

## 일차성 공터키안과 동반된 뇌하수체 미세선종에 의한 쿠싱병 1예

경희대학교 의과대학 내분비대사내과<sup>1</sup>, 내분비 연구소<sup>2</sup>, 동수원병원 내과<sup>3</sup>, 인천 해맑은 병원<sup>4</sup>

이윤정<sup>1</sup> · 이상열<sup>1,2</sup> · 전 숙<sup>1,2</sup> · 오승준<sup>1,2</sup> · 우정택<sup>1,2</sup> · 김성운<sup>1,2</sup> · 김진우<sup>1,2</sup> · 김영설<sup>1,2</sup> · 이병욱<sup>3</sup> · 전정원<sup>4</sup>

### A Case of Cushing's Disease due to Pituitary Microadenoma Combined with Primary Empty Sella Syndrome

Yun Jung Lee<sup>1</sup>, Sangyoul Rhee<sup>1,2</sup>, Suk Chon<sup>1,2</sup>, Seungjoon Oh<sup>1,2</sup>, Jeong-Taek, Woo<sup>1,2</sup>  
Sung-Woon Kim<sup>1,2</sup>, Jin-Woo Kim<sup>1,2</sup>, Young-Seol Kim<sup>1,2</sup>, Byung Wook Lee<sup>3</sup>, Jung Won Jeon<sup>4</sup>

Department of Endocrinology and Metabolism<sup>1</sup>, Endocrine Research Institute<sup>2</sup>, College of Medicine Kyung-Hee University;  
Department of Internal Medicine, Dong Su Won General Hospital<sup>3</sup>; and Heemalkeun hospital Incheon<sup>4</sup>

#### ABSTRACT

An empty sella is defined as a sella which, regardless of its size, is completely or partly filled with cerebrospinal fluid. The endocrine function of primary empty sella syndrome is usually normal, but sometimes this syndrome is associated with complete or partial pituitary insufficiency and rarely hypersecretion of pituitary hormone. Primary empty sella syndrome combined with Cushing's disease has rarely been reported. A 45-years-old woman presented with cushingoid feature. Her urinary cortisol and 17-hydroxycorticosteroid excretion were increased. The results of endocrine function testing were suggestive of Cushing's disease. Sella MRI showed of partially empty sella and pituitary microadenoma. The pituitary microadenoma was removed by the trans-sphenoidal approach. We report here on this case together with a review of the literature. (J Kor Soc Endocrinol 21:567~571, 2006)

**Key Words:** Cushing's disease, Empty sella syndrome, Pituitary microadenoma

#### 서론

공터키안증후군은 터키안 내로 지주막하조가 탈출되어 터키안 내에 뇌척수액이 채워진 상태로, 수술이나 방사선 치료, 뇌하수체 종양과 같은 병력이 없이 발생한 경우에 일차성 공터키안증후군이라고 한다[1]. 공터키안증후군에서 내분비학적 기능은 대개 정상이지만, 뇌하수체 기능부전증 혹은 프롤락틴, 성장호르몬의 과분비가 보고되고 있다. 드물게 부신피질호르몬의 증가를 동반한 경우도 있지만, 미세선종을 함께 동반한 경우는 국내 및 국외에서도 보고된 예가 매우 드물다[2~11]. 저자들은 전형적인 쿠싱증후군의 양상을 보이는 환자에서 일차성 공터키안과 뇌하수체의 미세선종을

동반한 쿠싱병 1 예를 경험하였기에 보고하는 바이다

#### 증례

**환자:** 45세 여자

**주소:** 전신 부종, 하지의 잦은 멍

**현병력:** 10년 전부터 고혈압으로 치료받고 있는 45세 여자환자가 항고혈압제 이외에 특별한 약물 복용력 없이 지내다가 내원 6개월 전부터 시작된 하지의 잦은 멍과 전신부종을 호소하여 개인 병원에서 시행한 호르몬 검사에서 쿠싱증후군이 의심되어 큰 병원 권유받아서 본원을 방문하였다.

**과거력:** 10년 전 고혈압을 진단받고 항고혈압제 투약 중이며, 당뇨병은 없었다.

**가족력:** 특이 사항 없었다.

**신체검사 소견:** 혈압 100/60 mmHg이며, 다른 생명징후는 정상범위였고, 몸무게는 62 kg, 키는 161 cm, 체질량지

접수일자: 2006년 8월 1일

통과일자: 2006년 9월 4일

책임저자: 우정택, 경희대학교 의과대학 내분비대사 내과

수는 23.9 kg/m<sup>2</sup>였다. 환자는 이학적 검사상 전신부종과 월상안, 중심성 비만, 복부에 보라색 선조 등의 전형적인 쿠싱증후군의 양상이 관찰되었으며, 과색소 침착, 출혈 반점 등은 관찰되지 않았으며, 복부 진찰에서는 만저지는 종괴는 없었으며, 근 위축도 관찰되지 않았다.

**검사실 소견:** 일반 혈액 검사결과 백혈구수 10,540/mm<sup>3</sup> (중성구: 77.1%)로 약간 증가된 소견을 보이고 있었고, 혈색소 16.0 g/dL, 헤마토크리트 47.3%, 혈소판수 342,000/mm<sup>3</sup>으로 정상 소견이었다. 생화학검사에서 간기능, 신장기능은 정상범위 내에 있었다. 공복혈당 106 mg/dL로 공복혈당장애 소견을 보였으며, Na/K/Cl 138/4.3/101 mmol/L이었다. 총콜레스테롤 수치는 162 mg/dL였고, 트라이글리세리드는 146 mg/dL로 정상범위였고, 알칼리인산분해효소는 정상 범위 내에 있었다.

**내분비 검사 소견:** 방사면역측정법(radioimmunoassay)으로 시행한 갑상선기능검사는 T3 127 ng/dL (정상: 80-200), 유리 T4 1.18 µg/dL (0.77~1.94), 갑상선자극호르몬 0.17 mIU/L (0.3~4.0)로 불현성 갑상선항진증이 의심되어, 갑상선자

극호르몬결합억제면역글로불린, 항갑상선과산화효소항체, 항갑상선글로불린항체 등의 자가항체는 모두 정상이었다. 그 이외에 황체형성호르몬, 프롤락틴, 성장호르몬 등은 정상 범위 내에 있었다. 쿠싱증후군의 전형적인 임상 양상을 보였기 때문에 선별검사로써 기저 24시간 소변 검사를 하였다. 그 결과 기저 24시간 소변 코르티솔은 754 µg/day로 증가소견을 보였다. 확진을 위해 시행한 저용량 텍사메타손 억제검사 후 혈중 코르티솔은 12.8 µg/dL, 24시간 소변 17-수산화코르티코스테로이드(17-hydroxycorticosteroid, 17-OHCS)는 6.0 mg/day로 억제되지 않아 쿠싱증후군을 진단할 수 있었다 (Table 1). 이에 뇌하수체성 쿠싱병, 부신종양 및 이소성 부신피질자극호르몬에 의한 쿠싱증후군을 감별하기 위하여 고용량 텍사메타손 억제검사를 시행하였다. 그 결과 24시간 소변 코르티솔, 17-OHCS가 각각 83%, 50% 이상 억제되었고, 혈중 부신피질자극호르몬은 11.3 pg/mL (10~60)로 증가된 소견을 보여서 쿠싱병을 의심하였고(Table 1), 이에 대해 방사선학적인 검사로 복부 전산화단층촬영과 뇌하수체 자기 공명영상을 시행하였다.

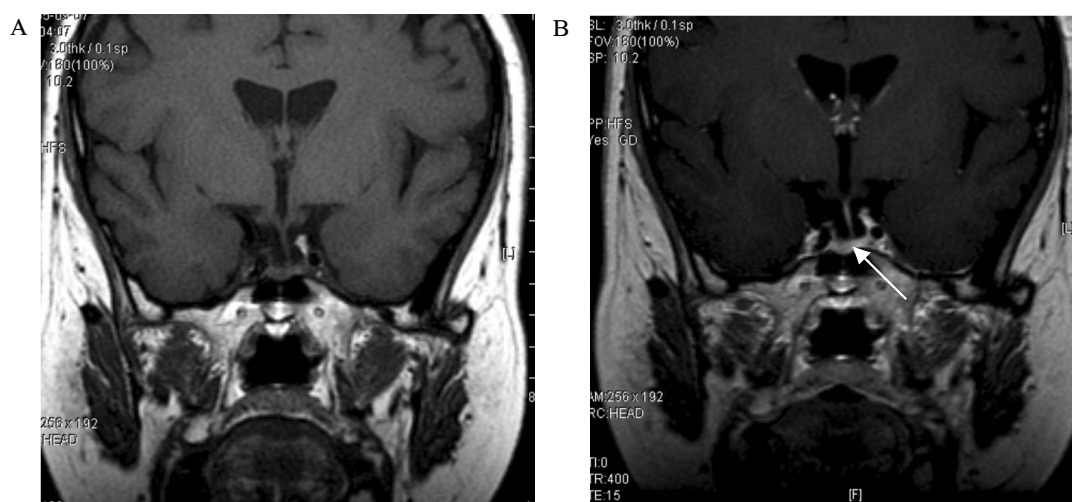
**Table 1.** Standard low and high dose dexamethasone suppression test

	Basal		Low dose* (48 hr)		High dose† (96 hr)	
	8 AM	4 PM	8 AM	4 PM	8 AM	4 PM
S-cortisol (µg/dL)	15.3	28.7	12.8	9.2	4.8	3.0
ACTH (pg/mL)	20.3	30.5	11.3	10.0	11.3	8.5
24 hr UC (µg/day)	754		169.7		22.7	
17-OHCS (mg/day)	11.4		6.0		1.3	

\* Values at time 48 hours after 0.5 mg every 6 hours (2 mg/day) on days 1 and 2.

† Values at time 96 hours after 2 mg every 6 hours (8 mg/day) on days 3 and 4.

17-OHCS, 17-hydroxycorticosteroid; ACTH, adrenocorticotrophic hormone; UC, urinary cortisol.

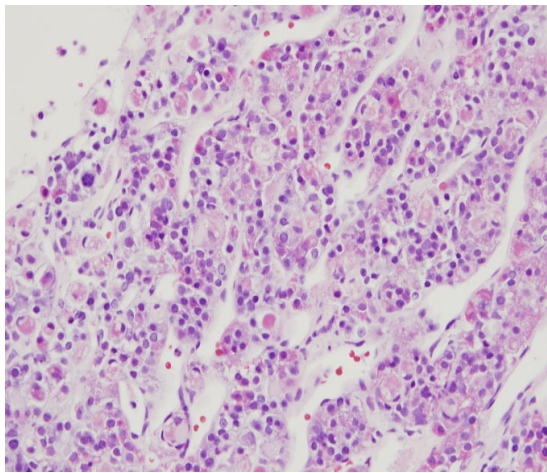


**Fig. 1.** MRI of pituitary gland. A. Coronal T1-weighted MR scan shows a partially empty sella; B. Coronal post contrast T1-weighted MR scan shows a tiny hypointense lesion within the enhancing pituitary gland (5 × 4.9 mm in size).

**Table 2.** Result of adrenocorticotrophic hormone (ACTH) level during inferior petrosal sinus sampling\*

ACTH (pg/mL)	Lt. petrosal	Rt. petrosal	Peripheral	Central/Peripheral ratio	Lt/Rt ratio
Basal	---	73	17.9	4.07	---
2 min	448.5	75.1	---	---	5.97
5 min	1885.2	886.9	---	---	2.12
10 min	2241.1	1878	39.5	56.7	1.19

\* Studies were performed after the intravenous administration at 0 minute of 100 µg corticotrophin releasing hormone (CRH), and sampled for ACTH at 2, 5 and 10 minutes in both petrosal and peripheral vein. But, basal Lt. petrosal ACTH and peripheral ACTH at 2, 5 minutes samples could not measured.



**Fig. 2.** Histology of the resected pituitary mass. Microscopic appearance of (H&E stain, × 100) panel shows solid sheet of neoplastic cells with intervening vascular channels. The individual cell are round to oval nucleus with acidophilic and clear cytoplasm.

**방사선학적 소견:** 복부 전산화단층촬영은 정상 부신을 보였고, 특히 소견을 보이지 않았으며, 쿠싱병 의심 하에 촬영한 뇌하수체 자기공명영상에서는 공터키안 소견을 보였다 (Fig. 1A). 내분비 검사결과와 일치하지 않는 뇌하수체 영상 소견을 보여 정확한 진단 및 병소결정을 위해 선택적 하수체 정맥채혈검사(inferior petrosal sinus sampling)를 시행하였다. 하수체 정맥동 및 말초혈관에서 부신피질자극호르몬을 측정한 결과 그 비율은 기저치는 4.07로 증가되어 있었으며, 부신피질자극호르몬유리호르몬(corticotrophin releasing hormone) 주입 10분 후 56.7로 더욱 증가하였다. 왼쪽과 오른쪽의 하수체 정맥동의 부신피질자극호르몬의 비는 1.4 이상으로 왼쪽 뇌하수체의 병변이 의심되었다(Table 2). 내분비 검사와 선택적 하수체 정맥채혈 검사 결과가 쿠싱병에 적합했기 때문에 다시 뇌하수체 영상 결과를 방사선과 전문의와 수차례 면담하게 검토한 결과 공터키안을 동반한 뇌하수체에 미세선종(5 × 4.9 mm)을 의심할 수 있었다(Fig. 1B).

**치료 및 경과:** 호르몬 검사 및 영상검사결과를 바탕으로 쿠싱병 의심하에 수술적 치료를 위하여 환자는 경접형동 접근법에 의한 부분 뇌하수체 미세선종 제거술을 시행받았다. 노출된 종양은 기저부는 넓지 않았으며 위쪽에 종양이 있는 것으로 관찰되었다. 종양은 왼쪽으로 약간 편위된 중심에 위치하고 있었으며, 외과용 집게를 이용하여 단편으로 제거하였다. 수술 후 병리조직 검사에서 왼쪽과 오른쪽에서 모두 뇌하수체 선종의 소견을 보였다(Fig. 2). 환자는 현재 수술 후 외래 추적 관찰 중이며 증상은 호전되었으나 수술 4개월 후 추적 검사 결과 혈중 코르티솔은 19.7 µg/dL, 혈중 부신피질자극호르몬은 21.7 pg/mL, 24시간 소변 코르티솔은 110.4 µg/day로, 완전 관해를 얻지는 못하였다.

## 고 찰

공터키안은 뇌하수체가 매우 작아져 있고, 뇌척수액이 터키안 내를 채우고 있는 상태이며, 고령의 정상 성인에서 흔히 보이는 소견으로 대개는 증상이 없이 우연히 발견된다. 1951년 Busch[1]가 내분비 기능장애가 없는 788명의 환자를 부검한 결과 20%의 환자에서는 뇌하수체 막이 완전히 없거나 거의 보이지 않았으며, 6%에서는 뇌하수체를 누르고 있는 완전한 공터키안을 발견하였다. 이후, 1980년대까지 공터키안의 호르몬 분비기능에 대한 많은 보고가 발표되었고[2~11], 보고마다 차이는 있지만 공터키안 환자의 약 60~80%에서 정상 호르몬 분비기능을 보였다. 약 30~40%에서는 호르몬 분비 이상을 보였는데, 가장 흔한 호르몬 분비기능이상은 고프롤락틴혈증과 성장호르몬의 감소이며, 그 이외에 범뇌하수체기능감소증, 부분적 뇌하수체호르몬 분비장애, 성선자극호르몬의 감소, 항이뇨호르몬의 분비장애 등의 동반이 보고되었다[2~11]. 이처럼 공터키안 대부분의 경우, 뇌하수체 호르몬의 분비저하가 나타나지만 드물게는 뇌하수체 호르몬의 과분비 양상도 보고되고 있다[11]. 이처럼 공터키안에서 뇌하수체 호르몬의 과분비 양상이 발생하는 기전은 여러 가지가 제시되고 있는데, 이는 대개 호르몬을 과분비하는 뇌하수체 선종과 밀접한 연관이 있는 것으로 나

타나고 있다[12,13]. 이는 대개 말단비대증에서 대표적인 기전으로, 이미 존재하고 있던 뇌하수체 선종이 허혈(apoplexy)을 일으켜 공터키안이 유발되고, 남아있는 뇌하수체 선종조직에서 호르몬이 과분비된다는 가설이 가장 대두되고 있다[14~16]. 하지만 뇌하수체 미세선종에 의한 부신피질자극호르몬의 과분비로 인한 쿠싱병의 기전은 아직 정확히 밝혀진 것은 없다.

1976년 Ganguly 등[12]이 전형적인 쿠싱증후군을 보이는 환자에서 공터키안과 부신피질자극호르몬의 과분비를 처음 보고한 이래, 전세계적으로 약 25개의 증례가 보고되었다[11,12,14]. 1993년 Buchfelder 등[13]은 쿠싱병으로 진단된 141명의 환자에서 복부전산화단층촬영과 자기공명영상촬영을 통하여 22%에서 공터키안을 발견하였지만, 이 환자들에 대한 정확한 기술이나 치료에 대해서는 보고되지 않았다. 또한 위 증례처럼 일차성 공터키안을 보이면서 뇌하수체의 미세선종을 동반한 부신피질자극호르몬의 과분비로 인한 쿠싱병도 보고된 바 있지만, 이는 극히 드문 경우이다[11,12,14].

쿠싱병의 대표적인 치료 방법은 선택적 뇌하수체 선종 절제술이다[17]. 일차성 공터키안과 동반된 쿠싱병의 치료도 자기공명영상촬영에서 선종이 확인이 되었을 경우에는 뇌하수체선종 절제술이 첫 번째 치료방법이다. 그러나 선종이 확인되지 않았거나, 완전 일차성 공터키안을 보일 경우, 혹은 선종 절제술의 실패했을 경우에는 다른 치료 방법으로 방사선 치료와 양측성 부신피질절제술, 혹은 코르티솔 분비 억제제(예, ketoconazole)와 같은 약물을 이용한 치료를 할 수 있다[17].

본 증례에서 환자는 전형적인 쿠싱증후군의 임상양상을 보이고 있었고, 여러 내분비적 호르몬 검사에서는 쿠싱병 이외에 공터키안에서 보이는 다른 호르몬 분비 이상을 보이지 않았다. 또한 뇌 자기공명영상 촬영에서 일차성 부분 공터키안 외에 다른 특이 소견이 보이지 않았기 때문에 병소 결정 및 확인과 치료 방법의 선택을 위해 선택적 하추체 정맥혈 검사 시행하게 되었다. 검사결과 왼쪽 뇌하수체의 병변을 의심하게 되었고, 다시 방사선 소견을 면밀히 검토한 결과 뇌하수체의 미세선종을 의심할 수 있었다. 선택적 하추체 정맥혈 검사는 부신피질자극호르몬 의존성 쿠싱증후군의 원인 중 쿠싱병과 이소성 쿠싱증후군의 감별진단에 있어서 진단 정확도가 거의 90~100%에 이르는 매우 유용한 검사로 알려져 있다[17]. 그러나 하추체 정맥동과 말초혈액의 부신피질자극호르몬의 유의한 차이가 있을 때만 쿠싱병을 진단할 수 있고, 유의한 차이가 없다고 해서 반드시 이소성 쿠싱증후군을 의미하거나 쿠싱병이 아니라고는 할 수 없다[18]. 따라서 본 증례처럼 임상 소견과 호르몬 검사로써 쿠싱병이 강력히 의심되나, 방사선검사로 쿠싱병을 진단할 수 없을 때는 방사선 검사와 선택적 하추체 정맥혈 검사를 상호 보완적으로 이용하면 치료 방법과 진단에 매우 유용하다.

본 증례에서는 선택적 하추체 정맥혈 검사에서는 왼쪽에

뇌하수체 병변이 의심되었으나, 영상학적인 검사에서는 오른쪽으로 편위된 병변을 보였다. 실제로 수술에서는 종양의 위치는 중심에서 약간 왼쪽으로 치우쳐 있었다. 이와 같은 불일치는 미세종양이 좌우 양쪽에 다 존재하고 있었을 것이라고 추측되고, 실제로 병리학적인 검사에서는 양쪽 모두 선종의 소견을 보였다.

본 증례는 일차성 공터키안을 보이면서 뇌하수체의 미세선종으로 인한 쿠싱병의 임상 양상을 가진 드문 증례로서 내분비 호르몬 검사, 영상검사 및 수술적 치료를 통해 확진할 수 있었다. 공터키안 소견을 보이는 환자에서도 뇌하수체의 미세종양에 의한 뇌하수체 호르몬 과다분비가 관찰될 수 있으며, 특히 내분비호르몬 검사상 이상소견을 보이는 경우 정확한 진단 및 적절한 치료를 위하여 다양한 방법의 진단적 검사와 면밀한 검토가 반드시 이루어져야 할 것으로 생각된다.

## 요 약

저자들은 전형적인 쿠싱증후군의 모습을 보이는 환자에서 내분비 호르몬 검사상 쿠싱병을 의심하였고, 영상학적인 검사에서 일차성 공터키안을 발견할 수 있었다. 내분비 검사와 영상학적인 소견이 일치하지 않아서 쿠싱병의 확진과 치료를 위해 선택적 하추체 정맥혈 검사를 시행하였고, 수차례 면밀한 검토를 거쳐서 일차성 공터키안과 동반된 뇌하수체의 미세선종을 의심할 수 있었고, 수술을 통하여 확진하였다. 이에 일차성 공터키안에 동반된 뇌하수체 미세선종에 의한 쿠싱병 1예를 경험하였기에 문헌 고찰과 함께 보고하는 바이다.

## 참 고 문 헌

1. Busch W: Die morphologie der sella turcica und ihre beziehungen zur hypophyse. Virchows Arch Pathol Anat 320:437-458, 1951
2. 이관식, 박용준, 이현철, 허갑범, 이상룡, 서정호, 류경자: Primary Empty Sella Syndrome의 임상 및 내분비학의 연구. 대한의학협회지 27:941-946, 1984
3. Kim ES, Kim IJ, Moon YJ, Na SK, Nam SY, Lee EJ, Kim KR, Song YD, Lim SK, Lee HC, Huh KB: Primary empty sellar syndrome: clinical and endocrinologic evaluation. J Kor Soc Endocrinol 12:386-392, 1997
4. Caplan RH, Dobben GD: Endocrine studies in patients with the "empty sella syndrome". Arch Intern Med 123:611-619, 1969
5. Brisman R, Hughes JEO, Holub DA: Endocrine

- function in 19 patients with empty sella syndrome. *J Clin Endocrinol Metab* 34:570-573, 1972
6. Neelon FA, Goree JA, Lebovitz HE: The primary empty sella: clinical and radiographic characteristics and endocrine function. *Medicine* 52:73-92, 1973
7. Jordan RM, Kendall JW, Kerber CW: The primary empty sella syndrome: analysis of the clinical characteristics, radiographic features, pituitary function and cerebrospinal fluid adenohypophyseal hormone concentrations. *Am J Med* 61:569-580, 1977
8. Lindholm J, Bjerre P, Riishede J, Gyldensted C, Hagen C: Pituitary function in patients with evidence of spontaneous disappearance of a pituitary adenoma. *Clin Endocrinol* 18:599-603, 1983
9. Jara-Albarran A, Bayort J, De Juan M, Benito C: Spontaneous partial empty sella. A study of 41 cases. *Exp Clin Endocrinol* 83:63-72, 1984
10. Bjerre P: The empty sella. A reappraisal of etiology and pathogenesis. *Acta Neurol Scand Suppl* 130:1-25, 1990
11. Gallardo E, Schachter D, Caceres E, Becker P, Collin E, Martinez C, Henriquez C: The empty sella: results of treatment in 76 successive cases and high frequency of endocrine and neurological disturbances. *Clin Endocrinol* 37:529-533, 1992
12. Ganguly A, Stanchfield JB, Roberts TS, West CD, Tyler FH: Cushing's syndrome in a patient with an empty sella turcica and a microadenoma of the adenohypophysis. *Am J Med* 60:306-309, 1976
13. Buchfelder M, Nistor R, Fahlbusch R, Huk WJ: The accuracy of CT and MR evaluation of the sella turcica for detection of adrenocorticotrophic hormone-secreting adenomas in Cushing disease. *Am J Neuroradiol* 14:1183-1190, 1993
14. Bjerre P, Lindholm J, Videbaek H: The spontaneous course of pituitary adenomas and occurrence of an empty sella in untreated acromegaly. *J Clin Endocrinol Metab* 63:287-291, 1986
15. Findling JW, Tyrrell JB, Aron DC, Fitzgerald PA, Wilson CB, Forsham PH: Silent pituitary apoplexy: subclinical infarction of an adrenocorticotropin-producing pituitary adenoma. *J Clin Endocrinol Metab* 52:95-97, 1981
16. Wakai S, Fukuhima T, Teramoto A, Sano K: Pituitary apoplexy: its incidence and clinical significance. *J Neurosurg* 55:187-193, 1981
17. Nieman LK, Ilias I: Evaluation and treatment of Cushing's syndrome. *Am J Med* 118:1340-1346, 2005
18. Lee SH, Jeon HJ, Park SH, Kim SW, Park DJ, Park KS, Kim SY, Cho BY, Lee HK: Diagnosis of Cushing's disease by inferior petrosal sinus sampling (IPSS): evidence of false negative results. *J Kor Soc Endocrinol* 14:483-492, 1999