

참남여중간몸증으로 오인된 혼합생식샘발달장애

대구가톨릭대학교 의과대학 비뇨기과학교실

최재덕 · 전종호 · 박재신

서 론

혼합 생식샘발달장애(mixed gonadal dysgenesis; MGD)는 한쪽생식샘은 고환, 다른 쪽은 흔적 생식샘(streak gonad)을 가지는 성분화이상(intersex) 으로, 이들에게서 외부생식기관은 정상남성에서 정상여성사이의 다양한 형태로 나타날 수 있다¹. 참남여중간몸증은 동일 개체내에 남녀 생식샘을 모두 가진 경우로 전 성분화이상 질환의 10% 이내를 차지하는 드문 질환이다. 그러나 이러한 모호한 외부생식기관과 비대칭적인 생식샘을 가지는 환자에서 혼합 생식샘발달장애와 참남여중간몸증은 헷갈려 기술된 조직학적인 개념으로는 감별하기가 매우 어렵다. 최종 감별진단을 위해서는 생식샘의 정확한 조직학적인 진단이 필수적인데 생식샘의 조직학적인 진단은 임상 의사가 기대하는 만큼 명확히 이루어지지 않고 때로는 번복되기도 한다. 그리고 일반 문헌에 나와있는 생식샘의 조직학적인 정의만으로는 다양한 임상소

견들을 감별하는데 한계가 있다.

저자들은 생식샘의 조직학적 소견결과를 바탕으로 처음에 참남여중간몸증으로 오인하였다가 혼합 생식샘발달장애로 재진단하였던 경험을 하였기에 문헌고찰과 함께 보고하는 바이다.

증 례

17개월된 남아가 외음부 이상을 주소로 내원하였다. 환자는 출생직후부터 우측 음낭내에서 고환이 촉진되지 않았고 요도의 개구부 이상으로 속옷에 오줌을 지리는 경우가 많았다. 주산기력상 특이사항은 임신 38주에 양막 조기파열로 분만된 것 이외에 특이사항은 없었다. 이학적 검사에서 모호한 외부생식기관 이외에 우측 귀에 선천성 이개기형을 보였다. 음경(phallus)은 신장시킨 길이가 4.0cm였고 삭대에 의해 복측으로 다소 만곡된 형태를 보였다. 외요도구는 관상상부에 개구하고 있었으며 음낭의 발육도 정상적인 형태를 보였다. 좌측 음낭내에서는 약 2cc용적의 생식샘이 촉진되었으나 우측 음낭내에서는 생식샘이 촉진되지 않았다. 그러나 우측 서혜부에서 생식샘으로 여겨지는

접수일 : 07/8/21 게재승인일 : 07/10/12
 교신저자 : 박재신, 705-034 대구광역시 남구 대명 4동
 3056-6 대구가톨릭대학교 의과대학 비뇨기과학교실
 Tel : 053)650-4893, Fax : 053)623-4660
 E-mail: jspark@cu.ac.kr

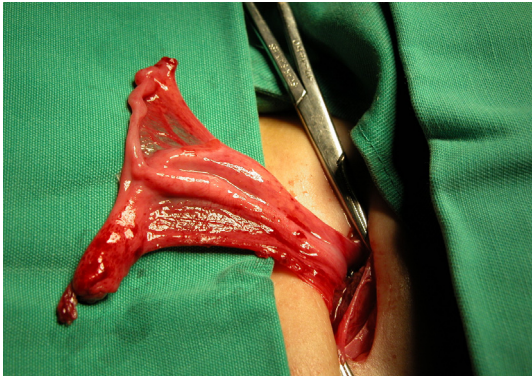
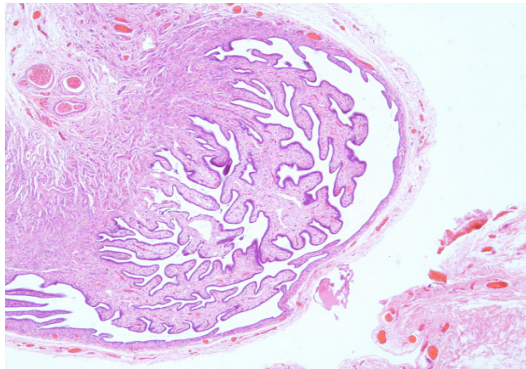
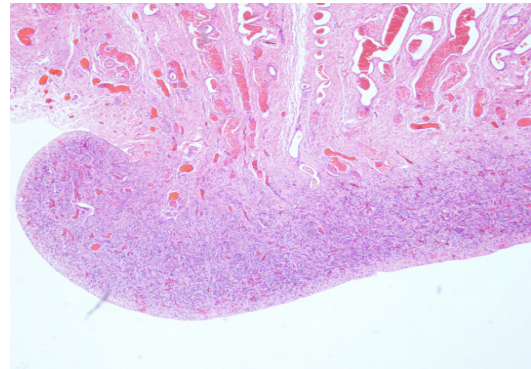


Fig. 1. Rt. inguinal exploration shows the Müllerian structures.

후 초음파검사에서 좌측 음낭내에서는 정상적인 고환 및 부고환의 초음파밀도의 소견을 관찰할 수 있었다. 성염색체검사는 말초혈액의 임파구 배양에서 45, XO/46, XY의 혼합형이었다. 병리조직학적 소견상 참남여중간몸증에서 볼수 있는 성선내에 난소기질조직(ovarian stromal tissue)과 몇 개의 원시난포(premordial follicle)가 보였다(Fig. 2). 환자의 외부생식기관 모양과 45, XO/46,



A-1



A-2

Fig. 2. Histopathologic examination shows a fallopian tubal structure in A-1 and a streak gonad composed of an ovarian stromal tissue and a few of primordial follicles in A-2.

종물이 축지되었다. 술 전에 혈액 검사, 일반요검사, 전해질 검사 모두 정상이었고 내분비학적 검사에서 혈청 LH와 testosterone 치는 정상소아수치보다 낮은수치를 보였으며 초음파검사는 시행하지 않았다. 요도밀열립증과 우측 잠복고환증 진단하에 수술을 시행하기로 하였고 수술은 전신마취하에 요도밀 열립증의 교정술을 시행한 뒤에 우측 서혜부 절개를 시행하여 3.5×1.5×1 cm의 자궁과 난관으로 여겨지는 구조물을 관찰할 수 있었고 이들을 제거 하였다. 그러나 생식샘은 명확히 구분할 수 없었다(Fig. 1). 술

XY 혼합형의 성염색체로 볼때 참남여중간몸증 보다는 혼합 생식샘발달장애를 먼저 생각해 볼 수 있었지만 병리조직검사에서 원시난포를 포함하는 생식샘을 정상난소로 보고 참남여중간몸증으로 진단 내렸다. 환아는 술 후 6일째 합병증 없이 퇴원하였다.

고 찰

혼합 생식샘발달장애는 1963년에 Sohval²에 의해 성분화이상의 한 형태로서 맨 처음 보고되었으며 45, XO/46, XY의 염색체형이

가장 흔하며 그 외에도 46, XY 염색체형과 다른 형태의 혼합형이 보고되었는데, 혼합형은 적어도 한개의 46, XY line을 포함한다³. 본 증례에서도 이 질환에서 가장 흔한 염색체형인 45, XO/46, XY의 염색체형을 보였다. 혼합 생식샘발달장애에서는 물리관구조물인 자궁과 질이 거의 모든 경우에서 나타나며 일반적으로 난관이 흔적생식샘이 있는 부위에 존재한다. 그리고 고환이 있는 쪽에서 부고환과 정관이 관찰된다⁴. 흔히 개방된 초상돌기(patent processus vaginalis)를 가지며 이에 의해 물리관구조물의 헤르니아가 유발된다. 본 증례에서도 우측에서 자궁과, 난관 그리고 흔적생식샘이 존재하였다. 치료는 외형상 여성인 경우에는 소아기에 생식샘종양이 발생할 수 있고 사춘기에는 생식샘에서 남성 호르몬이 분비되어 남성화가 나타나기 때문에 조기에 시험개복하여 예방적 생식샘절제술을 시행하고 여성화 성기성형술을 통해 여성으로 키울 것이 권장된다. 늦은 소아기나 성인기에 외형상 남자로서 진단되면 처치는 더욱 복잡해 지는데 첫째 음낭내의 흔적생식샘에서는 종양이 발생하고 음낭내 고환에서는 발생하지 않는다는 점, 둘째 복강내 고환에서 발생한 종양은 항상 동측의 물리관 구조물과 연관되어 있다는 점, 셋째 흔적생식샘내 종양은 항상 반대편 잠복고환의 종양과 연관되어 있다는 점을 고려하여 일반적인 치료의 원칙을 세우고 있다. 이 원칙은 첫째 모든 흔적생식샘을 제거하고 둘째 음낭내 고환은 보존하며 셋째 복강내 고환은 동측에 물리관 구조물과 동반되어 있거나, 음낭내로 다시 위치시켜줄 수 없다면 제거한다는 것이다. 문헌에 의하

면 이상염색체형과 불명료한 외부생식기관을 가진 환자에서 음낭내의 흔적생식샘이나 복강내의 잠복고환에서 악성종양이 생기는 일이 많으므로 일찍 생식샘절제를 시행하고 여성으로 성결정을 시행하는 것이 좋은 것으로 알려져 있는데⁵, 본 증례의 경우 외부생식기관 구조가 남성이었고 남성으로 양육되어 왔으며 남성적 성 태도를 보여 남성으로 결정하고 우측 복강내에 흔적생식샘 및 물리관 잔유물을 제거하였으며 요도밀 열립증의 교정술을 시행하였다.

모호한 외부생식기관과 비대칭적인 생식샘을 가지는 환자에서 참남여중간몸증과 혼합 생식샘발달장애를 감별하는데 있어 여러 검사들이 이용 될 수 있으나 최종 감별진단을 위해서는 생식샘의 조직학적 진단이 필수적이다. 그러나 진단이 기대만큼 명확히 이루어지지 않는 이유는 첫째, 성인시기의 성숙한 생식샘 상태와는 달리 영, 유아기의 생식샘은 미성숙하여 이 시기에 어느 정도면 정상이라고 말하기가 쉽지 않고 둘째, 혼합 생식샘발달장애의 진단기준이 명확하지 않기 때문이다. 혼합 생식샘발달장애는 첫 보고 당시에는 모호하고 비대칭적인 외부생식기관, 45, X/46, XY의 특징적인 염색체형과 함께 정상 고환과 흔적생식샘을 가지며 물리관의 잔유물이 존재하는 경우로 정의되었으나, 이후 점차 많은 임상경험과 함께 다양한 형태의 염색체형과 생식샘상태가 보고되었으며 이에따라 혼합 생식샘발달장애의 정의가 확대 되었다. 이러한 혼합 생식샘발달장애와 참남여중간몸증의 감별진단은 몇 가지 중요한 의미를 가진다. 첫째로 고환종양의 발생위험이 참남여중간몸증에서는 3%

미만인데 비해 혼합 생식샘발달장애는 30% 정도이며 이중 8%정도에서 높은 악성화를 가지는 난황낭종, 융모암, 태생암 혹은 미성숙형 기형종이 동측 혹은 대측 고환에서 발생할 수 있다⁶. 이러한 고환종양은 영아시기부터 발생이 가능하며 종종 임상적으로 촉지되지 않는 크기에서 진행되는 경우가 있어 조기 진단 및 생식샘 절제술을 시행하여야 한다. 둘째로 참남여중간몸증 환자의 치료에 있어 성결정은 가장 중요한 고려사항이며 조기에 반대되는 생식샘을 제거 함으로써 임신의 가능성을 기대할 수 있다.

감별진단에서 중요한 난소조직과 흔적생식샘의 발생과정을 보면 출생당시 난소 간질부에는 일차난모세포를 포함하고 있는 많은 수의 원시난모세포가 약 40만개 정도가 존재하며 난조세포 혹은 원시 생식세포들은 거의 존재하지 않는다^{7,8}. 따라서 참남여중간몸증의 진단에 있어 분화된 난소조직을 정의하기 위해서는 일차 난모세포가 있는 많은 수의 원시난포 혹은 성숙난포가 관찰되어야 한다. 그러나 주의할 것은 태아기 혹은 영, 유아기에서는 흔적생식샘에서도 난모세포를 가지는 원시난포 혹은 일차 난포가 드물게 관찰될 수 있어 다수의 난포를 관찰할 수 있는 정상 난소조직과 혼동되기가 쉽다⁹. 일반 문헌에서도 난포가 관찰되면 난소로 정의할 수 있다고 기술되어 있어 이러한 관점에서 흔적생식샘이 정상 난소조직으로 잘못 진단되는 혼란을 가져온다. 본 증례에서도 처음에 몇 개의 원시난포를 가진 흔적생식샘을 정상난소로 오인하여 참남여중간몸증으로 진단을 내렸다. 이러한 참남여중간몸증과 혼합 생식샘발달장애에서 고환의 조직

학적 특징은 유사하게 나타나므로 감별진단에서 고환의 소견은 도움이 되지 않는다. 그러나 고환조직을 관찰 시에 주의해야 할 것은 정상 고환조직과 피질부에 흔적생식샘의 소견이 같이 관찰되는 삭상고환의 존재를 확인해야 하며 이는 정상 난소조직과 고환조직으로 구성되어 있는 난소고환과는 감별되어야 한다. 즉 일측의 고환과 흔적생식샘(streak gonad) 혹은 삭상고환을 가지는 경우를 혼합 생식샘발달장애의 넓은 개념으로 정의하고 있으며 혼합 생식샘발달장애 환자의 다양한 생식샘의 구성을 흔적생식샘과 고환, 양측 삭상고환, 삭상고환과 흔적생식샘, 삭상고환과 고환 그리고 양측 이형성고환(dysgenetic testis)으로 자세히 분류하고 있다¹⁰. 환아는 현재 술 후 6개월째로 향후 호르몬 검사 및 좌측고환에 대해 관심을 가지고 관찰하고자 한다.

참 고 문 헌

1. Sugarman ID, Crolla JA, Malone PS: *Mixed gonadal dysgenesis and cell line differentiation. Case presentation and literature review.* Clin Genet 46:313-5, 1994
2. Sohval AR: *Mixed gonadal dysgenesis: a variety of hermaphroditism.* Am J Hum Genet 15:155-8, 1963
3. Izquierdo G, Glassberg KI: *Gender assignment and gender identity in patients with ambiguous genitalia.* Urol 42: 232-42, 1993
4. David AD: *Intersex disorder. Part I.* AUA Update Series 9:66-71, 1990
5. James EG, Jean DW: *Mixed gonadal dysgenesis.* In: Walsh PC, Retik AB,

- Stamey TA, Vaughan ED Jr, editors: *Campbell's urology*. 6th ed. Philadelphia, Saunders, 1515-6, 1992
6. Scully RE: *Neoplasia associated with abnormal sexual development and abnormal sex chromosomes*. *Pediatr Adolesc Endocrinol* 8:203-17, 1981
 7. Yeh J, Adashi EY: *The ovarian life cycle*. In: Yen SSC, Jaffe RB, Barbieri RL, editors: *Reproductive endocrinology, physiology, pathophysiology, and clinical management*. 4th ed. Philadelphia, Saunders, 153-90, 1999
 8. Larsen WJ: *Development of the urogenital system*. In: Larsen WJ, editor: *Human embryology*. 2nd ed. New York, Churchill Livingstone, 261-309, 1997
 9. Rutgers JL: *Advances in the pathology of intersex conditions*. *Hum Pathol* 22: 884-91, 1991
 10. Scully RE: *Gonadal pathology of genetically determined disease*. In: Kraus FT, Damjanov I, editors: *The pathology of reproductive failure*. 1st ed. Baltimore, Williams & Wilkins, 257-85, 1991

Mixed Gonadal Dysgenesis Mimicking True Hermaphroditism

Jae Duck Choi, M.D., Jong Ho Jeon, M.D., Jae Shin Park, M.D.

*The Department of Urology, Collage of Medicine, Daegu Catholic
University, Daegu, Korea*

A differential diagnosis between the true hermaphroditism (TH) and mixed gonadal dysgenesis (MGD) has important clinical implications for gender assignment and the decision for early gonadectomy; however, variable clinical and histological features frequently lead to the confusion of TH with MGD. A 17-month-old boy was presented with proximal hypospadias with chordee and right non-palpable testis in his scrotum. He also had right auricular anomaly including a separated tragus with skin tag. Left testis was well palpable in his left scrotum. Diagnostic right inguinal exploration showed Müllerian structures such as a gonad like an ovary and a fallopian tube with a uterus, which were removed. Repair of hypospadias and right auricular anomaly was also done. Following ultrasonography (USG) showed a normal looking testis in left scrotum. His chromosome was 45, XO/46, XY. We report a difficult case of mixed gonadal dysgenesis mimicking true hermaphroditism which combines ipsilateral congenital auricular anomaly.

(J Kor Assoc Pediatr Surg 13(2):222~227), 2007.

Index Words : *Mixed gonadal dysgenesis, True hermaphroditism, Gonad*

Correspondence : *Jae Shin Park, M.D., Department of Urology, School of Medicine, Catholic University of Daegu, 3056-6 Daemyung 4-dong, Nam-gu, Daegu 705-718, Korea*

Tel : 053)650-4893, Fax : 053)623-4660

E-mail: jspark@cu.ac.kr