

양측성 비폐쇄성 수신증 및 중추성 요붕증을 유발한 중격-시신경 형성장애 1예

대전선병원 ¹내과, ²비뇨기과

김종현¹ · 이광복¹ · 이정훈¹ · 남수민¹ · 이강우¹ · 황유진² · 길 건²

A Case of Septo-Optic Dysplasia Resulting in Central Diabetes Insipidus and Nonobstructive Bilateral Hydronephrosis

Jong Hyun Kim¹, Kwang Bok Lee¹, Jeonghun Lee¹, Soo Min Nam¹, Kang-Woo Lee¹, Eu Gene Hwang², and Geon Gil²

Departments of ¹Internal Medicine and ²Urology, Daejeon Sun Medical Center, Daejeon, Korea

A 27-year-old male with nonobstructive hydronephrosis was referred from the urology department for polyuria evaluation and management. The patient was hospitalized for urinary tract infection and cystostomy was performed due to neurogenic bladder of unknown origin. The patient was of short stature and had visual impairment. From the interview, we discovered he had been suffering from polyuria and polydipsia for more than 20 years. Urine output was 13 L/day and urine osmolality was 85 mOsm/kg. The results of a water deprivation test were consistent with central diabetes insipidus. Septo-optic dysplasia (SOD) was observed on brain magnetic resonance imaging (MRI). SOD is a very rare condition characterized by agenesis of the septum pellucidum or corpus callosum, which may cause optic nerve aplasia or hypoplasia, midbrain abnormalities and/or hypopituitarism. After desmopressin treatment, polyuria and hydronephrosis were improved. We report a case of a 27-year-old male diagnosed with SOD including diabetes insipidus, resulting in nonobstructive hydronephrosis. (Korean J Med 2014;87:209-214)

Keywords: Septo-optic dysplasia, Central diabetes insipidus, Hydronephrosis

서 론

중격-시신경 형성장애(septo-optic dysplasia, SOD)는 시신경(optic nerve)의 형성 장애 및 투명사이막(septum pellucidum)의 결손이 동시에 발생하는 선천 질환으로 1941년에 Reeves에 의해 최초 증례가 보고된 이후 1956년, de Morsier에 의해

동명의 증후군으로 명명되었다[1]. 이 질환은 인구 100,000명당 1-2명 정도의 낮은 유병률을 보이며 대부분의 환자들은 시력저하, 안구진탕 및 경련 등의 신경학적 증상을 보여 영상 검사 등을 통해 5세 전에 보통 진단되나 드물게는 저신장증, 뇌하수체 기능 저하 또는 요붕증 등의 증상으로 뒤늦게 성인기에 진단되는 경우도 있다[2]. 국내에서는 주로 안

Received: 2013. 11. 27

Revised: 2014. 2. 11

Accepted: 2014. 2. 24

Correspondence to Soo Min Nam, M.D.

Department of Internal Medicine, Daejeon Sun Medical Center, 29 Mokjung-ro, Jung-gu, Daejeon 301-725, Korea

Tel: +82-42-220-8577, Fax: +82-42-252-5505, E-mail: sum1092@naver.com

Copyright © 2014 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.

과학회에 보고되었으나 중추성 요붕증이 동반된 경우와 뇌하수체 전엽 호르몬의 저하를 동반한 중격-시신경 형성장애가 내분비학회에 보고된 바 있다[3].

비폐쇄성 수신증은 흔치 않으나 임신, 신성 요붕증에서 발생하는 경우가 있으며[4] 중추성 요붕증과 동반되는 경우는 더욱 드물지만 국외에서 보고된 적이 있고[5-7] 국내에서는 1예가 보고된 바 있다[8]. 저자들은 양측 비폐쇄성 수신증으로 방광창냄술(cystostomy)을 시행하였던 26세 남자에서 다뇨증에 대한 검사 후 중추성 요붕증 및 중격-시신경 형성장애를 진단하여 데스모프레신(desmopressin) 사용 후에 요붕증의 증상뿐 아니라 양측의 수신증의 호전을 경험하였다. 중추성 요붕증으로 인한 양측성 비폐쇄성 수신증의 증례가 국내에서 보고된 적이 드물고 그 원인이 중격 시신경 형성장애인 경우는 기술된 적이 없어 문헌고찰과 함께 보고하는 바이다.

증 례

환 자: 27세 남자

주 소: 다뇨

현병력: 열과 오한으로 비뇨기와 입원하여 신우신염으로 진단하고 치료 중 소변량이 13000 cc로 측정되어 다뇨에 대한 정밀 검사를 위해 내분비내과로 의뢰되었다.

가족력: 어머니의 나이 30세에 환자를 출산하였다. 부모는 당뇨병 및 고혈압의 기왕력을 갖고 있지 않았고 어머니는 6-0-0-6의 출산력을 가지고 있으며 임신 중에 특이 병력, 약물력은 없었다.

과거력: 5세 경 시각장애를 진단받았으며 어렸을 때부터 소변을 많이 보았지만 유아기 때 이에 대한 검사를 한 적은 없었다고 한다. 17세경 비뇨기과에서 간간히 데스모프레신을 투약받았고 18세에 타 병원에서 시행한 뇌 자기공명영상에서 투명사이막 무발생(agenesis of septum pellucidum)이 발견되었으나 당시에는 추가적인 검사는 시행하지 않았다. 23세에 배뇨 곤란으로 본원 비뇨기과에 입원한 적이 있는데 당시 시행한 복부 컴퓨터 단층촬영 상 양쪽의 수신증과 방광벽 비후의 소견이 관찰되었고 요로폐색의 원인이 발견되지 않아 신경인성 방광(neurogenic bladder)을 의심, 방광창냄술을 시행하고 지내는 중이었다.

사회력: 현재 안마사로 일하고 있다.

진찰 소견: 진찰 당시 의식은 명료하였고 혈압은 130/80 mmHg, 맥박 82회/분, 호흡 20회/분, 체온 36.6℃였으며 심음 및 호흡음에 이상 소견 없었다. 키는 160 cm에 몸무게는 80 kg으로 비만하였다. 복부 청진에서 장음은 약간 항진되어 있었고 촉진에서 압통은 없었으며 간, 비장의 종대나 복수의 소견은 없었다. 양측 상하지에 피부색조 변화는 없었고 피부 긴장도는 정상이었다. 왼쪽 동공이 더 큰 동공부등(anisocoric) 상태를 보였으며 안구진탕과 사시가 관찰되었다. 시력의 정도는 안정수동(hand movement, HM)에 해당하였다. 사춘기 발달은 Tanner Stage 4에 해당하였다.

혈액 검사 소견: 말초 혈액 검사에서 백혈구 15270/mm³, 혈색소 13.0 g/dL, 혈소판 679,000/mm³이었다. 생화학 검사에서 혈액요소질소 10.8 mg/dL, 크레아티닌 1.2 mg/dL, 나트륨 136 mmol/L, 칼륨 3.3 mmol/L, 염소 98 mmol/L, 요산 6.0 mg/dL, 아스파르테이트아미노전달효소 24 IU/L, 알라닌아미노전달

Table 1. Results of combined pituitary function test

	Basal	Hypoglycemia	30 min	60 min	90 min	120 min
Glucose, mg/dL	131	60	1494	199	160	130
GH, ng/mL	0.06	0.46	0.4	0.43	0.39	0.36
ACTH, pg/mL	17.9	200	66	39.8	35.9	31.4
Cortisol, ug/dL	6.89	19.3	15.98	13.81	12.23	10.4
TSH, uU/mL	2.24		13.93	10.9	8.26	6
Prolactin, ng/mL	12.1		52	36.2	53.8	42.6
LH, mIU/mL	6.24		39.05	35.5	32.4	29
FSH, mIU/mL	9.19		18.47	20.94	21	20

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

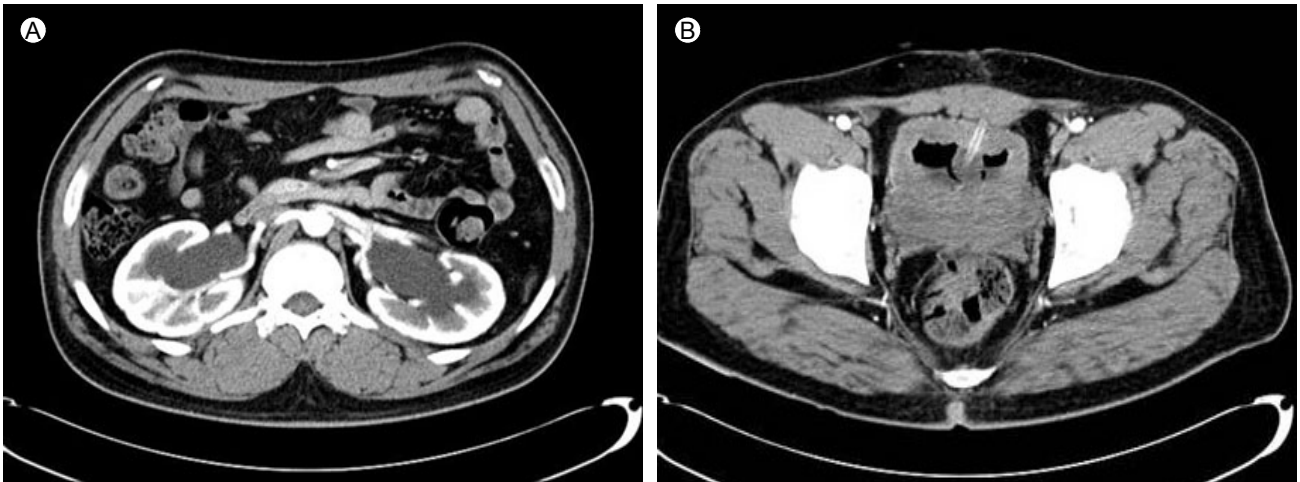


Figure 1. Abdominopelvic computed tomography findings at presentation (A) Bilateral hydronephrosis (B) Diffuse bladder wall thickening.

Table 2. Results of water deprivation test

	0 hr	1 hr	2 hr	3 hr	1 hr after vasopressin injection
Urine osmolarity, mosm/kg	85	75	67	71	187
Serum osmolarity, mosm/kg	296		300		296
Hourly urine, mL	850	700	600	650	150
Body weight, kg	82	82.2	82.4	82.3	81.5
Serum Na, mmol/L	148		145		143

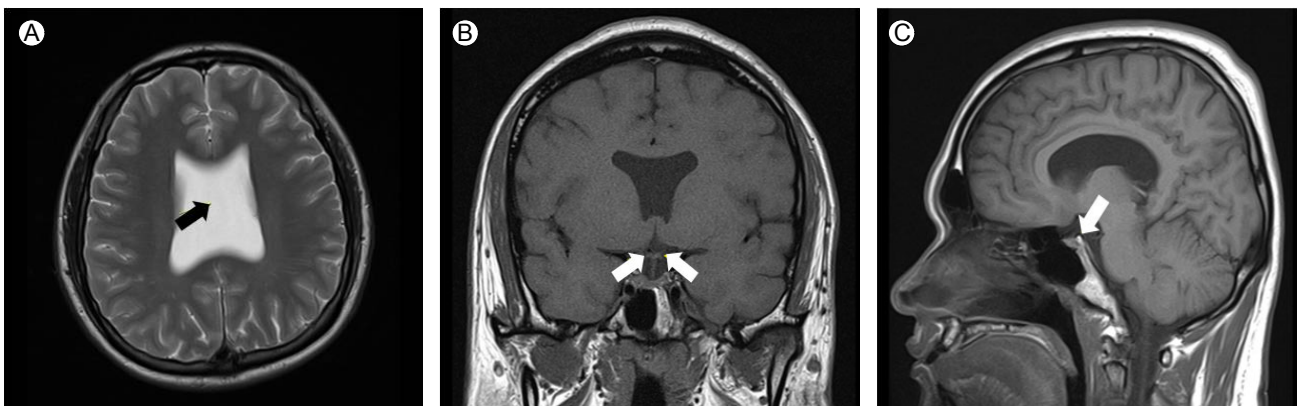


Figure 2. Brain magnetic resonance imaging (MRI) findings at presentation (A) Absence of septum pellucidum (arrow). (B) Suspected hypoplastic change of optic chiasm (arrows) (C) Normal-sized pituitary gland (arrow).

효소 40 IU/L, 총 빌리루빈 1.0 mg/dL, 직접 빌리루빈 0.6 mg/dL, 혈청삼투압 294 mOsm/kg이었다. HbsAg는 음성, HbsAb는 양성이었다고 anti-HIV에 대한 혈청 검사 또한 음성이었다. 혈액 응고 검사 결과 PT 12.8초, aPTT 30.2초로 정상이었다. 공복 혈당은 126 mg/dL, 당화혈색소는 7.5%, 공복 C-펩티드 3.15

ng/mL로 제2형 당뇨병에 해당하였다. 그러나 소변검사에서 삼투압은 75 mOsm/kg, 비중 1.005 이하, 요단백은 음성이었다고 고배율 시야에서 백혈구가 30-50개로 관찰되었다.

호르몬 검사 소견: 갑상샘 자극호르몬 3.0 mIU/L (정상범위: 0.30-4.98), 유리티록신 1.40 ng/dL (정상범위: 0.85-1.7),

성장호르몬 0.04 ng/mL (정상범위: 0-5), 인슐린 유사 성장인자-I 125 ng/mL (정상범위: 79-384), 프로락틴 14.43 ng/mL (정상범위: 2.7-13.0), 코르티솔 6.89 µg/dL (정상범위: 5-25), 부신피질자극호르몬 35.7 pg/mL (정상범위: 20-80), 난포자극호르몬 7.12 mIU/mL (정상범위: 1-8), 황체형성호르몬 10.5

mIU/mL (정상범위: 1.8-12), 테스토스테론 455 ng/mL (정상범위: 230-780), 항이노호르몬 3.11 pg/mL (정상범위: 0.4-5.2) 이었다. 복합 뇌하수체 자극 검사에서는 자극에 대한 성장호르몬의 반응이 저하된 소견을 보였다(Table 1).

복부 컴퓨터 단층촬영 소견: 양쪽 요관의 확장과 방광평활근의 비후가 관찰되었다(Fig. 1).

경과 및 치료: 환자는 요로감염에서 회복된 이후 수분제한 검사를 시행하였는데 검사 시작 후 3시간 동안 소변 삼투압이 85 mOsm/kg에서 71 mOsm/kg로 농축되지 않고 소변량의 변화가 거의 없어 바소프레신 5단위를 피하로 주사하였다. 주사 후에 요 삼투압이 71 mOsm/kg에서 187 mOsm/kg로 50% 이상 증가되어 중추성 요붕증으로 진단하였다(Table 2). 뇌 자기공명 영상에서는 투명사이막 완전 결손과 시각교차(optic chiasm)의 형성부전이 관찰되었으나 뇌하수체의 크기는 정상이었고 후엽의 구조적 이상도 발견되지 않았다(Fig. 2). 안과에서 시행한 안저 검사에서 시신경의 위축이 관찰되고 시야검사에서 궁상암점(arcuate scotoma)을 보여 시신경 저형성(optic nerve hypoplasia)에 합당하여 중격-시신경 형성 장애를 진단할 수 있었다(Fig. 3). 이후 경구 테스토프레신 0.2 mg를 하루 2회씩 투여하였고 약 복용 후 10일째에 시행한 복부 컴퓨터 단층촬영에서 이전에 보이던 양쪽 수신증이 줄어드는 양상을 보였다(Fig. 4). 환자분은 지속적으로 테스토프레신 치료를 유지하며 다음, 다뇨증상은 없어졌으며 방광촬영술도 현재 제거한 상태로 외래에서 추적관찰 중이다.

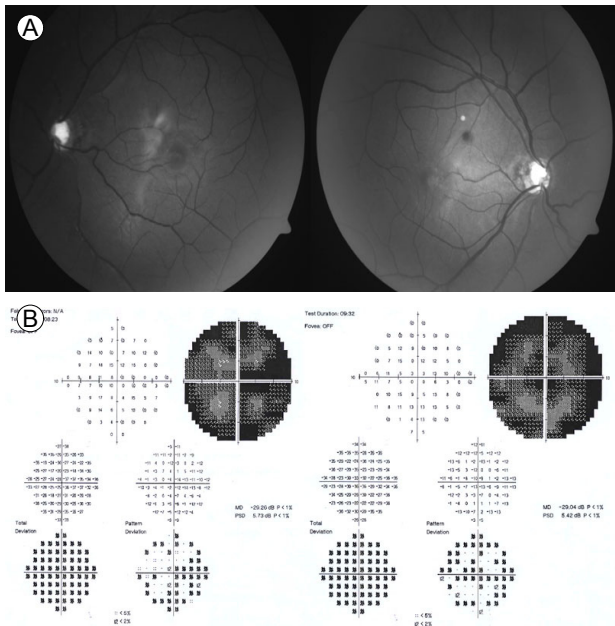


Figure 3. Ophthalmic examination. (A) Small-sized optic disc, consistent with bilateral optic nerve hypoplasia was observed on fundus photography. (B) Visual field test showed bilateral, multiple arcuate scotoma indicating completely degenerated visual activities.

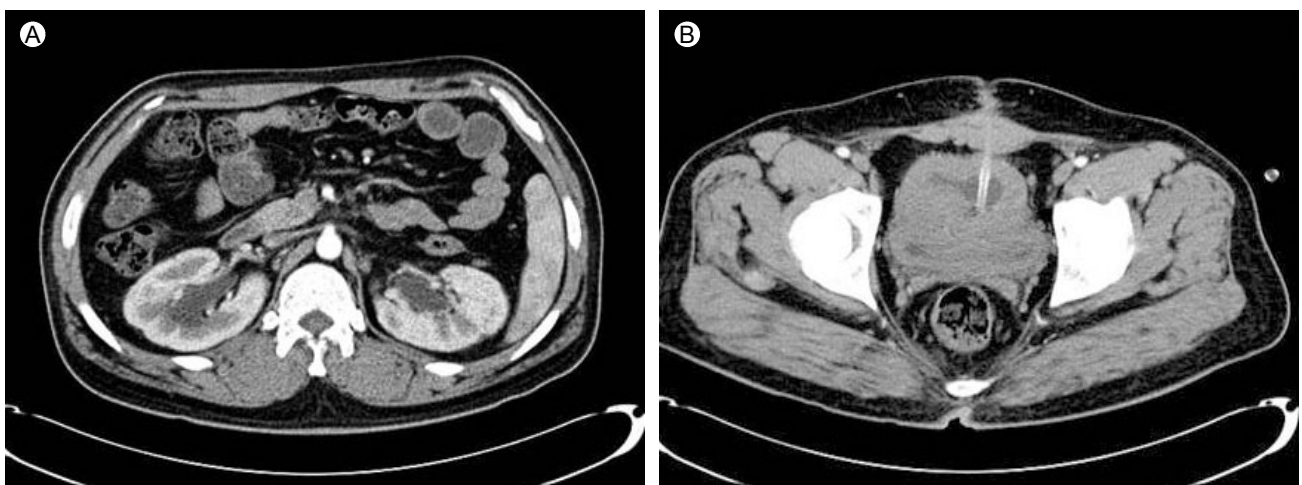


Figure 4. Abdominopelvic computed tomography showed improvement of bilateral hydronephrosis and bladder distention after treatment with desmopressin.

고 찰

중격-시신경 형성장애는 과거 de Morsier 증후군으로도 불리우던 질환으로 시신경의 형성부전, 뇌하수체의 기능 이상 및 투명사이막(septum pellucidum)의 결손으로 인한 신경학적 이상을 특징으로 하는 선천적인 기형이다[1]. 이 세 가지 양상 중 두 가지만 있어도 임상적으로 진단이 가능하며 시신경의 장애, 뇌하수체의 기능 이상, 중뇌 부전으로 인한 신경학적 장애를 모두 보이는 경우는 30% 가량에 지나지 않는다[9].

중격-시신경 형성장애의 원인으로는 임신 중 음주, quinidine 등의 약물 복용, 어린아이의 임신, 당뇨병의 동반 등이 보고되었고[3] 그 이외에도 HESX1 유전자 돌연변이[10], SOX2, SOX3 유전자 변이와 관련 있다는 보고가 있다[11]. 하지만 이 환자의 경우 어머니는 30세에 임신하였고 임신 중 특이 병력, 약물력과의 연관성을 찾기 어려웠으며 유전자 검사를 시행하지 않았다.

영유아기에 시력저하, 사시, 안구진탕 등의 안과증상이 나타나며 이런 시신경 형성부전이 동반되는 빈도는 75-80%로 보고되고 있다[1]. 가장 경한 장애는 일측성의 시신경 형성 장애이지만 완전실명까지 다양한 정도의 시야장애를 나타낸다. 또한 뇌하수체 기능저하에 의한 호르몬 이상은 62-80%에서 나타나며 가장 흔한 성장호르몬 결핍에서부터 사춘기 지연, 중추성 요붕증 등이 나타난다[12]. 본 환자는 안정수동 정도의 시력저하와 사시, 안구진탕의 안과적 증상을 보이고 있으며 중추성 요붕증, 성장 호르몬 결핍을 동반하고 있다. 뇌하수체 전엽에 대한 복합 뇌하수체 검사상 성장 호르몬을 제외한 나머지 호르몬은 정상적인 반응을 나타냈으며(Table 2), 간질의 증상을 보인 적은 없었다. 신경학적 인 증상은 간질과 정신 지체가 50-60%까지 발견될 수 있는데[12] 본 환자의 경우, IQ는 71로 경계성 지적 기능으로 평가되었으나 시력 저하로 인해 인지 기능의 처리가 어려웠음을 감안하여 정신지체로 진단하기는 어려웠다. 다만 요붕증의 경우 영유아기에 탈수가 반복되는 경우에도 지능 장애를 초래할 수 있다[4].

환자의 경우 저신장과 비만, 당뇨병이 동반되었는데 성장 호르몬의 결핍이 저신장을 유발할 수 있지만 선천적인 중추성 또는 신성 요붕증의 경우 자의적으로 과다한 수분 섭취에 의해 식염과 단백질의 섭취가 제한됨으로써 영양장애로

인한 성장 장애가 동반될 수 있다[4]. 환자의 과거력상 성장 호르몬의 결핍 및 영양 장애를 모두 배제할 수는 없을 것이다. 환자는 지속적인 갈증으로 탄산음료를 자주 섭취하였고 하며 이는 비만과 당뇨병의 발생에 어느 정도 기여하였을 가능성이 있다.

양측성 수신증은 요로의 폐쇄에 의해 주로 생기며 이는 전립선 비대증, 방광경부 비후, 요도협착 등의 질환에 의해서 발생할 수 있다. 그러나 임신 및 요붕증의 경우에 흔하지 않지만 다량의 농축되지 않은 소변에 의해서 해부학적으로 요로 폐쇄가 없이도 요관의 확장, 방광의 비후를 동반한 양측성 수신증은 발생할 수 있다[4]. 신성 요붕증의 경우는 67%까지도 비폐쇄성 수신증이 발생할 수 있으나 뇌하수체성 요붕증의 경우는 후천적인 경우에서는 다뇨의 증상이 오래 유지되지 않기 때문에 비폐쇄성 수신증에 대한 보고는 드물다[6]. 국외에서는 중추성 요붕증으로 인한 비폐쇄성 수신증이 드물지만 보고된 예가 있고[5-7] 국내에서는 1예가 보고되었다[8]. 그러나 본 증례는 중추성 요붕증으로 인한 양측성 비폐쇄성 수신증의 경우로 그 원인이 중격-시신경 형성 장애인 예는 국내에 기술된 적이 없다. 본 환자의 경우 어릴 적부터 시야 장애가 있었고 다뇨 증상도 있어 뇌 자기공명 영상도 촬영하였지만 적절한 진단 과정이 이루어지지 않아 오랫동안 요붕증이 지속되어 배뇨 곤란 및 비폐쇄성 수신증이 발생한 것으로 보인다.

감별 진단해야 할 질환으로 드물지만 중추성 요붕증, 제1형 당뇨병, 시신경 위축, 난청 등을 특징으로 하여 DIDMOAD (diabetes insipidus, diabetes mellitus, optic atrophy and deafness)라고도 불리는 울프람 증후군(Wolfram syndrome)이 있을 수 있다. 이 질환은 상염색체 열성 유전 질환이며 정신 질환 등 신경학적 증상도 동반가능하고 당뇨병, 시신경 위축이 대부분에서 나타난다[13]. 본 환자는 제2형 당뇨병이었으며 난청을 동반하지는 않았다.

따라서 저자들은 양측성 비폐쇄성 수신증 및 중추성 요붕증을 유발한 중격-시신경 형성장애에 대한 증례를 경험하였기에 보고하는 바이다. 양측성 비폐쇄성 수신증이 발견된 경우 요붕증에 대한 기능성을 확인함이 필요함과 아울러 시야의 결손, 뇌하수체 기능의 이상, 신경학적 이상 중 두 가지 이상의 경우에는 매우 드문 질환이지만 중격-시신경 형성 장애에 대한 가능성을 염두에 둘 수 있을 것이다.

요 약

저자 등은 양측성 비폐쇄성 수신증으로 방광창념술을 시행했던 27세 남자 환자에서 중추성 요붕증 및 중격-시신경 형성 장애를 진단하였다. 어려서부터 시야 장애 및 다뇨 등의 증상은 있었으나 적절한 검사와 진단이 이루어지지 않아 치료가 늦어지고 양측성 비폐쇄성 수신증까지 나타난 경우이다. 요붕증에 대하여 데스모프레신으로 치료 후 환자의 다뇨, 다뇨 증상과 양측 비폐쇄성 수신증도 호전이 되어 방광창념술 제거 후 정상적인 배뇨가 가능한 상태이며 현재 외래 추적경과 중이다.

중심 단어: 중격-시신경 형성장애; 중추성 요붕증; 수신증

REFERENCES

1. De Morsier G. Studies on malformation of cranio-encephalic sutures: III. agenesis of the septum lucidum with malformation of the optic tract. *Schweiz Arch Neurol Psychiatr* 1956;77:267-292.
2. Traggiai C, Stanhope R. Endocrinopathies associated with midline cerebral and cranial malformations. *J Pediatr* 2002; 140:252-255.
3. Kim SK, Jung TS, Hahm JR, et al. A case of central diabetes insipidus combined with septo-optic dysplasia and schizencephaly in 31-year-old woman. *J Korean Soc Endocrinol* 2007;22:339-343.
4. Chang YY, Kim HU, Kim HD, et al. A case of congenital nephrogenic diabetes insipidus with bilateral hydronephrosis and hydroureter. *Korean J Nephrol* 2002;21:1026-1031.
5. Boyd SD, Raz S, Ehrlich RM. Diabetes insipidus and nonobstructive dilation of urinary tract. *Urology* 1980;16: 266-269.
6. Colliver D, Storey R, Dickens H, Subramaniam R. Nonobstructive urinary tract dilatation in children with diabetes insipidus. *J Pediatr Surg* 2012;47:752-755.
7. Alsifri SN, Faraz HA, Kadhi YA, Ahmed M, Almahfouz AA. Idiopathic neurohypophysial diabetes insipidus: reversibility of structural and functional renal abnormalities after treatment. *Endocr Pract* 2004;10:487-491.
8. Lee KW, Yang CW, Lim DJ, et al. Central diabetes insipidus surmised as from post-obstructive diuresis after decompression treatment for neurogenic bladder. *J Korean Endocr Soc* 2009;24:144-147.
9. Back SA, Plawner LL. Congenital malformations of the central nervous system. In: Gleason CA, Devaskar S, eds. *Avery's Diseases of the Newborn*. 9th ed. Elsevier, 2011: 845-868.
10. Dattani MT, Martinez-Barbera JP, Thomas PQ, et al. Mutations in the homeobox gene HESX1/Hesx1 associated with septo-optic dysplasia in human and mouse. *Nat Genet* 1998; 19:125-133.
11. Kelberman D, Dattani MT. Septo-optic dysplasia - novel insights into the aetiology. *Horm Res* 2008;69:257-265.
12. Webb EA, Dattani MT. Septo-optic dysplasia. *Eur J Hum Genet* 2010;18:393-397.
13. Blasi C, Pierelli F, Rispoli E, Saponara M, Vingolo E, Andreani D. Wolfram's syndrome: a clinical, diagnostic, and interpretative contribution. *Diabetes Care* 1986;9:521-528.