

자궁 내막 선암종을 동반한 Stein-Leventhal 증후군 —1증례 보고—

고신대학 의학부 병리학교실

허 방·전인선·허만하

Stein-Leventhal Syndrome associated with Endometrial Adenocarcinoma -A Case Report-

Bang Hur, In Sun Jun, Man Ha Huh

*Department of Pathology
Kosin Medical College, Pusan 602-702, Korea*

= Abstract =

Stein-Leventhal first described a syndrome consisting of amenorrhea, infertility, and a pathologic feature of bilateral polycystic ovaries. This syndrome is not infrequently associated with endometrial hyperplasia or carcinoma.

Through a number of possible theories regarding etiologic factors have been explored, the pathogenetic mechanisms are including hypothalamus-pituitary axis, adrenal factors, and ovarian steroidogenesis.

The authors present a case of Stein-Leventhal syndrome associated with endometrial adenocarcinoma in a 30-year-old female, who complained of intermittent vaginal bleeding for 10 years and infertility for 5 years of marriage. A diagnostic endometrial curettage showed grade I endometrial adenocarcinoma. Total hysterectomy with bilateral salpingo-oophorectomy was performed.

Both ovaries revealed symmetrical enlargement and disclosed multiple subcapsular cystic follicles. Numerous primordial follicles

were noted. However, corpus luteum and albicans were not identified. The endometrial mucosal surface showed irregular mucosal elevation which was confirmed to be endometrial adenocarcinoma.

We report this case in view of its rarity and academic interest along with a literature review on the pathogenesis.

서 론

Stein-Leventhal 증후군은 무월경 및 불임 증을 보이는 환자에서 병리조직학적으로 양측 난소에 다낭성 병변을 보이는 질환이다.¹⁻²⁾ 이 질환의 발병 기전은 뚜렷이 밝혀져 있지 않으나 여러가지 복합적인 내분비선 특히 steroidogenesis의 기능 장애에 기인되는 것으로 믿어지고 있다. 이 증후군에서 자궁 내막의 증식 또는 암종은 드물지 않게 동반될 수 있으나 국내에서 보고된 예는 신동³⁾의 1례를 포함하여 3례가 있을 뿐이다^{4,5)}.

저자들은 약 10년 동안의 간헐적인 질 출혈과 결혼 5년 동안의 불임을 주소로한 28세의 여자 환자에서 양측 난소의 다낭성 병변을 보이는 Stein-Leventhal 증후군에 동반된 자궁 내막의 선암종 1례를 병리학적으로 검색하고 이에 대한 문헌 고찰과 함께 본례를 보고한다.

증 례

현병력 : 환자는 28세로 결혼 5년 동안의 불임과 약 10년간의 간헐적인 질출혈을 주소로 내원하였으며, 자궁 내막 소파 및 조직 검색상 grade의 I 의 자궁내막 선암종으로 진단되었다.

월경력 : 환자는 18세 때 초경이 있었으며, 그 주기는 불규칙적이어서 1년에 1회 내지 2회에 불과하였다. 지속기간은 3내지 4일이었으며, 그 양은 아주 적었다.

이학적 소견 : 외부 생식기 및 유방은 정상적인 발육상태를 보였으며 하복부 촉진에서 자궁은 임신 8주 내지 9주 정도로 커져 있었다.

검사 소견 : 말초혈액 소견, 뇨검사 및 혈액 화학검사는 모두 정상 범위였으나 serum estrogen이 118 pg/ml로 정상보다 증가되어 있었다.

병리학적 소견

육안 소견 : 양측 난소는 거의 대칭적으로 커져 있었으며, 그 크기는 $5 \times 3 \times 3$ cm이고 무게는 각기 35gm이었다. 난소의 외면은 부드럽고 광택이 있었으며 부분적으로 출혈 소견을 보였다. 절면상 난소 피막하를 따라 다양한 크기의 낭포가 관찰되었고 가장 큰 것이 직경 0.8cm이었다. 피막의 비후는 현저하지 않았으며, 어느 절면에서도 황체나 백체는 관찰되지 않았다.

자궁은 $10.0 \times 5.0 \times 4.0$ cm의 크기와 약 100gm 정도의 무게를 나타내었고, 내막의 표면은 불규칙하게 융기되어 있었다(Fig 1)

현미경적 소견 : 난소의 피막하 낭포들은 난포막 세포로 구성되어 있었으며 부분적으로 이들 세포의 증식상을 볼 수 있었다.(Fig 2). 난소의 피질에는 무수한 원시 난포가 관찰되었으나(Fig 3), 황체 또는 백체는 보이지 않았다. 부분적으로 피막의 섬유화가 인지되었다(Fig 4).

자궁 내막은 고도로 분화된 선암의 소견을 보이고 있으며 자궁 근층으로의 침습은 인정되지 않았다(Fig 5).

고 안

Stein-Leventhal 증후군은 1935년 Stein과 Leventhal에 의해 최초로 기술된 바 있으며,

임상적으로는 무월경 또는 희소 월경, 비만증, 자궁 출혈 및 불임을 특징으로 하는 환자에서 난소의 양측성 다낭성 병변을 보이는 질환이다¹⁾. 이 증후군의 발생빈도는 진단적 기술의 차이로 인해 정확히는 알 수 없으나 Sommers 등⁶⁾은 임의로 추출된 여성 부검 740례에서 26례(3.5%), McGoogan 등⁷⁾은 불임 여성의 0.6%에서 Bretche 등⁸⁾은 4.3%에서 관찰된다고 한다.

이 증후군의 다낭성 난소 병변의 발생 기전에 대하여는 내분비 호르몬 특히 steroid 호르몬의 생합성 체계의 이상으로 추정될 뿐이다. 자세한 기전에 대하여는 학자들 사이에 견해의 차이가 있으며 대개 시상하부 뇌하수체 요소, 난소의 steroid 요소, 부신 피질요소 등으로 분류될 수 있다⁸⁻¹¹⁾.

Evans 등¹²⁾은 뇌하수체를 절단한 쥐에게 적당량의 성선자극 호르몬을 투여해서 난소 종양을 유발시켰으며, Sommers 등⁶⁾은 다낭성 난소 질환환자에서 뇌하수체의 호염기성 세포의 증식이 있음을 보고하고 있다. Goldzieher 등¹³⁾은 LH/FSH 비율의 증가가 이 증후군의 근원적인 요소로 생각하고, 이로 인해 증가된 testosterone은 임상적으로 난소의 난포기를 연장시키고 황체를 단축시키고 아울러 androgen이 GrRH의 반응을 방해하는 특성 때문에 이 증후군이 생기는 것으로 이해하고 있다.

비정상적인 부신피질 기능과 다낭성 난소병변과의 관련성은 여러 사람에 의해 주장되었으며, Geist 등⁸⁾은 androgen을 분비하는 부신피질 선종이나 선암에서 다낭성 난소병변이 동반되어 있음을 보고한 바 있고, Milcou 등⁸⁾은 선천성 부신과형성에서 난소의 남성 병변을 확인하였다. 또한 Farber 등¹⁴⁾은 난소와 부신의 정맥에서 각각 androstendione을 측정하였는데 이 증후군의 대부분의 환자에서 이 호르몬의 과다 생성을 발견하고 이 호르몬의 증가가 이 증후군의 원인적인 요소일 것으로 추

정하였다. Gibson 등¹⁵⁾은 ACTH에 대한 혈중 steroid의 반응이 부신피질 호르몬의 생합성의 이상을 초래하고, 이것은 다낭성 난소 병변을 포함한 hyperandrogenism의 환자에서 흔히 볼 수 있는 것이라 하였다.

난소의 steroid 생성요소와의 관련성도 고려되어 왔다. Wilson 등¹⁶⁾에 의하며, 정상 난소의 수질 조직과 다낭성 난소의 수질 조직을 동시에 배양시켜 비교했을 때 다낭성 난소의 수질에서 보다 많은 androgen이 생성되었으며 이것은 난소의 난포막 세포의 증식과 비례하였다고 한다.

본례에서는 각 내분비 장기에 대한 충분한 조사가 이루어지지 않았으나 혈중의 estrogen의 수치는 정상보다 훨씬 높게 측정되었는 바 이러한 점은 이상에서 언급된 호르몬의 이상과 발병 기전과의 관련성을 지지해 주는 소견으로 해석되었다.

병리학적 소견에 대하여 Lanthier 등¹⁷⁾은 전형적으로 난소 전체가 커지면서 피막이 두꺼워지고 피막하 낭포를 보인다고 하였으나, Smith 등¹⁸⁾은 40%에서 Evans 등¹²⁾은 28%에서 정상적인 난소크기를 보인다고 하였다. 또한 피막의 섬유화는 다모증을 동반하는 대부분의 예에서 관찰된다고 한다¹³⁾. 거대한 graafian follicle, 황체 및 백체의 결여, 난포막 세포의 황체화 및 증식증이 특징적으로 관찰되며, Goldzieher에 의하면 다낭성 병변에서 여러 발육단계의 난포가 동시에 관찰되는 점은 만성적인 호르몬의 자극이 있음을 의미한다고 하였다¹³⁾.

또한 황체 및 백체는 대부분이 없으나 15% 내지 19%에서는 발견된다고 한다^{8, 12, 13)}. 본례에서는 난소가 대칭적으로 커져있으며, 현미경시야에서 여러 발육단계의 난포들과 남성 난포를 볼 수 있었으나 배란의 증거가 되는 황체 또는 백체는 없었다.

이 증후군에서 동반된 자궁 내막의 이행성, 또는 선암종의 발생 빈도는 낮지 않은 것으로

Robert 등¹⁹⁾은 그들의 4례의 임상증례와 문헌을 통한 47례의 Stein-Leventhal 증후군 환자를 추적 조사한후 17례에서 자궁 내막선암종이 동반되었음을 보고하였고, Chalmers 등²⁰⁾은 97례의 자궁내막 증식증을 조사한 결과 25%에서 다낭성 난소병변을 확인하고, 14년 추적 조사한후 14%에서 자궁 내막 암종으로 발전하였다고 하였다. 그리고 이들 대부분의 암종은 병기 0또는 1인 것으로 보고되고 있다.

본례도 자궁 내막 선암종은 고도의 분화를 보이는 것으로서 자궁근층의 침습 소견은 관찰되지 않았다.

국내의 문헌에 보고된 3례와 본 증례의 임상-병리학적 양상에 대한 비교는 다음의 Table 1 과 같다.

이들 4례의 임상상과 형태학적 소견에는 의

미있는 차이가 없으며, 이 증후군의 발병 기전과의 관련성이 있는 steroid의 생성 이상을 알 수 있는 검사소견은 충분하지 못하다고 할 수 있다. 따라서 이 증후군의 발병 기전을 이해하는데는 보다 많은 증례의 추적과 보다 깊은 내분비 호르몬의 분석이 필요할 것으로 생각된다.

결 론

저자들은 28세 여자환자에서 불임과 질출혈 등의 임상증상과 양측성 다낭성 난소병변의 병리학적 소견을 특징으로 하는 Stein-Leventhal 증후군과 이에 동반된 자궁내막의 선암종 1례를 병리학적으로 검색하였다. 저자들은 이 증후군의 발병의 희유성과 병리발생의 흥미로움에 비추어 문헌고찰과 함께 본례를 보고한다.

Table 1. Case Reports of Stein-Leventhal Syndrome associated with Endometrial Adenocarcinoma in Korean

Authors	Age	Chief complaint	Laboratory		Ovary		Endometrium
				size	capsule	corpus L & A	
Shin et al (1983)	30	vaginal bleeding	17-OHCS (n) 17-KS (n)	4×3×3 (both)	+	-	adenocarcinoma stage I
Yoo et al (1987)	30	infertility	LH (↑) FSH (↑) Testosterone (n)	8×5×3 (RT) 7×4×2 (LT)	+	-	adenocarcinoma stage I
Kim et al (1987)	27	abdominal pain amenorrhea	FSH (↓) LH (↑)	8×6 (both)	+	.	adenocarcinoma stage I
Hur et al (1989)	28	amenorrhea infertility	Estrogen (↑)	5×3×3 (both)	+(focal)	-	adenocarcinoma

LH, lutenizing hormone, FSH; follicle stimulating hormone, 17-OHCS; 17-hydroxy cortocosteroid, 17-KS, 17-ketosteroid, Corpus L & A; corpus luteum & albicans

REFERENCES

1. Stein IF, Leventhal ML : Amenorrhea associated with bilateral polycystic ovaries. *Am J Obstet Gynecol* 29 : 181, 1935
2. Ingersoll FM, Rildy GM : Polycystic ovarian diseases, a clinical and experimental study. *Am J Obstet Gynecol* 80 : 873, 1960
3. 신형식, 박성희, 안공환 : 자궁내막 선암을 동반한 Stein-Leventhal 증후군 1례. *대한병리학회지* 17 : 361, 1983
4. 유동화, 김진홍, 주갑순 : Stein-Leventhal Syndrome을 동반한 자궁내막 선암 1례. *대한산부인과학회지* 30 : 392, 1987
5. 김영배, 김규태, 정현주, 조동제 : Stein-Leventhal 증후군에 병발한 자궁내막 선암 1례 보고. *대한병리학회지 제37차 추계학회 초록집*.
6. Sommers SC & Wadman PJ : Pathogenesis of polycystic ovaries. *Am J Obstet Gynecol* 72 : 160, 1956
7. McGoogan LS : Sterility and ovarian pathology *Obstet Gyne* 3 : 254, 1954
8. Goldzieher TW & Grey JA : The polycystic ovaries. Clinical and histological features. *J Clin Endocrinol Metab* 22 : 325, 1962
9. Harris GW : The central nervous system and the endocrine glands. *Triangle* 6 : 242, 1964
10. Shermann PR : The enigmatic polycystic ovaries *Obstet Gynecol Survey* 21 : 1, 1966
11. Taymor ML, Clark BJ & Sturgis SH : The polycystic ovary. A clinical and laboratory study *Am J Obstet Gynecol* 86 : 188, 1963
12. Evans TN & Riley GM : Polycystic ovarian diseases. A clinical and experimental study *Am J Obstet Gynecol* 80 : 873, 1960
13. Goldzieher JW : Polycystic ovarian disease. *Fertil Steril* 35 : 371, 1981
14. Farber M, Milan VG, Turkosoy RN & Mistchel GW Jr : Diagnostic evaluation of hirsutism in women by selective bilateral adrenal and ovarian venous catheterization *Fertil Steril* 30 : 283, 1978
15. Gibson M, Lackritz R, Schiff I & Tulchinsky D : Abnormal adrenal responses to adrenocorticotrophic hormone in hyperandrogenic women. *Fertil Steril* 33 : 43, 1980
16. Wilson EA, Erickson GF, Zarutski P, Finn AE, Tulchinsky D & Ryan KJ : Endocrine studies of normal and polycystic ovarian tissues in vivo. *Am J Obstet Gynecol* 134 : 56, 1979
17. Lanthier A : Urinary 17-ketosteroids in syndrome of polycystic ovaries and suprarenal glands in Stein-Leventhal Syndrome. *Acta Endocrinol* 46 : 254, 1964
18. Smith KD, Steiberg E & Perloff WH : Polycystic ovarian disease. A report of 301 patients. *Am J Obstet Gynecol* 93 : 994, 1965
19. Robert E, Fechner & Raymond H Kanfman : Endometrial adenocarcinoma in Stein-Leventhal Syndrome *Cancer* 34 : 448, 1974
20. Chamlian DL & Taylor HB : Endometrial hyperplasia in young women. *Obstet Gyne* 36 : 659, 1970

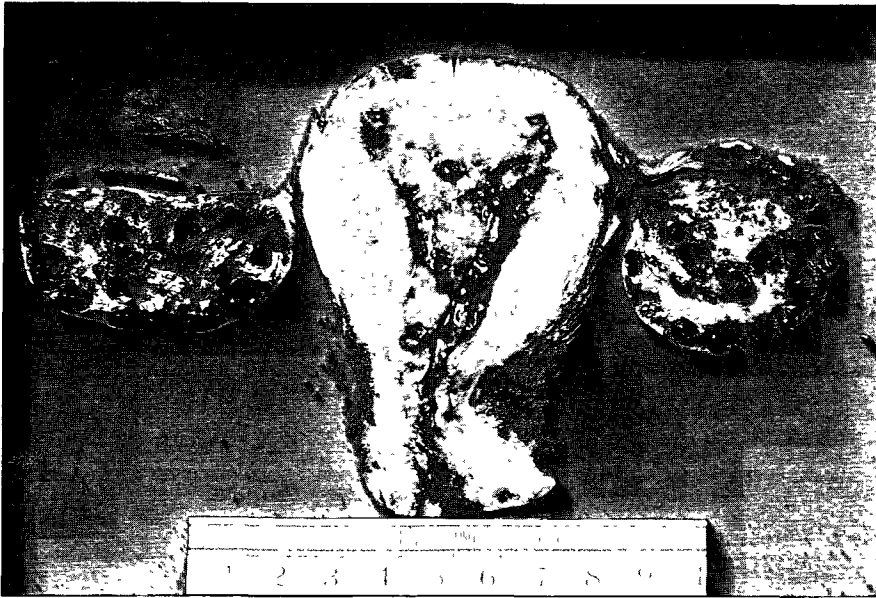


Fig. 1. A cut surface of bilateral polycystic ovaries and uterus revealing multiple variable sized subcortical cysts of enlarged both ovaries and irregular mucosal surface of endometrium.

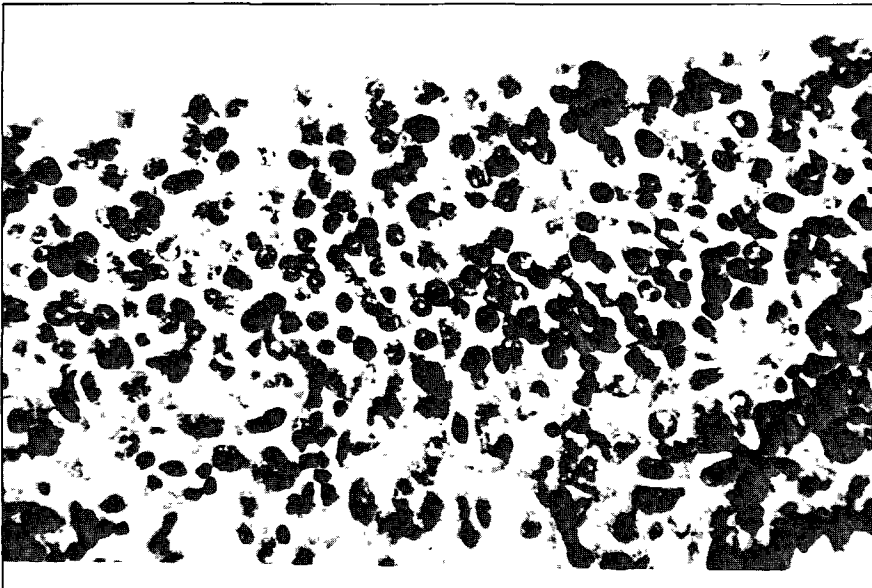


Fig. 2. Microscopic features of a cyst lined by granulosa cells with focal hyperplasia of theca interna cells(x 200).

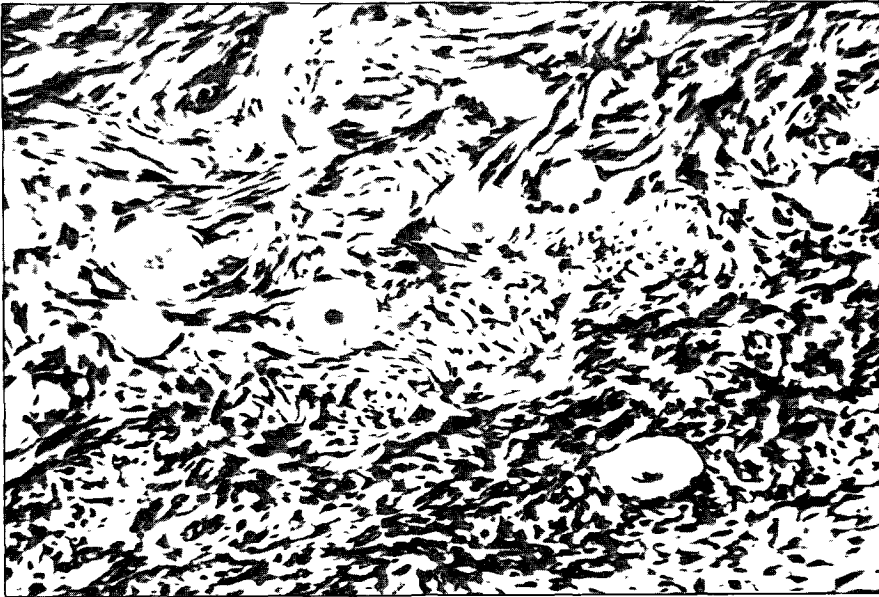


Fig. 3. Numerous primordial follicles in the ovarian cortex (x 100)

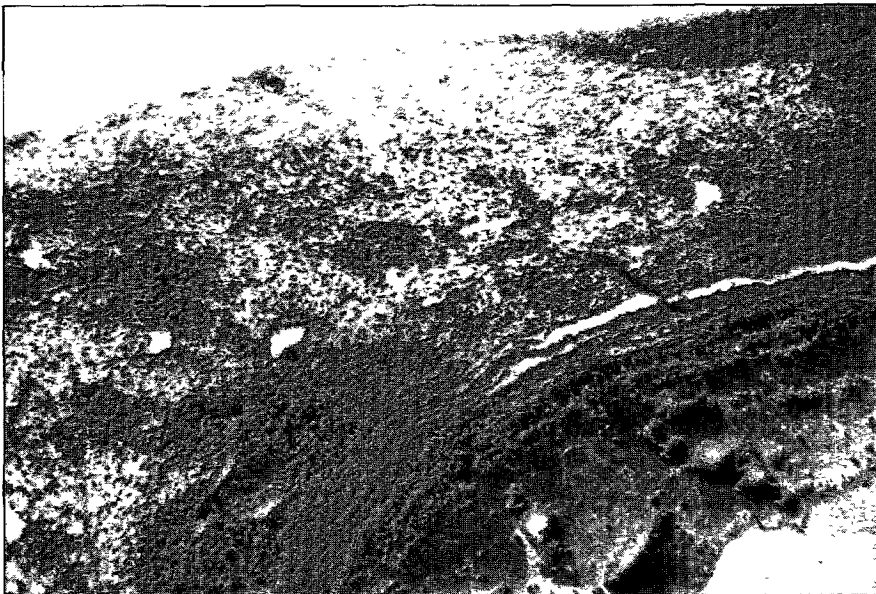


Fig. 4. An area of fibrotic thickening of cortical surface and a follicular cyst filled with blood(x 200)

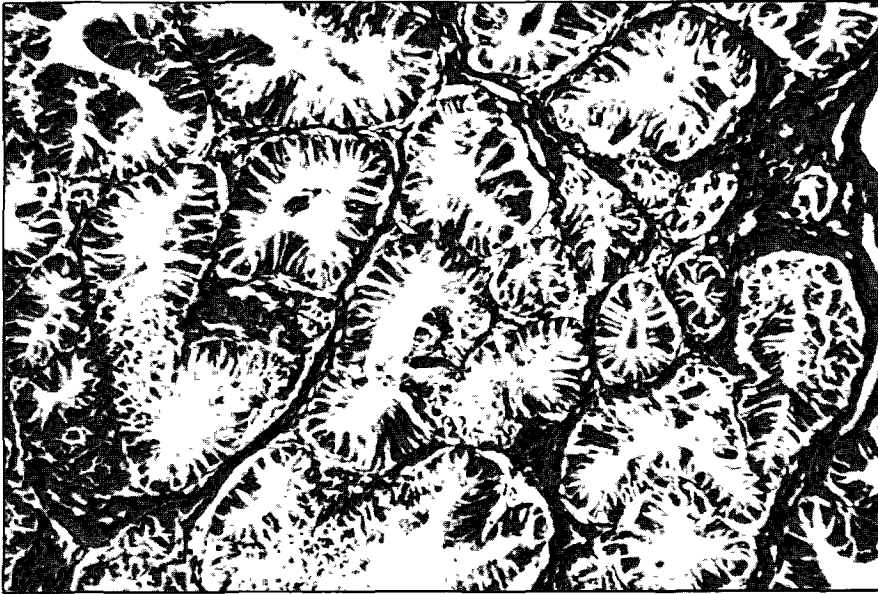


Fig. 5. A typical feature of Grade I of adenocarcinoma of endometrium, composed of well-differentiated tumor glands with scanty endometrial stromal elements(x 200).