

제1형 신경섬유종증 환자에서 발생한 위장관 기질종양 1예

계명대학교 의과대학 동산의료원 내과학교실

이강국 · 김한별 · 허미화 · 김진영 · 도영록 · 박건욱 · 송홍석

Gastrointestinal Stromal Tumors in a Patient with Neurofibromatosis Type 1

Kang Kook Lee, Han Byul Kim, Mi Hwa Heo, Jin Young Kim, Young Rok Do, Keon Uk Park, and Hong Suk Song

Department of Internal Medicine, Dongsan Medical Center, Keimyung University School of Medicine, Daegu, Korea

Neurofibromatosis type 1 (NF1) is a genetic disease characterized by neoplastic and non-neoplastic disorders involving tissues of neuroectodermal and mesenchymal origin. NF1 is caused by mutations in the NF1 gene, which is found on chromosome 17q11.2. Patients with NF1 are at increased risk of developing soft tissue sarcomas that arise within the stromal compartment of the gastrointestinal tract, termed gastrointestinal stromal tumors (GISTs). GISTs associated with neurofibromatosis differ from sporadic GISTs, particularly with respect to their lower response rate to imatinib. We recently experienced a case involving a 45-year-old man with NF1 who was admitted to the hospital with epigastric pain and vomiting. Abdominal computed tomography revealed a duodenal GIST with pancreatic invasion. He had a base substitution mutation involving replacement of 2041 cytosine with thymine. He was treated successfully with a surgical operation and adjuvant imatinib therapy. (Korean J Med 2013;85:535-539)

Keywords: Neurofibromatosis; Gastrointestinal stromal tumors; Imatinib

서 론

신경섬유종증(neurofibromatosis)은 피부 및 신경계에 특징적인 소견을 나타내는 질환으로 상염색체 우성이며 2,600명에서 3,000명당 한 명 꼴의 빈도를 나타내고 남녀 간의 빈도의 차이는 보이지 않는다[1]. 제1형 신경섬유종증은 종양 억제 유전자인 NF1 유전자의 변이에 의한 질환으로 이는 신경 외배엽 및 중배엽에서 기인하는 조직에 여러 가지 형태로

나타나며 신경계 종양 외에도 뼈, 피부 등에 영향을 미친다. 특히 신경섬유종증에서 나타나는 위장관 기질종양(gastrointestinal stromal tumor)은 다른 위장관 기질종양과는 구별된 특징을 나타내며 이는 치료 방향에 영향을 미치는 중요한 요소로 작용한다.

저자들은 최근 위장관 기질종양을 동반한 제1형 신경섬유종증 환자에서 NF1 유전자 변이 검사상 2,041번째 염기인 cytosine이 thymine으로 치환된 유전자 변이를 확인하였

Received: 2013. 5. 16

Revised: 2013. 5. 27

Accepted: 2013. 6. 24

Correspondence to Hong Suk Song, M.D.

Department of Internal Medicine, Dongsan Medical Center, Keimyung University School of Medicine, 56 Dalseong-ro, Jung-gu, Daegu 700-712, Korea

Tel: +82-53-250-7436, Fax: +82-53-425-6476, E-mail: shs7436@dsmc.or.kr

Copyright © 2013 The Korean Association of Internal Medicine

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 noncommercial use, distribution, and reproduction in any medium, provided the original work is properly cited.

다. 이후 수술 및 표적치료제를 이용하여 치료한 증례를 경험하였기에 이를 문헌고찰과 함께 보고하는 바이다.

증 례

환 자: 남자, 45세

주소 및 현병력: 내원 30년 전 제1형 신경섬유종증을 진단받고 이후 특별한 치료 없이 지내던 중 내원 7일 전부터 심와부 통증 및 구토가 발생하여 내원 당일 본원에서 시행한 위 내시경 검사상 십이지장 궤양 소견을 보였고 내시경 검사 중 구토가 있으면서 말로리바이스 증후군이 발생하여 치료 위해 입원하였다.

과거력: 내원 14개월 전 만성 경막하 출혈로 수술을 시행하였고, 1개월 전 십이지장 궤양을 진단받고 치료하였다.

이학적 소견: 내원 당시 혈압 130/80 mmHg, 맥박수 84회/분, 호흡수 20회/분, 체온 36.8℃였다. 의식은 명료하였으며 복부검사상 심와부 통증이 있으나 부드럽고 편평하였다. 체간에는 다양한 크기의 전형적인 모습의 담갈색 반점(café au lait spot) 소견이 있었고 전신에 다발성의 신경섬유종이 관찰되었다(Fig. 1).

검사실 소견: 내원 당시 일반혈액검사상 백혈구 6,780/mm³, 혈색소 8.8 g/dL, 혈소판 361,000/mm³, 호중구 비율 56.9%였다. 혈청 생화학 검사에서 아스파르테이트 아미노전



Figure 1. Multiple small lesions are distributed throughout the body.

이효소 26 IU/L, 알라닌 아미노전이효소 25 IU/L, 혈중요소 질소 11 mg/dL, 크레아티닌 0.8 mg/dL였다. 전해질 검사에서 나트륨은 142 mEq/L, 칼륨은 4.5 mEq/L, 칼슘은 9.6 mEq/L였다. 혈청 철은 12.5 µg/dL, 총 철결합력 379.5 µg/dL, 혈청 페리틴은 1.7 ng/mL였다.

방사선 소견: 복부 컴퓨터단층촬영상 조영 전 영상에서 주변조직보다 저음영을 보이고 동맥기 영상에서 조영 증강 소견을 보이는 36 mm 크기의 종괴가 십이지장 둘째 부분에서 관찰되었다. 종괴는 경계가 분명하였고 췌장을 침범하는 소견을 보였다(Fig. 2).

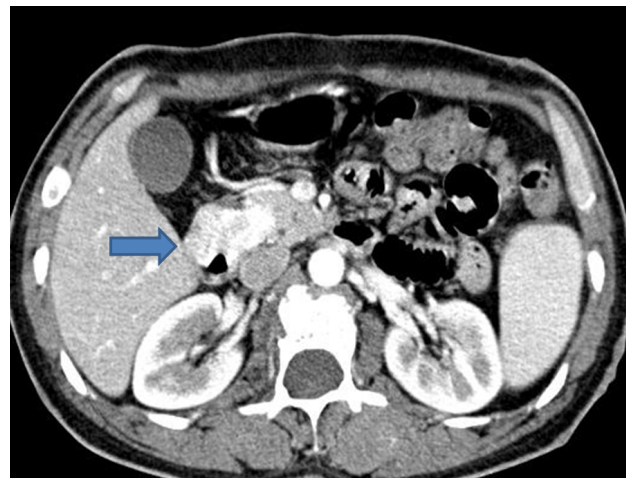


Figure 2. Abdominal computed tomography showed an intensely enhancing mass in the second portion of the duodenum with invasion to the pancreatic head.

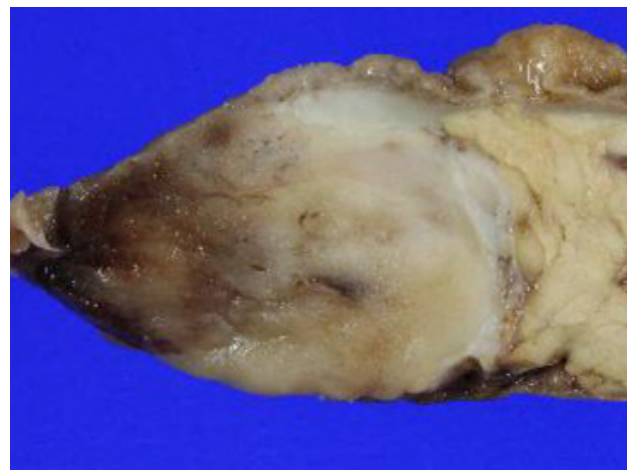


Figure 3. Gross findings. The specimen comprised the duodenal mass, which measured 3.5 × 2.8 × 2.5 cm. The cut surface was yellowish-tan, firm, and solid with focal hemorrhagic changes.

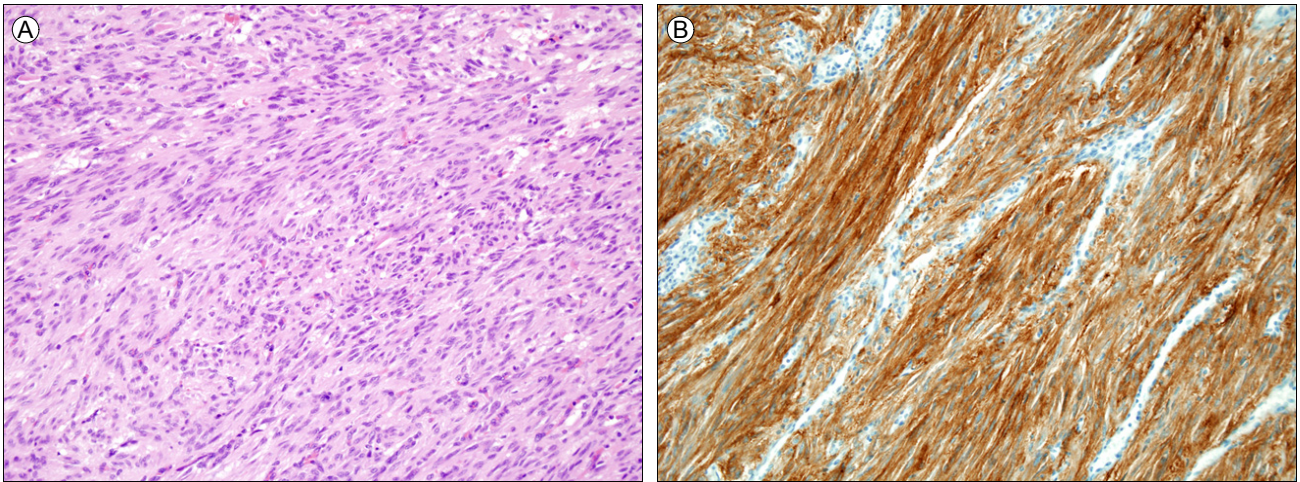


Figure 4. Microscopic and immunohistochemical findings of the tumor. (A) The tumor comprised spindle-shaped cells with mitoses (H&E stain, $\times 200$). (B) Overexpression of CD117 was evident within the tumor cells (CD117, $\times 200$).

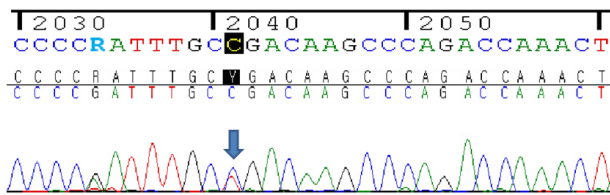


Figure 5. Sequence analysis of the NF1 gene in the patient. The results showed a substitution mutation involving replacement of 2041 cytosine with thymine (c.2041C > T; p.Arg681X).

위내시경 소견: 상부 하행 각에서 출혈반 및 주위 점막의 부종을 동반한 십이지장 궤양이 관찰되었고 위·식도 접합 부에 세로 방향의 열창과 출혈을 보이는 말로리바이스 증후군이 관찰되었다.

병리학적 소견: 수술 후 확인한 조직의 육안적 소견상 십이지장 근위부에서 $3.5 \times 2.8 \times 2.5$ cm 크기의 황갈색의 단단한 종양이 관찰되었고 원위부에서 $0.9 \times 1.0 \times 0.9$ cm 크기의 같은 양상의 종양이 관찰되었다(Fig. 3). 현미경적 소견상 방추형의 악성세포가 관찰되었고 유사분열 수는 12/50HPF였다. 면역조직화학염색상 CD117 양성 소견이 관찰되었다(Fig. 4). 또한 위내시경 검사에서 보인 십이지장 궤양은 현미경적 소견상 양성 궤양이었다.

유전자 검사 소견: NF1 유전자에 대한 직접 염기서열 분석을 시행하였고 검사결과 2041번째 염기인 cytosine이 thymine으로 치환되면서 681번째 아미노산인 arginine이 정지코돈으로 바뀌는 돌연변이가 관찰되었다(Fig. 5). 또한 C-kit 유전자 돌연변이 검사를 시행하였고 위장관 기질종양에서 관찰되는

엑손(exon) 11 및 엑손 9, 엑손 13의 유전자 변이는 보이지 않았다.

치료 및 경과: 환자는 심와부 통증이 있어 내시경 검사를 하였고 검사상 십이지장 궤양 및 말로리바이스 증후군이 관찰되었다. 복부 컴퓨터단층촬영 소견상 췌장의 침범을 동반한 십이지장 부위의 종괴가 보여 치료 목적 및 병리적 진단을 위해 유문부 보존 췌십이지장 절제술(pylorus preserving pancreaticoduodenectomy)을 시행하였다. 수술 후 조직 검사상 위장관 기질종양 소견을 보였고 CD 117 양성 소견이 확인되어 수술 후 보조요법으로 imatinib (400 mg QD) 치료를 1년간 시행하였으며 치료 후 4년이 경과한 지금 재발의 소견은 보이지 않고 있다.

고 찰

신경섬유종증은 신경 및 피부의 특징적인 병변을 나타내는 질환으로 두 가지 종류로 구별된다. 그 중 비교적 많은 빈도를 나타내는 제1형 신경섬유종증은 본 레클링하우젠병(von Recklinghausen's disease)으로도 불리며 이는 NF1 유전자 변이 때문에 발병한다. NF1 유전자는 염색체 17q11.2에 위치하며[2], 60개의 엑손을 포함한 종양억제유전자로 뉴로파이버로민이라는 단백질을 만들어 낸다. 뉴로파이버로민은 세포 성장에 중요한 역할을 하는 p21-ras의 활성화를 억제하는 GAPs (GTPases-activation proteins)에 속하며 이는 뇌, 신장, 비장 및 흉선을 포함한 많은 조직에서 발현된다[3]. 반면

제2형 신경섬유종증은 염색체 22q12.2에 있는 NF2 유전자 변이에 의해 발병한다. NF2 유전자는 종양 억제 단백질인 merlin을 만드는 유전자로 돌연변이에 의해 양측성 청신경초종, 두개 내 수막종 등을 유발하며 청력 손실, 실명, 이명, 간질성 발작 등의 여러 신경학적 증상을 나타낸다.

제1형 신경섬유종증의 진단은 NIH consensus conference에서 발표한 진단기준을 따르는데 담갈색 피부 반점, 겨드랑이 혹은 서혜부의 주근깨, 홍채의 Lisch 소결절, 신경섬유종, 시신경 아교종, 접합골 이형성과 같은 특징적인 뼈 병변 및 1차 친족(first-degree relative)의 병력을 확인하며 이러한 7개의 임상적 양상 중 두 가지 이상을 포함할 때 진단할 수 있다. 이중 담갈색 반점과 겨드랑이 주근깨가 있을 때는 Legius syndrome 및 mismatch repair deficiency syndrome과의 감별을 위해 유전자 검사를 추가로 사용하게 된다[4].

제1형 신경섬유종증의 환자에서 위장관 기질종양 등의 연부조직육종(soft tissue sarcoma)의 발생 가능성이 높는데 신경섬유종증 환자에서 발병하는 위장관 기질종양은 다른 위장관 기질종양과는 구별되는 특징을 가진다[5]. 일반적으로 위장관 기질종양은 위에서 가장 잘생기며 80%에서 KIT 유전자 변이가 동반된다[6]. 치료로는 현재까지 수술이 유일한 완치방법으로 알려져 있고 수술이 불가능한 경우 KIT 수용체 타이로신 인산화 효소 억제제인 imatinib 치료를 고려한다. 하지만 신경섬유종증에서 나타나는 위장관 기질종양은 70% 이상이 주로 소장에서 발병하며 대개 다발성의 형태로 나타나는데 KIT 혹은 PDGFRA 유전자의 변이소견은 일부에서만 존재한다[6]. 이러한 이유로 위장관 기질종양에 주로 사용하는 imatinib 치료에 비교적 반응이 좋지 않은 편이다[7].

일반적으로 원격전이가 없는 위장관 기질종양을 수술로 치료할 경우 재발률이 40-80%에 이르는 것으로 알려져 있다. 하지만 유전자 변이에 대해 밝혀지고 진행성 위장관 기질종양에서 imatinib의 효과가 검증됨에 따라 최근 KIT 유전자 변이 양성인 위장관 기질종양에서 수술 후 보조요법으로 imatinib의 효과에 관한 연구가 있었고 수술 후 재발률을 낮추는 효과가 검증되었다[8,9]. 이러한 보조요법으로서의 imatinib은 KIT 유전자 변이를 표적으로 하기 때문에 대부분 환자가 KIT 유전자 변이 음성인 신경섬유종증 환자의 위장관 기질종양에는 효과를 기대하기가 어렵다[10]. Mussi 등[7]이 20명의 환자를 후향적으로 분석한 논문에서 신경섬

유종증환자의 위장관 기질종양에서 일반적인 위장관 기질종양과는 다른 병리학적 기전 및 수술 후 보조요법으로서 imatinib의 효과가 부족함을 보고하였으나 환자의 수가 적고 무작위 비교연구가 아니라는 제한점이 있다. 현재까지 제1형 신경섬유종증 환자에게 발생한 위장관 기질종양에서 imatinib의 효과에 관한 연구가 부족한 상태로 발생 기전 및 imatinib의 효과를 판단하기 위해서는 더욱 많은 연구가 필요하다. 특히 재발의 위험성이 높은 고위험군 환자에서 수술 후 보조요법으로서 imatinib의 효과에 관한 판단은 더욱 신중하게 이루어져야 한다.

저자들은 본 증례에서 신경섬유종증을 진단받은 환자에서 위장관 기질종양이 발병되어 유문부 보존 췌십이지장 절제술을 시행하였고 이후 KIT 유전자 변이 음성을 확인하였다. 하지만 종양의 크기가 3.5 cm, 유사분열 수가 12/50HPF로 NIH consensus 기준에 따라 고위험군이고 종양의 위치가 예후가 좋지 않은 십이지장인 점을 고려하여 수술 후 보조요법으로 imatinib을 사용하였다. 이후 3개월마다 본원 외래 통해 시행한 컴퓨터단층촬영영상 재발 소견 보이지 않는 상태로 1년 후 치료 종결하였고 현재 4년이 경과한 상태로 재발 소견 없이 추적관찰 중이다.

아직 대규모 연구가 없는 상태로 제1형 신경섬유종증 환자에게 발생한 위장관 기질종양에서 수술 후 보조요법으로서의 imatinib의 효과는 앞으로 더욱 많은 경험을 통하여 그 결론을 내릴 수 있다고 본다.

요 약

신경섬유종증이 있는 환자에서 위장관 기질종양은 일반인보다 잘 발생하며 이때 KIT 유전자 변이를 나타내는 경우는 드물다. 저자들은 내원 30년 전 제1형 신경섬유종증을 진단받은 환자가 7일간의 심와부 통증으로 내원하여 시행한 복부 전산화단층촬영에서 십이지장부위의 위장관 기질종양을 확인하였다. 수술 후 KIT 유전자 변이 음성인 위장관 기질종양을 진단하였으나 재발의 위험이 큰 고위험군으로 수술 후 보조요법으로 imatinib을 사용하였고 이후 4년간 재발 소견 없이 추적관찰 중인 증례를 경험하여 문헌고찰과 함께 보고하는 바이다.

중심 단어: 신경섬유종증; 위장관 기질종양

REFERENCES

1. Lammert M, Friedman JM, Kluwe L, Mautner VF. Prevalence of neurofibromatosis 1 in German children at elementary school enrollment. *Arch Dermatol* 2005;141:71-74.
2. Ledbetter DH, Rich DC, O'Connell P, Leppert M, Carey JC. Precise localization of NF1 to 17q11.2 by balanced translocation. *Am J Hum Genet* 1989;44:20-24.
3. Shen MH, Harper PS, Upadhyaya M. Molecular genetics of neurofibromatosis type 1 (NF1). *J Med Genet* 1996;33:2-17.
4. Neurofibromatosis: conference statement: National Institutes of Health Consensus Development Conference. *Arch Neurol* 1988;45:575-578.
5. Miettinen M, Fetsch JF, Sobin LH, Lasota J. Gastrointestinal stromal tumors in patients with neurofibromatosis 1: a clinicopathologic and molecular genetic study of 45 cases. *Am J Surg Pathol* 2006;30:90-96.
6. Miettinen M, Lasota J. Gastrointestinal stromal tumors: definition, clinical, histological, immunohistochemical, and molecular genetic features and differential diagnosis. *Virchows Arch* 2001;438:1-12.
7. Mussi C, Schildhaus HU, Gronchi A, Wardelmann E, Hohenberger P. Therapeutic consequences from molecular biology for gastrointestinal stromal tumor patients affected by neurofibromatosis type 1. *Clin Cancer Res* 2008;14:4550-4555.
8. Nilsson B, Sjölund K, Kindblom LG, et al. Adjuvant imatinib treatment improves recurrence-free survival in patients with high-risk gastrointestinal stromal tumours (GIST). *Br J Cancer* 2007;96:1656-1658.
9. Dematteo RP, Ballman KV, Antonescu CR, et al. Adjuvant imatinib mesylate after resection of localised, primary gastrointestinal stromal tumour: a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet* 2009;373:1097-1104.
10. Corless CL, Schroeder A, Griffith D, et al. PDGFRA mutations in gastrointestinal stromal tumors: frequency, spectrum and in vitro sensitivity to imatinib. *J Clin Oncol* 2005;23:5357-5364.