

WDHA증후군을 동반한 신경절모세포종

서울대학교 의과대학 외과학교실

김대연 · 김기홍 · 김상범 · 정성은 · 이성철 · 박귀원 · 김우기

= Abstract =

Ganglioneuroblastoma with WDHA Syndrome

Dae-Yeon Kim, M.D., Ki-Hong Kim, M.D., Sang-Beom Kim, M.D.,
Sung-Eun Jung, M.D., Seong-Cheol Lee, M.D.,
Kwi-Won Park, M.D., Woo-Ki Kim, M.D.

*Department of Surgery, Seoul National University College of Medicine
Seoul, Korea*

The WDHA syndrome characterized by watery diarrhea, hypokalemia, and achlorhydria (WDHA syndrome) is rare, and with neurogenic tumors. A 20-month-old girl presenting with symptoms of WDHA syndrome was transferred to our hospital. She had a ganglioneuroblastoma of the adrenal gland. The serum level of VIP was elevated. After complete excision of the tumor, all symptoms related to the WDHA syndrome were relieved and serum VIP level dropped to normal. The postoperative course was uneventful. The patient was treated with postoperative chemotherapy and radiation therapy. There was no evidence of disease 33 months after operation.

Index Words : WDHA syndrome, Ganglioneuroblastoma, VIP

서 론

WDHA 증후군이라는 명칭은 Marks가 그 증상에 따라 명명하였다¹. WDHA 증후군(수성설사, 저칼륨혈증, 무위산증)은 매우 드물고 종종 신경성 종양과 관련되어 있다. 신경성 종양에 의해 생산되는 VIP(vasoactive intestinal peptide)가 이 증후군의 원인으로 생각된다^{2,4}. VIP를 생산하는 종양은 조직학적으로 췌장 내분비성 종양과 신경절모세포종, 신경절종, 크롬친화세포종을 포함하는 신경성 종양

의 두 군으로 나누어진다. Long 등의 보고에 의하면 VIP를 분비하는 종양을 가진 62명의 환자 중 52명(84%)이 췌장 종양이었고, 10명이 신경절모세포종이었으며 그 10명의 환자 중 7명이 소아였다⁵. 일반적으로 종양이 커질 때 설사는 계속되고 전해질 불균형은 생명을 위협할 수도 있다. 저자들은 WDHA 증후군을 동반한 신경절모세포종을 가진 20개월된 여자 환자를 완전 절제술과 수술 후 화학요법, 방사선 요법으로 치료하였기에 보고한다.

Correspondence : Seong-Cheol Lee, M.D., Department of Surgery, Seoul National University College of Medicine, 28 Younkun-dong, Chongno-Ku, Seoul 110-744, Korea

본 논문은 서울대학교병원 01-97-010 연구비 지원에 의하여 이루어진 것임.

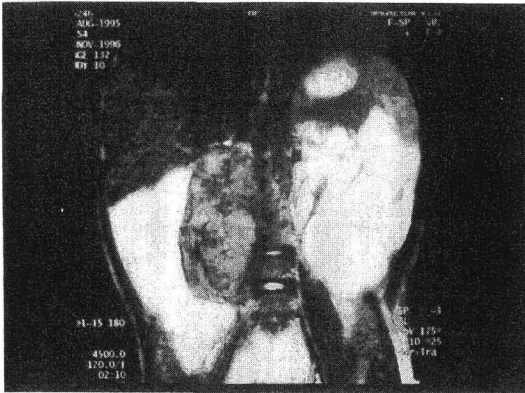


Fig. 1. Abdominal MRI, showing a retroperitoneal tumor around the right adrenal gland extending to the right paravertebral space.

증 례

만삭 정상분만으로 태어난 여자 환자는 생후 12개월까지 정상적인 발육을 보이다 생후 13개월경부터 복부팽만과 난치성 수성설사로 타 병원에서 급성 위장염으로 치료받다 우측 부신의 신경모세포종으로 진단받고 화학요법을 시행하였다. 3회의 화학요법을 시행하였으나, 종양의 크기가 줄어들지 않고, 복부팽만과 수성설사가 호전되지 않아 서울대학교병원 어린이병원으로 전원되었다. 전원 당시 하루에 10회 가량의 수성 설사가 계속되고 복부팽만이 매우 심하였고 지속적인 타액 분비가 있었다.

수액요법에 의한 칼륨 공급 없이는 전해질 교정이 이루어지지 않았으며 단순 방사선 복부검사상 소장의 심한 팽창은 있었으나 기계적 폐색은 없었다.

복부 자기공명영상 결과는 좌측 후복막강의 부신에서 추간공(intervertebral foramen)으로 연결되어 있는 직경 8 cm 가량의 종양의 소견을 보여 주었다(그림 1). 초음파 유도로 세침 생검을 시행하여 신경절모세포종으로 진단되었고, 수술 전 혈청 VIP (vasoactive intestinal peptide) 은 355.0 pg/mL (정상 범위; 0-170 pg/mL 이하)로 증가되어 있었다. 더 이상의 화학요법이 종양의 크기를 감소시킬 수 없다고 판단하고 절제술을 시행하였다.

종양은 9×5 cm 크기로 우측 부신에서 제 2-3요추의 우측 추간공에 걸쳐 있으면서 척추간으로 이어지는 모양이었다. 종양을 우측 부신절제술을 포함하여 척추간의 종양까지 완전절제하였다. 환자는

수술 후 복부팽만과 수성 설사가 없어졌고 칼륨을 포함한 전해질은 정상화되었다. 절제술 후 3개월에 혈청 VIP를 측정한 결과 44 pg/mL로 정상화되었다. 절제술 후 화학요법과 방사선요법을 시행하였고, 절제술 후 26개월 현재 합병증과 재발없이 건강 상태이다.

고 찰

신경모세포종, 신경절모세포종, 신경절모종 등의 부신 수질이나 교감신경간(sympathetic trunk)에서 생기는 종양들은 신경능선으로부터 기원한다⁶. 이런 신경내분비종양은 신경성과 표피성으로 구분될 수 있다⁷. 신경성 신경내분비 종양이나 신경모세포성 종양은 신경모세포종같은 미분화 종양부터 분화가 잘 된 신경절 세포와 신경총으로 이루어진 신경절모종까지 있을 수 있다. 1958년 Verner와 Morrison은 췌장에서 인슐린을 분비하지 않는 도세포 선종과 관련이 있는 심한 수성 설사를 가진 예를 발표하였다⁸. 이 연관은 Verner-Morrison 증후군, WDHA 증후군, 췌장 콜레라로 알려졌고, 자발성 표피성 홍조, 저칼륨성 신부전, 감소된 위산분비, 당뇨, 고칼슘혈증을 수반할 수 있다⁹. 소아에서 신경절모세포종이 설사와 관련이 있다는 것은 알려져 있고 이런 상황을 인식하지 못할 경우 치료될 수 있는 종양을 가진 환자가 사망에까지 이를 수 있다¹⁰. VIP는 중추성과 말초성 신경계에 존재하는 28 아미노산 펩타이드로 소화관과 뇌의 신경 섬유에 의해 생산되어 소장의 운동성을 감소시키고 타액 분비를 증가시킨다¹¹. VIP같은 펩타이드가 직접 장의 벽에 작용하여 이러한 증상들이 유발될 수 있으며, VIP를 분비하는 종양은 보통 췌장이나 교감신경 고리를 따라서 기원한다.

다른 작용으로는 adenylate cyclase 활동성, 장점막분비, 내장 및 전신성 혈관확장, 가스트린과 히스타민에 의해 자극된 위산분비 감소가 있을 수 있다¹². 이 환자에서 보이는 심한 복부 팽만의 소견은 위장관 펩타이드 분비의 교란으로 생각될 수 있다¹³. 신경성 종양의 경우 SS, NPY, calcitonin, Sub-P, CRH등의 많은 호르몬이 관찰되어 VIP를 생산하는 종양들은 다발성의 호르몬들을 종종 생산한다고 보고된다². 최근에는 VIP와 함께 peptide histidine methionine (PHM), somatostatin, neuro-peptide Y, substance-P, calcitonin등이 WDHA증후군을 가진 신경성 종양에서 면역조직화학적으

관찰된다고 보고하고 있다¹⁴.

WDHA 증후군을 동반한 신경절모세포종에서의 수성설사는 장운동 증가보다는 장내 수액의 증가에 따른 이차적 전이시간의 감소에 의한다고 생각되며 소아에서는 대부분 장운동의 감소가 나타나며 이로 인해 복부 팽만이 동반되기도 한다. 심한 만성 설사가 있는 환자가 있을 때, 48시간동안 금식하고 대변의 양을 측정하여 설사가 분비성이라는 것을 확인해야한다. 금식으로도 설사가 지속되면 VIP를 생산하는 것으로 의심하고 이에 대한 검사를 시행해야 할 것이다. 완전한 종양의 절제로 좋은 예후를 보이는 경우가 많으나 전신적 전이가 있는 경우는 예후가 좋지 않다. 이런 환자의 치료할 때에는 수술 전에 심한 전해질 불균형이 있을 수 있기 때문에 수액요법에 의한 전해질 교정한 후, 절제하는 것이 원칙이다. octreotide를 사용하기도 하지만 그 효과는 확실하지 않다. 수술 전 VIP가 상승된 경우는 수술 후 재발 여부에 대한 추적 관찰의 표지로 이용할 수 있을 것으로 판단된다.

결 론

WDHA 증후군을 나타내는 환자는 VIP를 분비하는 종양을 의심해야 하고, 이런 환자는 종양의 완전 절제로 치료될 수 있으며 혈중 VIP는 수술 후 재발 여부의 추적 관찰의 표지로 이용될 수 있다.

참 고 문 헌

1. Marks IN, Bank S, Louw JH: Islet cell tumor of the pancreas with reversible watery diarrhea and achlorhydria. *Gastroenterol* 52:695-708, 1967
2. Kimura N, Yonekura H, Okamoto H, Nagura H: Expression of human regenerating gene mRNA and its product in normal and neoplastic human pancreas. *Cancer* 70:1857-63, 1992
3. Shafie ME, Samuel D, Klippel CH, Robinson MG, Cullen BJ: Intractable diarrhea in children with VIP-secreting ganglioneuroblastomas. *J Pediatr Surg* 18:34-36, 1983
4. Kudo K, Kitajima S, Munakata H, Yagihashi

- S: WDHA syndrome caused by VIP-producing ganglioneuroblastoma. *J Pediatr Surg* 17:426-428, 1982
5. Long RG, Bryant MG, Mitchell SJ, Adrian TE, Polak JM, Bloom SR: Clinicopathological study of pancreatic and ganglioneuroblastoma tumours secreting vasoactive intestinal polypeptides (vipomas). *Br Med J (Clin Res Ed)* 282:1767-71, 1981
6. Tischler AS, Dichter MA, Biales B, Greene LA: Neuroendocrine neoplasms and their cells of origin. *New Engl J Med* 296:919-924, 1977
7. Molenaar WM, Baker DL, Pleasure D, Lee VMY, Trojanowski JQ: The neuroendocrine and neural profiles of neuroblastomas, ganglioneuroblastomas, and ganglioneuromas. *Am J Path* 136:375-382, 1990
8. Verner JV, Morrison AB: Islet cell tumour and a syndrome of refractory watery diarrhoea and hypokalaemia. *Am J Med* 25:374-380, 1958, cited from Long RG, Bryant MG, Mitchell SJ, Adrian TE, Polak JM, Bloom SR: Clinicopathological study of pancreatic and ganglioneuroblastoma tumours secreting vasoactive intestinal polypeptide (vipomas). *Br Med J (Clin Res Ed)* 282:1767-1771, 1981
9. Kraft AR, Tompkins RK, Zollinger RM: Recognition and management of the diarrheal syndrome caused by nonbeta islet cell tumors of the pancreas. *Am J Surg* 119:163-70, 1990
10. Green M, Cooke RE, Lattanzi W: Occurrence of chronic diarrhoea in three patients with ganglioneuromas. *Pediatrics* 23:951-955, 1959
11. Bloom SR, Edwards AV: The relationship between release of vasoactive intestinal peptide in the salivary gland of the cat in response to parasympathetic stimulation and the atropine resistant vasodilatation. *J Physiol (Lond)* 295: 35-36, 1979
12. Iida Y, Nose O, Kai H, Okada A, Mori T, Lee PK, Kakudo K, Yanaihara N: Watery diarrhoea with a vasoactive intestinal peptide-producing ganglioneuroblastoma. *Arch Dis Child* 55:929-36, 1980
13. Malik M, Connors R, Schwarz KB, O'Dorisio

- TM: Hormone-producing ganglioneuroblastoma simulating intestinal pseudoobstruction. J Pediatr 116:406-8, 1990
14. Itoh N, Obata K, Yanaihara N, Okamoto H: Human preprovasoactive intestinal polypeptide contains a novel PHI-27-like peptide, PHM-27. Nature 304:547-9, 1983