

고 prolactin혈증을 동반한 STH 뇌하수체 선종
—전자현미경적 고찰을 주로한 1예 보고—
고신대학교 의학부 병리학교실, 신경외과학교실*

허 방, 허만하, 황용순*, 이화동*

**Somatotroph Pituitary Adenoma associated
with Hyperprolactinemia**
—A case report with emphasis on the ultrastructural features—

Bang Hur, Man Ha Huh, Yong Soon Hwang*, Hwa Dong Lee*

*Department of Pathology & Neurosurgery**

Kosin Medical College, Pusan 602-702, Korea

=Abstract=

Pituitary adenoma has become not uncommon tumors because of recent advances in diagnostic radiologic techniques and surgical approach. However, it has been difficult to correlate microscopic features with hormonal function in these tumors. Although immunohistochemistry and ultrastructural studies play crucial roles for the morphofunctional classification of the pituitary tumors. light and electron microscopic features may be diagnostic in some cases.

We experienced a case of pituitary adenoma with elevation of both growth hormone and prolactin in a 22-year-old female, who had headache, lowered visual acuity, galactorrhea, and symptoms of acromegaly-amenorrhea syndrome. The tumor cells are chromophobic with PAS-orange G stain. With electron microscopy, the tumor cells are characterized by sparse granularity, frequent fibrous bodies enmeshing secretory granules, and prominent RER without nebenkern formation. Frank evidences of misplaced exocytosis and alterations of mitochondria are not seen.

We report this case with an emphasis on the diagnostic application of ultrastructural examination in the pituitary adenoma.

Key Words : Pituitary Adenoma, Electron Microscopy.

서 론

뇌하수체선종은 영상진단 방법 및 미세수술 등의 개선으로 외과 병리학적으로 비교적 흔하게 접할 수 있게 되었으며, 그 빈도는 전체 두개 내 종양의 25%까지 차지할 정도로 점차 증가되고 있다¹⁾. 그러나 이 종양의 병리조직학적 소견과 생화학적 이상 소견 및 내분비적 기능 이상은 항상 일치하지 않기 때문에 형태학적 소견만으로 이 종양의 생물학적 성상을 파악하는 것은 힘든 일이다. 따라서 종양세포에서 보이는 분비과립의 성상을 주된 미세구조적인 변화를 인지하거나 또는 종양세포 내에 합성 저장된 여러가지 호르몬을 면역조직화학적 방법으로 확인함으로써 생화학적 및 내분비학적 이상 소견을 뒷받침할 뿐만 아니라, 이들 선종의 생물학적 성상을 더욱 분명히 알 수 있게 되었다²⁾.

저자들은 22세 여자 환자에서 발생한 혈액소성 뇌하수체선종 1예에 대한 전자현미경적 관찰을 시행하고, 본 증례가 비교적 흔하지 않은 과립 산재형(sparsely granulated type)의 세포로 구성된 종양이라는 점, prolactin 분비 선종의 미세 구조에 대한 진단적 소견인 misplaced exocytosis없이 고 prolactin 혈증을 보이는 점, 그리고 국내에서 뇌하수체선종에 대한 전자현미경적 검색이 많지 않은 점에 주목하여 문헌고찰과 함께 보고한다.

증례보고

1. 임상소견

환자는 22세 여자로서 약 4년전 부터 시간씩 지속되는 전두엽 부위의 두통과 시력의 감퇴를 호소하였으며, 2~3년 전부터 유루증 및 체모의 소실, 손 및 발가락의 비대, 그리고 불규칙한 월경 등의 증상을 보였다. 뇌 전산화 단층촬영에서 터어키 안에 저음영을 보이는 종괴가 확인되었으며, 이

종괴로 인해 뇌하수체의 표면이 위로 약간 돌출하고 터어키안 주변의 골 조직이 약간 얇아져 있었다(Fig. 1).

수술 전에 시행한 뇌하수체 전엽호르몬에 대한 radioimmunoassay에서 growth hormone (이하 GH로 칭함)이 83.6ng/ml(N: 0-17ng/ml)로 매우 증가되어 있었으며, prolactin(이하 PRL로 칭함)은 142.3ng/ml(N: 0-25ng/ml)으로 중등도로 증가되어 있었으나, 그외의 다른 호르몬은 정상 범위에 있었다. 뇌하수체선종으로 진단하고 경접동 접근법으로 종양제거 수술을 하였다.

2. 병리학적 소견

1) 광학현미경적 소견 : 종양세포는 중앙에 위치하면서 둥근모양의 핵과 eosin에 강하게 염색되는 세포질을 가지며, 일부의 종양세포의 세포질은 그 염색성이 담명하거나 창백해 보였다(Fig. 2). 이 종양세포는 일부에서는 미세한 혈관 주위로 잘 배열된 양상을 보이거나, 대개 특정한 유기적 구조없이 미만성 증식을 하고 있었다. PAS-Orange G 혼합 염색에서 거의 대부분의 종양세포는 PAS 및 Orange G에 각각 음성반응을 보이는 혈액소성 세포로 보였으며, 극히 일부의 세포에서 PAS 양성 과립을 갖는 염기성 세포가 관찰되었다(Fig. 3).

2) 전자현미경적 소견 : 개개의 종양세포는 세포질 소기관이 풍부하고 plasma membrane이 분명하며 일부에서는 두꺼워진 basal lamina를 갖는 세포들이 연결해 있었다. 대부분의 종양세포의 핵은 비교적 둥글며, 미세한 과립상의 염색질과 가끔 저명한 핵소체를 보였다. 일부의 종양세포의 핵은 함몰되어 있기도 하며, 약간의 다형성을 보이기도 하였다(Fig. 4). 종양세포는 전자 밀도가 높은 분비과립을 가지고 있었으며, 이 과립은 세포질 전체에 걸쳐 아주 드물게 산재되어 있고, 일부는 plasma membrane을 따라 나타나기도 하였다. 극히 일부이기는 하나 분비과립이 매우 풍부한 세포가 관찰되기도

하였다. 이 분비과립은 구형이며, 그 크기는 다소 일정하기는 하나 과립을 갖는 세포에 따라 크기가 큰 것도 있었다. 극히 일부에서는 모세혈관에 인접한 곳이기에는 하나 basal lamina 사이에 위치한 탈과립이 관찰되었다(Fig. 5, 6). 그러나 lateral plasma membrane을 통한 전형적인 misplaced exocytosis나 단위막으로 둘러싸인 과립은 관찰되지 않았다. 과립 내형질세망은 비교적 잘 발달되어 있으며, 이들은 대개 plasma membrane을 따른 층상구조를 보이거나 nebenkern과 같은 구조를 만들지는 않았다. 또한 세포질내 미세한 사상체가 응집되어 특징적인 등근 소체를 흔히 만들고 있으며, 이들은 특히 핵의 함몰된 부위에서 더 흔히 관찰되었고, 이 소체에는 분비과립이 흔히 포함되어 있었다(Fig. 7).

고 안

뇌하수체선종의 임상-병리학적 동태에 영향을 미치는 것으로는 연령, 성별, 종양의 크기, 종양의 구성 세포에 따른 특정 호르몬의 내분비적 영향 등이 있다³⁻⁵. 특히 내분비 기능의 이상과 그 정도는 종양세포에서 합성되는 호르몬의 종류와 그 활성도에 따라 달라질 수 있다. 종양세포에서 합성 및 분비되는 호르몬은 생화학적 방법으로 규명되고, 혈중 농도를 측정하는 것 외에 종양 조직에서 호르몬을 면역조직화학적 방법으로 확인하는 것과 함께 구성 세포의 미세구조적인 특성을 파악함으로써 종양의 생물학적 성상을 더욱 구체적으로 이해할 수 있게 되었다^{2,5,7}.

정상 뇌하수체 전엽 세포는 염색상에 따라 3가지로 나누는데 호산성 세포는 GH와 PRL을, 염기성 세포는 ACTH, TSH, FSH 및 LH의 분비를 담당하며, 특히 혐색소성 세포는 이상의 모든 호르몬의 분비에 관계한다.

따라서 염색성의 특성만으로 내분비적

기능 이상을 알기는 힘들다. 또한 세포 내에서 합성된 분비과립은 exocytosis나 다른 기전에 의해 합성 즉시, 빠르게 탈과립되기 때문에 오히려 과립이 적을 때가 기능적으로 활성기에 있다는 지적도 있다⁸. 따라서 선종을 구성하는 종양세포의 종류와 기능적인 차이를 규명하기 위해서는 면역조직화학뿐만 아니라 전자현미경적 관찰로써 과립의 양상을 조사하는 것이 중요하다.

뇌하수체선종은 대개 단일한 호르몬의 분비 이상을 보이거나, 경우에 따라서는 본예와 같이 2가지 이상의 내분비적 기능 이상을 동반하는 경우가 있다^{6,7,9}. 이는 대개 그 종양의 구성이 호산성 또는 혐색소성 세포일 경우에 그러하며, 이 두가지 세포가 혼합될 때도 나타날 수 있다. 즉 호산성 선종은 Hertland씨 염색의 차이에 따라, 각기 GH와 PRL을 분비하는 somatotroph(이하 STH라 함)와 lactotroph(이하 LTH라 함)로 구성되는데, 이 경우 두 종류의 세포가 동시에 한 종양내에서 증식하거나⁶, 또는 acidophil stem cell adenoma와 mammosomatroph adenoma같이 동일한 세포 내에서 2가지 호르몬이 동시에 분비되는 호산성 종양에서 이와 같은 현상이 가능하다^{10,12}. 그러나 호산성 선종의 경우 LTH의 종양성 증식이 없는 데도 불구하고 고prolactin혈증을 보이는 경우도 있다. 대개 이와 같은 경우는 뇌하수체 종괴에 의한 시상하부의 자극에 따른 결과로도 볼 수 있으며, 이 경우 혈중 PRL의 정도가 다소 중요한 판단기준이 된다고 한다⁴. 즉 본예에서와 같이 PRL의 혈중농도가 200ng/ml이하로 나타날 때는 lactotroph의 종양성 증식에 의한 것보다는 시상하부의 prolactin inhibitory factor의 운반저해에 기인된다고 하는 것이다.

그러나 종양의 구성세포의 비율과 호르몬의 혈중농도와의 상관성은 구성세포의 종류에 따라 다른 것으로 되어 있다. 즉 acromegaly를 보이는 24명의 호산성 선종에 대한 조사에서 혈중의 GH치와 STH의 종양

내분포비는 어느 정도 정비례하나, LTH의 수와 혈중 PRL치는 상관성이 없는 것으로 보고된 바 있다⁵⁾. 따라서 종양세포의 분비과립의 성상을 주로 한 미세구조적의 변화와 함께 종양조직 내에서 면역조직화학적 호르몬의 국재를 확인하는 것이 가장 확실한 방법이다.

Horvath 등은 뇌하수체선종의 전자현미경적 검색에서 STH와 LTH로 구성된 호산성 선종을 분비과립의 조밀도 및 모양과 크기, 그리고 다른 미세소견의 차이에 따라 각기 과립조밀형(dense granular type)과 과립산재형(sparse granular type)으로 4가지 유형으로 세분한 바 있으며, 또한 각 증례에 따라 조밀형과 산재형이 섞여서 종양을 이루기도 하는데, 대개 분비호르몬과는 무관하게 과립조밀형은 호산성 선종으로, 과립산재형은 혐색소성 선종으로 분류된 것이었음을 지적하고 있다²⁾.

과립조밀형 STH선종의 구성세포는 정상 STH와 유사한 미세구조를 가지는데 반하여 과립산재형의 STH선종은 분비과립의 크기가 조립형에 비해 작고(200nm정도) 경우에 따라 매우 큰 과립도 있다. 특히 중심체 또는 섬모가 흔하게 보이고, 중간 사상체로 구성된 둥근 소체가 특징적으로 흔히 보이는 것으로 되어 있다²⁾. 이 사상체성 소체는 분비과립 및 사립체 등의 다른 소기관들을 포함하기도 하며, 반월상 핵의 함몰 부위에 흔히 관찰된다. Racadot 등¹³⁾에 의해 최초로 기술된 이 소체는 PRL 분비 선종에서도 관찰된다고 하였으나⁸⁾, 최근에는 STH선종, 특히 과립산재형의 한 미세구조로 해석하는 경향이 있다. 이것의 발생 기전에 대해서는 분명히 밝혀진 것은 없으나, 정상조직이나 발생단계의 세포에서는 관찰되지 않고 stem cell adenoma 등을 포함한 호산성 선종에서 보이는 것으로 보아, 종양세포의 변성 또는 탈분화의 소견으로 지적되는 견해가 있다¹⁴⁾. 이외에 STH선종에서 과립의 조밀도와 관계없이 과립 내형질 세망과 골지체 등이

풍부하나 LTH선종처럼 과립내형질 세망의 nebenkern 형성은 잘 보이지 않는 것으로 되어있다. 본 증례에서는 크기가 다소 다르나, 세포질 전체에 걸쳐, 또는 세포의 변연부를 따라 드물게 관찰되며, 과립을 다수 함유한 사상체성 소체가 흔히 관찰되어 과립 산재형의 선종으로 인지되었다.

LTH선종에서 과립의 크기가 STH선종에 비해 크기가 다양하고 상당히 크며(대개 50nm정도), 특히 과립의 lateral plasma membrane을 통한 탈과립의 소견을 특징으로 하고 있다. Kovacs에 의해 misplaced exocytosis로 명명된 이러한 소견은 산재형이 대부분이 LTH선종의 진단적 소견인 것으로 기술되고 있다¹⁵⁾. 본 증례에서는 아주 드물게 이웃한 세포의 basal lamina에 갇혀 있는 탈과립의 소견이 관찰되었다. 그러나 이와 같은 탈과립의 인접한 곳에 모세혈관이 있는 것으로 보아, 이것이 misplaced exocytosis라기 보다는 과립의 정상적인 유출로 해석하는 것이 타당한 것으로 생각되어, 본 증례가 LTH선종은 아닌 것으로 사료되었다. 또한 본 증례에서는 산재형 LTH선종에서 특징적인 과립 내형질 세망의 윤상 충상배열도 잘 관찰되지 않았으며, 과립조밀형의 세포가 관찰되기도 하였으나, 극히 일부의 세포에서 관찰되는 소견이었으며, 이러한 세포는 광학 현미경에서 관찰되었던 PAS 양성세포로 추정되었다.

대개 GH-PRL혼합 선종에서는 STH와 LTH 사이의 이행세포 없이 독립적으로 각각 GH와 PRL을 분비하는 것으로 알려져 있으나⁶⁾, 분화단계의 호산성 세포에서 기원하는 acidophilic stem cell adenoma에서는 같은 세포에서 GH와 PRL을 분비하게 된다. 또한 이 종양은 비교적 호르몬의 활성도가 낮은 종양이기는 하나, 임상 경과가 짧고 국소적 침윤현상을 잘 보이기 때문에 다른 호산성 선종과의 감별이 요구된다. 이 acidophilic stem cell adenoma은 STH선종 및 LTH 선종과는 전자현미경적 관찰로 감별되는 특징적

인 소견, 즉 STH선종에서 보이는 사상체성 소체나 LTH선종의 특징인 misplaced exocytosis 외에 사립체의 이상을 보인다. 이 경우 거대 사립체 또는 관상형의 사립체를 특징으로 하고 있다. 본 증례에서는 사립체의 이상 소견은 보이지 않아 acidophili stem cell adenoma의 가능성은 없는 것으로 생각하였다. 일부의 LTH분비 선종에서는 탈과립이 많을수록 또한 과립 산재형일수록 종양의 내분비적 활성도가 높은 것으로 지적되고 있으나⁸⁾, 과립의 크기 및 조밀도 등과 종양의 생물학적인 성장과의 관계는 더욱 많은 증례의 축적과 전자현미경 및 면역조직화학적 조사를 통해 연구되어야 할 과제로 남아있다.

저자들은 22세 여자 환자에서 발생한 뇌하수체선종에 대한 광학 및 전자현미경적 검색을 실시하였다. 본 증례가 사상체성 소체를 흔히 보이는 과립 산재형 선종이라는 점, 혈중 prolactin의 농도가 200ng/ml 이하의 중등도의 증가를 보이면서 LTH분비 선종의 전형적 소견인 misplaced exocytosis가 없는 점으로 미루어 볼 때 growth hormone을 분비하는 험색소성 과립 산재형 선종으로 진단되었다. 이에 저자들은 뇌하수체선종의 전자현미경적 소견과 이와 관련한 내분비적 기능 이상에 대한 문헌고찰과 함께 본례를 보고한다.

REFERENCES

1. AM McNicol : Pituitary adenoma, Histo-pathology 11 : 995-1011, 1987.
2. K Kovacs, E Horvath : Tumors of pituitary gland. In Hartmann WH Soboin HL eds, Atlas of tumor pathology, Fascicle 21 2nd series, Washington AFIP, 1986.
3. J Hardy : Transsphenoidal surgery of hypersecreting pituitary tumor, Diagnosis and treatment of pituitary tumors, Amsterdam : Excerpta Medica 179 : 194, 1975.
4. RV Randal et al : Pituitary adenomas associated with hyperprolactinemia : a clinical and immunohistochemical study of 97 patients operated on transsphenoidally. Mayo Clin Proc 60 : 753-762, 1985.
5. T Fukaya et al : Morphofunctional study of pituitary adenomas with acromegaly by immunoperoxidase technique and electron microscopy. Cancer 45 : 1598-1603, 1980.
6. B Corenblum, AM Sirek, E Horvath K Kovacs, C Ezrin : Human mixed somatotrophic and lactotrophic pituitary adenoma, J Clin Endocrinol Metab 42 : 857-863, 1976.
7. H Guyda, F Robert, E Colle J Hardy : Histologic, ultrastructural and hormonal characterization of pituitary tumors secreting both GH and prolactin, J Clin Endocrinol Metab 36 : 531-547, 1973.
8. F Robert J Hard : Prolactin-secreting adenomas. light and electron microscopic study. Arch Path 99 : 623-633, 1974.
9. E Horvath, K Kovacs, BW Scheituer, RV Randall, ER Laws, MO Thoner, GT Tindal DL Barrow : Pituitary adenoma producing GH, PRL, and one or more glycoprotein hormones. A histologic, immunohistochemical and ultrastructural study of 4 surgically removed tumors. Ultrastruct Pathol 5 : 171-183, 1983.
10. E Horvath, K Kovacs, W Singer, C Ezrin, NA Kerenyi : Acidophil stem cell adenoma of pituitary. Arch Pathol Lab Med 101 : 594-599, 1977.
11. E Horvath K Kovacs, W Singer, HS Smyth DW Killinge C Ezrin, MH Weiss : Acidophil stem cell adenoma of

- human pituitary. *Cancer* 47 : 761-771, 1981.
12. E Horvath et al : Mammosomatotroph cell adenoma of human pituitary. A morphologic study. *Virchow Arch* 398 : 277-289, 1983.
13. J Racadot, L Olivier, E Pocile et al : Adenome hypophysaire de mixte avec symptomatologie acromegalique. *Ann Endocrinol* 25 : 503-507, 1964.
14. PN Neumann, JE Goldman, DS Horoupin, MA Hass : Fibrous bodies in growth hormone secreting adenoma containing cytokeratin filaments, *Arch Pathol Lab Med* 109 : 505-508, 1985.
15. E Horvath, K Kovacs : Misplaced exocytosis. distinct ultrastructural features of some pituitary adenomas, *Arch Pathol* 97 : 221-224, 1974.
-



Fig. 1. A well-demarcated mass within sella turcica is noted on brain CT. Calcification is not seen.

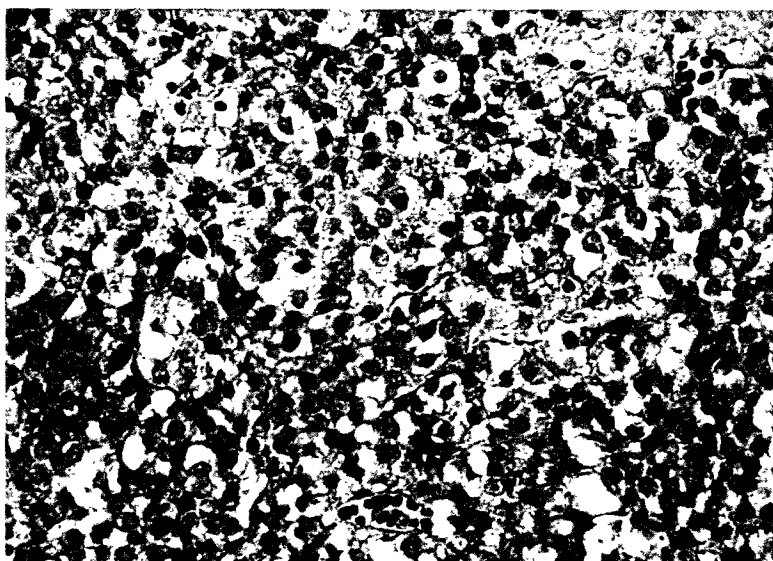


Fig. 2. A light microscopic finding of the pituitary adenoma, characterized by diffuse proliferation of round to polygonal cells containing abundant pale acidophilic cytoplasm and round to oval shaped nuclei(H-E, X200).

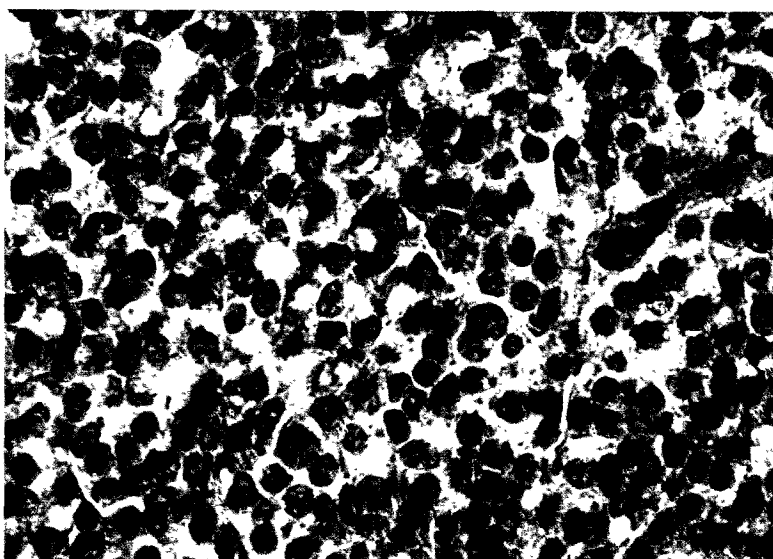


Fig. 3. Almost all of the tumor cells show negative reaction to acidic dye. A tumor cell with PAS-positive granules is noted(PAS-Orange G stain, X400).

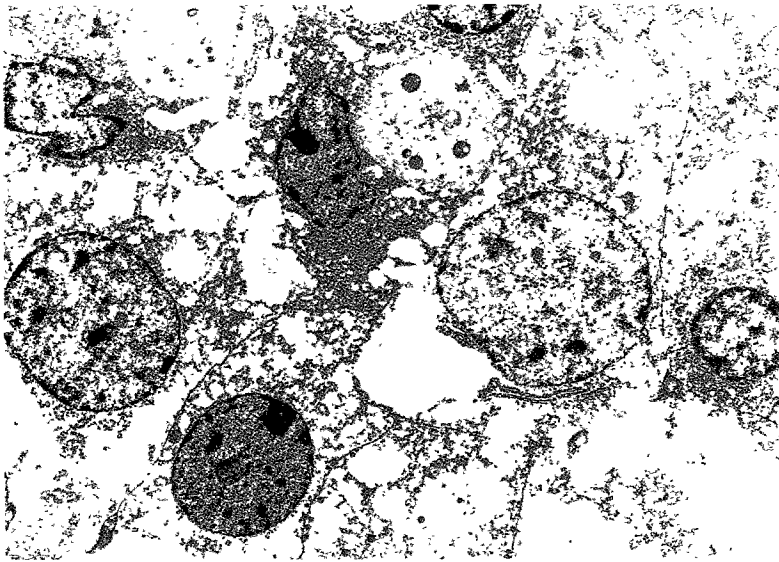


Fig. 4. An electron microscopic feature from the deparaffinized specimen shows relatively poor preservation of cytoplasmic organelles. A few scattered electron-dense granules and intracytoplasmic fibrous bodies enmeshing secretory granules are noted(X4,000).

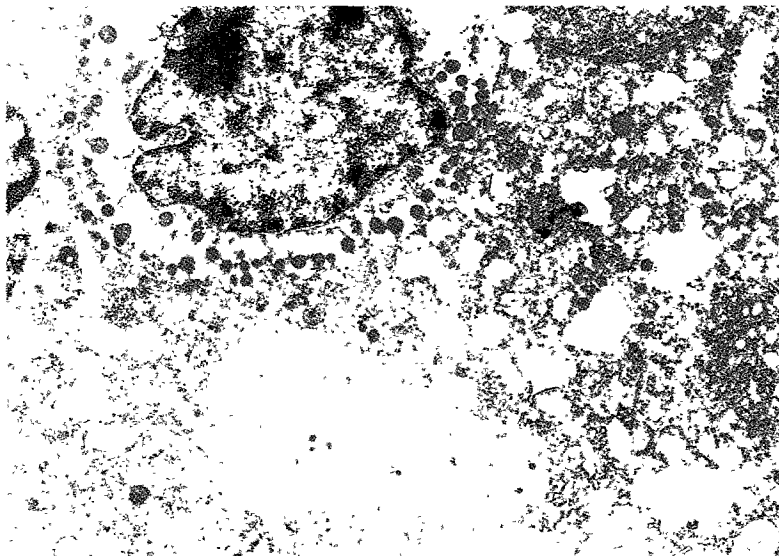


Fig. 5. A densely granulated tumor cell is exceptionally seen. The granules are uniform in size and shape(X6,000).

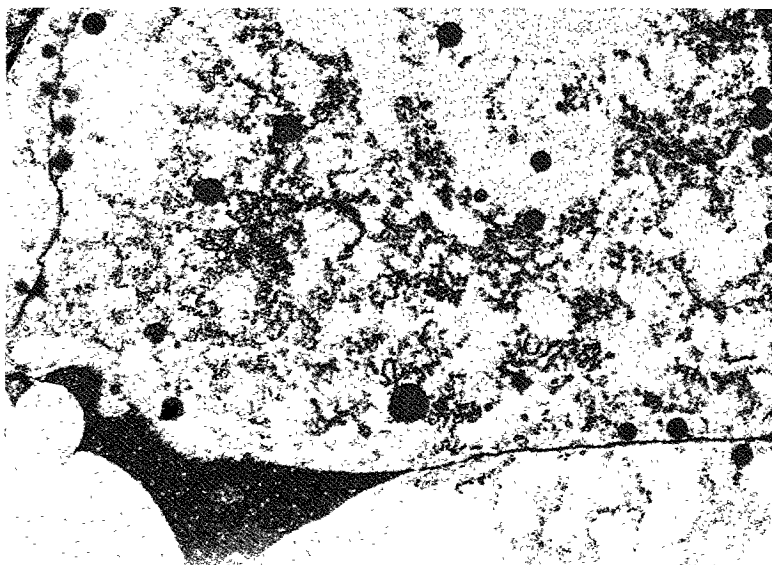


Fig. 6. A filamentous fibrous body containing secretory granules is noted. A few secretory granules are noted along the plasma membrane, without an evidence of the misplaced exocytosis of the granules(X1,000).

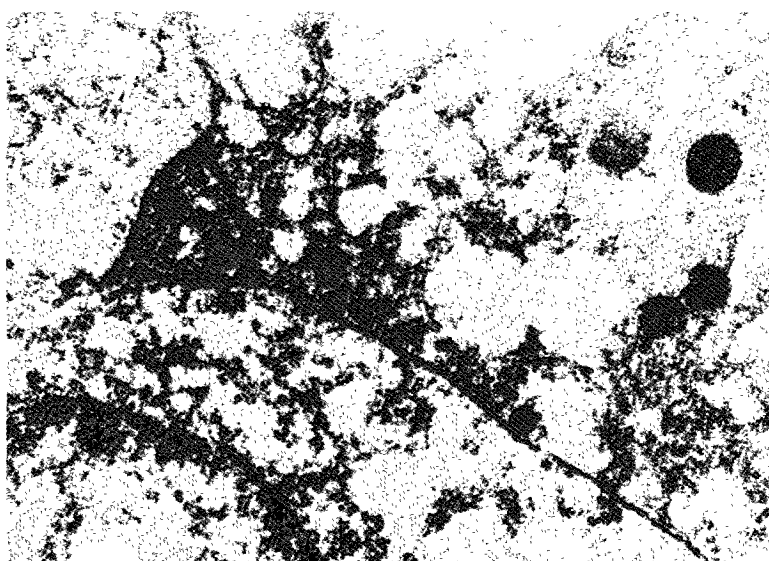


Fig. 7. The secretory granules are membrane-unbounded. Misplaced exocytosis lying between adjoining plasmalemmae is not noted, in spite of presence of extrusion into the extracellular space(arrow)(X12,000).