

## 범뇌하수체저하증, 요붕증을 보인 원발성 육아종성 뇌하수체염 1예

가톨릭대학교 의과대학 내과학교실

오현진 · 목지영 · 김지은 · 조성배 · 장상아 · 김지현 · 이정민

### Primary Granulomatous Hypophysitis Presenting with Panhypopituitarism and Central Diabetes Insipidus

Hyun Jin Oh, Ji Young Mok, Ji Eun Kim, Sung Bae Cho, Sang Ah Chang, Ji Hyun Kim, and Jung Min Lee

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

Primary granulomatous hypophysitis is a rare inflammatory disorder of the pituitary gland and patients commonly present with symptoms of sellar compression and hypopituitarism. A 48-year-old woman was admitted due to headache and fatigue. Magnetic resonance imaging showed a  $21 \times 18 \times 13$ -mm round sellar mass with a thickened pituitary stalk. The endocrinological examination revealed panhypopituitarism and diabetes insipidus. Suspecting hypophysitis, the patient was given steroid and hormone replacement therapy. Six months later, she continued to complain of severe headaches and nausea. Computed tomography showed no significant change in the sellar mass. Subsequently, transsphenoidal surgery was performed. The pathological examination revealed granulomatous changes with multinucleated giant cells and primary granulomatous hypophysitis was diagnosed. Her headache resolved, but the pituitary functions did not improve. This is the first reported case in Korea of primary granulomatous hypophysitis with dysfunction of anterior and posterior pituitary gland, including the stalk, without optic chiasm compression. (Korean J Med 2015;88:581-586)

**Keywords:** Primary granulomatous hypophysitis; Panhypopituitarism; Diabetes insipidus; Transsphenoidal surgery

#### 서 론

뇌하수체염은 매우 드문 뇌하수체의 염증성 질환으로 그 빈도가 9백만 명당 한 명으로 산정되며[1] 조직형에 따라 림프구성, 육아종성, 그리고 황색종성으로 나눌 수 있다. 대부

분의 경우 뇌하수체선종과 같은 터키안 종괴형성 질환들과 비슷한 임상양상과 영상학적 소견을 보이기 때문에 수술 전에 진단하기 매우 어렵다[2]. 이 중 원발성 육아종성 뇌하수체염은 다핵형 거대세포, 조직구의 결절성 군집을 조직학적 특징으로 하며 다른 감염성 질환이나 전신 질환을 배제한

Received: 2014. 5. 13

Revised: 2014. 7. 28

Accepted: 2014. 8. 26

Correspondence to Jung Min Lee, M.D.

Department of Internal Medicine, The Catholic University of Korea St. Paul's Hospital, College of Medicine, The Catholic University of Korea, 180 Wangsan-ro, Dongdaemun-gu, Seoul 130-709, Korea

Tel: +82-2-958-2318, Fax: +82-2-968-7250, E-mail: [leejm68@catholic.ac.kr](mailto:leejm68@catholic.ac.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.

경우 진단할 수 있다[3]. 본 증례에서는 심한 두통과 피로감, 오심을 주소로 내원한 48세 여자가 터키안 자기공명영상 검사에서 뇌하수체 종괴 소견 및 뇌하수체줄기가 굽어진 소견을 보였다. 호르몬 검사에서는 범뇌하수체 기능 저하증과 중·심성 요봉증을 진단하였고 수술을 통해 원발성 육아종성 뇌하수체염으로 판명하였다. 이전의 문헌들에서 원발성 육아종성 뇌하수체염이 보고되었던 예들은 있지만 본 증례와 같이 터키안 상부 입·박 소견이 없으면서 뇌하수체 줄기를 포함하여 뇌하수체의 전반적인 파괴 및 침범 소견을 보이는 경우는 우리나라에서 보고되지 않았다[4-6].

## 증례

환자: 48세 여자

주소: 두통, 피로감, 오심

과거력: 특이소견은 없었고 기타 다른 질병의 가족력도 없었다.

현병력: 환자는 1995년, 1997년에 각각 제왕절개술로 분만하였고 당시 출혈이 심하거나 수혈을 받은 기왕력은 없었다. 3년 전부터 희발 월경 상태였고 추가적인 검진은 받지 않았다. 환자는 내원 2개월 전부터 비스테로이드성 소염진통제 치료에도 반응하지 않는 지속된 두통, 피로감, 오심을 주소로 내원하였다.

신체검사 및 검사실 소견: 내원 시 혈압 130/60 mmHg, 맥박수 75회/분, 호흡수 18회/분, 체온 36.8°C였고 신경학적 검사상 특이소견은 없었다. 말초혈액 검사에서 백혈구 수 9,900/mm<sup>3</sup> (호중구 77.6%, 임파구 18.7%), 혈색소 13.7

g/dL, 해마토크리트 41.0%, 혈소판 208,000/mm<sup>3</sup>였다. 생화학 검사에서 혈액요소질소 6.4 mg/dL, 크레아티닌 0.74 mg/dL, 나트륨 149 mEq/L, 칼륨 3.6 mEq/L, 염소 113 mg/dL, AST 19 IU/L, ALT 22 IU/L, C-반응성 단백질 0.24 mg/dL (정상 범위: < 0.3 mg/dL)로 측정되었다. 혈액, 소변 삼투압 농도는 각각 311, 80 mOsm/kg으로 측정되었다. 소변 검사상 비중이 1.003으로 낮게 측정되었고 하루 총 소변량은 5,800 mL였다. 흉부 엑스선 사진에서는 특이소견이 없었다.

**내분비 기능 검사:** 갑상선 기능 검사는 갑상선자극호르몬 0.11 μIU/mL (정상 범위: 0.55-4.78 μIU/mL), free T4 0.814 ng/dL (정상 범위: 0.93-1.7 ng/dL), T3 160.0 ng/dL (정상 범위: 60-181 ng/dL)로 낮은 free T4에 대해 부적절한 갑상선자극호르몬 수치가 측정됐고, 성호르몬도 에스트라디올 8.6 pg/mL, 프로게스테론 < 0.1 ng/mL로 낮게 측정되었다. 기저 혈중 코티솔은 2.42 μg/dL, 부신피질자극호르몬은 45.5 pg/mL로 측정되었다. 이에 복합 뇌하수체 기능 검사를 시행하였고 성장호르몬, 코티솔, 갑상선자극호르몬, 황체형성호르몬의 기저치는 정상보다 낮게 측정되었으며 자극에 따른 증가도 관찰되지 않았다. 다만 여포자극호르몬은 정상 범주의 증가 폭을 보였고 프로락チン의 경우 기저치가 약간 높게 측정되었다(Table 1). 종합하면 성장호르몬, 갑상선자극호르몬, 부신피질자극호르몬, 황체형성호르몬 분비장애를 보이는 범뇌하수체 기능 저하증 소견과 경도의 고프로락틴혈증을 보였다. 다뇨에 대하여 수분 제한 검사를 시행한 결과 환자는 고나트륨혈증과 높은 혈청삼투압 농도를 보였으나 전신 상태는 양호하였다. 생체징후를 면밀히 관찰하면서 몸무게의 3-5% 감소까지 수분 제한을 시행하였다. 세 번 이상 소변 삼투압

Table 1. Results of the combined pituitary stimulation test<sup>a</sup>

	Basal	30 min	60 min	90 min	120 min
Glucose, mg/dL	93.0	44.0	77.0	90.0	98.0
TSH, mIU/mL	0.11	0.05	0.15	0.1	0.1
PRL, μg/L	64.39	150.3	106.0	93.93	92.56
LH, IU/L	0.3	1.8	2.1	2.7	3.0
FSH, IU/L	7.4	13.8	15.5	19.7	22.2
HGH, μg/L	0.87	1.13	0.87	0.73	0.71
Cortisol, μg/dL	7.27	15.06	12.52	11.27	15.76

TSH, thyroid stimulating hormone; PRL, prolactin; LH, luteinizing hormone; FSH, follicle-stimulating hormone; HGH, human growth hormone.

<sup>a</sup>0.1 unit/kg regular insulin, 400 μg thyrotropin-releasing hormone, and 100 μg gonadotropin-releasing hormone were administered intravenously.

농도 변화가 30 mOsm 이내이고 농축되지 않음을 확인하여 바소프레신을 투여했고, 이후 소변 삼투압 농도의 50% 이상 증가가 관찰되었다(Table 2).

**뇌 영상학적 검사 및 시야 검사:** 뇌 자기공명영상을 시행하였고 T1 강조 영상에서 뇌하수체 줄기가 두꺼워진 소견과 중앙에 괴사 부분을 포함하는  $21 \times 18 \times 13$  mm 크기의 대칭적 둥근 종괴가 관찰되었다. 또한 신경하수체의 고신호 강조

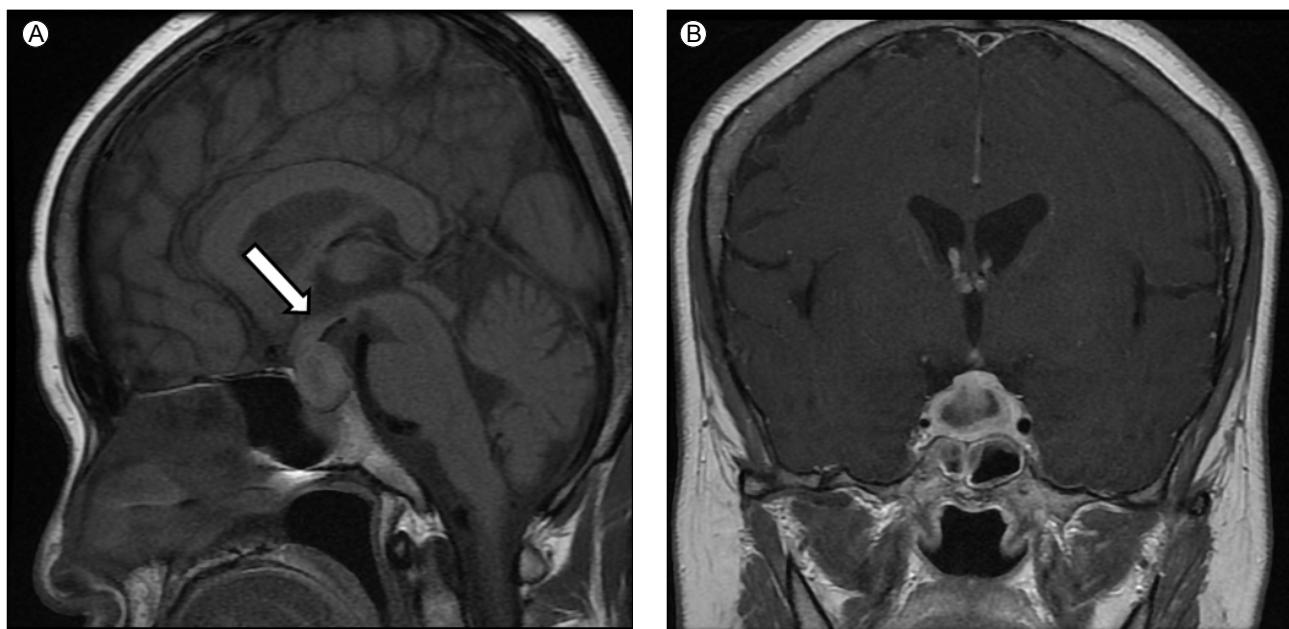
점 소실이 관찰되었다(Fig. 1A). 가돌리늄 투여 후 T1 강조 영상에서도 중앙의 괴사 부분을 포함한 고강도의 둥근 종괴를 보였다(Fig. 1B). 추가적으로 시야 검사 및 시력 검사를 시행하였으나 정상이었다.

**치료 및 경과:** 뇌하수체염 의심하에 고용량의 스테로이드 치료(methylprednisolone 125 mg)를 3일간 시행하였고 호르몬 보충 요법을 위해 프레드니솔론, 레보티록신과 미니린을 처

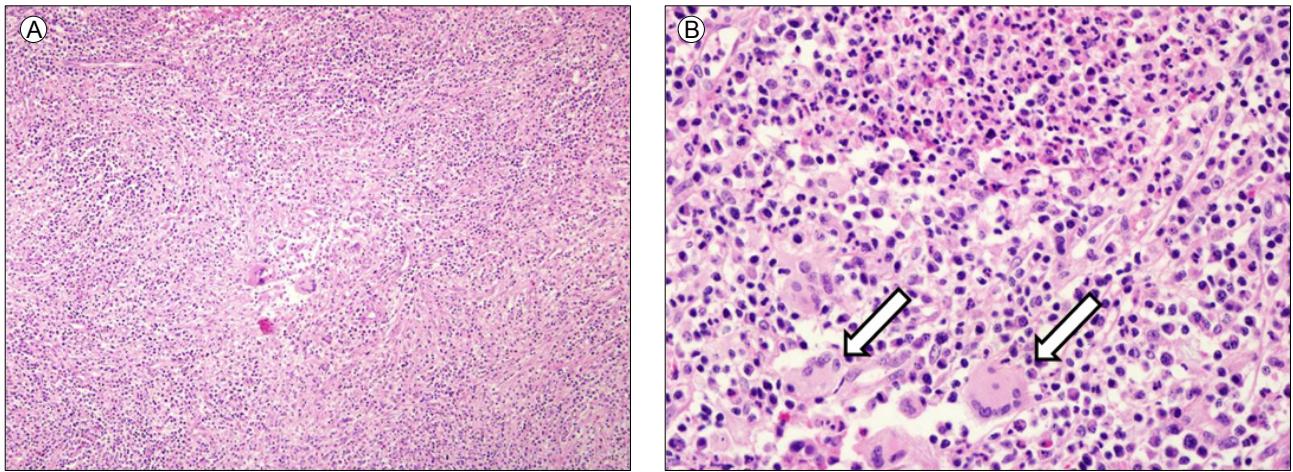
**Table 2. Water deprivation test**

	Urine Osm (mOsm/kg)	Serum Osm (mOsm/kg)	Serum Na (mEq/L)	Urine output (mL)
6 am	180	318	151	100
7 am	212	317	151	100
8 am	183	310	149	100
9 am	201	312	149	100
10 am (vasopressin injection)	237	343	148	100
10:30 am	411	316	148	50
11:00 am	505	330	146	50
11:30 am	516	307	144	10

Osm, osmolarity.



**Figure 1.** (A) T1-weighted magnetic resonance imaging (MRI) of the sella shows a thickened pituitary stalk (arrow) and  $21 \times 18 \times 13$  (T  $\times$  H  $\times$  AP) mm round mass with a hypodense central necrotic portion. There is no high signal intensity of the neurohypophysis (the posterior pituitary bright spot). (B) T1-weighted gadolinium-enhanced MRI of the sella shows high signal intensity of the sellar mass with central necrosis. T, transverse; H, height; AP, anteroposterior.



**Figure 2.** (A) Histological examination showing lymphocyte infiltration and granulomatous changes (H&E,  $\times 100$ ). (B) Multinucleated giant cells (arrows; H&E,  $\times 400$ ).

방하였다. 퇴원하여 외래에서 경과관찰하였고 환자는 두통, 전신 쇠약, 다뇨 증상의 호전을 보였다. 6개월 후 환자는 심한 두통과 구역을 호소하며 재입원하였고 터키안 전산화 단층촬영에서 이전과 같은 크기의 종괴가 관찰되었다. 시야 검사 및 시력 검사를 다시 시행하였으나 정상소견을 보였다. 접형동을 통한 뇌하수체 종괴 절제술을 시행하였고 병리학적 소견에서 육아종성 병변과 다핵형 거대세포들이 관찰되었으며 주변으로 염증세포의 침윤이 관찰되었다(Fig. 2). 추가적으로 항산염색, 결핵균 중합효소연쇄반응(polymerase chain reaction), 안지오텐신전환효소, PAS 염색, 매독 혈청 검사를 시행하였고 모두 정상소견을 보였다. 상기도 및 하기도 이학적 검진을 다시 시행하였고 부비동 전산화 촬영, 상부 흉부 방사선 검사를 시행하여 정상소견을 확인하였다. ANA, ANCA를 포함한 자가항체를 측정하였고 모두 이상소견이 관찰되지 않았다. 결국 환자는 원발성 육아종성 뇌하수체염으로 진단할 수 있었다. 수술 후 2주째 갑상선 호르몬 검사 및 기저 뇌하수체 호르몬 검사를 시행하였고 free T4 0.53 ng/dL, 성장호르몬 0.04 ng/mL, 코티솔 5.05  $\mu$ g/dL, 황체형성 호르몬 0.34 mIU/mL, 여포자극호르몬 0.70 mIU/mL, 프로락틴 1.04 ng/mL로 낮아진 소견을 보여 레보티록신을 증량하여 프레드니솔론, 미니린과 함께 유지하기로 계획하였다. 수술 후 환자는 이전의 심한 두통이 호전되었고 현재는 외래에서 경과관찰 중이다.

## 고 찰

뇌하수체염은 매우 드문 뇌하수체의 염증성 질환으로 그 빈도가 9백만 명당 한 명으로 산정되며 조직형에 따라 림프 구성, 육아종성, 그리고 황색종성으로 나눌 수 있다[1]. 이 질환군은 터키안 종괴 형성 병소 감별에 있어서 중요한 질병 중 하나이다. 하지만 뇌하수체염 진단에 있어서 특징적인 임상증상 및 영상학적 소견이 없어 다른 질환과의 감별이 쉽지 않다[2]. 뇌하수체염 임상양상으로는 다른 뇌하수체 종괴 형성 질환과 마찬가지로 대표적으로 터키안 압박 증상, 뇌하수체저하증, 뇌봉증, 고프락틴혈증을 보일 수 있다. 영상학적 소견에서도 뇌하수체염을 진단할 수 있는 결정적인 소견은 없다. Gutenberg 등[7]은 18명의 원발성 뇌하수체염 환자들의 자기공명영상 소견을 분석했는데 림프구성과 육아종성 뇌하수체염은 T1 강조 영상에서 동일 신호 강도의 삼각형 또는 아령 모양의 종괴를 가졌고 황색종성은 저신호 강도의 둥근 형태를 가졌다고 했으며, 육아종성 전부, 림프구성 및 황색종성 일부에서 뇌하수체 줄기가 굽어진 소견을 보였다고 보고하였다. 이후 원발성 뇌하수체염과 뇌하수체 선종과 감별진단을 위한 방사선학적 점수 체계를 제시하였으며 임신과의 관련성, 뇌하수체의 부피가  $6 \text{ cm}^3$  미만, 가돌리늄 투여 후 고신호 강도, 가돌리늄 투여 후 균질한 신호 강도, 터키안 병변의 대칭적인 확장, 뇌하수체 후엽의 고신호 강도 소실, 뇌하수체 줄기가 굽어짐, 접형동 점막에 부종이 없음의 여덟 가지 항목이 원발성 뇌하수체염 예측의 유의한 인

자들이었다[7]. 본 증례에서는 뇌하수체 부피  $6 \text{ cm}^3$  미만, 가돌리늄 투여 후 고신호 강도의 종괴성 병변, 터키안 병변의 대칭적인 확장, 뇌하수체 줄기가 굽어진 소견, 뇌하수체 후엽의 고신호 강도 소실, 접형동 점막 부종 없음의 소견이 일치함을 보여 뇌하수체염을 강하게 의심해 볼 수 있었다.

육아종성 뇌하수체염은 조직 검사상 다핵형의 거대세포들을 포함하며 육아종성 병변을 관찰함으로써 진단할 수 있고, 원인에 따라 원발성과 이차성으로 나눌 수 있다. 전신적인 육아종성 질환을 배제함으로써 원발성을 진단할 수 있으며, 이차성 육아종성 뇌하수체염을 유발 가능한 질환으로는 결핵, 유육종증, 매독, 진균 감염, 베게너씨 증후군 등이 있다[3]. 본 증례에서는 수술 후 조직 소견에서 특징적인 육아종성 병변 및 거대세포를 관찰할 수 있었고 이어서 관련 질환에 대한 검사를 진행하였다. 환자는 발열, 상하기도 증상, 체중 감소, 기타 피부병변이나 골격계 증상 등 다른 전신적인 질환을 시사하는 증상이나 징후를 동반하지 않았고, 추가적으로 시행한 흉부 방사선 촬영 및 부비동 전산화 촬영에서도 특이소견을 보이지 않았다. 또한 일반 혈액 검사에서 백혈구 수, C 반응단백, ANA, ANCA, 안지오텐신 전환효소 측정 결과는 모두 정상소견이었으므로 감염이나 베게너씨 증후군, 유육종증을 배제하였다. 수술 후 조직 검사에서 추가적으로 항산성 염색, 결핵 중합효소연쇄반응을 시행하여 결핵을 배제하였고 PAS 염색 음성으로 진균 감염을 배제하였다. S-100, CD1a 음성소견으로 랑거한스 조직구증도 배제 할 수 있었다.

원발성 육아종성 뇌하수체염에 가장 흔하게 호소하는 증상은 터키안 압박 증상으로 두통과 시야장애, 뇌신경 마비이다. 더불어 내분비학적 증상으로는 뇌하수체 기능 저하증이 흔하며 이는 주로 부신(adrenal)축 결합이고 그 다음으로 성호르몬 결핍, 성선축 결합이 흔하게 나타나는 것으로 보고되고 있으며 유병 기간은 평균 8개월이었다[8]. 본 증례의 환자는 두통, 피로함, 오심, 희발 월경과 다뇨의 증상을 호소하고 검사상에서 시야장애나 뇌신경 압박 증상 없이 범뇌하수체 기능 저하와 경도의 고프로라틴혈증, 중심성 요붕증까지 확인되었다. 이는 이제까지 우리나라에서 보고됐던 원발성 육아종성 뇌하수체염 환자가 대부분 터키안 압박 증상과 뇌하수체 전엽의 기능 저하를 보였던 것[4-6]과는 다른, 주목할 만한 임상양상이다. 환자의 조직학적 소견에서 정상 뇌하수체 세포의 소실, 괴사 병변이 보였고 이것은 뇌하수체 전엽,

후엽에서 빠르게 뇌하수체 정상 조직의 파괴가 일어났음을 시사할 수 있겠다. 또한 자기공명영상에서 저신호 강도의 괴사 부분, 뇌하수체 줄기가 굽어짐 및 후엽의 고신호 강도 소실 소견도 환자의 이런 임상증상을 뒷받침해 준다. 특히 뇌하수체 줄기의 굽어짐 및 후엽의 고신호 강도 소실은 림프구성 누두신경뇌하수체염과 같은 중심성 요붕증 환자에게서 종종 관찰되는 영상학적 소견이다[2].

원발성 뇌하수체염 중 림프구성 뇌하수체염은 가장 흔하며 뇌하수체 전엽, 후엽과 줄기, 또는 뇌하수체 전체에 림프구 침윤을 특징으로 한다. 원발성 육아종증은 조직학적으로 다핵형 거대세포 및 조직구로 형성된 결절 모양의 육아종이 관찰됨으로써 구분할 수 있다[2,3]. 두 질환의 병인에 있어서 명확히 밝혀진 점은 없으나 자가 면역과 관련이 있는 것으로 보인다. 일부에서는 두 질환이 공통된 병태생리를 갖는 것뿐만 아니라 한 가지 질환의 다른 병기라는 견해가 있다 [8,9]. 하지만 두 질환이 조직학적으로 명확히 다른 소견을 보이고 임상양상에서도 차이가 있어 개별적인 질환으로 보는 견해도 있다[2,3]. 림프구성 뇌하수체염은 출산과 관련된 경우가 많고 여성에서 호발하는 반면, 원발성 육아종성 뇌하수체염은 출산과 무관하고 남녀 유병률이 동일하다.

원발성 육아종성 뇌하수체염의 치료는 스테로이드 및 호르몬 보충치료를 하는 보존적 치료와 접형동을 통한 뇌하수체 절제술이 있다. 정확한 진단 및 치료를 위해서 접형동을 통한 병변의 절제술이 권장되지만[2] 여러 보고들에서 호르몬 보충치료 및 고용량 스테로이드 치료만으로 뇌하수체 기능 호전 및 증상 호전을 보인 경우가 드물지만 보고되었다. Hunn 등[8]의 연구에서도 조직 검사와 보존적 치료를 시행한 군이 수술을 시행한 군과 비교했을 때 임상 결과에 유의한 차이 없이 증상 호전을 보였다. 하지만 압박 증상의 호전이 없을 때, 특히 시야장애, 동안신경 마비와 같이 신경압박 증상이 진행되는 경우에는 긴급 수술이 필요하다[10]. 본 증례 환자의 경우 원발성 뇌하수체염 의심하에 고용량 스테로이드 치료와 호르몬 보충의 보존적 치료를 시행하였으나 6개월 이후에도 심한 두통을 호소했고, 시행한 전산화 단층소견에서 뇌하수체 병변의 부피 감소나 뇌하수체 줄기의 굽기 감소가 보이지 않아 접형동을 통한 뇌하수체 절제술을 시행하였다. 이후 환자는 두통의 호전을 보였고 수술 후 호르몬 검사에서는 지속적으로 낮은 소견을 보여 보충 요법을 유지하고 있다. 수술 후 경과에 대해 Gutenberg 등[7]의 연구에서

는 조직형에 상관없이 원발성 뇌하수체염 환자의 반수 이상에서 일부 혹은 전체 뇌하수체 전엽 호르몬 기능 개선을 보였다. 특히 고프로락틴혈증과 성선축 결합에 있어서 주로 회복 소견을 보였고 일부에서는 갑상선축, 부신축의 회복 소견도 보였다[3]. Hunn 등[8]의 연구에서도 원발성 육아종성 환자들의 임상경과에서 치료 후 53.7%의 환자에서만 호르몬 보충 요법을 필요로 하였다. 지속적인 호르몬 보충 요법을 필요로 하는 예측인자로는 진단 시 범뇌하수체 기능 저하증을 보인 경우가 있었다. 본 증례의 환자도 진단 시 범뇌하수체 기능 저하증을 보인 사례로 호르몬 상태에 관련하여 지속적인 경과관찰이 필요하겠다.

## 요 약

본 증례에서는 기저 질환이 없던 48세 여자 환자가 두통, 피로함, 오심, 희발 월경, 다뇨 증상을 호소하였고 호르몬 검사와 영상 검사 결과 범뇌하수체 기능 저하증과 중심성 요붕증을 동반하는 뇌하수체 병변으로 진단하였다. 6개월간 스테로이드 및 호르몬 요법을 시행했으나 두통이 지속되고 종괴의 크기도 변하지 않아 접형동을 통한 종괴 절제술을 시행하였다. 수술 후 원발성 육아종성 뇌하수체염으로 확진할 수 있었으며 현재 호르몬 보충 요법을 유지하면서 외래에서 경과관찰 중이다.

**중심 단어:** 원발성 육아종성 뇌하수체염; 범뇌하수체 기능 저하증; 중심성 요붕증; 경접형동 종괴절제술

## REFERENCES

1. Tashiro T, Sano T, Xu B, et al. Spectrum of different types of hypophysitis: a clinicopathologic study of hypophysitis in 31 cases. *Endocr Pathol* 2002;13:183-195.
2. Cheung CC, Ezzat S, Smyth HS, Asa SL. The spectrum and significance of primary hypophysitis. *J Clin Endocrinol Metab* 2001;86:1048-1053.
3. Gutenberg A, Hans V, Puchner MJ, et al. Primary hypophysitis: clinical-pathological correlations. *Eur J Endocrinol* 2006;155:101-107.
4. Chung CH, Song MS, Cho HD, et al. A case of idiopathic granulomatous hypophysitis. *Korean J Intern Med* 2012;27:346-349.
5. Lee YH, Kim YB, Lee JH, et al. A case of giant cell granulomatous hypophysitis with recurrent hypoosmolar hyponatremia. *Endocrinol Metab* 2010;25:347-353.
6. Lee CI, Chung YG, Kim SD, Lee HK. Idiopathic granulomatous hypophysitis. *J Korean Neurosurg Soc* 2003;34:386-388.
7. Gutenberg A, Larsen J, Lupi I, Rohde V, Caturegli P. A radiologic score to distinguish autoimmune hypophysitis from nonsecreting pituitary adenoma preoperatively. *AJNR Am J Neuroradiol* 2009;30:1766-1772.
8. Hunn BH, Martin WG, Simpson S Jr, Mclean CA. Idiopathic granulomatous hypophysitis: a systematic review of 82 cases in the literature. *Pituitary* 2014;17:357-365.
9. Caturegli P, Newschaffer C, Olivi A, Pomper MG, Burger PC, Rose NR. Autoimmune hypophysitis. *Endocr Rev* 2005;26:599-614.
10. Husain Q, Zouzias A, Kanumuri VV, Eloy JA, Liu JK. Idiopathic granulomatous hypophysitis presenting as pituitary apoplexy. *J Clin Neurosci* 2014;21:510-512.