자연 임신과 출산을 경험한 쉬한증후군 1예

단국대학교 의과대학 내과학교실

추영광 · 유원상 · 김도희 · 정현경 · 김희진

Spontaneous Pregnancy and Delivery in a Patient with Sheehan's Syndrome

Young Kwang Choo, Won Sang Yoo, Do Hee Kim, Hyun-Kyung Chung, Hee Jin Kim

Department of Internal Medicine, College of Medicine, Dankook University

ABSTRACT

Sheehan's syndrome is postpartum hypopituitarism due to the necrosis of the pituitary gland. It is usually the result of severe hypotension or shock caused by massive hemorrhage during or after delivery. Patients with Sheehan's syndrome have varying degrees of anterior pituitary hormone deficiency. They are accompanied with amenorrhea and ovulation dysfunction, and so they rarely get pregnant naturally. Ovulation induction is necessary if these patients desire to become pregnant. However, spontaneous pregnancy may be possible in some patients who have a preserved gonadotrophin reserve. We experienced a case of 29-year-old woman who was diagnosed Sheehan's syndrome 20 months after delivery and we medicated her with prednisolone and thyroxine. She got pregnant spontaneously after 18 months of hormone replacement therapy although she had amenorrhea and irregular menstrual cycles. She successfully delivered a baby by cesarean section. Here we report on this case with a review of the relevant literature concerned with pregnancy and Sheehan's syndrome.

(J Korean Endocr Soc 24:121~125, 2009)

Key Words: postpartum hypopituitarism, pregnancy, Sheehan's syndrome

서론

쉬한증후군은 산후 뇌하수체기능저하증으로 뇌하수체 전엽의 괴사에 의해 발생하는데 분만 중이나 출산 직후의 다량 출혈로 인한 심한 저혈압이나 쇼크에 의해 주로 유발된다[1,2]. 임신 중에는 프로락틴분비세포들의 수가 증가하고 뇌하수체의 부피가 평균 135% 증가하며 증가된 뇌하수체는 상하수체동맥(superior hypophyseal artery)을 압박하여 경한 허혈 상태를 초래한다. 이 상태에서 분만 중이나 출산 직후의 과다 출혈에 의한 심한 저혈압이나 쇼크는 동맥혈압의 변화를 일으키고 동맥의 경련과 뇌하수체의 괴사를 유발하게 된다[1,3,4]. 그러므로 범뇌하수체기능저하증 또는 다양한 정도의 부분적 뇌하수체기능저하증이 나타나게 된다. 일

부에서는 비특이적인 증상을 나타내므로 수 년 동안 진단과 적절한 치료를 받지 못하는 경우가 있다[5~7]. 대부분의 환자에서 출산 후 무월경과 배란장애가 동반되므로 자연임신이 거의 불가능하기 때문에 임신을 원할 경우에는 배란 유도도 필요하다[8]. 성선자극호르몬의 기능이 일부 보존되어 있는 경우에는 드물게 자연 임신에 의한 출산을 하는 경우도 있으나[9~11], 국내에서는 이러한 증례의 보고는 없었다. 이에 저자들은 출산 후 뇌하수체 괴사에 의한 뇌하수체기능저하증으로 당질코르티코이드와 갑상선호르몬을 투여하던 중 자연 임신으로 출산한 쉬한증후군 환자를 경험하였기에 문헌고찰과 함께 보고하는 바이다.

증례

환자: 여자 29세

주소: 무월경

현병력: 평소 건강하였으나 내원 20개월 전 자연 질식분

접수일자: 2008년 10월 22일

통과일자: 2009년 3월 08일

책임저자: 김희진, 단국대학교 의과대학 내과학교실

만으로 출산하였으며 출산 후 병실로 옮기는 도중 2번의 의식 소실이 있었다고 한다. 이후 눈의 통증과 두통이 지속되어 실시한 안과 검진에서는 특이 소견 없었으며 임신 전보다 4 kg의 체중 감소 있어 왔다. 출산 후 유즙 분비가 전혀 되지 않았으며 액모와 치모가 빠졌다. 무월경이 지속되어 출산 12개월 후부터 산부인과에서 여성 호르몬 투여 받기 시작했으나 증상의 호전 없어 내분비학적 호르몬 검사 위하여 전원되었다.

과거력: 20개월 전에 3 kg의 여아를 정상 질식 분만 한 후 수차례 기절하였으며 그 이외에는 특이 소견 없었다.

신체검사: 환자는 전체적으로 쇠약해 보였으며, 혈압은 100/70 mmHg, 맥박은 53회/분, 호흡수 20회/분, 체온은 36.5℃이었다. 신장은 157 cm, 체중은 42 kg이었다. 전신 발육 상태는 정상이었으나 피부는 건조하였고 결막은 창백하였으며 액모와 치모는 없었다. 경부 촉진에서 갑상선은 커져 있지 않았고 림프절도 만져지지 않았으며 호흡음과 심음에서 특이 소견 없었다. 복부에서 만져지는 종물이나 압통은 없었다.

검사소견: 말초혈액검사에서 백혈구 3,560/mm³, 혈색소 8.6 g/dL, 헤마토크리트 25.5%, 평균 적혈구 용적(MCV) 77.7 fL, 평균 적혈구 혈색소량(MCH) 26.2 pg, 평균 적혈구 헤모글로빈 농도(MCHC) 33.7 g/dL, 혈소판 135,000/mm³, 망상 적혈구 0.79%였다. 철 69 g/dL, 철분결합력 321 µg/dL, 페리틴(ferritin) 4.23 ng/mL (참고범위: 15~332 ng/mL)이었다. 적혈구침강속도는 4 mm/hr였고, C-반응성단백질은 0.32 mg/dL (참고범위 < 0.5 mg/dL)이었다. 혈청 전해질 검사에서 나트륨 141 mEq/L, 칼륨 3.7 mEq/L, 염소 109 mEq/L이었다. 혈청 생화학 검사는 총 단백 7.1 g/dL, 알부민 4.2 g/dL, 아스파르트산아미노전이효소 46 IU/L, 알라닌아미노전이효소 23 IU/L, 알칼리인산분해효소 41 IU/L, 혈액요소질소 16.7 mg/dL, 크레아티닌 1.11 mg/dL, 칼슘 9.3 mg/dL, 공복 혈당은 68 mg/dL이었다.

내분비 검사소견: 기저 혈장 부신피질자극호르몬 15.7 pg/mL (참고범위: 10~60 pg/mL), 혈청 코르티솔 2.0 µg/dL

(참고범위: 5~25 µg/dL), 성장호르몬 0.1 µg/L (참고범위: 0.58~3.86 µg/dL), 프로락틴 7.3 µg/L (참고범위: 0~25 µg/dL), 갑상선자극호르몬 6.6 µIU/mL (참고범위: 0.25~4.0 µIU/mL), 유리 T₄ 0.68 ng/dL (참고범위: 0.62~1.94 ng/dL), T₃ 82.2 ng/dL (참고범위: 80~200 ng/dL), 황체형성호르몬 8.1 IU/L, 난포자극호르몬 15.8 IU/L, 에스트라디올 30.1 pg/mL, 프로게스테론 0.1 ng/mL (참고범위: 0.58~3.86 µg/dL), 인슐린유사성장인자-I 50.4 ng/dL이었다. 항갑상선글로불린항체, 항마이크로소좀항체와 갑상선자극호르몬 수용체항체는 모두 음성이었다. 복합뇌하수체 자극검사에서 저혈당에 대한 성장호르몬, 부신피질자극호르몬과 코르티솔의 반응은 거의 없었다. 성선자극호르몬에 대한 황체형성호르몬과 난포자극호르몬의 반응은 있었으나 정상범위에는 미치지 못하는 둔화된 반응을 보였다. 갑상선자극호르몬은 증가된 기저치를 보였으며 갑상선자극호르몬방출호르몬에 대한 프로락틴의 반응은 약간 둔화되어 있었다(Table 1).

방사선 검사소견: 시상하부와 뇌하수체 자기공명촬영에서 터키안의 크기는 정상이었으나 그 내부에 뇌하수체는 거의 보이지 않고 뇌척수액이 차 있었으며 뇌하수체 줄기가 터키안의 바닥까지 내려와 있는 공터키안 소견을 보였다(Fig. 1).

치료 및 경과: 쉬한증후군에 의한 뇌하수체기능저하증 진단 하에 프레드니솔론 일일 7.5 mg 투여를 시작하였으며 L-thyroxine 일일 50 µg과 철 결핍성 빈혈에 대하여 철분을 투여하였다. 투약 1개월 후 자연적인 생리 있었다. 이후 프레드니솔론 일일 5 mg과 L-thyroxine 일일 100 µg 투여로 유지하면서 1년 6개월 동안 무월경과 간헐적인 생리 있던 중 자연적으로 임신되었다. 임신 6개월부터 프레드니솔론 일일 7.5 mg으로 증량 투여하였으며 임신 39주에 스테로이드 호르몬을 정맥주사로 보충하면서 제왕절개로 2.36 kg의 정상 남아를 분만하였다. 출산 후 유즙 분비는 없어 수유는 불가능하였으며 상태 안정된 후 임신 전과 같이 프레드니솔론 일일 5 mg과 L-thyroxine 일일 100 µg 투여하고 있으나 출산 12개월째 무월경 상태이다.

Table 1. Combined pituitary stimulation test

	Basal	30 min	60 min	90 min	120 min
Glucose (mg/dL)	68	23	157	108	29
GH (µg/dL)	0.1	0.4	0.4	0.2	0.2
ACTH (pg/mL)	15.7	8.0	17.8	13.8	12.2
Cortisol (µg/dL)	2.0	2.0	2.4	2.9	3.9
TSH (µIU/mL)	6.6	10.4	9.1	8.5	7.4
Prolactin (µg/L)	7.3	14.5	11.2	10.9	10.2
LH (IU/L)	8.1	17.8	16.0	12.8	14.6
FSH (IU/L)	15.8	16.8	16.9	16.6	17.2

T3: 82.2 ng/dL, free T4: 0.68 ng/dL, E2: 20.1 pg/mL

Fig. 1. Magnetic resonance imaging (MRI) of the hypothalamopituitary region reveals the normal size of the sella turcica and the almost absence of the pituitary gland. Coronal (A) and sagittal (B) images show CSF filling the sella turcica and pituitary stalk extending up to the floor of the sella turcica.

고 찰

쉬한증후군은 1913년과 1914년에 Glinski와 Simmonds가 각각 산후 출혈과 산욕기 패혈증으로 사망한 여성의 부검에서 뇌하수체 전엽의 광범위한 괴사를 보고한 후 Simmonds 병으로 불리다가 Sheehan이 본 질환의 임상 양상과 경과에 대하여 정리하고 뇌하수체 괴사의 원인이 뇌하수체 전엽으로 혈액공급의 차단, 즉 허혈성 변화에 의한다고 보고한 후 쉬한증후군으로 명명되었다[1,2,12,13]. 최근에는 다량의 산후 출혈이 없이 발생한 비전형적인 쉬한증후군에 대한 보고도 있다[14,15].

쉬한증후군의 발생률과 유병률에 대한 정확한 자료는 없다. Sheehan이 1965년에 쉬한증후군의 유병률을 여성인구 백만명당 100~200명으로 보고한 후 산과적인 치료의 발달로 쉬한증후군의 발생 빈도가 점점 감소하면서 발생빈도에 대한 연구가 거의 없었다. 최근 Zargar 등[15]이 인도의 Kashmir 계곡에 사는 11,700명의 경산부를 대상으로 조사한 연구에서 403명이 쉬한증후군이 의심되었으며 이중 호르몬 검사가 실시된 160명 중 149명이 쉬한증후군으로 진단되어 인도의 Kashmir 계곡의 20세 이상의 총 경산부 1,232,827명 38,691명이 쉬한증후군 환자로 예측되므로 공공 의료에서 주요한 문제라고 보고하였다. 쉬한증후군으로 진단된 149명 중 101명이 시골에 거주했으며 94명이 집에서 출산했으며 131명이 산후과다 출혈의 과거력이 있었다. 반면, Feinberg 등[16]은 대도시의 한 병원에서 산과적 출혈이 있었던 여성 109명에 대하여 실시한 조사에서 설문에 응한 55명 중 25%인 14명에서 쉬한증후군에서 나타나는 증상이 있었으나 이 중 호르몬 검사를 실시한 8명 모두에서 뇌하수체기능저하증이 없었다고 보고했다. 이 연구의 대상이었던 모든 여성에서 상당한 양의 산과적 출혈이 있었음에도 불구하고 장기적으로 뇌하수체기능저하증을 나타내지 않은 것으

로 보아 출혈에 대하여 즉각적이고 적절한 치료가 쉬한증후군을 예방할 수 있음을 보고하였다.

쉬한증후군이 뇌하수체 전엽으로의 혈액공급의 차단으로 인해 이차적으로 발생한 조직의 괴사로 발생하는 것에는 이견이 없으나, 이 과정의 유발인자가 혈관경련, 혈전증 또는 혈관압박인자에 대해서는 불확실하다. 임신 말기에는 유즙 분비호르몬을 분비하는 세포들이 증식하여 뇌하수체가 커진다. 이렇게 커진 뇌하수체가 혈관을 압박하는 기전, 임신 여성의 뇌하수체 전엽세포가 정상인에 비하여 저산소증에 취약하다는 기전, 또는 이 두 가지 기전 모두가 관여할 수 있다. 일차적 혈전증 또한 주요한 기전의 가능성이 있다. 최근에는 쉬한증후군의 발생에서 자가면역의 역할에 대하여도 이견이 있는데, 쉬한증후군 환자에서 뇌하수체 자가항체의 빈도가 높았다는 보고가 있으나[17] 뇌하수체 자가항체가 발병에 관여했는지 아니면 뇌하수체의 괴사에 따른 결과로 증가되었는지에 대한 결론은 아직 없다[1,2]. 괴사된 뇌하수체의 세포들은 재생이 불가능하다. 뇌하수체의 50%가 남아 있으면 정상 뇌하수체 기능이 유지될 수 있으나, 뇌하수체 전엽의 75%가 소실되면 부분적 뇌하수체기능저하증이 나타나고 90%가 소실되면 범뇌하수체기능저하증이 초래된다[1~3]. 본 환자의 시상하부와 뇌하수체 자기공명촬영에서 터키안의 크기는 정상이었으나 그 내부에 뇌하수체는 보이지 않았고 뇌척수액이 차 있는 공터키안 소견을 보여 뇌하수체의 대부분이 괴사되었을 것으로 생각된다.

쉬한증후군의 임상 양상은 환자의 연령, 증상발현의 속도, 병리학적 진행 과정과 손상된 뇌하수체 전엽의 범위에 따라 범뇌하수체기능저하증 또는 다양한 정도의 부분적 뇌하수체기능저하증으로 나타날 수 있다. 경한 뇌하수체기능저하증의 증상 또는 비특이적인 증상으로 인하여 수 년 동안 적절한 치료를 받지 못하는 지대는 경우도 많다[1,2,5~7]. 본 환자도 출산 후 유즙 분비가 전혀 되지 않았고, 액모와 치모가

빠지고 무월경이 지속되었으나 출산 20개월 후에야 내분비학적 호르몬 검사를 실시하게 되었다. Zargar 등[15]의 보고에서 149명의 쉬한증후군 환자 중 34명이 다섯 가지, 26명이 네 가지, 28명이 세 가지, 35명이 두 가지, 26명이 한 가지의 뇌하수체자극호르몬에 결핍이 있었다. Dash 등[11]의 보고에 의하면, 20명의 쉬한증후군 환자 중 18명이 산후 수유가 불가능하거나 충분한 수유를 할 수 없었으며, 진단당시에는 17명의 환자가 갑상선기능저하증의 모습을, 20명 모두에서 무월경을 보였다. 두 명의 환자는 동반 질환에 의해 유발된 급성 부신피질기능저하증으로 입원하여 진단을 받았으며, 6명에서 저혈압을 보였고, 20명 모두 무력증을 보였다. 국내에서는 이 등[6]이 쉬한증후군으로 진단받은 18명의 환자에서 실시한 복합뇌하수체 자극검사를 분석하여 보고하였다. 여섯 가지 뇌하수체 전엽호르몬 모두의 결핍을 보인 범뇌하수체기능저하증이 5예였고, 나머지는 부분적 뇌하수체기능저하증으로 나타났는데, 7예에서는 5가지, 2예에서 4가지, 2예에서 3가지, 1예에서 2가지, 1예에서 1가지 호르몬의 결핍을 각각 보였었다. 본 환자는 복합뇌하수체 자극검사에서 성장호르몬과 부신피질자극호르몬은 거의 자극되지 않았으며, 황체형성호르몬, 난포자극호르몬과 프로락틴은 둔화된 반응을 보였다. 그리고 갑상선자극호르몬은 증가된 기저치를 보여 범뇌하수체기능저하증으로 판단되나 성선자극호르몬의 기능은 일부 남아 있었던 것으로 생각된다.

뇌하수체기능저하증 환자에서 빈혈이 동반되는 경우가 있는데, 스테로이드 호르몬 결핍과 갑상선기능저하증이 이에 관여한다[18]. Sert 등[19]이 쉬한증후군 환자를 대상으로 조사한 연구에서 28명 중 9명에서 빈혈이 동반되었는데 7명은 정적혈구-정색소성 빈혈이었고, 1명은 혈청 비타민 B₁₂가 낮은 대적혈구-고색소성빈혈이었으며, 1명은 철 결핍을 동반한 소적혈구-저색소성 빈혈이었다. 본 환자에서도 빈혈이 있었는데 소적혈구-저색소성 철 결핍성 빈혈이었으며 호르몬과 철분 보충 후 호전되었다.

쉬한증후군 환자가 자연 임신으로 출산을 하는 경우는 매우 드물다. 배란이 일어나기 위해서는 시상하부-뇌하수체-난소 축의 정상적인 기능이 요구되기 때문이다. 일부 환자에서는 클로미펜으로 배란이 유도되어 월경과 임신의 증례가 보고되고 있지만, 대부분의 경우에는 부족한 난포자극호르몬과 황체형성호르몬의 보충을 위하여 성선자극호르몬 주사와 황체기의 유지에 필요한 인공모성선자극호르몬이나 프로게스테론과 에스트로겐의 보충이 필요하다. 뇌하수체기능저하증 환자에서 배란 유도는 다른 무배란 환자에서보다 성공률이 낮으며 일단 임신이 되어도 유산, 태아의 발육부진, 제왕절개의 빈도가 유의하게 높은 고위험 임신으로 간주되고 있다. 성선자극호르몬 이외의 다른 뇌하수체호르몬들이 임신과 출산에 관여할 것으로 생각되고 있다[9,19,20]. 그러나 성선자극호르몬의 기능이 부분적으로 남아있는 경우에는 드물

게 자연적인 임신이 가능하기도한 것으로 보고되었다[9~11]. Dash 등[11]은 20명의 쉬한증후군 환자를 대상으로 한 연구에서 쉬한증후군을 진단받은 당시에는 모든 환자가 무월경 상태였으나, 세 명은 산후 출혈 후 수 개월에서 6년까지 생리가 있다가 무월경으로 되었다고 보고했다. 이 중 한 명은 두 번의 자연 임신을 경험했으나 모두 유산되고 두 번째 유산 후 무월경으로 되었으며 나머지 두 명은 산후 출혈 3년과 4년 후에 각각 성공적으로 출산하였었다고 보고하였다. 그러나 국내에서는 자연임신으로 출산한 쉬한증후군 환자의 보고는 없었다. 본 환자도 성선자극호르몬의 기능이 일부 남아 있어 자연 임신이 가능했던 것으로 생각된다. 그러나 태아의 둔위로 인하여 자연 질식분만은 하지 못하고 제왕절개로 분만하였다.

요 약

쉬한증후군은 산후 뇌하수체기능저하증으로 다양한 정도의 뇌하수체 전엽의 기능장애를 나타내며, 무월경과 배란장애가 동반되므로 자연적으로 임신을 하는 경우는 드물다. 환자가 임신을 원하는 경우에는 배란 유도가 필요하나 성선자극호르몬의 기능이 부분적으로 남아있는 경우에는 드물게 자연적인 임신이 가능하기도 하다. 저자들은 출산 20개월 후인 29세 때 쉬한증후군을 진단받고 당질코르티코이드와 갑상선호르몬으로 치료를 받던 중, 18개월 동안 간헐적으로 생리를 하거나 무월경 상태였음에도 불구하고 자연적으로 임신을 한 후 제왕절개로 정상아를 분만한 환자를 경험하였기에 문헌고찰과 함께 보고하는 바이다.

참 고 문 헌

1. Keleştimur F: Sheehan's syndrome. Pituitary 6:181-188, 2003
2. Kovacs K. Sheehan syndrome. Lancet 361:520-522, 2003
3. Gonzalez JG, Elizondo G, Saldivar D, Nanez H, Todd LE, Villarreal JZ: Pituitary gland growth during normal pregnancy: an in vivo study using magnetic resonance imaging. Am J Med 85:217-220, 1988
4. Dejager S, Gerber S, Foubert L, Turpin G: Sheehan's syndrome: differential diagnosis in the acute phase. J Intern Med 244:261-266, 1998
5. Veldhuis JD, Hammond JM: Endocrine function after spontaneous infarction of the human pituitary: report, review, and reappraisal. Endocr Rev 1:100-107, 1980
6. Lee BK, Shin DB, Kim SW, Yang IM, Kim JW, Kim YS, Choi YK: The combined pituitary stimulation test

- in Sheehan's syndrome. *Korean J Med* 33:36-43, 1987
7. Huang YY, Ting MK, Hsu BR, Tsai JS: Demonstration of reserved anterior pituitary function among patients with amenorrhea after postpartum hemorrhage. *Gynecol Endocrinol* 14:99-104, 2000
8. Colakoğlu M, Erçal T, Karslıoğlu S: Commencement of normal menstrual cycles after 17 years in a patient with Sheehan's syndrome. *Am J Med* 82:578, 1987
9. See TT, Lee SP, Chen HF: Spontaneous pregnancy and partial recovery of pituitary function in a patient with Sheehan's syndrome. *J Chin Med Assoc* 68:189-190, 2005
10. Algün E, Ayakta H, Harman M, Topal C, Aksoy H: Spontaneous pregnancy in a patient with Sheehan's syndrome. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 110: 242-244, 2003
11. Dash RJ, Gupta V, Suri S: Sheehan's syndrome: clinical profile, pituitary hormone responses and computed sellar tomography. *Aust N Z J Med* 23: 26-31, 1993
12. Sheehan HL: Postpartum necrosis of the anterior pituitary. *Ir J Med Sci* 19:241-255, 1948
13. Sheehan HL: Simmond's disease due to postpartum necrosis of anterior pituitary. *QJM* 8:277-309, 1939
14. Gupta D, Gaiha M, Mahajan R, Daga MK: Atypical presentation of Sheehan's syndrome without postpartum haemorrhage. *J Assoc Physicians India* 49:386-387, 2001
15. Zargar AH, Singh B, Laway BA, Masoodi SR, Wani AI, Bashir MI: Epidemiologic aspects of postpartum pituitary hypofunction (Sheehan's syndrome). *Fertil Steril* 84:523-528, 2005
16. Feinberg EC, Molitch ME, Endres LK, Peaceman AM: The incidence of Sheehan's syndrome after obstetric hemorrhage. *Fertil Steril* 84:975-979, 2005
17. Goswami R, Kochupillai N, Crock PA, Jaleel A, Gupta N: Pituitary autoimmunity in patients with Sheehan's syndrome. *J Clin Endocrinol Metab* 87: 4137-4141, 2002
18. Vance ML: Hypopituitarism. *N Engl J Med* 330:1651-1662, 1994
19. Sert M, Tetiker T, Kirim S, Kocak M: Clinical report of 28 patients with Sheehan's syndrome. *Endocr J* 50:297-301, 2003
20. Hall R, Manski-Nankervis J, Goni N, Davies MC, Conway GS: Fertility outcomes in women with hypopituitarism. *Clin Endocrinol (Oxf)* 65:71-74, 2006