

완전 고환성 여성화 증후군 1예

평촌대항외과, 한림대학교 의과대학 병리학교실¹

조마해 · 남은숙¹

서 론

고환성 여성화 증후군은 1953년 Morris가 처음 명명하였으며¹, 남성호르몬에 대한 대상 장기의 불응으로 인하여 외부 생식기가 정상 남성 형태로 발달하지 못하는 선천성 질환이며 안드로겐 무감응 증후군(androgen insensitivity syndrome)이라고도 한다. 불응성의 정도에 따라 완전형과 불완전형으로 나누며, 이들은 정상 남성형 염색체(46, XY)를 가지나, 완전형에서는 외부 생식기 형태가 정상 여성 형태로, 불완전형에서는 남성에 가까운 여성 형태로부터 요도하열(hypospadias) 또는 음경왜소를 보이는 형태까지 다양하게 나타난다.

완전형의 고환성 여성화 증후군 환자가 병원을 방문하는 주요 임상 형태는 소아에서는 서혜부 탈장, 사춘기 이후에는 무월경이며, 불완전형인 경우 신생아 시기에는 모호한 외부성기, 사춘기에는 불완전한 남성화 때문이다².

저자는 양측 서혜부 탈장을 가진 완전 고환성 여성화 증후군 1예를 경험하여 보고하는 바이다.

증 례

7세 된 소아가 2일전 발견된 우측 서혜부 종괴를 주소로 내원하였다. 환자는 우측 서혜부에 직경 1cm 크기의 원형 구조물이 촉진되었으며, 탈장낭이 비벼지는 촉감(silk-glove sign)을 느낄 수 있었다. 난소가 돌출된 우측 서혜부 탈장을 수술전 진단으로 수술하였다. 수술시 직경 약 1cm의 난소로 생각되는 원형의 장기와 이에 연결된 난관이 탈장낭에 부착된 활주 서혜부 탈장(sliding inguinal hernia)으로 추정하고 난소를 복강 내로 복원시키고 고위결찰을 시행하였다.

환자는 6개월 후 2개월 전부터 만져지는 좌측 서혜부 종괴로 다시 내원하여, 좌측 서혜부 탈장으로 진단하고 수술을 시행하였으며 우측 서혜부 탈장 때와 동일한 소견을 보였다. 난소로 생각된 장기가 이상하여(그림 1) 동결 생검을 시행하였고, 고환으로 판명되어 (그림 2) 보호자와 상의 후 수술을 종료하였다.

접수일 : 05/11/15 게재승인일 : 05/12/27
교신저자 : 조마해, 431-823 경기도 안양시 비산동 1107-1
안양벤티텔 3F 평촌대항외과
Tel : 031)440-8999, Fax : 031)388-4852
E-mail: mcho1@chol.com

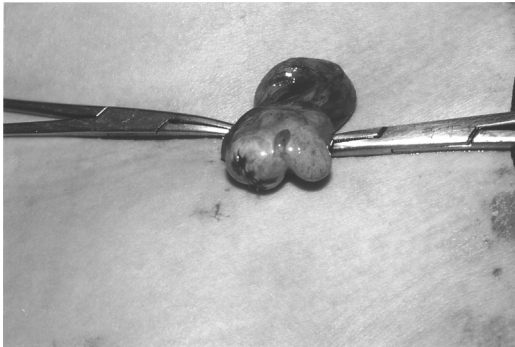


Fig. 1. Intraoperative findings of the left testis and hernia sac.



Fig. 3. Gross appearance of the external genitalia.

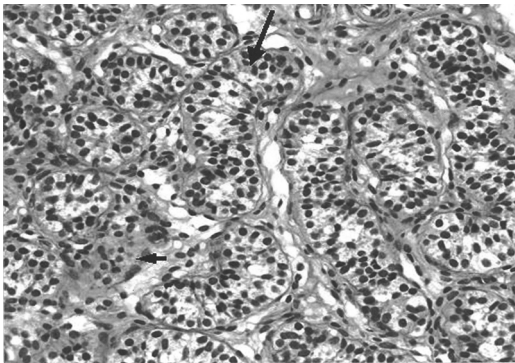


Fig. 2. Microscopic appearance of the gonad: The seminiferous tubules are lined with Sertoli cells only without germ cells (long arrow). Interstitial Leydig cell hyperplasia (short arrow) is also noted. (H&E, X400)



Fig. 4. Both testes, which are small, measuring 1.5x1x1cm with yellowish-brown granular cut surface and attached spermatic cord.

환자의 외부 생식기는 정상 여성의 형태였으며 (그림 3), 수술 후 염색체 검사 상 46, XY로 수와 구조상 정상 남자의 핵형을 보였으며 가족력상 특이사항은 없었다.

내분비 검사에서는 테스토스테론은 2차에 걸쳐 0.05 ng/ml, 0.17 ng/ml (정상범위: 20세 이상 남 0.1-1.0 ng/ml), 디하이드로테스토스테론(DHT)은 0.03 ng/ml (정상범위: 20세 이상 남 0.2-1.0 ng/ml)였으며, 황체형성호르몬(LH, 정상범위: 2-15.4 mIU/ml) 1.6 mIU/ml, 난포자극호르몬(FSH, 정상범위: 1.7-8.5

mIU/ml)은 0.22 mIU/ml 였다. 인간 융모생식샘자극호르몬(human choriogonadotropin)을 100 Unit/kg 용량으로 투여한 자극검사에서는 테스토스테론과 디하이드로테스토스테론이 각각 0.93 ng/ml, 0.11 ng/ml로 정상적으로 증가하였다. 환자를 완전 고환성 여성화 증후군으로 진단하였고, 6개월 후 양측 고환절제술(그림 4) 및 충수절제술을 시행하였으며, 복강 내에 자궁 및 난소가 없음을 확인하였다.

병리학적 현미경 검사에서 고환의 세정관

(seminiferous tubule)들은 생식세포(germ cell) 없이 버팀세포(Sertoli cell)들로만 이루어져 있었으며, 증식된 Leydig 세포들을 관찰할 수 있었다(그림 2).

고 찰

고환성 여성화 증후군은 1953년 Morris가 정상 남성 염색체를 가지나 여성의 외부 생식기 형태를 가진 80예를 모아 처음 보고하였다¹. 발생빈도는 남성 출생 약 2만 명당 1명 정도이고³, 완전형이 불완전형보다 약 3배에서 10배 정도까지 많이 발생한다⁴. X 염색체 열성으로 유전되거나 약 50%에서는 가족력 없이 돌연변이에 의해 생긴다².

남성의 외부 생식기 발달과 이차 성징은 Leydig 세포에서 분비되는 테스토스테론이 표적 세포(target cell) 내에서 디하이드로테스토스테론(DHT)로 변환하여 세포내의 안드로겐 수용체와 결합하여 발현되는데, 고환성 여성화 증후군은 안드로겐 수용체의 무감응으로 나타나는 증후군으로 안드로겐 무감응 증후군(androgen insensitivity syndrome)이라고도 한다. 최근 분자 생물학적 검사 상 Xq11-12에 위치하는 안드로겐 수용체 유전자(Androgen receptor gene)의 염기 순서가 발견되고 이 증후군과 관련된 300여 부위의 돌연변이가 발견되었는데, 돌연변이의 위치나 치환되는 아미노산의 종류에 따라 완전형이나 불완전형으로 나뉜다^{5,6}.

완전 고환성 여성화 증후군의 임상증상은 외부 생식기의 모양은 여성이나, 질은 맹관이고 자궁 및 나팔관이 없으며 고환이 복강이나 서혜부에 위치한다. 사춘기 이후에는

정상 여성의 이차 성징은 일어나나 유두, 유륜, 소음순이 잘 발달되지 않는다.

고환성 여성화 증후군이 의심되는 환자의 진단은 가족력이 있는 경우에 산전 초음파와 양수검사로 진단할 수 있으나, 완전 고환성 여성화 증후군 환자는 소아기에 약 50-76%에서 서혜부 탈장으로 병원을 방문하며², 양측 서혜부 탈장 여아의 약 1-2%를 차지한다⁷. 이 질환이 의심되는 환자는 염색체 검사, 호르몬 검사, 초음파 검사, 질경 검사(vaginoscopy), 성선조직검사, 세포질 안드로겐 수용체 검사를 위한 생식기 부위의 피부 생검이 필요하다⁸. 생식기 부위의 피부에서 섬유아세포를 배양하여 세포질 안드로겐 수용체의 이상을 확인하는데 최근에는 중합효소 연쇄반응(Polymerase chain reaction)과 젤 전기영동법(Gel electrophoresis technique)을 이용하여 안드로겐 수용체의 스테로이드와 결합하는 영역이나 DNA-binding 영역의 돌연변이를 확인한다^{5,9}.

호르몬 검사소견은 사춘기 이전에는 테스토스테론과 황체형성호르몬(LH)은 정상범위에 속하며, 사춘기 이후에는 황체형성호르몬은 증가, 난포자극호르몬(FSH)과 테스토스테론은 정상이거나 증가하고 에스트라디올(estradiol)은 정상이다¹⁰⁻¹³. 고환성 여성화 증후군 환자를 확진하는데 인간 융모생식샘 자극호르몬(HCG) 주사 후 테스토스테론과 디하이드로테스토스테론(DHT)의 정상적인 증가는 필수적이다. 만약 증가가 없다면 안드로겐 불응성보다는 테스토스테론 합성에 문제가 있거나 5 알파-환원효소(5alpha-reductase)에 결함이 있는 경우다⁸.

Wisniewski 등¹⁴(2000)은 완전 고환성 여

성화 증후군의 진단 기준으로 46,XY 핵형과 고환, 여성형 외부 생식기를 갖고, 안드로겐 수용체의 염색체 돌연변이가 확인되고, 사춘기 이후 성선제거술 전에 테스토스테론이 정상이상이면서 남성화가 되지 않고 여성화가 나타나며, 사춘기 이후에는 액와모와 치모가 거의 없는 상태로 정하였다.

신생아 시기에서 확진된 이런 환자는 적절한 성을 선택하는 것이 중요한데, 이 환자들은 남성으로서 성적 능력이 불가능하므로 여성으로 양육하는 것이 바람직하다. 생리가 없고 임신을 할 수 없지만 정상적인 여성의 성 생활이 가능하고 여성으로서의 만족도도 높기 때문이다¹⁴. 간혹 질 성형술이 필요한 경우는 협착이 올 수 있으므로 성 생활이 활발한 이후에 하는 것이 좋다.

이 환자들에서 고환의 악성화는 약 22%이며¹⁵, 50세에는 약 33%에 이른다는 보고도 있다¹⁶. 심지어 생후 2개월에 상피내암(carcinoma in situ)이 발견되거나 사춘기에 침윤성 고환종(invasive seminoma)이 발견되기도 하였다^{17,18}. 따라서 이를 예방하기 위한 고환제거술의 필요성은 인정되지만 그 시기에 관해서는 이론의 여지가 있다¹⁹. 외부에서 투여하는 에스트로겐보다 성선에서 분비되는 에스트로겐(gonadal estrogen)이 정상적인 여성발달을 가져온다며 사춘기 이후의 고환절제술을 주장하지만, Shah 등⁸(1992)은 41예의 고환성 여성화 증후군 환자 분석에서 이는 사실이 아니며, 조기 절제가 사춘기 이후의 절제보다 정신적 상처를 적게 주고 환자 추적관찰을 용이하게 한다고 하였다.

Shah 등⁸(1992)은 처음 탈장 수술시 의심되는 경우 조직 생검을 실시하고 확진 후

고환절제술을 실시하며, 가족력이 있거나 염색체 검사상 XY가 미리 확인된 경우는 처음 탈장 수술시 고환절제술을 동시에 시행하였다. 고환절제술이 사춘기 이후로 미루어지는 경우는 세심한 관찰이 필요하며 사춘기 전이라도 남성화가 일어나면 즉시 절제술을 시행하여야 한다고 주장하였다.

환자와 부모에게 무월경, 불임, 악성화 가능성, 고환 절제술의 필요성 등을 통보하는 것은 매우 어려운 문제이다. 그러나 완전 고환성 여성화 증후군의 경우 여성 호르몬이 분비되지 않아 여성화가 일어나지 않으므로 여성 호르몬을 투여하여야 하며, 악성 가능성 때문에 성선을 제거하여야 한다는 사실을 알려야 한다. 불완전 고환성 여성화 증후군의 경우에도 남성 호르몬이 불충분하여 외부에서 남성 호르몬을 투여하여도 정상 남성의 성적기능을 갖기는 불가능하므로 여성으로 길러야 한다는 것에 대해 충분한 설명이 필요하다⁸.

외형상 여성처럼 보이지만 염색체가 남성인 완전 고환성 여성화 증후군 환자에서 서혜부 탈장이 동반되므로 탈장 수술시 내부장기를 주의 깊게 관찰하여 진단하도록 하여야 한다.

참 고 문 헌

1. Morris JM: *The syndrome of testicular feminization in male pseudohermaphrodites*. Am J Obstet Gynecol 65:1192-1211, 1953
2. Bangsboll S, Qvist I, Lebeck PE, Lewinsky M: *Testicular feminization syndrome and associated gonadal tumors in Den-*

- mark. Acta Obstet Gynecol Scand 71: 63-66, 1992
3. Viner RM, Teoh Y, Williams DM, Patterson MN, Hughes IA: *Androgen insensitivity syndrome: a survey of diagnostic procedures and management in the UK.* Arch Dis Child 77:305-309, 1997
4. Balducci R, Ghirri P: *A clinical look at androgen resistance.* Steroids 61:205-211, 1996
5. Sultan C, Lumbroso S, Poujol N, Belon C, Boudon C, Lobaccaro JM: *Mutations of androgen receptor gene in androgen insensitivity syndromes.* J Steroid Biochem Mol Biol 46:519-30, 1993
6. Lumbroso S, Wagschal A, Bourguet W, Georget V, Mazen I, Servant N, Audran F, Sultan C, Auzou G: *A new mutation of the androgen receptor, P817A, causing partial androgen insensitivity syndrome: in vitro and structural analysis.* J Mol Endocrinol 32:679-87, 2004
7. Jagiello G, Atwell JD: *Prevalence of testicular feminization.* Lancet 1:329, 1962
8. Shah R, Woolley MM, Costin G: *Testicular feminization syndrome.* J Pediatr Surg 27:757-760, 1992
9. Gottlieb B, Beitel LK, Trifiro MA: *Variable expressivity and mutation data base: the androgen receptor gene mutation data base.* Human Mutat 17:382-388, 2001
10. Balducci R, Adamo MV, Mangiantini A, Muncicchi G, Toscano V: *Testicular responsiveness to a single hCG dose in patients with testicular feminization.* Horm Metab Res 21:449-52, 1989
11. Campo S, Stivel M, Nicolau G, Monteaugudo C, Rivarola M: *Testicular function in post pubertal male pseudohermaphroditism.* Clin Endocrinol (Oxf) 11:481-90, 1979
12. Aono T, Miyake A, Kinugasa T, Kurachi K, Matsumoto K: *Absence of positive feedback effect of oestrogen on LH release in patients with testicular feminization syndrome.* Acta Endocrinol (Copenh) 87: 259-67, 1978
13. Cicognani A, Cacciari E, Tacconi M, Pascucci MG, Tonioli S, Pirazzoli P, Balsamo A: *Effect of gonadectomy on growth hormone, IGF-I and sex steroids in children with complete and incomplete androgen insensitivity.* Acta Endocrinol (Copenh) 121:777-83, 1989
14. Wisniewski AB, Migeon CJ, Meyer-Bahlburg HFL, Gearhart JP, Berkovitz GD, Brown TR, Money J: *Complete androgen insensitivity syndrome: Long-term medical, surgical, and psychosexual outcome.* J C Endo & M 85:2664-2669, 2000
15. Morris JM, Mahesh VB: *Further observations on the syndrome, "testicular feminization."* Am J Obstet Gynecol 87:731-748, 1963
16. Manuel M, Katayama KP, Jones HW Jr: *The age of occurrence of gonadal tumors in intersex patients with a Y chromosome.* Am J Obstet Gynecol 124:293-300, 1976
17. Muller J, Skakkeback NE: *Testicular carcinoma in situ in children with the androgen insensitivity (testicular feminization) syndrome.* Br Med J 288:1419-1420, 1984
18. Hurt WG, Bodurtha JN, McCall JB, et al: *Seminoma in pubertal patient with androgen insensitivity syndrome.* Am J Obstet Gynecol 161:530-531, 1989
19. Gans AL, Rubin CL: *Apparent female infants with hernias and testes.* Am J Dis Child 104:114-118, 1962

Complete Testicular Feminization Syndrome - a Case Report -

Ma Hae Cho, M.D., Eun-Sook Nam, M.D.¹

*Pyungchon Daehang Surgical Clinic, Anyang,
Department of Pathology¹, Hallym University, Seoul, Korea*

Testicular feminization syndrome (TFS) is a genetic disorder due to androgen insensitivity of the target organs. The most common clinical presentation of complete TFS is inguinal hernia in the infant or primary amenorrhea in the adolescence. A 7-year old phenotypically female patient was seen with a complaint of a right inguinal mass. Under the diagnosis of right inguinal hernia, high ligation was performed. Six months later, the patient showed a left inguinal mass. On operation, the mass looked like a testis. The external genitalia were normal female, but a uterus and ovary were not identified. Chromosome study showed a 46, XY karyotype and the levels of serum testosterone and dihydrotestosterone were increased after HCG stimulation. The patient was diagnosed as complete TFS and underwent bilateral gonadectomy 6 months later.

(J Kor Assoc Pediatr Surg 12(1):47~52), 2006.

Index Words : *Testicular feminization syndrome, Androgen insensitivity syndrome, Inguinal hernia*

Correspondence : *Ma Hae Cho, M.D., Pyungchon Daehang Surgical Clinic, 1107-1 Bisan-dong, Anyang, Kyungki-do 431-823, Korea*

Tel : 031)440-8999, Fax : 031)388-4852

E-mail: mcho1@chol.com