

## 후각구 형성부전을 동반한 칼만증후군 1례

포천중문의과대학 산부인과학교실

남윤성 · 이숙환 · 한세열 · 윤태기 · 차광열

### A Case of Kallmann's Syndrome with Hypoplasia of Olfactory Bulb

Y.S. Nam, S.H. Lee, S.Y. Han, T.K. Yoon and K.Y. Cha

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

#### = Abstract =

Kallmann's syndrome has both a general and specific connotation in describing general condition of gonadotropin-releasing hormone (GnRH) deficiency or a particular cluster of anomalies associated with primary eunuchoidism. The familial occurrence of hypogonadotropic hypogonadism associated with anosmia, color blindness, synkinesia, and mental defect is the classic Kallmann's syndrome. Interestingly, anosmia, or lack of smell, was not found in the absence of gonadal deficiency in the original study of this disorder. This disorder was found on both sexes, but the male to female ratio was 11:1, and Kallmann's syndrome is more often listed under disorders of male hypogonadism for this reason.

Gross anatomy has shown disorders of the olfactory bulbs associated with Kallmann's syndrome and it was demonstrated a failure of GnRH-containing cells to migrate from the olfactory placode to the hypothalamus and preoptic area.

We have experienced a case of Kallmann's syndrome which showed a hypoplasia of olfactory bulb in MRI during the workup of primary amenorrheic patient. So we report this case with a brief review of literatures.

**Key Words:** Kallmann's syndrome, Olfactory bulb

#### 서 론

칼만증후군의 빈도는 출생한 남자아기 1,000명 당 1명이다. 다른 선천적 이상이 없으면 사춘기 때 증상이 나타난다. 장골의 골단(epiphysis)이 닫혀지지 않아서 환자의 체형은 체간(trunk)크기에 비하여 팔다리의 길이가 증가하는 경향을 보인다. 관련된 증상으로는 색맹, 난청, 구개순, 구개열, 소뇌간질, 그리고 심장기형 등이다. 남자아기에서는 잠복고환증(cryptorchidism)도 나타날 수 있다. 난

포자극호르몬, 황체형성호르몬 뿐만 아니라 testosterone, estradiol도 매우 낮은 수치를 보인다.

가족력을 보이는 경우 상염색체 우성, 상염색체 열성, 그리고 X염색체와 관련된 여러가지 유전양상을 보인다. 어떤 경우에는 X염색체 단완의 22.3부위에 결실이 있을 수도 있다. 그렇지만 아버지에서 아들로 유전되는 경우도 보고되었다. 성선자극호르몬 분비호르몬 부족과는 별도로 정상적인 전방 혹은 후방 뇌하수체 기능을 가진 경우도 있을 수 있다.

진단은 후각 이상으로 확진할 수 있지만 후각기

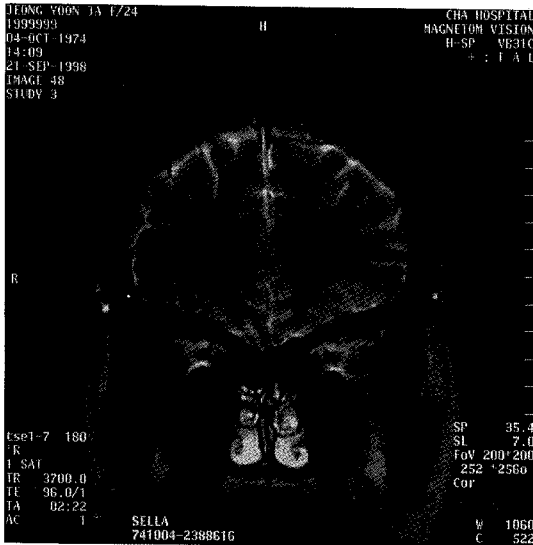


Fig. 1. MRI showing aplasia of left olfactory bulb and track, hypoplasia of both olfactory sulcus.

능이 있으면 격리성 성선자극호르몬 부족증 (isolated gonadotropin deficiency)이라고 하는 것이 타당하다. 저명한 선천성 이상이 없으면 칼만증후군과 가장 구별해야 할 질환은 사춘기 지연이다. 여성에서 16세까지 혹은 남성에서 18세까지 이차성징이 나타나지 않으면 여기에 대한 조사를 해야 한다.

저자들은 원발성 무월경 환자에서 자기공명촬영술상 후각구 형성부전을 보이는 칼만증후군을 발견하였기에 간단한 문헌고찰과 함께 보고하는 바이다.

## 증 례

25세의 미혼여성이 일차성 무월경을 주소로 본원 외래를 방문하였다. 과거력과 가족력상에는 특이사항이 없었으며 2남 3녀중 3녀로 언니 2명은 월경력상 이상이 없었고 남동생 2명도 무후각증이나 성기능부전이 없었다.

이학적 소견으로는 신장 159 cm, 체중 52 kg, 혈압 130/70 mmHg, 체온 37℃, 맥박 80회/분이었으며 유방과 음모의 발달이 Tanner 1기로 발육부전을 보였고 무후각증이 있었다. 골반초음파소견상 자궁크기는 정상보다 작았고 난소와 난관도 특이소견을 보이지 않았다.

검사소견상 estradiol: < 13 pg/ml, FSH: < 1.0

mIU/ml, LH: < 1.0 mIU/ml, DHEA-S: 278.9 µg/dl, 17-OHP: 1.89 ng/ml, testosterone: 1.3 ng/ml, free testosterone: 0.7 pg/ml였다. TSH: 3.50 µU/ml, prolactin: 13.9 ng/ml으로 다른 뇌하수체 기능에는 이상이 없었다. 자기공명촬영상 좌측 후각구 (olfactory sulcus)의 형성부전을 보였고 후각구 (olfactory bulb)도 형성되지 않았다 (Fig. 1). KALIG-1 유전자를 이용한 형광교잡법 (fluorescent in situ hybridization: FISH)검사상 정상을 보였고 핵형검사상 46,XX로 정상 여성의 염색체를 보였다.

환자가 미혼이므로 이차성징의 발현을 위하여 여성호르몬을 투여중이며 결혼 후에는 성선자극호르몬 분비호르몬이나 성선자극호르몬으로 임신 시도할 예정이다.

## 고 찰

칼만증후군은 성기능부전 (hypogonadism)과 무후각증 (anosmia)을 동반하는 유전질환이다. 1944년 칼만이 처음 이 질환을 보고한 이래로 가족성 혹은 산재성 (sporadic)인 경우가 많이 발표되었다. 상염색체 우성, 상염색체 열성, 그리고 X염색체 열성의 유전방식이 보고되었으며 이것은 유전적인 이질성 (heterogeneity)을 의미한다 (White *et al.*, 1983; Hermanussen and Sippell, 1985). 칼만증후군의 빈도는 남자 1/10,000, 여자 1/50,000으로 알려져 있다 (Jones and Kemman, 1976). 남자가 여자보다 5~6배 많다는 것은 X염색체와 관련된 경우가 가장 흔하다는 것을 의미한다.

이 질환의 임상증상은 잘 알려져 있다. 칼만증후군은 시상하부에서 성선자극호르몬 분비호르몬 분비의 저하로 인한 격리성 성선자극호르몬 부족증 (isolated gonadotropin deficiency) 중 가장 흔한 형태이다 (Naftolin *et al.*, 1971). 칼만증후군에서 성선자극호르몬 분비호르몬 부족의 정도는 완전한 경우에서 불완전한 경우까지 다양하게 나타난다. 완전형에서는 난포자극호르몬과 황체형성호르몬이 낮고 성적성숙이 일어나지 않는다 (Santen, 1991). 불완전형에서는 고환에서 생식세포 성숙은 어느 정도 있지만 성적발달은 불완전하다. 그래서 이런 환자들은 과거에 다산환관증후군 (fertile eunuch syndrome)이라고 하였다. 칼만증후군은 이차성징이 늦게 나타나기 때문에 대개 사춘기 때 진단된다. 전형적으로 모든 환자는 환관과 유사한 체형을 보인다. 여성형 유방 (gynecomastia), 소음

경증 (micropenis), 그리고 잠복고환증 (cryptorchidism)도 보고되었다 (Turner *et al.*, 1974). 남성호르몬을 보충하면 남자환자에서는 남성화를 기대할 수 있다. 임신은 성선자극호르몬 혹은 성선자극호르몬 분비호르몬 동족체 (analogue)를 사용함으로써 가능하다 (Burriss *et al.*, 1988; Griffin and Wilson, 1992). 남성호르몬을 사용한다고 해서 성선자극호르몬이나 성선자극호르몬 분비호르몬 동족체에 대한 반응이 좋아지는 것은 아니다.

성기능부전과 동반하여 칼만증후군 환자들은 무후각증 (anosmia) 혹은 저후각증 (hyposmia)을 보인다. 이 증상은 후각구 (olfactory bulb) 혹은 후각로 (olfactory tract)의 무형성증 혹은 형성부전 때문이다. 최근에 칼만증후군에서 자기공명촬영술을 이용한 진단이 개발되었다 (Knorr *et al.*, 1993; Truwit *et al.*, 1993; Yousem *et al.*, 1993). 이 방법은 후각계의 신경해부학적인 문제를 정확히 진단할 수 있어서 유용한 검사라고 생각된다. 자기공명촬영술상 후각구와 후각로가 보이지 않고 후각회 (olfactory gyrus)의 무형성증이 나타난다. 후각구 (olfactory bulb)와 후각실 (olfactory ventricle)의 초기 발달은 후방 후각부위에서 일어난다. 그래서 후방 후각구 (olfactory sulcus)의 이차발달이 생긴다. 전뇌 (forebrain)의 발달과 더불어 후각신경에 의한 전방 구조의 발달이 촉진된다.

성기능부전과 무후각증 외에 여러가지 다른 증상들도 보고되었다. 수반운동 (synkinesis) 같은 신경학적 증상, 안구운동 이상, 소뇌운동실조 (cerebellar ataxia), 감각신경난청 (sensorineural deafness), 강직성 대마비 (spastic paraplegia), 그리고 정신지체 등이 나타난다 (Wegenke *et al.*, 1975; Tuck *et al.*, 1983; Kertzman *et al.*, 1990). 더구나 마분족 (pescavus), 일측성 성장 무형성증, 그리고 구개순, 구개열 등도 보고되었다 (Sunohara *et al.*, 1986; Schwankhaus *et al.*, 1989).

칼만증후군에서 성기능부전과 무후각증의 발병 기전은 오랫동안 알려지지 않았다. 지난 수년 동안 칼만증후군에서 특이한 신경원 이동 (neuronal migration)의 장애가 있다는 사실이 밝혀졌다. 첫번째 단서는 성선자극호르몬 분비호르몬을 분비하는 신경원과 후각 신경원이 발생학적으로 동일성을 가지고 있다는 것이다 (Schwanzel-Fukuda and Pfaff, 1989; Wray *et al.*, 1989). 성선자극호르몬 분비호르몬과 후각 신경원은 후각관 (olfactory placode)에서 기원하는데 이것은 후각상피를 형성하는 두

부 외배엽 (ectoderm)이 두꺼워진 것이다. 주변부로부터 후각 신경원은 사상판 (cribriform plate)과 수막조직 (meningeal tissue)을 통하여 후각구까지 뻗어나가서 승모세포 (mitral cell)의 수상돌기 (dendrite)와 접합 (synapsis)을 형성한다. 발생시기에 성선자극호르몬 분비호르몬 신경원은 후각신경을 따라 후각구를 지나 결국에는 시상하부에 도달한다. 그리하여 성선자극호르몬 분비호르몬 신경원과 후각축삭 (axon)은 동일한 이동경로를 공유한다.

격리성 저성선자극호르몬성 성기능부전 (isolated hypogonadotropic hypogonadism)에서는 다른 뇌하수체 호르몬의 부족이나 시상하부-뇌하수체축의 파괴없이 성선스테로이드 호르몬과 난포자극호르몬, 황체형성호르몬이 낮은 수치를 보인다. 성선자극호르몬 분비호르몬 100 µg을 정맥주사하면 반응이 둔화되거나 없을 수도 있지만 500 µg을 일시에 투여하면 반응이 잘 나타난다. 이것은 시상하부에서 성선자극호르몬 분비호르몬을 분비하는데 장애가 생겼다는 것을 의미한다. 실제로 거의 모든 환자에서 성선자극호르몬 분비호르몬을 박동성 (pulsatile)으로 주변 황체형성호르몬과 난포자극호르몬의 농도가 정상화된다 (Naftolin *et al.*, 1971).

남성에서 격리성 저성선자극호르몬성 성기능부전의 가장 흔한 증상은 사춘기 지연으로 나타난다. 무후각증, 잠복고환증이 특히 양측성으로 있으면 단순한 사춘기 지연보다는 성기능부전일 확률이 높다. 여성에서 칼만증후군이나 격리성 저성선자극호르몬성 성기능부전 환자는 사춘기 지연과 원발성 무월경을 보이므로 핵형분석을 통하여 터너 증후군과 구별하는 것이 중요하다. 이 경우에는 성선자극호르몬 분비호르몬 투여 후에도 성선자극호르몬이 상승하지 않는다. 무후각증이 있으면 칼만증후군이라는 진단을 내릴 수 있지만 시상하부-뇌하수체의 구조적 이상을 조사하거나 후각기능에 이상이 없는 환자에서 뇌하수체의 동적검사를 시행하는 것이 중요하다. 시상하부성 무월경은 체질량지수 (body mass index)가 낮거나 과도한 운동 후에도 생길 수 있다. 어떤 원인에서든 사춘기 지연은 심리적으로 나쁜 영향을 미치고 골다공증을 유발할 수 있으므로 성선스테로이드를 보충하는 것이 바람직하다. 이 치료는 평생치료를 필요로 하지 않는 경우를 알아내기 위하여 사춘기 발달이 끝나면 중단할 수 있다 (Albanese and Stanhope,

1995; Finkelstein *et al.*, 1996).

X염색체와 관련된 유전양식은 표현형 혹은 유전자형상으로 가장 잘 확립되어 있으며 이 경우 KAL유전자가 발견되었다. 그렇지만 여성이 이환되거나 상염색체상으로 유전되는 경우 다른 유전자가 존재한다는 것을 의미한다. 여러 경우의 정상적인 후각기능을 가진 격리성 저성선자극호르몬성 성기능부전 증후군에서는 다른 유전자가 관여할지도 모른다. 그렇지만 X염색체와 연관된 칼만증후군에서 동일한 유전자형을 가졌음에도 불구하고 수반운동 혹은 신장 무형성증의 유무는 서로 일치하지 않는다. 흥미롭게도 동일한 유전 이상을 가진 형제에서 한쪽은 이환되었지만 다른 한쪽은 정상 표현형을 가지고 있는 경우도 보고되었다. 또한 다산환관증후군을 보이는 경우에서 불완전 표현을 (incomplete penetrance)도 보고되었다.

격리성 저성선자극호르몬성 성기능부전은 다른 표현형 이상과 동반되어 생기거나 독립적으로 발생할 수 있다. 가장 흔히 동반되는 이상은 무후각증이며 이것을 칼만증후군이라 한다. 최근의 연구들은 X염색체와 연관된 경우에 집중되어 있으며 KAL유전자가 관련되어 이 질환이 발생한다. KALP라는 단백질은 중추신경계의 발달에 중요한 역할을 한다고 알려져 있다. KALP단백질을 합성하는 분자생물학적 연구가 진행중에 있으며 조만간 생물학적인 작용이 밝혀질 것이다. KALP수용체라고 생각되는 상염색체상의 유전인자도 존재하리라 추정되지만 아직 밝혀지지 않았다.

격리성 저성선자극호르몬성 성기능부전 환자들의 치료는 크게 세가지로 구분할 수 있다. 첫째, 조기진단을 하여 정상적인 사춘기 발달을 할 수 있도록 성선스테로이드를 복용시킨다. 둘째, 골질량과 정상적인 인격발달이 이루어지도록 성인이 될 때까지 치료를 유지하며 셋째, 임신을 하기 위해서는 성선자극호르몬 혹은 박동성의 성선자극호르몬 분비호르몬을 투여한다. 새로운 치료방법으로는 경피적으로 testosterone을 투여하거나 고도로 정제된 성선자극호르몬 등이 있다.

## 결 론

저자들은 원발성 무월경 환자에서 자기공명촬영술상 후각구 형성부전을 보인 산재성 칼만증후군 1례를 경험하였기에 문헌고찰과 함께 보고하는 바이다.

## 참 고 문 헌

- Albanese A, Stanhope R: Investigation of delayed puberty. *Clin Endocrinol* 1995, 43, 105-110.
- Burris AS, Clark RV, Vantman DJ, Sherins RJ: A low sperm concentration does not preclude fertility in men with isolated hypogonadotropic hypogonadism after gonadotropin therapy. *Fertil Steril* 1988, 50, 343-347.
- Finkelstein JS, Klibanski A, Neer RM: A longitudinal evaluation of bone mineral in adult men with histories of delayed puberty. *J Clin Endocrinol Metab* 1996, 81, 1152-1155.
- Griffin JE, Wilson JD: Disorders of testes and the male reproductive tract. In: Wilson JD, Foster DW, eds. *Williams Textbook of Endocrinology*. 8th ed. Philadelphia, Pa: WB Saunders Co: 1992, 822-823.
- Hermanussen M, Sippell WG: Heterogeneity of Kallmann's syndrome. *Clin Genet* 1985, 28, 106-111.
- Jones J, Kemman E: Olfacto-genital dysplasia in the female. *Obstet Gynecol Annu* 1976, 5, 443-446.
- Kertzman C, Robinson DL, Sherins RJ, Schwankhaus JD, McClurkin JW: Abnormalities in visual spatial attention in men with mirror movements associated with isolated hypogonadotropic hypogonadism. *Neurology* 1990, 40, 1057-1063.
- Knorr JR, Ragland RL, Brown RS, Gelber N: Kallmann's syndrome: MR findings. *Am J Neuroradiol* 1993, 14, 845-851.
- Naftolin F, Harris GW, Bobrow M: Effect of purified luteinizing hormone releasing factor on normal and hypogonadotropic anovulatory men. *Nature* 1971, 232, 496-497.
- Santen RJ: Male hypogonadism. In: Yen SSC, Jaffe RB, eds. *Reproductive Endocrinology*. 3rd ed. Philadelphia, Pa: WB Saunders Co: 1991, 749-755.
- Schwankhaus JD, Currie J, Jaffe MJ, Rose SR, Sherins RJ: Neurologic findings in men with isolated hypogonadotropic hypogonadism. *Neurology* 1989, 39, 223-226.
- Schwanzel-Fukuda M, Pfaff DW: Origin of luteini-

- zing hormone-releasing hormone neurons. *Nature* 1989, 338, 161-164.
- Sunohara N, Sakuragawa N, Satoyoshi E, Tanae A, Shapiro LJ: A new syndrome of anosmia, ichthyosis, hypogonadism and various neurological manifestations with deficiency of steroid sulfatase and arylsulfatase C. *Ann Neurol* 1986, 19, 174-181.
- Truwit CL, Barkovich AJ, Grumbach MM, Martini JJ: MR imaging of Kallmann syndrome: a genetic disorder of neuronal migration affecting the olfactory and genital systems. *Am J Neuroradiol* 1993, 14, 827-838.
- Tuck RR, O'Neill BP, Gharib H, Mulder DW: Familial spastic paraplegic with Kallmann's syndrome. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1983, 46, 671-674.
- Turner RC, Bobrow LG, MacKinnon PCB, Bonnar J, Hockaday TDR, Ellis JD: Cryptorchidism in a family with Kallmann's syndrome. *Proc R Soc Med* 1974, 67, 33-35.
- Wegenke JD, Uehling DT, Wear JB Jr: Familial Kallmann syndrome with unilateral renal aplasia. *Clin Genet* 1975, 7, 368-381.
- White BJ, Rogol AD, Brown SK, Lieblich JM, Rosen SW: The syndrome of anosmia with hypogonadotropic hypogonadism: a genetic study of 18 new families and a review. *Am J Med Genet* 1983, 15, 417-435.
- Wray S, Grant P, Gainer H: Evidence that cells expressing luteinizing hormone-releasing hormone mRNA in the mouse are derived from progenitor cells in the olfactory placode. *Proc Natl Acad Sci USA* 1989, 86, 8132-8136.
- Yousem DM, Turner WJD, Li C, Synder PJ, Doty RL: Kallmann's syndrome: MR evaluation of olfactory system. *Am J Neuroradiol* 1993, 14, 839-843.
-