

## 전신홍반루푸스에 병발한 다발성 위유암종 1예

인제대학교 의과대학 부산백병원 내과학교실<sup>1</sup>, 병리학교실<sup>2</sup>

송영진<sup>1</sup> · 허민영<sup>1</sup> · 김태희<sup>1</sup> · 김지현<sup>1</sup> · 김동욱<sup>1</sup> · 이상혁<sup>1</sup> · 윤혜경<sup>2</sup>

= Abstract =

### A Case of Multiple Gastric Carcinoid in a Woman with Systemic Lupus Erythematosus

Young-Jin Song<sup>1</sup>, Min Young Her<sup>1</sup>, Tae Hee Kim<sup>1</sup>, Ji Hyun Kim<sup>1</sup>, Dong-Yook Kim<sup>1</sup>,  
Sang-Hyuk Lee<sup>1</sup>, Hye-Kyoung Yoon<sup>2</sup>

*Departments of Internal Medicine<sup>1</sup> and Pathology<sup>2</sup>, Pusan Paik Hospital,  
College of Medicine, Inje University, Busan, Korea*

Gastric carcinoid tumor is a rare neoplasm and it accounts for only 0.3% of all the gastric neoplasms. Gastric carcinoid tumor has high incidence in patients who are aged between 50 and 70 years, and it usually develops over a long period of time. Type I gastric carcinoid tumors are associated with autoimmune atrophic gastritis and pernicious anemia, and there are a few cases of gastric carcinoids in patients with other autoimmune diseases like Sjögren's syndrome and autoimmune thyroiditis. Here, we report on a case of recurrent type I gastric carcinoid tumors in a 42-years old woman who suffered with systemic lupus erythematosus.

**Key Words:** Systemic lupus erythematosus, Gastric carcinoid tumor, Autoimmune disorder

## 서 론

유암종(carcinoid tumor)은 장크롬 친화성 세포(enterochromaffin like cell)에서 기원하는 내분비 종양으로

5-히드록시트립타민, 세로토닌 등의 다양한 물질을 분비한다 (1). 유암종은 위장관에 가장 흔하며(64%), 기관지, 난소, 담낭, 고환 등의 다양한 장기에서 발견된 예가 보고되고 있다 (1).

위장관 유암종은 소장, 충수돌기, 직장의 빈도로

< 접수일 : 2008년 9월 18일, 심사통과일 : 2008년 12월 4일 >

※통신저자 : 김 동 욱

부산시 부산진구 개금2동 633-165번지

인제대학교 부산백병원 류마티스내과

Tel : 051) 890-6824, Fax : 051) 892-0273, E-mail : K6704@chollian.net

발생한다. 이 중 위유암종은 위장관 유암종의 1.9~4.6%를 차지하고 위악성 종양의 0.3%를 차지하는 그리 흔치 않은 질환이나 최근 위 내시경 검사의 증가로 발생률은 점차 증가하고 있다 (2).

위유암종 중 제 1형 위유암종은 자가면역 위축위염(autoimmune atrophic gastritis)과 관련이 있는 형으로, 드물긴 하지만 자가면역 혈소판 감소증, 제1형 당뇨병, 자가면역간염 등과 같은 다른 자가면역질환과 병발했다는 보고가 있다 (3,4).

국내에 전신홍반루푸스에 동반된 위유암종은 아직 보고된 적이 없어 관련 문헌고찰과 함께 보고하고자 한다.

## 증 례

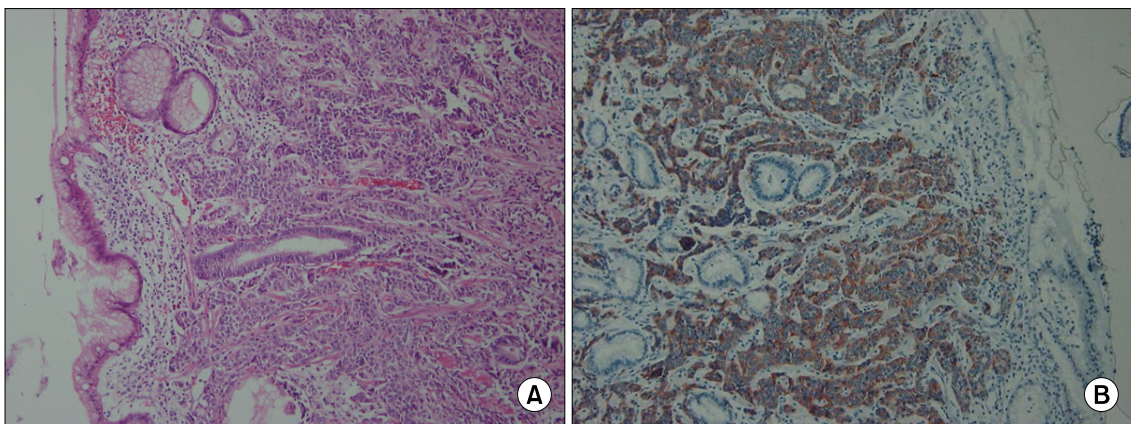
42세 여자가 오심, 구토를 동반한 심와부 통증으로 내원하였다. 환자는 4년 전 양측 손의 레이노 현상으로 내원하여, 말초혈액 내 백혈구감소증  $2,210/\text{mm}^3$  (호중구 55%, 림프구 25%, 단핵구 10%), 항핵항체 양성(1:320, speckled 형), 항 Sm 항체 양성, 매독혈청검사 가양성의 소견을 보여 전신홍반루푸스로 진단받았다. 항 dsDNA 항체 및 다른 항 extractable nuclear antigen 항체, 루푸스 항응고인자 및 항카디오리핀 항체 IgG/M는 모두 음성이었다. 혈청 보체 C3가 64 mg/dL (참고치 55~120 mg/dL), C4가 9 mg/dL (참고치 20~50 mg/dL)로 감소되어 있었고, 류마티

스인자는 8.70 IU/mL로 음성이었다. 14년 전 폐결핵으로 완치관정을 받았고 가족력은 특이사항이 없었다. 환자는 이후 심낭염으로 한차례 입원하였고 백혈구감소증과 레이노현상이 가끔씩 심하여졌으나 비교적 특이증세 없이 hydroxychloroquine, pentoxifylline, nifedipine을 복용하며 잘 지내왔었다.

내원 당시의 활력징후는 혈압 100/60 mmHg, 맥박



**Fig. 1.** Endoscopic finding of the stomach. Approximately 0.6~0.8 cm sized multiple reddish fixed elevated tumors were noted at the great curvature side and the anterior wall of the middle and proximal body of the stomach.



**Fig. 2.** Microscopic findings of the gastric biopsy. In the lamina propria, there were irregular cord-like infiltrations of tumor cells (A) and positive reaction for synaptophysin (B) (A: Hematoxylin and eosin stain,  $\times 100$ , B: Immunohistochemical stain for synaptophysin,  $\times 100$ ).

82/분, 호흡 20/분, 체온 36.8°C에 급성 병색소견이었고 방사통 및 반동압통의 소견은 보이지 않았다. 말초혈액 검사에서 백혈구  $6,680/\text{mm}^3$  (호중구 75%), 혈색소 12.1 g/dL, 혈소판  $215,000/\text{mm}^3$  였다. 혈청검사서 간기능, 전해질, 신장기능은 이상소견이 없었고 소변검사도 특이소견이 없었다. 흉부 단순촬영 및 복부, 신장 초음파는 특이소견이 없었다. 상부 위장관 내시경 검사에서 위점막의 현저한 위축성 변화가 있었고, 위 체부 윗부분 큰굽이쪽과 위 체부 중간 큰굽이쪽에 약 0.6~0.8 cm 크기의 다수의 붉은색의 점막하 종양들이 발견되어 내시경적 절제술을 시행했다(그림 1). 헬리코박터의 신속요소분해효소 검사는 음성이었었고 조직검사서 2개의 폴립 모두 chromogranin A 염색 양성, synaptophysin 양성으로 유암종으로 진단되었다(그림 2).

전이여부 및 제 1형 다발성 내분비 선종 병발 여부를 확인하기 위해 경부 초음파 및 복부 전산화단층촬영을 시행하였으나 위유암종의 다른 장기로의 전이소견은 없었고, 부갑상선, 췌장 등에도 이상 소견을 보이지 않았다. 공복에 검사한 혈청 가스트린은  $799 \text{ pg/mL}$  (정상 ~90 pg/mL)로 증가되었고 24시간 소변 5-히드록시인돌아세트산(5-HIAA) 배설량 또한  $22.3 \text{ mg/day}$  (정상 2~8 mg/day)로 높은 수치를 보였다. 항박세포항체 및 항내인성인자 항체는 음성이었고 갑상샘 및 intact 부갑상샘 호르몬은 정상범위였다. 혈청 칼슘  $8.6 \text{ mg/dL}$ , 인  $3.7 \text{ mg/dL}$ , 혈당  $80 \text{ mg/dL}$ 이었고 엽산은 정상 범위였으나 비타민 B<sub>12</sub>는  $95.89 \text{ pg/mL}$  (정상 197~897 pg/mL)로 감소되었다. 내시경 검사의 위축위염 소견, 다발성 병변, 조직검사소견, 24시간 소변 5-HIAA 상승 및 고가스트린혈증이 나타나고, Zollinger-Ellison 증후군이나 다발성 내분비 종양을 동반하지 않아 제1형 위유암종으로 진단하였다.

2개월 후 추적 검사한 위내시경 검사에서 위 체부 윗부분 및 중간부분 큰굽이쪽에 새롭게 다수의 폴립이 관찰되어 위점막절제술을 시행하였다. 조직검사소견은 위유암종에 합당하였다. 환자는 이후 위유암종의 재발로 3개월 동안 5차례 폴립 절제술 및 점막절제술을 시행받았고 대부분 0.1~0.5 cm 내의 폴립으로 1~4개까지 발견되었다. 지금까지 주기적으로 내시경 추적검사 중이며 전신홍반루푸스는 레이노현상

과 백혈구감소증이 나타나는 이외에는 특이증상 없이 외래 추적관찰 중이다.

지속적인 내시경 경과 관찰 및 폴립절제, 위점막절제술 시행에도 불구하고 고가스트린혈증 및 위유암종의 재발이 계속되는 상태로 추후 위유문 절제술이나 소마토스타틴 치료 등을 고려할 수 있다.

## 고 찰

위유암종은 세 가지 유형으로 나뉘며, 제1형 위유암종은 전체 위유암종의 65%를 차지하는 가장 흔한 형이다. 자가면역 만성 위축위염과 관련이 있으며 대부분 위체부와 위기저부에 1 cm 미만의 다발성 병변으로 나타난다. 무통성으로 양호한 예후를 보이며, 2 cm 이상 병변의 2% 미만에서만 전이를 일으킨다 (5). 제 2형 위유암종은 Zollinger-Ellison 증후군 또는 제 1형 다발성 내분비 선종과 관련이 있고 대개 1 cm 미만으로, 악성화 정도는 제 1형과 제 3형의 중간 정도이다. 제 1형과 제 2형은 고가스트린혈증과 관련이 있고 주로 다발성으로 발생하며 비교적 예후가 양호하다. 제 3형 위유암종은 20%를 차지하고 산발적으로 위 전정부에 1 cm 이상의 큰 단독 병변으로 나타나며 진단 당시 전이가 된 경우가 많아 예후는 가장 나쁘다 (5). 제 1형 위유암종 환자에서 자가면역 위축위염의 병인기전과 관련이 된다고 여겨지는 벽세포 및 내인성 인자에 대한 자가항체가 각각 환자의 70%와 35%에서 양성으로 측정된다 (6). 본 증례의 환자에서 벽세포 및 내인성 인자에 대한 자가항체는 발견할 수는 없었지만 위내시경소견 및 비타민 B<sub>12</sub> 감소 등은 위축위염에 합당한 소견이었다.

위유암종이 자가면역 위축위염 외의 다른 자가면역 질환에 병발하는 경우는 흔치 않아 제 1형 당뇨, 자가면역성 다분비선 부전, 자가면역 갑상샘염, 원발성담관성간경화, 쇼그렌증후군 등에 병발했다는 몇몇 예가 보고되었을 뿐이다. 이들 질환에서 각각의 자가면역 질환과 위유암종의 관계를 명확히 규명하지는 못했지만 저자들은 특정한 자가면역 질환에서 자가면역성이 가속화하여 위장관의 위축위염과 1형 위유암종의 발병에 관여했으리라고 추측하였다 (4,7-9). 이는 1형 위유암종의 경우 고가스트린혈증이

선행하여 발병하는데, 고가스트린혈증은 자가면역 위축위염에서 저산도와 G세포 활성으로 유발되는 특징적인 소견으로 다른 유형의 위축위염에서 1형 위암종이 발병되기 어렵기 때문이다 (5). De Block 등이 보고한 예는 제 1형 당뇨병에서 자가면역 위축위염이 발병하고 추후에 위유암종이 발병한 예이지만 (4) 일련의 보고된 증례에서는 항벽세포 항체 및 항내인성인자 항체가 명백하게 증명되지는 못하였다 (7,9). 저자들은 1형 위암종의 병인 기전을 고려할 때 자가면역 위축위염이 선행되었을 가능성을 제시하기도 하기도 하였고 (10) 항벽세포 및 내인성인자 항체 이외의 다른 자가 면역기전이 작동하였을 가능성에 대해서도 언급하였다 (9).

전신홍반루푸스에 위유암종이 동반된 경우 또한 매우 드물다 (10-12). Papadimitraki 등이 보고한 예는 23세의 루푸스 환자에서 위유암종이 발생한 증례로, 이 연령에서 위유암종이 매우 드물어 루푸스의 자가면역성이 위유암종의 조기발생에 영향을 주었다고 생각하였으며 (11) 다른 증례들에서도 루푸스가 직접 위유암종을 유발했다기보다는 자가면역 위축위염이 (항체가 비록 음성이라고 하더라도) 가속화되어 위유암종으로 발전하였으리라고 추측하였다 (10,12).

본 예의 환자는 38세에 전신홍반루푸스를 진단받았고, 4년 후 위유암종을 진단받았다. 위내시경 검사에서 위축성 위염 소견과 위저부, 위체부에 1 cm 미만의 다발성 폴립이 관찰되었고 생검에서 유암종으로 진단되었다. 고가스트린혈증, 유암종의 크기, 병변부위와 다발성 병변을 고려할 때 이는 1형 위암종에 합당한 소견이었다. 또한 국소절제술 후의 수 년 간에 걸친 위유암종의 재발은 자가면역 위축위염에 따른 고가스트린혈증 가능성을 완전히 배제할 수 없다. 만성적인 고가스트린혈증이 위유암종을 만들기까지는 긴 시간이 필요하여 평균 60대의 연령에서 잘 발병하나 본 증례의 환자는 이에 비하면 낮은 연령의 42세에 발생하였다 (13). 전신홍반루푸스와 위유암종의 연관성은 명확하지는 않지만 루푸스의 자가면역성이 자가면역 위축위염의 발생에 영향을 주고 가스트린혈증이 유발되어 비교적 이른 시기에 위유암종이 발생하였을 것이다.

위유암종의 증상으로 복통, 구토, 상부 위장관 출혈, 소화불량, 빈혈, 체중감소 등의 비특이적인 증세

로 발현되며 위유암종증후군의 증상으로 나타나는 경우는 드물어 위내시경 검사에서 우연히 발견되는 경우가 많다 (2,5). 위유암종은 위내시경 검사와 조직 생검이 가장 유용한 진단도구이나 점막하부 침범 정도의 평가를 위해 내시경 초음파가 도움이 되고 전이 정도를 평가하기 위해 복부 전산화단층촬영을 시행한다 (2).

고가스트린혈증을 동반한 제 1형 및 제 2형 위유암종의 경우 크기가 1 cm 미만의 병변의 5개 이하일 경우 내시경적 국소 절제술로 완전히 제거할 수 있고, 이보다 크거나 다수일 경우 가스트린의 자극 효과를 차단하기 위해 유문절제술이나 위 아전적출술을 시행한다 (14,15). 일부 환자에서 소마토스타틴 이 혈중 가스트린을 감소시키고 위유암종의 수와 재발률을 감소시킨다는 보고가 있으며 (5) 루푸스 동물 모델에서 소마토스타틴이 루푸스 증상에 효과를 보였음을 고려할 때 추후 이 환자에서 시도되어 볼 수 있다 (16). 본 증례의 경우 위유암종의 잦은 재발로 인해 수술이 고려될 수도 있겠지만 크거나 갯수 및 최근 치료적 내시경의 발달로 인한 우수한 국소 절제술의 성적은 보존적인 치료의 여지를 남겨주고 있다.

## 요 약

위유암종 중 제 1형 위유암종은 주로 자가면역 위축위염과 관련이 있는 형으로, 드물게 다른 자가면역질환과 병발하는 경우가 있다. 국내에 전신홍반루푸스에 동반된 위유암종은 아직 보고된 적이 없어 관련 문헌 고찰과 함께 보고하고자 한다.

## 참고문헌

- 1) Kulke MH. Clinical presentation and management of carcinoid tumors. Hematol Oncol Clin North Am 2007;21:433-55; vii-viii.
- 2) Modlin IM, Kidd M, Latich I, Zikusoka MN, Shapiro MD. Current status of gastrointestinal carcinoids. Gastroenterology 2005;128:1717-51.
- 3) Dickman R, Shaklai M, Lapidot M, Okon E, Zandbank J, Fraser GM, et al. Pernicious anemia, gastric carcinoid, and autoimmune thrombocytopenia

- in a young woman. *J Clin Gastroenterol* 2000;30:299-302.
- 4) De Block CE, De Leeuw IH, Pelckmans PA, Michielsens PP, Bogers JJ, Van Marck EA, et al. Autoimmune hepatitis, autoimmune gastritis, and gastric carcinoid in a type 1 diabetic patient: a case report. *J Diabetes Complications* 2000;14:116-20.
  - 5) Burkitt MD, Pritchard DM. Review article: pathogenesis and management of gastric carcinoid tumours. *Aliment Pharmacol Ther* 2006;24:1305-20.
  - 6) Annibale B, Lahner E, Negrini R, Baccini F, Bordini C, Monarca B, et al. Lack of specific association between gastric autoimmunity hallmarks and clinical presentations of atrophic body gastritis. *World J Gastroenterol* 2005;11:5351-7.
  - 7) Mork H, Jakob F, al-Taie O, Gassel AM, Scheurlen M. Primary biliary cirrhosis and gastric carcinoid: a rare association? *J Clin Gastroenterol* 1997;24:270-3.
  - 8) Leibowitz G, Amir G, Losses IS, Eliakim R. Autoimmune polyglandular failure associated with malabsorption and gastric carcinoid tumour. *J Intern Med* 1993;234:625-9.
  - 9) Cho KJ, Kim JS, Kim CW, Han SW, Jung IS, Kim JA. A case of multiple gastric carcinoid tumors associated with Sjogren's syndrome. *Korean J Med* 2006;71:551-7.
  - 10) Jabr FI. Gastric carcinoid in a patient with systemic lupus erythematosus and hypothyroidism. *Scand J Gastroenterol* 2003;38:1104.
  - 11) Papadimitraki E, de Bree E, Tzardi M, Skordilis P, Kofteridis D, Tsiftsis DD. Gastric carcinoid in a young woman with systemic lupus erythematosus and atrophic autoimmune gastritis. *Scand J Gastroenterol* 2003;38:477-81.
  - 12) Usluogullari AC, Afsar B, Elsurur R, Ozdemir HB, Sezer S, Ozdemir NF. Gastric carcinoid tumour: occurrence in a systemic lupus erythematosus patient with end-stage renal disease. *Lupus* 2007;16:537-8.
  - 13) Modlin IM, Lye KD, Kidd M. A 5-decade analysis of 13,715 carcinoid tumors. *Cancer* 2003;97:934-59.
  - 14) Modlin IM, Latich I, Kidd M, Zikusoka M, Eick G. Therapeutic options for gastrointestinal carcinoids. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2006;4:526-47.
  - 15) Ichikawa J, Tanabe S, Koizumi W, Kida Y, Imaizumi H, Kida M, et al. Endoscopic mucosal resection in the management of gastric carcinoid tumors. *Endoscopy* 2003;35:203-6.
  - 16) Paran D, Bernheim J, Golan I, Caspi D, Benchetrit S. Somatostatin treatment attenuates proteinuria and prevents weight loss in NZB/W F1 mice. *Lupus* 2006;15:526-31.