

비타민 D 저항성 구루병을 동반한 McCune-Albright 증후군 1례

고려대학교 의과대학 소아과학교실

강 희, 최정훈, 유기환, 홍영숙, 이주원, 김순검

서론

McCune-Albright 증후군은 첫째, 불규칙한 경계를 가지는 착색된 반점 (밀크 커피 반점), 둘째, 안면부 비대칭이나 두개골 기저부의 골화과잉증(hyperostosis)의 양상을 보이는 골격 이상인 다골성 섬유성 이형성 (polyostotic fibrous dysplasia), 셋째, 성선자극 호르몬 방출 호르몬-비의존성 성조숙증의 삼징후를 특징으로 하는 질환으로 1936년 McCune등¹⁾에 의해 처음 기술되었고 1937년 Albright등²⁾에 의해 체계화되었다. 이 증후군에는 가끔 성조숙증 이외의 다른 내분비병증을 동반한다. 본 증에 동반된 내분비병증으로는 선단거대증, 프로락틴분비과다증, Cushing 증후군, 갑상선기능항진증, 비타민 D 저항성 구루병 및 부갑상선기능항진증 등이 발표되었으며 비타민 D 저항성 구루병이 동반된 예는 아주 드물다³⁾. 저자들은 비타민 D 저항성 구루병을 동반한 McCune-Albright 증후군 1례를 경험하였기에 문헌 고찰과 함께 보고하는 바이다.

증례

환 아 : 이 ○ ○, 6세, 남아

주 소 : 보행장애, 외반슬 변형

현병력 : 생후 18개월부터 걷기 시작했던 환아로 3세부터 6세사이에 상완골 골절과 대퇴골 골절 및 골 변형으로 본원 정형외과에 10차례 입원하여 절인 및 석고 부목 고정과 골절술로 치료받다가 보행장애와 외반슬변형(Fig 1)이 악화되어 내원하였다.

과거력 : 환아는 만삭 제왕절개로 분만되었고 출생 시 체중은 2.9 kg이었으며 주산기 문제는 없었다. 예방접종은 정상적으로 시행하였다.

가족력 : 특이사항 없음.

이학적 소견 : 내원 당시 환아의 체중은 18 kg (25-50 백분위수), 신장은 108 cm (10-25 백분위수), 두위 52 cm (75-90 백분위수) 였으며 혈압은 110/70

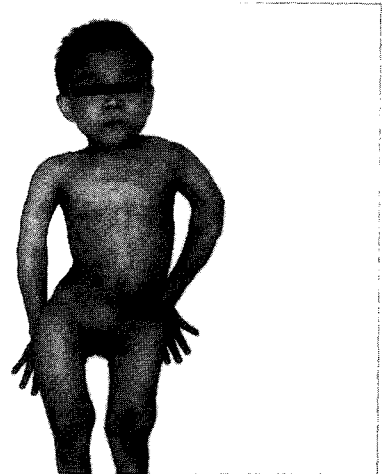


Fig 1. General appearance shows exophthalmos, scoliosis, kyphosis and deformed extremities.

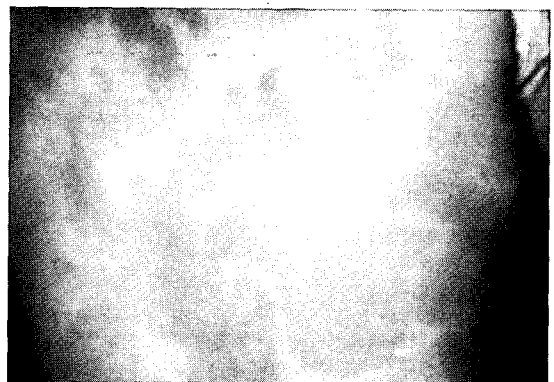


Fig 2. Photograph shows cutaneous pigmentation.

접수: 1999년 8월 24일, 승인: 1999년 9월 22일
 책임저자: 유기환, 고대 소아과학교실
 Tel : (02) 818-6128 Fax : (02) 858-9396
 E-mail : GUROPED@ CHOLLIAN. NET

mmHg, 맥박은 98 회/분, 호흡수 22 회/분이었으며 체온은 37 °C였다. 안구의 돌출이 보였으나 경부에 만져지는 종괴는 없었고 청진상 호흡음은 정상이었으나 수축기 잡음이 들렸고 복부 검진상 특기할 사항은 없었다. 척추 후만증(kyphosis) 및 방아쇠 무지(trigger thumb)와 외반슬 변형(valgus deformity) 소견이(Fig 1) 보였고 하지 외전 시 운동 제한이 있었다. 등과 뒷 목 부위의 피부에 지름 1cm 이상의 커피색 반점들(Fig 2)이 있었고 성기 외형에는 이상 소견 없었다.

검사 소견 : 입원 당시 말초 혈액 검사상 정상이었으며 BUN, 크레아티닌은 정상이었다. 혈청 전해질 검사상 인이 2.9 mg/dL로 저하되어 있었고 칼슘은 9.5 mg/dL, 이온화 칼슘은 4.7 mg/dL이었다. 알칼리 인산 효소가 1146 IU/l로 증가되어 있었고 24시간 소변 검사상 인산배설이 436 mg/day로 증가되어 있었다.

내분비 검사상 free T₄ 2.4 ng/dL (0.8-2.0 ng/dL), free T₃ 5.2 pg/ml (1.4-4.4 pg/ml), T₃ uptake 35% (30-40%), T₃ RIA 321.7 ng/dL (78-182 ng/dL), T₄ RIA 11.6 µg/dL (4.6-12.5 µg/dL), TSH 0.01 µIU/ml (0.17-4.05 µIU/ml)로 갑상선 기능 항진 소견이 보였으며 PTH는 27 pg/ml로 정상이었다. Prolactin은 24.1 ng/ml로 증가되어 있었고 Growth Hormone은 43 ng/ml로 증가되어 있었다. ACTH는 39.4 pg/ml(오전 8시), 32.8 pg/ml(오후 4시)이었고 Cortisol은 11.1 µg/dL(오전 8시), 4.1 µg/dL(오후 4시)이었다.

25(OH) vitamin D는 12.9 ng/ml (14-42 ng/ml)이었고 1,25(OH)₂ vitamin D가 3.4 pg/ml (15-60 pg/ml)로 감소되어 있었다. 방사선 검사상 골음영이 전반적으로 감소되어 있었고(Fig 3) 뇌 컴퓨터 단층 촬영상 두개골 음영이 저하되어 있었으나 두개골 내부에는 이상 소견은 보이지 않았다. 대퇴골 조직 검사상 섬유성 이형성 소견이 보였고 심초음파상 경도의 삼첨판 폐쇄부전과 폐동맥 폐쇄부전이 보였다.

치료 및 경과 : 환아는 임상 증상과 검사 소견상 비타민 D 저항성 구루병과 갑상선기능항진증의 내분비 이상을 동반한 McCune-Albright 증후군으로 진단되었다. 비타민 D 저항성 구루병의 치료를 위하여 비타민 D₃, 칼슘, 인을 경구 투여하여 혈중 인이 정상화되고 방사선학적 검사상 호전되었다. 갑상선기능항진증의 치료를 위하여 항갑상선제인 Propylthiouracil을 2개월간 투여한 후 외래에서 시행한 갑상선 기능 검사상 T₃ RIA 125.1 ng/dL (78-182 ng/dL), T₄ RIA 3.9 µg/dL (4.6-12.5 µg/dL), TSH 0.1 µIU/ml (0.17-4.05 µIU/ml)로 갑상선 기능이 호전되었고 현재 추적 관찰 중이다.



Fig 3. Roentgenogram shows lesions of fibrous dysplasia with ground glass appearance and shepherd's crook deformities on both proximal femurs.

고 찰

McCune-Albright 증후군은 다골성 섬유성 이형성 증, 밀크 커피 피부 반점, 성적 조숙이외에 다른 내분비 기관에 자율적 기능 항진을 동반할 수 있는 질환으로 알려져 있다. 이 증후군과 동반할 수 있는 내분비 질환으로 선단거대증, 프로락틴분비과다증, Cushing 증후군, 갑상선기능항진증, 비타민 D 저항성 구루병 및 부갑상선기능항진증 등이 있으며 이러한 내분비 질환의 동반 기전이 과거에는 시상하부의 선천성 기형에 기인한다고 알려졌으나 최근의 연구에 의하면 시상하부나 뇌하수체의 기능 이상에 의한 것보다 말초기관의 자율적 활성화에 의한 것으로 알려져 있다⁴⁾. 특히 최근의 연구에 의하면 원인 기전은 cAMP 생성을 자극하는 G 단백질의 α subunit 결성 유전자의 돌연 변이로 인한 G 단백질의 비정상적인 활성화로 cAMP를 매개체로 하는 호르몬의 자율성 기능 항진증이라고 알려져 있다⁵⁾. 자율성 기능 항진은 난소에서 가장 흔하게 발생하지만 갑상선, 부신, 뇌하수체, 부갑상선 등에서도 발생하여 내분비 질환을 야기한다. 본 증후군과 동반되는 질환으로 Danon등⁶⁾이 Cushing 증후군을, Lee등⁷⁾은 갑상선기능항진증을, Polychranakos등⁸⁾은 선단거대증과 프로락틴혈증이 동반된 McCune-Albright 증후군을 보고하였고, 다골성 섬유성 이형성증에 의한 합병증으로 Hays등⁹⁾은 편측 안구 돌출증을 보고하였다. 본 증례에서는 다골성 섬유성 이형성증, 피부 반점외에 갑상선기능항진증과 비타민 D 저항성 구루병을 동반한

McCune-Albright 증후군으로 진단되었다. 이 질환의 발생 빈도는 정확히 알려지지 않았으나 매우 드물며 남녀 비는 같다는 보고도 있으나¹⁰⁾ 남자보다 여자에 2배정도 더 흔하다는 보고도 있다¹¹⁾. 이 질환에서 가장 흔히 동반되는 내분비 이상은 성 조숙증이며 여아의 30%내지 50%에서 나타나며 유방발육, 질출혈, 액모와 치모의 조기 발현 증상이 있고 남아에서는 드물고 고환의 비대칭적인 증대, 여성유방증(gynecomastia)등의 증상이 나타난다. 성 조숙증외에 잘 동반되는 내분비 이상으로는 갑상선기능항진증이 있는데 약 19%에서 나타난다고 하며¹²⁾ 1962년 Benedict¹³⁾는 37례의 다골성 섬유성 이형성증 11례가 갑상선기능항진증이 동반된다고 보고하였고 주로 3-12세 사이에 오나 1세 이전에 발생하는 경우도 있다고 한다. 또한 저인산성 비타민 D 저항성 구루병 또는 골연화증(osteomalasia)이 동반되기도 하는데 이것은 골격이상 부위에서 분비되는 어떤 인자가 25-hydroxycholecalciferol이 신장에서 1 α -hydroxylation 되는 것을 억제하기 때문이다. 골병변은 골피질이 이형성을 보여 교원질로 제대로 구성되지 못 하면서 방추세포로 채워진 양상을 보이고 방사선 검사상에서 희박화된 낭성 병변으로 보이며 병적 골절이나 변형을 초래한다.

Lichtenstein¹⁴⁾은 1938년에 섬유조직이 골수강에 대체되는 경우를 섬유성 골이형성이라 호칭하였으며 피부 착색이나 성조숙증이 동반되지 않는 비슷한 골병변도 광범위하게 포함시켰다. 섬유성 골이형성의 분류를 보면 한 골만 침범하는 monostotic type과 여러 골을 침범하는 polyostotic type과 성조숙증과 갑상선기능항진증등의 내분비 장애를 동반한 polyostotic type의 세가지 형이 있다¹⁴⁾. 다골 섬유성 이형성은 대퇴골, 경골, 늑골 혹은 안면골을 가장 흔히 침범하며 증상이 없을 수도 있고 병적 골절로 진행될 수도 있으며 20-30대 사이에 가장 흔히 진단되며 보통 피부 색소침착과 동반되지 않는다¹⁴⁾. 다골 섬유성 이형성은 출생시에는 거의 존재하지 않는다고 하며 일측성으로 피부 병변과 같은 쪽에 나타나는 경우가 많은데 보통 하지를 침범하며 두개 안면골도 약 50%에서 침범한다¹⁴⁾. 골격 기형은 대퇴골목의 shepherd's crook deformity와 내반고로 인한 하지 길이 차이가 가장 흔하며 병적 골절의 위험성이 높다. Harris등¹⁵⁾은 다골 섬유성 이형성 환자의 85%에서 골절을 입증하였고 40%에서 3회이상의 골절을 가졌다고 보고하였다. Harris등¹⁵⁾은 환자 90명중 1/3에서 알칼리 인산 효소증가를 보였으며 알칼리 인산 효소수치와 골침범 범위

사이엔 아무런 상관관계가 없다고 보고하였는데 본 증례에서도 알칼리 인산 효소가 상승되어 있었다. 방사선 검사상 뼈의 골수강이 섬유조직으로 대체된 homogenous ground glass 음영을 보이고 침범된 뼈의 피질은 골내막 침식으로 인해 얇으며 때로 골절의 치유후에 피질이 두꺼워질 수 있다. 두개골에서는 다방성의 낭형 병변을 보이고 주변은 경화성이며 부비강 등이 보통 폐쇄되어 있다. 방사선 검사상 감별해야 할 질환으로는 파제트병(Paget's disease), 수막종(meningioma), 부갑상선기능항진증, 신경섬유종증(neurofibromatosis)등이 있다. 본 증례에서도 두개골, 요골, 척골, 대퇴골, 골반등에 섬유성 이형성의 소견을 보였고 골격 기형과 병적 골절이 있었다.

Andrisano등¹⁶⁾은 다골성 섬유성 이형성의 경우 조기에 골수내 핀 고정술을 시행함으로써 골격 변형을 예방할 수 있다고 보고하였다. 본 증례에서는 밀크 커피 피부 반점, 골 방사선 검사와 골 조직 검사상 다골성 섬유성 이형성 소견, 골 병변의 진행에 따른 외부적 기형, 갑상선기능항진증, 비타민 D 저항성 구루병등이 McCune-Albright 증후군에 동반되어 있었다.

참 고 문 헌

1. McCune DJ : Osteitis fibrosa cystica. The case of a 9 year old girl who also exhibits precocious puberty, multiple pigmentation of the skin and hyperthyroidism. Am J Dis Child 52:743-4, 1936
2. Albright F, Butler AM, Hampton AD, Smith P : Syndrome characterized by osteitis fibrous disseminata, areas of pigmentation and endocrine dysfunction with precocious puberty in females, report of five cases. New Engl J Med 216:727-46, 1937
3. 김 원, 장진형, 임동명, 위대철, 윤철승, 김순호, 임중규, 허진득 : 말단거대증을 동반한 Albright 증후군 1예. 대한내분비학회지 7(4):402-8, 1992
4. 김성한 : McCune-Albright증후군 1예. 대한산부학회지 40(3):681-6, 1997
5. Candelieri GA, Glorieux FH, Prud'homme J, St.-Arnaud R : Increased expression of the c-fos Proto-Oncogene in Bone from Patients with Fibrous Dysplasia. New Engl J Med 332:1546-

51, 1995

6. Danon M, Robboy SJ, Kim S, Scully R, Crawford JD : Cushing syndrome, sexual precocity and polyostotic fibrous dysplasia(Albright syndrome) in infancy. *J Ped* 87:917-21, 1975
7. Lee PA, Van DC, Migeon CJ : McCune-Albright syndrome. *JAMA* 256(21):2980-4, 1986
8. Polychronakos C, Tsoukas G, Ducharme JR, Letarte J, Collu R : Case of fibrous dysplasia associated with acromegaly. *Nippon Naika Gakkai Zasshi* 71(9):1264-70, 1982
9. Heye C, Dufier JL, Charlot JC, Gallet JP : Unilateral exophthalmos in Albright' s dystrophy. *Soc Ophthalmol Fr* 81(2):1123-5, 1981
10. Warrick CK : Polyostotic Fibrous Dysplasia-Albright' s Syndrome; Review of Literature and Report of Four Male Cases, Two of which were associated with precocious puberty. *J Bone Joint Surg* 31:175-83, 1949
11. 이진오, 이경일, 이원익, 이병철 : McCune-Albright Syndrome 1례. *최신의학* 28(11):75-8, 1985
12. Benedict PH : Sex precocity and polyostotic fibrous dysplasia. report of a cases in a boy with testicular biopsy. *Am J Dis Child* 111:426-9, 1966
13. Lichtenstein L : Polyostotic fibrous dysplasia. *Arch Surg* 36:874-98, 1938
14. 손계학, 윤운기, 변순옥, 오지섭 : McCune-Albright Syndrome 1례. *소아과* 29(12):82-7, 1986
15. Harris WH, Stephenson RB, Yabul SM : The natural history of fibrous dysplasia. *J Bone Joint Surg* 44:207, 1962
16. Andrisano A, Calderoni P, Mignani G, Manfrini M : A critical review of the surgical treatment of infantile fibrous dysplasia. *Ital J Orthop Trauma* 14(3):331-5, 1988

= Abstract =

A Case of McCune-Albright Syndrome with Vitamin D Resistant Rickets

Hee Kang, Kee Hwan Yoo, Jeong Hoon Choe, Young Sook Hong, Joo Won Lee, Soon Kyum Kim

Department of Pediatrics, Korea University, Seoul, Korea

The presence of polyostotic fibrous dysplasia of bone, hyperpigmented skin macules, and precocious sexual development in children is known as the McCune-Albright syndrome. In addition to the described in McCune-Albright syndrome, other endocrinopathies have been reported including hyperthyroidism, acromegaly, Cushing syndrome and vitamin D resistant rickets.

The case describes a 6-year-old boy showing bony deformities due to polyostotic fibrous dysplasia, hyperpigmented skin macules, hyperthyroidism and vitamin D resistant rickets.

The purpose of this report is to describe a patient of McCune-Albright syndrome with vitamin D resistant rickets which is very rare.

Key Words : McCune-Albright syndrome, Hyperthyroidism, Vitamin D resistant rickets