

재발성 악성 림프종에 의한 뇌하수체 전엽 호르몬 감소증 1예

원광대학교 의과대학 내과학교실

임윤혁·노혜정·박종빈·심혁·박병현·박무림·조정구

A case of anterior pituitary hormone deficiency caused by a relapsed malignant lymphoma

Yun-hyuk Yim, M.D., Hye-Jung No, M.D., Jong-Bin Park, M.D., Hyeok Shim, M.D.,
Byoung-Hyun Park, M.D., Moo-Rim Park, M.D. and Chung-Gu Cho, M.D.

Department of Internal Medicine, Wonkwang University School of Medicine, Iksan, Korea

Malignant lymphomas involving the pituitary gland are rare. We report a case of relapsed large B-cell non-Hodgkin's lymphoma affecting the anterior pituitary gland. The patient was a 47-year-old man who presented with headache, weakness, and tingling sensation involving both lower extremities. He had achieved the complete remission of lymphoma 5 months earlier. The thyroid stimulating hormone and free thyroxine levels were decreased at the time of admission. Magnetic resonance imaging showed secondary lymphoma involving the pituitary fossa, cavernous sinus, pineal gland, and cranial nerves. The anterior pituitary hormone levels were low and lymphoma cells were detected in the cerebrospinal fluid. The patient was treated with hydrocortisone, levothyroxine, high-dose methotrexate, and intrathecal methotrexate, and achieved complete remission of the pituitary mass. Pituitary function recovered after remission of the pituitary mass. (Korean J Med 75:S870-S876, 2008)

Key Words: Malignant lymphoma; Anterior pituitary; Hypopituitarism

서 론

악성 림프종은 원발 병소로서, 혹은 다른 원발 병소로부터 전이되어 중추신경계를 침범할 수 있다. 악성 림프종 환자의 자연경과에서 중추신경계로의 전이가 발생하는 경우는 5~29%로 보고되고 있다¹⁾. 그런데 림프종이나 백혈병이 중추신경계를 침범하는 경우에는 대부분 뇌수막이나 경막 외로 전이를 하며, 뇌실질내로 침범하는 경우는 매우 드문 것으로 알려져 있다²⁾. 따라서 악성 림프종이 뇌하수체로 전이되는 경우도 매우 드물며, 더욱이 후엽에 비해서 전엽을

침범하는 경우는 더욱 드물다.

저자 등은 미만성 거대 B세포 림프종을 진단받고 항암요법 시행 후 완전관해 되었던 환자가 뇌하수체 전엽에 림프종이 재발하여 뇌하수체 전엽 기능 저하증이 발생되어 호르몬 보충요법과 항암요법을 시행하였고, 치료 후 뇌하수체 기능이 호전된 예를 경험하여 보고하고자 한다.

증 례

환 자: 임○호, 남자, 48세

주 소: 두통, 양측 하지의 운동 장애와 저린감

• Received: 2007. 7. 20

• Accepted: 2007. 9. 13

• Correspondence to: Byoung-Hyun Park, M.D., Ph.D., Department of Internal Medicine, 344-2 Shiryong-dong, Iksan 570-711, Korea
E-mail: parkbhmd@wonkwang.ac.kr

* This study was supported by Wonkwang Clinical Research Center 2008.

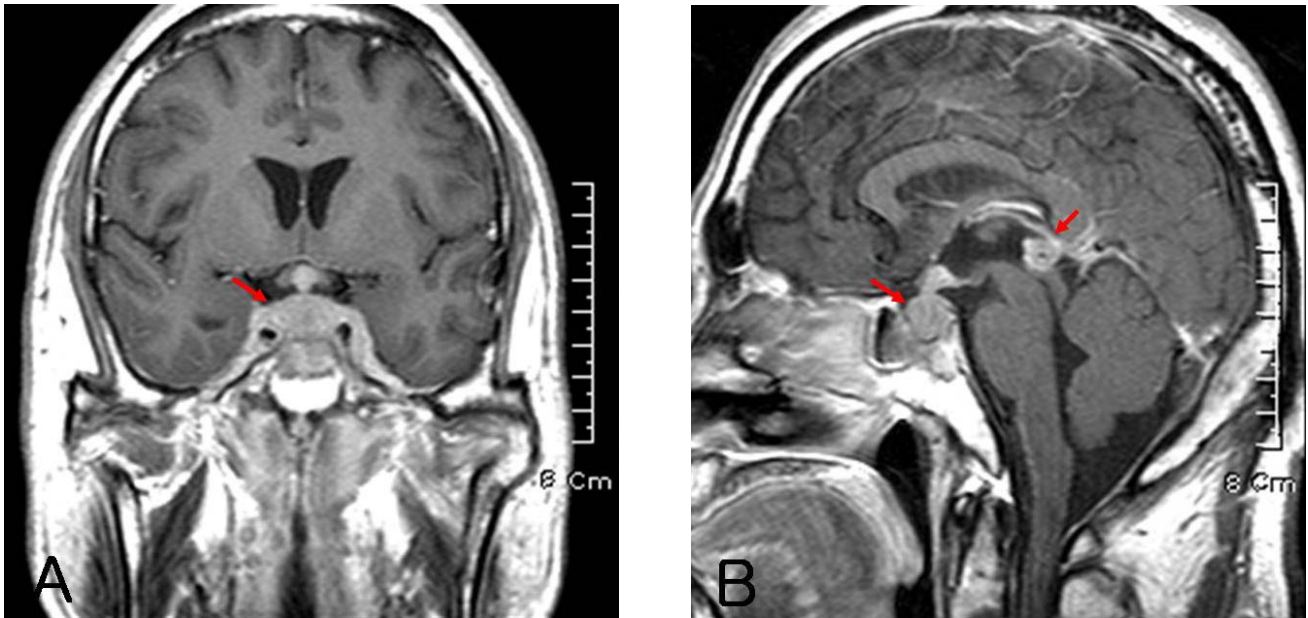


Figure 1. Coronal (A) and sagittal (B) MRI following intravenous gadolinium infusion revealed a diffusely enlarged, homogenously enlarged, homogeneously enhancing sellar lesion and heterogeneously enhancing small mass on the pineal gland (arrows).

Table 1. Results of the combined anterior pituitary test at the time of admission

	0 min	30 min	60 min	90 min	120 min
Glucose	110 mg/dL	71 mg/dL	38 mg/dL	88 mg/dL	99 mg/dL
Growth hormone	0.7 ng/mL	0.7 ng/mL	4.6 ng/mL	2.5 ng/mL	1.8 ng/mL
Thyroid stimulating hormone	0.014 μ IU/mL	0.033 μ IU/mL	0.061 μ IU/mL	0.054 μ IU/mL	0.070 μ IU/mL
Adrenocorticotrophic hormone	46.2 pg/mL	31.4 pg/mL	27.5 pg/mL	41.5 pg/mL	29.4 pg/mL
Cortisol	3.4 μ g/dL	3.8 μ g/dL	4.4 μ g/dL	4.7 μ g/dL	4.1 μ g/dL
Luteinizing hormone	<0.10 mIU/m	5.65 mIU/m	8.32 mIU/m	9.19 mIU/m	9.40 mIU/m
Follicular stimulating hormone	2.26 mIU/m	6.47 mIU/m	9.73 mIU/m	12.37 mIU/m	13.58 mIU/m
Prolactin	19.80 mIU/m	45.43 mIU/m	39.10 mIU/m	12.37 mIU/m	13.58 mIU/m

현병력 : 환자는 2005년 9월 우측 폐, 그리고 양측 신장과 부신에 미만성 대세포 B 림프종 4기를 진단받고 rituximab, cyclophosphamide, vincristine, doxorubicin, prednisolone으로 항암 요법(R-CHOP 요법)을 8회 시행받은 후 2006년 3월 완전관해 판정을 받고 추적관찰 중 5개월 뒤 두통, 전신쇠약, 그리고 양측 하지의 운동장애와 저린감이 발생하였다.

개인력 : 약물 복용력이나 감염력, 알레르기 질환의 과거력은 없었다.

가족력 : 특이소견 없었다.

이학적 소견 : 입원 당시의 체온은 36.5 $^{\circ}$ C, 맥박수 80회/분, 호흡수 18회/분, 혈압은 110/70 mmHg이었으며, 급성 병색을

나타내고 있었다. 임파절 종대는 없었으며, 간장이나 비장은 축지되지 않았다. 신경학적 검사에서 도수근력 검사상 양측 하지의 근력이 2/5로 나타났으며, 그 외에는 특이소견을 보이지 않았다.

검사실 소견 : 입원 당시 시행한 말초혈액검사상 혈색소 15.8 g/dL, 백혈구 7,470/mm³, 혈소판 184,000/uL이었다. 혈청 생화학 검사상 total bilirubin 0.56 mg/dL, AST 45 IU/L, ALT 58 IU/L, ALP 164 IU/L이었고, 혈청 삼투압 352 mosm/kg, 소변 삼투압 295 mosm/kg, Na 137 mM/L, K 4.3 mM/L, calcium 11.1 mg/dL, phosphorus 5.3 mg/dL이었으며 BUN 30.7 mg/dL, creatinine 1.06 mg/dL, protein 8.1 g/dL, albumin 5.0 g/dL,

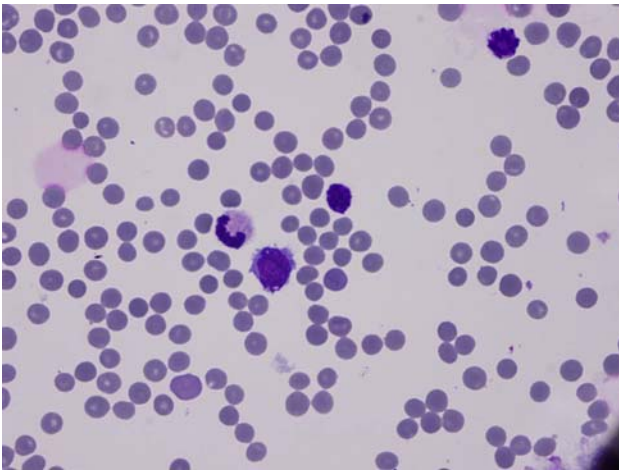


Figure 2. Lymphoma cells in the cerebrospinal fluid.

LDH 468 IU/L, CK 476 IU/L, uric acid 8.1 mg/dL, PTH 14.3 pg/mL, 1,25 (OH)₂D₃ 36.4 ng/mL이었다. 그리고 오전 8시에 시행한 면역 혈청 검사상에서는 ACTH 19.4 pg/mL, cortisol 2.58 μg/dL, TSH 0.056 μIU/mL, free T4 0.57 ng/dL, prolactin 17.43 mIU/mL를 보였고, 혈중 testosterone 농도는 0.020 ng/mL로 감소되어 있었다.

임상경과 및 치료: 내원 후 고칼슘혈증이 관찰되어 수액 치료를 시행한 후 호전되었으며, 통증 조절을 위해서 gabapentin과 oxycodon을 사용하였다. 환자의 면역혈청검사 결과 뇌하수체 기능 저하가 의심되어 입원 4일째에 복합 뇌하수체 자극검사를 실시하였고, 검사 결과 갑상선자극호르몬, 황체형성호르몬, 그리고 코르티솔의 분비가 감소되어

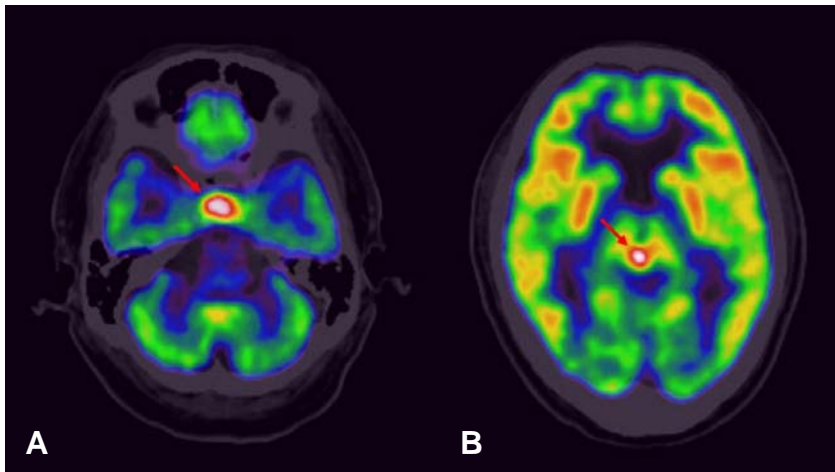


Figure 3. PET/CT shows FDG uptake at the pituitary gland (A) and pineal gland (B) (arrows).

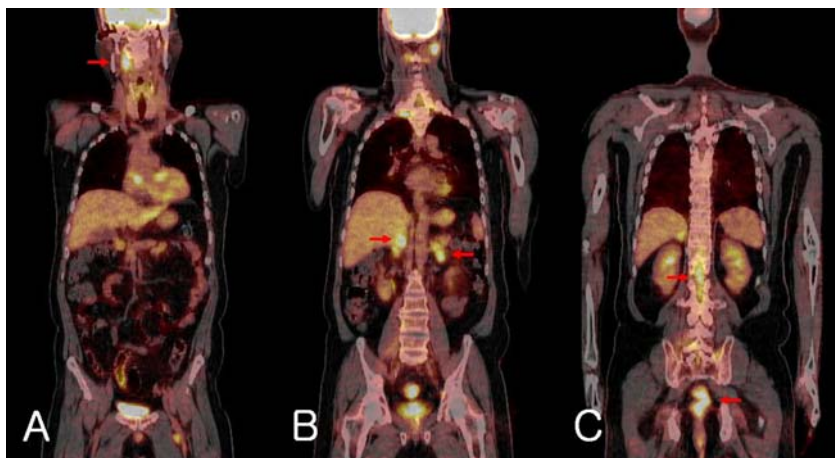


Figure 4. PET/CT (coronal view) shows FDG uptake at the nuchal LAP (A), both adrenal glands (B), spinal cord, and rectum (C) (arrows).

Table 2. Results of the combined anterior pituitary test after chemotherapy

	0 min	30 min	60 min	90 min	120 min
Glucose	92 mg/dL	49 mg/dL	67 mg/dL	83 mg/dL	90 mg/dL
Growth hormone	0.3 ng/mL	4.8 ng/mL	7.5 ng/mL	2.3 ng/mL	1.5 ng/mL
Thyroid stimulating hormone	0.52 μ IU/mL	5.4 μ IU/mL	5.0 μ IU/mL	2.36 μ IU/mL	0.46 μ IU/mL
Adrenocorticotrophic hormone	26 pg/mL	46 pg/mL	158 pg/mL	162 pg/mL	161 pg/mL
Cortisol	9.0 μ g/dL	10.3 μ g/dL	16.9 μ g/dL	16.5 μ g/dL	18.6 μ g/dL
Luteinizing hormone	3.13 mIU/m	11.04 mIU/m	12.4 mIU/m	11.18 mIU/m	11.1 mIU/m
Follicular stimulating hormone	12.4 mIU/m	18.01 mIU/m	20.4 mIU/m	21.3 mIU/m	22.83 mIU/m
Prolactin	17.93 mIU/m	65.5 mIU/m	52.1 mIU/m	34.3 mIU/m	29.7 mIU/m

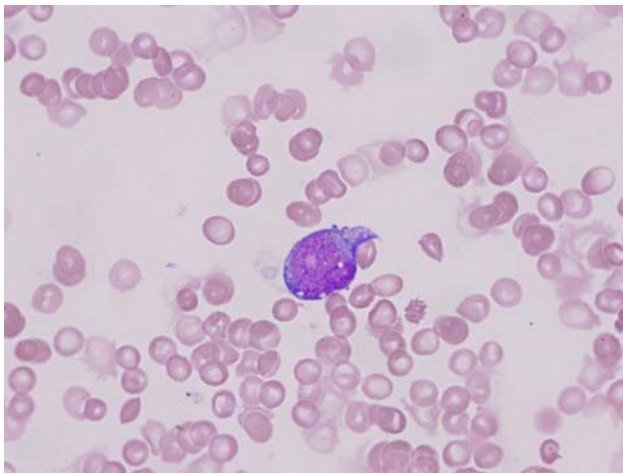


Figure 5. Bone marrow aspirate shows lymphoma cells (Wright stain, original magnification $\times 1000$).

뇌하수체 전엽 기능저하증으로 나타났다(표 1).

환자에게 하루에 prednisolone 10 mg, levothyroxine 50 μ g 을 투여하였고, 입원 6일째에 뇌 자기공명 영상을 시행하였다. 뇌 자기공명 영상에서는 뇌하수체, 해면정맥동, 사대, 그리고 송과체 부위에 T1, T2 강조 영상에서 백질과 유사한 정도의 저강도신호를 보이는 종괴가 관찰되었으며, gadolinium 조영 후 영상에서는 종괴 부위가 균일하게 조영되어 있었다(그림 1). 또한 양쪽 3번, 5번, 6번, 7번, 8번 뇌신경을 따라서 조영이 되는 종괴가 관찰되었다. 요추천자검사에서는 뇌척수액에 림프종 세포들이 관찰되었다(그림 2). 입원 7 일째 실시한 PET/CT에서는 뇌하수체와 송과체에 각각 SUV 14.26과 13.67로 FDG 섭취가 증가되어 있었고(그림 3), 경부의 림프절들과 신경근, 흉추와 요추, 부신, 직장, 그리고 하지의 신경에도 FDG 섭취가 증가되어 있었다(그림 4). 골수 검사에서도 림프종의 골수 침범 소견을 보였다(그림 5).

입원 7일째부터 항암치료로 고용량 methotrexate 요법 (methotrexate 3,500 mg/m², folinic acid 300 mg)을 2주 간격으로 실시하면서 척수강 내에 methotrexate 주입을 실시하였다. 2회의 항암 요법 시행 후 양쪽 하지의 운동 장애와 저린감은 호전되었고, 입원 36일째 시행한 뇌 자기공명 영상에서 입원 시 관찰되었던 뇌하수체, 해면정맥동, 사대, 송과체의 종괴가 보이지 않았으며(그림 2) 뇌신경들 주위에서 관찰되었던 종괴들도 보이지 않았고 새로운 병변도 없었다. 복부 컴퓨터 단층 촬영과 흉부 자기공명 영상에서는 부신과 척수 내 종괴의 크기가 감소해 있었으며, 새롭게 나타난 종괴는 관찰되지 않았다. 그리고 입원 42일째 실시한 복합 뇌하수체 자극검사서 뇌하수체 전엽의 기능이 호전되어 있어서 (표 2) 호르몬 보충 요법을 중단하였다.

그 후 항암 요법을 4회까지 시행하였으나 발열과 혈구감소증이 지속되었고, 입원 76일째 실시한 말초혈액도말 검사에서 급성 림프구성 백혈병으로의 전환이 나타나 고용량 MTX-Ara C 요법(methotrexate 200 mg/m², Ara C 12,000 /m², folinic acid 120 mg)을 3주 간격으로 실시하면서 척수강 내 MTX 주입을 지속하였다. 그러나 고용량 MTX-Ara C 요법 2차 시행 후 발열과 범혈구감소증, 그리고 위장관 출혈이 지속되어 대증적 치료를 실시했으나 전신 상태가 악화되면서 사망하였다.

고 찰

악성 종양 환자들 중에서 뇌하수체로의 전이가 일어나는 경우는 1~27%로 다양하게 보고되고 있으며, 환자들의 생존 기간이 증가하고 방사선 검사의 민감도가 향상되면서 빈도가 증가하고 있다³⁾. 뇌하수체로의 전이를 가장 많이 일으키는 악성 종양의 원인 병소는 여성에서는 유방, 남성에서는 폐로 나타나고 있다³⁻⁶⁾. 그러나 악성 림프종이 뇌하수체를 침범하는 경우는 흔치 않으며, 뇌하수체 전엽 기능의 이

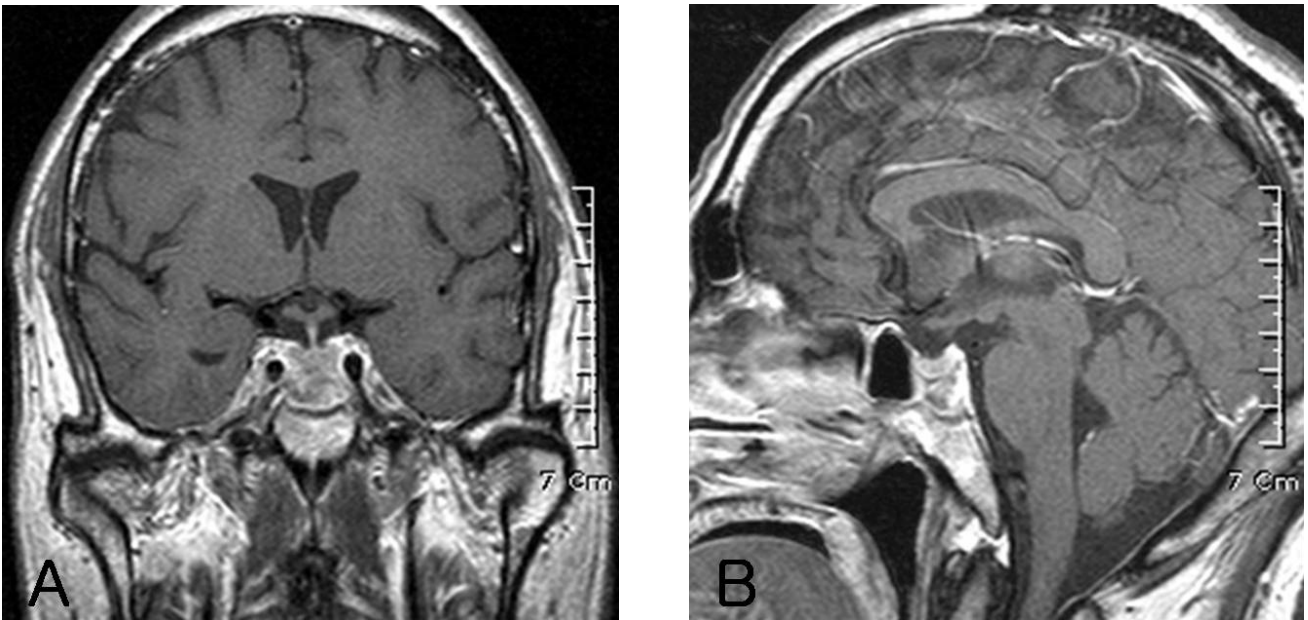


Figure 6. Follow-up coronal (A) and sagittal (B) MRI following intravenous gadolinium infusion revealed non-visualization of the preexisting tumor mass in the pituitary fossa, cavernous sinus, parasellar area, and pineal gland.

상을 초래하는 경우는 매우 드물다. Komninos 등은 380예의 뇌하수체 전이를 분석한 결과 원발암이 유방암이거나 폐암인 경우가 60% 이상을 차지했다고 보고했다. 그러나 같은 연구에서 악성 림프종에 의한 뇌하수체 전이는 2예로서 0.5%를 차지했으며, Williams 등은 뇌하수체 전이가 있는 5,778명의 악성 종양 환자 중 0.6%에 해당하는 32명의 환자에서만 백혈병 또는 악성 림프종이 원발 병소였음을 보고하였다^{5, 7}. 뇌하수체로의 전이는 여러 가지 경로를 통해서 발생하는데 뇌하수체 실질이나 안장가로막으로의 혈행성 전이, 문맥 혈관을 통한 전이, 뇌 기저부를 통한 확장, 뇌수막을 통한 전이 등이 이루어질 수 있다⁹.

악성 종양의 뇌하수체 전이 시 가장 흔하게 나타나는 임상적인 특징은 요붕증이다. McCormick 등은 40예의 뇌하수체 전이가 있었던 악성 종양 환자 중 70%에서 요붕증이 발생하였으나 뇌하수체 전엽 기능 부전은 15%에서만 발생하였다고 보고하였고⁸, Sioutos 등은 뇌하수체 전이가 있는 8명의 환자 모두 요붕증이 나타났음을 보고한 적이 있다⁹. 국내에서도 악성 림프종의 뇌하수체 전이에 의한 중추성 요붕증이 발생한 예가 보고된 적이 있다¹⁰. 이와 같이 요붕증의 발생 빈도가 상대적으로 높은 이유는 뇌하수체 전엽에 비해 후엽으로 침범하는 빈도가 더 높고 증상 발견이 더 용이하기 때문으로 생각된다. 실제로 Kimmel 등이 121명의 뇌하수체 전이 환자들을 분석해 본 결과 후엽으로의 전이가

54%, 전엽으로의 전이가 13%, 전엽과 후엽으로 모두 전이된 경우는 20%로 나타났다⁹. 뇌하수체 전엽에 비해서 후엽으로의 전이가 호발하는 이유는 후자가 뇌하수체 동맥을 통한 전신 순환에 직접적으로 노출되어 있고, 뇌하수체를 둘러싸고 있는 경막에 맞닿아 있는 범위가 더 크기 때문으로 알려져 있다⁹. 따라서 뇌하수체 전엽으로 전이가 일어날 때도 후엽을 통해서 전파되는 경우가 많다¹¹. 그러나 최근에는 내분비 검사와 방사선 검사의 민감도가 증가하면서 악성 종양의 뇌하수체 전이에 의한 전엽 기능부전의 발생이 증가하고 있다⁵. 뇌하수체 전엽 기능의 부전시 이차적으로 발생하는 갑상선기능저하증과 부신기능저하증이 먼저 나타나며, 성선기능저하증은 상대적으로 늦게 나타난다¹². 이 증례에서는 환자에게 뇌하수체 전엽 기능부전을 발견할 당시에 갑상선, 부신, 성선 기능 저하증이 모두 동반되어 있었다. 뇌하수체 줄기 압박 시에는 고프로락틴혈증이 발생할 수 있는데, 이는 도파민에 의한 프로락틴의 억제 경로가 차단되기 때문이다¹³. 이때 프로락틴종에 의한 고프로락틴혈증을 배제해야 하는데, 정확한 확인을 위해서는 면역조직검사가 필요하나 혈중 프로락틴 농도가 200 ng/dL 이상이면 프로락틴종의 가능성이 높다.

비정상적인 뇌하수체 호르몬에 의한 임상 증상 외에도 신경학적인 증상이 발생할 수 있는데, 이는 두개골내의 종양에 의한 압박에 의하며 두통, 복시, 시야 결손 등이 이에

해당된다^{1, 4, 5}). 두통은 뇌하수체를 침범한 악성 림프종 환자의 75%에서 발생한다고 보고되고 있으며, 터어키안 에 미란 이 발생하거나 안장가로막이 팽창하면서 발생한다. 시야 결 손은 종양에 의해서 시각교차가 압박되었을 때 발생하며, 양이측반맹의 형태로 발생하는 경우가 가장 흔하다. 만일 종양이 해면정맥동 주변으로 침범하면 뇌신경에 장애가 올 수 있다. 주로 3번 뇌신경인 동안신경에 장애가 발생하나, 드물게 1번, 4번, 5번 뇌신경에 장애가 오기도 한다⁵). 본 증 례의 환자의 경우에는 뇌 자기공명 영상에서 해면정맥동 주 변의 뇌신경 부위에 종양 침윤이 관찰되었으나, 신경학적인 검사에서 이와 연관된 비정상적인 소견은 없었다.

뇌하수체 전이는 임상적으로 뇌하수체 선종과 차이를 보 이다. 종양의 빠른 성장 속도, 갑작스러운 요붕증의 발생, 안근 마비, 연령이 50세 이상인 환자에서의 두통, 그리고 악 성 종양의 병력 등은 뇌하수체 선종보다는 악성 종양의 침 범의 가능성을 높인다⁵). 터어키안에 림프종이 침범한 경우 에는 뇌 자기공명 영상에서는 T1 강조 영상에서 주변 조직 과의 유사한 신호 강도를 보이며, gadolinium 조영 후 영상 에서는 균일하게 조영이 된다²). 또한 뇌하수체 줄기가 두껍 게 관찰될 수 있으며, 후엽에 침범된 경우에는 정상적으로 관찰되는 명점이 보이지 않는다. 그러나 방사선 검사로는 일반적으로 뇌하수체 선종이나 다른 양성 종양으로부터 구 분해내기 어려운 경우가 많으며, 정확한 진단을 위해서는 수술을 통한 조직 검사가 필요하다. 악성 종양이 뇌수막으 로 침범을 한 경우에는 본 증례의 환자에서처럼 요추검사를 통한 뇌척수액 세포검사에서 악성 종양의 세포를 확인할 수 도 있기 때문에 수술을 통하지 않고 뇌하수체 전이에 대한 결정적인 단서를 얻을 수 있다.

악성 림프종이 뇌하수체 전이를 일으킨 경우, 다른 병소 를 침범한 경우와 같이 미만성 대세포 B 림프종이 가장 흔 한 조직학적인 형태로 알려져 있으며^{15, 16}), 예후는 림프종의 조직학적인 소견, 환자의 나이, 질병의 경과, 동반 질환에 의해 결정되고 뇌하수체를 침범한 여부와는 관계가 없다¹⁵). 본 증례의 환자는 항암 요법 도중 추적관찰에서 뇌하수체 등의 중추신경계에 침범한 병변들이 사라지면서, 환자의 뇌 하수체 전엽 호르몬 분비 양상이 호전되는 경과가 있었으 나, 급성 백혈병으로의 진행과 전신 상태가 악화되면서 재 발 4개월 후 사망했다.

요 약

악성 림프종은 림프질의 병소에도 흔히 침범하지만, 뇌하

수체로 전이되는 예는 매우 드물다. 더욱이 해부학적인 특 성때문에 뇌하수체 후엽에 비해서 전엽으로 전이되는 경우 가 적으므로 뇌하수체 전엽 기능 부전이 발생하는 경우는 더욱 드물다. 저자 등은 전이성 악성 림프종에 의해 뇌하수 체 전엽 기능 저하를 보인 환자에서 항암 요법을 통한 뇌하 수체 병변의 호전을 통해 호르몬 분비의 호전을 보인 예를 경험하여 문헌고찰과 함께 이를 보고하는 바이다.

중심 단어: 악성 림프종; 뇌하수체 전엽; 뇌하수체 기능저 하증

REFERENCES

- 1) Fine HA, Mayer RJ. *Primary central nervous system lymphoma. Ann Intern Med* 119:1093-1104, 1993
- 2) Mathiasen RA, Jarrahy R, Cha ST, Kovacs K, Herman VS, Ginsberg E, Shahinian HK. *Pituitary lymphoma: a case report and literature review. Pituitary* 2:283-287, 2000
- 3) Kimmel DW, O'Neill BP. *Systemic cancer presenting as diabetes insipidus. Cancer* 52:2355-2358, 1983
- 4) Li JK, Chow CC, Yeung VT, Ko GT, Cockram CS. *Adrenal and hypophyseal non-Hodgkin's lymphoma presenting with panhypopituitarism. Int J Clin Prac* 52:513-514, 1998
- 5) Komninos J, Vlassopoulou V, Protopapa D, Korfiatis S, Kontogeorgos G, Sakas DE, Thalassinou NC. *Tumors metastatic to the pituitary gland: case report and literature review. J Clin Endocrinol Metab* 89:574-580, 2004
- 6) Tears RJ, Silverman EM. *Clinicopathologic review of 88 cases of carcinoma metastatic to the pituitary gland. Cancer* 36:216-220, 1975
- 7) Williams HM, Diamond HD, Craver LF. *The pathogenesis and management of neurological complications in patients with malignant lymphomas and leukemia. Cancer* 11:76-82, 1958
- 8) McCormick PC, Post KD, Kandji AD, Hays AP. *Metastatic carcinoma to the pituitary gland. Br J Neurosurg* 3:71-79, 1989
- 9) Sioutos P, Yen V, Arbit E. *Pituitary gland metastases. Ann Surg Oncol* 3:94-99, 1996
- 10) Lee SK, Song YD, Lee HC, Huh KB, Kim HS, Kim KR, Lee YM, Yoon YS, Kwon SH, Nam HH, Lee SH. *A case of central diabetes insipidus caused by metastatic malignant lymphoma. J Korean Soc Endocrinol* 12:596-601, 1997
- 11) Leramo OB, Booth JD, Zinman B, Bergeron C, Sima AA, Morley TP. *Hyperprolactinemia, hypopituitarism, and chiasmal compression due to carcinoma metastatic to the pituitary. Neurosurgery* 8:477-480, 1981
- 12) Morita A, Meyer FB, Laws ER Jr. *Symptomatic pituitary metastases. J Neurosurg* 89:69-73, 1998

- 13) Büchler T, Ferra C, Virgili N, Montanya E, Grañena A. *A relapsed non-Hodgkin lymphoma presenting as panhypopituitarism successfully treated by chemotherapy. J Neurooncol 59:35-38, 2002*
- 14) Giustina A, Gola M, Doga M, Rosei EA. *Primary lymphoma of the pituitary: an emerging clinical entity. J Clin Endocrinol Metab 86:4567-4575, 2001*
- 15) Megan Ogilvie C, Payne S, Evanson J, Lister TA, Grossman AB. *Lymphoma metastasizing to the pituitary: an unusual presentation of a treatable disease. Pituitary 8:139-146, 2005*
- 16) Airaghi L, Greco I, Carrabba M, Barcella M, Baldini IM, Bonara P, Goldaniga M, Baldini L. *Unusual presentation of large B cell lymphoma: a case report and review of literature. Clin Lab Haematol 28:338-342, 2006*