

가성 부갑상선 기능저하증의 이형 석회화 치험례

윤성원 · 송재용 · 김정현

차의과학대학교 의과대학 성형외과학교실

A Case Report of Treatment of Heterotrophic Calcification in Pseudohypoparathyroidism

Sung Won Yoon, M.D., Jea Yong Song, M.D.,
Chung Hun Kim, M.D.

Department of Plastic and Reconstruction Surgery, School of
Medicine, CHA University, Gyeonggi-do, Korea

Purpose: Pseudohypoparathyroidism is a hereditary disorder characterized by symptoms and signs of hypoparathyroidism, typically in association with distinctive skeletal and developmental defects. Hypoparathyroidism is caused by a insufficient end-organ response to PTH (parathyroid hormone). Hypoparathyroidism consists of four types in which the most common form, pseudohypoparathyroidism-Ia, accompany with Albright's hereditary osteodystrophy. We experienced a case of a woman who had been suffering from calcified mass on left foot, diagnosed Albright's hereditary osteodystrophy.

Methods: We present a case of a 24-year-old Korean female who visited plastic surgery department with a painful mass on dorsum of the left foot. On the physical exam, bony hard and painful mass, fixed to dermis, was noted. Plain X-ray films demonstrate suspicious calcification on subcutaneous tissue of dorsum of the left foot. The patient was diagnosed pseudohypoparathyroidism 2 years ago at the plastic surgery department. At the visiting time, the laboratory results were within normal range even though the patient actually had a disease. The reason is because the patient has been treated with Vit.D, calcium replacement therapy and thyroid hormone therapy. Moreover, the patient has been treated with anticonvulsant agents due to epilepsy. On the brain computer tomography (CT), calcification was noted on the basal ganglia and dentate nucleus. So we decided the total excision of entire

mass from the left foot.

Results: We excised main mass with numerous pinhead sized masses which were scattered around the main mass. The 6.0 × 4.0 × 0.5 cm sized main mass was bony hard, and its surface was flat and margin was irregular. The permanent biopsy was confirmed that the main mass and all the scattered tiny masses were heterotopic calcification. The patient did not suffer from the pain after the mass excision. The wound has been healed without any problem.

Conclusions: Heterotrophic calcification is often accompanied with pseudohypoparathyroidism, but such a huge one is uncommon. We report a case of pseudohypoparathyroidism with heterotrophic calcification developed in dorsum of left foot who was diagnosed by excisional biopsy.

Key Words: Pseudohypoparathyroidism, Heterotrophic calcification

I. 서 론

부갑상선은 4개로 구성되어 있으며, 단백호르몬인 부갑상선 호르몬을 분비한다. 부갑상선 호르몬은 0.3 ng/ml의 정상 혈장내 농도를 유지하고 있는 호르몬으로, 인의 세노관 재흡수를 억제하고 요중 배설을 증가시켜 혈중 인 농도를 낮추고, 골의 칼슘을 유리하거나 칼슘의 세노관 재흡수를 증가시켜 혈중 칼슘농도를 증가시키는 기능을 한다.

부갑상선 기능 저하증은 부갑상선이 자가항체로 위축되거나 결손되어 혈장 내 호르몬 농도가 낮고, 저칼슘혈증을 보이는 질환이다. 이에 반해 가성 부갑상선 기능저하증은 부갑상선 호르몬 분비는 정상이지만, 호르몬에 대한 골과 신장의 표적세포의 반응 이상으로 인해 나타나는 대사질환으로 1942년 Albright에 의해 처음 소개되었다.¹ 가성 부갑상선 기능저하증은 다양한 임상증상과 호르몬 수용체, G-protein, cAMP 등의 이상 유무에 따라 type Ia, Ib, Ic 및 type II, 그리고 가성 부갑상선 기능저하증 (Pseudopseudohypoparathyroidism, PPHP)의 4종류로 분류된다. 그 중 가성 부갑상선 기능저하증 type Ia는 가장 흔한 형태로서, G-protein의 이상에 의해 나타나며, type Ib는 호르몬 수용기의 농도 이상으로 나타난다. Type Ia는 우성 유전이고, 전신

Received October 7, 2009

Revised January 12, 2010

Accepted April 7, 2010

Address Correspondence : Chung Hun Kim, M.D., Department of Plastic Surgery, Bundang CHA General Hospital, School of Medicine, CHA University, 351 Yatap-dong, Bundang-gu, Sungnam-si, Gyeonggi-do 463-712, Korea. Tel: 031) 780-5280 / Fax: 031) 780-5285 / E-mail: iicharmi@hanmail.net

* 본 논문은 2009년 제 66차 대한성형외과학회 학술대회에서 발표되었음.

적인 임상증상이 심하며, type Ib는 유전 여부가 확실히 밝혀지지 않았다. 또한 type II는 cAMP의 2차 전령사에 대한 반응 이상으로 인해 cAMP의 농도가 감소되는 것이다. 가성 부갑상선 기능저하증은 대부분 알브라이트 증후군 (AHO, Albright's hereditary osteodystrophy)의 형태로 나타난다. 알브라이트 증후군은 저신장, 둥근 얼굴, 비만, 중수골과 중족골의 조기골단폐쇄로 인한 단지증, 연조직이나 두개 피질 내 이형 석회화 등의 증후를 특징으로 한다. 치과적으로는 법랑질 형성부전 및 짧고 미발육된 치근, 왜소치, 결손치 등이 있다. 첫 증상은 8세경에 경련으로 가장 흔하게 나타난다.²

과거력상 가성 부갑상선 기능저하증으로 진단받고 치료 중인 24세 여성이 좌측 발등 부위에 통증을 동반한 종괴를 주소로 내원하였으며, 저자들은 종괴를 절제한 후 조직 검사 결과상 이형 석회화로 나타난 치험례를 보고하고자 한다.

II. 증 례

24세 여환이 좌측 발등 부위 통증을 동반한 종괴를 주소로 내원하였다. 종괴 발생 부위에는 특별한 외상 과거력을 가지고 있지 않았으며 내원 약 5년 전 미약한 압통을 동반한 콩알만한 크기의 종괴를 처음 발견하였고, 종괴의 크기는 점차 증가하였다고 하였다. 의료진에 의한 이학적 검사 상 좌측 발목 부위에 단단하고 피부에 고정되어 있으며 통증을 동반한 종괴가 만져졌다 (Fig. 1). 방사선 검사 상 좌측 발등 피하조직에 석회화로 의심되는 음영이 관찰되었다 (Fig. 2). 환자는 과거력 상 내원 2년 전 본원 내분비내과에서 가성



Fig. 1. Preoperative findings. Bony hard mass, which fixed to skin was noted on dorsum of left foot.

부갑상선 기능저하증을 진단받았다. 최초의 혈액 검사 상 혈장 칼슘 농도 7.8 mg/dL인 농도 6.8 mg/dL로서 경미한 혈장 칼슘 농도의 저하와 인의 상승을 보였다. 부갑상선 호르몬 농도 114.5 pg/mL, 갑상샘자극호르몬 농도 8.84 uIU/mL로 증가된 것이 관찰되었으며, 25-(OH) Vit.D3 농도는 19.7 ng/이로 감소되어 있었다. 지속적인 Alfarol® (Choong Wae Pharm, Korea), 칼슘 제제 (Pluscal®, Asia Pharm, Korea), Synthroid® (Bu Kwang Pharm, Korea) 등의 치료로 인해 본과 내원 당시 혈액 검사 수치는 혈장 칼슘 농도 9.0 mg/dL인 농도 4.6 mg/dL, 갑상샘자극호르몬 농도 2.22 uIU/mL로 정상 범위 내에서 유지되고 있었다. 또한 환자는 2002년 간질로 진단받은 후 경구 항경련제 (Topamax®, Janssen Korea LTD, Korea)를 복용 중이었으며 2006년 9월 시행한 뇌 컴퓨터단층촬영 상 기저핵 및 치아핵의 석회화가



Fig. 2. Preoperative X-ray. Soft tissue calcification was noted on the dorsum of left foot and no bony abnormality was identified.

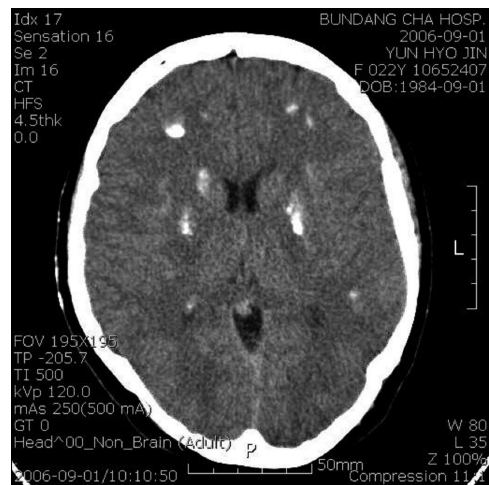


Fig. 3. Preoperative brain computer tomography (CT). Multiple calcifications were noted at basal ganglia and dentate nucleus.



Fig. 4. Intraoperative findings. Hard and fixed mass was noted on the dorsum of left foot.



Fig. 5. Photograph of specimen. 6 × 4 × 0.5 cm sized bony hard mass was excised.

관찰되었다 (Fig. 3).

저자들은 절제술을 통해 주 종괴와 주변에 흡어진 깨알 같은 단단한 조직을 가능한 모두 제거하였다. 절제된 주 종괴는 6 × 4 × 0.5 cm 크기의 단단하고 편평하며 불규칙한 모양의 석회화된 조직이었다 (Fig. 4, 5). 수술 후 조직 검사 결과 주 종괴와 주변의 단단한 조직 모두 이형 석회화로 판명되었다. 수술 후 종괴 부위의 통증은 모두 없어졌으며 수술 부위도 잘 회복되어 보행이나 일상생활에 지장이 없었다.

III. 고 찰

부갑상선 호르몬 (Parathyroid hormone, PTH)은 부갑상

선에서 형성되어 혈액으로 분비된다. 골에서는 칼슘과 인을 혈중으로 유리시키며, 신장에서는 칼슘의 재흡수를 촉진시키고 인의 재흡수를 억제시켜 다인뇨 (phosphaturia)를 초래한다. 또한 25-hydroxy vitamin D (25-OH Vit.D)가 1,25-dihydroxy vitamin D (1,25-(OH)2D)로 변환되는 것을 촉진시켜, 위장관에서의 칼슘과 인의 흡수를 증가시킨다. 따라서 전체적으로 부갑상선 호르몬은 혈중 칼슘 농도를 증가시키고 인 농도를 감소시키는 호르몬이다. 가성 부갑상선 기능저하증은 1942년 Albright에 의해 최초로 기술되었으며, 일반적인 부갑상선 기능 저하증은 수술, 외상 등에 의해 발생하는 한편, 가성 부갑상선 기능 저하증은 부갑상선 호르몬의 생산은 정상적이지만 말단 작용 기관인 신장과 골이 부갑상선 호르몬에 적절히 반응하지 않아 발생하며 혈중 부갑상선 호르몬 농도가 오히려 증가된다는 점에서 부갑상선 기능 저하증과는 다르다.³ 주로 X성염색체 우성 혹은 상염색체 우성 유전하는 것으로 알려져 있으며, 남자보다 여자에서 더 호발하는 것으로 알려져 있다.

부갑상선 호르몬은 세포막에 있는 부갑상선 호르몬 수용체에 결합하여, G-protein (guanine nucleotide-binding protein)을 활성화시키고 이것이 adenylate cyclase를 활성화시켜 이차전령으로서 cAMP를 만들어서 호르몬으로서의 기능을 나타낸다. 가성 부갑상선 기능저하증은 부갑상선 기능저하증의 증상과 증후, 특히 골격계의 이상을 특징으로 하는 유전성 질환으로, 저항성을 나타내는 신장과 골 등의 장기와 분자 생물학적 이상의 종류에 따라 4종류로 분류되며 G-protein의 이상은 Ia, 부갑상선 호르몬에 대한 수용체의 이상인 경우 Ib, adenylate cyclase의 이상은 Ic, 이차전령이 형성된 이후 세포 내부의 신호 전달의 이상은 II, 그리고 type I의 변형인 가성가성 부갑상선 기능저하증 (Pseudopseudohypoparathyroidism, PPHP)이 있다. 외인성 부갑상선 호르몬 투여 시, 가성 부갑상선 기능저하증 type I의 경우 요 cAMP 배설과 요 인산염 배설반응이 둔화되어 있는 것을 볼 수 있으며, type II의 경우에는 요 인산염 배설 반응만 둔화된 것을 확인할 수 있다.⁴ 가성 부갑상선 기능저하증 type Ia가 50-60% 정도를 차지하여 가장 흔한 형태이고 type II가 가장 드물다. 알브라이트 증후군 (Albright syndrome)은 type Ia에서 주로 나타난다.⁵

가성 부갑상선 기능저하증은 대부분 알브라이트 증후군의 특징적인 체형이 동반된다. 저신장, 둥근 얼굴, 단지증 등이 특징적으로 나타나며, 지능저하 (mental retardation)가 동반될 수 있다. 혈액 검사 상 저칼슘혈증, 고인산혈증을 보이며 부갑상선 호르몬의 농도가 증가한다. 저칼슘혈증의 증상은 주로 8세경에 강직과 경련이 주증상으로 나타난다.

방사선학적 소견으로는 골흡수의 감소 때문에 전반적 또는 국소적으로 골밀도가 증가할 수 있다. 골이형성에 의한

소견으로 두개골은 두꺼워지고 단두증을 보이며, 척추에서는 추궁근간의 거리가 하루로 갈수록 감소하는 소견이 보일 수 있다. 손과 발의 장골이 짧아지는데, 특히 선택적으로 첫 번째, 네 번째와 다섯 번째 중수골이 짧아져 중수골 증후양성이 된다.⁶

가성 부갑상선 기능저하증 환자들은 만성적인 저칼슘혈증으로 인해 기저핵의 석회화, 백내장 등이 나타난다. 기저핵의 석회화는 컴퓨터단층촬영(CT)의 도움으로 기존에 단순방사선촬영(X-ray)만 가능하던 시절에 비해 발견률이 15배 가량 증가했다. 양성 부갑상선 기능저하증 환자의 50% 가량에서 기저핵의 석회화가 발견되고 창백핵과 치아핵에서도 관찰될 수 있다. 여러 가지 요인들이 뇌 석회화의 발병 기전에 작용하는 것으로 추정되고 있으며 혈장 인 농도의 과포화가 주된 기전으로 생각되고 있다.⁷

피부석회화는 양성 부갑상선 기능저하증의 약 42%에서 60%에서 나타나고, 이때 생기는 골모세포와 골세포는 간엽세포에서 유래하기 때문에 연골성골이 아니라 막성골을 형성한다고 한다. 체간에서는 임상적으로 흉반과 흉반아래에 생긴 단단한 결절 및 판을 관찰할 수가 있음이 보고되고 있다. 이 피하 결절은 칼슘침착에 의한 이소성 골 형성에 의해 나타나는 것으로 특발성 부갑상선 기능 저하증에서는 결코 나타나지 않는 것으로 알려져 있다.

본 증례에서는 알브라이트 증후군의 특징적인 신체모양인 저신장, 둥근 얼굴을 보였고 경련과 같은 대부분의 임상 증상이 나타났다. 그리고 과거 뇌 컴퓨터단층촬영 상에 기저핵 및 치아핵의 석회화도 발견되었다. 혈액 검사 상 혈중 칼슘의 감소, 인산염의 증가 및 부갑상선 호르몬의 증가를 보여 양성 부갑상선 기능저하증 type Ia에 합당한 검사 결과를 보였으며, 양성 부갑상선 기능저하증으로 진단 받고 치료 중인 환자였다. 좌측 발등 부위에 통증을 동반한 종괴를 주소로 본과에 내원하였으며, 내원 당시 지속적인 치료로 혈액 검사는 정상 범위를 유지하고 있었다. 종괴는 단단하고 피하 조직에 고정되어 있었으며, 수술 중 주 종괴와 주변에 깨알

같이 흩어진 석회화된 조직이 관찰되었다. 가능한 모든 석회화된 조직을 절제하였고, 술후 생검 결과 이형 석회화로 판명되었다. 절제술 후 환부의 통증은 완전히 사라졌으며 수술 부위도 잘 회복되어 환자의 보행이나 일상생활에 지장이 없었다. 과거 문헌 상 이형 석회화는 양성 부갑상선 기능저하증에서 흔히 동반되는 것으로 알려져 있으나,⁸ 저자들의 증례와 같이 발등에 커다란 이형 석회화를 보이는 증례는 매우 드문 것으로 사료되어 문헌고찰과 함께 보고하는 바이다.

REFERENCES

1. Albright F, Burnett CH, Smith PH, Parson W: Pseudohypoparathyroidism-an example of 'Seabright-Bantam syndrome'. *Endocrinology* 30:922, 1942
2. Tamada Y, Kanda S, Suzuki H, Tajima T, Nishiyama T: A pseudohypoparathyroidism type ia patient with normocalcemia. *Endocr J* 55: 169, 2008
3. Ringel MD, Schwindinger WF, Levine MA: Clinical implications of genetic defects in g proteins the molecular basis of McCune-Albright syndrome and albright hereditary osteodystrophy. *Medicine* 75: 171, 1996
4. Dezner M, Neelon FA, Lebovitz HE: Psuedohypoparathyroidism type II: A possible defect in the reception of the cyclic AMP signal. *N Engl J Med* 289: 1056, 1973
5. Na GY, Kim YH, Min PK, Hwang SJ: A case of cutaneous ossification in pseudohypoparathyroidism. *Korean J Dermatol* 34: 842, 1996
6. Garavelli L, Pedori S, Zanacca C, Caselli G, Loiodice A, Mantovani G, Ammenti A, Virdis R, Banchini G: Albright's hereditary osteodystrophy (pseudohypoparathyroidism type Ia): Clinical case with a novel mutation of GNAS1. *Acta Biomed* 76: 45, 2005
7. Albuja PP, Hunter R, Dayan A: The brain in pseudohypoparathyroidism. *Revisa de Neuro-Psiquiatria* 66: 129, 2003
8. John T, Pottis JR: Diseases of the parathyroid gland and other hyper and hypocalcemic disorders. In: Kasper DL, Braunwald E, Fauci AS, Hauser SL, Longo DL, Jameson JL, eds. *Harrison's principles of Internal Medicine*, 16th edition, New York, McGraw-Hill book company: 2005, p 2249