

# 생식샘기능저하증으로 발현된 이소성 신경뇌하수체 1예

백인운 · 김지현 · 이국진 · 이경은 · 이해림 · 이혜원 · 김남용 · 인연권 · 고승현 · 이승환 · 한제호

가톨릭대학교 의과대학 내과학교실

## A Case of Ectopic Neurohypophysis Presenting with Hypogonadism

In Woon Baek, Ji Hyun Kim, Guk Jin Lee, Kyoung-Eun Lee, Hae Lim Lee, Hye Won Lee, Nam Yong Kim, Yon Kwon Ihn, Seung Hyun Ko, Seung Hwan Lee, Je Ho Han

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

Pituitary stalk interruption and ectopic neurohypophysis seen on magnetic resonance Imaging (MRI) are often associated with either isolated growth hormone (GH) deficiency or combined anterior pituitary hormone deficiency, but their pathogenesis is not clear and the clinical data regarding these anatomical defect is limited. We experienced a 23-year-old male with the absence of secondary sexual characteristics and this was accompanied with pituitary stalk dysgenesis and ectopic neurohypophysis. He received growth hormone for a year when he was 12 years old due to his short stature. Sella MRI showed no visible pituitary stalk with minimal high signal change, suggesting ectopic neurohypophysis. The combined pituitary stimulation test revealed blunted responses of growth hormone, follicle stimulating hormone and luteinizing hormone. For the hypogonadotropic hypogonadism, the patient was given testosterone intramuscularly and he gradually developed secondary sexual characteristics. We concluded that the hypogonadism and growth hormone deficiency in this patient was caused by hypopituitarism due to pituitary stalk dysgenesis and ectopic neurohypophysis. (*Endocrinol Metab* 26:67-71, 2011)

**Key Words:** Hypopituitarism, Hypogonadism, Ectopic neurohypophysis

### 서 론

사춘기 지연은 일반적으로 인구 집단의 평균에서 2 표준편차 이하의 사춘기 발달을 보일 때로 정의되며[1], 여성보다 남성에 흔하고 사춘기 지연을 보이는 남성에서 영구적인 생식샘기능저하증의 원인이 밝혀지는 경우는 25% 미만이다. 사춘기 지연의 원인으로는 체질적 성장 지연에서부터 만성 전신 질환, 생식기 자체의 결함, 생식샘 자극호르몬의 이상에 이르기까지 다양하다[1,2]. 그중 뇌하수체기능저하증은 사춘기 지연의 흔치 않은 원인 중의 하나로 뇌하수체기능저하증을 보이는 환자들에게서 자기공명영상 검사에서 뇌하수체줄기 형성부전증 및 이소성 신경뇌하수체 소견을 보이는 경우가 드물게 발견된다. 이러한 경우 뇌하수체 부위의 해부학적 이상이 뇌하수체기능저하증의 원인으로 추측되나 그 병인이나 기전에 대하여 아직

직 명확히 밝혀진 바는 없다[3]. 국내의 경우 Yoo 등[4]과 Shin 등[5]에 의해 뇌하수체줄기 형성부전증과 이소성 신경뇌하수체로 인한 뇌하수체기능저하증 및 사춘기 지연의 증례가 2예 보고되었으나, 이들에게서 성장호르몬의 결핍으로 인해 성장호르몬 치료를 요한 예는 없었다. 저자들은 과거에 성장호르몬 결핍을 진단받고 치료받았던 환자들에게서 생식샘기능저하증으로 발현된 뇌하수체줄기 형성부전증과 이소성 신경뇌하수체를 동반한 뇌하수체기능저하증 1예를 경험하여 문헌 고찰과 함께 보고하고자 한다.

### 증 례

**환자:** 23세 남자

**주소:** 이차성징 발달의 결여

**현병력:** 저신장을 제외하고 평소 건강하게 지냈으나 사춘기 이후에도 콧수염의 발달과 목소리의 변성이 없었던 자로, 작은 음경과 액모 및 음모 결여가 있어 내원하였다.

**과거력:** 출생 시 특별한 문제는 없었고 두경부 외상의 과거력도 없었으나 12세경 저신장으로 서울 소재 대학병원에 내원, 성장호르몬

Received: 15 October 2010, Accepted: 25 January 2011

Corresponding author: Je Ho Han

Department of Medicine/Endocrinology and Metabolism, The Catholic University of Korea, Incheon St. Mary's Hospital, 665-8 Bupyeong-dong, Bupyeong-gu, Incheon 403-720, Korea

Tel: +82-1544-9004, Fax: +82-32-280-5987, E-mail: hanendo@catholic.ac.kr

결핍을 진단받고 1년간 성장호르몬을 투여받은 후 1년에 4 cm 가량의 신장 증가를 보여 그 후 특별한 치료 및 검사 없이 지냈다고 한다.

**가족력 및 사회력:** 특이사항 없었다.

**진찰 소견:** 내원 시 혈압 110/70 mmHg, 맥박수 78회/min, 호흡수 20회/min, 체온 36.2°C였으며 신장 159 cm, 몸무게 80.2 kg로 체질량지수는 31.72 kg/m<sup>2</sup>였다. 지능이나 몸의 비율은 정상이었으며 난청이나 색각 이상, 후각 기능 이상 등의 소견은 없었다. 경부 촉진에서 갑상선은 이상 소견 없었고 여성형 유방의 발달도 없었으며 음모와 액모는 거의 없었다. 음경의 길이는 3 cm, 고환의 크기는 1.7 cm 이었고 목소리는 변성기 전으로, 이차성징 발달단계 중 태너 성숙 I 단계(Tanner stage I)에 해당하는 소견을 보였다.

**혈액 검사 소견:** 말초혈액 검사에서 백혈구 10,840/mm<sup>3</sup> (중성구 52%, 림프구 39%), 혈색소 12.8 g/dL, 혈소판 317,000/mm<sup>3</sup>이었다. 혈청 생화학 검사에서 공복 혈당 86 mg/dL, 혈액 요소질소 13.1 mg/dL, 크레아티닌 0.8 mg/dL, 아스파르트산아미노전이효소 25 IU/L, 알라닌아미노전이효소 35 IU/L, 총 빌리루빈 0.6 mg/dL, 감마-글루타밀트랜스펩티다제 35 IU/L, 알카리성 포스파타제 426 IU/L, 나트륨 141.8 mEq/L, 칼륨 4.7 mEq/L, 염소 103.9 mEq/L이었다. 소변검

사에서 단백이나 포도당은 검출되지 않았다.

**내분비 검사소견:** 유리 T4 0.76 ng/mL (0.7-1.8), 갑상선자극호르몬 2.9524  $\mu$ U/mL (0.35-4.3), 여포자극호르몬 0.84 mIU/mL (2-20), 황체형성호르몬 0.14 mIU/mL (2-20), 프롤락틴 8.25 ng/mL (7-18), 에스트라디올 10 pg/mL 이하 (50 pg/mL 이하), 총테스토스테론 0.38 ng/dL (241-827), 프로게스테론 0.56 ng/mL (0.28-1.22)이었다. 복합 뇌하수체자극검사서 여포자극호르몬, 황체형성호르몬, 성장호르몬은 정상적인 증가 반응을 보이지 않았다(Table 1). 염색체 검사에서 핵형은 46,XY로 정상 남성 핵형을 보였다.

**방사선검사 소견:** 단순 흉부 X선 검사는 정상이었다. 생식기 초음파 검사에서는 양측의 정류고환이 관찰되었다. 오른쪽 고환 크기는 1.33 × 0.82 cm, 왼쪽 고환 크기는 1.13 × 0.72 cm로 정상에 비해 작은 소견이었다(Fig. 1). 뇌하수체 자기공명영상에서 정상 뇌하수체 줄기는 보이지 않았으며 T1 강조 영상에서 고강도를 보이는 이소성 신경뇌하수체가 관찰되었다(Fig. 2).

**치료 및 경과:** 뇌하수체 자기공명영상 및 복합뇌하수체 자극검사 결과 뇌하수체줄기 형성부전증과 이소성 신경뇌하수체를 동반한 생식샘기능저하증으로 진단하고 테스토스테론 에스터 250 mg을 3 주마다 근육주사로 투여하며 외래 추적 관찰 중, 음경의 크기 증가와 변성, 음모 및 콧수염 발달 등의 2차 성장을 보였다.

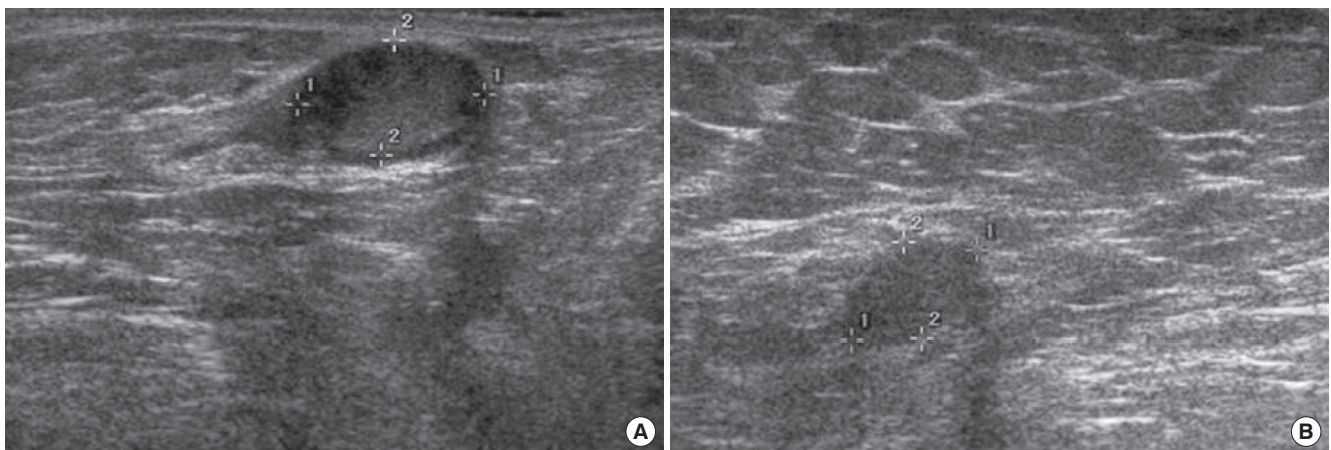
**Table 1.** Results of combined pituitary stimulation test

	Basal	30 min	60 min
LH (mIU/mL)	0.13	0.90	0.94
FSH (mIU/mL)	0.92	1.31	1.93
Cortisol ( $\mu$ g/dL)	18.2	29.6	20.3
ACTH (pg/mL)	21.2	45.0	18.1
TSH ( $\mu$ U/mL)	3.61	8.00	11.16
GH (ng/mL)	0.01	0.01	0.01
Prolactin (ng/mL)	8.25	12.4	8.89

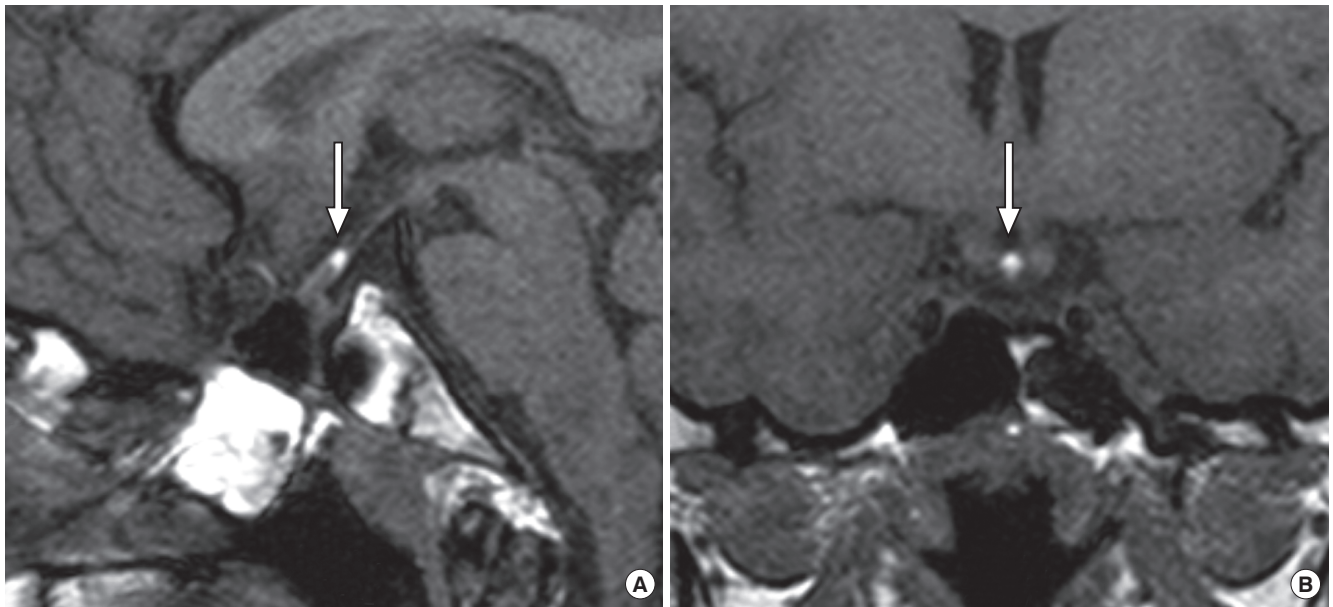
LH, luteinizing hormone; FSH, follicle stimulating hormone; ACTH, adrenocorticotrophic hormone; TSH, thyroid stimulating hormone; GH, growth hormone.

## 고 찰

사춘기 지연은 사춘기의 신체적 변화가 여아에서 13세, 남아에서 14세까지 나타나지 않는 경우를 말하며 사춘기 지연의 원인은 다양하다. 그중 주요원인 네 가지는 첫째 체질적인 성장 지연, 둘째 전신 질환이나 영양실조 등으로 인한 기능적 저생식샘자극호르몬생식샘저하증, 셋째 유전성 질환이나 후천성 구조 이상에 의한 저생식샘자극호르몬생식샘저하증이며, 마지막으로 생식샘 자체 결함에 의



**Fig. 1.** Ultrasonography showed undescended testis in both side. Right testis (A) was detected at superior portion of scrotal sac and the size was 1.33 × 0.82 cm. Left testis (B) was detected at inguinal canal and the size was 1.13 × 0.72 cm.



**Fig. 2.** Sagittal (A) and coronal (B) T1 weighted images of sella MRI show a small high signal change suggesting ectopic posterior pituitary gland (arrows). No visible normal pituitary stalk was noted.

한 것이다[2]. 본 증례의 경우 생식샘기능저하의 원인은 뇌하수체 구조의 이상, 즉 뇌하수체줄기 형성부전증과 이소성 신경뇌하수체에 의한 뇌하수체기능저하증이며, 이로 인한 저생식샘자극호르몬생식샘저하증에 해당한다.

뇌하수체의 발생에는 라트케낭이라고 불리는 구강에서 기원하는 외배엽이 뇌하수체 전엽을 이루고 신경외배엽이 뇌하수체 후엽을 이루게 되는데, 이때 신경외배엽과 라트케낭의 상호 연관성이 뇌하수체 기능에 중요한 역할을 하게 된다[3]. 뇌하수체 발생에 관여하는 유전자로 HESX1, PITX1, PITX2, LHX4, PROP1, POU1F1 등이 있는데 이들 유전자에 변이가 있거나 터어키안의 형성 부전, 아놀드-키아리 1형 기형(Arnold-Chiari type I malformation), 중격-시신경 형성 이상 등이 있는 경우에 뇌하수체기능저하증을 나타나게 된다[3]. 특히 LHX4와 HESX1은 뇌하수체 발생 초기에 중요한 역할을 하는 유전자로 이소성 신경뇌하수체와 연관이 있다[3]. 이소성 신경뇌하수체는 자기공명영상에서 뇌하수체 전엽의 크기 감소와 함께 뇌하수체 줄기가 보이지 않고, 정중용기에 고강도 신호로 관찰된다[6]. 이소성 신경뇌하수체는 배아기에 뇌하수체 전엽과 뇌하수체 후엽이 융합될 때 유전적 결함이나 주산기 손상에 의한 뇌하수체 줄기 손상, 시상하부의 자극 결함으로 인한 뇌하수체 전엽의 위축으로 인해 신경 뇌하수체의 하부 이동이 불완전할 때 발생한다는 보고가 있다[4,7]. Thomas 등[8]은 이소성 신경뇌하수체를 동반한 뇌하수체 기능저하증 환자에서 HESX1, LHX4, SOX3의 돌연변이를 보고한 바 있어, 이들 유전자가 이소성 신경뇌하수체와 연관이 있다는 사실을 뒷받침해 주고 있다. 그러나 Melo 등[3]은 뇌하수체줄기 형성부전증과 이소성 신경뇌하수체를 동반한 환자 42명에서 HESX1, LHX4 유

전자 변이가 없음을 발표하였고, 이는 HESX1, LHX4 유전자 변이가 뇌하수체줄기 형성부전증과 이소성 신경뇌하수체의 흔한 원인이 아니며 다른 요인의 관련 가능성을 시사하고 있다.

Klose 등[9]은 두부 외상에 의하여 이소성 신경뇌하수체와 이로 인한 뇌하수체기능저하증이 나타날 수 있다고 하였으며, Fujisawa 등[10]과 Kikuchi 등[11]은 둔위분만이나 주산기 손상을 입었을 때 이소성 신경뇌하수체가 발생한다는 증례와 함께 손상 후 신경의 축삭 재형성이 나타나면서 뇌하수체줄기 가로 절단과 이소성 신경뇌하수체가 형성됨을 보고하였다.

이소성 신경뇌하수체 고강도 신호는 자기공명영상검사가 도입된 이래 소위 뇌하수체줄기 형성부전증의 표지자 역할을 한 것으로, 이에 대한 임상적 자료는 제한되어 있으나 여러 가지 뇌하수체전엽호르몬의 결핍과 관련되어 있음이 이전의 연구에서 밝혀진 바 있다 [11,12]. Chen 등[13]은 이소성 신경뇌하수체를 보이는 환자들을 대상으로 자기공명영상검사를 시행한 결과 뇌하수체줄기가 보이지 않는 군에서는 뇌하수체 전엽호르몬 중 여러 호르몬의 결핍을 보이는 반면, 뇌하수체줄기가 보이는 군에서는 성장호르몬 단독 결핍이 많음을 보여주었다. 본 증례의 경우 또한 이소성 신경뇌하수체와 함께 뇌하수체줄기가 보이지 않는 경우로, 뇌하수체호르몬 검사에서 성장호르몬 결핍과 함께 여포자극호르몬과 황체형성호르몬의 결핍을 보여 Chen 등[13]의 연구결과와 일치함을 보여주었다.

국내에서 Yoo 등[4]과 Shin 등[5]은 뇌하수체줄기 형성부전증 및 이소성 신경뇌하수체에 의한 뇌하수체기능저하증에서 사춘기 지연이 발생한 예를 보고한 바 있다. Shin 등[5]의 증례에서는 저신장을 동반한 성장호르몬결핍증이 있었으나 성장호르몬 투여 없이 14-17

cm 정도 신장 증가를 보였고, Yoo 등[4]의 증례에서는 뇌하수체호르몬검사와 복합뇌하수체자극검사상 성장호르몬 및 갑상선호르몬은 정상으로 유지되었고 임상적으로도 생식샘발달저하증 외에는 저신장 등의 다른 증세가 전혀 없었다. 본 증례에서의 환자는 뇌하수체줄기 형성부전증과 이소성 신경뇌하수체를 동반한 뇌하수체기능저하증으로, 저신장을 보인 성장호르몬결핍증이 동반된 저생식샘자극호르몬생식샘저하증이었으며 이로 인해 과거에 성장 호르몬 치료를 했던 경우이다.

본 환자의 경우 과거력에서 주산기 손상이나 두부 외상은 없었으며, 따라서 뇌하수체기능저하증의 원인은 후천적인 원인보다는 특발성 또는 유전적 이상에서 기인한 것으로 생각된다. 그러나 본 환자에서 염색체 검사로 핵형은 정상임을 확인하였으나 유전적 이상 유무를 확인하는 검사는 시행하지 못하였다는 것과 생식샘기능저하증을 주소로 내원하였고 과거에 성장 호르몬을 투여받아 IGF-1 (insulin-like growth factor 1)을 측정하지 않았다는 점이 본 증례의 한계점이다.

뇌하수체기능저하증의 임상양상은 특별한 증세가 없는 경우부터 부신피질호르몬저하증, 갑상선기능저하증, 피로와 사춘기 지연에 이르기까지 다양하다[4,14]. 사춘기 지연의 원인 중 뇌하수체기능저하증은 드문 원인이 아니지만, 환자가 다른 증상이 없거나 저신장만 동반되어 있을 때 이를 진단하지 못하는 경우가 많으므로, 진단 시 반드시 뇌하수체기능저하증을 고려해야 하겠다. 사춘기 이후 생식샘기능저하증과 함께 뇌하수체전엽호르몬의 결핍이 동반되는 경우에는 복합뇌하수체 자극검사와 더불어 뇌하수체 자기공명촬영을 실시하여 뇌하수체의 구조적 이상을 확인하는 것이 필요할 것으로 생각된다[15-17]. 본 증례의 경우처럼 복합뇌하수체 자극검사와 뇌하수체 자기공명영상을 초기에 시행하면 진단의 정확성을 높이고, 진단시점까지 필요한 시간을 단축시키는 데 유용하다. 향후에는 이런 환자에서 유전적 이상의 감별을 위해 복합뇌하수체 자극검사를 비롯한 뇌하수체호르몬검사와 함께 HESX1, LHX4 유전자를 비롯한 분자생물학적 연구도 필요할 것이다.

## 요 약

뇌하수체 자기공명영상검사서 발견되는 뇌하수체줄기 형성부전증과 이소성 신경뇌하수체는 성장호르몬 단독 결핍이나 여러 가지 뇌하수체전엽호르몬의 결핍과 관련되어 있으나 이의 병인에 대해서는 아직 명확히 밝혀진 바 없고 관련된 임상 자료도 충분하지 않다. 저자들은 12세 때 저신장으로 성장호르몬 치료를 받았던 23세 남환이 이차성징 발달 결여를 주소로 내원하면서 뇌하수체줄기 형성부전증과 이소성 신경뇌하수체를 진단하게 된 예를 경험하였다. 뇌하수체 자기공명검사서 뇌하수체 줄기는 보이지 않았고, 이소성 신경뇌하수체를 시사하는 고신호가 발견되었고, 복합뇌하수

체 자극검사서 성장호르몬과 황체형성호르몬, 여포자극호르몬의 정상 증가 반응이 없었다. 환자는 저생식샘자극호르몬생식샘저하증의 치료를 위해 테스토스테론을 투여받았고 점차 이차성징 발현을 보였다. 저자들은 증례의 환자에서 생식샘저하증과 성장호르몬결핍의 원인이 뇌하수체줄기 형성부전증과 이소성 신경뇌하수체를 동반한 뇌하수체기능저하증을 진단하였고, 이를 문헌 고찰과 함께 보고하는 바이다.

## 참고문헌

- Argente J: Diagnosis of late puberty. *Horm Res* 51 Suppl 3:95-100, 1999
- Hopwood NJ: Pathogenesis and management of abnormal puberty. *Spec Top Endocrinol Metab* 7:175-236, 1985
- Melo ME, Marui S, Carvalho LR, Arnhold IJ, Leite CC, Mendonca BB, Knoepfelmacher M: Hormonal, pituitary magnetic resonance, LHX4 and HESX1 evaluation in patients with hypopituitarism and ectopic posterior pituitary lobe. *Clin Endocrinol (Oxf)* 66:95-102, 2007
- Yoo HJ, Choi KM, Ryu OH, Suh SI, Kim NH, Baik SH, Choi DS: Delayed puberty due to pituitary stalk dysgenesis and ectopic neurohypophysis. *Korean J Intern Med* 21:68-72, 2006
- Shin SY, Kim JY, Yoon SJ, Kim SK, Hong SB, Kim YJ, Nam MS, Kim MR, Shin SP, Kim YS: A case of delayed puberty due to hypoplasia of anterior pituitary gland with pituitary stalk agenesis and ectopic neurohypophysis. *J Korean Soc Endocrinol* 14:578-586, 1999
- van der Linden AS, van Es HW: Case 112: pituitary stalk transection syndrome with ectopic posterior pituitary gland. *Radiology* 243:594-597, 2007
- Fujisawa I: Pathogenesis of an ectopic posterior lobe in patients of short stature with growth hormone deficiency. *AJNR Am J Neuroradiol* 19: 193-195, 1998
- Thomas PQ, Dattani MT, Brickman JM, McNay D, Warne G, Zacharin M, Cameron F, Hurst J, Woods K, Dunger D, Stanhope R, Forrest S, Robinson IC, Beddington RS: Heterozygous HESX1 mutations associated with isolated congenital pituitary hypoplasia and septo-optic dysplasia. *Hum Mol Genet* 10:39-45, 2001
- Klose MC, Juul A, Poulsen L, Kosteljanetz M, Brennum J, Feldt-Rasmussen UF: [Pituitary insufficiency following head trauma]. *Ugeskr Laeger* 169:211-213, 2007
- Fujisawa I, Kikuchi K, Nishimura K, Togashi K, Itoh K, Noma S, Minami S, Sagoh T, Hiraoka T, Momoi T: Transection of the pituitary stalk: development of an ectopic posterior lobe assessed with MR imaging. *Radiology* 165:487-489, 1987
- Kikuchi K, Fujisawa I, Momoi T, Yamanaka C, Kaji M, Nakano Y, Konishi J, Mikawa H, Sudo M: Hypothalamic-pituitary function in growth hormone-deficient patients with pituitary stalk transection. *J Clin Endocrinol Metab* 67:817-823, 1988
- Pinto G, Netchine I, Sobrier ML, Brunelle F, Souberbielle JC, Brauner R: Pituitary stalk interruption syndrome: a clinical-biological-genetic assessment of its pathogenesis. *J Clin Endocrinol Metab* 82:3450-3454, 1997
- Chen S, Leger J, Garel C, Hassan M, Czernichow P: Growth hormone deficiency with ectopic neurohypophysis: anatomical variations and relationship between the visibility of the pituitary stalk asserted by magnetic reso-

- nance imaging and anterior pituitary function. *J Clin Endocrinol Metab* 84:2408-2413, 1999
14. Vance ML: Hypopituitarism. *N Engl J Med* 330:1651-1662, 1994
15. Ascoli P, Cavagnini F: Hypopituitarism. *Pituitary* 9:335-342, 2006
16. Zamboni G, Ziviani L, Antoniazzi F, Tato L: [Empty sella syndrome: 2 cases to show its polymorphism]. *Pediatr Med Chir* 19:65-67, 1997
17. Garel C, Leger J: Contribution of magnetic resonance imaging in non-tumoral hypopituitarism in children. *Horm Res* 67:194-202, 2007