

고부갑상선호르몬에 의한 갈색종 6예

한국원자력의학원 원자력병원 이비인후-두경부외과

박성호 · 김영범 · 최주열 · 김남영 · 이국행 · 이병철 · 이명철 · 최익준

= Abstract =

Six Cases of Brown Tumor with Hyperparathyroidism

Sung Ho Park, MD, Young Bum Kim, MD, Joo Yul Choi, MD, Nam Young Kim, MD,
Guk-Haeng Lee, MD, PhD, Byung Chul Lee, MD, Myung Chul Lee, MD, PhD, Ik Joon Choi, MD

Department of Otorhinolaryngology-Head & Neck Surgery, Korea Cancer Center Hospital, Seoul, Korea

Brown tumor is characterized as the classic skeletal manifestation of advanced hyperparathyroidism. It is considered as a benign tumor because of its reparative cellular process. We have experienced 6 patients of brown tumor with hyperparathyroidism, enrolled at Korea Cancer Center Hospital from November 2007 to September 2013. Five of the patients were diagnosed as parathyroid adenoma and treated with parathyroidectomy, and one female patient was diagnosed as parathyroid carcinoma and treated with parathyroidectomy and thyroid lobectomy. These six cases demonstrated that early parathyroidectomy after diagnosis helps to relieve symptomatic pain, normalize calcium level, treat hyperparathyroidism, prevent tumor progression and also prevent osteoporosis in bones. We present these 6 patients with a review of literature.

KEY WORDS : Osteitis fibrosa cystica · Hyperparathyroidism.

서 론

낭성 섬유뼈염이라고도 불리는 갈색종은 세번째로 흔한 내분비계 질환으로 고부갑상선호르몬에 의해서 생기는 골성변화이다. 일차성 부갑상선기능항진증의 유병율은 1,000명당 3명이며, 여자의 유병율이 남자의 3배라고 알려져 있다.¹⁾ 일차성 부갑상선기능항진증의 가장 흔한 원인은 부갑상선선종(~97%)으로 이어 부갑상선증식증(~2.5%), 부갑상선암(~0.5%)이 있다.²⁾ 갈색종은 새로이 생성된 종양이 아니라 긴 시간동안 부갑상선 호르몬 분비에 의해 빠른 파골세포 활동에 의한 세포파괴와 회복과정의 반복에 의해 생기는 종양이다. 갈색종의 흔한 침범부위는 늑골, 쇄골, 경골, 대퇴골 그리고 골반뼈이다.^{3,4)}

국내에 보고된 갈색종은 한 부위에 국한되거나 종괴를 주소로 내원한 경우가 대부분으로 단일기관에서 여러 증례를 정리, 발표한 적이 없었다. 본 기관에서 경험한 증례들은 단일 골병변 이외에도 다발성 골병변을 보이는 경우가 있었으며 두경부 이외의 다른 부위의 종괴 혹은 통증을 주소로 내원하여 갈색종으로 진단된 후 부갑상선 절제술을 실시한 경우였다.

저자들은 고부갑상선 호르몬에 의한 갈색종 환자 6예 모두 부갑상선 절제술을 통하여 치료하였기에 문헌고찰과 함께 보고하는 바이다.

증 례

2007년 11월부터 2013년 11월까지 원자력병원 이비인후과에서 6명의 환자가 특정부위 통증 및 골절로 내원하여 경부초음파, Tc-99m MIBI 부갑상선 스캔, 세침흡인검사, 칼슘 및 부갑상선 수치검사, 양전자 단층촬영을 시행하였다. 검사 후 부갑상선선종 및 부갑상선암으로 진단받아 5명은 부갑상선 절제술, 암으로 진단된 1명은 부갑상선 절제술과 갑상선 좌엽절

Received : September 11, 2014 / Revised : October 5, 2014

Accepted : October 7, 2014

교신저자 : 최익준, 139-706 서울 노원구 노원로 75
한국원자력의학원 원자력병원 이비인후-두경부외과
전화 : (02) 970-1271 · 전송 : (02) 970-2450
E-mail : ijchoiorl@gmail.com

Table 1. Changes of laboratory finding after parathyroidectomy in 6 patients

Patient	Sex	Age	Preop				POD1			POD5			Last f/u			
			Ionized Ca	Ca	ALP	iPTH	Ionized Ca	Ca	iPTH	Ionized Ca	Ca	iPTH	Ionized Ca	Ca	ALP	iPTH
1	F	41	6.43	12.7	404	Unknown	4.39	8.1	54.7	4.79	9.4	16.1		8.7	73	62.8
2	F	30	6.45	12.1	504	1,349.3	4.85	8.7	2.7	3.97	6.6	8.3		9.1	58	28.5
3	M	42	5.38	10.7	87	205.1	4.59	8.9	21.2	4.16	9.6	29.9	4.65	8.7	51	128.5
4	M	71	5.17	12.5	1,095	>1,900	4.22	6.8	11	3.86	6.7	99.9	4.42	7.6	273	373.7
5	M	29	6.78	13.6	433	>5,000	4.89	9.5	5.8	4.53	8.6	125.4	4.91	8.9	442	339.4
6	F	29	6.99	13.5	672	942.3	5.87	10.2	<2.5	4.19	8.0	60.1	4.51	8.7	101	95.2

Preop : Pre operation, POD : post operative day, iPTH : intact parathyroid hormone, ALP : alkaline phosphatase iPTH normal range : 14–72 pg/mL. Ca normal range : 8.6–10.2 mg/d. Ionized Ca normal range : 4.48–4.92 mg/d. ALP normal range : 35–104 U/L

Table 2. Characteristics of 6 patients with brown tumor

Patients		n=6
Sex(F:M)		3:3
Median age(years)		35.5±16.0
Median F/U(months)		20.8±11.1
Preop	iPTH(pg/mL)	1,996.9±1,794.1
	Ca(mg/dL)	12.5±1.1
POD5	iPTH(pg/mL)	56.6±47.6
	Ca(mg/dL)	8.3±1.3

iPTH normal range : 14–72 pg/mL. Ca normal range : 8.6–10.2 mg/d

제술을 시행 받았다. 이들 6예에 대해 수술 전, 수술 후 첫째 날, 수술 후 다섯째 날, 퇴원 후 외래 내원 시 각각 칼슘수치, 이온화 칼슘수치, 부갑상선 호르몬 및 알칼리인산분해효소를 검사하였다(Table 1). 환자들의 연령은 29세부터 71세까지의 분포를 보였으며 평균연령은 35.5세였다. 이 중 남자는 3명, 여자는 3명이었다(Table 2).

1. 증례 1

41세 여자환자로 특별한 외상없이 1개월 반 지속된 우측 엉덩이관절 통증으로 본원 정형외과에 내원하였다. 이후 촬영한 골반 자기공명영상상 양측 골반뼈 흡수소견 관찰되었고 혈액검사상 칼슘 및 부갑상선호르몬이 상승되어 있었다. 부갑상선선종 의심하에 실시한 경부초음파상에서 좌측 갑상선하방 부위에 42 mm 크기의 종괴 관찰되어 좌측 하부 부갑상선선종을 진단하였다. 전신마취하에 좌측 하부 부갑상선선종 제거하였으며 조직 검사 결과 부갑상선선종으로 최종 진단하였다. 수술 4개월 후 혈액 검사상 알칼리인산분해효소, 혈청 부갑상선 호르몬은 정상화되었으나 저칼슘혈증 및 저린증상이 있어 현재 칼슘약 복용 중이고 외래 추적 관찰 중이다.

2. 증례 2

30세 여자환자로 임신 8개월째 좌측 어깨통증 시작되었고 분만 후 타원에서 단순촬영 및 자기공명영상검사 시행 후 다발성 골수종 및 골암 의심하에 본원 혈액종양내과로 전원되었다. 혈액검사상 칼슘 및 부갑상선호르몬이 상승되어 있었다.

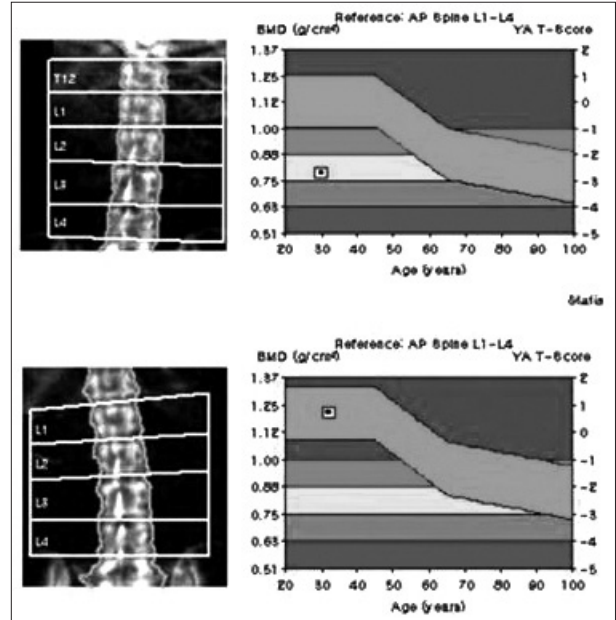


Fig. 1. Preop and postop Bone marrow density. Preop BMD shows osteopenia. Postop BMD shows normal bone marrow density.

부갑상선선종 의심하에 실시한 경부초음파에서 관찰된 갑상선 좌측 하부부위 종괴가 Tc-99m MIBI 부갑상선 스캔검사상 활동이 증가되어있어 좌측 하부 부갑상선선종을 진단하였다. 전신마취하에 좌측 하부 부갑상선을 제거하였으며 조직 검사 결과 부갑상선선종으로 최종 진단하였다.

수술 전 시행한 골밀도 검사에서 전반적으로 골감소증이 보였지만 수술 후에 시행한 골밀도 검사상 정상화되었다(Fig. 1). 수술 후 시행한 혈청 칼슘, 부갑상선 호르몬, 알칼리인산분해효소 수치가 정상화되어 외래 추적 관찰 중이다.

3. 증례 3

42세 남자환자로 타원에서 경부압박골절로 내원하여 실시한 경부 전산화단층촬영에서 좌측 갑상선 하방에 종괴 확인되고 혈액검사상 부갑상선 수치 상승되어 있는소견으로 부갑상선선종 의심하에 본원으로 전원되었다. 본원에서 실시한 경부단순촬영 상 골감소증, 압박 경추골절 소견이 보였다. 타원

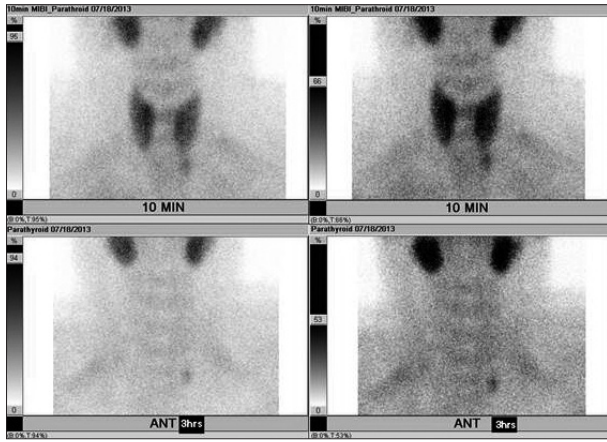


Fig. 2. Tc-99m MIBI parathyroid scan, 10 minutes and 3 hours. Radioactive uptake on left lower portion remains on 10 minutes and 3 hours delayed scan.

에서 실시한 경부 컴퓨터 단층촬영에서 보이는 결절을 초음파 유도하 세침흡인검사 후 시행한 조직병리 검사상 림프절의 반응성 증식 소견이었지만 혈액검사상 부갑상선 호르몬 및 칼슘 상승소견과 Tc-99m MIBI 부갑상선 스캔(Fig. 2)검사상 좌측하부결절 활동증가 확인되어 좌측 하부 부갑상선선종을 진단하였다. 전신마취하에 좌측 하부 부갑상선 제거하였으며 조직 검사 결과 부갑상선선종으로 최종 진단하였다. 수술 한달 후 혈청 칼슘, 부갑상선 호르몬, 알칼리인산분해효소 수치가 정상화되어 외래 추적 관찰 중이다.

4. 증례 4

70세 남자환자로 넘어진 후 발생한 우측 대퇴골과 좌측 상완골 골절로 본원 응급실 내원하였다. 6개월 전 무릎과 허리 통증으로 타원 류마티스내과 진료 받고 약물 복용중이었다. 혈액검사상 칼슘 및 부갑상선호르몬 상승되어있어 부갑상선선종 의심 하에 시행한 경부초음파상 종격동 앞부분에 종괴 확인되었다. 이후 실시한 Tc-99m MIBI 부갑상선 스캔검사 에서 경부초음파상 확인된 결절의 활동이 증가되어있어 이소성 부갑상선선종으로 진단하였다. 전신마취하에 이소성 부갑상선 제거하였으며 조직검사 시행하여 부갑상선선종으로 최종 진단하였다. 수술 6개월 후 저칼슘혈증이 있어 현재 칼슘약 복용중이고 부갑상선 호르몬, 알칼리인산분해효소는 상승되어 있으나 수술 전보다 낮은 수치를 보이고 있어 외래 추적 관찰 중이다.

5. 증례 5

28세 남자환자로 특별한 외상이 없이 7개월간 지속된 우측 무릎 통증으로 본원 정형외과 내원하였다. 우측 경골 단순촬영 영상 안쪽 근위부 골간단, 골단 부위에 골융해성 병변이 관찰되었다(Fig. 3). 혈액검사상 칼슘 및 부갑상선호르몬 상승되어 있었다. 부갑상선선종 의심 하에 실시한 경부초음파에서 보이는 갑상선 우측 부위 종괴가 Tc-99m MIBI 부갑상선 스캔



Fig. 3. Osteolytic lesion with cortical shell and focal destruction in proximal medial epimetaphysis of right tibia.

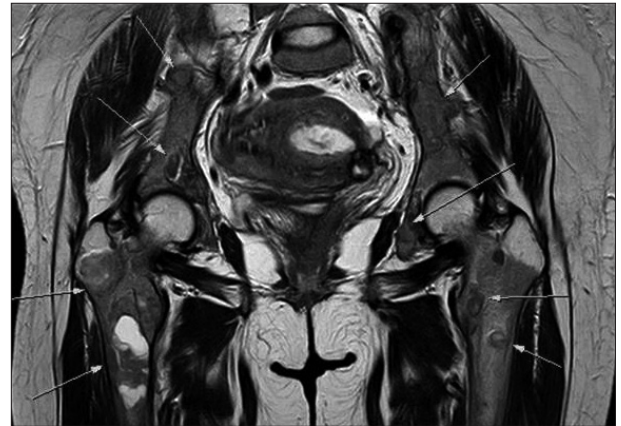


Fig. 4. Magnetic resonance imaging(T2-weighted image) of Brown tumor. T2-weighted image of coronal MRI lower lumbar spines, sacrum, both pelvic bones, and both femoral, which were enhancing lesions(arrows).

검사 상 활동이 증가되어있어 우측 상부 부갑상선선종을 진단하였다. 전신마취하에 우측 상부 부갑상선 제거하였으며 조직 검사 결과 부갑상선선종으로 최종 진단하였다. 수술 한달 후 저칼슘혈증이 있어 현재 칼슘약 복용중이고 부갑상선 호르몬, 알칼리인산분해효소 수치 상승되어 있으나 수술 전보다 낮은 수치 보이고 있어 외래 추적 관찰 중이다.

6. 증례 6

2년전 제왕절개 외 특이 과거력 없는 29세 여자 환자가 내원 2주 전부터 심해진 전신통, 특히 허리 통증 및 고관절 통증과 좌측 전경부에 위치한 종괴를 주소로 타원에 내원하였다. 타원에서 시행한 자기공명영상에서(Fig. 4) 천골, 양측 골반과 대

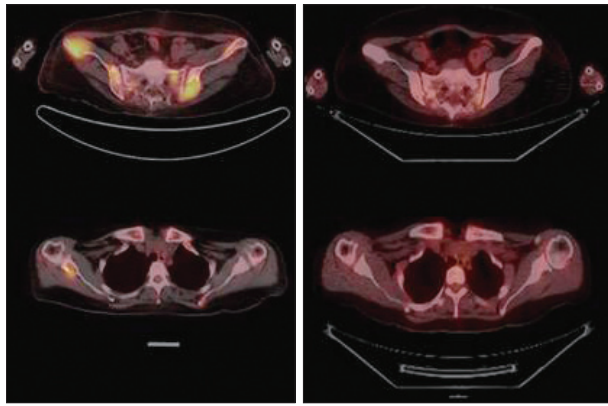


Fig. 5. Transverse sections of PET-CT(positron emission tomography-computed tomography) scan at Brown tumor(preop and postop). Preop PET-CT scan shows increased uptake of multiple focal hypermetabolic lesions.

퇴골 등에 골감소증 소견을 보여 다발성 골수종 의심 하에 본원 혈액종양내과로 전원되었다. 혈액검사상 칼슘 및 부갑상선호르몬 상승되어 있었다. 부갑상선선종 의심하에 경부초음파 시행하여 좌측 갑상선 부위에 보이는 54 mm결절을 초음파 유도하 세침흡인검사 하였고 병리검사상 부갑상선 조직으로 확인되어 골병변은 부갑상선선종 혹은 암종으로 인한 일차성 부갑상선 기능항진증 기원의 갈색종으로 진단되었다.

부갑상선선종 크기가 크며 수술 중 육안적 소견상 갑상선 좌엽 침습하여 좌측 상부 부갑상선 종양 절제술 및 갑상선 좌엽 절제술을 시행하였다. 부갑상선암종으로 의심되는 종양이 상부 부갑상선에 위치해 있어 동측 하부 부갑상선 절제술 및 중심림프절 청소술은 시행하지 않았다. 갑상선 좌엽과 함께 종물을 완전히 제거하였으며 조직 검사 결과 갑상선내 부갑상선 악성종양으로 최종 진단되었다.

환자는 경구 칼슘 및 비타민 D를 투여 증으로 술 후 6개월에 시행한 양전자방출단층촬영 상(Fig. 5) 이전의 골 대사 항진 소견이 모두 소실되었고 혈청 칼슘, 부갑상선 호르몬, 알칼리 인산분해효소수치가 정상화되어 외래 추적 관찰 중이다.

고 찰

갈색종은 부갑상선호르몬에 상승에 의해 활성화된 골파괴세포가 국소적으로 골구조 변화를 일으켜 마치 종양처럼 보이게 되는 질환이다.³⁾ X-ray상 주변 연부조직 침윤 없이 경계가 명확하고 둥근 모양을 보이고 자기공명영상의 T2강조영상상에는 조영증강과 조영감소가 혼재되어있는 종괴로 보인다.⁵⁾ 임상증상으로 종양이 천천히 자라게 되어 통증을 동반하며 통증의 정도는 크기와 위치에 따라 달라질 수 있고 골절이나 골변형을 일으킬 수 있다.

치료를 위한 부갑상선 절제술이 진행되는 골변화를 막을 수 있다고 알려져 있기 때문에⁶⁾ 혈청칼슘 및 부갑상선호르몬

검사를 통해 부갑상선기능항진증에 대한 빠른 진단이 필요하다. 갈색종은 조직학적으로 종양에 단핵 기질세포와 거대 다핵세포 증가 및 파골세포의 활동에 의한 정상 골주 및 골수가 혈철소와 섬유 조직으로 대체되어있는 소견을 보인다.⁷⁾ 골병변 생검을 통한 병리학적 검사만으로는 고부갑상선 호르몬에 의한 갈색종과 Giant cell tumor, giant-cell reparative granuloma, aneurismal bone cyst, and osteosarcoma, 등의 질병들 감별진단을 하기 어렵기 때문에⁸⁾ 혈청칼슘 및 부갑상선호르몬의 검사가 감별진단에 도움이 된다. 부갑상선호르몬이 상승되어 있어도 Vitamin D 결핍 등 많은 원인으로 칼슘 수치가 상승되어 있지 않을 수 있으므로 혈중 칼슘 수치와 부갑상선호르몬 수치 둘 다 검사가 진행되어야 한다.^{9,10)} 이전에 국내에 보고된 갈색종 3예는 각각 경구개와 하악골에 외적 변형을 야기하거나 상악골 및 안면부의 변형없이 상악동 내부에 위치하여 악성종양과 감별을 요하는 경우였다. 이번 증례들은 단일병변 이외에도 다발성으로 발현하였고 부위는 두경부 이외의 골반, 척추, 상하지였고 각각의 병변 부위에서 병적골절, 통증, 골변형 등으로 내원하여 갈색종으로 진단받아 치료한 경우였다.

본 증례들은 골종양 생검 및 골병변의 방사선학적 소견만으로 갈색종을 확신할 수 없고 부갑상선선종 진단을 위해 초음파, Tc-99m MIBI 부갑상선 스캔, 세침흡인검사, 칼슘 및 부갑상선 수치검사, 부갑상선 암종이 의심되는 경우 양전자단층촬영을 추가하여 시행하였고 각각의 검사소견을 종합하여 일차성 부갑상선기능 항진증을 진단하였다. Tc-99m MIBI 부갑상선 스캔검사상 부갑상선암종과 부갑상선선종은 유사한 영상소견을 보이며 부갑상선 과다증식증인 경우 대부분 크기가 작기 때문에 영상으로 진단하기 어려운 경우가 많고 지연 영상에서 2부위 이상에서 국소섭취를 보인다.¹¹⁾ 부갑상선선종을 제거하기 위하여 양측 탐색을 시행하기보다는 최소 침습 부갑상선 절제술이 일차적 치료방법으로 결정할 수 있다. 수술 중 주변조직과의 침윤 및 유착소견 등 부갑상선 암종이 의심되면 동결절편 검사는 시행하지 않는 것이 좋고 부갑상선 암종을 동측 갑상선엽과 주위 연부조직 및 림프절을 함께 제거하는 것이 권장된다.¹²⁾ 치료를 위해 5예에서 부갑상선 절제술, 1예에서 부갑상선 절제술과 갑상선엽 절제술을 병행하여 시행하였다. 수술전에 시행한 검사를 통해 단일 선종이라 생각되어 최소접근 부갑상선절제술을 시행하였고 수술시에 부갑상선선종으로 의심되는 종괴 제거후 수술장에서 5분, 10분, 15분, 20분 부갑상선 수치가 감소하는 것을 확인하여 수술종료하였다. 부갑상선 절제술을 받은 대부분의 환자의 골밀도는 수술내에 정상화되기 시작하고 갈색종은 대부분 6개월 이후 소실되기도하나 수년이상 소요되는 경우도 있다.¹³⁾ 전에 보고된 증례들과 달리 본 증례들의 경우 혈액검사와 영상 검사를 통하여 수술 후 갈색종 변화 및 예후를 알 수 있었다.

갑상선 절제술을 받은 위 6예 모두 칼슘 및 부갑상선호르몬 수치가 정상화되는 것을 확인하였고 영상검사를 통하여 종양이 줄어들어 양상을 보였다. 두 증례에서 부갑상선호르몬이 정상 수치보다 약간 상승되어 있는 것을 보였지만 이는 갈색종이 형성되었던 뼈가 재형성되면서 생기는 저칼슘혈증에 의한 반응성 고부갑상선호르몬이 생긴 것으로 추정되어 추적관찰 중이다. 본 기관에서 경험한 6예를 통해서 일차성 고부갑상선호르몬에 의한 갈색종의 가장 좋은 치료는 다른 논문에서 발표된 것과 같이 외과적 부갑상선 절제술임을 확인할 수 있었다.

부갑상선 절제술을 받은 6예 모두 혈액검사상 부갑상선 호르몬과 칼슘수치가 호전되었고 재발의 징후를 보이지 않아 외래 추적 관찰 중이다. 저자들은 일차성 부갑상선 기능항진증 환자의 다양한 증상 및 두경부 이외 다양한 골부위에서 나타나는 갈색종 6예를 경험하였기에 문헌고찰과 함께 보고하는 바이다.

중심 단어 : 남성 섬유뼈염 · 고부갑상선호르몬.

References

- 1) Bolland MJ, Grey AB, Gamble GD, Reid IR. *Association between primary hyperparathyroidism and increased body weight: A meta-analysis. J Clin Endocrinol Metab.* 2005;90(3):1525-1530.
- 2) Shane E, Bilezikian JP. *Parathyroid carcinoma: a review of 62 patients Endocr Rev.* 1982;3(2):218-226.
- 3) Leal CT, Lactiva PG, Gomes EM, Nunes RC, Costa FL, Gandelmann IH, et al. *Surgical approach and clinical outcome of a deforming brown tumor at the maxilla in a patient with secondary hyperparathyroidism due to chronic renal failure. Arq Bras Endocrinol Metabol.* 2006;50(5):963-967.
- 4) Chun BJ, Lee MH, Noh HI, Park YJ. *A case of brown tumor of the hard palate in association with primary hyperparathyroidism. Korean J Otorhinolaryngol-Head Neck Surg.* 2009;52(7):612-615.
- 5) Lourdes Mateo, Ana Massuet, Montserrat Solà, Ricard Pérez Andrés, Eva Musulen, M. Carmen Sánchez Torres. *Brown tumor of the cervical spine: a case report and review of the literature. Clin Rheumatol.* 2011;30:419-424.
- 6) Pinto LP, Cherubinim K, Salum FG, Yurgel LS, de Figueiredo MA. *Highly aggressive brown tumor in the jaw associated with tertiary hyperparathyroidism. Pediatr Dent.* 2006;28(6):543-546.
- 7) Proimos E, Chimona TS, Tamiolakis D, Tzanakakis MG, Papadakis CE. *Brown tumor of the maxillary sinus in a patient with primary hyperparathyroidism: A case report. Journal of Medical Case Reports.* 2009;3:7495.
- 8) Naiman J, Green WR, d'Heurle D, Iliff WJ, Benedict W, Eggleston JC, et al. *Brown tumor of the orbit associated with primary hyperparathyroidism. Am J Ophthalmol.* 1980;90:565-571.
- 9) Emin AH, Suoglu Y, Demir D, Karatay MC. *Normocalcemic hyperparathyroidism presented with mandibular brown tumor: Report of a case. Auris Nasus Larynx.* 2004;31:299-304.
- 10) Suarez-Cunqueiro MM, Schoen R, Kersten A, Klisch J, Schmelzeisen R. *Brown tumor of the mandible as first manifestation of atypical parathyroid adenoma. J Oral Maxillofac Surg.* 2004;62(8):1024-1028.
- 11) Arbab AS, Koizumi K, Hemmi A, Toyama K, Arai T, Yoshitomi T et al. *Tc-99m-MIBI scintigraphy for detecting parathyroid adenoma and hyperplasia. Ann Nucl Med.* 1997;11(1):45-49.
- 12) Tae K, Lee YS, Kim KR, Lee HS, Park DW, Park YS, et al. *Radiologic Diagnosis and Surgical Treatment of Primary Hyperparathyroidism. Korean J Otolaryngol.* 2006;49:737-738.
- 13) Agarwal G, Mishra SK, Kar DK, Singh AK, Arya V, Gupta SK, et al. *Recovery pattern of patients with osteitis fibrosa cystica in primary hyperparathyroidism after successful parathyroidectomy. Surgery.* 2002;132(6):1075-1085.