

쿠싱 증후군을 동반한 부신피질 흑색선종 2예

경희대학교 의과대학 병리학교실

유소연 · 김윤희 · 박용구 · 이주희 · 양문호

=Abstract=

Two Cases of Black Adenoma of the Adrenal Cortex Associated with Cushing's Syndrome

So Yeon Yu, M.D., Youn Wha Kim, M.D., Yong-Koo Park, M.D.

Ju Hie Lee, M.D. and Moon Ho Yang, M.D.

Department of Pathology, School of Medicine, Kyung Hee University

Black adenoma is known to be a rare variant of adrenal cortical adenoma containing characteristic abundant lipofuscin pigments in the cytoplasm. Almost all of them are nonfunctioning and only occasionally they are associated with Cushing's syndrome or primary hyperaldosteronism. We present two cases of black cortical adenoma of the adrenal gland associated with Cushing's syndrome in a 24-year-old woman and a 64-year-old man. This report dealt with clinical and pathologic presentation including ultrastructural identification of lipofuscin pigment.

Key Words : Black adenoma, Lipofuscin pigment, Cushing's syndrome, Adrenal gland

서 론

부신피질의 색소성 선종은 매우 드문 종양으로 부검 시에 우연히 관찰되거나 쿠싱증후군과 관련된 병변으로 가끔 문헌에 보고된 바 있다¹⁻³. 이러한 부신 결절의 색소는 육안적으로 흑색을 띄지만 최근 조직화학적, 전자현미경적 검사 결과 lipofuscin으로 간주되고 있다. 1969년 Symington⁴은 정상적으로 lipofuscin 색소를 함유하고 있는 부신 피질의 망상층에서 흑색선종이 발생한다고 하였고 그 외에도 쿠싱증후군 및 원발성 고알도스테론 혈증과 관련된 기능성 흑색선종이 몇 예 보고되었으나 호르몬에 의한 임상양상과 흑색선종간의 관계는 아직 밝혀져 있지 않다^{5,6}. Robinson⁷도 1,000예의 부신 부검을 통해 이 병변이 내분비장애, 전해질불균형 및 고혈압 등의 임상양상과 상호관계가

없다고 보고하였고 또 그 임상적 의의도 확실치 않고 성별, 나이, 특정한 대사성 또는 신생질환과 명백한 관련은 없는 것으로 알려져 있다¹. 저자들은 쿠싱증후군을 동반한 흑색선종 2예를 경험하고 그들의 임상적 발현 및 병리조직학적 연관성 등에 관하여 문헌고찰과 함께 보고하는 바이다.

증 례 보 고

증례 1.

환자는 22세 여자로서 2년 전부터 발생한 무월경, 유행의 발육미숙, 남성형 다모증을 주소로 내원하였다. 복부전산화 단층촬영상 고밀도의 종양이 우측 부신에서 관찰되었다. 검사 소견상 24시간 요중 17-hydroxycorticosteroid는 5.1 mg/day(정상 성인여자: 2.4~6.4 mg/day), 17-ketosteroid는 28.9 mg/day(정상 20세~40세 여자: 5~14 mg/day)로 17-ketosteroid의 현저한 증가를 보였다. 절제된 부신은 크기가 3.5×3×1.4 cm, 무게는 18 gm으로 육안소견상 표면

접수: 1990년 7월 13일, 게재승인: 1991년 2월 23일
주소: 서울시 동대문구 회기동 1번지, 우편번호 130-701
경희대학교 의과대학 병리학교실, 유 소 연

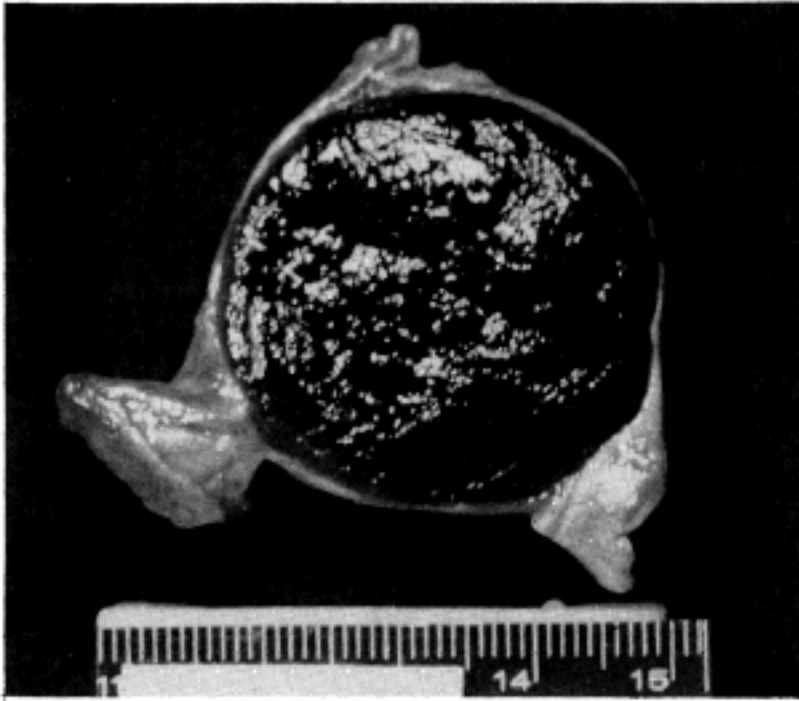


Fig. 1. Well circumscribed homogeneous brownish-black appearance of tumor on cut surface (case 1).

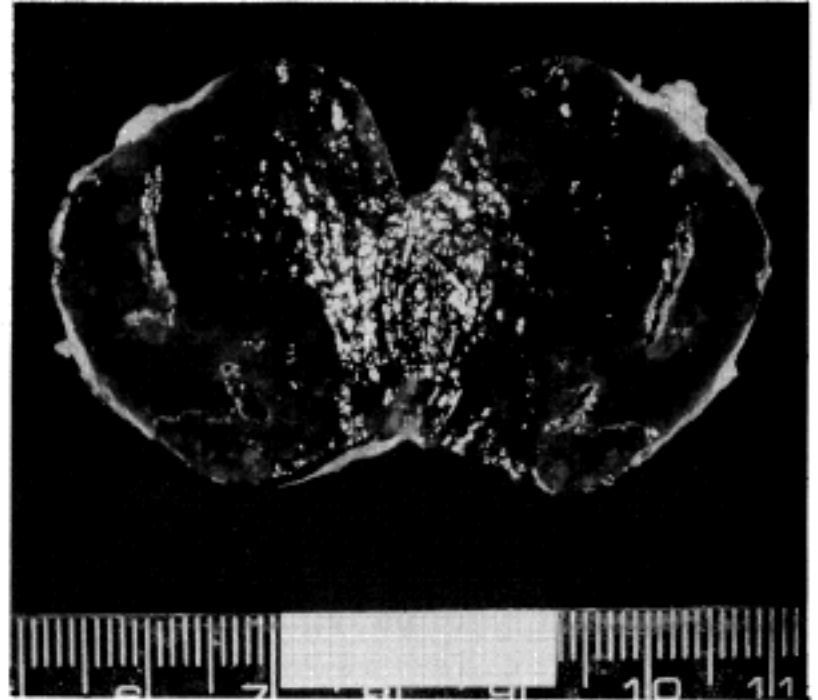


Fig. 3. Well circumscribed homogeneous black appearance of tumor on cut surface (case 2).

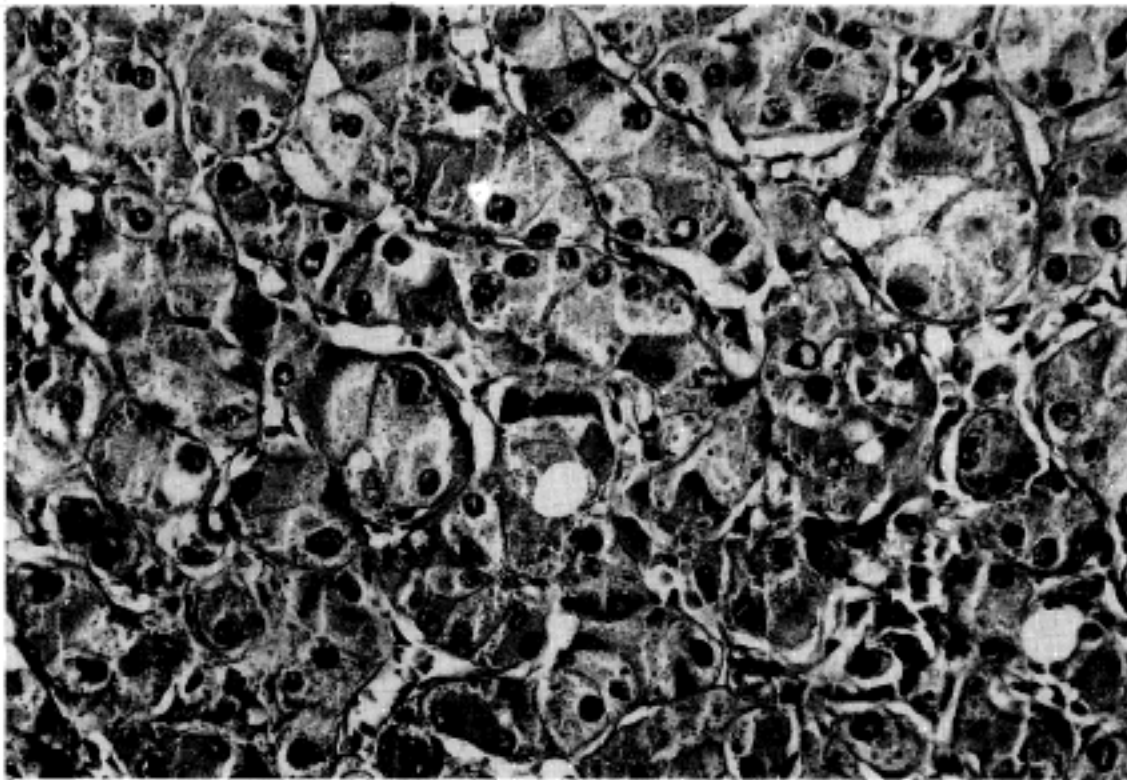


Fig. 2 Cords or acini of mild polyhedral cells and diffuse scattered dense granules with in the cytoplasm (case 1).

은 피막으로 잘 싸여 있었고 절단면상 흑갈색의 경계가 잘 지워지는 종괴를 볼 수 있었다(Fig. 1). 현미경 소견상 종양은 주로 지방성분이 적은 치밀세포가 적삭 구조 또는 소포성 구조를 하고 있었으며 사이사이에 혈관이 풍부한 얇은 섬유성 격벽으로 분리되어 있었다. 각각의 세포는 경도의 다형성을 보였으며 세포질 내에는 갈색 과립이 미만성으로 산재해 있었다(Fig. 2).

증례 2.

환자는 64세 남자로 수년전부터 고혈압이 있어서 약물치료를 받다가 우연히 복부초음파상 우측 부신에서 종괴가 발견되어 입원하였다. 내분비 검사상 24시간 요중 17-hydroxycorticosteroid는 4.3 mg/day(정상 성인남자: 3.6~9.0 mg/day)로 정상범위에 속하였지만 1.0 mg Dexamethasone 억제실험 후 혈중 cortisol

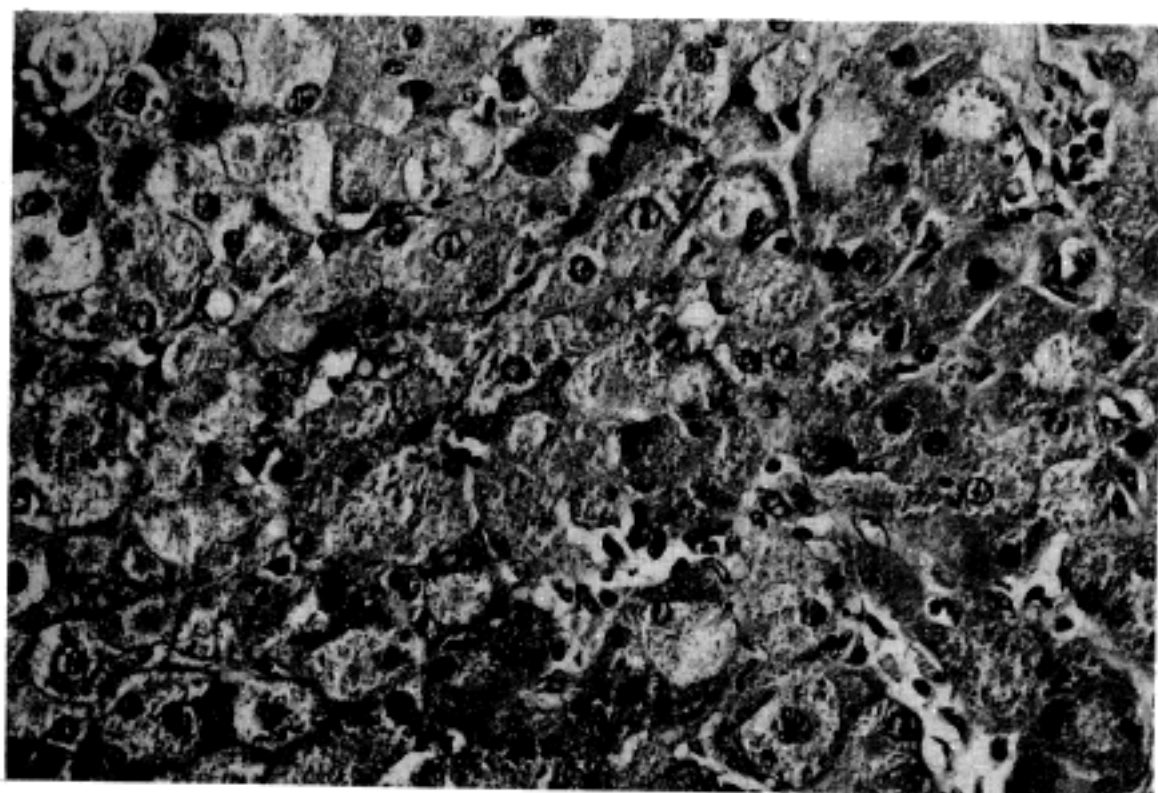


Fig. 4 Cords or acini of compact cells having numerous dense granules within the cytoplasm (case 2).

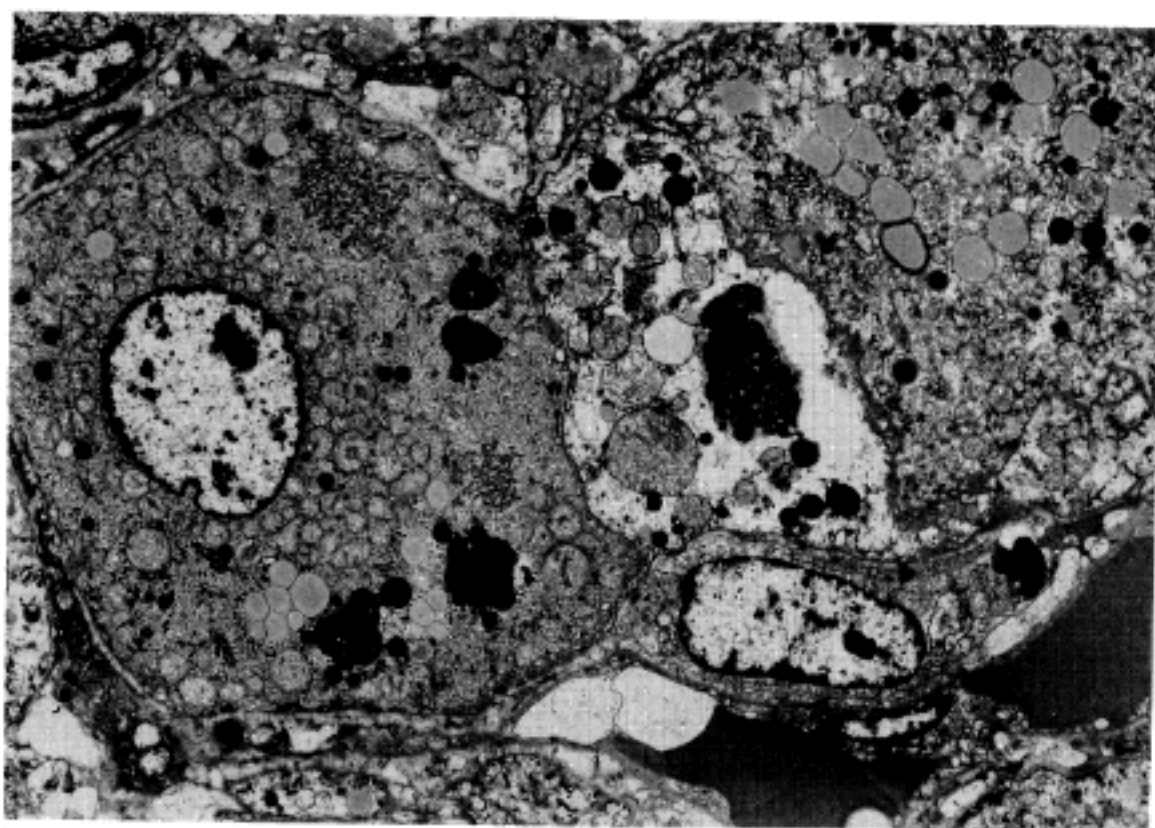


Fig. 5 Ultrastructural study shows some parallel tracks of rough endoplasmic reticulum, numerous enlarged ovoid mitochondria, some secretory granules, fat vacuoles, and distinct lipofuscin granules (Lead Citrate-Uranyl acetate, $\times 2500$).

치가 $11.9 \mu\text{g}/\text{dl}$ ($>5 \mu\text{g}/\text{dl}$: 쿠싱증후군)로서 쿠싱증후군에 합당한 소견이었다. 8 mg dexamethasone 억제 실험 후에도 $16.5 \mu\text{g}/\text{dl}$ 로 혈중 cortisol 치가 감소되지 않았고 초음파상에서 경계가 잘 지워지는 3 cm 크기의 종괴를 보여서 부신피질 선종의 의심하에 부신피질 절제술을 시행하였다. 절제된 부신의 크기는 $3.5 \times 3 \times 2 \text{ cm}$ 이고 무게는 10.45 gm 이었으며 육안소견상 표면이 얇은 섬유성 피막으로 잘 싸여있고, 절단면상 경계

가 분명한 암흑갈색의 종괴였다. 주위 부신은 위축된 소견을 보였다(Fig. 3).

현미경소견상 종양은 대부분 치밀세포로 구성되어 있었고 각각의 세포는 경도의 다형성 핵과 호산성의 과립성 세포질을 보였고 특히 세포질 내에는 풍부한 갈색과립이 미만성으로 밀집 또는 산재해 있었다(Fig. 4).

전자현미경 소견상 각각의 세포는 다각형이었고 세

포 가장자리에는 미세섬모 돌출과 세포간 돌출이 있었다. 세포질 내에는 잘 형성된 활면 소포체와 조면 소포체를 볼 수 있었고 관상 또는 층상의 cristae를 갖고 있는 소원형의 미토콘드리아와 분비 과립들이 산재해 있었다. 또 균질성의 원형 또는 난원형의 지방적이 핵 주위와 세포질 내에 분포하고 있어서 부신 피질 세포와 유사하다고 생각하였다. 특징적으로 다양한 전자 치밀도를 보이는 과립들이 불규칙한 모양으로 뭉쳐 있는 것을 볼 수 있었으며 그 내부에 작은 소공들이 발견되었다(Fig. 5).

고 찰

부신피질의 흑색선종은 매우 드문 종양으로 1912년 Lucksch⁷⁾가 3예를 발표한 이래 Schmidt⁸⁾, Baker⁹⁾, Luders¹⁰⁾, Macadam²⁾ 등에 의해 흑색선종, 색소성 선종, 또는 색소성 결절로 기술되어 왔다. Robinson 및 Rywlin³⁾ 등은 부검예에서 무작위로 선정한 1000예중 104예에서 색소성 결절을 증명하였다. 그러나 이들 대부분은 비기능성 병변이었다. 1938년 Baker⁹⁾는 쿠싱 증후군과 관련된 색소성 선종 1예를 경험하고 부신수질 기원으로 발표하였지만 그 경우는 종괴가 매우 커서 장경이 34 cm이었고 남성 종괴였으며 색소가 멜라닌으로 밝혀졌기 때문에 사실상 흑색선종으로 받아들일 수 없다고 하였다¹⁾. Baker이후에 Symington⁴⁾은 쿠싱증후군을 동반한 1예를 보고하면서 정상적으로 lipofuscin 색소를 함유하고 있는 부신 피질의 망상층에서 흑색선종이 발생한다하였다. 이와 유사하게 1971년 Macadam²⁾은 조직학적 기원을 망상층의 치밀성 과립세포 또는 망상층과 섬유삭층 사이의 중간층세포에서 기원한다고 보았고 세포질내 과립들을 lysosome 계통으로 보았다. 그후로 Visser¹¹⁾은 흑색선종을 부신피질의 망상층에서 기원한 선종으로 지칭하였고 내분비 장애를 초래할 수 있다 하였다.

1978년 Tseng¹²⁾은 우연히 발견된 비기능성 흑색선종과 기능성 흑색선종은 형태학적으로 유사하지만 비기능성인 경우 대부분 결절의 직경이 1.5 cm 미만인데 반해 기능성인 경우는 좀 더 큰 경향이 있다고 보고하였고 비기능성 선종이 어느 정도의 크기에 달하면 아직은 밝혀지지 않았지만 어떤 세포기전에 의해 기능을 하게되리라고 추정하였다. 쿠싱 증후군을 보인 본

예에서는 둘 다 장경이 3.5 cm 이었다.

흑색 선종에서 발견되는 색소의 본태와 기원세포는 아직도 밝혀지지 않고 있으나 최근에는 특수염색과 전자현미경 검색을 통해서 부신 피질의 망상층 세포 또는 망상층과 섬유삭층 사이의 중간층세포에서 기원한 lipofuscin으로 결론짓고 있다. Lipofuscin은 소화되지 않고 세포내 남아있는 잔여물로서 세포의 연령이 증가함에 따라 위축 과정에서 나타난다. Lipofuscin의 생성은 지방, 인지질이 단백질과 복합하여 중합체를 형성하는 과정중에 지방의 성질을 소실함으로써 기질 용매에 용해되지 않아 세포내에 축적된 것으로 성별, 종족 또는 기타 관련된 질환과 실질적인 관계는 없다¹³⁾. 정상 부신 피질의 망상층은 연령이 증가함에 따라 lipofuscin을 가지게 되기 때문에 Symington⁴⁾은 흑색선종을 연령증가에 따른 반응이 과도하게 표현된 것이라고 제시한 바 있다. 이와는 달리 Robinson 및 Rywlin³⁾ 등은 연령과 흑색선종의 발생빈도 사이에 상관관계는 볼 수 없었다고 보고하였다. 본 예는 각각 22세 여자와 64세 남자였기 때문에 Robinson의 보고와 일치한다고 본다.

그러나 1985년 Darmon¹⁴⁾은 8예의 흑색선종중 2예의 전자 현미경 소견을 통해 색소중에 neuromelanin 성분이 있음을 보고하였고 neuromelanin은 부분적으로 melanin화한 lipofuscin 과립으로서 양은 적지만 부신 피질 내에도 neuromelanin이 있음을 시사해 준다고 하였다. Lipofuscin 과립이 있는 상태에서 neuromelanin은 melanosome과 무관하게 금속 촉매에 의한 catecholamine 유도체의 과산화에 의해 형성된다고 함으로써 melanin 과립 보다는 lipofuscin 과립과 유사함을 강조하였다. 본 예에서는 전자현미경 검색이나 Fontana-melanin 염색에서 색소의 본체를 감별할 수는 없었지만 전자현미경상에서 부신피질내에서 발견되는 지방적을 볼 수 있었고 수질세포에서 볼 수 있는 특이한 과립들을 볼 수 없었기 때문에 흑색선종이 부신피질에서 기원한다는 것을 알 수 있었다. 또 본 예의 전자현미경적 소견이 glucocorticoid를 주로 생산하는 섬유삭층의 세포와 유사하였으므로¹⁵⁾ 형태학적 소견과 기능간의 상호관계가 있다고 보았다.

저자들은 매우 드문 것으로 알려져 있는 쿠싱 증후군을 동반한 전형적인 기능성 흑색선종 2예를 경험하고 1예에서 전자현미경 검사를 통해 흑색선종의 기원

을 증명하였지만 세포생물학적인 측면과 세포역학의 차원에서 연구가 더 필요하다고 생각되며, 흑색선종으로 진단된 경우에 기능성일 수도 있음을 고려하여 내분비적인 조사가 병행되어야 한다고 사료된다.

결 론

본 증례보고는 22세 여자와 64세 남자환자에서 쿠싱 증후군을 동반한 부신피질의 흑색선종 2예중 1예의 전자현미경적 검색과 임상적 소견, 병리조직학적 소견을 종합한 결과 흑색선종의 종양세포가 부신피질의 섬유삭층 세포와 유사하였으므로, 망상층과 섬유삭층 사이에 상충되는 부분이 있음을 감안하여도 형태학적 소견과 기능간에 어느정도 상호관계가 있음을 알 수 있었다.

참 고 문 헌

- 1) Garret R, Ames RP: *Black pigmented adenoma of the adrenal gland. Arch Pathol* 95: 349-353, 1973
- 2) Macadam RF: *Black adenoma of the human adrenal cortex. Cancer* 27: 116-119, 1971
- 3) Robinson WJ, Rywlin Am: *The adrenal black adenoma: Clinical and pathological correlations. Lab Invest* 26: 488, 1972
- 4) Symington T: *Functional pathology of the human adrenal gland. Edinburgh and London, E & S. Livingstone, 1969, p 428*
- 5) Caplan RH, Varata RL: *Functional black adenoma of the adrenal cortex a rare causes of primary aldosteronism. Am J Clin Pathol* 62: 97-103, 1974
- 6) Sienokowski IK, Watkins RM, Arderson V: *Primary tumorous aldosteronism due to a black adrenal adenoma, a light and electromicroscopic study. J Clin Pathol* 37: 143-149, 1984
- 7) Lucksch F (1912): *Über pigmentierte adenome der nebennieren. Beitr Pathol* 54: 324-337, 1912, cited from ref. 1.
- 8) Schmidt MB: *Über pigmenttumoren der nebennieren und ihre beziehung zur amyloid degeneraþon. Virchows Arch* 254: 606-612, 1925
- 9) Baker MR: *A pigmented adenoma of the adrenal. Arch Pathol* 26: 845-852, 1938
- 10) Luders CJ: *Zur Frage der pigmentierten Nebennierenrinden adenoma. Virchows Arch Patho Anat* 324: 123-135, 1953
- 11) Visser JW, Boeijinga JK, Meer CVD: *A functioning black adenoma of the adrenal cortex: a clinicopathological entity. J Clin Pathol* 27: 955-959, 1974
- 12) Tseng CH: *Cushing's syndrome and functional adrenal black adenoma. South Med J* 71: 1166-1168, 1978
- 13) Toubald RD: *Studies on the chemical nature of lipofuscin(age pigment) isolated from normal human brain. Lipids* 10: 383-389, 1975
- 14) Darmon TA, Schelper RL, Sorensen L: *Cytochemical demonstration of neuromelanin in black pigmented adrenal nodules. Am J Clin Pathol* 87: 334-341, 1987
- 15) Bahu RM, Battifora H, Shambaugh III G: *Functional black adenoma of the adrenal gland. Arch Pathol* 98: 139-142, 1974