

성인에서 발견된 Albright 선천성 골이형성증을 동반하지 않은 가성부갑상선기능저하증 1예

연세대학교 의과대학 내과학교실

이윤범 · 노정민 · 유정선 · 한정우 · 남지선 · 조민호 · 박종숙 · 안철우 · 김경래

A Case of Pseudohypoparathyroidism without Albright's Hereditary Osteodystrophy in an Adult

Yoonbum Lee, Jungmin Roh, Jeong seon Yoo, Jeongwoo Han, Jisun Nam,
Minho Cho, Jongsuk Park, Chulwoo Ahn, Kyungrae Kim

Yonsei University of College of Medicine, Department of Internal Medicine

ABSTRACT

Pseudohypoparathyroidism is a rare disease caused by resistance to parathyroid hormone, and is associated with typical clinical symptoms such as tetany and seizures, hypocalcemia, hyperphosphatemia and increased parathyroid hormone levels. Pseudohypoparathyroidism is classified to Type Ia, Ib, Ic and II according to the clinical and biochemical manifestations. Type Ia and Ic have morphological characteristics called Albright's hereditary osteodystrophy. Type Ib differs from type II for the pathogenesis. Type Ib may~ receptors and type II may~ pathway, but the pathophysiology of type II is not clear yet. Administration of parathyroid hormone extract may help to distinguish between the two types. We report a case of a pseudohypoparathyroidism type Ib or II patient who had tetany, hypocalcemia and hyperphosphatemia with normal morphologic features. (*J Korean Endocr Soc* 24:132-137, 2009)

Key Words: hypocalcemia, pseudohypoparathyroidism

서 론

가성부갑상선기능저하증은 부갑상선호르몬에 대한 말초 조직 표적 세포의 저항성으로 인해 경련 및 경축과 같은 부갑상선기능저하증의 여러 가지 임상 양상을 보이는 드문 질환으로서, 생화학적으로는 저칼슘혈증, 고인산혈증 등의 부갑상선기능저하증과 같은 특성을 보이지만 부갑상선기능저하증과 달리 혈중 부갑상선호르몬이 상승되어 있다. 1942년 Albright 등[1]은 생화학적으로 상기와 같은 특성을 나타내면서, 작은 키, 둥근 얼굴, 짧은 목, 비대한 몸통 및 단지증 등의 외형을 보이는 가성부갑상선기능저하증 3예를 처음 보고하였으며, 이와 같은 특이한 골격 및 발육 이상을 Albright 선천

성 골이형성증(Albright's hereditary osteodystrophy, AHO)이라고 하였다.

가성부갑상선기능저하증은 제Ia형과 제Ib형, 제Ic형, 그리고 제II형으로 분류되며, 이 중 Albright 선천성 골이형성증은 주로 제Ia형과 제Ic형에서 나타나는 형태이다. 국내에서 Albright 선천성 골이형성증이 동반되는 병형은 간헐적으로 보고되고 있으나, Albright 선천성 골이형성증을 동반하지 않는 제Ib형 혹은 제II형은 보고된 사례가 매우 드문 상태로, 저자들은 제Ib형 혹은 제II형이 의심되는 1예를 경험하였기에 보고하는 바이다[2~6].

증 례

환 자: 김 ○ ○, 여자, 25세

주 소: 의식 소실을 동반한 긴장발작

현병력: 4세 경부터 간헐적으로 의식 소실을 동반하는 마

접수일자: 2008년 11월 24일

통과일자: 2009년 5월 10일

책임저자: 조민호, 연세대학교 의과대학 내과학교실

비 증세가 반복되었으나 특이 진단 및 치료받지 않고 지내던 중, 내원 3개월 전 자택에서 화장실 가던 중 상기 증상 발생하여 연세대학교 강남세브란스병원 신경외과 외래 방문하였고, 뇌 자기공명영상 검사 권유받았으나 거절하고 귀가하였다. 내원 1일 전 회사에서 근무하던 중 8분간의 의식 소실과 마비 증세 있었고, 내원 당일 식사 후 상지에서 하지로 진행되는 마비 증세와 긴장발작을 동반한 10분 정도의 의식 소실이 발생하여 응급실 경유하여 입원하였다.

과거력 및 사회력: 병원에서 진단받은 특이 병력은 없었고, 음주력과 흡연력도 없었다. 주 4회 가량 테니스와 등산을 규칙적으로 시행하고 있었으며, 주거환경은 11층 남동향 아파트 거주, 직장환경은 창문이 있는 4층 사무실에서 일반 사무직으로 근무 중이었다.

가족력: 부모 및 환자, 4살 연하의 남동생으로 구성되어 있었고, 환자를 제외한 3명은 외형상 특이 소견 없었으며 증세도 없었다.

진찰 소견: 내원 당시 혈압 94/54 mmHg, 맥박 72회/분, 호흡수 19회/분, 체온 37.0°C이었다. 본원 내원 당시 급성 병색을 보였으나 의식은 명료하였고, 두경부 검진에서 특이 소견은 없었다. 크보스테크 징후(Chvostek's sign)와 트로조

징후(Trousseau's sign)는 보이지 않았고, 신장 168.0 cm, 체중 55.0 kg, 체질량지수 19.49 kg/m²로 각각 정상 신장과 저체중에 해당하였다. 얼굴은 등근형이었으나, 수지와 족지의 특이 이상소견은 관찰되지 않았고, 4년제 대학을 졸업하고 직장에 다니고 있는 등 정상 지능 상태를 보였다. 흉부 및 복부 검진에서도 이상 소견은 없었다(Fig. 1, 2).

검사실 소견: 말초혈액검사에서 혈색소 14.0 g/dL, 백혈구 9,930/ μ L, 혈소판 232,000/ μ L이었고, 생화학검사에서 혈중요소질소 7.6 mg/dL, 크레아티닌 0.7 mg/dL, 칼슘 5.5 mg/dL, 인 4.8 mg/dL, 총 단백 6.3 g/dL, 알부민 4.0 g/dL, 전해질검사에서 나트륨, 칼륨, 칼로라이드가 각각 140 mmol/L, 3.3 mmol/L, 102 mmol/L이었으며, 이온화 칼슘 0.74 mmol/L, 이온화 마그네슘 이온 0.70 mmol/L이었다. 호르몬검사서 부갑상선호르몬(PTH-intact) 677.0 pg/mL (정상범위: 13~104), 1,25-dihydroxy-vitamin D₃ 35.1 pg/mL (정상범위: 20.1~46.2), 25-OH-vitamin D 5.2 ng/mL (정상범위: 7.6~75.0), osteocalcin 32.0 ng/mL (정상범위: 8.0~32.0), calcitonin 3.2 pg/mL (정상범위: 0.0~10.0), N-telopeptide 38.0 nMBCE/mMcr (정상범위: 6.52~94.65)이었다. 24시간 소변검사서 칼슘 31.7 mg/24hrs, 인 316.8 mg/24hrs이었다.

가족에 대한 검사: 부모님과 남동생에 대한 혈청 칼슘 및 인, 부갑상선호르몬검사를 시행하였으나 이상 소견은 관찰되지 않았다.

방사선 소견: 내원 당시 시행한 흉부 X-선, 심전도에서 특이 소견은 보이지 않았고, 뇌 전산화단층촬영에서 기저핵과 치아핵에 대칭적인 석회화 소견이 관찰되었다(Fig. 3). 환자는 뇌파검사(Fig. 4)와 갑상선 초음파검사서 특이 소견 보이지 않았고, 수지 방사선촬영검사서도 이상 소견 보이지 않았다(Fig. 5).

치료 및 경과: 혈액 검사서 부갑상선호르몬의 상승과 저칼슘혈증, 고인산혈증의 소견 보여 가성부갑상선기능저하증 진단 하 내원 5일째부터 calcium citrate-cholecalciferol (Calteo 40[®]) 750 mg-10 mcg bid, calcitriol (Calcio[®]) 0.25



Fig. 1. The contour of patient's face. No gross abnormality.



Fig. 2. A. The contour of patient's hand. No gross abnormality. B. The contour of patient's hand. No gross abnormality.

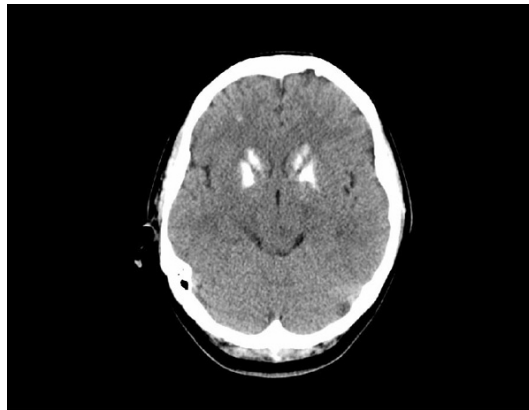


Fig. 3. Brain CT image. Symmetric high attenuation is noted in the basal ganglia and dentate nucleus suggesting calcification.

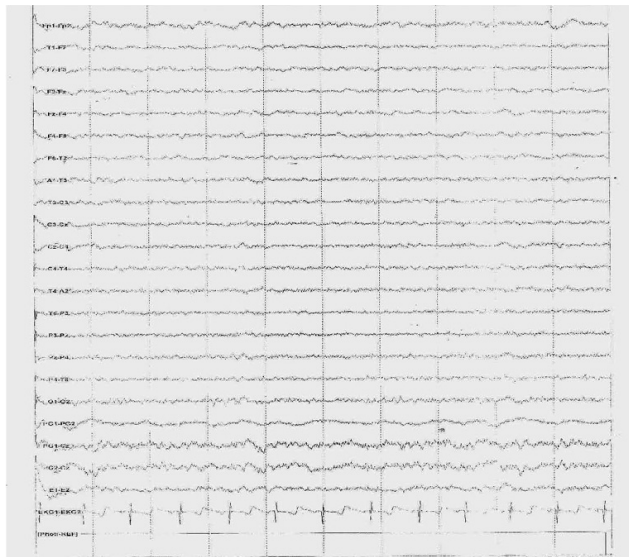


Fig. 4. Electroencephalography (EEG). EEG shows normal pattern.



Fig. 5. Both hand AP image. No gross bony abnormality.

mcg qd 투약 시작하였다.

내원 후 마비나 긴장발작 증세는 더 이상 나타나지 않았

고, 투약 시작 이후 추적 혈액 검사에서 저칼슘혈증 더 악화 되는 소견 보이지 않아 내원 8일째 퇴원하였으며 이후 외래

에서 추적 관찰 중이다.

고 찰

부갑상선호르몬은 말초 조직인 신장 및 뼈에서 세포막 내의 호르몬 수용체와 결합하는데, 삼인산구아노신 결합조절단백질(G-protein)과의 작용을 통하여 adenylate cyclase system, phosphatidylinositide hydrolysis system을 자극 혹은 억제한다. 즉, 삼인산구아노신 결합조절단백질의 자극 소단위(stimulatory subunit, G_s)에 의해서는 자극되고 억제 소단위(inhibitory subunit, G_i)에 의해서는 억제된다. 이 중 부갑상선호르몬과 삼인산구아노신 결합조절단백질의 자극 소단위에 의해 adenylate cyclase가 활성화되면 Mg ATP를 cyclic AMP (cAMP)로 전환시켜 호르몬 작용을 나타낸다[7]. 1942년 Albright 등[1]은 임상적으로는 경축, 경련 및 생화학적으로는 저칼슘혈증, 고인산혈증 등 부갑상선기능저하증과 유사한 소견을 보이거나 부갑상선기능저하증과는 달리 부갑상선호르몬 투여 후에도 혈중 칼슘의 상승 및 소변으로의 인산염 배설 증가를 보이지 않는 질환을 가성부갑상선기능저하증이라 하였으며, 원인에 대해 Farfel 등[8]은 부갑상선호르몬 수용체의 결합 또는 부갑상선호르몬 수용체 하부의 cAMP 매개 신호전달 과정의 결합으로 인해 신장의 adenylate cyclase system이 활성화되지 않기 때문이라고 설명하였다.

가성부갑상선기능저하증은 다양한 발현양상을 보이는 희귀한 유전질환으로서, 국내에서는 1985년 Albright 선천성 골이형성증을 동반한 가성부갑상선기능저하증 1예가 보고된 바 있으며 그 전후로도 간헐적으로 증례가 보고되고 있다[2~6]. 부갑상선호르몬이 정상적으로 분비된다는 점에서 부갑상선호르몬 결핍에 의한 부갑상선기능저하증과는 구별되나, 말초 조직의 표적 세포에서 부갑상선호르몬에 대한 저항성을 나타내기 때문에 저칼슘혈증, 고인산혈증과 같이 부갑상선기능저하증과 유사한 생화학적 이상소견을 보인다. 특징적인 증상 및 소견으로는 저칼슘혈증과 고인산혈증에 수반되는 경축, 경련 등의 신경학적 이상과 뇌기저핵의 석회화, 안과적으로 백내장, 치과적으로는 치아형성이상 및 치아 결손, 그 외 피하석회화 등을 볼 수 있고, Albright 선천성 골이형성증이라고 불리는 작은 키, 둥근 얼굴, 짧은 목, 비만 및 단지증 등의 골격 및 발육이상을 동반하기도 한다.

가성부갑상선기능저하증의 분류 기준은 Albright 선천성 골이형성증 유무와 부갑상선호르몬에 대한 신장 저항성의 기전에 따라 분류된다. 가장 흔한 형태는 제Ia형으로, Albright가 처음 기술했던 병형이며, 부갑상선호르몬 추출물 투여 시 소변으로의 cAMP와 인 배설반응이 저하되어 있고, Albright 선천성 골이형성증 양상을 나타낸다. 이들은 삼인산구아노신 결합조절단백질의 알파소단위(α subunit of

guanosine triphosphate-binding regulatory protein, Gs α) 활성도가 정상에 비해 50% 가량 감소되어 있는 특징을 가지고 있는데, 적혈구[9], 혈소판[10], 섬유아세포[11] 및 림프구[12]에서도 삼인산구아노신 결합조절단백질의 결핍이 있음이 보고되었다. Farfel 등[13]은 제Ia형 환자들의 50%에서 나타나는 지적 능력의 결함도 삼인산구아노신 결합조절단백질의 결핍으로 설명하였다. 제Ib형은 부갑상선호르몬 추출물 투여 시 제Ia형과 유사하게 소변으로의 cAMP 및 인 배설반응이 저하되어 있지만, 정상적인 삼인산구아노신 결합조절단백질의 알파소단위 활성도를 보이고 부갑상선호르몬과 갑상선자극호르몬 이외의 다른 호르몬에 대한 저항성을 나타내지 않으며, Albright 선천성 골이형성증을 동반하지 않는 것을 특징으로 한다. 제Ic형은 부갑상선호르몬 추출물 투여 시 소변으로의 cAMP 및 인 배설반응이 저하되어 있고, Albright 선천성 골이형성증을 동반하며 부갑상선호르몬 저항성을 보이지만 정상적인 삼인산구아노신 결합조절단백질의 알파소단위 활성도를 보인다. 섬유아세포의 세포막에서 manganese-stimulated adenylate cyclase 활성도의 감소가 발견되어 cAMP 전도로의 이차결손 가능성이 병인기전으로 제시되었으나[14], 최근 삼인산구아노신 결합조절단백질의 알파소단위의 절단오류(truncation)로 인해 말단 부위가 짧아져 수용체와 접촉하지 못하게 되고 이로 인해 신호전달이 제대로 일어나지 않는 것이 또 다른 병인기전으로서 고려되고 있다[15].

부갑상선호르몬 추출물 투여 후 소변으로의 cAMP 배설반응은 정상적으로 나타나지만 인 배설반응은 여전히 저하되어 있고, Albright 선천성 골이형성증을 동반하지 않으며, 다른 호르몬 저항성은 없는 병형은 제II형으로, Drezner 등[16]은 이들에서 부갑상선호르몬과 adenylate cyclase 복합체는 기능적으로 정상이지만 cAMP 의존 단백질 활성화효소(cAMP-dependant protein kinase)의 장애로 인해 cAMP에 의한 반응이 나타나지 않는다고 보고하여 아마도 부갑상선호르몬에 의한 cAMP 생산보다 더 원위부인 세포질 내 칼슘 경로에 결함이 있을 수 있다고 가능성을 제시한 바 있다.

본 증례의 환자는 마비, 긴장발작과 같은 신경학적 증상으로 내원하여 뇌 전산화단층촬영, 뇌 자기공명영상 검사, 뇌파검사를 시행하였으며, 뇌 전산화단층촬영에서 기저핵, 치아핵의 대칭적인 석회화소견을 보였으나 그 외 특이 소견은 나타나지 않았다. 혈청 25-OH-vitamin D의 감소 소견을 보였으나 2008년 Fukumoto 등[17]이 제시한 저칼슘혈증의 감별진단 알고리즘을 고려할 때, 환자의 고인산혈증 양상과 구루병 및 골연화증의 부재, 그리고 환자의 운동 습관이나 생활환경 등을 고려 시 vitamin D 결핍증의 가능성은 높지 않다고 생각하였다. 그 결과 생화학검사에서 저칼슘혈증, 고인산혈증을 보이고, 부갑상선호르몬이 증가되어 있는 가성부갑상선기능저하증으로 판단하였다. 가성부갑상선기능저하

증의 병형 중에서는 Albright 선천성 골이형성증 양상을 나타내지 않았고 정상 지능을 가지고 있어 제Ib형 혹은 제II형이 강력히 의심되었다. 추가로 Ellsworth-Howard 검사를 시행하고자 하였으나 환자의 개인 사정으로 추가 검사를 거부하여 병형 분석은 시행하지 못하였다. 가족에 대한 생화학적 검사에서는 부모님, 남동생 모두에서 이상 소견이 보이지 않았다.

가성부갑상선기능저하증의 치료는 혈중 칼슘치를 정상 혹은 정상보다 약간 낮도록 유지하여 증상이 생기지 않도록 하고 부갑상선호르몬을 정상으로 유지하여 골 질환을 예방하는 것으로서 칼슘 제제 투여와 vitamin D의 투여로 요약될 수 있다. Vitamin D는 ergocalciferol (Vit.D₂)과 calcitriol (active form of Vit.D₃)로 나누며, 전자가 가격이 저렴하나 긴 반감기 때문에 후자에 비해 약물 농도 조절이 용이하지 않고 고칼슘혈증 위험이 높다는 단점이 있다. 칼슘은 vitamin D와 같이 매일 1~2 g 정도를 투여한다. 이 때 nephrocalcinosis 혹은 nephrolithiasis를 예방하기 위하여 소변으로의 칼슘 배설량을 주의 깊게 측정하여야 하며 그 양은 300~500 mg/24hrs 이하로 유지되어야 한다. 본 증례의 환자에게는 치료를 위해 cholecalciferol 10 mcg를 포함하고 있는 calcium citrate 750 mg를 하루 2회, calcitriol 0.25 mcg를 하루 1회 경구 투여하였다.

추후 Ellsworth-Howard 검사를 통한 확진이 필요하겠으나, 제Ib형 혹은 제II형과 같이 국내에서 매우 드문 사례로 생각되어 문헌 고찰과 함께 보고하고자 한다.

요 약

저자들은 간헐적인 마비와 긴장발작을 주소로 내원한 환자에서 저칼슘혈증, 고인산혈증, 고부갑상선호르몬혈증을 보이나 Albright 선천성 골이형성증의 양상은 나타나지 않는 가성부갑상선기능저하증 제Ib형 혹은 제II형이 강력히 의심되는 1예를 경험하였으며, 국내에서 매우 드문 사례로 생각되어 문헌 고찰과 함께 보고하는 바이다.

참 고 문 헌

1. Albright F, 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 Int 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 Int Med* 31:130-135, 1986

4. Kang MI, Park YB, Lee YG, Yoo SJ, Son HS, Yoon KH, Hong KS, Lee KW, Son HY, Kang SK, Kim BS: Pseudohypoparathyroidism type Ia and type II. *J Korean Endocr Soc* 6:170-178, 1991
5. Kim EY, Kim DK, Lee HJ, Jung EK, Park YB: A case of pseudohypoparathyroidism type II 1. *J Korean Pediatr Soc* 39:1326-1330, 1996
6. Kim YS, Lee SH, Byun DI, Lee WK, Kim BH, Kim YH, Ko YS: A case of pseudohypoparathyroidism type I. *J Korean Endocr Soc* 21:338-344, 2006
7. Spiegel AM, Gierschick P, Levine MA, Downs RW Jr: Clinical implications of guanine nucleotide-binding proteins as receptor-effector couplers. *N Engl J Med* 312:26-33, 1985
8. 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
9. 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
10. 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
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, Abood ME, Brickman AS, Bourne HR: Deficient activity of receptor-cyclase coupling protein is transformed lymphoblasts of patients with pseudohypoparathyroidism, type I. *J Clin Endocrinol Metab* 55:113-117, 1982
13. Farfel Z, Friedman E: Mental deficiency in pseudohypoparathyroidism type I is associated with Ns-protein deficiency. *Ann Intern Med* 105:197-199, 1986
14. 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
15. Linglart A, Carel JC, Garabedian M, Le 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* 87:189-197, 2002
16. Drezner M, Neelon FA, Lebovitz HE: Pseudohypoparathyroidism type II: a possible defect in the reception of the cyclic AMP signal. *N Engl J Med* 289:1056-1060, 1973
17. Fukumoto S, Namba N, Ozono K, Yamauchi M, Sugimoto T, Michigami T, Tanaka H, Inoue D, Minagawa M, Endo I, Matsumoto T: Causes and differential diagnosis of hypocalcemia--recommendation proposed by expert panel supported by Ministry of Health, Labour and Welfare, Japan. *Endocr J* 55:787-794, 2008