

다발전이성 위장관 간질종양을 동반한 제 1형 신경섬유종증 1예

장효진, 고성애, 정다은, 정지윤, 구은주, 이경희, 최준혁¹, 현명수

영남대학교 의과대학 내과학교실, ¹병리학교실

A Case of Type 1 Neurofibromatosis Associated with Multiple Metastatic Gastrointestinal Stromal Tumors

Hyo Jin Jang, Sung Ae Koh, Da Eun Jeong, Ji Yoon Jung, Eun Ju Goo,
Kyoung Hee Lee, Joon Hyuk Choi¹, Myung Soo Hyun

Departments of Internal Medicine, ¹Pathology, College of Medicine, Yeungnam University, Daegu, Korea

Type 1 neurofibromatosis (von Recklinghausen's disease, NF-1) is an autosomal-dominant neurocutaneous-disorder characterized by systemic cafe'-au-lait spots, multiple cutaneous neurofibromas, axillary or inguinal freckling, and Lisch nodules (pigmented iris hamartomas). Approximately 10-25% of NF1 patients have gastrointestinal neoplasms. Gastrointestinal stromal tumor (GIST) in patients with neurofibromatosis is most commonly found in the small bowel and the stomach, and approximately 60% of such patients have multiple tumors or multiple tumor sites. Although, the increased incidence of GIST in patients with neurofibromatosis is well documented in pathology literature in English, but has rarely been documented in Korea. Here, we report a case of multiple GISTs in a 48-year-old woman accompanied by NF1. She was admitted to Yeungnam University Hospital with complaints of melena and dyspnea. A contrast-enhanced computed tomography (CT) scan revealed that multiple soft tissue masses were occupying the entire peritoneal cavity. An ultrasonogram-guided biopsy was performed and the tumors were found to have been composed of tumor cells that were positive for c-kit protein. The patient was put on Imatinib mesylate treatment, and further follow-up will be carried out.

Key Words: Gastrointestinal stromal tumors, Neurofibromatosis

서 론

제 1형 신경섬유종증은 상염색체 우성으로 유전되는 질환으로 다수의 밀크커피색반점과 신경섬유종을 특징으로 하며,^{1,2} 10-25% 정도에서 위장관 증상을 발현하는 것으로 보고되어 있다.¹⁻³ 위장관에 발생하는 병변으로는 신경섬유종과 평활근종이 가장 흔하며, 제 1형 신경섬유종증 환자의 5-25%에서

위장관 간질종양이 발견되었다고 보고된다.^{4,5}

위장관 간질종양의 치료에 있어서 가장 우선시 되는 치료는 완전절제이며,^{4,6,7} 수술적 치료가 불가능한 다발성 전이성 악성 위장관 간질종양의 경우에서, STI571 (Glivec, Imatinib mesylate)이 효과적인 것으로 알려져 있다.^{4,6}

제 1형 신경섬유종증 환자에서 발생한 위장관 간질종양은 국내에서 보고된 증례가 드물다. 저자 등은 제 1형 신경섬유종증 환자에 동반된 다발성 위장관 간질 종양 1예를 경험하였기에 문헌 고찰과 함께 보고하는 바이다.

Received: April 4, 2013, Revised: May 27, 2013,
Accepted: May 27, 2013

Corresponding Author: Myung Soo Hyun, Department of Internal Medicine, College of Medicine, Yeungnam University, 170, Hyeonchung-ro, Namgu, Daegu 705-703, Korea
Tel: 82-53-654-8386, Fax: 82-53-620-3849
E-mail: hms@med.yu.ac.kr

증 례

49세 여자 환자가 내원 3일전부터 시작된 흑색변과 노작성

호흡곤란을 주소로 응급실을 방문하였다. 10년 전 자궁경부암으로 자궁절제술을 시행 받았으며, 2년 전 양측성 유방종괴로 시행한 조직 검사 상 관내유두종을 진단받은 과거력이 있었다. 30년 전부터 전신에 다발성 결절이 있었으나, 특별한 검사를 받지 않았으며, 가족력 상 어머니, 언니, 오빠, 여동생에게 동일한 양상의 피부병변이 관찰되었다.

내원 당시 혈압 120/70 mm Hg, 맥박 96회/분, 호흡 20회/분, 체온 36.3℃였다. 신체검사 소견에서 얼굴의 주근깨와 주로 등과 복부에 담갈색 반점들이 관찰되었으며, 어깨와 등에 다발성의 결절성 병변이 관찰되었다(Fig. 1). 복부 압통이나 반발통은 없었으나, 촉진 상 복부 내 다발성의 결절이 만져졌다. 잠혈 검사 상 양성반응과 위세척 시행 시 소량의 출혈흔적이 발견되었다.

일반혈액 검사상 백혈구 11,800/mm³, 혈색소 5.4 g/dL, 혈소판 352,000/μL였다. 일반화학 검사상 총 단백질 5.79 g/dL, 알부민 3.34 g/dL, BUN/Cr 20/0.8 (mg/dL), AST 20 IU/L, ALT 13 IU/L, 총 빌리루빈 1.02 mg/dL였다.

출혈 병변 확인을 위해 상부 위장관 내시경 검사를 하였으며, 위정맥류에 의한 출혈의 흔적은 있으나, 검사 당시 뚜렷한

활동성 출혈의 징후는 보이지 않았다. 복부전산화단층촬영을 하였고, 복강 전체에 다발성의 종양이 관찰되었다(Fig. 2). 복부초음파검사에서도 복강 내 산발적인 저 에코의 종양성 병변이 관찰되었고, 초음파 유도 하 조직검사를 시행하였다. 현미경 소견 상 방추형의 종양세포가 다발로 배열되어 있었다(Fig 3A). 면역조직화학 검사에서 CD117 (c-kit), CD34, smooth muscle actin에 양성을 보이고 S-100 단백 음성을 보이는 위장관 간질종양으로 진단되었다(Fig. 3B). 추가적으로 원발 병소에 대한 검사로 PET-CT를 시행하였으나, 다발성 복강 내 종양 소견 외 원발 병소에 대한 명확한 증거를 찾을 수 없었다.

이후 피부결절에 대한 조직 생검을 시행하였다. 현미경 소견 상 방추형 세포가 진피에 관찰되었다. 이들 세포의 핵은 길고 물결 모양이며 끝이 가늘었다. 조직병리 검사 결과 신경섬유종증으로 진단되었다(Fig. 4). 다발성의 작은 결절이 10여개가 분산되어 있어 수술적 제거는 불가하였고, 환자는 신경섬유종증에 동반된 다발전이성 위장관 간질종양으로 진단 후 Imatinib mesylate를 복용하였다. 이후 환자는 입원 기간 동안 활동성 출혈의 징후는 보이지 않았고, 퇴원하여 혈액종양 내과에서 추적관찰 중이다.

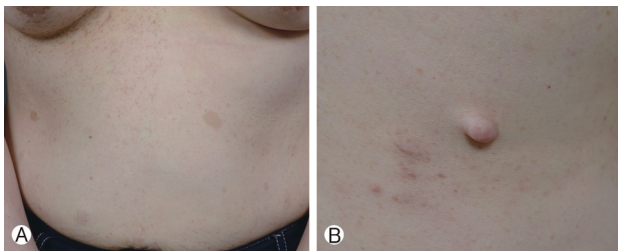


Fig. 1. Neurofibromatosis type 1 disorder characterized by (A) café-au-lait spots, (B) multiple cutaneous neurofibromas.

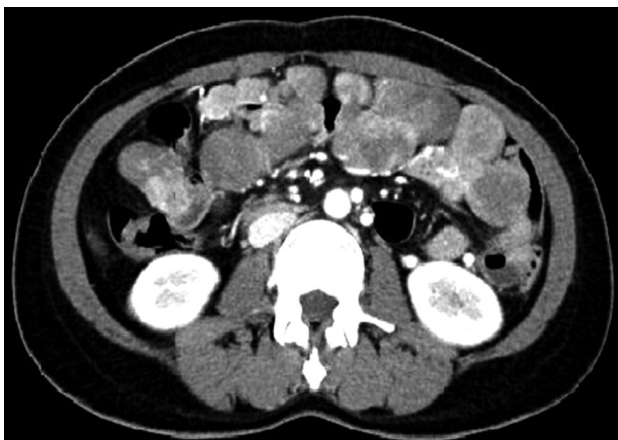


Fig. 2. Abdominal contrast enhanced CT scan revealed that multiple soft tissue masses were occupying entire peritoneal cavity.

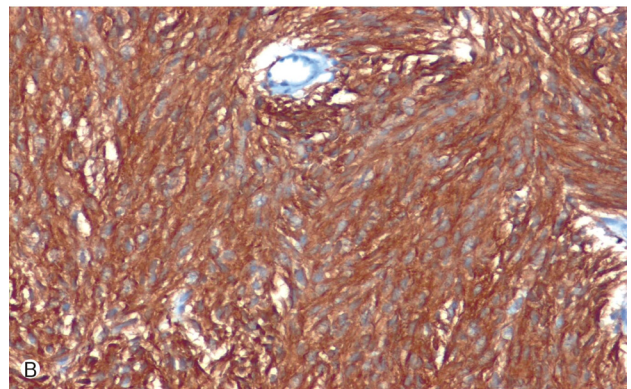
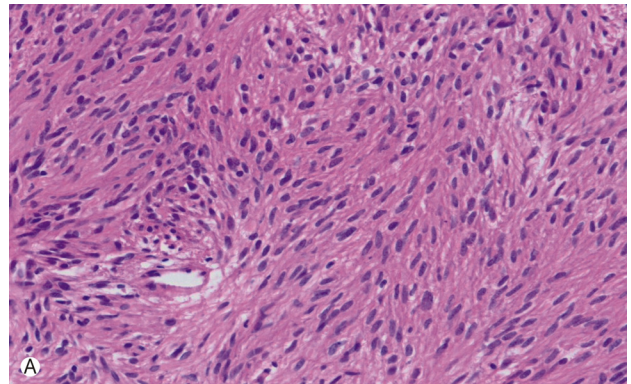


Fig. 3. Microscopic findings of the intraabdominal mass. (A) Spindle shaped tumor cells are arranged in fascicular pattern (H&E stain, ×200). (B) The tumor cells show cytoplasmic positivity for CD117 (Immunohistochemical stain, ×200).

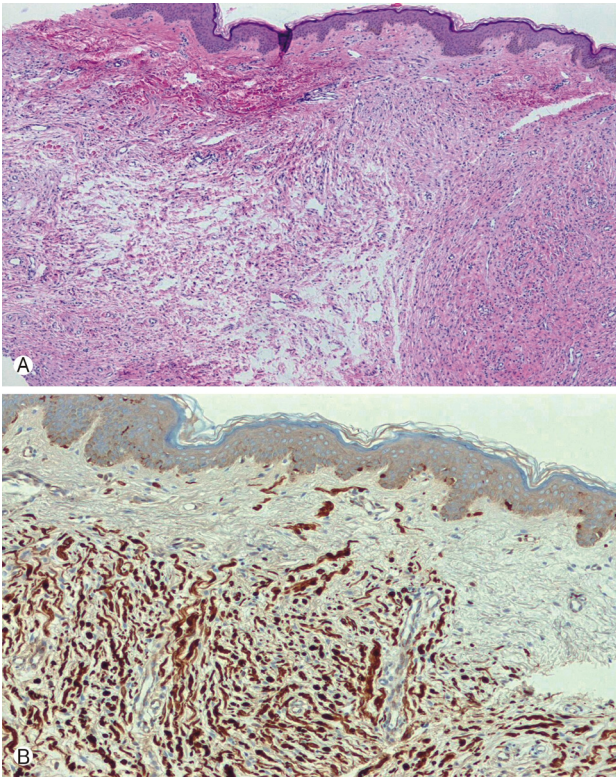


Fig. 4. Microscopic findings of the skin. (A) Spindle cells with elongated and wavy nuclei are present in the dermis (H&E stain, ×100). (B) The tumor cells are positive for S100 protein (Immunohistochemical stain, ×100).

고 찰

제 1형 신경섬유종은 상염색체 우성으로 유전되는 질환으로 전신 장기를 침범하며, 다수의 밀크커피색반점과 신경섬유종, 액와부 및 서혜부와 같은 비노출부위의 색소반, 홍채리쉬 결절 등을 특징으로 하며,^{1,2} 10-25% 정도에서 위장관 증상을 발현하는 것으로 보고되어 있다.¹⁻³ 위장관에 발생하는 병변으로는 신경섬유종과 평활근종이 가장 흔하며, 제 1형 신경섬유종증 환자의 5-25%에서 위장관 간질종양이 발견되었다고 보고하였다.^{4,5}

제 1형 신경섬유종은 여러 악성종양과 관련이 있는 것으로 알려져 있으며, 이와 관련하여 발생하는 위장관 간질종양은 산발성 위장관 간질종양과 다른 특징을 보인다고 알려져 있다.⁴ 산발성의 경우 주로 40대 이상의 중년에서 호발하고, KIT-PDGFRα 유전자변이를 85-90%에서 나타내며, 50-60%가 위에서 발생한다. 이에 비해, 제 1형 신경섬유종증과 연관된 경우 40대 이하에서 흔하고 다발성 혹은 동반되는 다른 악성종양이 흔하다.⁴ 또한 KIT-PDGFRα 유전자변이가 드물고,^{4,8}

40-60%가 공장에서 발생하고, 다른 소장에 발생하는 경우가 25-75%이나 위에 발생하는 경우는 2-25% 정도로 드물다고 보고되어 있다.^{4,6}

본 증례에서도 환자는 40대의 비교적 낮은 연령에 진단되었으며, 자궁경부암과 관내유두종의 병력이 있으며, 복강 내 다발성의 병변이 발견되었으며, 위에서는 병변이 발견되지 않았다.

대부분의 경우 위장관 간질종양은 무증상으로 발견되며, 동반 증상이 있는 경우는 5% 미만으로 알려져 있다.^{2,3} 임상적으로 위장관 간질종양의 흔한 증세는 비 특이적인 오심, 구토, 복부 불편감이나 점막의 궤양에 의한 출혈과 빈혈 등이다.⁴

위장관 간질종양의 진단으로는 내시경 검사, 위장관조영술, 복부초음파 검사, 내시경초음파 검사, 복부전산화단층촬영 등이 이용될 수 있다.^{4,6}

본 증례의 경우 또한 별다른 증상없이 지내다가 위장관 출혈에 의한 흑색변과 빈혈로 인한 노작성 호흡곤란으로 내원하였으며, 다발전이성 복강 내 종양에 의한 혈류장애로 위정맥류가 발생한 것으로 추측된다. 이후 다발전이성 위장관 간질종양은 복부전산화단층촬영에서 우연히 발견되어 복부초음파 검사를 통한 조직검사로 확진이 이루어졌다.

위장관 간질종양의 치료에 있어서 가장 우선시 되는 치료는 완전절제이며,^{4,6,7} 가장 중요한 예후인자이다. 소장의 악성 위장관 간질종양의 경우 완전 절제 시 5년 생존율은 40%, 불완전 절제 시 8%로 보고되고 있다.⁴

수술적 치료가 불가능한 다발성 전이성 악성 위장관 간질종양의 경우, KIT 수용체를 통해 tyrosine kinase를 선택적으로 억제하는 Imatinib mesylate가 상당한 효과를 나타내는 것으로 알려져 있다.^{4,6}

여러 2상, 3상 임상 연구에서 Imatinib mesylate가 완전절제가 불가능하거나 전이가 있는 위장관 간질종양 환자의 85%에서 임상적 호전을 나타내었으며, 이 중 4-5%의 환자에서 완전관해를, 45-66%의 환자에서 부분관해를 보였다.⁹

그러나 Heinrich 등의 연구 결과에 따르면, Imatinib mesylate의 효과는 KIT 또는 PDGFRα 유전자의 변이를 보이는 위장관 간질종양에 한정되며, wild type 유전자의 경우 효과를 보이지 않았다.^{9,10} 제 1형 신경섬유종증에서 병발한 위장관 간질종양에서 KIT 또는 PDGFRα 유전자의 변이는 드물며, 때문에 Imatinib mesylate의 효과는 정확히 밝혀지지 않았다.^{8,10,11}

그러나 Imatinib mesylate의 효과에 대한 국내 연구에서는 제 1형 신경섬유종증에서 병발한 KIT-PDGFRα 유전자 wild

type의 위장관 간질 종양군에서도 Imatinib mesylate가 효과를 나타낸다는 결과가 있었다.^{8,10}

현재 KIT-PDGFR α 유전자 wild type의 위장관 간질 종양에서 Imatinib mesylate의 효과를 연구한 자료는 제한적이며, 향후 이에 대한 충분한 데이터 수집 및 제 1형 신경섬유종증에서 위장관 간질종양 발생기전에 대한 지속적인 연구가 필요할 것으로 생각된다.

본 증례의 환자 또한 다발성의 작은 위장관 간질 종양결절들이 복강 내 분산되어 있어 수술적 제거가 불가능한 경우로, Imatinib mesylate를 사용하고 있으며, 치료 효과에 대한 정기적인 평가를 시행할 예정이다.

제 1형 신경섬유종증 환자에서 발생한 위장관 간질종양은 국내에서 보고된 증례가 드물다. 저자 등은 제 1형 신경섬유종증 환자에서 발견된 다발성 위장관 간질 종양에 대한 1예를 경험하였기에 문헌 고찰과 함께 보고하는 바이다.

참고문헌

1. Han SH, Park SH, Cho GH, Kim NR, Oh JH, Nam E, et al. Malignant gastrointestinal stromal tumor in a patient with neurofibromatosis type 1. *Korean J Intern Med* 2007; 22:21-3.
2. Levy AD, Patel N, Abbott RM, Dow N, Miettinen M, Sobin LH. Gastrointestinal stromal tumors in patients with neurofibromatosis: imaging features with clinicopathologic correlation. *AJR Am J Roentgenol* 2004;183:1629-36.
3. Suh BS, Shin DW, Lee JS, Kim SY, Han EM, Jang EJ. Gastric

- outlet obstruction due to submucosal neurofibromatous proliferation of duodenal bulb in neurofibromatosis Type 1 patient. *J Korean Surg Soc* 2010;79(Suppl 1):S31-6. Korean.
4. Seo SO, Oh HJ, Kim KH, Choi CS, Seo GS, Kim TH, et al. A case of duodenal GIST accompanied with neurofibromatosis-1, presenting with gastrointestinal bleeding. *Korean J Gastrointest Endosc* 2007;35:254-7. Korean.
5. Yantiss RK, Rosenberg AE, Sarran L, Besmer P, Antonescu CR. Multiple gastrointestinal stromal tumors in type I neurofibromatosis: a pathologic and molecular study. *Mod Pathol* 2005;18:475-84.
6. Basile U, Cavallaro G, Polistena A, Giustini S, Orlando G, Cotesta D, et al. Gastrointestinal and retroperitoneal manifestations of type 1 neurofibromatosis. *J Gastrointest Surg* 2010; 14:186-94.
7. Stamatakos M, Douzinas E, Stefanaki C, Safioleas P, Polyzou E, Levidou G, et al. Gastrointestinal stromal tumor. *World J Surg Oncol* 2009;7:61.
8. Kim TW, Ryu MH, Lee H, Sym SJ, Lee JL, Chang HM, et al. Kinase mutations and efficacy of imatinib in Korean patients with advanced gastrointestinal stromal tumors. *Oncologist* 2009;14:540-7.
9. Lee JL, Kim JY, Ryu MH, Kang HJ, Chang HM, Kim TW, et al. Response to imatinib in KIT- and PDGFR α -wild type gastrointestinal stromal associated with neurofibromatosis type 1. *Dig Dis Sci* 2006;51:1043-6.
10. Namsung H. Gastrointestinal stromal tumor with KIT mutation in neurofibromatosis type 1. *J Korean Surg Soc* 2011;81: 276-80.
11. Heinrich MC, Corless CL, Demetri GD, Blanke CD, von Mehren M, Joensuu H, et al. Kinase mutations and imatinib response in patients with metastatic gastrointestinal stromal tumor. *J Clin Oncol* 2003;21:4342-9.