선천부신과다형성 환아에서 부신겉질호르몬 치료 전후에 발생한 이차성 중추성 성조숙증 2례

한림대학교 의과대학 소아과학교실
권오건 · 신정희 · 황일태 · 양 승

Two Cases of Secondary Central Precocious Puberty in Boys with Congenital Adrenal Hyperplasia - before and after Treatment with Corticosteroid

Oh Kun Kwon, M.D., Jung Hee Shin, M.D., Il Tae Hwang, M.D. and Seung Yang, M.D.
Pediatric Department, Kangdong Sacred Heart Hospital, Hallym University, Seoul, Korea

Central precocious puberty (CPP), with early maturation of the hypothalamic-pituitary-gonadal axis, may develop in patients with pseudo-precocious puberty, which is secondary central precocious puberty. We have experienced two such boys who had diagnosed as congenital adrenal hyperplasia. These children had been treated with physiologic dose of hydrocortisone and 9α-fludrocortisone. One patient have diagnosed as CPP after treatment and the other, before treatment. They have been treated with gonadotropin releasing hormone agonist (GnRHa) when they developed CPP. **(J Korean Soc Pediatr Endocrinol 2010;15:71-75)**

Key Words: Puberty, precocious; Adrenal hyperplasia, congenital

서 론

잘 알려진 바와 같이 성조숙증은 크게 두 가지로 분류된다. 첫째는 생식과 관련된 시상하부-뇌하수체-생식샘 축으로부터 기인한 중추성, 생식샘자극호르몬 의존형 혹은 진성 성조숙증이며 호르몬 혈중 농도와 자극 검사에 대한 반응이 정상 사춘기의 양상과 같다. 자발적인 황체형성호르몬(luteinizing hormone, LH) 분비는 박동성이며 특히 야간에 더욱 뚜렷하다. 둘째는 생식샘 호르몬이 조기에 분비되어 사춘기 발달이 시작되며, 중추성 성조숙증과 대조적으로 생식샘자극호르몬분비호르몬(gonadotropin releasing hormone, GnRH)과 무관한 말초성, 생식샘자극호르몬 비의존형 혹은 가성 성조숙증이다. 이 경우 LH의 박동성 분비는 관찰되지 않으며 GnRH 자극에도 반응이 낮다. 가성 성조숙증을 치료하게 되면, 생식샘스테로이드의 혈중 농도가 감소하며, 그동안 억제되어 있던 시상하부 GnRH의 박동성 분비가 활성화되어 시작되는 진성 성조숙증이 발생할 수 있는데, 이를 이차성 중추성 성조숙증(secondary central precocious puberty)이라고 한다[1]. 가성 성조숙증의 원인인 선천부신과다형성, 가족남성제한성조숙증(familial male-limited precocious puberty), McCune-Albright 증후군 등에서 중추성 성조숙증이 발생할 수 있다. 저자들은 선천부신과다형성 2례에서 발생한 중추성 성조숙증을 경험하였기에 문헌고찰과 함께 보고하는 바이다.

Received: 24 November, 2009, Revised: 1 April, 2010
Accepted: 18 April, 2010
Address for correspondence: Seung Yang, M.D.
Department of Pediatrics, Kangdong Sacred Heart Hospital, Hallym University College of Medicine, Gil-dong, Gangdong-gu, Seoul 134-701, Korea
Tel: +82.62-2224-2251, Fax: +82.2-482-8334
E-mail: drsyang@hallym.or.kr

증 례 1

환 아: 최 O O
주 소: 큰 키
과거력: 입원력, 가족력, 투약력에서 특이사항은 보이지 않았다.
현 병력 및 진찰소견: 환아는 6.5세 된 남아로 큰 키와 여드름 소견으로 병원을 방문하였다. 신체검사에서 신장은 138 cm (>97 백분위수), 체중은 29 kg (90-97 백분위수), 부모중

간키는 177 cm이었다(Fig. 1). 성발달단계는 고환의 좌측, 우측이 각각 4 mL, 4 mL로 2단계였으며, 음모도 2단계였다. 얼굴에 여드름이 있었다.

검사소견: 호르몬 검사에서 테스토스테론은 120 ng/dL (3-10 ng/dL), 프로게스테론은 1,470 ng/dL (7-52 ng/dL), 17-히드록시프로게스테론은 16,200 ng/dL (3-90 ng/dL), 디히드로에피안드로스테론황산염(dehydroepiandrosterone sulfate, DHEA-S)은 52.9 ug/dL (9-72 μg/dL), 코티솔은 8.2 μg/dL (3-21 μg/dL)이었다. 혈장레닌활성도는 1,120 ng/dL/hr (50-585 ng/dL/hr), 부신겉질자극호르몬은 146.3 pg/mL (낮 10-60 pg/mL, 저녁 5-37 pg/mL), 1형 인슐린유사성장인자(insulin-like growth factor-I, IGH-I)는 829 ng/mL (158-385 ng/mL)이었다.

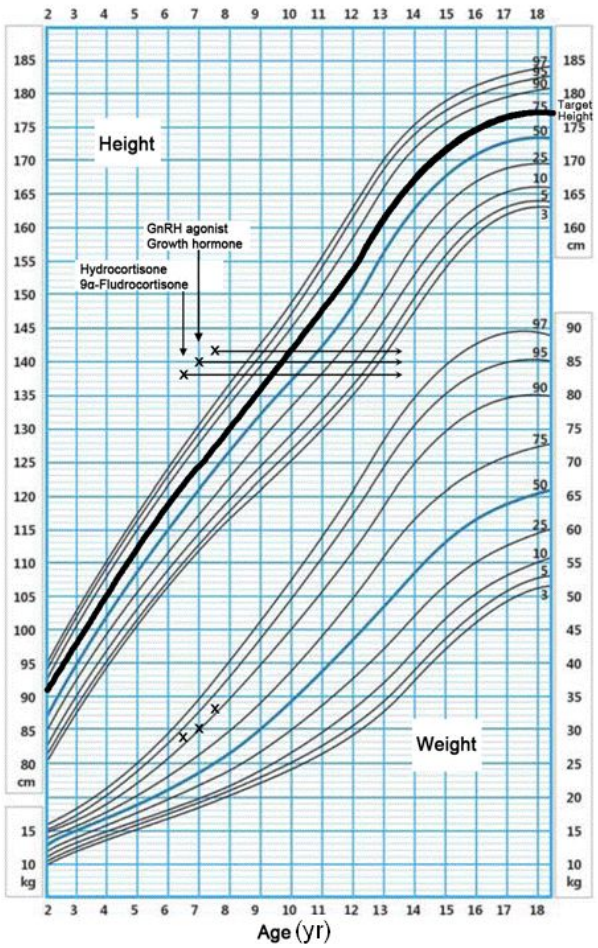


Fig. 1. Growth curve of case 1 with congenital adrenal hyperplasia and precocious puberty. Bone age is shown as open arrows. Percentile curves depict the data of Korean Pediatric Society. The start of hydrocortisone, 9α-fludrocortisone, GnRH agonist (leuprorelin acetate) and growth hormone therapy are indicated by the black head arrow. This graph shows bone age acceleration was stopped upon corticosteroid and GnRH agonist therapy.
Abbreviations: GnRH, gonadotropin releasing hormone

전해질 검사에서 각각 Na 136 mEq/L, K 3.7 mEq/L, Cl 106 mEq/L이었다. GnRH 자극검사에서 LH 혈중 농도는 자극 전, 자극 후 30분, 60분, 90분, 120분에 각각 1.6 mIU/mL, 0.8 mIU/mL, 1.2 mIU/mL, 0.8 mIU/mL, 0.7 mIU/mL이었고, 난포자극호르몬(follicle-stimulating hormone, FSH) 혈중 농도는 자극 전, 자극 후 30분, 60분, 90분, 120분에 각각 0.1 mIU/mL, 0.1 mIU/mL, 0.1 mIU/mL, 0.1 mIU/mL, 0.1 mIU/mL으로 검사에서 음성 소견을 보였다(Table 1). 골연령은 13.5세였다. 뇌 자기공명영상 검사와 복부 초음파 검사에서 특이소견은 없었다. 이상의 결과로 환아는 선천부신과다형성에 의한 가성 성조숙증으로 진단하였다.

치료 및 경과: 치료로 히드로코르티손 15 mg/m^2/day, 9α-플루드로코르티손 0.1 mg/day을 처방하였다. 치료 후 황체형성호르몬, 테스토스테론, 17-히드록시프로게스테론, 혈장레닌활성도는 감소 추세를 보였다(Table 1). 치료 6개월 후에 시행한 생식샘자극호르몬분비호르몬 자극검사에서 황체형성호르몬의 혈중 농도는 자극 전, 자극 후 30분, 60분, 90분, 120분에 각각 1.2 mIU/mL, 5.8 mIU/mL, 6.0 mIU/mL, 4.8 mIU/mL, 4.0 mIU/mL이었고, 난포자극호르몬의 혈중 농도는 자극 전, 자극 후 30분, 60분, 90분, 120분에 각각 2.9 mIU/mL, 8.9 mIU/mL, 9.8 mIU/mL, 11.0 mIU/mL, 6.3 mIU/mL으로 중추성 성조숙증으로 진단되었다(Table 1). 이후 생식샘자극호르몬분비호르몬 작용제(leuprorelin acetate, 3.75 mg/4 weeks, 피하주사) 치료와 재조합 사람성장호르몬(somatropin, 0.5 IU/kg/week) 치료를 추가하였다. 7세 때(진단 후 6개월) 신장은 140 cm (97 백분위수), 체중은 30 kg (90-97 백분위수), 6개월 동안 성장속도는 4 cm/yr년, 골연령은 13세 6개월이었다. 8세 6개월 때(진단 후 1년) 신장은 142 cm (97 백분위수), 체중은 33 kg (90-97 백분위수), 6개월 동안 성장속도는 4 cm/yr, 골연령은 13.5세였다.

Table 1. Hormone concentrations of case 1 before and after treatment with hydrocortisone and 9α-fludrocortisone

Profiles	Before treatment	After 6 months of treatment
GnRH stimulation test		
LH basal / peak (mIU/mL)	1.6 / 1.2	1.2 / 6.0
FSH basal / peak (mIU/mL)	0.1 / 0.1	2.9 / 11.0
Testosterone (ng / dL)	120	90
17-OHP (ng/dL)	16,200	1,080
PRA (ng/dL/hr)	1,120	200

Abbreviations: GnRH, gonadotropin releasing hormone; LH, luteinizing hormone; FSH, follicle stimulating hormone; 17-OHP, 17-hydroxyprogesterone; PRA, plasma renin activity

증 례 2

환 아: 김ㅇㅇ

주 소: 큰 키

과거력: 입원력, 가족력, 투약력에서 특이사항은 보이지 않았다.

현병력 및 진찰소견: 환아는 6세 된 남아로 큰 키와 여드름, 전신에 색소침착으로 병원을 방문하였다. 신체검사에서 신장은 135.1 cm (>97 백분위수), 체중은 32.3 kg (>97 백분위수), 부모중간키는 170 cm이었다(Fig. 2). 성발달 단계는 고환이 2단계(우측 4 mL / 좌측 3.5 mL), 음모가 1단계였다. 얼굴에 여드름이 있었으며, 전신적인 색소 침착 소견을 보였다.

검사소견: 호르몬 검사에서 테스토스테론은 80 ng/dL (3-10 ng/dL), 17-히드록시프로게스테론은 10,200 ng/dL (3-90 ng/dL), DHEA-S는 63.4 ug/dL (9-72 ug/dL) 이었다. 알도스테론은 25.02ng/dL (5-80ng/dL), 코티솔은 5.1 μg/dL (3-21 μg/dL), 혈장레닌활성도는 830 ng/dL/hr (50-585 ng/dL/hr)이었다. 부신겉질자극호르몬은 89.2 pg/mL (낮 10-60 pg/mL, 저녁 5-37 pg/mL), 17-케토스테로이드는 7.7 mg/24hr (<1-3.2 mg/24hr), 17-히드록시코르티코스테로이드는 24.4 mg/24hr (0.5-2.5 mg/24hr)이었다. 황체형성호르몬은 1.1 mIU/mL (0.2-0.3 mIU/mL), 난포자극호르몬은 0.9 mIU/mL (0.26-3 mIU/mL)이었다. 전해질 검사에서 각각 Na 139 mEq/L, K 4.3 mEq/L, Cl 104 mEq/L이었다. 생식샘자극호르몬분비호르몬 자극검사에서 황체형성호르몬의 혈중 농도는 자극 전, 자극 후 30분, 60분, 90분, 120분에 각각 1.1 mIU/mL, 7.3 mIU/mL, 5.9 mIU/mL, 5.9 mIU/mL, 3.2 mIU/mL이었고, 난포자극호르몬의 혈중 농도는 자극 전, 자극 후 30분, 60분, 90분, 120분에 각각 0.9 mIU/mL, 5.9 mIU/mL, 7.3 mIU/mL, 6.0 mIU/mL, 5.6 mIU/mL으로 진성 성조숙증에 부합하였다(Table 2). 부신겉질자극호르몬 자극검사에서 17-히드록시프로게스테론 혈중 농도는 자극 전에 10,200 ng/dL, 자극 후 60분에 34,990 ng/dL로 선천부신과다형성에 부합하였다. 골연령은 13.5세였다. 뇌 자기공명영상 검사와 복부 초음파 검사에서 특이소견은 없었다. 이상의 결과로 환아는 선천부신과다형성과 함께 동반된 진성

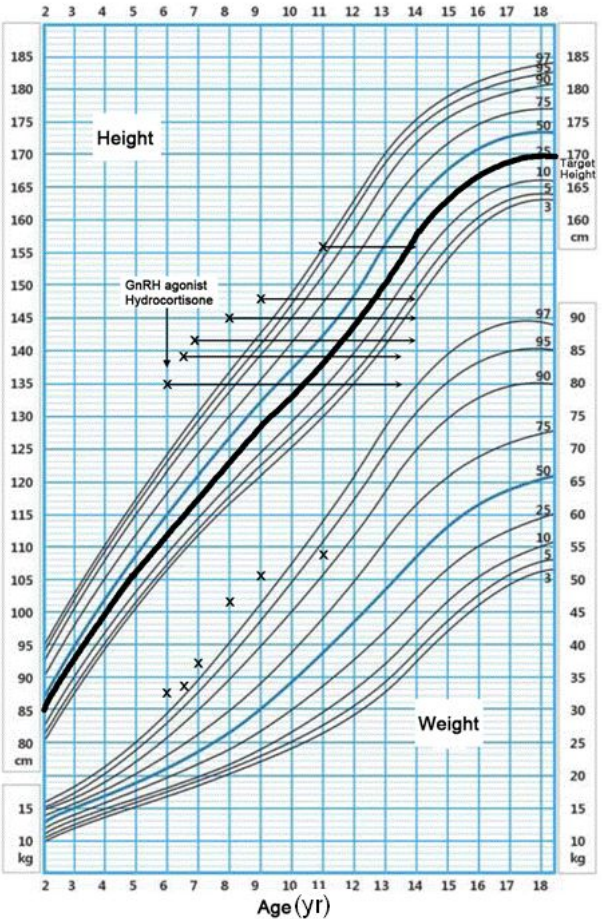


Fig. 2. Growth curve of case 2 with congenital adrenal hyperplasia and precocious puberty. Bone age is shown as open arrows. Percentile curves depict the data of Korean Pediatric Society. The start of hydrocortisone and GnRH agonist (leuprorelin acetate) therapy are indicated by the black head arrow. This graph shows bone age acceleration was stopped upon GnRH agonist and corticosteroid therapy.
Abbreviations: GnRH, gonadotropin releasing hormone

Table 2. Hormone concentrations of case 2 before and after treatment with hydrocortisone, 9α-fludrocortisone and GnRH agonist

Profiles	Before treatment	After 1 yr of treatment	After 2 yr of treatment	After 4.5 yr of treatment
GnRH stimulation test				
LH basal / peak (mIU/mL)	1.1 / 7.3			
FSH basal / peak (mIU/mL)	0.9 / 7.3			
Testosterone (ng/dL)	80	10	10	10
17-OHP (ng/dL)	10,200	1,300	900	93
PRA (ng/dL/hr)	830	830	690	560

Abbreviations: GnRH, gonadotropin releasing hormone; LH, luteinizing hormone; FSH, follicle stimulating hormone; 17-OHP, 17-hydroxyprogesterone; PRA, plasma renin activity

성조숙증으로 진단하였다.

치료 및 경과: 진단 후 히드로코르티손, 생식샘자극호르몬분비호르몬 작용제(leuprorelin acetate, 3.75 mg/4 weeks, 피하주사)로 치료를 시작하였다. 치료 후 황체형성호르몬, 테스토스테론, 17-히드록시프로게스테론, 혈장레닌활성도는 감소 추세를 보였다(Table 2). 7세 때(치료 시작 후 1년) 신장은 141 cm (>97 백분위수), 체중은 37 kg (>97 백분위수), 1년 동안 성장속도는 6 cm/년, 골연령은 13세 6개월이었다. 8세 때(치료 시작 후 2년) 신장은 145 cm (>97 백분위수), 체중은 47 kg (>97 백분위수), 1년 동안 성장속도는 4 cm/yr, 골연령은 14세였다. 11세 때(치료 시작 후 5년) 신장은 156 cm (90-97 백분위수), 체중은 53 kg (90-97 백분위수), 1년 동안 성장속도는 3.7 cm/yr, 골연령은 14세였다.

고 찰

이차성 중추성 성조숙증은 1959년 Kovacic[2]이 선천부신과다형성으로 진단된 6세 여아에서 조기에 생식샘자극호르몬이 분비되는 것을 발견하여 처음 보고하였으며, Penny 등[3]은 선천부신과다형성 환아 치료 후에 성조숙증이 발생한 것을 보고하였다. 이차성 중추성 성조숙증이 발생했을 때 생식샘자극호르몬분비호르몬 작용제로 치료하면 생식샘자극호르몬의 혈중 농도가 감소하며, 남아에서는 고환의 크기가 줄어들고 여아에서는 유방 발달이 멈추거나 퇴행하였다[4].

이차성 중추성 성조숙증을 설명할 수 있는 기전으로는 첫째, 장기간의 생식샘스테로이드에 노출되는 상황이다. 수년간 남성화에 노출되면 진성 성조숙증이 유발될 수 있으며, 이는 시상하부-뇌하수체-생식샘 축의 성숙에 기인하는 것으로 보인다. 남성화 선천부신과다형성을 부신겉질호르몬으로 늦게 치료하거나 약물 순응도가 불량한 경우가 이에 해당한다[5]. 또한 부신겉질호르몬의 양에 따라 생길 수 있는 경도의 만성 혹은 간헐적 고안드로겐혈증은 골성숙을 가속시키고 최종 성인신장을 작게 한다[6]. Hughes[7]는 부적절한 치료는 남아에서 가성 성조숙증이, 남아 여아 모두에서 진성 성조숙증이 생기게 한다고 하였다. 이 경우 성장이 빨라지고, 골연령이 가속화되며, 시상하부 중추의 성숙이 일어나게 되는데 기저 질환을 치료하게 되면 생식샘스테로이드의 혈중 농도가 감소하게 되어 이미 조기에 성숙한 시상하부의 GnRH 박동성 분비가 활성화되어 중추성 성조숙증이 일어나게 된다는 것이다. 저자들이 경험한 증례 1에서는 처음 진단 당시에는 GnRH 자극검사가 음성 소견으로 선천부신과다형성으로 인한 가성 성조숙증으로 진단되었으나, 선천부신과다형성을 치료한 지 6개월 후에 시행한 GnRH 자극검사에서 자극 후 LH의 증가 소견을 보여, 치료 후 진성 성조숙증이 발생한 예로 볼 수 있다. 둘째, 생식샘스테로이드에 노출되면 초기에는 시상하부-뇌하수체 축이 자극되지 않다가 장기간 지속되면 시상하부-뇌하수체 자극효과가 나타나 진성 성조숙증이 발생한다는 것이다. McCune-Albright 증후군같이 난소낭에서 자발적인 에스트로겐 분비가 장기간 지속되었던 환아에서 진성 성조숙증이 발생하여 생식샘자극호르몬분비호르몬 작용제로 치료한 예가 보고되었다[8]. 이런 경우 질환 초기에 생식샘스테로이드를 저하시킨다면 시상하부-뇌하수체 축의 활성화를 막을 수 있을 것으로 생각된다. 한편, 가성 성조숙증의 한 예인 가족남성제한성조숙증에서 생식샘스테로이드에 장기간 노출되었음에도 부신겉질기능항진(adrenarche) 및 사춘기의 시작으로 생각할 수 있는 황체형성호르몬, 난포자극호르몬의 주기적인 분비는 정상적인 역연령에 시작되는 것을 발견하였다[9]. 이는 생식샘스테로이드에 장기간 노출되어도 부신 발달의 과정에 영향을 주지 않았음을 시사한다[10, 11]. 이는 단지 남성화 혹은 생식샘스테로이드에 노출되는 상황만으로 설명할 수 없으며, 연령, 성별, 생식샘스테로이드의 노출 상태 (지속성 혹은 간헐성, 안드로겐 혹은 에스트로겐)에 따라 영향을 받을 것으로 여겨진다. 저자들이 경험한 두 번째 증례에서는 선천부신과다형성으로 진단했을 때 이미 진성 성조숙증이 동반되었으며, 진단 후 부신겉질호르몬과 생식샘자극호르몬분비호르몬 작용제로 치료하였다. 이 환아의 경우에 진성 성조숙증이 발생한 것은 두 번째 기전으로 설명할 수 있다. 하지만, 선천부신과다형성과 독립적으로 중추성 성조숙증이 동반되었을 가능성도 있을 것으로 생각된다.

Soliman 등[12]은 선천부신과다형성과 진성 성조숙증이 있는 환자에서 첫 2년간 성장 속도의 증가와 골 성숙의 가속을 보이며 이는 안드로겐이 태아 성장에는 영향을 주지 않으나 이른 영아기에 골 성숙의 가속을 통해 성장에 관여한다고 하였다. Lim 등[13]은 21-수산화효소 결핍이 있는 선천부신과다형성 환자 89명을 관찰한 결과 영아기 이후에 증상을 보인 환자에서 진성 성조숙증의 위험이 크다고 보고하였다. 호르몬 조절을 잘하면 최종성인신장의 증가를 기대할 수 있으나 대개는 경도의 만성적인 혹은 간헐적인 고안드로겐혈증, 또는 과다한 부신겉질호르몬 치료로 인한 성장 억제로 최종성인신장의 감소는 불가피한 것으로 여겨져 왔다[14, 15].

결론적으로 선천부신과다형성, 가족남성제한성조숙증, McCune-Albright 증후군 등의 질환에서 중추성 성조숙증이 동반되거나 치료 후 발생할 수 있으므로 처음 진단할 때나 치료 후 추적관찰할 때 관심을 둬야 할 것으로 생각된다.

요 약

가성 성조숙증 환자에서 시상하부-뇌하수체-생식샘 축의 성숙을 동반한 진성 성조숙증이 발생할 수 있는데 이를 이차성 중추성 성조숙증이라 한다. 저자들은 이차성 중추성 성조숙증이 발생한 선천부신과다형성 남아 2명을 경험하였다. 환아들은 선천부신과다형성으로 진단받았으며, 한 명은 부신겉질호르몬 치료 후 진성 성조숙증이 발생하였고, 또 다른 한 명은 치료 전에 이미 진성 성조숙증이 동반된 상태였다. 기존의 히드로코르티손과 9α-플루드로코르티손과 함께 추가적인 생식샘자극호르몬분비호르몬 작용제로 치료를 하였으며 관련된 문헌고찰과 함께 보고하는 바이다.

References

1) Schmidt H, Kiess W. Secondary central precocious puberty in a girl with McCune-Albright syndrome responds to treatment with GnRH analogue. J Pediatr Endocrinol Metab 1998;11:77-81.
2) Kovacic N. Congenital adrenal hyperplasia and precocious gonadotropin secretion in a 6-year-old girl. J Clin Endocrinol Metab 1959;19:844-7.
3) Penny R, Olambiwonnu NO, Frasier DS. Precocious puberty following treatment in a 6-year-old male with congenital adrenal hyperplasia: studies of serum luteinizing hormone (LH), serum follicle stimulating hormone (FSH) and plasma testosterone. J Clin Endocrinol Metab 1973;36:920-4.
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) Wheeler MD, Styne DM. Diagnosis and management of precocious puberty. Pediatr Clin North Am 1990;37:1255-71.
6) Young MC, Ribeiro J, Hughes IA. Growth and body proportions in congenital adrenal hyperplasia. Arch Dis Child 1989;64:1554-8.
7) Hughes IA. Management of congenital adrenal hyperplasia. Arch Dis Child 1988;63:1399-404.
8) Feuillan PP, Jones J, Cutler GB Jr. Long-term testolactone therapy for precocious puberty in girls with the McCune-Albright syndrome. J Clin Endocrinol Metab 1993;77:647-51.
9) Boepple PA, Frisch LS, Wierman ME, Hoffman WH, Crowley WF Jr. The natural history of autonomous gonadal function, adrenarche, and central puberty in gonadotropin-independent precocious puberty. J Clin Endocrinol Metab 1992;75:1550-5.
10) Wierman ME, Beardsworth DE, Crawford JD, Crigler JF Jr, Mansfield MJ, Bode HH et al. Adrenarche and skeletal maturation during luteinizing hormone releasing hormone analogue suppression of gonadarche. J Clin Invest 1986;77:121-6.
11) Sklar CA, Kaplan SL, Grumbach MM. Evidence for dissociation between adrenarche and gonadarche: studies in patients with idiopathic precocious puberty, gonadal dysgenesis, isolated gonadotropin deficiency, and constitutionally delayed growth and adolescence. J Clin Endocrinol Metab 1980;51:548-56.
12) 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.
13) Lim YJ, Batch JA, Warne GL. Adrenal 21-hydroxylase deficiency in childhood: 25 years' experience. J Paediatr Child Health 1995;31:222-7.
14) Brook CG, Zachmann M, Prader A, Mürset G. Experience with long-term therapy in congenital adrenal hyperplasia. J Pediatr 1974;85:12-9.
15) DiMartino-Nardi J, Stoner E, O'Connell A, New MI. The effect of treatment of final height in classical congenital adrenal hyperplasia (CAH). Acta Endocrinol (Copenh) 1986;279 Suppl:305-14.