

요붕증을 보인 남성에게 발생한 림프구성 하수체염

- 1예 보고 -

전북대학교 의과대학 병리학교실 및 신경외과학교실*

문 우 성 · 강 명 재 · 이 동 근
김 형 일* · 최 호 열 · 김 상 호

Lymphocytic Hypophysitis Presenting with Diabetes Insipidus in a Man

- Report of a case -

Woo Sung Moon, M.D., Myoung Jae Kang, M.D., Dong Geun Lee, M.D.
Hyung Il Kim, M.D.*, Ho Yeul Choi, M.D. and Sang Ho Kim, M.D.

Department of Pathology and Neurosurgery*, College of Medicine, Chonbuk National University

Lymphocytic hypophysitis is an autoimmune disorder of the pituitary gland which usually occurs in a woman in the postpartum period. Diabetes insipidus is not a major clinical feature of this disorder. We report a case of a 22-year-old man with lymphocytic hypophysitis which presented with diabetes insipidus and also involved his cavernous sinus. This represents the seventh reported and the youngest case of a man with lymphocytic hypophysitis. A comparative study of all six male patients is also presented. We suggest diabetes insipidus should be added to the spectrum of clinical manifestations of this disorder. (Korean J Pathol 1996; 30: 528~532)

Key Words: Lymphocytic hypophysitis, Diabetes insipidus, Man

서 론

림프구성 하수체염은 대부분 임신과 관련되어 여성에 발생하며, 조직학적으로 뇌하수체에 주로 림프구로 이루어진 염증세포의 침윤을 특징으로 하는 자가면역질환이다. 1962년 Goudie와 Pinkerton¹에 의해 처음 보고된 이후 약 50예가 보고되었으나 남성

에게 발생한 예는 6예에 불과하다²⁻⁶. 염증세포의 침윤은 하수체 전엽에 국한되어 범하수체기능저하증의 결과로 요붕증이 오는 경우^{4,7,8}는 매우 드물다. 저자들은 림프구성 하수체염의 결과로 요붕증이 발생한 22세 남자 1예를 경험하였기에 다른 남성에게 생긴 예들과 비교검토하여 문헌고찰과 함께 보고하는 바이다.

증 례

환자는 22세 남자로 4개월 전부터 발생한 기억장애, 두통 및 좌측 시력감퇴를 주소로 내원하였다. 과거력상 환자는 중학교 1학년때 다뇨증과 다갈증(polydipsia)으로 개인병원에서 일시적으로 투약을 받

접 수 : 1995년 9월 18일, 게재승인 : 1995년 11월 6일
주 소 : 전주시 덕진구 금암동 산2-20, 우편번호 560-180
전북대학교 의과대학 병리학교실, 문우성
* 이 논문은 1995년도 전북대학교 병원 특수 목적 연구비에 의하여 연구되었음.

은 바 있으나 지속적인 치료는 받지 않은 채 생활하였다. 내원 5개월 전에는 대퇴골두골단분리증 (slipped femoral epiphysis)으로 관혈정복술 및 금속핀 내고정술을 시행받았다. 이학적 검사상 환자는 신장 161 cm, 체중 70 kg로 비만하였다. 2차 성징의 발현이 지연되어 생식기의 발달이 미약하고 치모는 관찰할 수 없었다(Fig. 1). 뇌 컴퓨터 단층 촬영상 터키안(sella turcica) 상부에 장경 2.5 cm에 달하는 고밀도 음영이 관찰되어 뇌 종양을 의심하였다. 종괴는 뇌하수체와 연결되어 있었고 주로 하수체 경(stalk)을 따라 분포하며 3뇌실 쪽으로 확장되어 있었다. 분엽상의 종괴내부는 충실성을 보였고 조영제에 의해 강한 조형증강을 보였다. 종괴와 주변 뇌조직과의 경계는 불분명하였으며 시신경과 양측 해면정맥동을 침범한 소견이 관찰되었다(Fig. 2). 혈액 전해질 검사상 Na치가 150~190 mmol/L(135~153 mmol/L), 소변 Na치는 13 mmol/L(27~287 mmol/L)으로 비정상이었으며 탈수검사에서 요붕증으로 진단되었다. 프로락틴은 39.7 ng/ml(3.1~16.5 ng/ml)으로 증가되어 있었고 T3와 free T4는 각각 0.46 ug/ml (0.8~2.2 ug/ml), 6.09 mol/L(9.4~25 pmol/L)로 감소되어 있었다. 17KS, 17-OHCS, ACTH는 정상수준이었다. 절제술을 시행한 하수체조직의 대부분은 심한 염증세포의 침윤과 섬유조직으로 대체되어 있었고, 다수의 배중심(germinal center)이 관찰되어 마치 림프성 조직을 보는 듯하였다. 침윤된 염증세포의 대부분은 림프구였으며 조직구, 형질 세포 및 호산구도 관찰되었다. 혈관 세

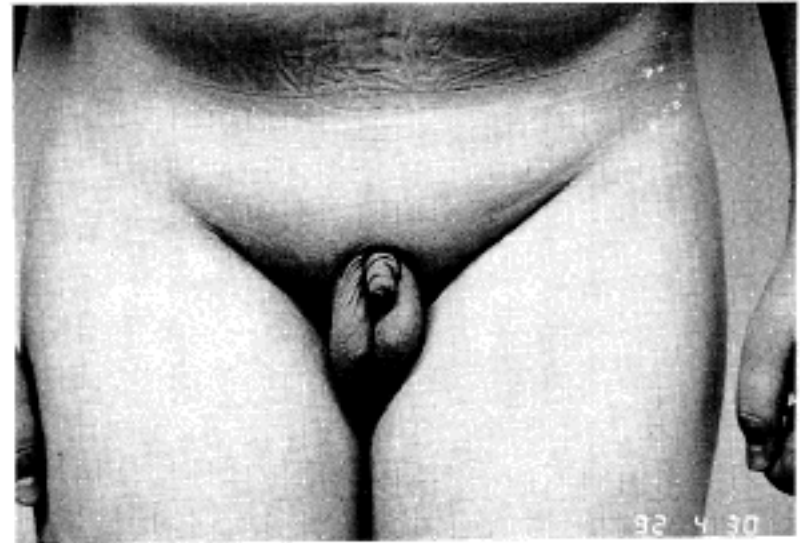


Fig. 1. Underdeveloped external genitalia and absence of pubic hair.

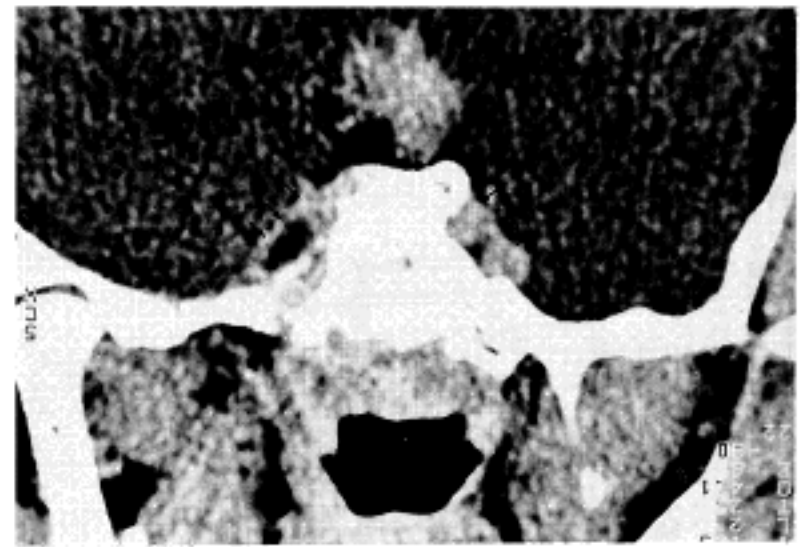


Fig. 2. The postcontrast CT shows enhanced intrasella mass with suprasella extension and involvement of cavernous sinus.

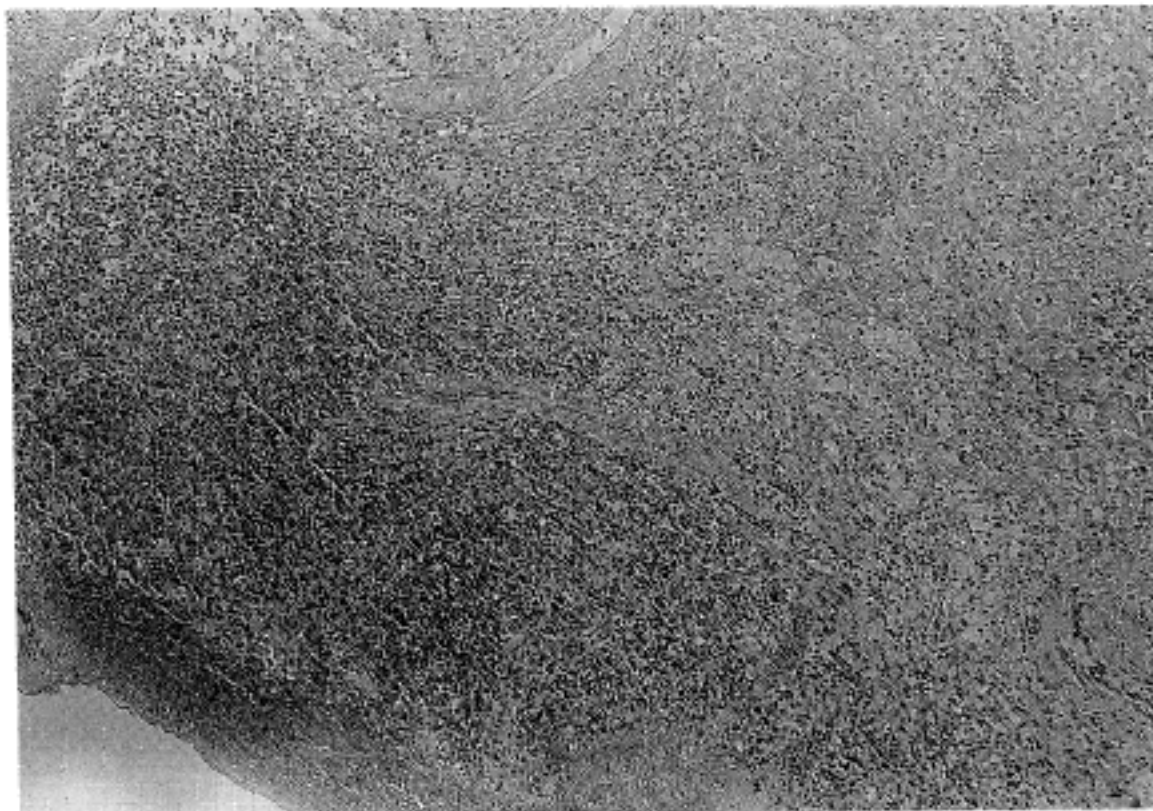


Fig. 3. Small clusters of residual hypophyseal cells surrounded by lymphocytes. The infiltrate is associated with fibrosis.

Table 1. Summary of the findings in male patients with lymphocytic hypophysitis

Source, year	Age	Major clinical presentation	Radiology	Endocrine evaluation		Pathology
				adrenal	thyroid gonad prolactin	
Guay AT (1987)	52	Impotence, Fatigue	1.3cm intrasella mass	↓	↓ ↓ ↓	Germinal center, focal (+) Fibrosis (+) Granuloma (-)
Pestell RG (1990)	61	Impotence, Fatigue	Diffuse enlarge of pituitary with minimal suprasella extension and some displacement of cavernous sinus	ND	↓ ↓ ↓	Germinal center (-) Fibrosis (+) Granuloma (-)
Nussbaum CE (1991)	40	Impotence, Headaches, Decreased libido, Weight gain	1.3cm intrasella mass infiltrated into cavernous sinus	↓	N ↓ ↓ ↑	Germinal center (-) Fibrosis (+) Granuloma (-)
Supler ML (1992)	56	Diabetes insipidus, Headaches, Diplopia, Fatigue	1.5cm intrasella mass with suprasella extension abutting the optic chiasm and cavernous sinus involvement	↓	↓ ↓ ↓ ↓	Germinal center (-) Fibrosis (+) Granuloma (-)
Lee JH (1994)	47	Decreased libido, Headaches, Lethargy, Arthritis	Intrasella mass extension to optic chiasm and depression of sella floor	N	N ↓ ↓ N	Germinal center (-) Fibrosis (+) Granuloma (-)
	27	Diabetes insipidus, Headaches, Decreased libido	Intrasella mass	N	N ↓ ↓ N	Germinal center (-) Fibrosis (+) Granuloma (-)
Moon WS (Present study)	22	Visual acuity ↓, Memory disturbance, Diabetes insipidus, Headaches	2.5cm intrasella mass with suprasella extension infiltrated into the cavernous sinus	N	↓ ↓ ↓ ↑	Germinal center (+) Fibrosis (+) Granuloma (-)

N, normal; ND, not done

포의 증식과 혈관 확장소견이 관찰되었고, 림프구의 침윤이 비교적 적고 섬유화가 진행된 부위에서 잔존하는 소수의 하수체 세포들이 군집을 이루거나 낱개로 관찰되었다(Fig. 3). 육아종성 병변이나 거대세포는 관찰되지 않았다.

고 찰

림프구성 하수체염은 범하수체기능저하증을 유발하는 드문 질환으로 Goudie와 Pinkerton¹이 처음 보고한 후 약 50예가 보고되었다. 보고된 예의 대부분은 임신중이거나 출산 후 여성에 발생하였고, 남성에게 발생한 예는 6예에 불과하다²⁻⁶. 많은 예에서 만성 갑상선염, 부신염, 악성 빈혈, 부갑상선염 등의 질환이 동반되고 혈액에서 하수체에 대한 항체, 항벽세포 항체 등이 증명되어 본 질환이 자가 면역 질환임을 시사하며^{9,10,11}, 면역 체계가 손상받을 수 있는 임신기와 산욕기에 호발하는 소견도 이 질환의 병인이 자가 면역 체계의 이상에 기인했을 가능성을 높인다. 또한 Levin¹³은 실험적으로 하수체 조직과 Freund 애주번트를 투여함으로써 조직학적으로 유사한 병변을 만들어 냈으며, 염증 반응의 정도가 산욕기의 쥐에서 가장 심하다고 보고하였다. 본 질환은 조직학적으로 다크톤성 림프구의 미만성 침윤으로 구성되는데, 확실한 배중심을 갖는 여포를 형성하기도 한다. 형질 세포와 호산구의 침윤 및 다양한 정도의 부종과 섬유화가 동반되나, 상피양 대식세포와 다핵성 거대세포가 관찰되지 않고 육아종 형성을 하지않는 점이 육아종성 하수체염과의 감별점이 된다. 남성에서의 발생연령(27~61세: 평균 47세)은 여성의 발생연령(18~74세: 평균 31세)에 비하여 월등히 높았다(Table 1). 이러한 소견은 남성에게 있어서 다른 자가면역 질환이 여성에 비해 늦은 연령대인 50대와 60대에 호발하는 것과 유사하였다. 본 예는 22세로 남자 환자 중 가장 젊은 나이에 발생하였다. 성선 호르몬 결핍에 의한 성욕감퇴와 발기 불능이 주증상이었다. 내분비 기능은 대부분의 예에서 감소하였으나 2예에서 프로락틴의 증가를 보였다. Cosman⁹은 하수체 세포의 염증 반응에 대한 감수성 정도가 달라 부신과 갑상선 기능 저하가 선행되고, 성선의 기능은 잘 유지되며 프로락틴세포는 다양한 감수성을 보인다 하였다. 남성에게 발생한 6예중 3예에서는 다른 내분비 기능이 정상이며 성선 호르몬의 감소가 있으므로 Cosman⁹의 보고와 일치하지 않았다. 프로락틴이 증가한 것은 뇌하수체 경(skalk)의 압박에 의한 시상하부-하수체 조절계의

파괴에 기인한 것이거나, 염증 반응으로 유발된 프로락틴세포의 변화에 의한 것일 가능성이 높다¹⁴. 한편 여성의 경우 해면 정맥동을 침범하는 경우는 극히 드무나 남성의 경우 본 예를 포함하여 6예중 3예가 방사선학적으로 해면 정맥동을 침범하였다. 일시적인 요붕증을 보인 환자의 예⁷가 발표되기 전에는 림프구성 하수체염이 전염만을 침범하는 것으로 인식되었다. 그후 소수의 예이지만 요붕증도 림프구성 하수체염의 한 임상 증상으로 보고되었다^{4,6-8}. 해면 정맥동의 침범과 요붕증의 발생률이 여성에 비해 남성에서 월등히 높아, 본 질환이 남성에게 발생했을때 중증의 염증반응이 초래될 가능성을 배제할 수 없다. 본 환자는 DDAVP 투여로 요붕증은 치료되었고 다른 호르몬 치료는 받지 않았다. 갑상선 조직 검사 및 자가항체에 대한 연구가 시행되지 않아 다른 면역질환의 동반 여부는 밝힐 수 없었다. 본 환자는 대퇴골두골단분리증을 앓은 병력이 있는데 림프구성 하수체염과의 연관성을 명확히 밝힐 수는 없다. 그러나, 성 호르몬이 골단관 발육을 초기에는 촉진시키며, 골단분리증 환자에서 골격의 성숙이 지연되며 안드로겐의 분비가 정상보다 감소되었다는 보고와 대퇴골두골단분리증이 하수체 기능저하증과 관련이 있다는 증례들¹⁵로 보아 내분비 이상에 기인하여 발생했을 가능성이 높다. 본 질환은 현재까지 하수체 종양으로 오인되어 대부분 외과적 수술로 치료 및 진단되었으나, 최근 스테로이드에 의해 치료가 가능하다고 보고되었다¹⁶. 그러므로 임상 소견, 방사선학적 검사 및 호르몬 검사 등으로 진단함으로써 불필요한 수술을 피할 수 있게 되었다^{6,16}.

요붕증을 보인 22세 남성에게 발생한 림프구성 하수체염을 경험하고 문헌고찰과 함께 본 질환에 대해 살펴보았으나, 발생 빈도에서의 성별 차이의 원인, 하수체 후엽을 자주 침범하지 않는 이유, 임신이 병인에 미치는 영향, 수술 전에 진단할 수 있는 방법 등에 대한 연구가 지속되어야 할 것으로 생각된다.

참 고 문 헌

- Goudie RB, Pinkerton PH. Anterior hypophysitis and Hashimoto's disease in a young woman. *J Pathol Bacteriol* 1962; 83: 584-5.
- Guay AT, Agnello V, Tronic BC, Gresham DG, Freidberg SR. Lymphocytic hypophysitis in a man. *J Clin Endocrinol Metab* 1987; 64: 631-4.
- Pestell RG, Best JD, Alford FP. Lymphocytic hypo-

- physitis. The clinical spectrum of the disorder and evidence for an autoimmune pathogenesis. *Clin Endocrinol* 1990; 33: 457-66.
4. Nussbaum CE, Okawara S, Jacobs LS. Lymphocytic hypophysitis with involvement of the cavernous sinus and hypothalamus. *Neurosurgery* 1991; 28: 440-4.
 5. Supler ML, Mickle JP. Lymphocytic hypophysitis : Report of a case in a man with cavernous sinus involvement. *Surg Neurol* 1992; 37: 472-6.
 6. Lee JH, Laws ER, Guthrie BL, Dina TS, Nochomovitz LE. Lymphocytic hypophysitis: Occurrence in two men. *Neurosurgery* 1994; 34: 159-63.
 7. Vanneste JAL, Kamphorst W. Lymphocytic hypophysitis. *Surg Neurol* 1987; 28: 145-9.
 8. Koshiyama H, Sato H, Yorita S, et al. Lymphocytic hypophysitis presenting with diabetes insipidus: Case report and literature review. *Endocrine J* 1994; 41: 93-7.
 9. Cosman F, Post KD, Holub DA, Wardlaw SL. Lymphocytic hypophysitis: Report of 3 new cases and review of the literature. *Medicine* 1989; 68: 240-56.
 10. Hume R, Roberts GH. Hypophysitis and hypopituitarism: Report of a case. *Br Med J* 1967; 2: 548-50.
 11. Mazzone T, Kelly W, Ensinek J. Lymphocytic hypophysitis associated with antiparietal cell antibodies and vitamin B12 deficiency. *Arch Intern Med* 1983; 143: 1794-5.
 12. Hayashi H, Yamada K, Kuroki T, et al. Lymphocytic hypophysitis and pulmonary sarcoidosis. *Am J Surg Pathol* 1991; 95: 506-11.
 13. Levin S. Allergic adenohypophysitis: New experimental disease of the pituitary gland. *Science* 1967; 158: 1190-1.
 14. Portocarrero CJ, Robinson AG, Taylor AL, Klein I. Lymphoid hypophysitis: an unusual cause of hyperprolactinemia and enlarged sella turcica. *J Am Med Assoc* 1981; 246: 1811-2.
 15. Weinstein SL, Buckwalter JA. Turek's orthopedics Principles and their application 5th. ed. Philadelphia: JB Lippincott Company. 1994; 514-5.
 16. Beressi N, Cohen R, Beressi JP, et al. Pseudotumoral lymphocytic hypophysitis successfully treated by corticosteroid alone: First case report. *Neurosurgery* 1994; 35: 505-8.
-