

이차성 무월경으로 내원한 경증 발현 칼만 증후군 1예

한림대학교 의과대학 내과학교실, 방사선과학교실¹, 강북삼성병원 내과학교실²

주나래 · 박철영² · 문홍주 · 강준구 · 임성희 · 최문기 · 유형준 · 이 열¹ · 오기원² · 박성우²

A Case of Kallmann's Syndrome Mildly Presenting as Secondary Amenorrhea

Na Rae Joo, Cheol Young Park, Hong Ju Moon, Jun Goo Kang, Sung Hee Ihm,
Moon Gi Choi, Hyung Joon Yoo, Yul Lee¹, Ki Won Oh², Sung woo Park

Department of Internal Medicine, Radiology¹, Hallym University Sacred Heart Hospital and
Department of Internal Medicine², Kangbuk Samsung Hospital, SungKyunKwan University School of Medicine

ABSTRACT

Kallmann's syndrome is very rare congenital defect in GnRH (gonadotrophin releasing hormone) secretion involving both sexes. The mode of inheritance has not been fully understood. But, including X-linked inheritance, the ratio of incidence between male versus female is 5:1, and there is a few case reports of female Kallmann's syndrome in Korea, especially in internal medicine department. We report a case of 35 year-old female Kallmann's syndrome presenting secondary amenorrhea as a mild presentation. (J Kor Endocrine Soc 22:130~134, 2007)

Key Words: Female, Kallmann's syndrome, Secondary amenorrhea

서 론

칼만 증후군은 저 성선자극 호르몬성 성선기능부전이 무후각증이나 중증의 저후각증과 동반되어 나타나는 유전질환이며, 성선기능부전은 시상하부에서 생식샘자극호르몬분비호르몬(gonadotropin releasing hormone, GnRH)의 박동성 분비가 부족하여 생기는 것이다[1,2]. 동반되는 무후각증 혹은 저후각증은 후구와 후삭의 발육부전이나 형성부전이 원인으로, 동물모델을 통한 발생학적 연구 결과, 생식샘자극호르몬분비호르몬 합성 신경원이 대뇌로 향하는 후측삭들과 공통의 유주성 경로를 가지고 있음으로써 하나의 증후군으로 나타남이 밝혀졌다[3,4].

칼만 증후군은 유전성을 띄는 질환이나 산재성으로 나타나는 경우가 더 많은데, 106예의 분석결과 34%가 가족성을 띄었고, 66%는 산재성이었다[5]. 가족성의 경우 상염색체 우성, 상염색체 열성, 성염색체 관련 유전형식의 최소한 3가

지 유전형식이 알려져 있으나, 표현을 또한 일정하지 않아서 어느 유전형식에도 해당되지 않는 경우나 유전형이 같으나 표현형이 다른 경우도 있다. 발병률은 남자의 경우 10,000명당 1명, 여자의 경우 50,000명당 1명으로 보고되어 있으며 이는 성염색체 관련 유전형식의 상대적으로 높은 비율에 기인한다[2~7].

국내에서는 1980년 유 등[8]의 보고 이후 십 수 예가 보고되었으나, 대다수가 남자였으며 중증의 생식샘호르몬 저하에 의한 증상들을 보이는 경우로, 이차성 무월경으로 발현한 경증의 성인 여자의 예는 극히 드물어 저자들이 경험한 1예를 문헌고찰과 함께 보고한다.

증 례

환 자: 정 O 씨 35세, 여자

주 소: 이차성 무월경

과거력 및 현병력: para 2-0-0-2, 만삭, 정상분만으로 태어났으며 특별한 질환의 과거력은 없다. 사춘기가 또래에 비해 늦어 유방 발달이 거의 없다가 17세에 초경을 시작하였고, 동시에 유방 발달이 급속도로 일어났다고 한다. 월경주

접수일자: 2006년 9월 5일

통과일자: 2006년 11월 1일

책임저자: 박철영, 강북삼성병원 내과학교실

기는 불규칙적이고 평균 2~4개월마다 1회씩이었다. 24세에 갑자기 월경이 중단되었고 그 뒤 현재까지 월경은 없었다. 30세에 결혼 후 임신을 위해 산부인과 병원을 방문하여 여성호르몬을 투여받고 소퇴성 출혈을 유도한 후, 배란유도를 시행하여 첫번째 배란유도에서 임신하였다. 만삭으로 이란성 쌍둥이를 질식유도분만 뒤 1년간 모유수유를 시행하였고 이후 무월경상태가 지속되었다. 내원 약 1달여 전 외음부 소양감과 질 분비물을 주사로 산부인과 병원을 방문하여 검사를 시행하였고, 정밀검사를 권유받았다. 과거병력 청취에서 환자는 남들보다 냄새를 못 맡는 상태라 하며, 화장실 악취, 향수 원액 냄새 외의 가스냄새, 음식냄새 등 다른 냄새는 맡아본 적이 없다고 하였다.

가족력: 2남 2녀 중 장녀이며 형제나 다른 직계가족 중 저후각증이나 성기능 이상을 포함한 특이한 병력은 없었다.

신체검사소견: 158 cm, 체중 50 kg, 완폭 159 cm로 정상적인 여성의 외형을 가지고 있었다. 음성은 정상여자의 높낮이였고 입원 당시 생체징후는 혈압 130/70 mmHg, 맥박수 68회/분, 호흡수 20회/분, 체온 36.5℃이었다. 흉부검사상 호흡음은 정상이었고, 심박동은 규칙적이었으며 심잡음은 들리지 않았다. 복부 소견상 간이나 비장 종대는 없었으며 종괴는 촉진되지 않았다. 성 성숙도는 유방 발달은 Tanner Stage B5로 정상이었으나, 음모 발달의 경우 PH2로 저하되어 있었고 액와의 체모 역시 거의 발달되지 않았다.

검사실 소견: 말초혈액검사에서 혈액소 12.2 g/dL, 백혈구 6,500 / μ L, 혈소판 242,000 / μ L이었고, 혈청 생화학검사에서 공복혈당 90 mg/dL, 총단백 8.1 g/dL, 알부민 4.7 g/dL, 총 빌리루빈 0.6 mg/dL, AST 20 IU/L, ALT 14 IU/L, BUN 18.1 mg/dL, Cr 0.6 mg/dL, LDH 397 IU/L, HDL 71 mg/dL, 총 칼슘 9.7 mg/dL, 인 4.2 mg/dL이었다. 첫 내원 시 시행한 검사실 검사에서 에스트로겐 9.7 pg/mL,

LH 0.5 IU/L, FSH 4.9 IU/L으로 낮아져 있었으며, 복합뇌하수체자극검사 결과 FSH, LH는 저하된 반응을 보였고, 이를 제외한 다른 뇌하수체 전엽 호르몬들은 정상 반응을 보였다(Table 1).

염색체 검사: 46, XX

방사선학적 소견: 흉부 X-선 촬영은 정상이었다. 뇌하수체 자기공명영상에서 이상소견은 관찰되지 않았다. 2 mm 절편 간격으로 시행한 관상면(coronal) Olfactory 자기공명촬영 T1, T2 강조영상에서 양측의 후각망울(Olfactory bulb)이 관찰되지 않고 우측의 후각이랑(Olfactory Sulcus)이 관찰되지 않으며 좌측 후각이랑(Fig. 1A, B- arrow)은 형성부전을 보였으며 주변의 하전두엽(Inferior frontal lobe)과 비강, 부비동에 이상소견은 관찰되지 않아 칼만 증후군에 합당한 소견을 보였다[9].

후각검사: 내원 시 병력청취에서 호소한 후각장애를 객관적으로 증명하기 위해 이비인후과적 검진과 후각역치검사를 시행하였다. 내시경을 통한 비강 내 이학적 검사에서 후열구는 정상 소견을 보였고 그 외 축농증 및 폴립 등 후각에 이상을 줄 비정상 소견은 관찰되지 않았다. 부탄올 용액을 이용한 후각역치검사에서 최고농도인 4%의 2번 희석까지 냄새를 맡을 수 있는 step 3이었고, 16가지 한국인에게 익숙한 냄새를 이용한 한국형 후각검사 KVSS Test에서는 point 5로 저후각증에 해당했다[10].

치료 및 임상경과: 환자는 여성호르몬 대체요법을 시작하였고, 정상 월경주기를 가지며 외래에서 경과관찰 중이다.

고 찰

칼만 증후군은 저생식샘자극호르몬생식샘저하증(hypogonadotropic hypogonadism)의 가장 흔한 원인으로, 후각 신

Table 1. Combined pituitary stimulation test

Time (min)	-30	0	30	60	90	120
Glucose (mg/dL)	92	103	40	62	74	87
ACTH (pg/mL)	27.5	8.6	6.1	25.2	10.3	1.6
Cortisol (ug/dL)	23.4	21.6	16.7	24.2	27.7	19.2
GH (ng/mL)	3.9	0.3	0.1	7.8	7.1	2.7
PRL (ng/mL)		13.6	27.1	14.8	9.3	7.2
TSH (uIU/mL)		7.58	24.53	18.67	14.06	10.13
FSH (IU/mL)		6.1	11	14.4	14.9	16.5
LH (IU/mL)		3.2	27	29.6	24.4	20.6

T3 120.9 ng/dL, free T4 1.06 ng/dL

E2 9.83 pg/mL, free testosterone 0.04 pg/mL, testosterone 0.1 ng/mL

IGF-1 271 ng/mL

ACTH, Adrenocorticotrophic Hormone; E2, estradiol; FSH, Follicle-stimulating hormone;

GH, Growth Hormone; IGF-1, Insulin-like Growth Factor-1; LH, Luteinizing hormone;

PRL, Prolactin; TSH, Thyroid Stimulating Hormone; T3, Triiodothyronine; T4, Thyroxine.

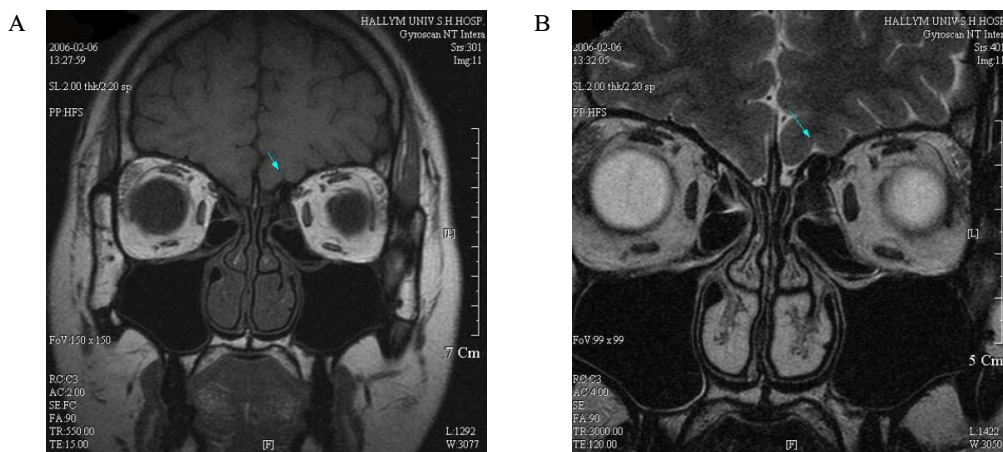


Fig 1. Olfactory MRI - Coronal Section (A-T1, B-T2 image).

Both olfactory bulbs are not visualized. Right side olfactory sulcus is not noted and left side olfactory sulcus (A, B- arrow) is also hypoplastic. There is no demonstrable other abnormality in subfrontal brain, and sino-nasal cavity.

경계의 발육부전이나 형성부전과 관련하여 사춘기 발달 지연의 임상양상과 무후각증 또는 중증의 저후각증을 특징으로 하는 유전질환이다[1,2]. 1944년 Kallmann 등[11]이 처음으로 가족성 사례를 보고하였고, 1954년 de Morsier는 부검을 통해 뇌하수체와 후구의 위축을 관찰, 이를 보고한 바 있으며, 그 이후 유전경향과 다양한 임상상이 보고되었다. 칼만 증후군의 증상은 생식샘호르몬의 저하로 인해 남자의 경우 잠복고환, 고환과 음경의 발달저하, 서혜부와 액와의 음모 발달 저하, 높은 목소리와 여성형 유방 등이 나타나고, 여자의 경우 일차성 무월경, 작은 크기의 난소, 자궁, 유방의 발달 저하, 서혜부, 액와의 음모 발달 저하, 낮은 목소리 등이 나타나며 이 외에도 일측성 신 무형성증, 구개순, 구개열, 색각장애, 감각신경성 난청, 근골격계 이상, 비만, 당뇨병 등도 관련이 있다고 알려져 있으나, 환자에 따라 증상의 정도는 다양하다[1~3,5,6,12,13].

생식샘자극호르몬분비호르몬 신경원은 발생학적으로 후각 신경원과 같은 이행 경로를 공유하여 태생기에 후각관의 상피세포에서 발생하여 시상하부로 이동하게 되는데, 칼만 증후군에서는 이런 신경원 이동을 촉진하는 단백질의 유전적 이상이 발생되고 이로 인하여 생식샘자극호르몬분비호르몬 신경원과 후각 신경원이 공통 경로를 이루는 이행에 결함이 생겨 저생식샘자극호르몬생식샘저하증과 무후각증이 발생하게 된다[3,4,14].

칼만 증후군은 유전적으로 이질성을 나타내어 성염색체 관련 또는 상염색체 우성, 상염색체 열성 등의 다양한 유전형식이 보고되었고, 지금까지 알려진 유전자 변이는 성염색체 관련 유전자인 KAL 1 gene과 상염색체 우성을 나타내는 fibroblast growth factor receptor 1 (FGFR 1 또는 KAL 2)의 돌연변이이며, 이 밖의 다른 유전자들을 규명하는 연구가 활발히 진행 중이다. 유전형의 표현을 또한 일정치 않아, 증

후군의 특징인 후각기능 장애도 약 80%에서만 보고되며, 일란성 쌍생아에서의 표현형 불일치나, 유전법칙으로 설명되지 않는 표현형도 다수 보고되었다[5,15,16].

칼만 증후군의 진단은 동반되는 여러가지 기형과 증상을 바탕으로 생식샘호르몬 검사와 염색체 검사, 방사선적 검사 등을 종합하여 판단하는데, 생식샘자극호르몬 부하검사에 대한 황체형성호르몬, 난포자극호르몬의 반응을 보면 무반응과 난포자극호르몬 단독 반응, 황체형성호르몬 단독 반응, 난포자극호르몬 및 황체형성호르몬 정상 반응 등 매우 다양하게 나타날 수 있다. 자기공명영상을 통해 후구나 후삭의 무형성이나 발육부전을 확인하고 무후각증 혹은 저후각증을 증명하기 위해 후각역치 검사를 시행한다[2,13,15].

치료는 3가지로 구분할 수 있는데, 첫째는 조기 진단을 하여 정상적인 사춘기 발달을 할 수 있도록 생식호르몬을 복용시키는 것이며 둘째는 골질량과 정상적인 인격발달이 이루어지도록 성인이 될 때까지 치료를 유지하며 셋째는 임신하기 위해서 생식샘자극호르몬 혹은 박동성의 생식샘자극호르몬분비호르몬을 투여하는 것이다[15,17~20].

국내에서의 칼만 증후군에 대한 보고는 1980년 이후 적지 않으며 최근 유전자연구에 관한 보고에 이르기까지 이어지고 있다[8,10,12,13,15,17~20]. 중증의 표현형을 보이는 경우나 다른 이상소견을 동반하고 있는 경우에는 영아기나 소아기에 진단이 내려지는 경우가 많고, 동반질환이 없는 경우에는 2차 성징을 보이는 사춘기 이후에 병원을 찾는 경우가 대부분이다[5,6,12,13]. 국내의 여성 칼만 증후군 증례는 일차성 무월경, 불임과 관련하여 주로 산부인과 영역에서 보고되었는데, 보고된 증례들 모두 일차성 무월경을 보이고, 대다수는 2차 성징이 없는 경우여서 이 증례들 중 초경을 경험한 예는 없었다[17~20]. 이에 반해 저자들이 경험한 예는 경증의 표현형을 보여 성선호르몬 이상에 대해 자각증상

이 전혀 없었다. 정상적인 외형과 목소리를 보이고, 초경과 2차 성징은 지연 발현되었던 경우로써 불완전한 음모 발달, 이차성 무월경으로 발현하였다. 저후각증에 대한 자각 역시 청소년기를 거치면서 이루어졌고, 건강검진 등을 통해 규명된 바 있으나, 임상적으로 이를 특정 증후군과 연관지어 생각할 수는 없었고 진단은 지연되었다.

극히 드문 임상 예이나 이와 같이 경한 증상으로 인해 진단되지 않고 있는 잠재적인 환자군의 존재 또한 무시할 수 없다. 저후각증, 이차성 무월경과 같은 증상을 보이는 경우 생식샘호르몬 이상에 대해 고려하여야 진단율을 높일 수 있을 것이다. 또, 국내 여성 칼만 증후군의 보고들 중 유전학적 검사와 유전경향에 대한 고찰과 함께 이루어진 경우가 있었는데[15,17], 본 예에서는 가족력이 전혀 없는 산재성 경우로 추정되며 KAL gene이나 기타 알려진 유전자 검사는 시행치 않아서 유전학적 정보에는 한계가 있다.

요 약

저자들은 생식샘자극호르몬 단독결핍증의 한 형태로 무후각증 또는 저후각증과 동반되어 생식샘저하증이 나타나는 칼만 증후군 중 이차성 무월경으로 발현한 성인 여성의 경우를 경험하였기에 이를 문헌고찰과 함께 보고한다.

참 고 문 헌

1. Naftolin F, Harris GW, Bobrow M: Effect of Purified Luteinizing Hormone Releasing Factor of Normal and Hypogonadotrophic Anosmic men. *Nature* 232:496-497, 1971
2. WU FCW, Butler GE, Kelnar CJH, Stirling HF, Huhtaniemi I: Patterns of Pulsatile Luteinizing Hormone and Follicle-Stimulating Hormone Secretion in Prepubertal Boys and Girls and Patients with Idiopathic Hypogonadotrophic Hypogonadism. *J Clin Endocrinol Metab* 72:1229-1237, 1991
3. Klingmuller D, Dews W, Krecht G, Schweiker HU: Magnetic Resonance imaging of the Brain in Patients with Anosmia and Hypothalamia Hypogonadism (Kallmann's Syndrome). *J Clin Endocrinol Metab* 65:581-584, 1987
4. Schwanzel-Fukuda M, Bick D, Pfaff DW: Luteinizing-hormone-releasing-hormone (LHRH) Expressing Cells do not Migrate Normally in an Inherited Hypogonadal Syndrome. *Mol Brain Res* 6:311-326, 1989
5. Stephanie B, Seminara, France JH, William FC: Gonadotropin Releasing Hormone Deficiency in the Human (Idiopathic Hypogonadotropic Hypogonadism and Kallmann's syndrome): Pathophysiological and Genetic Considerations. *Endocrine Reviews* 19:521-539, 1998
6. Liebllich JM, Rogol AD, White BJ, Rosen SW: Syndrome of Anosmia with Hypogonadotropic Hypogonadism (Kallmann's Syndrome): Clinical and Laboratory Studies in 23cases. *Am J Med* 73:506-519, 1982
7. Santen RJ, Paulsen CA: Hypogonadotropic Eunuchoidism. I. Clinical Study of the Mode of Inheritance. *J Clin Endocrinol Metab* 36:47-54, 1973
8. JH Yoo, YS Kim, NJ Jung, JI Lee, SW Kim, YK Choi: Hypogonadotropic hypogonadism with anosmia (Kallmann's syndrome) and response to luteinizing hormone-releasing hormone (LH-RH). *Kor J Intern Med* 23:253-258, 1980
9. Yousem DM, Geckle RJ, Bilker W, McKeown DA, Doty RL: MR Evaluation of Patients with Congenital Hyposmia or Anosmia. *AJR* 166:439-443, 1996
10. 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* 42:855-860, 1999
11. Kallmann FJ, Schoenfeld WA, Barrera SE: The Genetic Aspects of Primary Eunuchoidism. *Am J Ment Defic* 48:203-236, 1944
12. Lee EJ, Hong SW, Hong YK, Yoon JS, Mok JO, Kim YJ, Park HK, Lim CH, Lim SJ, Byun DW, Bae WK, Sub KI, Yoo MH: A Case of Kallmann's Syndrome with Unilateral Renal Aplasia and Diabetes Mellitus. *J Kor Soc Endocrinol* 20:96-102, 2005
13. ChoYW, Han SW, Oh DY, Whang SG, Kim SJ, Lee HC, Huh KB: Two Cases of Hypogonadotropic Hypogonadism with Anosmia (Kallmann's Syndrome). *J Kor Soc Endocrinol* 5:308-313, 1990
14. Schwanzel-Fukuda M, Bick D, Pfaff DW: Origin of Luteinizing-hormone-releasing-hormone Neurons. *Nature* 338:161-164, 1989
15. Park KH, Mo HJ, Kim JY, Kim JY, Bae SW, Lee BS, Kim Ik, Kim SK, Kim KA, An YH: KAL Gene and GnRH Receptor Gene Analysis in Patients with Kallmann's Syndrome. *J Kor Soc Endocrinol* 14:645-656, 1999
16. Quiton R, Duke VM, Zoysa PAD, Platts AD, Valentine A, Kendall B, Pickman S, Kirk JMW,

- Besser GM, Jacobs HS, Bouloux PMG: The Neuroradiology of Kallmann's Syndrome: A Genotypic and Phenotypic Analysis. *J Clin Endocrinol Metab* 81:3010-3017, 1996
17. Nam YS, Lee SH, Lee WS, Park C, Kim JW, Cha KY: A Case of Kallmann Syndrome Inherited in Autosomal Dominant Mode. *Korean Journal of Fertility and Sterility* 26:491-495, 1999
18. Nam YS, Kim NK, Jeong CJ, Cha SH, Cha KY: A Case of Kallmann Syndrome Conceived by Administration of Gonadotropin. *Korean Journal of Obstetrics and Gynecology* 45:714-717, 2002
19. Song ES, Kim SS, Kim SH, Lee JY: A Case of Pregnancy in Patient with Kallmann's Syndrome. *Korean Journal of Obstetrics and Gynecology* 36:111-115, 1993
20. Han AK, Kim JH, Park CS, Kim BC, Kim HS, Suh SS: A Case of Kallmann Syndrome and A Case of Successful Pregnancy of Kallmann Syndrome Patient. *Korean Journal of Obstetrics and Gynecology* 43:1088-1091, 2000