

## 중간 세로칸 악성 결신경절종

성균관대학교 의과대학 <sup>1</sup>내과학교실, <sup>2</sup>삼성서울병원 호흡기내과, <sup>3</sup>삼성서울병원 병리학교실

박성범<sup>1</sup>, 박실비아<sup>1</sup>, 방선하<sup>1</sup>, 김은경<sup>1</sup>, 전경만<sup>1,2</sup>, 고원중<sup>1,2</sup>, 서지영<sup>1,2</sup>, 정만표<sup>1,2</sup>, 김호중<sup>1,2</sup>, 권오정<sup>1,2</sup>, 고영혜<sup>3</sup>, 엄상원<sup>1,2</sup>

## A Case of Middle Mediastinal Malignant Paraganglioma

Sung Bum Park, M.D.<sup>1</sup>, Silvia Park, M.D.<sup>1</sup>, Sun Ha Bang, M.D.<sup>1</sup>, Eun Kyung Kim, M.D.<sup>1</sup>, Kyeongman Jeon, M.D.<sup>1,2</sup>, Won-Jung Koh, M.D.<sup>1,2</sup>, Gee Young Suh, M.D.<sup>1,2</sup>, Man Pyo Chung, M.D.<sup>1,2</sup>, Hojoong Kim, M.D.<sup>1,2</sup>, O Jung Kwon, M.D.<sup>1,2</sup>, Young-Hyeh Go, M.D.<sup>3</sup>, Sang-Won Um, M.D.<sup>1,2</sup>

<sup>1</sup>Department of Medicine, Sungkyunkwan University School of Medicine, <sup>2</sup>Division of Pulmonary and Critical Care Medicine,

<sup>3</sup>Department of Pathology, Samsung Medical Center, Sungkyunkwan University School of Medicine, Seoul, Korea

Pheochromocytomas are neuroendocrine tumors of chromaffin cell that originate in the paraganglia of the adrenal medulla. Approximately 10% of pheochromocytomas are found in the extra-adrenal paraganglia and are called paragangliomas. However, cases of middle mediastinal paragangliomas are very rare. In this case, the patient presented with a voice change and a headache. A middle mediastinal soft tissue mass with marked enhancement was detected on computed tomography of the chest. The 24-hour urine catecholamine level was markedly elevated. The middle mediastinal mass was biopsied via mediastinoscopy and the resulting immunohistochemical staining was compatible with a diagnosis of middle mediastinal paraganglioma. The mass was resected surgically and the symptoms were relieved.

**Key Words:** Paraganglioma; Mediastinum; Neoplasms

### 서 론

친크롬 세포 종양(chromaffin cell tumor)은 신경능선에서 기원하는 결신경절(paraganglia)의 친크롬 세포에서 발생하는 신경내분비 종양으로<sup>1</sup>, 1년에 인구 100만 명당 1.5~9명 빈도로 발생하는 매우 희귀한 종양이다<sup>2</sup>. 이 종양은 전체 고혈압환자의 0.5% 미만에서, adrenal incidentaloma의 4%에서 발견되고<sup>1,3</sup>, 그 가운데 85~90% 가량이 부신 수질의 결신경절 친크롬 세포에서 발생하며<sup>2</sup>, 이를 크롬친화 세포종(pheochromocytoma)이라고 한다. 반면, 약 10~15%는 부신 수질 외 결신경절에서 기원하는데 이

를 결신경절종(paraganglioma)이라고 한다<sup>4,5</sup>. 친크롬 세포 종양 발생 시 전형적인 3대 임상 소견은 발작적인 고혈압, 빈맥, 발한으로 카테콜라민 상승으로 인해 발생한다<sup>6</sup>. 저자들은 두통과 목소리 변성을 주소로 내원한 흉부 중간 세로칸(middle mediastinum)에 발생한 악성 결신경절종 환자를 문헌고찰과 함께 보고하고자 한다.

### 증 례

**환 자:** 피○○, 여자, 47세

**주 소:** 6년 전부터 발생한 목소리 변성

**현병력:** 내원 6년 전 목소리 변성 및 명치 부위 불편감이 발생하였다. 3년 전부터 증상이 악화되고, 2년 전부터는 발작적인 심한 후두부 두통이 동반되었다. 내원 4개월 전부터 악화된 발작적인 후두부 두통에 대해 타원에서 영상의학적 검사를 시행하였다. 두경부 영상 검사에서는 특이한 소견이 없었으나, 흉부 영상 검사에서 중간 세로칸에 종괴가 발견되어 본원으로 전원되었다. 환자는 두근거림,

Address for correspondence: Sang-Won Um, M.D., PhD.  
Division of Pulmonary and Critical Care Medicine, Department of Medicine, Samsung Medical Center, Sungkyunkwan University School of Medicine, 50, Irwon-dong, Kangnam-gu, Seoul 135-710, Korea  
Phone: 82-2-3410-3429, Fax: 82-2-3410-3849  
E-mail: sangwonum@skku.edu

Received: Sep. 17, 2010

Accepted: Oct. 13, 2010

발한, 체중감소는 없었으나 기립 시 어지러운 증상을 간혹 느끼고 있었다.

**과거력:** 결핵을 비롯한 호흡기계 감염력을 포함하여 특이병력은 없었으며, 최근 복용하는 약물도 없었다.

**가족력:** 어머니가 직장암과 조기 위암으로 치료받은 가족력이 있었다.

**이학적 소견:** 내원 당시 혈압은 92/67 mm Hg, 맥박수는 77회/분, 호흡수는 20회/분, 체온은 37°C였다. 외관상 병색은 없었으며, 결막에 빈혈 소견은 관찰되지 않았고, 경부에서 종괴나 림프절은 촉진되지 않았다. 흉부청진상 호흡음은 깨끗하였고, 심음은 규칙적이며 심잡음은 들리지 않았다.

**검사실 소견:** 내원 당시 시행한 혈액 검사상 백혈구 5,470/mm<sup>3</sup>, 혈색소 11.6 g/dL, 혈소판 208,000/mm<sup>3</sup>, BUN/creatinine 17.5/0.68 mg/dL, aspartate aminotransferase/alanine aminotransaminase 16/13 U/L, 단백질/알부민 7.2/4.5 g/dL로 정상이었으며, 종양표지인자는 carcinoembryonic antigen 1.63 ng/mL, neuron specific enolase 5.5 ng/mL로 모두 정상범위였다.

**방사선 소견:** 타병원에서 시행한 흉부 전산화 단층촬영 소견에서, 흉부 중간 세로칸에서 양측 하부 기관 옆, 대동맥-폐동맥 창에 걸쳐 높은 조영증강을 보이는 비균일 연조직 종괴가 관찰되었고(Figure 1A), 양전자 단층촬영 및 전산화 단층촬영에서는 동일 연조직 종괴에 강한 섭취증가가 관찰되었다(Figure 1B).

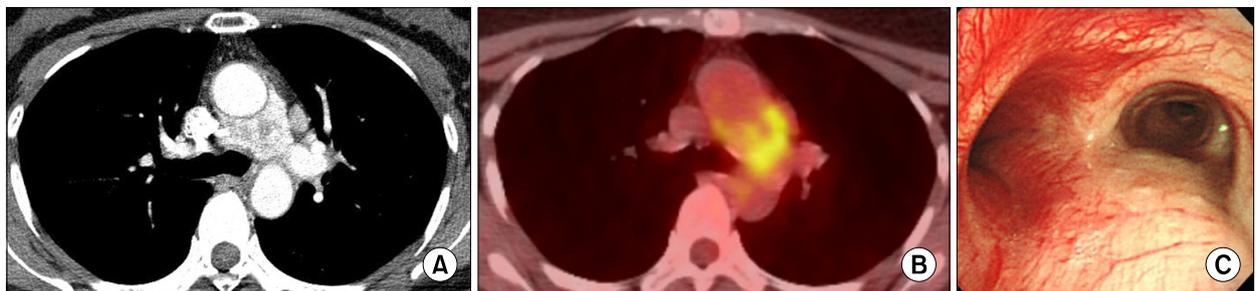
**기관지내시경 소견:** 기관지내시경 검사상 기관 용골에서 좌측 기관, 좌측 주 기관지와 좌측 상부 기관지까지 기관지 점막이 과다 혈관상을 보이고 있었으나 저명한 종

양 침윤 소견은 없었고(Figure 1C), 우측 기관지 내에 병변도 없었다.

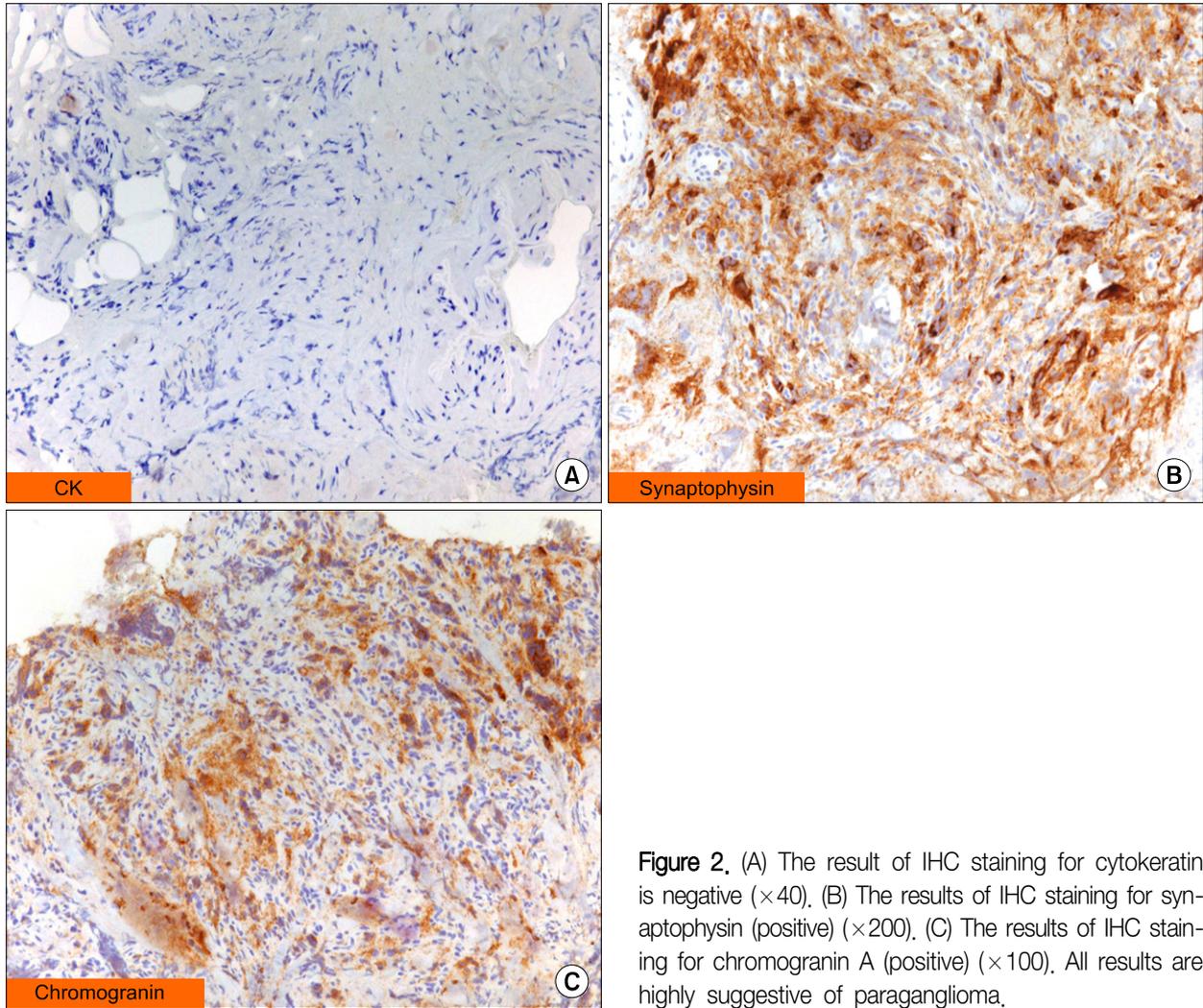
**소변 카테콜라민 검사 소견:** 24시간 소변 카테콜라민 검사에서 노르에피네프린 수치가 318.73 μg/day (정상, 15~80 μg/day), 노르메타네프린 수치가 593.56 μg/day (정상, 81~500 μg/day)로 모두 증가하여 있었다.

**종격동경 조직 검사 소견:** 좌측 하부 기관 옆 림프절(left lower paratracheal lymph node, 4L station) 및 우측 하부 기관 옆 림프절(right lower paratracheal lymph node, 4R station)에 대한 종격동경 조직 검사상 우측 하부 기관 옆 림프절은 반응 과다형성(reactive change) 소견을 보였으나, 좌측 하부 기관 옆 림프절은 섬유혈관 증식 소견이 보여 추가적인 면역조직화학 검사를 시행하였다. 면역조직화학 검사에서 cytokeratin 염색은 음성이었으나, synaptophysin과 chromogranin A 염색은 양성 반응을 보여(Figure 2), 악성 결신경절종에 합당한 소견이었다.

**치료 및 경과:** 증가된 소변의 카테콜라민 수치 및 종격동 조직 검사 소견을 종합하여 흉부 중간 세로칸에 발생한 악성 결신경절종을 진단하고, 전신전이가 없는 종격동에 한정된 종양이어서 근치적 목적의 수술을 계획하였다. 수술 중 종양의 조작으로 발생할 수 있는 카테콜라민 응급 등의 부작용을 막기 위해 예방적으로 알파차단제인 doxazosin 4 mg/day를 경구로 1개월간 복용한 후, 중간 세로칸 악성 결신경절종에 대해 흉골 절개를 통한 세로칸 종괴 절제술 및 주폐동맥 혈관성형술(mediastinal mass excision via sternotomy and main pulmonary artery angioplasty)을 시행하였다. 수술 중 육안 소견상, 종양은 흉부



**Figure 1.** (A) The patient's chest CT scan results. A 34-mm highly enhancing but somewhat heterogeneous soft tissue mass is present in the lower left paratracheal area and in the aorto-pulmonary window of the middle mediastinum on the chest CT scan. (B) The patient's PET/CT scan results. A soft tissue mass with FDG uptake is present in the lower left paratracheal area of the middle mediastinum on the PET/CT scan. (C) The patient's bronchoscopy findings. The mucosa of the carina, left main bronchus, and left side of the lower trachea shows features consistent with hypervascularity on bronchoscopy. CT: computed tomography; PET: positron emission tomography.



**Figure 2.** (A) The result of IHC staining for cytokeratin is negative ( $\times 40$ ). (B) The results of IHC staining for synaptophysin (positive) ( $\times 200$ ). (C) The results of IHC staining for chromogranin A (positive) ( $\times 100$ ). All results are highly suggestive of paraganglioma.

중간 세로칸의 상행 대동맥 좌측에서부터 대동맥 궁 하부 부위에 걸쳐있는 단단한 종괴로 대동맥-폐동맥 창을 채우며 우측으로는 상대정맥, 후방으로는 기관과 주 폐동맥 상방, 대동맥 궁, 아래로는 하행 대동맥까지 닿아 있는  $4 \times 4 \times 2$  cm 크기의 종괴였으며, 대동맥, 폐동맥 및 기관과 강하게 유착되어 있어 최대한 신경을 보존하면서 남은 종괴를 제거하고 수술을 종료하였다. 수술 후 제거된 조직에 대한 면역조직화학 검사에서도 synaptophysin, chromogranin 및 S-100 모두 양성 반응을 보이는 것이 확인되어, 악성 결신경절종으로 확진하였다. 종괴제거 후 시행한 24시간 소변 카테콜라민 검사상 모두 정상으로 회복된 소견이었으며, 수술 후 특별한 합병증 없이 퇴원하였다. 수술 후 외래 추적관찰 중 환자의 두통과 기립성 저혈압은 호전되었다.

## 고 찰

친크롬 세포종이 발생하는 결신경절은 발생학적으로 신경능선에서 기원한 친크롬 세포들이 모여 교감신경 혹은 부교감신경과 연결되어 신경절을 형성한 것이다. 이들은 척추 옆 축(paravertebral axis)을 따라서 위로 목 부위의 윗 목 신경절에서부터 아래로 복강내부의 복강, 신장, 콩팥 위, 대동맥, 아랫배 신경 열기와 연결되어 있고, 방광, 전립선과 같은 골반강 내 여러 장기들에까지 분포하고 있다<sup>4,5,7</sup>. 친크롬 세포종은 이들 부위 모두에서 발생할 수 있는데, 부신 수질 내 결신경절에서 발생한 경우를 크롬친화 세포종이라 하고, 부신 수질 외 결신경절에서 발생한 경우를 결신경절종이라 한다<sup>8</sup>. 크롬친화 세포종은 1886년 Fränkel이 처음으로 기술한 이래로 '10% 범칙의 종양'으로 일컬어지며, 양성, 악성, 무증상 그리고 유전성인 경

우가 각각 10%이다<sup>1</sup>.

결신경절종은 대부분이 대동맥 교감신경 결신경절을 따라 대동맥 갈림 부위나 아래 창자간막 동맥 기시부의 결신경절인 Zuckerkannd's body와 방광의 교감신경 결신경절에서 발견되고, 나머지가 신장, 두경부, 흉부 등에서 발견된다. 두경부 결신경절종은 주로 목동맥토리나 globus jugulotympanic 결신경절에서 발생하고, 흉부 결신경절종은 주로 좌심방의 결신경절에서 발생하며, 흉부 세로칸, 그 중에서도 흉부 중간 세로칸에서 발생하는 결신경절종은 매우 드문 것으로 알려져 있다<sup>2,4</sup>. Moran 등<sup>9</sup>은 15개의 흉부 세로칸 결신경절 종 중 12개가 후 세로칸에서, 3개가 앞 세로칸에서 발견되었다고 보고하였고, Gallivan 등<sup>10</sup>은 앞 세로칸이 다소 많이 발생한다고 보고하여 중간 세로칸의 결신경절에서의 발생이 매우 드물다는 것을 보고하였으며, 우리나라에서는 심장막에서 발생한 결신경절종 외에 중간 세로칸에서의 발견은 보고된 바가 없다<sup>11</sup>. 중간 세로칸에서 결신경절종은 폐동정맥 주위, 기관 용골 주위의 bronchiomeric paraganglia 혹은 내장 자율신경 결신경절(visceral autonomic paraganglia)에서 주로 기원하는 것으로 알려져 있다<sup>2</sup>.

결신경절종의 임상상은 크게 두 가지로 나타날 수 있는데, 하나는 종양의 종괴효과에 의한 것이고 다른 하나는 분비성 결신경절종의 활성 카테콜라민 과잉분비로 인한 증상발현이다<sup>4</sup>. 종괴효과는 주로 두경부에 발생한 결신경절종에서 종괴의 돌출로 인한 육안적 확인 및 주변조직 압박 증상으로 인해 잘 발견된다<sup>3,4</sup>. 그런데 본 증례 환자의 경우는 수술 소견상 종괴가 되돌이 후두신경의 진행경로인 흉부 중간 세로칸의 상행 대동맥 좌측에서부터 대동맥 궁 하부 부위에 걸쳐 대동맥-폐동맥 창을 채우고 있어서, 되돌이 후두신경을 압박, 목소리변성을 유발한 것으로 판단된다. 따라서, 이 환자의 목소리변성은 결신경절종의 종괴효과로 유발된 것으로 판단된다. 분비성 결신경절종은 도파민, 노르에피네프린, 에피네프린 등의 카테콜라민을 생성, 분비하는 경우를 말하며 카테콜라민은 체내에서 catechol-O-methyltransferase에 의해 비활성대사 산물인 메타네프린, 노르메타네프린으로 바뀌어 소변으로 배출된다<sup>3</sup>. 분비성 결신경절종에서 과잉 분비된 활성 카테콜라민은 인체순환계에 분비되어 인체의 알파 및 베타 아드레날린수용체에 작용하며, 다양한 형태의 임상상으로 나타난다. 카테콜라민 과잉 분비로 인해 나타나는 전형적인 증상은 대개 발작성인 두통(26%), 빈맥(21%), 식은땀(25%) 등이며, 전형적인 징후는 고혈압(64%), 고혈당 등

이다<sup>3,4</sup>. 그리고 전형적인 임상 발현은 간헐적 고혈압과 함께 발작성의 증상이 동반되는 것이다<sup>3</sup>. 본 증례의 경우 고혈압은 발견되지 않고 발작성의 후두부 두통만 동반되었는데, 이는 카테콜라민 과잉 분비와 관련된 전형적인 증상이기는 하지만 고혈압이 동반되지 않고 두통 단독만 발현된 것은 드문 소견이다. 분비성 결신경절종의 1/3에서 상기한 전형적인 증상 및 징후가 동반되며, 나머지 2/3에서는 발열, 체중감소, 흉통, 레이노현상, 창백, 열 불내성, 시력 흐려짐, 오심, 구토, 기립성 저혈압 등과 같은 비특이적인 증상 및 징후가 발현된다<sup>1,3,5</sup>. 특히 본 증례의 환자에서 종괴의 수술적 제거 후 환자의 두통과 기립성 저혈압이 호전되어 카테콜라민 과잉과 이들 증상이 연관성이 있는 것으로 판단된다.

친크롬 세포종은 교감신경과 연결되면 대체로 카테콜라민 분비가 많은 기능성 종양이 되고, 부교감신경과 연결되면 대체로 비기능성 종양이 되는데<sup>4,5,12</sup>, 대부분의 크롬친화 세포종과 복강 내 결신경절종은 교감신경과 연결된 친크롬 세포종으로 기능성인 반면, 대부분의 두경부 및 흉부에서 발생한 결신경절종은 부교감신경과 연결된 결신경절종인 경우가 많아 신경눌림에 의한 목소리변화 등의 종괴효과 외에 고혈압, 빈맥, 발한 등의 특이증상이 없고, 약 3.6%만이 카테콜라민 항진을 보인다<sup>5</sup>. 친크롬 세포종은 이렇게 대부분 교감신경과 연결되어 특징적인 카테콜라민과잉 관련 증상을 보이므로 임상적으로 의심할만한 특이증상과 징후가 있을 때, 24시간 소변 카테콜라민 검사를 시행하여 의미 있는 상승을 보이면 호발부위인 부신 부위의 영상의학적 검사를 시행하여 종괴를 확인하여 확진한다. 만일 이 부위에서 종괴를 발견하지 못하면 결신경절종을 찾기 위해 전신적인 영상의학적 검사를 시행하게 된다. 조직 검사가 진단과정에 필수적이지는 않으나 조직 검사를 시행할 경우 면역조직화학 검사상 chromogranin A, synaptophysin, S-100에 특징적인 양성 소견을 보여 진단에 도움을 받을 수 있다<sup>13-15</sup>. 주변 조직으로 침윤하거나 다른 부위로 전이가 확인되면 악성으로 판정하게 된다.

따라서, 본 증례와 같이 목소리변성 및 두통, 기립성 저혈압이 동반되어 있는 환자에서 중간 세로칸에 조영 증강이 강하게 되는 종양이 발견될 경우 결신경절종이 감별 진단에 포함되어야 한다. 중간 세로칸 결신경절종은 종격동경 조직 검사 및 혈청 카테콜라민 검사로 확진이 가능하며 수술적 절제로 완치를 기대해 볼 수 있다.

## 참 고 문 헌

1. Adler JT, Meyer-Rochow GY, Chen H, Benn DE, Robinson BG, Sippel RS, et al. Pheochromocytoma: current approaches and future directions. *Oncologist* 2008;13:779-93.
2. Joynt KE, Moslehi JJ, Baughman KL. Paragangliomas: etiology, presentation, and management. *Cardiol Rev* 2009;17:159-64.
3. Plouin PF, Gimenez-Roqueplo AP. Pheochromocytomas and secreting paragangliomas. *Orphanet J Rare Dis* 2006;1:49.
4. Lee JA, Duh QY. Sporadic paraganglioma. *World J Surg* 2008;32:683-7.
5. Young WF Jr. Paragangliomas: clinical overview. *Ann NY Acad Sci* 2006;1073:21-9.
6. Scholz T, Schulz C, Klose S, Lehnert H. Diagnostic management of benign and malignant pheochromocytoma. *Exp Clin Endocrinol Diabetes* 2007;115:155-9.
7. Petri BJ, van Eijck CH, de Herder WW, Wagner A, de Krijger RR. Pheochromocytomas and sympathetic paragangliomas. *Br J Surg* 2009;96:1381-92.
8. Havekes B, Lai EW, Corssmit EP, Romijn JA, Timmers HJ, Pacak K. Detection and treatment of pheochromocytomas and paragangliomas: current standing of MIBG scintigraphy and future role of PET imaging. *Q J Nucl Med Mol Imaging* 2008;52:419-29.
9. Moran CA, Suster S, Fishback N, Koss MN. Mediastinal paragangliomas. A clinicopathologic and immunohistochemical study of 16 cases. *Cancer* 1993;72:2358-64.
10. Gallivan MV, Chun B, Rowden G, Lack EE. Intrathoracic paravertebral malignant paraganglioma. *Arch Pathol Lab Med* 1980;104:46-51.
11. Kim Y, Park SY, Ko YG, Ha JW, Chung N, Chang BC, et al. A case of intrapericardial pheochromocytoma. *Korean J Med* 2006;70:434-8.
12. Chrisoulidou A, Kaltsas G, Ilias I, Grossman AB. The diagnosis and management of malignant pheochromocytoma and paraganglioma. *Endocr Relat Cancer* 2007;14:569-85.
13. Lloyd RV, Sisson JC, Shapiro B, Verhofstad AA. Immunohistochemical localization of epinephrine, norepinephrine, catecholamine-synthesizing enzymes, and chromogranin in neuroendocrine cells and tumors. *Am J Pathol* 1986;125:45-54.
14. McNicol AM. Histopathology and immunohistochemistry of adrenal medullary tumors and paragangliomas. *Endocr Pathol* 2006;17:329-36.
15. Tischler AS. Pheochromocytoma and extra-adrenal paraganglioma: updates. *Arch Pathol Lab Med* 2008;132:1272-84.