

일시적인 뇌하수체기능저하증을 동반한 터너 증후군 1예

연세대학교 의과대학 내과학교실

남지선 · 조민호 · 노정민 · 김혜진 · 윤지은 · 정한영 · 박종숙
강은석 · 안철우 · 차봉수 · 이은직 · 임승길 · 김경래 · 이현철

A Case of Turner's Syndrome with Transient Hypopituitarism

Ji Sun Nam, Min Ho Cho, Jung Min Roh, Hai Jin Kim, Ji Eun Yoon,
Han Young Jung, Jong Suk Park, Eun Seok Kang, Chul Woo Ahn, Bong Soo Cha,
Eun Jig Lee, Sung Kil Lim, Kyung Rae Kim, Hyun Chul Lee

Department of Internal Medicine, Yonsei University College of Medicine

ABSTRACT

Turner's syndrome is characterized by short stature and gonadal dysgenesis, and it is often associated with various systemic manifestations, such as cardiovascular, renal, thyroidal, gastrointestinal, and musculoskeletal disorders. Though very rare, it can also be accompanied by hypopituitarism. It is important to give a meticulous medical attention to short females with gonadal dysgenesis so that neither disease is neglected or gets delayed diagnosis. In this case, Turner's syndrome and hypopituitarism were diagnosed almost simultaneously, but hypopituitarism was transient, and the normal pituitary function was recovered spontaneously without any treatment. Initial sella MRI showed mild congenital hypoplastic hypopituitarism, and combined pituitary function test was compatible with hypopituitarism, but after 5 years, though growth hormone deficiency was still present, otherwise normal pituitary function was noted without any change in MRI. Herein, we are reporting a case of Turner's syndrome with transient idiopathic hypopituitarism with the review of literature. (J Kor Endocrine Soc 22:266-271, 2007)

Key Words: Growth hormone deficiency, Transient hypopituitarism, Turner's syndrome

서 론

터너 증후군은 X 염색체의 완전 혹은 불완전 결손으로 인한 저신장증과 성선무발생증을 특징으로 하는 여성에서 가장 흔한 성염색체 질환이다[1]. 그 이외에도 익상경, 낮은 후두발선, 외번주, 림프부종 등의 특이적 신체 기형, 대동맥 축삭 및 확장증, 이첨판의 대동맥 판막, 심근경색, 신장기형, 갑상선 기능저하증, 내당능장애, 염증성 장질환 등 전신적으로 다양한 임상 양상을 보일 수 있다[1,2]. 터너 증후군에 동반된 뇌하수체 질환으로는 갑상선 기능저하증과 성선 기능

저하증으로 인해 이차적으로 뇌하수체 비후증이나 뇌하수체 선종이 발생한 경우가 있고[3,4], 뇌하수체 공터키안 혹은 뇌하수체기능저하증이 동반된 경우가 몇 차례 보고된 적 있으나[5-9], 일시적으로 생긴 뇌하수체기능저하증이 저절로 호전된 경우는 현재까지 보고된 바가 없다.

본 저자들은 선천성 뇌하수체 형성부전을 동반한 터너 증후군 환자에서 일시적인 뇌하수체기능저하증을 나타낸 환자 1예를 경험하였기에 문헌고찰과 함께 보고하는 바이다.

증 레

환 자: 조O숙, 29세, 여자
주 소: 안면홍조 및 무월경

접수일자: 2007년 3월 19일
통과일자: 2007년 5월 29일
책임저자: 박종숙, 연세대학교 의과대학 내과학교실

현병력: 5년 전 본원에 내원하여 뇌하수체기능저하증 및 터너 증후군, 45,X/46,XX (Fig. 1)으로 진단받았으나 환자가 자의로 외래 추적 관찰을 중단하여 치료받지 않고 지내던 중 2년 전부터 지속된 무월경 및 3개월 전부터 악화된 안면 홍조를 주소로 내원하였다.

과거력: 8년 전 왼쪽 난소에 8 cm 크기의 부난관 낭종 (paraovarian cyst)이 있어 복강경 하 낭종절제술을 시행받은 과거력이 있으며 5년 전 복통으로 본원에 내원하여 자궁 내막증에 의한 복강 내 유착이 발견되어 박리술을 시행받았다. 검사 당시 생리 주기 중 황폐기였던 환자 혈청 estradiol은 85.5 pg/mL (참고치: 여포기 < 28~286 pg/mL, 배란전기 < 229~791 pg/mL, 황폐기 < 30~314 pg/mL, 폐경 후 < 59 pg/mL)로 정상 소견을 보였다. 당시 이학적 검사상 147 cm의 저신장, 낮은 후두발선, 내반슬이 관찰되어 염색체 검사 시행 결과, 45,X[4]/46,XX[31]로 터너 증후군으로 진단받았으며 유착 박리술 후 의식 저하소견을 보여 시행한 호르몬 검사상 TSH가 1.37 μ IU/mL, cortisol이 0.9 μ g/dL로 저하되어 있어 복합뇌하수체기능검사를 시행한 결과 성장호르몬과 프로락틴을 제외하고 나머지 호르몬들에 대해 뇌하수체기능

저하증 상태였고(Table 1), 뇌하수체 자기공명영상(sella MRI) 상 경도의 선천성 뇌하수체 형성부전 소견이(Fig. 2) 관찰되었다. 당시 환자는 스테로이드 등의 약물 및 한약 복용력은 없었다. 총 수술시간은 1시간이었고, 수술 중 다량 출혈은 없었고, 수술 중 혈압, 맥박 등은 생체징후는 모두 안정적이었다. 수술 후 흉통을 호소하여 촬영한 심전도 및 스트레스 핵의학 검사상 심근허혈 소견을 보였으나, 수술 후 정상으로 돌아와서 특별한 치료는 하지 않았다. Synthroid 50 μ g, 프레드니솔론 7.5 mg을 투여하기 시작하였고 6개월 후 환자가 자의로 약물 투여없이 외래 추적 관찰을 중단하였다.

월경력: 초경은 15세때 시작하였고, 주기는 14~28일로 기간은 약 7일이었다. 월경량은 다량이었고, 불규칙적이었으며, 최종 월경일은 2년 전이었다.

가족력: 특이소견 없었다.

진찰 소견: 입원 당시 만성병색이었고, 활력증후는 혈압 110/60 mmHg, 맥박 84/분, 호흡 18/분, 체온 36.6 $^{\circ}$ C, 신장은 150 cm, 체중은 42 kg, BMI 18.67 kg/m²이었다. 두경부 소견상 비교적 목이 짧고, 낮은 후두발선, 익상경이 관찰되었다. 양쪽 유방과 음모는 Tanner stage III로 불완전하게 발

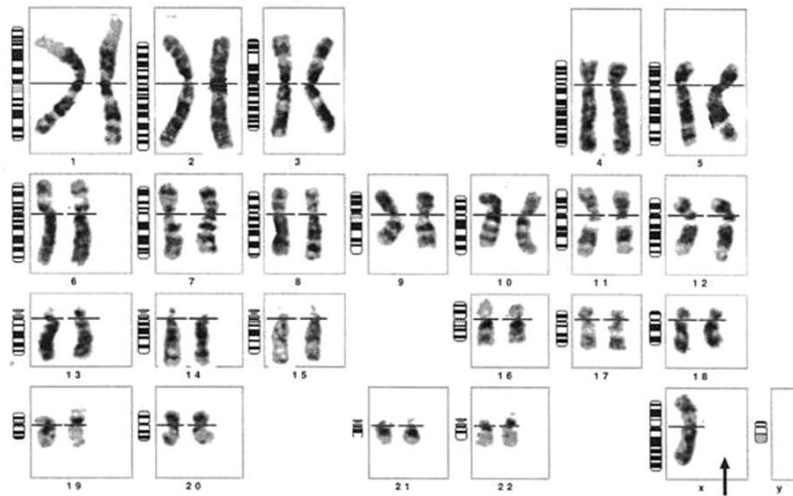


Fig. 1. The patient has karyotype of 45,X/46,XX.

Table 1. Combined pituitary function test (2001. 4. 6)

	Glucose (mg/dL)	GH (ng/mL)	LH (mIU/mL)	FSH (mIU/mL)	TSH (μ IU/mL)	Cortisol (μ g/dL)	Prolactin (ng/mL)
0 min	86	0.15	5.9	3.9	1.37	1.9	5.8
30 min	37	2.9	8.9	5.3	3.87	3.6	44.1
60 min	50	6.6	7.8	4.3	2.61	11.2	62
90 min	67	2.3	6.1	3.9	2.24	9.2	27.1
120 min	79	0.59	6.1	4.2	2.12	5.8	15.6

ACTH < 5.1 pg/mL, T₃ 92.9 ng/dL, fT₄ 1.1 ng/dL, IGF-I 136.6 ng/mL (정상: 139~324), insulin 3.0 U/mL, estradiol 85.5 pg/mL. GH, Growth hormone; LH, Luteinizing hormone; FSH, follicle-stimulating hormone; TSH, thyroid stimulating hormone.

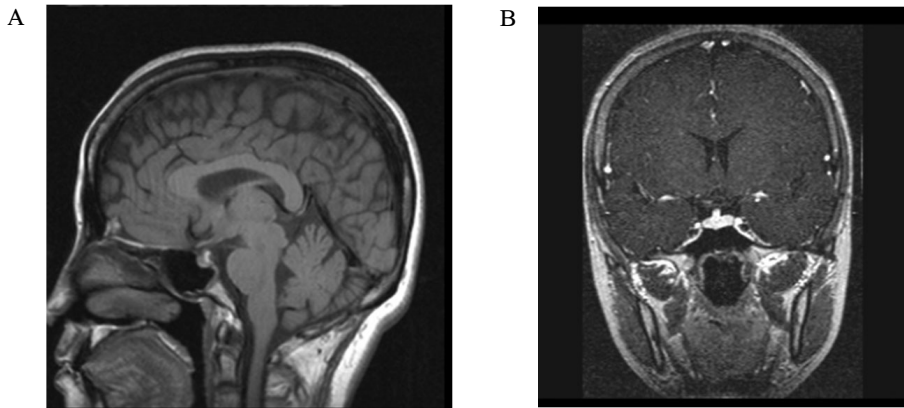


Fig. 2. Sella dynamic MRI (2001.4.8). Mild, diffuse shrinkage of pituitary gland with slightly upward displacement and reduced size of neurohypophysis is seen, compatible with congenital hypoplastic hypopituitarism.

Table 2. Follow-up combined pituitary function test (2006. 10.12)

	Glucose (mg/dL)	Growth hormone (ng/mL)	LH (mIU/mL)	FSH (mIU/mL)	TSH (μ IU/mL)	Cortisol (μ g/dL)	Prolactin (ng/mL)
0 min	82	1.4	19	65	3.72	3.9	7.7
30 min	57	0.29	83.6	99.6	21.04	5.7	64.6
60 min	40	0.36	78.4	111	16.35	18.4	46.3
90 min	220	4.74	63	108	12.31	27.1	29.2
120 min	74	0.94	57.3	109	9.79	14.4	18.1

ACTH < 5.1 pg/mL, T3 114.5 ng/dL, fT4 1.3 ng/dL, IGF-1 103 ng/mL (정상: 102-259), insulin 3.4 IL/ml, estradiol 12.5 pg/mL.

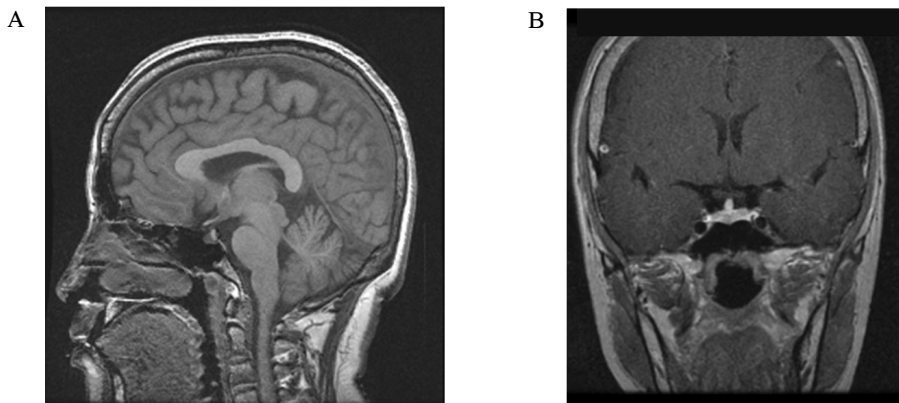


Fig. 3. Sella dynamic MRI (2006.10.13). No remarkable interval change of pituitary gland size and shape on this study. Mild hypoplastic pituitary gland is suggested.

달되었고, 액모는 관찰되지 않았다. 그리고 네 번째 중수골이 짧고 내반술이 관찰되었다.

검사실 소견: 내원 당시 시행한 말초혈액검사는 백혈구 $8,740/\text{mm}^3$, 혈색소 12.6 g/dL, 혈소판 $261,000/\text{mm}^3$ 이었고, 생화학검사는 혈액 요소질소 8.0 mg/dL, 혈청 크레아티닌 0.6 mg/dL, 총 단백 6.9 g/dL, 알부민 4.0 g/dL, AST 16 IU/L, ALT 9 IU/L, alkaline phosphatase 125 U/L, 총 빌리루빈 0.8 mg/dL, 콜레스테롤 145 mg/dL, 공복 혈당 85

mg/dL으로 정상이었다.

내분비 검사: 복합뇌하수체자극검사에서 기저치의 난포호르몬(FSH)과 황체호르몬(LH)이 각각 19.0 mIU/mL, 65.0 mIU/mL 에스트로젠 12.5 pg/mL로 폐경 후 여성 수치로 측정되었고, 성장호르몬이 충분히 자극되지 못한 것 이외에 나머지 뇌하수체호르몬들은 정상 반응을 보였다(Table 2). 갑상선기능 검사도 T3 114.5 ng/dL (정상: 71~161), fT4 1.3 ng/dL (정상: 0.8~1.7), TSH 2.74 μ IU/mL (정상: 0.86

~4.69)로 정상이었으나, anti-TPO antibody와 anti-thyroglobulin antibody가 각각 48 IU/mL (정상: 0~35), 360 IU/mL (정상: 0~40)로 높게 측정되었다.

방사선 검사: 이전 뇌하수체 자기공명영상에서 관찰되던 전반적인 뇌하수체 크기의 감소는 변화없이 관찰되었다(Fig. 3).

치료 및 경과: 터너 증후군과 관련된 질환들에 대한 검사 시행결과, 당뇨병, 고혈압, 대동맥 질환, 갑상선기능저하증 등은 동반되어 있지 않았고, 복합 에스트로겐/프로게스테론 보충 요법을 시작하였고 외래 추적 관찰 중이다.

고 찰

터너 증후군은 저신장과 성선기능저하증 이외에도 심혈관계, 근골격계, 소화기계, 신장, 자가 면역계, 청력, 그리고 여러 내분비, 대사질환 등에 다양한 영향을 미치는 질환으로서, 특히 본 환자와 같이 정상 염색체와 45XO의 염색체가 혼합되어 있는 45,X/46,XX 모자이시즘에 의한 경우 그 임상상이 매우 다양하게 나타날 수 있음이 보고되고 있다[10]. 본 환자는 저신장, 낮은 후두발선, 익상경 등 터너 증후군에서 나타나는 특징적인 외형을 보였지만 이차 성징 및 월경이 있었다. Pasquino[11]과 Elsheikh[12]에 의하면, 모자이시즘인 경우, 자발적인 사춘기가 40%에서 관찰되고(45,XO 터너 증후군 환자에서 9%), 47%에서 초경과 사춘기가 있다(45, XO 터너 증후군 환자 중 8%). 그러나 5% 미만의 터너 증후군 환자에서만 자연적인 임신이 가능하다[13].

호르몬 분비 이상과 관련하여 McDonough 등[14]은 자발적 월경과 성발달을 보인 터너 증후군 환자에서 난소나 생식선조에서 낭종이 발견된 예를 보고하였고, 조직학적 검사상 포막-황체 낭종의 소견을 보여 이러한 낭종에서 자발적인 여성 호르몬의 분비가 일어나 자궁내막의 증식을 일으켜 부정형 월경에 기여했을 가능성에 대해 주장하였다[14].

본 환자는 5년 전 시행한 뇌하수체자극검사에서 뇌하수체기능저하증 소견을 보였으나 내원 후 다시 시행한 검사결과 LH, FSH의 상승과 성장호르몬의 감소된 반응을 제외하고는 정상적인 반응을 보였고 뇌하수체 자기공명영상에서는 선천성 뇌하수체 형성부전증이 관찰되었으며 5년 전 자기공명영상 소견과 변화 없었다. 뇌하수체는 충분한 저장소를 가지고 있는 기관이므로 형성부전증이 있어도 정상적인 뇌하수체 기능을 보존하고 있는 경우가 많고[15], 반면에 뇌하수체기능저하증이 있는 경우, MRI상 뇌하수체는 정상형태, 형성부전증, 혹은 비대하게 보일 수 있다[15]. 뇌하수체 형성부전 때문에 기능저하증이 왔다면 이는 비가역적이므로, 본 환자가 경험한 뇌하수체기능저하증은 환자의 선천성 뇌하수체 형성부전증과는 별개로 다른 원인이 있을 것으로 생각된다.

본 환자처럼 일시적인 뇌하수체기능저하증이 유발될 수 있는 원인들로는, 뇌손상 혹은 뇌하수체 수술 후 생긴 뇌하수체기능저하증, 림프구성 뇌하수체염, 거대세포 육아종성 뇌하수체염(giant cell granulomatous hypophysitis), 사르코이드증(sarcoidosis) 및 결핵과 같은 전신적인 육아종성 질환, 해면정맥동 혈전(cavernous sinus thrombosis), 그리고 원인 미상의 경우들이 있다[16~18]. 환자의 기왕력, 당시 상태 및 자기공명영상 촬영 결과를 고려할 때, 뇌손상이나 뇌수술을 받지 않았고, 터너 증후군 환자의 경우 하시모토 갑상선염, 류마치스성 관절염 등 자가면역 질환이 동반되며[8,11], 림프구성 뇌하수체염을 동반한 몇 예가 보고된 바 있으나 자기공명영상에서 주로 뇌하수체가 비대해지거나 종괴가 관찰되는 림프구뇌하수체염[18]에 합당한 소견을 보이고 있지 않았다. 역시 자기공명영상에서 뇌하수체 내 종괴를 동반하는 거대세포 육아종성 뇌하수체염, 사르코이드증이나 결핵도 제외할 수 있었다[18]. 또한, 주로 농양이나 연조직감염 등에 의해 얼굴의 중심부로 흐르는 정맥의 염증, 진균성 색전증, 또는 무균성 혈전성정맥염에 의해 신경학적 증상들을 동반하는 해면정맥동 혈전을 의심할 만한 소견도 없었고 경우 주로 뇌하수체에 종괴를 동반하고 비가역적이므로 이들 역시 제외할 수 있었다[16]. Martin 등은[17] 원인 미상의 일시적인 뇌하수체기능저하증을 뇌하수체 경색으로 인해 기능저하증이 생겼다가 뇌하수체로 가는 신경이 재생되고, 혈류가 재개통되어 괴사되었던 뇌하수체 조직의 일부가 재생되어 회복되는 것으로 설명한 바 있고 Eiholzer 등[19]이 이를 동물 실험을 통해 조직학적으로 증명한 바 있다.

저자들이 조사한 바로는 여태까지 뇌하수체기능저하를 동반한 터너 증후군은 국내에서 2예[5,8], 국외문헌에서 4예[6,7,9] 보고되었다. 이들 중 대부분은 20대 이전에 저신장, 무월경 등을 주소로 뇌하수체 기능저하증을 진단받아 치료 받다가 40대 이후에 터너 증후군으로 진단되었다. 이전 연구자들이 이들 환자들을 보고하면서, 뇌하수체기능저하증이 터너 증후군의 진단을 지연시킬 수 있고[6], 반대로 터너 증후군 환자에서 갑상선 항체가 음성인면서 TSH가 낮거나 성선자극호르몬이 비교적 낮은 경우에 뇌하수체기능저하증을 고려해야 한다고 결론지은 바 있다[7].

본 환자에서 기저 성장호르몬 및 자극 후 성장호르몬수치가 지속적으로 낮고 인슐린양 성장인자-I (insulin like growth factor-I)은 약간 낮았다가 정상범위로 회복된 소견을 보였는데, 터너 증후군 환자에서의 성장호르몬 분비능에 대해서는 정상이라는 연구결과와 정상인에 비해 감소되어 있다는 결과 등 현재까지 다양한 보고들이 있다[20]. Zadik 등[20]은 터너 증후군에서 자발적 및 약물 자극 후 성장호르몬 분비가 정상인에 비해 감소되어있는 것을 확인하고, 성선기능저하증에 따른 성호르몬 저하로 인해 성장호르몬의 분비가 불충분하고 인슐린양 성장인자-I에 대한 말초장기의 저

항성에 의해 저신장증이 이루어진다는 가설을 발표하였다.

터너 증후군은 다양한 전신적인 질환들을 동반하는, 여러 전문분야의 포괄적 진료를 요하는 질병이다. 특히 적절한 성장호르몬 치료로 인해 저신장증을 개선시킬 수 있고, 모자이시즘과 같이 어느 정도의 난소 기능이 보존되어 생리가 있는 환자에서 난소의 기능이 남아있었을 때 채취한 난자를 초저온보존(cryopreservation)[13]하여 추후 임신을 가능하게 할 수도 있다. 여성호르몬 보충 요법 및 대동맥, 혈압, 갑상선 기능, 골밀도, 그리고 대사증후군에 대한 정기적인 검사를 하는 것 역시 중요하다[1,12,13]. 이러한 터너 증후군 환자를 조기에 진단하고, 특히 뇌하수체기능저하증으로 진단된 환자 중 터너 증후군이 의심된다면 염색체 검사를 신속히 시행하여 이러한 환자가 적절한 치료를 받을 수 있도록 하여야겠다. 또한, 뇌하수체기능저하증이 동반된 터너 증후군 환자 중에서 뇌하수체기능이 정상화될 수 있다는 점을 유념하여 주의깊은 관찰이 필요하겠다.

요 약

터너 증후군은 증후군은 X 염색체의 완전 혹은 불완전 결손으로 인한 저신장증과 성선무발생증을 특징으로 하는 여성에서 가장 흔한 성염색체 질환이다. 그 이외에도 특이적인 근골격계 기형, 심혈관계 질환, 신장기형, 갑상선 기능저하증, 내당능장애, 염증성 장 질환 등 전신적으로 다양한 임상 양상을 보일 수 있다. 드물지만 뇌하수체질환이 동반되기도 하는데, 갑상선 기능저하증과 성선 기능저하증으로 인해 이차적으로 뇌하수체 비후증이나 뇌하수체 선종이 발생한 경우가 있고, 뇌하수체 공터키안 혹은 뇌하수체기능저하증이 동반된 경우가 몇 차례 보고된 적 있다. 저자들은 터너 증후군 환자에서 원인 미상의 일시적인 뇌하수체기능저하증이 특별한 치료 없이 회복된 1예를 경험하였기에 문헌 고찰과 함께 보고하는 바이다.

참 고 문 헌

1. Saenger P: Turner's syndrome. *N Eng J Med* 335: 1749-1754, 1996
2. Cracowski JL, Vanzetto G, Douchin S, Atger O, Bost M, Machecourt J: Myocardial infarction and Turner's syndrome. *Clin Cardiol* 22:245-247, 1999
3. Nishi N, Sakano T, Hyodo S, Masuda H, Kitamura Y, Shindo H, Sakoda H, Uozumi T, Usui T: Pituitary abnormalities detected by high resolution computed tomography with thin slices in primary hypopituitarism and Turner's syndrome. *Eur J Pediatr* 142:25-28, 1984

4. Samaan NA, Stepanas AV, Danziger J, Trujillo J: Reactive pituitary abnormalities in patients with Klinefelter's and Turner's syndromes. *Arch Intern Med* 139:198-201, 1979
5. Kim HS, Byun JW, Yoon DS, Kim DH, Seo BK, Shin YK, Chung CH: A case of Turner syndrome associated with autoimmune thyroiditis and empty sella. *J Kor Soc Endocrinol* 11:114-118, 1996
6. Gallicchio CT, Alves ST, Ramos HI, Llerena JC, Guimaraes MM: Association of Turner's syndrome and hypopituitarism: a patient report. *J Pediatr Endocrinol Metab* 16:901-905, 2003
7. Efstathiadou Z, Tsatsoulis A: Turner's syndrome with concomitant hypopituitarism. *Hum Reproduction* 15: 2388-2389, 2000
8. Kim MN, Han HO, Kim SW, Yang IM, Kim JW, Kim YS, Kim KW, Choi YK: A case of low grade Turners syndrome. *Kor J Intern Med* 35:564-568, 1988
9. Lomna-Bogdanov E, Bolanowski M, Slezak R, Sokolska V, Palczyński B, Spring A, Demissie M: Familial hypopituitarism associated with mosaic form of Turner syndrome. *Gynecol Endocrinol* 20:22-25, 2005
10. Simpson JL: Gonadal dysgenesis and abnormal human sex chromosomes; current status of phenotypic-karyotypic correlations. *Birth Defects Orig Artic Ser* 11:23-59, 1975
11. Pasquino AM, Passeri F, Pucarelli I, Segni M, Municchi G: Spontaneous pubertal development in Turner's syndrome. *Italian Study Group for Turner's Syndrome. J Clin Endocrinol Metab* 82:1810-1813, 1997
12. Elsheikh M, Dunger DB, Conway GS, Wass JA: Turner's Syndrome in Adulthood. *Endocr Rev* 23:120-140, 2002
13. Ranke MB, Saenger P: Turner's syndrome. *Lancet* 358:309-314, 2001
14. McDonough PG, Tho PT: Gonadal dysgenesis with atypical bleeding, functional cyst in rudimentary streak gonads. *Am J Obstet Gynecol* 119:565-567, 1974
15. Garel C, Leger J: Contribution of magnetic resonance imaging in non-tumoral hypopituitarism in children. *Horm Res* 67:194-202, 2007
16. Silver HS, Morris LR: Hypopituitarism secondary to cavernous sinus thrombosis. *South Med J* 76: 642-646,

- 1983
17. Martin FIR: Spontaneous cure of hypopituitarism. *Endocrinologist* 4:184-188, 1994
 18. Tan GH, Young WF Jr: Transient hypopituitarism. *Endocr Pract* 1:320-322, 1995
 19. Eiholzer U, Zachmann M, Gnehm HE, Prader A: Recovery from post-traumatic anterior pituitary insufficiency. *Eur J Pediatr* 145:128-130, 1986
 20. Zadik Z, Landau H, Chen M, Altman Y, Lieberman E: Assessment of growth hormone (GH) axis in Turner's syndrome using 24-hour integrated concentrations of GH, insulin-like growth factor-I, plasma GH-binding activity, GH binding to IM9 cells, and GH response to pharmacological stimulation. *J Clin Endocrinol Metab* 75:412-416, 1992