

# A CASE OF COMPLETE ANDROGEN INSENSITIVITY SYNDROME WITH MALIGNANT MIXED GERM CELL TUMORS

Kyung-Hee Lee, MD<sup>1</sup>, You-Jin Lim, MD<sup>1</sup>, Jong-Shim Lee, MD<sup>1</sup>, Mi-Sung Kim, MD<sup>2</sup>, Jeong-Hyeon Jo, MD<sup>2</sup>, Kyu-Rae Kim, MD, PhD<sup>2</sup>, Jeong-Yeol Park, MD, PhD<sup>1</sup>, Jong-Hyeok Kim, MD, PhD<sup>1</sup>

Departments of <sup>1</sup>Obstetrics and Gynecology, <sup>2</sup>Pathology, Asan Medical Center, University of Ulsan College of Medicine, Seoul, Korea

Androgen insensitivity syndrome cases have an increased risk of developing testicular cancer due to many factors such as mutations, hormonal disturbances involving gonadotropins and cryptorchidism. However, malignant germ cell tumor is relatively rarely found compared to those seen in other types of intersex. Recently, the authors experienced a case of malignant mixed germ cell tumor with lymph node metastasis and chemotherapy resistance which was developed in a 31-year-old patient with complete androgen insensitivity syndrome.

**Keywords:** Androgen insensitivity syndrome; Malignant mixed germ cell tumor

안드로겐 무감응증후군(androgon insensitivity syndrome) 1953년 Morris에 의해 고환여성화증후군(testicular feminization syndrome)으로 처음 명명된 이래, 기본병인이 안드로겐 작용에 대한 말단 장기의 완전, 혹은 부분적인 저항으로 밝혀져 그 명칭이 안드로겐 무감응증후군(androgon insensitivity syndrome)으로 변경되었다. 안드로겐 불감도에 따라 완전형과 불완전형으로 분류되고, 완전형은 XY 성염색체의 존재, 정상적인 모양의 여성형 외부 성기, 고환의 비정상적 위치와 같은 특징이 있고, 불완전형은 외부 성기가 부분적인 남성화 증상을 보이고, 음모 및 액와모의 출현 등 부분적인 여성형 2차 성징을 보이는 점에서 완전형과 구분된다[1]. 잠복고환은 고환에 병적 변화를 초래할 수 있고 성선세포종양(germ cell tumor)과 전구체(precursor of germ cell tumor), 세관내 성선세포종양(intratubular germ cell tumor), 비성선세포 종양을 일으킬 수 있다. 악성 성선세포종양의 발생률은 나이에 따라 증가함이 알려져 있고, 25세에 3.6%, 50세에는 33%로 추정된다[2].

저자들은 외관상 정상 성숙 여성이지만, 46XY 염색체를 가지며, 완전 안드로겐 무감응증후군으로 진단된 31세 환자에서 발생한 비전형적인 세포형을 보이고, 항암화학요법에 반응하지 않는 혼합성선세포종양을 경험하였기에 문헌 고찰과 함께 보고한다.

**주 소:** 골반 종물

**가족력:** 1남 2녀 중 장녀이며, 아버지는 심이지장암으로 사망하였고, 여동생은 특별한 이상 소견이 없었다.

**월경력:** 원발성 무월경

**출산력:** 0-0-0-0

**과거력:** 특이질병력, 외상 및 수술력은 없었다.

**현병력:** 환자는 25세경 원발성 무월경을 주소로 타 병원 산부인과에 내원하여 자궁과 난소가 없으며, 염색체 검사에서 46,XY 소견을 보여, 완전 안드로겐 무감응증후군으로 진단받았다. 이후 악성종양 발생 가능성 있음을 근거로 성선절제술을 권유받았으나, 시행받지 않았다. 최근 요통

Received: 2011. 5.27. Accepted: 2011. 6.27.

Corresponding author: Jong-Hyeok Kim, MD, PhD

Department of Obstetrics and Gynecology, Asan Medical Center, University of Ulsan College of Medicine, 388-1 Pungnap-dong, Songpa-gu, Seoul 138-736, Korea

Tel: +82-2-3010-3643 Fax: +82-2-3010-6944

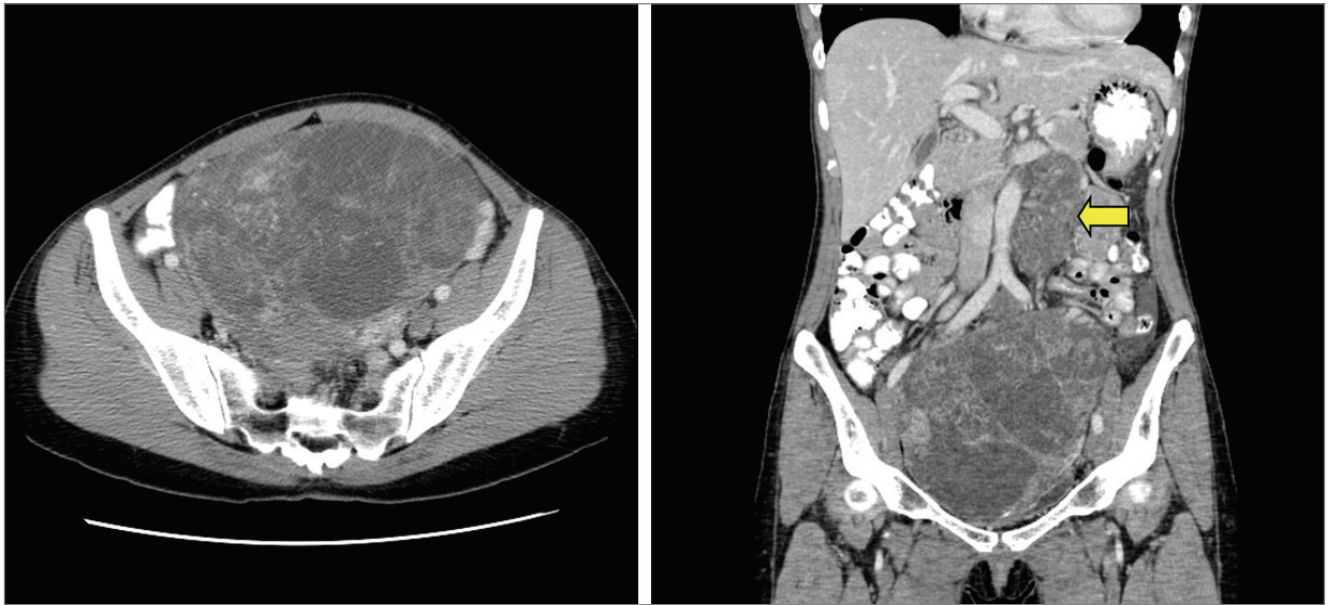
E-mail: hyeokkim@amc.seoul.kr

This is an Open Access article distributed under the terms of the Creative Commons Attribution Non-Commercial License (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc/3.0/>) which permits unrestricted non-commercial use, distribution, and reproduction in any medium, provided the original work is properly cited.

Copyright © 2011. Korean Society of Obstetrics and Gynecology

## 증례

**환자:** 염 O 미, 31세, 미혼



**Fig. 1.** Findings of abdominopelvic computed tomography. A huge ( $18 \times 17 \times 14$  cm) solid and multi-septated cystic mass occupies the pelvic cavity. The solid portion is partially enhanced and focally calcified. Both ovaries are not identified and the uterus is not definite. Para-aortic lymph nodes (arrow) are involved by the tumor.

및 하복부 통증을 주소로 타 병원 내과 방문하여 시행한 초음파검사상 골반 내 종양을 진단받고, 본원 산부인과로 전원되었다.

**이학적 소견:** 외형은 여성으로 보였으며 신장은 166 cm, 체중은 57 kg, 혈압은 98/60 mm Hg이었다. 유방 발육은 정상이었으나, 유두는 작았다. 음모와 액와모는 전혀 관찰되지 않았다. 외음부는 여성형으로 음핵의 크기는 정상이었으며, 질의 길이는 5 cm이었고, 끝은 맹관이었으며, 자궁 및 부속기는 촉지되지 않았다.

**검사 소견:** 일반혈액검사, 간기능검사, 흉부X선 촬영 등에서는 이상 소견이 없었다. 종양 표지자검사상 alpha-fetoprotein은 16,100 ng/mL (참고치, 0–20 ng/mL), beta-human chorionic gonadotrophin (b-hCG)은 158 mIU/mL (참고치, 1.0 mIU/mL), CA-125는 51.3 U/mL (참고치, 0–35 U/mL)으로 증가된 소견을 보였다. 혈중 호르몬수치검사상 testosterone은 0.99 ng/mL (참고치, 0–0.8 ng/mL)으로 정상 여성 수치에 비해 상승되어 있었고, leutinizing hormone (LH)도 38.9 mIU/mL (참고치, <7 mIU/mL)로 상승되어 있었다.

**영상검사 소견:** 골반 및 복부 전산화단층촬영에서 자궁 및 부속기는 관찰되지 않았으나, 골반강내에 25 cm 가량의 고형 및 낭종성의 종양이 관찰되었고, 대동맥주위 림프절 부위에 4 cm 가량의 다발성 고형 종양들이 묻혀져 10 cm 이상의 종괴를 형성한 것이 관찰되었다(Fig. 1). 전신 양전자방출단층촬영-컴퓨터단층촬영에서도 골반강 및 골반 임파선, 대동맥 주위 임파선에서 악성종양으로 의심되는 종물이 관찰되었다.

**수술 소견:** 완전 안드로겐 무감응증후군에서 발생한 악성성선세포종의 심하에 복부 정중절개를 통한 시험적 개복술을 시행하였다. 자궁은 관찰되지 않았고, 고환에서 기원한 것으로 보이는 25 cm 크기의 거대 복부종양이 발견되어 절제를 시행하였고 동결절편 조직검사에서 악성기

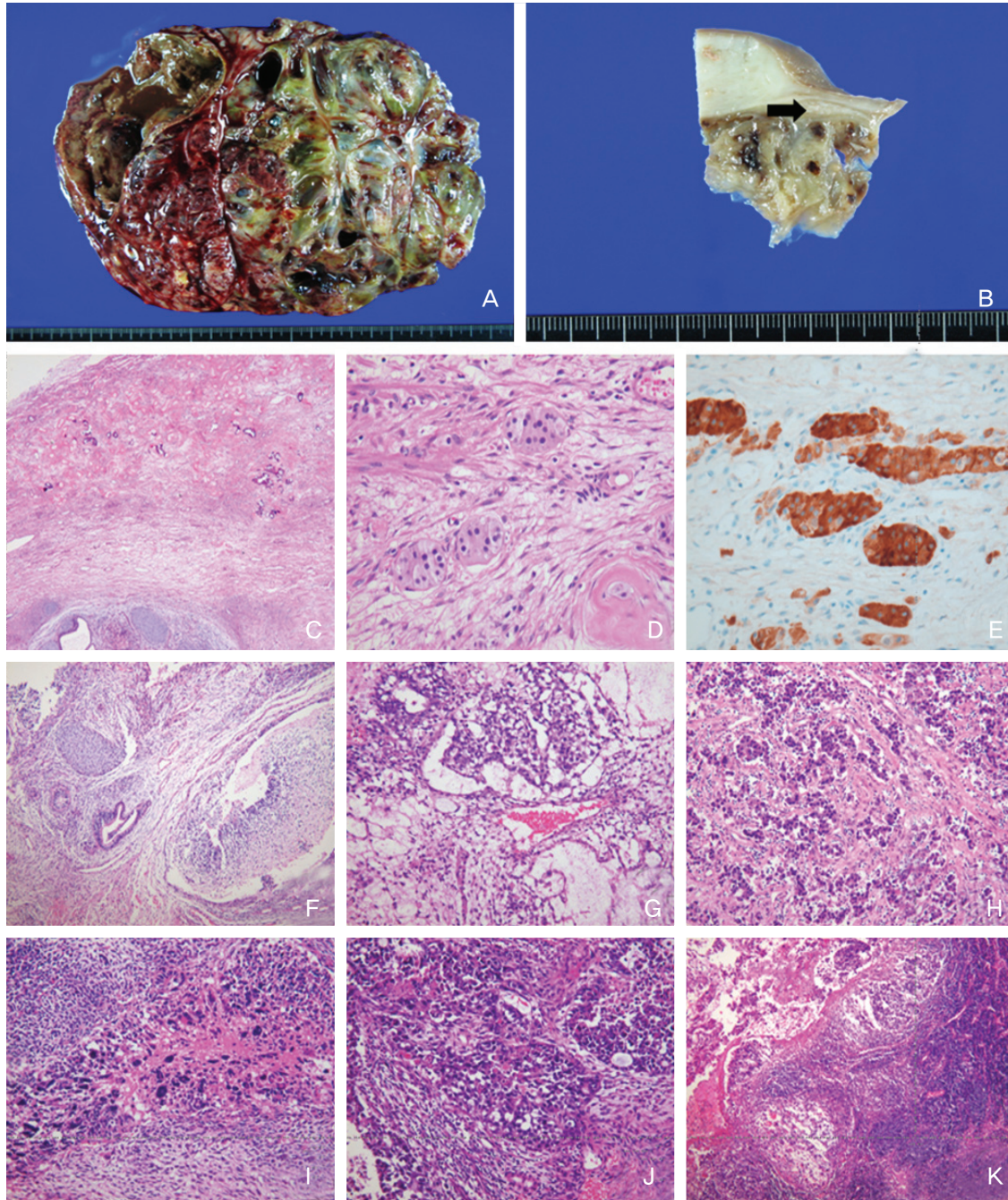
형종 소견을 보였다. 좌측 대동맥 주위 임파선에 주변 조직과 심한 유착 양상 보이는 10 cm 크기의 종양이 관찰되었고, 종양제거 및 대동맥 주위 림프절절제술과 골반 림프절절제술을 시행하였다. 수술 시행 후 육안상 관찰되는 잔류종양은 관찰되지 않았다.

**병리 소견:** 절제된 종괴는 육안적으로  $25 \times 14 \times 11$  cm으로 거대하였고, 고형 및 낭종성의 조직이 혼합된 양상으로 과사조직을 포함하고 있었다. 종양의 아래 일부 조직에서 위축된 고환 조직으로 보이는 부분이 발견되었다. 이 부분의 광학현미경 소견상 대부분의 세정관(tubule)은 연골화를 보였고, 정세관(semiferous tubule)과 난소 간질 조직(ovarian stroma)은 발견되지 않았다. 연골화된 세관 조직내의 다각형 세포(polygonal cell)에 inhibin 염색을 시행하였으며, 이에 양성 소견 보여 Leydig 세포의 존재를 확인하여, 고환 조직으로 진단내렸다(Fig. 2). 종양 조직의 광학현미경 소견은 악성혼합성선세포종의 형태를 보였고, 악성 기형종(70%), 난황낭종(20%), 배아종(5%), 태생암종(5%)이 혼합된 양상이었다. 좌측 대동맥 주위 림프절 및 좌측 폐쇄 림프절에도 전이된 소견을 보였다(Fig. 2).

**분자 유전학적 소견:** 환자의 sex determination region of Y chromosome (SRY) 유전자 존재 유무를 확인하기 위하여 대조군과 함께 SRY 유전자에 대한 polymerase chain reaction 분석을 시행하였고, 환자는 SRY 유전자에 대해 양성 반응을 보였다(Fig. 3).

안드로겐 무감응증후군은 Xq11–q12에 위치 하는 androgen receptor (AR) 유전자의 돌연변이에 의한 질환이므로, 환자의 AR 유전자의 8개의 exon 및 exon–intron boundary 염기서열을 분석하였고, exon3에서 c.1843\_1845del (CGT) 결실 돌연변이를 확인하였다. 따라서 환자를 AR 유전자의 c.1843\_1845del (p.Arg6 15 del) 돌연변이에 의한 안드로



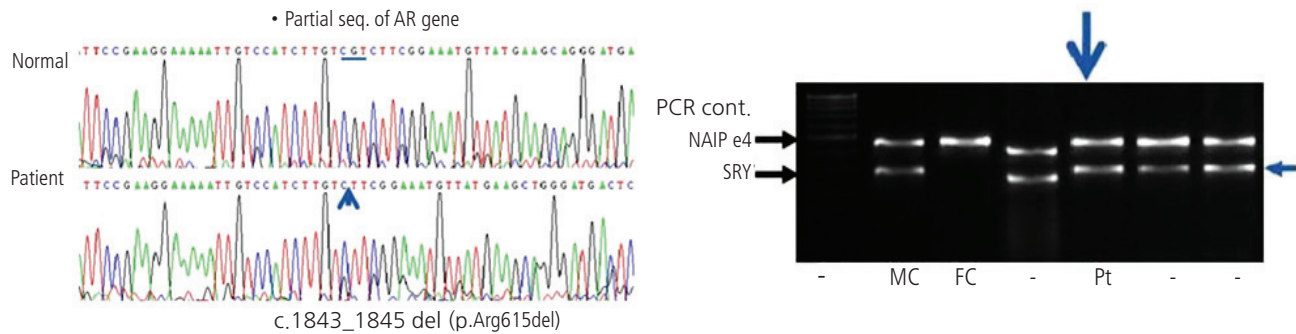


**Fig. 2.** Gross findings of pelvic mass. Solid and cystic mass contains necrotic portion (A) and a small portion of atrophic gonadal tissue (arrow) is identified beneath the thick muscular capsule (B). Microscopic findings of gonadal tissue. (C) A small area of atrophic testicular tissue with calcification is identified besides the tumor. Most tubules are hyalinized and immature somniferous tubules or ovarian-type stroma are not found (H&E,  $\times 40$ ). (D) The polygonal cells in atrophic tubules suspected as dysgenetic gonad (H&E,  $\times 400$ ). (E) They are positive for inhibin and confirmed as Leydig cells (Inhibin stain,  $\times 400$ ). Microscopic findings of tumor. (C-J) The tumor is composed with immature teratoma (F, 70%), yolk sac tumor (G, 20%), dysgerminoma (H, 5%), and embryonal carcinoma (I&J, 5%) (F, H&E,  $\times 100$ ; G-J, H&E,  $\times 200$ ). (K) Metastatic tumor is present in pelvic lymph node (H&E,  $\times 100$ ).

겐 무감증후군으로 진단하였다(Fig. 3).

**수술 후 경과:** 환자는 수술 후 양호한 경과를 보여 추후 보조항암화학

요법 예정으로 수술 후 8일째 퇴원하였으나, 2개월 가량 항암화학요법을 거부하였고, 수술 후 2개월에 시행한 복부 전산화단층촬영에서 대



**Fig. 3.** The results of molecular analyses. Androgen receptor gene shows a deletion of the arginine at nucleotide position c.615 (left). Sex-determining region Y gene is intact (right). seq., sequence; Ar, Androgen receptor; PCR cont., PCR control map; NAIP e4, Neuronal apoptosis inhibitory protein; SRY, sex-determining region Y; MC, male control; FC, female control; Pt, patient.

동맥 주위 임파선 및 쇄골상 임파선에 재발 및 전이 소견이 새로이 관찰되었다. 이후, bleomycin/etoposide/cisplatin 병합요법으로 3차례 항암화학요법을 시행하였으나, 복부 전산화단층촬영에서 종양의 크기가 증가된 양상을 보여 paclitaxel/ifosfamide/carboplatin 병합요법으로 변경하여 3차례 항암화학요법을 시행하였다. 이후 시행한 복부 전산화단층촬영에서 재발 종양의 크기 및 수가 더욱 증가한 양상을 보여, gemcitabine/oxaliplatin 병합요법으로 변경하여 현재 2차례 항암화학요법을 시행하였다.

## 고찰

안드로겐 무감응증후군은 AR 유전자의 돌연변이에 의해 생기는 질환으로 1953년 Morris에 의해 처음에는 고환 남성화증후군으로 명명되었다. Morris는 외관상 정상 여성형을 보이면서 46XY 염색체를 가진 82명의 증례에서, 정상 유방 발육, 음모 및 액와모의 발달 부족, 질이 존재하지 않거나, 맹관 형태를 띠며, 자궁이 존재하지 않는 공통점을 발견하였고, 이러한 임상적 표현형을 고환 남성화 증후군으로 명명하였다[1]. 후에 이환된 환자가 정상 수준의 소변내 17-ketosteroid 수치를 보이고, methyltestosterone에 치료 반응을 보이지 않는다는 점에서 질병의 기전이 안드로겐의 결핍이 아니라, 안드로겐에 대한 수용체의 무감응에 의한 것임이 제안되었고, 이점이 확인되어 안드로겐 무감응증후군으로 새로이 변경되어 명명되었다[3,4].

태생기 초, 안드로겐은 인체의 발달에 중요한 역할을 한다[5]. 남성의 발달은 안드로겐이 표적장기에 작용하여 적절하게 성적 분화를 일으킬 때 이루어질 수 있다. 테스토스테론의 형태로, 안드로겐은 불프관 발달에 관여하여, 부고환, 세정관, 정낭을 형성한다. 음경, 음낭과 같은 남성 외성기의 발달은 임신 7-8주경 dihydrotestosterone에 의해 이루어진다. 처음 테스토스테론의 생성은 hCG에 의해 조절되어 성적분화 및 발달이 14-16주까지 이루어지고, 16주까지 placental hCG가 감소하면서, 태아의 LH 분비가 androgen 농도를 조절하기 시작한다[3,6]. Mullerian inhibiting substance (MIS)도 태아의 생식기관 발달에 중요하며, MIS는

태아 고환의 sertoli cell에 의해 생성되어, mullerian duct의 발달을 저해한다. 따라서 MIS가 없으면, 자궁, 난관, 질상부가 발달하게 된다[5]. 생후에는 안드로겐은 이차성징에 관여하게 되고, 여성에서는 음모와 액와모의 발달을 일으키고, 남성에서는 음성의 변화, 음경의 확대, 남성형의 모근 발달을 일으키게 된다[3].

안드로겐 무감응증후군은 인종 및 지역에 따른 정확한 유병률에 대한 연구자료는 없지만, 1/20,000에서 1/99,000 정도로 추정되며, 불완전형과 완전형의 비는 1:10 내지 1:3으로 보고되고 있다[3,4]. 전체 남성 가성 반응양의 15-20%를 차지하고, 성선 이발생증과 밀러관 발육부전증 다음으로 흔한 원발성 무월경의 원인으로도 알려져 있다[7].

완전 안드로겐 무감응증후군을 결정하는 유전자는 X염색체의 장완의 근위부 중 Xq11-12에 위치한다. 110-kDa AR 단백질내에 4개의 기능적 세부구역(functional subsection)과 8개의 엑손(exon)이 있다. AR 유전자의 약 70%가 X-염색체 관련 열성유전 형식을 보인다[8,9]. 현재까지 밝혀진 AR 유전자 돌연변이는 약 750개이고, 다양한 형태의 돌연변이는 완전형, 불완전형, 경증, Kennedy's disease 등의 다양한 양상의 표현형을 보이는 것으로 알려져 있다[9].

완전형 안드로겐 무감응증후군에서 영아나 아동기에 나타나는 가장 흔한 임상 양상은 여성 환자에서 나타나는 서혜부 탈장이다. 최근 한 연구에서는 초경을 시작하지 않은 아동기에 발생한 서혜부 탈장의 1.1%에서 완전형 안드로겐 무감응증후군이 진단되었다고 보고하였다[10]. 사춘기 시기에 진단된 환자들 중에서 가장 많이 나타나는 전형적인 임상 증상은 원발성 무월경이다. 또한, 유방의 발육은 나이에 비해 정상인데 비해 액와모와 음모는 거의 발달하지 않는 양상을 보이고, 신장은 정상 및 나이에 비해 조금 큰 경우가 많고, 비요생식기 검사에서 정상 모양의 외음부와 맹관 형태의 질을 관찰할 수 있고, 초음파 검사에서 자궁과 난소를 관찰할 수 없는 것이 특징이다[3]. 완전형 안드로겐 무감응증후군 환자의 평균 질의 길이는 코호트 연구에서 2.5-3.0 cm으로 보고되었다[5].

안드로겐 무감응증후군을 진단하기 위해서는 여성형의 외성기, 자궁과 난소의 부재, 짧거나 맹관 형태의 질, 고환의 존재, 사춘기 이후 남성화의 부재와 같은 임상상의 존재를 확인해야 한다. 또 46XY 염



색체형, 정상 남성 혹은 이상 수준의 testosterone의 합성과 정상적인 dihydrotestosterone으로 변환, 정상 수준 이상의 LH 분비와 같은 검사 소견도 진단에 필요하다. AR 유전자의 확인도 임상적으로 진단에 이용 가능하다[11].

안드로겐 무감응증후군에서 악성종양이 발생할 가능성은 다른 성 발달 장애보다 낮고 주로 높은 연령에서 발생한다고 알려져 있으며, 전형적으로 30세 이상에서 가장 많이 발생하는 것으로 알려져 있다. Morris와 Mahesh [1]는 181명의 안드로겐 무감응증후군 환자를 대상으로 22%에서 악성 성선종양이 발견되었음을 보고한 바가 있다. Mauel 등 [2]은 25세까지의 악성종양 발생률은 3.6%이고, 50세까지의 악성종양 발생률은 30%라는 연구 결과를 발표하여 연령에 따라 악성종양 발생률이 증가함을 증명하였다. 완전 안드로겐 무감응증후군에서 낮은 연령에서는 악성 종양 발생률이 높지 않다는 점을 근거로, 사춘기 이후까지 성선절제술이 연기될 수 있다고 여러 연구자들은 주장하고 있다. Müller와 Skakkebaek [12]은 12명의 완전 안드로겐 무감응증후군 아동 환자에게서 성선에 암성 변화가 발생하는지 여부에 대해 알아보기 위해 성선 조직검사를 시행하였고, 12명 중 3명에게서 악성종양 전구체인 세관 내 종양이 발견되었다는 결과를 발표하였고, 일단 안드로겐 무감응증후군이 진단되면, 즉시 성선조직검사를 시행하고, 악성종양 전구체가 발견되면 즉시 성선제거술을 시행할 것을 권장하였다. 최근의 성선제거술에 대한 동향은 초기 성인기에 시행하는 것을 추천하고, 사춘기 이후로 수술을 연기하는 근거는 성선이 존재할 경우 사춘기 시기에 testosterone의 estradiol로의 전환을 자연적으로 유도할 수 있기 때문이다[13]. 악성종양이 발견되었을 경우에는 정확한 병기 설정 및 보조항암화학요법의 필요성에 대해 평가하는 것이 중요하다. 안드로겐 무감응증후군에서는 모든 종류의 성선세포종양이 발생할 수 있다고 보고되어 있고, 발생 시 예후는 안드로겐 무감응증후군과 관계없이 발생한 각 종양의 예후와 같다고 알려져 있다[14].

위 증례에서 보고한 환자는 원발성 무월경으로 내원하였고, 비뇨생식기검사서 정상 모양의 외음부와 맹관 형태의 질을 보였다. 초음파 검사에서 자궁과 난소가 관찰되지 않아 안드로겐 무감응증후군의 임상양상에 합당한 소견을 보였고, 염색체검사서 46,XY로 종양이 생기기 전 안드로겐 무감응증후군으로 진단받았다. 환자는 예방적 성선절제술을 권유받았으나 적절한 시기에 수술을 받지 않았고, 거대 혼합악성성선세포종양이 발생했다. 수술과 수차례의 항암 치료에도 질병은 지속적인 진행하는 경과를 보이고 있다.

저자들은 악성혼합성선세포종양을 동반한 완전 안드로겐 무감응증후군 1예에서 종양제거술 및 골반과 대동맥 주위 림프절제술을 시행한 후, 보조항암화학 요법에도 불구하고 전이를 보이는 경과를 경험하였기에 문헌 고찰과 함께 보고 하는 바이며, 초기 성인기 이후에서 완전 안드로겐 무감응증후군이 진단되었을 경우에 악성종양의 발생 가능성과 성선제거술의 필요성에 대한 개념을 가지고 치료에 임하는 것이 중요할 것으로 생각된다.

## References

1. Morris JM, Mahesh VB. Further observations on the syndrome, "Testicular Feminization". *Am J Obstet Gynecol* 1963;87:731-48.
2. Manuel M, Katayama PK, Jones HW Jr. The age of occurrence of gonadal tumors in intersex patients with a Y chromosome. *Am J Obstet Gynecol* 1976;124:293-300.
3. Speroff L, Fritz MA. Clinical gynecologic endocrinology and infertility. 7th ed. Philadelphia (PA): Lippincott, Williams & Williams; 2005.
4. Wilkins L. Heterosexual development. In: The diagnosis and treatment of endocrine disorders in childhood and adolescence. Springfield (IL): Charles C Thomas; 1950. p.256-79.
5. Hughes IA, Deeb A. Androgen resistance. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab* 2006;20:577-98.
6. White PC, Speiser PW. Congenital adrenal hyperplasia due to 21-hydroxylase deficiency. *Endocr Rev* 2000;21:245-91.
7. Balducci R, Ghirri P, Brown TR, Bradford S, Boldrini A, Boscherini B, et al. A clinician looks at androgen resistance. *Steroids* 1996;61:205-11.
8. Lubahn DB, Joseph DR, Sullivan PM, Willard HF, French FS, Wilson EM. Cloning of human androgen receptor complementary DNA and localization to the X chromosome. *Science* 1988;240:327-30.
9. Brinkmann AO, Faber PW, van Rooij HC, Kuiper GG, Ris C, Klaassen P, et al. The human androgen receptor: domain structure, genomic organization and regulation of expression. *J Steroid Biochem* 1989;34:307-10.
10. Gans SL, Rubin CL. Apparent female infants with hernias and testes. *Am J Dis Child* 1962;104:82-6.
11. Gottlieb B, Pinsky L, Beitel LK, Trifiro M. Androgen insensitivity. *Am J Med Genet* 1999;89:210-7.
12. Müller J, Skakkebaek NE. Testicular carcinoma in situ in children with the androgen insensitivity (testicular feminisation) syndrome. *Br Med J (Clin Res Ed)* 1984;288:1419-20.
13. Chantilis SJ, McQuitty DA, Preminger GM, Marshburn PB. Laparoscopic removal of gonads containing on occult seminoma in a woman with complete androgen resistance. *J Am Assoc Gynecol Laparosc* 1994;1:277-82.
14. Shahidi H, Robia M. Bilateral germ cell tumors and androgen insensitivity syndrome. *J Clin Oncol* 2007;25:4686-8.

**악성혼합성선세포종양을 동반한 완전 안드로겐 무감응증후군 1예**울산대학교 의과대학 서울아산병원 <sup>1</sup>산부인과학교실, <sup>2</sup>병리학교실이경희<sup>1</sup>, 임유진<sup>1</sup>, 이종심<sup>1</sup>, 김미성<sup>2</sup>, 조정현<sup>2</sup>, 김규래<sup>2</sup>, 박정열<sup>1</sup>, 김종혁<sup>1</sup>

안드로겐 무감응증후군에서는 성선자극호르몬, 잠복고환 등과 관련된 돌연변이 및 호르몬 교란 등의 여러 가지 요인들로 인해 고환에서 악성종양이 발생할 가능성이 있다. 하지만, 다른 성발달 장애질환과 비교해 볼 때 발생 확률은 높지 않은 것으로 알려져 있다. 저자들은 악성혼합성선세포종양을 동반한 31세의 완전 안드로겐 무감응증후군 1예를 경험하였다. 영상의학검사에서 거대골반종괴 및 대동맥 주위 임파선의 종괴가 관찰되어, 악성성선세포종양 의심하에 종양제거와 골반 및 대동맥 주위 림프절절제술을 시행하였다. 조직학적으로 악성 혼합성선종양으로 진단되었고, 위축된 고환 조직이 종괴의 일부분에서 관찰되었다. 수술 후 수차례의 보조 항암화학 요법을 시행하였으나 항암제 내성을 보였다. 이에, 저자들은 본 증례를 문헌 고찰과 함께 보고하는 바이다.

**중심단어:** 안드로겐 무감응증후군, 악성혼합성선종양