

## 상염색체 우성으로 유전된 칼만증후군 1례

포천중문의과대학 산부인과학교실

남윤성 · 이숙환 · 이우식 · 박 찬 · 김종욱 · 차광열

### A Case of Kallmann Syndrome Inherited in Autosomal Dominant Mode

Yoon Sung Nam, Sook Hwan Lee, Woo Sik Lee, Chan Park,  
Jong Wook Kim and Kwang Yul Cha

Department of Obstetrics and Gynecology, College of Medicine,  
Pocheon CHA University, Pocheon, Korea

**Objective:** To report the pedigree of Kallmann syndrome inherited in autosomal dominant mode with variable expressivity.

**Material and Method:** Case report.

**Results:** The patient had amenorrhea and anosmia but did not have a sign of absolute hypogonadotropic hypogonadism. Her father had an anosmia and her two elderly sisters also had an anosmia but delivered babies uneventfully. Her two male siblings did not show any signs of hypogonadotropic hypogonadism.

**Conclusion:** Kallmann syndrome has many different modes of inheritance such as autosomal dominant, autosomal recessive, and X-linked form. So the careful investigation of family pedigree is required.

**Key Words:** Kallmann syndrome, Autosomal dominant mode

칼만증후군은 성기능부전 (hypogonadism)과 무후각증 (anosmia)을 동반하는 유전질환이다. 1944년 칼만이 처음 이 질환을 보고한 이래로 가족성 혹은 산재성 (sporadic)인 경우가 많이 발표되었다. 상염색체 우성, 상염색체 열성, 그리고 X염색체 열성의 유전방식이 보고되었으며 이것은 유전적인 이질성 (heterogeneity)을 의미한다. 칼만증후군의 빈도는 남자 1/10,000, 여자 1/50,000으로 알려져 있다. 남자가 여자보다 5~6배 많다는 것은 X염색체와 관련된 경우가 가장 흔하다는 것을 의미한다.

가족력을 보이는 칼만증후군은 X염색체 관련성, 상염색체 우성, 상염색체 열성 등 3가지의 형태로 유전된다. 남성이 여성보다 더 많이 이환되는 것으로 보아 X염색체 관련성이 가장 흔한 것으로 추정된다. 가족력이 있는 경우에서 첫째 이

질환은 여성에 의해 유전되는데 남성만 이환되며 둘째 분리분석 (segregation analysis)에 의하여 X염색체의 단완 22.3부위에서 유전자가 발견되었다. 그렇지만 남성에 국한된 경우에서도 상염색체 유전자의 존재를 배제할 수 없다.

X염색체 관련성인 경우 보인자인 여성은 후각감퇴, 무후각증을 보일 수 있지만 성기능부전이 생긴다는 증거는 거의 없다. 상염색체로 유전되는 경우 어떤 구성원은 성기능부전만 있고 다른 구성원은 무후각증만 나타내는 등 두가지 증상이 분리되어 나타나는 경향을 보인다. 이런 다양한 표현형은 일란성 쌍둥이에서도 관찰되었는데 하나는 성기능부전과 무후각증이 있었고 다른 하나는 후각감퇴 증상만 있었다.

저자들은 상염색체 우성으로 유전되고 다양한 표현형을 보이는 가족성 칼만증후군을 경험하였

기에 간단한 문헌고찰과 함께 보고하는 바이다.

## 증 례

32세의 여성이 일차성 무월경과 무후각증을 주소로 본원 외래를 방문하였다. 과거력에는 특이 사항이 없었으나 가족력상 아버지가 무후각증을 가지고 있었다. 환자는 2남 3녀중 3녀로 첫째인 나는 무후각증을 가지고 있었으나 월경불순은 없었으며 아들 둘을 분만하였다. 둘째인 나는 희발 월경과 무후각증을 동시에 가지고 있었으나 아들 둘을 분만하였다. 오빠와 남동생은 무후각증이나 성기능부전을 나타내지 않았다. 이상의 결과로 미루어 보아 이 가계는 상염색체 우성으로 유전되고 다양한 표현도 (expressivity)를 보이는 칼만증후군이 있는 것으로 추정되었다.

이학적 소견으로는 신장 160 cm, 체중 53 kg, 혈압 130/70 mmHg, 체온 37°C, 맥박 80회/분이었으며 유환관증 (eunuchoidism)의 징후는 없었다. 음모의 발달은 Tanner 3기였으나 특이하게도 유방은 Tanner 5기의 발달을 보였다. Progesterone 주사 후 소퇴성 출혈이 있는 것으로 보아 여성호르몬의 활성이 있는 것으로 추정되었다. 골반초음파 소견상 자궁크기는 정상과 별로 차이가 없었으며 난소와 난관도 특이소견을 보이지 않았다.

검사소견상 estradiol: <13 pg/ml, FSH: 7.5 mIU/ml, LH: 2.5 mIU/ml, DHEA - S: 146.7 µg/dl, 17 - OHP: 1.05 ng/ml, testosterone: <0.01 ng/ml, free testosterone: 0.01 pg/ml, TSH: 2.16 µU/ml, prolactin: 20.8 ng/ml, ACTH: 16.91 pg/ml, IGF-1: 212.08 ng/ml으로 성선자극호르몬의 수치가 기저치로 감소되지는 않았으며 다른 뇌하수체 기능에는 이상이 없었다. 성선자극호르몬 분비호르몬 자극시험을 실시한 결과 기저치, 30분, 60분의 난포자극호르몬과 황체형성호르몬은 각각 7.0, 24.2, 24.8 mIU/ml와 13.7, 165.2, 143.8 mIU/ml였다.

자기공명촬영상 후각구 (olfactory sulcus)의 형성부전을 보였고 후각구 (olfactory bulb)도 형성되지 않았다. KALIG - 1유전자를 이용한 형광교잡법 (fluorescent in situ hybridization: FISH)검사상 정상성을 보였고 핵형검사상 46,XX로 정상 여성의 염색체를 보였다.

성선자극호르몬을 이용하여 배란유도를 실시하여 여러 개의 난포가 자라는 것이 확인되었으나 임신에는 실패하였다. 이후 개인적인 사정으로

환자가 당분간 외국에 거주하게 되어 현재 임신 시도를 중단한 상태이다.

## 고 찰

격리성 (isolated) 성선자극호르몬 분비호르몬 부족증은 신생아 시기에 남자아기의 경우 잠복고환증 (cryptorchidism)과 소음경증 (microphallus)을 가지고 있으면서 성선자극호르몬과 성선스테로이드 수치가 낮을 때 진단을 내릴 수 있다. 자궁내에서 외부성기 분화에 필요한 초기태아의 testosterone 생성은 모체의 융모막 성선자극호르몬에 의하여 이루어진다. 이 시기에 성선자극호르몬 분비호르몬이 부족한 경우 고환하강과 외부성기 발달이 불완전한데 이것은 태아말기와 신생아 초기에 시상하부 뇌하수체 축의 활성화가 불충분했다는 것을 의미한다. 특발성 저성선자극호르몬성 성기능부전 (idiopathic hypogonadotropic hypogonadism)이나 칼만증후군에서 잠복고환증이 50%의 빈도로 보고되었다.<sup>1</sup> 소음경증의 원인 중 30%가 저성선자극호르몬성 성기능부전 때문에 생긴다.<sup>2</sup>

잠복고환증이나 소음경증이 없더라도 자기공명촬영술상 후각구 (olfactory bulb)가 없거나 이상소견을 보이면 칼만증후군이라고 진단을 내릴 수 있고 이것은 환자가 너무 어려서 후각기능을 측정할 수 없거나 시상하부 뇌하수체 성선축에 대한 검사를 시행할 수 없을 때 유용하다.<sup>3,4</sup> 그렇지만 최근의 연구에서 남성 칼만증후군의 경우 25%에서 정상 후각구 소견을 보이는데 이것은 이 방법이 칼만증후군과 특발성 저성선자극호르몬성 성기능부전을 구분하는데 민감하지 못하여 표현형이 다양하게 나타날 수 있다는 것을 의미한다.<sup>5</sup>

전형적으로 성선자극호르몬 분비호르몬 부족증은 사춘기 발달이 없거나 이차성징이 나타나지 않는 사춘기까지 진단되지 않는다. 치료하지 않은 특발성 저성선자극호르몬성 성기능부전이나 칼만증후군에서 여성형유방 (gynecomastia)은 거의 생기지 않는다. 그렇지만 융모막 성선자극호르몬이나 저용량의 testosterone으로 치료할 때 여성형유방이 발생할 수 있다.<sup>6,7</sup> 부신피질기능항진 (adrenarche)이 치료발생 (pubarche)과는 독립적으로 생기고 성선자극호르몬 분비호르몬 부족증이 있는 환자에서도 정상적으로 일어나는 것으로 보

아 이론적으로 부신에서의 남성호르몬이 주변부에서 방향화 (aromatization)되어 여성형유방이 생기는 것이 아닐까 추측된다.

격리성 성선자극호르몬 분비호르몬 부족증 환자는 체질성 사춘기 지연 (constitutional delayed puberty)과는 구별되는데 전자의 경우 정상신장을 보이는데 반하여 후자의 경우는 키가 작은 경향이 있다.<sup>8</sup> 성적성숙이 없을뿐만 아니라 성기능부전은 골농도의 감소와도 연관되어 있는데 이것은 성선스테로이드를 장기적으로 투여하면 정상으로 회복된다.<sup>9,10</sup>

칼만증후군은 성선자극호르몬 분비호르몬 부족증과 후각장애뿐만 아니라 여러가지 이상을 초래하는데 이 중에는 구개열, 구개순과 같은 중심선 안면기형과 짧은 중수골 (metacarpals), 그리고 신장 무형성증 등이 있다.<sup>11</sup> 신경학적인 증상으로는 감각신경난청 (sensorineural hearing loss), 수반운동 (synkinesis), 동안신경이상 (oculomotor abnormalities), 그리고 소뇌운동실조 (cerebellar ataxia) 등이 있다.<sup>12,13</sup> 지금까지 신장 무형성증과 수반운동은 X염색체와 관련된 칼만증후군에서만 생기는 것으로 알려졌다.<sup>14</sup>

전형적인 격리성 성선자극호르몬 분비호르몬 부족증은 성선자극호르몬 분비호르몬의 분비장애가 일시적으로 생기는 기능적인 경우와 구분되어야 한다. 후자의 경우는 시상하부성 무월경 (hypothalamic amenorrhea)에서 가장 흔히 나타난다. 이 질환은 체중감소, 운동, 혹은 스트레스에 의하여 발생한다. 이 경우 원인질환이 교정되면 성선자극호르몬 분비호르몬의 분비가 정상으로 회복되어 월경이 돌아온다. 여성에서는 월경의 유무가 시상하부 뇌하수체 성선축의 기능에 대한 임상적인 지표가 될 수 있지만 남자에게는 이러한 지표가 없다. 남성에서도 심한 식이장애가 있으면 성선자극호르몬 분비호르몬의 분비에 장애가 생겨서 testosterone 수치가 감소한다.<sup>15</sup> 그렇지만 여성에게 생기는 시상하부성 무월경과 같은 기능적인 성선자극호르몬 분비호르몬 부족증이 남성에게 존재하는지에 관해서는 아직 명확한 결론이 나지 않았다.

시상하부의 구조적인 병변은 정상적인 성선자극호르몬 분비호르몬의 생성, 분비, 혹은 성선자극호르몬의 자극을 방해할 수 있다. 이런 환자들은 다발성 뇌하수체 호르몬 부족증과 자기공명촬영술상 신경해부학적인 병변을 나타내어 특발

성 저성선자극호르몬성 성기능부전이나 칼만증후군과는 차이가 있다.<sup>16</sup>

격리성 성선자극호르몬 분비호르몬 부족증에서 여러가지의 성선자극호르몬 분비양상이 관찰되는데 이것은 다양한 임상양상과 더불어 성선자극호르몬 분비호르몬 분비장애의 종류가 여러가지 형태로 나타날 수 있다는 것을 시사해 준다.<sup>17</sup> 격리성 성선자극호르몬 분비호르몬 부족증에서 가장 흔한 형태는 황체형성호르몬의 파동이 나타나지 않는 것이다. 대부분의 경우 성적성숙이 나타나지 않는데 이것은 성선자극호르몬 분비호르몬 부족증의 가장 심한 경우이다. 두번째 경우는 사춘기 초기와 마찬가지로 수면시 황체형성호르몬이 증가하는 것이다.<sup>18</sup> 이 경우에서는 약간의 고환성장이 있었으며 사춘기 발달중지를 보였다. 그러므로 이런 환자들은 성선자극호르몬 분비호르몬 분비의 발달중단에서 유래하는 시상하부 뇌하수체 축의 성장이상인 것으로 추측된다. 세번째 이상은 파동성의 성선자극호르몬 분비호르몬 분비는 있지만 황체형성호르몬 파장의 진폭이 낮은 경우이다. 이것은 내인성 성선자극호르몬 분비호르몬 분비가 약하거나 성선자극호르몬 분비호르몬 분비에 내성이 있다는 것을 의미한다. 최근에 성선자극호르몬 분비호르몬 수용체 유전자의 돌연변이로 인한 특발성 저성선자극호르몬성 성기능부전이 보고되었다.<sup>19</sup>

시상하부성 성기능부전을 가진 여성을 조사한 결과 남성에서와 같은 황체형성호르몬 분비 이상이 발견되었다. 구체적으로 파동성이 없는 경우부터 파동과 진폭에 이상이 있는 경우 수면시 증가하는 경우까지 다양하게 관찰되었다. 한 여성에서 여러 차례에 걸쳐 조사한 결과 시간에 따라 황체형성호르몬의 분비에 많은 차이를 보였다.<sup>20</sup> 이 현상은 혈중 성선자극호르몬 수치와 진단과 치료에 대한 반응에 많은 다양성이 있다는 것을 암시해 준다.

그러므로 임상적으로나 생화학적으로 이질성을 보이는 성선자극호르몬 분비호르몬 분비 이상은 격리성 성선자극호르몬 분비호르몬 부족증을 가진 남성과 여성 모두에서 일어날 수 있다. 가족 내에서 파동양상의 이상뿐만 아니라 분비형태의 다양성은 성선자극호르몬 분비호르몬 분비를 유전적으로 결정하는 요소가 있다는 것을 의미한다.

성선자극호르몬 분비호르몬 부족증은 상염색체 우성, 상염색체 열성, 그리고 X염색체 관련성

등으로 유전되는데 이것은 이 증후군이 유전적으로 이질성이 있다는 것을 시사한다.<sup>21,22</sup> 칼만증후군이 있는 가족 중에는 선천적으로 저성선자극호르몬성 성기능부전이 있지만 후각은 정상인 경우도 있다.

가족력이 있는 경우 상염색체 우성으로 유전되는 경우가 많다.<sup>11</sup> 가족력이 있는 성선자극호르몬 분비호르몬 부족증에서 X염색체 관련성이 가장 드문 유전양식이라는 사실은 분자생물학적인 분석에서도 증명되었다. 성선자극호르몬 분비호르몬 부족증에서 상염색체 유전자의 존재는 대부분의 경우 아직 확실하지 않지만 최근 새로운 사실들이 밝혀지고 있다. 예를들어 비만증과 저성선자극호르몬성 성기능부전을 보이는 가족에서 leptin과 leptin수용체의 돌연변이가 밝혀졌다.<sup>23</sup> 이것은 인간의 생식기능에서 성선자극호르몬 분비호르몬의 분비가 신경내분비적인 조절자로서 중요한 역할을 한다는 것을 시사한다. 그렇지만 성선자극호르몬 분비호르몬 부족증 환자에 있어서 시상하부 뇌하수체 축에서 성선자극호르몬 분비호르몬 유전자이상에 대하여는 밝혀지지 않았다.

성선자극호르몬 분비호르몬 부족증에 대한 가장 확실한 상염색체 유전자는 8번 염색체의 단완 11.2 - 21부위에 위치한 성선자극호르몬 분비호르몬 유전자 자체이다. 저성선자극호르몬성 생쥐는 저성선자극호르몬성 성기능부전이 성선자극호르몬 분비호르몬 유전자에서 상염색체 열성 돌연변이와 관련된 동물모델이다.<sup>24</sup> 이 생쥐는 유전자 치료로 회복되어 성선자극호르몬 분비호르몬이 생성되었다.<sup>25</sup> 흥미롭게도 인간에서는 성선자극호르몬 분비호르몬 유전자의 결실, 재조합, 혹은 점상 돌연변이가 발견되지 않았다. 그렇지만 8번 염색체 단완의 결실이 있는 경우에서 저성선자극호르몬성 성기능부전과 동반된 다른 기형이 보고되었다.

저성선자극호르몬성 성기능부전 환자에서 발견된 다양한 염색체 재조합은 상염색체가 위치한 유전자가 성선자극호르몬 분비호르몬 부족증과 관계되어 있다는 것을 암시한다. 이 중에는 여러 상염색체 사이의 균형전좌 (balanced translocation)가 대부분을 차지한다. 이러한 전좌는 칼만증후군에서 상염색체 유전자의 단서를 제공할 수도 있고 단순히 이 질환과 우연히 관련되어 있을 수도 있다.

## 참 고 문 헌

1. Van Dop C, Burstein S, Conte FA, Grumbach MM. Isolated gonadotropin deficiency in boys: clinical characteristics and growth. *J Pediatr* 1987; 111: 684-92.
2. Lee PA, Mazur T, Danish R, Amrhein J, Blizard RM, Money J, et al. Micropenis. Criteria, etiologies and classification. *Johns Hopkins Med J* 1980; 146: 156-63.
3. Birnbacher R, Wandl - Vergesslich K, Frisch H. Diagnosis of X - recessive Kallmann syndrome in early infancy. Evidence of hypoplastic rhinencephalon. *Eur J Pediatr* 1994; 153: 245-7.
4. Truwit CL, Barkovich AJ, Grumbach MM, Martini JJ. MR imaging of Kallmann syndrom, a genetic disorder of neuronal migration affecting the olfactory and genital systems. *Am J Neuroradiol* 1993; 14: 827-38.
5. Quinton R, Duke VM, de Zoysa PA, Platts AD, Valentine A, Kendall B, et al. The neuroradiology of Kallmann's syndrome: a genotype and phenotypic analysis. *J Clin Endocrinol Metab* 1996; 81: 3010-7.
6. Boyar RM, Finkelstein JW, Witkin M, Kapen S, Weitzmen E, Hellman L. Studies of endocrine function in "isolated" gonadotropin deficiency. *J Clin Endocrinol Metab* 1973; 36: 64-72.
7. Liebllich JM, Rogol AD, White BJ, Rosen SW. Syndrome of anosmia with hypogonadotropic hypogonadism (Kallmann syndrome): clinical and laboratory studies in 23 cases. *Am J Med* 1982; 73: 506-19.
8. LaFranchi S, Hanna CE, Mandel SH. Constitutional delay of growth: expected versus final adult height. *Pediatrics* 1991; 87: 82-7.
9. Finkelstein JS, Klibanski A, Neer RM, Doppelt SH, Rosenthal DI, Segre GV, et al. Increases in bone density during treatment of men with idiopathic hypogonadotropic hypogonadism. *J Clin Endocrinol Metab* 1989; 69: 776-83.
10. Behre HM, Kliesch S, Leifke E, Link TM, Nieschlag E. Longterm effect of testosterone therapy on bone mineral density in hypogonadal men. *J*

- Clin Endocrinol Metab 1997; 82: 2386-90.
11. Waldstreicher J, Seminara SB, Jameson JL, Geyer A, Nachtigall LB, Boepple PA, et al. The genetic and clinical heterogeneity of gonadotropin - releasing hormone deficiency in the human. J Clin Endocrinol Metab 1996; 81: 4388-95.
  12. Kallmann FJ, Schoenfeld WA. The genetic aspects of primary eunuchoidism. Am J Ment Def 1944; 158: 203-6.
  13. Santen RJ, Paulsen CA. Hypogonadotropic eunuchoidism. Clinical study of the mode of inheritance. J Clin Endocrinol Metab 1973; 36: 47-54.
  14. Bouloux P-MG, Duke VM, Quinton R. Congenital pituitary endocrine failure. In: Shaw RW, editor. Hypothalamic pituitary dysfunction. Parthenon, New York, p17-33.
  15. Klibanski A, Beitins IZ, Badger T, Little R, McArthur JW. Reproductive function during fasting in men. J Clin Endocrinol Metab 1981; 53: 258-63.
  16. Whitecomb RW, Crowley Jr WF. Male hypogonadotropic hypogonadism. Endocrinol Metab Clin North Am 1993; 22: 125-43.
  17. Nachtigall LB, Boepple PA, Pralong FP, Crowley Jr WF. Adult - onset idiopathic hypogonadotropic hypogonadism - a treatable form of male infertility. N Engl J Med 1997; 336: 410-5.
  18. Boyar RM, Rosenfeld RS, Kapen S, Finkelstein JW, Roffwarg HP, Weitzman ED, et al. Human puberty: simultaneous augmented secretion of luteinizing hormone and testosterone during sleep. J Clin Invest 1974; 54: 609-18.
  19. Strobel A, Issad T, Camoin L, Ozata M, Strosberg AD. A leptin missense mutation associated with hypogonadism and morbid obesity. Nat Genet 1998; 18: 213-5.
  20. Santoro N, Filicori M, Crowley Jr WF. Hypogonadotropic disorders in men and women: diagnosis and therapy with pulsatile gonadotropin - releasing hormone. Endocr Rev 1986; 7: 11-23.
  21. Sparkes RS, Simpson RW, Paulsen CA. Familial hypogonadotropic hypogonadism with anosmia. Arch Intern Med 1968; 121: 534-8.
  22. Levy CM, Knudtzon J. Kallmann syndrome in two sisters with other developmental anomalies also affecting their father. Clin Genet 1993; 43: 51-3.
  23. Clement K, Vaisse C, Lahlou N, Cabrol S, Peloux V, Cassuto D, et al. A mutation in the human leptin receptor gene causes obesity and pituitary dysfunction. Nature 1998; 392: 398-401.
  24. Mason AJ, Hayflick JS, Zoeller RT, Young III WS, Phillips HS, Nikolics K, et al. A deletion truncating the gonadotropin - releasing hormone gene is responsible for hypogonadism in the hpg mouse. Science 1986; 234: 1366-71.
  25. Mason AJ, Pitts SL, Nikolics K, Szonyi E, Wilcox JN, Seeburg PH, et al. The hypogonadal mouse: reproductive functions restored by gene therapy. Science 1986; 234: 1372-8.