

쿠싱 증후군으로 발현한 이소성 ACTH 분비 담낭 신경내분비암종

울산대학교 의과대학 서울아산병원 ¹내과, ²영상의학과

박상우¹ · 김명환¹ · 김진희² · 김태오¹ · 김태형¹ · 소훈섭¹ · 이성구¹

Cushing's Syndrome Caused by an ACTH-Producing Neuroendocrine Carcinoma of the Gallbladder

Sangwoo Park¹, Myung-Hwan Kim¹, Jin Hee Kim², Tae-Oh Kim¹, Tae Hyung Kim¹, Hoonsob So¹, and Sung Koo Lee¹

Departments of ¹Internal Medicine and ²Radiology, Asan Medical Center, University of Ulsan College of Medicine, Seoul, Korea

Neuroendocrine tumors of the gallbladder are rare, and typically found incidentally after a cholecystectomy. Few data are available on adrenocorticotrophic hormone (ACTH)-producing neuroendocrine tumors originating specifically from the gallbladder. We experienced the case of a patient with a gallbladder mass who presented with Cushing's syndrome, who was subsequently diagnosed as an ACTH-producing neuroendocrine carcinoma of the gallbladder. Despite being rare, hormone-producing neuroendocrine tumors should be part of the differential diagnosis in patients with Cushing's syndrome. (Korean J Med 2014;87:67-71)

Keywords: Gallbladder neuroendocrine carcinoma; Cushing's syndrome; Ectopic ACTH syndrome

서 론

담낭암은 소화기계의 흔한 악성 종양 중 하나이며 조직학적으로 70-90%의 증례가 선암이다[1]. 신경내분비종양은 이론적으로 모든 기관에서 발생할 수 있으나 담낭에서 원발성으로 발생하는 경우는 드물어서 담낭에서 발생하는 모든 종양 중에서 0.5% 미만으로 나타나며 전체 신경내분비종양의 약 0.5%에 해당한다[1,2].

이에 저자들은 지금까지 우리나라에서 보고된 적이 없고

외국에서도 몇 증례만 보고된 쿠싱 증후군을 유발한 부신결절자극 호르몬(adrenocorticotrophic hormone, ACTH)을 분비하는 담낭의 신경내분비암종 증례를 경험하였기에 문헌고찰과 함께 보고하고자 한다.

증 례

환 자: 67세 남자

주 소: 10일 전부터 발생한 체중증가, 복부팽만 및 하지 부종으로 내원함.

Received: 2013. 12. 12

Revised: 2014. 1. 3

Accepted: 2014. 1. 7

Correspondence to Myung-Hwan Kim, M.D., Ph.D.

Division of Gastroenterology, Department of Internal Medicine, Asan Medical Center, University of Ulsan College of Medicine, 88 Olympic-ro 43-gil, Songpa-gu, Seoul 138-736, Korea

Tel: +82-2-3010-3183, Fax: +82-2-3010-0824, E-mail: mhkim@amc.seoul.kr

Copyright © 2014 The Korean Association of Internal Medicine

This is an Open Access article distributed under the terms of the Creative Commons Attribution Non-Commercial License (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc/3.0/>) which permits unrestricted noncommercial use, distribution, and reproduction in any medium, provided the original work is properly cited.

현병력: 1개월 전부터 간헐적으로 경미한 상복부 통증이 있었고 10일 전부터는 복부 팽만 및 양측 하지부종이 발생하였으며 최근 1개월 동안 7 kg의 체중증가를 보였다. 1일 전에는 다른 병원에서 시행한 복부 전산화 단층촬영에서 담낭의 종괴와 간내 종괴 소견을 보여 추가 검사를 위해 입원하였다.

과거력: 4년 전 고혈압, 1년 전 전립선비대증을 진단받고 투약 중이었다.

사회력: 최근 1년 이상 금주 중이었으며 과거 흡연자로 10갑년의 흡연력이 있었다.

가족력: 첫째 형이 혈액암을 진단받았다.

신체 검사 소견: 입원 시 신장 166.5 cm, 몸무게 77 kg, BMI 27.78 kg/m²였으며 활력징후는 혈압 163/122 mmHg으로 고혈압이었고 맥박 52회/분, 호흡수 20회/분, 체온은 36°C였다. 의식은 명료했고 호흡음이나 심음에서 특이소견은 관찰되지 않았다. 복부 검사에서 압통이나 반발통은 관찰되지 않았다. 양측 하지에서 2도의 함요 부종이 관찰되었다.

검사실 소견: 일반 혈액 검사에서 혈색소 12.1 g/dL, 백혈구 8,300/mm³ (중성구 79.9%, 임파구 15.5%, 단핵구 4.6%, 호산구 0%), 혈소판 159,000/mm³였고, 혈액 응고 검사에서 프로트롬빈시간 10.5초, 활성화부분트롬보플라스틴시간 21초였다. 혈청 전해질 검사는 나트륨 143 mEq/L, 칼륨 3.2 mEq/L, 총 이산화탄소 32.1 mmol/L, 일반 생화학 검사에서 칼슘 7.9 mg/dL, 인 2.8 mg/dL, 혈당 218 mg/dL, 혈액요소질소 23 mg/dL, 크레

아티닌 0.81 mg/dL, 콜레스테롤 207 mg/dL, 총 단백질 6.1 g/dL, 알부민 3.2 g/dL, 아스파라진산 아미노전이효소 52 IU/L, 알라닌 아미노전이효소 175 IU/L, 알칼리성 인산분해효소 173 IU/L, 감마-글루타밀전이효소 412 IU/L, 총 빌리루빈 1.1 mg/dL, 직접 빌리루빈 0.5 mg/dL, 아밀라아제 255 IU/L, 리파아제 74 IU/L였다. 당화혈색소는 5.9%였으며 BNP 240 pg/mL였다. 소변 검사에서 알부민은 음성이었다. CEA (carcinoembryonic antigen) 1.6 ng/mL, CA 19-9 (carbohydrate antigen 19-9) 35.4 U/mL로 정상이었다.

체중증가, 하지부종, 고혈압, 고혈당, 저칼륨혈증에 대해 쿠싱 증후군을 의심하여 호르몬 검사를 시행하였으며, 24시간 소변 코티솔 3,061 ug/day (정상범위 10-80 ug/day), 심야 혈청 코티솔 39.3 ug/dL였다. 야간 텍사메타손 억제 검사에서 코티솔 41.9 ug/dL로 증가되어 있고 ACTH가 431 pg/mL (정상범위 8-50 pg/mL)로 매우 높아 이소성 ACTH 증후군을 진단할 수 있었다.

영상 소견: 단순 흉부 촬영 소견은 정상이었다. 복부 전산화 단층촬영에서 담낭 내강 내 조영 증강되는 유두상 종괴가 관찰되며, 인접한 간 실질에 종괴의 직접 침윤이 관찰되었다(Fig. 1). 부신에 특이소견은 없었다. 양전자방출 단층촬영술(positron emission tomography, PET)에서 담낭의 경부와 체부 및 간에 SUV (standardized uptake value) 7.0으로 대사 활성도가 증가된 종괴가 관찰되었다. 터키안 자기공명영상에서 뇌하수체에 특이소견은 관찰되지 않았다.

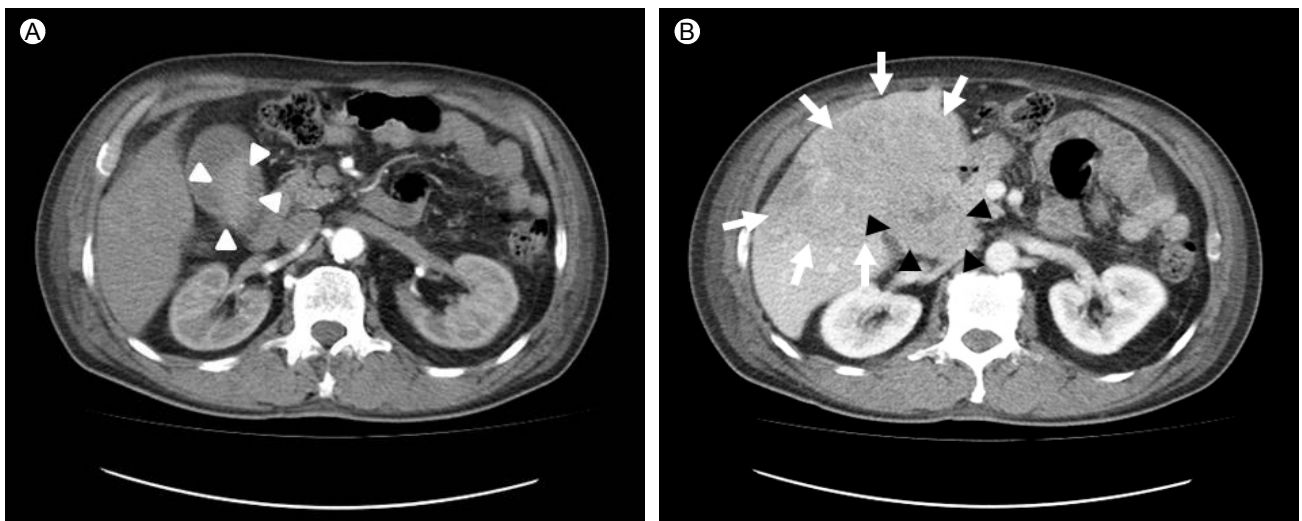


Figure 1. Abdominal CT shows a fungating mass (arrowhead) in the gallbladder (A) with direct extension to the liver (arrow) (B). The arterial phase CT scan shows hypervascularity of the masses.

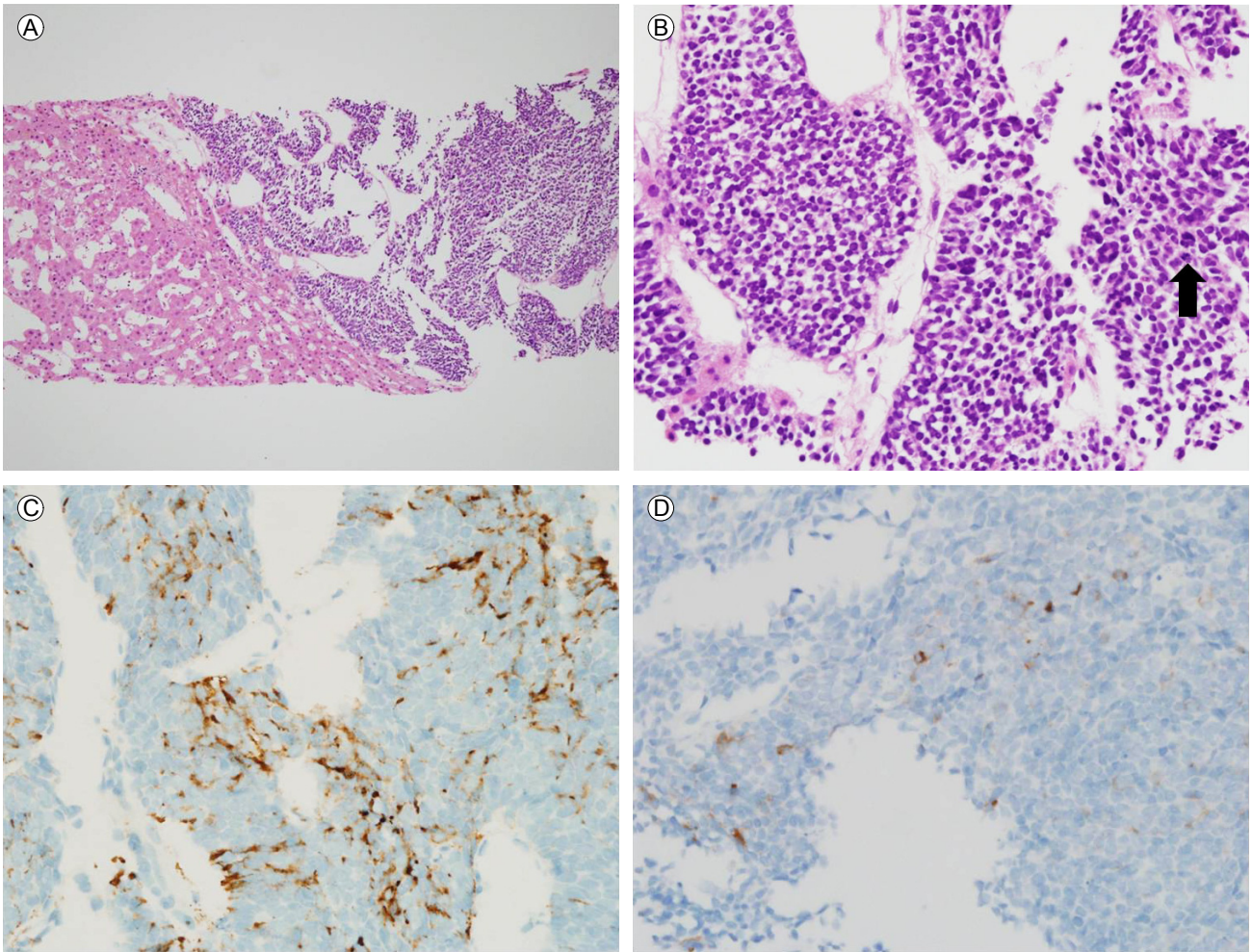


Figure 2. Histopathological and immunohistochemical finding in the biopsied gallbladder mass. (A) The tumor was composed of round cells arranged in sheets, nests, and cords ($\times 40$). (B) The tumor cells had round or ovoid hyperchromatic nuclei, scant cytoplasm, and inconspicuous nucleoli. Mitotic figures were 25 per 10 high power fields (arrow, mitosis) ($\times 200$). (C) Tumor cells were positive for chromogranin (C), synaptophysin, and CD56 immunohistochemical staining. The Ki-67 labeling index was $> 95\%$ (data not shown) ($\times 200$). (D) A few tumor cells were positive for ACTH by immunohistochemical staining ($\times 200$).

조직 검사: 담낭 종괴에 대해 초음파 유도 경피적 조직 검사를 시행하였으며, 조직 검사 결과 종양세포는 둥글고 과염색성을 보이는 핵과 희박한 세포질을 가졌다. 400배 고배율 시야 10개를 관찰했을 때 유사분열상은 25개 관찰되었다. 면역 조직 화학 검사에서 종양세포는 신경 내분비종양과 관련된 표지자인 chromogranin, synaptophysin, CD 56에 양성을 보였으며, Ki-67 염색지수가 95% 이상으로 신경내분비암종으로 진단되었다(Fig. 2). ACTH에 대한 면역 조직 화학 검사에서 양성 염색을 보여 ACTH를 생산하는 신경내분비암종으로 확인되었다(Fig. 2D).

치료 및 임상경과: 환자는 종양내과로 전과되어 etoposide,

cisplatin에 기반한 항암 치료를 시작하였으며 쿠싱 증후군에 대해서는 간기능 검사 이상으로 ketoconazole과 같은 부신 효소 억제제는 사용하지 않고 spironolactone, 칼륨 보충제를 사용하여 보존적 치료를 진행하였다. 외래 경과관찰 중에 폐렴이 발생하여 입원 치료하였으며 이후 항암 치료를 중단하고 경과관찰 중이다.

고 찰

신경내분비종양은 신경내분비 분화를 보이는 종양의 통칭으로 펩타이드 호르몬을 분비하거나 신경내분비 관련 표

지자를 발현한다. 조직학적으로 다양한 신경내분비 세포에서 발생할 수 있다고 알려져 있으며 종양의 생물학적 행동 양상은 느린 성장을 보여 발견되지 않는 경우에서부터 매우 공격적인 성장을 보이는 경우 또는 호르몬 분비를 보이는 경우에 이르기까지 매우 다양하다. 신경내분비종양은 이론적으로 거의 모든 장기에서 발생할 수 있으나 대다수의 신경내분비종양은 위장관에 발생한다[3]. 담낭의 신경내분비종양은 발생률이 인구 10만 명 당 0.2-0.3명 정도로 드문 질환이다[2]. 이러한 낮은 발생률 및 비특이적인 증상으로 인하여 담낭의 신경내분비종양은 간과되기 쉬우며 환자의 약 반수는 담낭 용종 및 담석에 대한 담낭절제술 후 절제된 담낭에 대한 조직 검사 중에 우연히 신경내분비종양으로 진단된다[2].

신경내분비종양을 진단하는 데 있어서 면역조직화학 염색은 필수적이다. 일반적으로 chromogranin A, synaptophysin, neuron specific enolase (NSE) 등의 표지자 중 하나 이상에서 양성을 보이는 경우 진단이 가능하고[4], Ki-67 염색지수, 10개의 고배율 시야에서 보이는 유사분열상의 개수에 따라 양성률과 악성을 구별하게 되는데, Ki-67 염색지수 > 20%, 10개의 고배율 시야에서 보이는 유사분열상의 수가 20개를 넘을 때 신경내분비암종으로 진단한다[5]. 미국의 SEER 데이터베이스에 따르면 담낭의 신경내분비종양 전체의 생존율은 1년 생존율 43-45%, 2년 생존율 30-33%, 3년 생존율 28-31%, 4년 생존율 22-26%, 5년 생존율 22-25% 정도였으며, 이 중 분화가 좋은 신경내분비종양의 경우에는 1년, 5년 생존율은 각각 62%, 37%인데 비해 분화가 나쁜 신경내분비암종의 경우에는 각각 21%, 0%로 예후가 좋지 않았다[2]. 담낭의 신경내분비종양은 다른 소화기계의 신경내분비종양에 비해 상대적으로 분화가 나쁜 신경내분비종양의 빈도가 높아서 일반적으로 불량한 예후를 보이는 것으로 알려져 있다[6]. 이번 증례의 경우 영상 소견에서 담낭 신경내분비종양이 간으로 침윤하였으며 조직 소견에서 높은 Ki-67 분열지수를 보여 예후가 나쁜 것으로 예상된다.

이소성 ACTH 증후군은 ACTH 의존성 쿠싱 증후군의 약 5-20%, 모든 쿠싱 증후군의 약 10%를 차지한다. 쿠싱병이 75-80%에서 여성에서 발생하는 데 비해 이소성 ACTH 증후군은 여성에서 약간 많다. 이소성 ACTH 증후군과의 연관성이 보고된 종양은 점차 증가하고 있는데 소세포폐암, 신경내분비종양(기관지, 흉선, 췌장), 갈색세포종, 갑상선수질암

등이 이소성 ACTH 분비와 관련된 종양이다[7].

내인성 코티솔 과다분비와 혈장 ACTH 농도 증가로 ACTH 의존성 쿠싱 증후군이 확인된 환자에서 종양 조직 또는 전이성 병변의 ACTH 면역조직화학 염색에서 양성을 보이는 경우 해당 종양에 의한 이소성 ACTH 증후군으로 진단을 내릴 수 있다[7]. 하지만 이소성 ACTH 분비가 있더라도 해당 종양 조직에서 ACTH에 대한 면역조직화학 염색은 음성일 수 있음을 염두에 두어야 하며 이는 종양의 높은 호르몬 분비능으로 인해 종양조직 내 호르몬 저장 수준이 낮은 것으로 설명되고 있다[8].

이소성 ACTH 증후군의 치료는 원인 종양의 근치적 절제, 부신 적출술, 코티솔 과다분비를 억제하기 위한 약물 치료 등이 있다. 이번 증례는 간 전이를 동반한 담낭의 신경내분비암종으로 수술적 치료의 적응증에 해당하지 않았으며 동반된 간기능 이상으로 부신 효소 억제제를 사용하지 않고 보존적 치료를 진행하였다.

해외 문헌보고에서도 담낭에서 유래한 종양이 ACTH를 분비하는 경우는 매우 드물다. 한 증례에서는 쿠싱 증후군을 보이는 환자에서 이소성 ACTH 분비가 확인되었으며 사후 시행한 담낭 종괴에 대한 조직 검사에서 면역조직화학 염색 결과 ACTH 양성 반응을 나타내는 신경내분비암종이 확인된 바 있다[9]. 또 다른 증례에서는 쿠싱 증후군이 있는 환자에서 담낭의 종괴가 발견되었고 담낭 절제술 후 절제된 담낭의 조직 검사에서 ACTH 면역조직화학 염색에 양성을 보이는 이소성 ACTH 분비 담낭 대세포 신경내분비암종이 진단되었다[1]. 이 증례에서 혈청 ACTH 농도는 수술 후에 정상화되었으나 약 2개월 뒤 간 전이가 발생하였을 때 다시 증가하였다.

저자들은 쿠싱 증후군의 증상을 보이는 환자에서 호르몬 검사로 ACTH 의존성 쿠싱 증후군을 확인하였으며 영상 검사, 조직 검사 및 면역 조직 화학 염색을 근거로 ACTH 분비를 보이는 담낭의 신경내분비암종에 의한 이소성 ACTH 증후군을 진단할 수 있었기에 문헌고찰과 함께 보고한다.

요 약

이 증례에서 영상 검사 및 조직 검사를 통해 담낭 신경내분비암종을 진단하였으며, 호르몬 검사 및 면역조직화학 염색으로 담낭 신경내분비암종에 의한 이소성 ACTH 분비 쿠

싱 증후군을 확인할 수 있었다. 이소성 ACTH 분비가 있으나 그 원인이 뚜렷하지 않은 쿠싱 증후군 환자에서 신경내분비종양이 존재한다면 신경내분비종양이 이소성 ACTH 증후군을 일으킬 수 있는 가능한 원인 중의 하나로서 고려되어야 할 것이다.

중심 단어: 담낭 신경내분비암종, 쿠싱 증후군, 이소성 ACTH 증후군

REFERENCES

1. Lin D, Suwantarant N, Kwee S, Miyashiro M. Cushing's syndrome caused by an ACTH-producing large cell neuroendocrine carcinoma of the gallbladder. *World J Gastrointest Oncol* 2010;2:56-58.
2. Eltawil KM, Gustafsson BI, Kidd M, Modlin IM. Neuroendocrine tumors of the gallbladder: an evaluation and reassessment of management strategy. *J Clin Gastroenterol* 2010; 44:687-695.
3. Gustafsson BI, Kidd M, Modlin IM. Neuroendocrine tumors of the diffuse neuroendocrine system. *Curr Opin Oncol* 2008;20:1-12.
4. Amador Cano A, García F, Espinoza A, Bezies N, Herrera E, De Leija Portilla J. Nonfunctional neuroendocrine tumor of the pancreas: case report and review of the literature. *Int J Surg Case Rep* 2013;4:225-228.
5. Klöppel G. Classification and pathology of gastroenteropancreatic neuroendocrine neoplasms. *Endocr Relat Cancer* 2011;18(Suppl 1):S1-16.
6. Albores-Saavedra J, Batich K, Hossain S, Henson DE, Schwartz AM. Carcinoid tumors and small-cell carcinomas of the gallbladder and extrahepatic bile ducts: a comparative study based on 221 cases from the Surveillance, Epidemiology, and End Results Program. *Ann Diagn Pathol* 2009; 13:378-383.
7. Alexandraki KI, Grossman AB. The ectopic ACTH syndrome. *Rev Endocr Metab Disord* 2010;11:117-126.
8. Coates PJ, Doniach I, Howlett TA, Rees LH, Besser GM. Immunocytochemical study of 18 tumours causing ectopic Cushing's syndrome. *J Clin Pathol* 1986;39:955-960.
9. Spence RW, Burns-Cox CJ. ACTH-secreting 'apudoma' of gallbladder. *Gut* 1975;16:473-476.