

46 XY 순수생식선이형성증이 동반된 미분화세포종 1예

연세대학교 원주의과대학 산부인과학교실, 병리학교실¹

고양순 · 최현일 · 차동수 · 이영진 · 정인배 · 김광국 · 양석우¹ · 조미연¹

=Abstract=

A Case of Dysgerminoma Associated with 46,XY Pure Gonadal Dysgenesis

Yang Soon Ko, M.D., Hyun Il Choi, M.D., Dong Soo Cha, M.D.,
Young Jin Lee, M.D., In Bae Chung, M.D., Kwang Koog Kim, M.D.,
Suk Woo Yoo, M.D.¹, Mee Yon Cho, M.D.¹

Department of obstetrics and Gynecology, Department of Pathology¹,
Wonju College of medicine, Yonsei university, Wonju, Korea

Dysgerminoma developed in a 21-year-old phenotypic female patient with 46,XY pure gonadal dysgenesis, Swyer syndrome. This patient presented with pelvic mass associated with abdominal pain and primary amenorrhea. Clinical characteristics showed a typical stigmata of gonadal dysgenesis: primary amenorrhea, sexual infantilism, a small uterus and left streak gonad. A 46,XY karyotype was made by lymphocyte culture. The patient was counseled to undergo operation, chemotherapy and hormone therapy. She underwent bilateral gonadectomy with total hysterectomy, partial omentectomy and multiple pelvic wall random biopsy. Histological examination revealed dysgenetic gonads with dysgerminoma. After surgery, the patient received chemotherapy and also was started on hormone replacement therapy. She is currently alive with no evidence of disease after 19 months from surgery.

Key words : 46, XY Pure Gonadal Dysgenesis, Swyer Syndrome, Dysgerminoma

책임저자 : 고양순

서 론

46, XY 순수생식선이형성증 (Pure gonadal dysgenesis) 또는 스와이어 증후군(Swyer syndrome)이란 Turner 증후군에서 볼수 있는 신체적 기형이 없이, 생식선 형성의 이상에 의하여 표현형은 여성형이지만 이차성징은 불완전한 일련의 증후군이다.

46, XY 정상 염색체를 가지며 표현형이 여성인이 증후군은 원발성 무월경, 정상보다 큰 키, 내시형

체형, 유방 발육 부전, 소량의 액와모와 음모, 발육 부전의 자궁을 보인다.

Y 염색체와 이형성생식선을 가지며 표현형이 여성인 경우 생식아세포종(Gonadoblastoma), 또는 미분화 세포종(Dysgerminoma)와 같은 생식선 종양이 발생할 가능성이 높으며 그 중 10-40%에서 악성 변화의 높은 빈도를 보인다.

저자들은 연세대학교 원주의과대학 산부인과 외래를 통하여 입원한 46, XY 순수생식선이형성증이 동반된 미분화세포종 1예를 경험하였기에 간단한

문헌 고찰과 함께 보고하는 바이다.

증 례

환 자 : 박○영, 21세

주 소 : 하복부동통을 동반한 우측 부속기 종괴
산과력 : 0 0 0

과거력 : 원발성 무월경 이외의 특이 소견 없음

현병력 : 환자는 여성으로 양육되어 왔고, 무월경과 이차 성징의 발현이 없이 지내오다가, 상기주소로 본원 산부인과 외래를 방문하여, 복부 진찰 결과 하복부 동통이 있었으며, 초음파상 자궁은 작지만 확인 되었고, 좌측 부속기는 관찰되지 않았고 우측 부속기 종괴가 관찰되었다.

염색체 검사상 정상 46XY 핵형을 가졌으며 수술을 위해 입원하게 되었다.

가족력 : 3대에 걸쳐 비정상적인 소견을 발견할 수 없었으나 3자매중 동생이 13세에 우측 난소암 I기, 미성숙 기형종Ⅲ(Immature teratoma gradeⅢ)로 진단받고 그 다음해에 사망 하였다.

진찰소견 : 외모는 정상여성으로 보였고 발육과 영양상태는 비교적 양호하였다. 혈압, 맥박, 체온 및 호흡수는 정상이었고 신장과 체중은 168cm 과 50Kg이었다. 유방발달은 양측 모두 Tanner stage I에 해당되는 미발육상태였고, 치모와 액모는 존재하지 않아 Tanner stage I에 해당되었다. 외부생식기에서 음핵, 대음순, 그리고 소음순 모두 미발육 상태였으며 처녀막은 보존되어 있었다. 대음순 서혜부는 종괴는 없었으며 Turner 증후군에서 보이는 신체적 이상은 보이지 않았다. 부인과적 검진상 자궁의 크기가 매우 작았고, 우측 부속기 종괴를 가지고 있었다.

검사소견 :

1) 생화학적 검사 :

혈색소, 백혈구, 혈소판 등을 포함한 혈액검사는 정상 범위였고 간기능 검사상 LDH 688 U/L(120-520 U/L), alkaline phosphatase 355 U/L (53-128 U/L)으로 증가 하였다. 신장기능검사, 전해질 검사, 갑상선 기능 검사도 정상 이었다.

2) 염색체 검사 :

염색체 핵형검사는 46, XY의 정상 남성 핵형이었

다.(fig 1)

3) 방사선 검사 :

흉부 x선 검사, skull A-P & both lateral, sellar cone down view 및 정맥성 신우촬영술(IVP) 에서 정상소견을 보였고, 양측 어깨, 손목, 무릎의 A-P X-ray로 본 골연령은 18-20세 였다. 복부 골반 단층 촬영과 초음파 소견에서 2.4×0.8 cm의 자궁과 우측난소 위치에 7X5X8 cm크기의 종괴가 있었으며, 좌측 난소는 보이지 않았고 복수는 없었다.

4) 내분비학적 검사 :

혈중 LH 와 FSH는 각각 22.94 mIU/ml (2-20), 45.40 mIU/ ml (2-10) 로 FSH가 비교적 크게 증가되어있었다. Estradiol, Testosterone, Androstenedion <10 pg/ml (30-120), 0.01ng/ml(0.20-0.81), 91.8ug/dl(35-430)였다. 종양표지물질인 hCG, AFP, CA125, CEA 은 각각 <2mIU/ml, 4ng/ml, 20U/ml, <2ng/ml로 정상 범주였다.

수술소견 : 전신 마취하에 시행된 개복 수술에서 자궁의 크기는 4X2.2X0.8 cm 이었으며 좌측의 난소는 선조생식선(streaky gonad)이었다. 우측부속기 종괴는 10x7x6 cm의 크기 였으며, 동결절편검사상 미분화 세포종(dysgerminoma) 이었다. 부속기 종괴와 장간막은 유착 되어 있었고, 복강내 복수의 세포진 검사에서 암세포는 없었다. 전자궁 절제술과 자궁 부속기 절제술 및 선조생식선절제술을 시행 하였으며 부분 대망 절제술과 다발 골반벽 생검을 하였다.

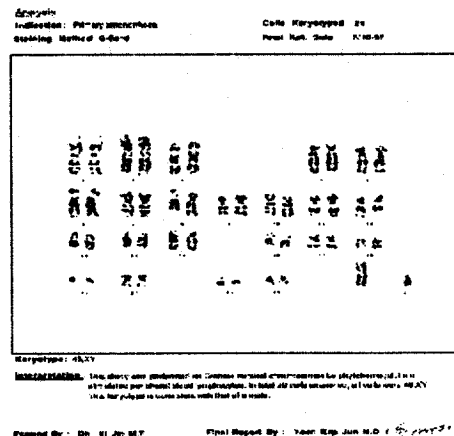


Fig 1. Chromosomal study of demonstrate 46, XY.

병리조직학적 소견: 난소 종양의 진단하에 절제 한 우측 난소는 장경 10cm 였고 무게는 220gm로 대칭성으로 커져있었다. 피막(capsule)은 온전하였고 절단면상 난소는 매끈하고 고무 정도의 회백색 고형성 종괴로 대치되어 있었으며,부분적으로 분엽화 되어있었다. 국소적으로 노란색의 괴사가 있었는데 크기는 2cm이었다.(fig 2) 광학현미경 소견상 종괴는 세포 경계가 뚜렷한 투명세포질과 비교적 둥근 핵을 갖는 세포집단과 이를 둘러싸는 림프구가 풍부한 결합조직으로 구성된 미분화세포종(dysgerminoma) 소견이었다.(fig 3)

Fig 2. Gross appearance of the cut surface of the right ovary. The cut surface of the right ovary reveals a slightly lobulated, gray-white, rubbery solid mass. There is focal necrosis at the periphery.

Fig 3. Microscopic picture of the dysgerminoma. The mass is composed of cellular nests of large uniform cells surrounded by delicate strands of connective tissue containing lymphocytes. The tumor cells have clear cytoplasm and distinct cell borders. Their nuclei are round to oval.

자궁은 매우작고 전체적으로 저형성(hypoplastic) 소견을 보였다. 크기는 4x2.2x0.8 cm이였고, 무게는 11.2gm 이었다. 좌측 난소와 나팔관도 전체적으로 저형성 소견을 보였는데, 좌측난소는 선조생식선(streak gonad)의 소견을 보였다(fig 4). 자궁내막은 상피와 기질 모두가 각기 불완전한 발달 (incomplete development) 과 위축소견을 보였다. 좌측난소는 주로 난소 기질로 구성되어 있었고, 난소간막(mesovarium)과의 경계면에 몇 개의 중신성 잔유물(mesonephrid remnant)들과 정체가 불명확한 관성(ductal)구조물에 석회화 (calcification) 가 있는 소견을 보였다.(fig 5)

Fig 4. Gross appearance of the uterus and left streak gonad. The uterus and left adnexa are wholly hypoplastic. The left ovary shows a feature of streak gonad.

Fig 5. Microscopic picture of the left streak gonad. The left ovary reveals a streak gonad composed of an ovarian stroma. There are a few mesonephric ducts and calcospherites within duct-like empty space.

임상경과 : 병리 조직학적 검사상 우측 난소의 미분화세포종 동반한 46, XY 순수생식선이형성증 또는 Swyer씨증후군으로 판명 되었으며 수술 병기 stage Ic였다. 종양이 우측난소에 국한되어 있었고, 피막이 보존되어 있었으나, 난소 표면에 종양이 있었다. 전자궁절제술과 양측 생식선 절제술후 혈중 LDH와 alkaline phosphatase는 정상 범주로 돌아 왔다. 수술후 9일째, BEP (Bleomycin, Etoposide, Cisplatin) 복합화학요법을 시작하였으며 이후 3차례 더 항암화학요법을 시행하였고 19개월째 외래를 통한 추적 관찰 중이다.이차성징의 발달을 위해 conjugated estrogen제제를 하루에 1.25mg을 사용 중이며, 추적 관찰하는 동안 흉부 x선 검사, 복부 골반 단층촬영, 종양지표물질, 유방초음파 등을 실시 하였으나 특이소견 없었고, estrogen 복용에 따른 부작용은 체중증가만 관찰 되었다.

유방 발달은 Tanner stage 4, 치모와 액모는 stage 2로 좋은 이차 성징의 발달을 보이고 있으며 외래를 통한 계속적인 추적관찰 중이다.

고 찰

순수생식선이형성증(pure gonadal dysgenesis)은 Turner 증후군에서 보이는 신체적 특징이 없이 이형성 생식선(dyegenetic gonad)을 갖는 표현형이 여성인 경우를 말한다. 정상 46, XX 혹은 46, XY의 염색체를 갖는 순수생식선이형성증 중에서 46, XY 핵형을 갖는 경우를 Swyer 증후군이라고 한다.¹

46, XY 순수 생식선 이형성증의 원인이 잘 알려지지 않은 드문 질환이다. 산발적 또는 가족력이 있는 경우를 보고 하였으며² 이것은 반성염성유전 또는 남성국한 상염색체우성(male-limited autosomal dominant)유전의 돌연변이의 가능성을 시사했다.^{2,3} 본 사례에서도 가족력으로 보아, 남성 국한 상염색체우성유전 형식의 가설을 뒷받침하고 있다. 이는 성을 결정하는 유전인자의 돌연변이로 원발성 고환 분화의 장애와 정상 남성 핵형을 특징으로 한다.

인간에서 성 분화는 고환 결정 인자(testicular determining factor, TDF) 로 명명된 Y-염색체 신호에 의해 시작 된다. 이 고환 결정 인자는 상염색체 유전자 상속을 활성화하므로써 여성에서 남성으로 성

분화를 전환하게 되는 것이다. 고환 결정 인자 유전자에 의해 고환에서 뿔러관 생성 억제 인자(Mullerian Inhibiting Substance, MIS)와 testosterone을 형성하게 된다.

고환 결정 인자는 Y-염색체의 단완에 위치하며, X-Y가 짝(pairing)을 이루어 교차하는 가상상염색체 부위(pseudoautosomal region) 근위부에 존재한다. 고환 결정인자의 유전자로 남성 특이성 유전자 적합성(male specific histocompatibility) H-Y 항원, ZFY(zinc finger Y)로 초기에 제시 되었으나 아닌 것으로 판명 되었고,⁴ 가상 상염색체 부위보다 35kb 근위부에 존재하는 SRY 유전자(sex determining region Y gene)임을 알게 되었다.⁵ 인간에서 성분화는 SRY 유전자의 발현으로 시작되어 단백질 또는 호르몬이 마치 고리처럼 꼬리를 물고 생성된 결과 발생하는 현상으로 이해되고 있다.

46, XY 순수생식선이형성증은 SRY 유전자의 돌연변이 또는 손실(deletion)로 설명할 수 있다.

SRY 돌연변이는 HMG box DNA 결합 도메인 부위에서 보고되고 있으나 이것은 20%에 불과하다.⁶ 따라서 SRY 유전자의 돌연변이뿐만 아니라 SRY 유전자 발현 자체를 조절하는 유전자의 돌연변이 또는 성선 분화와 관련된 다른 조절 인자 또는 유전자 cascade를 생각할 수 있다.

46, XY 순수 생식선 이형성증 환자는 선조 생식선(streak gonad), 정상 여성의 외성기와 내성기, 원발성 무월경, 유방 발달이 없고, 유사환관증(eunuchoid habitus), 정상 또는 미발육 질과 자궁 저형성, FSH, LH, testosterone 증가 등이 있으면서 정상 남성의 핵형을 가졌을 때 진단 할 수 있다. 남성 호르몬 불감으로 올 수 있는 고환 여성화 증후군(Testicular feminization syndrome)과의 감별 진단이 임상적으로 상당히 중요한 의미를 가지며, 여성형 유방과 자궁과 난관이 없고, 질이 맹관으로 끝나는 점에서 쉽게 감별 진단할 수 있다.²

본 연구에서는 미분화세포종이 가장 흔한 생식선 악성 종양이지만 다른 생식세포종과 혼합하여 나타나기도 한다. 예를 들면 미성숙 기형종(immature teratoma), 내배엽동종양(endodermal sinus tumor), 태생암(embryonal carcinoma), 융모암(choriocarcinoma) 등이 속하며, 예후는 순수 미분화세포종과 다르지 않다고 한다. 이형성 생식선(dyegenetic gonad)의 악

성종양의 잠재력은 생식아 세포종으로 좌측 난관절 절제후에 반대측에 전이성 비태생 (metastatic nongestational choriocarcinoma)로 발전한 보고에 의해서다.⁷ 이형성 생식선의 악성화 위험은 10-40%로 높다. 그러므로 생식선이형성증과 Y 염색체를 가진 표현형이 여성인 경우에는 악성종양이 존재하거나 발생할 가능성이 높기 때문에 반드시 양측 생식선 절제술을 시행하여야 한다. 이형성 생식선 약 5%의 미분화세포종은 이형성생식선(dysgenetic gonad)을 가진 표현형이 여성인 환자에서 발생한다. 예를 들면, pure dysgenesis(46 XY, bilateral streak gonads), mixed gonadal dysgenesis(45X/46XY, unilateral streak gonad, contralateral testes), and androgen insensitivity syndrome(46XY)등이다. 정상 생식선에서 야기된 미분화세포종의 70%에서는 진단 당시 병기 I 이라는 보고이다.⁸ 빠른 성장을 하나 전이 속도는 빠르지 않다. 총장골부 임파선(commune iliac lymph node)와 복부 대동맥(abdominal lymph node)에 가장 먼저 전이를 하나, 드물게 혈류를 통한 전이도 한다. 이때 가장 흔한 곳은 간과 폐이다. 그리고 아주 드물게 국소 침입도 한다. 정상 생식선에서나 이형성 생식선에서 유래한 경우 모두 같은 양상으로 전이 된다고 한다.⁷ 전이의 조직학적 양상은 침입정도가 약하다고 한다. 그러나 진행된 병기에서는 예기치 못한 국소적 침입과 전이로 광범위한 수술적 절제술을 한 보고도 있다.⁹

미분화 세포종은 방사선에 대한 감수성이 매우 높으나 향후의 임신에 대한 고려로 제한되어 있으나, 새로운 항암화학요법제의 개발로 예후가 좋아지고 있다. 미분화 세포종의 5년 생존율은 75-95%이며 병기 IA1은 일측 난소난관 절제술후 5년 또는 10년 생존율이 각각 94%, 92%의 높은 생존율을 보인다.¹⁰ 그 외 병기는 보조적 병합화학요법이나 방사선 요법이 필요하다. 말기 또는 잔여종괴가 있는 미분화세포종에서도 cisplatin을 기초로 한 병합화학요법으로 무병생존율을 보고하고 가장 좋은 약제는 BEP으로 3-4회 투여로 충분하다고 한다.^{11,12,13} 본 사례에서는 전자궁 절제술 및 양측 선조생식선절제술 후 BEP을 제 4차 보조적 병합화학요법을 시행했다. 이차 추시수술은 선택적으로 advanced stage로 특히 수술후 잔여 종양이 크면 고려할 수 있다.

수술후 재발한 경우라도 암종증(carcinomatosis)이

나 복부 이외의 장기에 원격 전이가 없다면 방사선 치료, 항암화학요법 또는 재수술로 구제될 가능성이 매우 높다고 한다. 일차적 수술방법이 보존적 수술이거나 비보존적 수술이거나 재발율은 거의 비슷하였으며 일차적 수술방법 보다는 보조적치료의 결핍이 재발의 위험을 높인다고 한다.¹⁴ 또한 진행암에서 수술후 방사선요법을 받은 환자의 5년 생존율은 76%였고 같은 군에서 방사선대신 항암화학요법 후 95%로 생존율이 상승했다고 보고하고 있다.¹⁵

- 참고문헌 -

1. Swyer GIM : Male pseudohermaphroditism. Br J Med 1955;2:709-12.
2. Berg FD, Kurz R, Hinrichsen MJ, Zander J : Familial 46,XY pure gonadal dysgenesis and gonadoblastoma/dysgerminoma : case-report. Gynecol Oncol 1989;32: 261-267.
3. Simpson JL: Gonadal dysgenesis and sex chromosome abnormalities. phenotype/karyotypic correlations. in porter, I.H.(ed): Genetic mechanisms of sex Determination, New York Academic Press, 1979;53:741-781.
4. Palmer M, Sinclair A, Berta P : Genetic evidence that ZFY is not the testis-determining factor. Nature 1989;342:937-9.
5. Behzadian MA, Tho SP, McDonough PG : The presence of the testicular determining sequence, SRY, in 46, XY females with gonadal dysgenesis (Swyer syndrome). Am J Obstet Gynecol 1991;165:1887-90.
6. Coutin AS, Hamy A, Fondevilla M, Savigny B, Paineau J, Visset : Pure 46XY gonadal dysgenesis. J Gynecol Obstet Biol Reprod(Paris) 1996;25(8):792-6.
7. Schellhas HF, Trujillo JM, Rutledge FN, Cork A : Germ cell tumors associated with XY gonadal dysgenesis. Am J Obstet Gynecol 1971;109:1197-204.
8. Sweetenham JW, Whitehaous JM, Williams CJ, Mead GM : Involvement of the gastro-intestinal tract by metastases from germ cell tumors of the testis. Cancer 1988;61:2566-70.
9. Parker M, Barnhill D, Teneriello M, O'Connor D, Park R : Intestinal invasion by dysgerminoma in a patient with Swyer syndrome. Obstet Gynecol 1992;80:567-9.
10. Gordon, A., Lipton, D, Woodruff JD : Dysgerminoma: a review of 158 cases from the Emil novak ovarian Tumor Registry. Obstet Gynecol 1981;58:497-504.
11. Afridi, M.A., Vongtama, V et al.: Dysgerminoma of

- the ovary :radiation therapy for recurrence and metastases. Am J Obstet Gynecol 1976;126:190-194.
12. Herzog CE, Gershenson DM, Choroszy M, Cangir A : Treatment of dysgerminoma in pediatric patients with bleomycin, etoposide and cisplatin(BEP). Proc. Annu Meet Am Soc Clin Oncol 1994;13:A1451.
 13. Gershenson DM, Morris M, Cangir A et al., : treatment of malignant germ cell tumors of the ovary with bleomycin, etoposide, and cisplatin. J Clin Oncol 1990;8:715-720.
 14. Casey AC, Bhodauria S, Shapter A, Nieberg R, Berek JS, Farias-Eisner R:Dysgerminomas, Gynecol Oncol 1996;63:352-7.
 15. Zhang R, Hong W, Li S : Dysgerminoma of the ovary: a clinical retrospective analysis of 60 cases. 1995;30(9):550-2.

=국문초록=

미분화 세포종은 이형성생식선에 가장 흔히 동반되는 종양중에 하나에 속하며 Y-염색체를 가진, 표현형이 여성인 사람들에게서 가장 흔히 보인다. 저자들은 표현형이 외견상 정상여성이고 내생식기로 자궁과 난관이 일측에 선조생선선과 반대쪽에 미분화세포종을 동반하였던 46XY 순수생식선이형성증(Swyer씨증후군) 1예를 경험하였기에 간단한 문헌고찰과 함께 보고하는 바이다.

중심 단어 : 46XY 순수생식선이형성증, Swyer씨증후군, 미분화세포종