

자궁내막선암을 동반한 Stein-Leventhal 증후군 1예

한림대학교부속 강남성심병원 병리과

신 형 식

서울대학교 의과대학 병리학교실

박 성 회 · 안 금 환

서 론

Stein 및 Leventhal¹⁾은 1935년 무월경 및 불임증의 임상적 증상이 있는 환자에서 병리학적으로는 양측성 다낭성난소가 있음을 최초로 기술하였다. 이 증후군의 발생기전은 아직 뚜렷이 밝혀지지 않고 있으며, 대개 시상하부-뇌하수체경로의 이상, 난소의 steroid 호르몬 생성의 이상, 부신피질에서의 이상호르몬 생성요소 등의 기전이 고려되고 있다.

최근 저자들은 결혼 후 5년동안 불임이었던 30세의 비만형 여성에서 자궁내막소파조직 생검상 Grade I 자궁내막암이 있어 치료목적으로 자궁 및 양측부속기절제술을 시행한 바, 양측 난소에 피막의 비후, 피막하 다낭성 병변이 관찰되어 Stein-Leventhal 증후군으로 사료되어 이에 대한 문헌고찰과 함께 보고하는 바이다.

증 례

현병력: 결혼 후 5년 된 본 30세의 여자환자는 내원 18일 전부터 지속된 불규칙한 자궁출혈을 주소로 강남성심병원 산부인과에 내원하였다. 자궁소파술로 채취된 조직의 생검상 자궁내막선암으로 판명되어 입원하여 자궁 및 양측부속기절제술을 시행하였다.

월경력: 환자는 14세 때 초경이 있었으며 월경주기를 알 수 없을 정도로 불규칙했고 월경량은 많았다. 지속 기간은 3~4일이었으며, 월경통도 자주 있었다.

이학적 소견: 환자의 신장은 160cm, 체중은 70kg으로 비만형이었다(Fig. 1). 두발은 여성형이었으며, 양측 유방도 여성형이었다. 음모는 남성형으로 분포되어 다모증이라고 생각되었고, 음핵의 비대는 보이지 않았다. 대체로 증가되어 있는 음모를 제외하면 여성의 제2차 성징이 있었다.

검사소견: 일반 검사소견은 대체로 정상범위내에 있었으며, 수술당일에 채취된 24시간 소변에서는 VMA는 없었고, 17-OHCS는 2.9mg/day, 17 KS는 9.0mg/day로써 정상범위내에 있었다. 그외 다른 검사소견도 정상범위내에 있었다.

병리학적 소견

육안소견: 양측 난소는 대칭성으로 커져 있었고 크기는 각각 4.0×3.0×3.0cm, 난원형이었다. 난소피막은 광택이 있고 0.1cm로 두꺼워진 진주색의 섬유질로 구성되어 있으며 절면상 무수히 많은 낭포들이 피막하에 존재하였고, 가장 큰 낭포는 0.8cm의 직경을 가졌다. 모든 난소조직을 2mm두께로 연속절제한 바, 어느 절면에서도 황체나 백체는 전혀 관찰되지 않았다. 절제된 자궁은 9.0×7.0×4.0cm의 정상크기였으며, 우측기저부의 자궁내막에 육안적으로 구별이 되는 직경 1.5cm의 갈색부분이 발견되었다. 양측 난관은 특이한 이상을 보이지 않았다(Fig. 2,3).

현미경적 소견 : 난소의 피막은 섬유질로 구성되어 있었으며 피막하 낭포들의 내면난포막세포들은 비후되어 있었고 황체화의 소견을 보였다(Fig. 4,5) 현미경 시야에서도 황체 및 백체는 전혀 관찰되지 않았고 난소의 수질조직에서는 난포막세포증식증 및 다수의 원시난포들이 존재하였다. 우측기저부의 자궁내막에는 간질이 거의 없이 극성을 잃은 이형성선상피세포들의 증식상을

보이며, 모양, 크기에 따라 변화가 많았고, 세포분열상도 다소 관찰되어 grade I 자궁내막선암으로 진단하였다. 암조직의 주위에는 편평상피화생을 보이는 부위가 다수 관찰되었다(Fig. 6,7).

자궁소파조직 : 약 2.0cc의 암갈색의 연조직이었으며 현미경적 소견은 절제된 자궁내막의 소견과 동일하였다.



Fig. 1. Whole body, showing obesity.

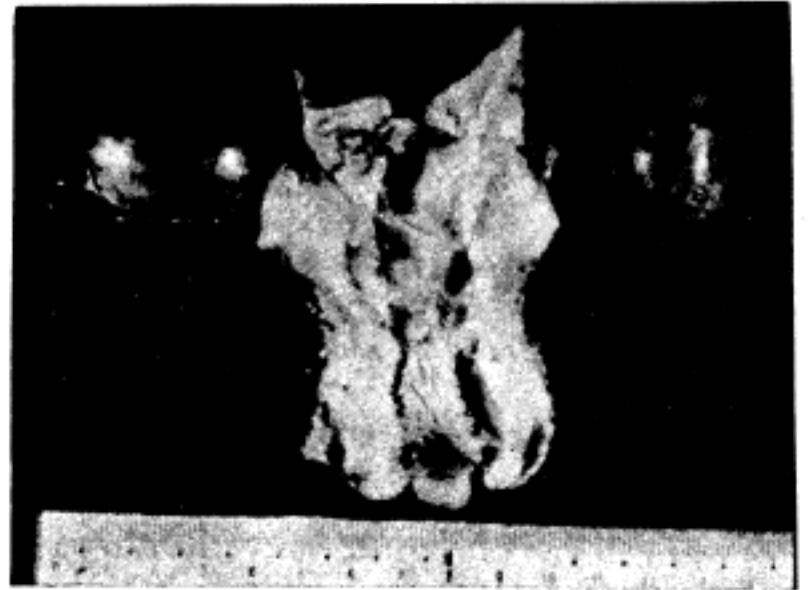


Fig. 2. Uterus and both adnexae, glistening thickened ovarian capsules and a dark brown ill-defined area in right fundus of uterus are noted.



Fig. 3. Close-up view of the ovarian cut surface, revealing numerous subcortical cystic follicles with no corpus luteum and corpus albicans.



Fig. 4. Ovarian cortical fibrosis with multiple subcortical cystic follicles (H&E, $\times 40$).

표 1. Stein-Leventhal 증후군의 증상¹⁰⁾

증상	비율(%)
불임증	74
다모증	69
무월경	51
비만증	41
자궁출혈	29
월경통	23
남성화	21

표 2. 난소의 크기에 따른 증상과 비교관찰¹⁰⁾

	2 배이하	2 배이상
case 수	67예	34예
다모증	100%	82%
불임증	35%	64%
Urinary 17KS	normal	subnormal
Plasma LH	normal	elevated
Testosterone	same	same

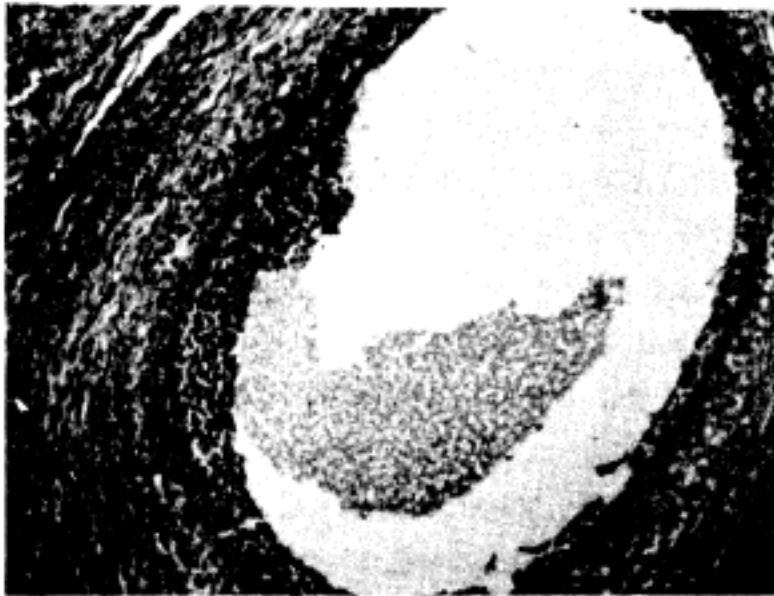


Fig. 5. Follicles lined by granulosa cells with hyperplasia of theca interna (H&E, $\times 100$).

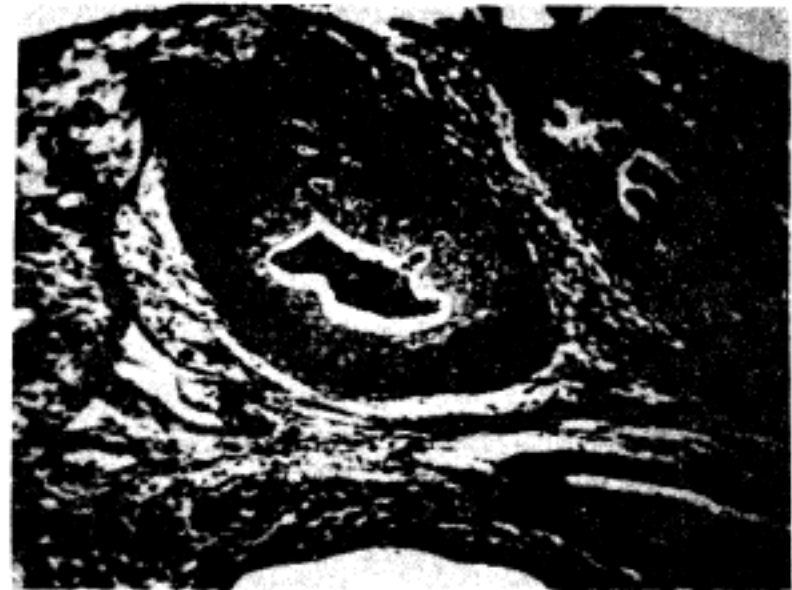


Fig. 7. Squamous metaplastic area around the adenocarcinoma (H&E, $\times 100$).



Fig. 6. Endometrial adenocarcinoma, grade I (H&E, $\times 100$).

고 안

Stein-Leventhal 증후군은 1935년 Stein 및 Leventhal¹⁾이 처음 기술한 증후군으로 임상적으로는 불임증, 비만증, 최소월경, 자궁출혈을 동반하고 병리학적으로는 자궁내막의 이형성 증식 및 난소에서 다낭성변화, 황체 및 백체가 형성되지 않는 양상을 특징으로 한다.

이 증후군의 발생률은 Sommers와 Wadman²⁾에 의하면 무작위 추출된 740례의 여성부검 중 26례(3.5%), Vara 등³⁾은 160례의 수술례 중 12례(1.4%), McGoogan⁴⁾은 1,032명의 불임여성 중 6명(0.6%)이었다고 보고하였다. 연령분포를 보면 Jackson과

Dockerty⁵⁾의 43례는 17~48세 이었는데, 자궁내막암과 합병되지 않은 27례는 17~42세, 자궁내막암을 동반한 16례는 27~48세의 연령분포를 나타내었다.

유전적 경향에 관하여 Cooper등⁶⁾이 조사한 18가족에서는 보통염색체 우성경향이 있다고 하였으나 Givens등⁷⁾은 X염색체 관련유전을 배제하지 못한다고 하였다.

자궁내막암과 동반된 예들도 종종 보고되고 있어서 Chamlian과 Taylor⁸⁾의 분석에 의하면 97례의 자궁내막 증식증 중 25%가 다낭성난소를 갖고 있었으며 14년 동안 추적조사한 바 14%에서 자궁내막암으로 발전되었다. Fechner와 Kaufman⁹⁾은 약 70례의 다낭성난소증이 있는 자궁내막암의 stage를 조사하였는데 대부분 0, 1이었고 4례만이 그 이상의 stage였다.

증상을 보면 대개 비만증, 다모증, 남성화, 자궁출혈, 무월경 및 불임증을 흔히 나타내는데 Goldzieher와 Green¹⁰⁾은 187편의 문헌에 기술된 1079례를 종합하여 표1과 같이 요약하였다.

본 예도 다른 문헌에 기술된 예들과 비교할 때, 발생연령, 자궁내막암의 stage, 증상들이 비슷하였다.

병리학적 변화에 관하여 Delahunt 등¹¹⁾은 때때로 일측성이며, 정상크기의 난소일 수도 있고 섬유화도 거의 없는 경우도 있다고 하였으며 Smith등¹²⁾의 301례의 분석에서는 40%가 정상크기이고 46%는 피막의 비후가 없었다. 그리고 피막의 비후, 거대한 graafian follicle, 황체의 결여, 난포막세포의 황체화 및 증식증이 특징적인 조직학적 소견이라고 기술하였다. Green등¹³⁾은 45례의 다낭성난소와 정상난소를 광학 및 전자현미경으로 비교한 바, 피막의 비후는 섬유세포증식으로 인하여 교원질 섬유들은 정상적인 미세구조를 갖고, 개개의 난포세포의 형태학적 특징도 차이가 없었다고 하였다. Goldzieher¹⁴⁾에 의하면 다낭성난소의 난포에서의 특징은 여러 stage의 난포들이 동시에 존재하고 전체적으로 비후와 증식이 동반되며, 이는 만성적으로 자극을 받고 있는 장기임을 연상케 한다. 피막의 섬유화는 대부분 다모증을 동반하는 예에서 흔히 있으며 난소에 대한 남성호르몬의 영향을 보는 동물실험에서의 결과등으로 판단되는 바, 남성호르몬의 국소적 고농도 농축을 추측케 한다. 또한 간질에서의 변화는 특히 수질부분에서 간질의 증식 및 황체화가 거의 모든 예에서 나타나고 steroid물질의 생산능력도 있는 것으로 증명되었다. Nebel등¹⁵⁾은 다낭성난소의 간질에서 Coelomic mesothelium-like 세포에 대하여 기술하였는바, 이 세

포들은 부신피질세포의 원시세포와 비슷한 기능을 갖고 있는 것으로 생각되며 11-hydroxylation과 같은 난소내 부신피질 세포성질을 갖고 있다.

Vejlsted등¹⁶⁾은 난소의 크기와 증상과의 관계를 연구하였는 바, 정상의 두배이하의 군과 두배이상의 군으로 환자들을 분류하고 환자의 증상 및 호르몬치를 조사하였는 바, 표2와 같이 요약하였다.

본 예는 양측성으로 나타났으며, 크기는 정상난소의 두배이하로 커졌고, 피막의 비후, 거대한 graafian follicles, 황체 및 백체의 결여, 난포막세포의 증식증 및 황체화, 간질의 황체화 등 다른 학자들의 예들과 병리학적 소견이 비슷하다고 생각되었다.

Stein-Leventhal 증후군에 있어서의 관련되는 호르몬의 연구는 많은 학자간의 견해가 매우 달라서 일률적으로 그 양상을 밝힐 수는 없으나, 대개 LH, FSH, LH/FSH ratio, corticosteroid, testosterone등이 병인론의 추정, 치료효과의 평가에 사용되고 있다. 다낭성난소의 병인론적 요소를 추구하는 체계로서는 크게 시상하부-뇌하수체 관련요소, 난소의 steroid 생성요소, 부신피질요소로 크게 나눌 수 있는데, 시상하부-뇌하수체 관련요소로서 다낭성난소에서는 LH/FSH ratio의 증가가 근원적인 것이라고 생각되나, 다른 견해를 갖는 학자들도 많다¹⁴⁾. 그 양상으로 다낭성난소증 환자에서 LH생산치의 진폭 및 빈도가 증가되고 이에 반하여 FSH 농도는 정상 또는 정상보다 낮아진다¹⁷⁻¹⁹⁾. 또한 Smith등²⁰⁾은 androgen도 중요한 요소로 작용하고 LH와 혈중 androgen치의 관련도 중요하다고 생각하였다. Goldzieher에 의하면 testosterone은 임상적으로 난포기를 연장시키고 황체기를 단축시키는 기능을 갖고 있는데 이런 기전과 androgen이 GnRH의 반응을 방해하는 특성과 더불어 다낭성난소증의 유발에 필수요소가 될 것이라고 하였다.

Wilson등²¹⁾에 의하여 정상난소 수질조직과 다낭성난소증의 난소수질조직의 조직배양을 동시에 하여 비교한 바, 다낭성난소의 수질에서 더 많은 androgen이 생산되었으며, 이것은 난소의 난포막세포 증식증의 정도에 비례하였다.

Farber등²²⁾은 난소와 부신의 정맥에서 각각 androstenedione을 측정하였는데, 거의 대부분의 예에서 난소에서 이 호르몬이 과다생산되는 것을 발견하고 이 증후군의 원인적 요소가 될 것이라고 추측하였다. 또한 Gibson등²³⁾은 ACTH에 대한 혈중 steroid의 반응이 부

신피질 호르몬의 생합성이상을 유발하는데 특히 $\Delta^5-3-\beta$ -hydroxy steroid dehydrogenase와 $11-\beta$ -hydroxylase의 이상이 다낭성난소증을 포함한 hyperandrogenism의 환자에서 흔한 것을 발견하였다. 또 다른 가능성으로서 부신피질에서 androgen 생성을 들 수 있는데 Kirschner등²⁴⁾은 13명의 다낭성난소증환자 중 9명은 androstenedione 및 testosterone의 주 생성장기가 난소인 반면에 4명은 난소와 부신피질에서 동시에 생성된다고 보고하였다.

이렇듯 학자마다 다낭성난소증의 병인론적 해설이 다르며 이 복합적인 기전을 밝히기 위하여는 더 많은 예의 축적과 연구가 필요할 것으로 사료된다.

결 론

저자들은 최근 30세 여자에서 불규칙적인 자궁출혈, 비만증, 다모증의 임상증상이 있었고, 병리학적으로 양측성 다낭성난소 및 피막의 비후, 난포막세포의 증식 및 황체화를 보이며, 자궁내막암을 동반한 Stein-Leventhal증후군으로 생각되는 예를 경험하고 문헌고찰과 함께 보고하는 바이다.

REFEREMCES

- 1) Stein IF, Leventhal ML: Amenorrhea associated with bilateral polycystic ovaries. *Am J Obstet Gyne* 29:181, 1935
- 2) Sommers SC, Wadman PJ: Pathogenesis of Polycystic ovaries. *Am J Obstet Gyne* 72:168, 1956
- 3) Vara P, Niemineva K: Small cystic degeneration of ovaries as incidental finding in gynecological leparotomies. *Acta Obstet Gyne Scand* 31:94, 1951
- 4) Mc Googan LS: Sterility and ovarian pathology. *Obstet Gyne* 3:254, 1954
- 5) Jackson RL, Dockerty MB: The Stein-Leventhal syndrome: Analysis of 43 cases with special reference to association with endometrial carcinoma. *Am J Obstet Gyne* 73:161, 1957
- 6) Cooper HE, Spellacy WN, Prem KA, Cohen WD: Hereditary factors in the Stein-Leventhal syndrome. *Am J Obstet Gyne* 100:371, 1968
- 7) Givens JR, Wisner WL, Coleman SA, Wilroy RS, Anderson RN, Fish SA: Familial ovarian hyperthecosis; a study of two families. *Am J Obstet Gyne* 110:959, 1971
- 8) Chamlian DL, Taylor HB: Endometrial hyperplasia in young women. *Obstet Gyne* 36:659, 1970
- 9) Fechner RE, Kaufman RH: Endometrial adenocarcinoma in Stein-Leventhal syndrome. *Cancer* 34:444, 1974
- 10) Goldzieher JW, Green JA: The polycystic ovary. I. Clinical and histologic features. *J Clin Endocrinol Metab* 22:325, 1962
- 11) Delahunt JW, Clements RV, Ramsay ID, Newton J, Collins WP, Landon J: The monocystic ovary syndrome. *Br Med J* 4:621, 1975
- 12) Smith KD, Steinberger E, Perloff WH: Polycystic ovarian disease. A Report of 301 patients. *Am J Obstet Gyne* 93:994, 1965
- 13) Green JA, Goldzieher JW: The polycystic ovary IV. Light and Electron microscope studies. *Am J Obstet Gyne* 91:173, 1965
- 14) Goldzieher JW: Polycystic ovarian disease. *Fertil Steril* 35:371, 1981
- 15) Nebel L, Safriel OJ, Salzberger M, Finkelstein M: Coelomic mesothelium-like cells in the ovarian stroma of patients with polycystic ovary syndrome (Stein-Leventhal syndrome). *Am J Obstet Gyne* 111:766, 1971
- 16) Vejlsted H, Albrechtsen R: Biochemical and clinical effect of ovarian wedge resection in the polycytic ovary syndrome. *Obstet Gyne* 47:575, 1976
- 17) Baird DT, Corker CS, Davidson DW, Hunter WM, Michie EA, van Look PFA: Pituitary-Ovarian relationships in polycytic ovarian syndrome. *J Clin Endocrinol Metab* 45:798, 1977
- 18) Rebar RW, Judd HL, Yen SSC, Rakoff J, Vandenberg G, Naftolin F: Characterization of the inappropriate gonadotrophin secretion in polycytic ovary syndrome. *J Clin Invest* 57:1320, 1976
- 19) Wentz AC, Jones GS, Sapp L: Pulsatile gonadotrophin output in menstrual dysfunction. *Obstet Gyne* 47:309, 1976
- 20) Smith RG, Besch PK, Dill B, Buttram VC Jr: Saliva as a matrix for measuring free androgens: Comparison with serum androgens in polycytic ovarian disease. *Fertil Steril* 31:513, 1979
- 21) Wilson EA, Erickson GF, Zarutski P, Finn AE,

- Tulchinsky D, Ryan KJ: *Endocrine studies of normal and polycystic ovarian tissues in vitro. Am J Obstet Gyne* 134:56, 1979
- 22) Farber M, Millan VG, Turksoy RN, Mitchell GW Jr: *Diagnostic evaluation of hirsutism in women by selective bilateral adrenal and ovarian venous catheterization. Fertil Steril* 30:283, 1978
- 23) Gibson M, Lackritz R, Schiff I, Tulchinsky D: *Abnormal adrenal responses to adrenocorticotrophic hormone in hyperandrogenic women. Fertil Steril* 33:43, 1980
- 24) Kirschner MA, Jacobs JB: *Combined ovarian and adrenal vein catheterization to determine the site of androgen overproduction in hirsute women. J Clin Endocrinol Metab* 33:199, 1971

= Abstract =

Stein-Leventhal Syndrome with Endometrial Adenocarcinoma

— A case report with literature review —

Hyun Sik Shin, M.D.

Department of Pathology, Kang Nam Sacred Heart Hospital, Hallym College.

Seong Hoe Park, M.D. and Geung Hwan Ahn, M.D.

Department of Pathology, College of Medicine, Seoul National University

In 1935, Stein and Leventhal first described a syndrome consisting of amenorrhea, infertility and a pathologic feature of bilateral polycystic ovaries. Though a number of possible theories regarding etiologic factors have been explored and discussed, the pathogenic mechanisms are including hypothalamus-pituitary axis, ovarian steroidogenesis and adrenal factors.

Frequently, this syndrome was associated with endometrial carcinoma or atypical endometrial hyperplasia, Jackson reported 16 cases (37.2%) of association out of 43 patients of Stein-Leventhal syndrome.

A case of Stein-Leventhal syndrome associated with endometrial adenocarcinoma was presented. She was a 30-year-old woman with infertility for 5 years and irregular uterine bleeding for 18 days. She was obese and hirsute, but her clitoris was not enlarged. She generally showed secondary female sex characteristics except hirsutism. A diagnostic endometrial curettage showed grade I endometrial adenocarcinoma. Total hysterectomy with bilateal adnexectomy was done. Ovaries were symmetrically enlarged and disclosed capsular thickening and multiple subcapsular cystic follicles. Numerous primordial follicles were noted without any corpus luteum and albicans. The endometrial cavity showed a dark brown ill defined area in the right fundus, and was confirmed to be endometrial carcinoma. Literature review on pathogenesis of Stein-Leventhal syndrome and relation between Stein-Leventhal syndrome and endometrial adenocarcinoma was done.