啓明醫大學術誌 第29券 1號
Keimyung Med J
Vol. 29, No. 1, June, 2010

신증후성 출혈열 후 발생한 뇌하수체 기능저하증 1례

계명대학교 의과대학 내과학교실, 신경과학교실[1]

김상진 · 김혜순 · 이호영 · 하유진 · 박근규 · 김남경 · 김미경 · 이형[1]

A Case of Hypopituitarism in Patients Who Recovered from Hemorrhagic Fever with Renal Syndrome

Sang Jin Kim, M.D., Hye Soon Kim, M.D., Ho Young Lee, M.D., Yu Jin Ha, M.D.,
Keun Gyu Park, M.D., Nam Kyung Kim, M.D., Mi Kyung Kim, M.D., Hyung Lee[1], M.D.

Department of Internal Medicine and Neurology, Keimyung University School of Medicine, Daegu, Korea

Abstract

Hemorrhagic fever with renal syndrome (HFRS) caused by hantaviruses is a systemic infection with fever, hypotension, hemorrhage and acute renal failure. Pituitary hemorrhage and necrosis are causes of hypopituitarism often remaining undetected due to subtle clinical symptoms. We report on a patient who developed hypopituitarism as a late complication of HFRS 40 years later. His representative symptoms and signs were weakness, slurred speech, apathy, decreased muscular strength and decreased thyroid function test, which revealed low free T4 with normal thyroid stimulating hormone consistent with secondary hypothyroidism. Combined pituitary stimulation tests confirmed hypopituitarism and magnetic resonance imaging of the pituitary revealed atrophic pituitary gland with an empty sella. This report suggests that patients who have recovered from HFRS is at risk of developing hypopituitarism and should be diagnosed and treated appropriately if suspected because unrecognized hypopituitarism significantly affects patient's quality of life.

Key Words : Empty sella, hemorrhagic fever with renal syndrome, hypopituitarism

교신저자: 김혜순, 700-712 대구광역시 중구 달성로 216 계명대학교 의과대학 내과학교실
Hye Soon Kim, M.D., Department of Internal Medicine, Keimyung University School of Medicine
216, Dalseongno, Jung-gu, Daegu, 700-712 Korea
Tel: +82-53-250-7417 E-mail: hsk12@dsmc.or.kr

서 론

신증후성 출혈열은 한타바이러스 감염에 의한 전신질환으로 한국전쟁 때 많은 환자가 발생하면서 주요감염질환으로 대두되었다. 사망률은 7% 내외이고, 회복된 후 합병증이 동반되는 경우는 드문 것으로 보고되었다[1]. 이 후 군대를 비롯한 집단 생활에서 몇 차례 유행이 보고되었으며 1989년에는 유고슬라비아에서 226명의 환자가 발생하였는데 사망률은 6.6%로 보고되었다[2]. 신증후성 출혈열의 임상증상은 발열, 체액량 감소로 인한 저혈압이나 쇼크, 출혈 및 신부전 등이며, 병리학적으로 중요한 소견은 모세혈관 투과성 증가로 인한 누출로 발생하는 부종과 출혈이다. 이는 바이러스가 혈관세포 및 염증세포에 영향을 주어 숙주의 면역기전을 통해 혈관방어벽과 혈소판 응집 및 세포간 부착 등에 영향을 주기 때문인 것으로 이해되고 있다[3]. 신증후성 출혈열에서 뇌하수체 출혈과 괴사는 자기공명영상 및 사망한 환자의 부검을 통해 알려졌으며[4], 국내에도 질환의 급성기 또는 회복되고 수년 후 뇌하수체 일부 호르몬 저하 또는 범뇌하수체 기능저하증이 발생한 경우가 몇 차례 보고되었다[5-8]. 신증후성 출혈열에 동반되는 뇌하수체 병변은 사망예의 경우 70% 이상으로 보고되나, 회복한 환자에서 뇌하수체 기능저하증의 확진은 많지 않은데[9], 이는 뇌하수체 전엽의 출혈과 괴사의 정도가 다르고 뇌하수체 전엽의 예비능이 크므로 임상적으로 뇌하수체 기능저하가 발현되기까지 다양한 시간이 소요되기 때문인 것으로 생각된다. 저자들은 40년 전 신증후성 출혈열을 앓고 회복한 66세 남자 환자에서 발생한 범뇌하수체 기능저하증을 경험하였기에 문헌고찰과 함께 보고하는 바이다.

증 례

66세 남자가 전신쇠약감과 어눌한 말투와 행동으로 내원하였다. 평소 추위를 많이 타고 늘 피곤함을 호소하였으며, 고콜레스테롤혈증으로 스타틴 제제를 복용 중이었다. 환자의 병력으로 40년 전 군대에서 유행성 출혈열을 진단받고 치료 후 완치되었으며 가족력은 특이한 사항이 없었다. 신체검사상 신장 158 cm, 체중 57 kg이었고, 혈압 120/80 mmHg, 맥박 80회/분, 체온 36.5℃, 호흡 16회/분이었다. 만성병색을 보였으며 의식은 명료했으나 자극에 대한 반응이 느렸고 경도의 구음장애를 보였다. 피부는 건조하고 거칠었으며 얼굴이 부어(puffy) 있었다. 흉부와 복부 및 사지 진찰소견은 정상이었으나 액모와 치모는 소실되어 있었다. 검사소견은 혈색소 12.4 g/dL, 백혈구 4,530/mm^3 (호중구 58.0%, 림프구 32.2%, 단핵구 3.3%), 혈소판 284,000/mm^3였다. 혈청 전해질 검사는 나트륨 130 mEq/L, 칼륨 3.7 mEq/L, 염소95 mEq/L, 혈청삼투압은 299 mosm/kg, 소변삼투압은 384 mosm/kg 이었다. 혈청 생화학검사는 칼슘 8.9 mg/dL, 인 3.1 mg/dL, 포도당 106 mg/dL, 혈액요소질소 8.0 mg/dL, 크레아티닌 1.3 mg/dL, 총단백 7.9 g/dL, 알부민 4.4 g/dL, 총 빌리루빈 0.4 mg/dL, 알칼리인산분해효소 69 U/L, 아스파르트산 아미노전이효소(AST) 37 U/L, 알라닌아미노전이효소(ALT) 15 U/L이었다. 환자의 증상이 갑상샘기능저하증을 의심할 만한 소견이어서 실시한 갑상샘 호르몬 검사에서 갑상샘 자극호르몬자극호르몬(TSH)은 2.57 mIU/L로 정상범위었으나, 유리 T4가 0.15 ng/dL로 감소해 있었고, 갑상샘자가항체는 음성이었다. 유리 T4의 심한 감소에도 불구하고 갑상샘자극호르몬이 정상을 보여 이차성 갑상샘기능저하증을 의심하였고 뇌하수체 영상학적 검사 및 복합뇌하수체 자극검사를 실시하였다. 복합뇌하수체 자극검사에서 뇌하수체 전엽호르몬의 반응이 모두 억제되어 있었다(Table 1).

방사선 검사소견: 뇌하수체 자기공명영상에서 터키안의 크기 및 모양은 정상이었으나 뇌하수체 위축과 공터키안 소견을 보였다. 뇌하수체경 및 후엽은 정상 소견이었다(Fig. 1).

임상경과 및 치료: 영상검사 및 호르몬 검사 결과를 바탕으로 공터키안 및 뇌하수체 기능저하증을 진단하고 먼저 부신피질호르몬 투약을 시작하였다. 치료시작 후 환자의 전신 쇠약감이 호전되고 혈청

Table 1. Combined pituitary stimulation test

	Basal	30 min	60 min	90 min	120 min
GH (ng/mL)	0.20	0.21	0.20	0.20	0.21
Cortisol (μg/dL)	3.68	3.89	5.36	5.48	5.38
TSH (mIU/L)	2.81	4.68	4.16	3.98	3.56
LH (IU/L)	0.86	1.46	1.08	1.05	1.22
FSH (IU/L)	1.07	1.25	1.22	1.39	1.36
Prolactin (ng/mL)	1.62	1.94	1.76	1.72	164
Glucose (mg/dL)	84	11	19	30	36

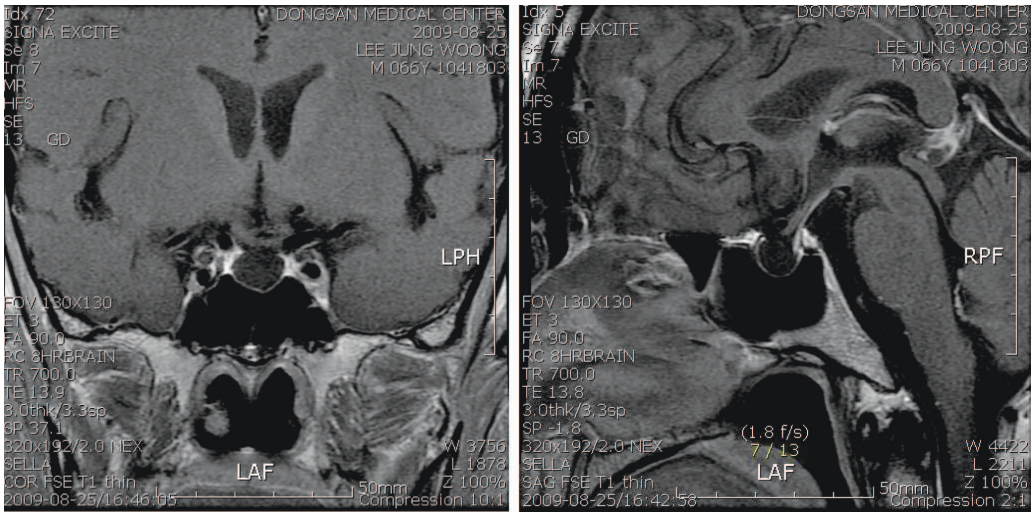

Fig. 1. MRI of the pituitary gland. T1-weighted MR scan shows normal size of the sella turcica filled with CSF and almost absence of the pituitary gland.

나트륨은 140 mEq/L로 정상화되었다. 현재 환자는 부신피질호르몬 및 갑상샘 호르몬을 투여하면서 외래 추적 중이다.

고 찰

뇌하수체기능저하증은 비특이적인 증상 및 징후를 나타내며, 장기간 동안 서서히 진행하는 경우가 많아 임상적으로 간과되는 경우가 많다. 흔히 호소하는 증상으로 피곤함, 추위를 많이 타며 저혈압, 근력감소, 성욕 및 성기능 감소, 액모 및 치모 소실 등이 있으나 문진에서 누락되는 경우가 많고 의심하지 않았던 경우 우연히 호르몬 검사에서 이상을 발견하게 된다. 일반적으로 성장호르몬축이 가장 먼저 영향을 받게 되며, 이후 성선자극호르몬, 갑상샘축, 그리고 마지막으로 부신피질호르몬자극호르몬 감소가 동반되는 것으로 알려져 있는다[10]. 60명의 신증후성 출혈열을 앓았던 환자를 대상으로 뇌하수체기능을 분석한 연구결과 성장호르몬 분비장애가 8명에서 동반되었으며 이 중 5명이 범뇌하수체기능저하를 보였다. 갑상샘축 장애를 보인 5명의 환자는 모두 다른 호르몬의 저하를 동반하였고, 뇌하수체-부신축 저하를 보인 환자는 6명 중 5명

이 여러 호르몬의 저하를 동반하였으며 성선축 저하는 7명에서 관찰되어, 총 10명의 환자가 단일호르몬축의 저하를 보였고 5명의 환자에서 범뇌하수체기능저하를 보여 18%의 환자에서 신증후성 출혈열에서 회복된 후 다양한 시간이 경과한 뒤 뇌하수체 호르몬 분비장애가 발생하였다고 보고하였다[12].

뇌하수체 전엽은 해부학적 위치가 터키안에 국한되어 있고 혈관구조가 상·하뇌하수체 동맥에서 10~20%를, 나머지는 뇌하수체문맥정맥에서 공급받는 체계로 되어 있어 출혈 및 괴사가 발생하기 쉬운 기관으로 정상조직이 50% 남아 있으면 정상 뇌하수체 기능이 유지되나 75% 및 90%의 조직이 손상 당했을 때 부분 및 완전 뇌하수체기능저하증이 발생하게 된다[10]. 신증후성 출혈열로 사망한 환자의 사후부검에서 뇌하수체의 출혈 및 괴사는 50~100% 빈도로 보고되었으며[13] 특히 핍뇨기에 사망한 환자의 경우 100%에서 출혈과 괴사 소견을 보고하여[14] 심각한 신증후성 출혈열을 앓고 회복된 환자에서 뇌하수체기능저하증의 발생빈도가 더 높을 것으로 예상된다. 뇌하수체기능저하증의 발생기전으로는 혈소판 감소 및 혈관투과성 증가로 인한 출혈, 저혈압 및 핍뇨기에 발생 가능한 허혈 및 바이러스 자체에 의한 세포독성 등으로 추정되나 기전이 확실히 밝혀지지 않았으며, 회복 후 섬유화와 뇌하수체 위축이 발생하여 뇌하수체 지능저하의 결과를 유발하는 것으로 알려져 있다[12]. 국내에서도 신증후성 출혈열 환자의 터키안 단층촬영에서 뇌하수체 병변을 보고하였으며[15] 급성기 뇌하수체졸증 및 신증후성 출혈열 이환 후 발생한 뇌하수체 기능저하증이 몇 차례 보고 되었다[5-8].

본 증례는 지속적으로 점차 심해지는 전신쇠약과 피로감 및 문진상 성기능 감소가 있었으나 특별한 원인 조사나 치료를 하지 않고 지내온 환자에서, 최근 몇 년 동안 추위를 잘 타며 전신쇠약이 매우 심해져 일상생활을 하기가 어려운 증상으로 내원한 환자로 내원 당시에는 발음이 어눌하고 행동도 느려졌다고 하였다. 입원 당시 전반적인 자극에 대한 반응이 저하되어 있었으며 저나트륨혈증도 동반되어 있었다. 갑상샘기능저하를 의심하고 실시한 호르몬 검사에서 이차성 갑상샘기능저하 소견을 보여 환자의 이전 병력을 다시 조사하는 과정에서 40년 전에 신증후성 출혈열을 앓았던 것을 확인하게 되었고, 뇌하수체 영상학적 검사 및 복합뇌하수체 자극 검사에서 뇌하수체의 위축으로 인한 공터키안과 범뇌하수체 기능저하증이 진단되어 부신피질 호르몬 투여 후 저나트륨혈증 및 동반된 임상양상들이 호전을 보였고 갑상선 호르몬 병용 후 전반적인 상태가 매우 호전되었다.

결론적으로, 문헌고찰에서 살펴본 것처럼 신증후성 출혈열 회복 후 뇌하수체기능저하증이 병발되는 비율이 18%까지 보고되고 있으며, 진행이 느리고 증상이 특이적이지 않아 진단이 잘 되지 않을 수 있으며, 환자가 길게는 수십 년 동안 적절한 치료를 받지 못할 수 있으므로 신증후성 출혈열을 앓았던 환자에서 정확한 문진과 신체 검사를 통해 의심되는 경우 신속하게 호르몬 검사를 실시하고 적절하게 치료하여 환자의 건강 및 삶의 질을 유지하는 노력이 필요할 것으로 생각된다.

요 약

신증후성 출혈열은 한타바이러스 감염에 의한 전신질환으로 발열, 저혈압, 출혈 및 신부전 등이 발생한다. 뇌하수체 출혈 및 괴사로 뇌하수체기능저하증이 급성기 및 회복 후 다양한 시간이 경과한 뒤에 나타날 수 있으나 비특이적인 증상으로 진단이 되지 않을 수 있다. 저자들은 전신 쇠약감, 어눌한 말투와 행동으로 내원한 환자에서 병력을 조사하던 중 40년 전 신증후성 출혈열을 앓은 병력을 확인하였고, 뇌 자기공명영상 검사에서 공터키안 소견을 보이고 복합뇌하수체자극검사로 뇌하수체기능저하증을 진단하였기에 문헌고찰과 함께 보고하는 바이다. 신증후성 출혈열을 앓았던 모든 환자에서 복합뇌하수체기능검사를 실시하여야 하는지는 아직까지 확립되지 않았으나 신증후성 출혈열로 사망한 자의 부검에서 뇌하수체 출혈과 괴사가 대부분 관찰되고 회복된 환자에서도 뇌하수체기능저

하증이 몇차례 보고되었으므로 심각한 신증후성 출혈열을 앓았던 환자에서 뇌하수체 호르몬 이상이 의심되는 경우 신속한 진단 및 치료가 필요할 것으로 생각된다.

참 고 문 헌

1. Muranyi W, Bahr U, Zeier M, van der Woude FJ. Hantavirus infection. *J Am Soc Nephrol* 2005;**16**:3669-79.
2. Gligic A, Stojanovic R, Obradovic M, Hlaca D, Dimkovic N, Diglisic G, *et al*. Hemorrhagic fever with renal syndrome in Yugoslavia: epidemiologic and epizootiologic features of a nationwide outbreak in 1989. *Eur J Epidemiol* 1992;**8**:816-25.
3. Hayasaka D, Maeda K, Ennis FA, Terajima M. Increased permeability of human endothelial cell line EA.hy926 induced by hantavirus-specific cytotoxic T lymphocytes. *Virus Res* 2007;**123**:120-7.
4. Hautala T, Sironen T, Vapalahti O, Paakko E, Sarkioja T, Salmela PI, *et al*. Hypophyseal hemorrhage and panhypopituitarism during Puumala Virus Infection: Magnetic Resonance Imaging and detection of viral antigen in the hypophysis. *Clin Infect Dis* 2002;**35**:96-101.
5. Kim YJ, Kim MR, Nam MS, Kim YS, Kim SK, Bae SK. A Case of partial hypopituitarism after recovery from Korean hemorrhagic fever. *J Korean Soc Endocrinol* 1997;**12**:584-8.
6. Kang CK, Choi JK, Yoon KW, Choi SB, Kim CS. Two cases of panhypopituitarism after recovery from Korean hemorrhagic fever. *Korean J Med* 1987;**32**:246-53.
7. Lee MH, Min HK, Lee HK, Song YW, Yoo MH. A case of panhypopituitarism after recovery from Korean hemorrhagic fever. *Korean J Med* 1982;**25**:534-39.
8. Lee JS, Han JS, Ahn CR, Kim YG, Kim SG, Chang KH. Hypopituitarism in patients with severe hemorrhagic fever with renal syndrome (Korean hemorrhagic fever). *Korean J Med* 1989;**37**:454-63.
9. Klebanov Iu A. Analysis of fatal outcome in hemorrhagic fever with renal syndrome. *Klin Med (Mosk)* 1990;**68**:64-7.
10. Fauci S, Braunwald E, Kasper D, Hauser S, Longo D, Jameson J, *et al*. *Principle of Internal Medicine*. 17th ed. Mc Graw Hill; 2008, p. 2199.
11. Kelestimur F. Sheehan's syndrome. *Pituitary* 2003;**6**:181-8.
12. Stojanovic M, Pekic S, Cvijovic G, Miljic D, Doknic M, Nikolic-Djurovic M, *et al*. High risk of hypopituitarism in patients who recovered from hemorrhagic fever with renal syndrome. *J Clin Endocrinol Metab* 2008;**93**:2722-8.
13. Hullinghorst RL, Steer A. Pathology of epidemic hemorrhagic fever. *Ann Intern Med* 1953;**38**:77-101.
14. Lee HW, van der Groen G. Hemorrhagic fever with renal syndrome. *Prog Med Virol* 1989;**36**:62-102.
15. Lim TH, Chang KH, Han MC, Chang YB, Lim SM, Yu YS, *et al*. Pituitary atrophy in Korean (epidemic) hemorrhagic fever: CT correlation with pituitary function and visual field. *Am J Neuroradiol* 1986;**7**:633-7.