

## 17 $\alpha$ -Hydroxylase 결핍증후군 1예

계명대학교 의과대학 내과학교실, 산부인과학교실\*

박 근 용 · 박 기 락 · 이 정 호\*

### A Case of 17 $\alpha$ -Hydroxylase Deficiency in 17-Year-Old Girl

Keun Yong Park, M.D., Ki Lack Park, M.D. and Jung Ho Rhee, M.D.\*

*Department of Internal Medicine and Obstetrics and Gynecology\**  
*Keimyung University School of Medicine, Taegu, Korea*

#### ABSTRACT

The single enzyme P-450<sub>c17</sub> hydroxylase catalyzes the 17 $\alpha$ -hydroxylation of both pregnenolone and progesterone and the side-chain cleavage of 17 $\alpha$ -hydroxypregnenolone and 17 $\alpha$ -hydroxyprogesterone to dehydroepiandrosterone and androstenedione. This enzyme is located in the endoplasmic reticulum and consists of a P-450<sub>c17</sub> and a specific flavoprotein NADPH-cytochrome P-450 reductase.

The clinical picture and hormonal pattern in 17 $\alpha$ -hydroxylase deficiency have been consistent in both genotypic sexes with hypergonadotropic hypogonadism in whom the virtual absence of gonadal steroids results in a female phenotype with primary amenorrhea and pseudohermaphroditism in the male and underdeveloped secondary sex characteristics and hypermineralocorticoidism with hypertension, hypokalemia, suppressed renin-angiotensin system and extremely reduced aldosterone production.

A 17-year-old girl visited endocrine clinic because of amenorrhea, absence of pubic and axillary hair, and hypertension. she had elevated levels of serum corticosterone, deoxycorticosterone(DOC), 18-hydroxycorticosterone(18-OHB). Stimulation with ACTH effected minimal increase in the elevated steroids and the ACTH-stimulated 18-OHB to aldosterone ratio was more than 280. These hormonal patterns appear to be homozygote in 17 $\alpha$ -hydroxylase deficiency(J Kor Soc Endocrinol 11:102~107, 1996).

---

**Key Words:** P-450<sub>c17</sub> hydroxylase, Homozygote

## 서 론

17 $\alpha$ -hydroxylase 결핍증후군은 1966년 Biglieri 등 [1]이 발표한 이래 소수 환자 가족에서 계속 보고되고 있다[2~5]. 17 $\alpha$ -hydroxylase의 유전적 결핍으로 인하여 부신피질과 생식선에서 코티솔, 안드로겐, 에스트로젠 등의 생산이 저하되며 각종 17-deoxysteroid의 생성이 증가된다[6~8]. 따라서 여성에서는 저레닌 고혈압과 성적 유치증, 일차성 무월경 등의 증상을 보이고 남성에서는 가성반음양을 나타내게 된다[9~11].

저자는 17세 여성에서 일차성 무월경과 고혈압을 호소하는 17 $\alpha$ -hydroxylase 결핍증후군 1예를 경험하였기에 문헌고찰과 함께 보고하는 바이다.

## 증 례

**환 자:** 강 ○ 영

**주 소:** 무월경

**현병력:** 유방 발육부전, 액모와 음모, 초경 및 월경이 없으면서 고혈압이 동반되어 고혈압의 치료 및 무월경에 대한 검사를 위하여 본원 내과 및 산부인과 외래를 방문함.

**가족력:** 특이사항 없음

**이학적 소견:** 내원시 신장은 159 cm, 몸무게 40 kg으로 약간 아원편이었으며, 체온 36.8℃, 맥박수 62회/분, 호흡수 18회/분, 혈압 160/111 mmHg 였고 의식은 명료하였다.

이학적 검사에서 유방은 발육되지 않았고, 액모와 음모도 없었다(Fig. 1). 또한 산부인과 검사에서 처녀막 폐쇄는 없었으며 기타 이학적 검사에서 특이소견은 없었다.

**검사실 소견:** 내원시 말초혈액검사, 요 및 혈청 생화학검사, 갑상선 기능검사는 정상이었으며, 염색체 검사에서는 46 XX female 이었다.

복부초음파검사서 부신증식은 관찰되지 않았고(Fig. 2), 골반초음파검사서 자궁형성부전 및 양측 난소의 위축 소견을 보였고 난포는 관찰할 수 없었다(Fig. 3).

Fig. 1. There are underdeveloped secondary sex characteristics in 17-year-old girl.

Fig. 2. The uterus is very small in size(arrows: hypoplastic uterus).

혈청 전해질 검사에서 sodium 142 mEq/L, potassium 2.4 mEq/L였고, 동맥혈 가스분석검사서 pH는 7.51이었다.

**Fig. 3.** Both ovaries are seen, but there are no discrete follicles(arrows).

혈청 LH 및 FSH는 각각 27.88 mIU/ml(정상범위: 2~20 mIU/ml)와 18.20 mIU/ml(정상범위: 2~10mIU/ml)로 증가되어 있었고, 혈청 estradiol, testosterone, DHEA-S치는 각각 16.09 pg/ml(정상범위: 30~120 pg/ml), 0.01 ng/mL이하, 5.25 µg/dL로 모두 저하되어 있었다.

혈청 ACTH, corticosterone, deoxycorticosterone (DOC), 18-hydroxycorticosterone(18-OHB)는 각각 186.22 pg/ml(정상범위: 9~52 pg/ml), 332.0 ng/ml(정상범위: 0.21~8.48 ng/ml), 0.82 ng/ml(정상범위: 0.034~0.325 ng/ml), 775 ng/dL(정상범위: 9.84~34.5 ng/dL)로 증가되었고, 혈청 cortisol은 4.62 µg/dL(정상범위: 7~24 µg/dL)로 감소되어 있었다.

**Fig. 4.** There are no definite mass lesions or hyperplasia in both adrenal glands.

또한 plasma renin activity(PRA)와 aldosterone치는 각각 0.1 ng/ml/hr이하(정상범위: 0.68~1.36ng/ml/hr), 2.37 ng/dL(정상범위: 10~160µg/dL)로 감소되어 있었다.

저자의 증례에서는 ACTH(Cosyntropin 250 µg)을 정맥주사 1시간후에 상기한 혈청 호르몬들을 채혈하여 측정하였고, dexamethasone 0.5 mg을 1일 4회 분복하여 2일간 경구투여 후 아침 8시에 상기한 혈청 호르몬들을 채혈 측정하여 다음과 같은 결과를 얻었다(Table 1).

## 고 찰

P-450c<sub>17</sub> hydroxylase는 pregnenolone과 progester-

Table 1. Stimulated and Suppressed Serum Steroids in Patient

| Maneuver | Corticosterone<br>(ng/ml) | DOC<br>(ng/ml) | 18-OHB<br>(ng/dl) | Aldosterone<br>(ng/dl) | Cortisol<br>( $\mu$ g/dl) | 18-OHB/aldosterone<br>ratio after ACTH iv |
|----------|---------------------------|----------------|-------------------|------------------------|---------------------------|---|
| Baseline | 322.0                     | 0.82           | 775               | 2.37                   | 4.62                      |   |
| ACTH iv  | 317.0                     | 0.86           | 844               | 2.94                   | 6.35                      | 287.07                                    |
| DET Tx   | 1.73                      | 0.039          | 10.2              | 3.11                   | 1.82                      |   |

DET Tx, Dexamethasone treatment.

rone의 17 $\alpha$ -hydroxylation, 17 $\alpha$ -hydroxypregnenolone의 side chain 제거, 17 $\alpha$ -hydroxyprogesterone에서 dehydroepiandrosterone과 androstenedione으로 전환을 촉매한다[12~14]. 이 효소는 endoplasmic reticulum에 위치하고 P-450<sub>C17</sub>과 특수한 flavoprotein NADPH-cytochrome P-450 reductase로 구성되어 있고, P-450 C<sub>17</sub> hydroxylase gene은 약 13 kb로 8개의 exon으로 구성되어 있으며 10번 염색체의 단완에 위치한다[15].

비정상적인 P-450<sub>C17</sub> gene에 의해서 야기되는 효소 결핍은 크게 세가지 형태로 보고되어져 있는데, 첫째 17 $\alpha$ -hydroxylase와 17, 20-lyase의 복합결핍, 둘째 17 $\alpha$ -hydroxylase만 결핍된 경우, 셋째 17, 20-lyase만 결핍된 경우 등으로 나누어지며 이중에서 복합 효소 결핍 형태가 가장 흔한 것으로 알려져 있다[16].

P-450<sub>C17</sub> hydroxylase결핍은 상염색체 열성 유전으로 50,000명중 1에 발생하는 드문 질환으로 알려져 있다[17]. 17 $\alpha$ -hydroxylase효소결핍은 크게 두가지 양상으로 나누어 지는데 첫째, 성호르몬 결핍으로 인한 hypergonadotropic hypogonadism으로 일차성 무월경과 가성반음양의 임상상을 보이고 둘째, hypermineralocorticoidism으로 고혈압, 저칼륨혈증, renin-angiotensin 계와 aldosterone 생산의 억제를 보인다[18]. 저자의 증례에서도 17 $\alpha$ -hydroxylase 효소결핍에 의한 두가지 임상상을 모두 나타내고 있었다.

D' Armiento 등[11]과 Winter 등[19]은 ACTH주사 후 DOC, 18-OHB, 18-hydroxydeoxycorticosterone 등의 증가범위가 미미하고, 또한 18-OHB/aldosterone비가 280 이상이며 dexamethasone 치료로 증가되었던 호르몬치가 정상으로 돌아오는 경우를 동형접합체로, ACTH 주사후 상기 호르몬치의 증가범위가 높고, 정상 PRA를 보이며 dexamethasone 치료로 증가되었던 호

르몬치가 정상으로 돌아오는 경우를 이형접합체로 분류하여 보고하였다. 저자의 증례에서는 ACTH정맥주사후 corticosterone, DOC, 18-OHB, aldosterone 등의 증가범위가 미미하였으며, PRA가 0.1 ng/ml/hr이하로 저하되어 있었고, ACTH 주사후 18-OHB/aldosterone 비가 287.07로 동형접합체로 생각되었다.

Dean 등[8]은 17 $\alpha$ -hydroxylase의 부분적 결핍을 보고하였는데, 이 경우는 소량의 코티솔과 테스토스테론의 생산을 보인다고 보고하였으며, Miura 등[20]은 이 경우에 당류콜티코이드 투여로 고혈압이 조절된다고 보고하였다. 저자의 증례에서도 소량의 코티솔과 테스토스테론의 분비를 보인점으로 미루어 볼때 17 $\alpha$ -hydroxylase결핍 증후군의 한 형태인 17 $\alpha$ -hydroxylase의 부분결핍으로 생각된다.

17 $\alpha$ -hydroxylase결핍 환자에서 동반되는 고혈압은 ACTH의 분비자극에 의한 mineralocorticoid의 분비에 의해서 야기되므로 코티솔 투여로 혈압조절이 용이하며, 코티솔 생합성의 심한 장애가 있어도 임상적으로 당류콜티코이드의 결핍현상을 보이지 않는 것은 corticosterone의 증가 때문으로 알려져 있다[19,20].

이상에서 볼 때 17 $\alpha$ -hydroxylase결핍은 유전적 성에 관계없이 여성표현형을 나타내며, 특히 젊은 여성에서 고혈압과 서혜부 탈장이 동반된 경우 진단에 반드시 고려되어야 한다[21].

## 요 약

저자는 일차성 무월경, 성적 유치증과 고혈압을 동반한 17세 여자환자에서 17 $\alpha$ -hydroxylase결핍을 경험하였기에 문헌고찰과 함께 보고하는 바이다.

## 참 고 문 헌

1. Biglieri EG, Herron MA, Burst N: *17-hydroxylation deficiency in man. J Clin Invest* 45:1946-1954, 1966
2. Mallin SR: *Congenital adrenal hyperplasia secondary to 17 $\alpha$ -hydroxylase deficiency. Two sisters with amenorrhea, hypokalemia, hypertension, and cystic ovaries. Ann Intern Med* 70:63-73, 1969
3. Bricaire H, Luton JP, Laudat P, Legrand JC, Turpin G, Corvol P, Lemmer M: *A new male pseudohermaphroditism associated with hypertension due to a block of 17 $\alpha$ -hydroxylation. J Clin Endocrinol Metab* 35:67-17, 1972
4. Check JH, Goldfarb AF, Rakoff AE, Jackson L: *Sexual infantilism related to adrenogenital syndrome in conjunction with a chromosomal defect. Am F Obstet Gynecol* 129:919-923, 1977
5. Scaroni C, Carpena G, Biason A, Opocher G, Mantero F: *17 $\alpha$ -hydroxylase deficiency. in three siblings: Short-term and long-term studies. J Endocrinol Invest* 14(2):99-108, 1991
6. New MI: *Male Pseudohermaphroditism due to 17 $\alpha$ -hydroxylase deficiency. J Clin Invest* 49:1930-1941, 1970
7. Janes HW, Lee PA, Archer DF, Migeon CJ: *A genetic male patient with 17 $\alpha$ -hydroxylase deficiency. Obstet Gynecol* 59:254-259, 1982
8. Dean HJ, Shackleton CHL, winter JSD: *Diagnosis and natural history of 17 $\alpha$ -hydroxylase deficiency in newborn male. J Clin Endocrinol Metab* 59:513-520, 1984
9. Miller WL: *Congenital adrenal hyperplasia. N Engl J Med* 314:1321-1327, 1986
10. Kagawa J, Janae A, Hashimoto N: *A new variant of congenital adrenal hyperplasia with combined deficiencies of 17 $\alpha$ -hydroxylase, 17, 20-desmolase and 21-hydroxylase. Acta Pediatr* 30:239-242, 1988
11. D'Armiento M, Reda G, Kater C, Shackleton CHL, Biglieri EG: *17 $\alpha$ -hydroxylase deficiency: Mineralocorticoid hormone profiles in an affected family. J Clin Endocrinol Metab* 56:697-701, 1983
12. Nakajin S, Hall PF: *Microsomal cytochrom P-450 from neonatal pig testis. J Endocrinol Invest* 256:3871-3876, 1981
13. Nakajin S, Shinoda M, Haniu M: *C<sub>21</sub> steroid side chain cleavage enzyme from porcine adrenal microsomes. Purification and characterization of the 17 $\alpha$ -hydroxylase/C17-20 lase cytochrom P 450. J Biol Chem* 259:3971-3976, 1984
14. Yanase T, Simpson ER, Waterman MR: *17 $\alpha$ -hydroxylase/17, 20-lase deficiency: From clinical investigation to molecular definition. Endocr Rev* 12:91-108, 1991
15. Rodgers RJ, Waterman MR, Simpson ER: *Cytochrom P-450<sub>sc</sub>, P-450<sub>17 $\alpha$</sub> , adrenodoxin, and reduced nicotinamide adenine dinucleotide phosphate-cytochrome p-450 reductase in bovine follicles and corpora lutea, Changes in specific contents during the ovarian cycle. Endocrinology* 118:1366-1374, 1986
16. Matteson KJ, Picardo-Leonard J, Chung B: *Assignment of the gene for adrenal P450<sub>c17</sub>(17 $\alpha$ -hydroxylase/17,20-lyase) to human chromosome 10. J Clin Endocrinol Metab* 63:789-791, 1986
17. Wilson JD, Foster DW: *Text book of endocrinology. 8th ed. pp914-920, Philadelphia, WB Saunders Co, 1992*
18. Kater CE, Biglieri EG, Burst N, Chang B, Hirai J: *The unique patterns of plasma aldosterone and 18-hydroxycorticosterone concentrations in the 17 $\alpha$ -hydroxylase deficiency syndrome. J Clin Endocrinol Metab* 55:295-302, 1982
19. Winter JSD, Couch RM, Muller J: *Combined 17*

- $\alpha$ -hydroxylase and 17/20 desmolase deficiency in a newborn male. J Clin Endocrinol Metab 59: 513-520*
20. Miurak, Yoshinaga K, Goto K: *A case of glucocorticoid-responsive hyperaldosteronism. J Clin Endocrinol Metab 28:1807-1815, 1968*
21. Heremans GFR, Moolenaar AJ, van Gelderen HH: *Female phenotype in a male child due to 17  $\alpha$ -hydroxylase deficiency. Arch Dis Child 51:721-723, 1976*
-