대한내분비학회지: 제21권 제6호 2006

□ 증 례 □

공터키안을 동반한 말단비대증 2예

가톨릭대학교 의과대학 내과학교실

조현선 · 손태서 · 이소영 · 김경희 · 박유경 · 이정민 · 손현식

Two Cases of Acromegaly with Empty Sella

Hyun Sun Cho, Tae Seo Sohn, So Young Lee,
Kyoung Hee Kim, Yu Kyung Park, Jung Min Lee, Hyun Shik Son

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

ABSTRACT

An empty sella may develop as a consequence of a primary congenital weakness of the diaphragm for which no secondary cause is evident. A secondary empty sella may develop after infarction of a pituitary adenoma or because of surgical or radiation-induced damage to the sellar diaphragm. Acromegaly is caused by growth hormone (GH) hypersecretion and the resultant elevated levels of circulating insulin like growth factor-1. The underlying abnormality in more than 98% of cases is hypersecretion of GH by a pituitary GH-producing tumor. Necrosis and hemorrhage, which frequently occur in pituitary adenomas, may lead to complete or partial disappearance of the adenoma, and subsequently, to an empty sella. We report two cases of acromegaly with empty sella, and the patients had no symptoms of pituitary apoplexy. (J Kor Endocrinol Soc 21:572~576, 2006)

Key Words: Acromegaly, Empty sella, Growth hormone

서 론

말단비대증은 성장호르몬의 과잉분비와 이로 인한 인슐린유사성장인자-1의 증가로 인하여 골격, 결합 조직 및 내부 장기의 성장 비대, 그리고 내분비 기능의 이상을 특징으로 하는 질환으로 98% 이상의 환자에서 성장호르몬 분비 뇌하수체 선종이 원인이 되며 그 중 약 5%에서 공터키안(empty sella)이 관찰된다[1]. 뇌하수체 선종은 경색 및 출혈이 발생되어 선종의 전부 또는 일부가 사라지면서 이후 공터키안으로 될 수 있다. 공터키안은 그 원인을 기준으로 원발성과 이차성으로 분류할 수 있고 약 10%에서는 압축된 뇌하수체 조직에서 성장호르몬 또는 프롤락틴을 분비하는 작은 선종이 관찰된다. 뇌하수체 조직의 90%이상이 위축되면 뇌하수체 부전이 될 수 있다[2]. 저자 등은 말단비대증 외양을 보이고 내분비검사로 확진된 말단비대증 환자의 뇌하수체 자기공명영상에서 공터키안을 보인 2예를 경험하여 문헌고찰과 함께 보고하는 바이다.

증 례

증례 1

환 자: 백 O 자, 여자 48세

주 소: 어지럼증과 오심

현병력: 내원 4년 전부터 간헐적으로 어지럼증과 오심이 있었고 내원 2개월 전부터 증상이 악화되어 본원에 입원하였다.

과거력 및 가족력: 특이 사항 없었고 월경도 규칙적으로 하고 있었다.

접수일자: 2006년 2월 13일
통과일자: 2006년 6월 28일
책임저자: 손현식, 가톨릭대학교 의과대학 내과학교실

신체 진찰 소견: 내원 당시 혈압은 210/120 mmHg, 맥박 84회/분, 호흡수 20회/분, 체온 36.6℃이었고, 급성 병색은 보이지 않았다. 코가 커져 있었으며 전두부 돌출과 하악골 비대가 있었다. 손과 발에서 각각의 마디가 굵어져 있었다. 흉부 청진에서 범수축기잡음이 들렸고 복부 검사에서는 이상 소견이 없었다. 신경학적 이상 소견도 없었다.

검사실 소견: 말초 혈액 검사에서 백혈구 4,200/mm^3 (호중구 55.5%), 혈색소 14.0 g/dL, 헤마토크리트 39.9%, 혈소판 217,000/mm^3였고, 혈청 생화학 검사에서 공복혈당 130 mg/dL, 혈액요소질소 17.5 mg/dL, 크레아티닌 0.67 mg/dL, 총단백 6.5 g/dL, 알부민 3.5 g/dL, AST 24 IU/L, ALT 18 IU/L, 나트륨 145 mEq/L, 칼륨 3.4 mEq/L, 염소 105 mEq/L, 마그네슘 1.8 mg/dL, 칼슘 8.7 mg/dL, 인 4.5 mg/dL, HbA1c 6.0%였다. 소변 검사에서 요당(-), 요단백(-), 케톤체(-), 적혈구 수 및 백혈구 수 0-1/HPF였다.

호르몬 검사: 혈청 성장호르몬 14.0 ng/mL, 혈청 인슐린 유사성장인자-1 1,121 ng/mL (정상: 62~384)이었다. 100 g 경구당부하에 의한 성장호르몬 억제 검사에서 성장호르몬 수치가 1 ng/mL 이하로 감소하지 않았다(Table 1). 복합 뇌하수체 자극검사(combined pituitary stimulation test)에서 다른 뇌하수체 호르몬 반응은 정상이었다(Table 2).

방사선학적 소견: 뇌척수액이 터키안을 채우고 있고 남아있는 뇌하수체에 조영이 되지 않는 부분은 없었으며 국소적인 종양도 관찰되지 않았다(Fig. 1A, 1B). 복부 초음파 검사에서 특이 소견 없었다.

치료 및 경과: 심장 초음파 검사에서 박출계수는 60%이었고 승모판폐쇄기능부족 및 삼첨판폐쇄기능부족이 있었다. 혈당 조절은 식이요법 및 운동요법으로 하였고 고혈압은 이뇨제, 칼슘통로차단제 및 안지오텐신전환효소 억제제 등의 병합요법으로 조절하였다. 일일 브로모크립틴 5 mg을 경구로 투여하기 시작하였고 용량 증량 및 성장호르몬 추적검사 계획 하에 외래에서 추적관찰 중이다.

Table 1. 100 g Oral glucose-growth hormone suppression test of case 1 and case 2

	Case	Fasting	60 min	120 min
Glucose (mg/dL)	1	134	259	279
	2	107	235	260
Growth hormone (ng/mL)	1	9.6	9.0	9.0
	2	22.7	40.9	37.3

Table 2. Combined pituitary stimulation test of case 1 and case 2

	Case	Basal	30 min	60 min	90 min	120 min
Glucose (mg/dL)	1	102	48	65	89	140
	2	105	34	66	91	133
GH (ng/mL)	1	10.5	57.4	29.2	23.7	18.0
	2	26.9	32.0	42.6	35.6	28.7
ACTH (pg/mL)	1	7.7	8.3	141	38.2	16.3
	2	23.4	25.3	79.4	40.5	23.2
Cortisol (µg/dL)	1	5.8	4.8	13.9	23.6	16.4
	2	7.22	6.41	19.4	20.6	14.8
Prolactin (ng/mL)	1	16.7	36.8	25.7	24.5	21.8
	2	21.3	65.43	20.42	30.96	47.92
TSH (µIU/mL)	1	1.7	8.0	4.9	3.4	2.8
	2	0.69	5.32	3.64	2.51	6.24
LH (mIU/mL)	1	12.5	29.0	52.0	63.5	115.2
	2	48.3	131.9	134.7	136.9	146.3
FSH (mIU/mL)	1	7.3	9.0	16.2	21.9	30.4
	2	37.8	82.24	113.22	101.74	100.89

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

증례 2

환 자: 조 O 숙, 여자 49세

주 소: 전신 쇠약감

현병력: 내원 수개월 전에 시작된 전신 쇠약감으로 본원에 입원하였다.

과거력 및 가족력: 특이 소견은 없었으나, 최근 2년간 월경이 2~3개월의 주기로 불규칙하였다.

신체 진찰 소견: 내원 당시 혈압은 110/70 mmHg, 맥박 70회/분, 호흡수 20회/분, 체온 36.6℃이었고 급성 병색은 보이지 않았다. 코가 커져 있었고 전두부는 약간 돌출되었으나 하악골 비대와 수지 말단 비대는 명확하지 않았다. 흉부 및 복부에 이상 소견은 보이지 않았고 신경학적 이상 소견도 없었다.

검사실 소견: 말초 혈액 검사에서 백혈구 3,400/mm^3 (호중구 50.4%), 혈색소 13.0 g/dL, 헤마토크리트 36.8%, 혈소판 284,000/mm^3였고, 혈청 생화학 검사에서 공복혈당 158 mg/dL, 혈액요소질소 14.4 mg/dL, 크레아티닌 0.60 mg/dL, 총단백 6.8 g/dL, 알부민 4.2 g/dL, AST 14 IU/L, ALT 14 IU/L, 나트륨 143 mEq/L, 칼륨 4.2 mEq/dL, 염소 104 mEq/L, 마그네슘 2.2 mg/dL, 칼슘 9.2 mg/dL, 인 3.7 mg/dL, HbA1c 6.3%였다. 소변 검사에서 요당(-), 요단백(-), 케톤체(-), 적혈구 수 및 백혈구 수 0-1/HPF였다.

호르몬 검사: 혈청 성장호르몬 25.5 ng/mL, 혈청 인슐린 유사성장인자-1 936 ng/mL (62~384)이었다. 100 g 경구 당부하에 의한 성장호르몬 억제검사 결과에서 성장호르몬 수치가 1 ng/mL 이하로 감소하지 않았다(Table 1). 복합 뇌하수체 자극검사에서 갑상선자극호르몬이 약간 저하된 반응을 보였고, 황체형성호르몬과 여포자극호르몬은 기저상태에서 상승되어 있었다(Table 2).

방사선학적 소견: 뇌척수액이 터키안을 채우고 있고 남아 있는 뇌하수체에 조영이 잘 되지 않는 부분은 없었으며 국소적인 종양도 관찰되지 않았다(Fig. 1C, 1D). 복부 초음파 검사에서 특이 소견은 없었다.

치료 및 경과: 심장 초음파 검사에서는 심장 박출계수는 정상이었고 심장 판막 등에 이상 소견은 없었다. 대장내시

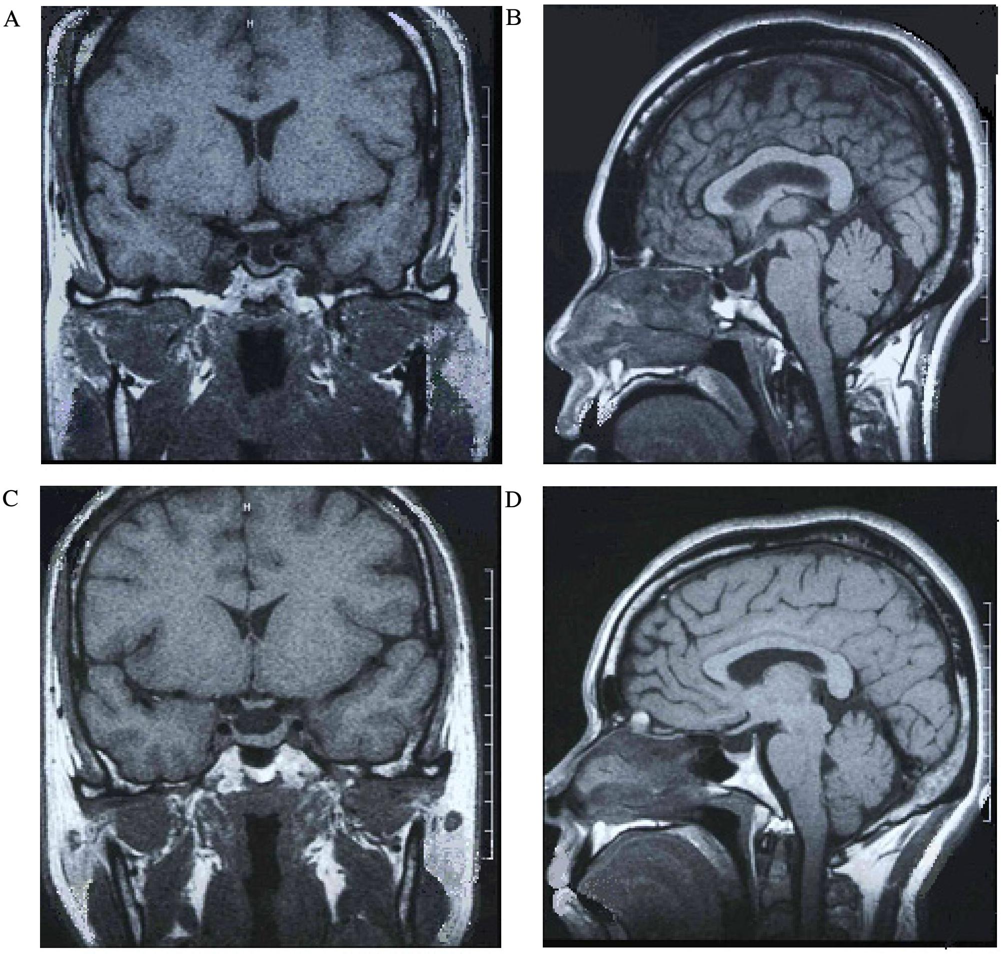

Fig. 1. Sella MRI T-1 weighted coronal (A) and sagittal (B) images of case 1 showed that pituitary fossa was prominent in size and most of that was filled with cerebrospinal fluid without definite focal pituitary mass lesion. The coronal (C) and sagittal (D) images of case 2 showed the same features.

경에서는 특이소견 없었고 혈당 조절은 식사요법 및 운동요법으로 하였다. 일일 브로모크립틴 5 mg을 경구로 투여하기 시작하였고, 용량 증량 및 성장호르몬 추적검사 계획 하에 외래에서 추적관찰 중이다.

고 찰

공터키안 증후군이란 불완전한 터키안 횡경막을 통해 터키안 내로 거미막밑공간(subarachnoid space)이 탈출되어 터키안 내에 뇌척수액이 충만하게 되고 그 압력으로 인해 터키안의 변형, 확장과 뇌하수체가 편평하게 압축되는 현상을 말한다. 공터키안증후군은 수술이나 방사선 치료 등의 외부적인 요인 없이 유발된 원발성 공터키안증후군과 뇌하수체 선종의 괴사나 외부적인 요인으로 유발된 이차성 공터키안증후군으로 분류할 수 있다[2]. 공터키안증후군의 진단은 방사선학적 진단으로 Kaufman 등[3]이 공터키안의 방사선학적 모양을 기술한 이래 단순 두부 촬영이나 sella coned down view에서 크기가 팽대되어 있는 등의 방사선학적 변화를 통해서 진단할 수 있으며, 최근에는 뇌 전산화단층촬영술 또는 자기공명영상을 사용하여 뇌하수체와 터키안의 해부학적인 구조를 명확하게 관찰할 수 있게 되면서 시상하부의 병변 없이 우연히 발견되는 공터키안을 자주 접하게 되었다[4]. 공터키안과 동반된 기저 내분비질환으로는 뇌하수체 선종이 가장 많았으며, 쉬한증후군, 두개인두종, 중추성 요붕증 등이 있었다[5]. 뇌하수체 선종의 자연경과는 잘 알려져 있지 않지만, 종종 경색 및 출혈이 발생되어 선종의 전부 또는 일부가 사라지면서 이후 공터키안이 될 수 있다. 뇌하수체 경색은 임상적으로 무증상에서 매우 심한 증상까지 나타날 수 있고 초기에는 뇌막염, 뇌염, 지주막하 출혈 등으로 진단되기도 하며[6], 이후 선종의 자연적 관해까지 나타날 수 있다[7]. 뇌하수체에 대한 자가 항체가 발견된 후 자가 면역성 기전으로 뇌하수체 위축이 유발되고 공터키안증후군이 생긴다고 설명하기도 하였으나[8], 뇌하수체 자가 항체가 공터키안증후군 환자와 뇌하수체 종양 환자 간에 차이가 없었고 그 양성률도 낮아 공터키안증후군이 자가 면역질환이라는 가설은 현재 받아들여지지 않고 있다[9]. 뇌하수체에 대한 방사선학적 검사를 시행하였던 말단비대증 환자에서 71%에서 거대선종이, 25%에서 10 mm 미만의 크기를 갖는 미세선종이, 4%에서 공터키안이 관찰되었고 이전에 수술적 치료를 받지 않았던 공터키안의 경우는 1.5%였으나[10], 말단비대증 환자에서 공터키안이 동반되는 빈도는 아직까지 확실하지 않다. 공터키안을 동반한 말단비대증 환자의 2~13년간 추적 관찰 결과 공터키안이 진단된 이후 더 이상 터키안의 확장이 관찰되지 않는 것으로 보아 확장된 공터키안은 뇌척수액의 압력으로 인한 것이라기보다는 이전에 기능성 또는 비기능성 뇌하수체선종의 괴사로 인해 생긴 것이라고 추정할 수 있다[11]. 말단비대증의 주요 사망 원인은 심혈관질환, 뇌혈관질환, 호흡기계 질환이며 이 질환들의 이환율 및 이로 인한 사망률은 치료 후 성장호르몬 수치와 관련이 있어 성장호르몬 수치의 조절이 매우 중요하다[12]. 대부분의 경우 일차적으로 수술적 치료가 원칙이며 수술 후 보조적으로 방사선 치료나 약물 치료를 하게 되나, 일부 환자에서는 일차적인 약물 치료로도 매우 효과적이다[13]. 본 증례들의 경우 증례 1은 어지럼증으로 내원, 증례 2는 전신쇠약감으로 내원하였으나, 외양상 말단비대증이 의심되어 선별검사로 시행한 인슐린유사성장인자-1이 모두 증가되어 있었고, 100 g 경구당부하에 의한 성장호르몬 억제검사에서 성장호르몬이 억제되지 않아 말단비대증을 확진할 수 있었다. 두 증례 모두 뇌하수체 자기공명영상에서 뇌하수체 선종은 없었고 터키안이 비어있는 공터키안이 관찰되었다. 복합 뇌하수체 자극검사에서 다른 뇌하수체 호르몬의 분비장애는 없었다. 다만 증례 2의 경우 폐경 전후기 상태여서 기저 황체형성호르몬과 여포자극호르몬이 상승된 것으로 보인다. 증례 1과 2 모두 공터키안을 동반한 말단비대증 환자로, 먼저 원발성 공터키안이 형성된 다음 성장호르몬 분비 선종이 발생되었다기보다는, 과거력에서 갑작스러운 두통, 오심, 구토 등 뇌하수체 졸중(pituitary apoplexy)을 시사할 만한 증상은 없었지만 과거 어느 시점에서 뇌하수체 선종이 괴사되어 이후 공터키안이 형성되었으며 괴사되지 않은 일부의 선종이 남아 계속해서 성장호르몬을 분비했을 것으로 생각된다. 흉부 X선과 복부 초음파상 성장호르몬이나 성장호르몬 분비호르몬을 분비할 만한 이소성 종양 등은 없었고, 대장 내시경상 대장용종은 없었다. 두 증례 모두 당뇨병이 내원당시 처음 진단됐으며 식사요법 및 운동요법으로 혈당 조절을 할 수 있었다. 증례 1의 경우 고혈압이 동반되었고, 심장 초음파에서 승모판폐쇄기능부족 및 삼첨판폐쇄기능부족 등이 있어 적극적인 혈압조절과 성장호르몬을 낮추는 치료가 필요하겠다. 공터키안이라도 국소적인 성장호르몬 분비 뇌하수체선종이 관찰되면 경접형동 수술적 치료가 가능하겠지만, 두 증례 모두 자기공명영상에서 국소적인 뇌하수체선종이 관찰되지 않아 수술적 치료는 배제하였고 일차적인 약물 치료로 먼저 브로모크립틴을 투여하였으며 외래에서 추적관찰 중이다.

요 약

저자들은 100 g 경구당부하검사로 확진한 말단비대증 환자의 뇌하수체 자기공명영상에서 공터키안을 관찰한 2예를 경험하였기에 문헌고찰과 함께 보고하는 바이다.

참 고 문 헌

1. Melmed S: Acromegaly. N Engl J Med 322:966-977,

1990

2. Larsen PR, Kronenberg HM, Melmed S, Polonsky K: Williams textbook of endocrinology. 10th ed. pp257, USA, Sounders, 2003
3. Kaufman B, Chamberlin WB: The ubiquitous empty sella turcica. Acta Radio 13:413-417, 1972
4. Braatvedt GD, Corrall RJ: The empty sella syndrome: much ado about nothing. Br J Hosp Med 47:523-525, 1992
5. Kim ES, Kim IJ, Moon YJ, Na SK, Nam SY, Lee EJ, Kim KR, Song YD, Lim SK, Lee HC, Huh KB: Primary empty sella syndrome -clinical and endocrinologic evaluation. J Kor Soc Endocrinol 12:386-392, 1997
6. Bjerre P, Gyldensted C, Riishede J, Lindholm J: The empty sella and pituitary adenoma. A theory on the causal relationship. Acta Neurol Scandinav 66:82-92, 1982
7. Yang YS, Kang MI, Hong KS, Cha BY, Lee KW, Son HY, Kang SK: A case of spontaneous remission of acromegaly. J Kor Soc Endocrinol 4:270-272, 1989
8. Komatsu M, Kondo T, Yamauchi K, Yokokawa N, Ichikawa K, Ishihara M, Aizawa T, Yamada T, Imai Y, Tanaka K: Antipituitary antibodies in patients with the primary empty sella syndrome. J Clin Endocrinol Metab 67:633-638, 1988
9. Mau M, Phillips TM, Ratner RE: Presence of anti-pituitary hormone antibodies in patients with empty sella syndrome and pituitary tumors. Clin Endocrinol 38:495-500, 1993
10. Fukuda I, Hizuka N, Murakami Y, Itoh E, Yasumoto K, Sata A, Takano K: Clinical features and therapeutic outcomes of 65 patients with acromegaly at Tokyo women's medical university. Intern Med 40:987-992, 2001
11. Bjerre P, Lindholm J, Videbaek H: The spontaneous course of pituitary adenoma and occurrence of an empty sella in untreated acromegaly. J Clin Endocrinol Metab 63:287-291, 1986
12. Orme SM, Mcnally RJQ, Cartwright RA, Belchetz PE: Mortality and cancer incidence in acromegaly: a retrospective cohort study. J Clin Endocrinol Metab 83:2730-2734, 1998
13. Sheppard MC: Primary medical therapy for acromegaly. Clin Endocrinol 58:387-399, 2003