

당질코르티코이드의 투여에 의해 유발된 급성 심근경색증을 동반한 갈색세포종 위기 1예

류우선 · 정상경 · 이성윤 · 이윤정 · 김동준 · 김영두 · 김형윤 · 장선희¹ · 노정현

인제대학교 일산백병원 내과학교실, 병리학교실¹

A Case of Pheochromocytoma Crisis with Acute Myocardial Infarction Induced by Glucocorticoids Administration

Woo Sun Rou, Sang Kyung Jung, Sung Yun Lee, Yun Jeong Lee, Dong Jun Kim, Young Doo Kim, Hyung Yoon Kim, Sunhee Chang¹, Jung Hyun Noh

Departments of Internal Medicine and Pathology¹, Ilsan Paik Hospital, Inje University College of Medicine, Goyang, Korea

The most common symptoms of pheochromocytoma are paroxysmal or sustained hypertension, or symptoms of paroxysmal adrenergic stimulation such as palpitation, headache, and diaphoresis. These patients can on rare occasion reveal or be complicated with cardiovascular symptoms such as arrhythmia, cardiomyopathy, acute coronary syndrome and cardiogenic shock. These cardiac manifestations of pheochromocytoma may delay the diagnosis, which can cause a catastrophic outcome. A pheochromocytoma crisis is provoked by surgery, anesthesia, exercise and, several drugs and it is known to be an endocrine emergency with mortality as high as 85%. Many classes of drugs are well known to precipitate adverse reactions, but the presentation of pheochromocytoma after the administration of steroid has rarely been reported. We report here on a case of pheochromocytoma crisis with acute myocardial infarction after the patient took prednisolone. Furthermore, we discuss the mechanism of glucocorticoid induced crisis and myocardial infarction in pheochromocytoma patients. (*Endocrinol Metab* 25:240-244, 2010)

Key Words: Glucocorticoids, Myocardial infarction, Pheochromocytoma

서 론

갈색세포종(pheochromocytoma)은 크롬친화세포에서 유래하는 카테콜라민을 과도하게 분비하는 종양으로 두통, 두근거림, 발한 등이 특징적인 증상이지만 불안정한 고혈압과 빈맥 등의 심장증상이 나타날 수 있다[1]. 그밖에 드물게 심부전증을 유발할 수 있으며 ST 분절 상승 심근경색증이 동반된 경우가 드물게 보고되어 있다[2-5].

갈색세포종은 자발적으로 혹은 특정한 자극에 의해 갑작스럽게 카테콜라민의 분비가 증가하는 갈색세포종 위기(pheochromocytoma crisis)가 발생할 수 있는데, 갈색세포종 위기는 수술이나 마취, 운동, 다양한 약제 등에 의하여 유발될 수 있으며 일단 발생할 경우 갑자기 분비되는 카테콜라민에 의하여 혈액학적 불균형이 초래되고

장기부전으로 급속히 진행하면서 사망률이 85%에 이르는 내분비 응급질환이다[6]. 마취제, metoclopramide 등의 약제가 갈색세포종 환자에서 증상을 유발, 악화시킬 수 있는 것으로 알려져 있으나 당질코르티코이드(glucocorticoid)에 의한 갈색세포종의 발현은 매우 드물게 보고되어 있다[7,8].

본 저자는 프레드니솔론 복용 후 급성 심근경색증으로 발현한 갈색세포종 위기를 경험하였기에 문헌고찰과 함께 보고하는 바이다.

증 례

환 자: 74세 여자

주 소: 가슴 답답함, 어지러움

현병력: 내원 3주 전부터 시작된 좌이의 이명과 청력감소 증상으로 지역 이비인후과에서 돌발성 난청을 진단 받고 내원 전날 프레드니솔론 60 mg을 복용하였다. 프레드니솔론을 복용한 8시간 후부터 두통, 가슴 답답함이 발생하였으며, 어지러움이 악화되어 실신했다.

Received: 22 April 2010, Accepted: 4 June 2010

Corresponding author: Jung Hyun Noh

Department of Internal Medicine, Ilsan Paik Hospital, Inje University College of Medicine, Daehwa-dong, Ilsansuh-gu, Goyang 411-410, Korea

Tel: +82-31-910-7205, Fax: +82-31-910-7219, E-mail: jhnoh@paik.ac.kr

다음날 아침까지 전신 무력감이 심해지고, 실신이 2차례 더 발생하며 흉통을 보여 지역 응급센터를 방문하였다. 지역 응급센터 방문 시 시행한 심전도에서 V4-6에 T파 역전소견, 심근효소 상승소견 및 반복적인 혈압의 갑작스런 상승과 하강 등으로 비 ST 분절 상승 심근경색증이 의심 되어 본원으로 전원되었다.

과거력: 6년 전 고혈압을 진단 받고 아스피린 100 mg과 카르베딜롤(carvedilol) 12.5 mg을 복용 중이다.

가족력: 특이사항 없었다.

진찰 소견: 내원 당시 활력 징후는 혈압 156/71 mmHg, 체온 36.0°C, 맥박 84회/분, 호흡수 18회/분이었다. 하지만 혈압이 내원 2시간 뒤에는 70/46 mmHg, 3시간 뒤에는 220/100 mmHg로 심하게 변화하였다. 자세를 변화시킬 때 혈압 변화가 관찰되었고, 기립 시 한차례 실신을 하였다. 흉부 검진에서 심음은 동성 리듬이며 잡음은 청진되지 않았고 호흡음은 정상이었다. 복부 촉진에서 간 및 비장 종대 소견은 없었다. 신경학적 검사에서 이상 소견은 없었다.

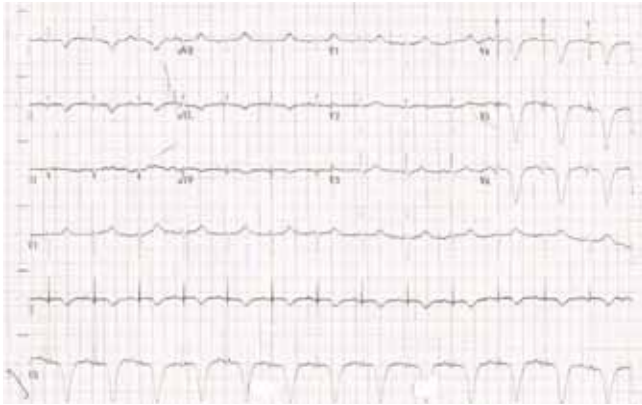


Fig. 1. Initial ECG at emergency room showed T wave inversion in precordial leads.

심전도: V4-6에 T파 역전 소견이 관찰되었다(Fig. 1).

심장 초음파: 심실 박출량은 48%로 감소하였으며 심첨부, 전벽, 하측 벽의 운동장애가 발견되었다.

관상동맥조영술: 좌전하방지에 30%의 협착 소견, 우측 관상 동맥의 근위부에 40%, 중간부위에 40%의 협착 소견을 보여 의미 있는 폐쇄 병변은 없었다.

검사 소견: 말초혈액검사에서 혈색소 13.3 g/dL, 백혈구 16,400/ μ L, 혈소판 246,000/ μ L이었다. CK는 171 U/L, CK-MB 10.3 ng/mL, Troponin-I 0.62 μ g/L, LDL-콜레스테롤 131 mg/dL였다. 혈청 생화학 검사에서 혈액요소질소 32 mg/dL, 크레아티닌 1.4 mg/dL, 포도당 160

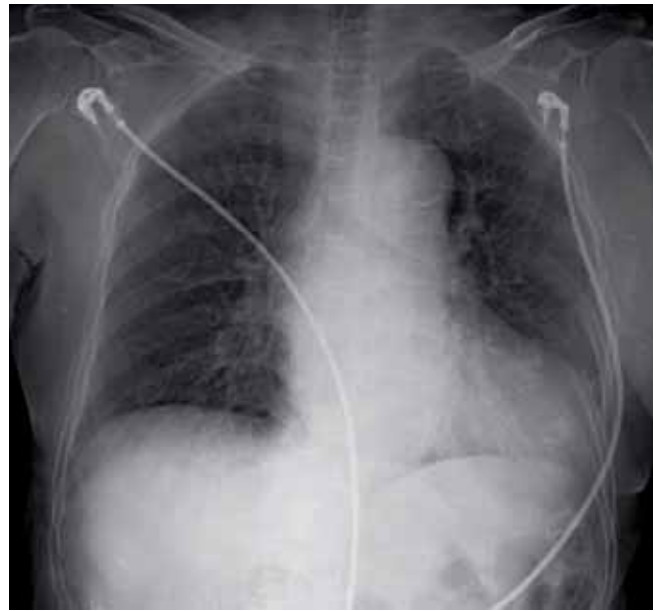


Fig. 2. Chest PA at admission reveals cardiomegaly, but no significant edema or active infiltrate.

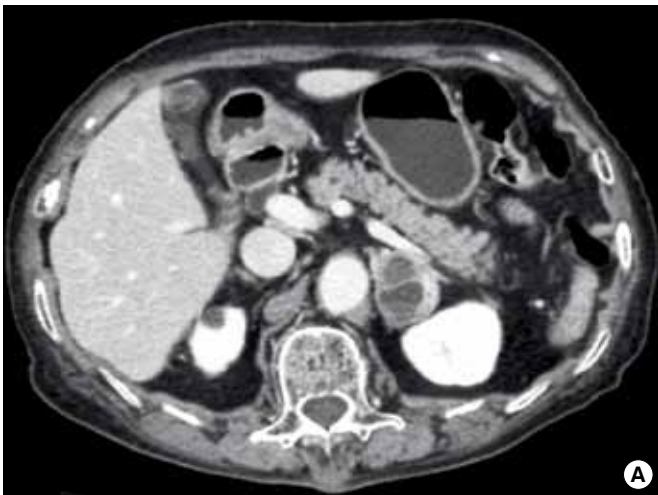


Fig. 3. Abdominal CT cross-section (A) and sagittal section (B) show 3.1 \times 3.7 cm sized well-defined round ovoid shape mass with suspected necrosis or cystic change.

mg/dL, 총콜레스테롤 188 mg/dL이었으며, 알부민 3.7 g/dL, AST 32 U/L, ALT 11 U/L, 총빌리루빈 1.0 mg/dL였다. 혈청 전해질 검사에서 칼슘 8.3 mg/dL, 인 3.0 mg/dL, 나트륨 131 mEq/L, 칼륨 4.3 mEq/L, 염화물 97 mEq/L이었다. C-반응 단백질은 4.14 mg/dL이었다.

내분비검사 소견: 혈청 에피네프린 862.0 pg/mL (0-110 pg/mL), 노르에피네프린 547.7 pg/mL (70-750 pg/mL)이었으며, 24시간 소변 검사에서 에피네프린 720.2 µg/day (< 20 µg/day), 노르에피네프린 528.8 µg/day (15-80 µg/day), 메타네프린 7.3 mg/day (< 0.8 mg/day), 바닐릴만델산(vanillylmandelic acid, VMA) 15.3 mg/day (< 8.0 mg/day)이었다.

영상의학적 소견: 단순 흉부촬영에서 심비대 소견과 폐혈관 음영 증가 소견을 보였다(Fig. 2). 갈색세포종의 위치를 찾기 위해 3차원 복부 전산화단층촬영(CT)을 시행하였다. 좌측 부신에 3.1 × 3.7 cm 크기의 비균질한 경계가 잘 지어지는 타원형의 종양이 발견되었다.

종양은 특히 변연부가 조영증강이 잘 되었으며 전반적으로 비균질하게 조영증강이 되었다(Fig. 3). 또한 주변에는 고음영의 체액저류를 보여 출혈이 동반된 것으로 생각되었다.

치료 및 경과: 환자는 중환자실에서 집중치료 후 혈액학적으로 안정되었으며, 알파차단제 독사조신(doxazocin) 2 mg을 하루 2번 투약 후 2주일 뒤 복강경을 통한 좌측 부신절제술을 시행하였다. 절제된 부신은 5 × 3 × 1.5 cm로, 조직학검사에서 갈색세포종으로 진단되었으며 세포의 유사분열이나 혈관 및 림프관 침범은 없고 절제 변연은 깨끗하였다(Fig. 4). 수술 후 기립성 저혈압 및 어지러움증은 호전되었으며, 일주일 뒤 시행한 소변 검사에서 에피네프린, 노르에피네프린, 메타네프린은 모두 정상 범위로 측정되었다. 이후 현재까지 내원 당시 호소했던 흉통, 심계항진, 실신, 어지러움은 보이지 않았으며 혈압약 중단 후에도 혈압은 안정적으로 유지되고 있다.

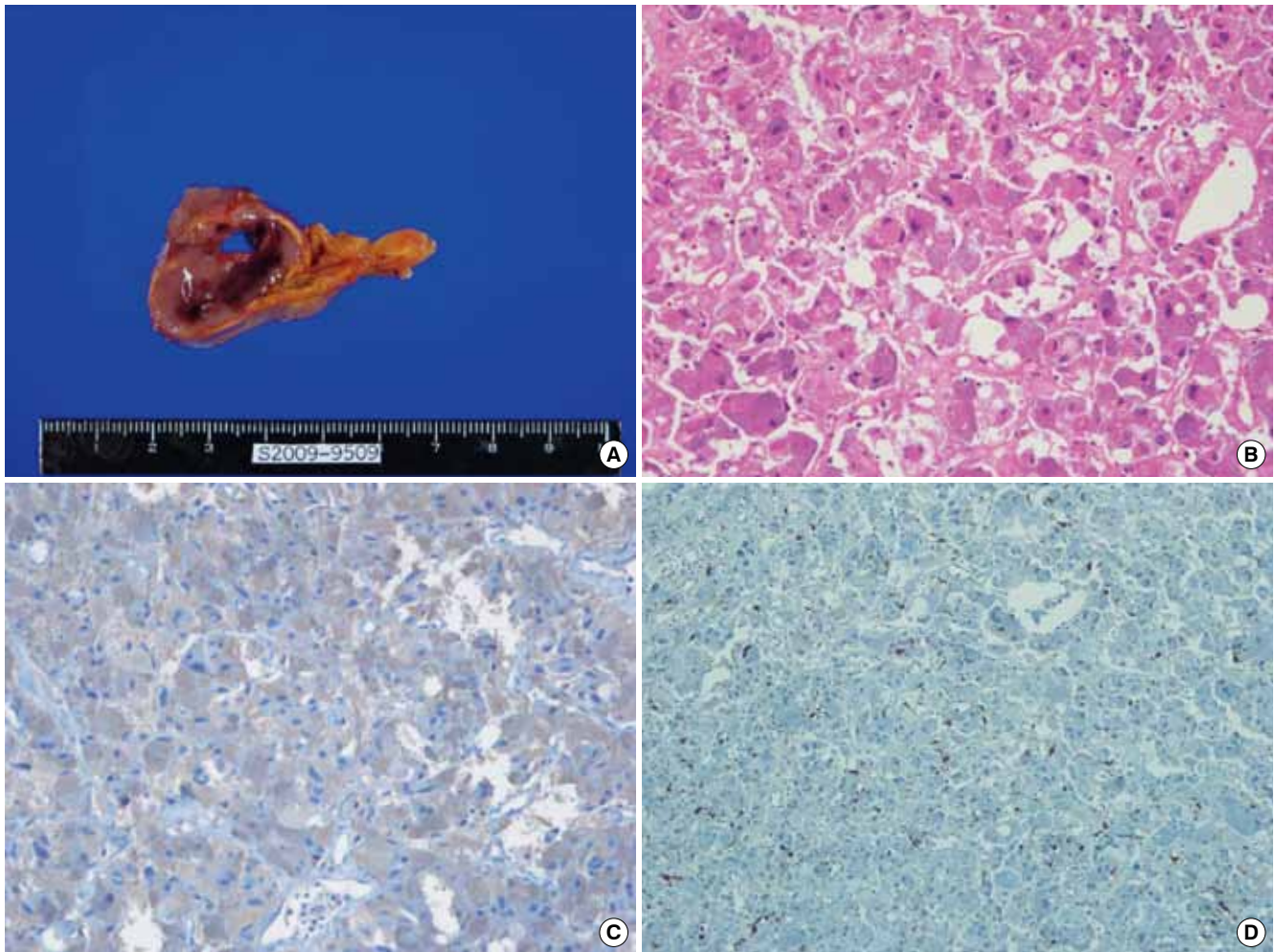


Fig. 4. A. Gross findings of the surgical specimen. The tumor is well demarcated with tan surface and central degeneration. Residual attached adrenal gland is present. B-D. Microscopic examination of the specimen. Organoid clusters of tumor cells are noted. The tumor cells have lavender cytoplasm with punctate granularity (B, H&E, ×200). The tumor shows positive immunostaining for chromogranin (C, immunohistochemistry, ×200). Cells positive for S-100 protein are angular to stellate and are located at the periphery of alveolar clusters of tumor cells. These cells represent sustentacular cells (D, immunohistochemistry, ×100).

고 찰

본 증례는 프레드니솔론 복용 후 8시간 뒤에 관상동맥에 유의한 협착소견이 없는 급성 심근경색증을 보이면서 진단된 갈색세포종 위기이다. 갈색세포종 위기는 수술, 마취, 운동, 다양한 약제 등에 의하여 유발될 수 있으며 갈색세포종 위기를 유발할 수 있는 약제로는 삼환계항우울제, 아편제제, 마취제, metoclopramide 등이 알려져 있으나 당질코르티코이드에 의한 갈색세포종 위기는 매우 드물어, 해외에서 일부 보고되었으며[7,8] 국내에서 보고된 바는 아직 없다.

당질코르티코이드에 의한 갈색세포종 위기의 기전은 두 가지로 생각해 볼 수 있다. 첫째로 당질코르티코이드가 카테콜라민 생성 및 방출에 영향을 미친다는 것이다. 당질코르티코이드는 부신 수질의 정상적인 발달을 위하여 반드시 필요하며 정상적인 크롬친화성 세포뿐만 아니라 갈색세포종 세포에서 카테콜라민 생산, 방출에 영향을 미친다[9]. 정상 부신에서 부신수질은 이미 인접한 부신피질에서 분비되는 과량의 당질코르티코이드에 노출되어 있기 때문에 외부에서 주입하는 스테로이드로는 카테콜라민의 생성에 큰 영향을 미치지 못한다[9,10]. 그러나 정상적인 부신과 달리 갈색세포종은 부신피질에 둘러싸여있지 않으며, 정상수질과는 다른 분비양상을 보인다[11]. 실제로 당질코르티코이드를 갈색세포종 세포주에 처리하였을 때 세포 안의 에피네프린, 도파민, 노르에피네프린 농도가 상승되는 것으로 나타났다[12,13]. 갈색세포종 세포주를 이용한 시험관내 실험에서 당질코르티코이드는 노르에피네프린을 에피네프린으로 변환시키는 phenylethanolamine N-methyltransferase, 카테콜라민 생성에 관여하는 효소인 tyrosine hydroxylase와 dopamine beta-hydroxylase를 활성화시키는 것으로 나타났다[10,12,14,15]. 또한 동물 실험에서 당질코르티코이드를 주입한 후 카테콜라민 방출이 증가되는 결과를 보였다[16].

보고된 대부분의 증례들에서 당질코르티코이드를 투여한 후 수 시간이 지난 후에 증상이 발현된 결과를 보였는데, 이는 과도하게 생산된 카테콜라민이 갈색세포종의 출혈이나 괴사를 통해 갑자기 혈중으로 방출되었기 때문으로 추측할 수 있다. Rosas 등[7]은 본인들이 경험한 당질코르티코이드 투여 후 발현한 갈색세포종 4예와 다른 논문의 7예를 재검토하여, 확인할 수 없는 2예를 제외한 9예 중 5예에서 종양의 출혈이 관찰된다는 사실을 보고하였다. 저자들이 경험한 본 증례에서도 프레드니솔론을 복용한 후 8시간 뒤 증상이 발생하였으며 조직소견에서 갈색세포종의 괴사와 출혈 소견을 관찰할 수 있었다.

둘째로, 당질코르티코이드가 말초혈관조직에서 카테콜라민의 작용을 강화시키는 것을 생각해 볼 수 있다. 당질코르티코이드는 산화질소와 프로스타시클린(prostacyclin) 같은 혈관확장물질의 생성을 억제시킴으로써 말초혈관에서 카테콜라민의 작용을 증강시킬 수 있다[17]. 실제로 부신피질자극호르몬이나 코르티손을 주입하였을 때

노르에피네프린의 혈압승강효과가 증가한다는 연구 결과가 이 기전을 뒷받침한다[18].

갈색세포종과 심근경색증의 관련성은 1975년 Gupta [19]에 의해 처음 보고되었으며 이후 몇몇의 증례가 보고되고 있다[2-5]. 유의한 관상동맥협착이 없는 환자에서 일어나는 심근경색증의 기전은, 첫째 산소요구량이 증가하면서 상대적으로 산소공급량이 감소하여 심근의 허혈이 초래되면서 생기는 경우, 둘째 카테콜라민의 직접적인 독성으로 인하여 심근에 염증 및 섬유화를 유발하면서 괴사를 일으키는 경우, 셋째 일시적인 관상동맥의 연축이 일어나는 경우, 넷째 혈관 내 혈소판을 응집시켜 경색을 일으키는 것으로 생각할 수 있다[20].

당질코르티코이드는 자가면역질환, 염증성 장질환, 천식, 돌발성 난청, 시신경염 등의 치료에 흔히 사용되며, 저용량 및 고용량 텍사메타손 억제 검사에 사용되는, 임상 의사들이 접하기 쉬우며 많이 사용하는 약물이다. 하지만 고용량 텍사메타손 억제검사 후 갑작스러운 갈색세포종 위기에 의한 사망이 보고되는 등 증상이 없는 갈색세포종 환자에서 당질코르티코이드 사용이 치명적인 결과를 낳을 수 있다. 발한, 빈맥, 두통 등의 증상을 가진 환자에서 갈색세포종의 진단특이도가 90% 이상이라는 보고가 있다. 따라서 이러한 증상을 가진 환자에 대해서 갈색세포종을 의심해 보아야 하며 이때 당질코르티코이드제제 사용에 신중해야 할 것으로 생각된다.

요 약

갈색세포종은 불안정한 고혈압과 빈맥 등의 심장증상이 나타날 수 있으며 드물게 ST 분절이 상승하는 심근경색증이 동반된 경우가 몇몇 보고된 바 있으나 드물다. 갈색세포종 위기는 갑자기 분비되는 카테콜라민에 의하여 혈액학적 불균형이 초래되고 장기부전으로 급속히 진행하면서 치명적인 결과를 초래할 수 있다. 마취제, metoclopramide 등의 약제가 갈색세포종 환자에서 증상을 유발, 악화시킬 수 있는 것으로 알려져 있으나 당질코르티코이드(glucocorticoid)에 의한 갈색세포종의 발현은 매우 드물게 보고되어 있다. 저자들은 당질코르티코이드를 복용한 후 발생한 흉통, 어지러움증을 주소로 내원한 74세 여자환자를 급성 심근경색증으로 치료하던 중 발작성 고혈압과 기립성 저혈압, 실신의 증상이 나타나 호르몬 검사와 복부 전산화단층촬영으로 갈색세포종을 진단하고 좌측 부신절제술을 시행하여 성공적으로 치료한 1예를 경험하였기에 문헌고찰과 함께 보고하는 바이다.

참고문헌

1. Young WF Jr: Pheochromocytoma and paraganglioma. In: Kronenberg HM ed. Williams textbook of endocrinology. 11th ed. pp507-522, Philadelphia.

- delphia, Saunders, 2008
2. Ahn YB, Kang MI, Lee KW, Son HY, Kang SK, Cha BY, Seo BJ, Jang KY, Yoon IJ, Lee SJ, Park SS, Oh YS: A case of pheochromocytoma with acute myocardial infarction. *J Korean Endocr Soc* 12:655-660, 1997
3. Do MY, Kim HM, Ko YG, Lim SK, Jung JH, Chung N, Kim YA, Kang SA, Moon JH, Lee JH, Choi ST: A case of pheochromocytoma presented with cardiogenic shock. *J Korean Endocr Soc* 20:283-288, 2005
4. Kim DS, Kim KR, Yoon HJ, Lee HK, Ryu JC, Kim DI, Yang TH: Two cases of pheochromocytoma associated with acute myocardial infarction. *Korean J Med* 57:357-363, 1999
5. Leite LR, Macedo PG, Santos SN, Quaglia L, Mesas CE, De Paola A: Life-threatening cardiac manifestations of pheochromocytoma. *Case Report Med* 2010:976120, 2010
6. Brouwers FM, Lenders JW, Eisenhofer G, Pacak K: Pheochromocytoma as an endocrine emergency. *Rev Endocr Metab Disord* 4:121-128, 2003
7. Rosas AL, Kasperlik-Zaluska AA, Papierska L, Bass BL, Pacak K, Eisenhofer G: Pheochromocytoma crisis induced by glucocorticoids: a report of four cases and review of the literature. *Eur J Endocrinol* 158:423-429, 2008
8. Rashid-Farokhi F, Cheraghvandi A, Masjedi MR: Pheochromocytoma crisis due to glucocorticoid administration: a case report and review of the literature. *Arch Iran Med* 12:190-194, 2009
9. Ehrhart-Bornstein M, Hinson JP, Bornstein SR, Scherbaum WA, Vinson GP: Intraadrenal interactions in the regulation of adrenocortical steroidogenesis. *Endocr Rev* 19:101-143, 1998
10. Wurtman RJ: Control of epinephrine synthesis in the adrenal medulla by the adrenal cortex: hormonal specificity and dose-response characteristics. *Endocrinology* 79:608-614, 1966
11. Manger WM, Gifford RW Jr: Clinical and experimental pheochromocytoma. 2nd ed. pp144, Cambridge, Blackwell Science, 1996
12. Tischler AS, Perlman RL, Morse GM, Sheard BE: Glucocorticoids increase catecholamine synthesis and storage in PC12 pheochromocytoma cell cultures. *J Neurochem* 40:364-370, 1983
13. Brown JW, Fishman LM, Carballeira A: Studies of the neuronal transdifferentiation process in cultured human pheochromocytoma cells: effects of steroids with differing functional groups on catecholamine content and cell morphology. *Steroids* 63:587-594, 1998
14. McMahon A, Sabban EL: Regulation of expression of dopamine beta-hydroxylase in PC12 cells by glucocorticoids and cyclic AMP analogues. *J Neurochem* 59:2040-2047, 1992
15. Goodman R, Edgar D, Thoenen H, Wechsler W, Herschman H: Glucocorticoid induction of tyrosine hydroxylase in a continuous cell line of rat pheochromocytoma. *J Cell Biol* 78:R1-R7, 1978
16. Critchley JA, Henderson CG, Moffat LE, Ungar A, Waite J, West CP: Proceedings: The release of catecholamines from perfused canine adrenal glands by corticosteroids. *J Physiol* 254:30P-31P, 1976
17. Yang S, Zhang L: Glucocorticoids and vascular reactivity. *Curr Vasc Pharmacol* 2:1-12, 2004
18. Kurland GS, Freedberg AS: The potentiating effect of ACTH and of cortisone of pressor response to intravenous infusion of L-nor-epinephrine. *Proc Soc Exp Biol Med* 78:28-31, 1951
19. Gupta KK: Letter: Phaeochromocytoma and myocardial infarction. *Lancet* 1:281-282, 1975
20. Seeley E, Williams GH: Heart disease: a textbook of cardiovascular medicine: The heart in endocrine disorders. 6th ed. pp2163-2165, New York, W.B. Saunders, 2001