CASE REPORT

복합뇌하수체저하증 환자에서 성장호르몬 치료 중 발생한 무갈증성 고나트륨혈증 1예

문의현¹, 이종현², 이동환¹¹순천향대학교 서울병원 소아청소년과, ²순천향대학교 구미병원 소아청소년과

A Case of Adipsic Hypernatremia in a Patient with Panhypopituitarism Treated with Growth Hormone Replacement

Eui Hyon Mhun¹, Jong Hyun Lee², Dong Hwan Lee¹¹Department of Pediatrics, Soonchunhyang University Seoul Hospital, Seoul; ²Department of Pediatrics, Soonchunhyang University Gumi Hospital, Gumi, Korea

Adipsic hypernatremia is a rare disease where patients do not feel thirst even in the increased serum osmotic pressure and results in electrolyte imbalance, severely increased osmotic pressure and neurologic symptoms like nausea, vomiting, and seizures. We report a 12-year-old male patient who had undergone a trans-sphenoidal surgery for craniopharyngioma newly diagnosed with adipsic hypernatremia after having growth hormone replacement for growth hormone deficiency. The patient visited emergency room complaining of generalized weakness, tremor in both legs, and poor oral intake including water after starting growth hormone replacement therapy. Laboratory test revealed serum sodium 168 mmol/L and serum osmolality 329 mOsm/kg, despite the patient didn't feel any thirst at all. We treated him with scheduled water intake of 2.5 L a day with intranasal vasopressin. He admitted to Soonchunhyang University Gumi Hospital and Soonchunhyang University Seoul Hospital for 4 times during the following 8 months and serum sodium level and osmolality was controlled by scheduled water intake combined with intranasal vasopressin treatment. It is still unclear whether growth hormone replacement worked as a trigger of hypernatremia.

Keywords: Adipsic hypernatremia; Panhypopituitarism; Growth hormone replacement

서론

무갈증성 고나트륨혈증은 갈증 및 삼투조절을 하는 시상하부의 삼투압 수용체 기능의 이상으로 발병하는 드문 수분 대사이상질환이다. 발병원인으로는 뇌종양, 뇌 수술, 두부 외상, 선천성 및 자가면역 등 다양하다. 정상인에서는 혈장 삼투압 증가에 따라 293 mOsm/kg 이상에서 시상하부의 삼투압 수용체의 작용이 활성화되어 갈증이 유발되지만, 무갈증성 고나트륨혈증 환자의 경우 혈장 삼투압이 증가함에도 갈증을 느끼지 못하여 수분섭취가 줄어들게 되며, 고나트륨혈증의 임상증상을 보이게 된다[1-3].

성장호르몬은 성장기에 있는 소아와 청소년에게 필수적인 호르

몬으로 복합뇌하수체저하증 및 성장호르몬 결핍증에서 치료에 있어 성장호르몬 대체요법이 중요한 역할을 한다. 성장호르몬 치료 시 두개인두종이 재발할 수 있으며, 드물지만 인슐린저항성의 증가로 인한 혈당의 상승, 뇌압의 상승 및 고관절 탈구가 생길 수 있다는 보고가 있어 성장호르몬 대체요법을 시행함에 있어 주의를 기울여야 한다.

저자들은 두개인두종으로 수술 후 발생한 복합뇌하수체저하증으로 치료 중인 12세 남자 환자에서 새롭게 시작한 성장호르몬 치료 후에 발생한 전신 쇠약감과 하지의 진전을 주스로 내원하여 무갈증성 고나트륨혈증으로 진단된 1예를 경험하였기에 보고하고자 한다.

Correspondence to: Jong Hyun Lee

Department of Pediatrics, Soonchunhyang University Gumi Hospital, 179 1(il)gongdan-ro, Gumi 39371, Korea

Tel: +82-54-468-9236, Fax: +82-54-463-7504, E-mail: ljh4722@schmc.ac.kr

Received: Nov. 30, 2018 / Accepted after revision: May 18, 2019

© 2019 Soonchunhyang Medical Research Institute

This is an Open Access article distributed under the terms of the Creative Commons Attribution Non-Commercial License (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc/4.0/>).

증 례

12세 남자 환자가 내원 4일 전부터 시작된 전신 쇠약감을 주스로 응급실을 통해 입원하였다. 환자는 오심, 구토, 식이량 감소, 양하지의 진전 및 내원 3일 전부터 갈증을 느끼지 않으며 물을 포함한 식사를 전혀 하지 않으며 소변량 감소가 동반되었다. 과거력상 6세였던 2008년 5월에 두통 및 구토를 주스로 순천향대학교 구미병원에 입원하였으며 뇌 자기공명영상(brain magnetic resonance imaging)에서 $5.5 \times 3.4 \times 3.6$ cm 크기의 두개인두종이 진단되어 2008년 6월 순천향대학교 서울병원 신경외과에서 접형골 경유 수술을 받았으며(Fig. 1), 수술 후 복합뇌하수체저하증으로 Levothyroxine 80 µg, Desmopressin (nasal spray) 5 µg, Hydrocortisone 12 mg으로 치료를 시작하였으며, 제2형 당뇨 때문에 Metformin 500 mg을 복용하기 시작하였다. 당시 성장호르몬 결핍에 대해서는 두개인두종의 재발 가능성 때문에 치료를 시행하지 않았다. 하지만 사춘기가 시작되었고 저신장에 대한 우려 때문에 보호자의 지속적인 요구가 있어 충분한 검토 후에 성장호르몬 결핍에 대하여 내원 5일 전 처음으로 long acting somatotropin 4 IU를 1주일마다 피하주사로 치료하기 시작하였다. 가족력상 특이소견은 없었다.

환자는 수술 후 6년간 중추성 요붕증으로 desmopressin nasal spray 5 µg을 투여 중이었으나 갈증을 느끼지 못하는 것은 성장호르몬 보충요법 시작 후 내원 3일 전부터 시작되었다고 한다.

Fig. 1. Initial brain magnetic resonance imaging of patient at diagnosis of craniopharyngioma at age 6 years. About $5.5 \times 3.4 \times 3.6$ -cm sized solid and cystic mass in suprasella cistern with extension into sella fossa and prepontine cistern.

내원 당시 신체계측상 신장은 143 cm (10–25 percentile), 체중은 67 kg (> 97 percentile), 활력징후는 체온 36.7°C , 혈압 100/50 mm Hg, 박동수는 92/min이었다. 신체진찰에서 급성 병색소견을 보였으며 구강점막은 건조하였고, 피부 긴장도는 감소되어 있었으나 그 외 흉부, 복부 및 사지 진찰에서는 특이소견이 관찰되지 않았으며, 신경학적 검사상 의식은 명료하였으며 감각 및 운동신경 기능은 정상이었고 심부 건반사도 정상이었다.

혈액검사서 백혈구 $11,780/\mu\text{L}$ (참고범위, 4,000–10,500/ μL), 혈색소 13.4 g/dL(참고범위, 12.5–16.1 g/dL), 혈소판 $400,000/\mu\text{L}$ (참고범위, 150,000–400,000/ μL)였으며, 나트륨 168 mmol/L(참고범위, 135–145 mmol/L), 칼륨 3.7 mmol/L(참고범위, 3.5–4.6 mmol/L), 염소 130 mmol/L(참고범위, 98–106 mmol/L)였다. 혈중요소질소 8.0 mg/dL(참고범위, 7.0–18 mg/dL), 크레아티닌 0.8 mg/dL(참고범위, 0.31–0.88 mg/dL), 요산 19.5 mg/dL(참고범위, 2.7–6.7 mg/dL)로 측정되었고, free T4 1.06 ng/dL(참고범위, 0.86–1.76 ng/dL), thyroid-stimulating hormone 0.004 µIU/mL(참고범위, 0.35–5.5 µIU/mL), 소변 내 나트륨 9 mg/dL, 소변 내 크레아티닌 1,117.5 mg/dL, FeNa 0.02로 측정되었다. 뇌 자기공명영상에서 이전 영상과 비교하여 종양의 재발 및 새로운 병변은 관찰되지 않았다.

환자는 입원하여 고나트륨혈증에 대하여 수분 부하 치료를 받았다. 입원 첫날 0.9% normal saline 500 mL hydration 이후에 5% dextrose 0.45% NaCl K 수액을 제1–2병일에 150 mL/hr, 제3병일에 130 mL/hr, 제4병일에 100 mL/hr로 투여하면서 하루에 12 mmol/L 이하로 나트륨 수치를 교정하였으며, 입원 당시 나트륨 168 mmol/L에서 제5병일에 나트륨 148 mmol/L로 교정 후 수분섭취를 교육하며 퇴원하였고(Fig. 2), 퇴원 후 환자는 반복적으로 혈중 나트륨 및 삼투압이 증가함에도 불구하고 여전히 갈증을 느끼지 못하였으나 전신 쇠약감으로 인해 시행한 혈중 나트륨 수치는 163–173으로 상승되는 증상이 반복되어 첫 입원 이후 8개월 동안 4차례 입원하면서 치료하였다. 이후 비강 내 desmopressin 분무 횟수를 5 µg 하루 네 번으로 증가시키고 하루에 2.3 L의 물을 마시도록 스케줄을 정한 이후에 안정된 혈중 나트륨 및 삼투압을 보여 현재 외래에서 추적관찰 중이며(Fig. 3), 이 증례연구는 환자로부터 서면동의서(informed consent)를 받았다.

고 찰

본 증례에서 두개인두종 수술 후 중추성 요붕증으로 desmopressin 비강 분무 치료를 받으면서 이전에는 정상 갈증을 느끼던 환자가 지속형 성장호르몬 대체치료를 시작한 이후에 무갈증성 고나트륨혈증을 새롭게 진단받았다. 무갈증과 요붕증은 담당 중추의 해부학적 근접으로 인하여 증상이 함께 나타나는 경우가 많으며[4], 본 증례의 환자에서처럼 뇌종양의 수술 후 중추성 요붕증

Fig. 2. Hospital course of first admission. After phase I hydration by normal saline, IV 10% dextrose Na K injection 2 solution was used for maintenance fluid. The 4th day of admission, we stopped the IV fluid. IV, intravenous; BUN, blood urea nitrogen; Cr, creatinine.

Fig. 3. Hospital course of last admission. He forced to drink 2,300 mL of water and dose of intranasal desmopressin was increased from 0.005 mg every 12 hours to 0.005 mg every 6 hours. IV, intravenous; Osm, osmolality.

로 치료 중 정상 갈증을 보이던 환자에서 무갈증이 나타날 수 있음을 알 수 있다.

성장호르몬 대체요법(somatostatin)은 성장호르몬 결핍증 환자에서 치료에 중요한 역할을 하며 특히 성장기에 있는 소아 환자에

서 꼭 필요한 치료이지만 두개인두종 환자와 같은 경우 재발을 증가시킬 수 있기 때문에 사용에 있어 주의를 요한다. 또한 성장호르몬 대체요법은 체내 나트륨 저류를 증가시키며, 정상 갈증기전을 가진 환자에서 수분섭취를 증가시켜 수분-나트륨 균형을 이루는 것으로 알려져 있다[5]. 하지만 본 증례에서는 성장호르몬 치료 후에 고나트륨혈증이 일어났으나 무갈증으로 인해 수분섭취가 증가하지 않아 수분-나트륨 균형을 이루지 못하였으며 고나트륨혈증이 성장호르몬 투여에 의한 것인지 또는 새롭게 발생한 무갈증에 의한 것인지에 대하여 추후 연구가 필요하다.

환자의 경우 무갈증성 고나트륨혈증으로 진단 받은 이후에 고나트륨혈증을 주소로 8개월간 4차례 병원에 입원하여 치료 후 퇴원하였다. 환자의 나이가 12세로 수분섭취에 대한 거부로 인해 잦은 치료실패를 가져왔으며, 따라서 치료 성공을 위해서는 보호자의 역할이 매우 중요함을 알 수 있다.

이전의 연구에서는 치료방법으로 매일 정해진 수분섭취, 소변량 측정, 매일 체중측정을 통한 수분섭취 정도 파악, 요붕증이 동반되는 경우 desmopressin 투여 등을 제시하고 있다. 무갈증성 요붕증의 경우 동반되는 합병증 중 비만이 흔하게 보고되고 있으며 이는 무갈증성 환자에 있어 매일 체중을 측정하여 변동이 있을 경우 혈액검사가 필요함을 시사한다[6,7].

Adipsic hypernatremia는 다양한 원인에 의해서 발병하며 뇌하수체 전엽에 위치한 삼투압 수용체의 기능 저하로 발생한다. 갈증을 느끼지 않으며 삼투압 증가와 고나트륨 혈증으로 인해 경련, 탈수 등의 증상을 증가시키며 사망률이 높기 때문에 주의를 기울여서 치료해야 하며 치료방법으로 계획적인 수분섭취를 통해서 치료될 수 있는 것으로 알려져 있는 질환이다. 하지만 국내에서는 6건이 보고된 발생빈도가 낮은 드문 질환이며, 특히 소아에서 실제 발병률이 높지 않고 어린 나이로 인해 부모의 도움 없이는 치료에 어려움이 있어 성공적인 치료에 대한 증례보고가 적었던 질환이라는 점에서 이번 증례를 통하여 추후 소아 환자의 치료에 도움을 줄 수 있을 것으로 생각된다.

무갈증성을 진단하는 데 있어 나트륨 부하와 함께 갈증에 대하여 시각평가척도를 이용해서 갈증 정도를 평가해야 하지만 본 환자에서 상기 검사는 시행하지 못하였다[6]. 비록 환자의 혈액검사상 높은 삼투압과 나트륨 농도에도 불구하고 갈증이 없다고 표현하였지만 심인성 무갈증과의 정확한 감별을 위해 검사가 추가로 필요할 수 있다.

본 증례보고를 통해 두개인두종으로 접형동 경유 수술 시행 후 복합뇌하수체저하증으로 진단받은 12세 남자 환자에서 수술 6년 후 성장호르몬 치료 이후에 새롭게 발생한 무갈증성 고나트륨혈증을 진단하고, desmopressin 비강 내 투여량 5 µg 하루 4번으로의 증량과 함께 하루에 2.3 L의 계획적인 수분섭취를 통하여 치료하였음을 보고하는 바이다. 추후 복합뇌하수체저하증 환자에게 성장호르몬 치료를 시작할 때 환자의 전해질 균형과 수분섭취에 대한 주의를 기울여야 한다.

REFERENCES

1. Choi MJ, Kwak KM, Park MS, Shin WJ, Eom JH, Yoon JW, et al. Adipsic hypernatremia associated with deficiency of antidiuretic hormone release. *Korean J Med* 2013;85:313-7.
2. Kwon AR, Ann JM, Shin JJ, Chae HW, Kim HS. Hypodipsic hypernatremia leading to reversible renal failure following surgery for craniopharyngioma. *J Pediatr Endocrinol Metab* 2012;25:1027-30.
3. Crowley RK, Sherlock M, Agha A, Smith D, Thompson CJ. Clinical insights into adipsic diabetes insipidus: a large case series. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2007;66:475-82.
4. Sherlock M, Agha A, Crowley R, Smith D, Thompson CJ. Adipsic diabetes insipidus following pituitary surgery for a macroprolactinoma. *Pituitary* 2006;9:59-64.
5. Misra S, Johnston LB, Drake WM. Severe hypernatraemia associated with growth hormone replacement therapy in a patient with septo-optic dysplasia. *Pituitary* 2010;13:186-8.
6. Dabadghao P. Craniopharyngiomas: postoperative assessment of fluid and electrolyte disturbances. *Neurol India* 2015;63:663-4.
7. Eisenberg Y, Frohman LA. Adipsic diabetes insipidus: a review. *Endocr Pract* 2016;22:76-83.