

McCune-Albright 증후군의 임상적 및 내분비학적 특징

울산대학교 의과대학 서울아산병원 소아청소년과

권유진 · 김유미 · 김자혜 · 최진호 · 유한욱

Clinical and Endocrine Characteristics of Patients with McCune-Albright Syndrome

Yoojin Kwun, Yoo-Mi Kim, Ja-Hye Kim, Jin-Ho Choi, Han-Wook Yoo

Department of Pediatrics, Asan Medical Center Children's Hospital,
University of Ulsan College of Medicine, Seoul, Korea

Purpose: McCune-Albright syndrome (MAS) is caused by activating mutations in the GNAS gene, resulting in peripheral precocious puberty, café-au-lait spots, and polyostotic fibrous dysplasia (POFD). The aim of the present study was to describe the diverse clinical and endocrine characteristics of patients with MAS.

Methods: Seven patients with MAS were included in this study and medical charts were reviewed retrospectively for following parameters: patient's sex and age at diagnosis, POFD, ovarian cysts, and precocious puberty.

Results: The mean age at diagnosis was 5.8 ± 4.2 years. One patient was male (14%) and the other six patients were female (86%). Peripheral precocious puberty was associated with 6 patients (86%). Five patients manifested premature menarche as early as 2 to 5 years of age. Letrozole was administered to 4 patients, tamoxifen to one patient and GnRH agonist to one patient. Five females developed ovarian cysts. Thyroid function tests were performed in all patients and one patient showed hyperthyroidism (14%) and has been treated with methimazole. One patient presented with pseudohypoparathyroidism, phosphaturia, calciuria suggesting hypophosphatemic rickets. Six patients (86%) revealed POFD. One patient had symptoms of optic nerve compression and secondary esotropia and 2 patients had bone pain.

Conclusion: This study described clinical characteristics and endocrine complications of patients with MAS. Careful physical examinations with history taking and serial endocrine function tests should be needed to detect complications such as endocrinologic hyperfunction and POFD.

Key words: McCune-Albright syndrome, Precocious puberty, Polyostotic fibrous dysplasia, Café-au-lait spot, Ovarian cyst

서 론

책임저자: 유한욱, 서울특별시 송파구 아산병원길 86
울산의대 서울아산병원 소아청소년과
Tel: 02)3010-3374, Fax: 02)473-3725
E-mail: hwyoo@amc.seoul.kr

조발 사춘기 증상을 보이는 소아에서 드문 원인으로
McCune-Albright 증후군을 들 수 있으며, 커피색 피

부 반점(café-au-lait spot)과 다병변 골섬유화 이형성증(polyostotic fibrous dysplasia)의 세가지 임상양상을 삼주증(triad)으로 하여 이중 두 가지 이상 동반되었을 때 임상적으로 진단될 수 있다¹⁾. 질병 발생 기전으로는 G-단백의 α-아단위에 해당하는 GNAS 유전자의 돌연변이로 인하여 단백질 기능의 지속적인 활성화가 진행되어 다양한 임상상을 보인다²⁾. 체세포 돌연변이에 의해 발생하므로 골 병변 또는 피부 병변의 채취를 통한 유전자 검사를 하는 방법이 결과를 얻을 확률이 높고 혈액 채취를 통해서 돌연변이를 발견하기 어렵다³⁾. McCune-Albright 증후군에서 나타날 수 있는 임상양상은 성조숙증, 부신기능항진에 의한 증상, 말초성 성조숙증, 갑상선항진증, 말단비대증, 거인증, 골형성이형증, 커피색피부반점, 간장애, 저인산혈증, 난소낭종, 부갑상선항진증, 고프로락틴혈증(hyperprolactinemia) 등이 있다^{1, 4)}. 피부 병변은 몸의 중심선을 넘지 않는 것으로 알려져 있다⁴⁾. McCune-Albright 증후군에서 가장 특징적인 소견은 여아에서 흔하게 나타나는 조발 사춘기 증상으로 초경의 시작은 유방 또는 음모의 발달이 진행되기 이전인 이른 유아기에서부터 시작될 수 있다¹⁾.

McCune-Albright 증후군은 국내에서 보고된 예가 드문 질환으로 본 연구에서는 McCune-Albright 증후군으로 진단받은 환자들을 대상으로 임상적 특징 및 내분비학적 양상을 기술하고자 하였다.

대상 및 방법

1. 대상

McCune-Albright 증후군으로 진단받은 환자 7명의 의무기록을 후향적으로 검토하였다. 성별 분포는 남자 1명(14.3%), 여자 6명(86.7%)이었다. McCune-Albright 증후군의 진단 기준에 부합하는 환자는 다병변 골섬유화 이형성증, café-au-lait 피부반점, 성조숙증 등의 자율성 내분비기능항진증 중 2가지 이상의 임상양상을 만족하는 경우로 정의하였다¹⁾. 세 가지 임상양상을 모두 만족하는 환자는 5명(71%)이었고, 두 가

지를 만족하는 환자는 다병변 골섬유화 이형성증과 café-au-lait 피부반점을 보인 한 명과 다병변 골섬유화 이형성증과 성조숙증을 보인 한 명이었다.

2. 방법

McCune-Albright 증후군으로 진단받은 환자 7명의 의무기록을 후향적으로 검토하여 출생력과 가족력, 연령, 성별, 키, 몸무게, 체질량지수(body mass index, BMI), 성조숙증의 임상양상(초경 연령, 성 성숙도), 여아에게는 난소 낭종(ovarian cyst) 유무, 남아에게는 고환의 크기를 측정하였다. Café-au-lait 피부 반점, 다병변 골섬유화 이형성증, 자율성 내분비 기능항진(autonomic endocrinologic hyperfunction)의 임상양상인 갑상선항진증, 부갑상선항진증, 고신장의 발생 여부 및 임상 경과를 추적 관찰하였다.

결 과

평균 진단 연령은 5.8 ± 4.2 세였고, 성별은 7명중 6명이 여아(86%)였으며 1명이 남자(14%)였다. 평균 체중, 키, 체질량지수(BMI)는 각각 33.2 ± 12.5 kg, 132.4 ± 28.7 cm, 18.2 ± 3.2 kg/m²으로 측정되었다. 증례 7에서 모친이 산전에 갑상선항진증을 보여 methimazole을 복용하였다.

성조숙증은 모든 여자 6명에서 나타났다(Table 1). 세 명의 여아(증례 1, 3, 7)에서 유방 성 성숙도 2에 해당되는 소견을 보였고, 초경은 2-5세 사이에 시작되었다. 성조숙증의 치료를 위해 letrozole을 4명의 여아(증례 1, 3, 5, 7)에게 복용하도록 하였고, 1명의 여아(증례 3)에게 GnRH agonist를 병용 투여하였다. 증례 3에서는 LH, FSH의 기저치가 각각 0.92 mIU/mL, 0.6 mIU/mL였고, GnRH 자극 후 LH의 최고치가 5.8 mIU/mL, FSH의 최고치가 8.6 mIU/mL로 사춘기 수준으로 상승되어 중추성 성조숙증의 소견을 보였다. 6명의 여아 중 5명은 난소 낭종(83.3%)이 발견되었다. 증례 1에서 갑상선항진증이 동반되어 있었고 methimazole 치료를 하였다. 증례 5에서는 가성부갑상선

Table 1. Clinical Characteristics of Seven Patients Diagnosed with McCune-Albright Syndrome

	Case 1	Case 2	Case 3	Case 4	Case 5	Case 6	Case 7
Sex	F	F	F	M	F	F	F
Age at diagnosis (yrs)	5	3	8	15	2	2.9	5
Current age (yrs)	7	19	11	16	14	6	12
Body weight (kg)	28	55	37.3	49	37.3	17	18
(z-score)	(0.76)	(0.15)	(-0.03)	(-1.68)	(0.36)	(1.63)	(0.35)
Height (cm)	130.2	152.9	151.4	179	128.5	97	107
(z-score)	(1.23)	(-1.55)	(1.02)	(1.34)	(-1.73)	(0.73)	(1.09)
BMI (kg/m ²)	15.92	23.53	16.27	15.29	22.59	18.07	15.72
Café-au-lait spot	+	+	-	+	+	+	+
Polyostotic fibrous dysplasia	+	+	+	+	+	+	-
Breast Tanner stage at diagnosis	2	1	2	1	1		2
Age at menarche (yrs)	5	3	4		2	-	2
LH (mIU/mL)	1.2	9.7	3.1	3.5	1.1	0.91	<2.0
FSH (mIU/mL)	5.4	6.6	4.2	4.1	5.9	6.5	<2.0
Estradiol (pg/mL)	20.3	112	379		114	12	68.4
Testosterone (ng/mL)				2.6			
Ovarian cyst	+	+	+		+	-	+
Prolactin (ng/mL)	12.7	14.9		3.8	23.5		
IGF-I (ng/mL)	304	230	331	198		99.6	
IGFBP (ng/mL)	2,540	2,369	2,977	2,153			
TSH (μU/mL)	0.04	0.54	2.1	0.04	0.04	2.0	3.7
Free T4 (ng/dL)	2.1	1.1	1.2	1.2	0.8	1.4	0.9
ACTH (pg/mL)		33.7	17.4	9.7	21	31.1	
Cortisol (μg/dL)		8.2	10.3	2.9	10.4	7.0	
Serum Ca/P (mg/dL)	8.8/4.5	7.6/4.9	9/4.9	8/5.6	8.8/4.9	9.3/4.3	9.1/7.7
PTH (pg/mL)		34		92.9	33.1	32.5	

저하증, 고인산뇨, 고칼슘뇨증으로 저인산뇨증성 구루병이 동반되어 칼시트리올, 칼슘, 인산 용액(Joulie solution)을 투여 중이다.

Café-au-lait 피부 반점이 있었던 6명의 환자들 중 세 명이 한 군데에 병변을 가졌고, 두 명의 환자가 세 곳에 병변을 가졌으며, 한 명의 환자가 네 군데의 병변을 가졌다. 증례 4에서는 운동 및 인지 발달의 지연을 보였다.

7명 중 6명의 환자(86%)에서 다병변 골섬유화 이형성증이 동반되었다(Fig. 1). 5명이 두개골에 병변이 있었고, 6명이 하지(femur, tibia, knee)에 병변이 있었으며, 6명이 상지(humerus, radius, ulna, metacarpal bone)에 병변이 있었다. 2명이 안와(orbit)에 병변이 있었으며, 4명이 골반뼈(pelvic bone)에 병변이 있었다. 다병변 골섬유화 이형성증을 가진 환자들 중, 두 명의 환자(증례 2, 5)는 반복되는 골 통증을 호

소하였다. 증례 4와 5에서는 골병변으로 인한 골다공증이 발생하여 bisphosphonate제제인 pamidronate를 투여 중이다. 증례 3에서는 골병변이 두꺼워져서 시신경 압박(optic nerve compression) 증상과 이차적인 내사시(esotropia)가 확인되었다. 7명의 환자들 중 악성 골종양, 뇌하수체선종(pituitary adenoma), 갑상선암종(thyroid carcinoma), 난소암 또는 심각한 골 대사 장애가 나타났던 경우는 없었다.

고 찰

본 연구에서는 McCune-Albright 증후군의 임상 양상 및 내분비학적 특징을 기술하였다. McCune-Albright 증후군은 1937년 McCune과 Bruch, Albright 등에 의해 보고되었다¹⁾. MAS의 유병률은 100,000-1,000,000명 중 1명에 이르는 희귀한 질환이다¹⁾.

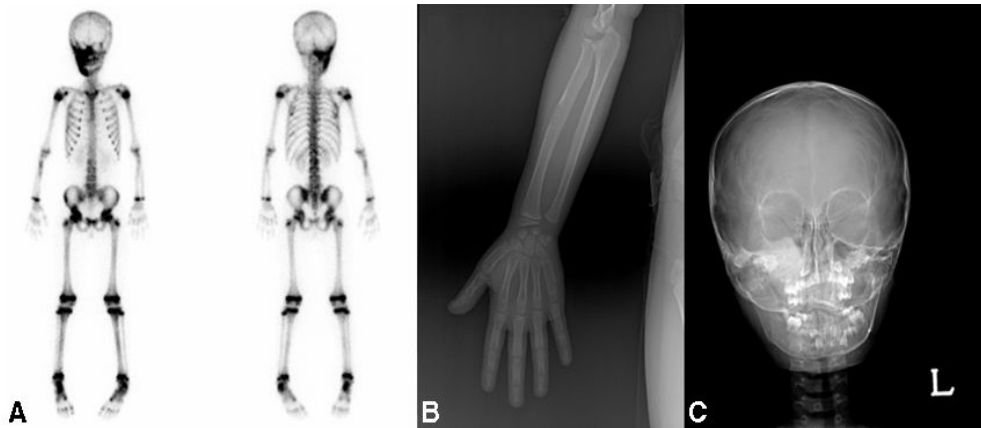


Fig. 1. Radiologic findings of Case 1. (A) Intense increased uptake in right maxillar, sphenoid, temporal bone and mandible and mildly increased uptake in right radius and left parietal bone, suggesting multiple fibrous dysplasia on ^{99m}Tc bone scan. (B, C) Polyostotic fibrous dysplasia involving right maxilla, mandible, right radius, and 5th metacarpal bone on simple X-rays.

McCune-Albright 증후군은 뇌하수체, 갑상선, 부신의 자율적 기능 항진양상이 특징적으로 나타나며, 이는 Gαs을 encoding 하는 GNAS 유전자의 돌연변이에 의해 G-단백이 지속적으로 활성화됨으로써, cyclic adenosine monophosphate (cAMP)가 활성화되어 cAMP 매개 활성화 기전으로 기능하는 수용체들이 활성화되고(ACTH, TSH, FSH, LH receptors) 이로 인해 여러 가지 호르몬의 과발현을 일으켜서 다양한 임상 증상을 나타낸다⁴⁾.

McCune-Albright 증후군은 말초성 성조숙증의 원인 중 희귀하지만 반드시 고려하여야 할 질환이며 여아에게서 남아보다 흔하게 나타난다⁴⁾. 여아에서 McCune-Albright 증후군으로 진단받는 시기는 평균적으로 3세이나, 초경은 빠르면 생후 4개월부터 시작되며 이차 성징의 발현은 6개월째부터 나타날 수 있다⁴⁾. LH, FSH 수치는 억제되어 있고, GnRH 자극검사에서도 반응을 보이지 않는다. 에스트라디올 수치는 정상에서부터 매우 증가된 양상(>900 pg/mL)에 이르기까지 다양하고 난소 낭종의 크기와 연관되어 있다⁵⁾. 남아에서는 성조숙증이 여아보다 드물게 발생하는데 고환의 크기는 대칭적으로 증가하며 이후 음경과 음모의 발달이 순차적으로 나타난다⁴⁾. 조직학적으로는 큰 세정관(semiferous tubule)과 라이디히 세포의 비대(Leydig cell hyperplasia) 양상이 나타난다⁶⁾. 여아와 남아에서 골

연령이 사춘기 연령에 도달하면 성선자극호르몬(gonadotropin)의 분비가 시작되며, 성선자극호르몬분비호르몬에 대한 반응이 정상 사춘기 패턴과 유사하게 나타난다⁷⁾. 치료는 aromatase 억제제인 letrozole를 (1.25-2.5 mg/day) 복용하거나 에스트로젠 수용체 길항제(antiestrogens)인 tamoxifen을 투여함으로써 사춘기 진행과 골성숙이 진행되는 속도를 늦추도록 한다^{6, 8)}. 남자에게서는 안드로젠 수용체 길항제(spiro-nolactone 50-100 mg bid 또는 flutamide 125-250 mg bid)가 사용된다. 그러나, tamoxifen과 flutamide는 간독성을 유발할 수 있고 spironolactone은 빈도가 낮지만 고칼륨혈증을 일으키는 부작용이 발생할 수 있다^{6, 9)}. GnRH analogs는 성조숙증의 양상이 말초성에서 중추성으로 전환되는 양상을 보이는 환자들에게 적용증이 된다¹⁰⁾. 기능성 난소 낭종(functioning ovarian cysts)은 저절로 사라지기도 하여 수술적인 제거나 천자술(aspiration)은 거의 하지 않는다. 갑상선항진증은 일반적인 Graves병과 다르게 남아와 여아 간에 동일한 빈도로 발생한다⁹⁾. 이는 G-단백의 α-아단위를 형성하는 유전자가 돌연변이를 일으켜 갑상샘 자극 호르몬과 다른 여러 호르몬 분비를 유도하는 adenylyl cyclase를 활성화함으로써 나타난다⁹⁾. 쿠싱증후군이 나타나는 환자들에게 양측성 결절성 부신피질 비후(bilateral nodular adrenocortical hyperplasia)가 영아기 때 나

타나며 부신피질자극호르몬(ACTH)의 수치는 낮고 고용량의 dexamethasone으로도 억제되지 않아 양측성 부신피질저술로 치료한다^{11, 12}. 성장호르몬의 증가로 인해 고신장(giantism), 말단비대증(acromegaly)이 드물게 나타나며 여아와 남아에서 동일한 비율로 발생한다¹³. 수면 중 혈액내 성장 호르몬 수치는 증가되며 경구로 섭취한 포도당에 의해 약간 억제된다¹³. 혈중 프로락틴 수치는 대부분의 환자들에게 증가되어 있으며 50% 미만에서 뇌하수체 종양이 발견된다. 소변으로 인산이 다량으로 배출되어(phosphaturia) 구루병이나 골연화증이 발생할 수 있다^{14, 15}. 이에 대한 보존적 치료로 bisphosphonate을 줄 때 이차적으로 골무기질화 장애를 일으킬 수 있으므로 주의해야 한다.

다병변 골섬유화 이형성증은 대퇴골, 골반, 안면골에 흔히 발생한다¹⁶. 골 병변은 약 4%에서 골육종으로 진행할 수 있는 가능성이 있다¹⁷. 일부 환자들에서 부갑상선항진증이 지속되어 합병증으로 전신성 낭성 섬유성 골염(osteitis fibrosa cystica)과 비슷한 골병변을 보였다¹⁸. 예후는 골병변에 의해 해부학적 구조가 변하고, 골 통증이 있으며, 중추 신경의 압박(cranial nerve compression) 증상이 나타날 수 있다¹⁶.

저자들은 한국인에서 McCune-Albright 증후군의 다양한 임상 양상을 보인 7명의 환자들을 보고함으로써 내분비학적 특징 및 골 병변을 비롯한 임상적 특징에 대해 기술하고자 하였다. 단일 기관에서의 후향적 연구로 증례 수가 적어 향후 임상경과 및 예후에 대한 관찰 및 분자유전학적 연구가 필요하겠다.

참 고 문 헌

- 1) Dumitrescu CE, Collins MT. McCune-Albright syndrome. *Orphanet J Rare Dis* 2008;3:12.
- 2) Weinstein LS, Shenker A, Gejman PV, Merino MJ, Friedman E, Spiegel AM. Activating mutations of the stimulatory G protein in the McCune-Albright syndrome. *N Engl J Med* 1991;325:1688-95.
- 3) Lietman SA, Schwindinger WF, Levine MA. Genetic and molecular aspects of McCune-Albright syndrome. *Pediatr Endocrinol Rev* 2007;4 (Suppl 4): 380-5.

- 4) Collins MT, Singer FR, Eugster E. McCune-Albright syndrome and the extraskeletal manifestations of fibrous dysplasia. *Orphanet J Rare Dis* 2012;7 (Suppl 1):S4.
- 5) Escobar ME, Gryngarten M, Domene H, Ropelato G, Lopez MR, Bergada C. Persistence of autonomous ovarian activity after discontinuation of therapy for precocious puberty in McCune-Albright syndrome. *J Pediatr Adolesc Gynecol* 1997;10:147-51.
- 6) Eugster EA, Rubin SD, Reiter EO, Plourde P, Jou HC, Pescovitz OH, et al. Tamoxifen treatment for precocious puberty in McCune-Albright syndrome: a multicenter trial. *J Pediatr* 2003;143:60-6.
- 7) Feuillan PP. McCune-Albright syndrome. *Curr Ther Endocrinol Metab* 1997;6:235-9.
- 8) Feuillan P, Calis K, Hill S, Shawker T, Robey PG, Collins MT. Letrozole treatment of precocious puberty in girls with the McCune-Albright syndrome: a pilot study. *J Clin Endocrinol Metab* 2007;92: 2100-6.
- 9) Mastorakos G, Mitsiades NS, Doufas AG, Koutras DA. Hyperthyroidism in McCune-Albright syndrome with a review of thyroid abnormalities sixty years after the first report. *Thyroid* 1997;7:433-9.
- 10) Schmidt H, Kiess W. Secondary central precocious puberty in a girl with McCune-Albright syndrome responds to treatment with GnRH analogue. *J Pediatr Endocrinol Metab* 1998;11:77-81.
- 11) Akintoye SO, Kelly MH, Brillante B, Cherman N, Turner S, Butman JA, et al. Pegvisomant for the treatment of gsp-mediated growth hormone excess in patients with McCune-Albright syndrome. *J Clin Endocrinol Metab* 2006;91:2960-6.
- 12) Brown RJ, Kelly MH, Collins MT. Cushing syndrome in the McCune-Albright syndrome. *J Clin Endocrinol Metab* 2010;95:1508-15.
- 13) Akintoye SO, Chebli C, Booher S, Feuillan P, Kushner H, Leroith D, et al. Characterization of gsp-mediated growth hormone excess in the context of McCune-Albright syndrome. *J Clin Endocrinol Metab* 2002;87:5104-12.
- 14) Collins MT, Chebli C, Jones J, Kushner H, Consugar M, Rinaldo P, et al. Renal phosphate wasting in fibrous dysplasia of bone is part of a generalized renal tubular dysfunction similar to that seen in tumor-induced osteomalacia. *J Bone Miner Res* 2001;16:806-13.
- 15) Terpstra L, Rauch F, Plotkin H, Travers R, Glorieux FH. Bone mineralization in polyostotic fibrous dysplasia: histomorphometric analysis. *J Bone Miner*

- Res 2002;17:1949-53.
- 16) Chen Y, Ding X, Yang Y, Yan W, Chen D, Li Z. Craniofacial fibrous dysplasia associated with McCune-Albright syndrome. J Oral Maxillofac Surg 2009;67:637-44.
- 17) Yabut SM, Jr., Kenan S, Sissons HA, Lewis MM. Malignant transformation of fibrous dysplasia. A case report and review of the literature. Clin Orthop Relat Res 1988;281-9.
- 18) Axelrod L. Bones, stones and hormones: the contributions of Fuller Albright. N Engl J Med 1970; 283:964-70.