

십이지장에 발생한 신경절세포 부신경절종 1예

연세대학교 의과대학 내과학교실, 외과학교실*, 병리학교실†

김지현 · 김희만 · 송시영 · 김윤재 · 한창훈 · 박승우 · 정재복 · 강진경 · 이우정* · 조남훈†

A Case of Gangliocytic Paraganglioma in Duodenum

Jie Hyun Kim, M.D., Hee Man Kim, M.D., Si Young Song, M.D., Yoon Jae Kim, M.D.,
Chang Hoon Hahn, M.D., Seung Woo Park, M.D., Jae Bock Chung, M.D., Jin Kyung Kang, M.D.,
Woo Jung Lee, M.D.*, and Nam Hoon Cho, M.D.†

Departments of Internal Medicine, General Surgery*, and Pathology†, Yonsei University College of Medicine, Seoul, Korea

Duodenal gangliocytic paraganglioma derived from neural crest is a peculiar neuroendocrine tumor. It is incidentally found during radiographic studies or due to gastrointestinal hemorrhage caused by frequent ulceration of the overlying mucosa. Most lesions are pedunculated and submucosal with distinctive histology consisting of endocrine cells, ganglion cells and spindle-shaped Schwann cells. We experienced a duodenal gangliocytic paraganglioma in a 40-year-old woman presenting with episodes of melena. Esophagogastroduodenoscopy revealed a submucosal ulcerated tumor in the second portion of duodenum and a biopsy confirmed gangliocytic paraganglioma. The tumor was enucleated through a duodenotomy. It's size was 5.5×3×1.5 cm sized and revealed positive cellular reaction for chromogranin, synaptophysin, neuron-specific enolase, and neurofilament by immunohistochemistry. The majority of the reported duodenal gangliocytic paraganglioma were of benign nature. Therefore, radical surgery or a lymph node dissection could be avoided if that disease was confirmed. However, thorough investigation for lymph node metastasis and postoperative follow-up are needed. We report the first case of a duodenal gangliocytic paraganglioma in Korea with a review of literature. (Korean J Gastroenterol 2004;43:47-51)

Key Words: Paraganglioma; Duodenum

서 론

부신경절종은 부신경절(paraganglia) 신경세포의 증식으로 발생하는 신경내분비종양이다. 부신경절종은 부신 수질에서 대부분 발생하지만 약 10%에서 부신 외에서 생기고 부신의 부신경절종은 두경부의 부신경절에서 가장 많이 발생한다.¹ 신경절세포 부신경절종(gangliocytic paraganglioma)은

드문 소화기계 양성 종양으로 약 89%가 십이지장 제 2부에서 발견되며 공장 근위 부위까지 침범하기도 한다.² 대개 무증상이고, 방사선검사서 우연히 발견되거나, 위장관 출혈로 진단되는 경우가 대부분이다.³ 위장관 출혈은 점막의 잦은 궤양으로 발생한다. 형태학적으로 유경성이고, 점막하에 위치하는 경우가 많으며 대부분 하나의 병변인 경우가 많으나 드물게 다발성 병변으로 발견된다. 조직학적으로

접수: 2003년 5월 27일, 승인: 2003년 10월 21일
연락처: 송시영, 120-752, 서울시 서대문구 신촌동 134
연세대학교 의과대학 내과학교실
Tel: (02) 361-5422, Fax: (02) 393-6884
E-mail: sysong@yumc.yonsei.ac.kr

Correspondence to: Si Young Song, M.D.
Department of Internal Medicine, Yonsei University College of Medicine
134 Sinchon-dong, Seodaemun-gu, Seoul 120-752, Korea
Tel: +82-2-361-5422, Fax: +82-2-393-6884
E-mail: sysong@yumc.yonsei.ac.kr

로 내분비세포, 신경절세포, 방추세포의 3가지 세포 성분이 혼재되어 관찰되고 전자현미경검사에서는 신경분비 과립 (neurosecretory granules), 신경섬유가 발견되어 부신경절종 신경내분비적 특징을 나타낸다.⁴ 십이지장의 신경절세포 부신경절종은 국내에서는 보고된 적이 없으며, 저자들은 상부 위장관 출혈 증상으로 내원하여 십이지장의 신경절세포 부신경절종으로 진단받고 수술로 제거한 예를 경험하였기에 보고한다.

증 례

40세 여자가 내원 15일 전부터 3일 동안의 흑색변을 주소로 내원하였다. 내원 30일 전부터 식사 후 불편감과 함께 안면 홍조가 동반되었으며 가슴이 두근거리는 증상이 발생하여 개인의원을 방문하여 상부위장관 내시경 소견상 십이지장 제 2부에 종괴가 관찰되어 본원으로 전원되었다. 과거력과 가족력 및 사회력에서 특이 소견은 없었다. 내원 당시 가슴 두근거림이나 홍조, 오심과 구토는 없었으며 경도의 소화불량을 호소하였다. 속쓰림이나 복부 통증 및 체중 감소도 없었으며 변비 또는 설사도 호소하지 않았다. 내원 당시 위장관 출혈 소견은 없었다. 혈압 110/70 mmHg, 맥박 70회/분, 호흡 15회/분, 체온 36℃이었고, 의식은 명료하였으며 병색을 띠지 않았다. 안면 홍조는 없었고 결막은 창백하지 않았다. 흉부 청진상 심음이나 호흡음은 정상이었다. 복부는 부드럽고 편평하였으며, 장음은 약간 감소되었으나 압통은 없었다. 간, 신장, 비장은 촉진되지 않았고 촉진되는 종괴도 없었다. 직장수지검사서 흑색변 및 혈변은 없었다. 입원 당시 시행한 말초혈액검사서 백혈구 5,530/mm³, 혈색소

10.6 g/dL, 혈소판 320,000/mm³이었고, 혈청생화학검사에서 총단백 6.8 g/dL, 알부민 4.0 g/dL, 총 빌리루빈 0.6 mg/dL, ALT/AST 20/10 IU/L, BUN/Cr 9.0/0.6 mg/dL, 알칼리성 포스파타제 32 IU/L, γ-GT 10 IU/L, calcium 9.6 mg/dL, phosphorus 4.3 mg/dL, cholesterol 195 mg/dL이었다. 전해질검사 및 소변검사에서 이상 소견은 없었다. 종양표지자검사에서 CEA 1.21 ng/mL, CA 19-9 28.3 U/mL로 정상하였고 24시간 소변 5-HIAA는 2.56 mg/day로 정상범위였다. 갑상선 호르몬이나 혈청 부신피질 호르몬검사도 정상이었다. 상부 위장관 내시경검사에서 위에는 특이 병변은 없었고 십이지장 제 2부에 내강의 50%를 차지하는 궤양을 동반한 점막하 병변이 관찰되어, 궤양부에서 조직검사를 시행하였다(Fig. 1A, 1B). 상부위장관 내시경 초음파검사서 십이지장에 3.5 cm의 점막하 병변이 관찰되었으며, 내부는 불균일한 반사성 저에코를 보였다(Fig. 2). 복부 전산화단층촬영에서 십이지장 제 2부 전벽에 3.5 cm 크기의 타원형 종괴가 관찰되었고, 종괴의 경계는 명확하였으며 균일한 조영 증강을 보였다(Fig. 3). 수술은 십이지장 제2부를 절개하여 종양 줄기 부위를 절제하였고 주변 장기로의 침윤이나 림프절 전이 등의 소견은 관찰되지 않았다. 병리학적 소견에서 종양의 크기는 5.5×3×1.5 cm이었으며 피막은 형성되어 있지 않았고, 절단면은 연한 황백색의 고형 성분이 대부분을 차지하고 있었다(Fig. 4). 조직학적 소견상 풍부한 세포질을 가진 내분비세포의 등지(nest)와 신경절세포들로 구성되어 있으며 종양세포 주위에 방추세포가 관찰되었다. 종양세포는 면역조직화학검사에서 신경내분비 표지 인자인 synaptophysin, neuron-specific enolase, neurofilament, chromogranin에 양성 반응을 보였고, 방추세포는 S-100 단백질에 양성 반응을 보여

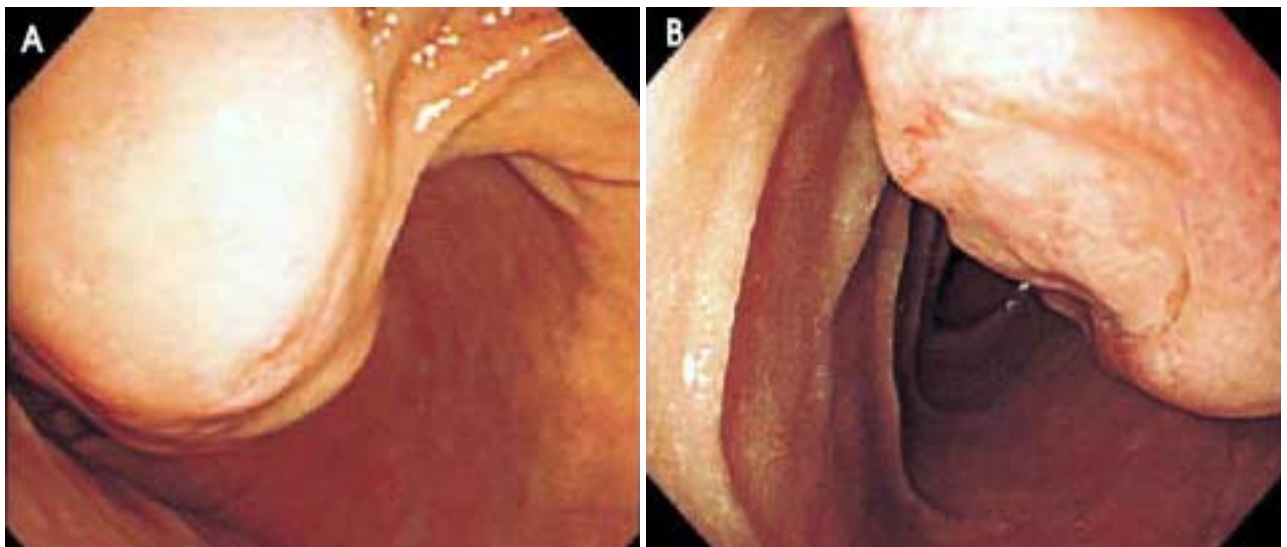


Fig. 1. Esophagogastroduodenoscopy. (A) It reveals submucosal tumor in the second portion of the duodenum. (B) Mucosal ulceration is noted on the top of the tumor.

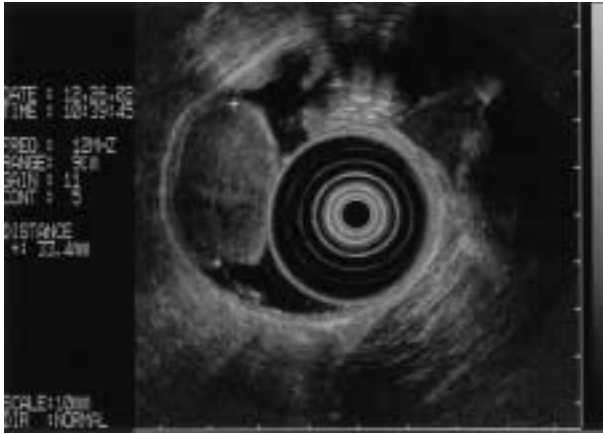


Fig. 2. Endoscopic ultrasonography. It shows 3.5 cm sized duodenal mass originated from submucosa with intact mucosa.



Fig. 3. Abdominal computed tomography. It shows about 3.5 cm sized well-demarcated and well-enhancing ovoid mass at the anterior wall of the duodenal second portion.

신경절세포 부신경절종으로 확진되었다(Fig. 5A~5D). 수술 후 현재 외래 추적관찰 중으로 재발이나 원격 전이의 소견은 없었다.

고찰

부신경절은 형태학적, 세포생물학적으로 신경능선으로부터 기원한 신경내분비세포와 유사한 조직이다.⁵ 신경절세포 부신경절종은 드문 소화기계 양성 종양으로 공장 근위 부위 까지 침범된 것이 보고되기도 하나 약 89%가 십이지장 제 2부에서 발견되고 바터 팽대 부위를 침범할 수 있다.⁵ 대개가 양성 종양이나 최근 림프절 전이를 동반한 예도 보고되었다.^{6,7} 남녀 발생 빈도는 같거나 1.8:1 정도로 남자에서 약간 높다고 알려져 있으며 50대가 호발 연령이다.^{6,7} 부신경절종은 국내에선 후복막강, 종격동, 마미(cauda equina) 등에 25예 내외가 보고되었고 국외에선 1996년까지 70예 정도 보



Fig. 4. Cross section of the gross specimen. It shows a 5.5×3.0×1.5 cm sized well demarcated ovoid mass which is solid, pale yellow-white and focally myxoid. It appears to be multilobulated with thin fibrous septae.

고되었다.^{1,8}

일반적으로 신경절세포 부신경절종은 다른 질환과 연관되지 않는 것으로 알려져 있으나 Recklinghausen병과 카르시노이드 종양과 연관되어 존재하기도 한다.^{5,9} 십이지장 신경절세포 부신경절종의 크기는 0.5~10 cm까지 다양하다. 89%가 5 cm 이하인 점막하 병변으로 점막 궤양이 흔히 동반된다.⁹ 따라서 본 증례에서와 같이 흑색변 등의 상부위장관 출혈로 발견되는 경우가 흔하다. 이외에도 발생 위치에 따라 폐쇄성 황달이나 식후 복부 통증으로 발견되는 경우도 있다.

십이지장 신경절세포 부신경절종의 내시경적 소견은 일반적인 점막하 종양과 차이가 없으며, 빈번히 점막 궤양을 동반할 수 있고 조직생검 만으로는 병리학적 진단이 힘든 경우가 있다.

초음파검사에서는 경계가 잘 지워지고 장과 연속된 동일 에코의 종괴로 보이며, 상부위장관 촬영에서는 대부분 소장 근위부의 용종상의 충만 결손으로 보이거나 때때로 점막하 종양과 같은 병변으로 보인다. 복부 전산화단층촬영에서는 척추 옆 근육과 같은 정도로 균질하게 조영이 증강되는 연질 조직과 같은 종괴로 보인다.¹⁰

방사선학적으로 신경절세포 부신경절종과 감별하여야 할 질환으로는 십이지장에 생긴 종괴로 췌장두부암, 십이지장암, 십이지장의 평활근육종, 혈관종, 총담관낭, 지방종, 과오종, 림프종 등이 있으며 이는 대개 병변의 호발 위치, 복부 전산화단층촬영상의 증폭 감소(attenuation) 정도, 담관 확장 여부, 조영 증강 여부 등으로 감별할 수 있다. 대개 신경절세포 부신경절종은 균일한 고형 성분으로 보이고 조영 증강이 잘 되며 담관 확장을 동반하지 않는다.

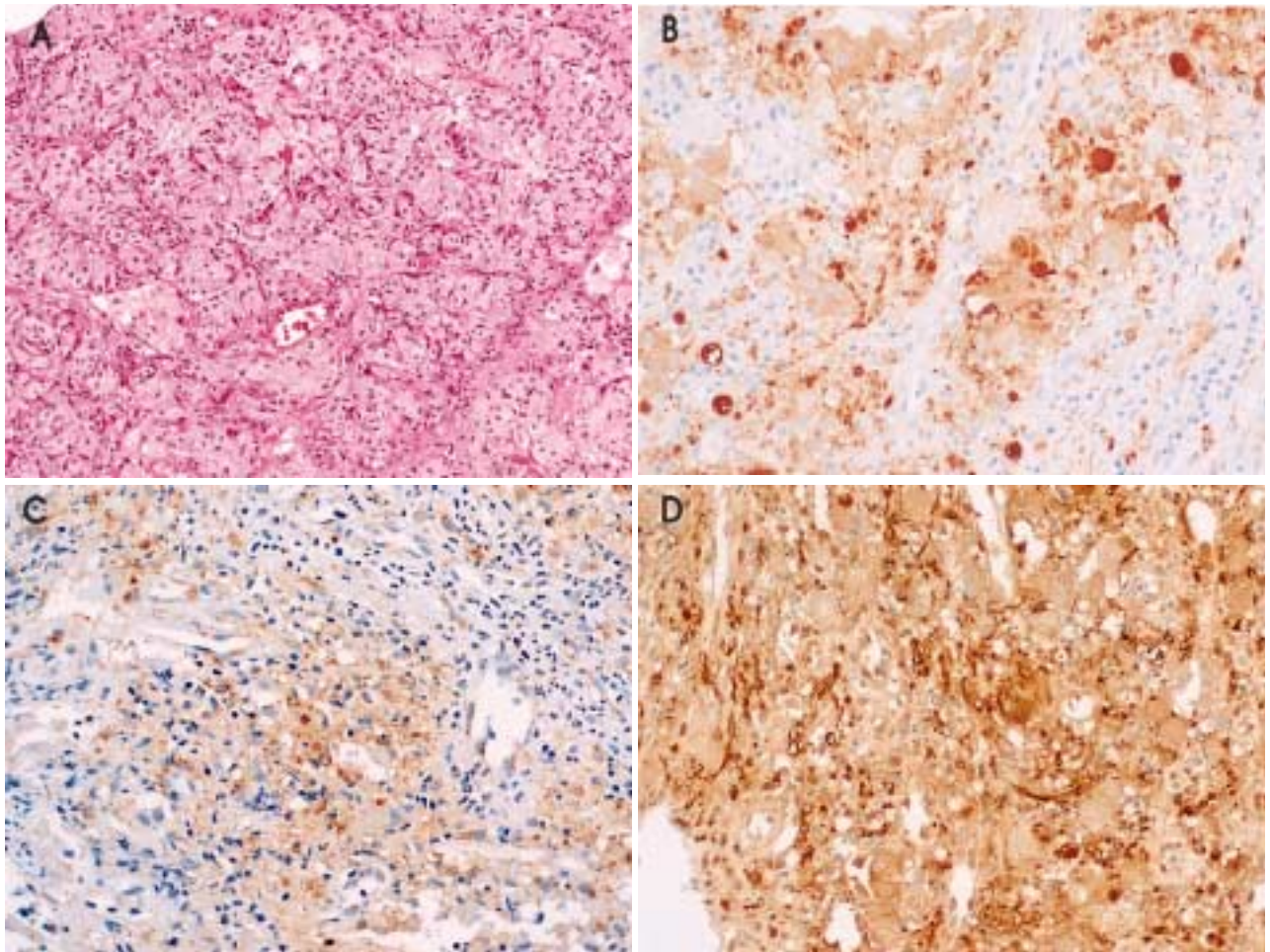


Fig. 5. Light microscopic findings of the duodenal gangliocytic paraganglioma. (A) Well defined nests of cuboidal cells are separated by vascularized fibrous septa. The individual cells have a moderately abundant granular cytoplasm (H&E $\times 100$). Tumor cells show intense immunoreactivity for (B) synaptophysin ($\times 100$) and (C) NSE ($\times 100$). (D) Tumor cell nests are surrounded by S-100 protein-positive spindle cells ($\times 100$).

신경절세포 부신경절종의 전형적인 조직학적 구성은 신경절세포, 내분비세포, 또는 방추세포 증식의 혼재로 이루어져 있다. 신경절세포는 일반적으로 synaptophysin, neuron-specific enolase 양성이며 S-100 단백질과 chromogranin에는 음성이고, 내분비세포는 대개 chromogranin, synaptophysin, somatostatin에 양성이고 neuron-specific enolase, cytokeratin에 양성일 수도 있으며 간혹 pancreatic polypeptide에 양성일 때가 있으며 방추세포는 S-100 단백질에 양성이다.

십이지장 신경절세포 부신경절종의 기원 세포에 대해서는 아직 확실히 알려져 있지 않다. 형태학적으로 신생물의 특성을 가지는 말초 부위와 비슷하여 진정한 신생물이라는 주장도 있고, 궤장의 발생 과정에서 배쪽 원기(ventral premordium)가 이동하는 동안 남아 있는 궤장의 신경내분비 세포로부터 기원한 과오종적 발생이라는 설도 있다. 이외에도 부신경절계의 세포들, 배아 복강 신경절의 다기능 세포

들, 소화기관 샘에 남아 있던 다기능성 줄기세포 기원이라는 주장들도 있다.^{5,11}

십이지장 신경절세포 부신경절종의 진단적 중요성은 내분비 증후군과 동반되지 않으며 크기가 크더라도 침윤성 성장 패턴이나 림프절 전이가 드문 양성 종양이라는 것이다. 90명의 십이지장 신경절세포 부신경절종 환자를 조사한 결과 5명만이 악성 가능성을 가지는 림프절 전이가 있었다고 보고되어 있다.^{5,8,10} 악성도는 대개의 경우 종괴의 크기와는 관계가 없다. 3~10 cm에서 4~25년 동안 추적관찰하였을 때 원격 전이는 없었으나 종괴가 2 cm보다 작은 크기에서도 림프절 전이가 발견되기도 하였다.^{3,12} 림프절 전이가 동반되었을 때 전자현미경이나 면역조직화학적 분석에서 대개 내분비세포가 관찰되어 내분비세포만이 악성화 가능성이 있다고 보고되었으나 최근 림프절 전이의 경우 전자현미경이나 면역조직화학적 분석에서 내분비세포뿐 아니라 신경절

세포, 방추세포 등 3가지 구성 세포가 모두 관찰되어 3가지 세포 모두 악성화 가능성도 있음이 제시되고 있다.¹³

십이지장종양은 췌십이지장절제술이 요구되거나 림프절 절제가 요구되는 경우가 많은데, 신경절세포 부신경절종의 경우에는 전이나 재발이 드문 양성 종양으로 부분 절제가 가능하므로 수술 전 진단이 중요하며 정확한 진단으로 불필요한 수술과 그에 따른 합병증을 피할 수 있다. 따라서 본 환자의 경우와 같이 상부위장관 출혈로 내원하고 십이지장의 점막하 종양 소견이 있는 경우에 신경절세포 부신경절종이 감별진단 중의 하나로 고려되어야 한다.

치료는 대부분이 양성 종양이므로 종양의 단순 절제로 충분하나 때때로 림프절 전이를 동반한 경우에는 췌십이지장절제술과 림프절절제술 등이 필요하다.¹³ 따라서 신경절세포 부신경절종으로 진단된 후 단순 종양절제술 시행 이전에 림프절 전이 여부에 대해 면밀히 조사 후 림프절 전이가 의심될 경우 췌십이지장절제술과 림프절절제술이 시행되어야 하며, 재발이나 림프절 전이에 대해 지속적인 추적관찰이 필요하다.

십이지장 신경절세포 부신경절종은 우리 나라에서는 아직 보고된 바가 없으며 저자들은 위장관 출혈로 내원하여 십이지장의 신경절세포 부신경절종으로 진단 받은 1예를 처음으로 경험하였기에 보고한다.

참 고 문 헌

1. In SH, Lee KG, Kwon OJ, et al. Paraganglioma arising from retroperitoneum, mediastinum. *J Korean Surg Soc* 2001;61: 619-624.
2. Burke AP, Helwig EB. Gangliocytic paraganglioma. *Am J Clin Pathol* 1989;92:1-9.
3. Inai K, Kobuke T, Yonehara S, Tokuoka S. Duodenal gangliocytic paraganglioma with lymph node metastasis in a 17-year-old boy. *Cancer* 1989;63:2540-2545.

4. Altavilla G, Chiarelli S, Fassina A. Duodenal periampullary gangliocytic paraganglioma: report of two cases with immunohistochemical and ultrastructural study. *Ultrastruct Pathol* 2001; 25:137-145.
5. Kotsis T, Voros D, Paphiti A, Frangou M, Mallas E. Duodenal gangliocytic paraganglioma as a radiological moving defect. *Dig Surg* 2000;17:636-640.
6. Barbareschi M, Frigo B, Aldovini D, Leonardi E, Cristina S, Falleni M. Duodenal gangliocytic paraganglioma. Report of a case and review of the literature. *Virchows Arch A Pathol Anat Histopathol* 1989;416:81-89.
7. Scheithauer BW, Nora FE, LeChago J, et al. Duodenal gangliocytic paraganglioma. Clinicopathologic and immunohistochemical study of 11 cases. *Am J Clin Pathol* 1986;86: 559-565.
8. Evans JD, Wilson PG, Barber PC, Neoptolemos JP. Duodenal gangliocytic paraganglioma presenting as an ampullary tumor. *Int J Pancreatol* 1996;20:131-134.
9. Imai S, Kajihara K, Nishishita S, Fukuya T. Paraganglioma of the duodenum: a case report with radiological findings and literature review. *Br J Radiol* 1990;63:975-977.
10. Buetow PC, Levine MS, Buck JL, Pantongrag-Brown L, Emory TS. Duodenal gangliocytic paraganglioma: CT, MR imaging, and US findings. *Radiology* 1997;204:745-747.
11. Perrone T, Sibley RK, Rosai J. Duodenal gangliocytic paraganglioma. An immunohistochemical and ultrastructural study and a hypothesis concerning its origin. *Am J Surg Pathol* 1985;9:31-41.
12. Sundararajan V, Robinson-Smith TM, Lowy AM. Duodenal gangliocytic paraganglioma with lymph node metastasis: a case report and review of the literature. *Arch Pathol Lab Med* 2003;127:e139-e141.
13. Barten M, Kloppel G. Gangliocytic paraganglioma of the duodenum. Case report with immunocytochemical characterization. *Zentralbl Allg Pathol* 1990;136:181-187.