

혼합 신경절세포종-뇌하수체선종

- 1예 보고 -

영남대학교 의과대학 병리학교실 및 ¹신경외과학교실

김동석 · 서대홍 · 김미진 · 김오룡¹

Mixed Gangliocytoma-Pituitary Adenoma

- A case report -

Dong Sug Kim, Dae Hong Suh, Mi Jin Kim, and O Lyong Kim¹

Departments of Pathology and ¹Neurosurgery, Yeungnam University College of Medicine, Taegu 705-717, Korea

The mixed gangliocytoma-pituitary adenoma is a very rare intracranial neoplasm, and it is frequently associated with endocrine symptoms; acromegaly, Cushing's disease, galactorrhea and amenorrhea. Morphologically it shows a mixture of gangliocytoma and pituitary adenoma in various proportions. In the area of gangliocytoma, there is no neoplastic glial component. The portion of pituitary adenoma consists mainly of chromophobe cells. There are three hypotheses in its histogenesis. We report a case of a 41 year-old lady presented with acromegaly and amenorrhea existing for 3 years. On magnetic resonance image, there is a dumbbell-shaped mass in the sellar region. Histologically it showed typical features of mixed gangliocytoma-pituitary adenoma. This case is presented in the view of its rarity and interesting possible histogeneses. (**Korean J Pathol 1998; 32: 138~141**)

Key Words: Gangliocytoma, Pituitary adenoma, Brain, Neoplasm

신경절세포종은 전체 뇌종양의 0.1~0.5%를 차지하는 매우 드문 종양으로서 측두부, 경흉부 척수에서 가장 흔히 발생하며 그외에 소뇌, 시상하부, 송과체 및 터어키안 등에서 발생한다.¹ 이중 터어키안에서 발생하는 경우는 뇌하수체 선종과 혼합되어 존재하는 경우가 많다. 현재 문헌상 보고된 터어키안 신경절세포 함유 종양 (ganglion cell-containing tumor)은 모두 42예이며 이중 32예가 혼합 신경절세포종-뇌하수체선종 (mixed gangliocytoma-pituitary adenoma)이었고 나머지 10예는 신경절세포종으로만 존재하였다.² 역사적으로는 1926년 Kiyono에 의해 터어키안 혼합 신경절세포종-뇌하수체선종이 처음 소개되었으며 그 이후 다수의 문헌³⁻¹⁰에서 보고되었

으나, 국내에는 문헌상 보고된 예가 없다. 한편, 시상하부에서 신경절세포종이 생기고 뇌하수체선종이 따로 발생한 증례들도 소수에서 보고되어 있으나 이들이 혼합된 종양은 아니었다. 혼합 신경절세포종-뇌하수체선종의 발생기원은 3가지의 가설로 요약되고 있으나 아직 정립된 가설은 없다. 저자들은 터어키안 혼합 신경절세포종-뇌하수체선종 1예를 경험하였고 그 예가 희귀하며, 발생기원에 대한 가설이 흥미로워 이에 보고하고자 한다.

증례: 41세 여자 환자가 10년 동안에 걸친 두통과 3년전부터 발생한 말단비대증과 무월경증을 주소로 내원하였다. 시각장애 등 기타 신경학적 증상은 없었다. 내분비 검사상 성장호르몬이 14.02 ng (정상치: <7.00 ng/mL), 그리고 프로락틴이 36.38 ng/mL (정상치: 2.00~23.50 ng/mL)으로 증가되어 있었고 기타 뇌하수체 호르몬은 정상범위 내에 있었다. 뇌자기공명영상에서 경계가 잘 지워지는 연부조직 강도의 종괴가 뇌하수체와 터어키안

접 수: 1997년 9월 9일, 게재승인: 1997년 12월 20일
주 소: 대구시 남구 대명동 317-1, 우편번호 705-717
영남대학교 의과대학 병리학교실, 김동석
ISSN : 0379-1149

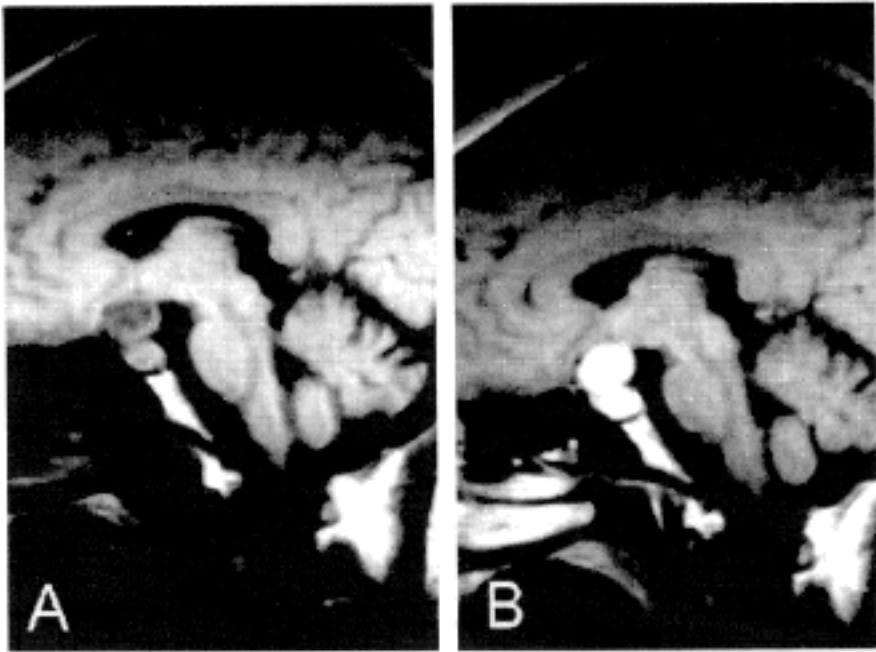


Fig. 1. On MRI, there is a dumbbell-shaped mass with low signal intensity in the sellar area (A). It is homogeneously enhanced and compresses the optic chiasm and the third ventricle floor (B).

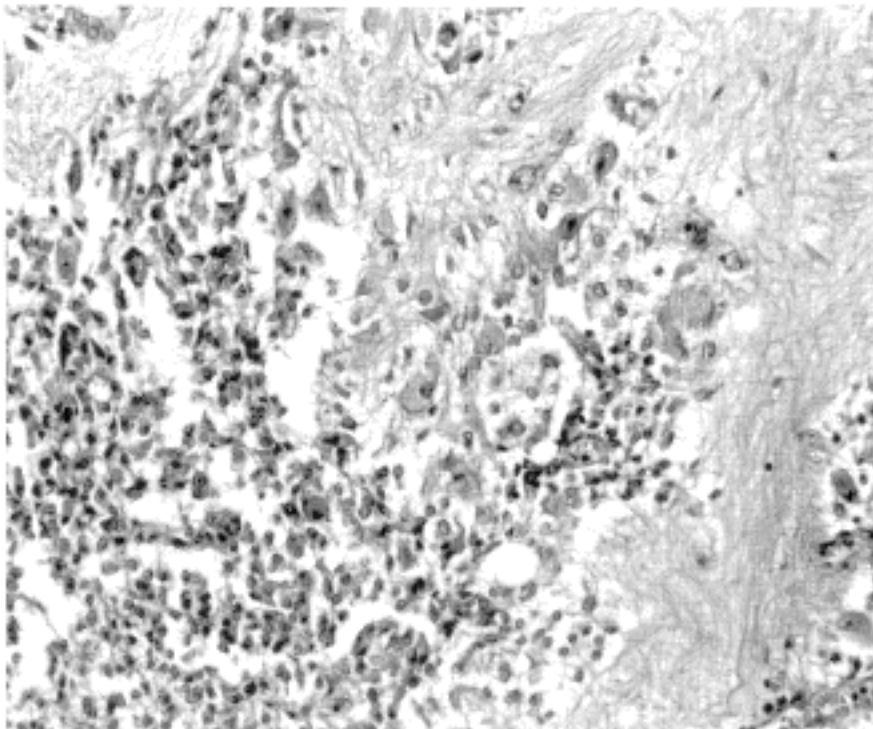


Fig. 2. In junctional areas between gangliocytoma and pituitary adenoma, abnormal ganglion cells are intimately admixed with pituitary adenoma cells.

상부에 걸쳐 있으며 좌측 해면정맥동으로의 침습이 의심되었다 (Fig. 1). 접형골동을 경유하여 종괴를 제거하였다. 수술후 시행한 두차례의 뇌하수체 호르몬 검사에서 성장호르몬 2.66 및 1.60 ng/mL 그리고 프로락틴 13.19 및 7.74 ng/mL 으로 정상화되었으며 뇌전산화단층촬영에서 종괴가 완전히 제거되었음을 확인하였다. 광학현미경 소견상 종양은 신경절세포종의 소견과 뇌하수체 선종의 소견을 동시에 보이고 있었으며, 대체로 따로 구분이 되어 있었으나 부분적으로는 서로 조금씩 혼합되어 있었다 (Fig. 2). 신경절세포들은 미만성으로 흩어져 있거나 작은 군집을 형성하기도 하였으며 신경절세포의 수가 적고 주로 신경망으로 구성되어 있는 부분도 있었다. 신경절세포들의 크기는 다양하였고 2~3

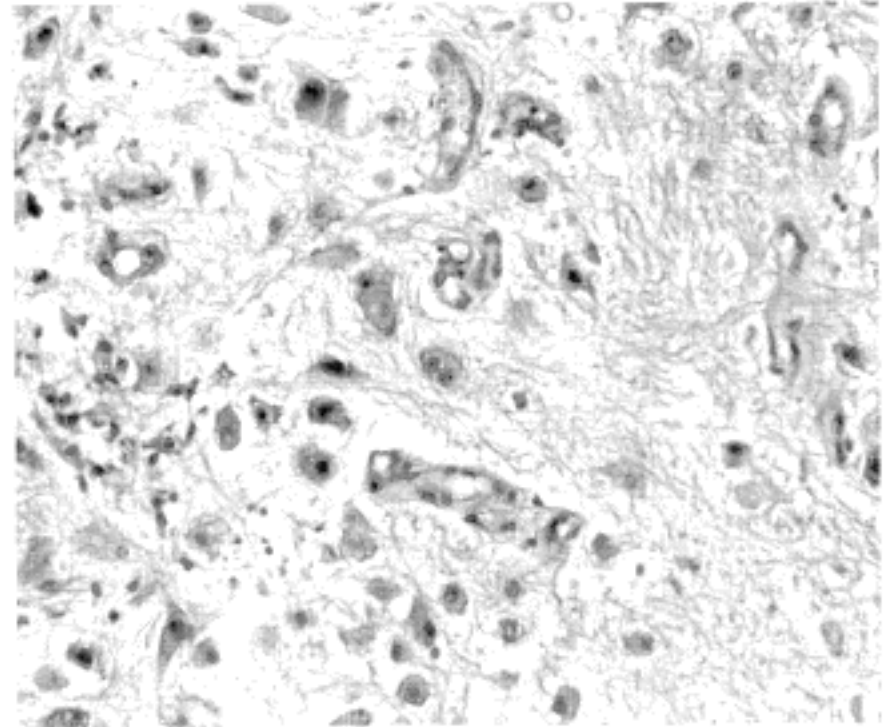


Fig. 3. This figure represents the portion of gangliocytoma. Abnormal ganglion cells are scattered in the background of abundant neuropil.

Table 1. Various terms used for the mixed gangliocytic and adenohypophyseal cell tumors in the literatures

Hypothalamic gangliocytoma with pituitary adenoma ^{2,5}
Hypothalamic neuronal hamartoma associated with pituitary adenoma ³
Neural adenohypophyseal choristoma ⁴
Mixed gangliocytoma-adenoma ^{6,10}
Mixed pituitary adenoma-gangliocytoma ⁷
Gangliocytoma associated with pituitary adenoma ⁸
Pituitary adenoma with neuronal choristoma ⁹

개의 핵을 가지는 세포들도 관찰되었다. 핵인은 뚜렷하였고 분명한 니슬소체를 가지고 있었다 (Fig. 3). 이런 신경절세포종 부위에는 혈관주위 림프구 침윤도 관찰할 수 있었다. 뇌하수체 선종세포들은 원형 또는 타원형의 핵과 과립성의 세포질을 가지고 있었고 섬유혈관성 중격이 소실되어 있는 혐색소성 선종(chromophobe adenoma)의 소견을 보이고 있었다. 면역조직화학적 검사상 신경절세포들은 synaptophysin (DAKO A010, 1:300)에 양성 반응을 보였고 선종세포들은 cytokeratin (DAKO EPOS, 1:3)에 양성 반응을 보였지만 GFAP (DAKO M757, 1:300)와 S-100단백 (DAKO Z311, 1:300) 염색상 음성으로서 어디에서도 교세포성분은 증명되지 않았다.

고 찰: 혼합 신경절세포종-뇌하수체선종의 남녀비는 1:2.7로 여성에서 호발하며 평균연령은 42세이고, 터키안 신경절세포종만 있는 경우보다 호르몬 증상을 더 자주 동반한다. 가장 흔한 호르몬 증상은 말단비대증으로^{2,5,9,10} 본 증례를 포함하면 약 61% (20/33)에서 보이고,

그 밖에도 쿠싱병, 유루증 및 무월경 등^{2,7,8}의 증상이 있을 수 있다. 형태학적으로는 신경절세포종 부분과 뇌하수체 선종 부분이 고루 섞여 나타나며 구성비율은 다양하다. 신경절세포종 부분에서도 다양한 소견을 보이는데, 주로 신경절세포들로 구성되고 신경망 성분이 적은 경우도 있고 반대로 신경절세포의 수는 적으며 많은 양의 신경망으로 구성되기도 한다. 그러나 어느 증례에서도 교세포 성분은 관찰되지 않아서 신경절교종의 가능성은 없다. 뇌하수체 선종 부분은 거의 항상 혈액소성 세포들로 구성되어 있으며 날개로 흩어져 있기도 하고 몇 개씩 모인 덩어리를 형성하기도 하며 환상구조로 자라기도 한다. 면역조직화학적 검사를 시행한 24예중 23예에서 성장호르몬에 대한 염색이 시행되었으며 이중 18 (78.3%) 예에서 양성이었다고 이중 10예는 프로락틴 양성이었다. 주로 성장호르몬-프로락틴 (mixed GH-PRL) 혼합종양이었다.² 한편 터키안에서 발생하는 신경절세포종의 기원에 대해서 3가지의 가설이 제시되고 있다. 첫째, 터키안에 이소성으로 존재하던 시상하부형 신경세포 (hypothalamus-like neuron)에서 신경절세포종이 발생하며 이 신경절세포종에서 분비된 방출호르몬 (releasing hormone)에 의해서 뇌하수체가 자극되고 이어서 선종이 발생한다는 것이다.^{5,10} Asa등⁵은 성장호르몬 뇌하수체 선종이 동반된 신경절세포종에서 신경절세포가 분비한 성장호르몬 방출인자에 의해 선종이 발생하였다고 주장하였으며 Saeger등¹⁰은 신경절세포는 전자현미경 검사상 많은 수의 연접소포와 소수의 분비과립을 가지고 있으며 신경절세포에서 분비하는 코티코트로핀 방출호르몬에 의해 부신피질자극호르몬 선종이 발생하였다고 주장하였다. 그러나 신경절세포종에 의한 호르몬 분비가 뇌하수체 증식 대신 선종을 일으킨다는 것이 설득력이 없으며,² 신경절세포종에서 분비된 분비호르몬과 선종에서 분비된 호르몬 간에 그 유형이 맞지 않는다는 반론도 있어, 이 가설로는 정확히 설명할 수는 없다. 둘째, 뇌하수체 선종의 세포가 신경절세포로의 분화 능력이 있기 때문이라는 가설이다. Horvath등⁹은 성장호르몬 뇌하수체 선종에서 면역조직화학적 검사와 전자현미경 검사상 신경세포와 선종세포의 중간형태를 관찰하였고 선종세포에서 신경세포성 돌기 (neuronal-like process)를 관찰할 수 있다는 점 등으로 선종세포의 신경절세포로의 분화 가능성을 시사하였다. 그러나 이 가설도 선종세포 없이 신경절세포종이 발생하는 예를 설명할 수는 없다. 셋째, 발생학적으로 이미 신경절세포와 뇌하수체 세포의 중간형이 존재하고 있다가 이 세포로부터 종양이 발생한다는 가설인데 이 세포들은 정상 뇌하수체에서는 관찰되지 않는다. Towfighi등²은 뇌하수체를 검색할 때 이러한 세포들을 놓칠 수도 있다는 점 등을 내세워 세 번째 가설이 가장 신빙성이 있다고 주장하고 있으나 이에 대해서는 더 많은 연구가 뒤따라야 할 것이다. 본 증례에서는 신경절세포와 뇌하수체 선종 세포의 호르몬 분비여부에 대한 검사나 전자현미경 검

사가 이루어지지 않았으므로 발생기원에 대한 추측은 할 수 없었다. 한편 터키안에서 발생한 신경절세포 및 뇌하수체세포의 혼합 종양에 대해 사용된 용어들이 매우 다양하여 혼돈을 가져오고 있어 이를 Table 1에 간추려 보았다. 혼합 신경절세포종-뇌하수체선종은 성인에서 발생하며 지속적으로 크기가 커지고 본 증례에서 처럼 주위조직으로 침윤할 수도 있다. 따라서 Towfighi등²은 여러 보고에서 사용된 "choristoma"나 "hamartoma"라는 용어는 적절하지 않으며, 이 종양의 기원이 완전히 이해될 때까지 "mixed gangliocytoma-adenoma"라는 용어를 사용하기를 권유하였다. 저자들도 "혼합 신경절세포종-뇌하수체선종"이라는 용어를 사용함이 바람직하다고 생각한다.

본 증례는 임상적으로나 형태학적으로 전형적인 혼합 신경절세포종-뇌하수체선종으로 생각되었고, 그 예가 희귀하고 흥미로운 발생기전을 살펴보고자 문헌고찰과 함께 간단히 보고하는 바이다.

참 고 문 헌

- Lantos PL, Vandenberg SR, Kleihues P. Tumors of the nervous system. In: Graham DI, Lantos PL, eds. Greenfield's neuropathology. 6th ed. vol 2. London: Arnold, 1997; 654-6.
- Towfighi J, Salam MM, McLendon RE, Powers S, Page RB. Ganglion cell-containing tumors of the pituitary gland. Arch Pathol Lab Med 1996; 120: 369-77.
- Asa SL, Bilbao JM, Kovacs K, Linfoot JA. Hypothalamic neuronal hamartoma associated with pituitary growth hormone cell adenoma and acromegaly. Acta Neuropathol (Berl) 1980; 52: 231-4.
- Rhodes RH, Dusseau JJ, Boyd AS, Knigge KM. Intracellular neuroadenohypophyseal choristoma: a morphological and immunocytochemical study. J Neuropathol Exp Neurol 1982; 41: 267-80.
- Asa SL, Scheithauer BW, Bilbao JM, et al. A case for hypothalamic acromegaly: a clinicopathological study of six patients with hypothalamic gangliocytomas producing growth hormone-releasing factor. J Clin Endocrinol Metab 1984; 58: 796-803.
- Kamel OW, Horoupian DS, Silverberg GD. Mixed gangliocytoma-adenoma: a distinct neuroendocrine tumor of the pituitary fossa. Hum Pathol 1989; 20: 1198-203.
- Li JY, Racadot O, Kujas M, Kouadri M, Peillon F, Racadot J. Immunocytochemistry of four mixed pituitary adenomas and intrasellar gangliocytomas associated with different clinical syndromes: acromegaly, amenorrhea-galactorrhea, Cushing's disease, and isolated tumoral syndrome. Acta Neuropathol(Berl) 1989; 77: 320-8.
- Hourihane M, Moran M, Burke M, Farrell MA. Intrasellar gangliocytoma associated with functional pituitary gland microadenoma. J Neuropathol Exp Neurol 1992; 51: 364.

9. Horvath E, Kovacs K, Scheithauer BW, Lloyd RV, Smyth HS. Pituitary adenoma with neuronal choristoma (PANCH): composite lesion or lineage infidelity? *Ultrastruct Pathol* 1994; 18: 565-74.
 10. Saeger W, Puchner MJA, Ludecke DK. Combined sellar gangliocytoma and pituitary adenoma in acromegaly or Cushing's disease: a report of 3 cases. *Virchows Arch [A]* 1994; 425: 93-9.
-