

신경내분비분화를 보인 소아 부신피질종양

- 1예 보고 -

서울대학교 의과대학 병리학교실 및 서울대학교 어린이병원 병리과

송상용 · 이승숙 · 명나혜 · 지제근

Neuroendocrine Differentiation in Adrenal Cortical Tumor of Childhood - A case report -

Sang Yong Song, M.D., Seung Sook Lee, M.D., Na Hye Myung, M.D. and Je G. Chi, M.D.

Department of Pathology, Seoul National University Children's Hospital,
Seoul National University College of Medicine

Although neuroendocrine differentiation is a characteristic feature of tumors of the adrenal medulla, cortical tumors may also rarely be differentiated into medullary element. Recently we experienced such a case of adrenal cortical tumor having features of both cortical and medullary tumor. The patient was an 11-year-old girl who was incidentally found to have a left adrenal mass. Laboratory results showed elevated serum cortisol, aldosterone, renin, and epinephrine with high excretion of urinary metanephrine. Urine vanillyl mandelic acid and 17-ketosteroid remained within normal limits. Histologic features of a 6 cm round yellowish tumor were ambiguous to decide the origin of this neoplasm. Cortical element predominated in the tumor with minor areas of pheochromocytomatous feature. Immunohistochemically, the tumor cells were positive for vimentin, neuron specific enolase, and epithelial membrane antigen. Ultrastructural examination revealed scattered membrane bound dense core granules in the tumor cells of medullary differentiation, measuring 150~500 nm in average diameter. Cortical tumor element showed corresponding ultrastructural features. These results indicate that this is a case of adrenal cortical tumor with features of neuroendocrine differentiation. (**Korean J Pathol 1993; 27: 175~180**)

Key Words: Adrenal cortical tumor, Neuroendocrine differentiation, Childhood

서 론

부신에서 생기는 종양은 크게 피질기원과 수질기원으로 분류할 수 있고, 이는 피질이 중배엽성 상피세포인 중피세포에서, 그리고 수질은 신경능에서 생긴다는 발생학적 사실에 기초한 것이다¹⁾. 이런 이유로 대부분의 경우에서 피질종양과 수질종양은 현미경적으로 쉽

게 구분이 되고 면역조직화학검사나 전자현미경검사로도 여러가지 분명한 차이를 보인다. 그러나, 조직학적으로 전형적인 피질암종에서 면역조직화학적으로, 그리고 전자현미경적으로 신경내분비분화를 증명한 예들이 최근에 보고되어서 이들의 감별진단에 새로운 문제점이 제기되고 있다²⁾. 그러나, 아직까지 이러한 신경내분비분화가 정말로 수질분화인지 혹은 예후에 영향을 주는지 등의 생물학적 의미는 알려지 바가 없다.

한편, 부신피질종양, 특히 암종은 소아 연령군에서는 매우 드물어서 전체 악성 종양의 0.2%, 악성 부신피질종양의 6%를 차지하는 것으로 알려져 있다³⁾. 이렇게 드문 종양이기 때문에 소아의 예만 따로 모아서 조직소견과

접 수: 1992년 10월 7일, 게재승인: 1993년 1월 9일
주 소: 서울시 종로구 연건동 28번지, 우편번호 110-744
서울대학교 의과대학 병리학교실, 지제근

예후와의 관계를 조사한 보고는 흔치 않고 성인의 경우와 마찬가지로 악성 기준을 적용시키는 것이 대부분이다. 그러나 일부 보고에서 소아의 경우 이런 조직학적 기준이 맞지 않고 종양의 무게가 유일하게 중요한 예후인자라고 주장하고 있으나⁴⁾ 아직까지 정설이 없다. 저자들은 최근에 소아에서 조직학적으로 악성 종양의 특징을 보이면서 면역조직화학검사와 전자현미경 검색으로 신경내분비분화를 증명한 1예를 경험하였기에 문헌고찰과 함께 이를 보고한다.

증 례

11세 여아가 내원 2개월전부터 시작된 간헐적 발열과 체중감소 때문에 서울대학교 어린이병원 소아과를 방문하였다. 이전까지 건강하던 환아는 1992년 2월 상기 증상이 발생하여 감기로 생각하고 대증적 치료를 받았으나 호전되지 않았고, 1달동안 3 kg의 체중감소가 있었다. 입원시 진찰결과 신장과 체중은 정상범위 내에 있었고, 발모상태나 외부생식기도 과다발육이 없이 정상이었다. 간이 2횡지 만져졌으나 복부 초음파검사 및 전산화단층촬영에서 간내의 병변은 없었고, 좌측 부신에 얇은 피막으로 둘러싸인 저밀도의 이질성 음영을 보이는 종괴가 있었다(Fig. 1A). 주변조직으로의 침윤이나 림프절 종대 및 다른 장기로의 전이는 보이지 않았다. 부신종양의 감별진단을 위해 실시한 내분비 검사소견은 다음과 같다(괄호안은 정상치). 혈청 검사에서 코르티솔 65.3 $\mu\text{g}/\text{dl}$ (5~25), 알도스테론 667.1 pg/ml (40~120), 레닌 16.24 $\text{ng}/\text{ml}/\text{hr}$ (0.2~2.8), 부신피질자극 호르몬 6.34 pg/ml (15~150), 에피네프린 588 pg/ml (<88), 노르에피네프린 238 pg/ml (104~548)이었다. 24시간 소변검사서 vanillyl mandelic acid 5.2 mg (2.0~10.0), 메타네프린 0.9 mg (0.05~0.2), 17-케토스테로이드 11.9 mg (5.0~14.0)이었다.

병리학적 소견: 수술로 적출된 종괴의 크기는 6×5.5×3.5 cm이었고 무게는 70 gm이었다. 얇은 피막으로 둘러싸인 난형의 연성종괴로 육안적인 피막의 파괴는 없었고, 외부에 위축된 부신이 붙어 있었다. 종괴의 단면은 점액양의 연한 노란색으로 매끈하며 광택이 있었으며 부분적으로 출혈, 삼유화 및 괴사가 있었다(Fig. 2). 종양에 붙어 있는 부신의 무게는 1.5 gm이었다. 현미경적으로 종양세포들은 그 모양이 비교적 일정하였으나 배열상은 부위에 따라 변화가 심하였다. 세포밀도가 높은 곳에서는 판, 띠, 혹은 유두양 배열을 볼 수 있었고, 세포밀도가 낮은 곳에서는 풍부한 점액양 기질내에서 종양세포가 날개로 흩어져 있었다(Fig. 3). 개개의 세포들은 비교적 경계가 분명하고 균질성인 호산성 세포질을 갖고 있었다. 핵막은 뚜렷했지만 불규칙하였고 다양한 크기였으며, 과염성이었지만 수포성이었다. 핵소체는 대개 불분명하고 염색질은 조립

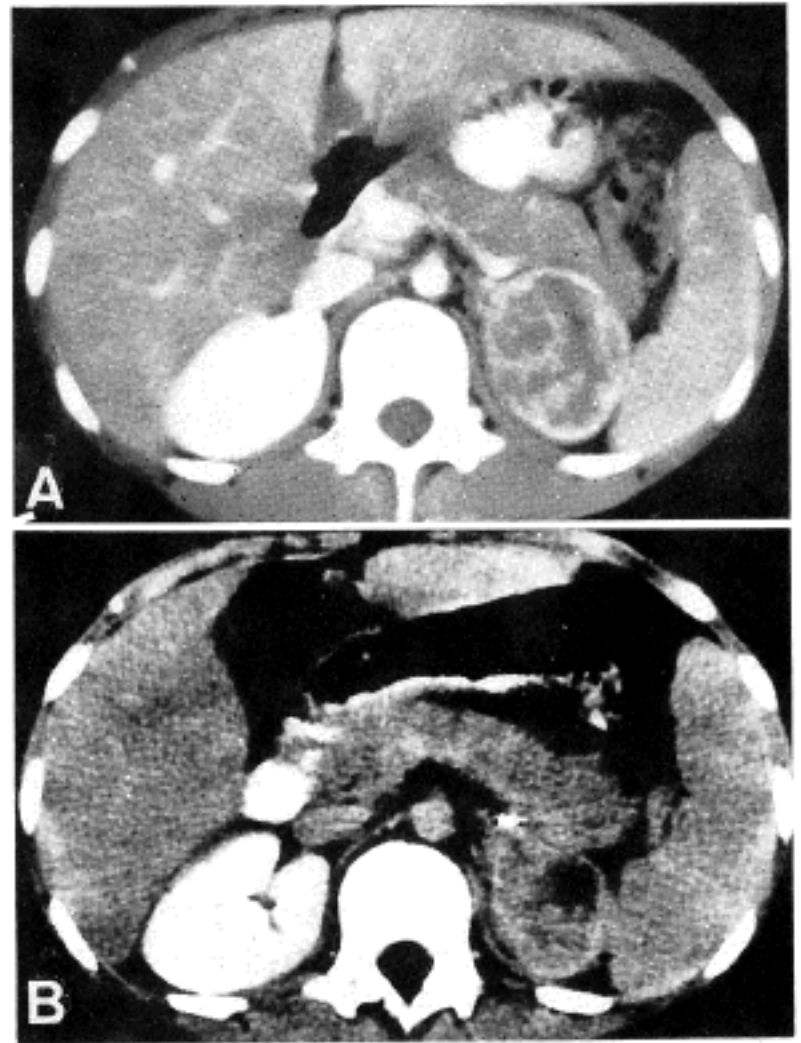


Fig. 1. A. Initial abdominal computerized tomography shows a relatively well circumscribed adrenal mass with heterogeneous low density (arrow). B. Recurrent mass 6 months after is shown in the same location with similar size and shape but more ill defined margin (arrow) suggestive of adhesion or invasion to adjacent structure.

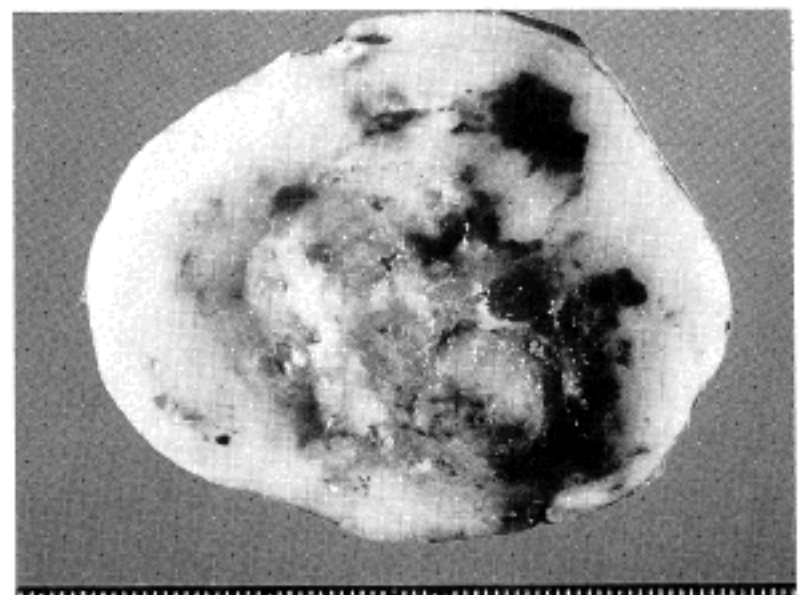


Fig. 2. Gross photograph of the resected mass showing solid and variegated cut surface composed of myxoid, hemorrhagic, necrotic, and fibrotic areas.

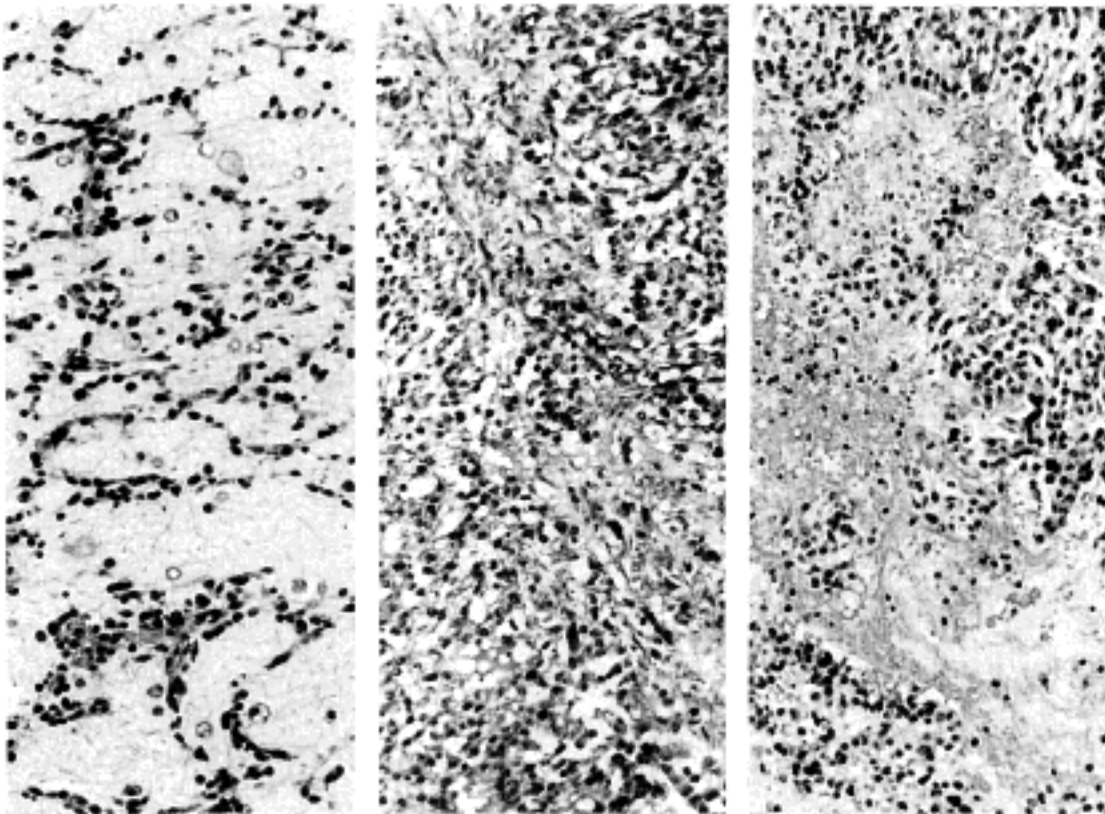


Fig. 3. Photomicrograph of the tumor consisted of myxoid and hypocellular area(left), compact and hypercellular area (middle), and hemorrhagic and necrotic area(right).

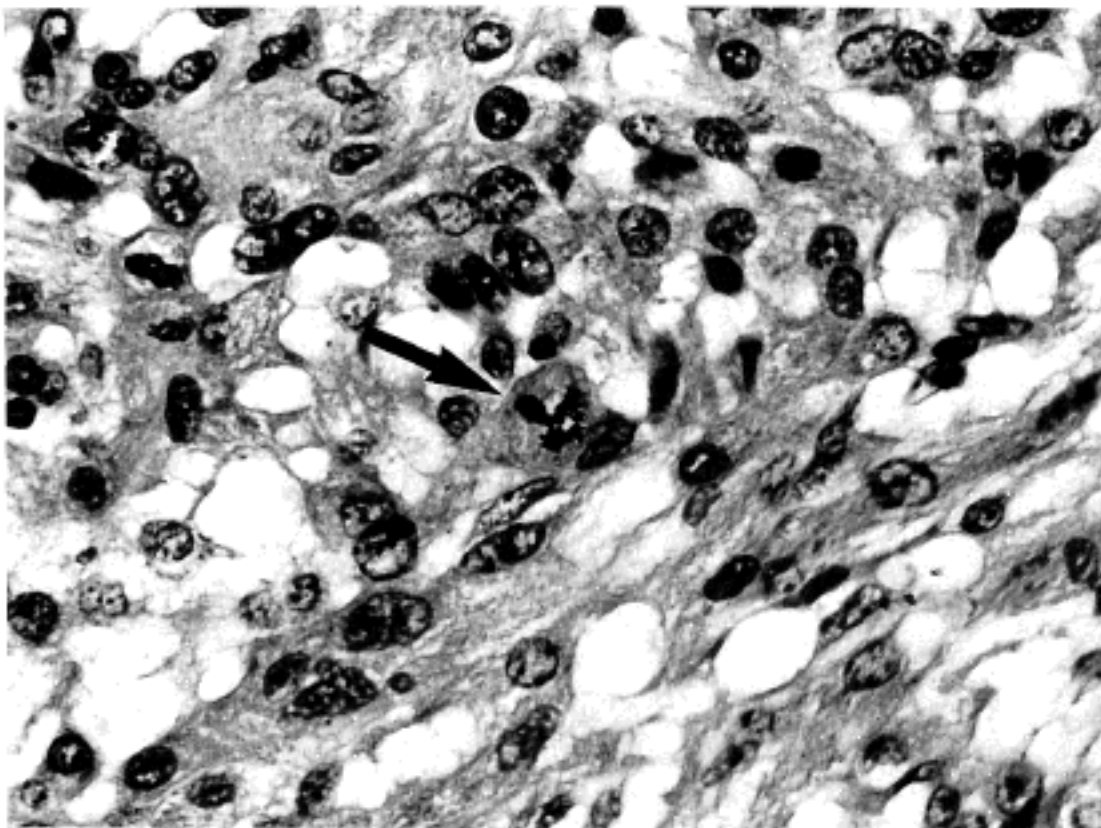


Fig. 4. Individual tumor cells show abundant, granular and eosinophilic cytoplasm and vesicular nuclei with distinct nuclear membrane. Mitotic figures are frequently seen in the hypercellular area. Some of them are atypical(arrow).

자 형태였으며 유사분열상이 50개의 고배율 시야에서 평균 29개가 관찰되었다. 그중에는 비정형 유사분열도 자주 보였다(Fig. 4). 일부에서 투명한 세포질을 갖는 세포들이 반상배열을 하고 있었지만, 그 비율은 전체 면적의 10%미만이었다. 종양의 변연부에는 두꺼운 섬유성 띠가 산재해 있었고, 출혈 및 괴사가 곳곳에서 보였다. 세포구(Zellballen)형태 및 피막이나 혈관으로의 종양세포 침윤은 없었다. 면역조직화학검사는 파라핀 포매 조직을 대상으로 avidin biotin complex

방법을 이용하였다. 시행한 검사항목은 chromogranin(Biogenex), neuron specific enolase(Biogenex), epithelial membrane antigen(Biogenex), CAM 5.2(Becton-Dickinson), vimentin(Biogenex), S-100 단백질(Biogenex), somatostatin(DAKO)이었으며, 이중 본종양세포의 대부분이 neuron specific enolase, epithelial membrane antigen, 그리고 vimentin에 양성반응을 보였다(Fig. 5, Table 1). 전자현미경검사에서 진한 중심핵과 윤곽을

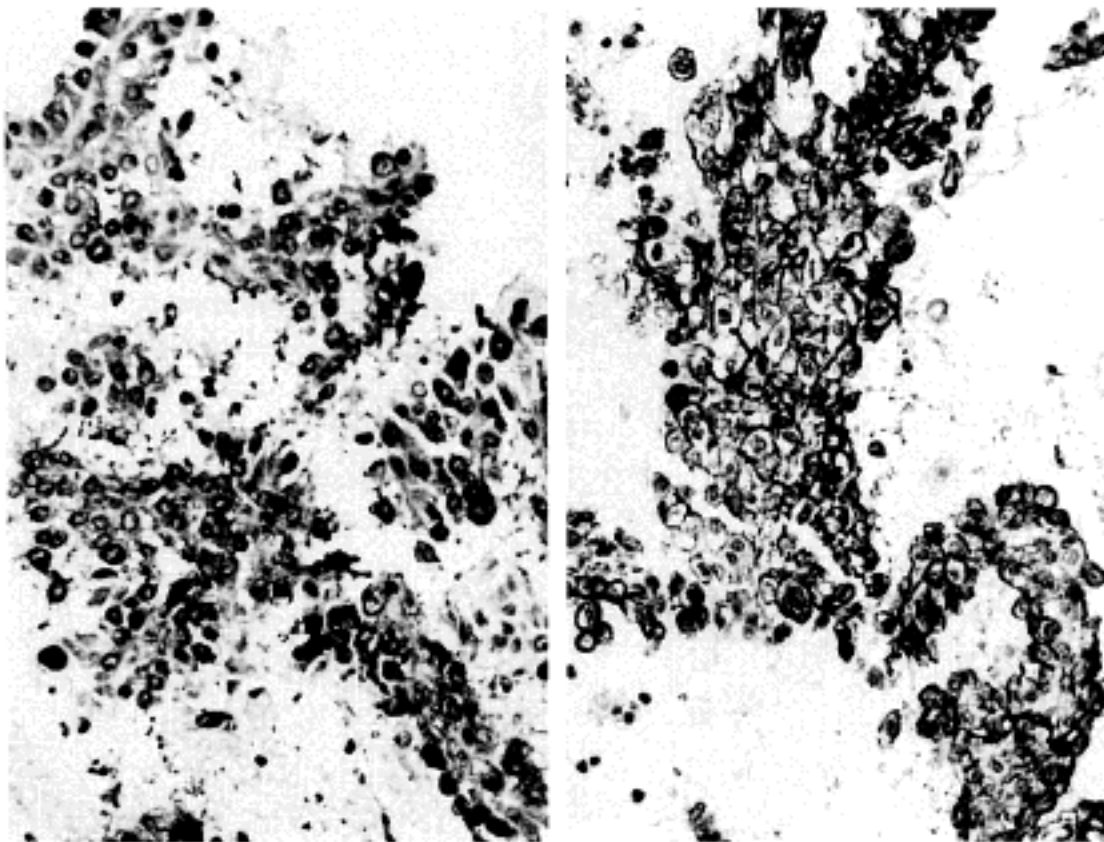


Fig. 5. Immunostains of the tumor cells for neuron-specific enolase(left) and epithelial membrane antigen(right) demonstrate strong reactivity in the cytoplasm and cytoplasmic membrane(Avidin-biotin complex).

Table 1. Comparison of immunohistochemical results of this case and others

Marker	This case	Cortex			Medulla
		Normal	Adenoma	Carcinoma	
Vimentin	+	-	+	+	?
CAM 5.2	-	+	+	-	-
EMA	+	-	-	-	-
Chromogranin	-	-	-	-	+
NSE	+	-	-	+	+
Synaptophysin	not done	-	-	+	+
Somatostatin	-	-	-	+	+
S-100 protein	-	+	+	+	+

EMA: Epithelial membrane antigen
NSE: Neuron specific enolase

사이에 둔 막으로 둘러싸인 과립들이 종양세포내에 산재하였고 그 크기는 150~500 nm로 신경내분비과립에 해당하였다(Fig. 6). 그외에도 여러가지 세포소기관이 세포질내에 있었고 일부에서 평행으로 배열된 조면소포체가 보이기도 하였다. 대부분의 세포들이 잘 형성된 기저판과 연결복합체를 갖고 있었고, 일부세포는 지방과립을 포함하고 있었으며 종양세포의 기질내에서 교원질이 많이 보였다.

종괴는 5개월 후 같은 부위에 처음과 비슷한 크기와 모양으로 재발하였다(Fig. 1B).

고 찰

본 증례에서의 부신종양의 병리학적 소견에는 크게

두가지 특징이 있다. 첫째는 피질종양임에도 불구하고 현미경상 피질종양의 일반적 특징이 없었다는 점이고, 둘째는 이 종양이 현미경적으로 악성종양의 여러 조건을 만족함에도 불구하고 종양의 크기나 환자의 연령을 고려할 때 그 악성도를 판정하기 어렵다는 점이다. 부신피질종양에서 신경내분비분화가 거론된 것은 비교적 최근의 일로서 Miettinen²⁾이 조직학적으로 전형적인 피질암종에서 chromogranin에는 음성이지만 neuron specific enolase와 synaptophysin에 양성이고 전자현미경으로 신경내분비과립을 가진 몇 예를 보고한 것이 그 시초이다²⁾. Miettinen의 보고 이전에도 신경내분비과립을 보였던 부신피질암종에 대한 보고가 있었지만, 면역조직화학검사로 뒷받침할 수 없었기 때문에 결론을 내리지 못했다. 본 증례가 비록 조직학적

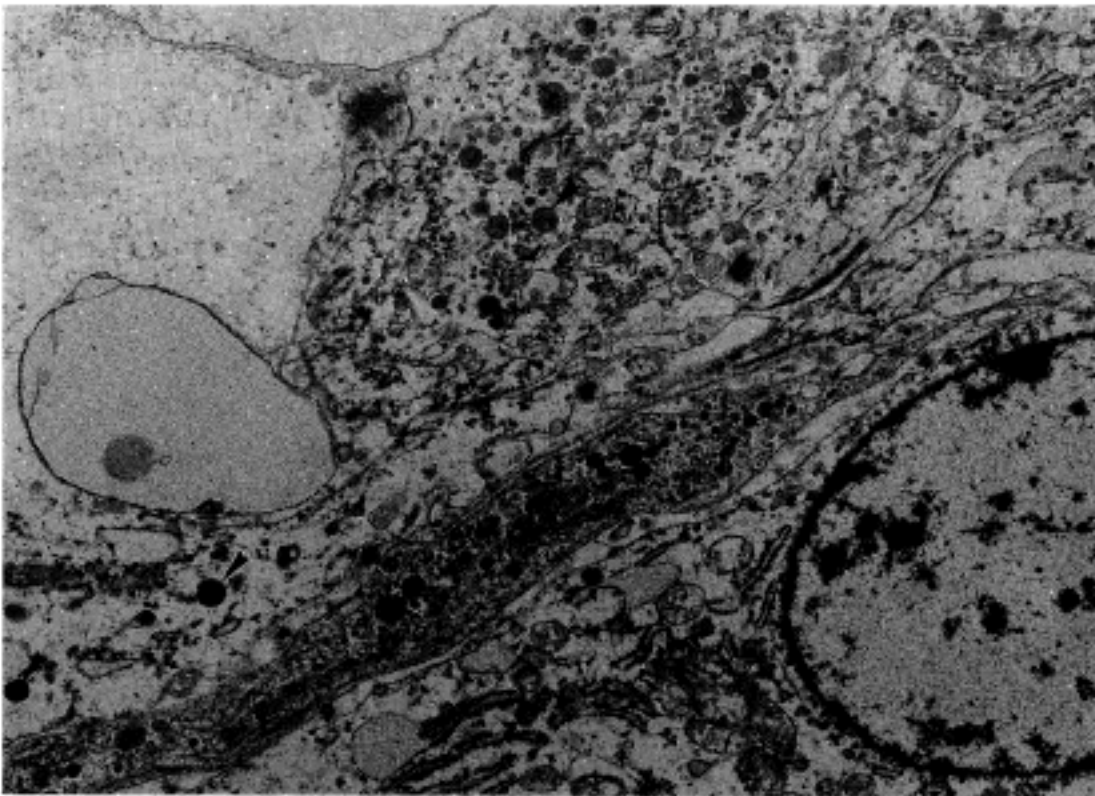


Fig. 6. Ultrastructural examination reveals many dense core granules (arrow heads) measuring 150 to 500 nm. There are many intracytoplasmic organelles with parallel arrangement of rough endoplasmic reticulum. Most cells have relatively well developed basement membranes and junctional complexes. (Uranyl acetate-lead citrate, $\times 11,500$).

으로 전형적이지 않았지만 기본적으로 수질종양이 아니고 피질종양이라고 진단할 수 있는 근거로는 첫째, 환자의 혈청 코르티솔과 알도스테론이 증가하였고 소변 vanillyl mandelic acid는 정상이라는 점, 둘째, 현미경상 수질종양의 특징인 세포구 형태가 없다는 점, 셋째, 면역조직화학검사에서 vimentin에 양성이고 chromogranin에 음성이라는 점, 그리고 넷째, 전자현미경에서 세포소기관이 많고, 조면소포체의 평행 배열이 보이며, 기저판과 연결복합체가 발달되어 있으면서 수질종양의 특징적 소견인 전형적인 노르에피네프린 과립이 없다는 점 등이다. 그럼에도 불구하고 본 증례에서 에피네프린과 소변 메타네프린이 증가하였고, 면역조직화학검사에서 neuron specific enolase가 양성이며, 그리고 전자현미경검색에서 분명한 신경내분비과립이 있다는 점 등은 이 종양이 신경내분비분화를 하고 있다는 증거가 될 수 있다. 한편 일반적으로 부신에서의 신경내분비분화는 수질종양의 특징임에도 불구하고 본 증례와 같이 피질세포와 수질세포의 특징을 동시에 가지는 것에 대한 가설로는 첫째, 다잠성 간세포(stem cell)의 존재, 둘째, 수질세포의 종양내 포착²⁾, 셋째, 피질세포의 수질세포로의 종양성 전환 등을 생각할 수 있다. 첫번째 가능성의 경우 사람에서는 증명된 바 없으나 쥐에서는 부신 피질과 수질 하이브리드 세포의 존재가 알려져 있고, 사람의 부신피질선종에서도 피수질세포를 발견한 예가 있기 때문에⁵⁾ 다잠성 간세포가 있을 가능성이 있기는 하지만 발생학적으로 이에 대한 설명이 곤란하다. 두번째의 수질세포가 우연히 종양내 포착되었을 가능성은, 광학현미경과 전자현미경적으로 종양세포가 피질과 수질세포를 모두 닮았고 면역조직화학적으로 많은 부분에서 공통적으로 양성을 보였기 때문에, 매우 희박하다. 세번

째 가설의 경우 종양이 악성화 할수록 기능 및 형태의 변화가 심해진다는 사실을 고려할 때 그 가능성이 가장 높다. 이러한 근거로는 부신피질선종에서 cytokeratin이 양성이고, vimentin은 음성인 반면, 암종에서는 cytokeratin이 음성이고, vimentin이 양성 있었던 예를 들 수 있다⁶⁾. 이러한 면역조직화학결과의 변화는 피질세포내의 중간세사(intermediate filament)가 악성변환에 영향을 받은 것으로 설명되고 있다. 본 증례의 면역조직화학결과중 epithelial membrane antigen에 반복적으로 양성을 보인 점은 기존의 보고와는 다른 결과이다^{6,7)}. 그러나, 부신피질종양이 상피세포성 특징을 보이는 것은 놀라운 일이 아니라고 생각했다.

부신피질종양의 악성도 평가는 비교적 여러 연구자들이 각기 다른 방법을 이용하여 보고를 했지만 소아의 부신피질암종에 대해서는 확실한 근거를 제시해 주는 지견이 없다. 본 증례는, Weiss의 기준에 의하면 6점(핵등급 III or IV, 유사분열 $> 5/50$ 고배율시야, 비정형 유사분열, 투명세포 $< 25\%$, 미만성 구조 $> 1/3$, 괴사)이고⁸⁾, Slooten 등의 기준에 의하면 25.1(퇴행성 변화 5.7, 구조변화 1.6, 핵의 비정형성 2.1, 핵의 과염성 2.6, 비정상 핵소체 4.1 유사분열 9)로서 모두 예후가 나쁜 집단에 속하게 되지만, 본 증례가 소아연령에서 발생하였고 무게가 70 gm이기 때문에 Cagle 등의 기준에 의하면 양성종양으로 평가된다⁹⁾. 이렇듯 소아의 부신피질종양은 성인의 그것과는 따로 분리하여 다루는 경향이 있다. 대개 기능성이고¹⁰⁾ 특히 남성화 징후와 혼합 징후를 많이 보이고 그 외에 쿠싱 징후도 보인다¹¹⁾. 본 증례는 코르티솔과 알도스테론의 기능이 복합적으로 항진되었고 이러한 혼합형의 호르몬 증가는 소아의 부신피질종양에서 자주 관찰되는 소견이다.

그럼에도 불구하고 전자현미경검사에서는 이와 관련된 과립을 찾을 수 없어 그 설명이 곤란한 특이한 경우였다. 소아의 부신피질종양이 초기 보고예들 보다는 예후가 좋다는 것이 현재의 추세이고^{4,12)} 이러한 것은 초기 보고예들이 충분한 코르티솔 치료를 받지 못했기 때문에 수술과 연관된 치사율이 높았던 것으로 해석되고 있다⁴⁾. 신경내분비분화와 예후와의 관계는 아직까지 축적된 예가 너무 적어 조사가 이루어지고 있지 않지만 다른 종양에서처럼 더 나쁜 예후를 예상할 수 있다. 본 증례의 경우 비록 크기가 작은 소아의 종양이었지만 조직학적 소견이 악성 기준에 맞았기 때문에 세밀한 추적조사가 필요하였고, 결국 5개월만에 재발한 점은 조직학적 소견의 중요성을 시사해 주는 결과라고 해석할 수 있다.

저자들은 소아에서 발생한 부신피질종양 1예를 보고 하며 비정상적인 신경내분비분화와 예후인자에 대한 고찰을 하였다. 아직까지 이러한 종류의 병변에 대한 보고가 매우 드물고 그 치료방침 및 예후인자에 대한 정설이 없는 만큼, 본 증례의 임상-병리학적 경험이 향후 이런 종류의 질환에 대한 치료 및 예후판단에 도움이 될 것으로 사료된다.

참 고 문 헌

- 1) Moore KL. *The developing human. Clinically oriented embryology.* 4th. ed. Philadelphia, W.B. Saunders company, 1988: 259-60.
- 2) Miettinen M. *Neuroendocrine differentiation in adrenocortical carcinoma. New immunohistochemical findings supported by electron microscopy.* *Lab Invest* 1992; 66: 169-74.
- 3) Chudler RM, Kay R. *Adrenocortical carcinoma in children.* *Urol Clin North Am* 1989; 16: 469-79.
- 4) Cagle PT, Hough AJ, Pyscher J, Page DL, Johnson EH, Kirkland RT, Holcombe JH, Hawkins EP. *Comparison of adrenal cortical tumors in children and adults.* *Cancer* 1986; 57: 2235-7.
- 5) Kovacs K, Horvath E. *Ultrastructural features of corticomedullary cells in human adrenal cortical adenoma and in rat adrenal cortex.* *Anat Anz* 1973; 134: 387.
- 6) Cote RJ, Cordon-Cardo C, Reuter VE, Rosen PP. *Immunopathology of adrenal and renal cortical tumors. Coordinated change in antigen expression associated with neoplastic conversion in the adrenal cortex.* *Am J Pathol* 1990; 136: 1077-84.
- 7) Wick MR, Cherwitz DI, McGlennen RC, Dehner LP. *Adrenocortical carcinoma. An immunohistochemical comparison with renal cell carcinoma.* *Am J Pathol* 1986; 122: 343-52.
- 8) Weiss LM. *Comparative histologic study of 43 metastasizing and nonmetastasizing adrenocortical tumors.* *Am J Pathol* 1984; 8: 163-9.
- 9) Slooten HV, Schaberg A, Smeenk D, Moolenaar AJ. *Morphologic characteristics of benign and malignant adrenocortical tumors.* *Cancer* 1985; 55: 766-73.
- 10) Nader S, Hickey RC, Sellin RV, Samaan NA. *Adrenal cortical carcinoma.* *Cancer* 1983; 52: 707-11.
- 11) Halyes B, Hahn HB, Sprague RG, Bahn RC, Priestley JT. *Hormone secreting tumors of the adrenal cortex in children.* *Pediatrics* 1966; 37: 19-25.
- 12) Morales L, Rovira J, Rottermann M, Julia V. *Adrenocortical tumors in childhood: A report of four cases.* *J Pediatr Surg* 1989; 24: 276-81.