

17 α -hydroxylase 결핍증에 의한 원발성 무월경 1예

인천기독병원 내과학교실¹, 연세대학교 의과대학 내과학교실, 성균관대학교 의과대학 산부인과학교실²

임홍섭¹ · 이선화¹ · 홍종민¹ · 남재현 · 박희백 · 안철우 · 김도민
임승길 · 송영득 · 이현철 · 허갑범 · 강인수²

A Case of Primary Amenorrhea due to 17 α -Hydroxylase Deficiency

Hong Seub Rim¹, M.D., Seon Hwa Lee¹, M.D., Jong Min Hong¹, M.D., Jae Hyun Nam, M.D.,
Hee Back Park, M.D., Chul Woo An, M.D., Do Min Kim, M.D., Sung Kil Lim, M.D.,
Young Duk Song, M.D., Hyun Chul Lee, M.D., Kap Bum Huh, M.D., Inn Soo Kang², M.D.

*Department of Internal medicine, Incheon Christian Hospital, Incheon, Korea¹, Division of Endocrinology,
Department of Internal Medicine, Yonsei University, college of Medicine, Seoul, Korea,
Department of Obstetrics and Gynecology, Samsung Cheil Hospital & Women's Health Care Center,
SungKyunKwan University, College of Medicine, Seoul, Korea²*

ABSTRACT

17 α -Hydroxylase deficiency is a rare form of congenital adrenal hyperplasia that is characterized by primary amenorrhea, absence of secondary sex characteristics, hypertension, and a hypokalemic alkalosis that has resulted resulting from increased production of deoxycorticosterone and corticosterone by the adrenal. The diagnosis of this enzyme deficiency can be recognized by the increasing serum concentrations of steroid precursors, DOC and corticosterone and the decreasing concentrations of cortisol, and adrenal androgens. We diagnosed this in a 19 year old female who presented with primary amenorrhea. We report this case with a review of the literatures (J Kor Soc Endocrinol 16:130-133, 2001).

Key Words: 17 alpha hydroxylase deficiency, Congenital adrenal hyperplasia, Primary amenorrhea

서 론

17 α -hydroxylase 결핍에 의한 선천성 부신증식증에 의해 원발성 무월경이 일어날 수 있다고 알려져 있다 [3,4,5,6]. 17 α -hydroxylase 결핍증은 부신의 cortisol과

androgen 뿐 아니라 생식기관의 성호르몬 합성 장애를 초래하지만, 17 α -hydroxylase의 영향을 받지 않는 progesterone, corticosterone, deoxycorticosterone 등의 mineralocorticoid 작용을 갖는 호르몬은 증가한다 [5]. 따라서 cortisol의 감소로 adrenocorticotrophic hormone (이하 ACTH로 약함)은 증가한다. Estrogen, testosterone 등의 성호르몬 감소는 성선자극호르몬들의 증가와 골성장에 이상을 유발하고, 유전학적으로

접수일자: 2001년 5월 7일
통과일자: 2001년 5월 29일
책임저자: 임승길, 연세대학교 의과대학 내분비내과

Fig. 1. Abciminal CT scan sbows adrenal hyperplasia, both and nodularity in left adrenal gland

여성의 경우 유방이나 외성기의 발육에 장애를 초래하여 원발성 무월경을 초래한다. 또한 mineralocorticoid의 증가로 인하여 저 레닌 (renin)성 고혈압과 저칼륨증 등의 임상증상을 나타낸다. 1966년 Biglieri 등[3]이 원발성 무월경, 고혈압, 그리고 저칼륨혈증을 호소하는 46, XX 여성에서 처음으로 17 α -hydroxylase 결핍증에 의한 선천성 부신증식증을 보고한 이래 소수 환자 가족에서 보고되고 있으며[7,8]. 국내에서는 손 등[1]이 1992년에 46, XY인 환자 예를 보고하였으나 46, XX인 여성의 증례에 대한 문헌보고는 1996년 박 등[2] 이후 적었다. 저자 등은 원발성 무월경을 주소로 내원한 19세 여성에서 17 α -hydroxylase의 결핍 1예를 경험하였기에 문헌 고찰과 함께 보고하는 바이다.

증 례

환 자: 19세 여자

주 소: 원발성 무월경 및 이차성징의 불현

현병력: 환자는 사춘기 이후에도 이차 성징이 발현되지 않았으며 월경이 없었으나 별다른 치료 없이 지나 산부인과 병원서 복강초음파 후 난소 발육부전을 진단 받고 본원 내과 외래로 내원하였다.

과거력: 특이한 질병이나 수술력은 없었다.

가족력: 어머니는 15세에 정상적으로 월경을 시작하였으며 별다른 가족력은 없었다.

이학적 소견: 외견상 여성이었으며 지능은 정상이었고 anosmia는 없었다. 체중은 61 kg, 신장은 170 cm로 마르고 키가 큰 편이었다. 액와모와 음모는 전혀 없었고 (Tanner stage 1) 유방도 전혀 발육되지 않았으며 (Tanner stage 1), 외성기는 여성의 형태였으나 소아형 (infantile)으로 발육이 부진하였으며 음핵비대는 없었다. 혈압은 수축기 150~170 mmHg, 이완기 90~110 mmHg 정도로 경한 고혈압 소견을 보였다.

검사소견: 혈중 전해질은 나트륨이온 139 mEq/L, 칼륨이온 3.5 mEq/L, 염소이온 105 mEq/L로 저칼륨혈증을 보였다. 일반 혈액검사, 요검사, 간기능검사, 혈액응고검사, 흉부 엑스선 검사, 심전도검사 등은 모두 정상이었다. 복부 전산화단층촬영상 양쪽 부신의 전반적인 증식을 보여 부신증식증에 부합되는 소견을 보였다 (Fig. 1). 말초혈액을 이용한 염색체 검사 소견상 46, XX로 나타났다. 내분비검사상 혈중 갑상선자극호르몬은 1.35 μ U/mL, prolactin은 16.91 ng/mL로 정상 이었고, 황체형성호르몬은 22.75 mIU/mL, 난포자극호르몬은 24.28 mIU/mL로 증가되어 있었고, estradiol은 13.59 pg/mL, testosterone 0.4 pg/mL로 감소되어 있었다. ACTH는 106 pg/mL로 증가되어 있었고 Progesterone은 22.52 ng/mL로 증가, 17 α -hydroxyprogesterone 0.28 ng/mL로 감소되어 있었다. 혈장 renin은 0.07 ng/mL로 감소되어 있었으나 aldosterone은 126.94 pg/mL로 정상이었다.

치료 및 경과: 환자는 prednisolone 5 mg을 매일 1일 1회 2달간 경구 복용하였으며 혈압과 혈중칼륨도 정상화되었다. 현재는 외래에서 premarine 0.625 mg, provera 5 mg, prednisolone 5 mg을 1일 1회 경구 복용하며 통원 치료 중이다.

고 찰

부신의 steroidogenesis 과정에서 효소결핍은 cortisol의 합성과 분비에 영향을 미친다. 혈중 cortisol농도의 감소는 뇌하수체에서 ACTH 분비를 자극하여 부신피질의 증식을 유발하며 cortisol의 여러 전구물질 분비를 증가시킨다. Cholesterol로부터 testosterone이 합성되기까지는 주로 5가지 효소가 관여되는데 이중 어

는 한가지 효소라도 결핍되면 testosterone 생합성의 선천성 결손이 일어나며 선천성 부신증식증으로 발현된다. 21-hydroxylase 결핍증이 90~95%로 가장 흔하며 고혈압을 동반하는 효소결핍은 11 β -수산화효소결핍(11 β -hydroxylase deficiency)과 17 α -수산화효소결핍(17 α -hydroxylase deficiency)이다.

17 α -hydroxylase 결핍증은 Biglieri 등[3]이 첫 증례 보고 이후 약 130여가 보고되었으며, 21-hydroxylase 결핍증과 달리 HLA와 연관이 없으며, 상염색체 열성 유전의 양상을 보인다[5,6,14]. 최근의 분자생물학적 연구에 의하면 17 α -hydroxylase 결핍증은 염색체 10번의 CYP17 (P45017 α) 유전자와 관련이 있고[14], 이 염색체의 8개 exon에서 돌연변이가 일어날 수 있는데 돌연변이 된 염색체에서 생성된 효소의 생성 정도에 따라 다양한 임상 양상을 보인다[9,12,18].

17 α -hydroxylase 결핍증은 cortisol과 DHEA와 그 유도체인 testosterone, estrogen의 합성의 장애를 초래하여 ACTH의 증가를 일으키며 염류코르티코이드가 생성된다. 부신의 zona glomerulosa에서 deoxycorticosterone, corticosterone이 과분비되며[3,5] renin-angiotensin system이 억제되어 저 renin성 고혈압 및 저칼륨혈증을 야기한다[17]. Estrogen, testosterone 등의 성호르몬의 감소는 성선자극호르몬들의 증가와 골 성장에 이상을 유발하고, 유전학적으로 여성의 경우 유방이나 외성기의 발육에 장애를 초래하여 원발성 무월경과 2차성징 발현의 소실을 초래한다.

임상양상은 환자들 대부분에서 17 α -hydroxylase의 활성도가 전부 저하된 양상으로 나타나나 일부 환자에서는 17 α -hydroxylase의 활성도가 약간 남아 있어 성호르몬을 분비하는 예비능력이 있는 경우도 있다고 한다[12]. corticosterone, deoxycorticosterone 등의 mineralocorticoid 작용의 증가에 의한 고혈압은 경증부터 중증까지 다양하며 심한 경우 악성 고혈압으로 인한 신부전을 보이기도 하며, 발생시기와 자연경과에 대하여는 아직 정립되어있지 않다. 대부분 사춘기에서 20대에 성발달장애를 주소로 내원하였다가 진단이 되지만 유아기에 발견되는 경우도 있다[11]. 저칼륨혈증으로 인한 전신적인 근무력증을 호소하는 경우도 있으며, 성호르몬의 생성장애로 성미숙증 (infantilism), 골

형성장애에 의한 장신, 골소공증 등의 증상을 동반하기도 한다[6]. 본 증례에서도 고혈압, 저칼륨혈증, 성미숙증과 골형성장애가 발견되었다.

고성선자극호르몬성 저성선기능증에 의한 남성 환자의 대부분은 특이적인 반응양의 형태로 발현되나 드물게 정상적이거나 소아형 남성생식기, 혹은 모호한 (ambiguous) 외성기를 보이는 경우도 있다. 여성 환자에서는 정상적인 월경을 보이는 경우와 testosterone이나 estrogen이 어느 정도 생성되는 경우가 있는데, 이는 돌연변이된 CYP17 유전자의 발현정도의 차이에 기인한다고 추정되기도 한다[14].

증가된 corticosterone과 deoxycorticosterone의 sodium 보유기능으로 혈액량이 증가되어 renin과 aldosterone의 분비를 억제하는 것으로 추정되고 있다 [3,5,10]. 반면에 혈장 renin 활성도는 감소되나 aldosterone은 정상[12] 또는 증가된[11,13] 예들도 상당수 보고되고 있는데 aldosterone이 정상인 경우는 17 α -hydroxylase 결핍정도가 비교적 경하여 renin-angiotensin system의 억제가 약한 것으로 생각되고 있으나, aldosterone이 증가된 경우에 대해서는 아직 정확한 기전이 밝혀져 있지 않다. 본 증례에서도 혈장 renin 활성도는 상당히 저하되어 있으나 aldosterone은 정상이어서 17 α -hydroxylase 결핍정도가 상대적으로 경한 것으로 생각된다.

감별해야 할 질환으로는 11 β -hydroxylase 결핍증과, 원발성 aldosterone증이 있는데, 11 β -hydroxylase 결핍증의 경우에는 androgen이 과다하게 생성되므로 여성 반응양이나 남성 환자에서는 사춘기조발증으로 발현되므로 감별되며[4], 원발성 aldosterone증은 성적발달 (sexual development)이 정상적이고 aldosterone이 뚜렷이 증가하므로 감별할 수 있다[15,16].

치료는 과잉의 steroid를 억제하고 결핍된 steroid를 보충하는 것이 원칙이다. Dexamethasone을 투여하여 결핍된 glucocorticoid를 대체할 뿐만 아니라 ACTH의 과잉생산도 억제하여 minerlocorticoid를 억제함으로써 고혈압을 치유할 수 있다. 여성 환자에서는 estrogen 요법을 glucocorticoid법과 병행하여 유방의 발육을 촉진시키며 음모의 발육을 촉진하기 위해 testosterone을 사용하기도 한다[14,]. 본 예의 경우도 부신피질 호르

몬 투여로 고혈압의 개선이 뚜렷하였고 에스트로겐 추가 투여 증으로 외래에서 경과 관찰중에 있다.

요 약

저자 등은 원발성 무월경을 주소로 내원한 19세 여성에서 17 α -hydroxylase 결핍에 의한 선천성 부신증식증 1예를 경험하였기에 문헌고찰과 함께 보고하는 바이다.

참 고 문 헌

1. 손현식, 오영석, 유순집, 윤건호, 강무일, 홍관수, 이광우, 손호영, 강성구: 17 α -수산화효소 결핍에 의한 남성 가성반음양증 1예. 대한내분비학회지 7:153-159, 1992
2. 박근용, 박기락, 이정호: 17 α -Hydroxylase 결핍증 후군 1예. 대한내분비학회지 11:102-107, 1996
3. Biglieri EG, Herron MA, Brust N: 17-hydroxylation deficiency in man. *J Clin Invest* 45:1946-1954, 1966
4. Bongiovanni AM, Root AW: The adrenogenital syndrome. *New Engl J Med* 268:1283-1289, 1963
5. Goldsmith O, Solomon DH, Horton R: Hypogonadism and mineralocorticoid excess: the 17-hydroxylase deficiency syndrome. *New Engl J Med* 277:673-677, 1967
6. Mallin SR: congenital adrenal hyperplasia secondary to 17 α -hydroxylase deficiency. Two sisters with amenorrhea, hypokalemia, hypertension and cystic ovaries. *Annals Intern Med* 70:69-75, 1969
7. Bricaire H, Luton JP, Laudat P: A new male pseudohermaphroditism associated with hypertension due to a block of 17 α -hydroxylation. *J Clin Endocrinol Metab* 35:67-72, 1972
8. Alvarez MN, Cloutier MG, Hayles AB: Male pseudohermaphroditism due to 17 α -hydroxylase deficiency in two siblings. *Pediatr Res* 7:325-329, 1973
9. Hammerstein JM, Zilske F, distler A, Wolff HP: 17 α -hydroxylase deficiency of the gonads and adrenals in A male pseudohermaphrodite. *Acta Endocrinol (Suppl) copen* 173:76-76, 1973
10. Kershner AK, Borut D, Kogut MD, Biglieri EG, Schambellan M: Studies in a phenotypic female with 17 α -hydroxylase deficiency. *J Pediatr* 89:395-400, 1976
11. Hashinguchi R, Ito H, Tanaka T: An infant case of 17 α -hydroxylase deficiency can be detected with a short ACTH test. *Clin Endocrinol (Tokyo)* 36:157-163, 1988
12. Jones HW, Lee PA, Rock JA, Archer DF, Migenon DJ: A genetic male patient with 17 α -hydroxylase deficiency. *Obstet Gynecol* 59:254-259, 1982
13. Oxawa T, Okamoto T, Kawanaka M, Kakishita E, Nagi K: A case of 17 α -hydroxylase deficiency with high plasma aldosterone levels. *J Jpn Soc Intern Med* 76:905-911, 1987
14. Yanase T, Simpson ER, Waterman MR: 17 α -hydroxylase/17,20-lyase deficiency from clinical investigation to molecular definition. *Endocrine Reviews* 12:91-108, 1991
15. Biglieri EG, Hane S, Slaton PEJ, and Frsham PH: In vivo and in vitro studies of adrenal secretions in Cushing's syndrome and primary aldosteronism. *J Clin Invest* 42:516-524, 1963
16. Conn JW, Cohen EL, and Rovner DR: Suppression of plasma renin activity in primary aldosteronism. *JAMA* 190:213-221, 1964
17. Biglieri EG, Shambelan M, and Slaton PE: Effect of adrenocorticotropic on deoxycortico sterone, cortico - sterone and aldosterone excretion. *J Clin Endocrinol* 29:10-90, 1969
18. Horton, R., and Frasier, SD: Androstenedione and its conversion to plasma testosterone in congenital Rdrenal hyperpcasia. *J Clin Invest* 46:1003-1009, 1967