

진성 성조숙증으로 전환된 선천성 부신 과형성증 1례

부산대학교 의과대학 소아과학교실, 성균관대학교 의과대학 마산삼성병원 소아과*

김수진 · 이주석* · 김수영

A Case of True Precocious Puberty Complicating Congenital Adrenal Hyperplasia

Su Jin Kim, M.D., Ju Suk Lee, M.D.* and Su Yung Kim, M.D.

Department of Pediatrics, College of Medicine, Pusan National University, Pusan,
Department of Pediatrics*, College of Medicine, Sungkyunkwan University,
Samsung Medical Center, Masan, Korea

Congenital adrenal hyperplasia(CAH) is a recognized cause of precocious pseudopuberty. Some children with CAH also develop true precocious puberty with early maturation of the hypothalamic-pituitary-gonadal axis. We review a case of CAH who eventually developed central precocious puberty nine months after initial treatment with corticosteroid. A 3-year-old boy visited complaining of rapid growth, a large penis and frequent penile erections. This patient was diagnosed with CAH with elevated 17-OH progesterone and cortical hypertrophy of adrenal gland on CT scan. His gonadotropin levels were within the normal prepubertal range. Even on treatment with corticosteroid he grew rapidly and had testicular enlargement, pubic hair development and rapid bone maturation. At second admission, his gonadotropin levels were elevated both basally and in response to LHRH stimulation, suggesting that the CAH led to early activation of pubertal gonadotropin secretion(true precocious puberty). He was treated with monthly depot injections of a LHRH analog in addition to the hydrocortisone. His second sexual characteristics regressed gradually and rate of linear growth and bone maturation decreased. (*J Korean Pediatr Soc* 2003;46:400-403)

Key Words : True precocious puberty, Congenital adrenal hyperplasia

서 론

성조숙증은 시상하부-뇌하수체-성선 축이 조기 성숙되어 오는 경우를 진성 성조숙증, 그렇지 않은 경우를 가성 성조숙증이라 한다. 선천성 부신피질 과형성이 남자에서 성선자극 호르몬 방출 호르몬 비의존형 성조숙증(가성 성조숙증)의 가장 흔한 원인이 되며 이는 진단이 지연되었거나 부적절하게 치료 받았을 때 나타난다. 그러나 선천성 부신 과형성이 더욱 진행되어 부신 남성호르몬이 증가하면 성선자극 호르몬 방출 호르몬 파동 발생기가 활성화되므로 진성 성조숙증이 초래된다¹⁾. 즉 처음에는 가성 성조숙증이었다가 장기간 고농도의 남성호르몬에 노출되면 진성 성조숙증으로 전환된다. 저자들은 성조숙증을 주소로 내원한 선천성 부신 과형성 환자에서 시행한 gonadotropin releas-

ing hormone(GnRH) 자극 검사상 가성 성조숙증 소견을 보여 hydrocortisone 투여하며 경과 관찰하였으나 성성숙이 더 진전하여서 9개월 후 시행한 GnRH 자극 검사상 진성 성조숙증에 합당한 소견 보여 hydrocortisone와 GnRH 유도체를 투여하면서 치료한 1례를 경험하였기에 문헌 고찰과 함께 보고하는 바이다.

증 례

환 아 : 정○○, 3년 7개월, 남아

주 소 : 큰 성기, 빈번한 성기 발기

과거력 및 현병력 : 출생 체중 3,240 gm, 재태 기간 39주, 제왕 절개술로 출생한 환아로 출생시부터 성기의 크기가 크고 백일이 지나면서부터 신체와 성기의 성장이 빠르며 TV 화면 등에서 성적 호기심을 보이며 빈번한 성기 발기를 보였다.

가족력 : 특이 소견 없음.

진찰 소견 : 내원시 신장은 115 cm(97 백분위수 이상), 체중은 22 kg(97 백분위수 이상), 머리둘레는 50.2 cm(50-75 백분

접수 : 2002년 11월 20일, 승인 : 2003년 2월 8일
책임저자 : 김수영, 부산대학교 의과대학 소아과학교실
Tel : 051)240-7296 Fax : 051)248-6205
E-mail : suyung@pusan.ac.kr

위수)로 빠른 신체성장과 근육발달을 보였으며 이마에 여드름이 나 있었고(Fig. 1) SMR Tanner stage III에 해당하는 음모와 생식기(Fig. 2) 소견을 보였다.

검사 소견 : 내원시 골연령은 8세이고(Fig. 3) 전해질 검사 소견은 Na 144 mEq/L, K 4.3 mEq/L, Cl 101 mEq/L이었다. Testosterone은 219 ng/dL(정상치:3-10 ng/dL), 요 ketosteroid 12.29 mg/24 hr(정상치:<2 mg/24 hr), 17-OH progesterone 200 ng/mL(정상치:3-90 ng/mL), DHEA 426 ng/dL 정상치:20-155 ng/dL)로 모두 증가되어 있었다.

뇌 자기 공명 영상에는 이상 소견 없었으며 복부 단층 촬영 상 양측 부신의 hypertrophy를 보였다(Fig. 4). 첫 내원시 시행한 GnRH 자극 검사는 사춘기전 소견을 보였다(Table 1).

치료 및 경과 : Hydrocortisone(10-20 mg/m²) 투여하며 외래 경과 관찰하였으나 3개월 후 체크한 testosterone은 54 ng/dL로 나왔으며 성기크기 증가, 발기 증세 더 빈번히 있어 6개월 후 다시 실시한 GnRH 자극 검사상(Table 2) 진성 성조숙증에 합



Fig. 3. Bone age compatible with 8 years old boy.



Fig. 1. Facial appearance : mature features with acnes on the forehead.



Fig. 4. Abdominal CT shows both adrenal gland hyperplasia.

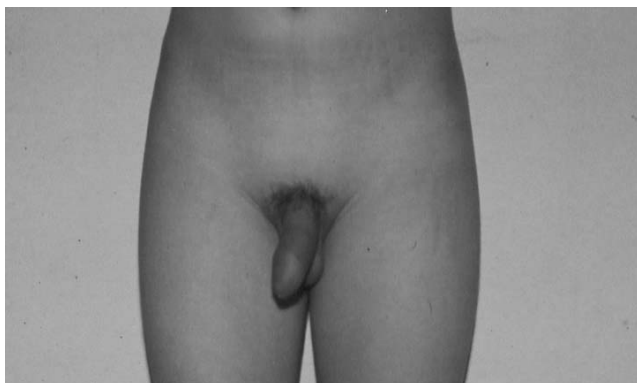


Fig. 2. Large penis and pubic hair compatible with SMR Tanner stage III.

Table 1. GnRH Stimulation Test on the First Admission

	Basal	15 min	30 min	45 min	60 min	90 min	120 min
LH(mIU/mL)	2.63	2.95	0.11	1.59	3.59	3.39	1.75
FSH(mIU/mL)	2.48	2.46	0.46	1.07	1.87	2.33	2.13

Table 2. GnRH Stimulation Test 9 Months After First Admission

	Basal	15 min	30 min	45 min	60 min	90 min	120 min
LH(mIU/mL)	0.92	10.7	21.9	21.3	17.3	14.6	17.3
FSH(mIU/mL)	2.72	3.77	5.96	6.67	6.34	7.32	7.29

Table 3. GnRH Stimulation Test 6 Months After Treatment with GnRH Agonist

	Basal	15 min	30 min	45 min	60 min	90 min	120 min
LH(mIU/mL)	0.01	0.67	0.80	0.50	0.47	0.86	0.49
FSH(mIU/mL)	1.28	4.18	0.79	1.02	3.42	1.01	0.91

당한 결과 나와서 hydrocortisone과 GnRH 유도체인 leuprorelin acetate(Laupline)을 매달 1회씩 0.07 mg/kg로 근주하였다. Leuplin으로 치료한 이후 여드름과 음모의 점차적인 소실을 보이고 성기성장은 중단되었으며 성적인 충동이 억제되었다. 신장 증가도 둔화되었으며 GnRH 유도체 사용 6개월 후 체크한 testosterone은 nondetectable로 감소하였고 GnRH 자극 검사상 사춘기전 소견을 보였다(Table 3).

고 찰

성조숙증은 여자의 경우 8세 이전, 남자의 경우 9세 이전에 2차성징이 나타나는 경우를 의미한다. 성조숙증은 진성, 가성, 진성과 가성의 복합성 성조숙증 세 가지로 분류되며 진성과 가성의 복합성 성조숙증의 가장 흔한 원인은 선천성 부신 과형성증에서 이차적인 진성 성조숙증으로의 전환이다.²⁾

선천성 부신 과형성증에서 증가된 부신 안드로젠 형성은 음모 및 액모의 발달, 음경 또는 음핵의 크기 증가, 빠른 성장, 골연령 증가 등을 일으키며 hydrocortisone과 fluorocortisone을 이용한 치료로 이 증세들의 진행이 멈춘다. 이들 환아에서 성선 자극 호르몬치는 정상적인 사춘기전 범위에 있다. 그러나 일부의 소아에서는 부신 안드로젠 과생성의 적절한 억제에도 불구하고 빠른 성장과 골연령 진행이 계속되며 성선 자극호르몬이 증가되었거나 성선 자극호르몬 방출 호르몬 자극 검사상 증가된 반응을 보이는 경우가 있으며 이는 선천성 부신 과형성증에 의해 사춘기 성선 자극 호르몬의 조기 활성화 즉 진성 성조숙증이 초래되었음을 뜻한다.³⁾

선천성 부신 과형성증 환자에서 진성 성조숙증이 일어나는 기전에 대해서는 몇 개의 가설이 있다⁴⁾. 첫째, 선천성 부신 과형성증 자체보다는 증가된 성 스테로이드가 진성 성조숙증을 일으키는 중요한 요인으로 보인다. 왜냐하면 남성화 부신 종양 또는 난소 과립세포종양 또한 성선 자극호르몬의 조기증가와 관련 있기 때문이다. 둘째, hydrocortisone 치료 후 안드로젠 농도는 감소하였음에도 불구하고 negative feedback의 감소를 통해 성선 자극호르몬의 분비가 증가된다. 셋째, 선천성 부신 과형성증에서의 진성 성조숙증으로의 발전 가능성은 골연령과 상관관계에 있다. 어떤 연구에서는 역연령이 3 ^{4/12}세이고 골연령이 11 ^{6/12}세인 남아에서 진성 성조숙증이 발생하였으나 역연령이 6 ^{2/12}세이고 골연령이 10세인 남아에서는 진성 성조숙증이 발생하지 않았다고 한다.

진성 성조숙증이나 진성과 가성의 복합성 성조숙증을 가진 환

자에서 성선자극 호르몬 방출 호르몬 유도체(GnRHa)를 투여시 뇌하수체 성선 자극호르몬과 성선 성호르몬을 억제하여 2차 성징을 없애고 신체 성장 및 골연령 증가 속도의 둔화와 예측성인 신장의 증가 등 치료 효과가 있는 것으로 알려져 있다^{4,5)}.

진성 성조숙증 환자에게 GnRHa를 투여하면 처음에는 일시적으로 뇌하수체 및 성선을 자극하여 호르몬 분비를 증가시키나 곧 뇌하수체 성선 자극 호르몬의 합성과 분비의 억제를 가져오게 된다⁶⁾. 이러한 현상의 기전은 뇌하수체의 성선 자극 호르몬의 양적고갈과 또한 뇌하수체의 GnRH의 수용체가 장기간의 GnRHa의 자극에 대한 반응으로 down-regulation 되어 신체 내에서 생성되는 GnRH에 대해 탈감작현상을 보이는 것으로 생각된다^{7,8)}.

GnRHa의 사용방법은 하루 한번 피하주사, 비강내 흡입 방법 등이 있으나 요즘에는 4주에 한번 근주하는 Depot 형태의 제제가 사용되고 있다^{9,10)}.

진성 성조숙증 여자의 경우 치료 2-4주경, 남자의 경우 6주경에 성선 스테로이드의 분비가 사춘기전 수준인 혈중 에스트라디올의 농도 10 pg/mL, 테스토스테론의 농도 0.2 ng/mL 이하로 떨어지면 적절히 성선이 억제된 것으로 볼 수 있으며 만일 억제가 충분치 않을 경우 용량을 증가시킬 수 있다. 일단 억제가 증명되면 환자는 3-6개월에 한번씩 관찰하며 골연령은 최소한 일년에 한번 정도 측정한다.

치료 후 이차 성징의 변화는 약제 투여 6개월 이내에 나타나며, 여자에서는 유방의 크기와 월경의 중지, 자궁과 난소 크기의 감소가 나타나며, 남자에서는 음모와 고환의 크기가 감소하며, 여드름이 줄어들고, 음경 발기나 자위 행위, 공격적인 행동이 줄어든다.

성장 속도는 치료 1년 후 약 60%가 감소하며, 골 성숙의 촉진도 3년 이내에 괄목하게 저하된다. 적절히 치료한 경우 최종 신장 예상치를 증가시키며, 정상 신장 목표치에 근접하게 성장시킨다고 보고되고 있지만 더 많은 연구가 필요할 것으로 사료된다^{1,11,12)}.

이 제제 투여의 부작용으로는 주사부위의 발적을 동반할 수 있으나 치료를 계속 시행시 저절로 발적은 없어졌으며¹³⁾ 본례에서도 큰 부작용은 없었다.

선천성 부신 과형성증에 합병된 진성 성조숙증에서 hydrocortisone과 fluorocortisone 치료에 부가적으로 GnRHa는 안전하고 효과적인 것으로 보인다.

요 약

진단이 지연되었거나 적절하게 치료되지 않은 선천성 부신 과형성증을 가진 남아에서 장기간 고농도의 남성호르몬에 노출될 경우 처음에는 가성 성조숙증이었던가 이후 진성 성조숙증으로 전환될 수 있으므로 선천성 부신 과형성증의 조기진단과 치료가 필요하다. 저자들은 가성 성조숙증에서 진성 성조숙증으로 전환

된 선천성 부신 과형성증을 가진 남아에서 hydrocortisone과 GnRH 유도체를 사용하여 큰 부작용 없이 2차 성장의 퇴축을 가져온 1례를 경험하고 문헌고찰과 함께 보고하는 바이다.

참 고 문 헌

- 1) Soliman AT, Allamki M, AlSalmi I, Asfour M. Congenital adrenal hyperplasia complicated by central precocious puberty: linear growth during infancy and treatment with gonadotropin-releasing hormone analog. *Metabolism* 1997; 46:513-7.
- 2) Pescovitz OH, Comite F, Hench K, Barnes K, McNemar A, Foster C, et al. The NIH experience with precocious puberty: diagnostic subgroups and response to short-term luteinizing hormone releasing hormone analogue therapy. *J Pediatr* 1986;108:47-54.
- 3) Grumbach MM, Richards GE, Conte FA, Kaplan SL. Clinical disorders of adrenal function and puberty: an assessment of the role of the adrenal cortex in normal and abnormal puberty in man and evidence for an ACTH-like pituitary adrenal androgen stimulating hormone. In: James VH, Serio M, Giusti G, Martini L, editors. *The Endocrine Function of the Human Adrenal Cortex*. London: Academic Press, 1978:583.
- 4) Pescovitz OH, Comite F, Cassorla F, Dwyer AJ, Poth MA, Sperling MA, et al. True precocious puberty complicating congenital adrenal hyperplasia: treatment with a luteinizing hormone-releasing hormone analog. *J Clin Endocrinol Metab* 1984;58:857-61.
- 5) Comite F, Cutler GB Jr, Rivier J, Vale WW, Loriaux DL, Crowley WF Jr. Short-term treatment of idiopathic precocious puberty with a long-acting analogue of luteinizing hormone-releasing hormone. *N Engl J Med* 1981;305:1546-50.
- 6) Laron Z, Kauli R, Zeev ZB, Comaru-Schally AM, Schally AV. D-TRP5-Analogue of luteinising hormone releasing hormone in combination with cyproterone acetate to treat precocious puberty. *Lancet* 1981;2:955-6.
- 7) Crowley WF Jr, Comite F, Vale W, Rivier J, Loriaux DL, Cutler GB Jr. Therapeutic use of pituitary desensitization with a long acting LHRH agonist: A potential new treatment for idiopathic precocious puberty. *J Clin Endocrinol Metab* 1981;52:370-2.
- 8) Luder AS, Holland FJ, Costigan DC, Jenner MR, Wielgosz G, Fazekas AT. Intranasal and subcutaneous treatment of central precocious puberty in both sexes with a long-acting analog of luteinizing hormone releasing hormone. *J Clin Endocrinol Metab* 1984;58:966-72.
- 9) Dacou-Voutetakis C, Karidis N. Congenital adrenal hyperplasia complicated by central precocious puberty: treatment with LHRH-agonist analogue. *Ann N Y Acad Sci* 1993; 687:250-4.
- 10) Parker KL, Lee PA. Depot leuprolide acetate for treatment of precocious puberty. *J Clin Endocrinol Metab* 1989;69: 689-91.
- 11) Conn PM, Crowley WF Jr. Gonadotropin-releasing hormone and its analogues. *N Engl J Med* 1991;324:93-103.
- 12) Oerter KE, Manasco P, Barnes KM, Jones J, Hill S, Cutler GB Jr. Adult height in precocious puberty after long-term treatment with deslorelin. *J Clin Endocrinol Metab* 1991;73: 1235-40.
- 13) Styne DM, Harris DA, Egli CA, Conte FA, Kaplan SL, Rivier J, et al. Treatment of true precocious puberty with a potent luteinizing hormone-releasing factor agonist: effect on growth, sexual maturation, pelvic sonography, and the hypothalamic-pituitary-gonadal axis. *J Clin Endocrinol Metab* 1985;61:142-51.