A Case of Dysgerminoma Associated with 46,XY Pure Gonadal Dysgenesis

Yang Soon Ko, M.D., Hyun II Choi, M.D., Dong Soo Cha, M.D., Young Jin Lee, M.D., In Bae Chung, M.D., Kwang Koog Kim, M.D., Suk Woo Yoo, M.D., Mee Yon Cho, M.D.

Department of obstetrics and Gynecology, Department of Pathology.
Wonju College of medicine, Yonsei university, Wonju, Korea

Dysgerminoma developed in a 21-year-old phenotypic female patient with 46,XY pure gonadal dysgenesis, Swyer syndrome. This patient presented with pelvic mass associated with abdominal pain and primay amenorrhea. Clinical characteristics showed a typical stigmata of gonadal dysgenesis: primary amenorrhea, sexual infantilism, a small uterus and left streak gonad. A 46,XY karyotype was made by lymphocyte culture. The patient was counseled to undergo operation, chemotherapy and hormone therapy. She underwent bilateral gonadectomy with total hysterectomy, partial omentectomy and multiple pelvic wall random biopsy. Histological examination revealed dysgenetic gonads with dysgerminoma. After surgery, the patient received chemotherapy and also was started on hormone replacement therapy. She is currently alive with no evidence of disease after 19 months from surgery.

Key words: 46, XY Pure Gonadal Dysgenesis, Swyer Syndrome, Dysgerminoma

세 례

46, XY 순수생식선이형성증(Pure gonadal dysgenesis) 또는 스와이어 증후군(Swayer syndrome)이란 Turner 증후군에서 볼 수 있는 신체적 기형이 없이, 생식선 형성의 이상에 의하여 표현형이 여성형이지만 이차성형은 불완전한 일련의 증후군이다.

46, XY 정상 염색체를 가지며 표현형이 여성인 이 증후군은 원발성 무월경, 정상보다 큰 키, 내시형 체형, 유방 발육 부전, 소량의 액와모와 음모, 발육 부전의 자궁을 보인다.

Y 염색체와 이형성생식선을 가지며 표현형이 여성인 경우 생식야세포종(Gonadoblastoma), 또는 미분화 세포종(Dysgerminoma)와 같은 생식선 종양이 발생할 가능성이 높으며 그 중 10-40%에서 악성 변 화의 높은 빈도를 보인다.

저자들은 연세대학교 원주의과대학 산부인과 외래를 통하여 입원한 46, XY 순수생식선이형성증이 동반된 미분화세포증 1예를 경험하였기에 간단한
문헌 고찰과 함께 보고하는 바이다.

증례

환자: 박○영, 21세
주소: 하복부동통을 동반한 우측 부속기 종괴
산과력: 0 0 0

과거력: 원발성 무절경이외의 특이 소견 없음
현병력: 환자는 여성이므로 양성되어 왔고, 무절경
과 이차 성장의 발현이 없이 지내오다가, 상기주소
로 본원 신부인과 의뢰를 방문하여, 복부 진찰 결과
하복부 동통이 있었고, 초음파상 자궁은 작지만
확인되었고, 좌측 부속기는 확장되지 않았고 우측
부속기 종괴가 관찰되었다.

영세계 검사상 정상 46XY 핵형을 가졌으며 수술
을 위해 입원하게 되었다.

가족력: 3대에 걸쳐 비정상적인 소견을 발견할
수 없으나 3대째 중 동생이 13세에 우측 난소암 1
기 미성숙 기형종 3급(Immature teratoma grade III)
로 진단받고 그 다음해에 사망하였다.

전찰소견: 외모는 정상여성으로 보였고 발육과
영양상태는 비교적 양호하였다. 혈압, 맥락, 체온 및
호흡수는 정상이었고, 신장과 체중은 168cm
과 50Kg이었다. 유방발달은 양측 모두 Tanner stage I
에 해당되는 미발육상태였고, 치모와 악모는 존재
하지 않고 Tanner stage I에 해당되었다. 외부생식기
에서 음핵, 대음순, 그리고 소음순 모두 미발육 상태
있으며 처녀막은 보존되어 있었다. 대음순 서체부
는 종괴는 없었으나 Turner 증후군에서 보이는 신체
적 이상은 보이지 않았다. 부인과적 검진상 자궁의
크기가 매우 작았고, 우측 부속기 종괴를 가지고 있
었다.

검사소견:
1) 생화학적 검사:
혈세소, 백혈구, 혈소판 등을 포함한 혈액검사는
정상 범위였고 객관검사상 LDH 688 U/L(120-520
U/L), alkaline phosphatase 355 U/L (53-128 U/L)으로
증가하였다. 신장기능검사, 전해질 검사, 갑상선 기
능 검사도 정상 이었다.
2) 영세계 검사:
영세계 핵형검사는 46, XY의 정상 남성 핵형이었
다.(Fig 1)
3) 방사선 검사:
흉부 X선 검사, skull A-P & both lateral, sellar cone
down view 및 정맥성 신주혈청검(IVP)에서 정상소
견을 보였고, 양측 어깨, 손목, 무릎의 A-P X-ray로
본 골영연은 18-20세 였다. 복부 골반 단층 활염과
초음파 소견에서 2.4×0.8 cm의 자궁과 우측 난소 위
치에 7×5×8 cm 크기의 종괴가 있었으며, 좌측 난소
는 보이지 않았고 복수는 없었다.
4) 내분비학적 검사:
혈중 LH와 FSH는 각각 22.94 mIU/ml (2-20), 45.40
mIU/ml (2-10) 로 FSH가 비교적 크게 증가되어있었
다. Estradiol, Testosterone, Androstenedion (10 pg/ml
(30-120), 0.01ng/ml(0.20-0.81), 91.8ug/dl(35-430)였다.
종양요법물질인 hCG, AFP, CA125, CEA 온 각각
<2mIU/ml, 4ng/m, 20U/ml, <2ng/ml로 정상 범주였
다.

수술소견: 전신 마취하에 시행된 개복수술에서
자궁의 크기는 4×2.2×0.8 cm 이었으며 좌측의 난소
는 선조생식선(streaky gonad)이었다. 우측부속기 종
괴는 10×7×6 cm의 크기 였으며, 동결절편검사상 비
분화 세포종(dyserminoma) 이었다. 부속기 종괴와
장간막은 유착되어 있었고, 복강내 복수의 세포질
검사에서 양세포는 없었다. 전가공 절체술과 자궁
부속기 절제술 및 선조생식선절체술을 시행 하였으
며 부분 대량 절제술과 다발 골반벽 생검을 하였다.

Fig 1. Chromosomal study of demonstrate 46, XY.
병리조직학적 소견: 난소 종양의 전단단에 첨제한 우측 난소는 장경 10cm 약고 무게는 220gm로 대칭성으로 키져있었다. 피막(capsule)은 운전하였고 전단면상 난소는 매끈하고 고무 경도의 회백색 고형성 종괴로 대칭되어 있었으며, 부분적으로 빈엽화되어있었다. 국소적으로 노란색의 꼬사가 있었는데 크기는 2cm이었다.(fig 2) 난소내유항 소견상 종괴는 세포 경계가 뚜렷한 투명세포질과 비교적 동근핵을 갖는 세포집단과 이를 둘러싸는 림프구가 풍부한 결합조직으로 구성된 미분화세포종(dysgerminoma) 소견이었다.(fig 3)

자궁은 매우 작고 전체적으로 저형성(hypoplastic) 소견을 보였다. 크기는 4x2.2x0.8 cm이었고, 무게는 11.2gm 이었다. 좌측 난소와 난관관은 전체적으로 저형성 소견을 보였다. 좌측난소는 선조생식선(streak gonad)의 소견을 보였다.(fig 4). 자궁내막은 상피와 기질 모두가 각기 불완전한 발달(incomplete development)과 뒤쳐소견을 보였다. 좌측난소는 주로 난소 기질로 구성되어 있었고, 난소간막(mesovarium)과의 경계면에 몇 개의 중심성 잔유물(mesonephric remnant)들과 정체가 불명확한 관상(ducal)구조물에 석회화(calcification)가 있는 소견을 보였다.(fig 5)

Fig 2. Gross appearance of the cut surface of the right ovary. The cut surface of the right ovary reveals a slightly lobulated, gray-white, rubbery solid mass. There is focal necrosis at the periphery.

Fig 3. Microscopic picture of the dysgerminoma. The mass is composed of cellular nests of large uniform cells surrounded by delicate strands of connective tissue containing lymphocytes. The tumor cells have clear cytoplasm and distinct cell borders. Their nuclei are round to oval.

Fig 4. Gross appearance of the uterus and left streak gonad. The uterus and left adnexa are wholly hypoplastic. The left ovary shows a feature of streak gonad.

Fig 5. Microscopic picture of the left streak gonad. The left ovary reveals a streak gonad composed of an ovarian stroma. There are a few mesonephric ducts and calcospherites within duct-like empt space.
고양순 외

입상경과: 병리 조사적 검사상 우측 난소의 미
분화세포증 동반한 46, XY 순수생식선이형성중 또
는 Swyer증후군으로 판명 되었으며 수술 병기
stage Ic였다. 종양이 우측난소에 국한되어 있었고,
피막은 보존되어 있었으나, 난소 표면에 종양이 있
었다. 전자공절생분과 양측 생식선 절제술 후 혈중
LDH와 alkaline phosphatase는 정상 범주로 돌아 왔
다. 수술후 9일째, BEP (Bleomycin, Etoposide,
Cisplatin) 복합화학요법을 시작하였으며 이후 3차
례 더 항암화학요법을 시행하였고 19개월째 외래로
통한 추적 관찰 중이다.이차성정의 발달을 위해
conjugated estrogen제를 하루에 1.25mg을 사용 중
이며, 추적 관찰하는 동안 흉부 x선 검사, 복부 음반
단층촬영, 종양지표율검, 유방초음파 등을 실시 하
었다. 그러나 이차성정 소견 없으며, estrogen 복용에 따른 부작
용은 제한증가만 관찰 되었다.

유방 발달은 Tanner stage 4, 치모와 압모는 stage
2로 혹은 이차 성정의 발달을 보이고 있으며 외래로
통한 계속적인 추적관찰 중이다.

고찰

순수생식선이형성증(pure gonal dysgenesis)은
Turner 증후군에서 보이는 신체적 특징이 없이 이형
성 생식선(dygenetic gonad)을 갖는 표현형이 여성
인 경우를 말한다. 정상 46, XX 혹은 46, XY의 염색
체를 갖는 순수생식선이형성증에서 46, XY 혈행
을 갖는 경우를 Swyer 증후군이라고 한다. 1

46, XY 순수 생식선 이형성증의 원인이 잘 알려
지지 않은 드문 질환이다. 신발적 또는 가족력이 있
는 경우를 보고 하였으며 2 이것은 반성열성유전 또
는 남성성한 상염색체우성(male-limited autosomal
dominant)유전의 돌연변이의 가능성을 시사한다. 23
본 사례에서도 가족력으로 보아, 남성 국한 상염색
체우성유전 형식의 가설을 뒷받침하고 있다. 이는
성을 결정하는 유전자 및 돌연변이로 원발성 고환
분화의 장애로 정상 남성 혈행을 특정적으로 한다.

간단히 생각하면 고환 결정 인자가(testicular
determining factor, TDF)로 명명된 Y-염색체 신호에
이해 시작된다. 이 고행 결정 인자는 상염색체 유
전자 상속을 활성화하더라도 여성에서 남성으로 성
분화를 전환하게 되는 것이다. 고환 결정 인자 유전
자에 의해 고환에서 웰러란 생성 역제 인자
(Mullerian Inhibiting Substance, MIS)와 testosterone을
 형성하게 된다.

고환 결정 인자들은 Y-염색체의 단단에 위치하며,
X-Y가 핵(pairing)을 이루어 교차하는 가상상염색체
부위(pseudoautosomal region) 근위부에 존재한다. 고
환 결정인자의 유전자는 남성 특이성 유전자 적합
성(male specific histocompatibility) H-Y 항원,
ZFY(zinc finger Y)로 초기에 제시 되었으나 아닌 것
으로 판명 되었고 4, 가성 상염색체 부위보다 35kb
근위부에 존재하는 SRY 유전자(sex determining
region Y gene)임을 알게 되었다. 5 인간에서 성분화
는 SRY 유전자로 시행되어 단백질 또는 호르몬이 마치 고리처럼 고리를 몰고 생성된 결과
발생하는 현상으로 이해되고 있다.

46, XY 순수생식선이형성증은 SRY 유전자의 돌
연변이 또는 손실(deletion)로 설명할 수 있다.

SRY 돌연변이는 HMG box DNA 결합 도메인 부
위에서 보고되고 있으나 이것은 20%에 불과하다 6.
따라서 SRY 유전자의 돌연변이뿐 아니라 SRY
유전자 발현 자세를 조절하는 유전자의 돌연변이
또는 성분화와 관련된 다른 조절 인자 또는 유전
자 cascade를 생각할 수 있다.

46, XY 순수 생식선 이형성증 환자는 선로 생식
선(streak gonad), 정상 여성의 의식기와 내생기, 원
발성 무혈검, 우방 발달이 없고, 유산환관증
(enucleoid habitus), 정상 또는 미발육 질과 자궁 지
형성, FSH, LH, testosterone 증가 등이 있으며 정
상 남성의 혈행을 가졌을 때 진단 할 수 있다. 남성
호르몬 부족으로 을 수 있는 고환 여성화증후군
(Testicular feminization syndrome)과의 감별 진단이
인식적으로 상당히 중요한 의미를 가지며, 여성형
유방과 자궁과 난관이 없고, 질이 영원으로 끝나는
점에서 쉽게 감별 진단할 수 있다. 7

본 연구에서는 미분화세포증이 가장 흔한 생식선
약성 중앙이지만 다른 생식세포증과 혼합하여 나타
나기도 한다. 예를 들면 미성숙 경형종(immature
teratoma), 내내염증종(ceromedical sinus tumor), 태
생암(embryonal carcinoma), 종모양(choriocarcinoma)
등이 속하며, 예후는 순수 미분화세포증과 다르지
않다고 한다. 이형성 생식선(dysgenetic gonad)의 약
성종양의 잠재적은 식이세포종으로 좌측 난소절 제술 후, 반대측에 전이성 비태생 (metastatic nongestational choriocarcinoma)로 발전한 보고에 의
해있다. 이형성 생식선의 악성화 위험은 10-40%로 높다. 그러므로 생식선이형성증과 Y 염색체를 가진 표현형이 여성인 경우에는 악성종양이 존재하거나 발생할 가능성이 높기 때문에 반드시 양측 생식선 절제술을 시행하여야 한다. 이형성 생식선 약 5%의 미분화세포종은 이형성생식선(dysgerminoma)을 가진 표현형이 여성인 환자에서 발생한다. 예를 들면, pure dysgenesis(46 XY, bilateral streak gonad), mixed gonadal dysgenesis(45X/46XY, unilaterial streak gonad, contralateral testes), and androgen insensitivity syndrome(46XY)등이다. 정상 생식선에서 야기된 미
분화세포종의 70%에서는 전단 당시 병기 I 이상의 보고이다.8 빠른 성장을 하거나 전이 속도는 빠르지 않다. 콧물곱부 (common iliac lymph node)와 복부 대동맥 (abdominal lymph node)에 가장 먼저 전이가 혈관을 통해 전이도 한다. 이때 가장 흔한 곳은 갑자(胰)에 있다. 그리고 아주 드물게, 국소 침입도 한다. 정상 생식선에서 이형성 생식선에서 유래한 경우 모두 같은 양상으로 전이된다고 한다.7 전이의 조직학적 양상은 침범경도가 약하다고 한다. 그러나 진행된 병기에서는 예기치 못한 국소적 침범과 전이로 광범위한 수술적 전제술을 한 보고도 있다.9

미분화세포종은 방사선에 대한 감수성이 매우 높으나 항후에의 임원에 고려로 제한되어 있으나, 새로운 항암화학요법의 개발로 예후가 좋아지고 있다. 미분화세포 종의 5년 생존율은 75-95%이며 병기 IA1은 임치 난소절제술 후 5년 또는 10년 생존율이 각각 94%, 92%의 높은 생존율을 보 인다.10 그 외 병기는 보조적 방사학요법이나 방
사선 요법이 필요하다. 양학 또는 진열조기에는 미분화세포종에서도 cisplatin을 기초로 한 방사학 요법으로 무병생존율을 보고하고 가장 좋은 약제는 BEP로 3-4회 투여로 충분하다고 한다.11,12,13 본 사례에서는 전자공 절제술 및 양측 선조생식선절제술 후 BEP을 제 4차 보조적 방사학요법을 시행했다. 이차 추시수술은 선택적으로 advanced stage로 특이
수술 후 임원이 크면 고려할 수 있다.

수술 후 재발한 경우에도 암종증(carcinomatosis)이
나 복부 이외의 장기에 원격 전이가 많아 없다면 방사선 치료, 항암화학요법 또는 제수술로 구체될 가능성
이 매우 높다고 한다. 일차적 수술방법이 보존적 수
술이거나 비보존적 수술이거나 제발은 거의 비슷
하였으며 일차적 수술방법 보다는 보조적치료의 결
핍이 재발의 위험을 높인다고 한다.14 또한 진행함
에서 수술후 방사선요법을 받은 환자의 5년 생존율은
76%였고 같은 근에서 방사선치료 후 항암화학요법
후 95%로 생존율이 상승했다고 보고하고 있다.15

- 참고문헌 -

46,XY pure gonadal dysgenesis and gonadoblastoma
(dysgerminoma) : case-report. Gynecol Oncol 1989;32:
261-267.
3. Simpson JL : Gonadal dysgenesis and sex chromosome
abnormalities. phenotype/karyotypic correlations. in porter,
I.H.(ed): Genetic mechanisms of sex Determination, New
4. Palmer M, Sinclair A, Berta P : Genetic evidence that
ZFY is not the testis-determining factor. Nature
5. Behzadian MA, Tho SP, McDonough PG : The
presence of the testicular determining sequence, SRY,
in 46, XY females with gonadal dysgenesis (Swyer syndrome).
Visset : Pure 46XY gonadal dysgenesis. J Gyncol
7. Schellhas HF, Trujillo JM, Rutledge FN, Cork A :
Germ cell tumors associated with XY gonadal dysgenesis.
8. Sweetenham JW, Whitehaous JM, Williams CJ, Mead GM : Involvement of the gastro-intestinal tract by
metastases from germ cell tumors of the testis. Cancer
9. Parker M, Barnhill D, Teneriello M, O’Connor D, Park R : Intestinal invasion by dysgermi-
10. Gordon A., Lipton D, Woodruff JD : Dysgerminoma:
11. Afridi, M.A., Vongtama, V et al.: Dysgerminoma of

=국문초록=

미분화 세포종은 이형성생식선에 가장 흔히 등반되는 종양중에 하나에 속하며 Y-염색체를 가진, 표 현형이 여성인 사람들에게서 가장 흔히 보인다. 저자들은 표현형이 외견상 정상여성이이고 내생식기로 자 궁과 난관이 일체에 선조생식선과 반대쪽에 미분화세포종을 동반하였던 46XY 순수생식선이형성증(Swyer 성증후군) 1예를 경험하였기에 간단한 문헌고찰과 함께 보고하는 바이다.

중심 단어: 46XY 순수생식선이형성증, Swyer 성증후군, 미분화세포종