

전두엽 위축과 정신지체를 동반한 칼만증후군(Kallmann's Syndrome) 1예

현소영 · 박승국¹ · 강동구 · 정승욱 · 이대호 · 고관표

제주대학교 의과대학 내과학교실, 가정의학과교실¹

A Case of Kallmann's Syndrome with Frontal Lobe Atrophy and Mental Retardation

Soyoung Hyun, Seunguk Park¹, Dong Gu Kang, Seung Uk Jeong, Dea Ho Lee, Gwanpyo Koh

Departments of Internal Medicine and Family Medicine¹, Jeju National University School of Medicine, Jeju, Korea

Kallmann's syndrome is a rare condition, and this is defined as hypogonadotropic hypogonadism and anosmia or hyposmia. The syndrome may be associated with cleft lip, cleft palate, color blindness, skeletal abnormalities, renal agenesis, sensory neural hearing loss, obesity, etc. About 10 cases of Kallmann's syndrome have been reported in Korea, but there are no reports on cases of Kallmann's syndrome with atrophy of the frontal lobe, severe mental retardation and unilateral renal agenesis. We experienced a case of 17-year-old boy with abnormalities of the olfactory system, as was noted on magnetic resonance imaging (MRI). He had an atrophy of the frontal lobe, mental retardation, a micropenis and unilateral renal agenesis. Hormonal assay documented low levels of luteinizing hormone (LH), follicle stimulating hormone (FSH), testosterone and thyroid-stimulating hormone (TSH). So, we report here on an unusual case of Kallmann's syndrome along with briefly reviewing the relevant medical literature. (*Endocrinol Metab* 25:142-146, 2010)

Key Words: Frontal lobe atrophy, Kallmann's syndrome, Mental retardation

서 론

칼만증후군(Kallmann's syndrome)은 성선기능저하증과 함께 후각 신경계의 발달 이상이 동반되어 나타나는 드문 유전질환으로 성선자극호르몬(gonadotropin) 단독 결핍의 흔한 원인 중의 하나이다. 임상적으로는 성선기능저하증이나 무후각증 외에 구순열, 구개열, 잠복고환, 색맹, 청각장애, 신장기형 및 골격계 이상 등의 여러 가지 신체적 이상이 동반될 수 있다[1]. 지금까지 칼만증후군 증례는 국내에서 10여 차례 보고되었으나 전두엽 위축과 중증 정신지체가 동반된 경우는 없었다. 이에 저자들은 전두엽 위축 및 중증 정신지체와 일측성 콩팥무형성이 동반되었던 증례를 경험하였기에 문헌고찰과 함께 보고하는 바이다.

증 례

17세 남자가 성적 유치증을 주소로 본원 내분비내과에 내원하였다. 과거력에서 정상분만으로 태어났고 출생 당시 구순열, 구개열 등의 기형은 없었다. 초기 아동기에 발달 상태가 전반적으로 느려서 20개월 후에 서고 걷기가 가능하였으며, 4-5세경이 되어서야 말하기 시작했다고 하였다. 8세 때 정신지체 장애 3등급으로 진단받았고 현재 장애학교 고등 1학년으로 재학 중이었으며 또래에 비해 사춘기가 늦은 상태였다. 환자는 냄새를 못 맡는다고 느낀 적은 없었으며, 화장실 악취와 커피 냄새는 맡을 수 있다고 하였다. 1남 1녀 중 큰아들이었고 부모와 형제들의 특이 질환과 기형의 병력은 없었으나 환자 이모의 큰아들과 외삼촌의 큰아들이 정신지체 진단을 받은 병력이 있었다. 진찰 소견에서 신장 183 cm, 체중 95 kg, 체질량지수 28.35 kg/m²이며 허리둘레 114 cm, 엉덩이둘레 106 cm, 완폭(arm span) 193.5 cm였다. 양쪽 유방비대가 있었고(Fig. 1) 음경의 길이는 약 5 cm이었으며 고환의 부피는 오른쪽이 약 5 mL, 왼쪽은 정상으로 측정되었다. 음경은 tanner stage II였고, 턱수염 및 액와모, 음모가 없어서

Received: 23 June 2009, Accepted: 27 January 2010

Corresponding author: Gwanpyo Koh

Department of Internal Medicine, Jeju National University Hospital, 1753-3 Ara 1-dong, Jeju 690-716, Korea

Tel: +82.64-717-1520, Fax: +82.64-717-1131, E-mail: okdom@medmail.co.kr



Fig. 1. General appearance of the patient.

tanner stage I으로 관찰되었다(Fig. 2). 입원 당시 생체 징후는 혈압 130/80 mmHg, 맥박수 100회/분, 호흡수 18회/분, 체온 36.6°C였다. 흉부 신체검사에서 호흡음은 정상이었으며, 심박동은 규칙적이었으며 심잡음은 들리지 않았다. 복부 신체검사에서 간과 비장의 종대는 관찰되지 않았고 복부 종괴도 촉진되지 않았다. 말초혈액검사에서 혈색소 13 g/dL, 백혈구 8,700/ μ L, 혈소판 242,000/ μ L이었고, 혈청 생화학검사에서 공복혈당 100 mg/dL, 총 단백 7.6 g/dL, 알부민 3.4 g/dL, 총 빌리루빈 0.3 mg/dL, AST 20 IU/L, ALT 23 IU/L, BUN 29.9 mg/dL, 혈청 크레아티닌 1.7 mg/dL, 총 칼슘 8.7 mg/dL, 나트륨 141 mEq/L, 칼륨 3.8 mEq/L, 요검사에서 단백뇨 3+, 적혈구 1+이었다. 크레아티닌 상승과 단백뇨 소견이 관찰되었으므로 24시간 단백뇨 정량 검사를 시행하였고 그 결과, 1,853 mg/day로 측정되었으나 혈청 핵항체와 보체 및 한랭글로불린은 정상범위였고, 면역글로불린A가 713.9 mg/dL이었으며 나머지 면역글로불린은 정상이었다. 기저 호르몬검사에서 에스트로젠 7 pg/mL 이하(11.6-41.2 pg/mL), 테스



Fig. 2. The patient revealed to be delayed sexual development with small testis and penis volume of right testis is 5 mL and left testis is normal volume. Length of penis is 3.5 cm (Tanner stage II). There are no pubic hairs and axillary hairs (Tanner stage I).



Fig. 3. Abdominal CT scan shows non-visualization of left kidney.

토스테론 0.63 pg/mL (8.8-27.0 pg/mL), 총 테스토스테론 36.5 ng/dL (241-827 ng/dL), 난포자극호르몬(FSH) 0.35 mIU/mL (1.4-18.1 mIU/mL), 황체형성호르몬(LH) 0.32 mIU/mL (1.5-9.3 mIU/mL), 프로락틴 9.02 ng/mL (2.1-17.7 ng/mL), 인슐린양성장인자-I (IGF-I) 322.19 ng/mL (250-499 ng/mL), T3 1.28 ng/mL (0.80-2.00 ng/mL), 유리 T4 1.35 ng/dL (0.93-1.70 ng/dL), 갑상선자극호르몬(TSH) 2.96 μ IU/mL (0.27-4.20 μ IU/mL)이었다. 염색체 검사에서는 46, XY의 정상 핵형을 보였고, 방사선학적 검사에서 흉부 X-선 촬영은 정상이었으며, 복부 컴퓨터단층촬영에서 왼쪽 콩팥이 없음이 발견되었다(Fig. 3).

성선자극호르몬 부족의 감별검사 중 뇌하수체 자기공명영상에서 전두엽 위축과 소뇌증이 관찰되었고 뇌하수체의 이상은 발견되지

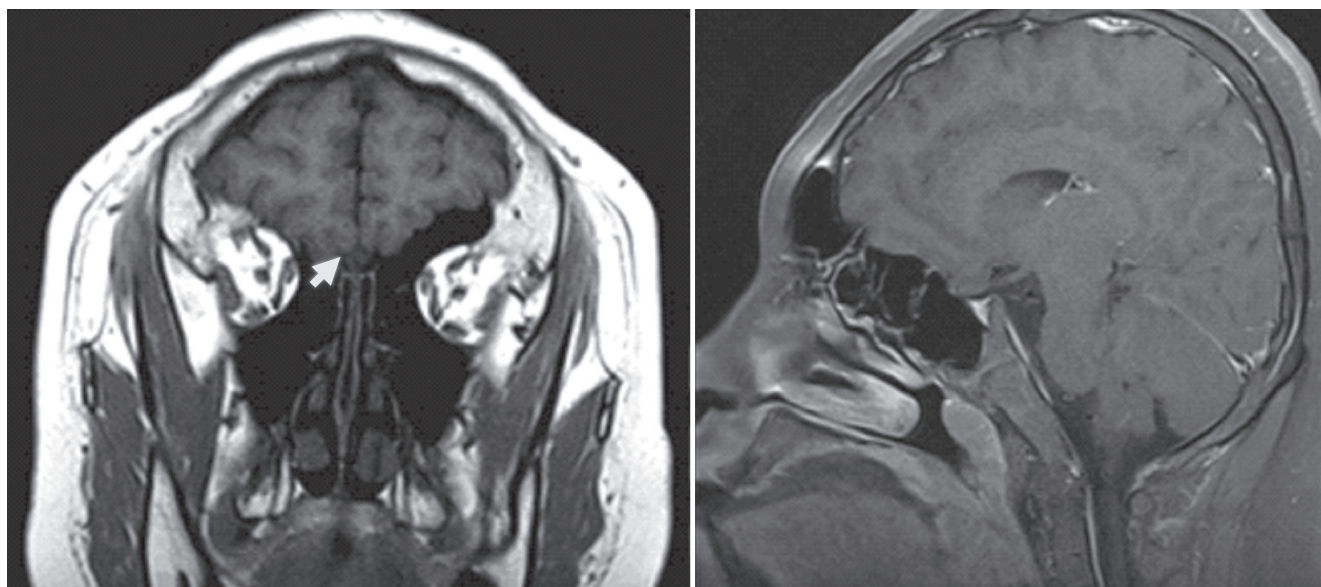


Fig. 4. Coronal section of brain MRI of the patient shows bilateral absence of both olfactory bulb. But, olfactory sulcus is intact (arrow). Sagittal section of brain MRI of the patient shows an atrophy of frontal lobe and relatively small size brain volume, small size pituitary gland.

Table 1. Results of the combined pituitary stimulation test

	0 min	30 min	60 min	90 min	120 min
Glucose (mg/dL)	98	45	56	79	94
ACTH (pg/mL)	28.27	95.22	181.60	122.90	46.90
Cortisol (μg/dL)	19.49	15.74	23.2	24.35	24.77
GH (ng/mL)	5.63	1.31	3.41	9.60	5.40
FSH (IU/mL)	0.35	2.18	2.37	2.4	2.97
LH (IU/mL)	0.32	3.42	3.78	3.99	4.00
PRL (ng/mL)	9.02	29.98	44.36	38.52	30.75
TSH (μIU/mL)	2.96	4.64	3.84	3.10	2.51

ACTH, adrenocorticotrophic hormone; FSH, follicle stimulating hormone; GH, growth hormone; LH, luteinizing hormone; PRL, prolactin; TSH, thyroid-stimulating hormone.

Table 2. After result of the post-GnRH priming GnRH and TRH stimulation tests

Hormone	0 min	30 min	60 min	90 min	120 min
FSH (IU/mL)	2.97	5.32	5.81	5.83	5.65
LH (IU/mL)	2.43	29.03	25.62	23.37	21.08
TSH (μIU/mL)	0.15	3.28	2.69	2.24	1.97

FSH, follicle stimulating hormone; GnRH, gonadotropin releasing hormone; LH, luteinizing hormone; TRH, thyrotropin releasing hormone; TSH, thyroid-stimulating hormone.

않았다. 성선자극호르몬의 감소 원인 중 후각계의 이상 유무를 알기 위해 후각 자기공명촬영을 시행하였는데 T1, T2 강조영상에서 양측의 후각망울(olfactory bulb)이 관찰되지 않아서 칼만증후군으로 진단할 수 있었다. 하지만 후각이랑(olfactory sulcus)에는 이상이 없었다(Fig. 4). 뇌하수체호르몬 이상여부를 판별하기 위하여 TRH (Protirelin) 200 μg 정주, GnRH (Gonadorelin) 100 μg 정주와 인슐린 10 U 정주 후 시행한 복합뇌하수체자극검사 결과에서 난포자극호르몬, 황체형성호르몬, 갑상선자극호르몬의 반응이 저하되어 있었고, 이를

제외한 다른 뇌하수체전엽 호르몬들은 정상 반응을 보였다(Table 1). 이후 시상하부와 뇌하수체성 기능저하에 대해 정확히 감별하기 위해 성선자극호르몬 감작(priming) 후 성선자극호르몬 자극검사를 재시행하기로 하였다[2]. 일주일동안 GnRH 400 μg을 매일 정주하였고 일주일 후 다시 자극검사를 하였는데 이전 검사와 비교하였을 때 난포자극호르몬과 황체형성호르몬의 뚜렷한 상승이 있었다. 또한 동시에 시행한 TRH 자극검사에서도 갑상선자극호르몬은 이전 검사와 동일하게 여전히 낮은 수치를 보였다(Table 2). 이어 시행한

신체 검사에서 신경학적 장애는 발견할 수 없었고, 정신지체에 대한 정확한 평가를 위한 K-WISC III, BGT (Bender Visual-Motor Gestalt Test), ADS (시각, 청각) 검사에서 지능지수 32로 중증 정신지체로 진단되었다. 후각장애에 대한 객관적 판정을 위해 후각검사(olfactory identification test)를 시행하였고 우측에서 16개 항목 중 7개, 좌측에서 16개 항목 중 5개만을 감지하여 중증 정신지체를 감안하더라도 뚜렷한 후각 감소를 나타냈다. 그 외 동반될 수 있는 청각 이상에 대해 이비인후과에서 구강검사, 유발전위검사(evoked potential test) 및 청력계(audiometer) 검사를 시행하였는데 정상이었다. 환자의 단백뇨 및 크레아티닌 상승은 신장내과 협진을 통해서 신장이 한쪽이므로 조직검사의 급기에 해당하여 임상적으로 왼쪽 콩팥무형성에 의한 이차성 국소분절 사구체경화증으로 추정하였고 이에 단백뇨 치료를 위해 안지오텐신 전환효소억제제 복용을 시작하였다. 또한 환자의 성선호르몬 감소에 대한 치료로 보호자와 유전상담 후 이차 성징 발달을 유도하기 위해 2주 간격으로 테스토스테론(Jenasteron) 100 mg을 근육 내 주사하면서 현재 외래 경과 관찰 중이다.

고 찰

칼만증후군은 성선자극호르몬 단독결핍에 의한 성선기능저하증(hypogonadotropic hypogonadism)의 가장 흔한 원인으로, 후각 신경계의 발육부전이나 형성부전과 관련하여 사춘기 발달 지연의 임상양상과 무후각증 또는 중증의 저 후각증을 특징으로 하는 유전 질환이다[3]. 상염색체 우성 및 열성 등 다양한 유전방식이 알려져 있지만 환자의 대부분은 산재성으로 나타난다[4]. 발병률은 남자의 경우 10,000명당 1명, 여자의 경우 50,000명당 1명으로 알려져 있으며[5], 이는 성염색체 관련 유전형식의 상대적으로 높은 비율에 기인하는 것으로 보인다[6]. 1856년 Maestre에 의해 처음으로 기술된 후 [4] 1944년 Kallmann이 처음 성선자극호르몬분비호르몬의 결핍에 의한 성선기능저하증 환자를 보고하였으며, 1954년 de Morsier는 부검을 통해 뇌하수체와 후각 망울의 위축을 관찰, 이를 보고한 바 있다. 임상적 소견으로 남자의 경우에는 성적 유치증(sexual infantilism), 유환관 체형(eunuchoid habitus)을 가지며, 높은 목소리와 여성형 유방이 나타나고, 여자의 경우에는 일차성 무월경, 작은 크기의 난소, 자궁과 유방의 발달 저하, 액와, 음부의 음모 발달 저하, 낮은 목소리 등이 나타나며 이 외에도 신경학적 이상으로는 경상운동(mirror movement), 청력소실, 소뇌성 운동 실조 등이 있을 수 있고, 동반 기형으로 콩팥과 골의 이상, 색맹, 구순열, 구개열, 비만, 당뇨병 등이 존재할 수 있다[7]. 본 증례의 환자는 전두엽의 위축과 중증 정신지체 및 일측성 콩팥무형성의 기형, 비만을 동반하였다. 뇌의 이상에 대한 보고는 두개 내 낭종[8], 해마 형성 이상을 동반하였던 경우가 있었다[9]. 칼만증후군은 다양한 비노기계 이상을 동반할 수 있고 특히 X 연관 유전형일 경우에 일측성 혹은 양측성 콩팥무형성,

저형성, 말굽콩팥, 물콩팥[10], 양측성 방광-요관-콩팥 역류[11]와 왼쪽 요관 중복이상이 동반된다[12].

칼만증후군의 진단은 동반되는 여러 가지 기형을 바탕으로 성선 호르몬 검사와 염색체 검사, 방사선학적 검사 등을 종합하여 판단할 수 있는데, 성선자극호르몬 자극검사에 대한 황체형성호르몬, 난포자극호르몬의 반응을 보면 무반응과 난포자극호르몬 단독 반응, 황체형성호르몬 단독 반응, 난포자극호르몬 및 황체형성호르몬 정상 반응 등 매우 다양하게 나타날 수 있다. 또한 Yoshimoto 등[2]은 성선자극호르몬(LHRH)을 매일 400 µg씩 2-23일 정맥주사 후 황체형성호르몬의 급격한 상승을 보고하여 7일 이상 투여 후 뇌하수체 반응이 정상으로 회복됨을 주장하였다. 성선자극호르몬을 여러 번 투여할 때는 대부분 황체형성호르몬과 난포자극호르몬이 증가하게 되며 특히, 생리적 용량을 박동성 방법으로 투여하면 정상 분비능이 회복되는 것으로 알려져 있다[13]. 뇌하수체-갑상선호르몬 분비능을 살펴보면 T3, T4, 유리 T4는 정상이나, 일부에서 갑상선자극호르몬분비호르몬(TRH)에 대한 갑상선자극호르몬 반응 저하가 있는 경우가 있다[4]. 그러나 본 증례에서 갑상선자극호르몬분비호르몬에 대한 갑상선자극호르몬의 반응만으로는 시상하부와 뇌하수체의 결함을 감별할 수 없었다. 칼만증후군의 치료로는 정상적인 이차 성징 발현과 월경을 위해서 테스토스테론 혹은 에스트로젠 투여를 할 수 있고, 임신을 위해서는 황체형성호르몬 유사물질인 hCG (human chorionic gonadotropin)와 hMG (human menopausal gonadotropin)를 함께 사용하거나 혹은 성선자극호르몬 박동성 펌프(pulsatile pump) 투여가 가능하다. 매회 당 25 ng/kg씩 60분, 90분 또는 120분 간격으로 정맥주사나 피하주사를 해야 한다[14]. 정상적인 성기능을 원하는 경우 2주마다 50-100 mg의 테스토스테론 투여로 시작하여 200-300 mg으로 증량하여 사용할 수 있는데, 이 경우 정자 형성을 유도할 수는 없으며 장기간 사용하면 전립선암, 간기능 장애, 혈구 생성 촉진, 유방 비대 등의 합병증이 발생할 수 있기 때문에 일시적인 방법으로 이용된다[15]. 본 환자의 경우 유전상담 후 이차 성징 발현을 위해 테스토스테론(Jenasteron)을 투여하면서 추적 관찰 중이다. 국내에서는 1980년 이후 칼만증후군에 대한 보고가 10여 정도 있었으나[16-20] 전두엽 위축과 정신지체가 동반된 예는 없었다. 본 환자의 경우 유전자 검사를 시행하지 않았으나 칼만증후군의 가족력이 없는 것으로 보아 산재성인 경우로 추정되며 KAL gene이나 기타 알려진 유전자에 대한 검사가 추가적으로 이루어져야 할 것으로 여겨진다.

요 약

저자들은 성적 유치증으로 내원한 17세 남자의 검사 결과에서 성선자극호르몬 및 남성호르몬의 부족과 함께 후각계의 이상이 관찰되어 칼만증후군으로 진단할 수 있었다. 본 환자의 경우 칼만증후군

에서는 지금껏 보고되지 않았던 전두엽 위축, 왼쪽 콩팥무형성 및 중증 정신지체를 함께 동반하였고, 또한 갑상선자극호르몬분비호르몬에 대한 갑상선자극호르몬의 반응 저하가 관찰되어 이에 문헌 고찰과 함께 보고한다.

참고문헌

1. Merriam GR, Beitins IZ, Bode HH: Father-to-son transmission of hypogonadism with anosmia: Kallmann's syndrome. *Am J Dis Child* 131: 1216-1219, 1977
2. Yoshimoto Y, Moridera K, Imura H: Restoration of normal pituitary gonadotropin reserve by administration of luteinizing-hormone-releasing hormone in patients with hypogonadotropic hypogonadism. *N Engl J Med* 292:242-245, 1975
3. Naftolin F, Harris GW, Bobrow M: Effect of purified luteinizing hormone releasing factor on normal and hypogonadotropic anomic men. *Nature* 232:496-497, 1971
4. Lieblich JM, Rogol AD, White BJ, Rosen SW: Syndrome of anosmia with hypogonadotropic hypogonadism (Kallmann syndrome): clinical and laboratory studies in 23 cases. *Am J Med* 73:506-519, 1982
5. Jones JR, Kemmann E: Olfacto-genital dysplasia in the female. *Obstet Gynecol Annu* 5:443-466, 1976
6. Santen RJ, Paulsen CA: Hypogonadotropic eunuchoidism. I. Clinical study of the mode of inheritance. *J Clin Endocrinol Metab* 36:47-54, 1973
7. Valk TW, Corley KP, Kelch RP, Marshall JC: Hypogonadotropic hypogonadism: hormonal responses to low dose pulsatile administration of gonadotropin-releasing hormone. *J Clin Endocrinol Metab* 51:730-738, 1980
8. Moorman JR, Crain B, Osborne D: Kallmann's syndrome with associated cardiovascular and intracranial anomalies. *Am J Med* 77:369-372, 1984
9. Itoh M, Houdou S, Mizushima M, Tokita Y, Kawahara H, Ishii S, Ohama E: Two autopsied cases of Kallmann's syndrome with dysplasia of the hippocampus. *J Child Neurol* 12:510-513, 1997
10. Martul P, Pineda J, Levilliers J, Vazquez JA, Rodriguez-Soriano J, Loridan L, Diaz-Perez JL: Hypogonadotropic hypogonadism with hyposmia, X-linked ichthyosis, and renal malformation syndrome. *Clin Endocrinol (Oxf)* 42:121-128, 1995
11. O'Neill MJ, Tridjaja B, Smith MJ, Bell KM, Warne GL, Sinclair AH: Familial Kallmann syndrome: a novel splice acceptor mutation in the KAL gene. *Hum Mutat* 11:340-342, 1998
12. Levy CM, Knudtson J: Kallmann syndrome in two sisters with other developmental anomalies also affecting their father. *Clin Genet* 43:51-53, 1993
13. Colle ML, Asch RH, Greenblatt RB: Kallmann's syndrome: effect of repeated stimulation of pituitary-gonadal axis with LH-RH. *J Reprod Med* 18:31-34, 1977
14. Crowley WF Jr, McArthur JW: Simulation of the normal menstrual cycle in Kallmann's syndrome by pulsatile administration of luteinizing hormone-releasing hormone (LHRH). *J Clin Endocrinol Metab* 51:173-175, 1980
15. Whitcomb RW, Crowley WF Jr: Clinical review 4: Diagnosis and treatment of isolated gonadotropin-releasing hormone deficiency in men. *J Clin Endocrinol Metab* 70:3-7, 1990
16. Choi YK, Kim YS, Yoo JH, Jung NJ, Lee JI, Kim SW: Hypogonadotropic hypogonadism with anosmia (Kallmann's syndrome) and response to luteinizing hormone-releasing hormone (LH-RH). *Korean J Intern Med* 23:253-258, 1980
17. Hong SC, Yoo YS, Kim ES, Kim SC, Park SH, Kim JK, Kang SH: Development of KVSS test (Korean version of Sniffin' sticks test). *Korean J Otolaryngol - Head Neck Surg* 42:855-860, 1999
18. Lee EJ, Hong SW, Hong YK, Yoon JS, Mok JO, Kim YJ, Park HK, Kim CH, Kim SJ, Byun DW, Bae WK, Sub KI, Yoo MH: A case of Kallmann's syndrome with unilateral renal aplasia and diabetes mellitus. *J Korean Soc Endocrinol* 20:96-102, 2005
19. Cho YW, Han SW, Oh DY, Whang SG, Kim SJ, Lee HC, Huh KB: Two cases of hypogonadotropic hypogonadism with anosmia (Kallmann's syndrome). *J Korean Soc Endocrinol* 5:308-313, 1990
20. Nam YS, Kim NK, Jeong CJ, Cha SH, Cha KY: A case of Kallmann syndrome conceived by administration of gonadotropin. *Korean J Obstet Gynecol* 45:714-717, 2002