

# Noonan 증후군과 성장호르몬결핍증 환자에서 성장호르몬 치료 효과

연세대학교 의과대학 소아과학교실, 내분비 연구소

이 슬 · 권아름 · 채현욱 · 김호성

## Efficacy of Growth Hormone Treatment in Patients with Noonan syndrome and Growth Hormone Deficiency

Seul Lee, M.D., Ah Reum Kwon, M.D., Hyun Wook Chae, M.D. and Ho-Seong Kim, M.D.

Department of Pediatrics, Institute of Endocrinology, Yonsei University College of Medicine, Seoul, Korea

**Purpose:** Noonan syndrome (NS) is characterized by short stature, congenital heart defects, mild mental retardation, and characteristic faces. We investigated the efficacy of growth hormone (GH) treatment and the adverse effect compared to sex and age-matched patients with growth hormone deficiency (GHD).

**Methods:** We included patients whose Noonan scores were over 60, treated with GH in Severance Children's Hospital. We analyzed height and height velocity before and during GH treatment in 14 NS patients ( $0.81 \pm 0.13$  U/kg/wk) and also in 42 patients with sex- and age-matched GHD as a control group ( $0.78 \pm 0.17$  U/kg/wk) at intervals of 3 months.

**Results:** At the start of GH treatment, mean age was  $10.0 \pm 2.4$  years, and mean height was  $123.3 \pm 13.5$  cm, and the height SDS was  $-2.79 \pm 0.85$  in NS, while the mean age was  $10.3 \pm 2.6$  years, mean height was  $119.6 \pm 13.5$  cm, and the height SDS was  $-3.43 \pm 1.56$  in GHD. Mean duration was  $3.8 \pm 2.1$  years in NS and  $4.9 \pm 2.4$  years in GHD. Mean height SDS increased from  $-2.79$  SDS to  $-1.94$  SDS in NS ( $P = 0.007$ ) and from  $-3.43$  SDS to  $-1.82$  SDS in GHD ( $P < 0.0001$ ). Growth velocity increased from  $3.7 \pm 1.2$  cm/yr to  $8.5 \pm 2.5$  cm/yr ( $P < 0.0001$ ) and  $6.5 \pm 2.9$  cm/yr ( $P = 0.016$ ) during the first and second years of GH treatment, respectively, in NS and from  $3.4 \pm 1.5$  cm/yr to  $8.8 \pm 2.3$  cm/yr ( $P < 0.0001$ ) and  $8.1 \pm 3.2$  cm/yr ( $P < 0.0001$ ) in GHD. No severe adverse effects were observed during treatment.

**Conclusion:** GH treatment in the NS patients increased growth velocity significantly, especially during the 1<sup>st</sup> year of treatment. GH treatment in NS is thought to be effective and relatively safe. (**J Korean Soc Pediatr Endocrinol 2011;16:100-105**)

**Key Words:** Noonan syndrome; Growth hormone; Therapy; Treatment outcome; Safety

### 서 론

Noonan 증후군은 저신장, 흉곽함몰 및 흉곽돌출, 선천성 심질환(폐동맥 협착증, 62%; 비후성 심근병증, 20%), 익상경, 척추측만증, 잠복고환, 경한 정신지체, 청각장애, 귀의 이상, 양안 격리, 내안각 철퍼(epicanthic fold), 안검하수, 낮은 후

두 모발선, 소하악증 등을 특징으로 하는 질환으로서, 1,000-2,500명 중 1명의 빈도로 발생하는 비교적 흔한 질환이다<sup>1, 2)</sup>. Noonan 증후군은 1963년 Noonan과 Ehmke에 의해 처음 기술되었으며 그 임상 양상은 Turner 증후군과 비슷하나 염색체 핵형은 정상이면서 남녀 모두에게 발생할 수 있는 질환이다<sup>1, 3)</sup>.

현재까지 염색체 12q24.1의 원위부에 Noonan 증후군 유전자가 지도화 되었으며 Noonan 증후군 환자의 50%에서 *PTPN11* 유전자의 돌연변이가 발견되며 그 외에도 *SOS1*, *RAF1*, *KRAS* 유전자의 돌연변이가 발견되었다. 이러한 유전자의 결함이 성장호르몬이 insulin-like growth factor-1 (IGF-

Received: 11 July, 2011, Revised: 11 August, 2011  
Accepted: 23 August, 2011  
Address for correspondence: Ho-Seong Kim, M.D.,  
Department of Pediatrics, Institute of Endocrinology, Yonsei University of  
Medicine, 134 Shinchon-dong, Seodaemun-gu, Seoul, 120-752, Korea  
Tel: +82,2-2228-2069, Fax: +82,2-393-9118  
E-mail: kimho@yuhs.ac

1)을 생산하는데 있어서 세포 내 신호 전달 체계를 저하시키는 것으로 추측되고 있고<sup>4)</sup>, 유전자 돌연변이가 없는 Noonan 증후군 환자에서 성장호르몬 치료가 더 효과적이라고 알려져 있다<sup>5)</sup>.

그러나 아직까지도 Noonan 증후군의 진단은 유전자 검사가 아닌 임상양상에 의하고 있으며 Duncan 등에 의한 Noonan score에 의해 50점 이상이면 Noonan 증후군을 의심할 수 있고 60점 이상이면 Noonan 증후군을 확진할 수 있다<sup>6)</sup>.

Noonan 증후군 환자의 83%에서 저신장이 나타나며 출생시의 신장과 체중은 정상범위에 속하나 성장하면서 신장과 체중 모두 성장 장애를 보이게 된다<sup>1)</sup>. 일반적으로 Noonan 증후군 환아는 성장호르몬결핍증이 동반되지 않으나 Turner 증후군 환아에서와 마찬가지로 성장호르몬에 대한 감수성이 감소하기 때문에 성장 장애가 발생한다고 알려져 있다. 이러한 사실은 Noonan 증후군에서는 일반적으로 투여되는 성장호르몬 용량보다 더 많은 양을 투여해야 성장 속도를 증가시킬 수 있다는 연구 결과로 뒷받침 된다<sup>7-9)</sup>.

현재까지 성장호르몬결핍증 및 Turner 증후군에서의 성장호르몬 투여의 효과는 이미 여러 연구에서 잘 알려진 바 있다. 그러나 Noonan 증후군 환아에서 성장호르몬 투여 효과에 대한 연구는 거의 진행된 바가 없으며, 이에 본 연구에서는 성별과 나이가 같은 성장호르몬결핍증 환아를 대조군으로 하여 성장호르몬결핍증에서의 성장 장애의 원인이 성장호르몬결핍에 있는 것에 반해, 같은 성별, 치료 시작 나이가 같은 환자의 성장 상태를 비교함으로써 간접적으로 Noonan 증후군의 성장 장애의 원인을 성장호르몬 저항성의 가능성이 있다고 보고 성장 장애의 원인을 비교하고자 하였으며, Noonan 증후군에서의 성장호르몬 투여 효과와 부작용을 조사하였다.

## 대상 및 방법

### 1. 대 상

2000년부터 2010년까지 연세대학교 세브란스 어린이병원에 내원한 Noonan 증후군 환자 중 성장호르몬을 투여받은 환자 14명(남자 7명, 여자 7명)을 후향적으로 조사하였다. 대상군은 염색체 검사에서 정상 핵형을 나타내면서 Noonan scoring system 진단 기준을 사용하여 Noonan score 60점 이상을 만족시키는 환아를 대상으로 하였다<sup>6)</sup>. 또한 대조군으로 연세대학교 세브란스 어린이병원에 내원한 특발성 성장호르몬결핍증으로 진단받고 성장호르몬을 투여 받은 환자

중 대상군과 성별 및 성장호르몬을 시작한 나이가 같은 환아 42명(남자 21명, 여자 21명)을 비교 분석하였다.

### 2. 방 법

매 3개월마다 신체 검진을 시행하였으며 stadiometer를 사용하여 2명 이상의 관찰자에 의해 정확히 신장 측정을 하였고 한국 소아, 청소년 신체 발육 표준치를 기준으로 신장 및 체중을 SDS로 표시하였다. 성장호르몬 치료 전과 치료 중 매 6개월마다 일반 혈액 검사, 일반 화학 검사, 지질 검사, 혈당 검사 및 IGF-1을 시행하였다. 임의 혈당이 140 mg/dL 이상일 때만 경구 당부하 검사를 시행하였으며 성장호르몬 투여 전 심초음파검사를 시행하였다. 사춘기 발육 상태는 Tanner stage로 분류하였고 사춘기 단계는 Tanner stage 2 이상으로 정의하였다. 성장호르몬은 Noonan 증후군 그룹에서 평균  $0.81 \pm 0.13$  U/kg/wk, 성장호르몬결핍증 그룹에서 평균  $0.78 \pm 0.17$  U/kg/wk의 용량으로 투여하였고 3개월마다 체중에 따라 용량을 조절하였다.

### 3. Safety

본 연구에서는 성장호르몬 치료의 심각한 부작용을 생명을 위협하거나 입원을 요하거나 수술적 치료가 필요하거나 장애를 초래하는 질환으로 정의하였으며 부작용 발생시 보고하였다.

### 4. 통 계

통계 분석은 SPSS for Windows (ver. 18, SPSS Inc., Chicago, IL, USA)를 이용하였고 성장호르몬 치료 전, 후의 신장 SDS 및 연성장속도의 변화를 보기 위해 two-tailed paired t test를 시행하였으며 *P* 값이 0.05 미만일 때 통계적으로 유의하다고 판정하였고, 모든 자료 및 결과는 평균±표준편차로 표시하였다.

## 결 과

성장호르몬 투여 전 Noonan 증후군 그룹에서의 평균 신장은  $123.3 \pm 13.5$  cm였고 성장호르몬결핍증 그룹에서는  $119.6 \pm 13.5$  cm였으며, 성장호르몬 투여 전 신장 평균 SD score는 Noonan 증후군 그룹에서 -2.79 SDS, 성장호르몬결핍증 그룹에서 -3.43 SDS로 두 그룹 모두에서 뚜렷한 저신장을 나타내었다. Noonan 증후군 환자에서 진단 당시 신장이 -2 SD 미만인 경우는 12명이었고, 체중이 -2 SD 미만인 경우는 8명이었다. Noonan 증후군 환자 13명에서 성장호르몬 자극검사를 시행하였으며 모두 정상 소견을 보였고, 성장호르몬 투여 전 시행한 심초음파검사상 심기형 소견을 보인 환자는 5

명이었으며 그 중 2명에서 폐동맥 협착증, Fallot 4징이 1례, 동맥관 개존증 및 심방 중격 결손증이 1례, 심내막상 결손이 1례에서 관찰되었다. 성장호르몬 투여를 시작한 평균 나이는 Noonan 증후군에서 평균 10.0±2.4세, 성장호르몬결핍증에서 평균 10.3±2.6세였으며, 성장호르몬의 투여 기간은 Noonan 증후군에서 평균 3.8±2.1년, 성장호르몬결핍증에서 평균 4.9±2.4년이었다. 평균 신장 SDS의 변화는 Noonan 증후군 그룹에서는 -2.79 SDS에서 -1.94 SDS로 0.85 SDS 증가하였고( $P=0.007$ ), 성장호르몬결핍증 그룹에서는 -3.43 SDS에서 -1.82 SDS로 1.61 SDS 증가하였다( $P<0.0001$ , Table 1). 또한 Noonan 증후군 그룹에서 치료 전과 치료 종료 시 측정된 IGF-1은 성장호르몬 치료 전과 후에 평균 320.6±152.9 ng/mL에서 461.0±108.9 ng/mL로 측정되었고( $P=0.023$ ), 성장호르몬결핍증 그룹에서는 평균 153.6±113.3 ng/mL에서 438.9±186.7 ng/mL로 측정되어( $P<0.0001$ ), 두 그룹 모두에서 치료 전에 비해 유의하게 증가되었으며, Noonan 증후군에서 성장호르몬 치료 전 IGF-1 수치가 높았다(Fig. 1).

성장호르몬 치료 후 매년 성장 속도를 측정해 본 결과, 첫 1년 동안의 연성장 속도는 Noonan 증후군 그룹에서는 8.5±2.5 cm/년( $P<0.0001$ ), 성장호르몬결핍증 그룹에서 8.8±2.3 cm/년( $P<0.0001$ ) 으로 두 그룹 모두 가장 높게 나타났고, 이후부터는 연성장 속도의 증가가 둔화되었으나, 성장호르몬 치료 전에 비해서는 두 그룹에서 모두 치료 후에 성장 속도가 증가하였다(Fig. 2). 사춘기 환아를 제외할 경우 Noonan 증

후군 그룹에서는 성장호르몬 치료 전 연성장 속도가 3.9±1.4 cm/년에서 8.8±2.4 cm/년으로( $P=0.03$ ), 성장호르몬결핍증 그룹에서는 3.4±1.6 cm/년에서 8.9±2.0 cm/년으로( $P<0.0001$ ), 역시 뚜렷한 성장속도의 증가가 관찰되었다.

성장호르몬 투여 전, 후의 평균 체질량지수는 Noonan 증후군에서 17.8±3.1 kg/m<sup>2</sup> (25-50 percentile)에서 20.5±4.5

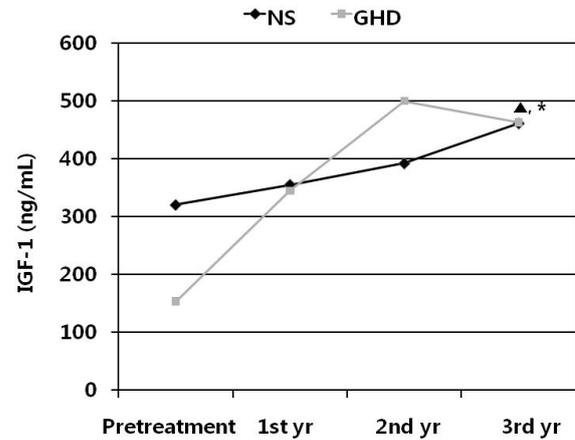


Fig. 1. Change in IGF-1 level before and after growth hormone treatment. Abbreviations : NS, Noonan Syndrome; GHD, Growth Hormone Deficiency. ▲  $P=0.023$  in NS vs pretreatment. \*  $P<0.0001$  in GHD vs pretreatment.

Table 1. Baseline and treatment data for patients with NS and GHD

	NS	GHD	<i>P</i> value
No.	14	42	
Female (%)	50	50	
Mean age at start (yr)	10.0 ± 2.4	10.3 ± 2.6	0.072
Baseline Height (cm)	123.3 ± 13.5	119.6 ± 13.5	< 0.001
Height after GH (cm)	144.4 ± 11.9	151.2 ± 14.9	< 0.001
Baseline height SDS	-2.79 ± 0.85	-3.43 ± 1.56	< 0.001
Height SDS after GH	-1.94 ± 0.76	-1.82 ± 1.39	< 0.001
Change in height SDS	0.85 ± 0.99 ( $P=0.007$ )	1.61 ± 1.80 ( $P<0.0001$ )	$P=0.022$
Change in height SDS (1 <sup>st</sup> year)	0.67 ± 0.68 ( $P=0.011$ )	1.04 ± 1.15 ( $P<0.0001$ )	$P=0.034$
Baseline BMI (kg/m <sup>2</sup> )	17.8 ± 3.1	17.5 ± 3.4	0.089
BMI after GH (kg/m <sup>2</sup> )	20.5 ± 4.5	20.3 ± 4.1	0.087
GH dose (U/kg/week)	0.81 ± 0.13	0.78 ± 0.17	0.027
Duration of GH (year)	3.8 ± 2.1	4.9 ± 2.4	0.015
Prepubertal (%)	35.7	35.7	

Abbreviations: NS, Noonan syndrome; GHD, growth hormone deficiency; GH, growth hormone; SDS, standard deviation score; BMI, body mass index.

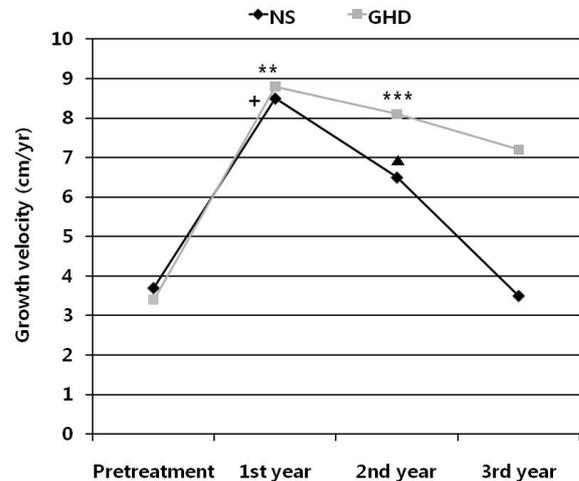


Fig. 2. Growth Velocity with GH therapy in children with NS and GHD. Abbreviations : NS, Noonan Syndrome; GHD, Growth Hormone Deficiency. +  $P<0.0001$ , NS vs pretreatment. \*\*  $P<0.0001$ , GHD vs pretreatment. ▲  $P=0.016$ , NS vs pretreatment. \*\*\*  $P<0.0001$ , GHD vs pretreatment.

kg/m<sup>2</sup> (75-85 percentile)로( $P=0.002$ ), 성장호르몬결핍증에서 17.5±3.4 kg/m<sup>2</sup> (25-50 percentile)에서 20.3±4.1 kg/m<sup>2</sup> (75-85 percentile)로( $P<0.0001$ ) 증가하였으나 여전히 정상 범위를 보였다. 각 그룹에서 치료 후 체질량지수가 비만 단계(>95 percentile)로 증가한 경우는 Noonan 증후군 그룹에서 1례(7.1%), 성장호르몬 결핍증 그룹에서 1례(2.4%) 있었으며, Noonan 증후군에서는 21.9 kg/m<sup>2</sup> (90-95 percentile)에서 30.8 kg/m<sup>2</sup> (>95 percentile)로, 성장호르몬결핍증에서는 21.5 kg/m<sup>2</sup> (90-95 percentile)에서 31.8 kg/m<sup>2</sup> (>95 percentile)로 증가하였다. 성장호르몬 치료 전, 후에 간 효소치는 Noonan 증후군 그룹에서는 모두 정상 소견을 보였고 성장호르몬결핍증 그룹에서는 AST 33 IU/L, ALT 34 IU/L에서 각각 89 IU/L, 80 IU/L로 1례(2.4%)에서 1년 6개월의 성장호르몬 치료 후 이상 소견을 나타내었고 HBsAg 및 HAV IgM 검사는 음성을 보였다. 지질 검사는 Noonan 증후군 그룹에서는 치료 전, 후에 이상 소견을 보이는 경우는 없었으나 성장호르몬결핍증 그룹에서는 중성지방 검사상 3례(7.1%)에서 이상 소견이 관찰되었으며, 1년 6개월 간의 성장호르몬 투여 후 중성지방이 104 mg/dL에서 244 mg/dL로, 3년간 투여 후 중성지방이 66 mg/dL에서 337 mg/dL로 증가하였으며, 5년간 투여 후 중성지방이 98 mg/dL에서 334 mg/dL로 증가한 환자에서는 체질량지수가 21.5 kg/m<sup>2</sup>에서 31.8 kg/m<sup>2</sup>로 증가하였다. 임의 혈당이 140 mg/dL 이상인 환자 1명에서 경구 당 부하 검사를 시행하였으나 당 대사 이상은 보이지 않았으며 그 밖에 전신 부종 및 압 발생 등의 합병증은 관찰되지 않았다.

## 고 찰

저신장은 Noonan 증후군에서 가장 흔히 관찰되는 소견이고, Noonan 증후군 환자의 83%에서 -2 SD 미만의 신장을 가지며, 1974년 Nora 등<sup>1)</sup>과 1988년 Ranke 등<sup>10)</sup>이 발표한 논문에 의하면 최종 평균 성인 신장 역시 남자에서는 -2.5 SD (162.5 cm), 여자에서는 -2.2 SD (152.7 cm)를 보인다.

특발성 성장호르몬결핍증 환자에서의 성장호르몬 투여의 효과는 이미 잘 알려진 바 있으나 Noonan 증후군 환자에서의 성장호르몬 효과에 대한 연구는 국내에서는 아직 많지 않은 실정이다. 하지만 이미 국외의 많은 논문들은 Noonan 증후군 환자에서 성장호르몬이 효과적이라는 것을 보여주고 있다. National Cooperative Growth Study에서는 Noonan 증후군 환자에서 성장호르몬을 투여하면 평균 최종 성인 키가 예측치보다 10 cm 증가한다고 보고하였고<sup>6, 11, 12)</sup>, Dahlgren 등이 2009년에 연구한 논문에서는 성장호르몬 치료를 받은 Noonan 증후군 환자에서 최종 예측 성인 신장이 4-13 cm에

해당하는 0.6-3.0 SDS가 더 증가한다고 보고하였다<sup>13)</sup>. 또한 Thomas 등<sup>14)</sup>은 5명의 평균 나이 3.9세의 Noonan 증후군 환아에게 평균 2.9년 동안의 성장호르몬을 본 연구에서와 유사한 용량인 0.15 U/kg/day의 용량으로 투여한 결과 평균 신장이 -3.3 SDS에서 -2.4 SDS로 증가하였다는 연구 결과를 발표하였다<sup>14)</sup>.

이에 본 연구에서는 국내에서의 Noonan 증후군 환아와 이미 효과가 잘 알려진 바 있는 특발성 성장호르몬결핍증 환아에서의 성장호르몬의 효과를 성장호르몬 투여를 시작한 나이와 성별이 같은 특발성 성장호르몬결핍증 환자 세 배수를 대조군으로 하여 같은 성별, 치료 시작 나이가 같은 환자의 성장 상태를 비교함으로써 간접적으로 Noonan 증후군의 성장 장애의 원인을 성장호르몬 저항성의 가능성이 있다고 보고 성장 장애의 원인을 비교하였고 효과 및 부작용을 조사하였다.

성장호르몬 투여 전과 Noonan 증후군은 평균 3.8년, 성장호르몬결핍증은 평균 4.9년 투여 후에 신장 SDS가 증가된 것을 확인할 수 있었으며, Noonan 증후군 환자 그룹에서 -2.79 SDS에서 -1.94 SDS로( $P=0.007$ ), 성장호르몬결핍증 환자 그룹에서 -3.43 SDS에서 -1.82 SDS로( $P>0.0001$ ), 두 그룹 모두에서 현저한 증가 소견을 보여 성장호르몬 투여가 두 그룹 모두에서 효과를 보였다.

또한 성장호르몬 치료 전과 후의 연성장 속도를 비교해 보면, 두 그룹 모두에서 현저한 연성장 속도의 증가를 보였으나 성장호르몬에 대한 반응은 Noonan 증후군 그룹에서 성장호르몬결핍증 그룹보다 약간 낮은 것으로 관찰되었다. 또한 치료 시작 첫 해 이후의 성장 속도는 치료 첫 해에 비해서 감소되는 소견이 두 그룹 모두에서 관찰되었지만 치료 시작 3년째에도 치료 전보다는 성장 속도가 증가되어 있는 결과를 보였다. 따라서 성장호르몬 치료는 성장호르몬 투여 동안의 성장 속도를 현저히 증가시키며, 특히 치료 첫 해의 성장 속도의 증가가 가장 뚜렷했고, 장기간의 치료 기간 동안에도 성장 속도의 증가가 관찰되었으며 사춘기 전 단계의 환아에서도 두 그룹 모두 뚜렷한 성장 속도의 증가를 보여 효과적인 치료라고 생각된다(Fig. 2). 성장호르몬 치료 전과 치료 중의 IGF-1을 매 6개월 마다 측정하였고 Noonan 증후군 그룹에서는 치료 전 IGF-1 수치가 성장호르몬결핍증 그룹에서보다 높은 소견을 보여 Noonan 증후군에서 성장호르몬은 정상 범위를 유지하나 저항성을 보일 가능성이 있다는 것을 시사하는 것으로 생각된다. 그러나 성장호르몬 치료 전과 치료 후의 신장 SDS의 뚜렷한 증가 소견을 볼 때 성장호르몬 치료 시 성장호르몬결핍증에서 보다는 적지만 Noonan 증후군에서도 효과를 보이는 것으로 생각된다.

그동안 알려진 성장호르몬의 부작용 또는 합병증으로는 Creutzfeldt-Jakob 병 및 암 발생이 가장 우려되었다. Hintz 등<sup>15, 16)</sup>에 의하면 recombinant GH이 사용되기 전에는 뇌하수체에서 추출한 감염된 성장호르몬에 의해 Creutzfeldt-Jakob 병이 발생한 것으로 보고되고 있으나, recombinant GH이 생산된 이후부터는 Creutzfeldt-Jakob 병이 발생하지 않는 것으로 보고되었다. 또한 성장호르몬 투여는 이론적으로 암 발생이나 재발의 가능성이 있다고 여겨지고 있고 2005년 Kratz 등<sup>17)</sup>에 의하면 Noonan 증후군 환자 중 *PTPN11* 유전자 변이가 있는 환자에서 골수 증식성 질환이 잘 발생할 수 있고 연소형 골수성 백혈병이 어린 나이에 잘 생길 수 있다고 기술한 바 있다. 그러나 현재까지의 많은 연구에서 장기적인 성장호르몬 투여를 해왔으나 원발성 백혈병이나 그 밖의 원발성 암 발생의 위험성이 증가하지는 않는다고 보고하였다<sup>18, 19)</sup>.

그 외의 성장호르몬 투여의 부작용에는 인슐린 저항성 증가 및 당뇨의 발생률을 높일 수 있다는 점이 여전히 문제가 되고 있고<sup>20)</sup>, 나트륨과 수분 저류로 인한 부종 및 양성 뇌내 고혈압으로도 알려진 가성뇌종양, 척추 측만증, 부신 기능 저하증 및 slipped capital femoral epiphysis와 췌장염이 드물게 보고된 바 있다<sup>21)</sup>.

따라서 본 연구에서는 성장호르몬 투여 중 성장호르몬이 당 대사의 이상이나 비만, 또한 비만으로 인한 합병증인 간 기능이상과 지질대사 이상에 영향을 미치는지 알아보기 위해 조사하였다. 본 연구에서는 Noonan 증후군 그룹과 성장호르몬결핍증 그룹에서 성장호르몬 투여 전, 후의 공복 혈당, 체질량지수, 간 효소치, 콜레스테롤, 중성지방 등을 측정하였고, 신체 검진, 문진 및 일반 혈액 검사를 통해 전신 부종, 암 발생 여부 등을 확인하였다. 장기적인 성장호르몬 치료 기간 동안 간 기능 이상을 보인 경우는 성장호르몬결핍증에서만 AST 33 IU/L, ALT 34 IU/L에서 각각 89 IU/L, 80 IU/L로 1례(2.4%)에서 보였으나 정도가 심하지 않고 6개월 후 추적 검사상 다시 정상 범위로 회복되었다. 체질량지수가 비만 단계로 상승한 경우는 Noonan 증후군 그룹에서 1례(7.1%), 성장호르몬결핍증 그룹에서 1례(2.4%) 발견되었다. 또한 성장호르몬 치료 중 중성지방이 비정상 범위로 증가한 경우는 성장호르몬 결핍증그룹에서 3례(7.1%) 관찰되었으나 성장호르몬을 지속 투여하면서 6개월 후 추적 검사상 3례에서 모두 정상으로 회복되었다. 그 밖에 전신 부종, 두통, 척추 측만증, 당 대사 이상 및 암 발생은 없어 장기적인 성장호르몬 치료에도 심각한 부작용은 보이지 않아 Noonan 증후군에서의 장기적인 성장호르몬 치료는 성장호르몬결핍증에서와 마찬가지로 효과적이며 비교적 안전한 치료로 생각된다. 그러나 두 군에서 성장호르몬 치료 이후 SDS의 변화는 성장호르몬결

핍증에서 유의하게 더 크게 나타나 Noonan 증후군에서보다 성장호르몬 치료의 효과는 더 큰 것으로 보인다( $P=0.022$ ).

본 연구에서는 환자 수가 제한적이어서 효과와 안전성에 대한 대규모의 Noonan 증후군 환자를 대상으로 한 연구가 향후 도움이 될 것으로 생각되며, 유전자 돌연변이 형에 따른 성장호르몬의 반응에 대한 연구 및 최종 성인 키에 도달한 Noonan 증후군 환자를 대상으로 한 연구도 Noonan 증후군 환자의 성장호르몬 치료에 많은 도움이 될 것으로 사료된다.

## 요 약

**목적:** Noonan 증후군은 저신장, 선천성 심장 질환 및 특징적인 얼굴 모양을 보이며 염색체 검사상 정상 핵형을 보이는 질환이다. 본 연구에서는 Noonan 증후군 환아에서 성장호르몬 투여의 효과와 투여 중의 부작용을 조사하였고, 치료 시작 시기가 같은 성장호르몬결핍증을 대조군으로 하여 간접적으로 Noonan 증후군의 성장 장애의 원인을 성장호르몬 저항성의 가능성이 있다고 보고 성장 장애의 원인을 비교하고자 하였으며, 성장호르몬 투여 효과를 비교하였다.

**방법:** 2000년부터 2010년까지 세브란스병원 소아청소년과에 내원하여 Noonan 증후군으로 진단받은 환아 중 성장호르몬을 투여 받은 14명의 환아와 특발성 성장호르몬결핍증 환아 중 대조군과 같은 나이에 성장호르몬 투여를 시작한 환아 세배 수를 대조군으로 하여 3개월마다 신장, 체중을 측정하고, 6개월 마다 혈액 검사를 시행하였다.

**결과:** Noonan 증후군 그룹에서 성장호르몬 치료 전 평균 신장은  $123.3 \pm 13.5$  cm, 평균 신장 SDS는  $-2.79 \pm 0.85$ 였고, 성장호르몬결핍증 그룹에서는 평균  $119.6 \pm 13.5$  cm, 평균 신장 SDS는  $-3.43 \pm 1.56$  이었다. Noonan 증후군 그룹에서 평균  $3.8 \pm 2.1$  년, 성장호르몬결핍증 그룹에서 평균  $4.9 \pm 2.4$  년의 성장호르몬 치료 이후 평균 신장 SDS는 각각  $-2.79$  SDS에서  $-1.94$  SDS로,  $-3.43$  SDS에서  $-1.82$  SDS로 증가하였다.

또한 연성장 속도는 Noonan 증후군 그룹에서 성장호르몬 치료 전  $3.7 \pm 1.2$  cm/year에서 치료 시작 1년 후  $8.5 \pm 2.5$  cm/year로, 성장호르몬결핍증 그룹에서  $3.4 \pm 1.5$  cm/year에서  $8.8 \pm 2.3$  cm/year로 뚜렷한 증가를 보여주었다.

성장호르몬 치료 전과 후 평균 체질량지수는 Noonan 증후군 그룹에서  $17.8 \pm 3.1$  kg/m<sup>2</sup>에서  $20.5 \pm 4.5$  kg/m<sup>2</sup>로, 성장호르몬결핍증 그룹에서  $17.5 \pm 3.4$  kg/m<sup>2</sup>에서  $20.3 \pm 4.1$  kg/m<sup>2</sup>로 증가하였고, 간 기능 이상이 Noonan 증후군 그룹에서 1례 관찰되었으며, 지질 검사 이상이 성장호르몬결핍증 그룹에서 3례 관찰되었으나, 암 발생, 전신 부종, 당뇨 등의 심각한 합병증은 관찰되지 않았다.

**결론:** 성장호르몬 치료는 성장호르몬결핍증에서 효과가 더 높았으나 Noonan증후군에서도 연성장 속도를 현저하게 증가시키며 비교적 효과적이고 안전한 치료로 생각된다.

## References

- 1) Nora JJ, Nora AH, Sinha AK, Spangler RD, Lubs HA. The Ullrich-Noonan syndrome (Turner phenotype). *Am J Dis Child* 1974;127:48-55.
- 2) Sharland M, Burch M, McKenna WM, Paton MA. A clinical study of Noonan syndrome. *Arch Dis Child* 1992;67:178-83.
- 3) Osio D, Dahlgren J, Wikland KA, Westphal O. Improved final height with long-term growth hormone treatment in Noonan syndrome. *Acta Paediatr* 2005;94:1232-7.
- 4) Binder G, Neuer K, Ranke MB, Wittekindt NE. PTPN11 mutations are associated with mild growth hormone resistance in individuals with Noonan syndrome. *J Clin Endocrinol Metab* 2005;90:5377-81.
- 5) Noordam C, Peer PG, Francois I, De Schepper J, van den Burgt I, Otten BJ. Long-term GH treatment improves adult height in children with Noonan syndrome with and without mutations in protein tyrosine phosphatase, non-receptor-type 11. *Eur J Endocrinol* 2008;159:203-8.
- 6) Duncan WJ, Fowler RS, Farkas LG, Ross RB, Wright AW, Bloom KR, et al. A comprehensive scoring system for evaluating Noonan syndrome. *Am J Med Genet* 1981;10:37-50.
- 7) MacFarlane CE, Brown DC, Johnston LB, Patton MA, Dunger DB, Savage MO, et al. Growth hormone therapy and growth in children with Noonan's syndrome: results of 3 years' follow-up. *J Clin Endocrinol Metab* 2001;86:1953-6.
- 8) Kirk JM, Betts PR, Butler GE, Donaldson MD, Dunger DB, Johnston DI, et al. Short stature in Noonan syndrome: response to growth hormone therapy. *Arch Dis Child* 2001;84:440-3.
- 9) Noordam C, Van der Burgt I, Sengers RC, Delemarre-van de Waal HA, Otten BJ. Growth hormone treatment in children with Noonan's syndrome: four year results of a partly controlled trial. *Acta Paediatr* 2001;90:889-94.
- 10) Ranke MB, Heidemann P, Knupfer C, Enders H, Schmaltz AA, Bierich JR. Noonan syndrome: growth and clinical manifestations in 144 cases. *Eur J Pediatr* 1988;148:220-7.
- 11) Collett-Solberg PF. Update in growth hormone therapy of children. *J Clin Endocrinol Metab* 2011;96:573-9.
- 12) Romano AA, Dana K, Bakker B, Davis DA, Hunold JJ, Jacobs J, et al. Growth response, near-adult height, and patterns of growth and puberty in patients with Noonan syndrome treated with growth hormone. *J Clin Endocrinol Metab* 2009;94:2338-44.
- 13) Dahlgren J. GH therapy in Noonan syndrome: Review of final height data. *Horm Res* 2009;72 Suppl 2:46-8.
- 14) Thomas BC, Stanhope R. Long-term treatment with growth hormone in Noonan's syndrome. *Acta Paediatr* 1993;82:853-5.
- 15) Hintz RL. The prismatic case of Creutzfeldt-Jakob disease associated with pituitary growth hormone treatment. *J Clin Endocrinol Metab* 1995;80:2298-301.
- 16) Hintz RL, Attie KM, Baptista J, Roche A. Effect of growth hormone treatment on adult height of children with idiopathic short stature. Genentech Collaborative Group. *N Engl J Med* 1999;340:502-7.
- 17) Kratz CP, Niemeyer CM, Castleberry RP, Cetin M, Bergstrasser E, Emanuel PD, et al. The mutational spectrum of PTPN11 in juvenile myelomonocytic leukemia and Noonan syndrome/myeloproliferative disease. *Blood* 2005;106:2183-5.
- 18) Blethen SL, Allen DB, Graves D, August G, Moshang T, Rosenfeld R. Safety of recombinant deoxyribonucleic acid-derived growth hormone: The National Cooperative Growth Study experience. *J Clin Endocrinol Metab* 1996;81:1704-10.
- 19) Maneatis T, Baptista J, Connelly K, Blethen S. Growth hormone safety update from the National Cooperative Growth Study. *J Pediatr Endocrinol Metab* 2000;13 Suppl 2:1035-44.
- 20) Liang L, Zou CC, Li Y, Wang CL, Jiang YJ, Dong GP, et al. Effect of recombinant human growth hormone on glucose metabolism in children with growth hormone deficiency. *Zhonghua Er Ke Za Zhi* 2006;44:657-61.
- 21) Mills JL, Schonberger LB, Wysowski DK, Brown P, Durako SJ, Cox C, et al. Long-term mortality in the United States cohort of pituitary-derived growth hormone recipients. *J Pediatr* 2004;144:430-6.