

광범위한 뇌하수체 석회화 2예

연세대학교 의과대학 내과학교실

안철우 · 강신명 · 김도영 · 신장열 · 박석원 · 남재현 · 송영득 · 임승길 · 김경래 · 이현철 · 허갑범

Two Cases of Extensive Pituitary Calcification

Chul Woo Ahn, M.D., Shin Myung Kang, M.D., Do Young Kim, M.D., Jang Yel Shin, M.D.,
Seok Won Park, M.D., Jae Hyun Nam, M.D., Young Duk Song, M.D., Sung Kil Lim, M.D.,
Kyung Rae Kim, M.D., Hyun Chul Lee, M.D. and Kap Bum Huh, M.D.

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

ABSTRACT

Although calcification of such endocrine gland as adrenal or pineal gland is common, extensive calcification of the pituitary gland is unusual. Calcification is a well recognized but uncommon feature of prolactin-secreting, growth hormone-secreting and non-functioning pituitary tumours. The calcification varies in extent, but rarely exceeds a tiny amount histologically or radiologically. Recently, we had the opportunity to investigate two patients with radiologically demonstrated "pituitary stone"(severely calcified pituitary adenoma). The first Patient, a 51 year-old female, initially presented with general weakness, dizziness, visual disturbance, and loss of hair for 2 months. She was suspected to have a pituitary lesion. Decreased secretion of GH, TSH, LH, and FSH was demonstrated by dynamic tests. On CT scan, she was found to have multilobulated calcified sella mass. She was successfully managed by medical treatment. The second patient, a 65 year-old male, presented with general weakness, nausea, vomiting and polyuria for 2 months. Combined pituitary stimulation test showed subnormal response of GH and prolactine. Radiologic studies revealed pituitary stone which was managed with medical treatment of hormone replacement. We suggest that calcific changes in the pituitary adenoma might be common and occur to the extent of pituitary stone formation with the possible alteration of hormonal secretion (J Kor Soc Endocrinol 14:739-744, 1999).

Key Words: Pituitary calcification

접수일자: 1999년 3월 26일

통과일자: 1999년 10월 22일

책임저자: 송영득, 신촌세브란스 병원 내과학교실

서 론

내분비 장기 중에서 부신이나 송과선의 석회화는 비교적 흔한데 뇌하수체에도 선종이나 apoplexy 후에 드물게 석회화가 생길 수 있다고 알려져 있다. 뇌하수체 선종에서의 석회화는 주로 프로락틴 분비종양이나 성장호르몬 분비종양에서 관찰되며[1,2] 방사선학적으로 또는 조직학적으로는 광학현미경이나 전자현미경으로 진단할 수 있다. 뇌하수체 종양에서 석회화의 빈도는 진단적 방법에 따라 차이가 있으나, 방사선학적으로 과립상 석회화의 소견이 관찰되는 경우는 0.29~14%에 이르고[3], 조직학적으로 진단된 경우는 5.4~25%에 이르는 것으로 알려져 있다[4].

뇌하수체 선종의 피사로 인한 심한 칼슘침착 또는 뇌하수체 결석이라고도 불려지는 뇌하수체의 다량의 석회화는 매우 드물어 외국 문헌상에는 수 예가 보고되었으나[5,6,7], 국내에서는 보고된 예가 없다. 저자들은 방사선학적으로 규명된 뇌하수체의 광범위한 석회화 소견을 보인 2예를 경험하였기에 문헌고찰과 함께 이를 보고하는 바이다.

증 례 1

환 자: 임 O 자(여자, 51세)

주 소: 현기증

현병력: 환자는 31세때 월경이 소실되었고 2개월

Fig. 1. Skull lateral X-ray shows massive calcification in pituitary region (case 1).

Fig. 2. Brain coronal MRI shows thinning and erosive change of sella floor. About 3×2.5 cm sized densely calcified mass lesion is noted in sella. The mass shows multiple lobulation and enhancement at marginal portion(case 1).

Table 1. Combined Pituitary Stimulation Test of Case 1

| | 0min | 15min | 30min | 45min | 60min | 120min |
|-------------------|--------|--------|--------|--------|--------|--------|
| Sugar (mmol/L) | 5.0 | 3.0 | 1.9 | 2.7 | 3.9 | 5.0 |
| TSH (mU/L) | 1.59 | 1.95 | 2.16 | 2.70 | 3.17 | 2.27 |
| PRL (μg/L) | 68.77 | 86.33 | 88.47 | 87.24 | 68.75 | 60.35 |
| LH (IU/L) | 6.99 | 9.70 | 9.93 | 9.32 | 6.14 | 14.47 |
| FSH (IU/L) | 5.94 | 6.39 | 6.88 | 7.43 | 7.05 | 9.46 |
| GH (μg/L) | <0.02 | <0.02 | <0.02 | <0.02 | <0.02 | <0.02 |
| Cortisol (nmol/L) | 142.25 | 143.77 | 130.94 | 264.97 | 435.31 | 246.62 |
| ACTH (pmol/L) | 2.98 | 3.48 | 2.79 | 6.55 | 6.72 | 2.72 |

T₃ 1.44 nmol/L T₄ 104.7 nmol/L TSH 1.68 mU/L estradiol 29.4 pmol/L

전부터 현기증과 전신쇠약감, 시야장애를 주소로 입원하였다.

과거력 및 가족력: 특이소견 없음

진찰 소견: 입원 당시 혈압 130/90 mmHg, 맥박 70 회/분, 호흡수 18회/분, 체온 36.9℃이었다. 이상체중의 146%로 비만하였고 체모가 불충분하였다. 시력은 우안 4/5, 좌안 4/10이었고 시야검사상 광우각 녹내장에 의한 시야결손(nasal step)이 있었다.

검사실 소견: 입원 당시 시행한 말초혈액검사상 백혈구 4,700/mm³ (호중구: 46.8%, 림프구: 47.5%, 단핵구: 5.4%), 혈색소 11.1 g/dL, 헤마토크릿 32%, 혈소판 204,000/mm³이었다. 혈청전해질검사상 Na 144 mmol/L, K 3.9 mmol/L, Cl 110 mmol/L, tCO₂ 26 mmol/L, 혈청생화학검사상 Ca 2.25 mmol/L, P 1.19 mol/L, Glucose 4.8 mmol/L, BUN 4.28 mmol/L, Cr 53 μmol/L, protein/albumin 75/37 g/L, AST/ALT 0.28/0.35 μkat/L 이었다. 소변검사상 요비중 1.020, 요산도 5.0, 요단백 음성, 요당 음성이었다. 입원후 시행한 복합뇌하수체 자극검사서 속효성 인슐린 20단위, TRH 200 μg, GnRH 100 μg 투여 후 프로락틴을 제외하고는 GH, LH, FSH, TSH 등의 모든 뇌하수체 호르몬이 비정상적으로 낮은 수치를 나타냈다(Table 1).

방사선 소견: 단순 두개골촬영에서 약 3×2.5 cm 크기의 치밀한 석회화 종괴가 안형요외에서 관찰되었고 뇌자기공명영상촬영에서 안형요와 저부위의 미란성 변화와 함께 다중 분엽화되고 경계부위에서 조영증강되는 종괴를 관찰할 수 있었으며 좌측 시신경은 종

괴에 의해 압박된 소견을 보였다(Fig. 1,2).

임상 경과: 좌측 시신경의 압박을 동반한 석회화된 뇌하수체 선종 및 범뇌하수체 기능저하증으로 진단되어 여성 호르몬을 투여하면서 현재 외래에서 추적 관찰 중이다.

증 례 2

환 자: 최 O 존(남자, 65세)

주 소: 전신쇠약감, 다뇨

현병력: 환자는 24년 전부터 다뇨증이 있었고, 19년 전에는 발기부전, 성욕감퇴, 두통과 복시 등의 증상이 있었으며, 14년 전 본원에서 실시한 복합뇌하수체 기능검사상 원인불명의 뇌하수체 기능저하증으로 진단받은 후 계속 prednisolone, comthyroid 복용하였고, 11년 전부터는 협심증으로 diltiazem, nitrate 투약하며 추적관찰 중 상기증상을 주소로 입원하였다.

가족력: 특이소견 없음

진찰 소견: 입원 당시 혈압 120/70 mmHg, 맥박 84 회/분, 체온 36.6℃이었다. 환자의 체형은 여성형이었고 액와모와 치모의 현저한 감소가 관찰되었으며, 시력은 우안 2/10, 좌안 2/10, 대면 시야검사상 시야결손은 없었다. 청진상 심음 감소와 좌측 흉골하연에서 수축기 심잡음(GIII/VI)이 들렸다. 복부는 팽대되어 있었으나 이동탁음이나 fluid wave는 없었고, 양측 하지의 심한 부종이 있었으며, 일일 소변량이 5,000 mL가 넘는 요붕증이 있었다.

Table 2. Combined Pituitary Stimulation Test of Case 2

| | 0min | 15min | 30min | 60min | 120min |
|-------------------|--------|--------|--------|--------|--------|
| Sugar (mmol/L) | 6.2 | 3.4 | 2.4 | 2.9 | 4.7 |
| TSH (mU/L) | 2.42 | 6.57 | 8.55 | 5.83 | 4.42 |
| PRL (μg/L) | 7.96 | 10.56 | 10.99 | 7.65 | 9.86 |
| LH (IU/L) | 5.24 | 17.04 | 16.07 | 20.47 | 5.18 |
| FSH (IU/L) | 2.87 | 6.36 | 6.73 | 7.27 | 8.19 |
| GH (μg/L) | 0.28 | 0.37 | 0.5 | 0.34 | 2.29 |
| Cortisol (nmol/L) | 358.67 | 289.69 | 246.65 | 203.33 | 369.43 |

T₃ 1.38 nmol/L T₄ 71.2 nmol/L fT₄ 14.01 pg/L testosterone 23.2 nmol/L

Fig. 3. Skull AP X-ray shows calcification in pituitary region(case 2).

검사실 소견: 입원 당시 시행한 말초혈액검사상 백혈구 4,800/mm³ (호중구: 66.8%, 림프구: 21.2%, 단핵구: 8.5%), 혈색소 14.7 g/dL, 헤마토크릿 39%, 혈소판 181,000/mm³이었다. 혈청전해질검사상 Na 142 mmol/L, K 3.9 mmol/L, Cl 106 mmol/L, tCO₂ 25 mmol/L, 혈청생화학검사상 Ca 2.1 mmol/L, P 1.3 mmol/L, Glucose 5.3 mmol/L, BUN 3.6 mmol/L, Cr 106 μmol/L, protein/alb 57/35 g/L, AST/ALT 0.35/0.21 μkat/L이었다. 소변검사상 요비중은 1.010, 요산도 5.0, 요단백 음성, 요당 음성이었고, 24시간 소변량은 6,250 mL, 혈장 삼투질농도 300 mOsm/kgH₂O, 요 삼투질농도 163 mOsm/kgH₂O이었다. 입원 후 시행한 복합뇌하수체 자극검사서 속효성 인슐린 20단위, TRH 200 μg, GnRH 100 μg 투여 후 TSH, LH, FSH를 제외한 뇌하수체 호르몬의 혈중농도가 정상보다 낮은 반응을 보였다 (Table 2).

심초음파 소견: 허혈성 심근병증 (심구혈률=24%), 승모판 폐쇄부전 (GII/IV)

방사선 소견: 단순 두개골촬영에서 안형요와 부위에 석회화 종괴가 관찰되었고 뇌전산화 단층촬영에서 안형요와 부위의 팽창소견과 함께 주로 뇌하수체의 후엽부위에 광범위한 석회화가 관찰되었다 (Fig. 3,4).

Fig. 4. Sella cone CT reveals pituitary calcification, mostly posterior lobe(case 2).

임상 경과: 뇌하수체 석회화를 동반한 부분적 뇌하수체 기능저하증 및 중추성 요붕증, 허혈성 심근병증으로 진단되어 prednisolone, comthyroid, DDAVP 등의 호르몬 대체요법과 함께 digoxin, captopril 등을 투여받고 증세 호전되어 현재 외래에서 추적 관찰중이다.

고 찰

병태생리학적으로 석회화 과정은 기본적으로 5가지 유형으로 분류되며 1) 이영양성 석회화, 2) 피부석회화, 3) 전이성 석회화, 4) 동맥혈관 석회화, 5) 신성석회화 등이 있다[6,8]. 이 중 피부석회화는 피하의 칼슘 침착을 의미하며, 전이성 석회화는 체액내 칼슘염의 과다에 기인하는데, 부갑상선기능항진증, 밀크-알카리 증후군, 유육종증, 비타민 D 과다증, 다발성 골수종, 파괴성 골질환, 외인성 스테로이드 투여, 쿠싱씨 병 등에서 볼 수 있다. 이영양성 석회화는 피사된 또는 피사되어 가는 조직의 석회침착으로서 경색된 조직, 농축된 농양, 초자화된 반흔조직에서 발견된다. 뇌하수체 선종의 석회화는 이영양성 석회화로 생각된다[6].

뇌하수체 석회화는 방사선학적, 조직학적 방법으로

진단할 수 있는데, 방사선학적 방법으로는 두개골 단순 방사선촬영, 뇌자기공명촬영이나 전산화단층촬영을 시행한다[9]. 조직학적인 방법으로는 광학현미경, 전자현미경이나 면역조직검사 등이 있다. 또한 최근에는 생검한 조직의 세포주를 실험실에서 배양하여 조직의 유형을 검사하는 방법도 있다. 뇌허수체 선종의 석회화의 빈도는 진단적 방법에 따라 다양하게 보고된다. 방사선학적으로 과립상 석회화의 소견이 관찰되는 경우는 0.29~14%에 이르고[3], 조직학적으로 진단된 경우는 5.4~25%에 이르러[4] 미세한 석회화는 상당히 있을 것으로 생각된다.

조직학적 소견으로 확인된 뇌허수체 선종의 석회화 소견을 보면 광학현미경상 성상 칼슘침착 또는 사중체가 관찰되며, 종종 융합에 의해 이중회선종괴의 소견이 보인다. 전자현미경 소견으로는 방사형 수산화인회석 결정이 치밀하게 축적된 침착이 관찰되며, 이는 정상 골구조와 같다[10,11].

석회화의 인자, 즉 뇌허수체 선종의 석회화 경향을 결정하는 요인은 아직 잘 알려지지 않고 있으며, 연령, 종양의 크기, 증상의 기간과는 무관하다고 한다[1,6]. 특징적으로 대개 조직의 피사부위에 넓게 석회침착이 위치하고 정상 세포 조직과 어느 정도 거리를 두고 구분된다. 즉, 뇌허수체 선종에서 칼슘침착은 즉시 호르몬을 활발하게 생성하는 건강한 세포에 의해 둘러싸여 단일의 퇴행성 세포만이 석회화 종괴로 변형되게 된다. 이 과정에서 국소인자와 분비되는 호르몬의 종류가 중요한 역할을 하며, 피사되어가는 세포에서 분비되는 물질이 본 과정에 관여하게 된다[6,11].

뇌허수체 선종의 임상적 소견으로는 압박 증상과 함께 내분비적 문제가 동반될 수 있으며, 이는 분비하는 호르몬에 따라 다르다. 프로락틴 분비 종양에서 석회화가 가장 흔히 일어나고 방사선학적 진단시 10.4%, 조직학적 진단시 2.7%에서 발견되며, 성장호르몬 분비 종양은 방사선학적 진단시 4.7%, 조직학적 진단시 2.0%에서, 비기능성 종양은 방사선학적 진단시 3.0%, 조직학적 진단시 2.0%에서 발견된다고 한다[3]. 기타 선종으로 갑상선 자극호르몬 분비 종양[12,13,14], 부신피질 자극호르몬 분비 종양이나 넬슨 증후군에서도 [15] 드물게 석회화가 나타난다. 한편, 호르몬 과다에

의한 증상 외에 호르몬 결핍에 의한 뇌허수체 기능저하증이 나타나기도 하고 종괴 자체에 의한 압박증상이 나타날 수 있다[16,17,18].

뇌허수체 석회화의 예후는 선행된 뇌허수체 선종에 따르게 되나 대개 무증상 또는 경도의 호르몬 이상을 초래하게 되고, 진행되거나 광범위한 영역을 침범한 경우에는 범뇌허수체 기능저하를 야기할 수 있다[19].

증례 1에서 뇌허수체 병변을 의심케 하는 증상이 있어 시행한 두개골 단순 방사선촬영에서 안형요와 부위의 광범위한 석회화 소견을 볼 수 있었고 (Fig. 1), 뇌자기공명영상촬영에서 뇌허수체 석회화를 진단할 수 있었다 (Fig. 2). 실제로 뇌허수체 석회화 환자에서 임상적으로 호르몬의 과다분비나 저하 등의 증상이 진단에 도움을 주는 소견이며, 본 예에서도 내분비학적 검사상 대부분의 뇌허수체 호르몬의 분비능 저하를 관찰할 수 있었으며, 뇌허수체 특이호르몬의 증가소견이 없으므로 임상적으로 비기능성 뇌허수체 선종 또는 두개인두종이 가능한 진단이 될 수 있을 것이다.

증례 2에서는 뇌허수체 기능저하증과 요붕증이 있었고, 두개골 단순 방사선촬영에서 뇌허수체 석회화를 의심할 수 있는 특이소견이 있었으며 (Fig. 3), 뇌 전산화단층촬영에서 주로 뇌허수체 후엽의 광범위한 석회화가 관찰되었는데 (Fig. 4) 진단 당시에 선행된 선종의 흔적을 볼 수 없어 특발성 석회화로 추정하였으며, 복합뇌허수체 자극 검사에서 부분적 뇌허수체 기능저하의 소견을 보였다. 증례 2에서 요붕증에 대해서는 수분제한 검사를 시행하지 않았지만 DDAVP 투여시 소변량이 줄어든 것을 확인할 수 있어 증추성 요붕증을 의심할 수 있었다.

뇌허수체 석회화는 뇌허수체 선종에서 미세한 크기로부터 비교적 큰 병소에 이르기까지 종종 관찰되는데 드물게 선종과 관계없이 광범위한 석회화가 관찰되는 경우가 있다. 이러한 석회화는 단순 X-선 촬영에서 발견될 수도 있어 우연히 뇌허수체 석회화가 발견되면 내분비학적인 검사가 필요할 것으로 생각한다.

요 약

저자 등은 51세 여자 환자에서 석회화된 뇌허수체

종양을 진단한 1예와 특발성 뇌하수체 석회화, 중추성 요붕증, 허혈성 심근병증으로 진단되어 치료한 1예를 경험하였기에 문헌고찰과 함께 보고하는 바이다.

참 고 문 헌

1. Webster J, Peter JR, John R, Smith J, Chan V, Hall R, Scanlon MF: *Pituitary stone: two cases of densely calcified thyrotropin-secreting pituitary adenomas. Clin Endocrinol* 40:137-143, 1994
2. Ho DM, Liu HC: *Prolactin-containing pituitary adenomas: Their characteristics and comparative study with non-prolactin adenomas. Path Res Pract* 188:296-302, 1992
3. Rilliet B, Mohr G, Robert F, Hardy J: *Calcifications in pituitary adenomas. Surg Neurol* 15:249-255, 1981
4. Cecchini. A: *Le calcificazioni negli adenomi ipofisari. Minerva Radiologica* 13:490-495, 1968
5. Di Chiro G, Saldino R, McGuffin WL Jr, Sachson RA, Gorden P, Bartter FC: *Pituitary stones. Ann Intern Med* 83:66-69, 1975
6. Landolt AM, Rothenbühler V: *Pituitary adenoma calcification. Arch Pathol Lab Med* 101:22-27, 1977
7. Guay AT, Freeman R, Rish BL: *Calcified pituitary tumor with hyperprolactinemia: selective removal by transsphenoidal adenectomy. Fertil Steril* 29:585-588, 1978
8. Taveras JM, Wood EH: *Diagnostic Neuroradiology. 1st ed. pp1190-1191 Baltimore, the Williams & Wilkins Company. 1964*
9. Von Westarp C, Weir BKA, Shnitka TK: *Characterization of pituitary stone. Am J Med* 68:949-953, 1980
10. Kovacs K, Horvath E: *Pathology of pituitary tumors. Endocrin Metab Clin* 16:529-551, 1987
11. Palaoglu S, Bavbek M, Peker S, Önoel B, Sungur A, Erbeni A: *Ossified somatotropinoma. Surg Neurol* 41:143-146, 1994
12. Smallridge RC: *Thyrotropin-secreting pituitary tumours. Endocrinology and Metabolism Clinics of North America* 16:765-792, 1987
13. Hamilton CR, Adams LC, Maloof F: *Hyperthyroidism due to thyrotropin-producing pituitary chromophobe adenoma. N Eng J Med* 283:1077-1080, 1970
14. Scanlon MF, Howells F, Peters JR, Williams ED, Richards S, Hall R, Picton Thomas J: *Hyperprolactinemia, amenorrhoea and galactorrhoea due to a pituitary thyrotroph adenoma. Clin Endocrinol* 23:35-42, 1985
15. Glasser SP, Earll JM: *Pituitary stone: An unusual calcification. JAMA* 203:367, 1968
16. Abboud CF, Laws ER Jr: *Diagnosis of pituitary tumors. Endocrin Metab Clin* 17:241-280, 1988
17. Esiri MM, Bevan JS, Burke CW, Adams CBT: *Effect of bromocriptine treatment on the fibrous tissue content of prolactin-secreting and nonfunctioning macroadenomas of the pituitary gland. J Clin Endocrinol Metab* 63:383-388, 1986
18. McNicol AM: *Pituitary adenomas. Histopathology* 11:995-1011, 1987
19. Edwards CRW, Besser GM: *Diseases of the hypothalamus and pituitary gland. J Clin Endocrinol Metab* 3:475-505, 1974