

Cushing 증후군을 수반한 흉선의 비정형성 유암종

—면역조직화학적 및 전자현미경적 방법을 통한 ACTH의 증명—

서울대학교 의과대학 병리학교실 및 내과학교실*

서은희 · 김용일 · 김성연* · 심영수*

서 론

종격동에 생기는 원발성 종양으로서 다른 부위의 유암종(carcinoid tumor)과 비슷한 형태를 취하고 내분비계 증상, 특히 Cushing 증후군을 수반한 증례들이 여러가지 진단하에 산발적으로 보고가 되어 왔는데, 최근 Rosai 등¹⁾은 이 보고예들을 분석한 결과 흉선에서 기원한 유암종이라고 결론지었다.

흉선의 유암종은 다른 전장(foregut) 기원의 기관에서 생기는 것과 마찬가지로 Kulchitsky 세포 기원이며 형태학적으로 비슷한 소견을 보인다²⁾. 흉선종과는 형태학적, 기능적인 표현이나 임상경과등이 다르기 때문에 구분이 되어야 하고, 몇가지 감별점이 제시되어 있다.

한편 기능적인 표현으로서 약 34%의 환자에서 Cushing 증후군이 나타나는데³⁾, 종양내에서 부신피질자극호르몬(ACTH)을 증명할 수 있고, 종양을 제거한 후에는 증상이 소실되기 때문에 Liddle 등의 정의를 만족시키는 이소성 ACTH 증후군이라고 볼 수 있다.

저자들은 최근 흉선내에서 기원하여 종격동을 침범하고, 이소성 부신피질 자극호르몬에 의한 Cushing 증후군을 수반하였던 비정형성 유암종 1예를 경험하고 이를 전자현미경적 및 면역 조직화학적으로 관찰하여 이소성 ACTH 분비를 증명하였기에 이를 보고하는 바이다.

증례보고 (S 84-13798)

1) 임상소견 요약

환자는 44세의 여자로서 얼굴의 부종과 소변량 감소를 주소로 서울대학교병원 내과에 입원하였다. 입원전 2~

3년 동안 18 kg의 체중 증가가 있었고 입원당시 혈압은 180/110으로 올라가 있었으며 X-ray 상 약간의 osteoporosis와 요추의 퇴행성 변화를 보였다. 이학적 검사상 buffalo hump 및 다모증등을 수반하였고 혈당은 80 mg%이었으며 소변에도 당은 나오지 않았다.

Cushing 증후군의 진단하에 dexamethasone suppression test를 실시한 결과 low dose와 high dose에서 모두 억제되지 않았다(Table 1). Metyrapone test의 소견은 Table 2와 같다. 이 당시 혈중 ACTH는 110 pg/ml(정상치 70 pg/ml)였다. 복부 전산화 단층촬영에서 우측 부신은 정상이었으며 좌측 부신은 경계영역 과형성(borderline hyperplasia)의 소견을 보였다. 뇌전산화 단층촬영에서 뇌하수체의 이상은 발견되지 않았다.

환자는 첫 입원당시 진단적 검사만 하고 별다른 치료없이 퇴원하였는데 4개월 후, 왼손의 괴사와 봉과염(cellulitis)으로 재입원하여 절개 및 배농과 피부이식을 받았다. 이때는 여러 증상이 첫 입원시보다 악화되어 FBS/PP, 280/398로 고혈당증이 현저했고, 저칼륨혈증, 소변의 백혈구증가, 박테리아뇨등이 수반되었다. 상술한 감염, 당뇨, 혈중 전해질 불균형등 합병증 때문에 이를 교정하기 위해 제24병일에 양측 부신피질제출이 시행되었다. 당시 병리소견은 양측성 부신피질과형성(S 83-14702)을 보였다. 수술 후, 환자의 ACTH치는 계속 증가하였고(Table 3), 흉부X선촬영상 전방 종격동의 양측성 확장이 눈에 띄었으나(Fig. 1) 종격동 지방종증(mediastinal lipomatosis)으로 생각하고 당시 흉부전산화단층촬영은 시행하지 않았다. 양측 부신피질제출후 혈압은 140/110으로 떨어졌고, 당뇨병 다모증등의 임상증상도 호전을 보였으나, 대신 부신피질 기능부전(adrenocortical insufficiency)에 기인한 증상의 하나로 고칼륨혈증이 현저해졌다. 한편 피부의 색소과

Table 1. Dexamethasone suppression test

Test	Cortisol	17-OHCS	17 KS	Cr
Basal	29.9 : 8 AM 29.0 : 4 PM	20.1 mg/ 24 h urine	24.1 mg/ 24 h urine	0.9
Overnight suppression	21.7	—	—	—
Low dose suppression(2 mg)	15.5	12.1	31.3	1.0
High dose suppression(8 mg)	16.4 : 8 AM 11.6 : 4 AM	25.2	7.8	0.9

Table 2. Metyrapone test

Time	17-OHCS	Cr
Day 1	47.8 mg/24 h urine	0.9
Day 2 Metyrapone 750 mg p.o./ 4 hr	20.9	1.0
Day 3	7.2	0.9

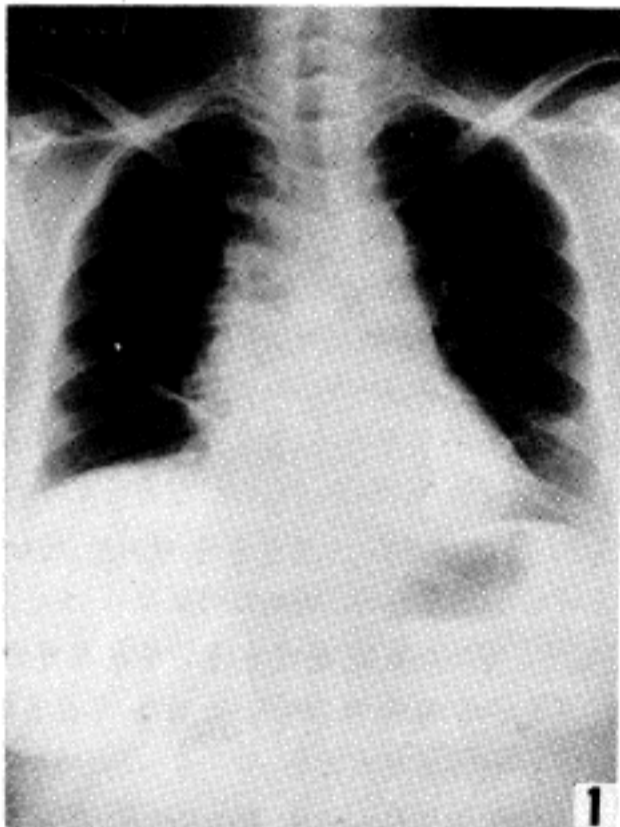


Fig. 1. Chest X-ray at 10 months before thoracotomy. Obvious mediastinal widening is seen, but was overlooked at that time.



Fig. 2. Chest CT reveals anterior mediastinal mass(→).

이때 찍은 흉부 X선 사진에서는 전방 종격동에 연하여 균질성의 원형 종괴가 분명해져서, 흉부 전산단층촬영을 찍은 결과 두개로 된 전방 종격동 종괴가 보였고 석회화를 수반하였다(Fig. 2). 곧 개흉술로 종양을 제거하였다. 수술직후 ACTH 치는 정상화 되었으나, 수술 1년 후의 추적결과 점차 혈중 ACTH 치가 증가하고 있다.

2) 육안소견

종괴는 종격동의 심부와 피하쪽에 2개 있었고, 크기는 평균 4.5×4×3 cm 이었으며 고무와 같은 경도를 가졌다. 부분적으로 피막을 가졌고 외면은 약간 분엽화되어 있었다. 절단면은 비교적 균일하면서 홍선종과 같은 회백색 섬유주에 의한 분엽화는 없었다(Fig. 3). 특히 피하쪽의 종괴에서는 육안적으로도 수많은 황백색의 점상 석회화를 관찰할 수 있었다.

3) 광학현미경적 소견

종양은 과세포성이고 중간 크기의 난원형 또는 방추

다침착이 전신에 걸쳐 나타났고 지속적인 ACTH 치의 증가등이 있어 Nelson 증후군을 의심하여 수술 4개월후 뇌하수체 부위에 4,500~5,000 rad 의 방사선 조사를 하였다. 환자는 외래를 통해 치료를 받다가, 고칼륨혈증이 조절되지 않아 다시 제 3차 입원하게 되었는데

Table 3. Change in serum ACTH level(pg/ml) (normal : 70 pg/ml)

Year	1983		1984						1985			
Month	7	12	2	3	4	5	6	9	11	7	10	
ACTH Level	110		190		430	710	700	900 ↑		64	155	260
Event	↑ Admission	↑ Bilateral adrenalectomy		↑ Pituitary irradiation		↑ irradiation			↑ Thoracotomy (thymic mass removal)			

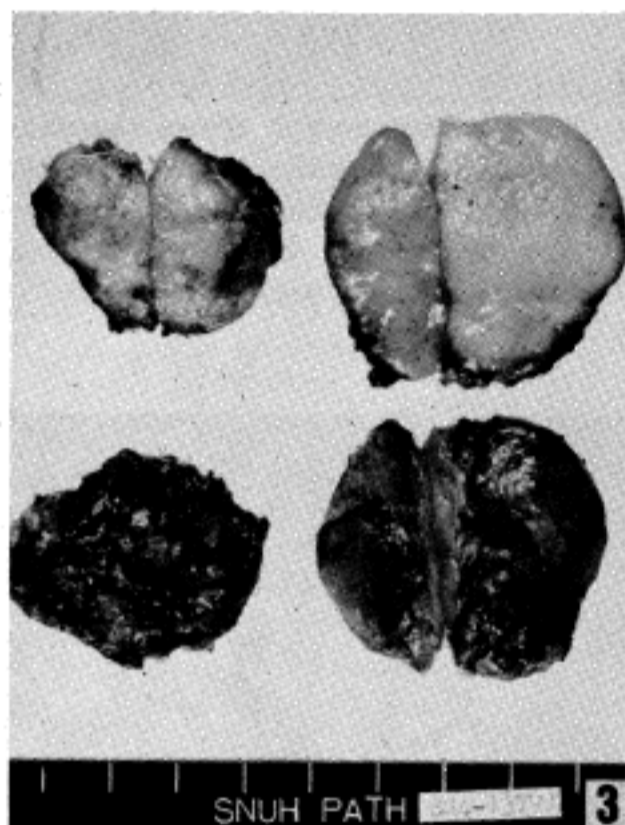


Fig. 3. Two removed mediastinal masses of superficial and deeper location. Cut surface of the superficial mass(left side) shows gritty calcifications.

형 세포로 이루어져 있었는데 핵은 농염성이고 다형성 (pleomorphism)이 심했으며 세포질의 핵내 봉입이 흔하게 보였다. 핵소체는 불분명했고, 10 HPF 당 10개 이상의 유사분열상이 관찰되었으며 비정상적인 분열도 많이 보였다(Fig. 4). 세포질은 풍부하고 과립상을 보였는데 세포질 경계는 불분명하였다. 이들은 미세한 혈관섬유성 결체조직으로 분리되고, 세포들은 리본, 엽상배열들을 주로 하며 간혹 공모양의 세포군집에 중심괴사와 석회화를 수반하며 육안적으로 모태알 같은 느낌을 주던 곳에 상응하였다(Fig. 5). 이들 현상은 피하쪽에 위치하던 종괴에서 주로 보였다. 심부의 종괴에서는 세포가 좀더 작고 원형에 가까우며 일정한 크기를 보였으며 중심부 괴사나 석회화가 없었고 분열상도 드물게 보였다. 임파구 침윤은 주로 주변의 정상

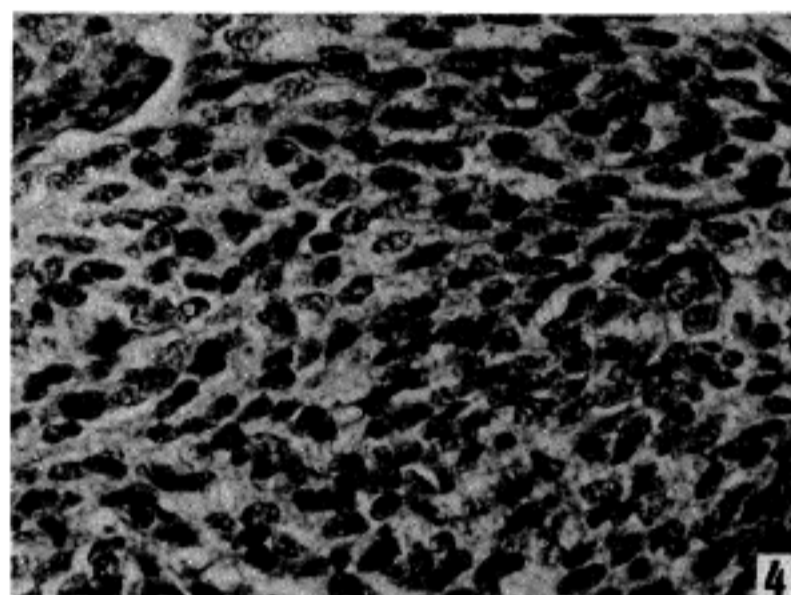


Fig. 4. Tumor cells have irregular elongated hyperchromatic nuclei with abundant cytoplasm. Occasional atypical mitoses are found. (H&E, ×400)

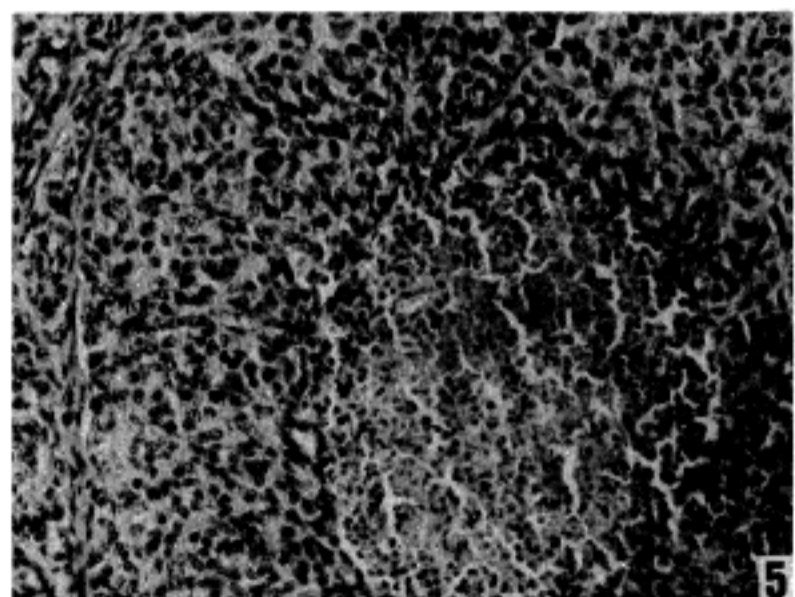


Fig. 5. Ball-like cell clusters undergo central necrosis. (H&E, ×200)

흉선과의 인접부에서 종양세포들과는 일정한 관계없이 군집되어 있었다. 간질은 혈관이 매우 풍부하였는데, 간혹 흉선종에서 보이는 것과 같은 혈관 주변부의 부종 또는 양성 변화등도 나타났었다(Fig. 6). 혈관 침범과 피막으로의 침윤이 피하와 심부의 종괴 모두에서



Fig. 6. Stroma is rich in vascularity and shows perivascular lucent areas, reminiscent of thymoma. (H&E, $\times 100$)

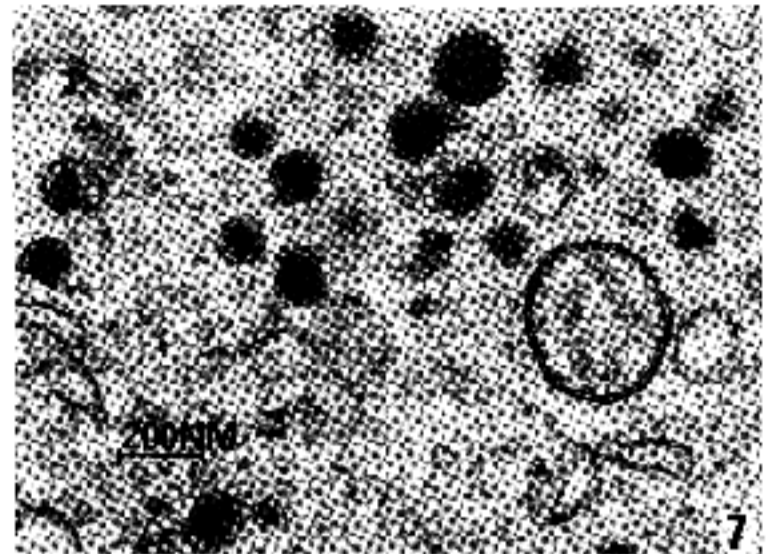


Fig. 7. Electron micrograph shows abundant neurosecretory granules scattered in the cytoplasm. The granules have electron dense core, surrounded by pale zone and unit membrane. ($\times 56,000$)

관찰되었다. Churukian-Chenk 방법을 이용한 argyrophil 염색에서 일부 종양세포가 양성으로 나타났다.

4) 전자현미경적 소견

종양세포의 핵은 약간 불규칙한 난원형으로 핵소체는 분명치 않았다. 세포의 경계는 불규칙하고 interdigitation 을 많이 보였으며 세포막의 국소적인 비우는 보였지만 확실한 desmosome 은 없었다. 세포질내에는 고전자밀도의 중심부와 분명한 경계막을 가진 150~300 nm 크기의 전형적인 신경분비과립이 주로 세포의 변연부에서 다수 관찰되었다(Fig. 7).

5) 면역조직화학적 소견

파라핀 고정 조직전에 대해 peroxidase-antiperoxidase 방법을 이용한 항 ACTH 항체(DAKO 회사제품)로 염색한 결과, 거의 대부분의 종양세포들은 그 조직학적 유형에 관계없이 세포질내에 다량의 갈색과립을 함유하고 있었다(Fig. 8).

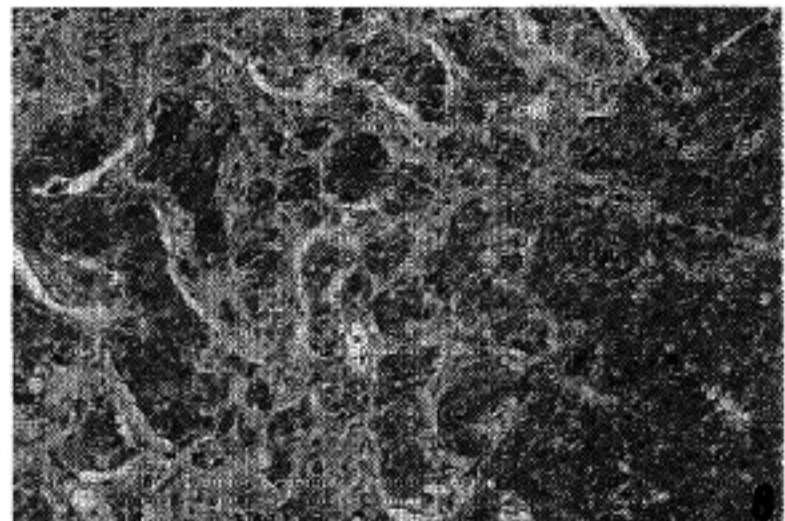


Fig. 8. Strong positivity for anti-ACTH antibody in the cytoplasm of tumor cells. (Anti-ACTH, PAP method, $\times 400$)

고 찰

유암종은 신경기원으로 추측되는 일련의 내분비세포 체계에서 기원하는 종양으로 생각되고 있고, 이들 기원세포는 전선에 분포되어 있지만 특히 primitive digestive canal에서 기원한 상피성 기관에서 많이 나타난다⁴⁾. 흉선은 발생학적으로 전장(foregut) 기원이기 때문에 흉선의 유암종도 폐⁵⁾, 위, 십이지장 및 간-담관계등 다른 전장기원의 유암종과 비슷한 성상을 보인다. 본 예가 보인 조직학적 소견도 전장 기원의 유암

종 소견에 잘 부합되며, Rosai 등⁶⁾이 제창한 Kulchitsky 세포 기원의 유암종 분류중 grade II에 해당하는 중등도 분화의 유암종으로 생각된다. 한편 2개도 된 종괴중 피하부로 침윤하는 종괴에서 분화가 좀더 나았는데 이는 종괴가 주위로 침윤하면서 보다 악성증양의 증식상을 보이는 일반적인 현상이라고 생각된다.

흉선을 포함한 전장 기원의 유암종은 특히 ACTH를 많이 분비하는데, 이는 뇌하수체 전엽이 전장기원이므로 억제인자의 작용이 적기 때문일 것이라⁷⁾ 추측하고 있다. 또한 본 예에서처럼 부신을 절제한 후 종양이 더욱 커지고 ACTH분비가 많아지는 현상은 Pimstone 등⁸⁾에 의해 기술이 되어 있는데, 이는 부신피질기능과 흉선의 크기에 어떤 상관관계가 있기 때문이라고

설명되고 있다. 즉 활동성인 Cushing 증후군에 의해 흉선종양의 성장이 억제되어 있다가 부신절제로 성장이 가속되는 것이 아닌가 추측되고 있다. 본 예의 경우 부신절제후 뇌하수체의 종양이 커지는 현상인 Nelson 증후군으로 오인되어 뇌하수체의 방사선 조사가 실시되었는데, 연역적으로 제검토해 볼때 뇌하수체에 확실한 종괴가 없고, 더우기 종격동의 확장이 있는 상황 하에서 흉선의 유암종이 반드시 고려되어야 했다고 생각된다. Cushing 증후군외에도 제 3형의 다발성 내분비증후군이 15%에서 수반⁷⁾되어 이 종양이 Apudoma의 일부를 띠는 형태를 띠고 있다. Levine 등⁸⁾은 과거에 Cushing 증후군을 수반한 흉선종이라고 보고된 예들의 대부분이 실제로는 흉선의 유암종이었다고 언급하면서 이들의 감별점을 다음과 같이 들고 있다. 광학현미경적으로 유암종의 종양세포는 ribbon, trabeculae, rosette 등의 organoid pattern을 취하고 중심피사나 종양내 석회화등을 많이 수반하고 가끔 argyrophil 과립을 세포질내에 가지는 반면, 흉선종에서 특징적으로 보이는 임파구의 혼합, 피막의 석회화, 혈관주위의 남성변화, 흉선의 수질로의 분화등이 없고, 전자현미경적으로는 특징적인 신경 분비 과립을 보이면서, tonofibril이나 desmosome 등이 거의 없는 점등을 들고 있다. 흉선종과는 조직학적 감별이 대개 어렵지 않으나 방추세포 유형인 경우 매우 곤란하다고 한다. 본 예의 경우 심부의 종괴에서는 혈관주위의 부종 및 남성변화가 있어 부분적으로 흉선종과 닮은 양상을 보였다.

임상적으로는 흉선종보다 예후가 나쁘고, 특히 주위로 침윤한 경우에는 훨씬 악성 경과를 보인다고⁹⁾ 한다. 본 예의 경우 확실한 재발의 증거는 없지만 수술 직후 정상화되었던 혈중 ACTH치가 1년후 점차 높아지고 있어 그 가능성을 시사해 주고 있다.

과거에는 종양내의 ACTH의 존재를 주로 조직추출물(tissue extract)의 생물학적 검정법이나 방사선 동위원소 면역 측정법등을 이용하여 증명하였으나 저자들은 종양조직에 항 인체 ACTH 항체를 이용한 PAP 염색법을 적용하여 호르몬의 존재를 입증하였다.

결 론

43세의 여자 환자에서 흉선의 유암종에 수반된 이소성 ACTH 증후군 1예를 경험하고 이를 보고하였다. 이소성 호르몬 분비증상은 유암종 종양세포의 ACTH 분비에 의하였으며 이는 전자현미경적 관찰 및 ACTH

에 대한 PAP법을 사용하여 증명되었다.

본 예처럼 Cushing 증후군으로 양측 부신 절제를 한 후에 혈중 ACTH치가 급격히 증가될 경우, 부신피질 호르몬에 의한 feed-back inhibition 소실로 인해 뇌하수체전엽에 있는 ACTH 생성종양이 커지는 현상인 Nelson 증후군 외에, 흉선의 유암종에 의한 이소성 ACTH 증후군을 반드시 고려해야 한다고 생각된다.

REFERENCES

- 1) Rosai J, Higa E: *Mediastinal endocrine neoplasm, of probable thymic origin, related to carcinoid tumor, clinicopathologic study of 8 cases. Cancer 29:1061, 1972*
- 2) Rosai J, Levine GD: *Tumors of the thymus, Armed Forces Institute of Pathology, Washington, 1976, p167*
- 3) Silverberg SG: *Principles and practice of surgical pathology, John Wiley and Sons, p745*
- 4) Rosai J, Levine G, Weber R, Higa E: *Carcinoid tumors and oat cell carcinomas of the thymus. Pathol Ann 11:201, 1976*
- 5) Arrigoni MG, Woolner LB, Bernatz PE: *Atypical carcinoid tumors of the lung. J Thorac Cardiovasc Surg 64:413, 1972*
- 6) Pimstone BL, Ugs CJ, Vogelpoel L: *Studies in a case of Cushing's syndrome due to an ACTH-producing thymic tumour. Am J Med 53:521, 1972*
- 7) Rosai J, Higa E, Davie J: *Mediastinal endocrine neoplasm in patients with multiple endocrine adenomatosis. A previously unrecognized association. Cancer 29:1075, 1972*
- 8) Levine GD, Rosai J: *A spindle cell variant of thymic carcinoid tumor. Arch Pathol Lab Med 100:293, 1976*
- 9) Salyer WR, Salyer DC, Eggleston JC: *Carcinoid tumors of the thymus. Cancer 37:958, 1976*
- 10) 박인애, 안금환, 박성희, 이상국, 함의근, 김주현, 민현기 : 이소성 ACTH 생성으로 쿠싱증후군을 일으킨 폐말초형 유암종. 대한병리학회지 18: 281, 1984

= Abstract =

**Atypical Thymic Carcinoid Associated
with Ectopic ACTH Syndrome**

—Demonstration of ACTH secretion with
ultrastructural and immunohistochemical
studies—

Eun Hee Suh, M.D., Yong Il Kim, M.D.

Sung Yeon Kim,* M.D. and Young Soo Shim,* M.D.

*Departments of Pathology and Internal Medicine,**

College of Medicine, Seoul National University

We reported a case of atypical thymic carcinoid tumor with ectopic ACTH syndrome which was proved by the presence of intracytoplasmic ACTH in the tumor cells using PAP method and electron microscopy.

The patient was a 43-year-old housewife who was referred with Cushing's syndrome of unkn-

own origin, and subsequently followed by many disabling symptoms including infection, diabetes mellitus and electrolyte imbalance for which bilateral adrenalectomy was carried out. Thereafter, rapid rise in serum ACTH level and hyperpigmentation were followed. Pituitary irradiation was done under the impression of Nelson's syndrome despite of lacking evidence of pituitary tumor, but high serum ACTH persisted. Seven months after pituitary irradiation, two anterior mediastinal masses were first noticed and removed. Immunohistochemical and ultrastructural studies confirmed this neoplasm as a ACTH producing spindle cell variant of atypical thymic carcinoid tumor.

When dealing with a patient who developed Nelson's syndrome-like phenomenon without apparent pituitary tumor, the possibility of ectopic ACTH syndrome caused by thymic carcinoid should be considered.