

반복적인 저삼투압성 저나트륨혈증을 보인 거대세포 육아종성 뇌하수체염 1예

이윤형 · 김용범¹ · 이주희 · 정경혜 · 김민경 · 송규상¹ · 조영석

충남대학교 의과대학 내과학교실, 병리학교실¹

A Case of Giant Cell Granulomatous Hypophysitis with Recurrent Hypoosmolar Hyponatremia

Yun-Hyeong Lee, Yong-Bum Kim¹, Ju-Hee Lee, Kyoung-Hye Jeong, Min-Kyeong Kim, Kyu-Sang Song¹, Young-Suk Jo

Departments of Internal Medicine and Pathology¹, Chungnam National University School of Medicine, Daejeon, Korea

A 39-year-old woman presented with a 20 day history of recurrent hypoosmolar hyponatremia. Because her volume status seemed to be normal, the most suspected causes of her hyponatremia were adrenal insufficiency and hypothyroidism. Endocrinologic examination, including a combined pituitary function test, showed TSH and ACTH deficiency without GH deficiency, and hyperprolactinemia was also present. Sella MRI showed a pituitary mass, stalk thickening and loss of the normal neurohypophyseal hyperintense signal on the T1 weighted image. Pathologic exam demonstrated granulomatous lesions and Langhans' multinucleated giant cells with inflammatory cell infiltration. After high dose methylprednisolone pulse therapy (1 g/day for 3 days) with subsequent prednisolone and levothyroxine replacement, there was no more recurrence of the hyponatremia. The sella MRI on the 6th month showed decreased mass size, narrowed stalk thickening and the reappearance of the normal neurohypophyseal hyperintense signal. She is currently in a good general condition and is receiving hormone replacement therapy. (*Endocrinol Metab* 25:347-353, 2010)

Key Words: Granulomatous hypophysitis, Hypoosmolar hyponatremia, Methylprednisolone pulse therapy

서 론

원발성 뇌하수체염(primary hypophysitis)은 뇌하수체의 염증성 질환으로 이차적인 감염이나 다른 병변에 의한 것이 아닌 경우를 말한다. 이는 드문 질환이나, 점차 그 보고가 늘고 있으며, 비호르몬 분비성의 터키안(sella)에 대한 공간점유 병소의 감별에 있어 중요한 질병이 되었다[2]. 원발성 뇌하수체염은 세 가지 조직병리학적 아형으로 나눌 수 있는데, 림프구성(lymphocytic), 육아종성(granulomatous), 그리고 황색종성(xanthomatous)으로 나눌 수 있다. 이 중 육아종성 뇌하수체염은 다핵형 거대세포(multinucleated giant cells)와 조직구(histiocytes)가 미만성으로 분포되어 있고, 림프구와 형질

세포(plasma cells)가 주변을 둘러싸고 있는 조직 소견을 보인다[1,2,11]. 원발성 뇌하수체염에 대한 치료는 뇌하수체 병변의 크기를 줄이고, 내분비기능 결함에 대하여 보충하는 것으로 이를 위해 수술과, 림프구 용해성 약물(glucocorticoid, azathioprine, methotrexate), 방사선 치료 등을 생각해 볼 수 있다[1,12].

저자들은 반복적으로 발생하는 저삼투압성 저나트륨혈증을 보인 환자에서 성장호르몬(growth hormone, GH) 결핍이 동반되지 않은 부신피질자극호르몬(adrenocorticotrophic hormone, ACTH)과 갑상선자극호르몬(thyroid stimulating hormone, TSH) 결핍을 확인하였으며, 터키안 자기공명영상검사(MRI)상 뇌하수체에 종괴성 병변과 뇌하수체줄기가 굵어진 소견을 발견하였다. 이에 조직검사를 통해 거대세포 육아종성 시상하부염으로 진단을 하였고, high dose methylprednisolone pulse therapy (HDMPT) 시행 후에 호르몬 보충요법을 유지하여, 저나트륨혈증과 MRI상의 호전을 확인하였기에 문헌 고찰과 함께 보고하는 바이다.

Received: 10 April 2010, Accepted: 4 August 2010

Corresponding author: Young-Suk Jo

Department of Internal Medicine, Chungnam National University School of Medicine, 640 Daesa-dong, Jung-gu, Daejeon 301-721, Korea

Tel: +82-42-280-7150, Fax: +82-42-280-7995, E-mail: ysmrj@cnu.ac.kr

증 례

환자: 박 ○ 희, 39세 여자

주소: 구역, 양측 손발 저림 증상

현병력: 환자는 10년 전 막내아이 출산 시 출혈량이 많아 농축 적혈구 2 pint를 수혈받은 적이 있었다. 이후 평소 생리 양은 적었지만 생리 간격은 규칙적이었다. 내원 3년 전 생리통이 심해 자궁 내 장치(IUD with levonorgestrel, Mirena®)를 삽입하였다. 이후 생리 양이 조금씩 줄었고 내원 6개월 전부터 무월경이 발생하였다. 내원 20일 전부터 구역과 양측 손발 저림 증상이 있어 타 병원 응급실을 방문하여 저삼투압성 저나트륨혈증(hypoosmolar hyponatremia)으로 판정을 받고, 수분 제한 및 고장성 식염수 주입 후 호전되어 퇴원하였다(serum:Na = 115 mmol/L, Osm = 250 mOsm/kg, urine:Osm = 158 mOsm/kg, Na = 35 mmol/L). 내원 일주일 전 같은 증상이 반복되어 같은 병원에 다시 입원하였다(serum Na = 120 mmol/L). 보존적 치료 후에 증상이 소실되어 퇴원하였다가, 내원 당일도 증상이 반복되어 응급실로 내원하였다.

과거력: 9년 전 당뇨병을 진단받았으며, 최근 혈당은 FBS 70-100 mg/dL, PP2 140-150 mg/dL로 잘 조절되었다. Glimepiride 2 mg qd, Metformin 500 mg bid를 규칙적으로 잘 복용하였다.

가족력: 언니 두 명이 당뇨병이었으며, 다른 언니 한 명은 베체트병이었다.

신체검사 소견: 입원 당시 혈압은 110/80 mmHg, 맥박수 75회/분, 호흡수 20회/분, 체온은 36.4°C였다. 의식은 명료하였고, 급성 병색을 보였다. 환자는 키 168.9 cm, 체중 55.7 kg이며 체질량지수(body mass index, BMI) 19.3 kg/m²였다. 경부 림프절 종대나 갑상선종은 보이지 않았다. 신경학적검사 및 시야검사에서 특별한 이상소견은 관찰되지 않았다. 양 폐야에 호흡음은 청명하였으며, 심잡음은 없고 맥박은 규칙적이었다. 장음은 약간 항진되었으며 압통이나 반발통은 없었고, 만저지는 종물도 없었다. 음모(pubic hair)는 잘 발달되어 있었다. 양 하지의 함요부종은 없었으며, 양 상·하지의 접촉, 진동, 압박에 대한 감각은 정상이었다.

검사실 소견: 내원 당시 말초혈액 검사에서 백혈구 5,450/mm³(정상범위: 3,500-1,000/mm³), 혈색소 11.5 g/dL(정상범위: 12-16 g/dL), 혈소판 306,000/mm³(정상범위: 130,000-400,000/mm³)이었고, 호중구는 41.7%(정상범위: 35-74%), 임파구는 50.5%(정상범위: 20-51%), 호산구는 1.7%(정상범위: 0-10%)였다. 혈청 생화학 검사에서 총단백 7.9 g/dL(정상범위: 6.5-8 g/dL), 알부민 4.3 g/dL(정상범위: 3.8-5.3 g/dL), 혈액요소질소 8.7 mg/dL(정상범위: 7-18 mg/dL), 크레아티닌 0.6 mg/dL(정상범위: 0.6-1.1 mg/dL)이었다. 적혈구 침강 속도(erythrocyte sedimentation rate, ESR)가 3 mm/h(정상범위: 0-20 mm/h), C 반응단백(c-reactive protein, CRP)이 0.1 mg/dL(정상범위: 0-0.5 mg/dL)이었다. 혈청 나트륨 125 mEq/L(정상범위: 135-153

mEq/L), 칼륨 4.6 mEq/L(정상범위: 3.5-5.3 mEq/L), 총 칼슘 9.2 mg/dL(정상범위: 9.0-11.0 mg/dL), 인 3.0 mg/dL(정상범위: 2.5-5.5 mg/dL), 이온화된 칼슘 0.66 mmol/L이었다. 소변의 나트륨 193 mEq/L(정상범위: 90-110 mEq/L), 칼륨 26 mEq/L(정상범위: 12-62 mEq/L), 혈청 삼투압(sOsm) 262 mOsm/kg(정상범위: 275-295 mOsm/kg), 소변 삼투압(uOsm) 516 mOsm/kg(정상범위: 50-1,400 mOsm/kg)이었다. 당뇨와 관련하여 당화혈색소(HbA1c)는 6.8%이고, 공복 C-peptide는 0.58 Pmol/mL, 식후 2시간 C-peptide는 0.62 Pmol/mL, 인슐린 항체는 4.29%(정상범위: 0-5.49%), glutamic acid decarboxylase (GAD) 항체는 0.14 U/mL(정상범위: 0-1.0 U/mL)로 제2형 당뇨병에 부합하는 소견을 보였다. 혈액응고검사를 포함한 다른 기본 혈액검사 및 요 검사에서 특이소견은 보이지 않았다.

내분비학적 검사소견: 저장성 저나트륨혈증의 원인과 관련하여 갑상선 기능 저하증과 부신피질 기능부전증을 배제하기 위해 갑상선 기능검사와 신속 ACTH 자극검사(rapid ACTH stimulation test)를 시행하였다. 갑상선기능검사는 free T4 0.81 ng/dL(정상범위: 0.7-1.9 ng/dL), T3 0.44 ng/mL(정상범위: 0.7-1.9 ng/mL), TSH 0.15 μ IU/mL(정상범위: 0.25-4.0 μ IU/mL)로 낮은 free T4에 대해 TSH 반응이 부적절한 소견을 보였다. 신속 ACTH 자극검사는 혈중 ACTH 10.9 pg/mL(정상범위: 10-60 pg/mL)로 상대적으로 낮고, 기저 혈중 cortisol 6.43 μ g/dL로 기저치가 감소되어 있었다. 30분에 혈중 cortisol 15.9 μ g/dL, 그리고 60분에는 18.74 μ g/dL로 ACTH 자극에 대해 부신은 정상적인 반응을 보였다. 뇌하수체 기능 이상을 의심하고 기저 뇌하수체 호르몬(basal pituitary hormone) 검사를 시행하였다(Table 1). 검사상 정도의 고프로락틴 혈증을 동반한 뇌하수체 기능 저하증이 의심되는 소견이었으며, 혈중 항이뇨호르몬(antidiuretic hormone, ADH)은 6.0 pg/mL(정상범위: 0-6.7 pg/mL)이었다. 복합 뇌하수체 기능검사(combined pituitary function test; Quadruple test)상 부신피질자극호르몬 20.6 pg/mL, Estradiol(E2) 10 pg/mL, Progesterone

Table 1. Basal pituitary hormone, before treatment

| Hormone | Value | Unit | Reference |
|----------------|-------|-------------|------------|
| free T4 | 0.81 | ng/dL | (0.7-1.9) |
| T3 | 0.44 | ng/mL | (0.7-1.9) |
| TSH | 0.15 | μ IU/mL | (0.25-4.0) |
| Cortisol | 2.34 | μ g/dL | |
| ACTH | 10.9 | pg/mL | (10-60) |
| Prolactin | 51.23 | ng/mL | (3.6-18.9) |
| LH | 0.26 | IU/L | |
| FSH | 7.98 | IU/L | |
| Estradiol (E2) | 10 | pg/mL | |
| ADH | 6.00 | pg/mL | (0-6.7) |

T4, thyroxine; T3, tri-iodothyronine; TSH, thyroid stimulating hormone; ACTH, adrenocorticotrophic hormone; LH, luteinizing hormone; FSH, follicle stimulating hormone; ADH, antidiuretic hormone.

Table 2. Combined pituitary function test, before treatment

| Hormone | Basal | 30' | 60' | 90' | 120' | Normal response |
|----------|-------|-------|-------|-------|-------|--------------------------------------------------------|
| TSH | 0.32 | 0.72 | 1.0 | 0.98 | 0.84 | $\Delta(\text{peak-basal}) > 5 \text{ mIU/mL}$ |
| PRL | 50.9 | 79.6 | 69.17 | 63.34 | 60.68 | Basal $> 2 \mu\text{g/L}$, Peak $> 200\%$ of baseline |
| LH | 0.27 | 2.05 | 2.89 | 3.19 | 2.06 | $\Delta > 10 \text{ IU/L}$ |
| FSH | 6.87 | 8.16 | 11.26 | 13.57 | 13.50 | $\Delta > 2 \text{ IU/L}$ |
| HGH | 0.48 | 5.86 | 8.04 | 5.23 | 3.36 | GH $> 3 \mu\text{g/L}$ |
| Cortisol | 1.71 | 10.41 | 14.62 | 16.18 | 17.24 | Peak $> 20\text{--}25 \mu\text{g/dL}$ |

ACTH (adrenocorticotrophic hormone) 20.6 pg/mL, Estradiol (E2) 10 pg/mL, Progesterone $< 0.03 \text{ ng/mL}$.

TSH, thyroid stimulating hormone; PRL, prolactin; LH, luteinizing hormone; FSH, follicle stimulating hormone; HGH; human growth hormone; GH, growth hormone.

$< 0.03 \text{ ng/mL}$ 이었다. 갑상선자극호르몬은 60분에 1.0 mIU/mL로 5 mIU/mL 이하이고, Cortisol은 60분에 14.62 $\mu\text{g/dL}$, 120분에 17.24 $\mu\text{g/dL}$ 로 최고치가 20-25 $\mu\text{g/dL}$ 에 미치지 못했다. 성장호르몬(human growth hormone, HGH)은 60분에 8.04 $\mu\text{g/L}$ 로 3 $\mu\text{g/L}$ 을 초과하여 정상 반응을 보였다. 여포자극호르몬(follicle stimulating hormone, FSH)과 황체형성호르몬(luteinizing hormone, LH)의 분비는, 황체형성호르몬의 분비가 증가하지 않는 평탄한 양상을 보였으나 여포자극호르몬은 정상적으로 분비되었다. 프로락틴(prolactin, PRL)은 기저값이 50.9 $\mu\text{g/L}$, 30분에 79.6 $\mu\text{g/L}$ 로 증가되어 있었다. 나머지 결과는 Table 2와 같았다. 검사 결과를 종합 할 때, 성장 호르몬 결핍을 동반하지 않은, 갑상선 자극호르몬과 부신피질자극호르몬 결핍 소견과 황체형성 호르몬 분비 장애, 그리고 고프로락틴혈증을 보였다.

방사선학적 검사 소견: 터키안 MRI상 균일하게 조영증강 되는(homogenous contrast-enhancing) 터키안과 터키안 상부의 연부조직 종괴가 있었으며, 뇌하수체 간부의 종대(enlargement of pituitary stalk)가 동반되었고, T1강조영상 시상면에서 T1 고신호 강도를 가지는 신경하수체가 보이지 않았다(nonvisualization of T1-high signal intensity of the neurohypophysis). 연부조직으로 된 종괴가 터키안이나, cavernous sinus로 침범하는 소견은 관찰되지 않았다(Fig. 1). 신장과 부신에 대한 복부 전산화단층촬영(CT)상 좌측 신의 가운데 극의 작은 결석이 있었으며, 이외에 부신과 신장 및 기타 요로계에는 특이 소견이 없었다.

진단을 위해 경접합동접근법(transsphenoid approach)으로 뇌하수체에 대한 조직검사를 시행하였다.

병리학적 소견: 채취된 조직 검사상 육아종성 병변(granulomatous lesion)과 다핵형 거대세포들(Langhans' multinucleated giant cells)과 조직구(histiocytes)들이 관찰되었으며, 그 주변으로 염증세포(주로 림프구)의 조직 침윤이 관찰되었다. 얻어진 조직의 양이 적

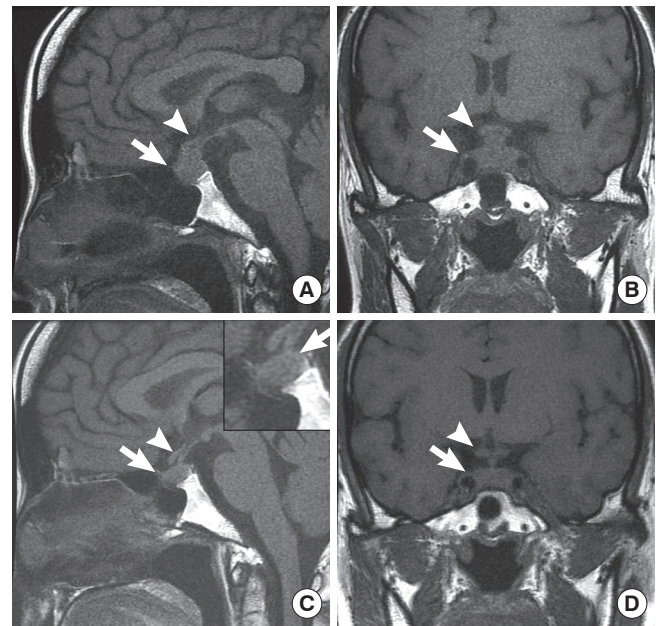


Fig. 1. (A, B) T1-weighted image of the sella MRI shows homogeneously contrast-enhanced soft tissue mass with enlarged pituitary stalk (arrows and arrowheads, respectively). Notice the non-visualization of T1-high signal intensity of the neurohypophysis. (C, D) Follow up MRI of 6 month after High Dose Methylprednisolone Pulse Therapy and prednisolone replacement: Notice the decreased size of remained pituitary mass and improved pituitary stalk thickening (arrows and arrowheads, respectively) with faintly reappeared hyperintense neurohypophysial signal (see the boxed area on right upper part in C).

어 원래 계획하였던 조직 배양 및 결핵에 대한 polymerase chain reaction (PCR)은 시행하지 못하였으나, 항산염색(acid fast staining, AFB)은 음성으로 결핵을 배제할 수 있었으며, S-100 염색은 비특이적 반응을 보이고, CD1a는 음성 반응을 보여 랑거한스 조직구종(Langerhans cell histiocytosis)을 배제할 수 있었다. 그 밖에 악성 또는 양성종양을 의심할 만한 소견은 보이지 않았다. 전자현미경 검사상 특이소견 보이지 않았다. 이상의 소견으로 거대세포 육아종성 뇌하수체염(giant cell granulomatous hypophysitis)으로 진단되었다(Fig. 2).

치료 및 경과: 원발성 육아종성 시상하부염(primary granulomatous hypophysitis)으로 진단된 후, methylprednisolone pulse therapy (1,000 mg/day \times 3 days)를 시행하였다. 환자의 저나트륨혈증은 초기에 교정된 이후 재발이 없었으며 동반 증상이었던, 구역감과 양측의 손·발 저림도 더 이상 발생하지 않았다. 이후 prednisolone 2.5 mg/day와 synthroid 0.5 mg/day를 유지하면서 경과관찰을 하였다. 퇴원 2달 뒤 외래에서 시행한 혈액 검사상 혈청 나트륨 141 mEq/L, 칼륨 4.0 mEq/L로 저나트륨혈증은 교정된 상태를 유지하고 있었으며, free T4 1.66 ng/dL (정상범위: 0.7-1.9 ng/dL), T3 1.0 ng/mL (정상범위: 0.7-1.9 ng/mL), TSH 0.04 $\mu\text{IU/mL}$ (정상범위: 0.25-4.0 $\mu\text{IU/mL}$) 이고, cortisol 9.13 $\mu\text{g/dL}$, ACTH 15.8 pg/mL (정상범위: 10-60 pg/

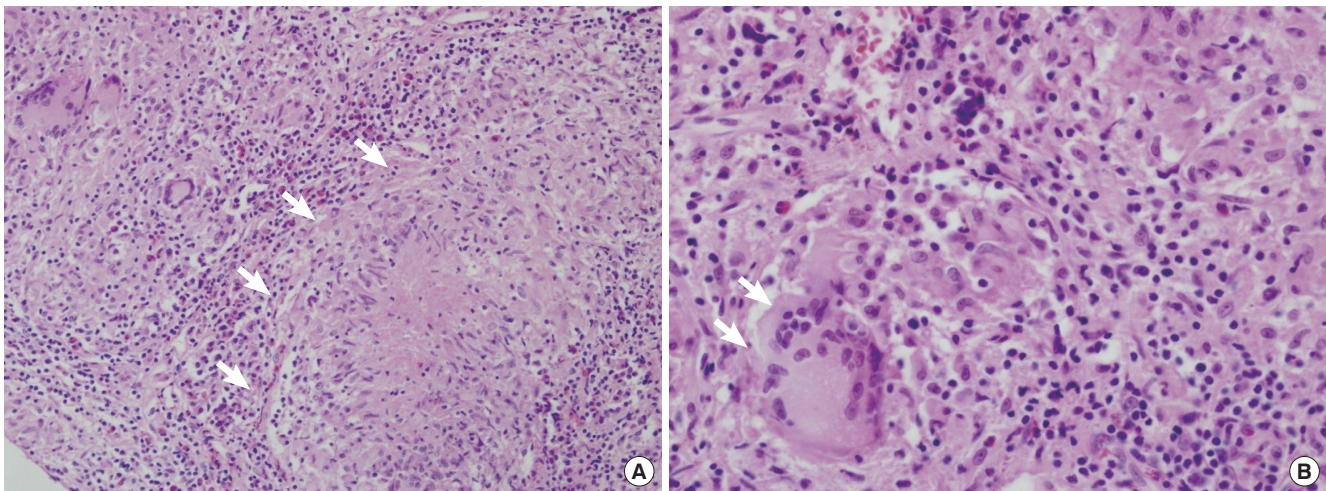


Fig. 2. (A, B) The histologic finding of the inflammatory pituitary tissue. Notice a granulomatous lesion (arrows on A) and Langhans' multinucleated giant cell (arrows on B) with lymphocyte infiltration (H&E stain, x 200: A, x 400: B).

mL)이었다.

부신피질 호르몬 치료를 시작한 지 6개월 경과한 시점에 다시 촬영한 터키안 MRI에서 이전에 촬영한 것과 비교할 때, 뇌하수체의 종괴와 뇌하수체줄기의 종괴가 아직 남아 있으나 상대적으로 훨씬 더 줄어든 소견이 관찰되었으며, 신경뇌하수체의 T1 고신호 강도가 희미하게 보이기 시작했다(faintly reappeared) (Fig. 1). Ellipsoid method를 통하여 뇌하수체 종괴(pituitary mass)와 줄기(stalk)의 부피를 각각 따로 계산하여 합산한 뇌하수체의 크기는 치료 이전에 1,611.25 mm³이고, 치료 6개월 이후에는 부피가 712.25 mm³로 이전의 절반 이하로 감소한 소견을 보였다.

치료를 시작한 지 10개월이 경과한 시점에서도 혈청 나트륨 140.9 mEq/L, 칼륨 4.0 mEq/L로 정상범위를 유지하고 있었으며, 현재의 뇌하수체 기능 변화를 확인하고, 결과에 따라 투여하는 부신피질호르몬 용량 감량 가능성 여부를 확인하기 위해 복합 뇌하수체 기능검사를 다시 시행하였다. 검사상 부신피질자극호르몬 36.4 pg/mL, Estradiol(E2) 32.33 pg/mL, free T4 1.48 ng/dL이었다. 갑상선 자극호르몬은 60분에 0.01 mIU/mL로 5 mIU/mL 이하이고, Cortisol은 60분에 11.18 µg/dL, 120분에 9.45 µg/dL로 최고치가 20-25 µg/dL에 미치지 못했다. 두 호르몬 모두 치료 전 시행한 검사보다 뇌하수체 자극에 대한 반응이 더 줄어들었다. 성장호르몬은 60분에 4.85 µg/L로 3 µg/L을 초과하여 정상 반응을 보였으나 이전보다 반응이 줄어들었다. 여포자극호르몬과 황체형성호르몬의 분비는 치료 전 검사에서 황체형성호르몬의 분비가 증가하지 않는 평탄한 양상을 보이고 여포자극 호르몬은 정상적으로 분비되었으나, 이번 검사에서는 두 호르몬 모두 자극에 대해 적절하게 분비되었다. 프로락틴은 기저값이 30.4 µg/L, 30분에 43.7 µg/L로 치료 이전보다 감소하였으나 아직 정상치보다 크게 증가되어 있었다. 나머지 결과는 Table 3과 같았다. 검사 결과를 종합할 때, 성장 호르몬 결핍을 동반하지 않은 갑상

Table 3. Combined pituitary function test after treatment

| Hormone | Basal | 30' | 60' | 90' | 120' | Normal response |
|----------|-------|-------|-------|-------|------|-----------------------------------------|
| TSH | 0.01 | 0.01 | 0.01 | 0.01 | 0.01 | Δ(peak-basal) > 5 mIU/mL |
| PRL | 30.4 | 43.7 | 37.4 | 31.1 | 32.7 | Basal > 2 µg/L, Peak > 200% of baseline |
| LH | 0.17 | 11.7 | 16.3 | 16.1 | 17 | Δ > 10 IU/L |
| FSH | 3.59 | 5.43 | 7.53 | 7.75 | 9.2 | Δ > 2 IU/L |
| HGH | 0.08 | 4.51 | 4.85 | 4.72 | 2.34 | GH > 3 µg/L |
| Cortisol | 5.87 | 11.72 | 11.18 | 11.66 | 9.45 | Peak > 20-25 µg/dL |

ACTH 36.4 pg/mL, Estradiol (E2) 36.4 pg/mL, free T4 1.48 ng/dL.

TSH, thyroid stimulating hormone; PRL, prolactin; LH, luteinizing hormone; FSH, follicle stimulating hormone; HGH, human growth hormone.

선 자극호르몬과 부신피질자극호르몬 결핍 소견에 호전이 없었고, 성선자극호르몬들의 분비는 이전보다 정상화되었으며, 그리고 고프로락틴혈증은 지속되는 소견을 보였다. 검사 결과에 따라 투여중인 호르몬을 감량하지 않고 prednisolone 2.5 mg/day와 levothyroxine 0.5 mg/day를 유지하면서 현재까지 경과 관찰하고 있다.

고 찰

육아종성 뇌하수체염은 비교적 드문 질환으로 다핵형의 거대세포들(multinucleated giant cells)을 포함하고 있는 것이 특징이다. 이 질환은 전신적인 육아종성 질환의 일부인 경우도 있는데, 예를 들어 결핵, 유육종증(sarcoidosis), 랑거한스 조직구증(Langerhans cell histiocytosis), 매독 등을 생각할 수 있다. 또한 Rathke 새열 낭종(Rathke's cleft cyst) 파열에 의한 이물질 반응으로 발생하는 뇌하수

체 질환일 수도 있고[10], 진균 감염이나 뇌하수체 선종에 의한 것일 수도 있다[1,3,4]. 이러한 상황들이 임상적으로나 조직학적으로 모두 배제된다면, 비로소 육아종성 뇌하수체염은 “원발성(idiopathic or primary)”으로 진단될 수 있다[3,4]. 본 증례의 조직 소견은 전형적인 육아종성 병변과 다수의 다핵형 거대세포들과 조직구(histocytes)들이 관찰되었으며, 그 주변으로 염증세포(주로 림프구)의 조직 침윤이 관찰되어, 거대세포 육아종성 뇌하수체염(giant cell granulomatous hypophysitis)으로 진단되었다. 환자는 뇌하수체 자체에 침범(infiltration)에 의한 뇌하수체의 기능 부전과 관련된 증상과 MRI 상 신경 뇌하수체의 신호 소실소견을 보인 것 외에, 발열이나 체중 감소 등 감염이나 다른 전신적인 질환을 시사하는 다른 증상 또는 징후를 동반하지 않았다. 또한, 일반혈액 검사상 백혈구 증가나 호중구 또는 림프구의 비율의 증가도 없고 적혈구 침강 속도(ESR)가 3 mm/h (정상범위: 0-20 mm/h), C 반응단백(CRP)이 0.1 mg/dL (정상범위: 0-0.5 mg/dL)로 증가되어 있지 않아 감염을 시사하는 소견을 보이지는 않았다. 비록 얻어진 뇌하수체 조직의 양이 적어 조직배양이나 결핵에 대한 PCR검사는 시행하지 못하였으나, 조직의 항산성 염색이 음성으로 결핵을 배제할 수 있었고, 조직에서 hyphae 등이 관찰되지 않아 진균 감염도 배제되었다. 수술 전 시행한 syphilis rapid plasma regain (RPR)검사에서도 음성을 보여 매독을 배제하였으며, 기타 가능한 다른 감염질환의 증거가 없었다. 조직에 대한 S-100 및 CD1a염색 음성 소견으로 랑거한스 조직구증이 배제되었고[7], 유육종증을 배제하기 위한 안지오텐신 전환효소(angiotensin conversion enzyme)의 측정 및 Wegener's granulomatosis를 배제하기 위한 antiproteinase-3 anti-neutrophil cytoplasmic antibodies (ANCA)의 측정 등은 시행하지 않았으나 피로감, 발열, 기침, 호흡곤란 등 이들에서 나타나는 전신증상이 없고, 그 밖에 질환의 신장, 신경계, 근골격계 증상이나 피부병변도 나타나지 않았으며, 흉부 X선 검사, 소변 검사 등에서도 이상 소견을 보이지 않아서 이들 질환은 배제할 수 있을 것이다. 그 밖에 전신적인 자가면역 질환을 시사하는 소견도 없었다. 이상의 소견을 종합하여 저자들은 원발성 육아종성 뇌하수체염으로 판단하고 부신피질 호르몬 치료를 시행하였다.

원발성 뇌하수체염의 병인은 아직 분명히 밝혀지지 않았다. 다만 일부 면역 조직학적 소견에서 육아종성, 황색종성, 림프구성자가면역과 관련되어 있는 것으로 보인다[1,4]. 조직학적으로 육아종성 뇌하수체염이 림프구성 뇌하수체염과 같이 발생하는 경우가 보고되어 같은 질환의 서로 다른 병기로 보는 견해도 있었으나[1,4], 다핵형 거대세포를 포함한 개별적인 병리 소견을 가지고 있고, 임상 양상에서도 차이를 보여 림프구성 뇌하수체염과는 다른 개별적인 질환으로 보는 견해도 있다[4]. 또한, 육아종성 뇌하수체염은 림프구성 뇌하수체염과 다른 임상 양상을 보이는데 이는 림프구성에서 보일 수 있는 특징적인 요인들이 없기 때문이다. 예를 들어, 육아종성 뇌하수체염은 임신과의 관련성이 떨어지고, 남녀 발생 비율이 동일하

다. 림프구성에서처럼 간헐적인 병변의 자연적 소실은 드물며, 다른 자가면역 질환과 연관되는 경우도 드물다[1].

원발성 뇌하수체염의 임상양상은 크게 네 가지로, 터키안의 압박(sellar compression), 뇌하수체기능저하증(hypopituitarism), 당뇨병(diabetes insipidus), 고프로락틴혈증(hyperprolactinemia) 등이다[1]. 터키안 압박에 의한 증상은 혼한 증상으로 두통과 시각장애가 있으나[1, 4, 11], 본 증례에서는 터키안 압박에 따른 증상은 나타나지 않았다. 뇌하수체 기능저하는 선뇌하수체 호르몬의 부분 또는 완전결핍에 의하여 발생하며, 주로 부신피질자극호르몬 결핍이고, 그 뒤로 갑상선 자극호르몬, 성선자극 호르몬들(gonadotropins), 그리고 프로락틴의 결핍이 흔하다[1]. 이는 뇌하수체 선포세포(pituitary acinar cells)에 대한 직접적인 자가면역 공격에 의해 발생하는 것으로 알려져 있다. 한편, Gutenberg 등[2]의 연구에서는 성선 축(gonadal axis) 결함이 가장 흔했고, 그 다음으로 부신(adrenal)과 갑상선 축(thyroid axis) 결함이 흔했다. 성선축과 갑상선축 결함 발생 빈도는 세 가지 원발성 뇌하수체염 간 차이가 없었으며, 부신축(adrenal axis) 결함은 상대적으로 림프구성과 육아종성 뇌하수체염에서 흔하게 나타났다. 성장호르몬은 림프구성 선뇌하수체염(lymphocytic adenohypophysitis)과 림프구성 누두신경뇌하수체염(lymphocytic infundibuloneurohypophysitis)에서 흔히 정상이다. 정상적인 성장 호르몬을 보이는 소견은 원발성 뇌하수체염과 다른 뇌하수체 이상, 즉, 뇌하수체졸증(pituitary apoplexy), 방사선에 의한 뇌하수체 기능 저하, 뇌 외상에 따른 뇌하수체 기능 저하 등 성장호르몬 결핍이 가장 흔한 임상양상인 뇌하수체 기능저하와의 감별에 도움이 될 것이다[1]. 본 증례에서는 기저 호르몬 검사와 복합 뇌하수체 기능검사에서 부신피질자극호르몬과 갑상선자극호르몬 결핍 소견을 보였다. 한편, 여포자극호르몬과 황체형성호르몬의 분비는 초기 검사에서 황체형성 호르몬의 분비가 증가하지 않는 평탄한 양상을 보였으나, 추적 검사에는 여포자극호르몬과 황체형성 호르몬 모두 정상적으로 분비되었고, 성장호르몬도 정상적으로 분비되었다. 이는 기존의 보고들과 비교적 비슷한 양상의 뇌하수체 호르몬 결핍 소견을 보인 것이라 볼 수 있다. 한편, 성선자극호르몬의 분비 기능이 정상 소견을 보이고, 이들의 분비가 정상화된 이후에도 무월경이 지속되었으므로, 이들의 분비 저하에 의한 무월경의 가능성은 배제할 수 있을 것이다.

마지막으로 고프로락틴혈증(hyperprolactinemia)은 무월경, 희발월경, 유루증 등의 증상을 나타낼 수 있는데[1], 이러한 증상의 발생에 대한 가능한 기전은 뇌하수체 줄기 압박에 의해 뇌하수체 전방으로 도파민 전달이 줄어들어 프로락틴 분비가 늘어나는 경우, 염종의 진행으로 프로락틴분비세포(lactotrophs)를 직접적으로 파괴하여 프로락틴이 혈중으로 다량 유입되는 경우, 시상하부의 도파민 생산 또는 도파민 수용체의 발현을 저해하는 경우, 프로락틴의 생산 및 분비를 자극하는 항체가 있는 경우 등을 생각해 볼 수 있다[1].

본 증례는 치료 전 기저호르몬 검사에서 프로락틴 51.23 ng/mL (정상범위: 3.6-18.9)로 크게 상승되어 있었으며, 복합 뇌하수체 자극검사에서도 검사 시작 30분에 70.9 ng/mL까지 상승하였으며, 부신피질호르몬 치료 10개월 후에 시행한 기저호르몬 검사에서는 30.07 ng/mL로 그 값이 떨어지기는 하였으나 아직 정상치보다 많이 상승되어 있었으며, 10개월 가량 경과한 후 시행한 추적 복합 뇌하수체 자극검사에서도 프로락틴의 기저치가 30.4 ng/mL, 검사 후 30분에 43.7 ng/mL로 아직 정상치보다 상승되어 있는 소견을 보였다. 환자의 무월경의 원인과 관련하여, 프로락틴 상승이 어느 정도 영향을 미쳤을 가능성을 배제할 수 없을 것이나, 이미 뇌하수체 기능 저하에 의한 저나트륨혈증의 증상이 나타나기 5개월 이전부터 자궁 내 장치 삽입에 의해 무월경이 발생하였던 점을 고려하면, 현재 환자의 무월경은 자궁내 장치(IUD with levonorgestrel, Mirena®)에 의한 것일 가능성이 좀 더 높다고 생각할 수 있을 것이다.

자가면역성 뇌하수체염의 진단에 있어 결정적인 MRI 소견과 관련하여, 육아종성 뇌하수체염을 진단할 수 있는 직접적인 소견은 없다 [3]. Gutenberg 등[2]은 14명의 림프구성, 2명의 육아종성, 2명의 황색종성 뇌하수체염 환자의 MRI 소견을 분석하였는데, 림프구성과 육아종성 뇌하수체염은 T1강조영상에서 동일 신호강도(isointense)의 삼각형(triangular) 또는 아령 모양(dumbbell shaped)의 종괴를 가졌으며, 황색종성은 저신호강도를 가지고 둥근 형태를 가졌다. 뇌하수체줄기가 굽어지는 소견은 육아종성 모두와 림프구성의 11명에서 보였으나 황색종성은 1명이 보였다. 이후 Gutenberg 등[9]은 림프구성과 육아종성을 포함한 원발성 뇌하수체염을 뇌하수체 선종과 감별진단 할 수 있는 방사선학적 점수체계(radiologic score)를 제시하였는데, 임신과의 관련성이 있는 경우, 뇌하수체의 부피가 6 cm³ 미만인 경우, 가돌리늄 섭취가 더 많아 신호강도가 높은 경우, 가돌리늄 투여 후 신호강도가 균질한 경우, 터키안 병변이 대칭적으로 확장하는 경우, 뇌하수체 후부의 고 신호강도가 사라지는 경우, 뇌하수체 줄기가 굽어진 경우, 접형동 점막이 부어 오르지 않은 경우의 8가지 항목은 통계적으로 매우 유의하여 원발성 뇌하수체염의 강력한 예측인자였다. 본 증례는 균질한 양상으로 나타나는 종괴성 병변에 의한 뇌하수체의 종대와 저명하게 뇌하수체 줄기가 굽어진 소견을 보여, 기존에 알려진 육아종성 뇌하수체염의 MRI 소견과 일부 일치하는 부분을 지녔다.

원발성 육아종성 뇌하수체염의 치료와 관련하여, 기존의 일부 보고에서 수술적 치료가 의미가 있음을 언급하고 있으나[3,4,11], 본 증례는 종괴에 의한 증상이 처음부터 없었으며, 병변의 종괴 증상(mass effect)보다는 염증성 침윤(inflammatory infiltration) 자체로 뇌하수체 정상 조직을 침윤 또는 손상시켜 뇌하수체의 기능을 일시적 또는 영구적으로 떨어지게 만든 경우라 할 수 있다. 따라서 병변을 일부 제거하는 것이 증상 호전에 별다른 도움이 되지 않았을 것이다. 부신피질호르몬 치료는 항염증작용으로 뇌하수체병변의 크기를

줄이는 효과, 이차성 부신피기능부전에 대한 보충 효과의 측면이 있는데[1,11]. 고용량 스테로이드 충격요법(High dose methylprednisolone pulse therapy, HDMP) (1,000 mg/day for 3 days)를 시행하고 tapering하여 유지용량을 지속하여 극적인 호전을 본 경우가 림프구성 뇌하수체염에서는 일부 보고되었다[5,6]. 한편 원발성 육아종성 뇌하수체염은 HDMP에 치료 반응이 아주 좋은 경우는 드물지만, 종괴의 크기를 줄이고 뇌하수체 기능을 정상화하는 데 효과가 있음은 입증되어 있다 [4,8]. 그리고, 부신피질 호르몬의 효과는 병의 단계에 따라 다르지만, 섬유화 단계(fibrous stage)에서는 효과가 없을 것이다[1,4]. 본 증례는 조직 소견상 섬유화는 없었고, 부신피질호르몬 치료에 어느 정도의 종괴 크기의 감소와 굽어진 뇌하수체줄기의 호전 및 내분비학적 지표의 호전을 보였다.

원발성 뇌하수체염의 치료 후 경과와 관련하여, Gutenberg 등[2]의 연구에서 병변에 대한 수술 후 3가지 아형의 모든 환자들은 호르몬 보충요법을 받았는데, 고용량 부신피질호르몬 치료를 받고, tapering하였을 때, 림프구성의 경우 8명 중 6명에서 3개월 안에 치료에 반응하였고, 병변이 줄어든 상태를 33개월 이상 유지했다. 육아종성의 경우 3명 중 1명만이 반응을 보였으며, 림프구성의 경우 부신피질 호르몬을 tapering하는 과정에서 크기가 다시 증가하는 경우가 3명 관찰되었으나, 육아종성은 tapering을 하지 않는 조건에서도 크기가 다시 증가하였다. 본 증례의 환자는 조직검사 및 스테로이드 치료 후 약 6개월이 경과하여, 저삼투압성 저나트륨혈증의 재발이 없으며, 부신피질자극호르몬 검사, 갑상선 기능검사, 혈중 유리코티솔 농도 등 내분비학적 지표들이 비교적 정상범위에서 안정화되어 있고, 터키안 MRI에서 병변이 호전된 소견을 보였다. 그러나 환자의 임상적 호전이 병변 감소에 의한 뇌하수체의 기능 회복에 의한 것일 수도 있으나, 부신피질호르몬 및 갑상선호르몬 보충요법 자체에 의한 효과의 가능성도 배제할 수 없다. 특히 호르몬 보충요법을 시작한 지 10개월이 경과 하였을 때 보충 호르몬 투여 감량 가능성을 알아보기 위해 시행한 복합 뇌하수체 기능검사상 TSH와 ACTH 반응이 여전히 기준치 이하로 저하되어 있어, 보충하고 있던 호르몬을 감량하지 못하고 기존의 투여량을 유지한 것을 고려하면, 이러한 보충요법 자체의 효과로 증상의 재발이 없었을 가능성이 더 높다고 할 수 있겠다. 본 증례의 장기적인 경과는 추가적인 경과 관찰이 필요할 것으로 사료된다.

요 약

원발성 거대세포 육아종성 뇌하수체염은 그 빈도가 매우 드물고, 다양한 임상 증상을 보이는 뇌하수체의 국소적인 염증성 질환으로, 경우에 따라 수술적 치료로 증상의 극적 호전을 볼 수 있으나, 일부에서 부신피질 호르몬 치료에 반응을 보인다. 저자들은 신경학적 증상 없이 병변의 뇌하수체 침윤 및 이에 따른 뇌하수체 기능장애에

의한 저삼투압성 저나트륨혈증을 주 임상양상으로 한 원발성 육아
종성 뇌하수체염을 조직학적으로 확진하고 고용량 스테로이드 충격
요법 및 호르몬 보충 요법으로 치료한 증례를 경험하였기에 문헌 고
찰과 함께 보고하는 바이다.

참고문헌

1. Caturegli P, Newschaffer C, Olivi A, Pomper MG, Burger PC, Rose NR: Autoimmune hypophysitis. *Endocr Rev* 26:599-614, 2005
2. Gutenberg A, Hans V, Puchner MJ, Kreutzer J, Brück W, Caturegli P, Buchfelder M: Primary hypophysitis: clinical-pathological correlations. *Eur J Endocrinol* 155:101-107, 2006
3. Lee CI, Chung YG, Kim SD, Lee HK: Idiopathic granulomatous hypophysitis. *J Korean Neurosurg Soc* 34:386-388, 2003
4. Shi J, Zhang JM, Wu Q, Chen G, Zhang H, Bo WL: Granulomatous hypophysitis: two case reports and literature review. *J Zhejiang Univ Sci B* 10:552-558, 2009
5. Yamagami K, Yoshioka K, Sakai H, Fukumoto M, Yamakita T, Hosoi M, Ishii T, Sato T, Tanaka S, Fujii S: Treatment of lymphocytic hypophysitis by high-dose methylprednisolone pulse therapy. *Intern Med* 42:168-173, 2003
6. Jo YS, Lee HJ, Rha SY, Hong WJ, Song CJ, Kim YK, Ro HK: Lymphocytic hypophysitis with diabetes insipidus: improvement by methylprednisolone pulse therapy. *Korean J Intern Med* 19:189-192, 2004
7. Cho GY, Hahn JR, Kim JH, Kang TW, Chung IK, Yang TY, Chung JH, Min YK, Lee MS, Lee MK, Se YL, Kim KW: A case of lymphocytic infundibuloneurohypophysitis presenting as central diabetes insipidus and nodular mass on neurohypophysis. *Korean J Med* 61:168-172, 2001
8. Nagi S, Megdiche H, Nouira K, Bouraoui S, Mekni A, Jemli C, Sebaï R, Zitouna M, Touibi S: Idiopathic granulomatous hypophysitis: clinical appearance and imaging. *J Neuroradiol* 29:43-48, 2002
9. Gutenberg A, Larsen J, Lupi I, Rohde V, Caturegli P: A radiologic score to distinguish autoimmune hypophysitis from nonsecreting pituitary adenoma preoperatively. *Am J Neuroradiol* 30:1766-1772, 2009
10. Kim YI, Jeon JS, Kim YJ, Park SW, Byun YH, Lee JY, Kang HI: A case of lymphocytic hypophysitis associated with Rathke's cleft cyst. *Korean J Med* 69:565-570, 2005
11. Cheung CC, Ezzat S, Smyth HS, Asa SL: The spectrum and significance of primary hypophysitis. *J Clin Endocrinol Metab* 86:1048-1053, 2001
12. Lecube A, Francisco G, Rodríguez D, Ortega A, Codina A, Hernández C, Simó R: Lymphocytic hypophysitis successfully treated with azathioprine: first case report. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 74:1581-1583, 2003