

신경절세포 부신경절종

김준미 · 최석진 · 김루시아 · 박인서
한지영 · 주영채 · 김형길¹ · 최선근²

인하대학교 의과대학 병리학교실
¹소화기 내과학교실, ²외과학교실

접 수 : 2005년 6월 22일
게재승인 : 2005년 10월 5일

책임저자 : 주 영 채
우 400-711 인천시 중구 신흥동 3가 7-206
인하대병원 병리과
전화: 032-890-3984
Fax: 032-890-3464
E-mail: ycchu@inha.ac.kr

*본 논문은 인하대학교의 지원을 받아 연구
되었음.

Gangliocytic Paraganglioma

Joon Mee Kim, Suk Jin Choi, Lucia Kim, In Suh Park, Jee Young Han,
Young Chae Chu, Hyung Gil Kim¹ and Sun Geun Choi²

Department of Pathology, ¹Gastroenterology, and ²General Surgery, Inha University College of
Medicine, Incheon, Korea

Gangliocytic paraganglioma (GP) is a rare benign tumor that is usually seen in the duodenum. It shows unique histologic features that are composed of a carcinoid or paraganglioma-like appearance, ganglion cells, and Schwann cells. The common presenting symptoms are abdominal pain, gastrointestinal bleeding and obstruction. The lesion can sometimes be asymptomatic and they are discovered incidentally. We experienced a case of incidentally found GP in a 73 year-old-man who had a colon cancer with liver metastasis. During the preoperative workup, a submucosal tumor was found in the duodenal papilla. The frozen diagnosis of the duodenal mass was GP, which was confirmed by the permanent sections and immunohistochemical staining. Pathologists should be alert to recognize and diagnose this rare, but benign disease, especially in the patient suffering with gastrointestinal cancer.

Key Words : Gangliocytic paraganglioma; Carcinoid; Paraganglioma; Duodenal neoplasm; Immunohistochemistry

신경절세포 부신경절종은 십이지장 제2부에 발생하는 드문 양성 종양이며 공장과 위유문부에서 발생한 예도 보고되어 있다.^{1,2} 본 종양은 1957년 Dahl³이 처음 기술하였고 1971년 Kepes와 Zacharias⁴이 gangliocytic paraganglioma (GP)라고 명명하였다. 임상적으로 복통, 위장관 출혈 및 폐색 등의 증상을 나타내기도 하지만 증상 없이 우연히 발견되기도 한다. 병리조직학적으로 유상피세포, 신경절세포, Schwann 세포 등이 뒤섞인 특징적 소견을 나타낸다. 본 종양은 양성종양이지만 인접 림프절에 전이할 수 있다.^{5,6} 국내에서는 십이지장에 발생한 2예가 보고되어 있다.^{7,8} 저자들은 최근 대장암 수술 중 십이지장 종괴에서 생검한 동결절편검사에서 GP로 진단되어 단순 절제한 1예를 경험하고 보고하는 바이다.

증 례

73세 남자 환자가 3개월 전부터 체중이 줄고 배변 습관이 변하다가 최근 변비가 심해져서 인근 병원에 내원한 후 대장경 검사와 복부 전산화 단층촬영 검사에서 대장암이 의심되어 본원으로 옮겼다. 환자의 과거력에 특이사항 없었으며 비흡연자였고

소량의 음주경력이 있었다.

이학적 검사에서 좌측 경부에서 0.5×1 cm 정도의 림프절이 만져졌고 다른 이상 소견은 관찰되지 않았다. 대장내시경으로 살펴보니 항문에서 10-15 cm 정도 떨어진 부위에서 암종으로 추정되는 케양용기형의 병변이 내강을 둘러싸고 있었으며, 생검 후 병리조직검사에서 저분화의 선암으로 진단되었다. 맹장 기저부에서 0.5 cm 가량의 용종이 관찰되었으며 병리조직검상 저등급의 이형성을 동반한 관상 선종으로 진단되었다. 위내시경 검사에서 십이지장의 팽대부위에서 점막하 종양으로 생각되는 약 2.5 cm 정도의 병변이 관찰되어 내시경역행췌담관조영술(ERCP)과 내시경초음파검사(EUS)를 시행하였다. 검사 결과 기저부가 넓은 용기된 점막하 종양이 팽대부에서 관찰되었고 이를 덮고 있는 점막은 정상이었으며 담관과 췌관이 약간 늘어나 있었다.

복부 전산화단층촬영 검사에서는 직장과 구불결장의 경계 부위에서 장벽이 두터워지면서 종괴가 관찰되었고 주위 지방조직으로 침윤이 있었으며 주변의 림프절 종대가 관찰되었다. 간의 1, 2, 4, 5, 7, 8 구역에서 조영증강이 감소한 0.5 cm 내지 1.5 cm 크기의 병변이 다수 관찰되어 간으로 전이한 것으로 추정되었다. 복부 전산화단층촬영 결과 십이지장의 팽대부에서는 특이 소견이 관찰되지 않았다.

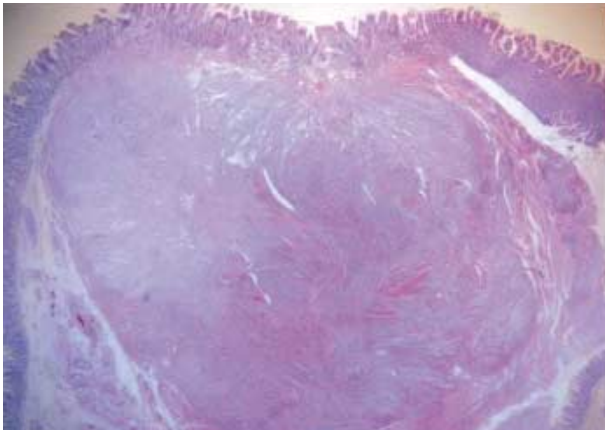


Fig. 1. Duodenal gangliocytic paraganglioma shows submucosal location with good circumscription but the periphery of the tumor is mixing with adjacent muscle and overlying mucosa.

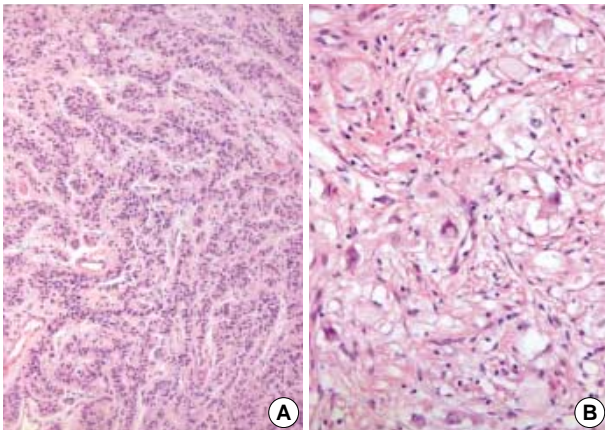


Fig. 2. Gangliocytic paraganglioma is composed of three components; epithelioid cells, ganglion cells, and spindle cells. The epithelioid cells show nesting, trabecular, and ribbon-like patterns mimicking endocrine cells. The spindle cells are fasciculating or haphazardly arranged with ganglion cell-like cells.

환자는 대장의 하전절제술을 시행하였다. 수술 중 간의 외측 구역에서 결절이 관찰되어 동결절편 검사를 시행하였다. 그 결과 중등도의 분화를 보이는 전형적인 선암 소견이 관찰되어 대장암이 전이한 것으로 생각되었다. 십이지장의 점막하 종괴를 절제하여 동결절편 검사를 시행한 후 영구절편으로 확인하였다. 육안 검사상 매끈한 점막으로 덮인 2.5 cm 크기의 종괴였다. 저배율에서 종양은 점막하층과 고유근층에 위치하였고 경계는 비교적 좋았으나 종괴 위의 점막과 주변 근육층이 섞이는 양상을 보였다(Fig. 1).

종양은 내분비 세포, 신경절세포, 방추형 세포 등 세 가지 세포로 구성되어 GP의 특징을 나타냈으며(Fig. 2), 어느 세포로도 분류하기 어려운 중간 형태의 세포도 다수 관찰되었다. 내분비 세포와 닮은 상피양 세포는 등지, 리본, 육주 형태로 배열하여 유암종 또는 부신경절종과 유사한 양상을 나타냈으며, 세포

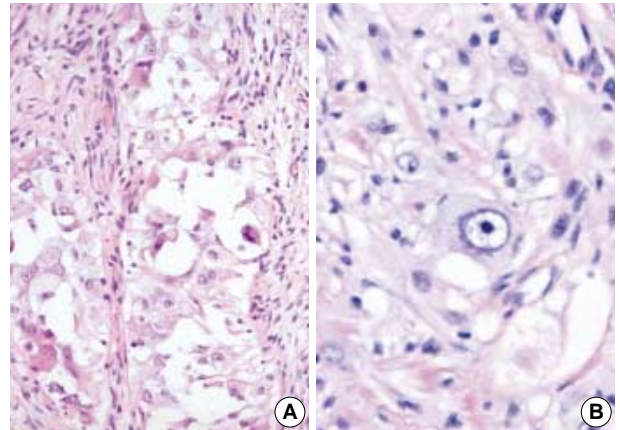


Fig. 3. (A) Some tumor cell nests show tight clusters resembling "Zellballen" appearance. (B) The ganglion cell-like cells show plump cytoplasm, large nuclei and occasional prominent nucleoli.

Table 1. Summary of Immunohistochemical Findings

| Antibody | Company | Dilution (P/M) | EC | GC | SC |
|-------------------------|-----------|-----------------|----|----|----|
| Neuron specific enolase | Dako | 1:600 (P) | + | + | + |
| Synaptophysin | Dako | Predilution (M) | + | + | + |
| Chromogranin | Dako | 1:200 (M) | + | + | - |
| S-100 protein | Dako | 1:3200 (M) | - | + | + |
| Neurofilament | Dako | Predilution (M) | - | + | + |
| Somatostatin | Neomarker | 1:200 (P) | + | + | - |
| Pancreatic polypeptide | Dako | 1:100 (P) | + | + | - |
| Cytokeratin | Dako | 1:400 (M) | + | - | - |
| CEA | Dako | 1:100 (M) | - | - | - |
| Smooth muscle actin | Dako | 1:400 (M) | - | - | - |
| C-kit | Dako | 1:500 (P) | - | - | - |
| Gastrin | Dako | 1:300 (P) | - | - | - |
| Serotonin | Dako | 1:10 (P) | - | - | - |

P, polyclonal; M, monoclonal; EC, epithelioid cell; GC, ganglion cell; SC, Schwann cell.

의 다형성이 관찰되었다(Fig. 3A). 방추형 세포는 길고 경계가 불분명한 섬유상의 세포질과 길쭉하고 끝이 뾰족한 핵을 가지고 있어서 Schwann 세포에 해당하였으며 다발모양을 보였다(Fig. 2B). 신경절세포는 풍부한 세포질과 크고 둥근 핵, 뚜렷한 핵소체를 가지고 있었고 한 개씩 흩어지거나 몇 개씩 무리지어 관찰되었다(Fig. 3B).

이러한 세포들의 비율은 거의 비슷하였으나 신경절세포에 속하는 세포들은 전형적인 신경절세포의 모양을 나타내기보다는 그와 유사한 모양을 나타내었다. 또한 한 세포에서 다른 세포로 이행하는 형태나 어느 쪽으로 분류하기 어려운 중간 형태의 모양을 띤 세포들도 많았다. 유사분열이나 혈관 및 림프관 침범은 관찰되지 않았다. Avidin biotin complex법을 이용한 면역조직화학염색을 시행하였고 그 종류 및 결과는 Table 1에 정리하였다. Neuron specific enolase, synaptophysin은 모든 세포에서 양성을 나타내었으나 synaptophysin의 양성도는 약하였다(Fig. 4A).

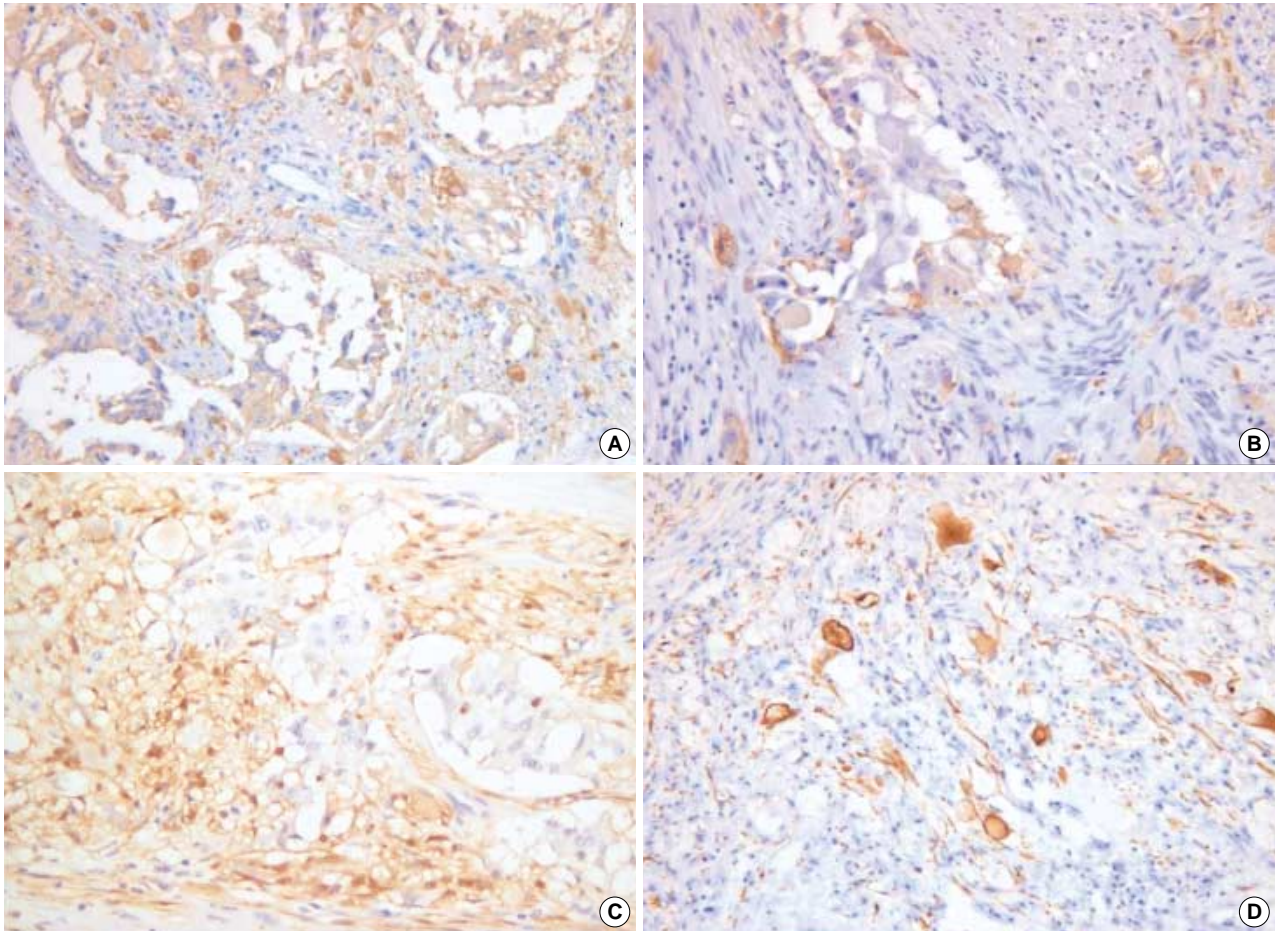


Fig. 4. (A) Stain for synaptophysin shows positive reaction in epithelioid cells, ganglion cells, and spindle cells. (B) Pancreatic polypeptide is positive in epithelioid cells and ganglion-like cells. (C) S-100 protein is positive in spindle cells but is negative in epithelioid cells. (D) Neurofilament is positive in ganglion-like cells and spindle cells.

상피양 세포와 신경절세포는 chromogranin, somatostatin, pancreatic polypeptide 등에 양성 반응을 보인 반면 방추형 세포는 음성 반응을 나타냈다(Fig. 4B). 상피양 세포는 cytokeratin에 양성인 반면 S-100 protein, neurofilament 등에는 음성을 나타낸 반면(Fig. 4C, D), 신경절세포와 방추형 세포는 반대 결과를 나타냈다. CEA, smooth muscle actin, c-kit, gastrin, serotonin 등에 대해서는 세 가지 구성 세포가 모두 음성을 나타냈다.

고 찰

GP는 십이지장에 발생하는 드문 종양으로서 발생 연령은 15세에서 84세로 다양하고 50대에 흔히 발생한다.^{1,3,9-12} 남녀비는 거의 비슷하거나 남자에게서 약간 더 높다.^{1,13} 십이지장의 팽대부에서 주로 발생하나 위, 공장 등에서도 발생한다. 육안으로 보면 목이 없거나 폴립 모양을 나타낸다. 종양의 크기는 0.5 cm에서 10 cm까지 다양하며 89%가 5 cm보다 작은 점막하 병변으

로 나타나고 점막 궤양이 흔히 동반된다. Burke 등¹이 보고한 GP 51예에 대한 문헌에 따르면 흔히 나타나는 증상은 복통 13예, 위장관 출혈 6예, 흑색변 6예, 빈혈 5예, 위문 폐색 1예, 담도 폐색 1예 등이었다. 이러한 증상 중 부검에서 발견된 예가 8예, 다른 질환을 검사하다가 발견된 경우가 7예였으며 나머지 4예는 증상이 밝혀지지 않았다. 병발한 질환에 대해서는 구체적인 언급이 없었고 본 예처럼 대장암과 병발한 예를 문헌 상에서 찾아볼 수 없었다. Stephens 등은 von-Recklinghausen 병 환자의 십이지장에서 발생한 유암종과 동반된 GP 1예를 보고하였다.¹⁴

현미경으로 살펴보면 GP는 세 가지 세포 성분을 나타낸다. 첫째는 내분비세포와 같은 성장 양식을 보여서 유암종이나 부신경절종 같은 소견을 나타내는 상피양 세포이며, 둘째는 하나씩 흩어지는 신경절세포이고, 셋째는 방추형 세포이다. 그러나 어떤 경우에는 주로 신경절신경종과 유사한 소견을 나타내기도 하고⁹ 내분비세포가 거의 없는 경우도 있다.¹⁵ 1957년 Dahl 등³이 십이지장에 다수의 선양구조가 있는 신경절신경종을 보고하였고, 1962년 Taylor와 Helwig¹⁶가 십이지장의 Vater 팽대부에 생긴 폴립양

종양으로서 조직학적으로 양성인 비크롬친화성 부신경절종을 보고하였다. 그러나 실제로 이들은 GP일 것으로 생각된다. 따라서 Vater 팽대부에서 GP의 세 가지 구성세포 중 하나가 관찰되는 종양이라면 GP일 가능성이 있으므로 면밀히 검색해야 한다.

GP는 광학 현미경만으로 검색하면 유암종, 평활근종, 선암종 등과 오진할 수 있다.¹ 특히 본 예는 대장에 선암종이 있고 간으로 전이한 상태였기 때문에 임상적으로 전이된 선암종과 감별할 필요가 있었으며, 이를 위해 동결절편검사를 시행하였다. 본 질환을 정확히 진단하기 위해서는 그 가능성을 염두에 두고 세 가지 구성 세포를 인지할 수 있도록 종양을 충분하고도 면밀히 검색해야 한다.

GP의 조직이 어디서 발생하는지는 불분명하다. Perrone 등¹⁰은 췌장의 배쪽 원기에서 유래한 과오종이라고 주장하였다. 이러한 가설은 종양의 위치를 설명하는 데 매우 적합하며 등지와 같은 세포배열이 관찰된다는 점, 또 이러한 세포가 췌장 폴리펩티드를 발현한다는 점을 매우 설득력 있게 설명해준다. 그러나 다른 곳에서 발생한 부신경절종에서도 췌장 폴리펩티드가 발현될 수 있기 때문에, 이것이 반드시 췌장에서 발생했다는 근거가 되지는 않는다.¹⁷ Reed 등²은 차자샘의 기저부에 존재하는 다기능성 줄기세포에서 기원한다고 주장하였다. 본 종양이 췌장보다는 십이지장에 더 가까이 존재하고 췌장 폴리펩티드가 비특이적이라는 점에서 설득력이 있다. 다른 가설로는 배아 복강 신경절에서 발생한다는 가설과¹⁶ 이소성 췌장에서 발생한 과오종 또는 분리종이라는 가설이 있다.¹ 또한 림프절 전이를 하는 것으로 보아 진정한 신생물이라는 견해도 있다.⁶

Scheithauer 등¹³은 GP 11예의 면역조직화학 결과를 보고하였는데, neurofilament와 chromogranin, somatostatin에 음성 반응을 나타낸 점과 serotonin에 양성 반응을 나타낸 점이 본 예와 차이가 있었다. 그러나 Guarda 등⁹은 somatostatin에 양성 반응을 나타냈다고 보고하였고, Perrone 등¹⁰은 neurofilament, pancreatic polypeptide, somatostatin 등에 내분비 세포가 양성을 보였다고 보고하였다. 본 증례와 비슷한 결과를 나타낸 것이다. Furihata 등¹²은 GP의 면역조직화학염색 결과를 보고하면서 방추형 세포가 S-100 protein, neuron specific enolase, neurofilament 등에 양성을 나타내고 neurohormonal peptide에 음성을 나타내는 것은 신경세포분화 특히 Schwann 세포의 분화를 보이는 것으로 해석하였다. 그리고 이러한 소견은 크롬친화세포종이나 부신경절종의 sustentacular 세포와 매우 유사하다고 지적하였다.

많은 저자들이 본례와 마찬가지로 상피양 세포와 신경절세포에서 somatostatin, pancreatic polypeptide, serotonin과 같은 신경호르몬 펩티드에 양성을 나타낸다고 보고하였다.^{10,11,13} 그러면서 내분비 세포와 신경절세포가 동일한 조직 기원을 가지며 췌장의 섬세포종과 관련이 있다고 주장하거나^{10,11,13} 또는 십이지장의 유암종이 증식성 또는 과오종성 성장을 나타낸 것이라고 주장하였다.^{9,11} 그러나 Furihata 등¹²이 보고한 예에서는 이러한

신경호르몬 펩티드가 모두 음성을 나타내 어느 한쪽으로 결론짓기에는 아직 무리가 있다고 생각된다. 이렇게 면역조직화학염색 결과가 달리 나오는 것은 아마도 고정에 따른 차이, 사용하는 항체의 종류와 희석 배수의 차이, 그 외 실험 조건의 차이 때문일 수도 있으므로 향후 더 많은 연구가 필요하다.

GP는 대부분 양성 종양으로 알려져 있지만 재발하거나⁸ 림프절 전이를 할 수 있는 것으로 보고되고 있다.¹⁵ 림프절 전이는 대개 상피양 세포만 전이한다고 하나⁵ 세 가지 성분이 모두 전이한 예도 보고된 바 있다.⁶ 림프절 전이를 한 경우라 할지라도 원격 전이는 하지 않는 것으로 알려져 있다.¹ 종양의 크기와 악성도는 관련이 없어서 2 cm보다 작은 경우에도 림프절 전이가 발견되기도 한다.^{5,6} GP는 국소절제술을 시행하기 전에 전이되지 않았는지 면밀히 검사해야 한다. 만약 종양이 매우 크거나 림프절 전이가 의심되면 췌십이지장 절제술을 해야 한다.⁶ 그러나 본 종양에서 원격전이로 사망한 예가 보고된 바 없기 때문에, EUS상에서 림프절, 담관, 췌관 등에 이상 소견이 없다면 종양을 제거하는 것만으로 충분하며 췌십이지장절제술이 필요치 않다는 주장이 있다.¹⁹ 하지만 많은 예에서 림프절 전이가 일어나지 않았음에도 광범위절제술을 시행하고 있는데, 그것은 수술 전에는 정확히 진단하기 어렵기 때문이다. 본례와 같이 동결절편검사로 진단할 수 있다면 과도한 치료를 피할 수 있으므로 병리의사의 역할이 매우 중요하며 이에 대한 세심한 주의가 요망된다.

참고문헌

1. Burke AP, Helwig EB. Gangliocytic paraganglioma. *Am J Clin Pathol* 1989; 92: 1-9.
2. Reed RJ, Caroca PJ Jr, Harkin JC. Gangliocytic paraganglioma. *Am J Surg Pathol* 1977; 1: 207-16.
3. Dahl EV, Waugh JM, Dahlin DC. Gastrointestinal ganglioneuromas; brief review with report of a duodenal ganglioneuroma. *Am J Pathol* 1957; 33: 953-65.
4. Kepes JJ, Zacharias DL. Gangliocytic paragangliomas of the duodenum. A report of two cases with light and electron microscopic examination. *Cancer* 1971; 27: 61-7.
5. Hashimoto S, Kawasaki S, Matsuzawa K, Harada H, Makuuchi M. Gangliocytic paraganglioma of the papilla of Vater with regional lymph node metastasis. *Am J Gastroenterol* 1992; 87: 1216-8.
6. 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: 139-41.
7. Kim JH, Kim HM, Song SY, et al. A case of gangliocytic paraganglioma in duodenum. *Korean J Gastroenterol* 2004; 43: 47-51.
8. Chun HR, Kim CD, Baek CW, A case of gangliocytic paraganglioma of the ampulla of Vater presenting as jaundice. *Korean J Gastroin-*

- test Endosc 2005; 30: 47-51.
9. Guarda LA, Ordonez NG, del Junco GW, Luna MA. Gangliocytic paraganglioma of the duodenum : an immunohistochemical study. Am J Gastroenterol 1983; 78: 794-8.
 10. 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.
 11. Hamid QA, Bishop AE, Rode J, *et al.* Duodenal gangliocytic paragangliomas: a study of 10 cases with immunohistochemical neuroendocrine markers. Human Pathol 1986; 17: 1151-7.
 12. Furihata M, Sonobe H, Iwata J, Ido E, Ohtsuki Y, Ohnishi S. Immunohistochemical characterization of a case of duodenal gangliocytic paraganglioma. Pathol Int 1996; 46: 610-3.
 13. Scheithauer BW, Nora FE, LeChago J, *et al.* Duodenal gangliocytic paraganglioma. Clinicopathologic and immunohistochemical study of 11 cases. Am J Clin Pathol 1986; 86: 559-65.
 14. Stephens M, Williams GT, Jasani B, Williams ED. Synchronous duodenal neuroendocrine tumours in von Recklinghausen's disease-a case report of co-existing gangliocytic paraganglioma and somatostatin-rich glandular carcinoid. Histopathology 1987; 11: 1331-40.
 15. Sakhuja P, Malhotra V, Gondal R, Dutt N, Choudhary A. Periapillary gangliocytic paraganglioma. J Clin Gastroenterol 2001; 33: 154-6.
 16. Taylor HB, Helwig EB. Benign nonchromaffin paragangliomas of the duodenum. Archows Arch Pathol Anat Physiol Klin Med 1962; 335: 356-66.
 17. Linnoila RI, Lack EE, Steinberg SM, Keiser HR. Decreased expression of neuropeptides in malignant paragangliomas: an immunohistochemical study. Hum Pathol 1988; 19: 41-50.
 18. Dookhan DB, Miettinen M, Finkel G, Gibas Z. Recurrent duodenal gangliocytic paraganglioma with lymph node metastasis. Histopathology 1993; 22: 399-401.
 19. Nagai T, Torishima R, Nakashima H, *et al.* Duodenal gangliocytic paraganglioma treated with endoscopic hemostasis and resection. J Gastroenterol 2004; 39: 277-83.