



GNAS1 유전자 과오돌연변이가 관찰된 가성부갑상선기능저하증 Ia형 1예

A Case of GNAS1 Mutation in Pseudohypoparathyroidism Type Ia

박 건¹ · 김지희² · 이승화² · 이은선² · 노세응²

Geon Park, M.D.¹, Ji Hee Kim, M.D.², Seung Hwa Rhie, M.D.², Eun Sun Lee, M.D.², Se Eung Noh, M.D.²

조선대학교 의과대학 진단검사의학교실¹, 원광대학교 의과대학 재활의학교실²

Department of Laboratory Medicine¹, Chosun University School of Medicine, Gwangju; Department of Rehabilitation Medicine², Wonkwang University School of Medicine, Iksan, Korea

Pseudohypoparathyroidism (PHP) is a group of genetic disorders in which the kidneys fail to respond to parathyroid hormone. Genetic defects in the *GNAS* complex locus lead to reduced G_sα (alpha-subunit of the heterotrimeric stimulatory G protein) activity in PHP type Ia patients. These patients exhibit characteristics of Albright hereditary osteodystrophy (AHO) and hypocalcemia, increased parathyroid hormone, and resistance to other G_sα protein-coupled hormones. AHO has a wide range of manifestations such as short stature, obesity, round face, subcutaneous ossification, and bone shortening in the hands and feet. In this study, we present the case of a 47-yr-old woman who was diagnosed with PHP type Ia with AHO. She showed tetany, dizziness, irritability to light, decreased visual acuity, cognitive impairment, and motor dysfunction. Direct sequencing identified a heterozygous missense mutation in exon 6 (c.466G > A, p.Asp156Asn) in *GNAS1*. To our knowledge, this case is the first report in Korea of PHP type Ia caused by a heterozygous missense mutation in exon 6 (c.466G > A, p.Asp156Asn) in *GNAS1*.

Key Words: Albright hereditary osteodystrophy, *GNAS1* gene, Missense mutation, Pseudohypoparathyroidism

서 론

가성부갑상선기능저하증(pseudohypoparathyroidism, PHP)은 백만 명당 3.4명이 발생하는 드문 유전질환이다[1]. 가성부갑상선기능저하증은 Albright의 유전 골이영양증(Albright's hereditary osteodystrophy, AHO)과 같은 임상양상과 호르몬 저항성에 따라 Ia형, Ib형, II형으로 분류된다. Ia형에서는 전형적으로 키가 작고 얼굴이 둥글며 중수골(metacarpal bone)이 짧거나 중족골(metatar-

sal bone)이 짧은 골격과 발육의 이상을 보이는 AHO가 동반되며, *GNAS1* 유전자의 돌연변이가 유발되는 것으로 알려져있다[2].

국내에서 열한 명의 환자에서 진단유전학적 검사를 통해 가성부갑상선기능저하증 Ia형으로 확진된 증례가 보고되었으며 다양한 유전자의 돌연변이가 규명되었다[3-6]. 그러나 20번 염색체 장완(20q13.3)에 위치한 *GNAS1* 유전자 6번 엑손에서의 과오돌연변이(c.466G>A, p.Asp156Asn)는 보고된 바 없다.

본 저자들은 전형적인 AHO의 임상증상과 혈액검사소견으로 가성부갑상선기능저하증이 의심되는 47세 여자환자에서 *GNAS1* 유전자의 과오돌연변이(c.466G>A, p.Asp156Asn)를 확인하여 가성부갑상선기능저하증 Ia형을 진단하였기에 문헌고찰과 함께 증례를 보고하는 바이다.

Corresponding author: Se Eung Noh

Department of Physical Medicine and Rehabilitation, Wonkwang University School of Medicine, 895 Muwang-ro, Iksan 570-711, Korea
Tel : +82-63-859-1610, Fax:+82-63-843-1385
E-mail: wonrehab@wonkwang.ac.kr

Received: October 3, 2014
Revision received: November 18, 2014
Accepted: November 19, 2014

This article is available from <http://www.labmedonline.org>
© 2015, Laboratory Medicine Online
© This is an Open Access article distributed under the terms of the Creative Commons Attribution Non-Commercial License (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc/3.0/>) which permits unrestricted non-commercial use, distribution, and reproduction in any medium, provided the original work is properly cited.

증 례

47세 여자환자가 강직, 어지러움, 빛에 대한 과민성과 시력저하를 주소로 응급실로 내원하였다. 출생 및 영아기에 특이 소견 없이 성장하다가 10세경부터 성장이 또래에 비해 저하되었으며, 15세 경부터는 학습능력의 저하와 우울증이 발생하였다. 또한 균형장애로

자주 넘어졌으며, 20세 이후에도 정도의 인지장애를 동반한 우울증이 지속되어 정신과적 약물치료를 받아오고 있었다. 가족력상 환자와 유사한 증상을 가진 가족과 친지는 없었다. 이학적 검사상 의식은 명료하였으며, 신장은 140 cm, 체중은 60 kg로 신장이 작고 신체질량지수(body mass index)는 30.61로 중등도 비만이였다. 얼굴은 둥글고 목이 짧고, 양측의 모든 손가락 및 발가락이 짧은 단지증 소견을 보였다(Fig. 1). 안과적 검사상 시력이 우안 0.3, 좌안 0.2로 감소되며, 양안에서 황반변성이 관찰되었고, 우안의 선천성 백내장이 관찰되었다. 혈액검사상 혈청 칼슘은 8.4 mg/dL (8.4-10.2 mg/dL)로 정상하한치로 측정 되었으며, 이온화칼슘은 2.08 mg/dL (4.5-5.0 mg/dL)으로 감소되었으며, 무기인은 7.4 mg/dL (2.5-7 mg/dL) 증가되었고, 24시간 요중 칼슘은 3.4 mg/day (100-250 mg/day)로 감소하였다. 혈청부갑상선호르몬은 301.9 ng/L (15-35 ng/L)로 증가하였고, 갑상선자극호르몬(Thyroid stimulating hormone, TSH)은 32.6 IU/L (0.35-4.93 IU/L)로 증가하였으며, 총 T3는 770 IU/L (58-1,590 IU/L)로 정상범위였고, 유리 T4는 590 IU/L (710-

1,480 IU/L)로 저하되었다(Table 1). 갑상선글로불린항체(Thyroglobulin antibody)와 항미세소체효소항체(anti-microsomal antibody)는 음성이었으며, 갑상선자극호르몬수용체항체(TSH receptor antibody)는 0.88 IU/L (0-1.75 IU/L)로 정상범위였다. 양측 손과

Table 1. Results of biochemical tests performed on the patient

Tests	At hospital admission	Four weeks after hospital admission	Reference range
Total Calcium	8.4 mg/dL		8.4-10.2 mg/dL
Ionized Calcium	2.08 mg/dL	3.56 mg/dL	4.5-5.0 mg/dL
Phosphorus	7.4 mg/dL	4.9 mg/dL	2.5-7.0 mg/dL
Urine Calcium	3.4 mg/day		100-150 mg/day
TSH	32.6 IU/L		0.35-4.93 IU/L
Total T3	770 IU/L		58-1,590 IU/L
Free T4	590 IU/L		710-1,480 IU/L
PTH	301.9 g/L		15-65 IU/L
TRAb	0.88 IU/L		0-1.75 IU/L

Abbreviations: TSH, thyroid-stimulating hormone; PTH, parathyroid hormone; TRAb, TSH receptor antibody.

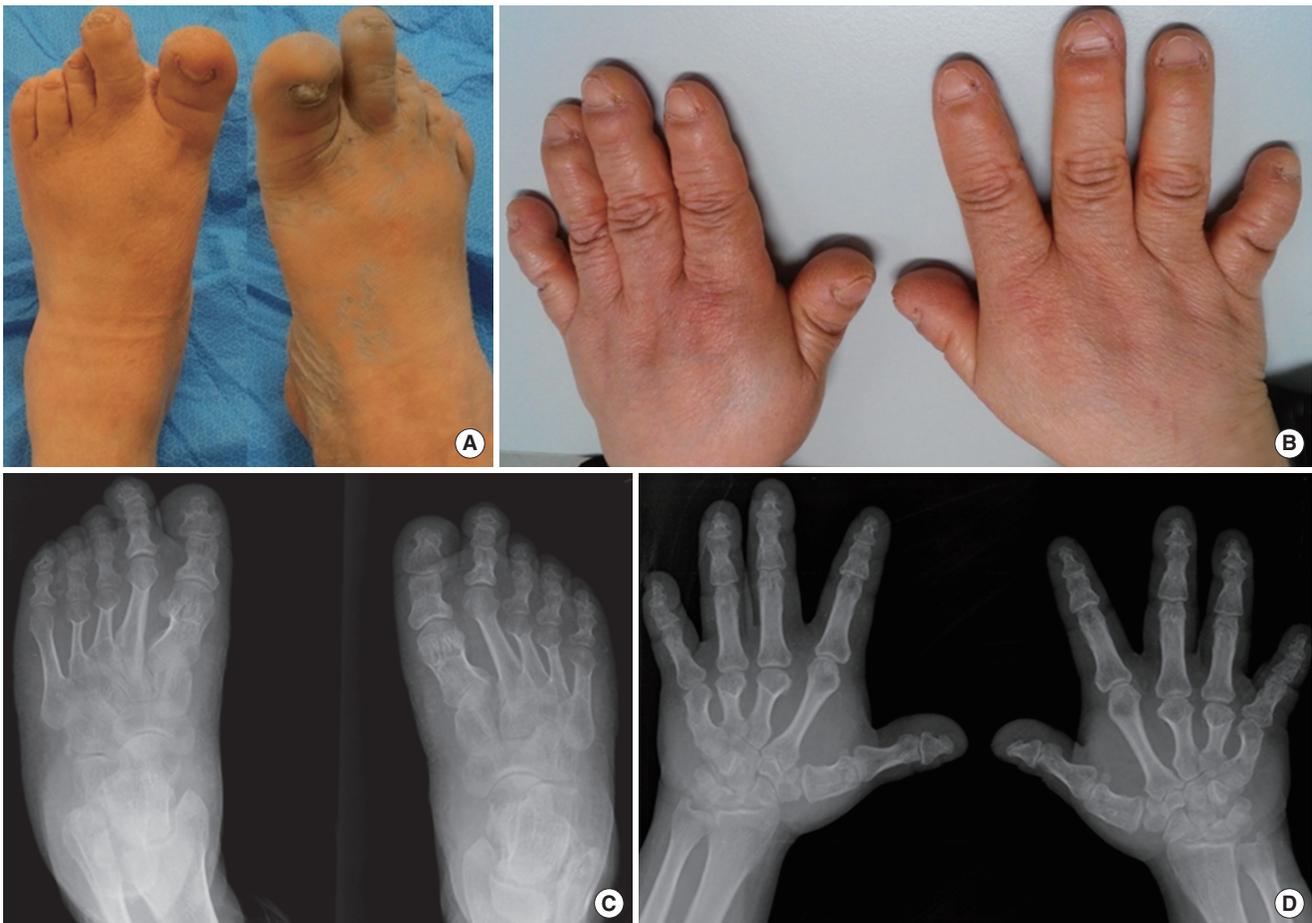


Fig. 1. The patient had small hands and feet with significantly short digits (A, B). X-ray reveals shortening of metatarsal bones in the feet (C) and metacarpal bones and phalanges in the hands (D).

양측 발의 단순 방사선 촬영상 중수지골 및 중족지골의 길이가 짧았고(Fig. 1), 갑상선 초음파검사에서 특이소견은 관찰되지 않았다. 뇌전산화단층촬영 및 자기공명영상에서 광범위한 양측 기저핵과 소뇌의 석회화 소견이 관찰되었다(Fig. 2). 뇌파검사상 전반적인 정도의 뇌기능장애(diffuse mild cerebral dysfunction) 소견이 관찰되었다.

위와 같은 소견을 통해 가성부갑상선기능저하증과 그와 동반된

부갑상선 호르몬 저항이 의심되어 칼슘제제, 비타민 D, 갑상선호르몬제를 투여하였고 투여 3일 후 강직, 어지러움, 과민성 증상은 점차 호전되어 투약 4주 후에는 완전히 호전되었고, 혈청 이온화칼슘과 무기인은 정상으로 전환되었다(Table 1).

가성부갑상선기능저하증 Ia형의 원인이 되는 *GNAS1* 유전자의 돌연변이를 확인하기 위해 기관생명윤리위원회의 승인과 환자의 동의를 받은 후 정맥혈에서 DNA를 추출하고 10종의 시발체(Table

Table 2. List of primers

Name	Sequences (5'-3')	Amplicon size	Purpose
GNAS1ex2pcrF	GCTACGTGATGTGGAAGAGACTG	882 bp	PCR, Sequencing
GNAS1ex2pcrR	TCTTGGGATAGGGAGATGTTGT		PCR, Sequencing
GNAS1ex3pcrF	CAATTATCCATCCCTCCTGTCTC	907 bp	PCR, Sequencing
GNAS1ex3pcrR	ATCCACCAAGCTAACGTAAGTG		PCR, Sequencing
GNAS1ex4ex5pcrF	GTGACCTATCACTCCAGCCTCAC	852 bp	PCR, Sequencing
GNAS1ex4ex5pcrR	CCATCTTGAACAAAGCCCTAATG		PCR, Sequencing
GNAS1ex6pcrF	CAGTAATCACAATAAGACCCAGCA	798 bp	PCR, Sequencing
GNAS1ex6pcrR	AGTCGCTTACCTGAGAGCAGAAA		PCR, Sequencing
GNAS1ex7ex13pcrF	TAAATCCTGTITTCCTAACCTTC	2,654 bp	PCR, Sequencing
GNAS1ex7ex13pcrR	CTGTGCTCCTCTATTTCTCTCCAC		PCR, Sequencing
GNAS1ex7ex13seqF2	TTCTGTGTGTAGGGATCAGG		Sequencing
GNAS1ex7ex13seqFe	CGAGCCTGTCTTAGITTCCTC		Sequencing
GNAS1ex7ex13seqR1	TCCCTAACACACAGAGCAAAA		Sequencing
GNAS1ex7ex13seqR2	GAGAATTAGTGGGAGTCCGTTT		Sequencing
GNAS1ex7ex13seqR3	CCCTATGGTGGGTGATTAAGT		Sequencing

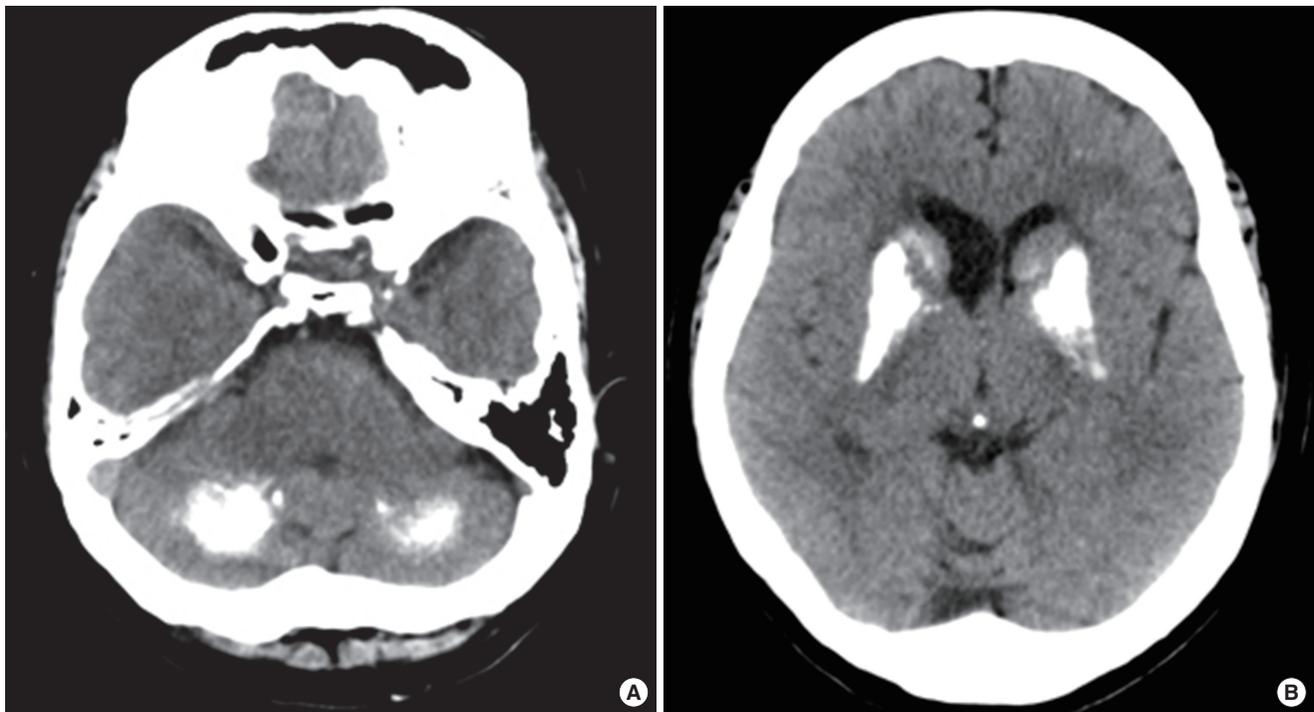


Fig. 2. The brain CT scan of the patient of Albright's hereditary osteodystrophy with pseudohypoparathyroidism establishes extensive calcifications in the bilateral dense cerebellum (A) and basal ganglia (B).

2)를 이용하여 엑손 2번부터 엑손 13번에서 중합효소연쇄반응법으로 증폭하였다. 이 증폭산물을 이용하여 15종의 시발체(Table 2)와 POP7 폴리머(Applied Biosystems, Foster City, CA, USA)로 생거(Sanger) 반응을 실시한 후 염기서열분석기(ABI 3730XL Genetic Analyser, Applied Biosystems)를 이용하여 직접염기서열분석을 실시하였다. *GNAS1* 유전자는 NM_000516을 근간으로 하여 직접염기서열분석을 시행하였다. 그 결과 20번 염색체 장완(20q13.3)의 *GNAS1* 유전자의 엑손 6번에 위치한 코돈 466에서 과오돌연변이(c.466G>A, p.Asp156Asn)가 확인되어 *GNAS1* 유전자의 과오돌연변이에 의한 가성부갑상선기능저하증 Ia형으로 확진하였다(Fig. 3).

고찰

가성부갑상선기능저하증 Ia형은 *GNAS1* 유전자 돌연변이에 따라 c-AMP 형성을 촉진하는 세포벽의 Gs 알파 아단위의 결손으로 인해 부갑상선 호르몬과 갑상선자극 호르몬, 성선자극호르몬, 칼시토닌, 성장호르몬 방출 호르몬과 같은 G 단백질 매개 호르몬들에

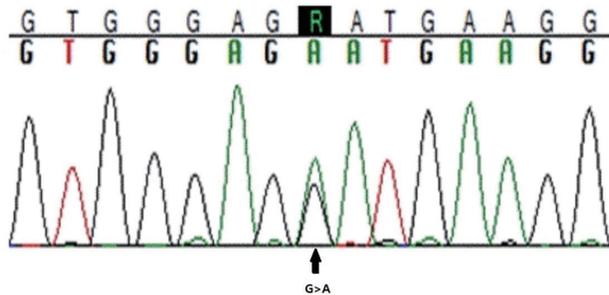


Fig. 3. Direct sequencing of *GNAS1* exon 6 region in the affected patient. A heterozygous G>A substitution at nucleotide position 466 converts an aspartate (GAT) to asparagine (AAT), designated as D156N.

대한 다발적 저항을 보인다[7]. 그러나 부갑상선호르몬에 의한 신장에서의 칼슘의 재흡수 반응은 보존되는 것으로 알려졌다[8]. 본 증례에서도 호르몬저항에 의해 AHO와 혈중 이온화 칼슘의 감소, 혈중 부갑상선호르몬증가, 요중 인산염 배출 감소와 그에 따른 혈중 무기인 증가, 과도한 갑상선자극호르몬 저항에 따른 혈중 갑상선자극호르몬 증가, 갑상선 호르몬의 감소, 24시간 요중 칼슘 감소 소견이 관찰되었다.

가성부갑상선기능저하증 Ia형의 원인으로 다양한 돌연변이가 보고되고 있다. 국내에서는 Park 등[3]은 무의미 돌연변이(non-sense mutation) (c.94A>T, p.K32X)가 발생한 증례와 틀이동 돌연변이(frame shift mutation) (c.344_345, p.V117RfsX23)가 발생한 증례를 보고하였다. Jin 등[4]은 엑손 7에서 결손(deletion) (c565_568, p.Asp189_Tyr190delinsMetfsX14), (c.569_570, p.Tyr190CysfsX19)이 발생한 2예와 엑손 5에서 삽입(insertion) (c.348_349, p.Val117fsX23)이 동일하게 발생한 3예를 보고하였고 엑손 8-인트론 8에서 발생한 이어맞추기 변이(splicing mutation) (c659+1G>A)를 1예를 보고하였다. Cho 등[5]은 1예의 무의미 돌연변이(c85C>T, p.Q29X)와 1예의 엑손 1-13에서 발생한 거대결손(large deletion)이 발생한 증례를 보고하였다. Lee 등[6]은 1예의 엑손 11에 발생한 무의미 돌연변이(c637C>T, p.Gln213)를 보고하였다(Table 3).

Aheren 등[9]은 29명의 유전성골이영양증 환자와 가족에서 29명 모두 정상인에 비해 평균 50%의 적혈구 G 단백질활성 감소소견을 보이며, 21명에서 15가지의 *GNAS1* 유전자 돌연변이를 확인함으로써 AHO의 진단 시 유전자 분석과 G 단백질활성 검사의 유용성을 주장하였다. Lingart 등[10]은 19명의 가성부갑상선기능저하증 Ia형 환자에서 유전자 분석을 시행하여 18명에서 적혈구 G 단백질활성 저하와 다양한 위치에서 *GNAS1* 유전자의 결손, 삽입, 이어맞추기 변이, 무의미 돌연변이를 보고하였다. 그중에서 본 증례와 같은 *GNAS1* 유전자 6번 엑손에서 c.466G>A 돌연변이가 확인된 바 있

Table 3. Clinical findings and molecular profile of Korean pseudohypoparathyroidism type Ia patients in previously published studies

Patient No.	Age at Dx	Sex	Characteristics	Base change	Amino acid change	Reference
1	6 yr, 2 mo	F	Pain in both legs, subcutaneous calcification	c.94A>T	p.K32X	[3, 5]
2	7 yr, 1 mo	M	Seizures	c.344_345 insT	p.V117RfsX23	[3, 5]
3	12 yr	M	Hypocalcemic seizure	c565_568 del	p.Asp189_Tyr190 delinsMetfsX14	[4]
4	-	M	Asymptomatic	c.569_570 del	p.Tyr190CysfsX19	[4]
5	9 yr, 5 mo	F	Hypocalcemic seizure	c.348_349 insC	p.Val117fsX23	[4]
6	2 yr, 11 mo	F	Subcutaneous calcification	c.348_349 insC	p.Val117fsX23	[4]
7	-	M	Asymptomatic	c.348_349 insC	p.Val117fsX23	[4]
8	13 yr, 10 mo	M	Hypocalcemic seizure	c659+1G>A	Splicing mutation	[4]
9	6 yr, 1 mo	F	Brachydactyly, subcutaneous calcification	c85C>T	p.Q29X	[5]
10	28 yr, 6 mo	M	Subcutaneous calcification, seizures	Exon 1-13 large deletion		[5]
11	9 yr	M	Subcutaneous calcification, short stature, round face, brachydactyly	c637C>T	p.Gln213	[6]

Abbreviations: Dx, diagnosis; PHP-Ia, pseudohypoparathyroidism type Ia; F, female; M, male.

다. 본 증례와의 차이점은 최초 증상으로 갑상선자극호르몬이 증가하고 free T4는 정상범위인 상태에서 갑상선기능저하증의 증상을 호소했으며 진단 시 연령이 1세로 영아기에 진단되어 동근얼굴형 외에 작은 신장, 단지증, 피하 내 칼슘 침착 등의 확실한 유전성 골이영양증 양상이 발현되지 않았으며 두개 내 칼슘침착 또한 관찰되지 않은 점이다. 이처럼 동일한 돌연변이가 발생한 가성부갑상선기능저하증에서도 초기 진단시 연령과 개인에 따라 다양하게 증상이 발현되는 양상을 보여 빠르고 정확한 진단을 위해 진단유전학적 검사가 필요하다.

부갑상선기능저하증과 가성부갑상선기능저하증 환자에서 저칼슘혈증에 의한 급성기 증상은 칼슘과 비타민 D 제제의 투여로 호전된다[2]. 그러나 급성기 증상 호전 후에도 뇌실질 내 칼슘이 침착된 환자에서는 주로 기저핵과 소뇌를 침범하여 인지장애, 우울증, 경련, 진전, 무도병, 현훈, 파킨슨 증후군 등 중추신경계 손상에 따른 증상이 발생한다[11]. Ertugrul 등[12]은 가성부갑상선기능저하증 환자에서 뇌실질 내 칼슘침착과 중추신경계 증상을 보고 하였는데, 본 증례와 유사하게 유전성 골이영양증 양상과 기저핵, 시상과 소뇌의 칼슘침착, 인지기능의 저하가 동반된 후 약물치료 후 호전되는 양상이었지만 유전자 검사에는 변이가 발견되지 않았다.

가성부갑상선기능저하증에 의한 뇌실질 내 칼슘침착에 대한 병태생리와 이에 따른 중추신경계손상의 기전도 명확히 밝혀진 바 없다. 칼슘침착에 따른 두개 내 압력증가와 칼슘침착에 의한 직접적인 뇌신경 손상의 두 가지 요인이 작용할 것으로 추정되나 이에 대한 추가적인 연구가 필요하다. 본 증례에서는 적절한 칼슘 및 비타민 D제제의 공급으로 급성 저칼슘혈증 증상을 조절하였고, 남아있는 뇌실질 내 칼슘침착에 의한 증상에 대해 포괄적 재활치료를 받은 후 인지기능과 보행, 균형, 일상생활동작수행에서 호전을 보였다. 이는 적절한 약물치료로 체내 칼슘 대사를 안정적으로 유지하여 뇌실질 내 칼슘침착의 진행을 막아 추가적인 뇌손상을 방지하고, 포괄적 재활치료를 통해 뇌신경의 회복에 긍정적인 작용을 미친 결과로 생각된다.

향후 가성부갑상선기능저하증에서 *GNAS1* 유전자 돌연변이에 대한 진단유전학적 검사의 시행 및 추가적인 연구가 필요할 것이다.

요 약

가성부갑상선기능저하증은 신장의 부갑상선 호르몬에 대한 반응저하를 유발하는 유전질환이다. 가성부갑상선기능저하증 Ia형에서 다양한 *GNAS* 복합부위의 결손들이 발견되었으며, *GNS1* 유전자 돌연변이는 $G_s\alpha$ 단백질 활성도를 감소시킨다. 대부분의 가성부갑상선기능저하증 Ia형 환자는 특징적으로 알브라이트 유전성 골이영양증(Albright hereditary osteodystrophy)과 저칼슘혈증, 부갑

상선호르몬의 증가, $G_s\alpha$ 단백질 매개하는 여러 호르몬들에 대한 저항성을 보인다. 알브라이트 유전성 골이영양증은 작은 신장, 비만, 동근얼굴형, 피하 석회결절 그리고 발과 손의 단지증 등의 다양한 증상이 발현되는 증후군이다. 저자들은 알브라이트 유전성 골이영양증, 근강축, 어지러움, 빛에 대한 과민성과 시력저하, 인지 및 운동기능의 장애를 보이는 47세 여자환자에서 직접염기서열분석을 통해 국내에서는 최초로 *GNAS1* 유전자 엑손 6에서 과오돌연변이(c.466G>A,p.Asp156Asn)를 증명하여 가성부갑상선기능저하증 Ia형으로 진단한 증례를 경험하였기에 보고하는 바이다.

감사의 글

본 연구는 원광대학교 2013년도 연구비 지원으로 수행되었습니다.

REFERENCES

1. Nakamura Y, Matsumoto T, Tamakoshi A, Kawamura T, Seino Y, Kasuga M, et al. Prevalence of idiopathic hypoparathyroidism and pseudohypoparathyroidism in Japan. *J Epidemiol* 2000;10:29-33.
2. John TP and Harald J. Disorders of the parathyroid gland and calcium homeostasis. In: Longo DL, Harrison TR, eds. *Harrison's principles of internal medicine*. 18th ed. New York: McGraw-Hill, 2012:3117-8.
3. Park CH, Park HD, Lee SY, Kim JW, Sohn YB, Park SW, et al. Clinical, biochemical, and genetic analysis of Korean patients with pseudohypoparathyroidism type Ia. *Ann Clin Lab Sci* 2010;40:261-6.
4. Jin HY, Lee BH, Choi JH, Kim GH, Kim JK, Lee JH, et al. Clinical characterization and identification of two novel mutations of the *GNAS* gene in patients with pseudohypoparathyroidism and pseudopseudohypoparathyroidism. *Clin Endocrinol* 2011;75:207-13.
5. Cho SY, Yoon YA, Ki CS, Huh HJ, Yoo HW, Lee BH, et al. Clinical characterization and molecular classification of 12 Korean patients with pseudohypoparathyroidism and pseudopseudohypoparathyroidism. *Exp Clin Endocrinol Diabetes* 2013;121:539-45.
6. Lee YS, Kim HK, Kim HR, Lee JY, Choi JW, Bae EJ, et al. Identification of a novel mutation in a patient with pseudohypoparathyroidism type Ia. *Korean J Pediatr* 2014;57:240-4.
7. Levine MA. An update on the clinical and molecular characteristics of pseudohypoparathyroidism. *Curr Opin Endocrinol Diabetes Obes* 2012; 19:443-51.
8. Goto M, Mizunashi K, Kimura N, Furukawa Y. Decreased sensitivity of distal nephron and collecting duct to parathyroid hormone in pseudohypoparathyroidism type I. *J Am Soc Nephrol* 2001;12:1965-70.

9. 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* 2001;86:4630-4.
10. Linglart A, Carel JC, Garabédian M, Lé T, Mallet E, Kottler ML. *GNAS1* lesions in pseudohypoparathyroidism Ia and Ic: genotype phenotype relationship and evidence of the maternal transmission of the hormonal resistance. *J Clin Endocrinol Metab* 2002;87:189-97.
11. Lim SG, Kim DP, Hong HP, Kim MC, Ko YG. Idiopathic hypoparathyroidism combined with extensive intracranial calcification: a case report. *J Korean Soc Emerg Med* 2005;16:383-6.
12. Ertuğrul Eşel, Fahri Bayram, Özgül Çatakoğlu, Zuhale Candemir, M Tayfun Turan, Canan Kılıç. Albright's hereditary osteodystrophy and dementia: a case report. *Bulletin of Clinical Psychopharmacology* 2001; 11:183-6.