

양측성 잠복고환과 당뇨병을 동반한 Prader-Willi 증후군 1예

연세대학교 원주의과대학 내과학교실, 임상의학연구소 연구센터 유전학 검사실*, 비뇨기과학교실†

정현숙 · 심명숙 · 김미진 · 김상하 · 윤상진 · 장기웅
장인영 · 이병준 · 양영호* · 김성진† · 신영구 · 정춘희

=Abstract=

A case of Prader-Willi syndrome with bilateral cryptorchidism and diabets mellitus

Hyun Sook Jung, M.D., Myung Sook Shim, M.D., Mi Jin Kim, M.D.,
Sang Ha Kim, M.D., Sang Jin Yoon, M.D., Ki Woong Jang,
In Young Jang, Byong Jun Lee, MD, Young Ho Yang, M.D.*,
Sung Jin Kim, M.D.†, Young Goo Shin, M.D. and Choon Hee Chung, M.D.

Department of Internal Medicine, The Genetic Laboratory of Medical Research Center,
and Urology†, Yonsei University Wonju College of Medicine, Wonju, Korea*

Prader-Willi syndrome (PWS) is a complex, multisystem disorder comprising congenital hypotonia, feeding difficulties, hypogonadism and hypogenitalism, short stature, small hands and feet, mental and psychomotor retardation, distinctive facial appearance, onset of obesity in early childhood and a tendency to develop glucose intolerance in adolescence. Yet the syndrome remains difficult to diagnose due to the subtle nature of many of the manifestations. We report an 19-year old man with PWS, confirmed by fluorescence in situ hybridization (FISH) with DNA probes specific for the PWS region on chromosome 15.(Korean J Med 63:426-430, 2002)

Key Words : Prader-Willi Syndrome, Fluorescence in situ hybridization

서 론

Prader-Willi 증후군(PWS)은 출생시 심한 근력저하, 폭식과 비만, 작은 손과 발, 성선기능저하, 정신지체 등을 특징으로 하는 유전질환으로써 부친으로부터 온 15번 염색체(15q11~13)의 결손으로 인한 유전정보의 결여에 기인함이 알려져 있다. 그 표현형의 다양성과 미묘함 때문에 진단을 내리기가 쉽지 않았으며, 단지 특징적인 임상적 양상을 가진 사람의 70% 정도에서 부친의 15번 염색체 일부가 소실되었고, 25%는 Maternal

uniparental disomy (UPD)을 통해 유전됨이 알려졌다. 최근에는 PWS의 새로운 유전 형태인 Imprinting Center (IC)에 대한 연구가 활발히 진행 중이며, 나머지 5% 정도가 IC의 mutation에 의해 유전된다는 사실을 알게 되었다¹⁾. PWS의 진단에는 fluorescence in situ hybridization (FISH), DNA polymorphism analysis, DNA methylation analysis 등^{2,3)}의 방법이 사용되고 있다. 저자들은 19세 남환에서 PWS이 의심되어 이를 확진하기 위해 FISH를 시행하였으며 그 결과 PWS을 증명한 1예를 경험하였기에 보고하는 바이다.

• 접수 : 2001년 11월 6일

• 통과 : 2002년 3월 29일

• 교신저자 : 정춘희, 강원도 원주시 일산동 162, 연세대학교 원주의과대학 내과학교실(220-701)

E-mail : cchung@wonju.yonsei.ac.kr

증 례

환 자 : 김○업, 남, 19세(그림 1)

주 소 : 2차 성징 결여와 혈당 조절

현병력 : 개인 의원에서 경구 혈당강하제를 복용 중이었으나 혈당 조절이 거의 이루어지지 않은 상태였으며, 외관상 2차 성징의 발현이 관찰되지 않았다.

과거력 : 출생시부터 잠복고환이 있었으며, 5세에 왼쪽 고환고정술을 시행하였고, 9세에 양측 고환고정술 및 오른쪽 탈장봉합술을 시행하였다. 초등학교 졸업 후 특수학교에 진학했으나, 폭력적으로 변하고, 자주 도망가고, 흠치는 행동 등의 문제가 심하여 학교 적응에 매우 어려움이 있어 15세 때는 서울국립정신병원에 입원하였으나 입원생활을 답답해해서 잠깐씩 치료 받았을 뿐 지속적인 치료는 불가능하였고, 그 후로도 수차례 정신병원에 내원했으나 호전되지 않았다. 2000년 7월 건강검진상 당뇨 진단되어 경구 혈당강하제를 복용 중이었다.

가족력 : 특이사항 없음

이학적소견 : 환자의 신장은 154 cm, 체중은 125 kg,



Figure 1. General appearance of patient.

PIBW 257.2%, BMI 52.7 kg/m²로 매우 비만하였으며, 이학적 검사상 활력징후는 안정되었고, 전반적으로 다소 굼뜨게 행동하는 것으로 보였고, 타인에 대한 경계심이 있었으며, 정신지체의 모습으로 비춰졌다.

목에 흑색극세포증(acanthosis nigricans)이 관찰되었으며, 겨드랑이에 털이 관찰되지 않았고, 고환은 작고(특히 왼쪽은 거의 축지되지 않음), 음모는 전혀 관찰되지 않았다(그림 2).

검사소견 : 총콜레스테롤 233 mg/dL, 중성지방305 mg/dL로 증가되어 있었으며, 유리지방산(FFA)은 식전이 957 mg/L, 식후가 387 mg/L로 식전 FFA의 증가 소견을 보였고, 체성분분석결과 적정체중은 61.9 kg인 것에 비해 66.4 kg의 과체중과 과지방, 수분불균형, 좌우 상하 불균형이 관찰되었다.

HbA_{1c}가 12.5%였고, 경구당부하 검사상 c-peptide는 정상수치로 췌장의 인슐린 분비능은 유지되나, 혈당치는 공복혈당이 343 mg/dL, 2시간 후 혈당치는 571 mg/dL로 인슐린으로 혈당조절하였다(표 1).

테스토스테론이 0.15 ng/mL로 감소되어 있었고, 뇌하수체 자기공명영상(MRI)상 hypoplastic pituitary stalk을 가진 감소된 크기의 뇌하수체 전엽 소견이 관찰되었으며, 뇌하수체기능의 감소가 의심되어 뇌하수체자극검사(Pituitary challenge test, PCT)를 실시한 결과 혈당기저치의 50% 이상이 감소한 상태에서의 성장호르몬(Growth hormone, GH)과 황체형성호르몬(Luteinizing hormone, LH)의 기저치가 현저하게 감소된 것을 알 수 있었다(표 2).



Figure 2. External genitalia

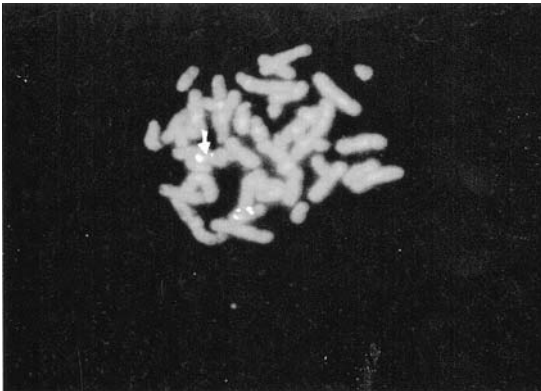


Figure 3A

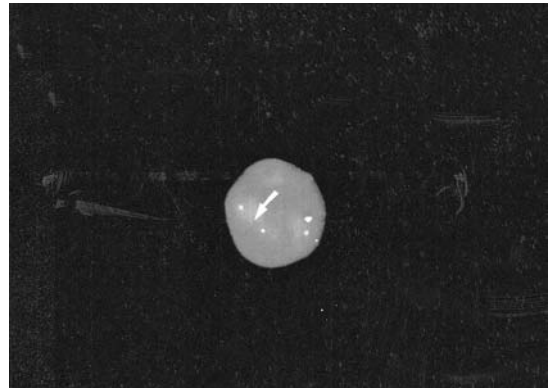


Figure 3B

Figure 3. FISH (A-metaphase, B-interphase). Two-color FISH used to detect a microdeletion of chromosome 15 associated with PWS. A repetitive classic satellite probe hybridizes to the short arm of chromosome 15 (large green dots) and a probe for PML (a locus on the distal portion of chromosome 15, visualized as small orange dots) are observed on both chromosome. However, a probe for SNRPN (a locus within the PWS region of chromosome 15, small orange dots) hybridizes only to the normal chromosome. The arrow points to the deleted chromosome.

골연령 검사에서는(양측 무릎 전면과 측면 방사선 사진상) 2차 골화 중심이 모두 융합되어 있어, 골연령은 19세 이상인 것으로 판명되었다.

음낭 초음파 검사상, 양쪽 고환은 관찰이 되나 오른쪽은 2.0 cm, 왼쪽은 1.8 cm로 크기가 감소되어져 있었고, 오른쪽 부고환은 관찰이 되나, 왼쪽 부고환은 만져지지 않았다.

심리학적평가(K-WAIS, BGT, SCT)에 따르면, 환자

는 중등도의 정신지체수준으로(전체지능 45 이하, 언어성지능 45 이하, 동작성지능 45 이하) 잠재적 인지기능(추정기능 70~80)에 비해 20여점의 차이를 보이고 있으며, 이는 표준집단에서 이탈의 정도가 심각함을 의미하는 것으로 판단되었고, 이를 토대로 볼 때 적어도 적절한 체계적인 교육이 권고된다면 훈련가능한 수준의 기능까지 발휘될 것으로 결론지었다.

염색체 검사상 핵형은 46 XY였고, 모든 염색체가 정상소견이었으며, FISH상(그림 3) PWS에 해당한 소견을 보였다.

경과 및 치료 : 현재 당뇨 조절은 인슐린펌프 기초 50, 식사 20으로 맞추면서, HbA1c 6.8%로 잘 조절되고 있으며, 식이요법, 메트포르민 및 orlistat으로 비만을 치료 중이나, 여전히 체중조절이나 식사조절은 안되고 있

Table 1. Oral glucose tolerance test

	0분	30분	60분	90분	120분
Glucose (mg/dL)	343	425	589	655	571
C-peptide (ng/dL)	3.23		2.14		3.05
Insulin (μ IU/mL)	9.08		5.86		9.39

Table 2. Pituitary challenge test

	8:00 am	8:30	9:00	9:30	10:00
Glucose (mg/dL)	282	227	98	167	180
GH (ng/dL)	<0.04	0.3	0.32	1.40	0.35
ACTH (pg/dL)	16.28	29.51	34.44	12.30	27.05
Cortisol (μ g/dL)	15.87	14.45	28.61	24.32	19.33
TSH (μ IU/mL)	2.49	4.50	6.78	8.00	3.86
Prolactin (ng/mL)	9.47	28.11	16.32	14.43	9.85
FSH (mIU/mL)	3.40	10.87	12.75	12.45	10.75
LH (mIU/mL)	0.48	8.61	7.72	5.65	4.94

으며, 성선기능저하에 대해서는 테스토스테론 제제를 3주마다 투여 중이다.

고 찰

PWS의 대사표현에 대해서는 여러 가지 측면에서 연구가 활발히 진행 중이나 아직도 충분히 이해되지 못하고 있다. 이 중 하나인 내당능 장애는 제1형 또는 제2형 당뇨병과는 다른 “다른 특이 형태의 당뇨병”으로 구분되어지며, 그 기전에 대해서는 서로 다른 견해의 연구들이 보고된 바 있다^{4,6)}. Greenwag⁷⁾는 PWS 환자 232명 중 20%에서 내당능 장애가 있으며, 이 중 75%가 당노조절을 위해 인슐린을 필요로 함을 보고한 바 있으며, Butler 등⁸⁾은 비록 통계학적인 의미를 갖진 못했지만 대조군(6%)에 비해 염색체 결손을 가진 환자에서 당뇨의 유병율(24%)이 높게 나타남을 보고하였다. 아직까지도 염색체 결손과 당뇨병의 발병 사이에 어떠한 연관성이 있는지에 대해서는 뚜렷한 연구결과가 나오지 않은 상태로 앞으로 지속적인 추적관찰이 필요할 것으로 사료된다⁹⁾.

비만은 PWS의 특징적 소견이며, 가장 중요한 건강문제로서 폭식, 운동량 감소, 대사율감소 등이 원인으로 여겨진다¹⁰⁾. 최근 비만의 중요한 인자로 알려진 렙틴에 대해 Butler 등¹¹⁾이 논술한 바에 의하면, 15번 염색체와 렙틴 농도와의 명확한 연관성을 찾긴 어려우나 PWS 환자의 비만에 상당히 기여할 것이라는 사실을 알 수 있다. 또한 이러한 점들이 PWS 환자의 특징 중의 하나인 여성형 지방분포와 성선기능저하를 이해하는데도 도움이 된다. 렙틴이 GnRH 생성에 중요한 역할을 할 것이라는 연구가 Butler 등¹¹⁾에 의해 보고 되었으며, 그 결과 PWS환자에서 특징적으로 나타나는 저고나도트로핀 성선기능저하증에 기여할 것이라는 예측이 가능하고, 이는 GnRH의 지속적인 투여에 의해서 FSH와 LH 분비가 유지된다는 사실을 뒷받침해준다.

Angulo 등¹²⁾에 의하면 GH를 투여함으로써 2차 성징이 의미있게($p < 0.001$) 나타난다는 연구가 보고된 바 있어, GnRH 뿐만 아니라 GH 역시 성선기능저하의 중요한 치료임을 알 수 있다. Lindgren 등¹³⁾이 보고한 바에 따르면 GH은 그외에도 체지방을 줄이고 활동량을 늘리는 등의 효과가 있어, 환자의 향후 치료에 있어, 비록 골성장은 완료되었다 하더라도 GH을 고려해야할 것으로 생각된다.

본 환자에서는 GnRH의 주기적 치료가 경제적으로

곤란하여 테스토스테론을 규칙적으로 투여하고 있는 중이다. 이 환자의 경우에 양측 잠복고환이 있다는 사실을 고려할 때, 드물긴하나 PWS 환자에서 고환 종양이 보고된 예¹⁴⁾가 있고, 잠복고환자체만으로도 종양의 유병율을 증가시키기 때문에 이에 대한 고려가 필요하리라 생각된다¹⁵⁾.

최근 유전학적 연구가 활발히 진행되면서, PWS 환자에서 보이는 기이한 행동 양식의 원인으로 몇몇 신경화학 전달물질이 제시되고 있으며¹⁶⁾, 앞으로 임상적 적용 여부에 대해서는 좀더 두고봐야 할 것으로 보이나, 실제로 The Kennedy Krieger Institutes' Feeding Disorders Program에서 식이요법뿐만 아니라 약물요법, 운동요법, 행동요법 등을 통해 PWS 환자의 치료에 큰 효과를 본 예가 보고된 바 있어¹⁷⁾ 본 환자에서도 좀 더 다각적인 접근을 통한 체계적인 치료의 필요성이 절실히 요구된다.

REFERENCE

- 1) Sito S, Buiting K, Cassidy SB, Conroy JM, Driscoll DJ, Gabriel JM, Gillessen-Kaesbach G, Glenn CC, Greenswag LR, Horsthemke B, Kondo I, Kuwajima K, Niikawa N, Rogan PK, Schwartz S, Seip J, Williams CA, Nicholls RD. *Clinical spectrum and molecular diagnosis of Angelman and Prader-Willi syndrome patients with an imprinting mutation. Am J Med Genet 68:195-206, 1997*
- 2) Glenn CC, Deng G, Michaelis RC, Tarleton J, Phelan MC, Surh L, Yang TP, Driscoll DJ. *DNA methylation analysis with respect to preatal diagnosis of the Angelman and Prader-Willi syndromes and imprinting. Prenat Diagn 20:300-306, 2000*
- 3) Bettio D, Rizzi N, Giardino D, Gurrieri F, Silvestri G, Grugni G, Larizza L. *FISH characterization of small supernumerary marker chromosomes in two Prader-Willi patients. Am J Med Genet 68:99-104, 1997*
- 4) Ganda OP. *Prevalence and incidence of secondary and other types of diabetes. In: Harris MI, eds. Diabetes in America. 2nd ed. p.69-84, Bethesda, MD. National Institutes of Health, and National Institute of Diabetes and Digestive and Kidney Diseases, NIH publication no. 95-1468, 1995*
- 5) Butler MG, Swift LL, Hill JO. *Fasting plasma lipid, glucose, and insulin levels in Prader-Willi syndrome and obese individuals. Dysmorphol Clin Genet 4:23-26, 1990*

- 6) Kousholt AM, Beck-Nielsen H, Lund HT. *A reduced number of insulin receptors in patients with Prader-Willi syndrome. Acta Endocrinol 104:345-351, 1983*
- 7) Greenswag LR. *Adults with Prader-Willi syndrome: a survey of 232 cases. Dev Med Child Neurol 29: 145-152, 1987*
- 8) Butler MG, Meaney FJ, Palmer CG. *Clinical and cytogenetic survey of 39 individuals with Prader-Willi syndrome. Am J Med Genet 23:793-809, 1986*
- 9) Bassali R, Hoffman WH, Chen H, Tuck-Muller DM. *Hyperlipidemia, insulin-dependent diabetes mellitus, and rapidly progressive diabetic retinopathy and nephropathy in Prader-Willi syndrome with del(15)(q11.2q13). Am J Med Genet 71:267-270, 1997*
- 10) Meaney FJ, Butler MG. *Characterization of obesity in the Prader-Willi syndrome: fatness patterning. Med Anthropol Q 3:294-305, 1989*
- 11) Butler MG, Moore J, Morawiecki A, Nicolson M. *Comparison of leptin protein levels in Prader-Willi syndrome and control individuals. Am J Med Genet 75:7-12, 1998*
- 12) Angulo MA, Castro-Magana M, Canas JA, Prakasam G, Vitollo P. *Penile length and sexual maturation in Prader-Willi syndrome children on growth hormone (GH) therapy [Abstr]. Am J Med Genet 73:393-399, 1997*
- 13) Lindgren AC, Hagenas L, Muller J, Bichfeldt S, Rosenborg M, Brismar T, Ritzen EM. *Effects of growth hormone treatment on growth and body composition on Prader-Willi syndrome [Abstr]. Acta Paediatr Suppl 423:60-62, 1997*
- 14) Robinson AC, Jones WG. *Prader-Willi syndrome and testicular tumor. Clin Oncol 2:117, 1990*
- 15) Jaffray B, Moore L, Dickson AP. *Prader-Willi syndrome and intratubular germ cell neoplasia. Med Pediatr Oncol 32:73-74, 1999*
- 16) Dimitropoulos A, Feurer ID, Roof E, Stone W, Butler MG, Sutcliffe J, Thompson T. *Appetitive behavior, compulsivity, and neurochemistry in Prader-Willi syndrome. Ment Retard Develop Res Rev 6:125-130, 2000*
- 17) Manikam R, Babbitt RL, Williams KA, Synder A, Houck A, Clawson B. *Obesity and hyperphagia in Prader-Willi syndrome: clinical contribution and case reports [Abstr]. Am J Med Genet 73:393-399, 1997*