미숙아에서 발견된 가성부갑상선 기능저하증 1례

대전선병원 소아과

양종일 · 서장원 · 김지영

A Case of Pseudohypoparathyroidism in a Premature Infant

Jong Il Yang, M.D., Jang Won Seo, M.D. and Ji Young Kim, M.D.

Department of Pediatrics, Daejeon Sun General Hospital, Daejeon, Korea

In pseudohypoparathyroidism as reported by Albright in 1942, the parathyroid gland can normally synthesize and secrete parathyroid hormone(PTH). Pseudohypoparathyroidism has a similar biochemical finding with hypoparathyroidisms like hypocalcemia and hyperphosphatemia due to target tissue resistance to PTH. Administered PTH does not raise the serum levels of calcium and urinary phosphate. PTH activates G-protein in peripheral tissue and adenylate cyclase through a second messenger, cAMP. Pseudohypoparathyroidism produces hyperphosphatemia and hypocalcemia because of the resistance to PTH in peripheral tissue due to a defect of G-protein, although it releases PTH normally. According to the mechanism of resistance, pseudohypoparathyroidism is classified into types : Ia, Ib, Ic and psedopseudohypoparathyroism. Type Ia is accompanied by congenital growth retardation and abnormal bony development that shows mental retardation, obesity, low height, round face, short metacarpal bone and metatarsal bone, ectopic calcification, etc. We report a case of pseudohypoparathyroidism in a premature who shows hypocalcemia, hyperphosphatemia, elevation of serum PTH and 24 hr urinary basal c-AMP in biochemical tests without Albright's hereditary osteodystrophy at physical examination, accompanied by a spontaneous fracture in the femur. (J Korean Pediatr Soc 2003;46:1032-1035)

Key Words : Pseudohypoparathyroidism, Albright's hereditary osteodystrophy

서 론

가성 부갑상선 기능저하증은 1942년 Albright에 의해 처음 보고된 질환으로, 부갑상선호르몬은 정상적으로 분비되지만 부갑상선호르몬(parathyroid hormone, PTH)에 대한 말초조직의 저항성으로 인해 저칼슘혈증, 고인산혈증 등의 부갑상선 기능저하증과 유사한 대사이상을 보이면서 외인성 PTH 투여시 혈중 칼슘상승 및 요중 인산염의 배설 증가를 보이지 않는 질환이다. 가성 부갑상선 기능저하증은 정상적으로 PTH가 분비됨에도 불구하고 신세뇨의 G단백의 결함으로 말초조직이 PTH에 정상적으로 반응하지 않고 저항성을 가짐으로써, 고인산혈증과 저칼슘혈증이 발생한다.

저자들은 미숙아에서 이학적 검사상 Albright hereditary osteodystrophy(AHO)를 동반하지 않고, 생화학 검사에서는 저칼슘혈증, 고인산혈증, 혈청 PTH의 증가와 24시간 소변의 기저 cAMP의 증가를 보이면서, 대퇴골의 자발골절을 동반했던 가성 부갑상선 기능저하증 1례를 보고하는 바이다.

접수 : 2003년 5월 14일, 승인 : 2003년 7월 11일
책임저자 : 김지영, 대전선병원 소아과
Tel : 042)220-8822 Fax : 042)252-7923
E-mail : cypher2001@hanmail.net

증 례

환 아 : 이○진 아기, 여아

출산력 : 미숙아로 재태기간 30주 5일에 모친의 전자간증 때문에 제왕절개로 출산하였으며 분만시 체중 1,310 g(10-25 p), 두위 29.2 cm(25-50 p), 신장 39.5 cm(10-25 p), Apgar 점수는 1분에 4점, 5분에 7점으로 환아의 전신 상태는 양호하지 못했다.

현병력 : 생후 2일부터 나타난 저칼슘혈증(6 mg/dL)과 고인산혈증(8.3 mg/dL)이 Ca gluconate의 지속적 주입에도 교정되지 않고, 생후 50일째에 왼쪽 대퇴골간부의 자발 골절이 발생하여 추적 검사 시행하였다.

가족력 : 특이 사항 없음.

진찰 소견 : 출생 후 입원 당시 체온 37℃(직장 체온), 맥박수 120회/분, 호흡수 48회/분이었다. 외견상 둥근 얼굴, 짧은 손가락

Table 1. Patient Laboratory Data and Treatment

Days of life	Ca(mg/dL)*	P(mg/dL)†	Others	Treatment
2002. 2. 21	6.0	8.3		
2002. 2. 27	8.2	4.6		
2002. 3. 11	7.2	4.5	PTH‡(pg/mL) : 136.93	Calcium gluconate
2002. 3. 27	5.1	7.0		
2002. 4. 9	5.0	7.6		
2002. 4. 10	Spontaneous fracture of left femur shaft			
2002. 4. 11	5.3	7.6		
2002. 4. 16	7.3	4.6	Vit D3§(pg/mL) : 65.2 PTH(pg/mL) : 275.4	Calcium gluconate
2002. 4. 30	4.5	6.9		
2002. 5. 6	7.9	5.4	24 hr Urine Ca(mg/day) : 24.7 24 hr Urine P(mg/day) : 83.2 24 hr Urine cAMP(mg/day) : 25.3	Calcium gluconate and α-hydroxy cholecalciferol
Follow up at outpatient department				
2002. 5. 16	9.2	5.7		Calcium gluconate and α-hydroxy cholecalciferol
2002. 5. 30	9.8	6.7	Vit. D_3(pg/mL) : 175 PTH(pg/mL) : 69.25	
2002. 7. 3	9.7	6.0		

*Ca : calcium(normal range : 9.0-10.9 mg/dL), †P : Phosphorous(normal range : 3.8-6.5 mg/dL), ‡PTH : parathyroid hormone(normal range : 9-65 pg/mL), §Vit D3 : 1,25$(OH)_2D_3$(normal range : 25-45 pg/mL)

등의 특이소견은 관찰되지 않았으나, 호흡시 흉부함몰, 말초청색증, 끙끙거림, 비익호흡 등을 관찰할 수 있었다.

검사 소견 : 입원 당시 말초혈액소견에서 혈색소 17.6 g/dL, 백혈구수 18,700/μL, 혈소판 342,000/μL, 혈액화학검사에서 혈당 136 mg/dL, BUN 12.4 mg/dL, creatinine 1.4 mg/dL, Na 133 mEq/L, K 5.6 mEq/L, Cl 97 mEq/L, 총단백 6.8 g/dL, 인 8.3 mg/dL로 저칼슘혈증과 고인산혈증을 보였다. 선천성 대사이상 선별 검사상 갑상선 등의 다른 내분비학적인 이상소견은 없었다.

치료 및 경과 : 생후 2일째부터 Ca gluconate를 투여하기 시작하였으나 저칼슘혈증과 고인산혈증의 교정이 이루어지지 않았고 혈중 PTH 수치는 상승되어 있었다. 생후 50일째 왼쪽 대퇴골간부의 자발골절이 동반되었고 생후 60일경 측정한 혈중 PTH와 Vit. D_3 수치는 상승되어 있었다. 24시간 소변의 칼슘 수치는 저하되었고, cAMP 수치는 상승되어 있었다. Pseudohypoparathyroidism으로 진단된 후, Ca gluconate를 단독으로 투여하던 것에 alpha hydroxy cholecalciferol을 첨가하여 투여하였고, 투여 10일째 혈청 칼슘 수치는 9.2 mg/dL로 교정되었으며, 퇴원 후 외래에서 추적 검사한 혈청 칼슘 수치는 정상 범위에 있었고, PTH의 수치는 136.9 pg/mL에서 69.25 pg/mL로 조절되었다(Table 1). 환아는 계속 외래 추적 관찰 중이다.

고 찰

가성부갑상선 기능저하증은 부갑상선 호르몬이 정상적으로 분비됨에도 불구하고, 부갑상선 호르몬에 대한 말초조직의 저항성으로 인해, 저칼슘혈증, 고인산혈증 등의 부갑상선 기능저하증과 유사한 대사이상을 보이면서 외인성 PTH 투여시 혈중 칼슘 상승 및 요중 인산염의 배설 반응의 장애를 보이는 매우 드문 질환으로, 1942년 Albright 등[1)]이 선천성 골이양증이 동반되었던 3례를 처음 보고한 바 있다.

가성부갑상선 기능 저하증의 유전 방식은 정확히 규명되지 않았으며, 처음에 성염색체 우성 유전으로 생각되었으나[2)], 그 후 상염색체 우성유전[3)]과 열성유전[4)]이 모두 보고되었고, 이처럼 이질성 질환에 대한 유전적 병태생리를 밝히기 위해서는 생화학적 분자학적 분석이 요구됨을 시사한다. 저자들의 경우에서도 가계조사를 시행했으나 환자를 제외한 다른 가족에서 PHP의 임상적 소견을 보이는 예는 없었다.

가성 부갑상선 기능 저하증의 발현 양상이나 PTH 저항성 기전에 대해 많은 연구가 있었는데 대부분의 경우에서 PTH 투여시 소변으로의 cAMP 배설 반응 유무에 따라 비정상적인 반응을 보이는 type I과 정상적인 반응을 보이는 type II 및 그 외 가성-가성부갑상선 기능저하증으로 분류할 수 있다. PHP type I은 Ia, Ib, Ic로 분류되며 PHP의 약 50%가 type Ia고, 이 형태는 AHO의 특징적인 외형을 보이며 이에는 비만, 저신장, 지능저하, 둥근 얼굴, 짧은 중수골과 중족골, 이소성 석회화 등이 있다. Stimulatory G protein(Gs) 활성도가 50% 정도 감소되어 있고, inhibitory G protein(Gi) 활성도는 정상이다. Type Ia는 cAMP를 secondary messenger로 하는 thyrotropin, gluca-

gons, prolactin, gonadotropin, ADH 등과 같은 여러 호르몬에도 저항성을 보인다. 이중 갑상선 기능 장애가 가장 흔히 동반되며 성선 기능 장애와 월경이상, 지연 초경, 불임 등이 보고되고 있다[6-10, 21-23]. 이런 사실에 비추어 PHP type Ia는 PTH 수용체 자체의 결함보다는 G 단백 결핍에 의한 cAMP의 형성 장애로 생각되어진다. 지능발달은 주로 지연되어 있으며, 뇌 조직에서 Gs 결핍 및 cAMP 감소와 관계 있는 것으로 추측된다. Farfel 등[11]이 PHP 25명을 대상으로 조사한 바에 의하면 PHP type Ia는 14명 중 9명에서 지능발달 지연을 보였으나 PHP type Ib 11명은 지능발달 지연을 보이지 않았다고 한다. PHP type Ib는 외인성 PTH 투여시 뇨인산염 배설 반응과 cAMP 반응은 저하되어 있었지만, PTH 이외의 다른 호르몬에는 저항성을 보이지 않고 AHO 외형을 나타내지도 않는다. 이는 Gs의 활성도가 정상인 것으로 보아 G 단백 결핍이 아닌, PTH 수용체 자체의 결합이거나 생물학적 활성이 없는 PTH의 생산 등에 기인하는 것으로 생각된다. PTH type Ic는 전형적 AHO 외형을 보이고, PTH, TSH, LH, FSH, glucagon에 저항성을 보인다. 이 형태는 Gs 단백은 정상이나 adenylate cyclase의 catalytic unit에 장애가 있다. PHP type II는 PTH 투여 후 정상적인 요중 cAMP 배설은 증가되지만 요인산염 배설에 결함을 보이는 형으로서 Drezner 등[20]에 의하면 PTH 수용체-adenylate cyclase 복합체는 기능적으로 정상이지만, cAMP 수용체의 이상으로 보아 아마도 PTH에 의한 cAMP 생산보다 이후 반응인 cytosolic calcium pathway에 결함이 있다고 생각되어지나 아직 확실한 기전은 밝혀지지 않고 있다. AHO의 양상은 없고 발생되는 나이는 2개월에서 70세까지로 다양하며 유전의 증거는 없고 후천성 장애로 추측된다[12]. 또한 PHP Ia의 변형으로 전형적인 AHO 외형을 나타내지만 정상 혈중칼슘을 보이면서 외인성 PTH 투여시 소변의 cAMP 및 요인산 배설이 정상인 가성-가성부갑상선 기능저하증(PPHP)[13]은 PHP와 같이 G 단백의 결손에 기인한다고 생각되나 왜 PTH 이외의 다른 호르몬에 대하여 저항성을 보이지 않는가에 대해서는 대립형질의 이상으로 설명하고 있으나 확실하지 않다. 그 밖의 외인성 PTH에 대한 소변으로의 cAMP 및 인산염 배설반응은 저하되어 있으면서도 정상 혈청칼슘치를 보이는 Normocalcemic PHP[14]도 보고되고 있는데, 이때 혈청 1,25(OH)D_2 결핍이 PHP에서의 저칼슘혈증의 원인일 것이라고 하였다. Normocalcemic PHP와 PPHP는 PTH에 대한 소변으로 cAMP 및 인산염 배설 양상의 차이로 감별이 가능하다.

PHP의 임상 증상 및 소견으로는 부갑상선 기능저하증과 유사한 증상들로 저칼슘혈증에 의해 유발되는 신경계의 흥분증가를 보이는 감각이상, 테타니(chvostek's, Trousseau's sign 양성), 경련(grand mal, petit mal, focal seizure), 손·발의 경축 및 그로 인한 근육통, 후두천명, 복통, 복근의 경직, 청색증 등과 피부, 손톱, 모발의 변화로 피부는 건조하고 탈피성 홍반증, 습진성 피부염이 나타나고, 손톱, 발톱 등은 얇고 잘 부서지며, trans-verse groove가 생긴다. 또한 백내장과 치아 발육 부전도 있다. 뇌파소견의 이상을 보이거나 심전도 소견상 저칼슘혈증에 의한 QTc의 연장을 보인다[15].

PHP는 저칼슘혈증 및 고인산혈증으로 인한 경련, 강축이 주소가 되는 경우가 많지만, 본 증례의 환아는 미숙아로 입원하여 생후 2일째 시행한 생화학적 검사에서 저칼슘혈증(6 mg/dL)과 고인산혈증(8.3 mg/dL)이 발견되어 지속적인 Ca gluconate의 주입을 시행하였으나 혈청 칼슘치와 인산염치는 교정되지 않았고, 생후 50일째에 왼쪽 대퇴 골간부의 자발 골절 발생하여 추적 검사 시행한 결과 PTH 농도가 증가되어 있었고, Vit. D_3는 정상이었다. 환아가 너무 어려서 지능 저하 유무는 알 수 없었으나, 둥근 얼굴, 짧은 중수골 및 중족골 등의 AHO의 특징적인 외형은 관찰되지 않았다. 확진을 위해서는 외인성 PTH의 투여에 의한 소변의 cAMP 형성 정도와 인산염의 배설정도를 측정해야 하나 시료가 없어서 시행하지 못했으며, AHO를 동반하지 않았고, 24시간 소변의 cAMP가 증가된 것으로 미루어 보아 type II로 사료된다.

진단은 정상적인 신기능을 보이면서 상기의 임상증상을 동반하고, 저칼슘혈증, 고인산혈증을 보이고, 혈중 PTH의 증가가 있을 시 의심하며 이러한 환자에서 방사면역 측정법에 의한 PTH의 상승 및 외인성 PTH 투여에 의한 소변의 cAMP 또는 인산염 배설반응의 저하를 증명함으로써 확진할 수 있다.

Ellsworth-Howard 검사[16]는 1934년에 처음 기술된 이래 이 질환의 진단에 널리 사용되어 왔는데 부갑상선 호르몬을 정맥내로 주사한 후 신장을 통한 인의 배설을 측정하는 것으로서 정상이나 부갑상선 기능 저하증에서는 PTH 주사 후 요의 인 배설이 증가되나 PHP에서는 요의 인 배설 증가를 볼 수 없다. 한편 Stirling 등[17]은 고도로 정제된 PTH를 정맥주사한 후 혈장 cyclic AMP를 주사 전과 주사 10분 후 측정하면 정상과 PHP를 구별할 수 있으며 간단하고 채뇨나 채혈을 줄일 수 있어 가족력과 이학적 소견상 PHP가 의심되는 유·소아에서 선별검사가 가능하다고 하였으나 Ellsworth-Howard 검사가 유용한 검사법으로 알려져 있다.

부갑상선 기능저하증과 구별되는 증상[13]으로 첫째로 PHP는 8-9세에 발견되고 정신박약이 63%에서 나타나고 AHO 소견으로 저신장, 지능장애, 둥근 얼굴과 짧은 목, 3·4·5번째 중수골과 중족골의 단축, 피하 연조직의 석회침착이 일어나고, 남녀비는 2:1이다. 부갑상선 기능저하증에선 16세 이상에서 발견되며 정신박약이 18%에서 나타나고 papilledema가 많고 moniliasis가 자주 나타나며 남녀비는 같다. 둘째로 검사 소견상 혈중 PTH는 PHP나 PPHP 시에는 정상 혹은 증가되어 있으며 PTH를 주고 난 뒤 소변내 cAMP의 증가도 없고 인산뇨의 증가도 없으며, HP 시에는 급격한 소변내 cAMP의 상승과 인산뇨의 증가를 보인다.

치료는 Vit. D_3와 칼슘염을 투여하여 혈중 칼슘치를 정상 또는 정상보다 약간 낮도록 유지하며 테타니의 증상을 조절하는 것으로 생화학적 결함은 교정되지만 신체적, 정신적 결손은 변화

가 없다.

저칼슘혈증으로 인한 테타니가 있는 경우 10% calcium gluconate를 체중 kg당 2 mL(18 mg Ca/kg) 용량으로 심박수를 측정하면서 10분 이상에 걸쳐 서서히 주입한다. 그 후 6-8시간 간격으로 체내 칼슘대사의 균형이 이루어질 때까지 반복하여 투여할 수 있다. 이때 과량의 칼슘이 심장에 가면 서맥이나 심정지를 초래할 수 있으므로 투여시 서맥이 보이면 즉시 중단해야 한다. 응급처치 후 저칼슘증상이 소실되면 Vit. D_3로 장기 치료를 한다. 이 치료의 목적은 혈청 칼슘을 8.6-9.5 mg/dL 범위로 유지시키는 것으로 치료 중 칼슘이 기대되는 치보다 낮으며 Vit. D를 15-20% 늘린다. PTH 자극의 부족은 신장의 hydroxylase activity의 감소로 1,25-dihydroxyvitamine D_3가 감소됨으로서 생기기 때문에 Vit. D 치료로 1,25-dihydroxyvitamine D_3 농도를 회복시키고 장내 칼슘 흡수를 촉진시키는데 목적이 있다[18]. 치료 효과 판정은 4-6주간 후에 본다.

치료시 개인마다 치료에 대한 반응이 다르므로 정기적 추적관찰을 통해 calcium과 Vit. D 농도 검사를 시행함으로써 고칼슘혈증에 의한 뇌중추계 손상, 신석회화증의 위험성, Vit. D 중독(영구적인 신장장애 초래)을 조기에 발견하는 것이 필요하다[19]. 고칼슘혈증의 발생은 소변으로 배설되는 칼슘의 증가로 알 수 있으며 이때 배설량은 300-500 mg/24 hr 정도로 유지하여 신석회화, 신결석 등을 예방하여야 한다.

요 약

저자들은 미숙아에서 이학적 검사상 AHO를 동반하지 않고, 생화학 검사에서는 저칼슘혈증, 고인산혈증, 혈청 PTH의 증가와 24시간 소변의 기저 cAMP의 증가를 보이면서, 대퇴골의 자발골절을 동반했던 가성부갑성선 기능저하증 1례를 문헌 고찰과 함께 보고하는 바이다.

참 고 문 헌

1) Albright F, Burnett CH, Smith PH. Pseudohypoparathyridism-an example of Seabright- bantam syndrome. Endocrinology 1942;30:922-32.
2) Kooh SW, Fraser D, DeLuca HF, Belsey RE, Clark B, Murray TM. Treatment of hypoparathyroidism and psudohypoparathyroidism with metabolites of vitamin D. N Engl J Med 1975;293:840-4.
3) Fitch N. The identification and ingeritance of Albtight's hereditary osteodystrophy. Am J Med Genet 1982;11:11-29.
4) Levine MA, Downs RW Jr, Moses Am. Resistance to multiple hormones in patients with pseudohypoparathyroidism. Association with deficient activity of the guanine nucleotide regulatory protein. Am J Med 1983;74:545-56.
5) Spiegel AM, Gierschick P, Levine MA, Downs RW Jr. Clinical implications of guanine nucleotide binding proteins as receptor effector couplers. N Engl J Med 1985;312:26-33.
6) Levine MA, Downs RW Jr, Moses AM, Breslau NA, Marx SJ, Lasker RD, et al. Resistance to multiple hormones in patients with pseudohypoparathyroidism. Am J Med 1983;74:545-6.
7) Shima M, Nose O, Shimizu K, Seino Y, Yabuuchi H, Saito T. Multiple associated endocrine abnormalities in a patient with pseudohypop arathyroidism type Ia. Europ J Pediatr 1988;147:536-8.
8) Levine MA, Japs TS, Hung W. Infantile hypothyroidism in two sibs. An unusual presentation of pseudohypoparathyroidism type Ia. J Pediatr 1985;107:919-22.
9) Weisman Y, Golander A, Spirer Z, Farfel Z. Pseudohypoparathyroidism typeIa presenting as congenital hypothyroidism. J Pediatr 1985;107:413-5.
10) Shapiro MS, Bernheim J, Gutman A, Arber I, Spitz IM. Multiple abnormalities of anterior pituitary hormone secretion in association with pseudohypoparathyroidism. J Clin endocrinol Metab 1980;51:493-7.
11) Farfel Z, Friedman E. Mental deficiency in pseudohypoparathyroidism typeIis associated with Ns-protein deficiency. Ann Intern Med 1986;105:197-9.
12) Drezner MK, Neelson FA. Pseudohypoparathyroidism. In : Stanbury JB, Wyngaarden JB, Fredrickson DS, Goldstein JL, Brown MS, editors. The Metabolic basis of inherited disease. New York : McGrw-Hill, 1983:1508-27.
13) Levine MA, Jap TS, Mauseth RS, Downs RW, Spiegel AM. Activity of the stimulatory guanine nucleotide binding protein is reduced in erythrocytes from patients with pseudohypoparathyroidism and pseudopseudohypoparathyroidism. J Clini Endocrinol Metab 1986;62:497-502.
14) Drezner MK, Haussler MR. Normocalcemic pseudohypoparathyroidism. Association with normal vitamin D3 metabolism. Am J Med 1979;66:503-8.
15) 홍창의. 내분비 질환 소아과학, 완전 개정판, 서울, 대한교과서 주식회사, 2001, p965-6.
16) Ellsworth R, Howard JE. Studies on the physiology of the parathyroid gland : VII. Some reponse of normal human kidney and blood to intravenous parathyroid extract. Bull John Hopkins Hosp 1934;55:296-308.
17) Stirling HF, Darling JA, Barr DG. Plasma cyclic AMP response to intravenous parathyroid hormone in pseudohypoparathyroidism. Acta Paediatr Scand 1991;80:333-8.
18) 권순완, 이혜진 최선용 윤운기. 형제에서 발생한 Pseudohypoparathyroidism 2례. 소아과 1993;36:882-7.
19) Levine MA, Aurbach GD. Pseudohypoparathyroidism. In : DeGroot LJ, editor. Endocrinology. 4th ed. Philadelphia : WB Saunders Co, 2000:1070-5.
20) Drezer MK, Neelon FA, Lebonitsz HE. Pseudohypoparathyroidism Type II : A possible defect in the reception of the cyclic AMP signal. N Engl J Med 1973;280:1056-60.
21) Marx SJ, Hershman JM, Aurbach GD. Thyroid dysfunction in pseud ohypoparathyroidism. Clin Endocrinol Metab 1971;33:822-8.
22) Carlson HE, Brickman AS, Bottazzo GF. Prolactin deficiency in pseudohypoparathyroidism. N Engl J Med 1977;296:140-4.
23) Bickman AS, Carlson HE, Deftos LJ. Prolactin and calcitonin responses to parathyroid hormone infusion in hypoparathyroid, pseudohypoparathyroid and normal subjects. J Clin Endocrinol Metab 1981;53:661-4.