KALIG – 1 유전자 음성을 보인 격리성 성선자극호르몬 부족증 1 례

포천중문의과대학 산부인과학교실

남윤성 · 이숙환 · 곽인평 · 윤태기 · 차광열

A Case of Isolated Gonadotropin Deficiency with Negative KALIG – 1 Gene

Y. S. Nam, S. H. Lee, I. P. Kwak, T. K. Yoon and K. Y. Cha

Department of Obstetrics and Gynecology, College of Medicine, Pocheon CHA University, Pocheon, Korea

= Abstract =

Hypogonadotropic hypogonadism, or the lack of function of the testis or ovary secondary to the lack of pituitary and or hypothalamic trophic hormones, is also sometimes generally termed Kallmann's syndrome. Whether such deficiencies arise from an inborn error of hypothalamic organization and pituitary connection or damage to the hypothalamic pituitary system in prepubertal life, the manifestations of a eunuchoid or apubertal individual with potentially competent pituitary and gonadal function will result. Beyond the achievement of puberty, a similar situation can be recreated by the administration of a long - acting GnRH analog or by conditions of secondary hypothalamic dysfunction such as anorexia nervosa where shutdown of GnRH and its resultant effects cause cessation of gonadal function and even a regression of secondary sexual characteristics. Technically, these conditions are not Kallmann's syndrome but one must recognize the similarities. We have experienced a case of isolated gonadotropin deficiency which showed a negative KALIG – 1 gene

in infertile patient with primary amenorrhea. So we report this case with a brief review of literatures.

Key Words : Isolated gonadotropin deficiency, KALIG – 1

서 론

격리성 성선자극호르몬 부족증은 뇌하수체가 성선자극호르몬을 생산하지 못하기보다는 GnRH 파동을 일으키는데 장애가 있는 증후군의 일환으로 생긴다. Kallmann 증후군은 무후각증, 성기능부전, 그리고 색맹등의 3 가지 증상으로 구성된다. 주로 남성에서 발생하지만 여성에서도 생길수 있으며 다른 관련증상들은 구개순, 구개열, 소뇌 운동실조, 신경청력장애, 그리고 vasopressin분비이상 등이다. 부검상 후각구(olfactory bulb)가 부분적 혹은 완전 무형성을 보이므로 후각생식형성부전(olfactogenital dysplasia)라고도 명명되었다. 이러한 해부학적 현상은 GnRH 신경원(neuron)이 원래 후각판(olfactory placode)의 상피에서 발생하여 정상적으로 시상하부로 이동한다는 발생학적 연구와 일치한다. 이런 신경원 이동을 촉진시키는 단백질의 유전적 이상으로 인하여 시상하부와 후각구에 GnRH 신경원이 존재하지 않아서 결과적으로 저성선자극호르몬성 성기능부전(hypogonadotropic hypogonadism)과 무후각증이 생긴다. 이런 유착 단백질(adhesion protein)의 소실을 일으키는 유전자 이상은 이 증후군중 X 염색체와 연관성이 있는경우 X 염색체의 단완에서 발견되었으며 KALIG – 1(Kallman syndrome interval gene – 1)이라 명명되었다. 그러나 격리성 성선자극호르몬 부족증(isolated hypogonadotropic hypogonadism)은 너무 이질적(heterogenous)이어서 이 질환은 다른 중심성 이상(midline defect)과 형태학적으로 연장선상에 있을 것으로 생각되며 그중 중격시각 형성부전(septooptic dysplasia)은 가장 심한 형태이다. 저자들은 일차성 무월경 환자에서 KALIG – 1 유전자 음성을 보인 격리성 성선자극호르몬 부족증을 발견하였기에 간단한 문헌고찰과 함께 보고하는 바이다.

증 례

27 세의 여성이 일차성 무월경과 불임을 주소로 본원 외래를 방문하였다. 이때까지 한번도 월경을 경험하지 못했으며 이차성징 발현 부족으로 결혼전 유방확대술을 받았다. 과거력과 가족력상에는 특이사항이 없었다.

이학적 소견으로는 신장 173cm, 체중 52kg, 혈압 110 / 70 mmHg, 체온 37°C, 맥박 80 회/분이었으며 유방과 음모가 Tanner 2 기의 발달을 보였고 미약한 후각장애가 있었다. 골반진찰소견상 자궁은 전굴되어 있었고 크기는 작았으며 양측 부속기에는 종괴가 촉진되지 않았다. 골반초음파소견상 자궁크기는 정상보다 작았고 난소와 난관도 특이소견을 보이지 않았다.

검사소견상 estradol : < 13 pg/ml, FSH : < 1.0 mIU/ml, LH : < 1.0 mIU/ml, DHEA – S : 145.7 μg/dl, 17 – OHP : 0.26 ng/ml, testosterone : < 0.01 ng/ml, free testosterone : 0.5 pg/ml 였다. TSH : 1.40 μU/ml, prolactin : 3.2 ng/ml, ACTH : 11.49 pg/ml, cortisol : 5.95 μg/dl, growth hormone : 0.13 ng/ml, insulin – like growth factor(IGF – 1) : 449.63 ng/ml 으로 다른 뇌하수체 기능에는 이상이 없었다. 터어키안(sella turcica) 자기공명촬영상 특별한 소견을 나타내지 않았고 KALIG – 1 유전자를 이용한 형광교잡법(fluorescent in situ hybridization : FISH)검사상 정상을 보였다(Fig. 1). 핵형검사상 46,XX 로 정상 여성의 염색체를 보였고 자궁난관조영술에서 우측난관 폐쇄가 있었다.

임신을 시도하기 위하여 Metrodin – HP 와 Pergonal 을 이용한 배란유도를 실시하여 첫번째 시도에서는 배란에 성공하였으나 임신이 되지 않았고 두번째에는 난포가 지름 1.5cm 에서 더 이상 자라지 않았다. 계속적인 배란유도를 권유하였으나 환자가 병원을 방문하지 않아 추적관찰이 되지않고 있다.

고 찰

무후각증(anosmia) 혹은 저후각증(hyposmia)과 관련된 저성선자극호르몬성 성기능부전(hypogonadotropic hypogonadism)을 포함하는 증후군이 처음으로 보고되었다(Kallmann et al., 1944). 이 증후군에서는 가족 구성원들이 색맹, 수반운동(synkinesis), 정신지체, 그리고 일련의 선천성 중심성 장애(midline defects)를 나타내었다. 이후의 연구에서 이 증후군은 여러가지의 유전형태가 있는데 상염색체 우성, 상염색체

열성, 혹은 X 염색체 관련등의 최소한 3 가지의 형태로 유전된다고 보고하였다. 이 증후군은 흔히 격리성 성선자극호르몬 부족증(isolated gonadotropic deficiency : IGD)으로 정의되며 여자보다 남자에서 자주 발생한다. 부검결과 이차성 성기능부전과 관련된 후각기능의 부분적 혹은 완전한 무형성증과 연관되어 있다는 해부학적 증거가 밝혀졌다(De Morsier, 1954).

격리성 성선자극호르몬 부족증에 있어서 성선자극호르몬 저하의 발병학은 최근에 밝혀졌다. 개체발생적으로(ontogenetically) 시상하부 성선자극호르몬 분비호르몬(gonadotropin releasing hormone : GnRH)은 뇌외부의 후각판(olfactory placode)에서 기원한다. 성선자극호르몬 분비호르몬을 분비하는 세포는 후각판에서 시상하부로 이동한다. 이런 획기적인 발견은 원래 쥐에서 관찰되었지만 인간을 포함한 다른 종에서도 증명되었다(Schwanzel – Fukuda et al., 1989). 성선자극호르몬 분비호르몬 신경원(neuron)이 후각상피에서 기원한다는 학설은 Kallmann 증후군 환자에서 격리성 성선자극호르몬 부족증과 무후각증에 대한 관계를 설명해 준다. 이 연관은 X 염색체와 관련된 Kallmann 좌위(locus)가 완전히 결실(deletion)된 19 주의 태아에서 확인되었다. 이 연구에서 성선자극호르몬 분비호르몬 신경원이 뇌로 이동하지 못한것이 증명되었다. 그리하여 Kallmann 증후군을 가진 태아의 발생학적 장애는 성선자극호르몬 분비호르몬이 후각신경과 종단신경(ternimalis nerve)을 따라 시상하부로 이동하지 못했다는 것이다.

격리성 성선자극호르몬 부족증의 저명한 특징은 성선자극호르몬의 부족이다. 이것은 생식자(gamete)의 기능과 성호르몬 생성의 장애를 초래하는 성기능부전을 일으킨다. 이차성징의 발현은 성호르몬과 관련이 있기 때문에 성적유치증(sexual infantilism)은 이 증후군의 저명한 현상이다. 격리성 성선자극호르몬 부족증을 가진 남자환자에 있어서 성기능부전의 정도는 완전한 고환 미성숙에서부터 Leydig 세포위축, 정자세포(spermatid)형성까지 다양하게 나타난다. 후자의 경우 생식자기능의 발달과 testosterone 생성부족 사이의 불균형은 격리성 황체형성호르몬의 부족 때문에 생긴 것이라 추정된다. 이러한 환자들은 난포자극호르몬의 생성은 정상인데 황체형성호르몬이 매우 낮다(Fairman et al., 1968). 그리하여 정상적인 정자형성과 격리성 황체형성호르몬 부족으로 인한 남성호르몬 부족이 확진되었고 다산 환관증후군(fertile eunuch syndrome)으로 명명되었다. 이 증후군은 성선자극호르몬 분비호르몬 부족증의 불완전한 형태라고 생각된다.

여성에게 있어서 격리성 성선자극호르몬 부족증은 역시 다양하며

이차성징은 완전한 환관형태로부터 중등도의 유방발달이 있는 경우까지 여러형태로 나타난다(Spitz et al., 1974). 일차성 무월경이 흔히 나타나며 난소는 원시난포(primordial follicle)이상 자라지 않는다. 이것은 난포의 성숙이 이런 환자들에서 분비되는 성선자극호르몬의 양이상 분비되어야 진행될수 있다는 것을 의미한다(Goldenberg et al., 1976). 이런 미성숙난포도 성선자극호르몬에 반응하며 배란과 임신이 일어날수 있다(Tagatz et al., 1970). 그리하여 남성과 여성에서 이 증후군은 임상적, 생화학적, 발생적, 그리고 유전학적으로 심한 이질성(heterogeneity)을 보인다.

격리성 성선자극호르몬 부족증 증후군에서는 황체형성호르몬과 난포자극호르몬의 수치가 정상범위에 속하는 경우도 가끔 발견되지만 대개는 매우 낮다. 대부분의 환자들은 성선자극호르몬 분비호르몬 자극시험에서 정상보다 낮은 황체형성호르몬과 난포자극호르몬을 보인다. 이 자극시험에서 완전히 반응하지 않는 경우는 비교적 드물다(Yen et al., 1973 ; Yeh et al., 1989 ; Whitecomb and Crowley, 1990). 성선자극호르몬 분비호르몬에 대한 성선자극호르몬의 반응은 황체형성호르몬과 난포자극호르몬 모두 증가하지 않는 경우, 모두 적당히 증가하는 경우, 그리고 각각 하나만 증가하는 경우등 다양하게 나타난다(Tagatz et al., 1970 ; Bell et al., 1973). 이런 현상은 격리성 황체형성호르몬 혹은 난포자극호르몬 단일결핍에서 보이는 결과와 일치한다(Rabin et al., 1972).

이러한 환자들에서 시상하부 성선자극호르몬 분비호르몬의 분비양상에 이질성이 발견되었다(Crowley et al., 1985). 이 연구에서 파동성의 황체형성호르몬의 활성이 완전히 없는 경우부터 빈도와 진폭이 낮은 경우, 거의 정상형태를 보이는 경우까지 다양하게 나타났다. 마지막 집단에서는 생물학적으로 활성이 없는 황체형성호르몬이 분비되기 때문에 장애가 생기는데 그중 대부분은 결합되지 않은 알파단위이다. 격리성 성선자극호르몬 부족증에서의 이질성은 발생동안 성선자극호르몬 분비호르몬 신경원이 후각판에서부터 시상하부의 궁상핵(arcuate nucleus)으로 이동하는데 장애의 정도를 반영할지도 모른다.

유전연관분석에서 X 염색체와 관련된 Kallmann 증후군을 유발하는 유전인자가 X 염색체 단완의 22.3 부위에 있다는 것이 밝혀졌다. 이것은 X 염색체 단완의 원위부에 위치한 다양한 부위의 결실로 생기는 연속적인 유전자 증후군을 가진 환자들에서 확진되었다. 이러한 환자들은 Kallmann 증후군, steroid sulfatase 부족으로 인한 X 염색체 연관성 어린선(ichthyosis), 점상연골발육부전(chondrodysplasia punctata), 단

신, 그리고 정신지체를 보인다. DNA 분석상 이러한 질환들을 유발하는 유전자들의 위치가 발견되었다.

DXF22S2 소식자(probe)를 근위부 출발점으로 하여 효모인공염색체체계(yeast artificial chromosome system)를 이용한 염색체 분석에서 KALIG - 1(Kallmann syndrome interval gene – 1)이라고 불리는 4,093bp의 cDNA 가 유전암호화되었다. 유사한 방법으로 679 아미노산을 유전암호로 하는 X 염색체상의 유착분자(adhesion molecule – like from the X chromosome : ADMLX)라고 명명된 동일한 cDNA 가 분리되었다. Kallmann 증후군의 결실 혹은 전좌 DNA 검체에서 이 유전자의 전체 혹은 일부가 결실된 것이 확인되었다. 이런 KALIG – 1 / ADMLX 혹은 KAL 유전자 또한 X 염색체 불활성화가 되지 않으며 아마도 Y 염색체와 비기능적으로 유사한 것 같다.

격리성 X 염색체 연관성 Kallmann 증후군을 가진 20 명의 환자중 2 명에서 Southern blot 분석으로 Xp22.3 결실이 보고되었다(Hardelin et al., 1993). 이 경우 전체 KAL 좌위는 결실이 있었지만 steroid sulfatase 유전자는 이상이 없었으며 이것은 이 환자에서 X 염색체 연관성 어린선이 없다는 사실과 일치했다. 더구나 환자들은 감각신경청력소실, 일측성 신장무형성증, 일측성 정관무형성증, 그리고 반사운동(mirror movement)을 보였다. 이 결과는 저성선자극호르몬성 성기능부전환자 77 명중 1 명에서 KALIG – 1 유전자의 3′ 말단의 전체가 결실된 것을 보고한 연구와 일치한다(Bick et al., 1992). 이 보고에서 소음경(microphallus)과 잠복고환증(cryptorchidism)을 제외하고는 관련된 특징은 없었다. 그래서 Kallmann 증후군에서 KAL 유전자의 큰 결실은 흔하지 않다. 또다른 보고에서 Kallmann 증후군 4 명을 조사한 결과 정지코돈(stop codon) 혹은 구조변이(frame shift)를 유발하는 점돌연변이(point mutation)가 exon A 와 B 에 위치해 있었다(Hardelin et al., 1992). 이 사실은 ADMLX(그리고 KALIG – 1)유전자가 KAL 유전자와 동일하다는 것을 의미한다. 흥미롭게도 이 경우에서 신장 무형성증이 발견되었다.

수반운동같은 신경학적인 이상이 뇌량(corpus callosum)내에서 방해섬유(inhibiting fibers)의 이동장애로 생긴다는 사실은 KAL 단백질이 다른 신경원의 이동에도 관여한다는 것을 의미한다. 마찬가지로 형제에서 발생한 신장 무형성증과 높은 구개(high palate)가 정지코돈을 일으키는 점돌연변이와 관련되어 있다는 사실은 KAL 유전자 자체가 신경조직이 아닌 다른조직의 발달에 역할을 할지도 모른다는 것을 시사한다. 태아와 성인조직에서 KAL mRNA 가 낮은 수치를 보이는 것

은 이 가설과 일치한다. 그렇지만 어떤 가족에서 모든 환자들이 증상을 나타내지 않는 것은 임상적으로 표현되기 위해서는 유전적 인자와 후성(epigenetic)인자 둘다 필요하다는 것을 의미한다. Kallmann 증후군과 관련된 임상증상들은 KAL 유전자 산물의 생리적 기능을 조사하는데 중요한 단서를 제공해준다. 세포이동에 있어서 KAL 유전자 단백질의 역할은 확인되어야 하며 중신(mesonephric)과 후신(metanephric)과의 상호작용도 규명되어야 한다. 유전자변이 쥐뿐만 아니라 상동성 재조합에 의한 유전자 파괴(knock – out)는 KAL 유전자 단백질의 생리적 기능을 연구하기 위한 유용한 동물모형을 제시해줄 것이다.

결 론

저자들은 일차성 무월경을 호소하는 불임환자에서 KALIG – 1 유전자 음성을 보인 격리성 성선자극호르몬 부족증 1 례를 경험하였기에 문헌고찰과 함께 보고하는 바이다.

REFERENCES

Bell J, Spitz I, Slonim A, et al. Heterogeneity of gonadotropin response to LHRH in hypogonadotropic hypogonadism. J Clin Endocrinol Metab 1973 ; 36 : 791.

Bick D, Breunella F, Sherins RJ, et al. Brief report : intragenic deletion of the KALIG – 1 gene in Kallmann's syndrome. N Engl J Med 1992 ; 326 : 1752 – 1755.

Crowley WF Jr, Filicori M, Spratt D, et al. The physiology of gonadotropin releasing hormone(GnRH) secretion in men and women, Rec Prog Horm Res 1985 ; 41 : 473.

De Morsier G. Studes sur les dysraphies cranioencephaliques. Schweiz Arch Neurol Neurochir Psychiatr 1954 ; 74 : 309.

Fairman C, Hoffman DL, Ryan RJ, et al. The "fertile eunuch" syndrome : Demonstration of isolated luteinizing hormone deficiency by radioimmunoassay technique. Mayo Clin Proc 1968 ; 43 : 661.

Goldenberg RL, Powell RD, Rosen SW, et al. Ovarian

morphology in women with anosmia and hypogonadotropic hypogonadism. Am J Obstet Gynecol 1976 ; 126 : 91.

Hardelin JP, Levilliers J, Del Castrillo I, et al. X chromosome linked Kallmann's syndrome : stop mutations validate the candidate gene. Proc Natl Acad Sci USA 1992 ; 89 : 8190 – 8194.

Hardelin JP, Levilliers J, Young J, et al. Xp22.3 deletions in isolated familial Kallmann's syndrome. J Clin Endocrinol Metab 1993 ; 76 : 827 – 831.

Kallmann FJ, Schoenfeld WA, Barrera SE. The genetic aspects of primary eunuchoidism. Am J Ment Defic 1944 ; 48 : 203.

Rabin D, Spitz I, Bercovici B, et al. Isolated deficiency of follicle stimulating hormones : Clinical and laboratory features. N Engl J Med 1972 ; 287 : 1313.

Schwanzel – Fukuda M, Bick D, Pfaff DW. Luteinizing hormone releasing hormone(LHRH) expressing cells do not migrate normally in an inherited hypogonadal(Kallmann) syndrome. Mol Brain Res 1989 ; 6 : 311.

Spitz IM, Diamont Y, Rosen E, et al. Isolated gonadotropin deficiency : A heterogenous syndrome. N Engl J Med 1974 ; 290 : 10.

Tagatz G, Fialkow PJ, Smith D, et al. Hypogonadotropic hypogonadism associated with anosmia in the female. N Engl J Med 1970 ; 283 : 1326.

Whitcomb RW, Crowley WF Jr. Clinical review 4 : Diagnosis and treatment of isolated gonadotropin – releasing hormone deficiency in men. J Clin Endocrinol Metab 1990 ; 70 : 3.

Yeh J, Rehar RW, Liu JH, et al. Pituitary function in isolated gonadotrophin deficiency. Clin Endocrinol 1989 ; 31 : 375.

Yen SSC, Rebar R, Vandenberg G, et al. Pituitary gonadotrophin responsiveness to synthetic LRF in subjects with normal and abnormal hypothalamic – pituitary – gonadal axis. J Reprod Fertil 1973 ; 20 : 137.