

갈색세포종에서 ^{18}F FDG의 전신 갈색지방조직 섭취를 보인 증례 1예

연세대학교 의과대학 내과학교실¹, 내분비연구소², 핵의학과³

홍수정¹·김경민¹·이유미^{1, 2}·윤미진³·이종두³·이은직^{1, 2}·임승길^{1, 2}

Diffuse ^{18}F -fluoro-2-deoxy-D-glucose uptake of brown adipose tissue in pheochromocytoma due to increased sympathetic nervous system activity

Soo Jung Hong, M.D.¹, Kyoung Min Kim, M.D.¹, Yumie Rhee, M.D., Ph.D.^{1, 2}, Mijin Yoon, M.D., Ph.D.³, Jong Doo Lee, M.D., Ph.D.³, Eun Jig Lee, M.D., Ph.D.^{1, 2} and Sung Kil Lim, M.D., Ph.D.^{1, 2}

Departments of Internal Medicine¹, Endocrine Research Institute² and Nuclear Medicine³,
Yonsei University College of Medicine, Seoul, Korea

A pheochromocytoma is a tumor of chromaffin cells that originates from either the adrenal medulla or extra-adrenal sympathetic tissues. The diagnosis of pheochromocytoma is based on elevated concentrations of plasma and urinary catecholamines or their metabolites. In most patients, the anatomic localization of the tumor is determined with computed tomography or magnetic resonance imaging. However, metaiodobenzylguanidine-scintigraphy or positron emission tomography (PET) can also easily identify the foci of neuroendocrine tumors. We diagnosed a patient with pheochromocytoma and high urinary norepinephrine levels, whose PET images revealed diffuse ^{18}F -fluoro-2-deoxy-D-glucose (^{18}F FDG) accumulation in the shoulder, lower neck, and perivertebral area. The regions of ^{18}F FDG uptake corresponded to the location of human brown adipose tissue (BAT), which is minimally active in adults. It is thought that excessive sympathetic stimulation by high circulating catecholamine concentrations augmented the metabolic activity and tracer uptake in the BAT. This uptake in the BAT was normalized after surgical resection. (Korean J Med 75:S858-S861, 2008)

Key Words: Pheochromocytoma; Brown adipose tissue; Catecholamines; Positron-emission tomography

서 론

갈색세포종은 크롬친화(chromaffin) 세포에서 발생하여 과도한 카테콜아민을 생성, 분비하는 종양으로, 대개 양성이다¹⁾. 대부분의 종양은 부신에 국한되어 있으나, 약 15~18%에서 부신 이외에서 발견된다. 갈색세포종은 전체 고혈압의 0.05~0.2%로 이차성 고혈압의 드문 원인 중 하나이다. 갈색세포종의 진단은 혈액과 소변에서 카테콜아민 및 그 대사물의 정량 검사와 함께 복부 전산화 단층촬영이 유용하며²⁾,

자기공명 영상촬영(MRI)이나, metaiodobenzylguanidine (MIBG) scan 등도 이용된다. 최근에는 양전자단층촬영(^{18}F -fluorodeoxy-glucose positron emission tomography, ^{18}F -FDG PET)이 진단에 유용한 것으로 알려져 있다. ^{18}F FDG는 포도당의 유사체로서 포도당을 이용하는 세포나 기관에 분포하여 핵소키나아제에 의하여 인산화 되면서 세포 내에 축적되어, 세포의 포도당 대사 정도에 따라 PET에서 섭취 정도가 결정되는 것으로³⁾, 종양의 진단이나, 염증반응 또는 자가면역질환의 진단에 도움이 된다고 알려져 있다⁴⁾.

• Received: 2007. 5. 23

• Accepted: 2007. 9. 13

• Correspondence to: Yumie Rhee, M.D., Ph.D., Department of Internal Medicine, Yonsei University College of Medicine, 134 Shinchon-dong, Seodaemun-gu, Seoul 120-752, Korea E-mail: yumie@yumc.yonsei.ac.kr

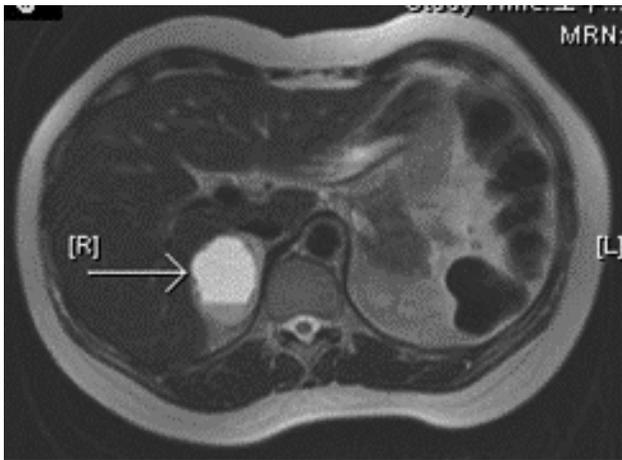


Figure 1. T2-weighted-MRI (T2W) shows a 5-cm well-enhancing mass with central necrosis in the right adrenal gland.



Figure 2. Surgical pathology (weight 23 g, size 7x5x1.2 cm) reveals a ruptured cystic mass, measuring about 5.5x4.5 cm.

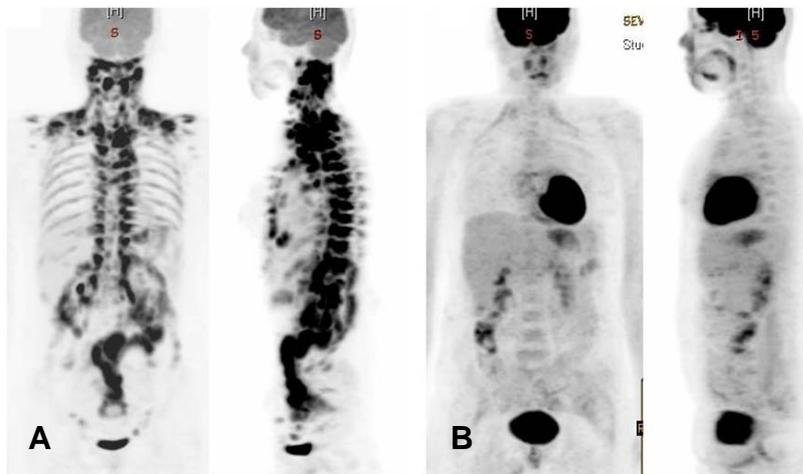


Figure 3. (A) Preoperative ^{18}F FDG-PET whole body scan shows intense uptake of FDG in fat-containing tissues of the bilateral neck, supraclavicular fossa, mediastinum, and abdomen. No FDG uptake was seen in the right adrenal tumor due to cystic necrosis. (B) The symmetrical FDG uptake has disappeared in the postoperative ^{18}F FDG-PET whole body scan after tumor removal.

갈색지방조직(brown adipose tissue, BAT)은 비교적 성인에서 보다는 신생아에 풍부하며, 추위에 노출되는 경우나 고 에너지의 식이를 하게 되는 등의 여분의 열 발생이 필요한 경우 열을 발생시켜 에너지 대사에 중요한 역할을 한다. 그 예로 온도가 낮은 환경에 대한 반응으로서 체온조절이 필요한 경우, 카테콜아민에 의해 열 발생이 일어나는데, 해녀들이나 만성 알코올중독자에서 BAT가 생리적으로 증가되어 있다⁵⁾. 갈색지방세포에서는 미토콘드리아 단백질인 Uncoupling protein (UCP-1)이 산화적인 인산화를 거치는 동

안 열에너지가 발생하게 된다⁵⁾. UCP-1의 활성도는 교감신경 시스템을 통한 아드레날린 신호에 의해 촉발되며, 이는 저체온의 상황 또는 동면에서 깨어나는 기간 등 여분의 열에너지 발생이 필요할 때와 저단백 식이 및 대사성 호르몬에 의해서도 활성이 증가된다⁶⁾.

본 증례에서는 과도한 카테콜아민 분비로 인해 통상적으로 성인에서 거의 없다고 알려진 갈색 지방조직이 교감신경 자극 후에 그 부피와 대사가 증가되어 PET에서 섭취를 보였다가 부신 절제술 후에 호르몬이 정상화되면서 PET 영상

도 정상화되었던 예를 보고하고자 한다.

고 찰

증 례

24세 여자 환자가 시야장애, 두통, 조절되지 않는 고혈압을 주소로 내원하였다. 환자는 특이병력 없는 여성으로, 2년간 오른쪽 눈의 불빛이 어른거리는 증상 및 두통으로 안과에 내원하였다. 망막 검사에서 고혈압성 망막질환을 진단 받았으며, 상승된 혈압(170/100 mmHg)에 대해서 2개월간 항고혈압제를 복용하여도 조절이 되지 않아 이차성 고혈압의 의심되었다. 내원 당시 환자의 체온은 정상이었으며, 체중 감소는 없었다. 외래에서 시행한 24시간 혈압 검사에서 수축기 혈압 140 mmHg 이상이 76.7%, 이완기 혈압 90 mmHg 이상이 86.8%로 정상기준을 초과하는 시간이 50% 이상으로 표적장기 손상의 위험이 높았다. MRI 검사에서는 양측 신장 동맥의 협착소견은 없었으나, 5 cm 크기의 중심부 과사를 동반한 우측 부신의 종괴가 발견되었다(그림 1).

입원하여 검사한 혈액학 검사에서는 백혈구 5510/uL, 혈색소 14.2 g/dL, 혈소판 332,000/mm³으로 정상 수치를 보였다. 일반 화학 검사에서 BUN 13.5 mg/dL (5~23 mg/dL), 크레아티닌 1.0 mg/dL (0.6~1.2 mg/dL), 칼슘 10.7 mg/dL (8.5~10.5 mg/dL), 인 4.0 mg/dL (2.5~4.2 mg/dL)를 보였다. 내분비검사서 알도스테론과 레닌은 모두 정상범위 내었고, 혈장 에피네프린은 0.09 ng/mL (0~0.3 ng/mL)로 정상이었으나, 혈장 노르에피네프린은 18.96 ng/mL (0~0.8 ng/mL)로 증가되어 있었다. 24시간 소변 검사상 메타네프린이 7.668 mg/d (0~1.3 mg/d), 바닐만데릭산 33.5 mg/d (0~8.0 mg/d), 노르에피네프린 5521.5 ug/d (15~80 ug/d)이 증가되어 갈색 세포종으로 진단되었다. PET-CT에서는 우측 부신의 낭종성 종괴가 있었으며, 양측 목, 흉추, 쇄골 위 오목, 종격동 및 복부의 지방 조직에 전체적으로 섭취가 증가된 소견이 관찰되었다(그림 3A). 전신 골 스캔 및 123I MIBG scan에서는 전이를 의심할만한 증거가 없어 PET-CT상의 섭취를 갈색 지방조직의 활성화로 결론 내리고 한 달간 phenoxybenzamine 10 mg/d 복용한 후 내시경적 우측 부신 절제술을 시행 받았다(그림 2).

수술 후 혈압은 정상화되었고, 수술 후 일주일째에 다시 시행한 24시간 소변 검사상 메타네프린 0.514 mg/d, 바닐만데릭산 2.04 mg/d, 노르에피네프린 15.4 ug/d이 모두 정상화되었다. 추적 PET 검사에서 이전의 연부조직의 섭취는 모두 소실되었다(그림 3B). 현재 환자는 항 고혈압제 복용 없이 외래 추적 중이다.

갈색세포종은 주로 부신 수질에서 발생하나, 이외에도 교감 신경절 또는 크롬 친화성 세포가 존재하는 곳에서도 발생이 가능하며 이를 부신 외 갈색세포종 또는 부신경절종(Paraganglioma)이라 부른다. 고혈압 환자 1,000명 중 1명 정도에서 발견되는 흔하지 않은 질환이며, 수술적 치료로 완치가 가능하나 진단되지 못했을 경우에 치명적인 합병증을 야기할 수 있다는 점에서 임상적인 중요성이 크다²⁾. 실제로, 치료하지 않은 경우 고혈압, 당뇨병, 만성적인 심근 손상뿐 아니라 임신, 분만, 마취, 수술 시 예상치 못한 혈압 변동으로 인해 돌발사까지 이를 수 있어, 임상적으로 갈색세포종이 의심되는 경우에는 적극적인 검사와 위치 확인을 통해 적절한 치료가 필수적이다²⁾. 갈색세포종 내에는 정상 부신 조직보다 더 많은 노르에피네프린, 도파민, 메타네프린, 노르메타네프린, 바닐만데릭산이 존재한다. 정상 조직내에는 tyrosine hydroxylase 활성도와 에피네프린, 노르에피네프린, 총 카테콜아민의 농도가 보통은 역상관관계를 보여 음성 되먹임 관계를 보이지만, 갈색 세포종에서는 이러한 상관 관계가 없이 임의적으로 분비된다⁷⁾.

갈색지방세포는 능선(cristae)으로 가득차 있는 미토콘드리아로 구성된 세포로서 교감신경계가 밀집되어 있다. 교감신경 말단에서 노르에피네프린이 분비되면 이는 갈색지방세포의 베타 아드레날린 수용체 결합하여 UCP-1에 의한 일련의 대사가 시작된다⁶⁾. UCP-1은 미토콘드리아 내막에 존재하는 단백질로 교감신경의 통제하에 ATP를 생성하면서 기질을 산화시키고 열을 방산한다^{5, 6)}. 이러한 세포들로 구성된 갈색지방조직은 양측 견갑골 사이 및 주변, 겨드랑이, 갈비 사이 부분에 존재하며 출생 후 및 포유동물의 신생아기에서 풍부하다가 성인이 되면서 백색지방으로 변하여 양이 줄면서 열 발생능을 잃게 된다. 과다한 카테콜아민에 의해 교감신경계가 활성화된 성인 갈색세포종 환자에서의 갈색 지방조직은 신생아 때와 조직학적 및 생화학적으로 거의 비슷한 것으로 알려져 있다^{8, 9)}.

이미 다른 보고에서 저 체온의 스트레스 상황에서 교감신경계가 활성화되면서 갈색지방조직이 분포하는 주위로 PET에서 FDG 섭취가 증가되는 것이 밝혀져¹⁰⁾, 주위 온도를 조절하거나 benzodiazepine, propranolol, reserpine 등과 같은 약물로 FDG 섭취를 줄이려는 노력이 있었다^{11, 12)}.

본 증례에서는 갈색세포종에 의해서 분비되는 카테콜아민에 의해 교감신경이 과도하게 자극되면서 갈색지방조직

의 기능이 활성화 되고 그로 인해 PET에서 FDG 섭취가 증가되었다가 수술 이후 호르몬 분비가 감소되면서 섭취가 사라지는 것을 확인할 수 있었다. 여기서 FDG 섭취 증가는 활성화된 갈색지방조직에서 지방 분해의 과정을 유지하기 위해 필요한 포도당 운반 시스템의 촉진이 반영된 것으로 설명된다¹³⁾. 따라서 암이나 염증반응과 같은 병적인 상태가 아니더라도, 본 증례에서와 같이 생리적인 변동으로 인하여 PET에서 갈색지방조직의 섭취가 증가될 수 있으며¹⁴⁾, 이는 임상에서 악성 종양과 관련된 병변으로 오인되지 않도록 해야 할 것으로 사료된다.

요 약

갈색세포종은 과도한 카테콜아민 분비를 특징으로 하는 종양으로, 저자들은 카테콜아민 분비로 인해 교감신경이 활성화되면서 통상적으로 성인에서 거의 없다고 알려진 갈색지방조직의 대사가 증가되어 PET에서 섭취가 증가되는 것을 확인하였으며, 부신 절제술 후에 호르몬이 정상화되면서 PET 영상이 정상화되었던 1예를 문헌고찰과 함께 보고하는 바이다.

중심 단어: 갈색세포종; 갈색지방조직; 카테콜아민; 양전자단층촬영

REFERENCES

- 1) Lenz T, Gossmann J, Schulte KL, Salewski L, Geiger H. *Diagnosis of pheochromocytoma. Clin Lab* 48:5-18, 2002
- 2) Ahn SK, Ahn KJ, Lee EJ, Chung YS, Lim SK, Kim KR, Lee HC, Huh KB, Park CS, Lee JM. *Clinical review of pheochromocytoma. J Korean Soc Endocrinol* 6:245-253, 1991
- 3) Rosenbaum SJ, Lind T, Antoch G, Bockisch A. *False-positive FDG PET uptake: the role of PET/CT. Eur Radiol* 16:1054-1065, 2006
- 4) Raynaud FR, Huglo D, Steinling M. *Positron emission*

- tomography: current use in internal medicine and future perspectives. Rev Med Interne* 27:932-945, 2006
- 5) Avram AS, Avram MM, James WD. *Subcutaneous fat in normal and diseased states: 2. anatomy and physiology of white and brown adipose tissue. J Am Acad Dermatol* 53:671-683, 2005
- 6) Sell H, Deshaies Y, Richard D. *The brown adipocyte: update on its metabolic role. Int J Biochem Cell Biol* 36:2098-2104, 2004
- 7) Nakada T, Furuta H, Katayama T. *Catecholamine metabolism in pheochromocytoma and normal adrenal medullae. J Urol* 140:1348-1351, 1988
- 8) Medeiros LJ, Katsas GG, Nalogh K. *Brown fat and adrenal pheochromocytoma: association or coincidence? Hum Pathol* 16:970-972, 1985
- 9) Lean ME, James WP, Jennings G, Trayhurn P. *Brown adipose tissue in patients with phaeochromocytoma. Int J Obes* 10:219-227, 1986
- 10) Hany TF, Gharehpapagh E, Kamel EM, Buck A, Himms-Hagen J, von Shulthess GK. *Brown adipose tissue: a factor to consider in symmetrical tracer uptake in the neck and upper chest region. Eur J Nucl Med Mol Imaging* 29:1393-1398, 2002
- 11) Christensen CR, Clark PB, Morton KA. *Reversal of hypermetabolic brown adipose tissue in F-18 FDG PET imaging. Clin Nucl Med* 31:193-196, 2006
- 12) Tatsumi M, Engles JM, Ishimori T, Nicely O, Cohade C, Wahl RL. *Intense (18)F-FDG uptake in brown fat can be reduced pharmacologically. J Nucl Med* 45:1189-1193, 2004
- 13) Shimizu Y, Nikami H, Tsukazaki K, Machado UF, Yano H, Seino Y, Saito M. *Increased expression of glucose transporter GLUT-4 in brown adipose tissue of fasted rats after cold exposure. Am J Physiol* 264:E890-E895, 1993
- 14) Fukuchi K, Tatsumi M, Ishida Y, Oku N, Hatazawa J, Wahl RL. *Radionuclide imaging metabolic activity of brown adipose tissue in a patient with pheochromocytoma. Exp Clin Endocrinol Diabetes* 112:601-603, 2004