

## 제1형 신경섬유종증 환자에서 십이지장 구부의 점막하 신경섬유성 증식에 의한 위배출 장애

대전의료재단 분당제생병원 외과, <sup>1</sup>병리과, <sup>2</sup>소화기내과

서병선 · 신동우 · 이정섭 · 김세룡 · 한은미<sup>1</sup> · 장은정<sup>2</sup>

### Gastric Outlet Obstruction due to Submucosal Neurofibromatous Proliferation of Duodenal Bulb in Neurofibromatosis Type 1 Patient

Byung Sun Suh, M.D., Dong Woo Shin, M.D., Jung Seob Lee, M.D.,  
Se Young Kim, M.D., Eun Mee Han, M.D.<sup>1</sup>, Eun Jeong Jang, M.D.<sup>2</sup>

Departments of Surgery, <sup>1</sup>Pathology, <sup>2</sup>Division of Gastroenterology, Pundang Jesaeng General Hospital, Daejin Medical Center, Seongnam, Korea

Neurofibromatosis type 1 (NF1; also known as von Recklinghausen's neurofibromatosis) is inherited in an autosomal dominant fashion, although it can also arise due to spontaneous mutation. Gastrointestinal involvement of NF1 is seen in 10% to 25% and causes symptoms in fewer than 5%. Histologically, the gastro intestinal (GI) manifestation of NF1 occurs in three forms: hyperplasia of the gut neural tissue, stromal tumors, and duodenal or periampullary endocrine tumors. A 31-year-old female, diagnosed with NF1, presented with poor oral intake and vomiting for 10 days prior to admission. Preoperative gastrofiberscopic finding was gastric outlet obstructing polypoid duodenal bulb lesion. The patient underwent hemigastrectomy with antecolic gastrojejunostomy due to gastric outlet obstruction. The final pathologic report was submucosal neurofibromatous proliferation with Brunner's gland hyperplasia located at the duodenal bulb in the NF1 patient. We report this case with a review of literatures. (J Korean Surg Soc 2010;79:S31-36)

**Key Words:** Neurofibromatosis type 1 (NF1), Gastric outlet obstruction

중심 단어: 제1형 신경섬유종증(NF1), 위배출 장애

## 서론

신경섬유종증은 가장 흔한 단일 유전자 질환의 하나로 신경계에 영향을 주는 질환이다. 신경섬유종증은 크게 1형과 2형으로 구분되며 전체 환자의 85%가 제1형에 속한다. 제1형 신경섬유종증(neurofibromatosis type 1, NF1)을 가진 환자들의 50%는 상염색체 우성 형질로 유전되며, 나머지

50%의 환자들은 무작위 돌연변이에 의해 질환이 발생한다.(1) 이 질환을 일으키는 유전자는 염색체 17q11에 위치하고 있다.(2,3) 흔하게 나타나는 증상으로는 밀크커피색 반점, 겨드랑이 및 서혜부의 주근깨 양상, 피하의 신경섬유종 및 홍채 리쉬 결절이 나타난다. NF1 환자 중 위장관 종양이 있는 경우는 10%에서 25% 정도로 추정하고 있으며 그중 동반 증상이 있는 경우는 5% 미만으로 알려져 있다.(4,5)

조직학적으로 제1형 신경섬유종증의 위장관 증상 발현은 3가지 형태로 나타나는데: 장 신경 조직의 과증식, 간질 종양, 십이지장 또는 팽대부주변 내분비 종양 등의 형태로 나타난다.(6)

과증식 병변은 위장관 어느 부위에서든지 점막하 근육층 신경얼기의 숫자 및 두께의 증가에 기인한다. 본 증례는 제

책임저자: 서병선, 경기도 성남시 분당구 서현동 255-2

☎ 463-774, 분당제생병원 외과

Tel: 031-779-0170, Fax: 031-779-0467

E-mail: bssuhgs@empas.com

접수일 : 2010년 2월 5일, 게재승인일 : 2010년 4월 27일

1형 신경섬유종증을 진단 받은 31세 여자가 내원 10일전부터 있었던 소화장애를 주소로 내원하여 수술 전 소화기내과에서 시행한 내시경 소견상 위배출 장애를 유발하는 십이지장 구부의 용종성 병변이 발견되었다. 내시경이 십이지장 구부로의 통과가 불가하여 수술적 처치가 필요하였다. 수술 후 조직병리 소견상 십이지장 구부의 부루너씨선과 증식이 동반된 근육층신경얼기과 증식으로 판명되어 문헌 고찰과 함께 보고한다.

**증 례**

환자: 김○○, 31세 여자

주소: 소화장애

현병력: 내원 10일전부터 시작된 전반적인 상복부 불편감, 간헐적인 산통, 구토로 개인병원 경유해 소화기내과에 입원하였다.

과거력: 환자는 타 대학병원에서 전신에 밀크커피색 반점, 신경섬유종과 총상 신경섬유종, 겨드랑이와 서혜부에 주근깨 등의 소견으로 제1형 신경섬유종증을 진단 받았고 15년전 충수절제술, 9년전 상복부 불편감 소견 있어 본원 소화기내과에서 내시경을 시행했으며 십이지장궤양 S2 병변이 있어 약물 복용 병력이 있었다. 그 외 중학교때부터 철결핍성 빈혈로 간헐적으로 철분제제 복용 병력이 있었다.

이학적 소견, 검사실, 내시경, 방사선 소견: 환자는 키 161 cm, 몸무게 55 kg으로 체질량지수 21 (kg/m<sup>2</sup>)의 정상 체구였으며 제1형 신경섬유종증으로 인해 얼굴 포함 전신에 0.5 cm에서 2 cm 정도의 다발성 신경섬유종과 밀크커피색 반점 등이 있었다. 특별한 병색 소견은 없었으나 전신쇠약, 약

간의 탈수 소견이 있었다. 내원시 혈압은 120/80 mmHg, 맥박수 분당 82회, 호흡수 분당 20회, 체온 37.1°C였다.

위배출 장애에 의한 복부팽만 등의 이상 소견은 없었다.

입원 당시의 말초혈액 검사상 백혈구가 5,900/mm<sup>3</sup> (분엽 핵호중성백혈구 62%, 림프구 27.4%, 단핵구 8.0%)로 백혈구 증가 소견은 없었으나 혈색소 9.6 g/dl, 적혈구용적률 29.4%, 평균적혈구용적 67.8 fl, 평균적혈구혈색소량 22.2 pg, 페리틴 3.70 ng/ml, 철 131 ug/dl, 총철결합수용력 319 ug/dl이었다. 말초혈액도말검사상 소적혈구 저색소성 빈혈 소견으로 철결핍성 빈혈 소견이 있었다. 그 외에 간기능 및 전해질검사 등은 정상 범위였고 다른 이상 소견은 없었다.

위내시경 소견상 LA-C 정도의 역류성 식도염 소견과 위저부에 배출되지 못한 음식물이 다량 있었고 십이지장 구부에 위배출 장애를 유발하는 용종 모양의 병변이 있었다 (Fig. 1). 이 병변 때문에 십이지장으로의 내시경 통과가 어려워 용종의 크기를 측정할 수 없었고 유문을 통해 조직검사만 시행했다. 내시경조직검사 소견은 만성염증과 함께 부루너씨선 과증식 소견이 있었다. 흉부 X-선 검사상 약 58 mm 크기의 경계가 분명한 등근 종괴가 좌측 상부 흉곽에 있어 흉부컴퓨터단층촬영을 시행했으며 흉추 2, 3번 좌측에 바로 인접하여 58 mm로 측정되는 등근 종괴가 있었고 흉곽의 피하지방으로도 다발성의 신경섬유종 소견이 있었다.

복부컴퓨터단층촬영 결과 위의 팽만은 심하였으나 용종을 의심할만한 병변은 확실하지 않았다(Fig. 2). 소화기내과에서 검사후 위배출 장애의 수술적 처치가 필요할 것으로 판단되어 외과로 전과되었다.

수술 소견: 환자는 수술 2일전 비위관 삽관후 하루에 위액이 약 2,600 ml가량 배액되어 정질액(crystalloid solution)

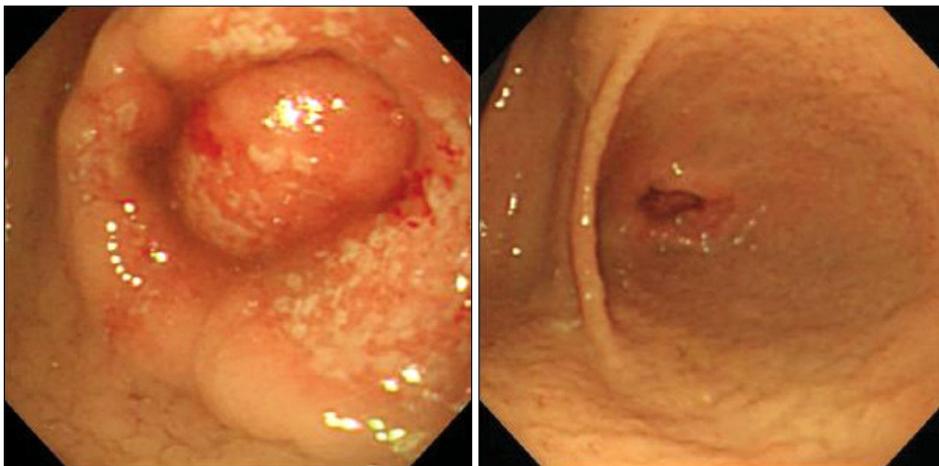


Fig. 1. Preoperative gastrofiberscopic findings of duodenal bulb polyp like lesion through the pyloric ring.

으로 수액 보충 후 수술하였다. 전신마취하에 상복부정중 절개로 개복하였다. 전 소장을 확인한 결과 근위부 공장과 근위부 회장벽에 5 mm 크기의 작은 결절이 있어 동결절편 검사를 시행 했으며 신경섬유종에 합당한 소견으로 나왔으나 임상적인 중요성은 없는 것으로 판단되었다. 십이지장 구부 뒷벽 및 상부와 간십이지장 인대 주변으로 심한 유착 소견이 있었다. 박리를 마쳤을 때 십이지장 구부가 천공될 정도로 구부의 변형이 심했다. 내시경 소견상은 용종 모양이었으나 절제된 표본을 확인한 결과 병변 부위가 확실하

지 않았다. 십이지장 구부 뒷벽에서 상부에 약 2×3 cm 크기의 완만하여 경계가 명료하지 않은 융기된 병변이 발견되었고 구부의 변형이 심해 위십이지장 절제가 필요할 것으로 사료되어 반위절제술 및 위공장문합술, 미주신경절단술을 시행하였다. 미주신경절단술은 십이지장궤양 치료의 병력이 있었고 십이지장 구부의 심한 유착 및 변형과 수술 소견상 십이지장궤양 합병증이 동반되어 있을 가능성으로 시행하게 되었다.

**수술 후 경과:** 수술 후 특별한 문제가 없다가 4일째 오전 6시경부터 최고 39.6°C의 고열이 7일째까지 발생하였다. 고열 이외에는 특별한 증상은 없었으나 혈액배양검사와 복부 단층촬영 등을 시행하였다. 복부단층촬영 검사상 특별한 문제는 없었으나 혈액배양검사 두 쌍 모두에서 칸디다 알비칸스가 동정되어 진균혈증 소견으로 수술 후 7일째부터 하루 1회 Diflucan 400 mg 정주를 2주간 투여하였고 항진균제 투여 다음날부터 정상 체온을 유지하였다. 수술 후 7일째부터 연식 섭취 가능하였으며 수술 후 22일째 특별한 문제 없이 퇴원하였다.

**조직병리 소견:** 위의 대만을 통해 열어본 육안소견상 십이지장 구부에 3.6×3.2×1.0 cm의 경계가 분명하지 않은 결절모양의 융기된 병변이 관찰 되었다(Fig. 3). H&E 12.5배율의 저배율 소견상 점막하에 브루너씨선 과증식 소견과 함께 신경섬유성 증식이 관찰되었고(Fig. 4A) 신경세포와 신경총 등은 S-100 단백 면역염색에 양성 소견을 보였다(Fig. 4C). H&E 200배율의 고배율 소견상 신경세포 번들, 쉬반세

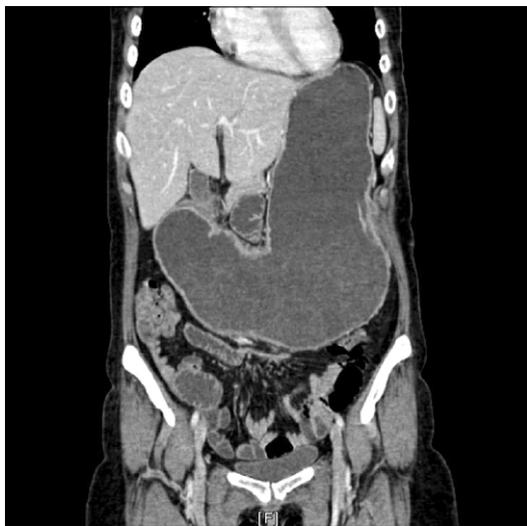


Fig. 2. Abdominopelvis MD-CT coronal scan revealed severely distended stomach due to gastric outlet obstruction.

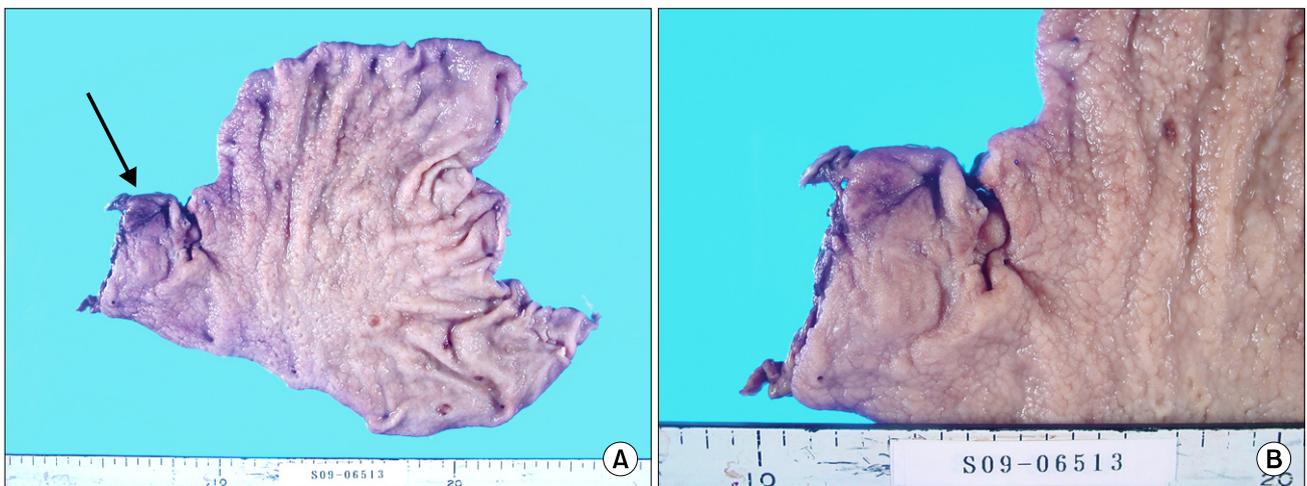
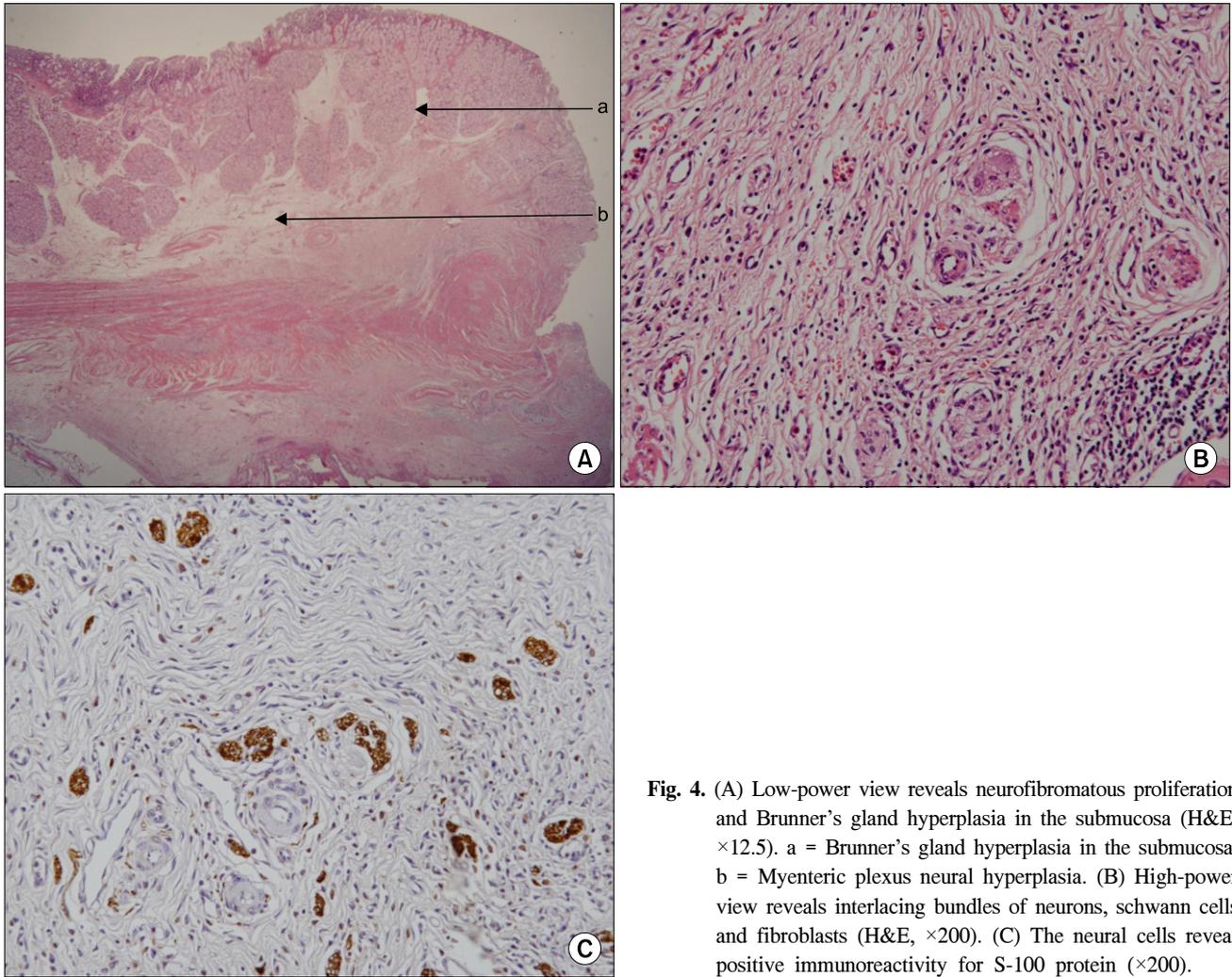


Fig. 3. The arrow indicates an ill defined nodular elevated lesion in the duodenal bulb, measuring 3.6×3.2×1.0 cm (The gross specimen of resected stomach).



**Fig. 4.** (A) Low-power view reveals neurofibromatous proliferation and Brunner's gland hyperplasia in the submucosa (H&E,  $\times 12.5$ ). a = Brunner's gland hyperplasia in the submucosa; b = Myenteric plexus neural hyperplasia. (B) High-power view reveals interlacing bundles of neurons, schwann cells and fibroblasts (H&E,  $\times 200$ ). (C) The neural cells reveal positive immunoreactivity for S-100 protein ( $\times 200$ ).

포와 섬유아세포 등이 얽혀있는 소견이 보였다(Fig. 4B). 병리학적으로 십이지장 구부의 브루너썬선 과증식이 동반된 근육층신경얼기과증식 소견으로 최종 진단되었다.

### 고 찰

제1형 신경섬유종증은 유전적 질환으로 50%는 상염색체 우성 형질로 유전되며, 나머지 50%의 환자들은 무작위 돌연변이에 의해 질환이 발생한다.(1) 발생 빈도는 3,000명당 1명꼴로 발생하고 제1형이 제2형에 비해 빈도가 높으며 남녀간 유병률은 비슷하다.

정확한 임상진단은 대개 10세 이전에 가능하다. 유전자의 위치 및 특징에 의해 두 타입이 있는데 예전에 폰레클링하우젠병으로 알려진 제1형 신경섬유종증은 단일 유전자로 인한 장애 중 가장 흔한 질환이다. 이 질환을 일으키는 유전

자는 염색체 17q11에 위치하고 있다.(2,3) 1990년 미국 국립보건원(NIH)에서 정한 진단 지침이 기준으로 사용되며 7개의 기준 중 2개 이상을 충족시키는 경우 진단이 가능하다. 가이드라인 의하면 6개 이상의 밀크커피색 반점; 두 개 이상의 신경섬유종 또는 한 개의 총상 신경섬유종; 겨드랑이나 서혜부에 주근깨가 있는 경우(Crowe's sign); 시신경에 양성 종양(시신경교종); 실상골이형성 또는 가성관절증 같은 특이한 뼈의 병변; 홍체에 2개 이상의 리쉬결절; 직계 가족에서의 환자 발생이 있는 가족력이 있는 경우이다. 또한 성상세포종, 신경섬유초종, 수막종 등 중추신경계 종양을 형성하기도 한다. 이 중 총상 신경섬유종은 신경섬유종증 질환 특유의 임상 양상의 하나이다.

본 증례의 환자는 31세 여자로서 상기 기준 중 첫 번째부터 세 번째 기준이 해당하였다. 가족력상 아버지는 NF1 환자였고 어머니는 정상이었다.

NF1 환자의 위장관 증상 발현에 대한 증례 보고는 다수 있었지만 위장관 종양의 발현 빈도 및 임상적으로 의미를 가지는 증상이 있는 경우의 빈도에 대한 정확한 통계는 알려져 있지 않다. NF1 환자 중 위장관 종양이 있는 경우는 10%에서 25% 정도로 추정하고 있으며 그중 동반 증상이 있는 경우는 5% 미만으로 알려져 있다.(4,5)

NF1의 위장관 발현은 조직학적으로 세 가지 형태로 나타날 수 있다: 장 신경 조직의 과증식, 주로 양성 종양으로서 위와 공장에 주로 발생하는 간질 종양, 십이지장 또는 팽대부 주변 내분비 종양 등의 형태로 나타난다.(6) 과증식 병변은 위장관 어느 부위에서든지 점막하 근육층신경열기섬유와 신경총 숫자 및 두께의 증가에 기인한다. 이것은 전형적으로 작거나 불규칙적인 분포를 통해 때로는 개별의 신경섬유종 또는 총상 신경섬유종을 닮은 모양으로 나타나기도 한다.(7)

상기 기술된 위장관 침범으로 출혈, 혈변, 장폐색 등과 같은 증상을 유발할 수 있다. 신경총 이상 소견은 NF1 환자의 10%에서 위장관 운동장애 이상으로 나타난다.(7) 임상적으로는 성인에서 만성가폐색증과 거대결장 등으로 오인되기도 한다.(8) 위장관 신경섬유종은 공장에서 가장 많이 발생하고 다음으로 위, 회장, 십이지장, 대장, 장간막의 순서로 발생하고 식도나 충수돌기에는 거의 없다고 한다.(9) 대부분의 신경섬유종은 근육층신경열기에서 발생하여 장의 장간막 반대 방향으로 튀어나오게 되며 용종모양은 드물다고 한다.(9)

신경섬유종은 제1형에 일반적으로 나타나는 양성종양으로 조직학적으로 슈반세포, 신경주위 세포, 섬유아세포, 내피세포, 비만세포 등으로 구성되어 있다.(9)

NF1 환자에서 위장관 병변의 흔한 순서는 신경섬유종, 신경집중, 십이지장카르시노이드 종양, 성장억제호르몬종, 위장관간질종양, 장관 신경계의 과증식 등으로 나타난다고 한다.(9)

또한 다른 보고에 의하며 NF1에서 위장관 종양으로 수술했던 61예를 고찰한 바에 의하면 신경섬유종 52%, 평활근종 13%, 신경절신경섬유종 9.8%, 위장관간질종양 6.5%의 순서였다고 한다.(10)

본 증례는 수술 전 내시경 소견상 유문륜을 통해 십이지장 구부의 용종성 병변이 보였고 이 병변으로 인한 위배출 장애 소견이 있는 것으로 판단되어 수술을 시행했던 경우였다. 수술장 소견에서 내시경에서 보였던 용종 모양은 십이지장 구부의 경계가 분명하지 않은 약 3 cm 정도의 용기

된 결절이었고 조직병리 소견상 점막하 브루너씨선 과증식 소견과 함께 신경섬유종성 증식 소견이 보였다. 고배율 소견상 신경세포 번들, 슈반세포와 섬유아세포 등이 얽혀 있는 소견이 보여 병리학적으로 십이지장 구부의 브루너씨선 과증식이 동반된 근육층신경열기과증식 소견으로 최종 진단되었다.

수술 전에는 십이지장 용종으로 생각되어 위절제보다는 십이지장 절개 후 종양만 제거할 생각이었으나 수술 소견상 십이지장 구부와 주변 조직과의 섬유화에 의한 유착 소견이 심하였고 경계가 불분명한 결절 형태여서 위절제술을 선택하게 되었다. Bakker 등(10)에 의하면 제1형 신경섬유종증이 있는 21세 흑인 남자가 위의 신경섬유종에 의한 위배출 장애 및 천공 소견으로 전정부 절제술 및 위공장 문합술을 시행했다고 보고하였다.

저자들은 최근 과거력상 제1형신경섬유종증의 31세 여자가 소화 장애를 주소로 내원하여 외과적 수술이 필요한 위배출 장애 소견으로 판단되어 위절제 수술을 하였고 병리학적으로 십이지장 구부의 브루너씨선 과증식이 동반된 신경섬유종 증식으로 진단되었기에 보고하는 바이다.

## REFERENCES

- 1) Sergeev AS. On the mutation rate of neurofibromatosis. *Humangenetik* 1975;28:129-38.
- 2) Barker D, Wright E, Nguyen K, Cannon L, Fain P, Goldgar D, et al. Gene for von Recklinghausen neurofibromatosis is in the polycentromeric region of chromosome 17. *Science* 1987;236:1100-2.
- 3) Seizinger BR, Rouleau GA, Ozelius LJ, Lane AH, Faryniarz AG, Chao MV, et al. Genetic linkage of von Recklinghausen neurofibromatosis to the nerve growth factor receptor gene. *Cell* 1987;49:589-94.
- 4) Riccardi VM. Von Recklinghausen neurofibromatosis. *N Engl J Med* 1981;305:1617-27.
- 5) Huson SM, Harper PS, Compston DA. Von Recklinghausen neurofibromatosis. A clinical and population study in south-east Wales. *Brain* 1988;111(Pt 6):1355-81.
- 6) Fuller CE, Williams GT. Gastrointestinal manifestations of type 1 neurofibromatosis (von Recklinghausen's disease). *Histopathology* 1991;19:1-11.
- 7) Seymour-Dempsey K, Andrassy RJ. Neurofibromatosis: implications for the general surgeon. *J Am Coll Surg* 2002; 195:553-63.
- 8) Phat VN, Sezeur A, Danne M, Dupuis D, de la Vaissiere G, Camilleri JP. Primary myenteric plexus alterations as a cause of megacolon in Von Recklinghausen's disease. *Pathol Biol*

- (Paris) 1980;28:585-8.
- 9) Fenoglio-Preiser CM. *Gastrointestinal Pathology: An Atlas and Text*. 3rd ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2008.
- 10) Bakker JR, Haber MM, Garcia FU. Gastrointestinal neurofibromatosis: an unusual cause of gastric outlet obstruction. *Am Surg* 2005;71:100-5.