

원발성 무월경 여성에서 관찰된 Pseudoisodicentric X 염색체

포천중문의과대학교 강남차병원 여성의학연구소 유전학연구실¹, 산부인과학교실²

박상희¹ · 심성한¹ · 진미옥¹ · 강수진¹ · 배성미¹ · 손수민¹ · 차동현^{1, 2} · 윤태기² · 조정현²

Pseudoisodicentric X chromosome in a female with primary amenorrhea

Sang-Hee Park¹, Sung Han Shim¹, Mi-Uk Chin¹, Su Jin Kang¹, Sung-Mi Bae¹
Soo-Min Sohn¹, Dong-Hyun Cha^{1, 2}, Tae Ki Yoon², and Jung-Hyun Cho²

¹Genetic Laboratory, Fertility Center of CHA General Hospital,

²Department of Obstetrics and Gynecology, Pochon CHA University, Seoul, Korea

A 24-year-old female with primary amenorrhea was referred for a chromosome study. The karyotype of the patient was 46,X,der(X) under initial GTG-banding analysis. Fluorescence in situ hybridization (FISH) analysis with an LSI Kallmann (KAL) region probe [probes for Xp22.3(KAL) and CEP(X) for control] was carried out. The abnormal chromosome was KAL- and CEP(X)×2. In addition, interphase FISH analysis revealed the patient to be mosaic for two different cell lines: 90% of cells had three signals and 10% of the cells had only one signal for CEP(X). Based on these results, the karyotype of the patient was 45,X/46,X,psu idic(X)(p22.1), which is partial trisomy for Xqter→Xp22.1 and partial monosomy for Xpter→Xp22.1. This karyotype was considered a variant of Turner syndrome. In summary, Idic(X) and low-level mosaicism was successfully characterized by FISH analysis with a CEP(X) probe.

Key Words : Pseudoisodicentric X chromosome, Variant Turner syndrome, Interphase FISH, low level mosaicism

서론

터너 증후군은 45,X의 핵형에 의해 특징지어지는 유전질환으로 단신, 성부전증, 다양한 신체 유전징후 등을 나타낸다^{1, 2}. 또한, 모자이시즘이나 성염색체의 구조적 이상에 의해서도 터너 표현형의 일부 혹은 전부가 나타나기도 하는데³, Kim 등⁴이 한국인 터너 증후군 환자들의 핵형을 조사한 바에 따르면, 45,X가 50.8%, 모자이시즘이 28.1%, del(Xq)가 4.4%, i(Xq)가 16.7%의 분포를 나타내었다. 한편, 터너 증후군 환자에서 dicentric X 염색체는 드물게 나타나며, 이런 구조적 이상을 가진 염색체는 상당히 불안정한 형태이므로 인간의 핵

형에서는 거의 발견되지 않는다⁵⁻⁷. 이들 염색체 중 비교적 안정적인 형태의 dicentric은 기능적으로 monocentric으로 두 개의 동원체(centromere) 중 하나만 기능을 갖게 된다⁸. Saffery 등⁹은 비활성화(inactive)된 동원체에는 동원체 기능에 관여하는 단백질인 Kinetochore-associated protein이 결핍되어 있음을 관찰하였으나, 어떤 기작에 의해 동원체가 기능을 못하게 되는지는 아직 밝혀지지 않은 상태이다. Dicentric X의 임상적 특징은 절단점의 위치, 중복과 결실에 관여하는 염색체 부위, X 염색체의 비활성화 양식(inactivation pattern)에 의해 영향을 받게 된다^{1, 2}.

본 연구진은 무월경을 주소로 내원한 여성에게 세포유전학적 검사와 FISH 방법을 통해 pseudoisodicentric X 염색체를 관찰하였고, 낮은 비율의 45,X cell line과 모자이시즘을 확인하였다. 이는 터너 증후군의 한 형태이나 드문 경우이기 때문

책임저자: 조정현, 서울시 강남구 역삼동 606-5
강남차병원 여성의학연구소
Tel: 02)3468-3410, Fax: 02)3468-3464
E-mail: medicho@hotmail.com

에 간단한 문헌조사와 함께 보고하는 바이다.

증 례

환 자 : 김OO, 25세, 여성

주 소 : 원발성 무월경

가족력 : 1남 2녀 중 차녀로 양친 모두 특이소견이 없으며 건강상태도 양호하였다. 언니는 30세로 건강하고, 정상적인 생리주기를 보였다.

과거력 : 초경은 없었으며 초등학교 시절 키가 작은 편에 속하였다. 성장속도가 느려 중학교 1학년 때부터 약 1년간 성장호르몬 주사를 맞았고, 중학교 3년 동안 14 cm 정도 성장하였다. 사춘기 이후 음모, 액와모 및 유방의 발달이 저조하였다.

진찰소견 및 처방 : 내원 당시 외형상 보통 여성의 신장(157 cm)과 체중(63 kg)을 보였고, 혈압, 맥박, 체온, 호흡수는 정상이었다. 이학적 소견상 음모, 액와모 및 유방의 발달이 저조하였다. 외음부는 음모의 발달이 저조하였으나, 외음부의 이상 소견은 보이지 않았다. 자궁 및 유방의 발육과 정상적인 생리 및 (난자 공여에 의한) 임신을 위해 호르몬 복용으로 정기적인 생리를 유도하였다.

임상 검사소견 : 경직장 초음파상 자궁의 크기는 5.2×1.7×2.3 cm로 작았으며, 양측 자궁 부속기는 발견되지 않아 흔적생식샘(streak gonad)은 의심할 수 있었다. 내분비 검사상 FSH 44.9 mIU/mL, LH 10.1 mIU/mL, PRL 7.4 ng/mL, E2

7.8 pg/mL, testosterone 0.37 ng/mL, DHEA-S 121.0 ng/mL 이었다. 유방촉진 및 mammography상의 이상소견은 없었다.

세포유전학적 검사 : GTG-분염법을 이용해 환자의 핵형을 분석한 결과 염색체 수는 46개이며 정상 X염색체와 비정상적인 X염색체가 각각 하나씩 관찰되어 46,X,der(X)로 표기하였다. 비정상 X 염색체는 단완의 길이가 증가된 형태로 하나의 primary constriction을 가지고 있었다(Fig. 1). LSI Kallmann (KAL) region probe (Downers Grove, IL, USA)로 중기 상에서 FISH 분석 결과, 비정상 X 염색체는 Xp22.3에 포함하는 오렌지색 형광이 보이지 않았고, 동원체 부분에 포함하는 초록색 형광이 두 개 관찰되었다(Fig. 2). 두 개의 동원체 중 하나는 primary constriction을 보이고, 다른 하나는 형광이 일관되게 두 개의 점으로 분리된 형태로 나타났다. 핵형분석과 FISH 방법으로 비정상 X 염색체가 단완의 Xp22.1 위치에서 대칭 형태로 중복되어 있으며, 하나의 동원체만 기능을 하고, 나머지 하나는 기능이 억제되어 있음을 알 수 있었다.

200개의 간기세포에서 동원체에 포함하는 초록색의 CEP(X) 형광수를 조사해 보니 90%(179개 세포)에서 세 개의 형광을, 10%(21개 세포)에서 한 개의 형광을 보였다(Fig. 3). 따라서 45,X cell line과 46,X,psu idic(X)(p22.1)의 cell line이

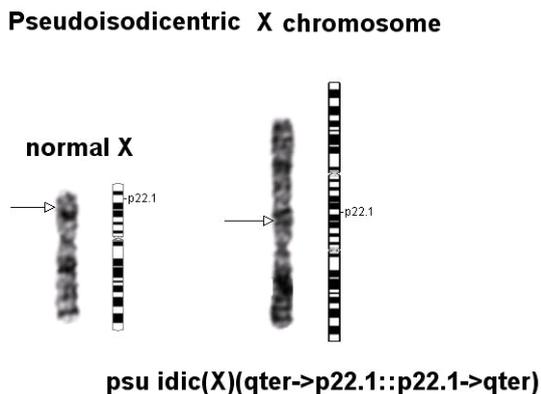


Fig. 1. A partial ideogram of the proband's X chromosomes. Normal (left) and structurally aberrant X chromosome (right) identified by GTG-banding. The rearranged X chromosome shows one primary constriction and no indication of the second centromeric region. Arrows indicate each breakpoint of the chromosomes.

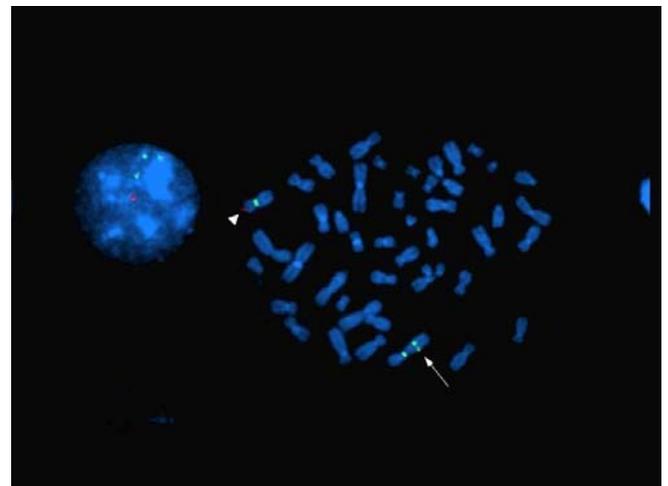


Fig. 2. Fluorescence in situ hybridization (FISH) of the metaphase chromosomes of the proband with a LSI Kallmann (KAL) region probe - KAL(Xp22.3) spectrum orange/CEP(X)(DXZ1) spectrum green. Hybridization with KAL(Xp22.3) spectrum orange showed a single signal (arrowhead) on the normal X chromosome and no signal on the aberrant X chromosome. Hybridization with CEP(X)(DXZ1) spectrum green showed a single signal on the normal X chromosome and two signals on the aberrant X chromosome. Split signals (arrow) on the aberrant X chromosome indicate a functionally inactive centromere.

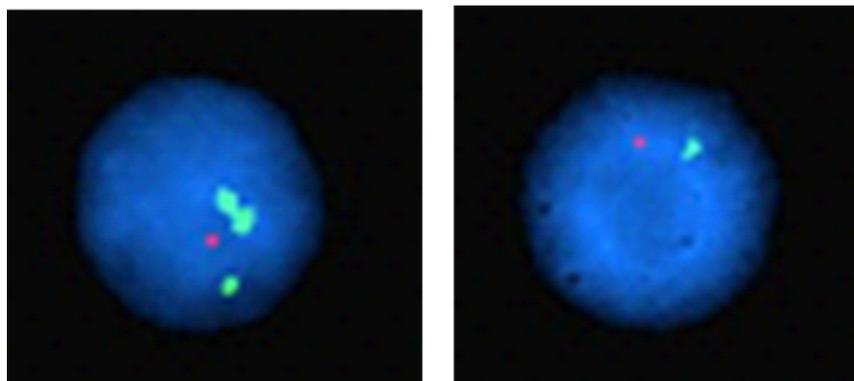


Fig. 3. Fluorescence in situ hybridization (FISH) on interphase nuclei. Hybridization with an X chromosome-specific centromeric probe revealed a mosaic condition with one cell line showing three signals (A) and the other showing a single signal (B).

모자이시즘 상태를 확인하였고, 환자의 핵형을 $mos\ 46,X,psu\ idic(X)(p22.1)[179]/45,X[21]$ 로 결정하였다.

고 찰

GTG-분염법과 FISH 결과에 근거하여 환자의 핵형을 $mos\ 46,X,psu\ idic(X)(p22.1)[179]/45,X[21]$ 로 명명하였다. 비정상 X 염색체는 Xqter→Xp22.1 부분에 대해서 trisomy, Xpter→Xp22.1 부분에 대해서는 monosomy 상태였다. 또한, 환자의 핵형은 45,X cell line과 모자이시즘을 이루고 있었다. GTG-분염법으로 추정한대로 비정상적인 X 염색체가 Xp22.1 위치에서 짝염색분체(sister chromatid) 사이에 절단과 융합이 일어난 pseudoisodicentric X인지 확인하기 위해 KAL probe로 FISH를 실시하였다. KAL probe는 Xp22.3을 탐지하는 형광 소식자로 이 부위가 결실되면 Kallmann syndrome을 나타내며 성선자극호르몬결핍성성선기능저하증(hypogonadotrophin hypogonadism)과 무후각증, 사춘기 지연 등의 증상을 보이게 된다. KAL probe는 Xp22.3에 대해서는 오렌지색 형광을 나타내며, 실험대조로 사용된 CEP(X)는 동원체 부위에서 초록색 형광을 보이므로, 한번의 실험으로 두가지 결과를 효과적으로 얻을 수 있어 사용되었다.

세포유전학적 검사로 결정한 절단점 Xp22.1보다 말단 위치(distal part)에 있는 오렌지색 형광(Xp22.3)을 관찰한 결과, 정상 X 염색체에 한 개의 형광이 나타나고, 비정상 X 염색체에서는 형광이 관찰되지 않아 절단점이 Xp22.1인 isochromosome X임을 확인하였다. 또한, 비정상 X 염색체에서 두 개의 초록색 형광이 관찰되었으며, 이 중 비활성화된 동원체에서는 두 개의 점으로 형광이 분리되어 보였다. 이것으로 두

개의 동원체 중 하나의 동원체만 기능을 하는 pseudoisodicentric X임을 확인할 수 있었다.

Dicentric X는 45,X와 모자이시즘 상태로 관찰되기도 한다⁷⁾. Petkovic 등¹⁰⁾은 간기세포 FISH 분석을 통해서 낮은 비율의 모자이시즘을 보고하였다. 중기세포의 경우 과분산세포상(over-spread)이나 불완전 중기세포(broken metaphase)로 인한 위모자이시즘(pseudomosaicism)을 배제하기 위해 interphase FISH 방법이 효과적이었다고 한다. 본 환자의 경우 처음 세포유전학적 방법만으로는 45,X cell line을 발견하지 못했으나, 간기세포 FISH 분석을 통해 모자이시즘을 확인할 수 있었다. 200개의 간기세포에서 CEP(X)에 포함하는 초록색 형광을 관찰한 결과 179개의 세포에서 세 개의 형광을, 21개 세포에서 하나의 형광을 보여 약 10%의 45,X cell line이 혼재되어 있음을 확인하였다. 이들 결과를 종합하여 볼때 정상 X 염색체와 dicentric X 염색체가 함께 있다가 세포분열 과정에서 dicentric X가 사라지면서 45,X cell line이 생겼으며, 정상적인 46,XX cell line은 발견되지 않은 것으로 보아 이 dicentric X는 감수분열(meiosis) 과정에서 생긴 것으로 추측할 수 있었다.

모자이시즘, 비활성화 양상, 위치효과, 부모의 나이 등의 원인으로 표현형이 다양하므로, X 염색체의 특정부위의 중복이나 결실을 임상적인 특징과 연관시키는 일은 쉽지 않다. Gole 등¹¹⁾은 무월경과 이차 성징의 지연을 보이는 환자에서 본 증례와 같은 절단점 Xp22.1을 지닌 pseudoisodicentric X를 관찰하였다. 다만, 이 환자는 모자이시즘을 보이지 않았으며, 신장은 평균이상으로 이 절단점(Xp22.1)의 말단 부분이 결실된 것이 신장에 중요한 영향을 미치지 않는 것으로 보고하였다. 본 증례에서 무월경 외에도 흔적생식샘(streak gonad), 평

균이하의 신장과 같이 터너 증후군 표현형의 일부가 나타나는 것은 45,X cell line의 영향인 것으로 보인다.

본 증례에서와 같이 낮은 비율의 모자이시즘은 일반적인 세포 유전학적 방법으로는 놓칠 수도 있으므로 간기세포 FISH 방법으로 확인하는 것이 필요하다. 핵형과 표현형과의 연관 규명, 유전 상담, 지속적인 임상적 경과 관찰 등을 위해 비정상적인 성염색체의 유전적 불균형을 정확히 진단하고 규명하는 것이 필수적이라 하겠다.

한글요약

24세의 무월경을 주소로 내원한 여성에게서 세포유전학적 검사를 시행하였다. GTG-분염법 결과, 환자의 핵형이 46,X,der(X)로 관찰되어 LSI Kallmann(KAL) 형광소식자 [probes for Xp22.3 (KAL)과 CEP(X) for control]로 FISH 분석을 시행하였다. 비정상 X 염색체에서는 KAL (Xp22.3)에 대한 형광이 보이지 않았고, CEP(X)에 대한 형광이 두 개씩 관찰되었다. 간기세포 FISH 분석 결과, CEP(X) 형광소식자에 대해 분석한 세포의 90%에서 세 개의 형광이, 10%의 세포에서 하나의 형광이 관찰되어 두가지 cell line이 혼재되어 있는 모자이시즘을 확인하였다. 이들 결과들을 통해 환자의 핵형이 45,X/46,X,psu idic(X)(p22.1)이며, 이는 Xqter→Xp22.1 부분은 중복되어 있고, Xpter→Xp22.1 부분은 결실된 상태로 터너 증후군의 변형된 형태임을 판명하였다. Idic(X)와 낮은 비율의 모자이시즘을 확인하는데 CEP(X) 형광소식자로 FISH를 시행하는 것이 유용하였다.

참고문헌

- Ogata T, Matsuo N. Turner syndrome and female sex chromosome aberrations: deduction of the principal factors involved in the development of clinical features. *Hum Genet* 1995;95:607-29.
- Chu CE, Connor JM. Molecular biology of Turner's syndrome. *Arch Dis Child* 1995;72:285-6.
- Giglio S, Pirola B, Arrigo G, Dagrada P, Bardoni B, Bernardi F, et al. Opposite deletions/duplications of the X chromosome: two novel reciprocal rearrangements. *Eur J Hum Genet* 2000;8:63-70.
- Kim SS, Jung SC, Kim HJ, Moon HR, Lee JS. Chromosome abnormalities in a referred population for suspected chromosomal aberrations: a report of 4117 cases. *J Korean Med Sci* 1999;14:373-6.
- Sullivan BA, Willard HF. Stable dicentric X chromosomes with two functional centromeres. *Nat Genet* 1998;20:227-8.
- Therman E, Trunca C, Kuhn EM, Sarto GE. Dicentric chromosomes and the inactivation of the centromere. *Hum Genet* 1986;72:191-5.
- Dalton P, Coppin B, James R, Skuse D, Jacobs P. Three patients with a 45,X/46,X,psu dic(Xp) karyotype. *J Med Genet* 1998;35:519-24.
- Earnshaw WC, Ratrie H 3rd, Stetten G. Visualization of centromere proteins CENP-B and CEN-C on a stable dicentric chromosome in cytological spreads. *Chromosoma* 1989;98:1-12.
- Saffery R, Irvine DV, Griffiths B, Kalitsis P, Choo KH. Components of the human spindle checkpoint control mechanism localize specifically to the active centromere on dicentric chromosomes. *Hum Genet* 2000;107:376-84.
- Iskra P, Ingeborg B, Ruzica B. Cytogenetic evaluation, fluorescence in situ hybridization, and molecular study of psu idic(X)(pter→q22.3::q22.3→pter) chromosome aberration in a girl with moderate growth retardation. *Croatian Med J* 2003;44:494-9.
- Gole LA, Annapoorna A, Lim J, Anandakumar C. A phenotypically normal female with pseudodicentric X: correlation for statural genes. *Singapore Med J* 2001;42:428-9.