

양측성 뇌하수체 종양으로 인한 말단비대증 1예

연세대학교 의과대학 내과학교실, 병리학교실¹

김혜진 · 김철식 · 박종숙 · 박진아 · 공지현 · 남지선 · 안철우 · 차봉수 · 임승길
김경래 · 이현철, 홍순원¹

A Case of Acromegaly Caused by Double Pituitary Adenomas

Hai Jin Kim, Chul Sik Kim, Jong Suk Park, Jina Park, Jee Hyun Kong, Ji Sun Nam, Chul Woo Ahn,
Bong Soo Cha, Sung Kil Lim, Kyung Rae Kim, Hyun Chul Lee, Soon Won Hong¹

Department of Internal Medicine, Department of pathology¹, Yonsei University College of Medicine, Seoul, Korea

ABSTRACT

Acromegaly is a clinical syndrome, which is caused by an excess of growth hormone (GH), most commonly secreted from a pituitary solitary adenoma. However, our patient had bilateral GH-secreting pituitary tumors, the incidence of which has been reported in only 1.3 to 1.69% of all acromegalic patients. A 59-year-old female, with no family history of pituitary adenomas, demonstrated an increased level of serum insulin-like growth factor-1 (IGF-1), and GH not suppressed after 75 g oral glucose loading. On a preoperative MRI, only one pituitary tumor, measuring 1.1 × 0.7 cm, could be observed using sellar MRI. After surgical resection of the tumor, her headache and myalgia were sustained, and the IGF-1 level was still in a high titer. Therefore, a follow-up sellar MRI was taken, and a 0.6 × 0.7 cm sized newly growing pituitary tumor was found on the other side. With a retrospective review of radiological examinations, the patient was found to have bilateral tumors. The 0.3 cm sized tumor on the left was too small to be detected on the preoperative MRI. As the patient preferred medical treatment after surgery, she was treated with sandostatin analogues. Acromegaly with bilateral GH-secreting pituitary tumors, is a very rare disease, with no previous case having been reported in Korea. Herein, we report the case with a review of the literature (J Kor Soc Endocrinol 21:53-57, 2006).

Key Words: Double pituitary adenomas, Acromegaly, IGF-1, Multiple pituitary tumors

서 론

말단비대증은 98% 이상이 뇌하수체 전엽의 성장호르몬분비 선종 (somatotroph adenoma)에 의해 발생되며, 1% 미만에서는 이소성 성장호르몬유리호르몬 및 성장호르몬 분비종양 (ectopic GHRH or GH secreting tumors)에 의해 발생된다. 이러한 뇌하수체 선종은 대부분 단일 병변으로 존재하나, 드물게는 다발성으로 발생하기도 한다. 이에 저자들은 국내에 아직 보

고된 바가 없는 양측으로 발생된 뇌하수체 선종에 의한 말단비대증 1예를 경험하였기에 문헌고찰과 함께 보고하는 바이다.

증 레

환 자: 조 O 순, 59 세, 여자

주 소: 말단비대증양 외견

현병력: 환자는 고지혈증과 당뇨병으로 치료 받던 중 사지말단비대, 안면크기의 증대, 두꺼워진 입술 및 목소리의 과다공명음 등이 관찰되어 정밀검사 위해 내원하였다. 환자는 최근 몇 달 간 옷과 신발이 맞지 않고, 20년간 끼고 있던 반지가 더 이상 들

접수일자: 2005년 7월 26일

통과일자: 2005년 9월 16일

책임저자: 안철우, 연세대학교 의과대학 내과학교실

어가지 않음을 불평하였고, 서서히 시작된 시력저하, 두통, 체중증가, 근육통 및 관절통 등을 호소하였다.

과거력: 환자는 3년 전 고혈압과 당뇨병을 진단받고 치료 중이었다.

가족력: 특이 소견 없었다.

이학적 소견: 인체계측상 키 163 cm, 몸무게 62.5 kg, 체질량 지수 23.5 kg/m²이었다. 혈압은 130/90 mmHg, 맥박 분당 78 회, 호흡수 분당 16회, 체온 36.2°C이었고, 만성병색을 띠었다. 의식은 명료하였으며, 피부는 두껍고 건조하였다. 두경부 관찰 시 안면이 신체에 비해 비정상적으로 커진 상태였고, 코끝이 돌출되어 있었으며, 입술과 혀가 두꺼워져 있었다. 또한 아래턱과 이마가 돌출되었으며, 부정교합이 관찰되었다. 경부진찰상 갑상선의 미만성 종대와 좌하엽에 1 × 0.9 cm 크기의 결절이 촉지되었다. 흉부 및 복부 진찰상 특이소견은 관찰되지 않았다. 손발은 커져 있었고, 각각의 마디가 갈고 굽었으며, 발뒤꿈치가 2 cm

이상으로 두꺼워져 있었다.

검사실 소견: 내원 시 시행한 말초혈액 검사상 백혈구 4.8 × 10⁹/L (중성구 0.42, 림프구 0.44, 단핵구 0.07, 호산구 0.02), 혈색소 113 g/L, 혈소판 317 × 10⁹/L였다. 공복 혈당과 식후 혈당은 각각 6.75 mmol/L과 10.04 mmol/L이었고, 혈청 전해질 검사상 Na 142 mmol/L, K 4.2 mmol/L, Cl 106 mmol/L, tCO₂ 27 mmol/L이었다. 혈청 생화학 검사상 칼슘 2.28 mmol/L, 무기인 1.58 mmol/L, 혈중요소질소 4.74 mmol/L, 크레아티닌 62 μmol/L, 총 콜레스테롤 4.55 mmol/L, 중성지방 2.0 mmol/L, 고밀도지단백 콜레스테롤 1.03 mmol/L, 저밀도지단백 콜레스테롤 2.6 mmol/L, 총 단백질 67 g/L, 알부민 39 g/L, 총 빌리루빈 13.6 μmol/L, 알칼리성인산분해효소 83 U/L (정상치 25-100 U/L)였다. 또한 혈장 당화혈색소 6.9 % (정상치 5-6%), C-peptide 1.8 μg/L (정상치 0.26-0.62 μg/L), 혈청 인슐린 73.18 pmol/L (정상치 5-63 pmol/L)였다. 갑상선호르몬

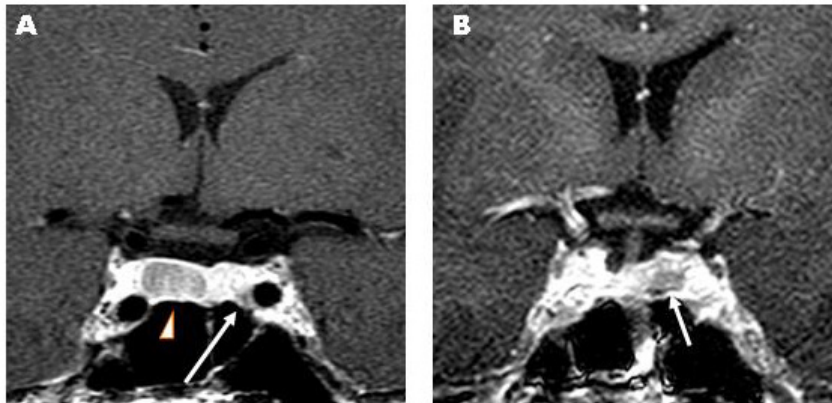


Fig. 1. Two separate pituitary tumors on Sellar Magnetic resonance image (MRI), coronal view. (A) Preoperative sellar MRI shows 1.1 × 0.7 cm sized pituitary adenoma on right sellar wing (arrowhead), and 0.3 cm sized another pituitary adenoma on the left (arrow). (B) Postoperative sellar MRI shows 0.7 × 0.6 cm sized growing state another tumor previously existed (arrow) as shown above.

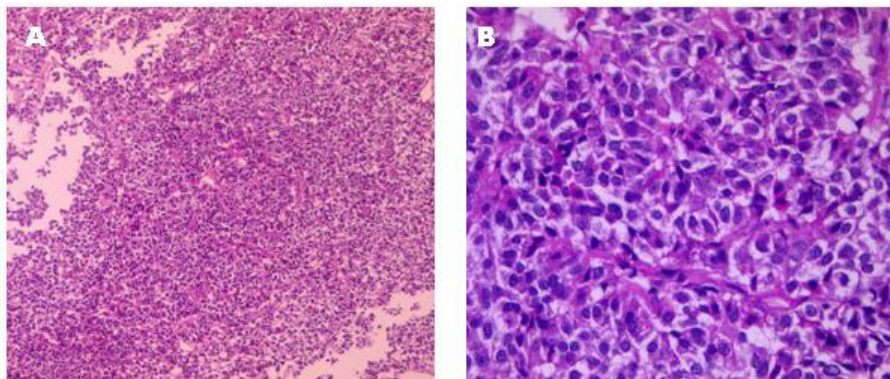


Fig. 2. Histologic findings of the surgical specimen of pituitary adenoma. (A) The fragmented gray white tumor showed solid and cellular lesion with highly vascular structures (H & E stain, × 40). (B) The tumor cells are monotonous and arranged around capillaries forming rosetoid structure (H & E stain, × 400).

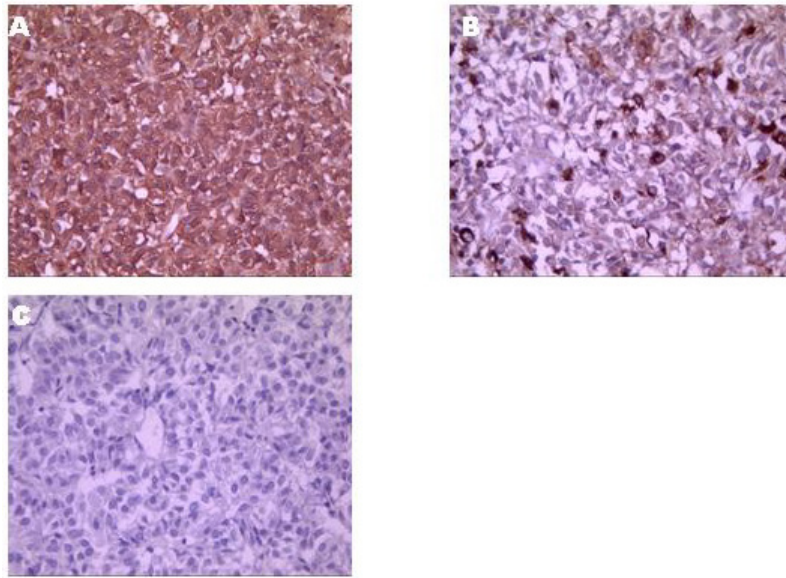


Fig. 3. Immunohistochemical staining of surgical specimen of pituitary adenoma. (A) Tumor cells show strong and diffuse immunoreactivity to GH ($\times 400$), (B) focal but strong immunoreactivity to prolactin ($\times 400$), (C) but no immunoreactivity to ACTH ($\times 400$).

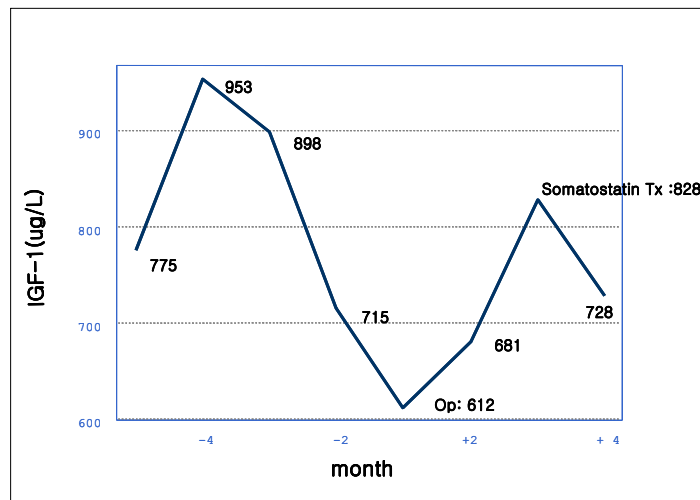


Fig. 4. Flow chart of IGF-1 level. Serial change of IGF-1 level before and after surgery.

검사상 T_3 1.38 mmol/L (정상치 1.54~3.8 mmol/L), free T_4 12.8 pmol/L (정상치 10~31 pmol/L), TSH 1.15 mU/L (정상치 0.4~4.2 mU/L) 이었고, 성장호르몬 7.11 μ g/L (정상치 0.1~20 μ g/L), 인슐린양성장인자-1 898 μ g/L (연령, 성별 정상치 71~290 μ g/L)였으며, 75그램 경구당부하 후 성장호르몬은 7.11 μ g/L였다.

방사선 및 기타검사 소견: 인슐린양성장인자-1 및 75그램 경구 당부하검사로 말단비대증을 진단한 후, 뇌하수체 자기공명 촬영을 시행한 결과, 오른쪽 안장날개 (sellar wing)에서 1.1 \times 0.7 cm 크기의 저 음영 병변이 관찰되었다(Fig. 1A).

임상경과 및 치료: 환자는 말단비대증을 진단받고 내시경 경

접형동 접근법으로 종양제거술을 시행받았다. 이후 환자의 두통, 근육통 등 말단비대증과 관련된 증상들이 일시적으로 호전되었고, 수술 시 제거한 표본의 면역조직화학검사상, 성장호르몬에 강한 양성반응과 프롤락틴에 부분적 양성반응이 관찰되었다(Fig. 2, 3). 그러나 한달 뒤 환자는 다시 수술 전과 같은 증상들을 호소하기 시작했고, 수술 후 시행한 인슐린양성장인자-1도 612 μ g/L이었다. 추후 시행한 추적 검사상 인슐린양성장인자-1은 계속 증가되는 양상을 보였다(Fig. 4). 3개월 후 환자는 다시 뇌하수체 자기공명촬영 검사를 받은 결과, 왼쪽 안장날개에 0.6 \times 0.7 cm 크기의 저 음영 병변이 관찰되었다(Fig. 1B). 후향적으로 모든 방사선검사를 재검토하였을 때에, 0.3 cm 크

기의 저 음영 병변이 수술 전에도 이미 존재하였음을 확인할 수 있었다 (Fig. 1A). 환자는 현재 이중 뇌하수체 종양으로 인한 말단비대증의 치료로 Sandostatin 치료를 받고 있다.

고 찰

말단비대증은 98% 이상이 뇌하수체 선종의 성장호르몬 과다분비로 인해 발생된다. 이들은 대부분 거대선종으로서, 99% 이상이 명확한 경계를 갖는 단일 병변이며, 1% 정도가 다른 원인에 의해 발생된다. 이러한 다발성 뇌하수체 종양은 1978년 Tolis 등에 의해 처음 보고 되었으며[1], 외국에서는 몇몇 사례 보고가 있었지만 국내에서 이에 대한 보고는 없었다[2~7].

말단비대증은 그 자체로 매우 드물어 매년 백 만 명당 세 명 정도가 이환되며[8], 다발성 종양이 생기는 경우는 전체 말단비대증의 1% 미만이고, 특히 이러한 종양들이 모두 기능성인 경우는 전체 다발성 뇌하수체 종양의 20% 정도로 보고 되고 있다 [3]. 즉 본 증례는 $3 \times 10^{-3} \times 0.01 \times 0.2$ 의 희박한 비율로 발생되었음을 알 수 있다. Kontogeorgos 등은 사체 부검시 0.9%[2], 뇌 수술시 0.36%의 다발성 뇌하수체 선종이 발견됨을 보고하였다[3]. 또한 수술이 행해진 뇌하수체 종양 중에서는 성장호르몬 분비선종이 가장 흔히 발견되며, 전체 다발성 뇌하수체 종양의 70% 정도를 차지하고, 비기능성 종양과 함께 가장 흔히 관찰되는 조합임을 발표하였다[3]. 이와 달리 사체 부검 시에는 비기능성 종양과 프롤락틴선종의 조합이 가장 흔히 발견되고 있다 [5,6].

일반적으로 다발성 뇌하수체 종양은 여러 종류의 호르몬을 분비하지만, 임상양상이 항상 호르몬 조합과 일치하지 않는다[9]. 이들 중 약 반 수에서는 기능성 종양으로 인한 내분비적 이상을 초래하고, 비기능성 종양들의 대부분은 주로 신경학적 증상을 일으키게 된다[10,11]. 본 증례의 경우 말단비대증의 전형적인 소견인 사지말단 비대, 안면의 크기 변화, 음성의 과공명화, 두통, 관절통 등이 있었고, 75그램 경구 당부하검사와 인슐린양성장인자-1의 확인이라는 고식적인 방법을 통해 말단비대증이 진단되었다. 그러나 수술 전 두 개의 종양을 확인하지 못하였기 때문에, 수술로 제거되지 않은 다른 하나의 미세종양의 과도한 호르몬 분비로 첫 수술은 완치를 가져올 수 없었다. 통상적으로 뇌하수체종양은 0.3 cm 이상부터 자기공명영상촬영으로 확인이 가능하며[9], 그 이하에서는 관찰되기 어렵다. 그러나 대부분의 다발성 뇌하수체 종양은 미세선종인 경우가 많아 일반적인 촬영법으로 발견되기가 쉽지 않으며[5,12], 이러한 사례는 외국에 몇몇 보고 되었다[1,4,12]. 본 증례에서도 환자의 좌측 종양의 크기가 0.3 cm이었기 때문에 수술 전 발견되지 못했던 것으로 생각된다. Kim 등은 역동적 (dynamic) 자기공명촬영을 미세절편 (thin cut)으로 시행하여, 600명의 환자 중에서 수술 전 다발성 뇌하수체 종양 환자를 발견하여 한번의 수술

로 완치를 경험한 4명에 대해 보고한 바 있다[13]. 또한 Cannavo 등은 자기공명촬영이 수술 전 다발성 뇌하수체종양을 발견하는데 매우 유용하다고 주장하였으나[14], Ratcliff 등은 검사의 예민도가 매우 낮다고 반박하는 등 서로 상반된 견해를 보이고 있다[12].

일반적으로 뇌하수체 종양은 수술적 절제가 치료원칙이며, 수술 후 잔여 종괴가 있거나 재발된 종양이 관찰될 경우 감마나이프나 약물 치료 등을 시행해 볼 수 있다[15]. 또한 수술을 통한 종양의 제거 후, 종양 표본의 면역조직화학 검사나 전자현미경적 검사를 통해 종양의 기능을 확인하는 것이 중요하다[4,6,9,12]. 반면 본 증례에서는 환자의 요청에 따라 약물치료를 선택하였고, 이처럼 첫 수술로 다발성 종양을 완전히 제거하지 못한 경우에 환자의 순응도 감소 및 뇌조직의 구조변형으로, 반복적인 수술은 어렵게 된다. 또한 약물요법은 말단비대증의 이차적 치료이므로 치료 성적이 더 저조할 것으로 예측된다. 따라서 수술 전 방사선 검사로 종양의 위치와 수를 정확히 평가하여, 단 한번의 수술로 종양을 완전히 제거하는 것이 환자의 치료에 결정적인 역할을 하게 된다. 이러한 관점에서 볼 때, 자기공명영상 촬영상 다발성 뇌하수체 종양이 의심되는 경우 역동적 자기공명영상 촬영을 미세절편으로 시행하여 수술 전 진단의 정확도를 높이는 것이 중요할 것으로 사료된다.

일반적인 성장호르몬분비선종은 Gs 단백질의 변이에 의해 발생하는 것으로 알려져 있다[16,17]. 그러나 다발성 종양의 발병 기전에 대하여는 아직 알려진 바 없고, 최근까지 세 가지 가설만이 제시되고 있다. 첫째, 다발성 뇌하수체 종양은 두 종양이 우연히 동시에 발생한 것이다. 둘째, 다발성 뇌하수체 종양은 한 종류의 종양이 다른 형태로 변환된 것이다. 셋째, 다발성 뇌하수체 종양은 하나의 종양이 다른 하나의 종양 발생을 유도하여 발생되었다[3]. 이 외에도 Anju 등[18]과 Shintani 등[19]은 multiple endocrine neoplasia type 1에서 발생한 이중 뇌하수체선종을 보고함으로써 가족질환과 연관된 유전학적 발병기전에 대한 새로운 가능성도 제시해 주었다.

전형적인 말단비대증은 이미 많은 연구와 축적된 경험을 토대로 진단법과 치료, 예후에 대한 자료가 많고 잘 알려져 있지만, 이중으로 발생한 뇌하수체 종양으로 인한 비전형적 말단비대증에 대하여는 향후 더 많은 연구가 진행되어야 할 것으로 사료된다.

요 약

대부분의 말단비대증은 뇌하수체 단일 선종에 의한 성장호르몬 과잉분비로 발생된다. 저자들은 아직 국내에는 보고된 바 없는 이중 뇌하수체 선종에 의한 말단비대증 1예를 경험하였기에 이를 보고하는 바이다.

참 고 문 헌

1. Tolis G, Bertran G, Carpenter S, McKenzie JM: *Acromegaly and galactorrhoea-amenorrhoea with two pituitary adenomas secreting growth hormone or prolactin. Ann Intern Med* 89:345-348, 1978
2. Kontogeorgos G, Kovacs K, Horvath E, Scheithauer BW: *Multiple adenomas of the human pituitary: a retrospective autopsy study with clinical implications. J Neurosurg* 74:243-247, 1991
3. Kontogeorgos G, Scheithauer BW, Horvath E, Kovacs K, Lloyd RV, Smyth HS, Rologis D: *Double adenomas of the pituitary: a clinicopathologic study of 11 tumors. Neurosurgery* 31:840-849, 1992
4. McKelvie PA, McNeill P: *Double pituitary adenomas: a series of three patients. Pathology* 34:57-60, 2002
5. Meij BP, Lopes MB, Vance MC, Thorner MO, Laws ER Jr: *Double pituitary lesions in three patients with Cushing's disease. Pituitary* 3:159-168, 2000
6. Sano T, Horiguchi H, Xu B, Li C, Hino A, Sakaki M, Kannuki S, Yamada S: *Double pituitary adenomas; six surgical cases. Pituitary* 1:243-250, 1999
7. Blevins LS, Hall GS, Madoff DG, Laws ER, Wand CS: *Acromegaly and Cushing's disease in a patient with synchronous pituitary adenomas. Am J Med Sci* 304:294-297, 1992
8. Kannuki S, Matsumoto K, Sano T, Shintani Y, Baudo H, Saito S: *Double pituitary adenoma. Two case reports. Neuro Med Chir* 36:818-821, 1996
9. Pantelia E, Kontogeorgos G, Piaditis G, Rologis D: *Triple pituitary adenomas in Cushing's disease: case report. Acta Neurochir* 140:190-193, 1998
10. Kovacs K, Ryan N, Horvath E, Singer W, Ezrin C: *Pituitary adenomas in old age. J Gerontol* 35:16-22, 1980
11. McComb DJ, Ryan N, Horvath E, Kovacs K: *Subclinical adenomas of the human pituitary. New light on old problems. Arch Pathol Lab Med* 107:488-491, 1983
12. Ratliff JK, Oldfield EH: *Multiple pituitary adenomas in Cushing's disease. J Neurosurg* 93:753-761, 2000
13. Kim K, Yamada S, Usui M, Sano T: *Preoperative identification of clearly separated double pituitary adenomas. Clin Endocrinol* 61:26-30, 2004
14. Cannavo S, Curto L, Lania A, Saccomanno K, Salpietro FM, Trimarchi F: *Unusual MRI finding of multiple adenomas in the pituitary gland: a case report and review of literature. Magn Reson Imaging* 17:633-636, 1999
15. 이경욱, 남문석: 말단 비대증환자에서 Somatostatin Analog 약물요법. 대한내분비학회지 17:629-634, 2002
16. Freedman RB: *Immunosuppression. Convergence of drug action. Nature* 341:692, 1989
17. Vallar L, Spada A, Giannattasio G: *Altered Gs and adenylate cyclase activity in human GH-secreting pituitary adenomas. Nature* 330:566-568, 1987
18. Anju S, Rolf J: *Bilateral pituitary adenomas occurring with multiple endocrine neoplasia type one. Am J Neuroradiol* 21:1067-1069, 2000
19. Shintani Y, Yoshimoto K, Horie H, Sano T, Kanasaki Y, Hosoi E, Yokogoshi Y, Bando H, Iwahana H, Kannuki S: *Two different pituitary adenomas in a patient with multiple endocrine neoplasia type 1 associated with growth hormone-releasing hormone-producing pancreatic tumor: clinical and genetic features. Endocr J* 42:331-340, 1995