Korean J Gastroenterol Vol. 63 No. 4, 253-257
http://dx.doi.org/10.4166/kjg.2014.63.4.253
pISSN 1598-9992 eISSN 2233-6869

CASE REPORT

다발성 글루카곤 생성 내분비세포종을 동반한 췌장 알파세포의 Nesidioblastosis 및 과다증식 1예

강화평, 김세화[2], 임태섭, 이혜원, 최 흔, 강창무[1], 김호근[2], 방승민
연세대학교 의과대학 내과학교실, 외과학교실[1], 병리학교실[2]

A Case of Alpha-cell Nesidioblastosis and Hyperplasia with Multiple Glucagon-producing Endocrine Cell Tumor of the Pancreas

Huapyong Kang, Sewha Kim[2], Tae Seop Lim, Hye Won Lee, Heun Choi, Chang Moo Kang[1], Ho Guen Kim[2] and Seungmin Bang
Departments of Internal Medicine, Surgery[1], and Pathology[2], Yonsei University College of Medicine, Seoul, Korea

Nesidioblastosis is a term used to describe pathologic overgrowth of pancreatic islet cells. It also means maldistribution of islet cells within the ductules of exocrine pancreas. Generally, nesidioblastosis occurs in beta-cell and causes neonatal hyperinsulinemic hypoglycemia or adult noninsulinoma pancreatogenous hypoglycemia syndrome. Alpha-cell nesidioblastosis and hyperplasia is an extremely rare disorder. It often accompanies glucagon-producing marco- and mircoadenoma without typical glucagonoma syndrome. A 35-year-old female was referred to our hospital with recurrent acute pancreatitis. On radiologic studies, 1.5 cm sized mass was noted in pancreas tail. Cytological evaluation with EUS-fine-needle aspiration suggested serous cystadenoma. She received distal pancreatectomy. The histologic examination revealed a 1.7 cm sized neuroendocrine tumor positive for immunohistochemical staining with glucagon antibody. Multiple glucagon-producing micro endocrine cell tumors were scattered next to the main tumor. Additionally, diffuse hyperplasia of pancreatic islets and ectopic proliferation of islet cells in centroacinar area, findings compatible to nesidioblastosis, were seen. These hyperplasia and almost all nesidioblastic cells were positive for glucagon immunochemistry. Even though serum glucagon level still remained higher than the reference value, she has been followed-up without any evidence of recurrence or hormone related symptoms. Herein, we report a case of alpha-cell nesidioblastosis and hyperplasia combined with glucagon-producing neuroendocrine tumor with literature review. **(Korean J Gastroenterol 2014;63:253-257)**

Key Words: Alpha cell; Nesidioblastosis; Hyperplasia; Glucagon; Neuroendocrine tumor

서 론

Nesidioblastosis는 췌장 외분비선(exocrine pancreas)에서 나타나는 소도세포(islet cell)의 신생 및 증식으로 정의되고, 더 광범위하게는 소도세포의 "병적 과성장"을 의미한다.[1,2] 췌장 외분비선에 비정상적으로 분포한 소도세포들은 호르몬 분비 이상을 유발하여 호르몬의 과다생성 및 과다분비를 초래한다.[3] 임상적으로 소도세포의 nesidioblastosis는 드문 질환으로, 대부분 베타세포에 국한되어 나타나며 인슐린의 과다분비로 인해 발생하는 신생아나 성인에서의 고인슐린혈증성 저혈당증의 원인 중 하나로 알려져 있다.[4,5] 또한 베타세포의 과다증식과 비후가 종종 nesidioblastosis와 동반된다.[6] 알파세포의 과다증식과 nesidioblastosis가 관찰된 증례들이 있으나 베타세포의 그것에 비해 매우 드물며 국내에서 보고된 바는 아직 없다.[7-9] 이러한 췌장 소도세포의 nesidioblastosis 및 과다증식은 호르몬 과다 분비를 유발하는 독립된 질환으로 구분

Received August 9, 2013. **Revised** September 5, 2013. **Accepted** September 17, 2013.
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: 방승민, 120-752, 서울시 서대문구 연세로 50, 연세대학교 의과대학 내과학교실
Correspondence to: Seungmin Bang, Department of Internal Medicine, Yonsei University College of Medicine, 50 Yonsei-ro, Seodaemun-gu, Seoul 120-752, Korea.
Tel: +82-2-2228-1995, Fax: +82-2-393-6884, E-mail: bang7028@yuhs.ac

Financial support: None. Conflict of interest: None.

할 수 있으며 또한 췌장내분비세포 종양의 발생과 연관이 있다는 점에서 임상적인 의의가 있다.[10] 저자들은 반복되는 췌장염을 유발하는 췌장 미부 종괴의 치료로 원위부 췌장절제술을 시행한 후 조직병리학적으로 다발성 글루카곤 생성 내분비세포종을 동반한 알파세포의 nesidioblastosis 및 과다증식으로 확인된 증례를 경험하여 이를 보고하는 바이다.

증 례

35세 여자가 2일 전부터 시작된 심와부 통증을 주소로 내원하였다. 3년 전 급성 췌장염으로 입원하여 치료받은 병력이 있었으며 흡연력과 음주력은 없었다. 부모가 모두 당뇨로 진단받았고 악성종양이나 신경내분비종의 가족력은 없었다. 내원 당시 복통과 오심을 호소하였으나 피부발진, 체중감소, 구강 내 병변 등은 관찰되지 않았다. 신체검진에서 활력징후는 혈압 117/93 mmHg, 맥박 70회/분, 호흡 18회/분, 체온 36.6°C였다. 복부는 부드럽고 편평하였으며, 장음은 정상이었다. 간과 비장은 촉지되지 않았고 만져지는 복부 종괴는 없었다. 말초혈액검사에서 백혈구 10,840/mm^3, 혈색소 13.5 g/dL, 혈소판 342,000/mm^3였고, 생화학검사에서 AST/ALT 33/37 U/L, 알부민 4.7 g/dL, 총 빌리루빈 0.7 mg/dL, 총 콜레스테롤 249 mg/dL, 중성지방 337 mg/dL, 아밀라아제 106 IU/L, 리파아제 382 IU/L였다. 혈청 종양표지자검사는 CEA 1.50 ng/mL, CA 19-9 20.9 U/mL였고 혈액응고검사에서 프로트롬빈 시간 93% (INR 0.98), 활성화 부분트롬보플라스틴 시간 31.2초였다. 급성 췌장염으로 진단하고 2개월간 약물치료하였으나 증상 및 혈액검사의 호전이 없었다. 원인 감별을 위해 시행한 복부 전산화단층촬영검사에서 췌장 주변부 침윤은 없으나 미부 췌관의 확장 소견이 관찰되었고(Fig. 1A), 자기공명영상검사에서는 췌장 미부에 T2 영상에서 고신호를 보이는 2.0×2.8 cm 크기의 종괴와, 종괴 원위부의 확장된 불규칙한 췌관이 관찰되었다(Fig. 1B, C). 초음파 내시경검사에서는 췌장 미부에서 고에코성의 경계가 불분명한 고형 종괴가 관찰되어 해당 병변에 대한 세침흡인검사를 시행하였다(Fig. 1D). 세포검사 결과, 다수의 작고 균일한 소도세포 군집이 관찰되었다. 그리고 소수의 일부 세포 군집은 유두상을 보이고 있어 장액성 낭종을 시사하는 소견이었다. 환자의 지속되는 췌장염의 원인으로 판단되어 원위부 췌장 절제술을 시행하였다. 수술 후 특별한 문제 없이 회복하였고 퇴원 시 혈청 amylase 45 U/L, lipase 88 U/L로 호전되었다.

수술 절제 조직에서, 종괴의 육안 소견은 원형의 경계가 명확한 1.7×1.5 cm 크기의 단일 종괴였다(Fig. 2A). 현미경 검사에서 종괴는 소엽형, 기둥형, 관형 등 다양한 형태의 성장양상을 보였으며, 종괴를 구성하고 있는 세포들은 비교적 크

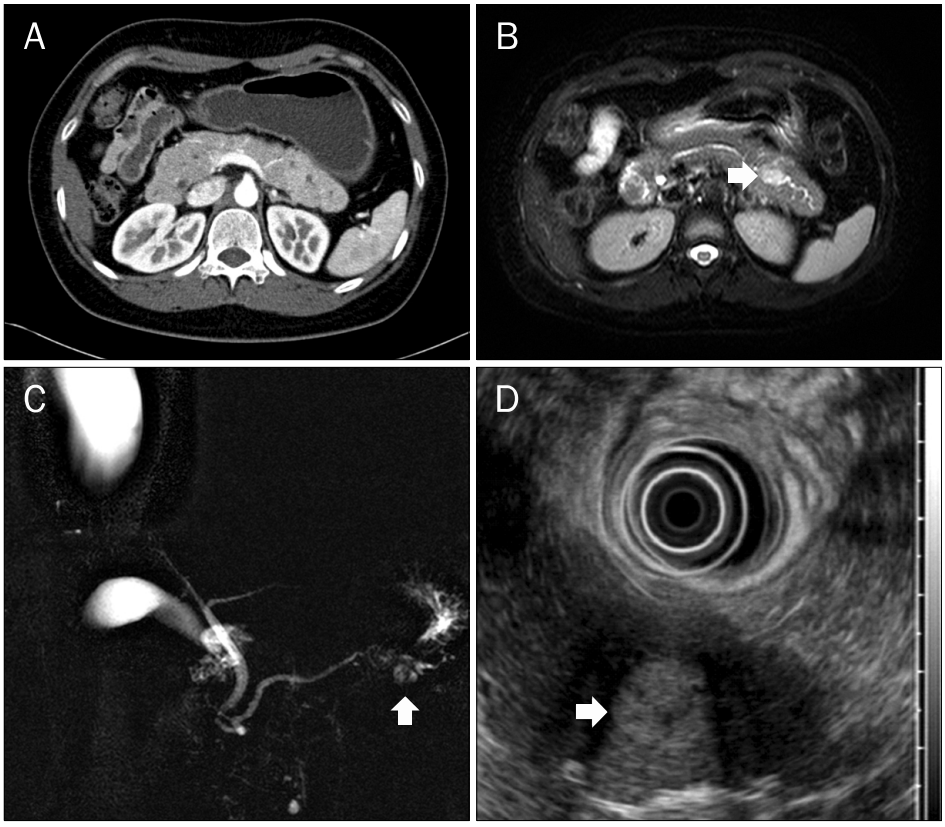

Fig. 1. Imaging studies for pancreatic mass. (A) CT scan shows slightly enhanced pancreatic tail parenchyme with dilated pancreatic duct, but definite cystic or mass-like lesion is not seen. (B) T2-weighted image of MRI shows an enhancing cystic lesion in the pancreas tail (arrow) along with distal pancreatic duct dilatation and irregularity. (C) MRCP shows irregularly dilated pancreatic duct (arrow) upstream to the cystic lesion. (D) Endoscopic ultrasonography shows 14 mm sized poorly demarcated solid hyperechogenic mass in the pancreas tail (arrow).

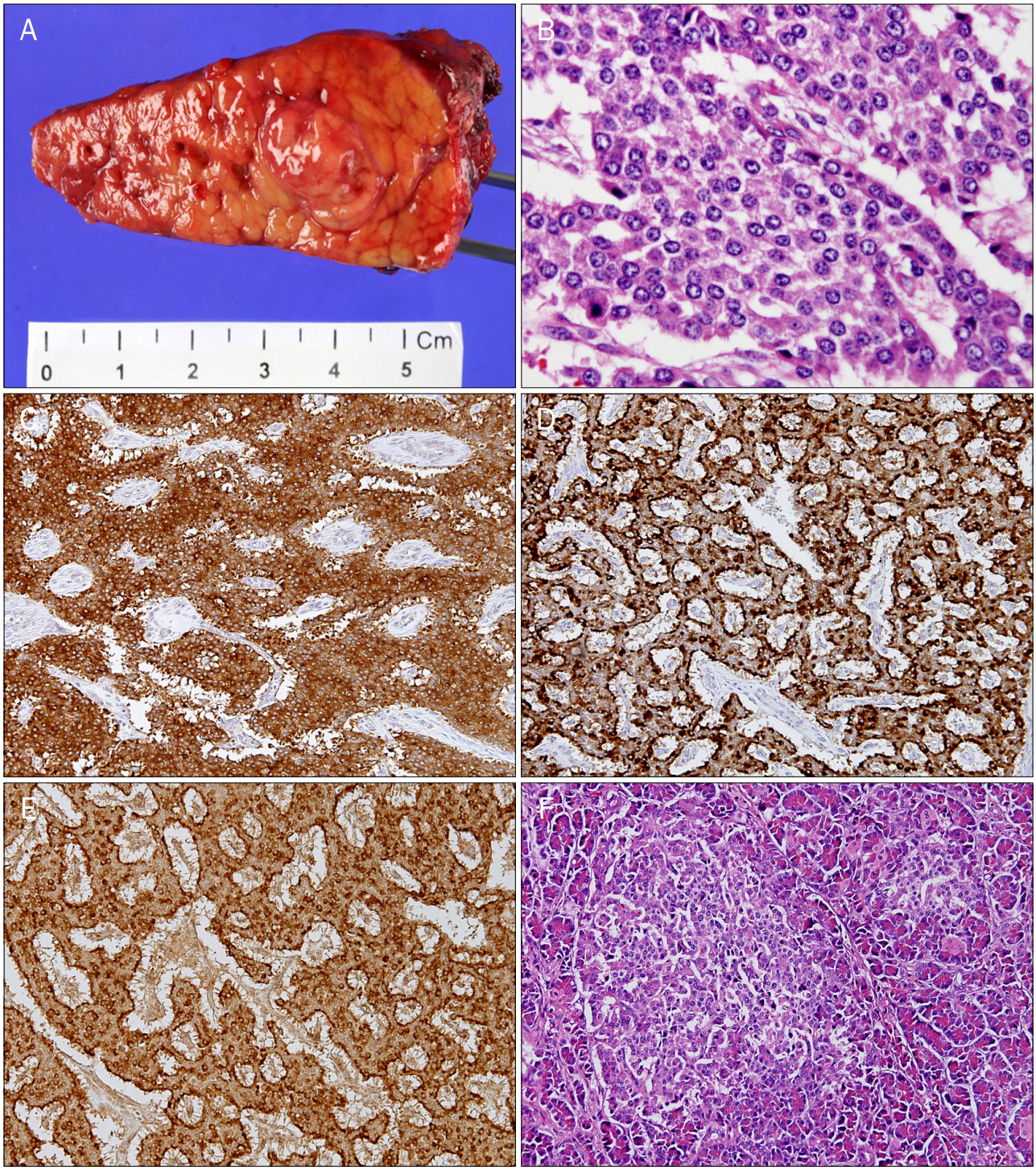

Fig. 2. Pathologic findings of surgically resected specimen. (A) A well-defined round encapsulated yellow-colored soft mass is seen. (B) Tumor cells show eosinophilic cytoplasm, centrally located round nucleus with typical "salt and pepper" chromatin pattern, which are characteristic features of endocrine cell tumor (H&E, ×400). (C-E) On immunohistochemistry, tumor cells show diffuse strong immunoreactivity to synaptophysin (C), chromogranin (D), glucagon (E) (×100). (F) Diffuse islet cell hyperplasia are observed on remaining pancreatic parenchyma (H&E, ×100).

기와 형태가 균일하였다. 또한 적은 양의 호산성 세포질과 세포 중심부위 위치한 둥근 핵 모양, 전형적인 "salt and pepper" 크로마틴 패턴 등 내분비세포종에 합당한 세포 형태학적 특징이 관찰되었다(Fig. 2B). 종괴는 chromogranin A와 synaptophysin에 모두 양성이었으며 글루카곤에도 양성 반응을 보였으나 인슐린, 소마토스타틴, 가스트린에는 음성으로 글루

카곤 생성 거대 내분비세포종으로 진단되었다(Fig. 2C-E). 종괴 외부에서는 0.5 cm 이하의 크기를 가진 미세 내분비세포종들이 다발성으로 관찰되었으며 면역조직화학염색에서는 종괴에서와 같은 결과를 보였다. 또한 절제연까지 췌장 전반에 걸친 소도세포의 미만성 과다증식이 관찰되어 nesidioblastosis가 동반되었음을 시사하였다(Fig. 2F). 소도세포들 대부분이 글루카곤에 양성을 보이고 소수의 세포만이 인슐린에 양성을 보여 알파세포의 과다증식을 동반하는 nesidioblastosis로 진단하였다.

이후 환자는 복부 전산화단층촬영 및 초음파 내시경을 통한 정기 추적 관찰 중으로 수술 후 4년 3개월간 종양 재발이나 췌장염의 재발은 없었다. 수술 전과 수술 직후의 혈청 chromogranin A 및 글루카곤 검사는 확인되지 않았으나 수술 4년 후 혈청검사에서는 chromogranin A 182.08 ng/mL (참고치, 27-94 ng/mL), 글루카곤 2,000 pg/mL 이상(참고치, 59-177 pg/mL)으로 증가되어 있었다. 말초혈액을 이용한 직접 염기서열 분석에서 다발내분비샘종증 1형(MEN1) 및 Von Hippel-Lindau 증후군(VHL) 유전자의 돌연변이는 발견되지 않았다.

고 찰

이번 증례를 포함하여 췌장 알파세포의 nesidioblastosis는 현재까지 총 4예가 보고되었다.[7-9] 모두 성인이었고 내분비세포종의 가족력은 없었다. 1예를 제외하고 모두 혈중 글루카곤의 확연한 증가를 보였으나 그 중 어느 환자에서도 괴사유주성 홍반, 체중감소, 구강 내 병변 등 전형적인 글루카곤종 증후군의 증상은 나타나지 않았다. 이 같은 괴리를 글루카곤 수용체 유전자의 돌연변이에 의한 수용체 비활성화로 설명한 연구가 있다.[11] 그러나 이는 단일 증례에 국한된 것으로 추가적인 연구를 통해 일반화되어야 한다.

또한 대부분 과거 증례들에서 내분비세포종의 동반이 보고되었다. 과다 증식된 알파세포 중 일부는 미세 내분비세포종으로 이행하는 것처럼 보이는 형태적 유사성을 가지는데 이에 근거하여 알파세포의 과다증식이 내분비세포종의 전구 병변일 가능성이 제시되기도 하였다.[12] 그러나 현재까지는 알파세포 과다증식 및 nesidioblastosis의 발생 원인이나, 이들 병변과 내분비세포종과의 선행관계는 명확하지 않다.

이번 증례에서는 급성 췌장염이 선행한 것이 특이점이며, 과거 만성 췌장염이 nesidioblastosis의 유발과 관련 있음이 보고된 바 있다.[13] 그러나 이번 환자는 만성 췌장염은 없었고, 진단 시 관찰된 종괴 원위부 췌관의 확장으로 미루어 볼 때 종괴에 의한 췌관 협착에 의해 이차적으로 유발된 췌장염으로 보는 것이 합당할 것이다.

이전의 한 증례보고에서는 MEN1, VHL 등 다발성 내분비세포종을 보이는 질환이 없는 환자에서 발생한 알파세포 과다증식과 다발성 글루카곤 생성 내분비세포종을 새로운 형태의 질환으로 분류하여 "glucagon cell adenomatosis"로 명명한 바 있다.[12] 이번 환자의 유전자 검사에서 MEN1, VHL 유전자 돌연변이는 없는 것으로 확인되어 앞서 기술된 "glucagon cell adenomatosis"의 질병범주에 포함할 수 있을 것으로 보인다. 또한 현재까지의 유사한 보고들 중 알파세포의 nesidioblastosis 및 과다증식, 거대 그리고 미세 글루카곤 생성 내분비세포종이 모두 관찰된 유일한 증례이다.

현재까지는 이 질환의 자연경과가 명확하지 않고, 이상적인 치료 방침이 권고된 바는 없다. 수술 후 잔류 췌장에도 알파세포의 nesioblastosis 및 과다증식, 미세 내분비세포종이 있을 것으로 강력히 추측되므로 추후 악성 내분비세포종의 발생 위험을 감안하였을 때 전췌장절제술 혹은 정기 추적관찰을 고려할 수 있다. 그러나 현재까지의 유사한 증례들에서 악성 내분비세포종의 발생이 보고되지는 않았다.

수술 후에도 관찰되는 고글루카곤혈증에 대해 소마토스타틴 유사체를 투여하여 글루카곤 수치의 감소를 확인한 증례가 있다.[9] 그러나 글루카곤 수치와 종양 재발률 간의 관계가 명확하지 않으며, 이번 증례의 환자처럼 고글루카곤혈증에 대한 치료 없이도 종양의 재발 없이 장기간 유지되는 사례도 있어 소마토스타틴 유사체 치료의 임상적 효용성은 아직까지 불분명하다.[9] 따라서 이번 증례는 이와 같은 형태의 질병 분류가 있으며, 글루카곤종 증후군의 증상이 없는 고글루카곤혈증 환자의 감별 진단 시 고려되어야 함을 주지하는 데서 의의를 찾을 수 있다.

이에 저자들은 췌장종양의 수술 절제 후 췌장 알파세포의 nesidioblastosis, 과다증식 및 다발성 글루카곤 생성 내분비세포종으로 진단된 증례를 경험하여 문헌고찰과 함께 보고하는 바이다.

REFERENCES

1. Zumkeller W. Nesidioblastosis. Endocr Relat Cancer 1999;6:421-428.
2. van der Wal BC, de Krijger RR, de Herder WW, et al. Adult hyperinsulinemic hypoglycemia not caused by an insulinoma: a report of two cases. Virchows Arch 2000;436:481-486.
3. Wängberg B, Nilsson O, Grimelius L, Lundell L, Ahlman H. Nesidiodysplasia. A rare cause of hyperinsulinemia in an adult patient. Lakartidningen 1999;96:4655-4657.
4. Delonlay P, Simon A, Galmiche-Rolland L, et al. Neonatal hyperinsulinism: clinicopathologic correlation. Hum Pathol 2007;38:387-399.
5. Witteles RM, Straus II FH, Sugg SL, Koka MR, Costa EA, Kaplan EL. Adult-onset nesidioblastosis causing hypoglycemia: an im-

portant clinical entity and continuing treatment dilemma. Arch Surg 2001;136:656-663.
6. Rahier J, Fält K, Müntefering H, Becker K, Gepts W, Falkmer S. The basic structural lesion of persistent neonatal hypoglycaemia with hyperinsulinism: deficiency of pancreatic D cells or hyperactivity of B cells? Diabetologia 1984;26:282-289.
7. Balas D, Senegas-Balas F, Delvaux M, et al. Silent human pancreatic glucagonoma and "A" nesidioblastosis. Pancreas 1988;3: 734-739.
8. Martignoni ME, Kated H, Stiegler M, et al. Nesidioblastosis with glucagon-reactive islet cell hyperplasia: a case report. Pancreas 2003;26:402-405.
9. Yu R, Nissen NN, Dhall D, Heaney AP. Nesidioblastosis and hyperplasia of alpha cells, microglucagonoma, and nonfunctioning islet cell tumor of the pancreas: review of the literature. Pancreas 2008;36:428-431.
10. Ouyang D, Dhall D, Yu R. Pathologic pancreatic endocrine cell hyperplasia. World J Gastroenterol 2011;17:137-143.
11. Zhou C, Dhall D, Nissen NN, Chen CR, Yu R. Homozygous P86S mutation of the human glucagon receptor is associated with hyperglucagonemia, alpha cell hyperplasia, and islet cell tumor. Pancreas 2009;38:941-946.
12. Henopp T, Anlauf M, Schmitt A, et al. Glucagon cell adenomatosis: a newly recognized disease of the endocrine pancreas. J Clin Endocrinol Metab 2009;94:213-217.
13. Novaes G, Chetto-de-Queiroz A, De-Carvalho-Cardoso C, Burlacchini-de-Carvalho MH, Ribeiro-Filho LA, Oliveira-Gonçalves A. Nesidioblastosis associated with chronic experimental pancreatitis produced by a scorpion toxin, tityustoxin, in rats. Braz J Med Biol Res 1990;23:1149-1151.