

IMAGE OF THE MONTH

신경섬유종증 환자에서 대량의 상부위장관 출혈을 유발한 다발성 위장관 기질종양

김상배, 정우철

가톨릭대학교 의과대학 내과학교실 소화기분과

Massive Upper Gastrointestinal Bleeding from Multiple Gastrointestinal Stromal Tumor in a Neurofibromatosis Patient

Sang Bae Kim and Woo Chul Chung

Division of Gastroenterology, Department of Internal Medicine, College of Medicine, The Catholic University of Korea, Seoul, Korea

증례: 52세 남자 환자가 혈변을 주소로 응급실을 방문하였다. 가족력에서 환자의 아버지는 신경섬유종증이었고, 환자도 다수의 피하 결절과 밀크 커피색 피부반점을 가지고 있었다. 과거력에서 내원 1년 전 연하장애로 내원하였고, 당시 식도의 Zenker 게실로 인한 통과 장애로 게실 절제술을 시행하였다. 조직검사에서 상피에 국한된 평편상피세포포함으로 진단하였고 수술 후에 정기적인 검사에서 특이 소견 없이 추적 관찰 중이었다.

혈변으로 응급실로 내원하였을 때, 혈압은 70/40 mmHg, 맥박은 분당 130회, 호흡수는 분당 28회, 체온은 36.8°C였다. 복부의 압통이나 반발통은 없고 복강의 종괴는 만져지지 않았으나 장음은 항진되었다. 혈액검사에서 혈색소 6.7 g/dL, 헤마토크릿 19.5%, 혈소판 431,000/mm³, 총단백질 5.3 g/dL, 알부민 2.2 g/dL, AST 21 U/L, ALT 21 U/L, PT 96% (1.11 INR), aPTT 26.9초였다. 상부위장관 내시경검사를 실시하였고, 십이지장 제2부에서 제3부 넘어가는 부위에서 중앙에 궤

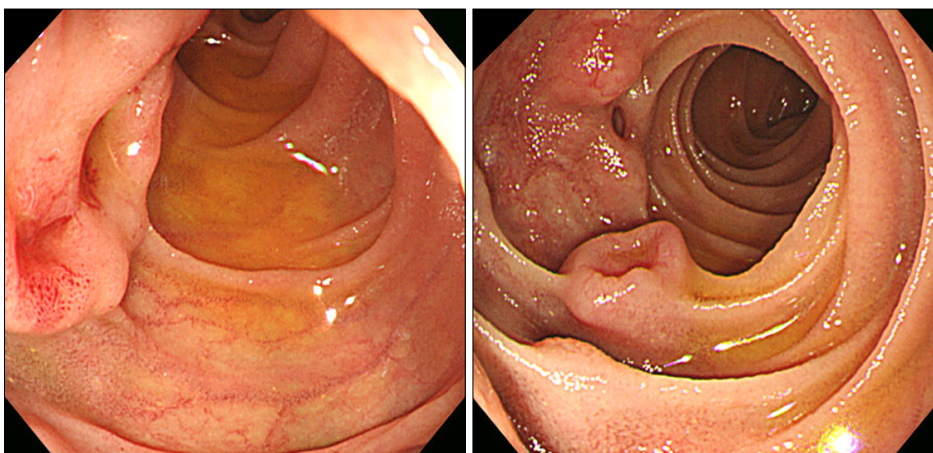


Fig. 1. Initial esophagogastroduodenoscopy. Mass-like lesions with overlying normal mucosa and central ulceration are seen in the 2nd and 3rd portion of the duodenum.

© This is an open access article distributed under the terms of the Creative Commons Attribution Non-Commercial License (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc/3.0>) which permits unrestricted non-commercial use, distribution, and reproduction in any medium, provided the original work is properly cited.

교신저자: 정우철, 442-723, 수원시 팔달구 중부대로 93, 가톨릭대학교 의과대학 성빈센트병원 내과

Correspondence to: Woo Chul Chung, Department of Internal Medicine, The Catholic University of Korea, St. Vincent's Hospital, 93 Jungbu-daero, Paldal-gu, Suwon 442-723, Korea. Tel: +82-31-249-7137, Fax: +82-31-253-8898, E-mail: jwchulkr@catholic.ac.kr

Financial support: None. Conflict of interest: None.

양을 동반한 2 cm와 1 cm 크기의 종괴를 관찰하였다(Fig. 1). 궤양 바닥에 붉은 점이 있었으나 그 외에 신선혈이나 노출 혈관은 없었다. 종괴는 노란 빛깔에 상피하 종양의 양상을 보였으며 변연부의 안쪽에서 조직검사를 시행하였다. 복부 전산화단층촬영을 시행하였고, 십이지장에서 조영 증강이 강하게 되는 다발성 종괴를 관찰하였다(Fig. 2). 내원 4병일에 다시 대량의 출혈이 발생하였고, 출혈 부위를 정확히 파악하고 타장기의 동시성 병변을 확인하기 위하여 위장관 출혈 스캔을 실시하였다(Fig. 3). 십이지장의 하부나 공장 상부에서 방사선 동위원소의 축적에 따른 양성 소견을 보여 십이지장의 병변을 출혈 병소로 확인하였다. 이후 혈관 조영술을 시행하였으나 누수 소견은 없었고 출혈은 저절로 멈추었다. 이전에 실시한 내시경 조직검사 결과에서 방추형의 세포들이 관찰되었으며 면역조직화학 염색에서 CD 117에 양성으로 나와 위장관 기질종양으로 확진하였다(Fig. 4).



Fig. 2. Abdominal computed tomography. Two well-enhancing lesions (arrows) are observed in the third portion of the duodenum.

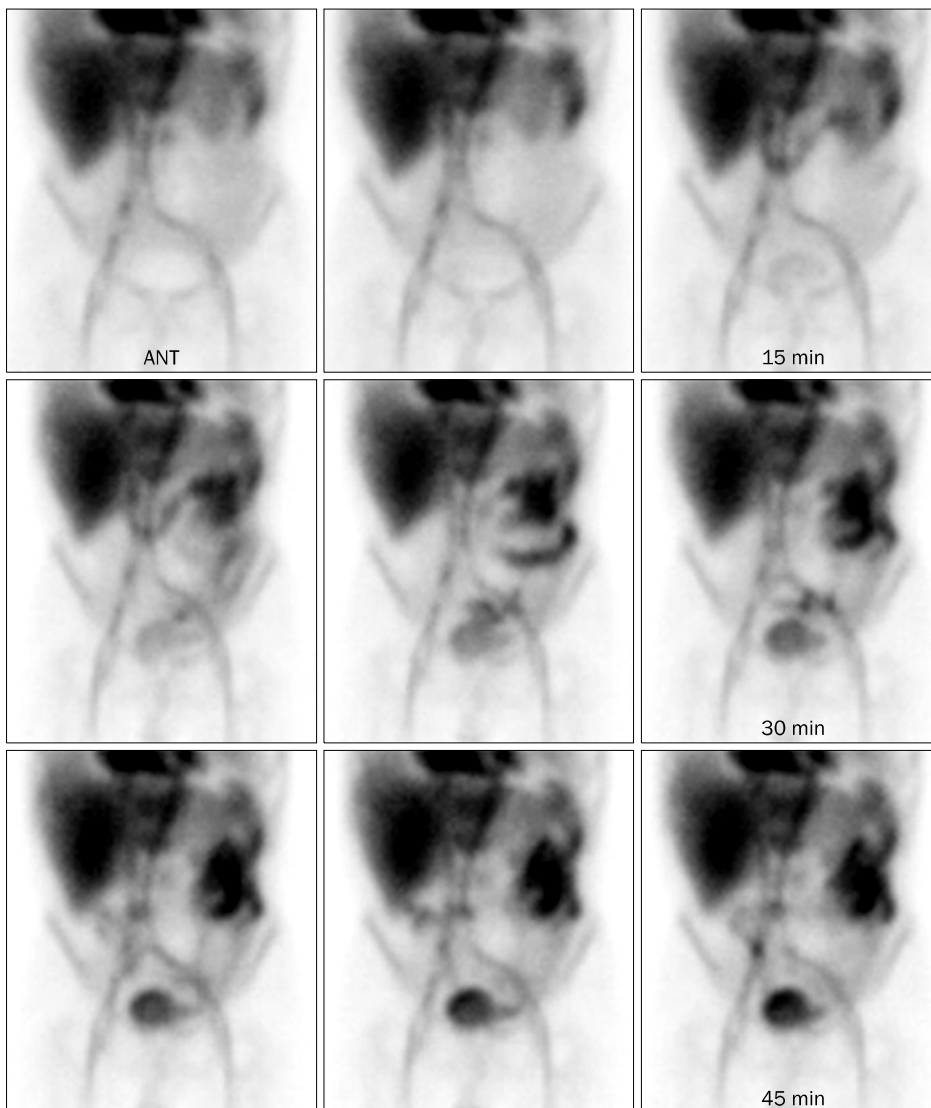


Fig. 3. Gastrointestinal bleeding scan with Tc-99m labeled red blood cell (RBC). An area of accumulation of Tc-99m RBC is noted at left upper abdomen with increased amount of activity and distal migration, suggesting bleeding from upper jejunum. ANT, anterior.

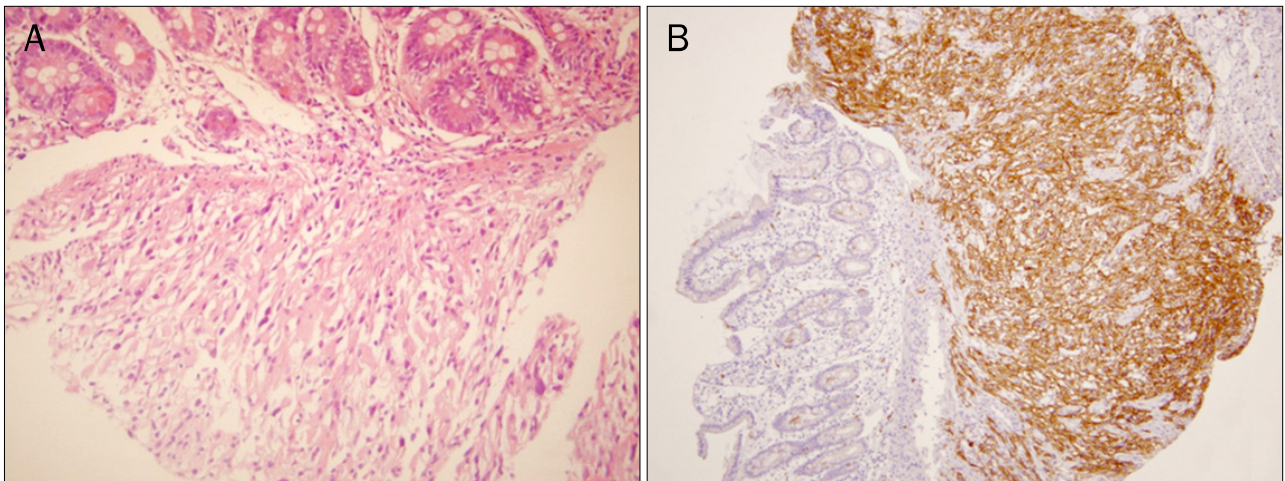


Fig. 4. Histologic examination of the biopsy specimen. (A) Spindle shaped cells arranged in fascicular pattern are seen (H&E, $\times 100$). (B) Tumor cells are positive for CD 117 on immunohistochemical staining ($\times 100$).

환자는 다발성 위장관 기질종양에서 발생한 상부위장관 출혈로 진단받았고, 수술 치료를 권유하였으나 더 이상 적극적인 치료를 거부하여 보존적으로 치료하던 중에 다발성 장기 부전으로 사망하였다.

진단: 1형 신경섬유종증(neurofibromatosis type 1)은 Recklinghausen's disease라고도 불리며, 국내에서 정확한 발생 빈도는 알려져 있지 않지만 서구에서는 인구 3,000 내지 4,000명당 1명꼴로 나타나는 질환으로 가장 흔한 상염색체 우성 유전질환 중의 하나이다.¹ 임상 특징으로 피부 및 피하에 발생하는 신경섬유종, 밀크 커피색 피부반점(café-au-lait spot), Lisch nodule을 관찰할 수 있다. 대부분의 1형 신경섬유종증은 양성질환이지만, 일부에서 신경섬유종이 악성화하여 신경섬유육종이 발생할 수 있다.²

이 증례는 1형 신경섬유종증 환자가 과거력에서 젠케(Zenker) 계실에 따른 식도암으로 수술하였고, 이후 대량의 상부위장관 출혈을 동반하는 다발성 위장관 기질종양으로 내원하였던 경우이다. 신경섬유종증 환자는 일생 동안 다양한 종양이 발생하는데, 정상인에 비해 2-5배 이상의 위험도를 가지고 있으면서 3-14%에서 악성종양을 동반한다.³ 보고에 따르면 신경아교종(glioma), 뇌실막종(ependymoma), 림프종(lymphoma), 골수성 백혈병(myeloid leukemia), 빌름스 종양(Wilms' tumor), 크롬친화세포종(pheochromocytoma), 신경내분비세포종양, 그리고 위장관 기질종양 등이 발생하는 것으로 알려져 있다.⁴ 이것은 어떤 공통적인 유전자 돌연변이 때문일 것으로 보이며, 신경섬유종 환자는 염색체 17번 장완(17q 11.2)에 위치한 NF-1 유전자의 돌연변이가 관찰된다. 이 유전자는 neurofibromin이라는 단백질을 만들어 내는데, 이것은 정상적인 경우에는 종양의 발생을 억제하지만, 돌연변이로 기능을 상실

하면 종양 유전자가 지속적으로 활성화되어 다양한 종양이 발생한다.⁵ 특히, 위장관 기질종양과는 깊은 연관이 있고 전체 환자의 5-25%에서 발생한다.^{6,7}

위장관 기질종양은 위장관에서 발생하는 가장 흔한 비상피성 종양으로 산발적이면서 단발성 병변으로 나타나지만, 1-2%에서는 다발성으로도 발견된다. 주로 종양이 형성되는 초기에 KIT 수용체의 구조적인 활성화가 일어나면서 세포는 증식하고 세포자멸사(apoptosis)가 억제되어 종양이 발생한다. 또한 위장관 기질종양의 30-50%에서는 platelet-derived growth factor alpha (PDGFRA) 돌연변이를 동반하고 exon 12, 18에 위치하고, KIT receptor tyrosine kinase를 활성화한다.^{2,8} 하지만, 신경섬유종 환자에서 발생하는 위장관 기질종양은 산발적으로 발생하는 경우와 몇 가지 차이가 있는데, 산발적 위장관 기질종양 환자가 40대 이전에는 잘 발생하지 않는 반면, 신경섬유종증 환자에서는 40대 이전에 호발한다. 또한 산발적으로 발생하는 경우에는 50-60% 정도에서 위장에 발생하는 것에 비해 신경섬유종증 환자의 경우에는 위장보다는 소장 호발한다.⁹ 국내 보고의 경우에도 전 증례에서 소장에 발생하였고,¹⁰⁻¹² 이번 증례의 경우에서도 소장에서 다발성 종괴로 발생하였다. 또한 병태생리에서도 산발적 발생인 경우에는 c-KIT 혹은 PDGFRA 돌연변이가 관찰되는 반면에 신경섬유종증 환자에서 동반된 위장관 기질종양에서는 이 유전자의 돌연변이가 거의 없는 것으로 보고하고 있다.^{7,9}

제1형 신경섬유종증에서 여러 가지 종양, 특히 위장관 기질종양이 함께 발생한다는 것은 이들의 생성과정에서 공통적인 기전이 존재하는 것이므로, 향후 신경섬유종증 환자에서 위장관 기질종양의 발병 빈도, 생물학적인 특성 및 효과적인 치료법에 대한 연구가 되어야 할 것이다.

REFERENCES

1. Riccardi VM. Neurofibromatosis: clinical heterogeneity. *Curr Probl Cancer* 1982;7:1-34.
2. Relles D, Baek J, Witkiewicz A, Yeo CJ. Periapillary and duodenal neoplasms in neurofibromatosis type 1: two cases and an updated 20-year review of the literature yielding 76 cases. *J Gastrointest Surg* 2010;14:1052-1061.
3. North K. Neurofibromatosis type 1. *Am J Med Genet* 2000;97:119-127.
4. Basile U, Cavallaro G, Polistena A, et al. Gastrointestinal and retroperitoneal manifestations of type 1 neurofibromatosis. *J Gastrointest Surg* 2010;14:186-194.
5. Kim ET, Namgung H, Shin HD, et al. Oncologic manifestations of neurofibromatosis type 1 in Korea. *J Korean Surg Soc* 2012;82:205-210.
6. Gottfried ON, Viskochil DH, Couldwell WT. Neurofibromatosis Type 1 and tumorigenesis: molecular mechanisms and therapeutic implications. *Neurosurg Focus* 2010;28:E8.
7. Andersson J, Sihto H, Meis-Kindblom JM, Joensuu H, Nupponen N, Kindblom LG. NF1-associated gastrointestinal stromal tumors have unique clinical, phenotypic, and genotypic characteristics. *Am J Surg Pathol* 2005;29:1170-1176.
8. Miettinen M, Lasota J. Gastrointestinal stromal tumors-definition, clinical, histological, immunohistochemical, and molecular genetic features and differential diagnosis. *Virchows Arch* 2001;438:1-12.
9. Miettinen M, Fetsch JF, Sobin LH, Lasota J. Gastrointestinal stromal tumors in patients with neurofibromatosis 1: a clinicopathologic and molecular genetic study of 45 cases. *Am J Surg Pathol* 2006;30:90-96.
10. Choi W, Hong SD, Kim HN, et al. Two cases of neuroendocrine carcinoma and GIST in a patient with neurofibromatosis type 1. *Korean J Med* 2011;81:786-791.
11. Seo SO, Oh HJ, Kim KH, et al. A case of duodenal GIST accompanied with neurofibromatosis-1, presenting with gastrointestinal bleeding. *Korean J Gastrointest Endosc* 2007;35:254-257.
12. Han SH, Park SH, Cho GH, et al. Malignant gastrointestinal stromal tumor in a patient with neurofibromatosis type 1. *Korean J Intern Med* 2007;22:21-23.