

중추성 요붕증과 뇌하수체 기능부전으로 나타난 뇌하수체 전이성 유방암 1예

가톨릭대학교 의과대학 내과학교실

곽재욱 · 지병수 · 홍순화 · 김지현 · 이승환 · 조재형 · 권혁상 · 윤건호 · 차봉연 · 손호영

A Case of Pituitary Metastasis of Breast Cancer Presenting as Diabetes Insipidus and Panhypopituitarism

Jae Wuk Kwak, Byung Soo Jie, Sun Hwa Hong, Ji Hyun Kim, Seung Hwan Lee,
Jae Hyung Jo, Hyuk Sang Kwon, Kun Ho Youn, Bong Yun Cha, Ho Young Son

Department of Internal Medicine, The Catholic University of Korea College of Medicine

ABSTRACT

Metastasis to the pituitary gland from systemic cancer is a rare condition. The breast and lung are the most common sites of primary tumor metastasis. Pituitary metastasis may present with diabetes insipidus, cranial nerve palsy and hypopituitarism, and diabetes insipidus is the most frequent symptom at presentation. We report here on a 44 year-old woman with pituitary metastasis from breast cancer, and she developed central diabetes insipidus and hypopituitarism. The clinical diagnosis was made by performing a water deprivation test, a combined pituitary test and a MRI brain scan, and the latter showed metastatic tumor in the pituitary gland with invasion of the pituitary stalk. Symptomatic relief was obtained with administration of desmopressin; the urine osmolality was increased with this treatment.

We report here on a case of pituitary metastasis from breast cancer and the patient developed central diabetes insipidus and hypopituitarism. We also include a review of the relevant literature. (J Kor Endocrine Soc 22:125~129, 2007)

Key Words: Breast cancer, Central diabetes insipidus, Panhypopituitarism, Pituitary metastasis

서론

악성 종양의 두개강 내 전이는 종종 관찰되나 뇌하수체 전이는 드물어 약 3~5%로 알려져 있고 폐암, 유방암, 소화기암 등에서 많은 것으로 알려져 있다[1,2]. 뇌하수체 전이 증상으로는 중추성 요붕증이 가장 흔하게 나타나며 뇌하수체 전엽 부전증, 시력 손실, 중추신경 장애 등이 나타난다. 우리나라에서도 십이지장 궤양 주위 선암종과 신장암, 악성 림프종, 폐암 등의 뇌하수체 전이가 보고된 바 있고 이로 인한 중추성 요붕증이 발현한 증례의 보고들이 있었다[3-6]. 그러나 국내에서는 아직 유방암으로 인한 뇌하수체 전이와

이로 인한 중추성 요붕증 및 뇌하수체 기능부전이 나타난 증례는 없어 문헌고찰과 함께 보고하는 바이다.

증례

환자: 문O숙, 여자, 44세

주소: 1주간 지속된 다뇨, 다뇨 및 야간뇨

현병력: 환자는 내원 2년 전 자가 유방 촉진법으로 발견된 좌측 유방의 종괴로 시행한 유방 초음파, 단순 유방촬영 및 흉부 전산화 단층 촬영에서 유방암(T1N0M0: stage I, ER/PR(-/-), cerb2(-), 조직학상 침윤성 유관암)으로 진단되었고, 이에 변형 근치적 유방 절제술 및 액와 림프절 절제 시행하였으며 수술 후 항암 보조요법으로 6회의 CEF (cyclophosphamide/ epirubicin/ fluoruracil) 요법을 시행하였

접수일자: 2006년 10월 20일

통과일자: 2006년 11월 23일

책임저자: 윤건호, 가톨릭대학교 의과대학 내과학교실

다. 이후 6개월마다 추적 관찰한 유방 초음파 및 단순 유방 촬영, 흉부 전산화 단층 촬영과 PET-CT에서 변화 없는 소견을 보여 정기적 외래 추적관찰 중이었다. 내원 1주 전부터 갈증, 다뇨, 다뇨 및 야뇨가 지속되고 소변량이 4~5 L로 증가하여 하루 수분 섭취량이 5~6 L 이상 되어 입원하였다.

과거력: 특이소견 없음

사회력: 특이소견 없음

가족력: 아버지, 어머니, 오빠 당뇨

신체검사 소견: 키 153 cm, 몸무게 61 kg이었고 혈압 100/60 mmHg, 맥박 76 회/분, 호흡수 20 회/분, 체온 36.0 °C이었다. 환자는 급성 병색 소견을 보였고, 두정부와 측두부에 0.5 cm 미만의 작은 결절이 6개 만져졌다. 이외 안과, 이비인후과적 소견은 특이 사항이 없었으며 흉부, 복부, 사지 검사도 정상이었다.

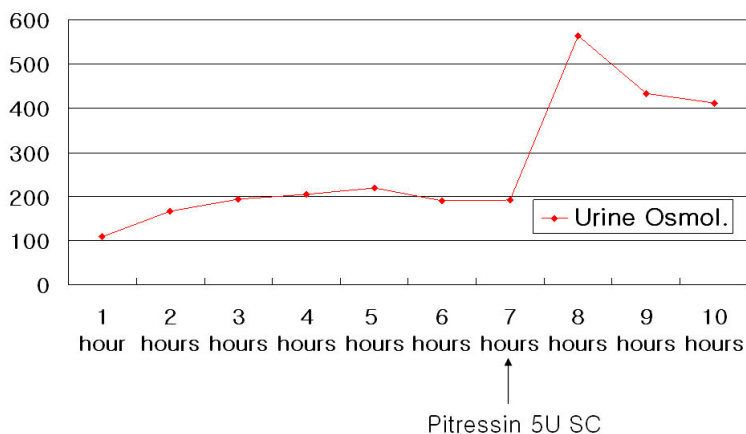


Fig. 1. Water deprivation test.

Table 1. Combined pituitary stimulation test

CPS test	Basal	30분	60분	90분	120분
TSH (mIU/L)	0.12	0.98	0.92	0.72	0.5
ACTH (pg/mL)	32.25	37.1	39.55	47.39	56.47
Cortisol (mcg/dL)	3.43	4.6	3.9	5.41	9.01
Prolactin (ng/mL)	76.99	105.57	85.27	74.66	73.57
LH (mIU/mL)	1.86	4.36	4.58	4.54	5.13
FSH (mIU/mL)	1.17	4.94	7.63	9.71	11.79
HGH (ng/mL)	0.52	0.64	0.77	1.19	1.17

Basal hormone level: estradiol 33.27 pg/mL testosterone 0.02 ng/mL progesterone 1.16 ng/mL T₃ 1.44 ng/mL free T₄ 1.0 ng/mL.

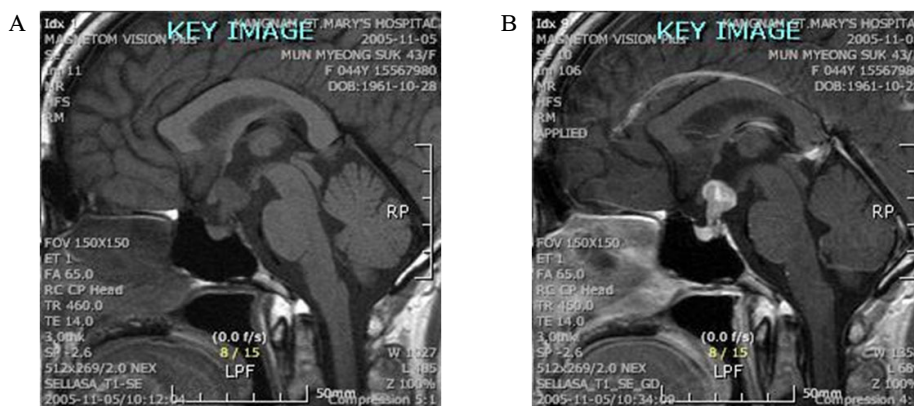


Fig. 2A, 2B. 1.5 × 1.3 × 1.3 cm sized homogenous lobulated low signal intensity mass is noted on nonenhanced sagittal T1WI in pituitary stalk and suprasellar cistern, which shows heterogenous enhancement on gadolinium enhanced image.

검사실 소견: 내원 당시 시행한 말초혈액검사에서 혈색소 15.2 g/dL, 백혈구 7,880/mm³ (호중구 52.3%, 림프구 32.5%, 단핵구 9.3%, 호산구 5.6%), 혈소판 290,000/mm³이었으며 ESR 21 mm/h, C-reactive protein 1.52 mg/dL이었다. 혈청 생화학검사에서 포도당 116.2 mg/dL, BUN/Cr 8.9/0.85 mg/dL, protein/albumin 6.8/4.51 g/dL, AST/ALT 31/50 IU/L, TB/DB 0.6/0.1 mg/dL, ALP/v-GTP 113/61.6 IU/L, amylase 48.2 U/L, Na/K/Cl 142/4.5/103 mEq/L, Ca/P 9.4/3.55 mg/dL, 혈청 osmolality 276 mOsm/kg이었다. 소변 specific gravity는 1.010이었으며 소변 osmolality는 163 mOsm/kg로 측정되었다.

수분제한검사 소견: 수분제한만으로 1시간마다 측정한 소변의 osmolality가 3회 연속 30 mOsm/kg 이상 증가하지 않았으므로 pitressin 5 U을 피하로 주사하였다. 1시간 후 소변 osmolality는 564 mOsm/kg로 증가하였다(Fig. 1).

유즙분비호르몬은 증가되어 있었으나 뇌하수체 줄기 압박에 의한 현상으로 생각되었고 복합뇌하수체 자극검사에서 뇌하수체 기능부전을 보이고 있었다(Table 1).

방사선 소견: 뇌 자기 공명 영상 T1 강조 영상에서 뇌하수체 줄기부에서 유두부, 시상하부까지 침범한 균일한 결절이 있었고, 이는 조영제에 의하여 증가된 강도를 보였다. T2 강조 영상에서는 고신호 강도로 관찰되었고 크기는 1.5 × 1.3 × 1.3 cm으로 측정되었다(Fig. 2). 또한 양 측두부 두피에 연부조직 결절이 관찰되었으며 제일 큰 것은 1.5 × 1.2 × 1 cm으로 측정되었다. 흉부 전산화 단층 촬영에서는 양 중격동과 폐문부에 림프절의 증가가 보였고, 우하엽의 상절부에 작은 결절이 발견되었다(Fig. 3). 그러나 골주사 검사에서 특이소견은 보이지 않았다.

임상 경과 및 치료: 환자는 수분제한검사 및 복합 뇌하수체 자극검사를 통하여 중추성 요붕증 및 뇌하수체 기능저하증으로 진단하고, prednisolone 5 mg과 desmopressin 100 µg을 투약하기 시작하였다. 투약 다음날부터 환자는 야뇨증상의 호전을 보였고, 하루 소변량 3 L 이하로 감소하였으며 소변 osmolality (290 mOsm/kg 이상)도 정상으로 회복되었다. 환자 두정부 및 측두부의 작은 결절에서 조직 검사를 시행하였고, 2년 전 진단된 유방암(침윤성 유관암)과 조직학적

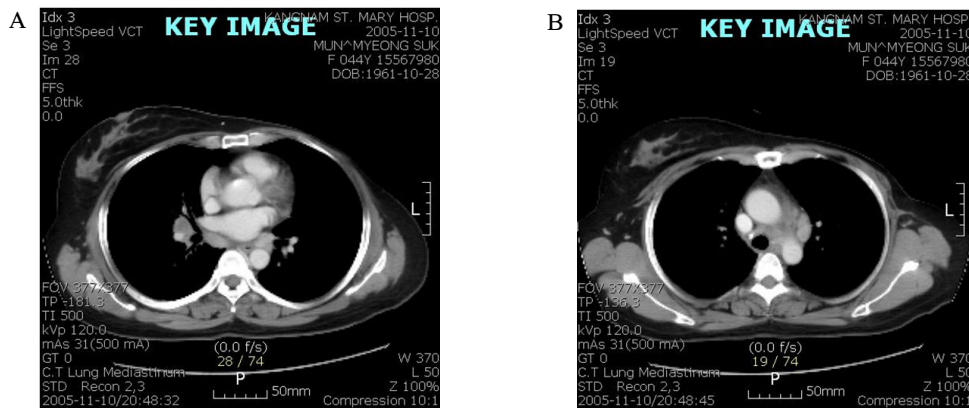


Fig. 3A, 3B. On contrast enhanced chest CT, left breast is not visualized and conglomerated nodules with decreased attenuation are noted in left paratracheal mediastinum and right hilum.

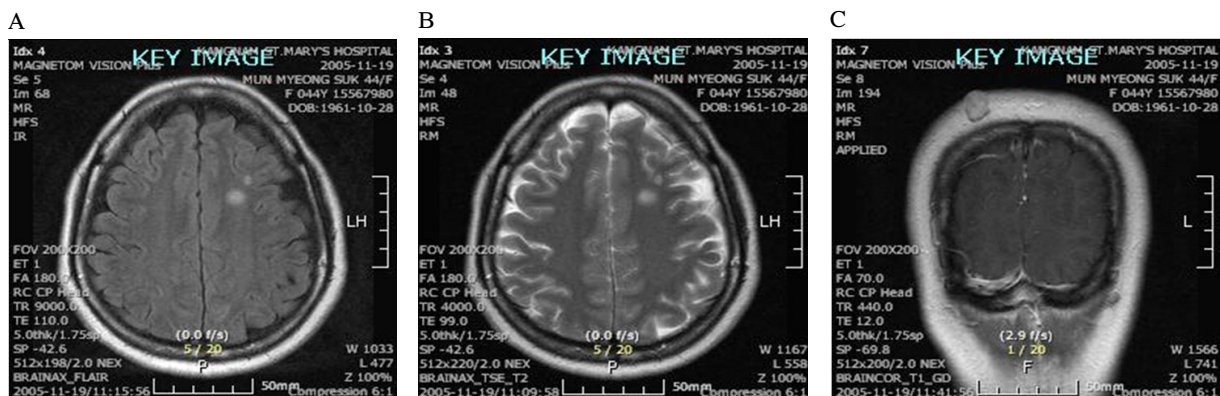


Fig. 4A, 4B, 4C. On axial FLAIR and T2WI images, asymmetric two high signal intensity nodules are noted in left frontal lobe, suggesting brain metastasis. On coronal T1WI with enhancement, focal enhanced ovoid lesion is noted in right scalp representing scalp metastasis.

구조가 동일한 유두선암이 관찰되었다. 뇌척수액 검사에서 악성세포는 관찰되지 않았으나 뇌 자기공명영상과 흉부 전산화 단층 촬영의 소견을 종합한 결과 유방암의 재발 및 전이로 판단되어 AC (adriamycin/cyclophosphamide) 요법으로 전신 항암 요법 시행하였다. 뇌 자기공명영상으로 추적 관찰하여 뇌허수체 줄기 및 시상하부의 결절에 대한 반응 여부를 판단하여 향후 방사선 치료, 수술적 치료 여부를 결정하기로 하고 퇴원하였다(Fig. 4).

고 찰

악성 종양의 뇌허수체 전이는 드물어 약 3~5%로 알려져 있으나[1,3], 최근 암환자들의 평균 수명이 길어지고 영상 진단학적인 방법이 개발됨에 따라 그 빈도가 증가하고 있다[6,8]. 뇌허수체로 전이되는 악성 종양은 남자에서는 폐암, 여자에서는 유방암이 가장 흔하며 그 외 소화기암, 전립선암, 신세포암, 갑상선암, 췌장암 등이 있다[1,2,8-13]. 유방암의 경우 그 빈도가 높는데 뇌허수체의 유즙분비호르몬이 풍부한 환경에서 유방암 세포들의 증식이 잘 일어난다는 가설이 보고된 바 있다[8].

뇌허수체로 전이 되는 경로는 1) 직접적인 혈행성 전이 2) 문맥 혈관을 통한 전이 3) 안상 주위와 두개골 기저에서 침윤(juxtaseilar and skull base metastases) 4) 안상상 수조(suprasellar cistern)를 통한 수막으로의 전이가 있으며 이중 혈행성 전이가 주를 이룬다[8,11]. Teece 등은 전이성 종양의 56.8%에서는 후엽으로 전이되고, 전엽으로는 13.6%, 전엽과 후엽을 동시에 침범하는 경우는 12.5%, 줄기에 침범하는 경우는 3% 미만 순으로 보고하였고[13], Max 등은 후엽으로 전이되는 경우는 79%, 전엽에만 전이 되는 경우는 21%로 보고 하였으며[11] McCormick 등은 후엽으로 전이 되는 경우는 84.6%, 전엽에만 전이 되는 경우는 15.4%로 보고 하였다[10]. 이처럼 주로 후엽으로 전이 되는 이유는 뇌허수체 후엽은 전신 동맥에서 뇌허수체 동맥을 통해 직접적인 혈액 공급을 받으나[7] 전엽의 경우 동맥 혈관의 직접적인 혈액 공급 없이 문맥 혈관과 후엽의 lower infundibular system을 통하여 공급받고[8-10,12-15] 또한 후엽은 주위의 경막이 넓게 감싸고 있어 골조직으로부터의 전이가 가능하기 때문이다[13,16]. 따라서 후엽 침범 뒤 이차적으로 전엽을 침범하는 경우가 더 흔하다[8-10,12-15]. 뇌허수체 전엽은 허혈성 괴사에 민감하고 후엽의 전이성 종양의 확대에 따른 기능저하가 발생할 수 있으나 임상적으로 광범위한 후엽 종양의 확대에 따른 전엽 기능 부전은 흔하지 않다[13,15-17].

임상증상은 요붕증이 가장 흔하며[2,9,12,14-5,18] 그 외 시각신경 장애, 뇌허수체 전엽 기능부전, 뇌신경마비(III, IV, VI), 두통, 안구통, 과유즙분비호르몬혈증 등이 나타난다[8-10].

드물게 쿠싱증후군, 말단비대증, 항이노호르몬부적절분비증후군(SIADH) 등이 동반되기도 한다[8-13,18-9]. 요붕증은 항이노호르몬이 생성되는 시상하부의 시상하핵 및 방실향의 손상 또는 항이노호르몬의 전달 경로인 뇌허수체 줄기의 병변에 의하여 나타나며 신경뇌허수체 섬유가 재생하기 때문에 요붕증이 일시적으로 또는 간헐적으로 나타나기도 한다[20]. 중추성 요붕증은 뇌허수체 선종에서 1% 미만에서 나타나며 이에 뇌허수체 선종과의 감별에 가장 중요한 임상 양상이다[2,7-8,17]. 뇌허수체 전엽 기능부전은 성선 기능저하증과 부신 기능저하증이 주로 나타나고 다음으로 성선기능저하증이 흔하다[8].

뇌허수체 전이성 종양을 진단하기 위해서는 뇌 자기공명 영상을 시행하는 것이 가장 민감한 방법이며 뇌허수체 후엽의 고강도 소실 및 뇌허수체 줄기의 비후는 뇌 전이가 그 원인임을 시사하는 소견이다. 여기서 비정상적인 소견이 발견되면 요추 천자를 시행하거나 필요한 경우 시상하부의 조직 검사를 통해 확실한 진단을 얻을 수 있으며 정상 소견일 경우 시간 간격을 두고 추적 검사를 할 수 있다. 암환자에서 다뇨증은 전이에 의한 요붕증 외에 암과 무관한 바소프레신 생산 장애, 신장 질환, 심인성 다뇨증, 당뇨병, 고칼슘혈증, 저칼륨혈증 등과 연관되어 나타날 수 있으므로 이에 대한 감별이 중요하다[21,22].

전이성 종양에 의한 중추성 요붕증의 치료는 전신 질환의 범위 및 증상에 중점을 두고 주로 보존적으로 시행하며, 요붕증은 바소프레신의 투여로 호전되나 전신 질환의 호전을 기대하기는 어렵다. 전이 병변의 진행에 따라 증상 조절에 필요한 바소프레신 용량이 점차 증가하는 경우가 있고 항암 요법 등으로 완치에 이른 환자에서 요붕증 증상이 없어져 약물 투여가 필요없게 될 수도 있으나 일정량의 바소프레신을 계속 사용해야 하는 경우가 많다고 한다[7,8,10,23,24]. 수술적 제거, 방사선 치료, 전신 항암 화학 요법을 뇌허수체 호르몬 보충과 함께 실시할 수 있으며 중추성 요붕증과 안구 신경 장애를 동반하는 경우 방사선 치료가 도움이 되고 시야장애를 동반하는 경우에는 미만성으로 침범하는 경우를 제외하고는 수술적 치료를 시행하여 증상의 호전을 기대할 수 있으나 환자의 종양이 전신 전이가 된 경우에는 국소 방사선 치료와 전신 항암 화학 요법 또는 전신 항암 화학 요법이 더 나은 치료 방법이다[7,9,10,12,16,23]. 예후는 전이성 종양의 위치보다는 기저 질환, 진행 정도에 따라 결정되며 현재로는 대부분 진단 후 수개월 내에 사망하며 평균 생존 기간은 6~7개월이다[8,9,12,15].

본 증례는 유방암 진단 후 수술 및 보존적 항암 요법 시행 받고 추적 관찰하던 환자에서 중추성 요붕증과 뇌허수체 기능부전을 통하여 유방암이 뇌허수체 후엽뿐 아니라 뇌실질과 두피, 뇌허수체 전엽과 시상하부까지 침범하였음을 진단하였다. 저자들은 유방암의 뇌허수체 전이로 인한 중추성

요붕증과 뇌하수체 기능부전을 국내 첫 번째 증례로 경험하였기에 보고하는 바이다.

요 약

저자들은 다음, 당뇨 및 야뇨의 증상을 호소한 환자에서 완전 중추성 요붕증 및 뇌하수체 기능부전을 진단하고 이를 통하여 유방암의 뇌하수체 전이를 확인한 국내 첫 번째 증례를 경험하였기에 문헌 고찰과 함께 보고하는 바이다.

참 고 문 헌

- Weil RJ: Pituitary metastasis. Arch Neurol 59:1962-1963, 2002
- Komninou J, Vlassopoulou V, Protopapa D, Korfiatis S, Kontogeorgos G, Sakas DE, Thalassinou NC: Tumors metastatic to the pituitary gland: case report and literature review. J Clin Endocrinol Metab. 89:574-580, 2004
- HC Kim, HJ Lee: A Clinical study of sellar and parasellar lesions. J Kor Neurosurg Soc 2:37-49, 1973
- SW Jung, KW Lee, MS Kang, JH Ahn, BS Kim, MC Kim: Metastatic renal cell carcinoma to the hypophysis J Kor Med Assoc 34:671-677, 1991
- ET Shin, EJ Lee, KR Kim, KM Lee, HD Bae, KS Lee, YS Chung, KJ Ahn, SK Lim, HC Lee, KB Huh: A Case of pituitary metastasis from periamphyllary carcinoma. J Kor Endocrinol 8:88-93, 1993
- SH Lee, YD Song, HS Kim, YM Lee, YS Yoon, Lim, JH Nam, SH Kwon, KR Kim, HC Lee, KB Huh: A Case of central diabetes insipidus caused by metastatic malignant lymphoma. J Kor Endocrinol Soc 12:596-601, 1997
- Ruelle A, Palladino M, Andrioli GC: Pituitary metastases as presenting lesions of malignancy. J Neurosurg Sci 36:51-54, 1992
- Morita A, Meyer FB, Laws Jr ER: Symptomatic pituitary metastases. J Neurosurg 89:69-73, 1998
- Sioutos P, Yen V, Arbit E: Pituitary gland metastases. Ann Surg Oncol 3:94-99, 1996
- McCormick PC, Post KD, Kandji AD, Hays AP: Metastatic carcinoma to the pituitary gland. Br J Neurosurg 3:71-79, 1989
- Max MB, Deck MD, Rottenberg DA: Pituitary metastasis: incidence in cancer patients and clinical differentiation from pituitary adenoma. Neurology 31:998-1002, 1981
- Houck WA, Olson KB, Horton J: Clinical features of tumor metastasis to the pituitary. Cancer 26:656-659, 1970.
- Tears RJ, Silverman EM: Clinicopathologic review of 88 cases of carcinoma metastatic to the pituitary gland. Cancer 36:216-220, 1975
- Branch Jr CL, Laws Jr ER: Metastatic tumors of the sella turcica masquerading as primary pituitary tumors. J Clin Endocrinol Metab 65:469-474, 1987
- Delattre JY, Castelain C, Davila L, Schadeck B, Poisson M: Metastasis to the pituitary stalk in a case of breast cancer. Rev Neurol (Paris) 146:455-456, 1990
- Chiang MF, Brock M, Patt S: Pituitary metastases. Neurochirurgia (Stuttg) 33:127-131, 1990
- Leramo OB, Booth JD, Zinman B, Bergeron C, Sima AA, Morley TPL: Hyperprolactinemia, hypopituitarism, and chiasmal compression due to carcinoma metastatic to the pituitary. Neurosurgery 8:477-480, 1981
- Schubiger O, Haller D: Metastases to the pituitary-hypothalamic axis. An MR study of 7 symptomatic patients. Neuroradiology 34:131-134, 1992
- Freda PU, Post KD: Differential diagnosis of sellar masses. Endocrinol Metab Clin Am 28:83-84:99-100, 1999
- Chaudhuri R, Twelves C, Cox TC, Bingham JB: MRI in diabetes insipidus due to metastatic breast carcinoma. Clin Radiol 46:184-188, 1992
- Moses AM, Clayton B, Hochhauser L: Use of T1-weighted MR imaging to differentiate between primary polydipsia and central diabetes insipidus. Am J Neuroradiol 13:1273-1277, 1992
- Nelson PB, Robinson AG, Martinez AJ: Metastatic tumor of the pituitary gland. Neurosurgery 21:941-944, 1987
- Yap HY, Tashima CK, Blumenschein GR, Eckles N: Diabetes insipidus and breast cancer. Arch Intern Med 139:1009-1011, 1979