

무증상 쿠싱증후군을 유발한 반대측 부신선종을 동반한 남성 갈색세포종 1예

박창준 · 서주완 · 성혁규 · 고정희 · 이용재 · 김보현 · 김인주

부산대학교 의학전문대학원 내과학교실

A Case of Adrenal Cystic Pheochromocytoma with Contralateral Adrenocortical Adenoma Causing Subclinical Cushing's Syndrome

Chang Jun Park, Joo Wan Seo, Hyeog Gyu Seoung, Jung Hee Koh, Yong Jae Lee, Bo Hyun Kim, In Ju Kim

Department of Internal Medicine, Pusan National University School of Medicine, Busan, Korea

Bilateral adrenal neoplasms are associated with metastatic cancer, pheochromocytoma and lymphoma. The coexistence of a unilateral functioning adrenocortical adenoma with contralateral pheochromocytoma is extremely rare. A 52-year-old woman complained of fatigue, headache, palpitation, and progressive weight gain. Hormonal assessment demonstrated high 24 hours urine epinephrine, norepinephrine, and free cortisol. A dexamethasone suppression test (overnight 1 mg, low dose 2 mg) showed insuppressible cortisol. Computerized tomographic scanning revealed a bilateral adrenal tumor. To preserve adrenal function, right adrenalectomy along with left adrenal tumorectomy was performed. Histological finding of the right adrenal tumor was pheochromocytoma and the left adrenal tumor was adrenocortical adenoma. This patient was the first case of a functional adrenocortical adenoma with contralateral cystic pheochromocytoma in Korea. We report the case with a review of the literature. (*Endocrinol Metab* 27:323-328, 2012)

Key Words: Adrenocortical adenoma, Cushing syndrome, Pheochromocytoma

서 론

양측성 부신종양은 드문 질환으로 전이성암종, 갈색세포종, 림프종 등에서 관찰되며 동일한 종양이 양측으로 발생한 경우가 대부분이다[1]. 양측성 부신종양의 경우 편측만이 기능을 하거나, 양측이 기능을 하더라도 한 가지 호르몬을 분비하는 경우가 많다. 양측이 서로 다른 호르몬을 분비하는 경우는 극히 드물어, 국내에선 코르티솔과 알도스테론을 분비한 양측성 부신피질선종 1예가 보고되었다[2]. 피질에서 기원한 선종과 수질에서 기원한 갈색세포종이 양측에 발생한 경우는 외국에서 6예 보고되었으며[3-8], 국내에서는 아직 보고된 바가 없다. 저자들은 낭종성 갈색세포종과 코르티솔 분비 부신피질선종이 각기 다른 부신에서 발생한 예를 경험하였기에 문헌고찰과 함께 보고하고자 한다.

증 례

환자: 52세, 여자

주소: 피로, 두통, 심계항진

현병력: 내원 2개월 전부터 피로, 두통, 심계항진 등의 증상 있어 시행한 복부 컴퓨터단층촬영(computed tomography)에서 좌측 부신종양, 우측 부신낭종 관찰되어 추가 검사 위해 본원 내원하였다.

과거력: 2개월 전 제2형 당뇨병 진단 받았다.

가족력: 특이 사항 없었다.

신체검진: 키 167 cm, 체중 61 kg, 체질량지수 21.9 kg/m²이었으며 내원 당시 혈압은 120/80 mmHg, 맥박수 60회/분, 호흡수 20회/분, 체온 36.2°C이었다. 만성병색을 보였으며, 전신무력감을 호소하였다. 2개월 사이에 6 kg의 체중 증가가 있었다. 신체검진에서 쿠싱증후군

Received: 10 May 2012, Accepted: 14 June 2012

Corresponding author: Bo Hyun Kim

Division of Endocrinology and Metabolism, Department of Internal Medicine, Pusan National University Hospital, Pusan National University School of Medicine, 179 Gudeok-ro, Seo-gu, Busan 602-739, Korea

Tel: +82-51-240-7678, Fax: +82-51-254-3217, E-mail: pons71@hanmail.net

Copyright © 2012 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.

을 의심할 만한 월상안, 자색선조, 중심비만, 목의 물소혹(buffalo hump) 등 쿠싱증후군의 전형적인 징후나 증상은 없었다.

검사소견: 내원 당시 말초혈액검사에서 백혈구 $5,740/\text{mm}^3$ (호중구 72.3%, 림프구 20.3%, 단핵구 5.9%, 호산구 1.2%), 혈색소 14.3 g/dL, 혈소판 $222,000/\text{mm}^3$ 였다. 생화학검사에서 혈액요소질소 10.6 mg/dL, 크레아티닌 0.69 mg/dL, 총 단백 6.9 g/dL, 알부민 4.5 g/dL, 아스파르트산아미노전이효소 16 IU/L, ALT 30 IU/L, 총 빌리루빈 0.80 mg/dL, 직접 빌리루빈 0.20 mg/dL, 알칼리인산분해효소 193 IU/L, 젯산 탈수소효소 267 IU/L이었다. 혈청 나트륨 143.9 mmol/L, 칼륨 3.92 mmol/L였다.

단순 흉부방사선촬영: 특이 소견 관찰되지 않았다.

심전도: 정상 동성 리듬 관찰되었다.

복부 전산화단층촬영: 좌측 부신에 2.5 cm 크기의 부신종양 관찰되었으며 우측 부신에 벽의 비후를 동반한 6.5 cm 크기의 낭종성 종괴가 관찰되었다(Fig. 1).

내분비검사: 혈청 에피네프린 0.050 ng/mL (참고치, 0.0-0.3) 노르 에피네프린 0.096 ng/mL (참고치, 0.0-0.8), 24시간 소변 총 메타네프린 3.718 mg/day (참고치, 0.00-1.30), 바닐만델산(vanillylmandelic acid, VMA) 정량 11.63 mg/day (참고치, 1.20-6.52)로 상승되어 갈색 세포종이 진단되었다(Table 1). 24시간 소변 코르티솔 195.58 µg/day (참고치, 21-85)로 증가한 소견을 보여 하루밤 1 mg 텍사메타존 억제 검사를 시행하였고, 혈청 코르티솔은 9.85 µg/dL (참고치, 5 µg/

dL 이하로 감소)로 억제되지 않았다. 저용량 텍사메타존 억제 검사에서 혈청 코르티솔은 9.49 µg/dL (참고치, 5 µg/dL 이하로 감소), 24 시간 소변 코르티솔 85.3 µg/day (참고치, 10 이하로 감소), 24시간 소변 17-hydroxycorticosteroids 3 mg/day (참고치, 2.5 이하로 감소)로 억제되지 않았으며 혈청 부신피질자극호르몬(adrenocorticotrophic hormone, ACTH) 2.64 pg/mL (참고치, 10-60)로 ACTH 비의 존성 쿠싱증후군의 소견을 보였다(Table 2).

임상경과: 쿠싱증후군의 전형적인 징후나 증상은 없었고 24시간 소변검사 및 내분비 호르몬검사에서 갈색세포종 및 무증상의 쿠싱증후군이 의심되었다. 복부 전산화단층촬영에서 양측 부신에 종괴가 관찰되어 감별 진단을 위해 ^{131}I -metaiodobenzylguanidine (MIBG) 스캔을 시행하였고, 우측 부신에 비정상 섭취가 관찰되어(Fig. 2), 우측 양성 갈색세포종 및 좌측 부신피질선종 진단 하에 phentoxylamine을 투여하기 시작하였다. 수술 후 부신피질저하증의 발생을 고려하여 우측 부신에 대해 부신피질제술 시행 후 좌측 부신 종양절제술을 고려하기로 하였다. 복강경하 우측 부신피질제술 시행하였고 수술 중 혈압 상승 소견은 관찰되지 않았다. 수술 후 특별한 약물 치료 없이 혈압 조절이 양호하였고 심계항진 등의 증상이 없어 퇴원하였다. 조직검사 결과에서 갈색세포종으로 진단되었으며 수술 2주 후 시행한 검사에서 혈청 에피네프린 0.252 ng/mL, 노르에피네프린

Table 1. Twenty-four hours urine test

	Metanephrine (mg/day)	Vanillylmandelic acid (mg/day)	Cortisol (µg/day)
Preoperative level	3.718	11.63	195.58
Reference range	0.00-1.30	1.20-6.52	21-85

Table 2. Low dose dexamethasone suppression test

	Basal serum cortisol (µg/dL)	Serum cortisol (µg/dL)	24 hr urine cortisol (µg/day)	24 hr urine 17-OHCS (mg/day)
Preoperative level	10.19	9.49	85.3	3
Reference range	5-25	< 5	< 10	< 2.5

17-OHCS, 17-hydroxycorticosteroids.

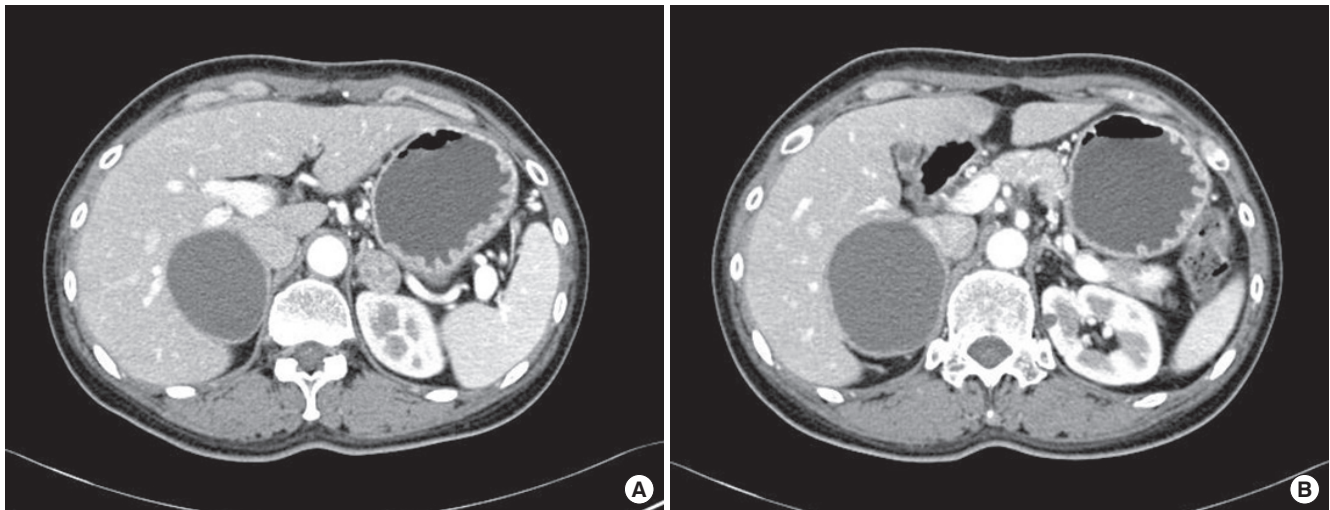


Fig. 1. Preoperative computed tomography (CT) scan. (A) Abdomen CT reveals an 2.5 cm sized hypervascular adrenal mass in left adrenal gland, and (B) an 6.5 cm sized cystic mass with peripheral wall thickening in right adrenal gland.

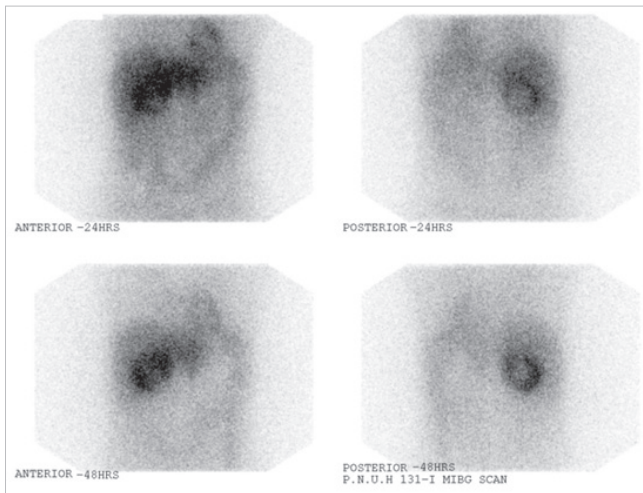


Fig. 2. Preoperative ^{131}I -metaiodobenzylguanidine (MIBG) scan. ^{131}I -MIBG scan shows increased uptake in the right upper quadrant of the abdomen (corresponding the cystic mass in right adrenal area on computed tomography scan).

0.281 ng/mL, 24시간 소변 총 메타네프린 0.418 mg/day, VMA 정량 3.19 mg/day로 정상화되었으나 24시간 소변 코르티솔은 179.7 $\mu\text{g/day}$ 로 여전히 상승되어 있었다. 이후 외래에서 추적 관찰 중, 심계항진, 두통은 호전 되었으나 체중 증가 및 안면 홍조 증상을 호소하여 좌측 부신종양에 대해 복강경하 종양절제술을 시행하였다. 조직 검사 결과에서 부신피질선종이 진단되었으며 수술 후 합병증은 관찰되지 않아 퇴원하여 외래에서 추적 관찰 중이다.

조직학적 진단: 우측 종양의 크기는 $7.0 \times 6.1 \times 7 \text{ cm}$ 였으며, 육안적 소견에서 낭종성 변화를 동반한 종괴였다. Hematoxylin and eosin 염색에서 양염색성(amphophilic)의 풍부한 과립상의 세포질과 원형 또는 난원형의 핵을 포함한 종양세포가 관찰되었으며(Fig. 3), 면역조직 화학염색에서 neuron specific enolase (Fig. 4A), synaptophysin (Fig. 4B)에 강양성을 보였다.

좌측 종양의 크기는 $2.0 \times 1.7 \text{ cm}$ 였으며 경계가 불분명한 고형 종괴였다. 사구충, 다발충, 그물충이 관찰되었으며 아래층으로 그물충

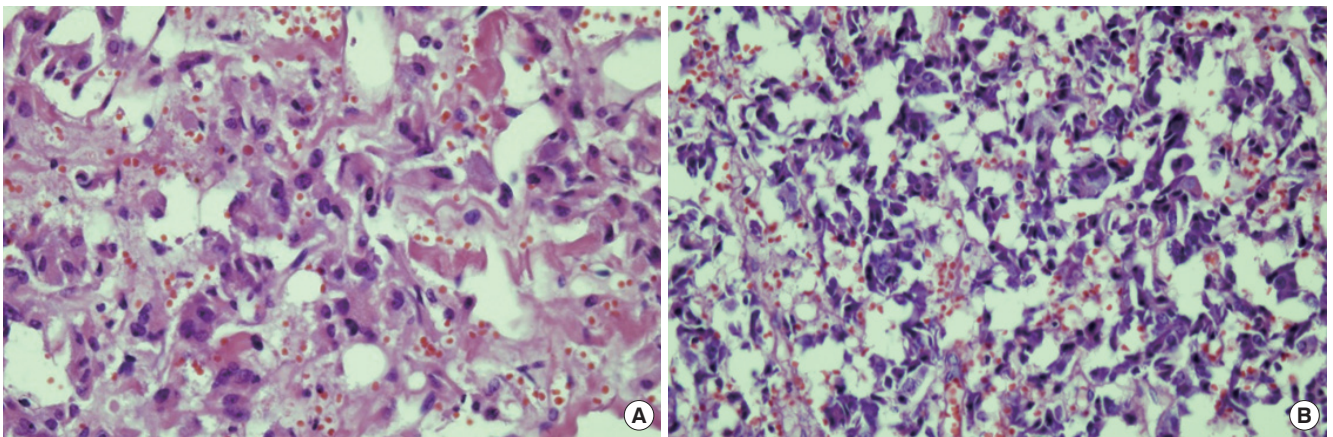


Fig. 3. (A, B) Histopathological finding of the right adrenal pheochromocytoma. Right tumor cells have round to oval nuclei and abundant granular amphophilic cytoplasm (H&E stain, $\times 400$).

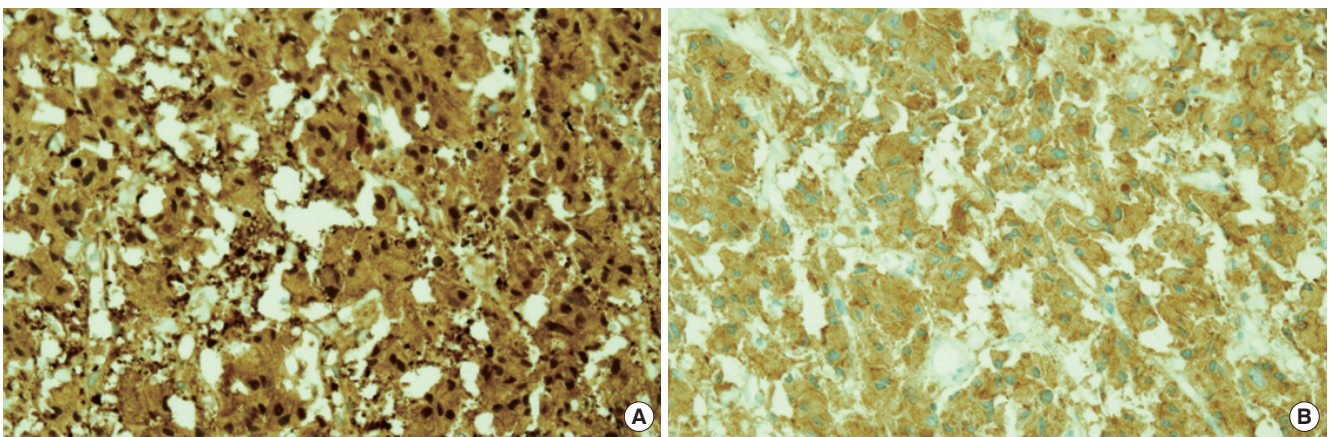


Fig. 4. Immunohistochemical staining of the right adrenal pheochromocytoma. The immunochemistry revealed positive reaction for neuron specific enolase (A, neuron specific enolase stain, $\times 400$) and synaptophysin (B, synaptophysin stain, $\times 400$).

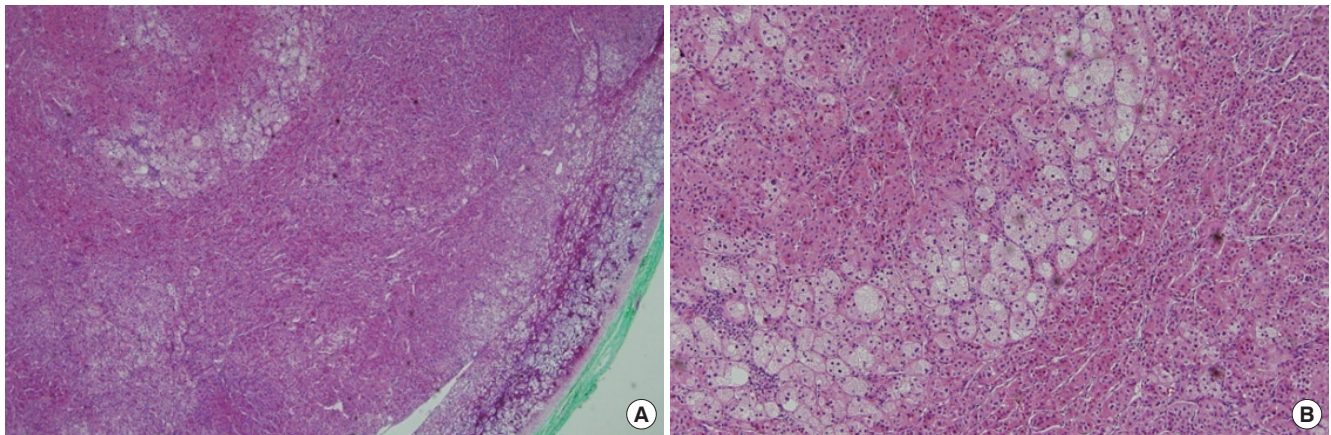


Fig. 5. Histopathological finding of the left adrenocortical adenoma. Left adrenal adenoma was composed of zona reticularis like cells (A, H&E stain, $\times 40$). They show compact cells with lipid sparse eosinophilic cytoplasm and clear cells with lipid sparse eosinophilic cytoplasm (B, H&E stain, $\times 100$).

의 증식이 관찰되었다(Fig. 5A). Hematoxylin and eosin 염색에서 호산성 세포질을 가진 치밀세포와 세포질 내에 지방방울이 풍부한 투명세포가 관찰되었다(Fig. 5B).

고 찰

부신종양은 대개 편측으로 발생하나 15% 정도에서 양측성으로 발생하는 것으로 알려져 있으며, 전이성암종, 갈색세포종, 림프종과 관련이 있다[9]. 갈색세포종의 경우 다발내분비샘종증 2형, 폰히펠-린다우증후군, 신경섬유종과 같은 유전적 질환과 관계가 깊은 것으로 알려져 있으며 전체 갈색세포종의 25%가 유전적인 측면이 관련되어 있다[10]. 양측성 부신피질선종의 경우 대개 한 쪽은 비기능성인 경우가 많으며 국내에서도 반대측 비기능성 선종을 동반한 기능성 선종에 의해 쿠싱증후군과 원발성 알도스테론증이 발생한 예가 각 2예씩 보고되었다[11-14]. 갈색세포종과 부신피질선종이 양측에 동시에 발생한 예는 외국에서 6예[3-8] 보고되었으며 국내에는 아직 보고된 바가 없다.

국외 보고 중 갈색세포종과 기능성 부신피질선종이 동반된 경우는 3예였다. Ooi 등[3]과 Wolf 등[4]은 갈색세포종과 쿠싱증후군의 전형적인 증상을 보이지 않는 환자에서 요중 카테콜라민의 증가 및 텍사메타손 억제검사에서 억제되지 않는 양측성 부신종양을 발견하였으며, 수술 후, 갈색세포종과 부신피질선종이 동반된 예를 보고하였다. Ohta 등[8]은 고혈압과 저칼륨혈증을 호소한 환자에서 알도스테론 분비성 양측 부신피질선종 및 갈색세포종이 동반된 예를 보고하였다. 3예는 갈색세포종과 비기능성 부신피질선종을 보고하였다[5-7].

본 증례에서는 두통과 심계항진을 호소하였고, 호르몬검사에서 카테콜라민의 증가와 ^{131}I MIBG 스캔에서 우측 낭성종괴에 비정상 섭취가 관찰되어 우측 갈색세포종을 진단하였다. 또한 24시간 요 중 코르티솔의 증가 및 텍사메타손 억제검사에서 억제되지 않는 코르

티솔과 감소된 혈청 ACTH로 좌측 코르티솔 분비 부신피질선종을 진단하였다.

갈색세포종은 크롬친화세포에서 기원한 카테콜라민을 생성하는 종양으로 주로 부신수질이나, 그 외 부위의 신경 외배엽에서 발생하며 빈도는 0.005-0.1% 정도로 드물다. 이차성 고혈압 환자의 0.1%만을 차지하나, 진단 시에는 수술적 치료를 통해 완치 가능하고, 진단이 늦어지거나 놓치는 경우 합병증에 의해 사망에 이를 수도 있어 임상적으로 중요한 질환이다[15]. 낭종성 변화를 보이는 갈색세포종은 드문 질환으로 국내에서는 2예의 보고가 있다[15,16]. 생성 기전은 종양의 성장 속도가 혈관 생성능보다 빨라 중심부에 허혈로 인한 괴사가 생기고 이것이 재흡수되면서 섬유질 피막으로 둘러싸여, 낭종을 형성하는 것으로 생각된다. 낭종은 주위 조직으로 유착이 흔히 일어나고, 침범하는 소견을 보여 악성종양으로 오인되기 쉽고, 완전 절제에 어려움이 따를 수 있다[16].

무증상 쿠싱증후군이란 월상안, 체간비대, 근위약(proximal muscle weakness), 자색선조 등 쿠싱증후군의 전형적인 임상 증상은 보이지 않으나, 호르몬검사에서 이상 소견을 보이는 질환이다. 현성 쿠싱증후군으로의 진행은 드문 것으로 알려져 있으나 당뇨병, 고혈압, 비만, 골다공증의 유병률을 높이며, 부신피질절제를 시행하였을 경우 동반 증상 완화에 도움을 준다는 보고가 있어, 나이가 젊고, 혈청 ACTH 수치가 낮거나, 동반질환(고혈압, 당뇨병, 골다공증, 비만)이 있는 경우 수술적 절제를 추천하고 있다[17]. 본 증례에서는 쿠싱증후군의 전형적 징후와 증상은 관찰되지 않았으나, 24시간 요 중 코르티솔이 증가되어 있었고, 텍사메타손 억제검사에 코르티솔이 억제되지 않아, 무증상 쿠싱증후군으로 진단하였다. 당뇨병 및 체중 증가가 있고 혈청 ACTH가 2.64 pg/mL (참고치, 10-60)로 억제되어 있어 종양절제를 시행하였다.

갈색세포종과 기능성 부신피질선종 모두 수술적 절제가 필요하다. 양측성 부신종양의 경우, 초기엔 양측 부신피질절제를 시행하였으나, 수

술 후 스테로이드 보충 요법에도 불구하고 10-35%에서 급성 부신위기가 나타났으며 스테로이드의 장기 사용에 따른 골다공증, 고혈압, 당뇨병 등의 합병증도 보고되어 최근엔 피질의 기능을 보존하기 위해 피질보존술을 시행하고 있다. 편측 부신절제술 5-6개월 후 반대편 부신을 부분 절제하는 방법과 양측 부신을 부분 절제하는 방법이 있다. 부분 부신절제술의 경우 기술적으로 어렵고, 남은 부신에서 재발의 위험성과 수술 후 부신 기능 부전의 위험성이 있어 주의가 요한다[18]. 앞서 언급한 기능성 부신선종이 동반된 3예의 경우 1예에서는 양측 부신 부분절제술[4], 1예에서는 편측 부신절제술 후 반대측 부신 부분절제술[3], 1예에서는 편측 부신절제술만을 시행하였다[8]. 본 증례에서는 부신 기능 보존을 위하여 편측 부신절제술 후 반대측 종양절제술을 시행하였다.

부신에 갈색세포종과 부신선종이 병발한 원인은 아직 밝혀져 있지 않으나, 갈색세포종에서 합성 및 분비된 *adenomedullin*, *somatostatin*, *neuropeptide Y*, *galanin*과 같은 조절성 펩티드들과 ACTH가 피질을 자극하여 과증식이 일어나고, 지속적인 자극으로 인해 과증식된 부분이 자율성을 가지는 선종으로 이행한다는 가설이 있다. 하지만 갈색세포종 환자 모두에서 피질의 과증식 혹은 선종이 관찰되진 않아, 단순한 동시 발생의 가능성도 배제할 수 없다[19,20].

영상 기술의 발달에 따라 부신종양의 발견되는 경우가 많아지고 있다. 부신종양은 종류에 따라 그 성질이 달라 치료 전 처치와 치료 방법이 다양하며, 치료 후의 재발, 부신 기능 부전 등의 합병증을 초래할 수 있어 진단과 치료에 주의를 요한다. 본 증례처럼 양측성 부신종양을 가진 환자에서 두 가지 종양에서 분비되는 호르몬이 증가되어 있는 경우 양측이 서로 다른 종양일 가능성을 염두에 두고 접근해 나가야 할 것이다. 또한 갈색세포종과 기능성 부신선종이 양측에 동시 발생하였을 때 갈색세포종의 경우 수술 중 고혈압 및 재발의 위험성이 있으므로 부신절제술 후 선종에 대해 종양절제술을 시도하는 것을 고려해볼 수 있을 것이다. 갈색세포종과 부신선종이 서로의 발생에 영향을 주는지에 대한 연구가 필요할 것이다.

요 약

양측성 부신종양을 가진 환자에서 양측이 서로 다른 종양이 발현된 예는 극히 드물다. 저자들은 피로, 두통, 심계항진을 주소로 내원한 52세 여자 환자에서 낭종성 갈색세포종과 무증상 쿠싱증후군을 유발한 부신피질선종이 동시에 진단된 예를 경험하였기에 문헌고찰과 함께 보고하고자 한다.

참고문헌

- Zhou J, Ye D, Wu M, Zheng F, Wu F, Wang Z, Li H: Bilateral adrenal tumor: causes and clinical features in eighteen cases. *Int Urol Nephrol* 41:

- 547-551, 2009
- Choi SE, Kim YC, Noh DY, Youn YK, Oh SK: A case of bilateral adrenal cortical adenomas causing Cushing's syndrome and primary aldosteronism. *J Korean Surg Soc* 55:769-774, 1998
- Ooi TC, Dardick I: Coexisting pheochromocytomas and adrenocortical tumour discovered incidentally. *CMAJ* 139:869-871, 1988
- Wolf A, Willenberg HS, Cupisti K, Schott M, Gedderdt H, Raffel A, Bornstein SR, Scherbaum WA, Knoefel WT: Adrenal pheochromocytoma with contralateral cortisol-producing adrenal adenoma: diagnostic and therapeutic management. *Horm Metab Res* 37:391-395, 2005
- Morimoto S, Sasaki S, Moriguchi J, Miki S, Kawa T, Nakamura K, Fujita H, Itoh H, Nakata T, Takeda K, Nakagawa M: Unique association of pheochromocytoma with contralateral nonfunctioning adrenal cortical adenoma. *Am J Hypertens* 11(1 Pt 1):117-121, 1998
- Monjero-Ares I, Gegundez-Gómez C, Couselo-Villanueva JM, Moreda-Pérez M, Jorge-Iglesias M, Torres-García I, Alvarez-Gutiérrez AE, Arija-Val JF: Association of pheochromocytoma with contralateral nonfunctioning adrenal adenoma. *Cir Esp* 79:126-128, 2006
- Yotsuyanagi S, Fuse H, Koshida K, Uchibayashi T, Namiki M: A case of adrenal pheochromocytoma with contralateral adrenocortical adenoma. *Hinyokika Kiyo* 47:89-93, 2001
- Ohta Y, Sakata S, Miyata E, Iguchi A, Momosaki S, Tsuchihashi T: Case report: coexistence of pheochromocytoma and bilateral aldosterone-producing adenomas in a 36-year-old woman. *J Hum Hypertens* 24:555-557, 2010
- Rizek P, Gorecki P, Lindenmayer A, Moktan S: Laparoscopic adrenalectomy for bilateral metachronous aldosteronomas. *JSLs* 15:100-104, 2011
- Low G, Sahi K: Clinical and imaging overview of functional adrenal neoplasms. *Int J Urol* 19:697-708, 2012
- Kyung SY, Hahn HS, Yoon HJ, Hwang YH, Seo CJ, Jeong YS, Kim HK, Park HY, Kim HS, Lee JN, Ha SY, Kang MH: A case of adrenocortical adenoma causing Cushing's syndrome with contralateral nonfunctioning adenoma. *J Korean Soc Endocrinol* 17:286-291, 2002
- Park DJ, Park KS, Nam KJ, Kim SY, Cho BY, Lee HG, Yoon YK, Oh SK: A case of black adrenocortical adenoma causing Cushing's syndrome with contralateral nonfunctioning adenoma. *J Korean Soc Endocrinol* 14:410-417, 1999
- Son HY, Kim EA, Kwon JI, Kim YJ, Chung WH, Choi KR, Choi SJ, Park HY, Kang MH: Primary aldosteronism due to aldosterone producing adenoma in the presence of contralateral nonfunctioning adenoma. *J Korean Soc Endocrinol* 13:223-229, 1998
- Oh EY, Lee MS, Lim YH, Kang SJ, Chun JH, Kim BJ, Chung JH, Min YK, Lee MK, Kim KW, Yang JH: Unilateral aldosterone-producing adenoma with a contralateral black adenoma. *J Korean Soc Endocrinol* 14:177-182, 1999
- Lee JM, Kim DH, Jeon YS, Kim MR, Park YH: A case of nonfunctioning cystic pheochromocytoma. *Korean J Urol* 36:1399-1402, 1995
- Oh MM, Jung CS, Myoung SC, Moon WC: A case of cystic pheochromocytoma. *Korean J Urol* 31:772-776, 1990
- Reinke M: Subclinical Cushing's syndrome. *Endocrinol Metab Clin North Am* 29:43-56, 2000
- Cavallaro G, Letizia C, Polistena A, De Toma G: Laparoscopic adrenal-sparing surgery: personal experience, review on technical aspects. *Updates Surg* 63:35-38, 2011

19. Hwang WR, Ma WY, Tso AL, Pan CC, Chang YH, Lin HD: Pheochromocytoma and adrenocortical adenoma in the same gland. *J Chin Med Assoc* 70:289-293, 2007
20. Yoon BC, Hong SJ, Bae YH, Park SJ, Koo JY, Choi YS, Park YH: A case of adrenocortical adenoma associated with incidental pheochromocytoma. *J Korean Soc Endocrinol* 11:531-537, 1996