 내원하였다.

본원에서 시행한 복부 전산화단층촬영에서 췌장 두부에 11 × 6 cm 크기로 주변부 과혈관성 및 중심부 석회화를 동반한 저음영의 종괴가 있었으며, 우측 부신에 8 mm의 결절 및 좌측 부신에 불명확한 결절이 관찰되었다(Fig. 1).

계통적 문진에서 간헐적인 배꼽 주위의 비특이적 복통 및 묽은 변 이외의 증상은 부정하였고, 과거력에서 특이 병력은 없었다.

가족력에서 외조부가 40대에 췌장암으로 사망하였고, 이모가 부신 종괴로 수술받았으며 30대에 췌장암으로 사망하였다. 어머니는 임신 중에 부신 종괴가 발견되어 본원에서 제왕절개술과 더불어 부신 절제술을 시행받았고, 수년 후 어지럼증과 경련을 주소로 타병원을 방문하여 뇌수막종으로 개두술을 시행받았으며, 49세에 췌장 낭성 종괴로 수술하여 분화도가 좋은 신경내분비종양으로 진단받고 본원 외과에서 추적 관찰 중이었다.

입원 당시 혈압 100/65 mmHg, 맥박 84회/분, 호흡수 18회/분, 체온 36.2°C이었고 키 159 cm, 체중 42 kg이었다. 환자의 의식은 명료하였고 흉부 청진상 심음은 규칙적이었으며 심잡음은 들리지 않았

Received: 28 July 2010, Accepted: 14 September 2010

Corresponding author: Seong Yeon Kim

Department of Internal Medicine, Seoul National University College of Medicine, 101 Daehak-ro, Jongno-gu, Seoul 110-744, Korea

Tel: +82-2-2072-3216, Fax: +82-2-762-9662, E-mail: seongyk@plaza.snu.ac.kr

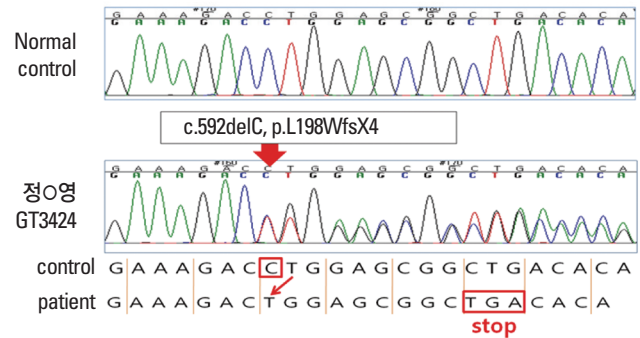


**Fig. 1.** Abdomen CT of huge pancreatic mass. Abdomen CT shows a huge mass with peripheral hypervascularity and central calcification in pancreatic head.

고 호흡음은 정상이었다. 복부 진찰에서 종괴가 촉진되었으며 그 이외의 이상 소견은 없었다. 입원 당시 말초혈액검사에서 백혈구 7540/ $\mu$ L, 혈색소 13.9 g/dL, 혈소판 369,000/ $\mu$ L이었고, 혈청생화학검사에서 총 단백질 7.9 g/dL, 알부민 5.0 g/dL, 총 빌리루빈 0.6 mg/dL, AST 14 IU/L, ALT 8 IU/L, ALP 62 IU/L, Na 140 mmol/L, K 4.1 mmol/L, Cl 107 mmol/L, BUN 11 mg/dL, Creatinine 0.9 mg/dL이었다. 단순 흉부 X선 및 심전도에서 특이소견은 보이지 않았다. 호르몬 검사에서 24시간 소변 카테콜아민(epinephrine) 1.3  $\mu$ g/day (0-27.0  $\mu$ g/day), norepinephrine 9.2  $\mu$ g/day (0-97.0  $\mu$ g/day)와 메타네프린(metanephrine) 0.036 mg/day (0-0.4 mg/day) 및 VMA (vanillylmandelic acid) 1.5 mg/day (0-8.0 mg/day)는 정상이었다. 혈장 레닌 활성도(plasma renin activity) 3.4 ng/mL/hr (1-2.5 ng/mL/hr), 알도스테론(aldosterone) 301 pg/mL (3-16 pg/mL), ACTH (adrenocorticotrophic hormone) 145 pg/mL (0-60 pg/mL), Cortisol 13.1 mcg/dL (5.0-25.0 mcg/dL)의 결과를 종합하여 부신 결절은 생화학적으로 비기능성임을 확인하였다. 췌장 종괴의 강한 가족력에 대해 다발성내분비종양증후군에 대한 감별을 위해 시행한 갑상선 초음파 소견은 정상이었다.

췌장 종괴에 대해 Whipple 수술을 시행하였고, 병리 검사상 분화도가 좋으며 혈관림프관 및 신경침윤이 있으며 면역조직화학적 염색에서 CD56, synaptophysin, chromogranin 양성인 췌장 내분비암종으로 결과가 보고되었다.

혈관모세포종 등 VHL 질환을 시사하는 소견은 없었으나, 췌장 및 부신 종괴의 강한 가족력으로 VHL 유전자의 염기서열 분석을 시행하였다. 직접 서열분석방법으로 말초혈액의 백혈구로 시행한 유전학 검사에서는 198번 코돈의 592번 뉴클레오타이드(cytosine)의 결실에 따른 L198W 격자이동 돌연변이에 의해 조기 사슬 종결이 일어



**Fig. 2.** VHL gene mutation. Sequencing of the VHL gene reveals a novel germline frameshift mutation of codon 198 from deletion of nucleotide 592 (cytosine), leading to truncation of the VHL protein.

난 것으로 보고되었으며, 이는 기존에 보고되지 않은 새로운 돌연변이이다(Fig. 2). 어머니에 대해서도 VHL 유전자에 대한 염기서열 분석을 시행하였고, 같은 돌연변이가 발견되어 상기의 돌연변이가 생식세포 돌연변이임을 확인하여 VHL 질환으로 진단하였다. 중추신경계와 망막의 혈관모세포종 유무를 확인하기 위해 시행한 뇌척수자기공명영상 및 안과 검진에서 혈관모세포종은 발견되지 않았고, 외래 관찰 중에 시행한 부신 종양의 MIBG ( $^{123}$ I-Metaiodobenzylguanidine) 스캔 영상에서 양측 부신에 섭취 증가가 관찰되지 않았다.

## 고 찰

VHL 질환은 임상적으로 크게 세 가지 범주로 진단된다. 1) 중추신경계 혹은 망막에 혈관모세포종이 최소한 2개 이상 발견될 경우, 2) 중추신경계 혹은 망막의 혈관모세포종 1개와 복부 장기의 종양(다발성 신장, 간, 췌장의 낭종, 크롬친화세포종, 신세포암을 포함하며, 부고환 및 신장의 단순 낭종은 제외됨)이 발견될 경우, 3) VHL 질환의 가족력이 있으면서 상기 종양이 어느 하나라도 발견될 경우이다[4-6]. 즉, VHL 질환의 가족력이 확립되지 않은 경우 중추신경계 혹은 망막의 혈관모세포종이 반드시 있어야 임상적으로 VHL 질환을 진단하게 된다.

본 증례는 혈관모세포종이 없이 췌장의 큰 종괴로 발현한 VHL 질환을 VHL 유전자의 직접 염기서열분석 방법으로 진단하고, 새로운 돌연변이를 발견하였다는 점에서 의의가 있다[7].

Hammel 등[3]은 프랑스에서 1996년 이후 등록된 94개 VHL 질환 가족의 158명의 환자를 대상으로 VHL 질환에서 보이는 췌장 질환에 대해 조사한 바 있다. 모든 환자에 대해서 VHL 질환에서 보일 수 있는 종양에 대해 선별검사를 시행하였고, 77%에서 췌장에 병변을 동반하고 있었다. 158명의 환자 중에서 췌장에서만 병변이 발견된 예는 12명(7.6%)에 불과했으며, 증세가 없이 선별검사에서 발견된 경우였다. 또한 Eras 등[8]은 1989년에서 2003년까지 터키의 Haseki 병원에서 VHL 질환으로 진단받은 56명의 환자 가운데 12명에서 췌장

질환을 보고하였다. 신세포암종 및 크롬친화세포종이 동반된 1명을 제외하고 11명에서 중추신경계 혹은 망막의 혈관모세포종이 발견되었다.

한국에서는 삼성서울병원에서 1994년부터 2007년까지 채장에 병변이 있는 VHL 질환 환자 18명의 증례를 분석하여 보고한 바가 있으며, 18명의 환자 전체에서 중추신경계 혹은 망막의 혈관모세포종이 동반되어 있었다[9].

VHL 질환은 크롬친화세포종이 있으며 VHL 유전자의 미스센스 돌연변이(missense mutation)와 연관되어 나타나며 전체 VHL 질환의 약 7-20%를 차지하는 2형 표현형과 크롬친화세포종이 없으며 VHL 유전자의 결실을 보이는 1형 표현형으로 나뉜다. 본 증례에서는 복부 전산화단층촬영에서 양측 부신에 결절이 발견되었으나, 크롬친화세포종의 생화학적 증거가 없으며 조기 사슬 종결로 VHL 단백질 구조에 큰 변형이 생긴 경우로 1형 표현형에 가깝다고 하겠다[10].

VHL 질환에서 생화학적 증거 혹은 증상이 없으나 부신에 결절이 발견될 경우 크롬친화세포종을 의심하여 수술적인 치료를 할 것인지에 대해서는 정립된 바가 없다. 본 증례의 환자에서는 생화학적 증거는 없으나, 영상검사에서 조영증강이 있어 앞으로 경과 관찰과 CT 촬영 및 크롬친화세포종의 생화학적 검사를 시행하여야 할 것이다.

향후 본 증례의 환자와 어머니를 비롯한 가족들에 대해서 정기적인 추적 검사로 추가적인 질환의 발생 여부를 조기에 발견해서 치료해야 할 것이며, 본 증례에서와 같이 혈관모세포종이 없어도 채장 및 부신 종괴의 강한 가족력이 있을 경우 VHL 질환을 의심해 보는 것이 필요할 것으로 생각된다.

## 요 약

저자들은 21세 여자 환자에서 혈관모세포종의 증거가 없이 채장

종괴만으로 발현하여 VHL 질환이 진단된 증례를 경험하였기에 문헌고찰과 함께 보고하고자 한다.

## 참고문헌

1. Maher ER, Kaelin WG Jr: von Hippel-Lindau disease. *Medicine (Baltimore)* 76:381-391, 1997
2. Kaelin WG Jr: Molecular basis of the VHL hereditary cancer syndrome. *Nat Rev Cancer* 2:673-682, 2002
3. Hammel PR, Vilgrain V, Terris B, Penforis A, Sauvanet A, Correas JM, Chauveau D, Balian A, Beigelman C, O'Toole D, Bernades P, Ruszniewski P, Richard S: Pancreatic involvement in von Hippel-Lindau disease. The Groupe Francophone d'Etude de la Maladie de von Hippel-Lindau. *Gastroenterology* 119:1087-1095, 2000
4. Melmon KL, Rosen SW: Lindau's Disease. Review of the Literature and Study of a Large Kindred. *Am J Med* 36:595-617, 1964
5. Lamiell JM, Salazar FG, Hsia YE: von Hippel-Lindau disease affecting 43 members of a single kindred. *Medicine (Baltimore)* 68:1-29, 1989
6. Lonsler RR, Glenn GM, Walther M, Chew EY, Libutti SK, Linehan WM, Oldfield EH: von Hippel-Lindau disease. *Lancet* 361:2059-2067, 2003
7. Nordstrom-O'Brien M, van der Luijt RB, van Rooijen E, van den Ouweland AM, Majoor-Krakauer DF, Lolkema MP, van Brussel A, Voest EE, Giles RH: Genetic analysis of von Hippel-Lindau disease. *Hum Mutat* 31:521-537, 2010
8. Eras M, Yenigun M, Acar C, Kumbasar B, Sar F, Bilge T: Pancreatic involvement in Von Hippel-Lindau disease. *Indian J Cancer* 41:159-161, 2004
9. Lee KH, Lee JS, Kim BJ, Lee JK, Kim SH, Lee KT: Pancreatic involvement in Korean patients with von Hippel-Lindau disease. *J Gastroenterol* 44:447-452, 2009
10. Chen F, Kishida T, Yao M, Hustad T, Glavac D, Dean M, Gnarr J, Orcutt M, Duh F, Glenn G, Green J, Hsia YE, Lamiell J, Li H, Wei M, Schmidt L, Tory K, Kuzmin I, Stackhouse T, Latif F, Linehan W, Lerman M, Zbar B: Germline mutations in the von Hippel-Lindau disease tumor suppressor gene: correlations with phenotype. *Hum Mutat* 5:66-75, 1995