

# 간헐적 강직을 주소로 내원한 저칼슘혈증 10세 남아: 부계 단친성 이염색체로 인한 가성부갑상샘기능저하증 1b형 증례

한림대학교 의과대학 소아청소년과<sup>1</sup>, 서울대학교 의과대학 소아청소년과<sup>2</sup>

유병민<sup>1</sup> · 김미진<sup>1</sup> · 고정민<sup>2</sup> · 강민재<sup>1</sup>

## Hypocalcemic Tetany in a 10-year Old Boy: A Case of Pseudohypoparathyroidism Type 1b due to Paternal Uniparental Disomy

Byung Min Yoo<sup>1</sup>, Mijin Kim<sup>1</sup>, Jung Min Ko<sup>2</sup>, Min Jae Kang<sup>1</sup>

Department of Pediatrics<sup>1</sup>, Hallym University College of Medicine, Chuncheon, Republic of Korea

Department of Pediatrics<sup>2</sup>, Seoul National University College of Medicine, Seoul, Korea

Pseudohypoparathyroidism (PHP) is a disorder characterized by hypocalcemia and hyperphosphatemia due to end organ resistance to parathyroid hormone. PHP is caused by the deficiency of the  $\alpha$ -subunit of the stimulatory G protein encoded by the *GNAS* gene, and this defect arises from genetic or imprinting disturbances. Sporadic PHP 1b shows two or more methylation defects of upstream of *GNAS* gene and some of them lead to loss of maternal *GNAS* imprints, therefore, only paternally derived *GNAS* gene is expressed. Here, we report a 10 year 9 month old boy presented with intermittent tetany who was finally diagnosed with PHP 1b caused by paternal uniparental disomy of chromosome 20q.

**Key words:** Pseudohypoparathyroidism, Pseudohypoparathyroidism 1b, *GNAS*, Uniparental disomy, Hypocalcemia, Tetany

### 서론

가성부갑상샘기능저하증(pseudohypoparathyroidism, PHP)은 부갑상샘호르몬에 대해 표적 기관이 저항성을 가지며, 저칼슘혈증과 고인산혈증을 특징으로 하는 드문 이질적인 질병이다<sup>1)</sup>. 국내에서는 아직 유병률에 대한 자료가 충분치 않지만, 일본에서는 인구 10만명당 3.4명정도로 2000년에 발표한 자료가 있다<sup>2)</sup>.

*GNAS* 유전자는 염색체 20번 장완(20q13.3)에 위치해 있는데, 주로 자극형 G 단백질의  $\alpha$ -아형( $\alpha$ -subunit of the stimulatory G protein,  $G_{\alpha}$ )을 만들어내고,

이는 갑상샘호르몬자극호르몬, 부갑상샘호르몬 등이 작용할 때 중요한 역할을 한다.  $G_{\alpha}$ 은 exon 1-13에 의해 인코딩되고, 대개의 조직에서는 양측대립유전자가 모두 표현된다. 그러나 *GNAS* 인근에 유전체 각인에 의해 다르게 표현되는 부위가 있는데, exon 1 상류 영역에 위치한 extralarge (XL), A/B, antisense (AS)의 경우 부계 대립유전자가, neuroendocrine secretory protein of Mr 55000 (NESP55)의 경우 모계 대립유전자가 표현된다. 이에 따라 exon 1 위치에 다양한 전사체들이 exon 2-13에 붙게 된다. 콩팥 결질, 갑상샘, 뇌하수체 등이 모계 대립유전자만이 표현되는 조직이다<sup>3)</sup>.

PHP 1b형 (MIM# 603233)의 경우, *GNAS* 상류 위치의 각인 이상으로 발생하는데, 상염색체 우성 유전

책임저자: 강민재, 강원도 춘천시 한림대학길1  
한림대학교 의과대학 소아청소년과  
Tel: 031)380-3730, Fax: 031)380-4118  
E-mail: mj kang@hallym.or.kr; remoni80@gmail.com

의 가족성 PHP 1b와 산발성 PHP 1b가 있다. 상염색체 우성으로 유전되는 PHP 1b는 A/B에서 약 200 kb 씩 떨어진 syntaxin-16 (*STX16*)의 모계측 결실로 인해 A/B 각인 문제가 생기거나, *NESP55*, *AS*에 각인 문제가 생겨 발생한다<sup>4)</sup>. 산발성 PHP 1b는 아직 기전이 확실하지 않지만, 그 중 일부는 다발성으로 differentially methylated regions (DMR)에 생긴 각인 문제나<sup>3)</sup>, *GNAS*를 포함하는 20번 염색체의 부계 단친성 이염색체(paternal uniparental disomy 20, patUPD20)로 인해 발생한다<sup>5)</sup>.

본 논문에서는 간헐적 강직을 주소로 소아신경 외래에 처음 내원한 10세 남아의 증례를 보고한다. 간헐적 강직 외에는 특이 병력, 증상, 징후가 없었으나 추후 검사에서 저칼슘혈증 및 산발성 PHP 1b로 진단되었던 증례로, 임상 특징 및 경과를 기존 보고된 산발성 PHP 1b와 비교 고찰해보고자 한다.

## 증 례

10세 9개월 남아가 내원 1주일 전부터 심해진 간헐적 사지 강직을 주소로 소아신경 외래에 내원하였다. 증상은 특별한 전조 증상 및 유발 상황 없이 발생하였고, 주로 왼쪽 다리에 강직이 많았는데, 강직 증상이 있으면 걸음걸이가 불편한 듯 보였고, 양손이 같이 강직되는 경우도 있었다. 첫 강직은 6세 6개월경 심하게 울고 난 후 발생하였고, 당시에 타병원에서 모야모야병 의심 하에 시행한 뇌혈관 자기공명영상 검사 등은 모두 정상이었다. 간헐적 사지 강직은 특히 보행을 시작하려 할 때 발생했으며, 1년에 1-2차례 정도 확인한 사지 강직 증상이 있었다. 강직 증상은 30초에서 1분 정도 지속되다가 저절로 호전되었고, 증상과 강직 강도는 비슷했으나, 내원 1주일 전부터 거의 매일 발생하여 빈도가 증가했다. 환자는 만삭 제왕절개로 3.76 kg으로 출생하였고, 출생 당시 특별한 문제는 없었다. 삼형제 중 둘째로 부모님, 형제들(각각 2세 차이는 형과 남동생) 중 유사 증상이 있는 가족 구성원은 없었다. 사지 강직 증상이 발생하기 전까지는 운동 및 언어 발달 모두 정상 범위로 발달력은 정상이었다.

키는 147.5 cm (50-75 백분위수), 체중 35 kg

(25-50 백분위수), 체질량지수 16.1 kg/m<sup>2</sup> (10-15 백분위수) 였고, 사춘기 단계는 양측 고환용적이 3 cc 미만, 음경 1단계로 사춘기 전이었다. 혈압 100/70 mmHg, 맥박 분당 80 회, 호흡 분당 24회, 체온 36.5 °C로 안정적이었다. 신체 진찰에서 신경학적 이상이 다른 특이 소견 없었다. 입원하여 시행한 첫 혈액검사서 총 칼슘 6.8 mg/dL, 이온화칼슘 0.9 mmol/L, 인 9.5 mg/dL, 알카라인 포스파타제 213 U/L, 마그네슘 2.5 mg/dL으로, 저칼슘혈증과 고인산혈증, 경미한 고마그네슘혈증을 보였다. 심전도 검사에서는 교정 QT 간격이 447초(정상범위: 440초 이내)으로 약간 연장되었고, 그 외에는 특이 소견은 없었다.

사지 강직 증상의 신경학적 원인을 배제하기 위해 뇌와 척수 자기공명영상 검사를 시행하였는데, T1 강조영상에서 양측 기저핵에 신호증가가 확인되어 석회 침착이 의심되는 소견이었다(Fig 1). 부갑상샘호르몬 200.9 pg/mL (당시 칼슘 6.8 mg/dL)으로 최종적으로 PHP로 진단하였다. 25(OH) vitamin D 10.5 ng/mL, 1,25(OH)<sub>2</sub> vitamin D 24.5 pg/mL로 vitamin D의 경미한 결핍증이 동반되었다. 신석회증 여부 확인 위해 시행한 콩팥초음파는 결과 정상이었고, 소변 칼슘/크레아티닌에서 1.6/169 mg/dL으로 고칼슘뇨증은 없었다. 갑상샘기능검사는 free T4 1.06 ng/dL, TSH 2.25 μU/mL으로 모두 정상 범위였다. 첫 혈액 검사에서 저칼슘혈증 확인 직후 정맥으로 칼슘 글루코네이트를 투약하기 시작하였으며, 추적 검사에서 총 칼슘 7.3 mg/dL 이상으로 유지되고강직 증상 호전되어, 경구 칼슘 카보네이트 2 g tid와 칼시트리올 0.25 μg bid을 투약하였다. 칼슘제 투약 이후 퇴원 전 추적 검사한 심전도에서는 교정 QT 간격이 정상화되었다.

증례 환자에서는 Albright hereditary osteodystrophy (AHO) 표현형의 특징인 둥근 얼굴, 비만, 작은 키, 짧은 목, 단지증(Fig. 2) 등이 전혀 보이지 않아 PHP 1b형 의심 하에 유전자 검사를 시행하였다. *GNAS* 유전자 전체 엑손과 인접한 인트론 부위에서는 돌연변이는 발견되지 않아 정상 염기서열이 확인되었다. *GNAS* 유전자 인접 부위에서 메틸화 특이 다중결찰의존 프로브증폭(methylation specific-multiple ligation dependent probe amplification, MLPA) 방

법으로 결실 및 메칠화 양상 이상 확인 검사 결과 *GNAS* 유전자의 결실/중복은 없었으나, AS, NESP, XL, *GNAS* ex1A 네 부위의 메칠화 양상이 모계 소실, 부계 대립 유전자만 보이는 patUPD20로 확인되었다(Fig. 3). 가족 구성원에 대해 추가 유전자 검사를 시행하지 못하였지만, 증상이나 징후가 전혀 없는 가족력으로 짐작하여 최종적으로 patUPD20에 의한 산발성 PHP 1b형으로 확진하였다.

이상지질혈증의 가족력은 없다고 하였으나, 검사에서 우연히 고콜레스테롤혈증이 발견되어(total cholesterol 348 mg/dL, LDL-cholesterol 222 mg/dL, HDL-cholesterol 70 mg/dL, triglyceride 75 mg/dL), 아토르바스타틴 10 mg을 10.9세부터 복용 시작하였다.

퇴원 후 칼슘 카보네이트 1500 mg tid으로 감량하고, 증상 없이 혈청 칼슘 8.5-9 mg/dL 정도로 잘 유지되다가, 12세 6개월경 약 순응도가 떨어지면서, 사지 강직 증상 빈도가 증가하였고, 혈액 칼슘 6.9 mg/dL, 인 9.0 mg/dL 이상으로 관련 수치가 상승하였다. 칼슘 카보네이트 증량에도 효과가 없어, 좀더 철저한 저인산식이 및 세벨라머탄산염(렌벨라®)를 추가 복용 시작하였다. 환자는 현재 13세로 외래에서 칼슘 카보네이트, 칼시트리올, 구연산칼슘/콜레칼시페롤(윈더칼®), 렌벨라®를 복용하면서 정상 성장 및 사춘기 발달을 하며[13

세, 키 166.6 cm (85-90 백분위수), 49.9 kg (25-50 백분위수), 사춘기 성성속도 3단계], 강직 증상이 잘 지내고 있다. 13세에 시행한 외래 검사에서는 칼슘 9.3 mg/dL, 인 6.4 mg/dL으로 칼슘 카보네이트를 감량하였으며(Table 1), 12세에 시행한 콩팥초음파 및 소변 검사에서 신석회증이나 고칼슘노증은 없었다. Total cholesterol 159 mg/dL, LDL-cholesterol 91 mg/dL, HDL-cholesterol 58 mg/dL, triglyceride 105 mg/dL)으로 아토르바스타틴은 중지하고 추적 관찰 중에 있다.



Fig. 2. Hand x-ray shows no evidence of metacarpal bone shortening.

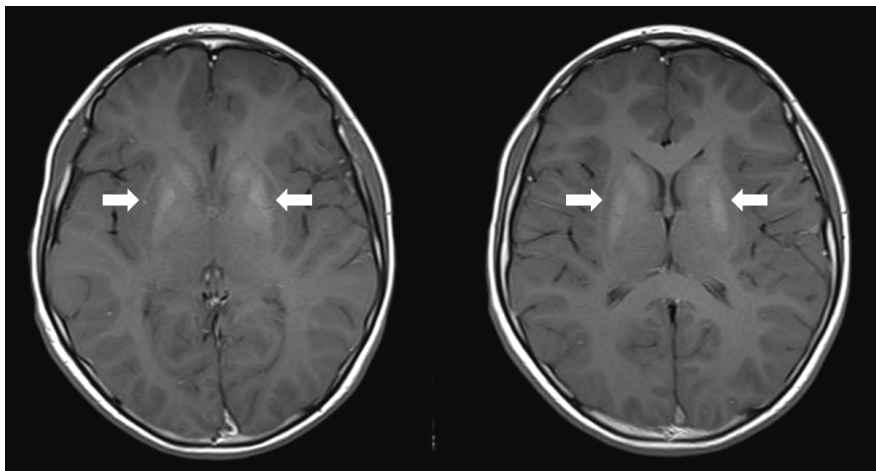


Fig. 1. T1 weight brain MRI images are shown. Increased signal intensity of both basal ganglia (indicated as white arrow) are found which are compatible with calcification due to pseudohypoparathyroidism.

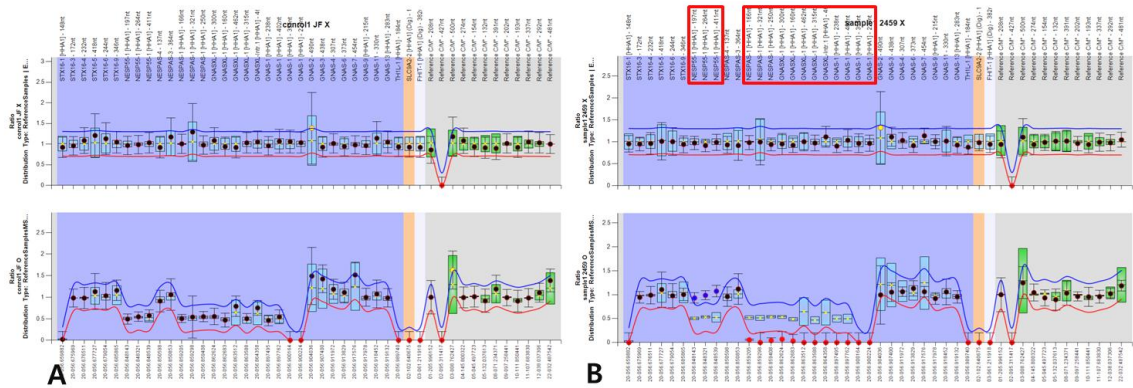


Fig. 3. Methylation specific-multiple ligation dependent probe amplification result of normal control (A) and patient (B) are shown. Multiple defects of differentially methylated regions are found.

Table 1. Biochemical Features and Medication Course of the Case

	Age (year)	Total calcium (mg/dL) ref. 8.8–10.6	Ionized calcium (mmol/L) ref. 1.09–1.30	Phosphorus (mg/dL) ref. 2.5–4.6	Alkaline phosphatase (U/L)	Medication
Admission	10.8	6.8	0.90	9.5	213	iv Ca-gluconate
Discharge (HD#5)	10.8	8.9	1.04	9.6	179	CaCO <sub>3</sub> 2.0 g tid, Calcitriol 0.25 µg bid
OPD	11.8	8.4		6.4	250	CaCO <sub>3</sub> 1.5 g tid, Calcitriol 0.25 µg bid
OPD	12.6	7.1	0.96	9.3	351	CaCO <sub>3</sub> 3.0 g tid, Calcitriol 0.25 µg bid
OPD	12.6	6.9	0.93	9.0	346	CaCO <sub>3</sub> 3.0 g tid, Calcitriol 0.25 µg bid, CaCitrate/cholecalciferol 1tab bid
OPD	12.7	7.6	1.02	8.8	356	CaCO <sub>3</sub> 3.0 g tid, Calcitriol 0.25 µg bid, CaCitrate/cholecalciferol 1tab bid, sevelamer carbonate 2tab tid
OPD	13.0	9.3	1.25	6.4	196	CaCO <sub>3</sub> 2.5 g tid, Calcitriol 0.25 µg bid, CaCitrate/cholecalciferol 1tab bid, sevelamer carbonate 2tab tid

Abbreviations: HD, hospital day; OPD, out-patient clinic.

## 고 찰

PHP 1b에서 산발적으로 생기는 경우가 80%, 가족 성으로 생기는 경우가 20% 정도이며<sup>6)</sup>, 산발적 PHP 1b 중 patUPD20에 의한 경우는 약 10%를 차지하는 것으로 알려져 있다<sup>6,7)</sup>. PatUPD20에 의한 산발적 PHP 1b 증례는 2001년도에 처음 보고되었고<sup>5)</sup>, 그 이후 몇 증례들이 지금까지 보고되었다<sup>8-11)</sup>. 기존에 보고된

PHP 1b 진단 연령은 3.5 세부터 46세까지 다양하였으나<sup>11)</sup>, 본 증례에서는 진단 연령 10.8세으로 이는 일본에서 보고된 PHP 1b 진단 평균 나이인 10.6세와 비슷하였다<sup>12)</sup>. 병원에 내원하는 주소는 저칼슘혈증으로 인한 경련이나 저린 이상감각이 대부분으로 주로 처음에 신경 분과 진료를 보게 된다<sup>11)</sup>.

TSH에 대한 저항성은 본 증례에서는 아직 발견되지 않았는데, 그동안 보고된 증례들 중에서는 약 반수 정

도에서 확인되었고, TSH 저항성이 있는 경우에는 진단 시 연령과 관련 있는 것은 아니었다<sup>8,9,11</sup>). 그 외 출생 시 큰 체중, 큰 두위, 이른 나이의 비만, 발달 지연, 두 개골 조기유합증 등 몇 가지 특징들이 보고되었는데<sup>8</sup>), 본 증례와 같이 고지질혈증은 이전 증례 연구들에서는 없었다.

PatUPD20q 질환들은(후생)유전형-표현형 일치도가 있다고 제안한 연구가 있다. UPD가 발생하는 부위의 길이에 따라 표현형이 달라지는 것이다<sup>9</sup>). 즉 UPD 발생 부위가 긴 경우에는 짧은 경우보다는 PHP가 좀 더 이른 나이에 진단이 되고, 이른 비만/거대증, 거두증 등의 비정상 성장 양상을 보인다고 보고하였다. 그러나 증례수가 많지는 않았고, 국내 보고에서는 이러한 성장 양상이나 UPD 발생부위에 대한 유전형-표현형 일치도에 대한 자료는 아직 부족하여<sup>11</sup>), 이에 대해서는 좀 더 규모 있는 연구가 필요하겠다.

가족성 PHP 1b는 모계의 STX16의 소실로 인해 A/B의 저메틸화가 생겨 질병이 발생한다<sup>4</sup>). 따라서 STX16은 GNAS A/B의 정상적인 각인 유지에 매우 중요한 역할을 한다. 산발성 PHP 1b는 GNAS 상류 지역에서의 DMR 자체의 각인 양상이 중요한 원인인데, DMR 네 부위는 XL, NESP55, A/B, 그리고 AS이다. 본 증례의 경우, XL, A/B, AS는 저메틸화 되어 부계의 유전형이 표현되고, NESP55는 과메틸화 되어 모계의 유전형 표현이 소실되는 결과를 보였다(Fig. 3). 20번 염색체에 대한 microsatellite 표지자를 이용하여 patUPD20에 대한 부모 검사를 통해 확인했다면 가장 정확하겠지만, 본 증례에서 부모의 유전자 검체 획득이 여의치 않았다. 그러나 가족 구성원 중에는 증상이 전혀 없고, 증례 환자에서 AHO 표현형을 보이지 않고, MLPA 검사에서 다발성 각인 이상에 의한 모계 유전형 소실과 patUPD20 패턴을 보여 산발성 PHP 1b로 확진하였다.

GNAS 유전자의 소실로 생기는 PHP 1a와 GNAS 유전자 상류의 XL, NESP55, A/B, 그리고 AS의 메틸화 문제로 생기는 PHP 1b의 경우 다른 표현형을 보이고 구분된 질환 같지만, 또 일부는 임상적으로, 분자유전학적으로 겹치는 부분이 있을 것으로 추정한다<sup>3,14</sup>). 본 증례에서도 PHP 1b에서 보일 수 있는 TSH 저항성이나 다른 증상 및 징후에 대해 지속적인 모니터링이

필요할 것이다. 또한 현재까지 증례 환자는 정상 사춘기 발달 및 성장을 보이고 있으나, 향후 patUPD20에서 보일 수 있는 비정상 성장 패턴에 대해서 인지와 대비가 필요할 것으로 사료된다. 마지막으로 증례 환자는 PHP 1b 산발형이지만, 아직 증상이 없는 형과 동생 등 다른 가족 구성원에 대해서도 선별검사를 추천하는 가족 상담이 필요할 것이다.

## 요 약

가성부갑상샘기능저하증(pseudohypoparathyroidism, PHP)은 부갑상샘호르몬에 대해 표적 기관이 저항성을 가지며, 저칼슘혈증과 고인산혈증을 특징으로 하는 질병이다. PHP의 원인은 자극형 G 단백질의 신호 전달이 문제인데, α-아형을 인코딩하는 GNAS 유전자와 GNAS 유전자 상부의 각인 이상으로 발생한다. 가족력 없이 발생하는 산발성 PHP 1b형은 GNAS 유전자 상류 다발 지역의 메틸화 이상으로, 그 중 일부는 모계 유전형이 소실되고, 부계 유전형만이 표현된다. 본 논문에서는 간헐적 강직을 주소로 내원한 10.8세 남아에서 발생한 20번 염색체 장완의 부계 단친성 이염색체에 의한 산발성 PHP 1b형의 증례를 고찰해보고자 한다.

## 참 고 문 헌

- 1) Mantovani G. Pseudohypoparathyroidism: Diagnosis and Treatment. J Clin Endocrinol Metab 2011; 96):3020-30.
- 2) Nakamura Y, Matsumoto T, Tamakoshi A, Kawamura T, Seino Y, Kasuga M, et al. Prevalence of idiopathic hypoparathyroidism and pseudohypoparathyroidism in Japan. J Epidemiol 2000;10:29-33.
- 3) Bastepe M. The GNAS locus and pseudohypoparathyroidism. Adv Exp Med Biol 2008;626:27-40.
- 4) Bastepe M, Frohlich LF, Hendy GN, Indridason OS, Josse RG, Koshiyama H, et al. Autosomal dominant pseudohypoparathyroidism type 1b is associated with a heterozygous microdeletion that likely disrupts a putative imprinting control element of GNAS. J Clin Invest 2003;112:1255-63.
- 5) Bastepe M, Lane AH, Juppner H. Paternal uniparental isodisomy of chromosome 20q-and the re-

- sulting changes in GNAS1 methylation—as a plausible cause of pseudohypoparathyroidism. *Am J Hum Genet* 2001;68:1283–9.
- 6) Elli FM, Linglart A, Garin I, de Sanctis L, Bordogna P, Grybek V, et al. The Prevalence of GNAS Deficiency-Related Diseases in a Large Cohort of Patients Characterized by the EuroPHP Network. *J Clin Endocrinol Metab* 2016;101:3657–68.
  - 7) Mantovani G, Bastepe M, Monk D, de Sanctis L, Thiele S, Usardi A, et al. Diagnosis and management of pseudohypoparathyroidism and related disorders: first international Consensus Statement. *Nat Rev Endocrinol* 2018;14:476–500.
  - 8) Dixit A, Chandler KE, Lever M, Poole RL, Bullman H, Mughal MZ, et al. Pseudohypoparathyroidism Type 1b due to Paternal Uniparental Disomy of Chromosome 20q. *J Clin Endocrinol Metab* 2013;98: E103–E8.
  - 9) Fernandez-Rebollo E, Lecumberri B, Garin I, Arroyo J, Bernal-Chico A, Goni F, et al. New mechanisms involved in paternal 20q disomy associated with pseudohypoparathyroidism. *Eur J Endocrinol* 2010; 163:953–62.
  - 10) Bastepe M, Altug-Teber O, Agarwal C, Oberfield SE, Bonin M, Juppner H. Paternal uniparental isodisomy of the entire chromosome 20 as a molecular cause of pseudohypoparathyroidism type 1b (PHP-1b). *Bone* 2011;48:659–62.
  - 11) Han SR, Lee YA, Shin CH, Yang SW, Lim BC, Cho TJ, et al. Clinical and Molecular Characteristics of GNAS Inactivation Disorders Observed in 18 Korean Patients. *Exp Clin Endocrinol Diabetes* 2019 Sep23 (doi: 10.1055/a-1001-3575).
  - 12) Takatani R, Minagawa M, Molinaro A, Reyes M, Kinoshita K, Takatani T, et al. Similar frequency of paternal uniparental disomy involving chromosome 20q (patUPD20q) in Japanese and Caucasian patients affected by sporadic pseudohypoparathyroidism type 1b (sporPHP1B). *Bone* 2015;79:15–20.
  - 13) Fernández-Rebollo E, Lecumberri B, Gaztambide S, Martínez-Indart L, Perez de Nanclares G, Castaño L, et al. Endocrine Profile and Phenotype-(Epi)Genotype Correlation in Spanish Patients with Pseudohypoparathyroidism. *J Clin Endocrinol Metab* 2013;98:E996–E1006.
  - 14) Mantovani G, de Sanctis L, Barbieri AM, Elli FM, Bollati V, Vaira V, et al. Pseudohypoparathyroidism and GNAS Epigenetic Defects: Clinical Evaluation of Albright Hereditary Osteodystrophy and Molecular Analysis in 40 Patients. *J Clin Endocrinol Metab* 2010;95:651–8.