

라론 증후군의 구강 악안면 증상

신차욱 · 김영재 · 김정욱 · 장기택 · 이상훈 · 한세현 · 김종철

서울대학교 치과대학 소아치과학교실

국문초록

Growth hormone insensitivity(GHI) 증후군은 Laron에 의해 처음 보고된 질환으로 성장 호르몬 결핍증과 유사하게 악안면 양상과 심각한 성장 지연을 보이지만, 이와는 달리 혈중 성장호르몬은 정상이거나 증가되어 있고 혈중 Insulin like growth factor-I (IGF-I)과 성장 호르몬 결합 단백질은 감소되어 있는 특징을 보인다. 이 중에서 원발성으로 GHI 증후군을 보이는 경우를 라론 증후군으로 분류하고 있으며, 세계적으로 약 200여 증례가 보고되고 있으나, 치의학적인 보고는 극히 드물다.

본 증례는 라론 증후군을 보이는 두 증례를 관찰한 바 작은 두개저와 상하악골, 왜소치, 구근상 치관, 침상 치근 등의 치아 형태 이상 등의 다양한 구강 악안면 이상을 보였기에 이를 보고하는 바이다.

주요어 : 성장 호르몬, 성장 지연, 왜소치, 구근상 치관, 침상 치근

I. 서론

Growth hormone insensitivity(GHI) 증후군은 성장 호르몬 결핍증과 유사하게 악안면 양상과 심각한 성장 지연을 보이지만, 이와는 달리 혈청 내 성장 호르몬 농도가 정상 범위이거나 높은 질환으로¹⁾, Laron 등²⁾에 의해 1966년에 처음으로 보고되었다. 그 이후에도 다양한 원인과 증상을 가진 GHI 증후군이 계속 보고되어 왔으며, 1993년 Laron 등³⁾은 GHI 증후군을 원발성과 속발성으로 분류하였으며, 이 중 원발성 GHI 증후군을 라론 증후군이라고 명명하였다.

라론 증후군은 30개 이상의 다양한 형태의 돌연변이에 의해 성장 호르몬 수용체의 결합이나 신호 전달 이상, Insulin-like growth factor-I (IGF-I) 합성의 원발성 결함 등으로 인해 발생하는 것으로 최근까지도 계속 새로운 돌연변이가 보고되고 있다^{3,4)}.

라론 증후군의 경우 성장호르몬 수용체 결함이나 성장 호르몬 신호 전달 이상 등의 원인으로 IGF-I이 원활히 합성되지 않으므로 음성 피드백기 기전에 의하여 혈중 성장호르몬의 생성이 증가된다. 혈중 IGF-I과 성장 호르몬 결합 단백질은 감소된 양상을 보이며, IGF-I은 성장호르몬 투여 후에도 증가하

지 않는다⁵⁾. 세계적으로 이스라엘, 이탈리아, 스페인, 슬로베니아, 파키스탄, 인도 등지에서 주로 발견되며, 유전양상은 근친 결혼한 가족에서 많이 발견된다⁶⁾. Rosenfeld 등⁶⁾은 여러 연구에서 발표한 라론 증후군의 전반적인 임상 양상을 정리하여 보고하였는데 그 내용은 Table 1과 같다. 이 증후군을 가진 환아들에서는 심각한 성장 부전과 정상적인 신체 비율은 공통적으로 관찰되지만, 그 외의 양상에 대해서는 다양한 표현형을 보이는 것으로 보인다.

과거에는 이 증후군은 치료할 수 없는 질환이었으나, recombinant human IGF-I (rh IGF-I)의 개발로 치료가 가능해졌다. 1980년대 후반부터 rh IGF-I이 라론 증후군 환자의 치료에 쓰이기 시작했으며, 투여를 받은 환자들에서 투여 기간 동안 성장률의 증가가 보고되었다. 하지만 부작용 또한 보고되고 있으며, 적절한 용법이나 용량에 대해서는 아직 의견이 분분한 상태이다⁷⁾.

이 증후군은 세계적으로 약 200증례 정도가 보고되고 있지만, 치의학적인 양상을 보고한 논문은 많지 않으며, 국내에서도 아직 치의학적으로 보고된 바는 없다. 이에 저자는 라론 증후군의 구강 악안면 증상에 대해 보고하고, 이에 해당하는 문헌을 고찰하여 다소의 지견을 얻었기에 보고하는 바이다.

교신저자 : 김 종 철

서울시 종로구 연건동 275-1 / 서울대학교 치과대학 소아치과학교실 및 치학연구소 / 02-2072-3395 / kimcc@snu.ac.kr

원고접수일: 2008년 10월 06일 / 원고최종수정일: 2008년 11월 28일 / 원고채택일: 2008년 12월 10일

Table 1. Clinical features of Laron syndrome⁶⁾

Epidemiology
Consanguinity
Varying sex ratios in different populations
Increased childhood mortality
Growth and development
Usually near normal-normal birth weight but length variable
Severe growth failure
Delayed bone age, but advanced relative to height age
Segmental ratios and arm span normal for bone age in children from Ecuador, Europe, abnormal for chronological age from Israel
Micropenis in childhood; normal for body size in adult
sexual function and reproduction
Puberty delayed 3-7 years in 50%; normal adult
Low intelligence in Israeli cohort; normal in others
Craniofacies
Hair sparse before age 7 years (70%); frontotemporal hairline recession later
Prominent forehead
Hypoplastic nasal bridge; shallow orbits
Decreased vertical dimension of face
“Setting sun” sign in 25% under 10 years of age
Prolonged retention of primary dentition; dental decay
Blue scleras
Unilateral ptosis/facial asymmetry
Musculoskeletal/body composition/metabolic
Hypoglycemia in infancy and childhood(45%); fasting symptoms in some adults
Delayed walking(70%)
Hip dysplasia : avascular necrosis of femoral head; congenital dislocation of hip
High-pitched voices(all children; 90% of adults)
Thin, prematurely aged skin
Limited elbow extensibility in 80% of children over 5 years of age; 85% of adults
Children underweight to normal weight for height, but appear obese; adults overweight for height
osteopenia, despite normal sex hormone status

II. 증례 보고

증례 1

- 이름 : 김○○
- 연령/성별 : 13세 4개월/남자
- 신장 : 103 cm (-7.3 SD : 동일 연령대 한국인 평균 신장은 158.2 cm, 표준 편차는 7.56 cm이다.)
- 체중 : 15.3 kg (-3.2 SD : 동일 연령대 한국인 평균 체중은 51.0 kg, 표준 편차는 11.0 kg 이다.)
- 과거 의과적 병력 : 출생 시 러셀-실버 증후군으로 진단받고, 성장 호르몬 치료를 받았으나, 성장 호르몬에 반응하지 않아 정밀 검사 결과 라론 증후군으로 재진단 받았으며, 현재까지 rh IGF-I 을 이용한 치료는 받지 않았다.
- 과거 치과적 병력 : 치조골 지지부족과 외상으로 인해 다수의 유치와 영구치가 소실된 경험이 있으며, 하악 좌측 유절치의 용합이 존재하였다. 또한 상악 우측 측절치와 하악 좌측 중절치가 선천적으로 결손되어 있었으며, 치아 우식증으로 인해 치과 치료를 받은 경험이 있다.

의 용합이 존재하였다. 또한 상악 우측 측절치와 하악 좌측 중절치가 선천적으로 결손되어 있었으며, 치아 우식증으로 인해 치과 치료를 받은 경험이 있다.

· 구강 내 소견(Fig. 1.) : 환아는 현재 영구치열기로 전체 치아의 색은 정상이나 크기가 작았으며, 형태와 위치가 비정상적이었다. 모든 치아가 전반적으로 약 2도에서 3도의 동요도를 보였다.



Fig. 1. Intraoral view at 13y 4m.

· 방사선학적 소견 : 유치열기(Fig. 2.)의 방사선 사진을 보면, 치관은 치경부 협소로 인하여 구근상으로 보이며, 치근은 짧고 가늘며, 칩골 모양을 나타내었다. 영구치열(Fig. 3.)에서도 유치와 유사하게 치경부 협소로 인하여 구근상의 치관과 짧은 칩상의 치근, 치수강의 폐쇄와 치조골의 퇴축을 관찰할 수 있었다.

· 측모두부계측소견 (Fig. 4.) : 상하악골과 두개저의 크기가 동일 연령 평균수치에 비해 매우 작았으며, 후퇴된 상하악골과 감소된 안면 수직 고경을 관찰할 수 있었다. 또한 경추골 성숙도는 5단계였다.



Fig. 2. Panoramic view at 7y 5m.



Fig. 3. Panoramic view at 13y 4m.

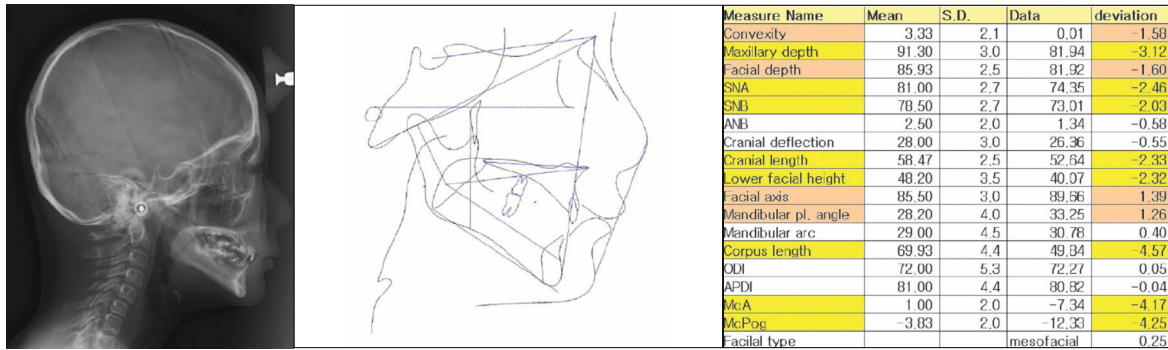


Fig. 4. Cephalometric view and analysis at 13y 4m.

증례 2

- 이름 : 김○○
- 연령/성별 : 4세 5개월/남자
- 신장 : 67.7 cm (-8.4 SD : 동일 연령대 한국인 평균 신장은 102.3 cm, 표준 편차는 4.12 cm이다.)
- 체중 : 5.0 kg (-5.1 SD : 동일 연령대 한국인 평균 체중은 16.7 kg, 표준 편차는 2.30 kg이다.)
- 과거 의과적 병력 : 출생 시 라론 증후군으로 진단받았으며, 현재까지 rh IGF-I 을 이용한 치료는 받지 않았다.
- 과거 치과적 병력 : 치과 치료 경험이 없으며, 치아 우식증을 주소로 본원에 처음 내원하였다.
- 구강 내 소견 (Fig. 5.) : 환아는 현재 유치열기로 전체 치아의 색은 정상이나 크기가 작았으며, 치아의 동요도는 보이지 않았다. 또한 하악 양측 제1유구치의 치아우식증이 관찰되었

다.

- 방사선학적 소견 (Fig. 6.) : 영구치배의 저발육이 관찰되며, 전치부와 구치부 모두에서 치경부 협착이 관찰되었다. 구치부의 치관은 구근상이었으며, 치근은 짧고 침상 모양이었다. 또한 치수는 관찰 가능하긴 하나, 협소하였다.
- 측모두부계측소견 (Fig. 7.) : 연령에 비해 상하악골과 두개저의 크기가 현저하게 작았으며, 후퇴된 상하악골, 감소된 안면 수직 고경을 관찰할 수 있었다.

Ⅲ. 총괄 및 고찰

세계적으로 라론 증후군이 약 200증례 정도 보고되고 있기는 하지만 그 구강 악안면 양상에 대해 보고한 논문은 많지 않다. Sarnat 등⁸⁾은 라론 증후군 환자들의 골령과 치령을 분석하여 비교한 결과 골령과 치령 모두 약간의 지연을 보였으며, 골령의 지연 정도에 비해 치령의 지연 정도가 낮다고 보고하였다. 이는



Fig. 5. Intraoral view at 4y 5m.



Fig. 6. Panoramic view at 4y 5m.

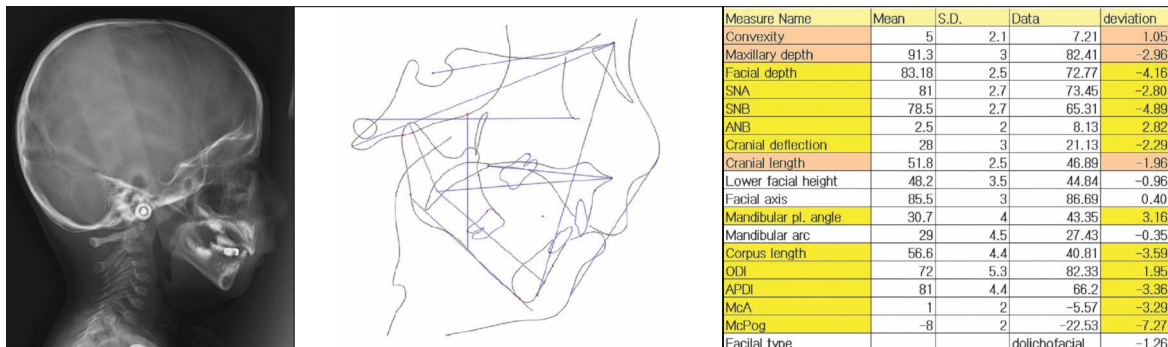


Fig. 7. Cephalometric view and analysis at 4y 5m.

본 증례와는 약간 상반된 양상으로 증례 1의 경우 환아의 골령은 경추골 성숙도를 이용하여 보았을 때 5단계였는데, 이는 Uysal 등⁹⁾의 논문 결과를 참고하여 비교하였을 때 실제 환아의 역연령에 비해 뚜렷한 지연을 보이지 않았으며, 환아의 치령 역시 정상인의 유치와 영구치의 발육과 맹출 시기에 근거하여 비교해보았을 때 정상범주에 속하였다¹⁰⁾. 증례 2 역시 골령은 환아의 나이가 어려서 경추골 성숙도를 통해서 비교할 수 없었지만 치령은 정상 범주에서 크게 벗어나지 않는 소견을 보였다.

이 증후군 환자들의 악안면 골격 양상을 보고한 논문들을 보면 Schaefer 등¹¹⁾은 이 증후군 환자들이 안면부의 수직성장이 많이 감소되어 있다고 보고하였는데, 본 보고의 두 증례 모두에서도 이와 같은 양상이 관찰되었다. 또한 Rosenbloom 등¹²⁾은 에콰도르의 라론 증후군 환자들의 임상 양상을 분석한 결과 약 15%에서 안면비대칭이 나타났다고 보고하였는데, 이번 증례의 환아들에서는 뚜렷한 안면비대칭은 나타나지 않았다. 이번 증례의 환아들은 두개저, 상하악골을 포함한 두개골이 동일 연령의 어린이에 비해 현저하게 작았으나, 전체 신장에서 머리 크기의 비율은 동일 연령 어린이와 유사하였는데, 이와 같은 양상은 여러 논문의 보고와 일치한다^{3,5,6,11)}.

치아와 관련된 양상에 대해 보고한 내용들을 살펴보면 Sarnat 등⁸⁾은 영구치의 선천적 결손이 높은 빈도로 나타난다고 보고하였는데, 증례 1의 환아도 상하악 영구 전치의 선천적 결손을 보였다. 또한 Schaefer 등¹¹⁾과 Rosenbloom 등¹²⁾은 이 증후군 환자들에서 유치의 만기잔존이 관찰되며, 치아 우식증이 높은 비율로 관찰된다고 보고 하였는데, 증례 2의 경우 현재 환아가 유치열기이기 때문에 유치의 만기잔존여부는 아직 알 수 없으며, 증례 1에서는 검사와 문진을 통해 확인한 결과 유치의 만기 잔존은 없는 것으로 판단되었다. Laron¹³⁾은 이 증후군을 가진 환자들의 경우 영구치의 모양이나 형태는 정상적이며, 상대적으로 악골이 적어서 총생을 보인다고 하였다. 본 증례에서는 두 환아 모두 작은 악골을 보이는 것은 Laron¹³⁾의 보고와 일치하였지만, 영구치의 모양이나 형태면에서는 다른 양상을 보여주었다.

앞에서 언급한 바와 같이 이번 증례의 경우 이미 보고된 논문들과 유사한 양상을 보이는 부분도 있었지만 다른 양상을 보이는 부분도 많았는데, 이런 점은 Savage 등⁵⁾과 Rosenfeld 등⁶⁾이 언급한 라론 증후군의 표현형의 다양성을 보여주는 것이라 할 수 있다.

특히 이번 증례에서는 구근상의 치관, 침상의 치근, 전반적인 왜소치, 치조계의 위축과 같은 다른 보고에서 언급되지 않은 독특한 양상이 관찰되었다. 치아의 이런 양상은 성장 호르몬과 관련된 유전자를 조작한 쥐에서 관찰되는 것과 유사하다. Smid 등¹⁴⁾은 성장 호르몬 수용체 유전자를 결여시킨 쥐를 이용한 실험 결과 구치의 치관 폭과 치근의 길이 감소가 있었다고 하였고, Ramirez-Yañez 등¹⁵⁾도 같은 종류의 유전자 조작 쥐를 이용하여 실험한 결과 전치의 길이 감소를 보고하였다. 이와 같은 사실을 볼 때, 향후 이런 증례의 더 많은 연구를 통해 사람에서 성장 호르몬이 치아와 치조골에 미치는 영향에 대해서 밝혀내

는데 도움을 줄 수 있을 것으로 사료된다.

IV. 요약

라론 증후군을 보이며, rh IGF-I을 이용한 치료를 받지 않은 두 증례를 통해 구강 내 특징을 관찰한 바 구강악안면 영역과 관련된 다음과 같은 비정상 소견을 보였다. 환아들은 두개저, 상악, 하악을 포함한 전반적인 두개골의 크기가 동일 연령의 어린이들에 비해 현저히 작았으며, 감소된 수직 고경과 후퇴된 상하악이 관찰되었다. 또한 치아의 크기가 전반적으로 작았고, 짧고 침상형의 치근과 치경부 협착을 보이는 구근상의 치관과 같은 비정상적인 치아 형태를 보였다. 그리고 치수는 협소하거나 관찰할 수 없었으며, 선천적 결손 또한 관찰되었다. 그리고 이런 현상은 영구치에서 더 두드러져 나타나는 경향을 보였다.

하지만 라론 증후군은 표현형이 다양하고 현재 구강악안면양상에 대해서는 거의 보고된 바가 드물기 때문에 이런 양상들을 증후군의 일반적인 양상으로 정의하기에는 어려움이 있으며, 향후 더 많은 연구가 필요할 것으로 보인다.

참고문헌

1. Savage MO, Rosefeld RG : Growth hormone insensitivity: A proposed revised classification. *Acta Paediatr Suppl*, 428:147, 1999.
2. Laron Z, Pertzalan A, Mannheimer S : Genetic pituitary dwarfism with high serum concentration of growth hormone: A new inborn error of metabolism? *Isr J Med Sci*, 2:152-155, 1966.
3. Laron Z, Blum W, Chatelain P, *et al.* : Classification of growth hormone insensitivity syndrome. *J Pediatr*, 122:241, 1993.
4. Woods KA, Dastot F, Preece MA, *et al.* : Phenotype : genotype relationships in growth hormone insensitivity syndrome. *Clin Endocrinol Metab*, 82:3529-3535, 1997.
5. Savage MO, Blum WF, Ranke MB, *et al.* : Clinical features and endocrine status in patients with growth hormone insensitivity (Laron syndrome). *J Clin Endocrinol Metab*, 77:1465-1471, 1993.
6. Rosenfeld RG, Rosenbloom AL, Guevara-Aguirre J : Growth hormone (GH) insensitivity due to primary GH receptor deficiency. *Endocr Rev*, 15:369-390, 1994.
7. David A, Metherell LA, Clark AJ, *et al.* : Diagnostic and therapeutic advances in growth hormone insensitivity. *Endocrinol Metab Clin North Am*, 34:581-595, 2005.
8. Sarnat H, Kaplan I, Pertzalan A, *et al.* :

- Comparison of dental findings in patients with isolated growth hormone deficiency treated with human growth hormone (hGH) and in untreated patients with Laron-type dwarfism. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol*, 66:581-586, 1988.
9. Uysal T, Ramoglu SI, Basciftci FA, *et al.* : Chronologic age and skeletal maturation of the cervical vertebrae and hand-wrist: Is there a relationship? *Am J Orthod Dentofacial Orthop*, 130:622-628, 2006.
 10. 대한소아치과학회, 소아·청소년치과학, 신흥인터넷서널, p.56, 2007.
 11. Schaefer GB, Rosenbloom AL, Guevara-Aguirre J, *et al.* : Facial morphometry of Ecuadorian patients with growth hormone receptor deficiency/Laron syndrome, *J Med Genet*, 31:635-639, 1994.
 12. Rosenbloom AL, Savage MO, Blum WF, *et al.* : Clinical and biochemical characteristics of growth hormone receptor deficiency (Laron syndrome). *Acta Paediatr Suppl*, 383:121-124, 1992.
 13. Laron Z. : Laron-type dwarfism (hereditary somatomedin deficiency), *Ergeb Inn Med Kinderheilkd*, 51:117-150, 1984.
 14. Smid JR, Rowland JE, Young WG, *et al.* : Mouse molar dentin size/shape is dependent on growth hormone status. *J Dent Res*, 86:463-468, 2007.
 15. Ramirez-Yañez GO, Smid JR, Young WG, *et al.* : Influence of growth hormone on the craniofacial complex of transgenic mice. *Eur J Orthod*, 27:494-500, 2005.

Abstract

ORAL AND MAXILLOFACIAL MANIFESTATIONS OF LARON SYNDROME

Cha-Uk Shin, Young-Jae Kim, Jung-Wook Kim, Ki-Taek Jang, Sang-Hoon Lee, Se-Hyun Hahn, Chong-Chul Kim

Department of Pediatric Dentistry, College of Dentistry and Dental Research Institute, Seoul National University

Laron syndrome was first described by Dr. Laron. Administration of exogenous growth hormone failed to stimulate insulin-like growth factor-I(IGF-I) production which was related to postnatal growth, because these patients lacked receptors in the liver for this hormone. The diagnosis of this syndrome is based on the typical features of GH resistance such as normal or elevated serum GH, low serum IGF-I, and impaired IGF-I response to hGH. Laron syndrome patients showed characteristically severe postnatal growth failure and markedly reduced adult height.

This report describes the oral and maxillofacial manifestations of children associated with Laron syndrome. Children with Laron syndrome have several dental and skeletal irregularities. Relatively little is known of the direct effect of Laron syndrome on dental development. Further research should be needed.

Key words : Growth hormone, Growth failure, Microdontia, Bulbous crown, Spiculate root