

두개인두종 치료 후 발생한 범뇌하수체기능저하증과 동반된 양측 대퇴골두골단분리증

김선우, 송영진, 최은정, 한동희, 정현연, 유성훈, 유형준, 유재명

한림대학교 의과대학 강남성심병원 내과학교실

Panhypopituitarism due to craniopharyngioma with bilateral slipped capital femoral epiphysis

Sun Woo Kim, Young-Jin Song, Eun Jeong Choi, Dong Hee Han, Hyun Yon Jung,
Sung Hoon Yu, Hyung Joon Yoo, Jae Myung Yu

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

Craniopharyngiomas are rare primary intracranial tumors. Despite their benign histological appearance, they are often associated with an unfavorable prognosis. The typical manifestations upon diagnosis are headache, visual impairment, polyuria/polydypsia, growth retardation, disturbance of pubertal development, and significant weight gain. The treatment options include radical surgery or radiotherapy, or a combination of these modalities. Slipped capital femoral epiphysis (SCFE) is the most common adolescent hip disorder. SCFE occurs when the capital femoral epiphysis displaces posteriorly on the femoral neck at the level of the physis. The etiology of SCFE is thought to be multifactorial and may include obesity, growth surges, and less common endocrine disorders. The related endocrine disorders include hypothyroidism, growth hormone supplementation, hypogonadism, and panhypopituitarism. Reported herein is a case of panhypopituitarism caused by craniopharyngioma combined with SCFE.

Keywords: Hypopituitarism; Craniopharyngioma; Slipped capital femoral epiphysis

서 론

두개인두종(craniopharyngioma)은 전체 두개강 내 종양 중 약 2-5%의 빈도를 차지하며, 임상 증상은 종양의 위치, 크기, 성장 양상 및 주위 조직과의 관계에 따라 다양하다. 두통, 구역 및 시야 장애 등을 일으키기도 하며, 시상하부 및 뇌하수체의 이상을 초래하여 성장 장애, 무월경 등의 내분비적 증상을 일으키기도 한다[1,2]. 수술적 제거가 1차적인

치료이며, 완전한 절제가 되지 않을 경우, 보조적으로 방사선 치료를 시행하기도 한다[3].

대퇴골두골단분리증(slipped capital femoral epiphysis)은 대퇴골두가 대퇴경부에 대하여 후하방으로 전위되어 발생하는 질환으로, 호르몬 분비과정에 많은 변화가 일어나는 급성장기인 사춘기에 많이 발생하는 것으로 알려져 있다[1,4]. 병인으로는 비만, 급성장 및 내분비 이상 등이 보고되고 있다[5]. 국내에서는 드문 질환으로, 내분비질환과 연관된 대퇴골두골단분리증의 몇 예가 보고된 바 있다[1,6-8]. 치료의 1차적인 목적은 넘어지는 것을 예방하고 합병증을 피하는 것이다[4]. 대퇴골두골단분리증의 정복 및 나사 및 핀을 이용한 골단의 고정술이 치료법이다[5]. 저자들은 두개인두종 치료 후 발생한 범뇌하수체기능저하증과 동반된 양측 대퇴골두골단분리증 1예를 경험하였기에 보고하는 바이다.

Received: August 13, 2013; Revised: September 23, 2013;
Accepted: September 26, 2013

Corresponding Author: Jae Myung Yu, Department of Internal Medicine, Hallym University College of Medicine, 1 Shingil-ro, Yeongdeungpo-gu, Seoul 150-950, Korea
Tel: +82-2-829-5112, Fax: +82-2-849-4469
E-mail: jaemyungyu@hotmail.com



Fig. 1. Both the hip A-P views show downward and posterior slipping of both capital femoral epiphyses with markedly destructive changes at the left femur head.



Fig. 2. Post-contrast T1-weighted sagittal brain magnetic resonance imaging showing a 3.2×3.6×3.8 cm heterogenous cystic and solid mass in the sellar and suprasellar area (arrow).

증례

환자: 남자, 21세

주소: 우측 고관절 동통

현병력: 3주 전 넘어지면서 발생한 우측 고관절 동통을 주소로 내원하였다. 환자는 12세까지 동년배에 비해 작은 신장으로 중국 소재 병원에서 진료하였으며, 두개인두종 진단하에 총 3차례 수술한 병력 있다. 이후 신장은 166 cm까지 성장하였으나, 2차 성징은 보이지 않았다. 2008년 중국에서 좌측 고관절 통증으로 관절고정술을 시행하였으며, 이후에도 지속적으로 좌측 고관절의 통증이 있었으나 불편감을 참고 지냈다고 한다.

과거력: 특별한 과거력은 없었고, 복용 중인 약제는 없었다.

가족력: 특이사항 없었다.

진찰 소견: 혈압 100/70 mm Hg, 맥박 76회/분, 체온 36.3℃, 호흡 18회/분이었고, 신장 166 cm, 체중 52 kg이었다. 액모 및 음모는 없었고, 고환(4 cc)과 음경(3 cm) 크기가 작았다. 우측 고관절에 압통 및 운동제한이 있었다. 또한 안과 협의 진료를 시행하였고, 양이측에 반맹 시야결손을 보이고 있었다.

검사 소견: 말초혈액 검사에서 백혈구 6,370/mm³ (호중구 49.0%), 혈색소 12.1 g/dL, 혈소판 267,000/mm³였다. 생화학 검사에서 blood urea nitrogen/creatinine 9.9/0.77 (mg/dL), total protein/albumin 9.1/5.1 (g/dL), aspartate aminotransferase/alanine transaminase/alkaline phosphatase 60/26/104 (IU/L), total bilirubin 1.1 mg/dL였으며, C-reactive protein 10.5 mg/L, erythrocyte sedimentation rate 22 mm/hr였다. 소

Table 1. Basal-combined anterior pituitary stimulation test

	Basal	30 min	60 min	90 min	120 min
LH (mIU/mL)	0.7	1.3	1.6	1.3	1.1
FSH (mIU/mL)	0.6	1.4	1.5	2.7	4.8
TSH (μIU/mL)	9.02	23.38	24.10	18.81	17.78
ACTH (pg/mL)	2.11	26.33	20.88	5.87	11.51
Glucose (mg/dL)	90	41	128	98	112
Cortisol (μg/dL)	0.7	0.8	1.0	0.6	0.3
GH (ng/mL)	0.1	0.1	0.2	0.2	0.1
Prolactin (ng/mL)	2.3	3.7	3.4	2.7	2.0

The basal hormone was measured at 8:00 a.m., and insulin aspart 3 IU, GnRH 0.1 mg, and TRH 0.5 mg were immediately injected.

LH, luteinizing hormone; FSH, follicle stimulating hormone; TSH, thyroid stimulating hormone; ACTH, adrenocorticotropic hormone; GH, growth hormone; GnRH, gonadotropin-releasing hormone; TRH, thyrotropin-releasing hormone.

변 검사에서 요단백(-), 요잠혈(-) 소견은 보이지 않았다. 내분비 검사에서 luteinizing hormone 0.3 mIU/mL (1.0-5.3), follicle stimulating hormone 0.8 mIU/mL (1.1-13.5), thyroid stimulating hormone (TSH) 8.01 μIU/mL (0.35-5.50), 유리 T4 0.37 ng/dL (0.89-1.76), T3 73 ng/dL (60-181), adrenocorticotropic hormone 9.97 pg/mL (5-60), cortisol 0.4 μg/dL (7-21), growth hormone 0.2 ng/mL (0-8), insulin-like growth factor-1 (IGF-1) <25.0 ng/mL (116-584), prolactin 2.8 ng/mL (1.8-15.9)였다. 수술 전 시행한 복합뇌하수체기능검사에서는 갑상선자극 호르몬을 제외한 범발성 뇌하수체 기능저하증의 소견을 보였다(Table 1). 갑상선에 대한 추가적인 검사를 시행하였으며, 갑상선 자가항체검사에서는 anti-microsome 1.2 U/mL (0-60),

anti-thyroglobulin 11.7 U/mL (0-60), anti-TSH receptor 0.5 IU/L (0-1.5)였다. Tc-99m pertechnetate를 이용한 thyroid scan에서는 양측 갑상선의 동위원소 섭취율이 1.2%로 감소된 소견을 보였다. 혈장 삼투압 302 mOsm/kg, 소변 삼투압 162 mOsm/kg, 24시간 소변량은 4,000 cc 내외였으며, 감별 진단을 위해 밤 12시부터 수분제한 검사를 진행하였다. 다음날 오전 7시 혈청 삼투압 302 mOsm/kg, 소변 삼투압 159 mOsm/kg이었으며, vasopressin 8 IU 투여 30분 후 소변 삼투압 398 mOsm으로 증가하는 중추성 요붕증 소견을 보였다 (Table 2).

방사선 검사 소견: 고관절의 전후면 사진에서는 양측 대퇴골두의 후하방으로의 전위 및 좌측 대퇴골두의 파괴 변화를 보이고 있었다(Fig. 1). 뇌하수체 magnetic resonance imaging (MRI) 촬영에서는 3.2×3.6×3.8 cm 크기의 낭성 종괴가 터키안 및 상부에 관찰되었다(Fig. 2).

치료 및 경과: 10일 후 우측 고관절의 관혈적 정복 및 내고정술을 시행하였으며, 18일 후 좌측 고관절에 대해서는 인공관절전치환술을 시행하였다. 두개인두종은 2개월 후 개두술 및 종괴 제거술을 시행하였다. 제거된 종괴에 대한 조직검사는 두개인두종 범양모세포형의 결과를 보였다.

범뇌하수체기능저하증에 대해 levothyroxine 0.1 mg/day, prednisolone 5 mg/day 경구 투여받고 있으며, testosterone 1 g 근육주사를 주사하였다. 중추성 요붕증에 대해 desmopressin 0.4 mg/day 경구 투여 시작하였다.

위와 같은 수술적 치료 후 고관절 동통은 호전되었으나, 잔존 종괴로 인해 시야결손은 회복되지 않고, 종괴 크기가 점차 증가하여 재수술 또는 방사선 치료 고려 중이다. 또한 호르몬 대체요법 후 무기력, 허약감 및 구역 등의 증상은 호전되었으나, 당뇨 증상은 호전과 악화를 반복하였다.

고 찰

대퇴골두골단분리증은 대퇴골두가 골단판을 통해 분리가 일어나 대퇴경부의 후하방으로 전위되는 드문 질환이다. 사춘기에 가장 흔한 고관절 질환이며, 보통 8세에서 15세 사이에 발생하며, 남아에서 호발한다[1,4]. Lehmann 등[9]은 10만 명의 어린이당 10.8명의 빈도를 보인다고 보고하였다. 도음의 여부와 관계없이 하지로 체중을 지탱할 수 있는 능력에 따라 안정형 대퇴골두골단분리증과 불안정형 대퇴골두골단분리증으로 분류한다. 병인으로는 비만, 급성장 및 내분비 이상 등이 보고되고 있다[5]. 진단된 환자의 63%에서 90백

Table 2. Water deprivation and vasopressin stimulation tests

	Serum (mOsm/kg)	Urine (mOsm/kg)
AM 7	302	159
vasopressin 8 IU SC injection		
30 min	307	398
60 min	305	442
90 min	303	436

SC, subcutaneous.

분위수 이상의 체중을 보이고 있으며[4], 관련된 내분비적 이상으로는 갑상선기능저하증, 성장호르몬 결핍, 성선기능저하증 및 범뇌하수체기능저하증 등이 있다[5]. 빈도로 보면 갑상선기능저하증이 가장 흔한 내분비 질환(40%)이고, 그 다음으로 성장호르몬 결핍(25%), 그 외의 다른 내분비질환(35%) 순이다[7,10]. 범뇌하수체기능저하증 환자에서 대퇴골두골단분리증의 발생 빈도는 아직 알려져 있지 않으나 성장호르몬 치료를 받지 않은 성장호르몬 결핍증 환자 7,719명 중 6명(0.08%)에서 대퇴골두골단분리증이 발생하였다고 보고된 바 있다[1,11].

1950년 Harris는 거세한 쥐를 이용한 실험에서 성장호르몬의 증가 혹은 성장호르몬/에스트로겐 비의 증가는 성장판의 두께를 증가시키며, 이에 따라 골단부와 골간단부 사이의 결합력의 약화를 초래하여 발병을 초래한다고 하였다[6,12]. Semple와 Goldschmidt는 뇌하수체기능저하증에서 대퇴골두골단분리증을 보고하면서 골성숙이 지연되어 급성장할 수 있는 기간이 길수록 골단분리증이 잘 일어난다고 주장하였다[7,13]. 또한 갑상선기능저하증이 있는 경우 성장호르몬과 IGF-1의 작용이 저하되고 연골세포대사의 변화 및 연골세포 변성이 증가하고 세포외간질에서 황산화 점액다당류에 변화가 생겨 전단력에 대하여 취약해질 수 있어 골단분리증의 위험이 증가한다고 하였다[1]. 성선기능저하증에서도 빈도가 증가한다는 보고가 있다[14]. Kempers 등은 400여 명의 성선자극호르몬유리호르몬 촉진제 치료를 받은 환자의 연구에서 4예의 대퇴골두골단분리증을 관찰하였고, 치료 동안의 낮은 에스트로겐 농도와 성장 속도의 저하로 성장판이 약해지고 치료 중단 후 성장 속도가 증가하면서 골단 분리가 일어나기 쉽다고 주장하였다[14,15]. 따라서 골단성장판에 영향을 미치는 이러한 호르몬들에 불균형이 발생하게 되면 전단력에 취약해져 대퇴골두골단분리증이 발생한다고 설명되고 있다.

치료의 일차적인 목적은 넘어지는 것을 예방하고, 합병증을 피하는 것이다[4]. 안정 대퇴골두골단분리증에서의 표준 치료는 1개의 나사를 이용한 골단의 고정술이다. 불안정 대퇴

골두골단분리증은 대퇴의 혈액공급을 더욱 고려하여야 한다. 따라서 수술의 시간, 고관절의 흡인, 대퇴골두골단분리증의 정복 및 1개 이상의 나사와 핀을 이용한 안정화에 대해서 안정 대퇴골두골단분리증의 치료와는 차이점이 있다[5]. 수술로 인한 합병증으로는 불안정 대퇴골두골단분리증에서 무혈관성 괴사가 60%에서 발생할 수 있으며, 이는 골관절염으로 종종 이어진다. 관절 연골의 급성 소실이 오는 연골용해증이 생길 수 있으며, 관절이 뻣뻣해지는 증상 및 통증을 야기할 수 있다. 그러나 대퇴골두골단분리증의 수술 후 발생하는 합병증은 최근 수술의 발달로 5-7%에서 1-2%로 발생률이 감소하였다[4].

두개인두종은 뇌하수체주머니(Rathke's pouch)의 배아 편평상피 잔유물에서 기원한다[1]. 두개인두종은 전체 두개강 내 종양 중 약 2-5%의 빈도를 차지하며, 100만명 당 1.3명의 발생률을 보인다[1,2]. 임상 증상은 종양의 위치, 크기, 성장 양상 및 주위 조직과의 관계에 따라 다양하다. 성인에서 가장 흔한 임상 증상은 시야 장애(40-80%) 및 뇌하수체 기능 부전에 의한 징후이다. Karavitaki 등의 보고에 따르면 78명 중 57%의 여성 환자에서 생리불순 혹은 무월경이 나타났으며, 28%의 환자가 성기능 장애를 호소하였다[2,3]. 구역 및 구토(26%), 기력 저하(32%) 및 무기력(26%)도 흔하게 나타난다. 성장 호르몬은 약 86%, 난포자극호르몬/황체형성호르몬은 74%, 부신피질자극호르몬은 51.3%, 그리고 갑상선자극호르몬은 42%에서 각각 결핍이 관찰되었으며, 요붕증은 약 17%에서 동반되었다.

두개인두종은 임상 증상 및 영상학적 소견에 따라 진단할 수 있다. 최종 진단은 조직검사를 통하여 가능하다. Computed tomography (CT) 및 MRI 영상도 사용될 수 있으며, 석회화 및 뼈의 구조를 구분하는 데는 CT가 유용하며, 종양의 크기 및 주변 조직의 침범 정도는 MRI가 가장 정확하여, 수술적 치료를 위한 검사로 MRI가 더 선호된다[2].

치료는 수술적 제거가 1차적인 방법이다. 완전한 수술적 제거가 목적이지만, 종양의 크기 및 불규칙한 경계, 신경혈관 조직과의 유착 등으로 종종 불안전하게 제거될 수 있다. 논문 에 따라 완전한 종양 제거는 18-84%까지 이루어진다고 보고되고 있다. 방사선치료는 수술의 금기에 해당하거나, 수술 후 재발한 경우, 완전한 절제가 이루어지지 않는 환자에서 선택이 될 수 있다[2,3].

본 증례에서도 두개인두종에 의한 범뇌하수체기능저하증이 발생하였을 것으로 판단되며, 이러한 내분비적 원인으로 인해 대퇴골두골단분리증이 발병한 것으로 설명될 수 있다.

내분비 질환이 있는 환자에서 고관절 동통이 있는 경우 드물기는 하지만 대퇴골두골단분리증이 동반될 수 있기 때문에, 이에 대한 주의가 필요할 것으로 사료된다.

REFERENCES

1. Chung JO, Hong SI, Cho DH, Chung DJ, Chung MY. A case of slipped capital femoral epiphysis in association with panhypopituitarism after treatment of craniopharyngioma. J Korean Endocr Soc 2008;23:193-8. Korean.
2. Karavitaki N, Cudlip S, Adams CB, Wass JA. Craniopharyngiomas. Endocr Rev 2006;27:371-97.
3. Karavitaki N, Brufani C, Warner JT, Adams CB, Richards P, Ansorge O, et al. Craniopharyngiomas in children and adults: systematic analysis of 121 cases with long-term follow-up. Clin Endocrinol (Oxf) 2005;62:397-409.
4. Peck D. Slipped capital femoral epiphysis: diagnosis and management. Am Fam Physician 2010;82:258-62.
5. Gholve PA, Cameron DB, Millis MB. Slipped capital femoral epiphysis update. Curr Opin Pediatr 2009;21:39-45.
6. Lee JH, Kim KR, Park HY, Ju JY, Chae YD, Yoon SJ, et al. A case of panhypopituitarism due to craniopharyngioma with slipped capital femoral epiphysis. J Korean Soc Endocrinol 2002;17:104-9. Korean.
7. Kim JE, Choi YI, Ha CY, Lee SJ, Chung YS, Lee KW, et al. A case of slipped capital femoral epiphysis developed during growth hormone treatment. Korean J Med 2001;60:589-92. Korean.
8. Kim TS, Choi WS. Bilateral slipped capital femoral epiphysis due to primary hyperparathyroidism: a case report. J Korean Orthop Assoc 2009;44:565-9. Korean.
9. Lehmann CL, Arons RR, Loder RT, Vitale MG. The epidemiology of slipped capital femoral epiphysis: an update. J Pediatr Orthop 2006;26:286-90.
10. Loder RT, Wittenberg B, DeSilva G. Slipped capital femoral epiphysis associated with endocrine disorders. J Pediatr Orthop 1995;15:349-56.
11. Rappaport EB, Fife D. Slipped capital femoral epiphysis in growth hormone-deficient patients. Am J Dis Child 1985;139:396-9.
12. Harris WR. The endocrine basis of slipping of the upper femoral epiphysis. an experimental study. J Bone and Joint Surg Br 1950;32:5-11.
13. Semple JC, Goldschmidt RG. Epiphyseal maturation and slipping femoral epiphysis in a hypopituitary dwarf. Orthopedics 1969;2:31-42.
14. Lee HS, Yang EA, Hong EH, Cho MH, Ko CW. Two cases of slipped capital femoral epiphysis in children receiving growth hormone therapy. J Korean Soc Pediatr Endocrinol 2009;14:163-7. Korean.
15. Kempers MJ, Noordam C, Rouwé CW, Otten BJ. Can GnRH-agonist treatment cause slipped capital femoral epiphysis? J Pediatr Endocrinol Metab 2001;14:729-34.