

성선 기능저하증을 보인 Prader-Willi Syndrome

단국대학교 의과대학 비뇨기과학교실

이 길 호

Prader-Willi Syndrome with Hypogonadism

Gil Ho Lee

Department of Urology, Dankook University College of Medicine, Cheonan, Korea

= Abstract =

Prader-Willi syndrome (PWS) is a rare genetic disease caused by a deletion or disruption of genes in chromosome 15. Commonly associated characteristics of this disorder include obesity, mental retardation, short stature, and hypogonadotropic hypogonadism. A 3-year-old-boy who initially presented hypoplastic scrotum, small penis and bilateral cryptorchism was confirmed the diagnosis of PWS using of with genetic tests. Finally, he was taken bilateral orchiopexy.

Key Words: Prader-Willi syndrome, Hypogonadism, Genetic testing

Prader-Willi syndrome (PWS)은 발생 빈도가 10,000~25,000명 중 1명꼴로 발생하는 비교적 드문 유전적 질환으로 임신 및 수정 때 15번 염색체의 부분 결손이나 기능 이상으로 발생한다.¹⁻³ 임상적으로 관찰되는 증상은 나이에 따라 다양하지만 3~4세 남아의 경우 시상하부의 기능적 장애로 인해 억제할 수 없는 식욕, 비만, 성선기능 저하증으로 잠복고환, 왜소음경 등의 증상을 보여 유전자 검사를 통해 확진한다.^{1,4,6}

국내에서도 PWS이 보고되고 있지만 소아 내분비 대사 장애나 마취 등의 관점에서 보고한 것이 대부분이고, 성선기능 저하증으로 발생하는 잠복고환, 왜소음경 등의 비뇨기과 관점에서 본 보고는 거의 없었으며, 보고된 내용도 유전적인 진단이 없거

나 단편적이었다.⁷⁻⁹

저자는 양측 잠복고환, bifid scrotum 및 왜소음경 등의 성선기능 저하증에 의한 생식기 발현이상으로 내원한 3세 남아에 대해 유전자검사를 통해 PWS로 진단하고, 양측 고환고정술을 시행한 증례 1예를 문헌고찰과 함께 보고한다.

증 례

3세 남아가 양측 잠복고환으로 본원 비뇨기과에 내원하였다. 내원 당시 환자의 키는 101 cm, 몸무게는 25 kg로 복부 비만이 심했다. 비뇨기과 신체검사에서 음낭은 미성숙된 형태인 bifid scrotum이었으며, 음경은 치골 상부에 파묻혀 있었고 (Fig. 1A), 양측 고환은 음낭에서 촉진되지 않았다. 심한 비만으로 양측 서혜부에서 고환을 촉진할 수 없어, 시행한 초음파검사에서 양측 고환은 서혜부에 위치해 있었으며, 우측은 1.2×0.69 cm, 좌측은 1.2×0.7 cm였다 (Fig. 1B). 환아가 1살 때 다른 병원 소아과에서 근긴장도 저하와 수유곤란 등의 PWS를 의심할 만한

접수일자: 2010년 10월 16일, 수정일자: 2010년 12월 8일,
게재일자: 2010년 12월 9일
교신저자: 이길호, 단국대학교 의과대학 비뇨기과학교실
충남 천안시 망향로 359 ☎ 330-715
Tel: 041-550-6630, Fax: 041-550-3905
E-mail: multiorigins@yahoo.com

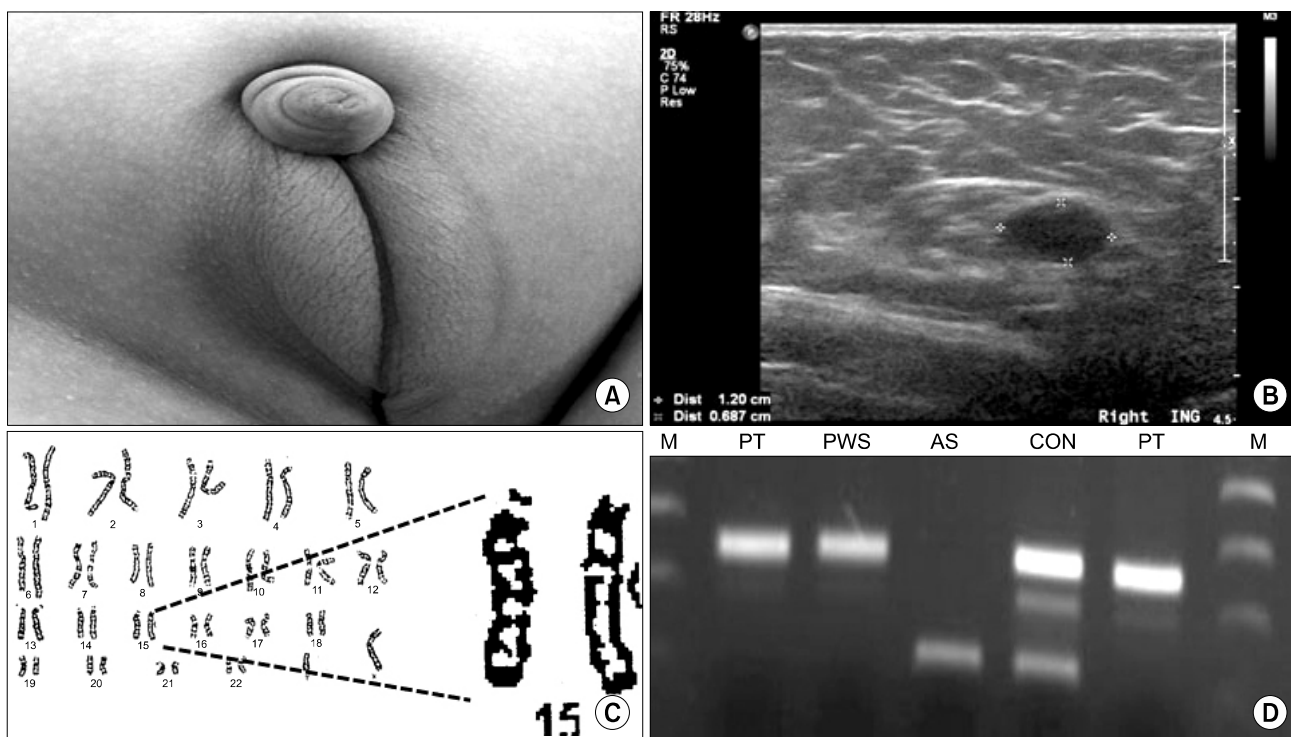


Fig. 1. (A) Genital findings of Prader-Willi syndrome (PWS). Bifid scrotum and micropenis are observed. (B) Inguinal sonography reveals the right undescended testicle in the inguinal area and marked thickening of inguinal fat layers. (C) A conventional cytogenetic study shows normal patterns of chromosome 15. (D) PWS specific methylation study demonstrates specific bands for PWS. PT: from patient DNA, PWS: positive control from confirmed PWS patient, CON: negative control from normal control, AS: from confirmed Angelman syndrome patient, M: DNA marker.

증상이 있어 세포유전학검사 (cytogenetic test) (Fig. 1C)을 시행 받았으나 특이한 이상 소견이 없어 보존적 치료만 받고 퇴원하였다. 나이가 들에 따라 상기 증상은 호전, 소실되었다. 가족력으로는 현재 생존해 있는 부모와 누나가 있는데 PWS를 의심할 만한 증상은 없었다.

상기 환자의 임상 증상과 과거력 등으로 PWS가 의심되어 환자 보호자의 동의를 얻어 체혈하고 DNA를 추출하였다. PWS 및 Angelman 증후군을 진단 및 감별하기 위해 15번 염색체의 미세 결손 부위에 반응하는 methylation specific primer를 이용하여 유전자 증폭을 시행하였다. 그 결과 PWS로 진단할 수가 있었다 (Fig. 1D).

환아는 전신마취 후 양측 고환 고정술을 시행 받고, 합병증 없이 퇴원하였다. 향후 성선기능 저하증 치료 및 비만 등의 치료를 받을 예정이다.

고 찰

PWS는 1956년 Prader 등이 처음 보고한 질병으로 여러 가지 특징적인 증상이나 증후가 있어도 개인, 성별, 나이에 따라 발병 양상이 다양하게 나타나 관심을 가지지 않으면 잘 진단할 수 없다.^{1,2,4,10} 발생 원인은 수정 때 아버지로부터 유전된 15번 염색체의 장완 (long arm) 일부 부위 (15q11-q13)가 미세 결손으로 발생하는 것이 70%이며, 그 소실된 부분이 어머니 염색체로 채워진 경우가 28%, 나머지 1~3%에서는 다른 유전학적 결합으로 발생한다.^{2,3} PWS와 감별할 질환은 어머니로부터 유전된 15번 염색체 일부의 미세 결손된 Angelman syndrome이 있는데 결손된 부위는 PWS와 거의 일치하지만 호소하는 증상은 다르다.³

진단은 일반 세포유전학검사가 있을 수 있다. 하지만 그 결손 부위가 미세하거나, 소실된 아버지 염색체가 어머니 염색체로 보충된 PWS의 28% 경우

단순 세포유전학 검사로는 진단할 수 없다.^{2,3} 저자의 경우에도 환자의 일반 세포유전학검사는 정상으로 판독되어 PWS의 특이한 미세 결손을 발견할 수 없었다 (Fig. 1C). 이러한 결점을 보완한 고해상도 G-banding법 (high resolution G-banding microscope)이나 형광결합보체법이 개발되었지만 진단을 위해 고가의 장비나 기술이 필요하다, 최근 PWS의 특이한 염기서열 이상을 진단할 수 있는 methylation specific PCR (polymerase chain reaction) 방법이 개발되었다.^{2,3} 인간 염색체 15q11-q13에는 부모로부터 유전된 두 유전자 중 한 유전자만 발현되는 각인유전자 (imprinting gene)가 많이 분포해 있는데, promoter 부위의 methylation 기전으로 유전자 발현을 억제하여 성별에 따른 유전자 발현을 유도한다. 각인유전자의 존재나 유전자의 methylation을 검사하는 methylation specific PCR 방법은 특별한 고가의 장비가 필요하지 않고, 소실된 유전자가 다른 성의 유전자로 보충되어도 진단이 가능하며, 진단의 민감도가 99% 정도로 매우 높아 최근 PWS 진단에 많이 사용되고 있다.³

국내에는 여러 편의 PWS 문헌이 발표되었지만 대부분은 대사과정 이상 등을 중점적으로 다루어 왔다.¹ 국내 비뇨기와 논문에서도 일부 보고는 있었지만 유전학적 진단이 없어, PWS와 다른 질병과의 감별이 확실하지 않았고,⁹ 왜소음경, 간성을 주제로 하는 논문 일부에서 PWS가 언급될 정도로 드물게 인식되었다.^{7,8} 하지만 PWS로 진단된 모든 환자에서 잠복고환이 발견되고, 이 중 양측성 잠복고환은 86%, 용적이 작은 고환은 76%, 미성숙 음낭이 69%, 왜소음경이 36% 정도 관찰되어 시상하부 기능이상으로 발생한 성선기능 저하증이 PWS 환자에서 자주 관찰됨을 알 수 있다.^{5,6}

증상은 발견 당시 연령에 따라 다양하지만 영유아기에는 근긴장도 저하, 수유곤란, 성장 장애 등이 관찰되고 나이가 들에 따라 이러한 증상은 호전되지만, 억제할 수 없는 식욕으로 인한 비만, 특이한 얼굴 형태, 성선기능 저하증으로 인한 특이한 비뇨기과 장애가 관찰되기도 한다.^{1,4,10} 이러한 성선기능 저하증과 형태학적인 특징이 남아에서 특이적으로 나타나 조금만 관심이 있으면 비뇨기과 의사들이 쉽게 진단할 수 있다.

비뇨기과 의사의 치료 관점은 성선기능 저하증

으로 나타나는 잠복고환, 왜소음경, 향후 발생할 수 있는 불임 등을 생각할 수 있다.^{4,5} 잠복고환은 1세 전후에 고환 고정술을 시행해야 함에도 불구하고, 호르몬 치료로 대신하거나 의사나 보호자의 관심 부족으로 수술이 늦어지는 경우가 많아 비뇨기과 의사들의 적극적인 관심이 필요하다.^{4,5,10} 그 외 왜소음경에 대한 호르몬 치료 요법이나 비만이나 발달 지체, 언어 장애에 대한 치료도 필요하다.

REFERENCES

- 1) Lee JE, Moon KB, Hwang JH, Kwon EK, Kim SH, Kim JW, et al. Clinical characteristics and genetic analysis of Prader-Willi syndrome. *Korean J Ped* 2002;45:1126-33
- 2) Yang YH, Sohn YS, Kim MS, Kim DH, Chung SC. The usefulness of fluorescence in situ hybridization (FISH) in the diagnosis of Prader-Willi syndrome. *Korean J Ped* 2000;43:360-4
- 3) Ramsden SC, Clayton-Smith J, Birch R, Buiting K. Practice guidelines for the molecular analysis of Prader-Willi and Angelman syndromes. *BMC Med Genet* 2010;11:70
- 4) Nagai T, Mori M. Prader-Willi syndrome, diabetes mellitus and hypogonadism. *Biomed Pharmacother* 1999;53:452-4
- 5) Uehling D. Cryptorchidism in the Prader-Willi syndrome. *J Urol* 1980;124:103-4
- 6) Crinò A, Schiaffini R, Ciampalini P, Spera S, Beccaria L, Benzi F, et al. Hypogonadism and pubertal development in Prader-Willi syndrome. *Eur J Pediatr* 2003;162:327-33
- 7) Kim HH, Chung KH, Choi H. Micropenis in children: clinical observations and managements. *Korean J Urol* 1987;28:821-6
- 8) Kim CS, Kim SW, Choi H. Intersex. *Korean J Urol* 1986;27:152-8
- 9) Choi WS, Kim KB, Ryoo HS, Kim KS. One case of the Prader-Willi syndrome. *Korean J Urol* 1981;22: 630-2
- 10) Chen C, Visootsak J, Dills S, Graham JM Jr. Prader-Willi syndrome: an update and review for the primary pediatrician. *Clin Pediatr (Phila)* 2007;46: 580-91