

글루코코르티코이드 투여 후 반복적으로 유발된 갈색세포종 위기 1예

¹가톨릭대학교 의과대학 내과학교실, ²창원파티마병원 내과

안지영¹ · 김동률¹ · 오종열¹ · 한양천² · 이일수² · 권태정² · 최봉룡²

A Case of Recurrent Glucocorticoid-Induced Pheochromocytoma Crisis during the Treatment of Urticaria

Jee Young An¹, Dong Ryul Kim¹, Jong Yeol Oh¹, Yang Chun Han², Il Soo Lee², Tae Jung Kwon², and Bong Ryong Choi²

¹Department of Internal Medicine, College of Medicine, The Catholic University of Korea, Seoul;

²Department of Internal Medicine, Changwon Fatima Hospital, Changwon, Korea

Pheochromocytoma crisis is a life-threatening endocrine emergency. Stimuli that can elicit a pheochromocytoma crisis include anesthesia, tumor manipulation, and several drugs. Rarely, glucocorticoids can induce a pheochromocytoma crisis. Here, we describe the case of a 65-year-old female who developed an adrenergic crisis with blood pressure fluctuations, dizziness, and seizures after receiving glucocorticoids for the treatment of urticaria. The symptoms led us to speculate that a pheochromocytoma was present. We confirmed the diagnosis based on abdominal imaging and biochemical studies. The patient's symptoms improved after surgical removal of the pheochromocytoma. (Korean J Med 2015;88:564-569)

Keywords: Pheochromocytoma; Urticaria; Glucocorticoids

서 론

갈색세포종은 교감신경계의 크롬친화성 세포에서 발생하는 종양으로 고혈압과 그 외 두통, 두근거림, 발한 등을 유발하게 된다[1]. 갈색세포종의 발생 빈도는 0.1%에서 0.6%까지로 매우 드물게 보고되고 있으며 적은 빈도와 더불어 비전형적인 증상으로 발생할 수 있기 때문에 조기 진단에 어려

움이 있다[1,2]. 갈색세포종 위기는 갈색세포종에서 분비되는 다량의 카테콜아민에 의해 발생하는 것으로 급속도로 혈액역학적 불균형과 장기부전을 일으켜 생명을 위협하는 내분비적 응급이며 치사율이 높다[3]. 따라서 갈색세포종 위기를 일으킬 수 있는 요인에 대해 정확하게 알고 그것을 피하는 것이 중요하다. 갈색세포종 위기를 유발하는 요인에는 외상, 수술, 마취제, 약물 등이 있으나 글루코코르티코이드(glucocorticoid)

Received: 2014. 7. 23

Revised: 2014. 8. 19

Accepted: 2014. 10. 1

Correspondence to Yang Chun Han, M.D., Ph.D.

Department of Internal Medicine, Changwon Fatima Hospital, Changi-daero, Uichang-gu, Changwon 641-560, Korea

Tel: +82-55-270-1267, Fax: +82-55-270-1079, E-mail: hyc9494@naver.com

Copyright © 2015 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.

corticoid)에 의한 갈색세포종의 발현은 매우 드물게 보고되고 있다[4].

저자들은 피부의 두드러기 치료를 위해 글루코코르티코이드를 투여할 때마다 반복적으로 발생하는 혈압의 변동, 두통, 어지러움 그리고 발작 등의 증상으로 갈색세포종을 진단하게 되었고 이를 수술하여 성공적으로 치료한 1예를 경험하였기에 문헌고찰과 함께 보고하는 바이다.

증 례

환 자: 65세 여자

주 소: 어지러움

현병력: 본원 내원 당일부턴 전신에 발생한 두드러기가 지속되어 피부과 진료를 받고 dexamethasone 근육주사와 경구 methylprednisolone 및 경구 항히스타민제를 처방 받고 귀가하던 중 차 안에서 눈앞이 깜깜해지고 기절할 것 같은 느낌이 있어 개인 병원을 방문했으며 혈압 60/40 mmHg로 본원 응급실로 전원되었다.

과거력: 3년 전부터 감상신기능저하증으로 신지로이드를 복용 중이었다.

사회력: 특이사항은 없었다.

진찰 소견: 본원 응급실 내원 당시 활력징후는 혈압 124/90 mmHg, 맥박수 90회/분, 호흡수 18회/분, 체온 36.4℃였고 의식은 명료하였다. 환자의 심음은 규칙적이었으며 심잡음은 없었고 신체검진상에서 특이소견은 없었다.

검사실 소견: 입원 시 말초 혈액 검사에서 백혈구 12,850/mm³, 혈색소 15.2 g/dL, 혈소판 372,000/mm³였다. 생화학 검사에서는 AST 20 IU/L, ALT 17 IU/L, BUN/Cr 27.8/1.0 mg/dL,

creatin phosphokinase (CPK) 49 IU/L, creatine kinase MB/Tn-I 6.65/0.393 ng/mL 전해질 검사 및 요 화학 검사에서 이상소견은 없었다.

방사선 소견: 흉부 X-선 검사상 심 비대 이외에 특이소견은 없었다.

진단 및 임상경과: 환자는 지속적인 어지러움을 호소했고 내원 1시간 후 혈압 217/97 mmHg, 2시간 후 150/90 mmHg, 3시간 후 188/95 mmHg로 혈압의 변동이 심하여 입원 후 기립검사 검사를 시행했으며 양성반응 소견을 보였다. 환자가 어지러움, 두근거림 등의 증상을 호소할 때 측정된 심전도 검사에서는 심방조기수축, 심실조기수축 및 비특이적인 ST 분절 변화 이외에는 뚜렷한 이상소견을 보이지 않았다(Fig. 1). 심장 초음파에서 심구혈류는 정상이었으며 경미한 정도의 좌심실비대 이외에는 이상소견이 없었다.

입원 중 원인을 알 수 없는 두드러기가 재발했고 methylprednisolone을 정맥투여했으나 투여한 지 약 20시간 이후에 환자는 어지러움 및 두근거림을 다시 심하게 호소하고 혈압이 200/100 mmHg로 증가했다가 다음 날 혈압이 70/50 mmHg까지 감소하였다. 생리식염수를 정맥투여했고 혈압 100/70 mmHg로 회복을 보였다. 그 이후로 혈압은 안정적이었고 두드러기도 호전을 보여 퇴원을 고려하던 중 다시 두드러기가 악화되었다. 두드러기 치료를 위해 methylprednisolone을 다시 정맥투여했으나 그 후 약 24시간 후에 혈압은 170/100 mmHg로 상승했고 8시간 뒤 혈압이 190/100 mmHg로 상승하며 환자는 5초간 강직간대 발작을 두 차례 일으켰으나 다음 날 혈압은 70/50 mmHg까지 감소했다(Fig. 2).

환자의 발작에 대한 평가를 위해 뇌 자기공명영상 검사를 시행했고 측두부에 급성 또는 아급성 뇌경색 소견이 보였으

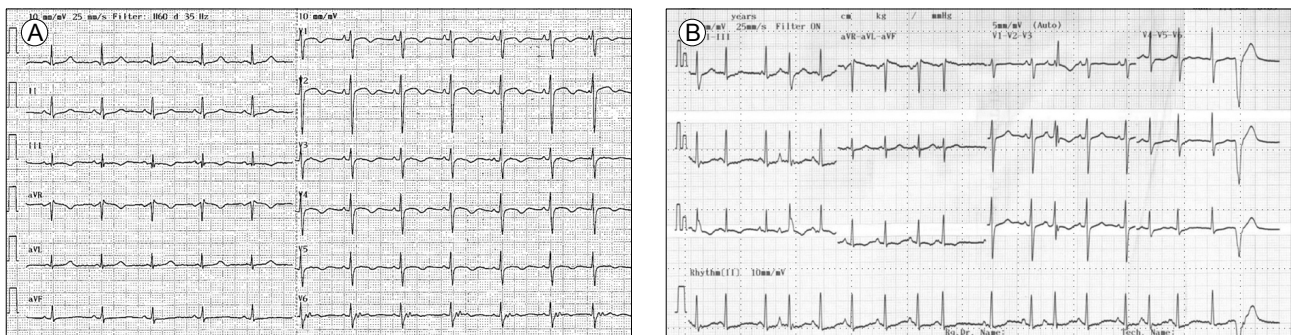


Figure 1. (A) The initial ECG on the day of admission showed sinus rhythm. (B) When the patient complained of palpitations and dizziness, the ECG showed sinus tachycardia and premature ventricular and atrial contractions. ECG, electrocardiography.

나 발작과의 연관성은 없는 것으로 사료되었으며, 뇌파 검사에서는 양측 전두엽 부위에서 전간에 특유한 뇌파인 일시적인 서파 및 예파가 관찰되어 항전간제를 경구투여했다.

환자의 반복적인 혈압 변동, 어지러움, 두근거림 그리고 발작 증상이 글루코코르티코이드 투여와 관계 있음을 의심했고, 단순한 글루코코르티코이드 자체의 효과보다는 갈색세포종과의 연관성을 의심하게 되었다. 복부 컴퓨터 단층촬영을 시행했고 그 결과 왼쪽 부신에 2.8 cm의 종괴가 관찰되었다(Fig. 3). 추가로 시행한 24시간 소변 검사에서 메타네프린이 정상 상한치의 약 5배 이상 상승했고 혈청 에피네프린과 노르에피네프린은 정상 상한치의 30배 이상 상승하였다(Table 1).

치료 및 경과: 환자의 혈압 변동, 어지러움, 발작 등의 증상이 갈색세포종에 의한 것임을 알게 되었고 글루코코르티코이드로 인해 증상이 발현된 것으로 사료되어 스테로이드 투여를 중단하였다. 수술을 계획하고 전 처치로 phenoxyben-

zamine 투약 후 20일 뒤 복강경을 통한 좌측 부신절제술을 시행하였다. 절제된 부신은 3.5 cm × 3.0 cm 구형으로 경계가 뚜렷했고 현미경 Adrenal Gland Scaled Score (pheochromocytoma

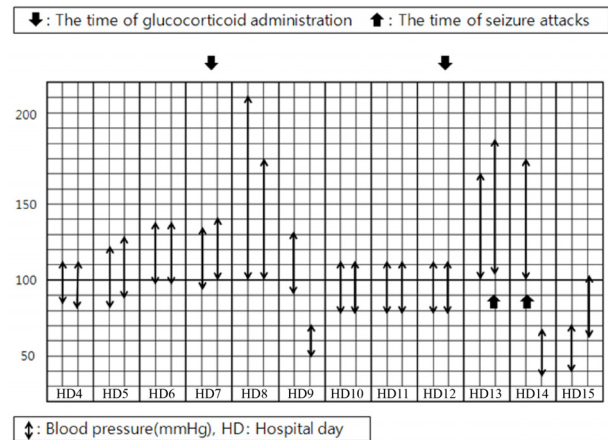


Figure 2. The time course of the blood pressure fluctuations, seizures, and glucocorticoid administration.

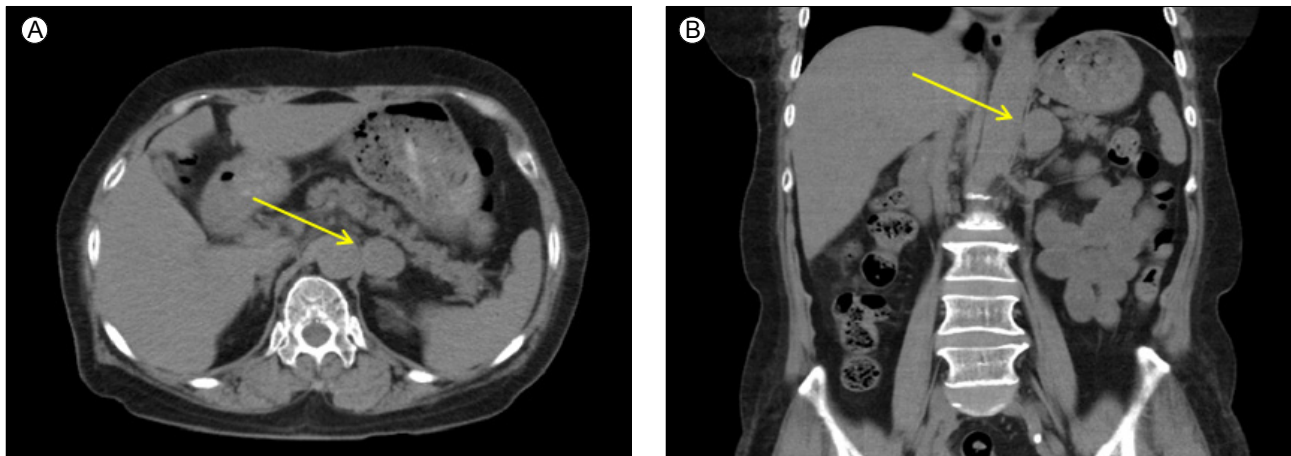


Figure 3. Abdominal computed tomography revealed a 2.8-cm ovoid mass in the left adrenal gland. (A) Coronal section (arrow). (B) Transverse section (arrow).

Table 1. Pertinent laboratory values in the pheochromocytoma work-up

	Patient	Reference range
Serum epinephrine	3,167.5 pg/mL	0-110 pg/mL
Serum norepinephrine	3,085.4 pg/mL	70-750 pg/mL
24-h urine vanillylmandelic acid	3.41 mg/day	1.20-6.52 mg/day
24-h urine epinephrine	7.84 µg/day	1.7-22.4 µg/day
24-h urine norepinephrine	32.745 µg/day	12.1-85.5 µg/day
24-h urine metanephrine	1,971.2 µg/day	52.0-341.0 µg/day
24-h urine normetanephrine	391.9 µg/day	88.0-444.0 µg/day

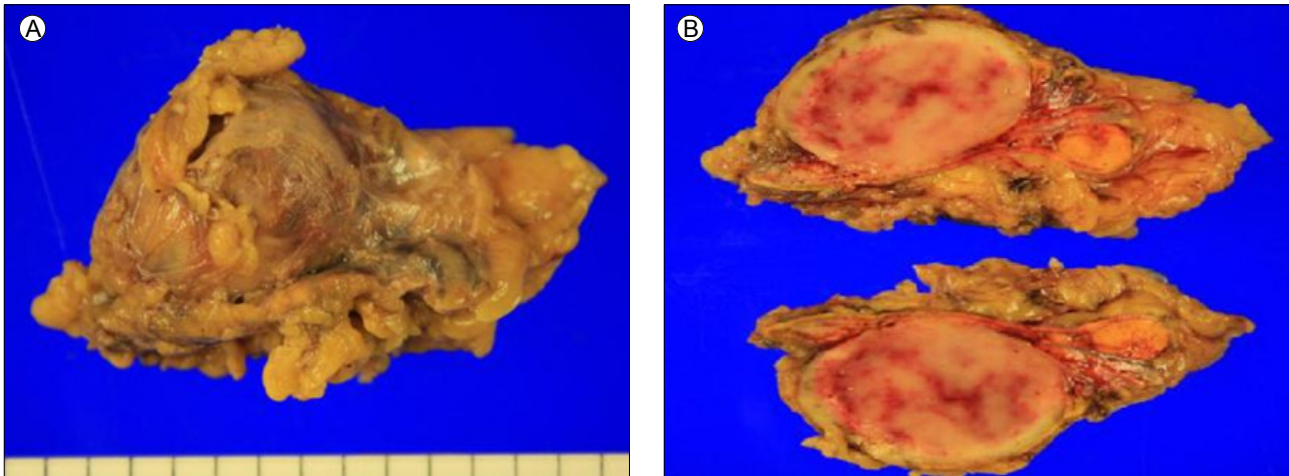


Figure 4. (A) The gross left adrenal gland specimen was yellowish-brown and solid in appearance. (B) The dissected surface of the tumor showed a well-demarcated mass (3.1×2.5 cm) with no necrosis or hemorrhage.

ma of the Adrenal gland Scaled Score [PASS])는 0점으로 세포의 조직괴사, 유사분열 및 혈관 침범은 없었다(Fig. 4). 면역조직화학 염색에서는 chromogranin 양성인 것으로 보아 분비신경세포 기원임을 알 수 있었고 S-100에도 양성을 보여 갈색세포종에 합당한 소견임을 나타내었다.

환자는 수술 후 혈압도 안정되었으며 어지럼증, 두근거림의 증상도 나타나지 않았다.

고 찰

갈색세포종의 전형적인 증상은 두통, 두근거림, 발한으로 이 세 가지 증상이 모두 있을 때 갈색세포종을 진단하는 특이도는 90% 이상 된다[1]. 하지만 대부분의 환자들은 증상이 비전형적이기 때문에 초기에 진단하는 것은 어려움이 있고, 오늘날 생화학적 검사 및 영상학적 검사 등 진단 기술이 발달했음에도 불구하고 증상 발생부터 최종적으로 갈색세포종을 진단하기까지 평균 3년이 소요된다[2]. 따라서 갈색세포종을 적절하게 진단하지 못했을 경우 갈색세포종 위기라는 치명적인 결과를 가져올 수 있다. 갈색세포종 위기는 갑자기 방출된 카테콜아민이 알파 아드레날린 수용체에 작용하여 동맥의 수축을 일으켜 혈관 내 유효혈액량을 감소시키면서 결과적으로 세포 허혈을 일으키게 되는데, 특히 관상동맥혈관 수축을 일으키면 급성심근경색 및 심부전을 일으킬 수 있다[3]. 갈색세포종의 25%는 증상이 없다가 우연히 영상학적 검사를 진행하는 도중 진단된다고 하며, 다른 유발 원인

에 의해 카테콜아민 방출이 촉진되어 평소에는 없던 증상이 발현돼 갈색세포종을 진단하게 되는 경우도 있는데, 갈색세포종 위기를 유발하는 원인에는 마취, 수술, 다양한 약물(글루카곤, 방사선조영제, 티라민, 삼환계우울제, 메토클로프라마이드)이 있다[1,2]. 당질코르티코이드 투여 이후에 발생하는 갈색세포종 위기는 매우 드물게 알려져 있는데 국내외 저널에서 이번 증례를 포함하여 18증례에서 글루코코르티코이드에 의한 갈색세포종 위기가 보고되었다[4-8]. 증례들을 보면 환자들의 임상적 결과는 경미한 고혈압에서부터 심부전, 심인성 쇼크 그리고 사망 등과 같이 치명적인 결과를 가져오는 예도 있었으며, 발작을 일으킨 경우는 이번 증례가 처음이다. 또한 당질코르티코이드를 투여하는 경로 및 용량, 종류는 다양하며 심지어 텍사메타손 억제 검사에서 2 mg을 투여했을 때에도 갈색세포종 위기가 나타날 수 있다고 보고되고 있다[5].

글루코코르티코이드가 갈색세포종 위기를 일으키는 기전은 갈색세포종의 크롬친화성 세포들이 글루코코르티코이드에 대해 더 민감하게 반응하게 되는데 고농도의 스테로이드에 이미 노출되어 있어 스테로이드 주입에 큰 영향을 받지 않는 정상 세포와는 달리, 갈색세포종은 부신피질에 둘러싸여 있지 않고 혈관구조가 변형되어 비정상적 해부학적인 구조를 가지고 있기 때문에 카테콜아민의 생성 및 분비에 대한 정상적인 조절 능력을 상실하여 과도하게 반응하게 되는 것이다[6]. 따라서 글루코코르티코이드는 갈색세포종의 카테콜아민 대사, 생성, 분비에 관여하는 효소들(penyilethanol-

amine N-methyltransferase, tyrosine hydroxylase, dopamine B-hydroxylase)에 영향을 끼치게 되며 결과적으로 카테콜아민 분비를 촉진시키게 된다[7]. 그리고 갈색세포종은 이질성(heterogeneous) 종양으로 각각의 유전자 및 분화도에 따라서 카테콜아민을 분비하는 표현형 및 세포막수용체가 다르다고 알려져 있으며 스테로이드에 의해 반응하는 정도가 다를 수 있다[6]. 이러한 유전적 영향으로 타 증례에서는 심부전, 심인성 쇼크, 심정지 등 심각한 결과를 가져왔지만 그와는 다르게 본 증례는 비교적 경미한 갈색세포종 위기를 유발한 것으로 생각된다. 또 다른 기전으로는 글루코코르티코이드가 말초혈관에 미치는 영향이다. 당질코르티코이드는 내피세포기원 혈관 확장제(endothelial-derived vasodilator)인 일산화질소, 프로스타사이클린 등의 생성을 억제하여 말초혈관에서 카테콜아민의 효과를 증강시켜 갈색세포종 위기를 초래한다는 것이다[6].

갈색세포종에서 쇼크나 저혈압이 발생하는 기전은 명확하게 밝혀진 바는 없으나 과도한 카테콜아민 분비와 관련이 있는 것으로 생각된다. 과도하게 분비되는 카테콜아민이 베타 아드레날린 수용체를 자극했을 경우 혈관이 이완되어 생긴 상대적인 저혈량증(hypovolemia)에 의해 저혈압이 발생할 수 있고, 이때에는 생리식염수를 충분히 공급해 주는 것이 중요하다[3]. 이러한 저혈량증이 발생했을 때 심박출량이 감소하게 되고 이에 대한 보상으로 카테콜아민은 더욱 더 분비되어 혈압을 증가시키게 된다. 이때 압력수용체는 과도하게 자극을 받아 탈감작화되고 음성피드백(negative feedback)이 일어나면서 혈압을 낮아지게 한다. 종양의 출혈과 괴사가 일어났을 때 과도하게 증가했던 카테콜아민이 순간적으로 감소하여 저혈압 및 쇼크를 발생시킬 수도 있다[9]. 본 증례에서는 조직 검사에서 종양의 출혈 및 괴사 소견이 없었기 때문에 이러한 혈압 변동 및 저혈압이 발생한 원인으로 저혈량증 및 탈감작된 압력수용체를 생각해 볼 수 있었고 다른 약물 처치를 하지 않고 생리식염수만 투여해도 혈압이 회복된 점은 이러한 사실을 뒷받침한다고 볼 수 있다.

본 증례에서는 갈색세포종 위기 증상 중 하나로 다른 증례들과는 달리 특징적인 발작을 볼 수 있었는데, 이것은 과도하게 분비되는 카테콜아민이 혈관뇌장벽을 통과하여 뇌에 영향을 끼쳐 세포를 활성화시켰기 때문인 것으로 보인다[10].

갈색세포종의 증상은 비전형적이고 환자마다 다를 수 있기 때문에 진단이 어렵지만, 설명할 수 없는 혈압의 변동 및

두통, 두근거림, 발한이 있을 때에는 항상 갈색세포종을 진단하는 데 단서가 될 수 있을 것으로 생각된다. 정확한 진단을 위해서는 영상학적인 검사 및 생화학적 검사를 시행해야 하는데, 최근 혈장 및 소변 메타네프린이 선별 검사 방법으로 권고되고 있다[1,2]. 카테콜아민은 호르몬 분비 변화에 따라 급격한 농도 변화를 보일 수 있으나 노르메타네프린과 메타네프린은 지속적으로 분비되기 때문에 민감도와 특이도가 높는데, 특히 혈청 메타네프린 검사가 민감성이 매우 높지만 위양성 확률이 존재하기 때문에 저위험군에서는 24시간 소변 메타네프린 검사가 추천된다[2].

글루코코르티코이드는 피부 질환, 돌발성 난청, 류마티스 질환 등에 흔하게 처방되고 있으며 부신우연종에서 텍사메타손 억제 검사를 시행할 때도 사용되고 있다. 드물게 보고되고 있으나 글루코코르티코이드는 갈색세포종 위기를 일으킬 수 있기 때문에 처방에 신중을 기해야 할 것으로 보이며, 글루코코르티코이드 투여 후 설명할 수 없는 혈압의 변동, 두통, 두근거림 및 발한 등 갈색세포종 위기에 부합한 증상을 보이면 갈색세포종을 의심해 보아야 할 필요가 있다. 따라서 신속한 진단과 치료를 통해 갈색세포종 위기에 의한 사망 및 심각한 합병증들을 예방해야 할 것이다.

요 약

본 증례에서는 두드러기 치료를 위해 글루코코르티코이드 투여 이후에 혈압의 변동, 어지럼증 그리고 발작의 증상을 일으킨 환자에서 갈색세포종을 진단하게 되었고, 글루코코르티코이드가 갈색세포종 위기를 일으키는 요인으로 작용한 1예를 경험하였다. 글루코코르티코이드가 갈색세포종 위기를 일으킨다는 것은 매우 드물게 알려져 있으며, 갈색세포종 환자에서 스테로이드 투여가 생명을 위협하는 갈색세포종 위기를 일으킬 수 있다는 것을 주지하여 스테로이드 투여 시 신중을 기해야 할 것으로 보인다. 본 저자들은 두드러기 치료를 위해 글루코코르티코이드 투여 이후 발생한 혈압의 변동, 어지러움, 그리고 두근거림 증상으로 내원한 환자를 신속하게 갈색세포종으로 진단했으며, 글루코코르티코이드가 갈색세포종 위기를 일으키는 드문 증례를 경험했고 수술적 제거를 통해 성공적으로 치료하였기에 보고하는 바이다.

중심 단어: 갈색세포종; 두드러기; 글루코코르티코이드

REFERENCES

1. Lenders JW, Eisenhofer G, Mannelli M, Pacak K. Pheochromocytoma. *Lancet* 2005;366:665-675.
2. Tsirlin A, Oo Y, Sharma R, Kansara A, Gliwa A, Banerji MA. Pheochromocytoma: a review. *Maturitas* 2014;77:229-238.
3. Whitelaw BC, Praque JK, Mustafa OG, et al. Pheochromocytoma crisis. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2014;80:13-22.
4. Ogino-Nishimura E, Nakagawa T, Tateya I, Hiraumi H, Ito J. Systemic steroid application caused sudden death of a patient with sudden deafness. *Case Rep Otolaryngol* 2013;2013: 734131.
5. Yi DW, Kim SY, Shin DH, Kang YH, Son SM. Pheochromocytoma crisis after a dexamethasone suppression test for adrenal incidentaloma. *Endocrine* 2010;37:213-219.
6. Rosas AL, Kasperlik-Zaluska AA, Papierska L, Bass BL, Pacak K, Eisenhofer G. Pheochromocytoma crisis induced by glucocorticoids: a report of four cases and review of the literature. *Eur J Endocrinol* 2008;158:423-429.
7. Taliencio JJ, Bravo E. An unusual presentation of pheochromocytoma. *NDT plus* 2011;4:331-334.
8. Rou WS, Jung SK, Lee SY, et al. A case of pheochromocytoma crisis with acute myocardial infarction induced by glucocorticoids administration. *Endocrinol Metab* 2010;25: 240-244.
9. Ionescu CN, Sakharova OV, Harwood MD, Caracciolo EA, Schoenfeld MH, Donohue TJ. Cyclic rapid fluctuation of hypertension and hypotension in pheochromocytoma. *J Clin Hypertens (Greenwich)* 2008;10:936-940.
10. Fitzgerald PJ. Is elevated norepinephrine an etiological factor in some cases of epilepsy? *Seizure* 2010;19:311-318.