

WDHA(Watery diarrhea, Hypokalemia, Achlorhydria) syndrome 1예

박기룡, 김현영, 김지혜, 임영찬¹⁾, 최영식, 박요한, 최경현²⁾, 이재화³⁾, 장희경³⁾

고신대학교 의과대학 내과학교실, 외과학교실²⁾, 병리학교실³⁾, 부산위생병원 내과¹⁾

A Case of WDHA(Watery diarrhea, Hypokalemia, Achlorhydria) syndrome

Ki-Ryong Park, M.D., Hyun-Young Kim M.D., Ji-Hae Kim M.D.,
Young-Chan Lim M.D.¹⁾, Youngsik Choi, M.D., Yo-Han Park, M.D.,
Kyung-Hyun Choi M.D.²⁾, Jae-Hwa Lee M.D.³⁾, Heekyung Chang, M.D.³⁾

Department of Internal Medicine, Department of Surgery²⁾,
Department of Pathology³⁾, Kosin University College of Medicine, Pusan, Korea
Department of Internal Medicine of Pusan Adventist Hospital, Pusan, Korea¹⁾

Abstract

Multiple endocrine neoplasia I (MEN I) is a genetic disorder that consists of neoplasia of neuroendocrine type in the parathyroid glands, in the islets of Langerhans in the pancreas, and in the anterior pituitary gland. Primary hyperparathyroidism is most common feature of the MEN I and occurs in approximately 95% of patients. Pancreatic islet cell tumors occur in 40% of MEN I patients. Most of these tumors produce excessive amounts of hormone, such as gastrin, insulin, glucagon and vasoactive intestinal polypeptide (VIP). VIP-producing pancreatic tumors (VIPoma) associated with MEN I are rare and there was only one case report in Korea so far.

Recently we experienced a case of MEN I, especially VIPoma presented in a 70 year old man. He got subtotal parathyroidectomy for hyperparathyroidism 5 months ago, but his symptoms of watery diarrhea, severe general weakness and paralysis of lower limbs were not improved and hypercalcemia, hypokalemia were persisted.

On computerized tomography scan of abdomen, demonstrated a mass of 3cm in diameter at the tail of pancreas. Serum level of VIP hormone was 250pg/ml (normal range : 0~23pg/ml). After partial pancreatectomy, his symptoms were improved dramatically and biochemical parameters such as, serum potassium, calcium, and VIP returned to the normal ranges

Key words : VIPoma, Multiple endocrine neoplasia I, Hyperparathyroidism

서론

다발성 내분비 선종(multiple endocrine neoplasia, MEN)은 잘 알려진 내분비 종양의 조합으로 1형, 2A형, 2B형의 3가지 형이 있으며, 유전학적으로 우성으로 유전되

고, 원인 유전자의 염색체 위치가 밝혀진 질환이다. 이 중 제1형(MEN I)은 뇌하수체, 부갑상선, 췌장소도에 기능성 또는 비기능성 종양이나 증식증을 보이는 경우로 정의하고 있다^{1,2)}.

MEN I은 외국의 경우에도 인구 10만명당 2명 정도의 유병률을 갖는 드문질환으로 국내에서는 12례가 보고되어 있으나^{3,4)}, 이 중 부갑상선증식증에 의한 부갑상선기능항진증과 동반된 혈관확장성 장 폴리펩티드 분비증(Vasoactive intestinal polypeptidoma, VIPoma)은 1례 보

교신저자 : 최 영 식
TEL : 051-990-6102 • FAX : 051-248-5686
E-mail : yschoi@ns.kosinmed.or.kr

고되어 있다⁵⁾.

저자들은 부갑상선종에 의한 부갑상선기능항진증 환자에서 부갑상선절제술 후에도 지속되는 고칼슘혈증과 수양성 설사를 동반한 VIPoma 1례를 경험하였기에 문헌 고찰과 함께 보고하는 바이다.

증 례

환자 : 김○갑, 남자 70세

주소 : 수양성 설사와 하지 마비

현병력 : 환자는 내원 5개월 전 오심, 구토 증상과 하루 5회 이상의 수양성 설사가 발생하여 인근 병원에 입원하였으며, 입원시 시행한 검사소견상 amylase 183 lipase 1875, 혈청 나트륨 144mEq/L, 칼륨 3.8mEq/L로 급성췌장염 진단하에 치료를 받았으며 치료 후 오심과 구토 증상은 소실되었으나 수양성 설사 지속되었다. 퇴원 후 1개월 후 상기 수양성 설사와 급성으로 진행되는 하지마비가 발생하여 재차 입원하였다. 당시 시행한 검사실 소견상 혈청 나트륨 155mEq/L, 칼륨 1.5mEq/L, 혈청 칼슘 14mg/dL, 인 1.3mg/dL, 혈청부갑상선 호르몬(intact parathyroid hormone, iPTH) 155.5pg/ml로 증가되어 있었다. 골밀도 검사상 요추 및 대퇴골 각각 T-score가 -2.4, -2.5 이하로 골밀도가 감소되어 있었다. 201Tl-99mTcO₄ subtraction 스캔 검사에서 우측 상, 하측 부갑상선이 비정상적으로 종대된 소견을 보여(Fig. 1) 부갑상선 기능항진증으로 진단하여 수술로 제거하였고, 조직 검사상 부갑상선종으로 확진되었다. 부갑상선절제술 후 5개월 후 시행한 검사실 소견상 혈청나트륨 148mEq/L, 칼륨 2.6mEq/L, 혈청 칼슘 11.7mg/dL, 인 3.1mg/dL 였으며, 하루 2000cc 이상의 수양성 설사 증상과 양하지의 마비증상이 지속되어 본원으로 전원되었다.

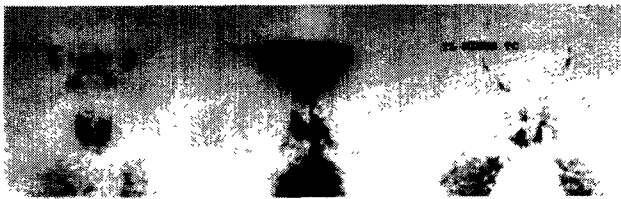


Fig. 1. ²⁰¹Tl-^{99m}TcO₄ subtraction images show enlargement of the upper and lower of the right parathyroid gland.

과거력 : 환자는 내원 1년 전 위궤양으로 인한 토혈로 치료한 적 있음

가족력 : 특이사항 없음

진찰 소견 : 급성병색이었으나 의식은 명료하였으며, 혈압은 120/80mmHg, 호흡수 분당 20회, 맥박수 분당 70회, 체온은 36.5℃였다. 경부 사진상 전경부 아래부분에 수술한 흔적이 보였으며, 촉진상 특이소견 없었다. 흉부 청진시 심음과 호흡음은 정상이었고, 복부 청진시 장음이 약간 증가되어 있었던 것 이외의 특이 소견은 없었다. 사지 및 신경학적 검사상 하지의 운동이 감소되어 있었으나, 감각은 정상이었다.

검사실 소견 : 내원 당시 말초 혈액검사에서 백혈구 8,300/mm³, 혈색소 7.3g/dL, 헤마토크리트 21.0%, 혈소판 353,000/mm³였다. 요검사는 정상이었고, 대변 잠혈 반응은 음성이었다. 혈청 전해질 검사상 나트륨 136mEq/L, 칼륨 1.3mEq/L, 칼슘 11.1mg/dL, 혈청인 1.2mg/dL였으며, iPTH 2.94pg/mL(정상치:1~65pg/mL)였다. 간기능 검사는 정상이었으며, 공복 혈당 90mg/dL, 혈액요소질소 22mg/dL, 크레아티닌 1.1mg/dL 였다. 호르몬 검사에서 가스트린 89.03pg/mL(정상치:0~90pg/mL), 인슐린 11.7μIU/mL(정상치:5~20IU/mL), 5-HIAA 4.25mg/day(정상치:0~6mg/day)로 정상이었으나, VIP 호르몬 250pg/mL(정상치:0~23pg/mL)로 증가되어있었다.

방사선학 소견 : 복부 초음파 촬영 및 전산화 단층 촬영상 췌장 미부에 3cm 크기의 종괴가 관찰되었다(Fig. 2)

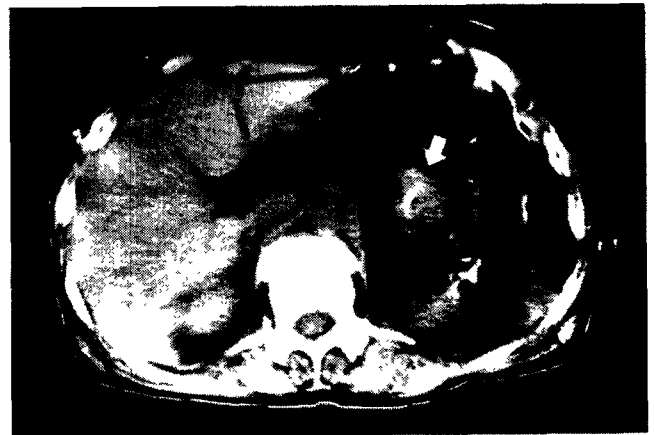


Fig. 2. Computerized tomography scan of the abdomen shows about 2.5cm sized well defined mass lesion in the pancreatic body portion(arrow).

임상경과 : 환자는 입원후 저칼륨교정을 위하여 칼륨이 섞인 정맥수액제를 주사하였고 입원 2일째부터 하지마비증세와 전신쇠약은 호전을 보였으며 혈청 칼륨은 2.5mEq/L로 상승되었다. 궁극적인 치료를 위하여 수술적인 치료를 고려 하였으나 환자는 조기 퇴원하였다. 퇴원후 수양성 설사는 계속되었으며 퇴원 1주만에 다시 전신쇠약 증상이 악화되어 입원하였다. 재입원시 혈청 나트륨 135meq/L, 칼륨 2.1meq/L, 칼슘 14.6mg/dL, 인 0.7mg/dL, 혈액 요소 질소 35mg/dL, 크레아티닌 1.3mg/dL이었다. 입원 2일째에는 의식저하가 동반되었으며, 동맥혈 기체분석검사상 pH 7.056, PO₂ 75.7mmHg, PCO₂ 60.8mmHg, HCO₃ 16.7mmol/L으로 호흡성 산증을 보여 중환자실에서 기계인공호흡 치료를 실시하였다. 고칼슘혈증의 조절을 위하여 pamidronate를 정주하였으며, 하루 4L의 수액과 furosemide(20mg qid)를 주사하여 치료 4일째 혈청칼슘치는 11.3mg/dL로 조절되었다. 이후 환자는 점차 안정되었으며, somatostatin (sandostatin) 제제를 8일간 투여 후 췌장 미부 절제술을 시행하였다. 절제된 췌장 미부에는 직경 3cm 크기의 갈색 종괴가 관찰되었으며(Fig. 3), 면역조직화학적 염색상 VIP에 양성 반응을 보였다(Fig. 4). 수술 후 환자의 수양성 설사는 호전되었으며, 혈청 칼륨 4.1mg/dL, 칼슘 8.0mg/dL, 인 1.3mg/dL로 검사실 소견도 정상으로 호전되어 외래를 통해 추적 관찰 중이다.



Fig. 3. Gross finding of the mass. There shows partly encapsulated tumor mass (arrow) covered by thin fibrous tissue (arrow head).



Fig. 4. The immunohistochemical stain for vasoactive intestinal polypeptide(VIP) shows red-brown cytoplasmic positive reaction on some tumor cells (x200).

고 찰

MEN 1은 부갑상선, 뇌하수체 및 췌도세포를 침범하는 종양을 특징으로 증후군으로 모든 연령에서 발생할 수 있으나 주로 60대 이후에 발생한다고 한다⁹⁻¹⁰. MEN 1 중 부갑상선기능항진증이 환자의 약 95% 정도에서 동반되며⁹⁻¹⁰, 최초로 발견되는 임상증후로 알려져 있다. 반면 부갑상선기능항진증 환자에서 MEN 1의 발생율은 1-18%로 다양하게 보고되어 있다¹¹⁻¹². MEN 1에 동반된 부갑상선기능항진증의 양상은 무증상이 대부분이나 드물게 소화성궤양이나 신석증, 골소실 등을 일으키기도 한다. 본 증례의 경우 상부위장관 출혈을 동반한 소화성 궤양의 병력이 있었으며, 골밀도가 감소되어 있었다 병리조직학적으로 부갑상선 과증식증이 흔히 발견되는 병리 소견이며, 술 후 칼슘은 정상으로 회복된다고 한다. 본 증례의 경우 부갑상선 절제술 후 부갑상선 선종으로 증명되었으며, 수술 전 높았던 iPTH 치가 수술 후 감소되었음에도 고칼슘혈증이 지속되었다.

MEN 1에 동반된 췌장 소도 종양의 경우 pancreatic polypeptide를 분비하는 경우가 가장 흔하며, 가스트린과 인슐린을 분비하는 경우가 그 다음으로 많은 것으로 알려져 있다. 췌도종양 중 VIP 호르몬을 분비하는 경우는 매우 드물며¹³⁻¹⁵, 국내에서는 1예 보고되어 있다⁵. VIPoma는 1958년 Verner와 Morrison이 췌도 세포 종양

과 연관되어 수액성 설사, 저칼륨혈증과 신부전증으로 사망한 증후군을 보고한 이래 Verner-Morrison 증후군¹⁵⁾, watery diarrhea, hypokalemia, achlorhydria(WDHA) 증후군¹⁶⁾, 채식 콜레라¹⁷⁾, VIPoma 증후군¹⁸⁾ 등으로 불리어 왔다. VIPoma의 주된 임상 양상은 다량의 분비성 설사로, 대변의 수분은 혈청과 등장액이고 금식 시에도 설사는 멈추지 않는다. 특징적인 검사실 소견은 저칼륨혈증, 대사성산증 및 고칼슘혈증이 있다. 특히 고칼슘혈증은 VIPoma 환자의 약 50%에서 동반된다고 한다¹⁹⁾. 고칼슘혈증의 기전은 명확하지 않으나, 골흡수의 증가로 인한 칼슘의 negative balance와 관련이 있을 것으로 생각되며²⁰⁾, 골세포 배양실험에서 VIP가 골흡수를 자극한다고 한다²¹⁾. VIPoma 환자에서 저마그네슘혈증과 고칼슘혈증이 동반된 경우 tetany가 발생할 수 있다. 본 증례의 경우 부갑상선절제술 후에 부갑상선호르몬 수치는 정상이 되었으나 고칼슘혈증이 지속되었으며, VIPoma 제거 후 고칼슘혈증이 정상으로 돌아온 것은 지속적인 고칼슘혈증은 VIPoma로 인한 것임을 보여준다.

본 증례의 경우 수양성 설사를 주소로 하는 환자에서 혈청학적인 호르몬 측정과 종양 조직의 면역조직화학적 염색을 통해 확진하였으며, 초음파 및 전산화 단층 촬영 결과 복강내 전이는 관찰되지 않았다.

Vipoma의 치료는 완전 절제술(total excision)이 가장 효과적이나, 전이가 되거나 양성종양이라도 종양의 크기가 큰 경우 약 반수에서 수술을 시행하지 못할 수 있다고 한다²²⁾. 약제로는 streptozocin^{23,24)}, somatostatin analogue^{25,26)}와 5-fluorouracil, dacarbazine²⁷⁾ 등이 이용되고 있다. 본 증례의 경우에서도 술 전 somatostatin 제재를 8일 정도 투여하였으나, 투여 중 종양절제술을 시행하여 somatostatin의 효과를 평가할 수는 없었다.

다발성 내분비 선종증은 상염색체 우성유전이 밝혀져 있으며, 다형성 DNA 배열을 사용한 연관분석법으로 제11번 염색체의 장완 13(11q 13)에 MEN I 유전자가 위치한다는 것이 1988년 확인되었다²⁸⁾. 그 이후 이종 접합성의 소실이 MEN I 유전자에서 이루어진다는 것이 제1형 다발성 내분비 선종증 환자의 가계에 대한 유전학적 검사를 통해 발견되었으며 그 유전자좌가 확인되었다. 유전자 지도법을 통해 그 부위가 300kb로 좁혀졌고 1998년 원인 유전자가 발견되었다^{29,30)}. 이 유전자는 10개의 exon으로 이루어졌으며 일종의 종양 억제 유전자

로 생각되고 있고, MEN I 유전자의 다양한 돌연변이가 제1형 다발성 내분비선종 발현을 나타낸다는 것이 가계 연구를 통해 확인되었다³¹⁾. 본 증례의 경우에도 환자의 가족에 대한 추적 관찰 뿐 아니라 유전자 검사 등의 적극적인 선별 검사가 이루어져야 할 것으로 생각된다.

요 약

저자들은 부갑상선절제술 이후에도 교정되지 않는 고칼슘혈증과 계속된 수양성 설사로 인한 하지마비 및 전신쇠약을 주소로 내원한 70세 남자환자에서 일반 화학 검사, 호르몬 검사, 방사선 검사 등으로 VIPoma와 동반된 MEN I으로 진단하여 외과적 절제술 후 수양성설사, 저칼륨혈증 및 고칼슘혈증이 호전된 1례를 경험하였기에 문헌 고찰과 함께 보고하는 바이다.

중심단어 : VIPoma, MEN I, 저칼륨혈증, 고칼슘혈증, 수양성 설사

참고 문헌

1. Erdheim J: Zur normalen und pathologicxchen histology der glandula thyroidea und Hypophysis. Beitr Pathol Anat 33:158-161, 1903
2. Underdahl L.O Woolner LB: Multiple endocrine adenomas. Report of eight cases in which parathyroids, pituitary, and pancreatic islets were involved. J Clin Endocrinol 13:20-47, 1953
3. 김홍규, 김철희, 박종열, 송영기, 이기업, 김기수: 한국인에서 제1형 다발성 내분비선종의 임상 양상. 대한내분비학회지 11:163-174, 1996
4. 김민규, 홍상범, 홍승모, 한덕중, 홍석준, 김상욱, 송영기, 이기업, 김기수: 이차성 무월경과 골다공증으로 발현된 제1형 다발성 내분비선종증 1예. 대한내분비학회지 13:684-689, 1998
5. 최원혁, 박유정, 홍인철, 이한철, 박세훈, 최성철, 이호락, 정인경, 정재훈, 민용기, 이명식, 이문규, 김광원, 김원석: 수양성설사로 발현된 다발성 내분비선종증 1예. 대한내분비학회지 16:231-237, 2001
6. Ballard HS, Frame B, Hartstock C: Familial multiple endocrine adenoma-peptic ulcer complex. Medicine 43:481-515, 1964
7. Gelston AL, Delishe MB, Patel YC: Multiple endocrine adenomatosis type 1 occurrence in an octogenarian with high levels of circulating pancreatic polypeptide. JAMA 247:665

- 666, 1982
8. Marx SJ: Multiple endocrine neoplasia type 1. in Vogelstein B, Kinzler KW(eds): *Genetic Basis of Human Cancer*. pp489-506, New York, McGraw Hill, 1998
9. Benson L, Ljunghall S, Akerstrom G, et al: Hyperparathyroidism presenting as the first lesion in multiple endocrine neoplasia type 1. *Am J Med* 82:731-737, 1987
10. Eberle F, Grun R: Multiple endocrine neoplasia type 1 (MEN-1). *Erbeg inn Med Kinderheilkd* 46:76-149, 1981
11. Brandi ML, Marx SJ, Aubach GD, et al: Familial multiple endocrine neoplasia type 1: A new look at pathophysiology. *Endocr Rev* 8:391-412, 1987
12. Christensson T: Familial hyperparathyroidism. *Ann Intern Med* 85:614-615, 1976
13. Brown CH, Crile G Jr: Pancreatic adenoma with intractable diarrhea, hypokalemia and hypercalcemia. *JAMA* 190:30-34, 1964
14. Burkhardt A: Das Verner-Morrison Zyndrome. *Klin Pathol Anat Klin Wochenschr* 54:1-11, 1976
15. Verner JV, Morrison AB: Islet cell tumor and a syndrome of refractory water diarrhea and hypokalemia *Am J Med* 25:374-380, 1958
16. Marks IN, Bank S, Louw JH: Islet cell tumor of the pancreas with reversile watery diarrhea and achlorhydria. *Gastroenterology* 52:695-708, 1967
17. Matsumoto KK, peter JB, Schultze RG, Hakim AA, Franck PE: Watery diarrhea and hypokalemia associated with pancreatic islet cell adenoma. *Gastroenterology* 50: 231-242, 1966
18. Bloom SR, Polak JM, Pearse AGE: Vasoactive intestinal peptide and watery diarrhea syndrome. *Lancet* 2:14-16, 1973
19. Verner JV, Morrison AB: Endocrine pancreatic islet disease with diarrhea: report of a case due to diffuse hyperplasia of non beta islet tissue with a review of 54 additional cases *Arch Intern Med* 133: 492-500, 1974
20. Kofstad J, Froyshov I, Gjone E, Blix S: Pancreatic tumor with intractable watery diarrhea, hypokalemia and hypercalcemia. *Electrolyte valance studies. Scand J Gastroenterol* 2:246-251, 1967
21. Hohmann EL, Levine L, Tashjian AH: Vasoactive intestinal peptide stimulates bone resorption via a cyclic adenosine 3', 5'-morphosphate-dependent mechanism. *Endocrinology* 112:1233-1239, 1983
22. Krejs, GJ: VIPoma Syndrome. *Am J Med* 82(supple 5B):37-48, 1987
23. Kahn CR, Levy AG, Gardner JD, Miller JV, Gordon P, Schein PS: Pancreatic cholera: beneficial effects of treatment with streptozotocin. *N Engl J Med* 292:859-945, 1975
24. Charleux H: Syndrome de Vermer Morrison, Cholera endocrine au vipome. *La Nouv Presse Med* 11: 859-862, 1982
25. Krejs GJ: Peptidergic control of intestinal secretion-studies in man. In: Bloom SR, Polak JM, eds. *Gut hormones*, 2nd ed. pp516-520, Edinburgh: churchill Livingstone, 1981
26. Ruskone A, Rene E, Chayvialle JA, et al: Effect of somatostatin on diarrhea and small intestinal water and electrolyte transport in a patient with pancreatic cholera. *Dig Dis Sci* 27:459-466, 1982
27. Moertel CG, Hanley JA, Johnson LA: Streptozocin alone compared with streptozocin plus fluorouracil in the treatment of advanced islet-cell carcinoma. *N Engl J Med* 303:1189-1194, 1980
28. Larsson C, Skogseid B, Oberg K, et al: Multiple endocrine neoplasia type I gene maps to chromosome 11 and is lost insulinoma. *Nature* 332:85-87, 1988
29. Bystrom C, Larsson C, Blomberg C, et al: Localization of the MEN I gene to a small region within chromosome 11q13 by deletion mapping in tumors. *Proc Natl Acad Sci USA* 87:1968-1972, 1990
30. Chandrasekharappa SC, Guru SC, Manickam P, et al: Positional cloning of the gene for multiple endocrine neoplasia type 1. *Science* 276:404-407, 1997
31. Debelenko LV, Emmert Buck MR, Maickam P, et al: Haplotype analysis defines a minimal interval for the multiple endocrine neoplasia typ 1(MEN) gene. *Cancer Res* 57:1039-1042, 1997