

말단 비대증을 동반한 갑상선자극호르몬 분비 뇌하수체 선종 1예

계명대학교 의과대학 ¹내과학교실, ²신경외과학교실, ³병리학교실

하유진¹ · 김미경¹ · 김혜순¹ · 김일만² · 임만빈² · 최미선³ · 박근규¹

A case of TSH-secreting pituitary adenoma with acromegaly

Yu Jin Hah, M.D.¹, Mi Kyung Kim, M.D.¹, Hye Soon Kim, M.D.¹, Ealmaan Kim, M.D.²,
Man Bin Yim, M.D.², Misun Choe, M.D.³ and Keun Gyu Park, M.D.¹

*Departments of ¹Internal Medicine, ²Neurosurgery and ³Pathology,
Keimyung University School of Medicine, Daegu, Korea*

Growth hormone (GH) and thyrotropin (TSH)-secreting pituitary adenomas are very rare and account for only 0.5% of all pituitary adenomas. We report a case of a GH/TSH-secreting pituitary adenoma in a 53-year-old male patient. He presented with symptoms of thyrotoxicosis, clinical features of acromegaly, and diabetes mellitus. The laboratory examinations showed high serum levels of free T4, TSH, and free alpha-subunit. Additionally, serum levels of GH and insulin-like growth factor (IGF-1) were increased. GH was not suppressed below 1 µg/L by an oral 75 g glucose loading test, and TSH was not stimulated by thyrotropin-releasing hormone. A sellar MRI showed a large lobulated mass on the pituitary gland, so transcranial surgery was performed. Immunohistochemical staining showed anti-GH and anti-TSH positive tumor cells in the cytoplasm. Serum GH, IGF-1, free T4, and TSH levels normalized after surgery. (Korean J Med 77:S97-S102, 2009)

Key Words: Thyrotrophs; Pituitary neoplasm; Acromegaly

서 론

뇌하수체 선종은 호르몬-분비 선뇌하수체 세포에서 기원하며 세포의 종류에 따라 각각 다른 종류의 호르몬을 분비한다¹⁾. 뇌하수체 선종의 발생 빈도는 보고자 마다 차이가 있으나 부검을 통한 조사에서는 약 10%의 빈도로 보고되고 있으며²⁾ 임상적으로 증상을 나타나는 뇌하수체 선종은 1,000명 중에 약 1명 정도로 보고되고 있다³⁾. 호르몬을 분비하는

기능성 뇌하수체 종양 중 프로락틴을 분비하는 뇌하수체 선종이 29%로 가장 많은 빈도를 차지하고 있으며 다음으로는 성장호르몬을 분비하는 뇌하수체 선종이 15%에서 발견되며 갑상선자극호르몬을 분비하는 뇌하수체 선종은 전체 뇌하수체 선종의 약 1%에서 발생한다¹⁾.

뇌하수체 선종은 가끔 두 가지 이상의 호르몬을 동시에 분비 하는데 성장호르몬과 프로락틴을 분비하는 함께 분비하는 경우가 8% 정도이며 그 외의 호르몬을 분비하는 경우

• Received: 2008. 5. 5

• Accepted: 2008. 8. 25

• Correspondence to Keun Gyu Park, M.D., Department of Internal Medicine, Keimyung University School of Medicine, 194 Dongsan-dong, Joong-gu, Daegu 700-712, Korea E-mail: kgpark@dsmc.or.kr

Table 1. 75 g glucose-GH suppression test before surgery

	Basal	60 min	120 min
hGH (ng/mL)	14.26	11.11	13.19

Table 2. Combined pituitary function test before surgery

	Basal	30 min	60 min	90 min	120 min
hGH (ng/mL)	11.73	9.21	9.39	6.81	8.59
TSH (μIU/mL)	12.14	11.84	12.66	11.34	11.58
LH (mIU/mL)	4.75	14.25	12.34	10.29	9.05
Cortisol (μg/dL)	9.18	12.06	18.07	18.17	19.4
Glucose (mg/dL)	122	22	72	118	97

Regular insulin (0.1 U/kg), LHRH (100 μg), and TRH (400 μg) were given by intravenous injection.

가 1% 정도로 보고되어 있다¹⁾. 이들은 하나의 세포에서 분비되기도 하고 혹은 각각의 세포에서 서로 다른 호르몬들을 분비하기도 한다⁴⁾. 그 중 갑상선자극호르몬과 성장호르몬을 함께 분비하는 뇌하수체 선종은 전체의 약 0.5%로 아주 드물다⁵⁾. 저자들은 뇌하수체 선종 환자에서 성장호르몬과 갑상선자극호르몬을 함께 분비하는 뇌하수체 선종을 경험하였기에 문헌고찰과 함께 보고하고자 한다.

증 례

환 자: 노○○, 남자, 53세

주 소: 가슴두근거림

현병력: 2년간 개인의원에서 갑상선기능항진증을 진단받고, 프로필티올우라실(prophylthiouracil, 200 mg/일)을 복용하였으나 심계항진 및 발한 등 갑상선증독증상이 호전되지 않고, 뇌자기공명영상 촬영에서 뇌하수체 거대선종 발견되어 본원으로 전원됨.

과거력: 2년 전 당뇨병 진단받고 글리메피리드(glimepiride, 3 mg/일), 아카보스(acarbose, 200 mg/일)를 복용 중임.

가족력: 특이사항 없음.

신체 검사 소견: 혈압은 110/70 mmHg, 맥박 84회/분, 호흡수 18회/분, 체온 36.4°C였고, 의식은 명료하였고, 심음, 호흡음, 복부에는 이상소견이 없었다. 외모상 안구돌출, 턱나옴증, 이마가 돌출되어 있었고, 양 손발이 커져 있었다. 시야검사상 이상은 없었다.

검사실 소견: 말초혈액 검사에서 백혈구 5,450/mm³, 혈색소 14.5 g/dL, 혈소판 179,000/mm³이며 혈청생화학적 검사에서는 공복혈당 209 mg/dL, 당화 혈색소 7.4%, 총 단백 6.8

g/dL, 알부민 4.2 g/dL, ALP 120 IU/L, AST 16 IU/L, ALT 21 IU/L, 총 빌리루빈 0.5 mg/dL, BUN 20 mg/dL, Cr 1.2 mg/dL였다. 혈청전해질 검사에서는 Na 145 mEq/L, K 4.5 mEq/L, Cl 98 mEq/L였다.

내분비학적 검사 소견: 수술 전 호르몬 검사상 T3 178.37 ng/dL (정상범위: 80~200 ng/dL), 유리 갑상선 호르몬 2.20 ng/dL (정상범위: 0.89~1.78 ng/dL), 갑상선자극호르몬 10.19 mIU/L (정상범위: <5 mIU/L), 성장호르몬 15.18 ng/mL (정상범위: 0~8 ng/mL), 인슐린양 성장인자(insulin like growth factor)-I 1,055.01 ng/mL (정상범위: 71~263 ng/mL), 코르티솔 9.25 ng/dL (정상범위: 9.4~26.1 ng/dL), 유즙분비호르몬 28.51 ng/mL (정상범위: <25 ng/mL), 부신피질자극호르몬 43.48 pg/mL (정상범위: 6.0~56.7 pg/mL)였다. 항갑상선항체 검사 결과는 항갑상선자극호르몬수용체 항체 1.00 IU/L (정상범위: <1.5 IU/L), 항갑상선글로불린 항체 40.69 IU/mL (정상범위: <70 IU/mL), 항 마이크로솜 항체 64.33 IU/mL (<20 IU/mL)였고, 유리 알파-아단위(free alpha-subunit)는 2.44 mIU/mL (정상범위: 0~0.8 mIU/mL)였다. 포도당 부하에 의한 성장호르몬 억제검사에서 성장호르몬은 억제되지 않았고(표 1), 복합 뇌하수체 자극 검사에서 갑상선자극호르몬은 증가되지 않았다(표 2).

방사선 소견: 두개골 촬영에서 뇌하수체 오목이 확장되어 있었고, 두개골이 두꺼워져 있으며 턱나옴증이 관찰되었다(그림 1A). 뇌 자기공명 촬영에서 정상 뇌하수체는 왼쪽 위로 밀려있고, 뇌하수체 오목에는 17×15 mm, 16.5×15.4 mm 크기의 모래시계 모양의 뇌하수체 거대 종양이 보였다(그림 1B). 발 단순촬영에서 뒤꿈치 두께 26.5 mm로 두꺼워져 있었다. 갑상선 초음파와 갑상선 스캔상에는 미만성 확장, 균

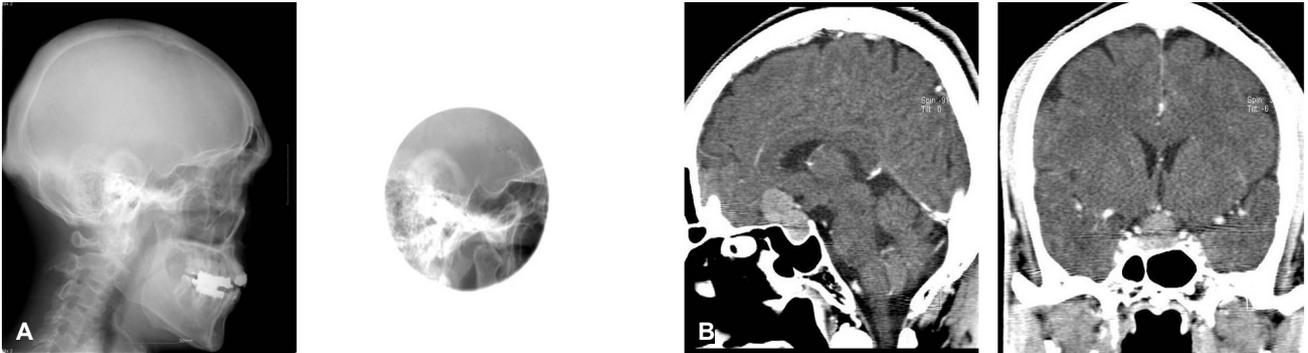


Figure 1. Radiologic findings. (A) Skull X-ray shows widening of the pituitary fossa. (B) Sellar MRI with contrast shows a large lobulated mass lesion on the pituitary gland.

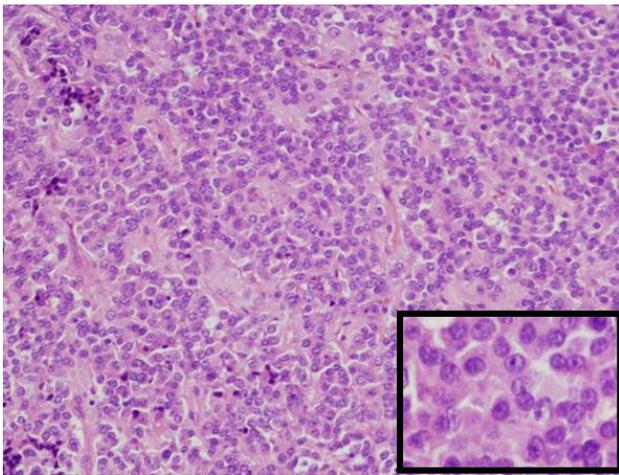


Figure 2. Hematoxylin-eosin stained biopsy specimen. The tumor shows a diffuse or sinusoidal growth pattern and is composed of relatively monotonous tumor cells. The tumor cells have abundant eosinophilic granular cytoplasm (inset) (magnification $\times 200$).

일하지 않는 음영과 혈류 증가 소견 외 특이소견 없었다.

조직학적 소견: 절제된 뇌하수체 선종의 조직은 hematoxylin & eosin 염색에서 호산성을 보였고(그림 2), 항성장호르몬 항체와 항갑상선자극호르몬 항체를 이용한 면역 조직화학 검사상에서는 양성 소견을 보였으며(그림 3A, 3B) 항프로락틴 항체에는 음성 소견을 보였다.

임상경과 및 치료: 종괴가 뇌하수체 오목의 위로 모래시계 모양으로 자라서 경첩형동 절제술을 하지 못하고 오른쪽 supraorbital pterion 접근으로 뇌하수체 선종을 제거하였다. 수술 1주일 후 시행한 호르몬 검사상 갑상선자극호르몬은 0.99 mIU/L, 유리 갑상선 호르몬 1.3 ng/dL, 성장호르몬 2.0 ng/mL, 인슐린양성장인자-I 301.73 ng/mL로 수술 전에 비해

뚜렷한 감소가 나타났다. 수술 후 시행한 포도당 부하에 의한 성장호르몬 억제검사 및 복합 뇌하수체 자극 검사에서는 표 3 및 표 4와 같다. 수술 이후 가슴 두근거림, 발한 등 갑상선 중독증 증상은 없어졌고, 혈당 감소 소견보여 경구 혈당강하제는 메트포르민(metformin, 1,000 mg/일)으로 감량하였으며 당화혈색소 6.2%로 조절되는 상태로 외래 추적관찰 중이다.

고 찰

갑상선자극호르몬 분비 선종은 1960년대에 Jalier 등⁶⁾에 의해 처음 보고되었으며 전체 뇌하수체 선종의 약 1% 이하에서 보고되고 있다⁵⁾. 국내에서는 1986년에 윤 등⁷⁾이 처음 보고하였으며 홍 등⁸⁾이 한국인에서의 갑상선자극호르몬 분비 뇌하수체 선종의 임상적 특징을 보고한 문헌에 의하면 전형적인 말단 비대증을 동반한 갑상선자극호르몬 분비선종 11예 중에서 2예에서 말단 비대증을 동반하고 있었다.

갑상선자극호르몬 분비 선종은 임상적으로 유리 갑상선 호르몬의 증가가 동반된 갑상선기능항진증 환자에서 갑상선자극호르몬이 정상이거나 증가되어 있으면 의심할 수 있으며⁹⁾ 유전 질환인 갑상선 호르몬 저항증후군과 감별해야 한다⁹⁾. 두 질환을 감별하기 위해 T3 억제 검사, 갑상선자극호르몬유리호르몬(thyrotropin releasing hormone, TRH)과 갑상선자극호르몬의 알파-아단위(alpha-subunit)를 측정하는 것이 도움이 된다¹⁰⁾. 갑상선자극호르몬 분비 선종의 경우 갑상선자극호르몬 유리 호르몬에 대한 갑상선자극호르몬의 반응이 없고, 갑상선자극호르몬의 알파-아단위와 알파-아단위/갑상선자극호르몬의 몰랄 비(alpha-subunit/TSH molar ratio)가 증가되어 있고 터키안의 자기공명영상에서 종양이 보인다¹¹⁾.

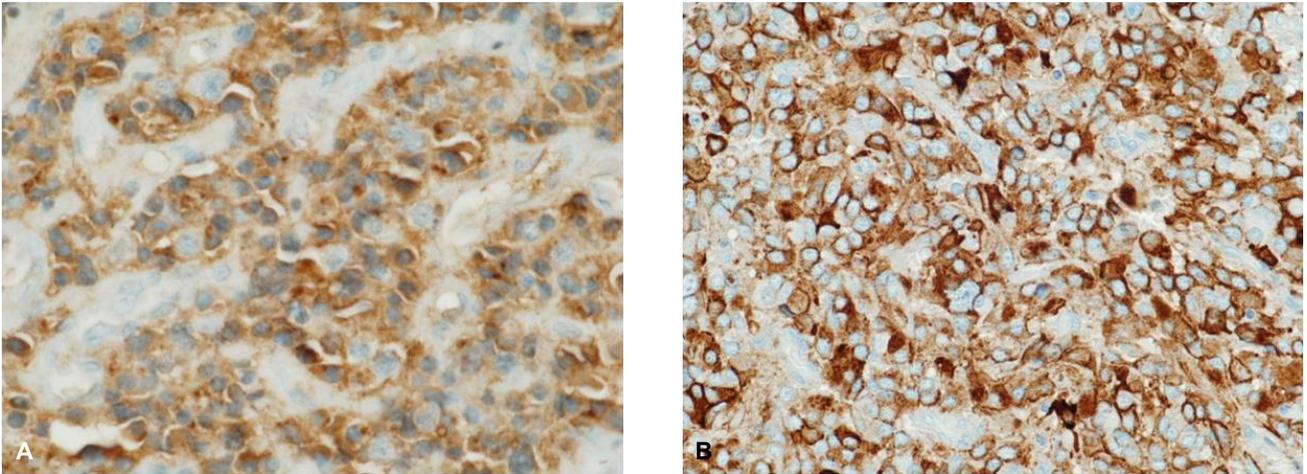


Figure 3. Immunohistochemical staining of the biopsy specimens. (A) Tumor cells are positive for growth hormone (GH) in the cytoplasm. (B) Tumor cells are positive for thyroid stimulating hormone (TSH) in the cytoplasm.

Table 3. 75 g glucose-GH suppression test after surgery

	Basal	60 min	120 min
hGH (ng/mL)	0.81	0.64	0.5

Table 4. Combined pituitary function test after surgery

	Basal	30 min	60 min	90 min	120 min
hGH (ng/mL)	0.61	0.62	2.22	1.95	1.86
TSH (μ IU/mL)	2.22	2.22	2.33	2.48	2.25
LH (mIU/mL)	3.83	8.98	11.64	11.07	9.74
Cortisol (μ g/dL)	5.83	7.53	16.57	14.73	11.24
Glucose (mg/dL)	119	39	66	84	95

Regular insulin (0.1 U/kg), LHRH (100 μ g), and TRH (400 μ g) were given by intravenous injection.

그리고 갑상선호르몬 저항 증후군은 갑상선 호르몬 수용체의 β 유전자의 돌연변이를 확인함으로써 감별할 수 있다¹⁰⁾. 본 증례의 경우 갑상선자극호르몬 유리 호르몬에 대한 갑상선자극호르몬의 반응이 없었고, 또한 갑상선 호르몬의 알파-아단위가 증가되어 있어 갑상선자극호르몬 뇌하수체 선종에 합당한 소견을 보였다.

뇌하수체 선종은 가끔 하나 이상의 호르몬을 분비하기도 하는데 성장호르몬 분비 선종의 약 25% 정도가 프로락틴을 함께 분비하는 것으로 보고되고 있으며¹²⁾ 그 외 호르몬들도 함께 분비되는 경우가 있으나 이런 경우는 1% 내외로 드물게 보고되고 있다⁴⁾. 특히 갑상선자극호르몬 분비 선종이 성장 호르몬을 함께 분비하는 경우는 매우 드물게 보고되고 있고, 갑상선자극호르몬과 성장호르몬이 함께 분비되는 기전에 대해서는 아직까지 명확하게 밝혀진 바가 없다¹³⁾. 보고

에 의하면 태생학적으로 갑상선자극호르몬 분비 세포와 성장 호르몬 분비 세포가 공통된 전구세포에서 분화되기 때문인 것으로 생각되고 있는데, Radian 등¹⁴⁾은 갑상선기능저하증을 동반한 쥐의 뇌하수체에서 성장호르몬 분비 세포가 갑상선자극호르몬 분비세포로 변화되는 것을 보고하였다. 이러한 사실은 갑상선자극호르몬 분비 선종이 성장호르몬, 프로락틴이나 갑상선자극호르몬을 분비할 수 있는 세포로 분화할 수 있는 초기 totipotent progenitor 세포에서 기원되어 갑상선자극호르몬과 다른 뇌하수체 호르몬을 함께 분비하는 병인이 될 수 있음을 암시한다. Sanno 등¹⁵⁾은 POU-domain family에 속하는 pituitary-specific transcriptional factor-1 (Pit-1)이 성장 호르몬 분비 선종과 갑상선자극호르몬 분비 선종과 관련이 있음을 보고하였다. Pit-1은 뇌하수체 전엽의 성장호르몬 분비세포(somatotrophs), 프로락틴 분비 세포(lactotrophs),

갑상선자극호르몬 분비 세포(thyrotrophs)의 분화와 발달에 관여하는 전사인자로 알려져 있으며¹⁶⁾ 성장호르몬 분비 선종과 갑상선자극호르몬 분비 선종에서 많이 발견된다¹⁵⁾. Teramoto 등¹³⁾은 갑상선자극호르몬 분비 선종 20예를 면역화학 염색을 한 결과 20예 모두 Pit-1 양성 소견을 보였으며 13예에서는 성장호르몬이 같이 염색되었다고 보고하였다. 또한 Trouillas 등¹⁷⁾은 갑상선자극호르몬과 성장호르몬을 함께 분비하는 뇌하수체 선종의 조직 소견이 monomorphous하며 과립형의 성장호르몬 분비 선종의 소견과 비슷한 조직소견을 보이며 성장 호르몬, 갑상선자극호르몬, 프로락틴에 대한 면역화학 검사상 모두 양성소견을 보이는 증례를 보고하고, 이러한 소견들이 초기에 oligopotent한 줄기세포에서 종양이 기원하였을 가능성을 제시한다고 보고하였다. 본 증례에서도 다른 보고들과 비슷하게 선종의 조직소견이 호산성이었고, 단일화되고 미만성의 굴모양패턴(sinusoidal pattern)의 세포로 구성되어 있는 것을 관찰할 수 있었다. 그러나 전자 현미경 관찰이나 Pit-1 염색 등의 추가적인 검사가 시행되지 못하여 세포의 특성을 이해하는데 제한점이 있다.

갑상선자극호르몬 분비 뇌하수체 선종의 치료로는 수술적 치료, 방사선 치료, 약물치료가 있다. 갑상선자극호르몬 분비 뇌하수체 선종의 첫 번째 치료는 수술적 치료이지만¹⁸⁾ 진단 당시 대부분 거대 선종이고 국소적으로 침습되어 있는 상태로 발견되어 수술이 어려운 경우가 많다⁴⁾. Beck-Peccoz 등¹⁹⁾은 갑상선자극호르몬 분비 뇌하수체 선종의 치료 후 완치되는 정도는 수술을 하였을 때 33%이며, 수술과 방사선 치료를 함께 하였을 때에도 35% 정도에서만 완치된다고 보고하였다. 이 밖에 잔여조직이 있지만 증상이 완화되는 경우가 수술 후 33%이며 수술과 방사선 치료를 하였을 때에는 42% 정도이며 나머지 환자들은 갑상선자극호르몬의 분비가 지속된다고 한다. 최근에는 수술 전 혹은 수술 후 somatostatin analogue를 사용하여 종양의 크기를 줄이고 성장 호르몬과 갑상선자극호르몬의 농도가 감소가 되는 것이 보고되고 있어 somatostatin analogue가 이차적인 치료로 제시되고 있다^{19,20)}. 본 증례의 경우 수술 후 현재까지는 갑상선 호르몬과 성장 호르몬이 정상 소견 보였고, 약물 치료 없이 외래에서 경과관찰 중이지만 수술로 완치가 적고 재발하는 경우가 많으므로 주기적인 호르몬 검사 등 경과를 관찰하고 추가적인 치료가 고려되어야 할 것으로 생각된다.

요 약

갑상선자극호르몬과 성장호르몬을 함께 분비하는 뇌하수체 선종은 매우 드물다. 말단 비대증을 동반한 갑상선기능항진증 환자에서 갑상선자극호르몬과 성장호르몬을 함께 분비하는 뇌하수체 선종을 진단하고 수술 치료 후 갑상선 호르몬과 성장호르몬이 정상화된 증례를 경험하였기에 보고하고자 한다.

중심 단어: 갑상샘자극세포; 뇌하수체 종양; 말단비대증

REFERENCES

- 1) Larsen PR, Kronenberg HM, Melmed S, Polonsky KS. *Williams textbook of endocrinology*. 10th ed. p. 185, Saunders, 2002
- 2) Buurman H, Saeger W. *Subclinical adenomas in postmortem pituitaries: classification and correlations to clinical data*. *Eur J Endocrinol* 154:753-758, 2006
- 3) Daly AF, Burlacu MC, Livadariu E, Beckers A. *The epidemiology and management of pituitary incidentalomas*. *Horm Res (Suppl 5):195-198*, 2007
- 4) Saeger W, Lüdecke DK, Buchfelder M, Fahlbusch R, Quabbe HJ, Petersenn S. *Pathohistological classification of pituitary tumors: 10 years of experience with the German Pituitary Tumor Registry*. *Eur J Endocrinol* 156:203-216, 2007
- 5) Beck-Peccoz P, Brucker-Davis F, Persani L, Smallridge RC, Weintraub BD. *Thyrotropin-secreting pituitary tumors*. *Endocr Rev* 17:610-638, 1996
- 6) Jailer JW, Holub DA. *Remission of Graves' disease following radiotherapy of a pituitary neoplasm*. *Am J Med* 28:497-500, 1960
- 7) Youn HJ, Hong DS, Hond KS, Cha BY, Kim YW, Son HY. *A case of TSH secreting pituitary tumor*. *J Korean Soc Endocrinol* 1:55-62, 1986
- 8) Hong SB, Kim CH, Shong YK, Ko JM, Kim HK, Park JY, Kim CJ, Kim KS. *Pituitary thyrotropin-secreting tumors in Korean*. *J Korean Soc Endocrinol* 12:165-175, 1997
- 9) Safer JD, Colan SD, Fraser LM, Wondisford FE. *A pituitary tumor in a patient with thyroid hormone resistance: a diagnostic dilemma*. *Thyroid* 11:281-291, 2001
- 10) Refetoff S, Weiss RE, Usala SJ. *The syndromes of resistance to thyroid hormone*. *Endocr Rev* 14:348-399, 1993
- 11) Brucker-Davis F, Oldfield EH, Skarulis MC, Doppman JL, Weintraub BD. *Thyrotropin-secreting pituitary tumors: diagnostic criteria, thyroid hormone sensitivity and treatment outcome in 25 patients followed at the National Institutes of Health*. *J Clin Endocrinol Metab* 84:476-486, 1999

- 12) Lloyd RV, Cano M, Chandler WF, Barkan AL, Horvath E, Kovacs K. *Human growth hormone and prolactin secreting pituitary adenomas analyzed by in situ hybridization. Am J Pathol 134:605-613, 1989*
- 13) Teramoto A, Sanno N, Tahara S, Osamura YR. *Pathological study of thyrotropin-secreting pituitary adenoma: plurihormonality and medical treatment. Acta Neuropathol 108:147-153, 2004*
- 14) Radian S, Coculescu M, Morris JF. *Somatotroph to thyrotroph cell transdifferentiation during experimental hypothyroidism: a light and electron-microscopy study. J Cell Mol Med 7:297-306, 2003*
- 15) Sanno N, Teramoto A, Matsuno A, Itoh J, Takekoshi S, Osamura RY. *In situ hybridization analysis of Pit-1 mRNA and hormonal production in human pituitary adenomas. Acta Neuropathol 91:263-268, 1996*
- 16) Sanno N, Teramoto A, Matsuno A, Osamura RY. *Expression of human Pit-1 product in the human pituitary and pituitary adenomas: immunohistochemical studies using an antibody against synthetic human Pit-1 product. Arch Pathol Lab Med 120:73-77, 1996*
- 17) Trouillas J, Girod C, Loras B, Claustrat B, Sassolas G, Perrin G, Buonaguidi R. *The TSH secretion in the human pituitary adenomas. Pathol Res Pract 183:596-600, 1988*
- 18) Kienitz T, Quinkler M, Strasburger CJ, Ventz M. *Long-term management in five cases of TSH-secreting pituitary adenomas: a single center study and review of the literature. Eur J Endocrinol 157:39-46, 2007*
- 19) Beck-Peccoz P, Persani L. *Medical management of thyrotropin-secreting pituitary adenomas. Pituitary 5:83-88, 2002*
- 20) Shimon I, Nass D, Gross DJ. *Pituitary macroadenoma secreting thyrotropin and growth hormone: remission of bihormonal hypersecretion in response to lanreotide therapy. Pituitary 4:265-269, 2001*