리들증후군으로 오인된 부신 선종에 의한 무증상 쿠싱증후군 1예

연세대학교 원주의과대학 내분비내과, 병리학교실[1]

김규홍 · 김광현 · 유호열 · 남수민 · 이미영 · 고장현 · 신장열 · 정순희[1] · 정춘희

A Case of Adrenocortical Adenoma Causing Subclinical Cushing's Syndrome Mistaken for Liddle's Syndrome

Kyu Hong Kim, Kwang Hyun Kim, Ho Yoel Ryu, Soo Min Nam, Mi Young Lee, Jang Hyun Koh, Jang Yel Shin, Soon Hee Jung[1], Choon Hee Chung

Division of Endocrinology and Metabolism, Department of Internal Medicine, Department of Pathology[1]
Yonsei University Wonju College of Medicine, Wonju, Korea

ABSTRACT

Subclinical Cushing's syndrome is defined as an autonomous cortisol hyperproduction without specific clinical signs of cortisol excess, but detectable biochemically as derangements of the hypothalamic -pituitary-adrenal axis function. We report a case of a 33-year-old woman with subclinical Cushing's syndrome caused by left adrenocortical adenoma, mistaken for Liddle's syndrome. The patient complained of fatigue. Laboratory findings showed metabolic alkalosis, hypokalemia, high TTKG (transtubular K concentration gradient), low plasma renin activity, and low serum aldosterone level, that findings implied as Liddle's syndrome. So we performed further study. Hormonal and radiologic studies revealed subclinical Cushing's syndrome with a left adrenal mass. The adrenal mass was resected and pathologically diagnosed as adrenocortical adenoma. After the resection of the left adrenal mass, patient's hormonal levels showed normal range (J Kor Soc Endocrinol 21:58~62, 2006).

Key Words: Adrenocortical adenoma, Liddle's syndrome, Subclinical Cushing's syndrome

서 론

전-쿠싱증후군 (pre-Cushing's syndrome)이란 개념은 1981년에 Charbonnel 등이 처음으로 기술하였다[1]. 그 후 전임상 (preclinical) 또는 무증상 쿠싱증후군 (subclinical Cushing's syndrome)의 용어로 쓰이게 되었다[2]. 쿠싱증후군이란 당질코르티코이드의 과잉으로 인해 나타내는 질환으로 인구 50만 명당 1명꼴로 발생한다[3]. 이중 일차적인 부신 병변에 의한 쿠싱증후군은 15%를 차지하는데, 그 중 절반은 선종, 나머지 절반은 악성 종양에 의한 것이다[2]. 초음파 및 전산화 단층촬영 등 영상 진단 방법의 발전과 보급으로 부신 종괴의 발견 빈도가 증가하고 있다[4,5]. Glazer 등은 증상이 없는 부신 종괴는 복부 전산화 단층 촬영시 우연히 발견되는 경우가 0.6%에 이른다고 하였다[6,7]. 이러한 우연종들은 대부분 양성이고, 증상이 없는 경우가 많으나, 5~20%에서 당질코르티코이드를 분비한다[8~11]. 이렇게 당류코르티코이드가 자율적으로 분비되나 쿠싱증후군의 전형적인 징후나 증상이 없는 경우를 무증상 쿠싱증후군 또는 전임상 쿠싱증후군이라고 하며, Reincke는 이러한 무증상 쿠싱증후군의 빈도는 인구 10만 명당 79명꼴로 보고하였다[2]. 이 경우 쿠싱증후군의 전형적인 증상인 복부선조, 월상안, 후경부 지방비후 (buffalo hump) 등은 보이지 않으나, 고혈압, 당뇨병, 비만, 골다공증의 발생 위험도는 증가하는

접수일자: 2005년 6월 29일
통과일자: 2006년 1월 8일
책임저자: 정춘희, 연세대학교 원주의과대학 내분비내과

것으로 보고되고 있다[12~14]. 저자 등은 고혈압, 당뇨병이 있는 환자에서 리들증후군의 양상을 보여 검사를 진행하던 중 우연히 발견된 부신 종괴에 의한 무증상 쿠싱증후군 1예를 경험하였기에 보고하는 바이다.

증 례

환 자: 박 O 미, 33세, 여자

주 소: 고혈압, 피로감

과거력: 1년 6개월 전 당뇨병 진단, 1년 4개월 전 고혈압 진단 받고 약물 치료중이며, 한약이나 감초는 복용하지 않았다.

가족력: 아버지는 당뇨병, 어머니는 고혈압으로 치료중이다.

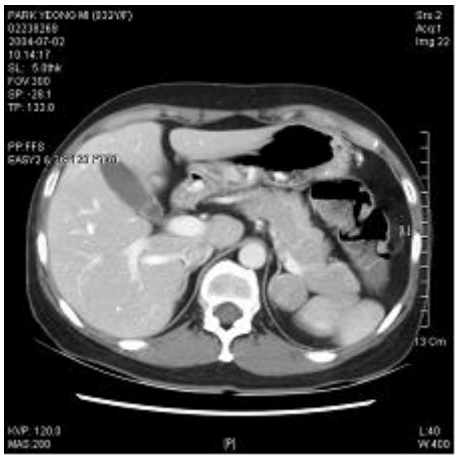

Fig. 1. Computed tomography of the abdomen showing 3 × 2 cm sized, oval shaped left adrenal mass.

현병력: 1년 6개월 전 당뇨병 진단받고 metformin 1000 mg을 하루 두 번 복용중이고, 1년 4개월 전 고혈압 진단받고 안지오텐신Ⅱ수용체차단제 (Losartan) 50 mg을 하루 두 번 복용하던 환자로 쉽게 피곤해지는 증상을 주소로 내원하였다.

진찰 소견: 내원당시 혈압은 140/100 mmHg, 맥박은 89회/분, 호흡수 22회/분, 체온 36.6℃이었다. 신장 154.1 cm, 체중 54.5 kg으로 체질량지수는 22.9 kg/m^{2}이었으며 비교적 건강해 보였고 의식은 명료하였다. 경도의 복부비만은 있었으나, 월상안, 복부선조, 후경부 지방비후, 이상 색조 침착, 여드름은 관찰되지 않았다. 기타 이학적 소견 및 신경학적 검사 소견은 정상이었다.

검사실 소견: 말초혈액 검사상 혈색소 15.5 g/dL, 백혈구 6,570 /mm^3, 혈소판 215,000 /mm^3 이었고, 혈청 전해질 농도는 Na 144 mEq/L, K 3.1 mEq/L, Cl 107 mEq/L, CO_2 31.1 mmol/L, 공복혈당 93 mg/dL이었다. 혈청 생화학 소견은 BUN/Cr 15/0.8 mg/dL, 단백질/알부민 7.4/4.6 mg/dL, 칼슘/무기인 10.4/4.1 mg/dL, AST/ALT 15/21 IU/L, 총빌리루빈 0.2 mg/dL이었다. 당화혈색소는 7.6%, 혈장 삼투질 농도는 294 mmol/kg, 요 삼투질 농도는 195 mmol/kg이었고, 요화학 검사상 Na 169 mEq/L, K 32.0 mEq/L, Cl 177 mEq/L이었으며 24시간 요검사에서 Na 171 mEq/day, K 30.9 mEq/day이었다.

내분비학적 검사: 혈청 알도스테론은 1.0 ng/dL 이하, 혈장 레닌 활성도는 0.01 ng/mL/hr이하로 감소되어 있었다.

진단 및 경과: 저칼륨혈증을 보이고 TTKG (transtubular K concentration gradient) 가 15.56이며, 대사성 알칼리혈증 및 고혈압 소견을 보이고, 복부 초음파상 특이 소견은 관찰되지 않았으며, 혈청 알도스테론과 혈장 레닌 활성도가 모두 감소되어 있어 리들증후군으로 진단 하에 amiloride를 처방

Table 1. Hormonal Profiles in this Patient

		Measured	Reference Value
Serum aldosterone (ng/dL)		< 1.0	4.0 ~ 31.0
Plasma renin activity (ng/mL/hr)		< 0.01	1.3 ~ 3.95
Serum cortisol (μg/dL)	8 A.M	37.11	5 ~ 25
	4 P.M	33.84	2.5 ~ 12.5
Plasma ACTH (pg/mL)	8 A.M	< 1	10 ~ 60
	4 P.M	< 1	6 ~ 30
24 hr urine free cortisol (μg/day)		355	20 ~ 90
17-KS (mg/day)		5.4	7 ~ 20
17-OHCS (mg/day)		10.9	3 ~ 15
VMA (mg/day)		1.2	0 ~ 8
Metanephrine (mg/day)		0.2	0 ~ 1.2
Epinephrine (μg/day)		1.3	0 ~ 20
Norepinephrine (μg/day)		0.7	15 ~ 80

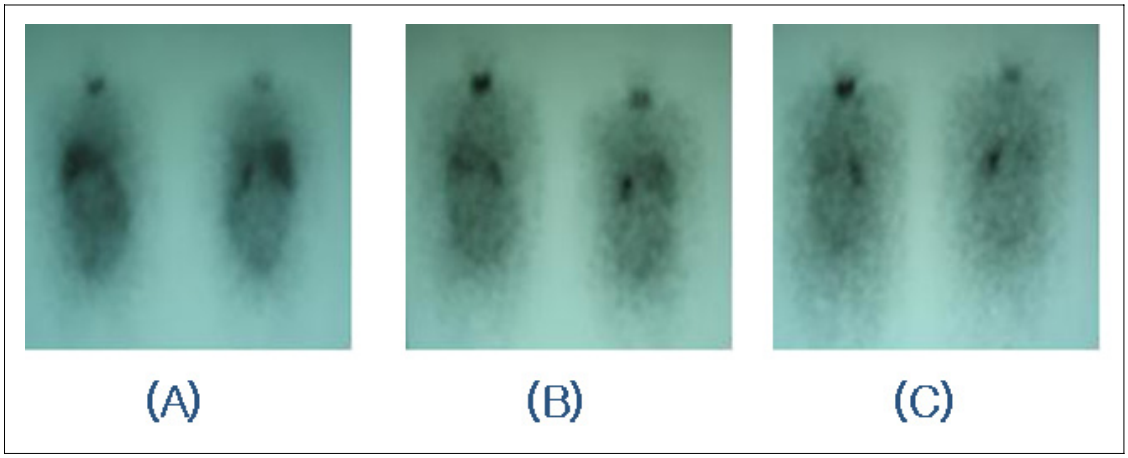

Fig. 2. Whole body scans were obtained 3 days (A), 5 days (B), 7 days (C) after injection of I-131 NP59 1 mCi. Adrenal scan [59-[131I]iodocholesterol scanning (NP59 scan)] showed nodular activity in the region of left adrenal gland.

Fig. 3. The tumor (3.2 × 3 × 2 cm sized) is well -circumscribed and bright yellow in color.

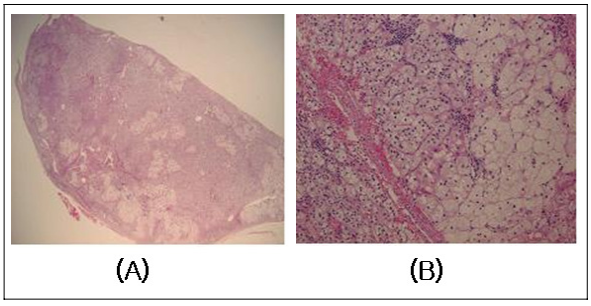

Fig. 4. Microscopic finding of the tumor. (A) The tumor is well defined and composed of clear cells and eosinophilic cells (H & E stain, × 20). (B) The tumor cells have abundant clear cytoplasm and a small round nucleus (H & E stain, × 200).

하여 혈압과 저칼륨혈증이 교정되었으나, 11β-hydroxysteroid dehydrogenase (HSD) Ⅱ 결핍 (apparent mineralocorticoid excess syndrome) 및 deoxycorticoste- rone (DOC) 분비 종양을 감별진단하기 위해 부신피질자극호르몬 및 코르티솔 농도, 24시간 요검사와 복부 전산화 단층촬영을 시행하였다.

기저 혈청 코르티솔 농도는 오전 8시에 37.11 μg/dL, 오후 4시에 33.84 μg/dL로 증가되어 있었고, 부신피질자극호르몬 농도는 오전 8시, 오후 4시 모두 1 pg/mL 이하로 측정되었다. 24시간 요 검사상 vanillymandelic acid (VMA) 1.2 mg/day, epinephrine 1.3 μg/day, metanephrine 0.2 mg/day, 17-hydroxycorticosteroid (OHCS) 10.9 mg/day 로 정상 범위였고, norepinephrine 0.7 μg/day, 17-ketosteroid (KS) 5.4 mg/day로 약간 감소되어 있었으며, 유리 코르티솔은 355 μg/day로 증가되어 있었다 (Table 1). 복부 전산화 단층촬영상 좌측 부신에 3 × 2 cm 크기의 종괴가 관찰되었으며 (Fig. 1), 59-[131I]iodocholesterol scanning (NP59 scan) 에서 좌측 부신에 결절성 섭취 증가 소견을 보였다 (Fig. 2). 혈청 부신피질자극호르몬 농도가 감소되어 있고, 혈청 코르티솔 농도 및 24시간 요중 유리 코르티솔 농도가 증가되어 있으며, 복부 전산화 단층촬영상 좌측 부신에 종괴가 관찰되고 있어 코르티솔을 분비하는 부신 종양으로 진단하여 수술적 치료를 진행하였다.

병리학적 소견: 육안적으로 좌측 부신 종괴는 타원형이며 크기 3.2 × 3 × 2 cm, 무게 8.8 gm으로 주위 조직과 경계가 뚜렷하였고 황색을 띄었으며, 단면은 밝은 황색의 고형성으로 내부에 출혈 또는 괴사 소견은 없었고, 주위에 정상적으로 남아있는 부신 조직이 관찰 되었다 (Fig. 3). 광학현미경 소견에서 종양은 주위 부신조직과 경계가 뚜렷하였고, 풍부하고 투명한 세포질과 작고 둥근 핵을 가진 세포로 주로 이루어져 있어 부신 피질 선종의 소견을 보였고, 때로 투명한 세포질을 가지고 있는 종양 세포의 세포질이 공포성 변화로 더 커져 있기도 하였다 (Fig. 4). 이들 사이에 적은 양의 호산성 세포질을 갖는 작은 세포가 관찰되기도 하였다.

Table 2. Hormonal Profiles Change after Operation in this Patient

	Reference Value	Measured	
		Before Op.	Post Op. 1 Mo
Serum aldosterone (ng/dL)	4.0 ~ 31.0	< 1.0	54.8
Plasma renin activity (ng/mL/hr)	1.3 ~ 3.95	< 0.01	3.1
Serum cortisol (μg/dL) 8 A.M	5 ~ 25	37.11	11.46
Plasma ACTH (pg/mL) 8 A.M	10 ~ 60	< 1	8.37
24 hr urine free cortisol (μg/day)	20 ~ 90	355	133
K (mmol/L)	3.5 ~ 5.1	3.1	4.3
CO_2 (mmol/L)	23.0 ~ 31.0	31.1	23.2

치료 및 경과: 수술은 좌측 부신 제거술을 시행하였고, 처방약 변동 없이 수술 후 혈압은 120/80 mmHg 로 유지되고 있으며 수술 후 1개월째 시행한 검사에서 혈청 전해질 농도는 Na 140 mEq/L, K 4.3 mEq/L, Cl 105 Eq/L, CO_2 23.2 mmol/L로 저칼륨혈증 및 대사성 알칼리혈증은 호전된 소견이었으며, 당화혈색소는 7.3%로 수술 전보다 약간 감소하였다. 혈청 알도스테론은 54.8 ng/dL로 증가된 소견을 보였고, 혈장 레닌 활성도는 3.1 ng/mL/hr로 정상이었다. 기저 혈청 코르티솔 농도는 오전 8시에 11.46 μg/dL로 정상화 되었고 부신피질자극호르몬 농도는 오전 8시에 8.37 pg/mL로 정상보다 약간 감소한 소견이었으며 24시간 요 검사상 유리 코르티솔은 133 μg/day로 수술 전 보다 감소 양상을 보인 상태로 외래 추적 관찰중이다 (Table 2).

고 찰

무증상 쿠싱증후군에서 현성 쿠싱증후군으로의 진행여부는 명확히 밝혀지지 않았으나 매우 낮은 것으로 알려져 있다[15~18]. Barzon 등은 자율적인 당류코르티코이드 과생성에 의한 무증상 쿠싱증후군 환자들이 1년 후에 현성 쿠싱증후군으로 진행할 누적 확률이 12.5%라고 보고하였다[19]. 그러므로 전임상 쿠싱증후군이라는 용어보다는 무증상 쿠싱증후군이라는 용어가 더 합당하겠다[20]. 우연히 발견된 부신 종괴에서 무증상 쿠싱증후군이 있는 경우는 보고에 따라 6~20%로 차이가 크게 나타나는데, 이것은 진단 기준이 명확치 않고 증례수가 적기 때문이다. Morioka 등은 저용량 덱사메타손 억제 시험에서 혈청 코르티솔 농도가 억제되지 않으면서 요중 유리 코르티솔 배설이 증가하는 것을 진단의 주요 지표라 하였고, 낮은 기저 부신피질자극호르몬 농도, 부신피질자극호르몬유리호르몬 (corticotropin releasing hormone, CRH)에 대한 부신피질자극호르몬의 둔화된 반응, 혈청 코르티솔의 일내 변동의 소실 등을 부지표로 하였다[16,20]. 부신 선종 등에 의한 무증상 쿠싱증후군 환자에서 고혈압, 당뇨병, 비만, 골다공증의 발생 위험도가 증가하기 때문에 수술적 치료가 선호되고 있다[21,22]. 이러한 증상이 있는 경우 수술적으로 선종을 절제한 후에 호전되기도 하기 때문에 이러한 증상이 있는 부신 선종의 경우에는 수술적 치료가 가장 좋은 치료 방법이다[9,23]. 본 증례에서도 수술적 치료를 진행하였으며 ,수술 후 경과 관찰 중으로 혈압 조절뿐 아니라 저칼륨혈증, 대사성 알칼리혈증도 호전되었고, 당화혈색소도 낮아져 수술적 치료가 효과가 있음을 알 수 있었다.

요 약

저자들은 리들증후군의 양상을 보여 진행한 검사에서 내분비학적 검사, 방사선학적 및 병리학적으로 규명된 부신 선종에 의한 무증상 쿠싱증후군 1예를 경험하였기에 문헌고찰과 함께 보고하는 바이다.

참 고 문 헌

1. Charbonnel B, Chatal JF, Ozanne P: *Does the corticoadrenal adenoma with "pre-Cushing's syndrome" exist? J Nucl Med 22:1059-1061, 1981*
2. Reincke M: *Subclinical Cushing's syndrome. Endocrinol Metab Clin North Am 29:43-56, 2000*
3. Ross NS: *Epidemiology of Cushing's syndrome and subclinical disease. Endocrinol Metab Clin North Am 23:539-546, 1994*
4. Kloos RT, Gross MD, Francis IR, Korobkin M, Shapiro B: *Incidentally discovered adrenal masses. Endocr Rev 16:460-484, 1995*
5. Gross MD, Shapiro B: *Clinical reveiw 50: Clinically silent adrenal masses. J Clin Endocrinol Metab 77: 885-888, 1993*
6. Glazer HS, Weyman PJ, Sagel SS: *Nonfunctioning adrenal masses: incidental discovery on computed tomography. Am J Roentgenol 139:81-85, 1982*
7. Prinz RA, Brooks MH, Churchill R, Graner JL,

Lawrence AM, Paloyan E, Sparagana M: *Incidental asymptomatic adrenal masses detected by computed tomographic scanning. Is operation required? JAMA 248:701-704, 1982*

8. McLeod MK, Thompson NW, Gross MD, Bondeson AG, Bondeson L: *Sub-clinical Cushing's syndrome in patients with adrenal incidentalomas. Pitfalls in diagnosis and management. Am Surg 56:398-403, 1990*
9. Reincke M, Nieke J, Krestin GP, Saeger W, Allolio B, Winkelman W: *Preclinical Cushing's syndrome in adrenal "incidentalomas": comparison with adrenal Cushing's syndrome. J Clin Endocrinol Metab 75: 826-832, 1992*
10. Caplan RH, Strutt PJ, Wickuss GG: *Subclinical hormone secretion by incidentally discovered adrenal masses. Arch Surg 129:291-296, 1994*
11. Osella G, Terzolo M, Boretta G, Magro G, Ali A, Piovesan A, Paccotti P, Angeli A: *Endocrine evaluation of incidentally discovered adrenal masses (Incidentalomas). J Clin Endocrinol Metab 79: 1532-1539, 1994*
12. Russi S, Blumenthal HT, Gray SH: *Small adenomas of the adrenal cortex in hypertension and diabetes. Arch Intern Med 76:284-291, 1945*
13. Leibowitz G, Tsur A, Chayen SD, Salameh M, Raz I, Cerasi E, Gross DJ: *Pre-clinical Cushing's syndrome. An unexpected frequent cause of poor glycemic control in obese diabetic patients. Clin Endocrinol (Oxf) 44:717-722, 1996*
14. Sartorio A, Conti A, Ferrero S, Giambona S, Re T, Passini E, Ambrosi B: *Evaluation of markers of bone and collagen turnover in patients with active and preclinical Cushing's syndrome and in patients with adrenal incidentaloma. Eur J Endocrinol 138:146-152, 1998*
15. Barzon L, Scaroni C, Sonino N, Fallo F, Gregianin M, Macri C: *Incidentally discovered adrenal tumors: Endocrine and scintigraphic correlates. J Clin Endocrinol Metab 83:55-62, 1998*
16. Terzolo M, Ali A, Osella G, Cesario F, Paccotti P, Angeli A: *Subclinical Cushing's syndrome in adrenal incidentaloma. Clin Endocrinol (Oxf) 48:89-97, 1998*
17. Barson L, Scaroni C, Sonino N, Fallo F, Paoletta A, Boscaro M: *Risk factors and long-term follow-up of adrenal incidentalomas. J Clin Endocrinol Metab 84: 520-526, 1999*
18. Siren J, Tervahartiala P, Sivula P, Haapiainen R: *Natural course of adrenal incidentalomas: seven-year follow-up study. World J Surg 24:579-582, 2000*
19. Barzon L, Fallo F, Sonino N, Boscaro M: *Development of Cushing's syndrome in patients with adrenal incidentaloma. Eur J Endocrinol 146:61-66, 2002*
20. Morioka M, Fujii T, Matsuki T, Jo Y, Kobayashi T, Tanaka H, Ohashi T, Kondo K: *Preclinical Cushing's syndrome: report of seven cases and a review of the literature. Int J Urol 7:126-132, 2000*
21. Emral R, Uysal AR, Asik M, Gullu S, Corapcioglu D, Tonyukuk V, Erdogan G: *Prevalence of subclinical Cushing's syndrome in 70 patients with adrenal incidentaloma: clinical, biochemical and surgical outcomes. Endocr J 50:399-408, 2003*
22. Linos DA, Vassibpoulos PP, Papadimitriou J, Tountas K: *The surgical management of adrenal cortical carcinoma. Int Surg 71:104-106, 1986*
23. Tsuboi Y, Ishikawa S, Fujisawa G, Okada K, Saito T: *Possible pre-Cushing's syndrome due to an adrenal adenoma incidentally discovered. Endocr J 42:509-516, 1995*