

정상 신장을 보이는 위위부갑상선기능저하증 1예

경북대학교 의과대학 내과학교실

김새롬 · 도윤정 · 김희경 · 문성수 · 이주영 · 전재한 · 김수원 · 김보완 · 이인규 · 김정국

A Case of Pseudopseudohypoparathyroidism with Normal Stature

Sae Rom Kim, Yun Jeong Doh, Hee Kyung Kim, Seong Su Moon, Ju Young Lee,
Jae Han Jeon, Soo Won Kim, Bo Wan Kim, In Kyu Lee, Jung Guk Kim

Department of Internal Medicine, Kyungpook National University School of Medicine

ABSTRACT

Pseudopseudohypoparathyroidism (PPHP) is characterized by the phenotype of Albright hereditary osteodystrophy (AHO) alone without biochemical evidence of multihormone resistance, which is unlike pseudohypoparathyroidism. AHO is associated with characteristic developmental abnormalities that include a short stocky stature, a short neck, brachydactyly, a round face, central obesity, mental retardation and subcutaneous ossifications. AHO is an autosomal dominant disease that's caused by heterozygous inactivating mutations in the *Gsa* gene (GNAS1). Melanocortin-4 receptor (MC4R) is a hypothalamic Gs-coupled receptor that is thought to mediate the central effect of leptin on satiety. MC4R mutations cause morbid obesity starting in infancy, as well as an elevated leptin level. A 62 year old man with a height of 171.5 cm, a round face, a short neck, central obesity and brachydactyly had normal ranges of serum calcium, phosphorus and PTH and a normal Ellsworth-Howard test. GNAS1 gene analysis revealed substitution of alanine to cysteine in the 165 codon of exon 6 and substitution of alanine to cysteine in the 231 codon of exon 9. Two known SNPs (Cyt-1042Thy, Gua-719Ade) in the MC4R were detected in the patient. We report here on a case of PPHP and the patient had normal stature. We propose that MC4R may have contributed to the obesity & normal stature of this patient. (**J Korean Endocr Soc 24:138~143, 2009**)

Key Words: Albright hereditary osteodystrophy, GNAS1, MC4R, normal stature, pseudopseudohypoparathyroidism.

서 론

Albright hereditary osteodystrophy (이하 AHO)는 독특한 골격 및 발육장애를 나타내는 선천성 질환으로 작은 키에 짧은 목, 단지증과 함께 지능저하, 둥근 얼굴, 비만, 파하조직의 석회화 또는 골화 등의 특징적 소견을 보인다[1,2]. AHO는 *Gsa* 세포막 수용체와 adenylate cyclase를 coupling 하는 heterotrimeric G 단백질의 α subunit-의 유전자(guanine nucleotide-binding protein G-stimulatory subunit α , 이하 GNAS1)에 이형불활성화변이(heterozygous inactivating

mutation)가 생겨 초래되는 상염색체 우성질환이라고 밝혀졌다[3]. GNAS1의 결함이 어머니로부터 유전될 경우 AHO와 함께 여러 가지 호르몬저항성을 동반하는 위부갑상선기능저하증 Ia형(pseudohypoparathyroidism type Ia)이 나타나며, 아버지로부터 유전될 경우 AHO 소견만 보일 뿐 여러 가지 호르몬저항성은 동반되지 않는 위위부갑상선기능저하증(pseudopseudohypoparathyroidism)으로 나타나게 된다[4]. 그러나 AHO의 표현양식이 다양하기 때문에 Weinstein 등[5]은 위위부갑상선기능저하증을 진단하기 위해서는 부계에 AHO 소견이 증명되거나, Gs protein의 감소, 또는 GNAS1의 mutation이 증명되어야 한다고 하였다.

국내에서도 위위부갑상선기능저하증의 증례[6,7]가 몇몇 보고되었으나 성인에서 정상 신장을 보이는 증례는 찾아보

접수일자: 2009년 1월 23일
통과일자: 2009년 5월 21일
책임저자: 김정국, 경북대학교 의과대학 내과학교실

기 힘들었을 뿐 아니라 GNAS1의 유전적 결함을 증명한 예도 찾아보기 힘들었다. 이에 저자들은 키는 정상 수준이면서 AHO의 임상 양상을 보이는 성인에서 GNAS1 변이를 확인한 위위부갑상선기능저하증 환자를 문헌고찰과 함께 보고하는 바이다.

증 례

환 자: 남자, 62세

주 소: 피로감

현병력: 내원 11년 전 개인병원에서 당뇨병 진단받을 당시 키 172 cm, 몸무게 120 kg, 체질량지수 40.6 kg/m^2 이었고, 당뇨, 다뇨, 다식이나 몸무게 감소도 없었다. 10년 전 고혈압이라 진단받고 경구혈당강하제와 혈압강하제를 불규칙적으로 복용하며 지냈고 3년 전부터 운동성 호흡곤란을 느꼈다. 3개월 전부터 피로감이 심해져서 종합건강검진을 실시하였다. 경부초음파에서 갑상선 내 $1.03 \times 0.85 \text{ cm}$ 크기의 결절이 발견되어 실시한 세침흡인세포진 결과 유두상암이 의심되어 수술하기 전 혈당 조절을 위하여 입원을 원하였다.

개인력 및 과거력: 내원 6년 전 두 차례의 뇌경색증이 발생한 이후로 신경과에서 설펜요소제, ACE 억제제, 항혈소판제 및 statin 제제를 비교적 꾸준히 복용하고 있었다.

가족력: 조부(작고)가 키는 ‘성인의 보통’에 해당하면서 ‘여윈 편’이었으나 양측 네 번째와 다섯째 손가락이 짧았다

고 하였고 사망 원인은 몰랐다. 현재 생존한 직계 가족 중에 단지증은 없고, 환자의 형 162 cm, 92 kg, 누나 167 cm, 115 kg, 첫째 여동생 156 kg, 80 kg으로 비만하였다.

신체진찰 소견: 입원 당시 혈압 115/80 mmHg, 맥박 70 회/분, 키 171.5 cm, 몸무게 116 kg로 체질량지수 39.4 kg/m^2 이었으며 신체비율은 상체 대 하체 비 1: 1.32, 양팔간격 171 cm였다. 의식은 명료하였고, 얼굴은 둥글고, 목이 짧고 굵어 갑상선은 촉지하기 어려웠으며 치아는 정상소견이었다. 심음은 멀리서 들리듯 약하였으나 잡음이나 S4는 청취되지 않았다. 복부는 팽대되고 피부 두께가 5 cm 이상이었으며 허리둘레는 128.5 cm였다. 오른쪽 손의 네 번째와 다섯 번째, 왼쪽 손의 세 번째 네 번째 다섯 번째 손가락의 단지증과 해당 부위의 주먹결절 함몰 그리고 오른쪽 네 번째, 다섯 번째 발가락의 단지증, 왼쪽 첫 번째 발가락의 단지증을 관찰할 수 있었다(Fig. 1). 족부에 경도의 함몰성 부종이 보였고 신경학적 진찰에서 특기할 만한 소견은 없었다.

방사선학적 소견: 단순 흉부 사진 및 대퇴골, 경골, 요골, 자골 사진에서 피하조직의 석회화 및 골화 소견은 관찰되지 않았다. 양측 수부 단순 방사선 소견으로 오른쪽 세 번째, 네 번째, 다섯 번째, 왼쪽 네 번째, 다섯 번째 중수골이 짧았고, 양측 족부 단순 방사선 소견으로 오른쪽 첫 번째, 네 번째, 왼쪽 첫 번째 중족골이 짧았다(Fig. 2).

검사실 소견: 일반혈액 검사 결과 백혈구 $6670/\mu\text{L}$, 혈색소 16.4 g/dL, 혈소판 $253,000/\mu\text{L}$ 이었고, 요단백(++), 요당

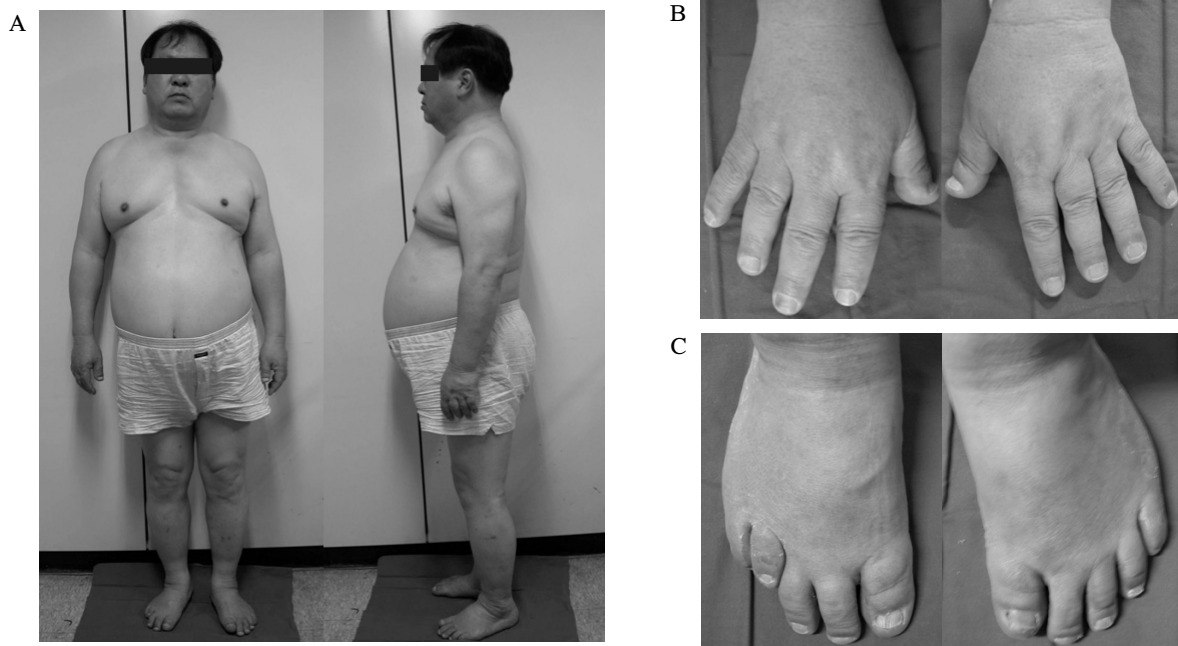


Fig. 1. Normal stature, obesity, round face, short neck (A), short appearing third and fourth fingers of Rt. hand and second, third and fourth fingers of Lt. hand, flat third and fourth knuckles of Rt. hand and second, third and fourth knuckles of Lt. hand (B), shortened first and fourth toes of Rt. foot and first toes of Lt. foot (C).

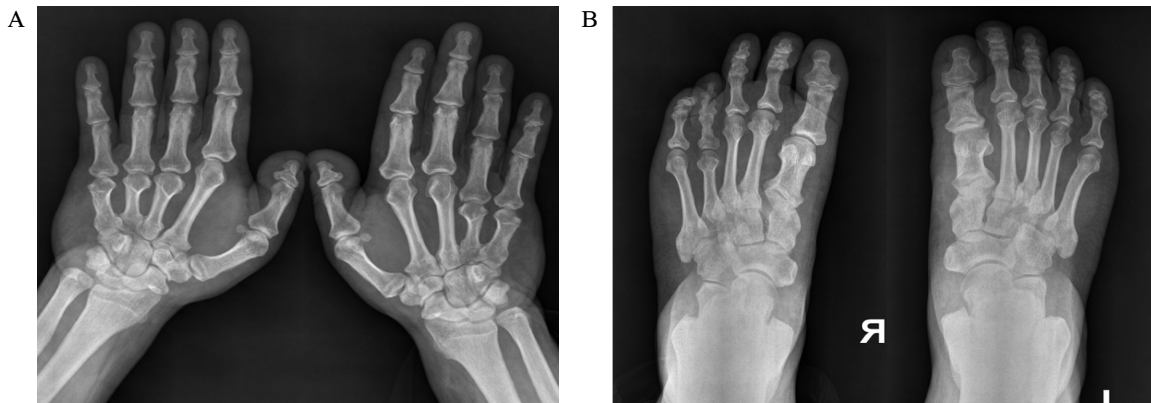


Fig. 2. Plain radiograph of hand with shortened of Rt. third, fourth metacarpals and second, third and fourth metacarpals (A), foot with shortened of Rt. first, fourth metatarsals and Lt. first metatarsal (B).

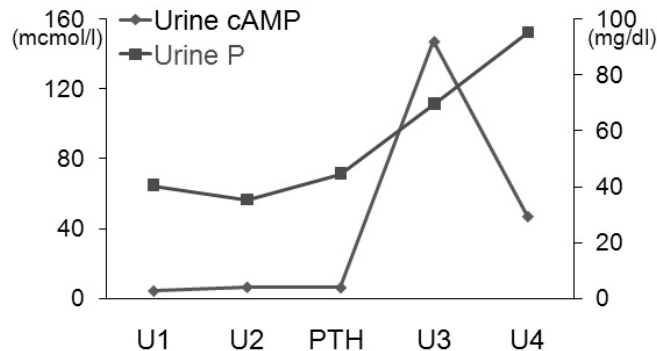


Fig. 3. Results of Ellsworth-Howard test. Urine cAMP, phosphate excretion of before and after PTH injection (U-P : (U3 + U4) - (U1 + U2) = 88.8 mg/dL, U-cAMP : U3 - U2 = 140.7 mcmol/l). U1, urine 2 hours before PTH injection; U2, urine 1 hour before PTH injection; U3, urine 1 hour after PTH injection; U4, urine 2 hours after PTH injection.

(+)였다. 혈청 나트륨 138 mmol/L, 칼륨 4.1 mmol/L, 칼슘 9.8 mg/dL, 인 4 mg/dL, 공복혈당 200 mg/dL, 식후 2시간 혈당 280 mg/dL, HbA1c 9.6%, 혈청 총 콜레스테롤 167 mg/dL, 저밀도지단백 콜레스테롤 111 mg/dL, 고밀도지단백 콜레스테롤 34 mg/dL, 중성지방 189 mg/dL, 아포단백 A1 124.2, 아포단백 B 97, 리포단백(a) 26.8 mg/dL이었다. AST 48 U/L, ALT 20 U/L, CK-MB 0.7 ng/mL, troponin I 0.01 ng/mL, 혈액요소질소 13.7 mg/dL, 크레아티닌 0.83 mg/dL였다. 24시간 소변의 칼슘 143.08 mg, 인 739.9 mg, cyclic AMP 4.9 ng로 정상 범위였다. 혈장 PTH 11.8 pg/mL, T3 1.1 ng/mL, FT4 1.3 ng/dL, TSH 2.5 mIU/L, LH 3.89 mIU/mL, FSH 5.51 mIU/mL, ACTH 20.4 pg/mL, cortisol 17.07 µg/dL, prolactin 12.12 µg/mL, somatomedin C 114.2 ng/mL, testosterone 2.79 ng/mL로 정상 범위였다.

PTH 투여에 대한 세뇨관 세포막의 PTH 수용체의 반응을 알아보기 위하여 Ellsworth-Howard 검사[8~10]를 시행하였다. PTH 투여 전후의 2시간 소변의 phosphorus 배설량의 차가 88.8 mg/dL, 투여 전후의 1시간 소변의 cyclic AMP 차가 140.7 µmol/L로 정상 반응을 보였다(Fig. 3).

심장기능 검사: 심전도 소견으로 I, aVL lead에서 T 파의 역전 및 V2-V6에 ST 분절의 상승이 관찰되었고, 심에코에서 좌실방과 좌심실의 확장 그리고 심첨부를 중심으로 운동 불능증 소견을, 심근 MIBI SPECT에서 좌전하방관상동맥 영역의 반흔 및 좌심실기능장애에 소견을 보였다.

유전자 검사: Amplification refractory mutation system (ARMS) 방법을 이용하여 유전자 검사를 한 결과, GNAS1의 6 exon 165 codon의 알라닌이 시스테인으로, 9 exon 231 codon의 알라닌이 시스테인으로 치환되어 있었다(Fig. 4). 환자의 비만과 정상 수준의 신장과 관련하여 검사해 본 MC4R의 SNP 분석에서 -1042 시토신이 티민으로, -719 구아닌이 아데닌으로 치환되어 있었다.

치료 및 임상경과: 관상동맥조영술을 실시하여 좌전하방관상동맥 내 스텐트 삽입 및 풍선확장술을 실시하였고 섭취 칼로리 제한과 경구용 당뇨병약제로 혈당이 조절되면서 피로감도 해소되었다. 2개월 후 우측갑상선엽절제술을 실시하였다. 현재 경구당뇨병제, 혈압강하제, 항혈소판제 및 statin 제제를 복용 중이다.

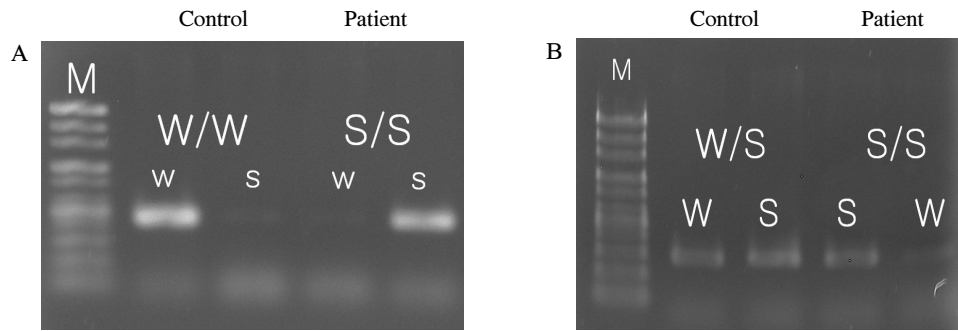


Fig. 4. Electrophoresis of PCR products in Arg165Cys and Arg231Cys polymorphism analysis of GNAS1 gene by ARMS. A: Arg165Cys polymorphism product. B: Arg231Cys polymorphism product. W, Wild type; S, SNP type; W/W, Wild type homozygote; S/S, SNP homozygote; W/S, heterozygote; M, 100bp ladder.

고 찰

선천적으로 독특한 골격 및 발육장애를 보이는 Albright hereditary osteodystrophy (AHO)는 작은 키에 짧은 목, 단 지증과 함께 지능저하, 둥근 얼굴, 비만, 피하조직의 석회화 또는 골화 등의 특징적 소견을 보인다[1,2]. 이는 상염색체 우성질환으로 GNAS1의 이형불활성화변이에 의한 유전자 결함으로 밝혀졌다[3,11].

GNAS1 유전자는 세포막에 존재하는 G protein-coupled seven transmembrane receptor 중에서 cyclic AMP 생성을 자극하는 stimulatory G protein의 α -chain (*Gsa*)를 부호화(encoding)하며, 염색체 20q13에 위치한다[12]. 대부분의 조직에서는 부계 또는 모계 대립유전자가 모두 발현되는데 비해, 신장피질, 뇌하수체, 갑상선, 생식선 등 몇몇 조직에서는 모성 유래의 대립유전자만 발현이 되며 이를 부계각인(paternal imprinting)이라 하고, *Gsa*의 조직특이각인(tissue-specific imprinting)을 설명하고 있다[13].

GNAS1의 결함이 어머니로부터 유전될 경우 AHO와 함께 여러 가지 호르몬저항성을 동반하는 위부갑상선기능저하증 IA형(pseudohypoparathyroidism type IA)이 나타나게 된다. 그러나 아버지로부터 유전될 경우 불활성화되는 부계 대립유전자(inactivating paternal allele)에 변이가 있으므로 *Gsa* 발현과 호르몬 작용에는 영향을 끼치지 않아 호르몬저항성은 동반하지 않은 채 AHO의 임상 소견만 보이는 위위부갑상선기능저하증으로 나타나게 된다[14].

위위부갑상선기능저하증의 진단 방법은 아직 확립되어 있지 않다. Auerbach 등[15]은 명백한 AHO 소견과 위부갑상선기능저하증의 친족, 부갑상선호르몬 투여에 대한 정상적 소변 cyclic AMP 반응을 보일 때 진단할 수 있다고 하였고, Weinstein 등[5]은 AHO의 표현이 비특이적이고 다양하기 때문에 부계에 AHO 소견이 증명되거나, Gs 단백질의 감소 또는 GNAS1의 변이가 증명되어야 한다고 하였다.

Ahrens 등[16]이 AHO를 보이는 29명의 환자와 16명의 친족을 대상으로 GNAS1 유전자변이를 분석한 결과에 따르

면 대상자들의 *Gsa* 단백질 활성도는 정상인에 비해 평균 59% (41~75%)로 감소되어 있었고, 1개의 새로운 변이를 포함하여 9 missense, 4 frameshift, 1 splice site 변이 등 15개의 변이를 보고한 바 있다. 저자들이 경험한 이번 환자의 경우 6 exon 165 codon의 알라닌이 시스틴으로, 9 exon 231 codon의 알라닌이 시스틴으로 치환된 변이로 밝혀졌으며, 이 변이는 Miric 등 [17]과 Warner 등[18]이 이미 보고한 변이와 일치하였다.

AHO에서 나타나는 특징적인 골격이상이나 발육장애의 병태 기전은 아직 밝혀지지 않고 있다. 단지증은 방사선학적 소견으로 보아 성장판의 조기폐쇄에 의한 것으로 추정하고 있으나 AHO와 신장과의 연관성을 설명할 수 있는 기전은 아직 밝혀지지 않고 있다. 최근 Ong 등[19]은 위부갑상선기능저하증을 보이면서 상대적으로 키가 큰 두 환자에 대한 증례를 보고한 바 있다. 환이는 위부갑상선기능저하증의 전형적인 호르몬 이상을 보이며, 초기 유아기부터 식욕증가와 과식, 과다 체중을 보이며, 상대적으로 키가 컸다. 이의 원인으로 melanocortin-4 receptor (이하 MC4R)와의 관계를 제기하였다. MC4R은 시상하부의 Gs-coupled receptor로 leptin의 포만감에 미치는 영향을 매개하며, 변이가 생기면 leptin이 상승하며 유아기부터 비만하게 된다. Gs 단백질 활성도의 감소는 MC4R의 활성을 떨어뜨리게 되고 비만과 과식을 유발하게 되어 상대적으로 큰 키를 보이게 될 것이라고 제안하였다.

한편 Long 등[20]은 위부갑상선기능저하증1a와 위위부갑상선기능저하증의 비만에 대하여 보고한 바 있다. 53명의 AHO 환자, 40명의 위부갑상선기능저하증1a, 13명의 위위부갑상선기능저하증환자를 분석하였는데, 위부갑상선기능저하증1a는 위위부갑상선기능저하증 환자에 비하여 신장은 차이가 없었으나 비만도에서는 통계적으로 유의하게 높게 나타났다. 그리고 체질량지수 40 이상의 고도 비만은 일반인에서는 4.8%를 보이고 위부갑상선기능저하증1a에서는 그보다 많은 16.7% 나타났으나, 위위부갑상선기능저하증에서는

없었다고 하였다. 이의 가능한 원인으로 MC4R 활성 감소, 성장호르몬 부족, 갑상선기능저하증이 관여할 가능성을 제시하였다. 이번 증례의 환자는 위위부갑상선기능저하증임에도 불구하고 체질량지수 39.4 kg/m^2 로 고도비만에 가까웠고, 성장호르몬, 갑상선 호르몬이 정상 수준을 보여 저자들이 위 환자에서 MC4R의 single nucleotide polymorphism (SNP)를 분석한 결과 -1042 시토신이 티민으로, -719의 구아닌이 아데닌으로 치환되어 있었다. 이 다형성이 과연 환자의 비만과 정상 신장과 인과관계가 있는지 알 수 없으나 하나의 가능한 원인이 될 수 있을지 추가의 연구가 필요할 것으로 생각된다.

요 약

저자들은 AHO의 임상 소견을 보이나 키는 정상 수준이면서 혈청 칼슘, 인, 부갑상선 호르몬이 정상으로 나타나는 환자에서 GNAS1 유전자의 변이를 관찰하여, 정상 신장을 보이는 위위부갑상선기능저하증으로 진단하고 문헌고찰과 함께 보고하는 바이다.

참 고 문 헌

1. Levine MA, Germain-Lee E, Jan de Beur S: Genetic basis for resistance to parathyroid hormone. *Horm Res* 60:87-95, 2003
2. Lemay M, McNeely WF, Raisz LG: Dyschondroplasia with soft tissue calcification and ossification, and normal parathyroid function (pseudo-pseudohypoparathyroidism). *Am J Med* 21:649-656, 1956
3. Bastepe M, Jüppner H: GNAS locus and pseudo-hypoparathyroidism. *Horm Res* 63:65-74, 2005
4. Hayward BE, Moran V, Strain L, Bonthron DT: Bidirectional imprinting of a single gene: GNAS1 encodes maternally, paternally, and biallelically derived proteins. *Proc Natl Acad Sci USA* 95:15475-15480, 1998
5. Weinstein LS, Yu S, Warner DR, Liu J: Endocrine manifestations of stimulatory G protein alpha-subunit mutations and the role of genomic imprinting. *Endocr Rev* 22:675-705, 2001
6. Koh JH, Lee Y, Choi JW, Hong TW, Kim MJ, Shin YG, Chung CH: A case of pseudopseudohypoparathyroidism with partial empty sella. *J Korean Endocr Soc* 19:433-438, 2004
7. Jung WY, Kang SJ, Bae HY: A case of benign intracranial hypertension in pseudopseudohypoparathyroidism. *J Korean Neurol Assoc* 17:431-434, 1999
8. Ogata E, Yamamoto M, Matsumoto T, Fujita T, Fukase M, Kinoshita Y, Furukawa Y, Sohn HE, Nakajima H, Yasuda T: Standard procedure and the diagnostic criteria for the Ellsworth-Howard test using human PTH-(1-34). *Nippon Naibunpi Gakkai Zasshi* 60:971-984, 1984
9. Kim YS: Interpretation and reading of endocrine function test. 1st ed. pp116-118, Seoul, Korea Medical Book Publisher, 2001
10. Shiohara M, Shiozawa R, Kurata K, Matsuura H, Arai F, Yasuda T, Koike K: Effect of parathyroid hormone administration in a patient with severe hypoparathyroidism caused by gain-of-function mutation of calcium-sensing receptor. *Endocr J* 53:797-802, 2006
11. Weinstein LS, Shenker A: G protein mutations in human disease. *Clin Biochem* 26:333-338, 1993
12. Gejman PV, Weinstein LS, Martinez M, Spiegel AM, Cao Q, Hsieh WT, Hoehe MR, Gershon ES: Genetic mapping of the Gs-alpha subunit gene (GNAS1) to the distal long arm of chromosome 20 using a polymorphism detected by denaturing gradient gel electrophoresis. *Genomics* 9:782-783, 1991
13. Yu S, Yu D, Lee E, Eckhaus M, Lee R, Corria Z, Accili D, Westphal H, Weinstein LS: Variable and tissue-specific hormone resistance in heterotrimeric Gs protein alpha-subunit (Gsalphaknockout mice is due to tissue-specific imprinting of the Gsalphagene. *Proc Natl Acad Sci USA* 95:8715-8720, 1998
14. Levine MA, Jap TS, Mauseth RS, Downs RW, Spiegel AM: Activity of the stimulatory guanine nucleotide-binding protein is reduced in erythrocytes from patients with pseudohypoparathyroidism and pseudopseudohypoparathyroidism: biochemical, endocrine, and genetic analysis of Albright's hereditary osteodystrophy in six kindreds. *J Clin Endocrinol Metab* 62:497-502, 1986
15. Auerbach GD, Marx SJ, Spiegel AM: Parathyroid hormone, calcitonin, and the calciferols. In: Wilson JD, Foster DW eds. *Williams textbook of endocrinology*. 7th ed. pp1397-1476, Oxford, WB Saunders Co, 1985
16. Ahrens W, Hiort O, Staedt P, Kirschner T, Marschke C, Kruse K: Analysis of the GNAS1 gene in albright's hereditary osteodystrophy. *J Clin Endocrinol Metab* 86:4630-4634, 2001

17. Miric A, Vechio JD, Levine MA: Heterogeneous mutations in the gene encoding the α subunit of the stimulatory G protein of adenylyl cyclase in Albright hereditary osteodystrophy. *J Clin Endocrinol Metab* 76:1560-1568, 1993
18. Warner DR, Gejman PV, Collins RM, Weinstein LS: A novel mutation adjacent to the switch III domain of G(S α) in a patient with pseudohypoparathyroidism. *Mol Endocrinol* 11:1718-1727, 1997
19. Ong KK, Amin R, Dunger DB: Pseudohypoparathyroidism-another monogenic obesity syndrome. *Clin Endocrinol (Oxf)* 52:389-391, 2000
20. Long DN, McGuire S, Levine MA, Weinstein LS, Germain-Lee EL: Body mass index differences in pseudohypoparathyroidism type 1a versus pseudopseudohypoparathyroidism may implicate paternal imprinting of G α (s) in the development of human obesity. *J Clin Endocrinol Metab* 92:1073 -1079, 2007