

## 부신갈색종에 의한 Ectopic ACTH Syndrome

### -증례 보고-

울산대학교 의과대학 서울아산병원 외과, <sup>1</sup>내분비내과

홍 석 준 · 김 원 배<sup>1</sup>

### Ectopic ACTH Syndrome Due to Pheochromocytoma

#### -A case report-

Suck Joon Hong, M.D. and Won Bae Kim, M.D.<sup>1</sup>

A 28-year old female was diagnosed preoperatively to have a pheochromocytoma producing ACTH at other hospital. However the operation was delayed due to poor general condition and abnormal liver function. She revealed severe hypercortisolism, hypokalemic metabolic alkalosis, glucose intolerance and showed rapid downhill course. She was transferred to our hospital for operation but septic complications were started already. She was not recovered in spite of desperate operation and died just after moribund discharge. ACTH producing pheochromocytoma is uncommon and literature review indicated high mortality rates due to improper preoperative diagnosis. Proper preoperative recognition and early surgical management is mandatory for better results. (Korean J Endocrine Surg 2002;2:116-119)

**Key Words:** Pheochromocytoma, Ectopic ACTH Syndrome  
**중심 단어:** 부신갈색종, 이소성 ACTH분비증후군

Departments of Surgery, <sup>1</sup>Endocrinology, Ulsan University College of Medicine, Asan Medical Center

### 서 론

부신갈색종에 의한 ectopic ACTH syndrome은 드물게 보고되고 있는 질환이다. 수술 전 부신의 갈색종과 부신피

질호르몬과다증이 정확히 진단되어 적절한 수술 전 처치 후 수술이 시행된다면 양호한 치료결과를 보이거나 비교적 드문 질환이므로 불충분한 수술 전 진단과 준비로 인하여 치료결과가 단순한 부신갈색종에 비하여 좋지 않은 것으로 보고되고 있다.

저자들은 최근 부신갈색종이 원인인 ectopic ACTH syndrome을 경험하였으며 부신피질호르몬 과다증에 의한 합병증이 동반된 상태에서 수술하였으나 회복하지 못하고 사망하여 증례검토와 함께 보고하는 바이다.

### 증 례

**병력 및 경과:** 환자는 28세 여자로서 본 병원에 내원 4개월 전 외부병원에서 임신 32주에 제왕절개로 분만하였다. 분만 2주 전부터 심한 두통과 고혈압이 있었으며 분만 후 두통이 일시적으로 호전되었으나 다시 심해져 내원 3개월 전 다른 병원에서 검사한 결과 뇌혈관에 다발성 혈관협착이 발견되어 원인불명의 혈관염 진단하에 부신피질호르몬을 투여 받고 두통은 많이 호전되었다. 그러나 고혈압은 계속되어 이에 대한 검사 결과 혈 중 cortisol이 증가되었고 24시간 소변 VMA와 metanephrine이 증가되었으며 복부 초음파 검사 결과 우측부신에 종괴가 확인되어 부신피질발성 쿠싱증후군 진단 하에 수술을 계획하였으나 간기능 검사 상 AST/ALT 증가가 있어 수술을 하지 못하고 관찰하다가 본원으로 전원되었다.

본 병원에 내원 당시 환자의 의식은 정상이었으나 매우 쇠약한 상태였으며 근육통과 같은 통증을 호소하였다. 얼굴이 등글고 전신적으로 비만의 모습을 보였으며 부종이 있었다. 피부에 색소침착이 보였으며 여드름 혹은 모낭염과 같은 피부병변이 전신에 퍼져 있었다.

또한 구강 내에 괴양이 있었으며 추후 candidiasis에 의한 것으로 밝혀졌다. 혈압은 변동이 심하였으며 수축기 혈압이 210까지 상승하였다.

내원 직후 시행한 검사 결과 혈중 ACTH와 cortisol이 각각 655 pg/ml와 114µg/dl로 매우 증가되어 있었으며 24시간 소변 cortisol, VMA, metanephrine도 각각 1987µg/day,

책임저자 : 홍석준, 서울시 송파구 풍납동 388-1  
☎ 138-736, 울산대학교 의과대학 서울아산병원 외과  
Tel: 02-3010-3488, Fax: 02-474-9027  
E-mail: SJHONG2@AMC.SEOUL.kr  
게재승인일 : 2002년 10월 30일

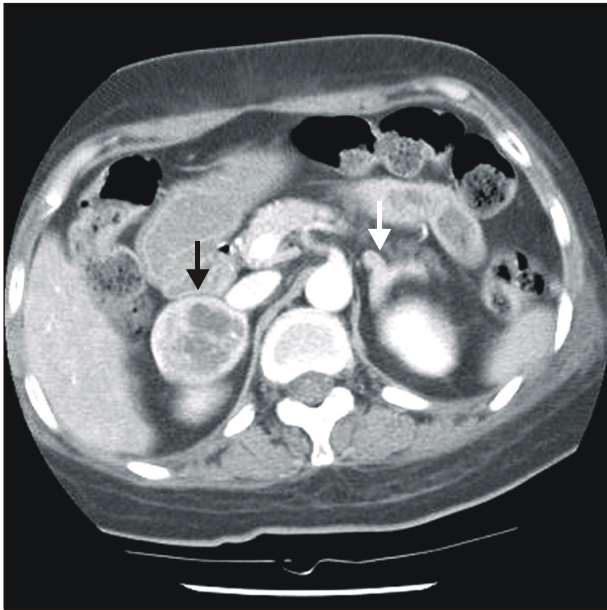


Fig. 1. C-T finding shows Rt. Adrenal mass 4 cm in diameter (black arrow) and diffuse hypertrophy of Lt. adrenal gland (white arrow).

44.0 $\mu$ g/day, 2.5 $\mu$ g/day로 역시 증가되어 있었다.

혈 중 potassium은 1.9 mEq/l로 hypokalemic metabolic alkalosis 소견을 보였으며 혈당도 증가되어 있었다. 간기능 검사 결과 AST, ALT는 각각 72, 139로 증가되었으며 HBsAgAb(+/-), HBcAgAb(-/+)였으며 HBV DNA probe는 의미가 없었고 Liver biopsy 결과 간염 바이러스에 의한 만성간염의 소견은 보이지 않았고 지방간에 의한 간염으로 진단되었다. Ketoconazole의 투여를 고려하였으나 하지 않기로 하였다. 내원 4일째 low dose dexametasone suppression test를 시행하였고 내원 8일째 시행한 high dose dexametasone suppression test 결과 24시간 소변 cortisol 3,334 $\mu$ g/day, 17-OHCS 8.2 $\mu$ g/day로 억제되지 않았고 외부 병원에서 시행한 복부 C-T를 검토한 결과 우측부신에 4 cm 크기의 종양이 있고 좌측부신이 비후된 소견을 보였으며(Fig. 1), VMA증가가 있어 ACTH를 분비하는 부신갈색종으로 진단하였다. 그러나 다른 장기의 종양 가능성을 확인하기 위해 흉부 C-T를 시행한 결과 종양은 없었고 양측 폐에 늑막삼출과 다발성 폐혈성색전이 발견되었다.

환자는 내원 8일째부터 발열이 시작되었으며 항생제를 투여하였으나 반응은 좋지 않았고 내원 10일째부터 환자의 의식상태가 악화되기 시작하였다. 뇌 C-T 결과 전반적인 뇌의 위축과 다발성 경색의 소견을 보였으며 뇌척수액 검사 결과 뇌척수감염의 소견을 보였다. 환자의 의식상태는 점차 악화되었으며 호흡상태도 악화되어 내원 12일째 인공호흡을 시작하였다. 당일 발작이 1차례 있었으며 이후 의식은 코마 상태였고 혈압도 하강하기 시작하였다.

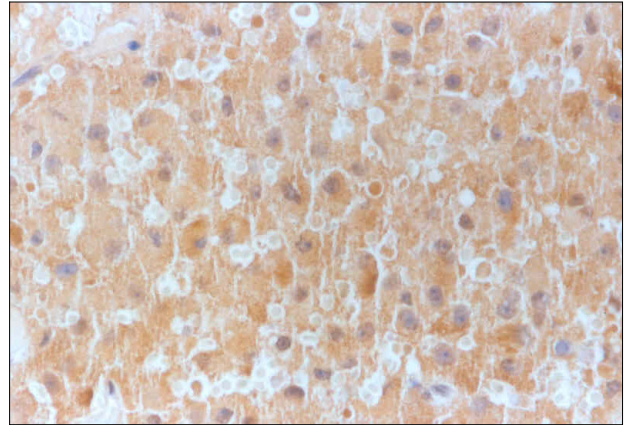


Fig. 2. Immunohistochemical staining for adrenocorticotrophic hormone. Most of all tumor cells are strongly immunoreactive to ACTH ( $\times 200$ ).

환자의 전반적인 상태는 패혈증에 의한 폐렴 및 기왕의 뇌혈관질환 환과 감염에 의한 의식장애로 매우 절망적인 상태였으나 환자의 회복을 도모하기 위해서는 원인질환인 부신피질과다증을 치료하는 것이 가장 긴요하다는 판단하에 보호자의 동의를 얻어 수술을 시도하기로 하고 내원 13일째 수술을 시행하였다.

수술소견 및 병리조직 검사 결과: 수술은 전신마취하에 가능한 한 시간을 단축하기 위해 개복수술을 하였다. 우측 부신에 약 3.5 cm 크기의 피막이 잘 발달된 다갈색의 종양이 있었고 주위 부신도 비후되어 있는 양상이었으며 좌측 부신도 전체적으로 비후되어 있었다. 통상적으로는 종양이 있는 우측 부신만 절제하면 충분하나 본 증례의 경우 심한 부신피질호르몬과다를 속히 교정하려는 목적으로 좌측 부신도 약 2 g을 남기고 아전절제를 시행하였다. 병리조직검사 결과 조직학적으로 우측부신종양은 갈색종으로 진단되었고 좌우 부신 모두 과형성이 있었다. 우측 부신종양에 ACTH 면역조직염색을 한 결과 양성을 보여 ACTH 분비 부신갈색종에 합당한 소견을 보였다(Fig. 2).

수술 후 경과: 수술 후 환자의 혈압은 dopamine을 투여하면서 정상으로 유지되었으나 의식상태는 회복되지 않았고 패혈증도 호전되지 않았다. 폐에 ARDS로 인한 부종이 발생하였고 뇌 C-T와 EEG검사 소견에서 소생의 가능성이 희박한 것으로 판단되어 수술 후 4일째 연고지 병원으로 전원되었다.

## 고 찰

뇌하수체 이외의 타 장기에 발생한 종양과 환자의 혈액에 ACTH가 존재하며 부신피질호르몬과다의 증상이 있는 질환에 대해 확실한 개념이 확립된 것은 1960년대이며 이

때 ectopic ACTH syndrome이란 용어도 처음 사용되기 시작하였다. 원인이 되는 종양은 매우 다양하여 빈도순에 따라 기술하면 기관지의 oat cell carcinoma (50% 이상), carcinoid tumor (기관지, 흉선, 위, 충수, 췌장 등), 흉선암, 췌장의 도세포종, 갑상선 수질암, 부신의 갈색종 등이며 이외에 드물게 대장, 식도, 폐, 난소, 소장, 전립선, 후두, 자궁경부, 흑색종, 타액선의 종양에서도 ectopic ACTH syndrome이 보고되고 있다.(1,2)

부신갈색종에 의한 ectopic ACTH syndrome은 1960년대에 William 등(1960), Bourgoignie 등(1964), Meloni 등(1966)이 보고하기 시작하였으며 비교적 드문 질환으로 ectopic ACTH syndrome의 원인 중 2~4%를 차지하는 것으로 알려져 있다. 그러나 갈색종 환자에서 부신피질호르몬 과다의 증상이 뚜렷하지 않아 간과되는 경우도 있을 수 있어 빈도가 이보다 높을 가능성도 있다. 부신의 갈색종에서 ACTH 외에 MSH,  $\beta$ -endorphin,  $\beta$ -lipoprotein, somatostatin, Enkephalin, calcitonin 등 다양한 호르몬이 분비된다는 사실은 잘 알려져 있으며,(3-5) 많은 갈색종에서 활성 ACTH의 전구물질인 proopiomelanocortin (POMC)의 유전자 발현도 잘 알려져 있다. Keyzer 등(6)은 11예의 부신피질호르몬과다가 없는 갈색종 전 예에서 POMC mRNA의 발현을 보고하였다.

그러나 발현된 mRNA가 뇌하수체에서와 같은 1,200염기의 POMC mRNA가 아니고 800염기의 mRNA였으며 2예에서만 1,200염기의 POMC mRNA가 800염기의 mRNA와 동반하여 발현되었다. 이러한 결과에서 800염기의 POMC mRNA는 정상적인 완전한 POMC 분자를 만들지 못하므로 활성 ACTH가 만들어지지 않고 따라서 모든 갈색종에서 POMC gene은 발현되나 부신피질호르몬과다는 반드시 동반되지 않고 일부 1,200염기의 POMC mRNA가 발현되는 종양에서만 완전한 POMC분자가 만들어지고 이러한 경우에 ectopic ACTH syndrome이 동반되는 것이 아닌가 추정하였다. 따라서 모든 갈색종 환자에서 임상적으로 부신피질호르몬과다증의 증상이 현저하지 않아도 항상 ectopic ACTH syndrome의 가능성을 염두에 둘 필요가 있다고 생각된다. 또 한 가지 임상적으로 중요한 점은 갈색종에 의한 ectopic ACTH syndrome 치료 결과가 좋지 않은 점이다. 문헌고찰에 따르면 약 50%에 가까운 술 후 사망률을 보이고 있다.(7) 이렇게 치료결과가 불량한 원인은 첫째로 ACTH를 분비하는 갈색종이 드물기 때문에 진단이 부정확하여 이에 따른 치료가 부적절하기 때문인 점과 둘째로 ectopic ACTH syndrome의 부신피질호르몬과다증이 뇌하수체 종양이나 부신종양에 의한 쿠싱증후군에 비하여 비교적 증상이 더 심하고 진행속도가 빠른 점이다. 갈색종의 증상과 부신피질호르몬과다증 중 어느 한쪽이 현저하여 다른 한쪽을 의심하지 않으면 진단이 되지 않아 수술 전처치나 수술 도중에 부적절한 치료가 되어 합병증

이나 사망을 초래할 수 있다. 쿠싱증후군만으로 오진된 경우 수술전 전 처치가 되지 않아 수술 도중 혈압의 극심한 변동이나 수술 후 급격한 혈압강하가 있는 경우 적절히 대처하지 못할 수 있으며,(5) 갈색종만으로 진단된 경우에도 수술 전후 부신피질호르몬 투여를 하지 않아 수술 후 급격한 부신피질호르몬 저하에 의한 위기를 초래할 수 있다.(2)

본 증례의 경우에는 수술 전에 진단은 비교적 쉽게 이루어졌다. 외부 병원에서 고혈압의 원인에 대한 검사가 소변 VMA와 같이 혈 중 cortisol과 ACTH검사가 같이 시행되었으며 복부 C-T에서 부신의 종양과 좌측 부신의 비후가 발견되어 ACTH분비 갈색종의 진단은 어렵지 않았다. 다만 수술 전 환자의 상태가 급속도로 악화되어 사망으로 이어졌다. Ectopic ACTH syndrome 시 뇌하수체나 부신종양에 의한 쿠싱증후군보다 전신상태가 나쁜 기본적인 이유는 ectopic ACTH syndrome의 원인 종양이 대부분 악성 종양이고 암이 진행된 경우가 많기 때문이나 부신피질호르몬과다의 정도가 더 심한 편이고 mineralocorticoid과다가 동반되어 hypokalemic alkalosis가 심하게 오며 혈당의 내성이 동반되는 빈도도 높아 환자의 전신상태가 급격히 악화되고 감염 등 합병증이 동반될 가능성이 높기 때문이다.

본 증례의 경과에서도 증상이 급속히 악화되는 것을 알 수 있으며 본원에 내원 당시 이미 패혈증의 단계에 접어들고 있었고 그 이전에 조속히 진단과 수술이 시행되었으면 사망에 이르지 않을 수도 있었을 것으로 생각된다. 또한 수술 전 기간 동안에도 증상의 악화를 완화시키기 위해 ketoconazole의 투여를 적극적으로 고려했어야 하지 않았을까 하는 아쉬움이 있다.(8) 일반적으로 뇌하수체나 부신종양에 의한 쿠싱증후군 환자에서 부신위기(adrenal crisis)는 흔치 않은 것이 사실이나 치료 시 가능성은 항상 염두에 두어야 하는 점을 본 증례를 통해 다시 한번 느끼게 되며 결론적으로 쿠싱증후군 환자와 갈색종 환자를 대할 때 ectopic ACTH syndrome의 가능성을 염두에 두어야 할 것으로 생각되며 의심만 한다면 hormone검사와 복부 C-T에 의해 진단은 어렵지 않으므로 적절한 전처치와 조속한 수술로 좋은 치료 결과를 얻을 수 있을 것으로 생각한다.

## REFERENCES

- 1) Jex RK, van Heerden JA, Carpenter PC, Grant CS. Ectopic ACTH syndrome, Diagnostic and therapeutic aspects. Am J Surg 1985;149:276-82.
- 2) Davis CJ, Joplin GF, Welbourn RB. Surgical management of the ectopic ACTH syndrome. Ann Surg 1982;196:246-58.
- 3) Bruining HA, Ong EGL, Gershuny AR, Lamberts SWJ. Cushing syndrome and pheochromocytoma caused by an

- 
- adrenal tuomr, also containing Met-Enkephalin and Somatostatin: A case report. *World J Surg* 1985;9:639-42.
- 4) Heath III H, Edis AJ. Pheochromocytoma associated with hypercalcemia and ectopic secretion of calcitonin. *Ann Int Med* 1979;91:208-10.
  - 5) Beaser RS, Guay AT, Lee AK, Silverman ML, Flint LD. An adrenocorticotrophic hormone producing pheochromocytoma: Diagnostic and immunohistochemical studies. *J Urology* 1986; 135:10-3.
  - 6) de Keyzer Y, Rousseau-Merck MF, Luton JP, Girard F, Kahn A, Bertagna X. Pro-opiomelanocortin gene expression in human phaeochromocytomas. *J Molecular Endocrinol* 1982;2: 175-81.
  - 7) Forman BH, Marban E, Kayne RD, Passardli NM, Bobrow SN, Livolsi VA, et al. Ectopic ACTH syndrome due to pheochromocytoma: case report and review of the literature. *Yale J Biol Med* 1979;52:181-9.
  - 8) Loh KC, Guppta R, Shlossberg AH. Spontaneous remission of ectopic Cushing's syndrome due to pheochromocytoma: a case report. *Eur J Endocrinol* 1996;135:440-7.
-