

부신기능저하증을 동반한 양측 부신피질암 증례 1예

김민주 · 김정희 · 김태용¹ · 김상완²

서울대학교 의과대학 내과학교실, 서울특별시보라매병원 혈액종양내과¹ · 내분비대사내과²

A Case Report of Bilateral Adrenocortical Carcinoma Complicated by Adrenal Insufficiency

Min Joo Kim, Jung Hee Kim, Tae Young Kim¹, Sang Wan Kim²

Department of Internal Medicine, Seoul National University College of Medicine, Seoul; Division of Hematology and Oncology¹, Division of Endocrinology and Metabolism², Seoul Metropolitan Government Boramae Medical Center, Seoul, Korea

Adrenocortical carcinoma is often functional and presents with signs and symptoms of adrenal steroid hormone excess. Adrenal insufficiency secondary to bilateral adrenocortical carcinoma is a particularly rare complication. We recently encountered a case of bilateral adrenocortical carcinoma complicated by adrenal insufficiency. A 52-year-old male was transferred to this hospital complaining of general weakness and weight loss. A bilateral adrenal mass was detected on abdomen CT. Plasma cortisol and aldosterone failed to rise during the rapid ACTH stimulation test. The CT-guided adrenal biopsy revealed findings consistent with adrenocortical carcinoma. Left hemiparesis was developed and brain metastasis was detected via brain MRI. Despite the application of gamma knife surgery and chemotherapy, the disease progressed and the patient died. (*Endocrinol Metab* 26:243-247, 2011)

Key Words: Adrenal cortex neoplasm, Adrenal insufficiency, Adrenocortical carcinoma

서 론

부신피질암은 매우 드문 암으로 미국에서는 인구 백만 명당 1-2명에서 발생하는 것으로 알려져 있다[1]. 국내에서는 한국중앙암등록본부 자료에 의하면 2007년에 인구 백만 명당 3명에서 발생한 것으로 집계되었고 이는 전체 암 발생의 0.1%를 차지하는 수치이다. 남자보다 여자에서 2배 정도 많이 발생하는 것으로 알려져 있으나[1,2], 국내에서는 남자에서 여자보다 발생이 많은 것으로 보고되고 있다[3]. 자주 발생하는 연령은 0-10세와 30-49세로 알려져 있고[4], 국내에서는 0-10세가 40.1%로 가장 많고 50-59세가 13.1%로 두 번째였다. 부신피질암은 17p13에 위치하는 TP53 종양 억제 유전자의 불활성화 돌연변이와 IGF-II 과발현을 유도하는 11p15에 위치하는 유전자의 변화가 관련되어 있다고 알려져 있다[5].

부신피질암은 호르몬을 과다 분비하는 기능성 부신피질암과 그렇지 않은 비기능성 부신피질암으로 나누어 볼 수 있다. 부신피질암의

60% 이상이 기능성으로 보고되고 있고, 그 중에서도 코티솔의 과다 분비로 인해 쿠싱 증후군이 발생하는 경우가 가장 많다고 알려져 있다. 여성의 경우 안드로겐을 분비하는 부신피질암에 의해 남성화, 남성형다모증이 발생하여 발견되기도 하고, 반대로 남성에서는 여성 호르몬을 분비하는 부신피질암에 의해 여성형 유방, 고환 위축이 발생하여 발견되기도 한다[4,6].

부신피질암의 경우 병기를 나누어 볼 때 절반 이상의 환자들이 이미 진행된 상태에서 발견되기 때문에 예후가 불량한 것으로 알려져 있다[7]. 병기가 낮은 경우 수술을 통해 완치를 기대해 볼 수 있지만 병기가 진행된 경우 항암치료나 방사선치료를 시행하고 있지만 그 효과는 제한적이다. 부신피질암의 5년 생존율은 22-38% 정도로 알려져 있다[1,8].

저자들은 전신 위약감과 체중감소를 호소하는 52세 남자 환자에서 부신기능저하증을 동반한 양측성 부신피질암을 진단하였기에 이와 관련된 문헌고찰과 함께 보고하는 바이다.

Received: 19 September 2010, Accepted: 15 December 2010

Corresponding author: Sang Wan Kim

Division of Endocrinology and Metabolism, Seoul Metropolitan Government Boramae Medical Center, 41 Boramae-gil 39, Dongjak-gu, Seoul 156-707, Korea
Tel: +82-2-870-2223, Fax: +82-2-870-3863, E-mail: swkimmd@snu.ac.kr

Copyright © 2011 Korean Endocrine Society

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

증례

환자: 이O호, 52세 남자

주소: 한 달 전부터 시작된 전신 위약감과 체중 감소

현병력: 10년 전 고혈압 진단받고 약물 복용중인 환자로 내원 한 달 전부터 시작된 전신 위약감과 체중 감소를 주소로 타병원에 입원하여 시행한 복부 초음파와 전산화단층촬영(computed tomography, CT)에서 부신 종괴가 발견되어 추가 검사 위해 본원 응급실 내원하였다.

가족력: 특이사항 없음.

진찰 소견: 신장 156.4 cm, 체중은 45.4 kg였고 혈압은 109/71 mmHg, 맥박 84회/분, 호흡수 20회/분, 체온은 37.0°C였다. 환자는 급성 병색을 보였고, 결막은 창백하였다. 흉부와 복부 진찰 소견은 정상이었다. 하지의 부종은 없었고 기타 신경학적 이상 소견은 관찰되지 않았다.



Fig. 1. Computed tomography of abdomen showed 5.0 cm sized bilateral adrenal mass.

일반 검사 소견: 말초 혈액 검사상 백혈구 수 4860/ μ L, 혈색소 9.7 g/dL, 혈소판 394 $\times 10^3$ / μ L였다. 혈청 생화학검사상 총 콜레스테롤 132 mg/dL, 총 단백 7.6 g/dL, 알부민 3.9 g/dL, 총 빌리루빈 0.6 mg/dL, 알칼리성 포스파타제 86 U/L, AST 43 U/L, ALT 12 U/L, 혈중요소질소 5 mg/dL, 크레아티닌 0.5 mg/dL였다. 혈장 전해질 검사에서 나트륨 137.4 mmol/L, 칼륨 4.14 mmol/L, 염소 104.1 mmol/L, 이산화탄소 26.4 mmol/L이었다. 내분비 검사상 혈중 레닌 0.4 ng/mL/hr (1-2.5), 알도스테론 < 10 pg/mL (50-194), 24시간 요중 metanephrine 0.4 mg/day (0.0-1.0), VMA 3.6 mg/day (0.0-8.0)로 측정되었다. 급속 부신피질 자극검사에서 코티솔은 0분에 2.2 μ g/dL, 30분에 2.2 μ g/dL, 60분에 2.0 μ g/dL였고 알도스테론은 0분에 11 pg/mL, 30분에 13 pg/mL, 60분에 < 10 pg/mL이었다. 0분에 측정된 혈중 부신피질 자극호르몬은 310 pg/mL이었다. 24시간 요중 17-ketosteroid는 1.7 mg/day (10-125)였다. 혈중 CEA 2.8 ng/mL, CA19-9 < 5 U/mL, NSE 84.46 ng/mL로 측정되었다.

방사선 검사 소견: 복부 전산화단층촬영상 양측 부신에 5 cm 크기의 종괴가 발견되어 부신으로 전이된 종양이나 갈색세포종의 가능성이 의심되었다(Fig. 1). 전이성 종양을 찾기 위해 위내시경과 대장내시경을 시행하였으나 특이 소견을 발견할 수 없었다. 전신 양전자방출 단층촬영(positron emission tomography, PET)을 시행하였고 양측 부신 종괴에서만 섭취가 증가되어 있었고(SUV 6.0) 다른 부위에서는 섭취가 높지 않았다.

병리학적 소견: 부신의 전이성 종양의 가능성을 확인하기 위하여 CT 유도 하에 조직검사를 시행하였다. 병리 검사 결과 H&E 염색에서 미분화된 암의 소견을 보였고(Fig. 2A) 면역화학염색상 vimentin에 양성으로(Fig. 2B) 원발성 부신피질암을 시사하는 소견이었다.

치료 및 경과: 급속 부신피질 자극검사에서 원발성 부신피기능저하증으로 판단되어 hydrocortisone을 투여하기 시작하였고 환자의 전

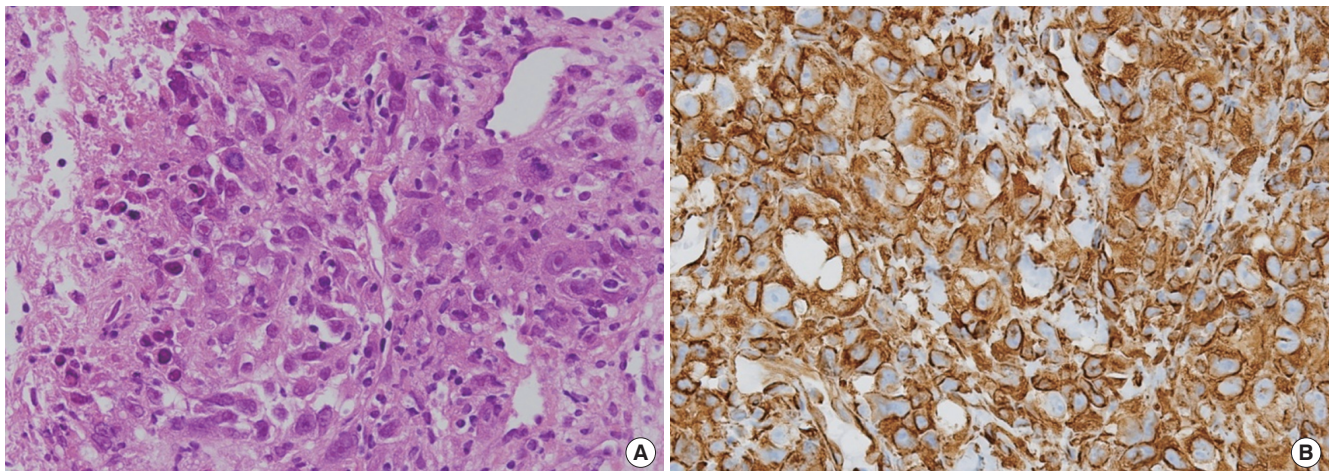


Fig. 2. A. Biopsy of the adrenal mass showed poorly differentiated carcinoma (H&E stain, $\times 400$). B. Immunohistochemistry showed positive results for vimentin staining ($\times 400$).

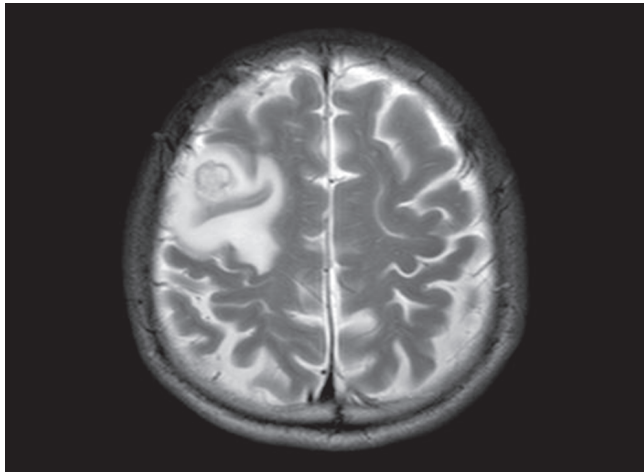


Fig. 3. Brain MRI (T2 weighted image) showed 1.7 cm sized mass with peripheral edema in right frontal lobe.

신 위약감이 호전되고 식욕량이 증가하였다. 입원 20일째 왼쪽 안면 마비와 왼쪽 손에 힘이 떨어지는 증상이 발생하여 뇌 자기공명영상 촬영(magnetic resonance imaging, MRI)을 시행하였고 오른쪽 전두엽에 주변에 부종을 동반한 1.7 cm의 둥근 모양의 종괴가 발견되었다. 뇌에서 발견된 종괴는 T2 증강 영상에서 높은 신호를 보이고 T1 증강 영상에서는 동등하거나 낮은 강도의 신호를 보이며 종괴 주변부가 조영 증강되는 소견을 보이고 있었다(Fig. 3). 부신피질암의 뇌전이 및 이와 동반된 신경학적 증상으로 우선 감마 나이프 수술을 시행하였다. 이후 복통이 발생하여 복부 CT 결과 복강내 전이가 발견되었고 etoposide, cisplatin, mitotane으로 항암화학요법을 2차례 시행하였으나 암이 진행하여 cyclophosphamide, adriamycin, cisplatin의 복합 항암화학요법을 1회 시행하였다. 이후 전신상태가 악화되어 추가적인 항암화학요법은 시행 받지 못하였고 최선의 보존적 치료를 시행하였으나 진단 5개월 만에 사망하였다.

고 찰

부신피질암은 매우 드문 종양으로 호르몬 과다분비에 의한 증상이나 복부 종괴로 인한 복부 불편감이나 복통으로 인해 발견되는 경우가 많다[9]. 그러나 국내에서 부신피질암 13예를 분석하였을 때에는 비기능성이 13예 중 10예(77%)로 기능성 보다 높은 빈도로 발생하는 것으로 보고된 바 있다[10]. 본 증례에서는 특이하게도 부신피질암으로 인한 전신 위약감과 체중 감소로 인해 부신피질암이 발견되었다. 환자에서는 부신피질암이 양측에 발생하면서 정상 부신이 파괴되어 부신피질기능저하증이 발생하였고 급속 부신피질 자극검사에서 코티솔과 알도스테론이 모두 증가하지 않는 소견을 보였다. 호르몬 검사 중에서 24시간 요중 17-ketosteroid가 진단 및 경과 관찰에 도움이 되지만[9] 국내 보고에서도 9예 중 3예에서만 증가 소견이 관찰

되었었고[3] 본 증례에서도 24시간 요중 17-ketosteroid는 증가되어 있지 않았다.

양측 부신에서 종괴가 발견될 경우 감별해야 할 질환으로는 출혈, 육아종성 질환, 부신 증식증, 부신 선종, 갈색세포종, 림프종, 부신 전이암 등이 있을 수 있겠다. 양측성 부신피질암의 경우 매우 드물어 해외 논문에는 2-3예가 보고된 바 있고[1,11] 국내에서는 1예가 보고된 바 있다[10]. 본 증례와 유사하게 양측성 부신피질암에 의해 부신 기능저하증이 발생했던 경우도 캐나다에서 1예 보고된 바 있으나[12] 아직까지 국내에서는 보고가 없었다. 부신 종괴가 발견되었을 때 양성과 악성을 구분하는데 영상이 많은 도움을 준다. 영상을 통해 확인한 부신 종괴의 크기가 4-6 cm 이상인 경우 악성을 시사하고, 악성의 경우 지방 성분이 적기 때문에 조영 증강 전 CT에서 Hounsfield unit 값이 10 이상으로 높게 측정되는 경우가 많다[13]. 본 증례에서도 크기가 5 cm으로 크고 Hounsfield unit이 오른쪽에서 27, 왼쪽에서 29로 높았다. 부신피질암은 MRI 중 T1 증강 영상에서는 간과 동등한 신호 강도를 보이고 T2 증강 영상에서는 높은 신호 강도를 보인다고 알려져 있고 양성 부신 종괴의 경우 chemical-shift 영상에서 신호가 감소하거나 T2 증강 영상에서 간과 비슷한 강도를 보인다고 알려져 있다[13]. FDG-PET이 양성과 악성을 구분하는데 매우 민감한 검사 방법으로 보고되고 있고[14,15] 본 증례에서도 PET에서 강한 FDG 섭취를 보였다. 부신에 발생하는 악성 종양은 여러 가지가 있으나 크게 전이성 종양과 원발성 종양으로 나누어 볼 수 있고 원발성 종양에는 부신피질암과 갈색세포종이 있다. 세 가지 종양 모두 CT에서 크기가 크고, MRI에서 조영 증강 전 Hounsfield unit이 높으며, 지연 영상에서 조영 증강의 감소가 느린 특성을 보인다[16]. 전이성 종양의 경우 절반에서 양측성으로 나타나는 것으로 보고되고 있고[17], 갈색세포종의 경우 10%에서 양측성으로 나타나며, 부신피질암의 경우 거의 대부분이 한쪽에서만 발생하고 대개 6 cm 이상으로 크기가 매우 큰 것이 특징이다[18]. 부신피질암의 경우 크기가 크고 그로 인한 내부 괴사로 비균질한 음영을 보이고 조영 증강 시에도 비균질한 조영 증강 양상을 보이는데 일부에서는 주변부로 얇은 피막이 조영 증강되는 것이 관찰된다고 한다[19]. 갈색세포종의 경우 크기가 작은 경우 보다 밝고 균질하게 조영 증강되는 양상을 보이거나 크기가 큰 경우 마찬가지로 비균질하게 조영 증강된다. 부신 피질암은 인접한 하대정맥을 잘 침범하는 반면 갈색세포종은 거의 침범하지 않는 것으로 알려져 있어 감별에 도움을 주지만 본 증례에서는 주변 조직으로의 침범은 없었다[20,21]. 따라서 본 증례에서는 영상 소견만으로는 진단하기 어려웠기 때문에 소변 검사를 통해 갈색세포종을 배제한 뒤 조직검사를 시행하였다. 병리학적 소견에서 미분화암이었고 면역화학염색에서 vimentin 양성으로 보고됨에 따라 부신피질 기원임을 알 수 있었다[4]. Vimentin 이외에도 Ki-67, D11 등이 부신피질암의 진단에 도움이 된다고 알려져 있으나[9] 본 증례에서는 시행되지 않았다.

부신피질암은 여러 부위로 전이할 수 있고 가장 흔한 전이 부위는 간(85%)과 폐(60%)였고 일부에서는 뼈(10%)나 림프절(10%)로도 전이하였다. 본 증례와 같이 뇌로 전이하는 경우는 매우 드물다고 알려져 있고 국내에서는 보고된 바가 없다.

부신피질암 치료의 근간은 수술로 병기가 4기라 하더라도 전이된 부위를 포함하여 수술을 한 이후에 항암치료를 할 것을 권고하고 있지만[9,22] 본 증례에서는 뇌전이로 인한 신경학적 증상으로 우선 감마 나이프 수술을 시행하였으며, 이후 복강내 전이가 발견되어 항암화학요법을 시행하였다. 전이성 부신피질암에서 mitotane은 etoposide, cisplatin 및 doxorubicin과 병합하여 사용할 경우 48%의 종양반응률을 보여줄 뿐 아니라[23] 근치적 절제술 이후 수술 후 보조 화학 용법으로 mitotane을 사용한 경우 재발이 감소함이 알려져 있으나[24] 본 증례에서는 큰 효과를 보이지 못했다.

본 증례의 경우 부신피질암이 반대쪽과 뇌에 전이를 하였고, 부신피질암이 양쪽 부신을 모두 파괴하여 부신피기능저하증이 발생하였다. 부신피질암의 경우 반수 이상에서 호르몬을 과분비하는 기능성 종양이지만 드물게 양쪽 부신피질암이 발생할 경우 오히려 부신피기능저하증이 올 수 있음을 이 증례를 통해 알 수 있었다. 이에 저자들은 본 증례를 부신피질암과 관련된 문헌고찰과 함께 보고하는 바이다.

요 약

부신피질암은 주로 기능성으로 부신 호르몬 과다분비에 의한 증상으로 발현하는 경우가 많다. 오히려 부신피기능저하증이 발현하는 경우는 매우 드물다. 본 증례는 양측성 부신피질암과 함께 뇌전이가 동반되었던 경우로 양측성 부신피질암으로 인하여 정상 부신 조직이 파괴되면서 부신피기능저하증이 발생하였다. 양측성 부신피질암으로 인하여 발생한 부신피기능저하증에 대해서는 국내에선 아직 보고된 바가 없어 본 예를 보고하는 바이다.

참고문헌

- Luton JP, Cerdas S, Billaud L, Thomas G, Guilhaume B, Bertagna X, Laudat MH, Louvel A, Chapuis Y, Blondeau P, Bonnain A, Bricaire H: Clinical features of adrenocortical carcinoma, prognostic factors, and the effect of mitotane therapy. *N Engl J Med* 322:1195-1201, 1990
- Kasperlik-Zaluska AA, Migdalska BM, Zgliczynski S, Makowska AM: Adrenocortical carcinoma. A clinical study and treatment results of 52 patients. *Cancer* 75:2587-2591, 1995
- Yoon CH, Jung TS, Jung HS, Lee EY, Bae SJ, Kim JY, Chung JH, Min YK, Lee MS, Lee MK, Kim KW: Analysis of clinical features of Korean patients with adrenocortical carcinoma. *J Korean Soc Endocrinol* 21:47-52, 2006
- Wajchenberg BL, Albergaria Pereira MA, Medonca BB, Latronico AC, Campos Carneiro P, Alves VA, Zerbini MC, Liberman B, Carlos Gomes G, Kirschner MA: Adrenocortical carcinoma: clinical and laboratory observations. *Cancer* 88:711-736, 2000
- Koch CA, Pacak K, Chrousos GP: The molecular pathogenesis of hereditary and sporadic adrenocortical and adrenomedullary tumors. *J Clin Endocrinol Metab* 87:5367-5384, 2002
- Koschker AC, Fassnacht M, Hahner S, Weismann D, Allolio B: Adrenocortical carcinoma -- improving patient care by establishing new structures. *Exp Clin Endocrinol Diabetes* 114:45-51, 2006
- Wooten MD, King DK: Adrenal cortical carcinoma. Epidemiology and treatment with mitotane and a review of the literature. *Cancer* 72:3145-3155, 1993
- Icard P, Goudet P, Charpenay C, Andreassian B, Carnaille B, Chapuis Y, Cougard P, Henry JF, Proye C: Adrenocortical carcinomas: surgical trends and results of a 253-patient series from the French Association of Endocrine Surgeons study group. *World J Surg* 25:891-897, 2001
- Allolio B, Hahner S, Weismann D, Fassnacht M: Management of adrenocortical carcinoma. *Clin Endocrinol (Oxf)* 60:273-287, 2004
- Cho WY, Park NC: Bilateral nonfunctioning adrenocortical carcinoma: a case report. *Korean J Urol* 32:1024-1027, 1991
- King DR, Lack EE: Adrenal cortical carcinoma: a clinical and pathologic study of 49 cases. *Cancer* 44:239-244, 1979
- Foster M, Nolan RL, Hong HH: Bilateral primary adrenocortical carcinoma complicated by Addisonian crisis: case report. *Can Assoc Radiol J* 52:220-222, 2001
- Grumbach MM, Biller BM, Braunstein GD, Campbell KK, Carney JA, Godley PA, Harris EL, Lee JK, Oertel YC, Posner MC, Schlechte JA, Wieand HS: Management of the clinically inapparent adrenal mass ("incidentaloma"). *Ann Intern Med* 138:424-429, 2003
- Yun M, Kim W, Alnafisi N, Lacorte L, Jang S, Alavi A: 18F-FDG PET in characterizing adrenal lesions detected on CT or MRI. *J Nucl Med* 42:1795-1799, 2001
- Maurea S, Mainolfi C, Bazzicalupo L, Panico MR, Imperato C, Alfano B, Ziviello M, Salvatore M: Imaging of adrenal tumors using FDG PET: comparison of benign and malignant lesions. *AJR Am J Roentgenol* 173:25-29, 1999
- Szolar DH, Korobkin M, Reittner P, Berghold A, Bauernhofer T, Trummer H, Schoellnast H, Preidler KW, Samonigg H: Adrenocortical carcinomas and adrenal pheochromocytomas: mass and enhancement loss evaluation at delayed contrast-enhanced CT. *Radiology* 234:479-485, 2005
- Lam KY, Lo CY: Metastatic tumours of the adrenal glands: a 30-year experience in a teaching hospital. *Clin Endocrinol (Oxf)* 56:95-101, 2002
- Copeland PM: The incidentally discovered adrenal mass. *Ann Surg* 199:116-122, 1984
- Fishman EK, Deutch BM, Hartman DS, Goldman SM, Zerhouni EA, Siegelman SS: Primary adrenocortical carcinoma: CT evaluation with clinical correlation. *AJR Am J Roentgenol* 148:531-535, 1987
- Chiche L, Dousset B, Kieffer E, Chapuis Y: Adrenocortical carcinoma extending into the inferior vena cava: presentation of a 15-patient series and review of the literature. *Surgery* 139:15-27, 2006
- Kandpal H, Sharma R, Gamangatti S, Srivastava DN, Vashisht S: Imaging the inferior vena cava: a road less traveled. *Radiographics* 28:669-689, 2008
- Allolio B, Fassnacht M: Clinical review: Adrenocortical carcinoma: clinical update. *J Clin Endocrinol Metab* 91:2027-2037, 2006
- Berruti A, Terzolo M, Sperone P, Pia A, Casa SD, Gross DJ, Carnaghi C, Casali P, Porpiglia F, Mantero F, Reimondo G, Angeli A, Dogliotti L: Etoposide, doxorubicin and cisplatin plus mitotane in the treatment of ad-

- vanced adrenocortical carcinoma: a large prospective phase II trial. *Endocr Relat Cancer* 12:657-666, 2005
24. Terzolo M, Angeli A, Fassnacht M, Daffara F, Tauchmanova L, Conton PA, Rossetto R, Buci L, Sperone P, Grossrubatscher E, Reimondo G, Bollito E, Papotti M, Saeger W, Hahner S, Koschker AC, Arvat E, Ambrosi B, Loli P, Lombardi G, Mannelli M, Bruzzi P, Mantero F, Allolio B, Dogliotti L, Ber-ruti A: Adjuvant mitotane treatment for adrenocortical carcinoma. *N Engl J Med* 356:2372-2380, 2007