

유전성 내분비 질환의 분자유전학적 진단

¹울산대학교 의과대학 소아과학교실, 서울아산병원 소아청소년과, ²의학유전학클리닉

최진호¹ · 김구환² · 유한욱^{1,2}

Molecular Genetic Diagnosis of Genetic Endocrine Diseases

Jin-Ho Choi¹, Gu-Hwan Kim² and Han-Wook Yoo^{1,2}

¹Division of Endocrinology and Metabolism, Department of Pediatrics, ²Medical Genetics Clinic and Laboratory, Asan Medical Center Children's Hospital, University of Ulsan College of Medicine, Seoul, Korea

Many endocrine disorders have a genetic component. The genetic component is the major etiologic factor in monogenic disorders, while multiple genes in conjunction with environmental and lifestyle factors contribute to the pathogenesis in complex disorders. The development of the molecular basis of inherited endocrine diseases has undergone a dramatic evolution during the last two decades. The application of molecular technology allowed us to increase our understanding of endocrine diseases, and to impact on the practice of pediatric endocrinology related to diagnosis and genetic counseling. Identification of the mutation in the particular disease by genetic testing leads to precise diagnosis in the equivocal cases and prenatal diagnosis. However, clinicians should be cautious about determining therapeutic decisions solely on the basis of molecular studies, especially in the area of prenatal diagnosis and termination of pregnancy. This review describes an introduction to molecular basis of various inherited endocrine diseases and diagnosis by genetic testing.

Key Words: Genetic endocrine diseases, Genetic testing

서 론

최근 분자유전학의 발전으로 인해 내분비 질환뿐 아니라, 외상을 제외한 거의 모든 질환에서 유전적 병인이 밝혀지고 있다. 단일유전자 질환(monogenic disorder)은 유전적 요인이 주요 원인이며, 복합성 질환(complex disorders)에서는 여러 가지 유전자와 환경, 생활습관 등의 요인이 함께 작용하여 다인

자성(polygenic) 또는 다인성(multifactorial) 질환이라고도 한다^{1, 2)}. 내분비 질환에 대한 연구는 전통적인 생리학적 연구에서부터 분자유전학적 연구까지 최근 많은 발전이 있어 왔다. 특히, 내분비 질환에 있어 분자유전학의 발전은 질환의 병태생리에 대한 이해 및 이를 이용한 조기 진단 및 유전 상담에 응용할 수 있는 바탕이 되고 있으며 치료에 대한 새로운 전략을 수립할 수 있을 것으로 기대된다. 따라서 내분비 질환 중 주로 영아기 또는 소아기에 진단되어 평생 관리가 필요하며, 분자유전학적 원인이 규명되어 임상에서 유전자 분석을 이용하여 진단이 가능한 질환을 중심으로 소개하고자 한다.

접 수: 2010년 5월 26일

수정본접수: 2010년 6월 14일

게재승인일: 2010년 6월 18일

게재일: 2010년 6월 30일

책임저자: 유한욱

우138-736 서울특별시 송파구 풍납동 388-1

서울아산병원 소아청소년과

Tel: 02)3010-3374, Fax: 02)473-3725

E-mail: hwyoo@amc.seoul.kr

본 논문은 2010년 대한내분비학회 춘계학술대회에서 강연되었음.

본 론

1. 성장호르몬-인슐린양성장인자-1 (insuline-like growth factor-1, IGF-1) 축 이상 질환

시상하부-뇌하수체-인슐린양성장인자-1 축에 관여하는 다양한 유전자들의 돌연변이로 인해 복합뇌하수체기능저하증, 단독 성장호르몬결핍증, 성장호르몬 저항성 등을 초래한다^{3, 4)}

(Table 1). 뇌하수체전사인자 유전자인 *HESX1*, *PROX1*, *POU1F1*, *LHX3*, *LHX4*의 결함에 의해 다양한 표현형을 갖는 복합 뇌하수체기능저하증이 발생하며, 성장호르몬-IGF-1 축에 관여하는 *GHRHR*, *GHI*, *GHR*, *STAT5B*, *IGF1*, *IGFALS*, *IGF1R* 유전자의 이상에 의해 저신장이 야기된다^{5, 6)} (Table 2). 이 질환들은 내분비 기능의 이상뿐 아니라 다양한 기형을 동반할 수 있다. 최근 시상하부-뇌하수체-IGF-1 축의 여러 가지 유전자들의 기능을 규명하게 되어 저신장을 보이는 환자의 분자유전학적 원인을 이해하는 데 도움이 되고 있다. 저신장 환자에서 자

Table 1. Alteration of the GHRH-GH-IGF Axis Affecting Growth in Humans^{3, 4)}

1. Secondary insulin-like growth factor deficiency (IGFD)
 - 1) Growth hormone (GH) deficiency due to hypothalamic dysfunction
 - (1) Congenital malformations involving hypothalamus
 - (2) Molecular defects of GHRH or GHRHR
 - (3) Trauma of the brain and/or hypothalamus
 - (4) Inflammation of the brain and/or hypothalamus
 - (5) Tumors of the brain and/or hypothalamus
 - (6) Irradiation of the brain and/or hypothalamus
 - 2) GH deficiency due to pituitary GH deficiency
 - (1) Genetic abnormalities resulting in combined pituitary hormone deficiency: Transcription factors (*SOX2*, *SOX3*, *HESX1*, *LHX3*, *LHX4*, *PROX1*, *POU1F1*)
 - (2) Genetic abnormalities of GH production and/or secretion resulting in isolated GH deficiency
 - (3) Congenital absence or hypoplasia of the pituitary
 - (4) Psychosocial dwarfism
 - (5) GH secretory dysfunction
 - (6) Tumors involving pituitary: Craniopharyngioma, Rathke cleft cyst, Arachnoid cyst, Pituitary adenoma
2. Primary IGFD (GH insensitivity): GH target organs
 - 1) Primary GH insensitivity (Hereditary defects)
 - (1) GH receptor (GHR) defects
 - Mutations in the extracellular GH-binding domain: Classical GH insensitivity (Laron syndrome)
 - Mutations in the transmembrane domain
 - Mutations in the intracellular domain
 - (2) Post-receptor forms of GH insensitivity: GH signal transduction defects
 - Mutations in the gene-encoding signal transducer and activator of transcription 5b (*STAT5b*)
 - (3) IGF-1 defects
 - Primary defects of IGF synthesis (IGF-1 gene defect)
 - Primary defects of IGF transport/clearance (Homozygous mutation/deletion of the ALSgene)
 - (4) IGF resistance
 - IGF-1 receptor defect (type 1)
 - Post-receptor defects (*JAK2/STAT5b/ERK*)
 - (5) Insulin-like growth factor binding protein (IGFBP) abnormalities
 - (6) GH-GHR signal transduction defect
 - (7) Bioactive GH molecule (responds to exogenous GH)
 - 2) Secondary GH insensitivity (Acquired defects)
 - (1) Malnutrition (e.g., anorexia)
 - (2) Liver disease (e.g., Byler disease)
 - (3) Chronic illness: Diabetes, Renal failure
 - (4) Anti-GH antibodies: GH inhibiting antibodies
 - (5) Antibodies to the GHR

궁 내 성장지연 유무, 가족력, 기형의 동반 유무, IGF-1 농도 등의 임상 표현형을 규명한 후 이에 따라 의심되는 유전자를 분석하여 진단적 접근을 시도할 수 있다⁷⁾.

2. 갑상선 질환

선천성 갑상선기능저하증은 3,000-4,000명 출생 당 1명

Table 2. Genes for GHRH-GH-IGF-1 axis^{5, 6)}

Human	Chromosome mapping	Genomic DNA structure
<i>GHRHR</i>	7p14	13 exon, 15 kb
<i>GH1</i>	17q24.2	5 exon, 1.6 kb
<i>GHR</i>	5p13-p12	10 exon, 297 kb
<i>STAT5B</i>	17q11.2	19 exon, 77 kb
<i>IGF1</i>	12q22-q23	4 exon, 84 kb
<i>IGFALS</i>	16p13.3	2 exon, 3 kb
<i>IGF1R</i>	15q26.3	21 exon, 308 kb

Table 3. Genetic Defects Associated with Abnormal Thyroid Development and Hormone Synthesis⁸⁾

Phenotype	Gene	Inheritance	Chromosome
Thyroid dysgenesis			
Thyroid dysfunction, ataxia, respiratory distress	<i>TTF1 (NKX2A)</i>	Haploinsufficiency	14q13
Agenesis with cleft palate, choanal atresia, spiky hair	<i>TTF2 (FKLHL15)</i>	AR	9q22
Hypoplasia or ectopy	<i>PAX8</i>	AD	2q12-q14
Euthyroid hyperthyrotropinemia (partial inactivation)	<i>TSH receptor</i>	AR	14q13
Overt hypothyroidism with hypoplasia (complete)	Other, unidentified	Heterozygous mutation +	20q13.2
Pseudohypoparathyroidism Ia	<i>GNAS1</i>	tissue-specific imprinting	
Dyshormonogenesis			
Goiter, impaired iodide uptake	<i>NIS</i>	AR	19p12-13.2
Goiter, organification defect	<i>TPO</i>	AR	2p25
Goiter, organification defect	<i>DUOX2</i>	AD?	15q15
Pendred syndrome	<i>PDS/SCL26A4</i>	AR	7q31
Partial organification defect			
Goiter, qualitative or quantitative TG defect	<i>TG</i>	AR, (AD?)	8q24
Central hypothyroidism			
Combined pituitary hormone deficiency	<i>PROP1</i>	AR	5q
	<i>POU1F1 (PIT1)</i>	AR, AD	3p11
	<i>LHX3</i>	AR	9q34.3
	<i>HESX1</i>	AR, AD	3p21.2-21.1
Isolated TRH deficiency	<i>TRH</i>	AR	3p
Central hypothyroidism	<i>TRH receptor</i>	AR	8p23
Absent rise of TSH, PRL, in response to TRH			
Central hypothyroidism	<i>TSHβ subunit</i>	AR	1p13
Absent rise of TSH in response to TRH			
Iodide recycling defect			
Goiter, loss of MIT and DIT	<i>DEHAL1</i>	AD	6q24-q25
Defect of thyroid hormone transport			
Low T4, high T3, borderline-high TSH, severe neurologic sequelae	<i>MCT8</i>	X-linked	Xq13.2
Resistance to thyroid hormone with variable features of hypo- and hyperthyroidism	<i>TRβ</i>	AD, (AR)	3p24.3

Abbreviations: AR, Autosomal recessive; AD, Autosomal dominant.

꼴로 발생하는 가장 흔한 선천성 내분비 질환의 하나로 시상하부-뇌하수체-갑상선 축의 어느 단계에서도 발생할 수 있으며, 갑상선 형성부전과 갑상선호르몬 합성장애의 두 가지 원인군으로 분류할 수 있다. 시상하부 또는 뇌하수체의 질환으로 인해 TRH 또는 TSH의 결핍으로 야기되는 중심성 갑상선기능저하증(central hypothyroidism) 및 갑상선호르몬의 이동 장애, 갑상선호르몬 작용의 결함에 의한 갑상선기능저하증도 드물게 발생된다⁸⁾ (Table 3).

유전적 결함으로 인한 선천성 갑상선기능저하증이 의심되는 경우 가족력, 갑상선호르몬 합성장애의 소견과 선천성 기형의 동반 여부를 평가하고 증후군성 선천성 갑상선기능저하증을 의심해야 하며 동반된 기형 및 신경학적 이상 유무에 따라 유전자 진단을 시행할 수 있다. 갑상선 형성부전은 부분적으로는 유전 질환인 것이 확실하나 일부의 환자에서만 분자유전학

적 결함이 증명되었다. 유전자 분석은 환자의 치료에 필수적이지는 않지만 가족력이 있는 경우와 다른 장기의 선천성 기형이 동반된 경우 재발과 관련된 유전 상담에 도움이 될 수 있고, NIS 결함에 의한 경우 요오드 투여에 대한 치료 방침을 결정하는데 도움이 될 수 있다^{9, 10)}. 또한, 갑상선의 발생과 갑상선호르몬의 합성을 조절하는 유전자를 규명함으로써 시상하부-뇌하수체-갑상선 축의 발생 및 선천성 질환에 대해 분자 수준에서 이해하는데 유용한 정보를 제공할 수 있을 것으로 보인다.

3. 부신 질환

부신에 발생하는 유전성 내분비 질환에는 선천성 부신 과다형성, 선천성 지질성 부신 과다형성, 선천성 부신 저형성증(adrenal hypoplasia congenita, AHC), 가족성 당류코르티코이드 결핍증 등이 있으며 부신에서 합성되는 부신피질호르몬, 알도스테론, 부신 안드로겐의 합성의 각 단계에 관여되는 효

소의 결핍에 의해 발생한다¹¹⁾ (Table 4). 선천성 부신 과다형성은 흔한 유전성 내분비 질환의 하나로 출생아 15,000명 당 1명꼴로 발생하며 21-수산화효소(21-hydroxylase) 결핍이 가장 흔하다. 21-수산화효소에 대한 *CYP21A2* 유전자는 가성유전자인 *CYP21A1P*와 인접해 있어 유전자간의 재조합에 의해 다양한 돌연변이가 발생한다¹²⁾. 선천성 지질성 부신과다형성은 부신 스테로이드 합성의 가장 첫 단계에 작용하는 StAR 단백질(steroidogenic acute regulatory protein)의 이상에 의해 발생하여 신생아기에 심한 부신 기능 저하를 보이며 남자에서 외부 성기의 여성화를 보인다. 국내에서는 founder effect에 의한 p.Q258X 돌연변이가 대부분이다¹³⁾. 선천성 부신 저형성증은 부신과 고환의 발생에 관여하는 *DAX1*의 돌연변이에 의해 발생하며 신생아기에 부신 위기가 발생하고, 사춘기에는 2차 성징이 지연되어 성호르몬의 보충을 필요로 한다¹⁴⁾.

Table 4. Genes Involved in Congenital Adrenal Diseases¹¹⁾

Gene	Chromosome location	Structure	Disease
<i>CYP11A1</i>	15q23-24	9 exons, 20 kb	Cholesterol side chain cleavage enzyme
<i>HSD3B2</i>	1p13.1	4 exons	3β-hydroxysteroid dehydrogenase deficiency
<i>CYP17A1</i>	10q24.3	8 exons, 6.6 kb	17α-hydroxylase/17,20-lyase deficiency
<i>CYP21A2</i>	6p21.3	10 exons, 3.4 kb	21-hydroxylase deficiency
<i>CYP11B1</i>	8q21-22	9 exons, 6.5 kb	11β-hydroxylase
<i>HSD17B3</i>	9q22	11 exons, 60 kb	17β-hydroxysteroid dehydrogenase deficiency
<i>StAR</i>	8p11.2	7 exons, 8 kb	Congenital lipoid adrenal hyperplasia
<i>POR</i>	7q11.2	15 exons, 32 kb	Antley-Bixler syndrome
<i>MC2R</i>	18p11.2	2 exons	Familial glucocorticoid deficiency

Table 5. Classification of Disorders of Sexual Differentiation¹⁵⁾

Sex chromosome DSD	46,XY DSD	46,XX DSD
45,X (Turner syndrome)	Disorders of gonadal (testicular) development: complete gonadal dysgenesis, partial gonadal dysgenesis, gonadal regression, ovotesticular DSD	Disorders of gonadal (ovarian) development: ovotesticular DSD, testicular DSD (SRY+, duplicate SOX9), gonadal dysgenesis
47,XXY (Klinefelter syndrome)	Disorders in androgen synthesis or action: androgen biosynthesis defect (17-hydroxysteroid dehydrogenase deficiency, 5αRD2 deficiency, StAR mutations), defect in androgen action, luteinizing hormone receptor defects (Leydig cell hypoplasia, aplasia), disorders of anti-Mullerian hormone and anti-Mullerian hormone receptor	Androgen excess: fetal (21-hydroxylase deficiency, 11-hydroxylase deficiency), fetoplacental aromatase deficiency, POR), maternal (luteoma, exogenous)
45,X/46,XY (ovotesticular DSD)		Other (cloacal exstrophy, vaginal atresia, MURCS [Mullerian, renal, cervicothoracic somite abnormalities], other syndromes)
46,XX/46,XY (chimeric, ovotesticular DSD)		

Abbreviations: DSD, disorders of sex development.

4. 성분화 이상 질환

애매한 외부 성기(ambiguous genitalia)를 보인 신생아들의 성 결정 문제는 ‘정신사회적 응급상황(psychosocial emergency)’이라고 불릴 만큼 중요한 문제이나 출생 즉시 결정하기는 어렵다. 이는 성분화 이상 질환의 원인에 많은 질환이 포함되어 있기 때문으로(Table 5), 외부성기의 모양, 내분비학적 검사, 영상 소견, 분자유전학적 검사 등을 바탕으로 한 정확한 진단 및 부모와의 상담을 통하여 결정해야 한다⁵⁾.

최근 성분화의 유전적 영향에 대한 많은 발전에 있어왔으나 유전자 진단이 가능한 성분화 이상 질환은 전체 증례의 20% 정도에 불과하다. 진단 알고리즘은 있지만 모든 경우에 공통적으로 적용될 수는 없으며 연령, 검사 방법 등에 따라 검사 결과의 해석에 주의를 요한다¹⁶⁾ (Fig. 1).

진단 알고리즘에 의해 감별해야 할 질환을 선별하여 원인 유전자의 돌연변이 분석을 통해 정확한 진단에 이를 수 있다¹⁵⁾ (Table 6). 46,XX 성발달이상(disorders of sex development, DSD)의 대부분을 차지하는 선천성부신과다형성과 46,XY DSD의 가장 흔한 원인인 완전 안드로젠 불감성 증후군은 여자로 대부분 키워야 한다. 반면에 5 α -reductase 결핍증의 약 60% 정도는 여자로 키워지는데 사춘기 시기에 남성의 성 정체성을 보이는 경우가 있어 영아기에 진단된다면 남자로 키우는 것이 바람직하다^{17, 18)}. 부분 안드로젠 불감성 증후군의 경우에는 외부 성기의 모양 등을 고려하여 성 결정을 한다¹⁷⁾.

5. 당 대사 이상 질환

당 대사와 관련된 유전성 내분비 질환으로는 영아기 지속성 고인슐린혈증성 저혈당증(persistent hyperinsulinemic hypo-

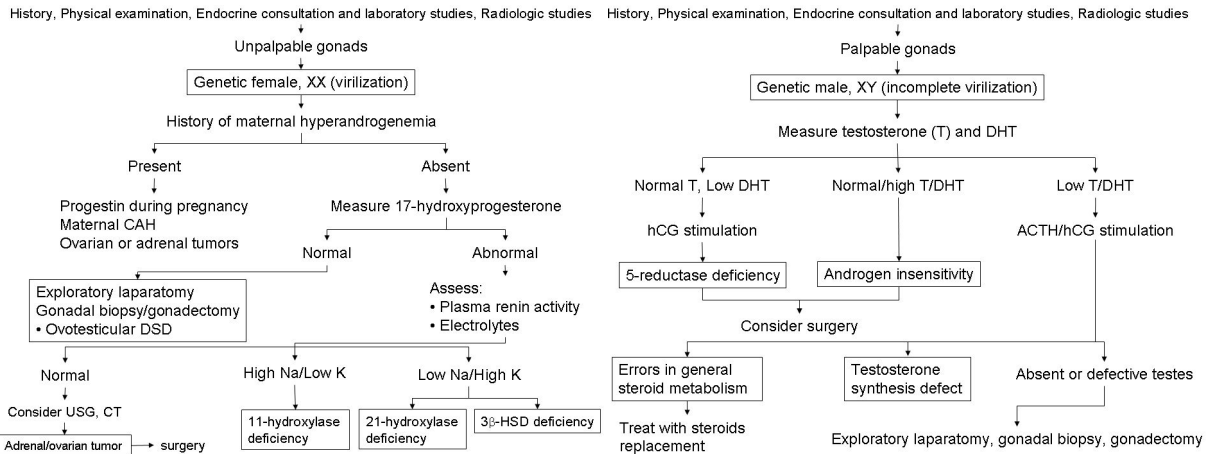


Fig. 1. Diagnostic approach to disorders of sexual development: modified from reference 15.

Table 6. Genes Involved in Disorders of Sexual Differentiation¹⁵⁾

Gene	Chromosome location	Structure	Disease
WT1	11p13	10 exons, 50 kb	Denys-Drash syndrome, Frasier syndrome, WAGR syndrome
LHX9	1q31-32	67 exons, 10 kb	No human mutations reported
DAX1	Xp21.3	2 exons, 3.4 kb	adrenal hypoplasia congenita
SRY	Yp11.3	single exon, 14 kb	46,XY female, 46,XY gonadal dysgenesis
SOX9	17q24.3-25.1	3 exons, 88 kb	Campomelic dysplasia
WNT4	1p31-35	5 exons, 25 kb	Absent Mullerian structures
DHCR7	11q12-13	9 exons, 14 kb	Smith-Lemli-Opitz syndrome
SF1	9q33	7 exons, 30 kb	46,XY female, adrenal insufficiency
CYP17A1	10q24.3	8 exons, 6.6 kb	17 α -hydroxylase/17,20-lyase deficiency
LHR	2p16-21	11 exons	Leydig cell hypoplasia
SRD5A2	2p23	5 exons, 2.4 kb	5 α -reductase deficiency
AR	Xq11-12	8 exons	Androgen insensitivity syndrome

glycemia of infancy, PHHI)과 신생아 당뇨 등이 있다¹⁹⁾. 췌장의 베타세포에서 인슐린 분비와 관련된 유전자 군의 결함에 의해 발생하는데 영아기에 고인슐린혈증성 저혈당증을 보이는 환자에서 diazoxide에 반응이 있는 경우 *GLUD1*, *SCHAD*, *GK* 유전자의 돌연변이를 검색하고 diazoxide에 반응하지 않는 경우 *ABCC8*, *KCNJ11* 유전자의 돌연변이 여부를 조사하여 진단 및 예후를 예측하는 데 도움이 될 수 있다^{20, 21)} (Table 7).

6. 사춘기 이상 질환

시상하부-뇌하수체-성선 축에 위치하는 유전자군에 돌연변이가 발생하면 갈만증후군 또는 저성선자극호르몬성 성선

기능저하증 (idiopathic hypogonadotropic hypogonadism, IHH)이 발생한다. GnRH 신경원 이동과 관련된 *KAL1*, *FGFR1* 유전자, 시상하부의 기능과 관련된 *GPR54*, *LEP*, *LEPR*, *DAX1*, *PCSK1* 유전자, 뇌하수체기능과 연관된 *GnRHR*, *FSHB*, *LHB*, *HESX1*, *PROP1*, *LHX3*, *LHX4*, *SOX2*, *SOX3* 유전자, 그 밖에도 *NELF*, *CHD7*, *PROK2*, *PROKR2* 등 여러 가지 원인 유전자가 알려져 있다²²⁾. 성선자극호르몬단독결핍성 성선기능저하증은 무후각증을 보이는 갈만증후군과 무후각증을 동반하지 않는 특발성 성선자극호르몬결핍성 성선기능저하증이 포함되는데, 이중에 갈만증후군이 가장 흔한 원인으로 알려져 있다. 따라서 사춘기 지연을 보

Table 7. Genes causing Persistent Hyperinsulinemic Hypoglycemia in Infancy²⁰⁾

Genes	Gene location	Inheritance	Clinical features
<i>ABCC8</i>	11p15.1	AD, AR, sporadic	AR disease usually unresponsive to diazoxide; focal: limited pancreatectomy,
<i>KCNJ11</i>	11p15.1	AD, AR, sporadic	diffuse: 95% pancreatectomy
<i>GLUD1</i>	10q23.3	AD, sporadic	Hyperammonemia; responsive to diazoxide
<i>GCK</i>	7p15-p13	AD, sporadic	Glucokinase deficiency; responsive to diazoxide
<i>HADHSC</i>	4q22-q26	AR	SCHAD deficiency; responsive to diazoxide

Abbreviations: AR, Autosomal recessive; AD, Autosomal dominant.

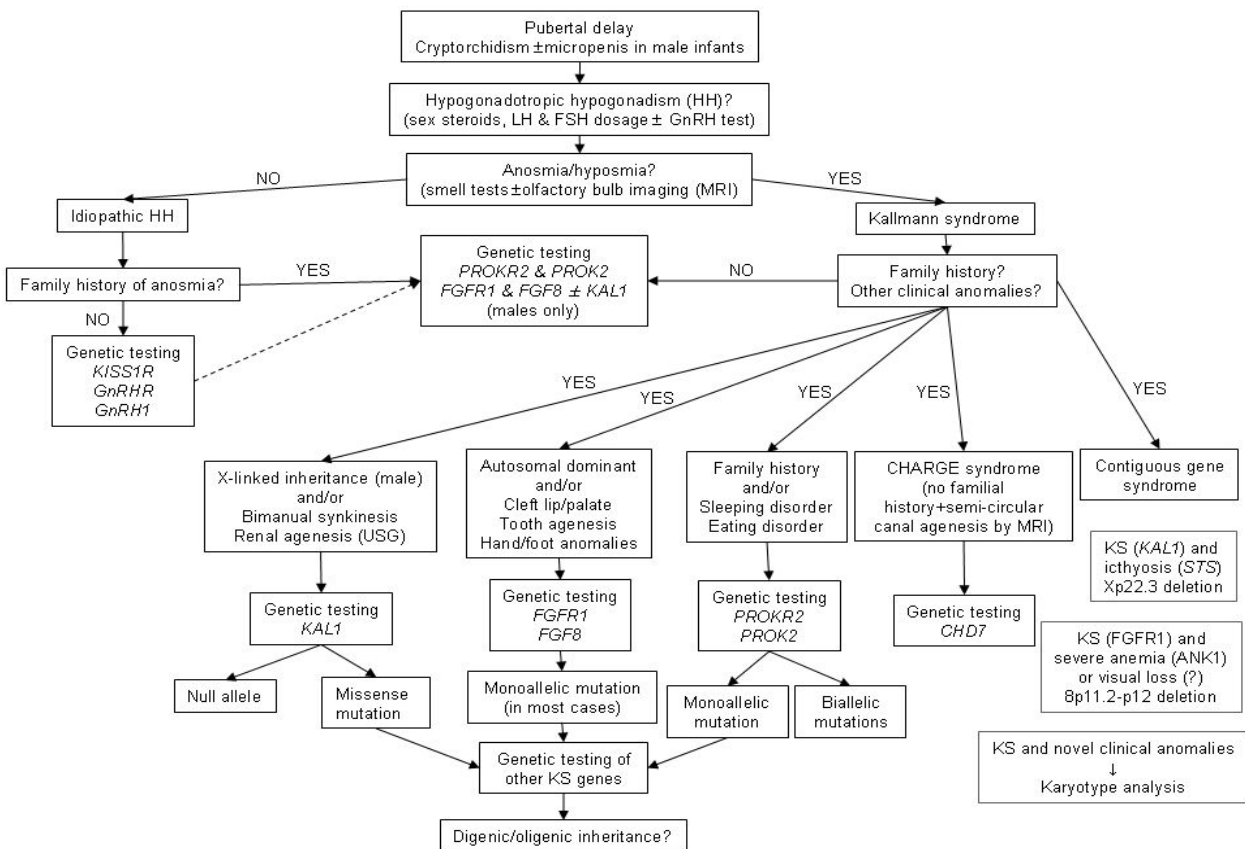


Fig. 2. Genetic testing strategy to Kallman syndrome and idiopathic hypogonadotropic hypogonadism: adapted from reference 22.

Table 8. Genes Involved in Kallmann Syndrome and Idiopathic Hypogonadotropic Hypogonadism (IHH)^{23,24)}

Genes	Location	Structure	Inheritance	Disease
<i>KAL1</i>	Xp22.3	14 exons	XR	Kallmann syndrome
<i>FGFR1 (KAL2)</i>	8p11.2	18 exons	AD	Kallmann syndrome, cleft palate, dental agenesis
<i>PROKR2 (KAL3)</i>	20p13	2 exons	AR, (AD)	Kallmann syndrome
<i>PROK2 (KAL4)</i>	3p21.1	4 exons	AR, (AD)	Kallmann syndrome
<i>CHD7</i>	8q12	38 exons	AD<sporadic	CHARGE (Coloboma, Heart defects, choanal Atresia, Retardation of growth, Genital anomaly, and Ear abnormalities) syndrome
<i>NR0B1/DAX1</i>	Xp21.3-p21.2	2 exons	XR	X-linked adrenal hypoplasia congenita
<i>GnRHR</i>	4q21.2	3 exons	AR	IHH
<i>GPR54</i>	19p13	5 exons	AR	IHH
<i>GnRH1</i>	8p21-p11.2	3 exons	AR	IHH

Abbreviations: AR, Autosomal recessive; AD, Autosomal dominant; XR, X-linked recessive.

이는 환자에서 무후각증의 동반 여부에 따라 원인 유전자를 분석할 수 있으며 원인 유전자 중 X-염색체 연관인 *KAL1*, 상염색체 우성 유전을 보이는 *FGFR1*, *CHD7*, 그리고 상염색체 열성 유전을 보이는 *GnRHR*, *GPR54*, *PROK2*, *PROKR2* (*KAL3*)를 동반된 임상상 및 유전 형태에 따라 분석하여 성선 기능저하증의 원인을 일부에서 분자유전학적으로 밝힐 수 있으나 양성율은 낮다^{23, 24)} (Fig. 2, Table 8).

결론

지난 20년간 유전자 재조합 기술의 발달로 내분비 질환의 분자유전학적 병인에 대한 이해하는데 도움이 되고 있으며 이러한 지식을 바탕으로 진단이 용이하게 되었으며, 새로운 증후군이 밝혀지게 되었다. 또한 유전학적 지식을 이용하여 유전 상담, 조기 진단 및 치료를 함으로써 예후가 좋아질 수 있다. 그러나 현재 많은 유전성 내분비 질환의 병인 및 표현형과 유전형의 관계에 대한 기본적인 것만이 밝혀져 있으며 유전학적 지식을 이용한 유전자 치료 등 치료에의 적용에는 아직 한계가 있다. 따라서 분자유전학적 검사에만 의존하여 산전 진단과 인공 유산을 결정하는 등의 치료의 방향을 결정하는 데에는 주의를 요하며, 유전자 검사와 관련된 개인의 유전 정보의 공개에 대해서도 신중을 기해야 하겠다.

감사의 글

본 연구는 보건복지가족부 희귀질환진단치료기술연구사업 단과제(A080588-2)의 후원으로 이루어졌음.

국문초록

많은 내분비 질환이 유전적 요소를 갖고 있다. 단일 유전자 질환에서는 유전적 요인이 주요 원인이나 다인자성 질환에서는 환경과 생활 습관 등이 함께 병인으로 작용한다. 유전성 내분비 질환의 분자유전학적 병인에 대한 이해에 대하여 최근 많은 발전이 있어 왔으며 분자유전학적 기술의 응용으로 질환에 대한 이해와 이를 이용한 진단 및 유전 상담에 도움이 되고 있다. 유전학적 검사로 특정 질환의 돌연변이를 증명하는 것은 진단이 모호한 경우에서 정확한 진단과 산전 진단, 보인자 검사에 적용될 수 있다. 그러나 유전자 검사만으로 임신 중절과 관련된 산전 진단에 이용하는 데에는 신중을 기해야 한다.

참고문헌

- 1) Kopp PA. Genetics and genomics. In: Brook C, Clayton P, Brown R, eds. Clinical pediatric endocrinology. 6th ed. Oxford: Wiley-Blackwell, 2009:1-23.
- 2) Yoo HW. Genetic testing in clinical pediatric practice. Korean J Pediatr 2010;53:273-85.
- 3) Savage MO, David A, Camacho-Hubner C, Metherell LA, Clark AJL. Phenotypic aspects of growth hormone- and IGF-1-resistant syndromes. Endocr Dev 2009;14:143-50.
- 4) Mullis PE. Genetic control of growth. Eur J Endocrinol 2005;152:11-31.
- 5) Lopez-Bermejo A, Buckway CK, Rosenfeld RG. Genetic defects of the growth hormone-insulin-like growth factor axis. Trends Endocrinol Metab 2000; 11:39-49.
- 6) Kelberman D, Dattani T. Hypothalamic and pituitary development: novel insights into the etiology. Eur J

- Endocrinol 2007;157:S3-S14.
- 7) Walenkamp MJE, Wit JM. Genetic disorders in the growth hormone-insulin-like growth factor-1 axis. *Horm Res* 2006;66:221-30.
 - 8) Kopp P. Perspective: Genetic defects in the etiology of congenital hypothyroidism. *Endocrinol* 2002;143:2019-24.
 - 9) Park SM, Chatterjee VKK. Genetics of congenital hypothyroidism. *J Med Genet* 2005;42:379-89.
 - 10) Choi JH. Molecular aspects of congenital hypothyroidism. *J Korean Soc Pediatr Endocrinol* 2009;14:87-93.
 - 11) Lin L, Ferraz-de-Souza B, Achermann JC. Genetic disorders involving adrenal development. *Endocr Dev* 2007;11:36-46.
 - 12) Goncalves J, Friaes A, Moura L. Congenital adrenal hyperplasia: focus on the molecular basis of 21-hydroxylase deficiency. *Expert Rev Mol Med* 2007;9:1-23.
 - 13) Yoo HW, Kim GH. Molecular and clinical characterization of Korean patients with congenital lipoid adrenal hyperplasia. *J Pediatr Endocrinol Metab* 1998;11:707-11.
 - 14) Choi JH, Shin YL, Kim GH, Kim Y, Park S, Park JY, Oh C, Yoo HW. Identification of novel mutations of the DAX-1 gene in patients with X-linked adrenal hypoplasia congenita. *Horm Res* 2005;63:200-5.
 - 15) Hiort O, Gillessen-Kaesbach G. Disorders of sex development in developmental syndromes. *Endocr Dev* 2009;14:174-80.
 - 16) Forest MG. Diagnosis and treatment of disorders of sexual development. In: DeGroot LJ, Kameson JL, eds. *Endocrinology*. 5th ed. Philadelphia, WB Saunders Co, 2006:2779-830.
 - 17) McPhaul MJ. Androgen receptor mutations and androgen insensitivity. *Mol Cell Endocrinol* 2002;198:61-7.
 - 18) Choi JH, Kim GH, Seo EJ, Kim KS, Kim SH, Yoo HW. Molecular analysis of the AR and SRD5A2 genes in patients with 46,XY disorders of sex development. *J Pediatr Endocrinol Metab* 2008;21:545-53.
 - 19) Cohen MM. Persistent hyperinsulinemic hypoglycemia of infancy. *Am J Med Genet* 2003;122A:351-3.
 - 20) James C, Kapoor RR, Ismail D, Hussain K. The genetic basis of congenital hyperinsulinism. *J Med Genet* 2009;46:189-99.
 - 21) Jin HY, Choi JH, Kim GH, Ko JM, Yoo HW. A case of hyperinsulinism/hyperammonemia (HI/HA) syndrome due to a mutation in the glutamine dehydrogenase gene (GLUD1). *J Korean Soc Pediatr Endocrinol* 2009;14:168-72.
 - 22) Layman LC. Hypogonadotropic hypogonadism. *Endocrinol Metab Clin N Am* 2007;36:283-96.
 - 23) Dode C, Hardelin JP. Kallmann syndrome. *Eur J Hum Genet* 2009;17:139-46.
 - 24) Bhagavath B, Layman LC. The genetics of hypogonadotropic hypogonadism. *Semin Reprod Med* 2007;25:272-86.