

가성부갑상선기능저하증 I형 1예

인천기독병원 내과

김영삼 · 이선화 · 변동일 · 이원규 · 김봉환 · 김윤희 · 고유순

A Case of Pseudohypoparathyroidism Type I

Young Sam Kim, Seon Hwa Lee, Dong Il Byun, Won Kyu Lee,
Bong Hwan Kim, Yun Hyoung Kim, Yu Soon Ko

Department of Internal Medicine, Incheon Christian Hospital

ABSTRACT

Pseudohypoparathyroidism (PHP) is a rare clinical type of hypoparathyroidism. The patients with PHP show classic clinical and biochemical features of hypoparathyroidism, but elevated serum level of parathyroid hormone (PTH) and characteristic physical appearances termed 'Albright's hereditary osteodystrophy' (AHO). PHP is classified into types Ia, Ib, Ic and II according to the presence of AHO phenotype and the mechanism of PTH resistance. We experienced a case of PHP in a 12 year-old girl with carpopedal spasm, syncope and partial AHO. She showed very low serum calcium level (1.4 mmol/L), high phosphorus level (3.62 mmol/L) and high immunoreactive PTH level (186.6 ng/L). In the Ellsworth-Howard test, urinary cyclic adenosine monophosphate and phosphorus levels after an exogenous PTH injection remained unchanged. Therefore, we were able to classify the patient as either PHP type Ia or Ic. After the patient had been treated with daily calcium carbonate (1 g), cholecalciferol (250 IU) and calcitriol (0.5 µg), her neurological signs and symptoms as well as her biochemical abnormalities of hypocalcemia and hyperphosphatemia were improved. (J Kor Soc Endocrinol 21:338~344, 2006)

Key Words: Albright's hereditary osteodystrophy, Ellsworth-Howard test, Pseudohypoparathyroidism

서 론

가성부갑상선기능저하증(pseudohypoparathyroidism)은 부갑상선기능저하증의 드문 형태로, 부갑상선호르몬에 대한 표적세포의 저항성을 공통병인으로 하여 특발성 혹은 다양한 방식으로 유전되어 발병하는 이질적 질환들의 총칭이다. Albright 등[1]은 작은 키, 둥근 얼굴, 짧은 목, 비대한 몸통 및 단지증 등의 Albright의 선천성 골이형성증(Albright's hereditary osteodystrophy, 이하 AHO)이라 불리는 독특한 골격 및 발육 이상을 보이고, 생화학 검사에서 저칼슘혈증,

고인산혈증 등의 부갑상선기능저하증과 유사한 대사이상을 보이지만 부갑상선호르몬은 상승되어 있는 가성부갑상선기능저하증 3예를 처음 보고한 바 있다.

국내에서는 전형적인 AHO를 보이는 가성부갑상선기능저하증[2~4]과 AHO를 보이지 않는 가성부갑상선기능저하증[4,5] 및 AHO를 보이지만 부갑상선기능저하증의 생화학 검사 및 임상소견 이상을 보이지 않는 가가성부갑상선기능저하증(pseudopseudohypoparathyroidism)[6] 등의 증례들이 보고 된 바 있으나, 부갑상선호르몬을 투여하여 병형을 분류한 경우는 드물었다.

저자 등은 간헐적인 실신 및 사지 경축을 주소로 내원한 12세 환아에서 저칼슘혈증, 고인산혈증 및 고부갑상선호르몬혈증 등의 소견을 보여 가성부갑상선기능저하증으로 진단

접수일자: 2005년 12월 29일

통과일자: 2006년 4월 7일

책임저자: 김영삼, 인천기독병원 내과

하고, 부갑상선호르몬을 투여하여 가성부갑상선기능저하증의 병형을 분류한 증례를 경험하였기에 문헌 고찰과 함께 보고하고자 한다.

증 례

환 자: 임 O 린, 여자, 12세(중학교 1년)

주 소: 사지 경축, 간헐적 실신

현병력: 내원 15일 전에 양손이 저리면서 꼬이는 증상이 있었고, 내원 당일에는 체조하다 5분 정도 실신하여 신경정신과로 내원하였다.

환아는 8세경에 양손이 저리면서 꼬이는 증상이 처음으로 나타났으며, 내원 전까지 2~3차례 같은 증상과 2차례의 실신을 경험하였다. 또래에 비해 키가 작았고, 학교 성적은 항상 하위권이었다. 내원 수개월 전부터는 운동할 때에 힘이 빠지면서 주저앉게 되어 체육 활동은 하기 어려웠고, 등교도 어머니의 도움을 받아야 했다. 또한 8세경부터 밤 뿐 아니라 낮에도 소변을 가리지 못하여 신경정신과 및 비뇨기과에서 치료 받았으나, 불규칙한 치료로 증상의 호전이 없었으며 내원할 때까지도 소변을 가리지 못하고 있었다.

입원 후 시행한 생화학 검사에서 저칼슘혈증 및 고인산혈증 소견을 보여 내과로 의뢰되었다.

과거력: 임신중독증 모체에서 39주에 2.8 kg으로 출생하였고, 5세경에 열성경련이 한 차례 있었다.

가족력: 아버지는 키 170 cm, 체중 60 kg으로 15년 전 갑상선기능항진증을 진단받았으나 불규칙적으로 치료를 받고 있었다. 갑상선기능검사에서 T3 > 12.01 nmol/L (정상치; 1.20~2.80), 갑상선자극호르몬 0.07 mU/L (0.17~4.05),

free T4 67.31 pmol/L (11.45~22.91), 항갑상선자극호르몬 수용체항체 > 405 U/L (0~10.0), 항미세소체항체(anti-microsomal antibody) > 1,000 kIU/L (0~0.3)로 갑상선기능항진증(Graves' disease)의 소견을 보였다. 혈청 칼슘 2.27 mmol/L (2.02~3.05), 혈청 인 0.84 mmol/L (0.84~1.91)로 정상이었으나, 면역반응 부갑상선호르몬(immunoreactive parathyroid hormone)은 72.99 ng/L (15~65)로 약간 상승되어 있었고, 다른 호르몬 및 생화학적 검사에서는 이상 소견을 보이지 않았다. 어머니는 키 157 cm, 체중 49 kg으로 특이 병력은 없었고, 혈청 칼슘 2.58 mmol/L, 혈청 인 1.07 mmol/L, 면역반응 부갑상선호르몬 29.35 ng/L로 정상이었으며, 다른 호르몬 및 생화학적 검사도 정상이었다. 여동생은 키 130 cm, 체중 25 kg으로 특이 병력은 없었고, 혈청 칼슘 2.42 mmol/L, 혈청 인 1.49 mmol/L, 면역반응 부갑상선호르몬 20.57 ng/L로 정상이었으며, 다른 호르몬 및 생화학적 검사도 정상이었다.

이학적 소견: 입원 당시 활력징후는 혈압 100/60 mmHg, 호흡수 분당 20회, 맥박수 분당 120회, 체온은 36.6℃이었다. 키는 137 cm (3~10%)로 작은 키를 보였고, 체중은 33 kg (10~25%), 머리 둘레는 53 cm (25~50%) 이었다(Fig. 1A). 체질량지수는 17.58 kg/m²로 정상 범위였으나, 체성분 검사에서 복부지방률 0.91% (0.70~0.80), 체지방률은 32.7% (18~28)로 복부비만의 양상을 보이고 있었다. 얼굴은 둥글고 목은 짧아 보였으나(Fig. 1B), 단지증이나 피하 결절 등의 소견은 보이지 않았고, 경부와 흉부 촉진에서 특이 소견은 보이지 않았다. 유두는 젖멍울이 생기고 주위에 지방조직이 축진되어 성성숙도 2단계에 해당되었으며, 음모는 관찰되지 않았고 초경도 경험하지 않았다.

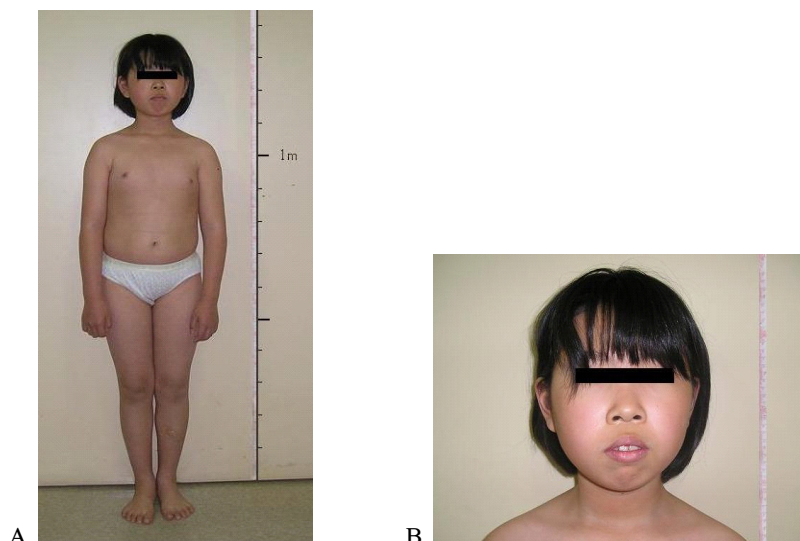


Fig. 1. Features of Albright's hereditary osteodystrophy, including short stature, truncal obesity (A), round face and short neck (B).

의식은 명료하였으나 묻는 말에 잘 대답하지는 않았다. 동공 대광반사, 심부진 반사는 정상 반응을 보였으나, Trousseau 징후 및 Chvostek 징후는 양성이었고 입 주위 및 손가락 끝의 이상 감각을 호소하였다.

검사실 소견: 생화학적 검사에서 혈청 칼슘 1.41 mmol/L, 혈청 인 3.62 mmol/L로 현저한 저칼슘혈증 및 고인산혈증의 소견을 보였으나, 그 외에는 모두 정상 범위 내에 있었다 (Table 1). 하루 요중 칼슘 배설량은 0.63 mmol/d, 하루 요

Table 1. Routine laboratory data

Laboratory test	Patient's value	Reference ranges
BUN (mmol/L)	2.85	1.78-7.14
Cr (mol/L)	35.36	44.2-106.1
Na (mmol/L)	138.6	135.0-145.0
K (mmol/L)	3.92	3.5-5.5
Cl (mmol/L)	109.8	98.0-110.0
Fasting glucose (mmol/L)	5.99	3.9-6.1
Alkaline phosphatase (U/L)	466	42-128
Arterial pH	7.40	7.35-7.45
Arterial PCO ₂ (kPa)	5.81	4.55-5.85
Arterial pHCO ₃ ⁻ (mmol/L)	26.6	22-29
Mg (mmol/L)	0.78	0.74-0.99
Albumin (g/L)	41	38-51

Table 2. Parathyroid hormone-related profile

Laboratory test	Patient's value	Reference ranges
Serum Ca (mmol/L)	1.4	2.02-3.05
Serum i-Ca (mmol/L)	0.35	1.05-1.35
Serum phosphorus (mmol/L)	3.62	0.84-1.91
Urinary calcium (mmol/d)	0.63	2.50-7.50
Urinary phosphorous (mmol/d)	8.71	12.90-42.00
i-PTH (ng/L)	186.6	15.0-65.0

i-Ca, ionized calcium; i-PTH, immunoreactive parathyroid hormone

Table 3. Other endocrine function tests

Laboratory test	Patient's value	Reference ranges
T3 (nmol/L)	2.14	1.20-2.80
Free T4 (pmol/L)	14.03	11.45-22.91
TSH (mU/L)	2.38	0.17-4.05
Cortisol (nmol/L)	122.4	137.9-689.7
ACTH (pmol/L)	2.13	2.2-13.2
Prolactin (pmol/L)	208.7	156.5-821.7
LH (IU/L)	5.2	
FSH (IU/L)	10.5	
Estradiol (pmol/L)	108.3	
IGF-1 (nmol/L)	46.67	21.22-107.68
GH (μg/L)	0.81	0.43-4.24

ACTH, adrenocorticotrophic hormone; IGF-1, insulin like growth factor-1; FSH, follicle stimulating hormone; GH, growth hormone; LH, luteinizing hormone; TSH, thyroid stimulating hormone.

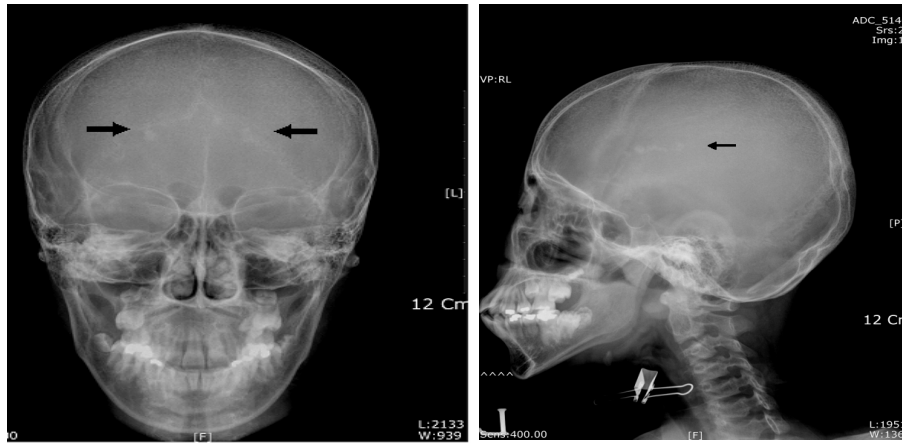


Fig. 2. The skull X-ray findings. The abnormal calcifications (arrows) were observed.

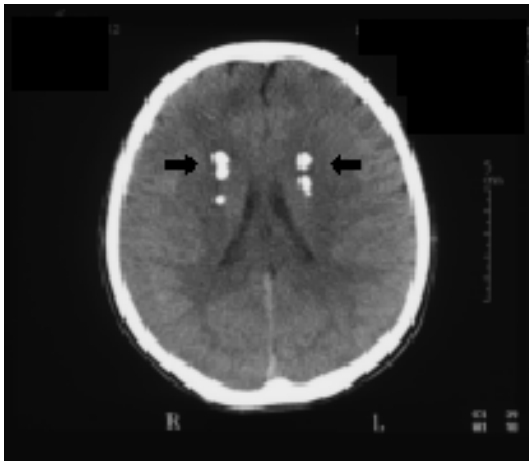


Fig. 3. The brain CT scan. That showed abnormal calcification of basal ganglia (arrows).

중 인 배설량은 8.70 mmol/d로 모두 감소되어 있었으며, 면역반응 부갑상선호르몬은 186.6 ng/L로 상승되어 있었다 (Table 2). 그 외 다른 호르몬 검사는 모두 정상 범위 내에 있었다 (Table 3). 심전도 검사에서 교정 QT간격은 0.476초로 증가되어 있었으며, 방사선학적 검사에서 흉부, 복부, 양측 수족골의 단순 X-선 사진에서는 특이 소견은 없었으나, 두개골 X-선 사진에서 여러 군데 석회화 음영이 보였고 (Fig. 2), 뇌 CT 스캔에서 기저핵 부위의 비정상적인 대칭적 석회화 침윤을 관찰할 수 있었다 (Fig. 3). 치아에서 치아 저형성 등의 이상 소견은 관찰되지 않았다.

뇌파 검사에서 의미 있는 간질과 소견은 보이지 않았으나, 전 영역에서 서파가 나타나는 이상 소견을 보였다. 한국판 웨슬러 아동용 지능검사 (Korean Educational Development Institute-Wechsler Intelligence Scale for Children)에서 지능지수 (intelligence quotient, IQ)는 73으로 정신장애진단통계편람 (Diagnostic and Statistical Manual

Table 4. Ellsworth-Howard test

	P (mmol/h)	C (nmol/mg creatinine)
U ₁	0.222	
U ₂	0.393	5.0
U ₃	0.561	6.1
U ₄	0.338	

U₁, urine 2 hours before parathyroid hormone (PTH) injection; U₂, urine 1 hour before PTH injection; U₃, urine 1 hour after PTH injection; U₄, urine 2 hours after PTH injection; P, urinary phosphorous level; C, urinary cAMP level.

of Mental Disorders)-IV 진단기준 상 경계 수준의 지적 기능 (Borderline Intellectual Functioning; IQ 71~84)에 해당되었고, 사회 적응 기능의 지표인 영성지수 (spiritual quotient)는 83으로 사회 연령 10세 5개월 수준에 해당되어 지적 능력과 마찬가지로 또래의 평균에 못 미치는 수준이었다.

가성부갑상선기능저하증의 병형 분류를 위해 Ellsworth-Howard 검사 [7,8]를 시행하였다. 검사 전 3일간 인위 합성된 식품의 섭취를 금지하였고, 검사 당일에는 아침에 인위 합성하지 않은 식사를 한 후 검사 종료 시까지 물 이외에는 금식하도록 하였다. 오전 9시에 200 mL의 물을 마시고 10시에 완전 배뇨한 후 오후 3시까지 매 1시간마다 채뇨를 반복하면서 채뇨 시마다 200 mL의 물을 마시도록 하였다. 오후 1시에 채뇨와 동시에 유전자재조합 사람 부갑상선호르몬 (recombinant human parathyroid hormone [1~34], FORTEO[®]) 112 U를 0.9% NaCl 10 mL에 섞어 5분 동안 정맥 주사하였다. 부갑상선호르몬 투여 후 1시간, 2시간 소변의 인 배설량의 합에서 부갑상선호르몬 투여 전 1시간, 2시간 소변의 인 배설량의 합을 뺀, 부갑상선호르몬 투여 전 후 2시간 소변의 인 배설량의 차는 0.284 mmol/2h로 거의

변화가 없어, 정상 반응(1.129 mmol/2h 이상)에 비해 매우 감소되어 있었다. 또한 부갑상선호르몬 투여 1시간 후 소변의 고리모양 일인산아데노신(cyclic adenosine monophosphate, 이하 cAMP) 배설양에서 투여 1시간 전 소변의 cAMP 배설량을 뺀 값은 1.1로 정상 반응인 1을 초과하였지만, 부갑상선호르몬 투여 1시간 후 소변의 cAMP 배설량을 투여 1시간 전 소변의 cAMP 배설량으로 나눈 값은 1.22로 정상 반응인 10을 초과하지 않아 외부에서 투여한 부갑상선호르몬에 대한 소변의 인 및 cAMP의 반응이 저하되어 있는 것으로 판단하여 가성부갑상선기능저하증 I형으로 진단할 수 있었다(Table 4). 소변 cAMP의 농도는 CYCLIC AMP RIA Kit (Biomedical Technologies Inc, USA)를 사용하여 경쟁적 방사면역검사법(competitive radioimmunoassay)과 double antibody 방법으로 측정하였다(Table 4).

치료 및 경과: 입원 중 쇠약감을 호소하였으나 사지 경축 및 경련 소견은 보이지 않아 탄산칼슘 1 g, 콜레칼시페롤 250 IU와 칼시트리올 0.5 µg을 매일 경구 투여 하였다. 8일 후 쇠약감 등의 증상이 호전되었고, 추적 검사에서 혈청 칼슘은 1.4 mmol/L에서 1.77 mmol/L로 증가되었으며, 혈청 인은 3.62 mmol/L에서 3.07 mmol/L로 감소되어 퇴원하였다. 퇴원 1달 후 말도 많아지고 잘 웃고 학교생활이 활달해지는 등 입원 시에 비해 증상이 호전되었으며, 사지 저린감 및 경축 소견도 보이지 않았다. Chvostek 징후는 거의 음성 이었고 Trousseau 징후도 음성이 되었으며, 입 주위 및 손가락 끝의 이상감각도 호전되었다. 생화학적 검사에서 혈청 칼슘은 2.05 mmol/L로 정상 범위 내로 회복되었고, 혈청 인은 2.49 mmol/L로 호전되었다. 6개월 후에는 초경이 시작되었고, 하루 요중 칼슘 배설량은 0.35 mmol/d로 고칼슘뇨증의 소견은 보이지 않았으며, 면역반응 부갑상선호르몬은 145.9 ng/L로 내원 당시에 비해 감소되어 약제 용량의 변화없이 치료하였다. 내원 10개월 후에는 유방과 유두륜이 전보다 더 커지고 유두륜이 착색되어 성성숙도 3단계를 보였으며, 음모는 다음순에 보이기 시작하는 성성숙도 2단계를 보였고 소변을 가리지 못하는 증상도 많은 호전을 보였다.

고 찰

가성부갑상선기능저하증에서는 부갑상선호르몬 결핍에 의한 부갑상선기능저하증과 달리 부갑상선이 정상 혹은 증식되어 있으며 부갑상선호르몬은 정상적으로 분비된다. 이러한 가성부갑상선기능저하증 환자에 부갑상선호르몬을 투여하여도 혈청 칼슘치 및 소변으로의 인 배설량이 증가되지 않는데, Farfel 등[9]은 부갑상선호르몬 수용체의 결합 또는 부갑상선호르몬 수용체 하부의 cAMP 매개 신호전달 과정의 결함으로 인해 신장의 cAMP가 자극되지 않기 때문이라고 설명하였다.

가성부갑상선기능저하증의 병형은 AHO 유무와 부갑상선호르몬에 대한 신장 저항성의 기전에 따라 분류된다. Ia형은 Albright가 최초로 기술했던 전형적인 병형으로 가성부갑상선기능저하증의 대부분을 차지하는데, 부갑상선호르몬 투여 시 소변으로의 인 배설 및 cAMP 반응이 모두 저하되어 있고 AHO 양상을 보이며, 삼인산구아노신 결합조절단백질의 알파소단위(α subunit of guanosine triphosphate-binding regulatory protein, 이하 Gs α) 활성도가 정상에 비해 50% 가량 감소되어 있는 것이 특징이다. Farfel 등[10]은 Ia형 환자들의 50%에서 나타나는 지적 능력의 결함도 Gs 활성도의 감소로 설명하였다.

부갑상선호르몬이 세포막내의 부갑상선호르몬 및 부갑상선호르몬관련단백(parathyroid hormone-related peptide) 수용체와 결합하면 활성화되는 G 단백질의 하나인 Gs는 아데닐레이트시클라아제(adenylate cyclase)를 활성화하여 cAMP의 형성을 증가시켜 이를 통해 세포 내 신호 전달이 일어나 정상적인 부갑상선호르몬의 작용이 일어나게 된다. 하지만 가성부갑상선기능저하증 Ia형 환자들에서는 신장, 섬유아세포, 혈소판, 적혈구와 같은 몇몇 조직과 세포들에서 Gs 활성도가 감소되어 있어 호르몬 저항성을 보이는 것이 보고되었고[11~13], 부갑상선호르몬 뿐만 아니라 cAMP를 매개로 하여 작용을 나타내는 갑상선자극호르몬, 글루카곤, 유즙분비호르몬, 성선자극호르몬 및 항이노호르몬에 대해서도 호르몬 저항성을 보이는 경우가 보고되었다. 본 증례의 경우에는 부갑상선호르몬을 제외한 다른 호르몬검사에서는 정상 소견을 보여, 부갑상선호르몬 이외의 다른 호르몬들에 대한 저항성은 보이지 않았다.

최근 가성부갑상선기능저하증 Ia 및 가가성부갑상선기능저하증의 병인에 관련된 유전자는 GNAS이고, 염색체 20q13에 위치하는 것이 보고되었다. GNAS는 4개의 대체전사시작부위(alternative transcriptional start sites)인 NESP55, XL, 엑손 A/B (엑손 1A 또는 엑손 1'), antisense transcript NESP55-AS와 Gsa를 coding하는 엑손 1-13으로 이루어져 있다. 4개의 대체전사시작부위는 부성 혹은 모성 유래의 대립유전자가 각각 특이한 메틸화 패턴에 의해 전사 여부가 조절된다. 흥미롭게도 대부분의 조직에서는 부성 및 모성 유래의 대립유전자가 모두 발현되는데 비해, 근위신세뇨관, 적혈구, 섬유아세포 등 몇몇 조직에서는 모성 유래의 대립유전자만 발현된다(maternal imprinting). 때문에 Gsa를 coding하는 13개의 엑손이나 인트론에서 발생하는 다양한 돌연변이 또는 GNAS 전체의 결손(deletion) 등 GNAS의 유전적 결함이 모성 유전에 의해 전달되면 근위신세뇨관에서 Gsa의 기능이 완전히 없어지므로 부갑상선호르몬에 대한 저항성 및 AHO가 나타나는 가성부갑상선기능저하증 Ia로 발현되고, 이러한 GNAS 유전자의 결함이 부성 유전에 의해 전달되면 부갑상선호르몬에 대한 저항성은 나타나지 않고 AHO

만 나타나는 가성부갑상선기능저하증으로 발현되는 것으로 설명되고 있다[14,15]. AHO는 *Gsa*의 haploinsufficiency에 의해 발현되는 것으로 생각되고 있다. 본 증례에서는 부모에서 시행한 생화학검사 결과 모두 정상 범위이었고, 부모가 외형상 AHO가 없어 부모 중 어느 쪽으로부터 유전되었는지 알 수 없었다.

Ib형은 부갑상선호르몬 투여 시 소변으로의 cAMP 및 인 배설량이 저하되어 있지만, 정상적인 *Gsa* 활성도를 보이고 부갑상선호르몬과 갑상선자극호르몬 이외의 다른 호르몬에 대한 저항성을 나타내지 않으며, AHO를 동반하지 않는 것을 특징으로 한다. 상염색체 우성으로 유전되는 Ib형은 *GNAS* 유전자가 위치한 염색체 20q13의 말단 부위(telomeric region)에 존재하는 *STX16* 유전자의 결손이나, *GNAS* 유전자의 대체전사시작부위 중 NESP55와 2개의 antisense 엑손의 결손이 모성유전되어 나타나는 것으로 보고되고 있다[15,16]. 이러한 유전자의 결손은 *GNAS* 유전자(특히 엑손 A/B 부위)의 메틸화 패턴에 변화를 일으켜 근위 신세뇨관 등에서의 *Gsa*의 전사를 억제시키므로 부갑상선호르몬에 대한 저항성이 나타나는 것으로 생각된다. 산발형으로 나타나는 가성부갑상선기능저하증 Ib에서는 *STX16* 유전자의 결손이 보고된 적은 없으나, 유전성인 경우와 마찬가지로 특히 엑손 A/B 부위를 비롯한 *GNAS* 유전자의 대체전사시작부위의 메틸화 패턴의 변화가 보고되어 있다.

Ic형은 부갑상선호르몬 투여 시 소변으로의 cAMP 및 인 배설량이 저하되어 있고, AHO를 동반하며 부갑상선호르몬 저항성을 보이지만 정상적인 *Gsa* 활성도를 보이는 것을 특징으로 한다. 섬유아세포의 세포막에서 manganese-stimulated adenylate cyclase 활성도의 감소가 발견되어 cAMP 전도로의 이차결손 가능성이 Ic형의 원인으로 제시되었다[17]. 그러나 최근 *Gsa* 단백질이 절단오류(truncation)로 인해 말단 부위가 짧아져 있는 증례가 보고되어[18], *Gsa*가 수용체와 접촉하지 못하게 되어 신호전달이 제대로 일어나지 않는 것이 또 다른 병인으로 작용할 수 있을 것으로 생각된다.

II형은 부갑상선호르몬 투여 후 소변으로의 cAMP 배설량은 정상적으로 증가하지만, 소변으로의 인 배설량은 저하되어있으며 AHO 및 다른 호르몬 저항성은 나타나지 않는 것이 특징이다. Drezner 등[19]에 의해 cAMP의존 단백질 활성화효소(cAMP-dependant protein kinase)의 장애가 병인으로 보고되었고, cAMP 생산보다 원위부에서의 부갑상선호르몬 반응의 결핍이나 각각의 신호 전달체제와 연관되어 나타날 수 있는 이질적 임상질환으로 생각되고 있다[20].

이와 같이 가성부갑상선기능저하증은 각 병형의 원인에 대한 연구가 진행되고 있지만 아직 확실한 기전은 밝혀지지 않았으며, 환자들의 성장과 발달 및 지발성의 결체조직 합병증 등과 같은 가성부갑상선기능저하증의 다양한 체계

(multisystem)의 본질과 기전을 이해하는 데는 보다 많은 분자생물학적 연구가 필요하리라 생각된다.

본 증례의 환아는 생화학 검사에서 혈청 칼슘은 1.4 mmol/L로 감소되어있고 혈청 인은 3.62 mmol/L로 증가되어 있었으나, 혈청 면역반응 부갑상선호르몬이 186.6 ng/L로 증가되어 있어 가성부갑상선기능저하증으로 판단되었다. 가성부갑상선기능저하증의 병형 분류를 위해 Ellsworth-Howard 검사를 시행한 결과 소변으로의 인 및 cAMP의 배설량이 증가되지 않아 가성부갑상선기능저하증 I형으로 진단할 수 있었으나, *GNAS* 유전자 검사를 시행하지 못하여 정확한 병형 분류는 할 수 없었다. 따라서 단지증, 피하 결절 등의 소견은 없었지만 작은 키, 등근 얼굴, 짧은 목, 복부 비만, 지능 저하 등의 부분적인 AHO의 양상을 보이고 있어 가성부갑상선기능저하증 Ia 혹은 Ic형으로 판단하였다.

가성부갑상선기능저하증의 치료 목적은 고칼슘뇨증을 방지하면서 혈청 칼슘 수치를 정상 혹은 정상보다 약간 낮은 정도로 유지하여 저칼슘혈증에 의한 경련이나 이상감각 등의 증상이 생기지 않도록 하고 면역반응 부갑상선호르몬을 정상으로 유지하여 골 질환을 예방하는 것이다. 칼슘과 비타민 D 투여로 생화학적 결함은 치료할 수 있으나, 신체적, 정신적 결손이 교정되지는 않는다. 비타민 D는 에르고칼시페롤이나 칼시트리올이 치료에 이용되는데, 반감기가 3~4주인 에르고칼시페롤에 비해 칼시트리올은 반감기가 수일로 짧기 때문에 약물 농도 조절이 용이하고 고칼슘혈증의 위험이 적다는 장점이 있다. 본 증례의 환아에서는 칼시트리올 0.25 µg을 하루 2회 경구투여하였고, 저칼슘혈증에 의한 신경학적 증상과 같은 응급 상황은 관찰되지 않아 칼슘원소(elemental calcium) 200 mg을 포함하고 있는 탄산칼슘 500 mg과 콜레칼시페롤 125 IU을 하루 2회 경구투여하였다.

요 약

저자들은 간헐적인 실신과 사지 경축을 주소로 내원한 환자에서 부분적인 AHO의 양상을 보이면서 저칼슘혈증, 고인산혈증, 고부갑상선호르몬혈증을 보인 가성부갑상선기능저하증 Ia형 혹은 Ic형 1예를 경험하였기에 문헌 고찰과 함께 보고하는 바이다.

참 고 문 헌

1. Albright FB, Burnett CH, Smith PH, Parson W: Pseudohypoparathyroidism: An example of the "Seabright-Bantam syndrome", *Endocrinology* 30:922-932, 1942
2. Kang MH, Min YK, Chung YH, Hwang SD, Kim SY, Lee HK, Min HK: The variability of clinical and

- biochemical manifestation of pseudohypoparathyroidism. Korean J Med 28:103-108, 1985
3. Ko BG, Hong SG, Jin SH, Park DC, Cho JT, Lee JK: A case of pseudohypoparathyroidism with atypical feature of Albright's hereditary osteodystrophy. Korean J Med 31:130-135, 1986
4. Kang MI, Park YB, Lee YK, Yoo SJ, Son HS, Yoon KH, Hong KS, Lee KW, Son HY, Kang SK: Pseudohypoparathyroidism type Ia and type II. J Kor Soc Endocrinol 6:170-178, 1991
5. Kim EY, Kim DK, Lee HJ, Jung EK, Park YB: A case of pseudohypoparathyroidism II. Korean J Pediatr 39:1326-1330, 1996
6. Yoon JW, Han MH, Huh KB, Lee SY: A case of pseudo-pseudohypoparathyroidism. Korean J Med 19: 1123-1128, 1976
7. 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
8. Kim YS: Interpretation and reading of endocrine function test. 1st ed. pp116-118, Seoul, Korea Medical Book Publisher, 2001
9. Farfel Z, Brickman AS, Kaslow HR, Brothers VM, Bourne HR: Defect of receptor-cyclase coupling protein in pseudohypoparathyroidism. N Engl J Med 303:237-242, 1980
10. Farfel Z, Friedman E: Mental deficiency in pseudohypoparathyroidism type I is associated with Ns-protein deficiency. Ann Intern Med 105:197-199, 1986
11. Bourne HR, Kaslow HR, Brickman AS, Farfel Z: Fibroblast defect in pseudohypoparathyroidism, type I: reduced activity of receptor-cyclase coupling protein. J Clin Endocrinol Metab 53:636-640, 1981
12. Farfel Z, Bourne HR: Deficient activity of receptor-cyclase coupling protein in platelets of patients with pseudohypoparathyroidism. J Clin Endocrinol Metab 51:1202-1204, 1980
13. 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 pseudo-pseudohypoparathyroidism: biochemical, endocrine, and genetic analysis of Albright's hereditary osteodystrophy in six kindreds. J Clin Endocrinol Metab 62:497-502, 1986
14. Beaudet AL: Complex imprinting. Nat Genet 36:793-795, 2004
15. Bastepe M, Juppner H: *GNAS* locus and pseudo-hypoparathyroidism. Horm Res 63:65-74, 2005
16. Liu J, Litman D, Rosenberg MJ, Yu S, Biesecker LG, Weinstein LS: A *GNAS1* imprinting defect in pseudohypoparathyroidism type IB. J Clin Invest 106: 1167-1174, 2000
17. Barrett D, Breslau NA, Wax MB, Molinoff PB, Downs RW Jr: New form of pseudohypoparathyroidism with abnormal catalytic adenylate cyclase. Am J Physiol 257:E277-E283, 1989
18. Linglart A, Carel JC, Garabedian M, Le T, Mallet E, Kottler ML: *GNAS1* lesion in pseudohypoparathyroidism Ia and Ic: genotype phenotype relationship and evidence of the maternal transmission of the hormonal resistance. J Clin Endocrinol Metab 87:189-197, 2002
19. Drezner M, Neelson FA, Levovitz HE: Pseudohypoparathyroidism type II: a possible defect in the reception of the cyclic AMP signal. N Engl J Med 289:1056-1060, 1973
20. Silve C: Pseudohypoparathyroidism syndromes: the many faces of parathyroid hormone resistance. Eur J Endocrinol 133:145-146, 1995