

# 선천성 부신 과형성증(21-hydroxylase 결핍)의 신생아 선별 검사 후 진단 알고리즘

성균관대학교 의과대학 삼성서울병원 소아청소년과<sup>1</sup>, 서울대학교 어린이병원 소아청소년과<sup>2</sup>  
연세대학교 강남세브란스병원 진단검사의학과<sup>3</sup>

조성윤<sup>1</sup> · 고정민<sup>2</sup> · 이경아<sup>3</sup>

## A Diagnostic Algorithm after Newborn Screening for 21-hydroxylase Deficiency

Sung Yoon Cho<sup>1</sup>, Jung Min Ko<sup>2</sup>, Kyung-A Lee<sup>3</sup>

Department of Pediatrics<sup>1</sup>, Samsung Medical Center,

Sungkyunkwan University School of Medicine, Seoul Korea

Department of Pediatrics<sup>2</sup>, Seoul National University Children's Hospital, Seoul, Korea

Department of Laboratory Medicine<sup>3</sup>, Yonsei University College of Medicine, Seoul, Korea

21-hydroxylase deficiency (21-OHD), most common form of congenital adrenal hyperplasia, is categorized into classical forms, including the salt-wasting (SW) and the simple virilizing (SV) types, and nonclassical (NC) forms based on the severity of the disease. Newborn screening for 21-OHD has been performed in Korea since 2006. 17 $\alpha$ -hydroxyprogesterone (17-OHP) is a marker for 21-OHD and is measured using a radioimmunoassay or a fluoroimmunoassay. Premature and low birth weight infants are likely to give false positive 17-OHP findings, therefore, cutoff values for these infants should be determined based on gestational weeks or birth weight. ACTH simulation test is helpful when the 17-OHP shows equivocal increase, and it is gold standard for diagnosis of NC type. Recently, liquid chromatography linked with tandem mass spectrometry was developed for rapid, highly specific, and sensitive analysis of multiple analytes. Molecular analysis of *CYP21A2* is useful for confirming diagnosis of mild SV or NC type, predicting prognoses, and genetic counseling. In order to make newborn screening for 21-OHD more efficient, early detection of boy with SW type, early determination of girl with ambiguous genitalia, detection of NC type, and overcoming of false positive in premature and low birth weight infants should be considered. Above all, early treatment should be started when the patient is suspected as having 21-OHD clinically before confirming the diagnosis to prevent adrenal crisis. Here, author reviewed recent articles of guideline and proposed guideline for 21-OHD.

**Key words:** 21-hydroxylase, Congenital adrenal hyperplasia, CYP21A2, Newborn screening

### 서 론

신생아 선별검사가 1985년 국내에 도입된 이후, 2006년부터 국가 지원 하에 시행하는 신생아 선별검사 무료 검사 6개 질환에는 페닐케톤뇨증, 갑상선 기능저하증, 선천성 부신과형성증, 단풍당뇨증, 호모시스틴뇨증이 있다. 이 중 선천성 부신 과형성증 중 가장 흔한

\*상기 두 저자는 공동책임저자로서 본 연구에 동일하게 기여하였습니다.

책임저자: 고정민, 서울특별시 종로구 대학로 101

서울대학교 어린이병원 소아청소년과

Tel: 02)2072-3570, Fax: 02)743-3455

E-mail: jmko@snu.ac.kr

책임저자: 이경아, 서울특별시 강남구 언주로 211

연세대학교 강남세브란스병원 진단검사의학과

Tel: 02)2019-2778, Fax: 02)2019-4822

E-mail: KAL1119@yuhs.ac

(95%) 형인 21-hydroxylase deficiency (21-OHD)는 선별검사에서 21-hydroxylase가 부족할 때 증가되는 전구체인 17-hydroxyprogesterone (17-OHP)의 증가로 조기 진단이 가능하다<sup>1)</sup>. 우리나라에서는 생명의 위협을 주는 염분 소실성 탈수를 예방하고, 여아에서 조기에 바른 성 결정을 하기 위해 모든 신생아에 대해 출생 후 2-4일에 혈액 여과지를 이용하여 17-OHP를 측정하고 있다. 21-OHD는 *CYP21A2* 유전자의 돌연변이에 의해 발생하며 상염색체 열성으로 유전된다. 임상 양상은 산전 초음파에서 외부 생식기의 남성화가 발견되는 여아, 소아기에 성조숙증을 보이는 남아(simple virilizing, SV형), 후기 발병으로 고안드로젠 증상을 보이는 경우 (Nonclassical, NC형) 까지 다양하다<sup>2-4)</sup>. 신생아의 75%정도에서 출생 첫 주에 mineralocorticoid 결핍증상으로 극심한 탈수, 저나트륨혈증, 쇼크를 보이기도 하는데(Salt-wasting, SW형), 이러한 경우 조기에 치료를 받지 않으면 치명적일 수 있다<sup>5,6)</sup>. 우리나라의 21-OHD 발병률은 신생아 22,700명당 1명이다(<http://helpline.cdc.go.kr/>). 21-hydroxylase (p450c21)는 17-OHP를 11-deoxycortisol로, progesterone을 11-deoxycortisol로 전환시켜서 각각 cortisol과 aldosterone을 생성하게 되므로, 심각한 21-OHD 환자에서는 이들 호르몬이 부족하게 된다. Cortisol 생성이 안되므로 ACTH로 자극시 전구체 호르몬이 부신 안드로젠 pathway쪽으로 과도하게 생성된다. 이로 인해 SW형이나 SV형 여자 신생아에서 외부 생식기의 남성화를 보이는 것이 가장 특징적인 증상이다. 치료되지 않으면 남녀 모두에서 신생아기 이후에 성장 가속화, 성조숙증, 저신장 최종키를 보일 수 있다. NC형은 출생 후에 부신 안드로젠이 과도하게 생성되지만 심각한 정도가 달라서 무증상을 보이기도 한다. 대다수의 21-OHD 환자들이 피부 색소 침착, 여아의 경우 외부 생식기의 남성화, 젖병을 잘 못 빨고 체중이 잘 안 늘는 등의 증상을 보이거나, 매우 경한 증상을 보이기도 한다. SW형 남아 신생아에서는 부신 부전증 증상을 인지하기가 쉽지 않으므로 심각한 탈수에 빠질 수 있다는 점, 외부 생식기가 남성화된 여아 신생아에서는 성별 결정이 잘못될 수도 있다는 점, 심각한 SW형의 경우 생명을 위협할 정도의 부신 위기

에 빠질 수 있다는 점, 이러한 상황을 예방할 수 있는 치료방법이 있다는 점, 발병률이 아주 드물지는 않다는 점에서 21-OHD는 신생아 선별 검사에 이 질환이 포함될 필요가 있다<sup>5,7)</sup>. 이에 본 중설에는 신생아 선별 검사에서 17-OHP 증가와 관련하여 진단 및 치료, 관리에 대한 지침을 최근까지 보고된 문헌들을 근거 하에 제시하고자 한다.

## 진단 지침

신생아 선별검사에서 17-OHP의 증가가 확인되었을 때 외부 성기 이상이나 색소 침착, 부신 부전 증상이 뚜렷하게 없더라도 자세한 진찰이 필요하다. 특히 재검에서 정상으로 회복되지 않은 경우도 마찬가지로 자세한 진찰이 필요하다. 모유나 분유를 잘 빨지 못하거나, 체중 감소, 구토 등의 부신 부전 증상을 보이거나, 저나트륨혈증, 고칼륨혈증, 대사성 산증 등을 보이는 경우는 정확한 진단이 내려지기 전이라 할지라도 응급 처치가 필요하다. 남성화된 여아의 경우는 고환이 만져지지 않는다. 21-OHD 여아의 반수에서 출생 직후 관찰될 수 있는 요생식동, 음핵 비대, 음순 융합 등의 소견이 있는 경우, 신생아 선별 검사 결과가 나오기 전이라도 21-OHD의 가능성을 의심해야 한다. 정상 외부 생식기를 보이는 남아가 17-OHP가 증가 되었을 때, 부신 부전증, 색소 침착의 증상이 없는지 자세히 관찰해야 한다. SW형과 SV형 21-OHD 남아에서 음경이 길어지는 등의 남성화 증상을 평가하는 것은 쉽지 않다.

### 1. 생화학적 내분비적 검사

외부 생식기가 남성화되어 있는 여아나 남아의 경우 기본적으로 염색체 검사가 필요하며, 혈액의 17-OHP는 21-OHD를 진단하기 위해 가장 유용한 검사 방법이다. 전형적인 21-OHD의 경우는 radioimmunoassay (RIA)로 시행한 basal 17-OHP가 10,000 ng/dL (300 nmol/L) 이상인 반면, 정상 신생아에서는 100 ng/dL (3 nmol/L) 이하이다<sup>8)</sup>. 이외에 진단에 도움이 되는 검사로는 혈청 전해질, 혈장 ACTH, 혈당, 알도스테론, 레닌, 혈액 가스 등이 있다<sup>9)</sup>. 이들 검사를 통해

SW형과 SV형을 구분하고 진단의 신뢰도를 높일 수 있다. 21-OHD에서 증가될 수 있는 다른 호르몬으로는 progesterone, androstenedione, testosterone 등이 있다<sup>9)</sup>. 21-deoxycortisol 또한 증가되는데, 이는 이형 접합체 보인자를 찾아내는데 유용하다.

## 2. ACTH 자극 검사

17-OHP 증가가 전형적인 21-OHD의 특징이지만, 애매하게 증가되는 경우에는 NC형 환자와 이형접합체 보인자를 구분하기 어렵다<sup>10)</sup>. 이러한 경우에 ACTH 자극 검사가 필요하며, 이 검사는 NC형 21-OHD 진단의 gold standard이다<sup>11)</sup>. 이 검사는 위양성 결과를 보일 수 있으므로 출생 24시간 이내에는 시행해서는 안 된다. Cortrosyn® 0.25 mg/m<sup>2</sup>을 정맥 주사한다. 다른 선천성 부신 과형성증과의 감별을 위해 17-OHP 외에도 cortisol, deoxycorticosterone, 11-deoxycortisol, 17-OH pregnenolone, DHEA, androstenedione을 baseline, 60분에 검사한다. 만약 체혈량이 체중에 비해 과도하게 많다고 여겨지면 60분째만 채혈한다<sup>9)</sup>. ACTH 자극 검사를 통해 21-OHD 질환에 대한 진단을 하고 중증도를 파악할 수 있다. SW형의 경우 peak 17-OHP가 100,000 ng/dL (3,000 nmol/L)까지 보일 수 있으며, SV형은 10,000-30,000 ng/dL (300-1,000 nmol/L), NC형은 1,500-10,000 ng/dL (50 to 300 nmol/L) 범위로 보일 수 있다<sup>9)</sup>.

## 3. 영상 검사

복부 및 골반 초음파를 통해 부신 비대를 신속하게 발견할 수 있으나 영상의학과 의사의 숙련된 기술이 요구된다. 그러나 내분비적 검사와 염색체 검사는 결과를 확인할 때까지 시일이 많이 걸리므로 부신 비대 이외에 자궁이 보인다면 46, XX 여아에서 21-OHD를 진단하는 데는 도움이 될 수 있다<sup>9)</sup>.

## 4. 분자유전학적 진단

21-OHD 환자의 약 90%에서 유전자적 이상이 발

견되며 부모 검사가 진단의 정확성을 높일 수 있다. 21-OHD는 앞에서 언급된 임상 증상과 생화학적 내분비적 검사 결과를 통해 진단을 내릴 수 있으므로 CYP21A2 유전자에 대한 검사가 반드시 필요한 것은 아니다. 그러나 전형적인 임상 증상이 없는 경우, 예를 들어 남성화가 심하지 않은 여아, 경한 SV형 남아나 신생아 선별 검사에서 발견되지 않을 수 있는 NC형 환자의 경우, 분자유전학적 검사가 진단에 도움을 줄 수 있다. 또한 분자유전학적 검사는 산전 진단 및 유전 상담에 도움이 된다. CYP21A2 유전자와 거짓 유전자인 CYP21A1P 역시 복잡한 구조를 보이고, 큰 결실이나 전환은 Sanger sequencing으로는 발견되지 않을 수 있으므로 Southern blot 방법이 필요할 수 있다. 그러나 이 방법은 시간이 오래 걸리고 chimeric RCCX module에는 한계가 있으므로 최근에는 간편하고 신속하고 민감한 검사인 multiple ligation-dependent probe amplification (MLPA) 을 주로 사용한다<sup>12)</sup>. 이 질환에서 유전형(효소 활성도의 손실 정도)과 표현형이 어느 정도 상관 관계를 보이나<sup>5,13,14)</sup> 언제나 일치하는 것은 아니다<sup>15,16)</sup>. 현재까지 200가지 이상의 변이가 발견되었으며(<http://www.hgmd.cf.ac.uk>), 90%가 흔한 10가지 변이에 속한다<sup>11)</sup>. 21-OHD환자의 90% 이상이 유전자 전환이나 불균형 교차로 인해 발생하며<sup>17-19)</sup>, 21-OHD환자의 70-75%가 CYP21A1P 유전자가 CYP21A2 유전자에 미세 전환된 경우이다<sup>8,20)</sup>. 약 20%는 불균형 교차로 인해 30-kb가 결실된 경우이다<sup>19)</sup>. 나머지 1-2%는 자연발생 돌연변이다<sup>21)</sup>. CYP21A2의 *in vitro* 활성도를 통해 SW형, SV형, NC형을 구분했을 때, 각각 0-1%, 1-10%, 20-60%이었으며, SW형에서는 유전자 결실/전환, 8bp deletion E3, E6 cluster, F306+t, L307insT, p.Q318\*, p.R356W 등이 발견되었고, SV형에서는 p.I172N이, NC형에서는 p.P30L, p.V281L, p.P453S가 발견되었다<sup>8,21,22)</sup>. 환자들의 65-75%가 복합 이형접합체로 돌연변이를 가지고 있으며 이러한 경우에는 잔존 활성도가 더 높은 경향을 보인다<sup>21)</sup>. 상당수의 환자들이 두 가지 이상의 변이를 보이고, 변이마다 남아있는 효소 활성도가 다양하므로 환자마다 증상의 정도는 많은 차이가 있다.

## 감별진단

신생아 선별검사에서 17-OHP가 증가될 수 있는 다른 선천성 부신 과형성증으로는 P450 oxidoreductase (POR) 결핍증, 3β-hydroxysteroid (3β-HSD) 결핍증, 11β-hydroxylase 결핍증(11βOHD)이 있다 (Fig. 1).

### 1. POR 결핍증

46, XX인 POR 결핍증의 경우 외부 생식기의 남성화를 보일 수 있는 반면, 46, XY인 POR 결핍증의 경우 불완전한 남성화를 보이면서 조기 두개유합증, 특징적인 얼굴, 상완골 요골 유합증, 관절 구축을 보일 수 있다<sup>23,24</sup>. POR 결핍증에서 전해질은 정상이며, 신생아 부신 부전증은 매우 드물다. 21-OHD와는 소변 스테로이드 프로파일을 통해 감별이 가능하다<sup>25</sup>.

### 2. 3β-HSD 결핍증

3β-HSD 결핍증은 46, XX 여아에서 외부 생식기의 남성화를 보일 수 있으며, 46, XY 남아에서 불완전 남성화를 보일 수 있으며, 부신 부전증을 일으킬 수 있다<sup>26,27</sup>. 혈청 스테로이드 대사물(Pregnenolone/progesterone, 17-OH pregnenolone/17-OHP, DHEA/

androstenedione)을 확인하는 것이 필요하며 21-OHD나 POR 결핍증과 달리 소변 스테로이드 프로파일을 통해 진단이 가능하다.

### 3. 11βOHD

11βOHD는 고혈압이 특징적인데, 어떤 신생아의 경우는 고혈압을 보이지 않을 수도 있다<sup>1,28</sup>. 21-OHD와 달리 혈청 레닌 농도가 감소되어 있고, baseline과 ACTH 자극 후 deoxycorticosterone과 11-deoxycortisol이 증가되어 있다. 21-OHD나 POR 결핍증과 달리 소변 스테로이드 프로파일을 통해 진단이 가능하다.

21-OHD, POR 결핍증, 3β-HSD 결핍증, 11βOHD는 유전자 검사를 통해 감별이 가능하다. 그 밖에 감별 진단으로 17-OHP가 증가로 인한 부신 종양 증례가 보고된 바 있다. 신생아 선별 검사로는 미숙아와 저출생 체중아에서 위양성을 보이는 경우가 있으므로, 출생 주수나 출생 후 날짜와 상관없이 소변 스테로이드 프로파일이 감별진단에 도움이 될 수 있다.

### 4. 신생아 선별 검사를 통한 NC형과 매우 경한 SV형의 진단

신생아 선별 검사의 주된 목적은 심각한 SW형과 SV형 21-OHD를 조기에 발견하는 것이다. 매우 경한

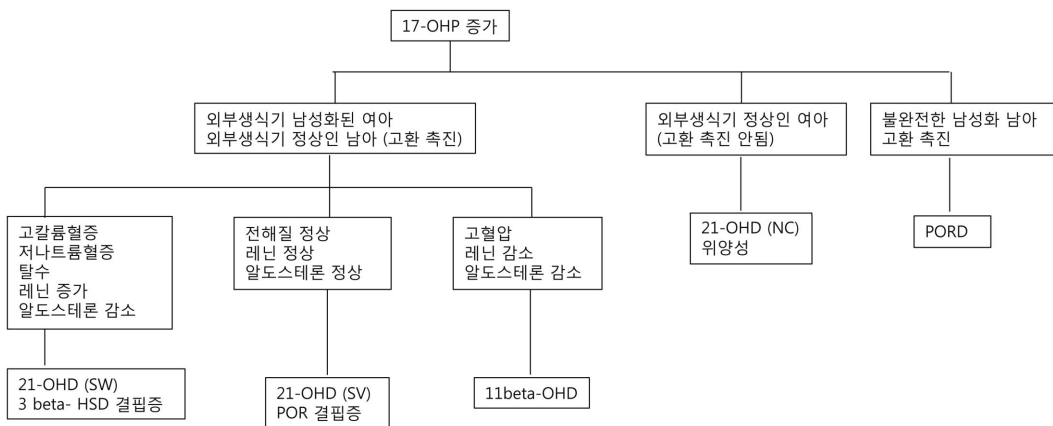


Fig. 1. Diagnosis of individuals with increased 17-OHP levels detected by neonatal screening test.

SV형과 안드로겐이 뚜렷하지 않게 올라가는 NC형의 경우도 신생아 선별 검사에서 발견되기도 한다. 신생아 선별 검사에서 발견되지 않은 경우는 남성화 증상, 성장 가속화, 형제자매 중에 환자를 통해 진단된다. 이들은 결국 17-OPH의 증가를 확인하는 것을 통해 진단이 된다. 매우 경한 SV형이나 NC형의 경우 ACTH 자극 검사를 통해 17-OHP가 증가되는 것을 확인하는 것을 통해 진단된다. 부신 호르몬은 일중 변동을 보이고, NC형의 경우 종종 random baseline 17-OHP가 정상상을 보이기도 하므로 baseline 17-OHP는 오전 8시에 측정되어야 한다<sup>9)</sup>. Baseline 17-OPH 증가 시 다른 선천성 부신 과형성증과의 감별을 위해 ACTH 자극 검사를 시행하게 된다. 남아의 경우 전형적인 형과 매우 경미한 SV형, NC형은 내분비적 검사나 유전자 검사만으로 감별하기가 쉽지 않으므로 추적 관찰이 필요하다. 성장 가속화, 골 연령의 급한 진전 등 남성화 증상을 보일 때는 치료가 필요하며, 치료 없이 추적 관찰하는 경우는 부신 부전 증상이나 SW형에서 보일 수 있는 증상을 보이지 않는지에 대한 감시가 필요하다.

## 5. 미숙아와 저체중 출생아

미숙아와 저체중 출생아의 경우는 17-OHP가 위양성을 보이기 쉽다. 특히 출생 주수 31주 미만에서 위양성을 보이기 쉬운데, 이는 부신 기능의 미성숙, 11-hydroxylase 기능 저하, 높은 glucuronic acid과 sulfate-conjugated steroid 대사물, 17-hydroxypregnenolone과의 교차반응으로 인한 17-OHP 항체의 낮은 특이성 등에 기인한다<sup>29,30)</sup>. 이에 유럽, 미국, 일본 등지에서는 위양성을 낮추기 위해 출생 체중이나 출생 주수에 따른 cutoff 값을 재설정하였다<sup>31-35)</sup>. 우리나라에서도 신생아의 성숙도를 고려한 17-OPH의 cutoff 값에 대한 필요성을 고려하여 2012-2014년 3년간 단일검사기관에서 시행한 신생아 선천성 대사이상 질환 선별 검사 결과 29만건을 바탕으로 체중별 17-OPH 결과를 분석하여 신생아 성숙도에 따른 cutoff 값에 대한 연구를 수행한 바 있다<sup>36)</sup>. 출생 체중과 무관하게 사용하였던 기존의 cutoff 값 12.0 mg/mL에 비해 극소 저체중 출생아와 저체중 출생아에서는 21.12 ng/mL를,

정상 체중이상 출생아에서는 11.14 ng/mL를 적용했을 때 선별 검사의 민감도와 특이도가 개선되는 것을 확인하였다. 그러나 신생아 성숙도를 판단하는 지표와 기준이 다르고, 검사방법, 시약, 검사자 등에 따라 결과의 변화가 있을 수 있으므로 주기적인 검증이 필요할 것을 보인다. 2004년부터 2010년까지 미네소타에서 출생한 1,800 g 미만의 출생체중을 보인 8,739명 신생아 대상으로 두 가지 선별검사를 통한 위양성률을 비교한 결과, 검사 방법 자체보다는 검체를 수집한 시점이 더 중요하다는 결론을 얻기도 하였다<sup>37)</sup>. 따라서 국내에서도 미숙아와 저체중 출생아에서 17-OPH의 출생 후 날짜에 따른 변화에 대한 대규모 연구가 필요하겠다. 정상 출생 주수와 정상 체중 출생아의 경우도 태변 흡입, 패혈증, 가사 등의 스트레스 상황 노출 시에는 17-OPH가 일시적으로 증가될 수 있다<sup>38)</sup>.

## 6. 높은 위양성률을 극복하기 위한 노력

신생아 선별 검사를 통해 전형적인 21-OHD 환자를 놓치지 않기 위해서는 17-OHP의 정상 범위를 낮게 정해야 하며 이러한 경우는 양성예측도가 2%에 불과하다. 위양성률이 높게 되면 선별 검사 비용을 증가시킬 뿐만 아니라 재검 결과를 기다리는 부모들에게 불필요한 정신적 스트레스를 유발하게 된다. 정확한 진단이 지연되는 경우에는 불필요한 스테로이드 치료를 하게 되는 경우도 생긴다<sup>9)</sup>. 스테로이드 호르몬은 liquid chromatography tandem mass spectrometry (LC-MS/MS)에 의해 정확하게 측정이 될 수 있으며 세계적으로 많은 연구들을 통해 재검방법으로 양성예측도를 높였다고 인정되고 있다. 그러나 LC-MS/MS 방법에서도 cutoff value를 제대로 설정하는 것이 중요하며, 이 방법은 시간이 걸리기 때문에 일차 스크리닝 방법으로는 적합하지 않다<sup>39)</sup>. LC-MS/MS를 통해 측정한 (17-OHP+21-deoxycortisol)/cortisol 비율을 확인하는 것이 위양성률을 낮추는데 도움이 될 수 있으며, 경한 타입이거나 NC형의 환자를 찾아내는데도 도움이 될 수 있다<sup>40)</sup>.

## 치료 지침

### 1. 치료의 기본 원칙

21-OHD의 치료 목표는 과도한 부신 안드로겐 생성을 막고 정상적인 성장과 사춘기 발달을 위해 부족한 glucocorticoid와 mineralocorticoid를 적절하게 보충하는 것이다<sup>41)</sup>. 이러한 치료는 평생 지속되어야 하며, 부적절한 치료 시 신체적 스트레스를 견디지 못하여 급성으로 심각한 부신 위기를 유발할 수 있다. 또한 골연령의 급속한 진행으로 최종키가 상당히 작아질 수 있다. 반면, 과도한 치료를 하는 경우 저신장, 비만, 고혈압 등을 포함한 의인성 쿠싱 증후군을 유발할 수 있다. 본 종설에서는 신생아 시기의 초기 치료에 초점을 두어 기술하도록 하겠다.

### 2. Glucocorticoid

전형적인 21-OHD 신생아의 초기 치료는 부신 안드로겐의 과도한 생성을 신속하게 감소시키기 위해 유지용량보다 높은 용량의 hydrocortisone (HC)으로 시작한다. 일본 가이드라인에 의하면 초기용량을 고용량의 HC (100-200 mg/m<sup>2</sup>/d)로 제시하는 반면<sup>42)</sup>, 유럽과 미국 가이드라인은 25 mg/m<sup>2</sup>/d으로 제시한다<sup>5, 43)</sup>. 유럽과 미국 가이드라인 용량 사용시 17-OHP가 여아는 생후 3개월, 남아는 생후 6개월까지 높게 유지되었는데, 이것은 부신 안드로겐 생성을 효과적으로 막지 못했다는 것을 시사할 수도 있으나, 3세경에 골연령의 진전 없이 목표 키 SDS에 도달했으며 장염으로 인한 부신 부전증을 보인 한 증례 이외에는 심각한 부신 부전증세를 보인 환자가 없었다<sup>44)</sup>. 그러므로 신생아 초기 치료에서 유럽과 미국 가이드라인에서 제시한 용량으로 치료 시에 부신 안드로겐이 신속하게 감소하지 않더라도 임상적인 경과에는 뚜렷한 문제는 없을 것으로 보인다. 부신 위기나 그에 준한 임상 증상을 보이는 경우에는 HC 50 mg/m<sup>2</sup>을 정맥으로 bolus로 투여 후에 100 mg/m<sup>2</sup>/d으로 치료를 시작해야 한다<sup>41)</sup>. 부신 부전증 증상이 없는 환자의 경우 NC형일 가능성이 있으며

치료를 응급으로 시작하지 않을 수 있는데 이러한 경우에는 임상 증상과 생화학적 검사 소견에 대해 주의 깊게 추적 관찰되어야 한다. 초기 치료(HC 25 mg/m<sup>2</sup>/d, 하루 2-3회 분복)를 통해 부신 안드로겐 생성이 감소된 후에는 5-7일 간격으로 감량하여 생후 3-4주 무렵부터는 유지용량(영유아 시기: HC 15-20 mg/m<sup>2</sup>/d 하루 2-3회 분복, 영유아 이후: HC 10-20 mg/m<sup>2</sup>/d 하루 2-3회 분복)으로 치료를 한다. 성장기 동안은 성장 장애의 부작용이 많은 long acting 약물은 피하는 것이 좋으며 유지 치료 동안 약의 용량이 부족하거나 과하지 않게 감시가 필요하다. HC 유지 용량과 최종키에 대한 명확한 상관관계는 밝혀지지 않았으나<sup>45)</sup> 최종키의 예후를 고려했을 때는 사춘기 이전 시기까지는 가능한 저용량의 HC를 유지하는 것이 권장된다. 환자 개인마다 필요한 유지용량이 다를 수 있는데 사춘기 시기에는 cortisol clearance가 증가되어서 더 많은 용량이 필요할 수 있다.

### 3. Mineralocorticoid

전형적인 SW형의 경우는 HC 만으로는 치료가 불충분하므로 FC 복용(FC 0.05-0.2 mg/d, 1-2회 분복)도 필요하다. 특히 신생아 및 영아시기에는 모유나 분유만으로는 나트륨 섭취가 부족하므로 NaCl (0.1-0.2 g/d 수유 시기에 맞추어서 분복) 복용도 필요하다<sup>5)</sup>. 신생아 시기에는 알도스테론 저항성을 보일 수 있으며 알도스테론 결핍증은 SW형과 일부 SV형에서 보일 수 있다<sup>46)</sup>. FC와 NaCl의 복용을 통해서 바소프레신과 ACTH를 낮춤으로써 나트륨 균형을 잘 맞추면 HC용량을 줄일 수 있으므로 최종키에도 좋은 영향을 미친다. 유럽과 미국 가이드라인은 모든 환자에게 FC를 복용하라고 권고하지만, 모든 환자에게 이득이 된다는 증거는 없다. 부족한 체중 증가, 높은 혈장 레닌, 저나트륨혈증과 고칼륨혈증 등을 보이는 환아는 SW형으로 진단하고 FC 투여를 시작해야 한다. FC의 용량은 혈장 레닌, 전해질, 체중 증가를 관찰하면서 조절한다. 약물 부작용으로는 고혈압, 부종 등이 있다. Glucocorticoid를 고용량(100 mg/m<sup>2</sup>/d HC)으로 시작한 경우에는 추후 용량 감량 시에 mineralocorticoid 결핍을 보일 수

있으므로 주의해야 한다<sup>42)</sup>.

## 결 론

21-OHD에 대한 신생아 선별 검사는 17-OHP를 통해 이루어지며 다음 사항들에 대한 고려가 필요하다. 첫째 SW형 남아를 조기에 발견하고, 둘째 여아에서 성별 결정을 조기에 올바르게 하고, 셋째 NC형 환자를 찾아내고, 넷째 미숙아/ 저체중 출생아/아픈 신생아에서 위양성률을 낮추어서 불필요한 재검 및 경제적/심리적 부담을 최소화 하는 것이 중요하다. 기존 RIA방법에 비해 최근 LC-MS/MS가 민감도와 특이도를 높이는 검사로 주목 받고 있다. ACTH 자극 검사는 17-OPH 결과가 애매한 경우 시행되어야 하며, 분자유전학적 확진과 예후를 예측하고 유전 상담에 도움이 되기 위해서는 *CYP21A2* 유전자 검사가 필요하다. 무엇보다 21-OHD가 임상적으로 확실하게 의심되는 경우에는 확진 검사에 앞서 적절한 치료가 조기에 시작되어야 한다.

## 요 약

선천성 부신 과형성증 중 가장 흔한 21-hydroxylase deficiency (21-OHD)는 신생아 선별검사에서 17-hydroxyprogesterone (17-OHP)의 증가로 조기 진단이 가능하다. 17-OHP가 애매하게 증가되는 경우에는 ACTH 자극 검사가 필요하며, 이 검사는 nonclassical (NC형) 21-OHD 진단의 gold standard이다. 전형적인 임상 증상이 없는 경우, 예를 들어 남성이화 심하지 않은 여아, 경한 simple virilizing (SV)형 남아나 신생아 선별 검사에서 발견되지 않을 수 있는 NC형 환자의 경우, 분자유전학적 검사가 진단에 도움을 줄 수 있으며, 이는 예후 예측 및 유전 상담에도 도움이 된다. 미숙아와 저체중 출생아의 경우는 17-OHP가 위양성을 보이기 쉬우므로 출생 주수나 출생 체중에 따른 cutoff 값 설정이 필요하다. 높은 위양성률을 극복하기 위해 기존 RIA방법에 비해 최근 LC-MS/MS가 민감도와 특이도를 높이는 검사로 주목 받고 있다. 21-OHD 신생아 선별 검사의 효율성을 높이기 위해서는 SW형 남아를 조기에 발견하고, 여아에서 성별 결정

을 조기에 올바르게 하고, NC형 환자를 찾아내고, 미숙아/저체중 출생아/아픈 신생아에서 위양성률을 낮추어서 불필요한 재검 및 경제적/심리적 부담을 최소화 하기 위한 노력이 필요하다. 무엇보다 21-OHD가 임상적으로 확실하게 의심되는 경우에는 확진 검사에 앞서 적절한 치료가 조기에 시작되어야 한다. 저자들은 본 종설에서 21-OHD의 신생아 선별 검사 후 진단 알고리즘에 대해 최신 문헌들에 근거하여 가이드라인을 제시하는 바이다.

## Acknowledgement

본 연구는 보건복지부 보건의료연구개발사업의 지원에 의하여 이루어진 것임(A120030).

## 참 고 문 헌

- 1) White PC. Neonatal screening for congenital adrenal hyperplasia. *Nat Rev Endocrinol* 2009;5:490-8.
- 2) Bachega TA, Billerbeck AE, Madureira G, Marcondes JA, Longui CA, Leite MV, et al. Molecular genotyping in Brazilian patients with the classical and nonclassical forms of 21-hydroxylase deficiency. *J Clin Endocrinol Metab* 1998;83:4416-9.
- 3) Paulino LC, Araujo M, Guerra G, Jr., Marini SH, De Mello MP. Mutation distribution and CYP21/C4 locus variability in Brazilian families with the classical form of the 21-hydroxylase deficiency. *Acta Paediatr* 1999;88:275-83.
- 4) Torres N, Mello MP, Germano CM, Elias LL, Moreira AC, Castro M. Phenotype and genotype correlation of the microconversion from the CYP21A1P to the CYP21A2 gene in congenital adrenal hyperplasia. *Braz J Med Biol Res* 2003;36:1311-8.
- 5) Speiser PW, Azziz R, Baskin LS, Ghizzoni L, Hensle TW, Merke DP, et al. Congenital adrenal hyperplasia due to steroid 21-hydroxylase deficiency: an Endocrine Society clinical practice guideline. *J Clin Endocrinol Metab* 2010;95:4133-60.
- 6) Merke DP, Bornstein SR, Avila NA, Chrousos GP. NIH conference. Future directions in the study and management of congenital adrenal hyperplasia due to 21-hydroxylase deficiency. *Ann Intern Med* 2002; 136:320-34.
- 7) Grosse SD, Van Vliet G. How many deaths can be prevented by newborn screening for congenital adrenal

- hyperplasia? *Horm Res* 2007;67:284-91.
- 8) Speiser PW, White PC. Congenital adrenal hyperplasia. *N Engl J Med* 2003;349:776-88.
  - 9) White PC, Bachega TA. Congenital adrenal hyperplasia due to 21 hydroxylase deficiency: from birth to adulthood. *Semin Reprod Med* 2012;30:400-9.
  - 10) New MI, Lorenzen F, Lerner AJ, Kohn B, Oberfield SE, Pollack MS, et al. Genotyping steroid 21-hydroxylase deficiency: hormonal reference data. *J Clin Endocrinol Metab* 1983;57:320-6.
  - 11) Falhammar H, Wedell A, Nordenstrom A. Biochemical and genetic diagnosis of 21-hydroxylase deficiency. *Endocrine* 2015;50:306-14.
  - 12) Concolino P, Mello E, Toscano V, Ameglio F, Zuppi C, Capoluongo E. Multiplex ligation-dependent probe amplification (MLPA) assay for the detection of CYP21A2 gene deletions/duplications in congenital adrenal hyperplasia: first technical report. *Clin Chim Acta* 2009;402:164-70.
  - 13) Tajima T, Fujieda K, Nakayama K, Fujii-Kuriyama Y. Molecular analysis of patient and carrier genes with congenital steroid 21-hydroxylase deficiency by using polymerase chain reaction and single strand conformation polymorphism. *J Clin Invest* 1993;92:2182-90.
  - 14) New MI, Abraham M, Gonzalez B, Dumic M, Razzaghy-Azar M, Chitayat D, et al. Genotype-phenotype correlation in 1,507 families with congenital adrenal hyperplasia owing to 21-hydroxylase deficiency. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2013;110:2611-6.
  - 15) Wilson RC, Mercado AB, Cheng KC, New MI. Steroid 21-hydroxylase deficiency: genotype may not predict phenotype. *J Clin Endocrinol Metab* 1995;80:2322-9.
  - 16) Koyama S, Toyoura T, Saisho S, Shimosawa K, Yata J. Genetic analysis of Japanese patients with 21-hydroxylase deficiency: identification of a patient with a new mutation of a homozygous deletion of adenine at codon 246 and patients without demonstrable mutations within the structural gene for CYP21. *J Clin Endocrinol Metab* 2002;87:2668-73.
  - 17) White PC, Tusie-Luna MT, New MI, Speiser PW. Mutations in steroid 21-hydroxylase (CYP21). *Hum Mutat* 1994;3:373-8.
  - 18) Higashi Y, Tanae A, Inoue H, Fujii-Kuriyama Y. Evidence for frequent gene conversion in the steroid 21-hydroxylase P-450(C21) gene: implications for steroid 21-hydroxylase deficiency. *Am J Hum Genet* 1988;42:17-25.
  - 19) White PC, Vitek A, Dupont B, New MI. Characterization of frequent deletions causing steroid 21-hydroxylase deficiency. *Proc Natl Acad Sci U S A* 1988;85:4436-40.
  - 20) Morel Y, Andre J, Uring-Lambert B, Hauptmann G, Betuel H, Tossi M, et al. Rearrangements and point mutations of P450c21 genes are distinguished by five restriction endonuclease haplotypes identified by a new probing strategy in 57 families with congenital adrenal hyperplasia. *J Clin Invest* 1989;83:527-36.
  - 21) Speiser PW, Dupont J, Zhu D, Serrat J, Buegeleisen M, Tusie-Luna MT, et al. Disease expression and molecular genotype in congenital adrenal hyperplasia due to 21-hydroxylase deficiency. *J Clin Invest* 1992;90:584-95.
  - 22) Krone N, Arlt W. Genetics of congenital adrenal hyperplasia. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab* 2009;23:181-92.
  - 23) Fluck CE, Tajima T, Pandey AV, Arlt W, Okuhara K, Verge CF, et al. Mutant P450 oxidoreductase causes disordered steroidogenesis with and without Antley-Bixler syndrome. *Nat Genet* 2004;36:228-30.
  - 24) Fukami M, Nishimura G, Homma K, Nagai T, Hanaki K, Uematsu A, et al. Cytochrome P450 oxidoreductase deficiency: identification and characterization of biallelic mutations and genotype-phenotype correlations in 35 Japanese patients. *J Clin Endocrinol Metab* 2009;94:1723-31.
  - 25) Koyama Y, Homma K, Fukami M, Miwa M, Ikeda K, Ogata T, et al. Two-step biochemical differential diagnosis of classic 21-hydroxylase deficiency and cytochrome P450 oxidoreductase deficiency in Japanese infants by GC-MS measurement of urinary pregnanetriolone/tetrahydrocortisone ratio and 11beta-hydroxyandrosterone. *Clin Chem* 2012;58:741-7.
  - 26) Jeandron DD, Sahakitrungruang T. A novel homozygous Q334X mutation in the HSD3B2 gene causing classic 3beta-hydroxysteroid dehydrogenase deficiency: an unexpected diagnosis after a positive newborn screen for 21-hydroxylase deficiency. *Horm Res Paediatr* 2012;77:334-8.
  - 27) Nordenstrom A, Forest MG, Wedell A. A case of 3beta-hydroxysteroid dehydrogenase type II (HSD3B2) deficiency picked up by neonatal screening for 21-hydroxylase deficiency: difficulties and delay in etiologic diagnosis. *Horm Res* 2007;68:204-8.
  - 28) Valentino R, Tommaselli AP, Rossi R, Lombardi G, Varrone S. A pilot study for neonatal screening of congenital adrenal hyperplasia due to 21-hydroxylase and 11-beta-hydroxylase deficiency in Campania region. *J Endocrinol Invest* 1990;13:221-5.
  - 29) Cavarzere P, Samara-Boustani D, Flechtner I, Dechaux M, Elie C, Tardy V, et al. Transient hyper-17-hydroxyprogesteronemia: a clinical subgroup of patients diagnosed at neonatal screening for congenital adrenal hyperplasia. *Eur J Endocrinol* 2009;161:285-92.
  - 30) Silveira EL, Elnecape RH, dos Santos EP, Moura V,



- Pinto EM, van der Linden Nader I, et al. Molecular analysis of CYP21A2 can optimize the follow-up of positive results in newborn screening for congenital adrenal hyperplasia. *Clin Genet* 2009;76:503-10.
- 31) Coulm B, Coste J, Tardy V, Ecosse E, Roussey M, Morel Y, et al. Efficiency of neonatal screening for congenital adrenal hyperplasia due to 21-hydroxylase deficiency in children born in mainland France between 1996 and 2003. *Arch Pediatr Adolesc Med* 2012;166:113-20.
- 32) Gurian EA, Kinnamon DD, Henry JJ, Waisbren SE. Expanded newborn screening for biochemical disorders: the effect of a false-positive result. *Pediatrics* 2006;117:1915-21.
- 33) Matern D, Tortorelli S, Oglesbee D, Gavrillov D, Rinaldo P. Reduction of the false-positive rate in newborn screening by implementation of MS/MS-based second-tier tests: the Mayo Clinic experience (2004-2007). *J Inher Metab Dis* 2007;30:585-92.
- 34) Janzen N, Peter M, Sander S, Steuerwald U, Terhardt M, Holtkamp U, et al. Newborn screening for congenital adrenal hyperplasia: additional steroid profile using liquid chromatography-tandem mass spectrometry. *J Clin Endocrinol Metab* 2007;92:2581-9.
- 35) Schwarz E, Liu A, Randall H, Haslip C, Keune F, Murray M, et al. Use of steroid profiling by UPLC-MS/MS as a second tier test in newborn screening for congenital adrenal hyperplasia: the Utah experience. *Pediatr Res* 2009;66:230-5.
- 36) Park S, Kwon A, Yang S, Park E, Choi J, Hwang M, et al. Analysis and cut-off adjustment of dried blood spot 17 alpha-hydroxyprogesterone concentration by birth weight. *Journal of The Korean Society of Inherited Metabolic Disease* 2014;14:150-5.
- 37) Sarafoglou K, Gaviglio A, Hietala A, Frogner G, Banks K, McCann M, et al. Comparison of newborn screening protocols for congenital adrenal hyperplasia in preterm infants. *J Pediatr* 2014;164:1136-40.
- 38) Chennuri VS, Mithbawkar SM, Mokal RA, Desai MP. Serum 17 alpha hydroxyprogesterone in normal full term and preterm vs sick preterm and full term newborns in a tertiary hospital. *Indian J Pediatr* 2013; 80:21-5.
- 39) Stanczyk FZ, Clarke NJ. Advantages and challenges of mass spectrometry assays for steroid hormones. *J Steroid Biochem Mol Biol* 2010;121:491-5.
- 40) Speiser PW. Improving neonatal screening for congenital adrenal hyperplasia. *J Clin Endocrinol Metab* 2004;89:3685-6.
- 41) Mass Screening C, Japanese Society for Pediatric E, Japanese Society for Mass S, Ishii T, Anzo M, Adachi M, et al. Guidelines for diagnosis and treatment of 21-hydroxylase deficiency (2014 revision). *Clin Pediatr Endocrinol* 2015;24:77-105.
- 42) Kusuda S, Tachibana K, Saisho S, Yokota I, Igarashi Y, S S. Guideline for treatment of 21-hydroxylase deficiency. *J Jpn Pediatr Soc* 1999;103:72-5.
- 43) Joint LECAHWG. Consensus statement on 21-hydroxylase deficiency from the Lawson Wilkins Pediatric Endocrine Society and the European Society for Paediatric Endocrinology. *J Clin Endocrinol Metab* 2002; 87:4048-53.
- 44) Bonfig W, Schmidt H, Schwarz HP. Growth patterns in the first three years of life in children with classical congenital adrenal hyperplasia diagnosed by newborn screening and treated with low doses of hydrocortisone. *Horm Res Paediatr* 2011;75:32-7.
- 45) Muthusamy K, Elamin MB, Smushkin G, Murad MH, Lampropulos JF, Elamin KB, et al. Clinical review: Adult height in patients with congenital adrenal hyperplasia: a systematic review and metaanalysis. *J Clin Endocrinol Metab* 2010;95:4161-72.
- 46) Nimkarn S, Lin-Su K, Berglind N, Wilson RC, New MI. Aldosterone-to-renin ratio as a marker for disease severity in 21-hydroxylase deficiency congenital adrenal hyperplasia. *J Clin Endocrinol Metab* 2007; 92:137-42.