

A CASE OF RESISTANT OVARY SYNDROME

Su Seon Kim, MD¹, In Ho Jo, MD¹, Eun Jeong Jeong, MD¹, Young Jin Seo, MD¹, Jung Mi Byun, MD¹,
 Dae Hoon Jeong, MD^{1,2}, Moon Su Sung, MD¹, Ki Tae Kim, MD^{1,2}, Kyung Bok Lee, MD¹

¹Department of Obstetrics and Gynecology, Busan Paik Hospital, Inje University College of Medicine, Busan; ²Paik Institute for Clinical Research, Inje University, Busan, Korea

A 21-year-old female with primary amenorrhea, sexual infantilism, and phenotypic female visited our Obstetrics and Gynecology Clinics. The patient showed elevated follicle stimulating hormone and luteinizing hormone, decreased estradiol, normal thyroid-stimulating hormone and prolactin level that means hypergonadotropic hypogonadism with normal 46, XX karyotype. Under diagnostic laparoscopy, both ovaries were intact morphology, small but anatomically normal uterus and vagina. Ovarian biopsy was taken and reported abundant primordial follicles and sporadic preantral follicles. We concluded that final diagnosis is resistant ovarian syndrome.

Keywords: Resistant ovary syndrome; Primary amenorrhea; Primary ovarian insufficiency; Hypergonadotropic hypogonadism

원발성 무월경은 주로 만14세까지 성장(growth) 혹은 2차 성징(secondary sexual characteristics)이 전혀 없으면서 생리를 한번도 하지 않거나, 만16세까지 정상적인 성장 혹은 2차 성징을 보이면서 생리를 한번도 하지 않는 경우에 진단될 수 있다[1]. 원발성 무월경을 일으키는 원인은 크게 네 가지 정도로 분류될 수 있다. 첫째는 자궁 및 하부생식기의 해부학적 이상 때문이고, 둘째는 난소의 이상, 셋째는 뇌하수체 전엽의 이상, 그리고 넷째는 시상하부 혹은 중추신경계의 이상이다[1]. 원발성 무월경은 이처럼 다양한 원인을 가지고 있기 때문에 원발성 무월경 환자가 내원하면 위의 네 가지 중 어느 분류에 속하는지 분석하는 것이 필요하다. 원발성 무월경 여성에 대한 검사 중 가장 쉽고 먼저 시행할 수 있는 검사는 이학적인 검사를 포함하여 내분비학적 검사이다. 이학적인 검사에서는 하부생식기의 해부학적 이상이 있는지를 판별할 수 있고, 내분비학적 검사를 통하여 무월경의 원인이 시상하부-뇌하수체-난소 축(hypothalamus-pituitary-ovary axis) 중에서 어느 곳의 문제인지를 판별할 수 있다. 본원에서는 21세의 원발성 무월경을 주소로 내원한 여성을 조사하던 중 난소의 기능부전으로 인한 무월경임을 판단하고, 난소의 육안적, 조직학적 소견을 통해 저항성 난소 증후군(resistant ovary syndrome)을 발견하였기에 이에 문헌고찰과 함께 보고하는 바이다.

증 례

환 자: 김 O O, 21세

주 소: 원발성 무월경

현병력: 원발성 무월경의 원인을 조사하여 이를 치료하기 위해 내원하

였다.

산과력: 0-0-0-0

월경력: 초경을 경험하지 않았다.

과거력: 8세경에 교통사고로 수상. 당시 우측 서혜부 및 회음부가 파열되어 봉합수술 시행하였다.

가족력: 형제는 없으며 조기 난소부전의 가족력 없었다.

골반진찰: 이전의 교통사고로 인해 회음부의 대부분을 반흔이 덮고 있어 외부생식기가 확인되지 않았다.

이학적 검사: 키 168 cm, 몸무게 48 kg, 유방 및 음모 발달 정도는 Tanner stage I.

CT 소견: 질과 자궁은 흔적만 보이고, 난소는 양쪽 모두에서 잘 관찰되고 난포도 관찰되었다.

검사 소견: 단순혈구검사(complete blood count) 및 간기능검사, 전

Received: 2012.5.31. Revised: 2012.9.11. Accepted: 2012.11.22.

Corresponding author: Kyung Bok Lee, MD

Department of Obstetrics and Gynecology, Busan Paik Hospital,
 Inje University College of Medicine, 75 Bokji-ro, Busanjin-gu,
 Busan 614-735, Korea

Tel: +82-51-890-6408 Fax: +82-51-897-6380

E-mail: kbdlee@hanmail.net

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 © 2012. Korean Society of Obstetrics and Gynecology



Fig. 1. Laparoscopic findings: normal ovary, streak uterus, intact uterine arteries and round ligament.

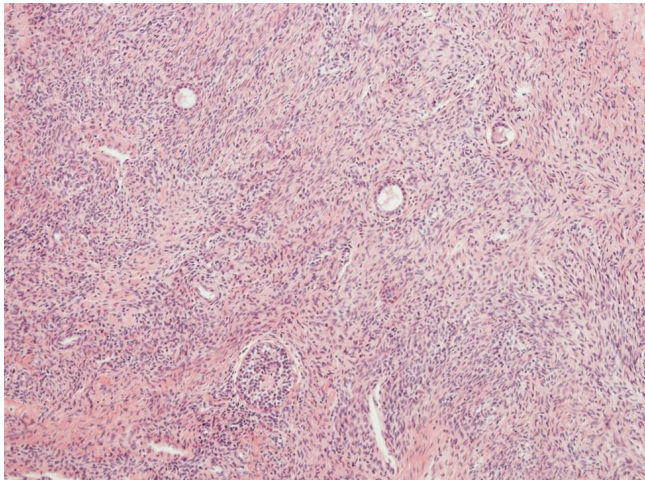


Fig. 2. Ovarian histologic finding: abundant primordial follicles and sporadic preantral follicles (H&E, ×100).

해질검사, 요검사, 심전도에서는 정상 소견을 보였다. 갑상선 자극 호르몬(thyroid-stimulating hormone)은 2.55 mIU/L로 정상 소견, 에스트라디올(estradiol)은 7.49 pg/mL, 난포자극호르몬(follicle stimulating hormone, FSH)은 25.55 mIU/mL, 황체형성호르몬(luteinizing hormone)은 25.36 mIU/mL, 프로락틴(prolactin)은 19.09 ng/mL, 테스토스테론(testosterone)은 0.025 ng/mL 소견을 보였다. 염색체검사에서 핵형은 46, XX였다.

수술 소견: 전신마취 후 반흔제거술을 시행하였다. 반흔 안으로 성적 유치증(sexual infantilism)으로 보이는 외성기와 매우 좁은 질의 존재를 확인하였으며 질의 깊이는 5 cm 정도였고, 처녀막이 존재하였다. 확진을 위한 진단적 복강경을 시행하였다. 자궁은 정상모양이었으나 매우 조그맣게 흔적만 남아 있었으며 자궁동맥 및 원인대, 자궁천골인대도 관찰되었다. 난소는 양측 모두에서 3 cm 크기로 정상적으로 관찰되었

다(Fig. 1). 난소의 일부를 잘라서 조직검사를 시행하였다.

병리학적 소견: 정상 난소의 간질조직이 관찰되었으며 난포의 대부분은 원시난포(premordial follicle)로 구성되어 있으나, 일부에서 전동난포(preantral follicle), 동난포(antral follicle)가 관찰되었다(Fig. 2).

치료 및 경과: 고농도의 여성 호르몬(estrogen) 보충 요법을 통해 자궁 및 질의 크기를 정상적으로 복원시킨 후 임신을 원한다면 호르몬 요법을 통한 자연임신 또는 난자공여를 통해 임신을 시도할 예정이다.

고 찰

조기난소부전(premature ovarian failure)은 40세 이전에 무월경, 고생식샘자극호르몬증이 동반되는 질환이며 전체 여성의 1%에서 발생한다. 저항성 난소증후군(resistant ovary syndrome, Savage syndrome)은 조기난소부전의 한 형태로 1969년에 Jones와 De Moraes-Ruehsen [2]이 고농도의 외부 성선자극호르몬(exogenous gonadotropin)에 무반응을 보이면서, 난소의 모양은 정상인 3명의 고생식샘자극호르몬생식샘저하증(hypergonadotropic hypogonadism)을 가진 무월경 환자를 보고하면서 처음 명명되었다. 저항성 난소증후군은 젊은 무월경의 여성에서 생식샘자극호르몬이 증가되어있고 난소는 정상이나 미성숙난포를 포함하며, 46, XX의 핵형을 보이는 경우 진단할 수 있다. 조기난소부전과의 감별진단은 난소의 조직검사를 통해 확인할 수 있으며 조기폐경의 경우 난포의 결손을 동반하는데 반해 저항성 난소증후군에서는 원시난포를 관찰할 수 있다. 난소의 조직검사는 난포의 존재 확인 뿐 아니라 자가면역질환 같은 염증성 질환에서 발생할 수 있는 림프구 침윤 여부를 확인할 수 있는 장점이 있다. 혈청에서 인히빈(inhibin) 농도의 감소는 저장난포의 감소를 의미하며 이로 조기폐경을 추측할 수 있으며 반대로 정상수치의 인히빈은 난포의 존재를 의미하여 이는 진단에 도움이 될 수 있다[3]. 최근에는 저항성 난소증후군을 조기난소부전과 구분 지으려는 노력이 행해지고 있으며 이는 보조생식술(assisted reproductive technology), 특히 *in vitro* oocyte maturation의 발달과 연관이 있다.

본 증례에서는 교통사고로 인하여 생식기 확인이 불분명했던 정상핵형의 원발성 무월경의 고생식샘자극호르몬생식샘저하증 환자에서 수술을 통하여 외생식기를 확인하고 진단적 내시경을 함께 시행하여 난소 조직검사를 시행, 원시난포 및 동난포를 확인하였으며 저항성 난소증후군을 확진하였다.

저항성 난소증후군은 난포성장의 내적인자의 결함으로 발생한다고 생각된다. 일부 자가면역질환과 연관이 있을 수 있다는 보고가 있으며 FSH receptor에 대한 항체 또는 FSH receptor 유전자의 변이 또한 가능한 원인으로 생각된다[4].

Bone morphogenic protein-15 (BMP-15)는 난포성장을 자극하고 과립막세포(granulosa cell)의 증식시키는데 관여하는 단백질인데, 조기난소부전(premature ovarian failure)환자 코호트연구에서 BMP-15의 유전자 돌연변이(gene mutation)는 7/166명(4%)에서 발견되었다[5].

또 다른 예로 실눈증(blepharophimosis ptosis epicanthus inversus syndrome)은 상염색체우성인 질환으로 눈꺼풀의 기형과 조기난소부전이 특징적인 질환인데, 정상적인 과립막세포의 기능을 유지시키는 forkhead box transcription factor (FOXL2)의 돌연변이를 일으킨다[6].

과립막세포의 FSH receptor에 문제가 생겨서 FSH와 그 수용체가 결합하여 보내는 신호전달이 이루어지지 않아 고생식샘자극호르몬생식샘저하증을 보이는 경우도 있다[7]. 핀란드에서는 지역적 특성상 고립되어 있어서 유전적인 문제를 보이는 인구가 높게 나타나는데 46, XX를 보이는 생식선발생장애는 인구기초조사에서 유병률이 1/8,300명으로 매우 높게 나타났고, 이들은 어떤 특정한 성선자극호르몬 수용체(FSH receptor)의 점돌연변이와 관련되었다는 연구도 있다[8]. 하지만 다른 나라(북미, 브라질, 일본, 스위스)에서는 이 점돌연변이가 관찰되지 않았다[9].

임상경과를 보면 호르몬 보충요법을 통해 자연임신이 성공된 경우가 보고되고 있고[10], 난자공여를 통해 배아이식으로 임신에 성공한 경우도 보고되고 있다[11]. 일반적으로 조기난소부전 여성의 치료는 46, XX 염색체를 가진 여성에게는 호르몬 보충요법을 하는 것이 필요하다. 폐경 여성과는 달리 호르몬 치료를 하지 않으면 골다공증 및 심장질환을 일으킬 가능성이 매우 높다[12]. 조기 난소부전 여성은 자궁이 존재하므로 에스트로겐 단독요법보다는 에스트로겐-프로게스테론 병합요법이 자궁내막증식증 혹은 자궁내막암을 피하는데 낫다고 보고된다[13]. 호르몬 치료는 50세까지 이어져야 하는데 이는 정상난소기능을 가진 여성과 동일하다.

References

1. Speroff L, Fritz MA. Clinical gynecologic endocrinology and infertility. 8th ed. Philadelphia (PA): Lippincott Williams & Wilkins; 2011.
2. Jones GS, De Moraes-Ruehsen M. A new syndrome of amenorrhea in association with hypergonadotropism and apparently normal ovarian follicular apparatus. *Am J Obstet Gynecol* 1969;104:597-600.
3. Arici A, Matalliotakis IM, Koumantakis GE, Goumenou AG, Neonaki MA, Koumantakis EE. Diagnostic role of inhibin B in resistant ovary syndrome associated with secondary amenorrhea. *Fertil Steril* 2002;78:1324-6.
4. Luborsky J. Ovarian autoimmune disease and ovarian autoantibodies. *J Womens Health Gend Based Med* 2002;11:585-99.
5. Di Pasquale E, Rossetti R, Marozzi A, Bodega B, Borgato S, Cavallo L, et al. Identification of new variants of human BMP15 gene in a large cohort of women with premature ovarian failure. *J Clin Endocrinol Metab* 2006;91:1976-9.
6. Uhlenhaut NH, Treier M. Foxl2 function in ovarian development. *Mol Genet Metab* 2006;88:225-34.
7. Lussiana C, Guani B, Mari C, Restagno G, Massobrio M, Revelli A. Mutations and polymorphisms of the FSH receptor (FSHR) gene: clinical implications in female fecundity and molecular biology of FSHR protein and gene. *Obstet Gynecol Surv* 2008;63:785-95.
8. Aittomäki K, Lucena JL, Pakarinen P, Sistonen P, Tapanainen J, Gromoll J, et al. Mutation in the follicle-stimulating hormone receptor gene causes hereditary hypergonadotropic ovarian failure. *Cell* 1995;82:959-68.
9. Layman LC, Amde S, Cohen DP, Jin M, Xie J. The Finnish follicle-stimulating hormone receptor gene mutation is rare in North American women with 46,XX ovarian failure. *Fertil Steril* 1998;69:300-2.
10. Mueller A, Berkholz A, Ditttrich R, Wildt L. Spontaneous normalization of ovarian function and pregnancy in a patient with resistant ovary syndrome. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2003;111:210-3.
11. Zielińska D, Rzepka-Górska I. Pregnancy in a patient with resistant ovary syndrome: a case report. *Ginekolog Pol* 2011;82:785-7.
12. Atsma F, Bartelink ML, Grobbee DE, van der Schouw YT. Postmenopausal status and early menopause as independent risk factors for cardiovascular disease: a meta-analysis. *Menopause* 2006;13:265-79.
13. Effects of hormone replacement therapy on endometrial histology in postmenopausal women. The Postmenopausal Estrogen/Progestin Interventions (PEPI) Trial. The Writing Group for the PEPI Trial. *JAMA* 1996;275:370-5.

저항성 난소증후군 1예

¹인제대학교 의과대학 부산백병원 산부인과, ²백인제기념임상의학연구소

김수선¹, 조인호¹, 정은정¹, 서영진¹, 변정미¹, 정대훈^{1,2}, 성문수¹, 김기태^{1,2}, 이경복¹

저항성 난소증후군(resistant ovary syndrome)은 46, XX 정상염색체를 보이면서 내분비학적으로 고생식샘자극호르몬생식샘저하증(hypergonadotropic hypogonadism)소견을 보인다. 이 때 난소의 모양은 정상 소견을 보이고, 조직학적으로 난포가 원시난포 정도에 머물러 있을 때 진단을 내릴 수 있다. 저자들은 원발성 무월경을 보이는 21세 여성에게서 저항성 난소증후군을 발견하였기에 문헌고찰과 함께 보고하는 바이다.

중심단어: 저항성 난소증후군, 원발성 무월경, 조기난소부전, 고생식샘자극호르몬생식샘저하증