

일차성 공터키안과 복합뇌하수체결핍증을 동반한 특발성 중추성 요붕증 1예

대구가톨릭대학교 의과대학 내과학교실

안선영 · 배규환 · 김명환 · 이지현 · 손호상 · 정의달

A Case of Idiopathic Central Diabetes Insipidus together with Primary Empty Sella and Combined Pituitary Hormone Deficiency

Sun Young Ahn, Kyu Hwan Bae, Myung Hwan Kim, Ji Hyun Lee,
Ho Sang Shon, Eui Dal Jung

Department of Internal Medicine, Catholic University of Daegu School of Medicine

ABSTRACT

Central diabetes insipidus is a heterogeneous condition that is characterized by polyuria and polydipsia, and this is due to a deficiency of arginine vasopressin. Central diabetes insipidus is rare in children and young adults, and up to 50 percent of cases are idiopathic. Genetic abnormalities in the homeobox genes have recently been shown, on sellar magnetic resonance imaging, to be associated with combined pituitary hormone deficiency with pituitary defect. We report here on a 44-year-old female who suffered from polydipsia, polyuria and primary amenorrhea since childhood. She was diagnosed with idiopathic central diabetes insipidus together with primary empty sella and combined pituitary hormone deficiency. On the genetic analysis, she was proven to have a point mutation of the PROP-1 gene, which is known as a cause of combined pituitary hormone deficiency. (J Kor Endocrine Soc 22:272~276, 2007)

Key Words: Central diabetes insipidus, Combined pituitary hormone deficiency, Primary empty sella

서 론

중추성 요붕증은 시상하부-신경하수체계의 손상으로 인한 항이뇨 호르몬(antidiuretic hormone)의 결핍에 의해 다뇨, 다갈 등의 증상을 보이는 질환이다. 중추성 요붕증은 원인이 밝혀지지 않은 특발성 요붕증과 종자세포종(germinoma), 두개인두종(craniopharyngioma), 랑게르한스 세포 조직구증(Langerhans' cell histiocytosis), 자가면역성 질환, 혈관 질환, 두부외상, 수술, 유전자 돌연변이 등의 원인이 밝혀진 이차성 요붕증으로 나누어진다[1,2]. 최근에 뇌영상 진단기술의 발전에도 불구하고, 중추성 요붕증의 10~30%는 특발성 요붕증으로 진단된다[3]. 소아나 청소년기의 중추성 요붕증의 많은 경우에는 시상하부의 시상핵(supraoptic nuclei)과

실방핵(paraventricular nuclei)에서 뇌하수체후엽으로 이행하는 신경세포(neuron)의 퇴행이나 손상으로 발생하며, 뇌영상검사에서 뇌하수체 후엽의 고신호 강도의 소실이나 뇌하수체 경의 비후가 동반되는 경우에 추적검사에서 종자세포종이나 랑게르한스 세포 조직구증, 두개인두종으로 진단되는 빈도가 증가한다고 알려져 있다[1,4]. 이에 반해 성인의 중추성 요붕증은 매우 드물며, 소아나 청소년기의 중추성 요붕증에 비해 임상 경과 중 종양발생 없이 비교적 양호한 예후를 보인다고 알려져 있다[4].

최근에는 자기공명영상 등의 영상 진단기술이 괄목할 만한 발전이 있어 뇌하수체 및 시상하부 병변에 대한 좀 더 자세한 검사가 유용해 졌다. 뇌자기공명영상 T1 강조영상에서 정상적인 뇌하수체 후엽은 고신호 강도를 나타낸다. 이러한 뇌하수체 후엽의 고신호 강도는 나이에 따라 감소하는 경향이 있지만[5], 고신호 강도의 소실은 중추성 요붕증의 비특이적인 기준이 될 수 있다[6]. 또한 특이적이지는 않지만 뇌

접수일자: 2007년 2월 28일
통과일자: 2007년 5월 25일
책임저자: 정의달, 대구가톨릭대학교 의과대학 내과학교실

하수체 누두나 뇌하수체 줄기가 두꺼워진 소견이 염증성 침윤성 질환을 시사하는 소견으로 알려져 있다[6]. 하지만 중추성 요붕증과 이러한 방사선학적 이상과의 명확한 관계에 대해서는 아직 확립된 바가 없다. Maghnie 등[1]은 0.1~18년동안 경과 관찰하였을 때, 소아나 청소년기의 중추성 요붕증 60%에서 뇌하수체전엽호르몬결핍증이 동반되었다고 보고하여 다른 보고에 비해 높은 빈도를 보였는데, 이는 다른 보고에 비해 경과 관찰기간이 길었기 때문으로 추측된다. 뇌하수체 형성에 관여하는 전사인자를 코딩하는 PIT-1, PROP-1, HESX1, LHX3/LHX4, PITX2 등 여러 유전자들의 돌연변이가 최근 복합 뇌하수체호르몬결핍증의 원인으로 밝혀져 있다[7].

저자들은 경련을 주소로 내원한 44세 여자환자에서 일차성 공터키안과 복합뇌하수체 호르몬결핍증을 동반하며, 소아기에 발생한 특발성 중추성 요붕증 1예를 경험하였기에 문헌고찰과 함께 보고하는 바이다.

증 례

환 자: 정○숙, 여자 44세

주 소: 경련

현병력: 환자는 11세부터 지속적으로 전신무력감과 다음, 다뇨 증상을 보였지만 최근까지 검사나 치료를 받지 않고 지내왔으며, 초경과 이차성징의 발현이 나타나지 않았다. 내원 2일전 손수레 끝다가 넘어져 좌측 경골골절이 발생하여 개인의원에서 수술준비 중 경련이 발생하여 본원 응급실로 전원되었다.

과거력: 7년 전 좌측 대퇴골 골절의 병력 외 특이 사항 없었다.

가족력: 형제, 자매 중 저신장 등의 특이 소견 없었다.

진찰 소견: 응급실 내원 당시 혈압 100/60 mmHg, 맥박 90회/분, 호흡수 20회/분, 체온 36.0°C였다. 내원 당시 의식은 기면상태였다. 신장은 152 cm, 체중 38 kg, 체질량지수는 16.5 kg/m²였다. 두경부, 흉부, 복부 진찰상 특이 소견 없었으나, 피부는 매우 건조하였고 액외부, 서혜부에서 음모가 관찰되지 않았다. 신경학적 검사에서 의식이 명료하지 않은 것 외에 다른 특이 소견은 없었다.

검사실 소견: 응급실 내원 당시 말초혈액검사에서 혈색소 8.4 g/dL, 헤마토크리트 24.4%, 백혈구 6,700/mm³, 혈소판 98,000/mm³였다. 혈청 생화학검사에서 Na/K/Cl 173/3.3

Table 1. Combined pituitary function test

	0 min	30 min	60 min	90 min	120 min
Glucose (mg/dL)	112	47	190	92	71
GH (ng/mL)	< 0.1	0.14	0.16	0.12	0.14
ACTH (pg/mL)	38.3	71.5	59.5	49.7	44.6
Cortisol (µg/dL)	2.3	3.4	3.0	3.1	7.16
TSH (uIU/mL)	0.55	7.65	11.1	10.1	7.97
Prolactin (ng/mL)	0.5	2.6	2.2	1.7	1.3
LH (mIU/mL)	< 0.1	< 0.1	< 0.1	< 0.1	< 0.1
FSH (mIU/mL)	0.24	0.67	1.23	1.49	1.59



Fig. 1. Simple X-ray of skull lateral view (A) shows no enlarged sella and hand (B) shows epiphyseal plate fusion.

/140 mEq/L, 혈액요소질소 9.0 mg/dL, 크레아티닌 1.1 mg/dL였고, 혈당 91 mg/dL, 간기능검사는 정상이었다. 소변검사서 소변 비중 < 1.005, pH 5.5, 포도당이나 케톤은 검출되지 않았다. 내원 당시 혈청 삼투압 340 mOsm/kg H₂O, 소변 삼투압 145 mOsm/kg H₂O, 항이노호르몬 3.53 pg/mL였다.

성장장애 및 성적 미성숙의 원인을 규명하기 위하여 호르몬 검사를 시행하였다. 복합뇌하수체자극검사서 기저치는 성장호르몬(GH) < 0.1 ng/mL, 프롤락틴 0.5 ng/mL, 부신피질자극호르몬 38.3 pg/mL, 갑상선자극호르몬 0.55 uIU/mL, T₃ 128 ng/dL (정상: 60~170), 유리 T₄ 0.527 ng/dL (0.7~1.9), 황체형성호르몬 < 0.1 mIU/mL, 난포자극호르몬 0.24 mIU/mL, 코르티솔 2.3 µg/dL였으며, 인슐린으로 저혈당 유발 시 GH 0.16 ng/mL, 코르티솔 3.0 µg/dL, 갑상선자극호르몬유리호르몬으로 자극 시 갑상선자극호르몬 11.1 uIU/mL, 프롤락틴 2.2 ng/mL, 황체형성호르몬유리호르몬으로 자극 시 황체형성호르몬 < 0.1 mIU/mL, 난포자극호르몬 1.23 mIU/mL로 측정되어 범발성 뇌하수체기능저하증으로 진단되었다(Table 1). 자가면역질환 동반여부를 보기 위해 자가 항체인 FANA (antinuclear antibody), antimicrosomal antibody, antithyroglobulin antibody, antipituitary antibody, anti smooth muscle antibody를 검사하였으며 모두 음성이었다.

방사선 소견: 단순방사선소견상 뇌하수체외는 확장되어 있지 않았으며(Fig. 1A), 뼈끝판은 융합되어 있었으며(Fig. 1B), 뇌자기공명영상의 T1 강조영상에서 뇌하수체 후엽의 고신호 강도가 관찰되지 않았고(Fig. 2A) 뇌하수체경이 가늘어진 소견이 관찰되었다(Fig. 2B). 골밀도 검사에서 T-score -4.1로 심한 골다공증 소견을 보였다.

유전자 검사: Genomic DNA는 환자의 말초혈액에서 추출하였다. PROP-1 유전자 부위의 염기서열 분석을 시행한 결과 PROP-1 유전자의 엑손(exon) 1에 336 염기가 T→C 점성 돌연변이를 보였다. 동반된 염색체 질환을 알아보기 위하여 말초 혈액에서 염색체 검사를 시행하였으며 46, XX로 정상 표현형을 보였다.

임상 경과: 환자가 내원 당시 심한 탈수와 기면상태를 보였고, 병력상 소아기부터 다뇨 증상을 보였으며, 혈청 Na 173 mEq/L, 소변 비중은 1.005 이하, 혈청 삼투압 368 mOsm/kg H₂O, 소변 삼투압 148 mOsm/kg H₂O, 항이노호르몬 3.53 pg/mL (정상 4-5 pg/mL)으로 요붕증이 의심되어 진단과 치료를 동시에 진행하기 위하여 경험적으로 바소프레신 비강투여를 실시하였다. 바소프레신 비강투여 후 다음 날 소변 비중 1.010, 혈청 삼투압 321 mOsm/kg H₂O로 13% 감소하였고, 소변 삼투압 258 mOsm/kg H₂O로 74% 증가되어 중추성 요붕증에 합당한 소견을 보였다(Table 2). 복합뇌하수체자극검사서 복합뇌하수체결핍증이 확인되어

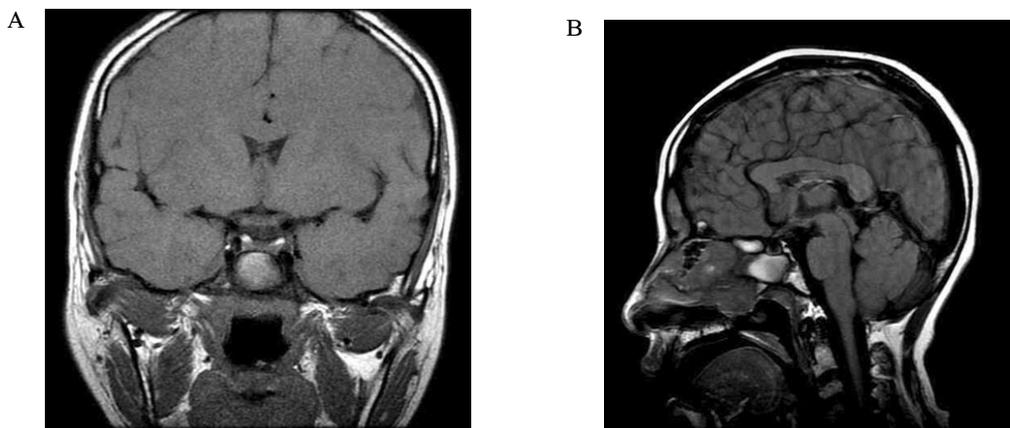


Fig. 2. Sella MRI T-1 weighted coronal (A) and sagittal (B) images of the case show pituitary fossa filled with cerebrospinal fluid without definite focal pituitary mass lesion and show atrophied pituitary stalk.

Table 2. Changes of serum and urine osmolality using desmopressin spray

Date	10/28	10/29	10/30	11/02	11/05	11/07	11/26
Na (mEq/L)	173	153	140	135	168	140	139
K (mEq/L)	3.3	5.4	3.5	3.2	4.0	3.4	3.5
ADH (pg/mL)	3.53						
s-Osm (mOsm/kg H ₂ O)	368	321	296		331		284
u-Osm (mOsm/kg H ₂ O)	148	258	416		125		413

스테로이드 호르몬과 바소프레신을 투여하면서 좌측 경골골절에 대한 수술을 시행하였으며, 현재 스테로이드 호르몬, 갑상선 호르몬과 바소프레신 비강투여하면서 특별한 증상 없이 외래에서 경과관찰 중이다.

고찰

본 예는 소아기에 발생한 특발성 중추성 요붕증환자에서 일차성 공터키안과 복합뇌하수체결핍증을 동반한 경우이다. Mastison 등[8]은 뇌하수체기능저하증, 고프롤락틴혈증, 요붕증, 공터키안이 동반된 2예를 보고하였으며, Maghnie 등[1]은 79명의 소아 및 청소년기의 특발성 중추성 요붕증환자의 2명에서 공터키안을 보고하였다. 국내에서도 정 등[9], 김 등[10]이 3예에서 성장호르몬 및 성선 호르몬 결핍, 고프롤락틴혈증 등이 동반됨을 보고한 바 있다. 또한 79명의 소아 및 청소년기의 중추성 요붕증 환자 연구에서, 79명 중 6명에서 중추성 요붕증과 함께 뇌하수체기능저하증이 관찰되었으며 성장호르몬결핍이 가장 흔한 소견이었다 [1].

중추성 요붕증은 소아나 청소년기에서 드문 질환이다. 과거 30~50%를 차지하던 특발성 중추성 요붕증은 최근 영상진단 기술의 발달 등으로 여러 원인 질환들이 밝혀졌음에도 불구하고 아직까지 10~30% 정도로 보고되고 있다[3,11]. 본 예에서도 중추성 요붕증의 원인을 밝히기 위하여 여러가지 검사를 시행했지만 원인질환을 밝히지 못하였다. 환자의 과거 병력을 통해 수술이나 외상은 없음을 확인하였고 뇌자기공명영상을 이용하여 종양 등의 기질적 질환들을 배제하였으며, 그밖에 자가 면역 항체를 측정하여 자가면역 질환들을 배제하였다. 그리고 소아나 젊은 성인에서 발생한 중추성 요붕증 원인의 50% 이상을 차지하는 랑게르한스 세포 조직구증 혹은 림프구뇌하수체염(lymphocytic hypophysitis)은 뇌자기공명영상에서 뇌하수체경의 비후가 관찰되지 않아 배제하였다[12]. 공터키안이란 안장가로막(diaphragm sella)의 선천적 결함으로 인해 터키안 내로 지주막하조가 탈출되어 뇌척수액의 압력에 의하여 터키안의 확장과 뇌척수액 충만이 발생하는 것으로, 과거에는 특정질환으로 생각하였으나, 최근에는 원인질환에 의해 나타나는 하나의 현상으로 생각하는 추세이다. 중추성 요붕증에서 공터키안은 매우 드문 것으로 알려져 있다[8]. 공터키안에서 중추성 요붕증이 발생하는 기전은 공터키안에 의하여 뇌하수체경이 장기간 압박되어 retrograde axonal degeneration을 유발하거나, 요붕증이 동반될 때 뇌하수체 후엽의 크기가 줄면서 지주막하강이 posterior intrasella cistern으로 함몰되면서 공간이 생기는 기전으로 설명하고 있다[8]. 본 예에서도 공터키안과 중추성 요붕증이 동반되어 드물지만 공터키안에 동반된 이차적인 요붕증을 의심해 보았다. 하지만 De Marinis 등[13]이 발표한 일차성 공터키안에서 두통, 비만, 고프롤락틴혈증 등의

소견이 대부분의 경우에 나타난 것에 비해, 본 예는 두통이 없었으며, 환자는 오히려 마른 편이었고, 저프롤락틴혈증을 보였으며, 뇌 자기공명영상 촬영에서 전형적인 터키안의 확장 소견이 보이지 않고, 병력상 어린 나이에 복합뇌하수체결핍증과 함께 발병한 점 등의 다른 소견을 보였다.

최근 원인을 알 수 없는 범발성 뇌하수체기능저하증의 한 형태로 복합뇌하수체결핍증이 보고되고 있다. 복합뇌하수체결핍증의 원인으로 뇌하수체 발달의 여러 단계에 관여하는 PIT1, PROPI, LHX3, HESX1 등 여러가지 유전자 이상이 알려져 있다[14]. PIT1 돌연변이에서 프로락틴, 갑상선자극 호르몬, 성장호르몬의 결핍이 보고되었으며, PROP-1 돌연변이에서 성장호르몬, 프롤락틴, 황체형성호르몬, 난포자극 호르몬, 갑상선자극호르몬, 부신피질자극호르몬의 결핍이 보고되었다[15]. LHX3 돌연변이는 경추경직, 성장호르몬, 프롤락틴, 갑상선자극호르몬의 결핍을 유발하고[16], HESX1 돌연변이는 비중격시신경 이형성증에서 보고된 바가 있다[17]. 본 예는 소아기부터 지속된 성장호르몬, 황체형성호르몬, 난포자극호르몬, 프롤락틴 분비장애 등의 복합뇌하수체결핍증을 보였으며, 경추강직이나 비중격시신경 이형성증은 관찰되지 않았다. 이에 저자들은 PROP-1 유전자 검사를 시행하였으며 엑손 1에 336 염기가 T→C 점성 돌연변이를 발견하였으나, 다른 유전적 원인에 대한 가능성을 배제할 수 없을 것으로 생각된다. 앞으로 본 예와 같은 중추성 요붕증과 범발성 뇌하수체기능저하증을 보이는 환자에서 뇌하수체 발달과 관련된 유전자에 대한 검사는 원인 감별에 많은 유용한 정보를 주리라 사료된다.

요약

저자들은 소아기에 발생한 일차성 공터키안과 복합뇌하수체결핍증을 동반한 특발성 중추성 요붕증을 문헌고찰과 함께 보고하는 바이다. 앞으로 본 예와 같은 증례에서 뇌전산화단층촬영에서 종양이나 침윤성질환이 감별된다면, 뇌하수체 발달과 관련된 유전자에 대한 검사는 원인 감별에 많은 유용한 정보를 주리라 사료된다.

참고문헌

1. Maghnie M, Cosi G, Genovese E, Manca-Bitti ML, Cohen A, Zecca S, Tinelli C, Gallucci M, Bernasconi S, Boscherini B, Severi F, Arico M: Central diabetes insipidus in children and young adults. *N Engl J Med* 343:998-1007, 2000
2. Mootha SL, Barkovich AJ, Grumbach MM, Edwards MS, Gitelman SE, Kaplan SL, Conte FA: Idiopathic hypothalamic diabetes insipidus, pituitary stalk

- thickening, and the occult intracranial germinoma in children and adolescents. *J Clin Endocrinol Metab* 82:1362-1367, 1997
3. Greger NG, Kirkland RT, Clayton GW, Kirkland JL: Central diabetes insipidus. 22 years' experience. *Am J Dis Child* 140:551-554, 1986
 4. Jeon HJ, Park SH, Kwon SH, Lee SH, Park KS, Kim SY, Lee HK: Clinical Course of Idiopathic Central Diabetes Insipidus in Adults. *J Kor Soc Endocrinol* 16:190-198, 2001
 5. Brooks BS, el Gammal T, Allison JD, Hoffman WH: Frequency and variation of the posterior pituitary bright signal on MR images. *AJR Am J Roentgenol* 153:1033-1038, 1989
 6. Tien R, Kucharczyk J, Kucharczyk W: MR imaging of the brain in patients with diabetes insipidus. *Am J Neuroradiol* 12:533-542, 1991
 7. Kim SS, Kim YH, Shin YL, Kim GH, Kim TU, Yoo HW: Clinical characteristics and molecular analysis of PIT1, PROP1, LHX3, and HESX1 in combined pituitary hormone deficiency patients with abnormal pituitary MR imaging. *Horm Res* 60:277-283, 2003
 8. Matisonn R, Pimston B: Diabetes insipidus associated with empty sella turcica. *Postgraduate Med J* 48:274-276, 1973
 9. Chung JH, Lee EJ, Chung YS, Whang ES, Ahn KJ, Lim SK, Kim KR, Lee HC, Huh KB: Empty Sella Syndrome Associated with Diabetes Insipidus: Report of Two Cases. *J Kor Soc Endocrinol* 7:66-70, 1992
 10. 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
 11. Blotner H: Primary or idiopathic diabetes insipidus: a system disease. *Metabolism* 17:191-200, 1958
 12. Kim BC, Lee MY, Kim YK, Lee OJ, Koong SS, Oh TK: A case of langerhans cell histiocytosis presented with central diabetes insipidus. *J Kor Endocrine Soc* 20:513-518, 2005
 13. De Marinis L, Bonadonna S, Bianchi A, Maira G, Giustina A: Primary Empty Sella. *J Clin Endocrinol Metab* 90:5471-5477, 2005
 14. Lopez-Bermejo A, Buckway CK, Rosenfeld RG: Genetic defects of the growth hormone-insulin-like growth factor axis. *Trends Endocrinol Metab* 11:39-49, 2000
 15. Mullis PE: Transcription factors in pituitary gland development and their clinical impact on phenotype. *Horm Res* 54:107-119, 2000
 16. Netchine I, Sobrier M-L, Krude H, Schnabel D, Maghnie M, Marcos E, Duriez B, Cacheux V, Moers A, Grossens M, Gruters A, Amselem S: Mutations in LHX3 result in a new syndrome revealed by combined pituitary hormone deficiency. *Nat Genet* 25:182-186, 2000
 17. Dattani MT, Martinez-Barbera JP, Thomas PQ, Brickman JM, Gupta R, Martensson IL, Toresson H, Fox M, Wales JK, Hindmarsh PC, Krauss S, Beddington RS, Robinson IC: Mutations in the homeobox gene HESX1/Hesx1 associated with septo-optic dysplasia in human and mouse. *Nat Genet* 19:125-133, 1998