

강직성 척추염 환자에서 발생한 갑상선자극호르몬(TSH) 분비 뇌하수체 선종 1예

¹부산대학교 의학전문대학원 내과학교실, ²고신대학교 의과대학 내과학교실

박지혜¹ · 이승근¹ · 박은경¹ · 구동완¹ · 김보현¹ · 김인주¹ · 김근태²

A Case of Thyrotropin (TSH)-Secreting Pituitary Adenoma in a Patient with Ankylosing Spondylitis

Ji-Heh Park¹, Seung-Geun Lee¹, Eun-Kyoung Park¹, Dong-Wan Koo¹, Bo-Hyun Kim¹, In-Joo Kim¹, and Geun-Tae Kim²

¹Department of Internal Medicine, Pusan National University School of Medicine, Busan;

²Department of Internal Medicine, Kosin University College of Medicine, Busan, Korea

A thyrotropin (TSH)-secreting pituitary adenoma is a rare cause of hyperthyroidism, with an incidence of one case per million. Ankylosing spondylitis (AS) is a chronic inflammatory rheumatic disease of the axial skeleton. Extra-articular manifestations, such as anterior uveitis, may also be prominent features in AS but little is known about the association between AS and thyroid diseases including TSH-secreting pituitary adenomas. We present a case study of a 26-year-old male AS patient who was diagnosed with a TSH-secreting pituitary adenoma using a thyrotropin releasing hormone stimulation test, measurement of the TSH α -subunit, and magnetic resonance imaging, and subsequently treated with a transsphenoidal tumor resection. (Korean J Med 2015;88:737-741)

Keywords: Pituitary neoplasms; Thyrotropin; Spondylitis, Ankylosing

서 론

갑상선자극호르몬(thyrotropin, TSH) 분비 뇌하수체 선종은 발생률이 백만 명당 한 명으로 알려져 있는 매우 드물 질 환으로서 전체 뇌하수체 선종 중에서 2% 미만을 차지한다 [1]. 종양으로부터 자율적으로 갑상선자극호르몬이 과량 분 비됨으로써 갑상선기능항진증이 발생하므로 갑상선호르몬

의 혈중 농도가 증가하더라도 갑상선자극호르몬이 억제되지 않는 양상을 보이며[1], 이를 이차성 갑상선기능항진증으로 분류한다. 1970년에 Hamilton 등[2]이 방사면역측정법을 이 용하여 갑상선자극호르몬 분비 뇌하수체 선종을 보고한 이후, 현재는 극도로 민감한 면역계량 검사의 발전으로 인해서 갑 상선자극호르몬 분비 뇌하수체 선종의 진단이 점차 증가하고 있다[3]. 강직성 척추염은 종축 관절을 주로 침범하는 만성

Received: 2014. 10. 9

Revised: 2014. 11. 6

Accepted: 2014. 12. 1

Correspondence to Seung-Geun Lee, M.D., Ph.D.

Department of Internal Medicine, Pusan National University Hospital, Pusan National University School of Medicine, 179 Gudeok-ro, Seo-gu, Busan 602-739, Korea

Tel: +82-51-240-7580, Fax: +82-51-241-7581, E-mail: sglee@pnuh.co.kr

Copyright © 2015 The Korean Association of Internal Medicine

This is an Open Access article distributed under the terms of the Creative Commons Attribution Non-Commercial License (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc/3.0/>) which permits unrestricted noncommercial use, distribution, and reproduction in any medium, provided the original work is properly cited.

염증성 관절염으로서 전방 포도막염과 같은 다양한 관절 외 증상을 나타내지만, 뇌하수체 종양이나 갑상선기능항진증과의 연관성에 대해서는 잘 알려져 있지 않으며 갑상선자극호르몬 분비 뇌하수체 선종이 동반된 보고는 아주 드물다. 저자 등은 강직성 척추염으로 외래에서 추적관찰 중인 환자에서 갑상선자극호르몬 분비 뇌하수체 선종으로 인한 이차성 갑상선기능항진증이 동반되었고 수술 후 호전된 증례를 경험하였기에 문헌고찰과 함께 보고하고자 한다.

증 례

환 자: 26세 남자

주 소: 내원 3개월 전부터 시작된 체중감소와 발한

현병력: 환자는 5년 전부터 운동으로 개선되고 휴식으로 악화되는 염증성 요통, 둔부 통증과 조조강직으로 내원하여 시행한 단순 골반 사진에서 양측 천장골염이 관찰되어, modified NewYork 기준에 따라서 강직성 척추염으로 진단되었다(Fig. 1). 이후, 비스테로이드성 소염진통제와 설파살라진으로 치료를 받던 중 3개월 전부터 6 kg의 체중 감소와 발한 등의 증상이 있어 타 병원 방문 후 시행한 혈액검사에서 유리T4와 갑상선자극호르몬의 상승소견을 보여 본원으로 전원되었다.

과거력: 강직성 척추염 이외에 다른 질환은 없었고, 흡연력과 음주력은 없음.

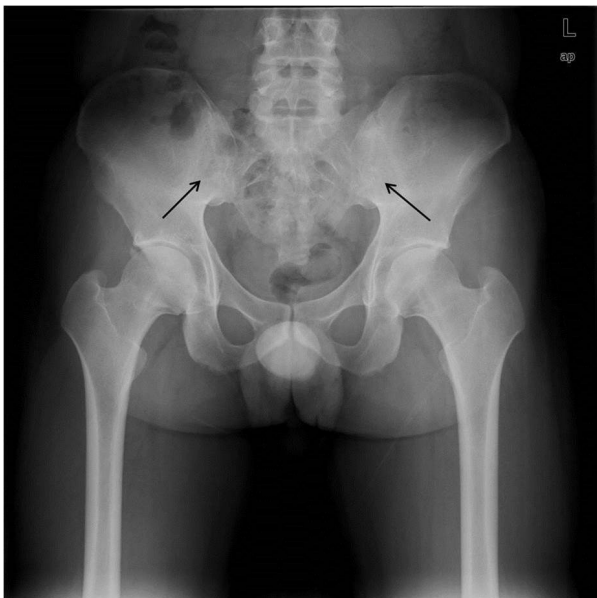


Figure 1. Pelvic X-ray shows sclerosis and ankylosis of both sacroiliac joints at the point of diagnosis of ankylosing spondylitis (arrows).

가족력: 강직성 척추염을 포함한 류마티스 질환이나 종양에 대한 가족력은 없음.

이학적 소견: 내원 당시 신장은 164 cm, 체중은 56.1 kg, 혈압 120/70 mmHg, 체질량지수는 20.9 kg/m^2 이었으며, 혈압은 130/80 mmHg, 맥박 9회/분, 체온 36.9°C , 호흡수 20회/분이었다. 경부축진상 경한 미만성 갑상선 종대가 있었으나 압통은 없었고, 외관상 안구돌출은 없었다. 시야장애나 두통은 없었으며, 관절의 부종이나 압통은 관찰되지 않았고 흉부 및 복부검사상 특이소견 없었다.

검사 소견: 내원 당시 시행한 일반혈액 검사에서 백혈구 $9,480/\text{mm}^3$ (호중구 56.3%, 림프구 28.3%, 단핵구 13.3%, 호산구 1.6%, 호염기구 0.5%), 혈색소 12.8 g/dL, 혈소판 $335,000/\text{mm}^3$, 적혈구 침강계수 39 mm/hr이었다. 혈청 생화학 검사에서 나트륨 138 mEq/L, 칼륨 4.11 mEq/L, 염소 102.1 mEq/L, 혈액요소질소 13.4 mg/dL, 크레아티닌 0.8 mg/dL, 칼슘 9.6 mg/dL, 총 콜레스테롤 104 mg/dL, 총 단백질 7.9 g/dL, 알부민 4.2 g/dL, C 반응 단백 0.62 mg/dL이었고, HLA B27은 양성으로 확인되었다. 갑상선기능 검사에서 유리T4는 3.56 (정상범위: 0.75-2.00) ng/dL, T3 129 (정상범위: 79.8-200) ng/dL, 갑상선자극호르몬 6.61 (정상범위: 0.3-5.0) $\mu\text{U/mL}$ 였다. 갑상선자극호르몬수용체 항체는 검출되지 않았고, 항갑상선글로불린 항체 10.8 (정상범위: 0-60) U/mL, 항갑상선 과산화효소 항체 10 (정상범위: 0-60) U/mL이었다. 갑상선자극호르몬 α -단위는 6.68 mIU/mL (정상범위: 0-0.8)이었으며, 갑상선자극호르몬 α -단위/갑상선자극호르몬의 molar ratio는 10.1이었다. 2주 후에 입원하여 시행한 기저 호르몬 검사에서 부신피질자극호르몬 57.1 (정상범위: 10-60) pg/mL, 코티솔 10.5 (정상범위: 5-25) $\mu\text{g/dL}$, 성장

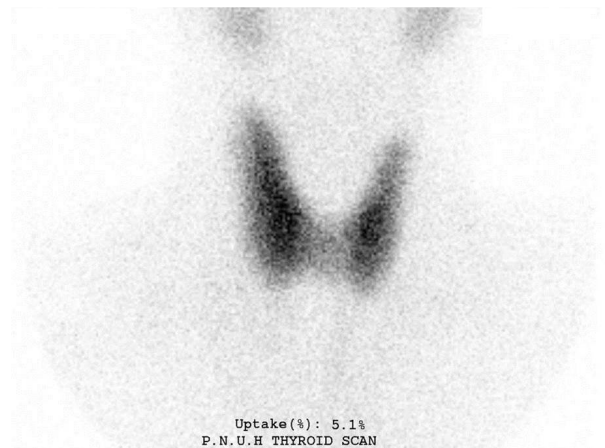


Figure 2. $^{99\text{m}}\text{Tc}$ thyroid scan shows a mildly enlarged thyroid gland with increased tracer uptake.

호르몬 3.35 (정상범위: 0-7) ng/mL, 프로락틴 8.75 (정상범위: 3.1-16.5) ng/mL, 황체호르몬 3.71 (정상범위: 0.4-5.7) mIU/mL, 여포자극호르몬 4.58 (정상범위: 1.1-13.5) mIU/mL, 에스트라디올 11.9 (정상범위: 0-44) pg/mL이었다. 내원 당시 강직성 척추염의 질병활성도 평가를 위해 시행한 Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index Score는 3.2였다.

호르몬 자극검사 소견: 입원하여 시행한 갑상선자극호르몬은 기저치 3.86 uIU/mL, 갑상선자극호르몬분비호르몬(thyrotropin releasing hormone [TRH], 500 ug, 정맥주입) 자극 후 30분 뒤 3.6 uIU/mL, 60분 뒤 3.27 uIU/mL, 90분 뒤 3.4 uIU/mL, 120분

뒤 3.31 uIU/mL이었다.

방사선 검사소견: 99 m Technecium 갑상선 스캔상 정도로 종대된 갑상선과 균일한 갑상선 섭취가 관찰되었으며 갑상선 섭취율은 5.1%로 증가된 소견을 보였다(Fig. 2). 뇌하수체 자기공명영상에서 왼쪽 해면정맥굴을 침범하는 22 × 17 mm의 뇌하수체 거대선종이 확인되었다(Fig. 3).

치료 및 경과: 갑상선자극호르몬 α -단위 및 갑상선자극호르몬 α -단위/갑상선자극호르몬 molar ratio의 증가, TRH 자극검사에서 갑상선자극호르몬반응의 둔화와 뇌하수체 자기공명영상에서 뇌하수체 거대선종의 소견들을 종합할 때,

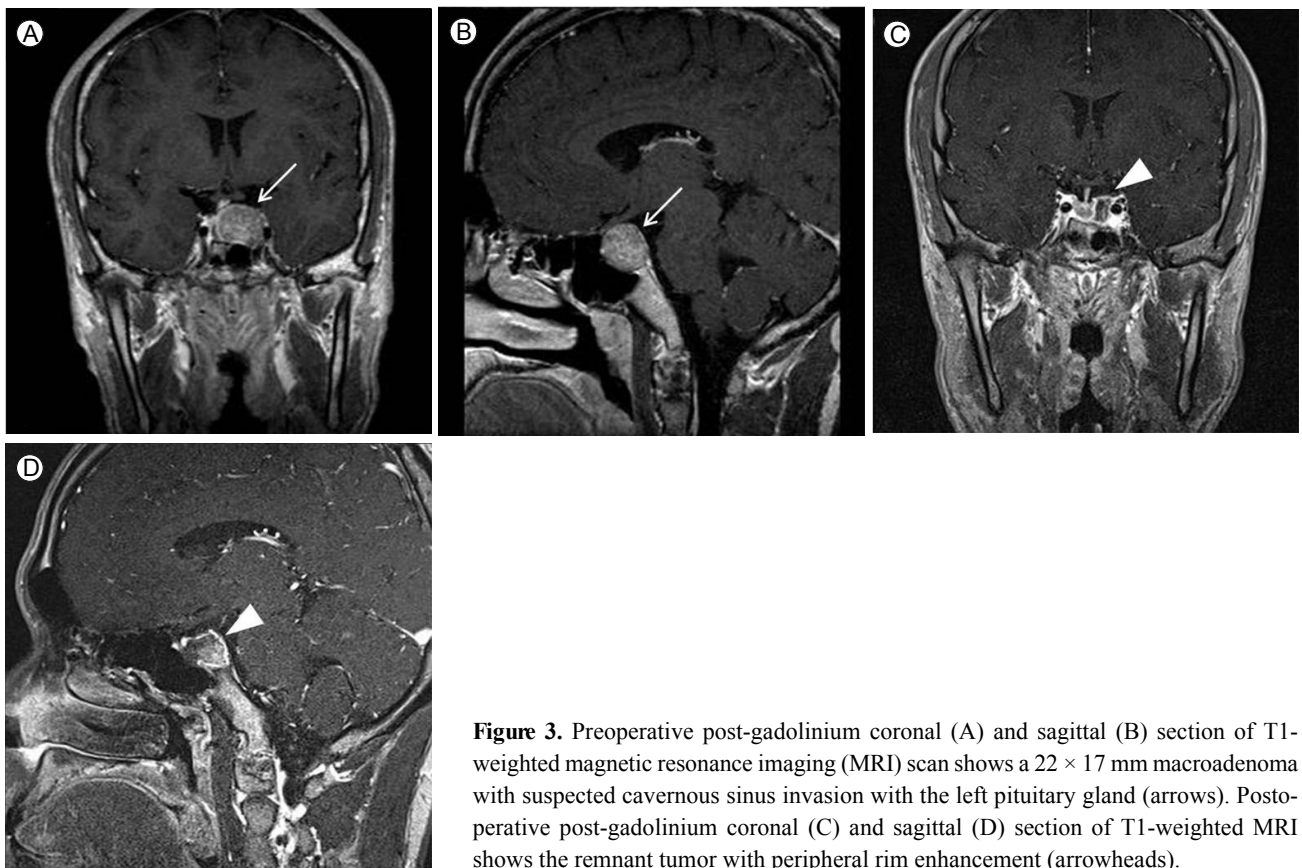


Figure 3. Preoperative post-gadolinium coronal (A) and sagittal (B) section of T1-weighted magnetic resonance imaging (MRI) scan shows a 22 × 17 mm macroadenoma with suspected cavernous sinus invasion with the left pituitary gland (arrows). Postoperative post-gadolinium coronal (C) and sagittal (D) section of T1-weighted MRI shows the remnant tumor with peripheral rim enhancement (arrowheads).

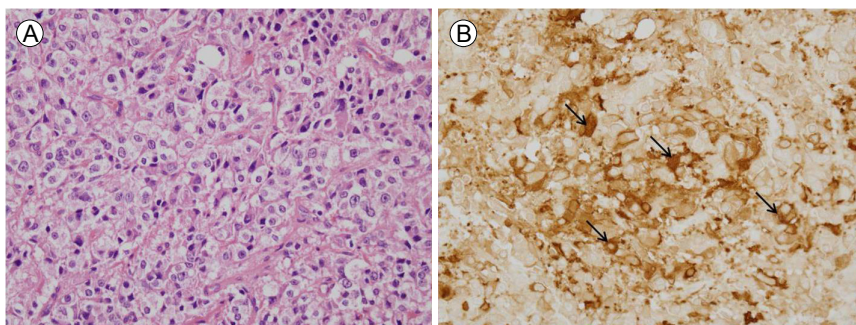


Figure 4. Microscopic findings of the resected tumor. H&E staining (A) shows tumor cell rests round nuclei surrounded by fibrous stroma (×400). There is diffuse positivity (arrows) for TSH staining (B) on immunohistochemistry in the cytoplasm of tumor cells (×400). H&E, hematoxylin and eosin; TSH, thyroid stimulating hormone.

환자의 이차성 갑상선기능항진증의 원인이 갑상선자극호르몬-분비 뇌하수체 선종으로 판단할 수 있었다. 이후 나비굴 경유접근법을 통한 선종절제술을 시행하였으나, 종양이 왼쪽 해면정맥동을 침범하였기에 완전히 제거하지 못하였다. 조직 소견은 H&E 염색에서 한 가지의 균일한 형태와 크기를 보이는 종양세포가 섬유성 간질로 나누어지는 구조를 보였으며, 면역조직화학염색에서 종양세포의 세포질의 과립에서 갑상선자극호르몬이 미만성으로 양성반응을 나타냈다(Fig. 4). 수술 직후에 시행한 갑상선 기능검사에서 유리T4는 2.54 ng/dL, 총 T3 95.9 ng/dL로 정상이었으나 갑상선자극호르몬 0.12 μ U/mL로 감소하였고, 뇌하수체 자기공명영상에서는 수술 전보다 크기는 감소했으나 잔유 종양이 관찰되었다(Fig. 3). 수술 2주 후 시행한 복합뇌하수체 자극 검사에서 코티솔과 갑상선자극호르몬의 반응이 둔화되어서 프레드니솔론 2.5 mg와 씰지로이드 0.05 mg의 복용을 시작하였다. 수술 한 달 후에 시행한 갑상선 기능검사에서 유리T4는 1.39 ng/dL, 총 T3 86 ng/dL, 갑상선자극호르몬 2.14 μ U/mL로 정상이었고, 갑상선기능항진증의 증상도 소실되었다. 수술 후 4년이 지난 현재 잔유종양의 크기 증가나 갑상선기능항진증의 증상, 강직성 척추염의 질병활성도 악화 없이 외래에서 추적관찰 중이다.

고 찰

갑상선기능항진증의 원인은 일반적으로 그레이브스병, 하시모토씨 갑상선염, 아급성 갑상선염, 중독성 갑상선 결절 등 일차적 갑상선질환에 의해 생기는데, 이러한 경우 혈중 갑상선호르몬 농도는 증가하고 음성되먹임 기전으로 갑상선자극호르몬은 억제되는 것이 특징이다. 반면 드물지만 갑상선 기능항진증의 임상양상을 보이면서 혈중 갑상선호르몬은 증가되어 있으나 갑상선자극호르몬분비는 억제되지 않아서 혈중 농도가 정상이거나 증가되어 있는 경우 이차성 갑상선기능항진증으로 분류하며, 갑상선자극호르몬 분비 뇌하수체 선종 또는 갑상선호르몬 저항성 증후군에 의해서 발생한다. 따라서 이차성 갑상선기능항진증이 있는 경우 이 두 질환을 정확하게 감별하는 것이 매우 중요하다. 갑상선호르몬 저항성 증후군과 달리 갑상선자극호르몬 분비 뇌하수체 선종의 경우 뇌하수체 선종은 자기공명영상과 같은 영상학적 검사에서 뇌하수체에 종양이 관찰되고 갑상선자극호르몬 α -단위/갑상선자극호르몬 molar ratio가 1 이상 증가하며 T3 억제검사 또는 TRH 자극검사에서 반응이 없는 점 등으로 감별을 할

수 있다[1,4]. 본 증례의 경우, 뇌하수체 자기공명영상에서 거대선종이 발견되었고 갑상선자극호르몬 α -단위/갑상선자극호르몬 molar ratio가 10.1로 증가되어 있었으며 TRH 자극검사에서 갑상선자극호르몬이 증가하지 않았으므로, 이차성 갑상선기능항진증의 원인이 갑상선자극호르몬 분비 뇌하수체 선종으로 판단할 수 있었고 종양절제술을 시행한 이후에 갑상선기능항진증이 호전된 점도 이를 뒷받침한다. 따라서 본 증례는 강직성 척추염 환자에서 갑상선자극호르몬 분비 뇌하수체 선종에 의한 이차성 갑상선기능항진증이 발생한 드문 경우라고 할 수 있겠다.

강직성 척추염은 종축 관절을 주로 침범하는 만성 염증성 질환으로서 정확한 발병 원인은 잘 알려져 있지 않으나 다양한 유전적 소인과 환경적 요인, 증가된 면역 반응 등이 연관이 있는 것으로 추정된다. 특히, 강직성 척추염의 감수성은 주로 유전적 소인에 의해서 결정되며, 그 중 HLA-B27이 가장 잘 알려진 인자이다. HLA-B27은 소포체 단백질의 misfolding을 유발하여 IL-23이나 IL-17과 같은 사이토카인의 발현을 증가시켜 강직성 척추염의 발병에 직접적인 영향을 줄 수 있을 것으로 생각된다. Au 등[5]이 HLA-B27 유전자와 급성 백혈병을 포함한 혈액 종양과의 연관성을 제시하기도 했으나, 류마티스 관절염이나 전신홍반루푸스와 같은 다른 류마티스 질환을 가진 환자에서 만성적인 염증상태가 지속될 경우 림프종을 포함한 악성 종양의 빈도가 정상인에 비해서 높은 것과 달리, 강직성 척추염의 경우 암 발생의 위험성이 크게 증가하지 않는 것으로 알려져 있다[6,7]. 또한 프로락틴, 성장호르몬 및 갑상선자극호르몬 유전자 발현에 관여하는 Pit-1 전사인자가 과발현된다고 알려진 것 이외에 아직까지 갑상선자극호르몬-분비 뇌하수체 선종의 발생에 대한 분자생물학적 기전은 정확히 알려져 있지 않으며, 강직성 척추염을 포함한 류마티스 질환과 같은 만성 염증 상태가 유지될 경우 갑상선자극호르몬-분비 뇌하수체 선종을 비롯한 내분비계 종양의 발생과 연관성에 대해서도 아직 밝혀진 바가 없다[1,4]. 따라서 본 증례에서 강직성 척추염이 직접적으로 갑상선자극호르몬 분비 뇌하수체 선종의 발생에 기여를 했는지 또는 우연히 동반되었는지에 대한 판단은 어려울 것으로 생각되며, 강직성 척추염과 갑상선자극호르몬 분비 뇌하수체 선종을 포함한 내분비기관의 종양과의 관계에 대해서는 추후 연구가 더 필요할 것으로 판단된다.

강직성 척추염은 관절 증상 이외에도 포도막염이나 염증장질환과 같은 다양한 관절 외 증상도 나타날 수 있으나 갑상선 질환과의 연관성에 대한 보고는 비교적 드물다. 이전

연구에서 강직성 척추염 환자에서 하시모토씨 갑상선염과 같은 자가면역성 갑상선 질환의 빈도가 높다고 보고된 바가 있고[8], 중앙괴사인자 알파 억제제를 사용하여 강직성 척추염의 질병활성도를 호전시켰을 때 갑상선기능저하증도 개선된 보고도 있어서[9] 강직성 척추염에서 염증 발생에 중요한 역할을 하는 중앙괴사인자 알파가 갑상선의 자가면역 발생에 역할을 할 수도 있음이 제시되기도 하였다. 하지만 갑상선자극호르몬-분비 뇌하수체 선종을 비롯하여 갑상선기능항진증과 강직성 척추염에 대한 보고는 아직까지 부족하기 때문에 추후 대규모 역학 연구가 필요할 것으로 생각된다.

갑상선자극호르몬-분비 뇌하수체 선종은 전체 뇌하수체 종양의 2% 미만을 차지하는 매우 드문 질환으로서, 85% 이상이 거대선종이며 60% 정도가 다양한 침습성을 가지는 것으로 알려져 있다[10]. 갑상선자극호르몬-분비 뇌하수체 선종을 가진 환자에서는 그레이브스병에서 보이는 심계항진, 체중감소, 진전, 불안증상 등이 의한 갑상선기능항진증의 증상이 관찰되고 종양 자체에 의한 구조압박에 의해서 두통, 시야결손이나 뇌하수체기능저하증이 같이 나타날 수 있으나 안구돌출, 피부병변, 심방세동 및 주기적 마비와 같은 증상은 드문 것으로 알려져 있다[1,4]. 본 증례의 환자에서도 체중 감소와 발한은 있었으나 그레이브스병에서 특징적인 안구돌출은 관찰되지 않아서 갑상선자극호르몬 분비 뇌하수체 선종에 합당한 소견으로 판단하였다.

갑상선자극호르몬 분비 뇌하수체 선종의 치료는 일차적으로 수술을 통해서 종양을 완전히 제거하여 갑상선 기능을 정상화시키는 것이다[4]. 일부 선종은 내경동맥이나 해면정맥동과 같은 주변 구조물을 침범하고 있거나 심한 섬유화를 동반하고 있어서 완전한 절제가 어려운 경우가 있으나, 부분 절제만 시행되더라도 상당수의 환자에서 갑상선 기능이 정상으로 회복된다고 알려져 있다[1]. 수술이 금기인 경우 방사선 치료를 시도해 볼 수 있으며, 수술이나 방사선 치료 이후 약 2/3의 환자에서는 갑상선 호르몬이 정상화되는 것으로 보고되고 있다[1]. 상기 치료에도 갑상선 기능이 회복되지 않은 경우에는 소마토스타틴 유사체와 같은 약물을 사용해 볼 수 있다[4]. 본 증례에서는 갑상선자극호르몬 분비 뇌하수체 선종이 왼쪽 해면정맥동을 침범하였기 때문에 수술로 완전히 제거하지 못하였으나 수술 후 갑상선 기능은 정상으로 회복이 되었고, 현재까지는 잔유 종양의 크기 증가는 없는 상태이다. 물론, 추후 잔유 종양에 대한 장기적인 추적관찰뿐만 아니라 강직성 척추염의 질병활성도에 대한 감시도 필요할 것으로 판단된다.

요 약

저자들은 강직성 척추염을 진단받고 외래에서 추적관찰 중인 환자에서 동반된 갑상선자극호르몬 분비 뇌하수체 선종을 TRH 자극검사, 갑상선자극호르몬 α -단위 측정 및 자기공명영상으로 진단하고 수술로 치료하여서 호전된 드문 증례를 경험하였기에 문헌고찰과 함께 보고하는 바이다. 두 질환과의 상호 연관성에 대해서는 추가적인 연구가 필요할 것으로 판단된다.

중심 단어: 뇌하수체샘종; 갑상샘자극호르몬; 강직척추염

REFERENCES

1. Beck-Peccoz P, Persani L, Mannavola D, Campi I. Pituitary tumours: TSH-secreting adenomas. Best Pract Res Clin Endocrinol Metab 2009;23:597-606.
2. Hamilton CR Jr, Adams LC, Maloof F. Hyperthyroidism due to thyrotropin-producing pituitary chromophobe adenoma. N Engl J Med 1970;283:1077-1080.
3. Sung JK, Kim EM, Nam SM, et al. A TSH-secreting pituitary microadenoma diagnosed with inferior petrosal sinus sampling: Case report. Korean J Med 2009;76:752-757.
4. Kim D. Clinical characteristics and treatments of patients with TSH secreting pituitary adenoma. Korean J Med 2011; 80:43-46.
5. Au WY, Hawkins BR, Cheng N, Lie AK, Liang R, Kwong YL. Risk of haematological malignancies in HLA-B27 carriers. Br J Haematol 2001;115:320-322.
6. Feltelius N, Ekblom A, Blomqvist P. Cancer incidence among patients with ankylosing spondylitis in Sweden 1965-95: a population based cohort study. Ann Rheum Dis 2003;62: 1185-1188.
7. Askling J, Klareskog L, Blomqvist P, Forde M, Feltelius N. Risk for malignant lymphoma in ankylosing spondylitis: a nationwide Swedish case-control study. Ann Rheum Dis 2006;65:1184-1187.
8. Emmungil H, Erdogan M, Kalfa M, et al. Autoimmune thyroid disease in ankylosing spondylitis. Clin Rheumatol 2014; 33:955-961.
9. Raterman HG, Jamnitski A, Lems WF, et al. Improvement of thyroid function in hypothyroid patients with rheumatoid arthritis after 6 months of adalimumab treatment: a pilot study. J Rheumatol 2011;38:247-251.
10. Sarlis NJ, Gourgoutis L, Koch CA, et al. MR imaging features of thyrotropin-secreting pituitary adenomas at initial presentation. AJR Am J Roentgenol 2003;181:577-582.