

완전형 고환성여성화증후군에서의 잠복고환

— 3예 보고 —

계명대학교 의과대학 병리학교실 및 ¹산부인과학교실

강유나 · 박관규 · 권건영 · 이상숙 · 이정호¹ · 김종인¹

Undescended Testis in the Complete Testicular Feminization Syndrome

— A report of three cases —

Yu Na Kang, Kwan Kyu Park, Kun Young Kwon, Sang Sook Lee,
Jung Ho Lee¹, and Jong In Kim¹

Department of Pathology and ¹Obstetrics and Gynecology, College of Medicine,
Keimyung University, Taegu 700-712, Korea

The testicular feminization is the most common type of male pseudohermaphroditism. Mutation of androgen receptor gene impairs normal sexual differentiation in genetic male (46, XY) and subsequently develops secondary female characteristics. We report three cases of complete testicular feminization syndrome with normal development of female external genitalia, but with blindly ended vagina and inguinal or pelvic masses. Microscopic examination of the testes and their adnexa had three components: 1) A testis composed of immature tubules, prominent Leydig cells and a spindle cell stroma resembling ovarian stroma with hamartomatous nodule or Sertoli cell adenoma, 2) a white, whorled, firm, smooth muscle body in the medial pole of the testis, and 3) a lateral adnexal cysts of varying sizes. (**Korean J Pathol** 1999; 33: 371~375)

Key Words: Testicular feminization, Pseudohermaphroditism

서 론

고환성여성화증후군(testicular feminization syndrome)은 남성 가성반음양(male pseudohermaphroditism)의 가장 흔한 형태로, 빈도는 출생 남아의 1/20,000~1/64,000 정도이며, 원발성 무월경의 세번째 원인으로 보고되고 있다.¹ 1953년 Morris²가 고환을 가진 무모성 여성(hairless woman with testes)을 가리켜 고환성여성화(testicular feminization)라고 처음으로 명명하였다. 환자는 남성적 성징의 발현이 없으며 외형은 정상 여성이지만, 자궁이나 난관의 생성도 안되고 짧은 질이나 맹낭을 가지

고 있어 원발성 무월경을 초래한다. 이 질환은 안드로겐의 표적기관에 대한 완전 또는 부분적 불응성의 결과로 특징되는 유전질환으로 대개는 남성형(46, XY)과 양측 고환을 가진다. 이 때 발견되는 생식선은 서혜부나 복강내 존재하면서 양성 또는 드물게 악성 종양이 발생한다. Morris²는 이러한 환자의 잠복고환에서 Sertoli세포선종이 흔히 발견된다고 하였다. 우리나라에서도 여러 예의 고환성여성화증후군에 대한 임상적 보고^{3~10}가 있어 왔으나 고환성여성화증후군에서의 잠복고환에 대한 병리학적 기술이 충분하지 않다.³ 저자들은 3예의 완전형 고환성여성화증후군의 골반강내 및 서혜부내에서 적출한 잠복고환에서 3가지의 공통된 소견을 관찰할 수 있었다. 첫째, 미성숙 관상구조와 Leydig세포, 그리고 다양한 형태의 난소기질을 닮은 방추상 세포로 이루어진 기질, 둘째, 고환의 내측에 위치한 평활근 세포의 비대부위, 셋째, müllerian 또는 wolffian관 기원으로 생 각되는 고환 외측의 다양한 크기의 낭성부위의 세 부분

접수: 1998년 9월 11일, 게재승인: 1999년 2월 8일

주 소: 대구시 중구 동산동 194번지, 우편번호 700-712

계명대학교 의과대학 병리학교실, 박관규

E-mail: yunina@postech.ac.kr

ISSN : 0379-1149

으로 이루어져 있었다. 이러한 소견 외에도 Sertoli세포 선종과 현미경적 난관의 존재를 포함하는 완전형 고환 성여성화증후군 3예를 경험하였기에 문헌 고찰과 함께 보고하는 바이다.

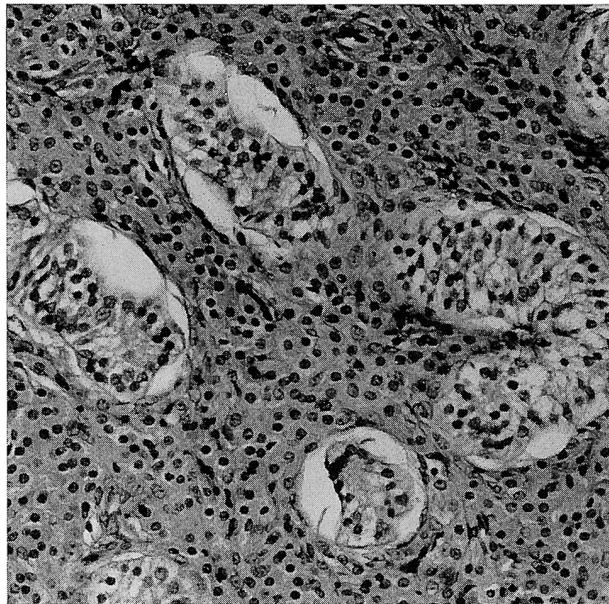


Fig. 1. The hamartomatous nodule is composed of small immature seminiferous tubules filled with immature Sertoli cells and proliferated Leydig cells.

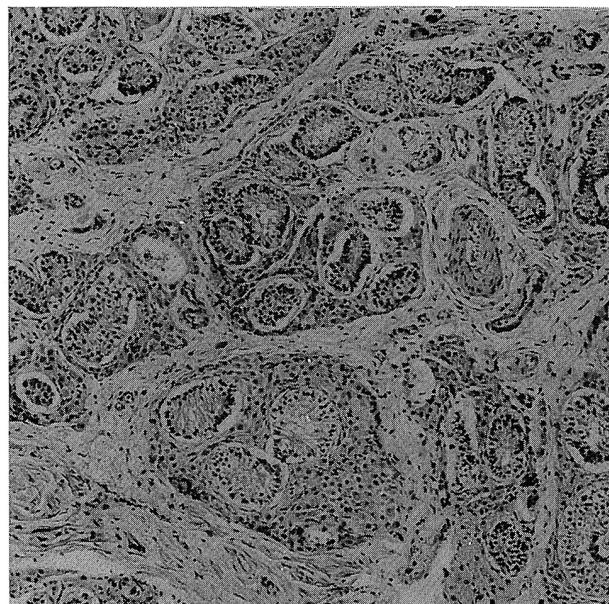


Fig. 2. Lobules composed of small immature seminiferous tubules and Leydig cells are scattered in a background of loose connective tissue.

증례

증례 1.

27세 여자가 원발성 무월경을 주소로 내원하였다. 이

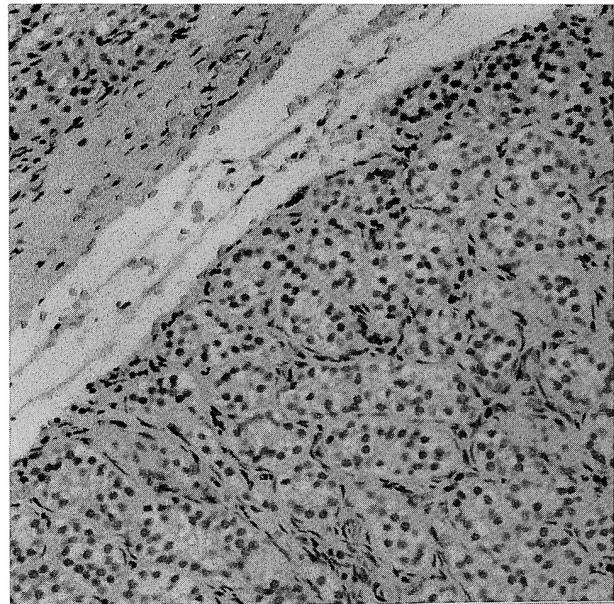


Fig. 3. Sertoli cell adenoma is a well-demarcated nodule with depletion of Leydig cells and collagenous bundle.

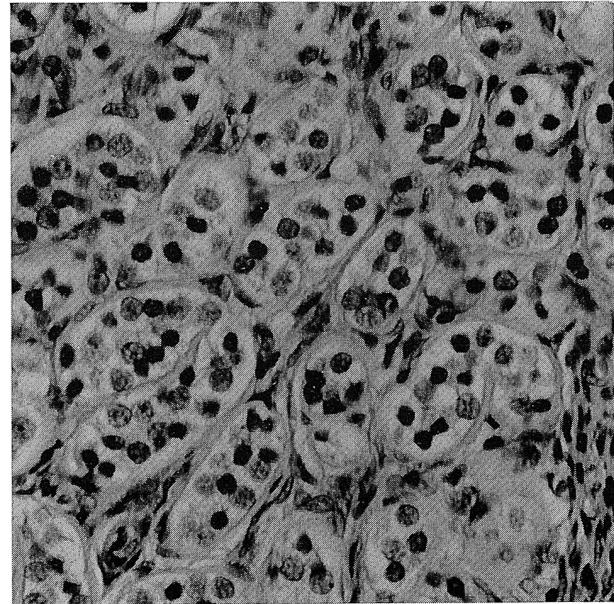


Fig. 4. High power view of Sertoli cell adenoma (Fig. 3) shows small immature seminiferous tubules filled with immature Sertoli cells. No germ cells are identified.

학적 검사상 환자는 음모와 액와모가 없었고, 유방의 발육은 미미하였으며, 5 mm 크기의 작은 유두를 가지 고 있었다. 외부 생식기는 모두 정상이었고, 내분비 검사상, 혈중 테스토스테론이 6.64 ng/ml로 약간 증가되어 있었고, 황체 호르몬 (LH) 29.9 mIU/ml, 난포자극호르 몬 (FSH) 25.9 mIU/ml, 에스트라디올 (estradiol) 38.1 pg/ml로 보통 성인 남자보다 약간 높게 나타났다. 염색체 검사상 46, XY였고 가족력은 없었다. 초음파 소견상 자궁과 질은 관찰할 수 없었고 양측 골반강내에서 생식 선으로 보이는 종괴가 관찰되어 종괴절제술을 시행하였 다. 종괴들은 병리학적 검사에서 고환이었다. 좌측 고환 의 크기는 $8.0 \times 3.0 \times 1.5$ cm이었고 무게는 20.0 gm이었 다. 또 우측 고환의 크기는 $6.0 \times 3.0 \times 1.2$ cm이었고 무 게는 10.0 gm이었다. 양측 고환들은 모두 매끈한 표면 을 가지며 다결절성이었다. 단면상 양측 고환들은 모두 비교적 경계가 분명한 다발성의 황갈색 결절과 비후된 황백색의 고형성 결절의 두 부분으로 구성되어 있었으 며, 외측엔 작은 다엽상의 낭성 종괴도 관찰할 수 있었 다. 현미경 소견상 양측 고환의 황갈색 결절들은 작고 미성숙한 세정관들과 증식된 Leydig세포들로 이루어져 있거나 (Fig. 1), 혹은 Leydig세포로만 구성되어 있었다. 이들 결절들은 난소기질을 얇은 변연부와는 얇은 피막에 싸여 경계를 이루거나 피막이 없더라도 분명한 경계 를 이루고 있었다. 또한 생식선 외측의 낭성 구조는 납작한 정방형 또는 섬모를 가지는 원주형 상피세포로 피복되어 있었다.

증례 2.

21세 여자가 원발성 무월경을 주소로 내원하였다. 이 학적 검사상 음모와 액와모가 없었고 외음부는 정상이었다. 내분비 검사상 테스토스테론 8.3 ng/ml, 황체 호르몬 14.49 mIU/ml로 약간 증가되어 있었고, 난포자극호르몬 6.49 mIU/ml, 에스트라디올 45.01 pg/ml로 정상 이었다. 염색체 검사상 46, XY였고 가족력은 없었다. 초음파 소견상 자궁과 질은 관찰할 수 없었다. 양측 서혜부에서 종괴가 관찰되었으며 적출한 종괴들은 모두 고환이었다. 좌측 고환의 크기는 $5.4 \times 4.3 \times 1.6$ cm이었 고 우측 고환의 크기는 $6.6 \times 3.6 \times 2.0$ cm이었다. 양측 고환들은 모두 매끈한 표면을 가지며 타원형이었다. 단면상 양측 고환들은 비교적 균질한 황갈색의 고형성 부분, 고환 내측에 비후된 황백색의 고형성 결절, 그리고 외측에는 크고 작은 낭성 구조가 관찰되었다. 현미경 소견상 고환은 난소기질을 얇은 조밀한 방추상 세포 혹은 느슨한 결체조직의 바탕위에 Leydig세포의 다양한 증식과 함께, 많은 미성숙한 세정관의 집합소가 관찰되었다 (Fig. 2). 고환 내측에는 비후된 평활근이 관찰되었고, 외측에는 납작한 정방형 또는 섬모를 가지는 원주형 상피세포로 피복되어 있는 낭성 구조물과 그 주위에 난관이 관찰되었다.

증례 3.

22세 여자가 원발성 무월경을 주소로 내원하였다. 이 학적 검사상 음모와 액와모가 없었고, 외음부는 정상이었다. 내분비 검사상 테스토스테론이 7.43 ng/ml으로 약간 증가되어 있었으나, 황체 호르몬 9.51 mIU/ml, 난포자극호르몬 3.20 mIU/ml, 에스트라디올 42.7 pg/ml로 모두 정상이었다. 염색체 검사상 46, XY였고, 가족력은 없었다. 초음파 소견상 자궁은 관찰할 수 없었다. 골반 강내에서 적출한 양측 고환들은 좌측이 $4.5 \times 4.2 \times 1.2$ cm, 우측은 $3.7 \times 3.0 \times 1.0$ cm 크기이었다. 단면상 양측 고환들은 회백색의 고형성 부위와 여러 개의 황갈색 결 절부위로 구성되어 있었고, 좌측 생식선의 한쪽 끝에서 작은 낭성 구조물을 관찰할 수 있었다. 현미경 소견상 양측 고환들은 세정관들과 Leydig세포들이 다양한 비율로 이루어진 많은 결절들로 구성되어 있었으며, 그 중에는 미성숙 세정관으로만 구성되어 있는 결절 (Fig. 3, 4)도 있었다. 그 밖에 난소 기질을 얇은 방추상 세포, 비정상적으로 비후된 길잡이(gubernaculum), 작은 다엽상의 낭성 종괴, 그리고 난관 구조물을 관찰할 수 있었다.

고찰

고환성여성화증후군은 남성 가성반음양의 가장 흔한 형태이다. 1953년 Morris²가 고환을 가진 무모성 여성을 가리켜 여성화 고환, Morris증후군이라고 처음으로 명명하였다. 환자의 외부 생식기는 정상 여성처럼 보이며, 보통 환자 자신도 여성으로 인식하고 있다. 그러나 자궁이나 난관의 생성이 안되고 얇은 질이나 맹낭을 가지고 있어 원발성 무월경을 초래한다. 이 질환은 유전적으로 성염색체 열성, 혹은 남성에 국한된 상염색체 우성으로 유전되는 질환¹¹으로 대개는 46, XY 염색체를 가지고 있다. 그렇지만 간혹 염색체의 모자이시즘 (XYY 등)도 보고되어 있다.¹² 또 이 질환의 원인이 표적세포의 안드로겐 결합단백의 결핍으로 밝혀지면서부터는 안드로겐 무감수성증후군이라고도 한다.³ 특히 최근에는 X chromosome의 q11-12에 위치하는 안드로겐 수용체를 전사하는 유전자의 결손, 점돌연변이, 염기의 돌연변이 등의 다양한 유전적 변이가 분자 생물학적 기법으로 확인되고 있으며 이러한 유전자 변이의 위치와 정도에 따라 다양한 임상양상이 나타나는 것이 증명되고 있다. 또 고환성여성화증후군은 1963년 Morris¹³에 의해 외부 생식기의 남성화 정도에 따라 완전형과 불완전형 으로 처음 분류하였다. 불완전형에서는 염색체형, 발생 원인, 유전방식 및 남성 내부 생식기의 존재와 자궁 및 난관결여 등의 소견은 완전형과 동일하지만 외부 생식기가 부분적으로 남성화를 나타내어 음핵비대와 음낭 음순융합 등의 증상을 보이는 점에서 구별이 된다.

완전형 또는 불완전형 고환성여성화증후군에서 발견 되는 생식선은 서혜부나 골반강내, 드물게 음순에 존재

하며 양성 또는 드물게 악성 종양이 발생한다.¹⁴ 1963년 Morris와 Mahash¹³는 30세 이상 고환성여성화증후군 환자 50명 중 11명은 악성 종양, 15명은 선종, 10명은 양성 낭종을 나타내 22%의 악성 종양 발생률과 52%의 종양 발생률을 보였다고 했다. 또 Kurman¹⁴은 대부분의 고환성여성화증후군 환자의 생식선은 과오종성 결절, Sertoli세포선종, 드물게 Leydig세포종 등의 많은 양성 결절을 가지며 드물게 정상피종, 관내 배아세포종, 악성 성선종양 등의 악성 종양을 동반한다고 하였다.

저자가 경험한 완전형 고환성여성화증후군 3예의 생식선 모두에서 작고 미성숙한 세정관들과 증식한 Leydig 세포들로 이루어져 있는 다발성 결절들이 양측성으로 관찰되었다. 증례 1에서는 미성숙한 세정관들과 증식한 Leydig세포들로 이루어져 있는 과오종성 결절들이 다수 관찰되었고, Leydig세포만으로 이루어진 Leydig세포종도 보였다. 증례 2에서는 육안적으로나 현미경적으로 관찰되는 뚜렷한 결절이 없었고 미만성 혹은 엽상의 세정관, Leydig세포 그리고 결체조직의 집합소가 관찰되었다. 증례 3에서는 미성숙한 세정관이 Sertoli세포로만 구성된 Sertoli 세포선종이 관찰되었다. Robboy와 Kurman¹⁵은 고환성여성화증후군에서 관찰되는 정체고환의 대부분의 예에서 내강이 없는 세정관들로 이루어진 다발성의 양성 황갈색 결절을 관찰할 수 있다고 하였고, 이 결절은 양측성으로 거의 관찰된다고 하였다. 또 이 때 발견되는 결절들의 크기에 따라 간질을 이루는 Leydig세포나 결체조직의 양이 차이가 있다고 하는 보고도 있다.³ 즉 크기가 작은 선종일수록 간질내의 Leydig세포나 결체조직의 양이 적어 증식한 세정관은 춤춤이 배열하고 있다는 것이다. 또 결절 주위 간질에서도 결체조직과 Leydig세포들이 뭉쳐서 소엽을 이루고 있는 부위가 관찰되었는데, 이는 Sertoli세포선종이나 과오종성 결절에서 보이는 치밀한 결체조직 침착과는 분명한 차이를 보였다.³ Rutgers와 Scully¹⁶는 43예의 고환성여성화증후군 환자에서 적출한 고환을 네 가지 형태 즉, 미만성(diffuse tubulostromal), 엽상성(lobular tubulostromal), 혼합성 판-기질(mixed tubulostromal), 기질성(stromal-predominant)으로 분류하였고 이것은 각각 50%, 20%, 15%, 15%의 빈도를 보였다. 본 3예의 경우에는 증례 1은 미만성, 증례 2는 혼합성, 증례 3은 엽상성 판-기질 형태가 관찰되었다. 그리고 어느 예에서도 생식세포는 관찰되지 않았다.

일반적으로 완전형 고환성여성화증후군에서 발생하는 결절은 수와 크기 뿐만 아니라 결절내 존재 성분의 종류에 따라 각각의 결절을 명명하게 되는데 대부분의 결절은 과오종, Sertoli세포선종, Leydig세포종양으로 구분된다.¹⁴ 실지로 Rutgers와 Scully¹⁶가 조사한 43예의 고환성여성화증후군 환자의 잠복고환에서 과오종성 결절이 25명 (63%), Sertoli세포선종이 10명 (23%)에서 관찰되었고 소수의 섬유종, Leydig세포종, 정상피종 등이 관찰되었다고 보고했다. 과오종성 결절은 16~68세 (평균

24세)에서 0.3~4.0 cm (평균 1.7 cm) 크기로 다발성의 양측성으로 존재하고, Sertoli세포선종은 17~53세 (평균 27세)에서 0.5~14 cm (평균 2.8 cm)의 크기였다. 이를 양성 종양은 발생연령이나 결절의 크기가 서로 유사하고 임상적으로 다른 증상이 있다기 보다는 현미경적 형태에 따라 분류한 것으로 여겨진다. Neubecker¹⁷는 Sertoli세포선종의 군일성, 구성세포의 분명한 분화도, 하나의 고환에 다수의 종괴발생 등을 들어 종양이라기 보다는 단순 과증식이라고 하였고, 나이가 들수록 서서히 자라 커진 상태로 발견된다고 주장하였다. Rutgers와 Scully¹⁶는 이 과오종성 결절들의 크기는 1 mm에서부터 4 cm까지 아주 다양하다고 보고하였다. 뿐만 아니라 82 세의 노인에서 장경 24 cm의 거대한 Sertoli세포선종이 발견되었다는 보고도 있어서 이는 과오종성 증식임을 뒷받침해 주고 있다. 또한 Sertoli세포선종은 1976년 WHO¹⁸에 의해 과오종으로 구분되었다.¹⁴

그 밖에 평활근체는 고환과 경계가 분명하고 현미경상 비후된 근섬유의 형태를 가지고 있었다. 이것은 잔존하는 자궁을 나타내는 것으로 고환 내측에 융합되어 존재한다.¹⁶ Rutgers와 Scully¹⁶의 보고에 따르면 32명 (80%)의 환자에서 관찰되었고, 큰 것은 7 cm까지도 커져 있었다. 그리고 공통적으로 관찰되는 점은 고환 외측에 존재하는 낭성 구조물이다. 이것은 23명 (58%)의 환자에서 관찰되었고, 큰 것은 15×8×8 cm에 이르는 것도 있었다. 현미경적으로 한층의 정방형 내지는 섬모를 가지는 입방형 세포로 배열되어 있어 müllerian 또는 wolffian관 기원으로 여겨진다. 또 증례 2와 3과 같이 주위에 난관의 구조가 14명 (35%)의 환자에서 발견되었다.

Manuel¹⁹은 완전형 고환성여성화증후군에서 악성 종양이 발생할 위험이 25세 이전 4%, 50세 이후 33%, 그리고 Simpson은 25~30세 이전 2~5%, 30세 이후 20%로 보고하고 있으며, Morris와 Mahesh¹³는 187명의 환자를 대상으로 조사한 결과 10대 1명, 20대 2명, 30대는 50명 중 11명에서 악성 종양이 발생했음을 보고하고 있어서, 나이가 증가할수록 종양 발생의 위험성이 높음을 인지할 수 있다. 성선이발생증(gonadal dysgenesis)에서는 악성 종양의 발생 위험성 때문에 발견 즉시 종양 제거술을 시행하는데 반해 완전형 고환성여성화증후군에서 사춘기 이전에는 악성 종양의 발생률이 낮기 때문에 사춘기의 원활한 진행과 내분비학적 변화로 여성의 이차적 성징 발달을 가져온 이후에 고환 제거술을 시행하는 것이 바람직하다. 사춘기 이전에 성선 제거술을 시행받았거나 사춘기 이후 성선 제거술 후에 폐경기 증상이 나타나면 에스트로겐을 투여하는 호르몬 요법을 시행하거나 계속 여성으로 생활할 수 있도록 질 성형술을 필요한 경우에 시행할 수도 있다.

이상의 문헌 고찰 등을 통해 저자들이 경험한 완전형 고환성여성화증후군 3예를 요약하면, 골반강과 서혜부에서 적출한 잠복고환은 미성숙 관상구조와 Leydig세

포, 그리고 난소기질을擁은 방추상 세포로 이루어진 기질이 다양한 모양으로 결절을 이루고 있다. 그 성분의 비율에 따라 Sertoli세포선종, 과오종성 결절, Leydig세포 종으로 부르는데 이들 결절들은 과오종성 증식으로 여겨진다. 결절 이외의 잠복고환에서도 미만성, 엽상성, 혼합성, 기질성 관-기질 등의 다양한 형태를 보이지만 잠복고환의 위치와 형태와는 차이가 없었다. 잔존하는 자궁으로 여겨지는 평활근체가 고환 내측에, müllerian 또는 wolffian관 기원으로 생각되는 다양한 크기의 낭성 부위가 고환 외측에서 모두 관찰되었다.

참 고 문 헌

1. Jagiello G, Atwell JD. Prevalence of testicular feminization. Lancet 1962; 1: 329-9.
2. Morris JM. The syndrome of testicular feminization in male pseudo hermaphrodites. Am J Obstet Gynecol 1953; 65: 192-211.
3. 한혜승, 김용일, 김정구. 고환성여성화증후군 환자에서 생긴 다발성 Sertoli세포선종. 대한산부인과학회지 1994; 37: 1017-21.
4. 박세출, 권경익, 조남규, 김종인, 김택훈, 이원주. 완전 고환 성여성화증후군 1예. 계명의대논문집 1993; 12: 245-8.
5. 류순원, 노덕영, 윤수철, 최소영, 김진홍, 김수평. 완전 고환 성여성화증후군 1예. 대한산부인과학회지 1997; 40: 1077-80.
6. 백인화, 손우진, 이계현, 등. Testicular feminization syndrome의 1예. 대한산부인과학회지 1994; 37: 1027-31.
7. 김정숙, 장은경, 정기종, 송현진, 최유덕. 완전형 고환성여성화증후군 1예. 대한산부인과학회지 1996; 39: 2245-9.
8. 신성식, 신훈범, 유미정, 이미리, 최규홍, 김경호. 완전 고환 성여성화증후군 1예. 대한산부인과학회지 1996; 39: 2235-8.
9. 홍순도, 송재경, 이무원, 임화석, 이종학. 완전 고환성여성화증후군 1예. 대한산부인과학회지 1993; 36: 705-8.
10. 정용석, 서수형, 신영우, 조태승, 배동한. 불완전 고환성여성화증후군 1예. 대한산부인과학회지 1993; 36: 2389-94.
11. Griffin JE. Testicular feminization associated with thermostable androgen receptor in cultured human fibroblasts. J Clin Invest 1979; 64: 1624-32.
12. Von Westarp C, Killinger DW, Volpe R. A case of testicular feminization with XYY karyotype. Clin Endocrinol 1974; 3: 447-55.
13. Morris JM, Mahesh VB. Further observation on the syndrome "Testicular feminization". Am J Obstet Gynecol 1963; 87: 731-48.
14. Kurman RJ. Pathology of the female genital tract. 4th ed. 1994; 13-9.
15. Robboy SF, Welch WR, Cunha GR. Pathological basis of intersex. In: Fox H ed. Obstetrical and gynecological pathology. 1987; 2: 934-4.
16. Rutgers JL, Scully RE. The androgen insensitivity syndrome (Testicular feminization): a clinicopathologic study of 43 cases. Int J Gynecol Pathol 1991; 10: 126-44.
17. Neubeker RD, Theiss EA. Sertoli cell adenomas in patients with testicular feminization. Am J Clin Pathol 1962; 38: 52-9.
18. Rudy F. Disorders of sexual differentiation. In: Hill GS, ed. Uropathology 1989; 2: 984-4.
19. Manuel K, Katayama KP, 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.