

터너증후군의 핵형과 표현형간의 연관성

경북대학교 의과대학 소아과학교실

심예지 · 황영주 · 이건수

Correlation between Karyotype and Phenotype in Turner Syndrome

Ye Jee Shim, Young Ju Hwang and Kun Soo Lee

Department of Pediatrics, Kyungpook National University School of Medicine, Daegu, Korea

Purpose : In spite of the karyotype and phenotype diversity in Turner syndrome patients, there are few reports about such differences in Korea. We reviewed the data of chromosome abnormalities, clinical manifestations, and comorbidities of Turner syndrome patients in Kyungpook National University Hospital to compare them to the recent hypotheses about sex chromosome gene loci related to Turner symptoms.

Materials and Methods : We identified the cytologic findings of 92 patients with Turner syndrome and the clinical findings of 62 patients among them.

Results : 54.3 percent of patients had 45,X while 45.7 percent showed other karyotype combinations (45,X/46,XX, 45,X/46,XX/47,XXX, 46,X,del(Xp), 46,X,del(Xq), 45,X/46,X,del(Xq), 46,X,i(Xq), 45,X/46,X,i(Xq)). The Turner symptoms found included short neck, high arched palate, broad chest, Madelung deformity, short metacarpals, scoliosis, cubitus valgus, low hair line, webbed neck, edematous extremities, pigmented nevus, and sexual infantilism. The specific diseases associated Turner syndrome included renal abnormalities, congenital heart disease, hearing defects, diabetes mellitus, hyperlipidemia, and decreased bone density. The phenotype of the mosaicism group was milder than that of the monosomy group. In the case of 46,X,del(Xp) and 45,X/46,X,del(Xq) groups, all had skeletal abnormalities, but the 46,X,del(Xq) group had none. In the case of 46,X,del(Xp) group, all showed short statures and skeletal abnormalities, but no sexual infantilism was observed. In the case of 46,X,i(Xq) and 45,X/46,X,i(Xq) groups, they all showed delayed puberty and had primary amenorrhea.

Conclusion : It is important to study karyotype-phenotype correlations in patients with Turner syndrome to obtain interesting information about the genotype-phenotype correlations related to the X chromosome.

Key Words: Turner, Karyotype, Phenotype, Correlation

접 수: 2009년 6월 1일

수정본접수: 2009년 6월 16일

게재승인일: 2009년 6월 22일

게재일: 2009년 6월 30일

책임저자: 이건수

우700-721 대구광역시 중구 삼덕동 2가

경북대학교 의과대학 소아과학교실

Tel: 053)420-5713, Fax: 053)425-6683

E-mail: kslee@mail.knu.ac.kr

서론

터너증후군(Turner syndrome)은 45,X 외에도 섞임증(mosaicism) 및 구조 이상 등의 다양한 핵형을 가지며, 또한 다양한 임상 양상 및 동반 질환이 나타나는 질환이다. 터너증후군의 핵형과 표현형간의 연관성에 대한 연구는 환자나 가족들의 이해 및 유전 상담에 유용하게 쓰일 수 있을 것이다. 또한

국외에서는 문제가 생긴 X 염색체의 특정 부분과 그에 따른 임상 양상을 비교함으로써 인간의 X 염색체에 위치하는 유전자 및 그것의 역할에 대한 연구도 활발히 이루어지고 있다. 그러나 국내에서는 그 자료가 미미한 실정이다. 이에 본 연구에서는 경북대학교병원에서 터너증후군으로 진단 받은 환자의 핵형 및 임상 양상을 조사함으로써 그 연관성을 분석하고, 현재 밝혀지고 있는 유전자 가설들과 비교해보고자 한다.

대상 및 방법

1986년 8월부터 2008년 12월까지 22년간 경북대학교병원에서 터너증후군으로 진단받은 92례를 대상으로 염색체의 핵형을 분류하였다. 염색체 핵형 명명은 ISCN (International System for Human Cytogenetics Nomenclature) 2005¹⁾의 명명 규약을 준수하였다. 그리고 그 중 차트가 분실되었거나 기록이 자세히 되어 있지 않아 임상 양상 혹은 동반 질환에 대한 사항을 알 수 없었던 30례를 제외한 62례를 대상으로 진단 당시의 나이와 신장, 골격 이상을 포함한 임상 양상, 추적 관찰 중 이차 성징의 발현 및 무월경의 유무, 동반 질환의 이환 등을 후향적으로 조사하였다. 저신장은 진단 당시에 신장이 3백분위수 미만인 경우로 정의하였다. 이차 성징 발현에 의한 성적 성숙도는 Tanner stage로 분류하였으며, 일차 무월경은 16세 이후에도 월경이 나타나지 않는 경우로 정의하였다.

결 과

1. 터너증후군의 핵형 분석(Table 1)

터너증후군으로 진단된 92례 중 45,X가 50례(54.3%)로 가장 많았다. 섞임증으로는 45,X/46,XX가 12례(13.0%), 45,X/47,XXX가 2례(2.2%)였다. 그 외에 구조 이상 및 구조 이상과 섞임증이 함께 나타난 형으로 46,X,del(Xq)이 5례(5.4%), 45,X/46,X,del(Xq)이 2례(2.2%), 46,X,del(Xp)이 3례(3.3%), 46,X,i(Xq)이 6례(6.6%), 45,X/46,X,i(Xq)이 12례(13.0%)였다.

2. 45,X와 섞임증 (Table 2, 3)

45,X 26례 중 26례 전부에서 3백분위수 미만의 저신장이 나타났다. 임상 양상으로 짧은 목이 7례, 높은 구개궁이 2례, 넓은 가슴이 13례, madelung 변형이 2례, 짧은 손허리뼈 (short

metacarpals)가 6례, 척추측만증이 1례, 외반주(cubitus valgus)가 6례, 낮은 두발선이 7례, 익상경(webbed neck)이 15례, 손발의 부종이 2례, 색소 모반(pigmented nevus)이 2례, 성적 유치증(sexual infantilism)이 23례에서 나타났다. 동반 질환으로는 신장 기형이 4례, 선천심장병이 4례, 청력 감소가 2례, 갑상선 질환이 2례, 당뇨병이 1례, 고지질혈증이 4례, 골밀도 저하가 10례였다. 45,X/46,XX 6례 중 6례 전부에서 저신장이 나타났으며, 그 외에 짧은 목 1례, 넓은 가슴 6례, 외반주 3례, 익상경 1례, 성적 유치증 6례, 고지질혈증 1례, 골밀도 저하 2례가 나타났다. 45,X/47,XXX 2례 중 1례에서 저신장을 보였으며 넓은 가슴, 외반주, 낮은 두발선, 갑상선 질환, 고지질혈증, 골밀도 저하가 각각 1례에서 있었다.

3. X 염색체 장완 혹은 단완의 부분적 결실(Table 4)

46,X,del(Xq) 5례 중 4례에서 저신장이 나타났고 나머지 1례에서는 정상 범위였다. 5례 모두에서 골격 이상은 나타나지 않았다. 5례 중 1례에서는 출생 직후 사망하여 추적 관찰이 불가능하였고, 나머지 4례에서 이차성징 지연 및 무월경이 나타났다. 일차 무월경이 2례, 이차 무월경이 2례였다. 4례에서 모두 골반 초음파 및 여성호르몬 검사를 시행하였는데 자궁이 작고 난소는 흔적만 남아 있었으며, Estradiol은 감소, LH 및 FSH는 증가되어 난소 기능 부전 소견이 나타났다. 45,X/46,X,del(Xq)은 2례였고 모두저신장을 보였으며 외반술 및 넓은 가슴 등의 골격 이상을 보였다. 2례 모두에서 이차성징 지연 및 일차 무월경이 나타났으며, 골반 초음파 및 여성호르몬 검사에서도 난소 기능 부전 소견을 보였다. 45, X,del(Xp)은 3례였고 모두 저신장 및 짧은 목, 넓은 가슴, 외반주 등의 골격 이상이 나타났으나 모두 나이에 맞게 이차 성징이 발현되고 있었다. 그 중 1례에서는 불규칙적인 월경 및 불임으로 본원을 방문하였으나 그 원인은 자궁 내막증이었으며 골반 초음파 및 여성 호르몬 검사에서도 난소

Table 1. Frequency of Karyotypes of Turner Syndrome

| Karyotype | Number of Patients |
|-------------------|--------------------|
| 45,X | 50 (54.3%) |
| 45,X/46,XX | 12 (13.0%) |
| 45,X/47,XXX | 2 (2.2%) |
| 46,X,del(Xq) | 5 (5.4%) |
| 45,X/46,X,del(Xq) | 2 (2.2%) |
| 46,X,del(Xp) | 3 (3.3%) |
| 46,X,i(Xq) | 6 (6.6%) |
| 45,X/46,X,i(Xq) | 12 (13.0%) |
| Total | 92 (100.0%) |

Table 2. Frequency of Turner Symptoms and Comorbidities in Various Karyotypes

| | 45,X | 45,X/46,XX | 45,X/47,XXX | 46,X,del(Xq) | 45,X/46,X,del(Xq) | 46,X,del(Xp) | 46,X,i(Xq) | 45,X/46,X,i(Xq) |
|--------------------------|------|------------|-------------|--------------|-------------------|--------------|------------|-----------------|
| Short Stature | 26 | 6 | 1 | 4 | 2 | 3 | 6 | 10 |
| Short Neck | 7 | 1 | 0 | 0 | 0 | 1 | 1 | 2 |
| High Arched Palate | 2 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 |
| Broad Chest | 13 | 6 | 1 | 0 | 1 | 2 | 0 | 3 |
| Madelung Deformity | 2 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 | 1 |
| Short Metacarpals | 6 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 | 0 |
| Scoliosis | 1 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 |
| Cubitus Valgus | 6 | 3 | 1 | 0 | 2 | 2 | 1 | 3 |
| Low Hair Line | 7 | 0 | 1 | 0 | 1 | 0 | 0 | 2 |
| Webbed Neck | 15 | 1 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 | 2 |
| Edematous Extremities | 2 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| Pigmented Nevus | 2 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 |
| Sexual Infantilism | 23 | 6 | 0 | 4 | 2 | 0 | 6 | 11 |
| Kidney Anomaly | 4 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 | 0 |
| Congenital Heart Disease | 4 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 3 |
| Hearing Defect | 2 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 | 4 |
| Thyroid Disease | 2 | 0 | 1 | 0 | 0 | 0 | 0 | 3 |
| Diabetes Mellitus | 1 | 0 | 0 | 1 | 0 | 0 | 0 | 1 |
| Hyperlipidemia | 4 | 1 | 1 | 0 | 1 | 1 | 3 | 6 |
| Decreased Bone Density | 10 | 2 | 1 | 0 | 1 | 1 | 2 | 6 |
| Number of Patients | 26 | 6 | 2 | 5 | 2 | 3 | 6 | 12 |

Table 3. Characteristics of Turner Syndrome with Mosaicism

| No | Chromosome | Age at Dx (years) | Height at Dx | | Skeletal Abnormalities | Sexual Maturation | | | | | |
|----|--------------------|-------------------|--------------|------|------------------------|-------------------|------|------------|-------------------|-------------|--------------|
| | | | (cm) | (%) | | SMR | Mens | Pelvic USG | Estradiol (pg/mL) | LH (mIU/mL) | FSH (mIU/mL) |
| 1 | 45,X[11]/46,XX[9] | 9 | 124 | < 3 | BC CV | B1 PH1 | PAm | - | - | - | - |
| 2 | 45,X[4]/46,XX[16] | 11 | 129 | < 3 | BC CV | B1 PH1 | PAm | SUt SOv | 5.0 | - | 97.5 |
| 3 | 45,X[2]/46,XX[50] | 12 | 108 | < 3 | SN BC | B2 PH2 | PAm | SUt SOv | 10.1 | 16.5 | 62.4 |
| 4 | 45,X[8]/46,XX[11] | 14 | 130 | < 3 | BC | B1 PH1 | PAm | SUt SOv | 8.5 | - | 93.4 |
| 5 | 45,X[3]/46,XX[17] | 17 | 132 | < 3 | no | B3 PH2 | SAm | - | - | - | - |
| 6 | 45,X[10]/46,XX[5] | 18 | 144 | < 3 | no | B2 PH2 | PAm | - | - | - | - |
| 7 | 45,X[11]/47,XXX[4] | 13 | 136 | < 3 | BC CV | B2 PH1 | SAm | SUt SOv | 3.2 | - | 69.4 |
| 8 | 45,X[19]/47,XXX[4] | 19 | 156 | 3-10 | no | B3 PH2 | SAm | SUt SOv | 5.0 | - | 129.4 |

Abbreviations : No, Number; Dx, Diagnosis; CV, Cubitus Valgus; BC, Broad Chest; SN, Short Neck; SMR, Sex Maturity Rating; Mens, Menstruation, B, Breat; PH, Pubic Hair; PAm, Primary Amenorrhea; SA, Secondary Amenorrhea; SUt, Small Uterus; USG, ultra sonogram; LH, Luteinizing Hormone; FSH, Follicular Stimulating Hormone

기능 부전 소견은 보이지 않았다. 그리고 자궁내막증에 대한 치료 후 월경도 규칙적으로 회복되었으며 불임도 치료되었다. 나머지 2례에서는 나이가 16세 미만이라 월경이 없는 상태였고 골반 초음파 및 여성호르몬 검사도 아직 시행하지 않았다.

4. X 염색체의 isochromosome (Table 5)

46,X,i(Xq)은 6례였고 모두 저신장을 보였다. 2례에서 짧은 목, 짧은 손허리뼈, 외반주, madelung 변형 등이 나타났으나 나머지 4례에서는 골격 이상이 나타나지 않았다. 6례 모두

이차성징 지연 및 일차 무월경을 보였으며 골반 초음파 및 성호르몬 검사 결과 모두 난소 기능 부전 소견을 보였다. 45,X/46,X,i(Xq)은 12례였고 그 중 10례에서 저신장을 보이고 나머지 2례에서는 정상 범위였다. 6례에서 높은 구개궁, 넓은 가슴, 짧은 목, 외반주, 척추측만증, madelung 변형 등을 보였고 나머지 6례에서는 골격 이상이 나타나지 않았다. 아직 나이가 어려 성적 발달 유무를 판단할 수 없었던 1례를 제외한 11례 모두에서 이차성징 지연 및 일차 무월경을 보였다. 2례에서 추적이 중단되어 골반 초음파 및 성호르몬 검사를 시행하지

Table 4. Characteristics of Turner Syndrome with Deletion of Xq or Xp

| No | Chromosome | Age at Dx (years) | Height at Dx | | Skeletal Abnormalities | Sexual Maturation | | | | | |
|----|-------------------------------|-------------------|--------------|-------|------------------------|-------------------|------|------------|-------------------|-------------|--------------|
| | | | (cm) | (%) | | SMR | Mens | Pelvic USG | Estradiol (pg/mL) | LH (mIU/mL) | FSH (mIU/mL) |
| 1 | 46,X,del(X)(q10)[20] | 11 | 126 | <3 | no | B2 PH1 | PAm | SUt SOv | 13.4 | 41.0 | 118.0 |
| 2 | 46,X,del(X)(q21)[20] | 27 | 140 | <3 | no | B3 PH1 | SAm | SUt SOv | 4.0 | 40.0 | 96.5 |
| 3 | 46,X,del(X)(q22)[20] | 42 | 148 | <3 | no | B3 PH1 | SAm | SUt SOv | 0.0 | 15.0 | 62.4 |
| 4 | 46,X,del(X)(q28)[20] | 17 | 163 | 50-75 | no | B1 PH1 | PAm | SUt SOv | 8.3 | 19.9 | 56.7 |
| 5 | 46,X,del(X)(q21q23)[20] | 0 | 44 | <3 | no | - | - | - | - | - | - |
| 6 | 45,X [7]/46,X,del(X)(q10)[13] | 12 | 133 | <3 | CV | B3 PH3 | PAm | SUt SOv | 12.2 | 19.2 | 79.2 |
| 7 | 45,X [16]/46,X,del(X)(q10)[6] | 11 | 128 | <3 | CV BC | B1 PH1 | PAm | SUt SOv | 10.5 | 23.2 | 69.4 |
| 8 | 46,X,del(X)(p10)[20] | 11 | 123 | <3 | CV | B3 PH2 | - | - | - | - | - |
| 9 | 46,X,del(X)(p22.1)[20] | 16 | 145 | <3 | SN BC | B4 PH4 | Re | NUt NOv | 128.5 | 6.5 | 8.7 |
| 10 | 46,X,del(X)(p22.3)[20] | 10 | 119 | <3 | BC CV | B2 PH1 | - | - | - | - | - |

Abbreviations : No, Number; Dx, Diagnosis; CV, Cubitus Valgus; BC, Broad Chest; SN, Short Neck; SMR, Sex Maturity Rating; Mens, Menstruation, B, Breat; PH, Pubic Hair; PAm, Primary Amenorrha; SAm, Secondary Amenorrhea, SUt, Small Uterus; NUt, Normal Uterus; SOv, Streaky Ovaries; NOv, Normal Ovaries; Re, Regular; USG, ultra sonogram; LH, Luteinizing Hormone; FSH, Follicular Stimulating Hormone

Table 5. Characteristics of Turner Syndrome with Isochromosome of Xq

| No | Chromosome | Age at Dx (years) | Height at Dx | | Skeletal Abnormalities | Sexual Maturation | | | | | |
|----|------------------------------|-------------------|--------------|-------|------------------------|-------------------|------|------------|-------------------|-------------|--------------|
| | | | (cm) | (%) | | SMR | Mens | Pelvic USG | Estradiol (pg/mL) | LH (mIU/mL) | FSH (mIU/mL) |
| 1 | 46,X,i(X)(q10)[20] | 8 | 100 | <3 | SN SM CV | B1 PH1 | PAm | SUt SOv | 5.0 | 23.5 | 88.0 |
| 2 | 46,X,i(X)(q10)[20] | 14 | 131 | <3 | no | B1 PH1 | PAm | SUt SOv | 3.0 | 17.0 | 70.7 |
| 3 | 46,X,i(X)(q10)[20] | 15 | 138 | <3 | no | B1 PH1 | PAm | SUt SOv | 10.1 | 16.5 | 62.4 |
| 4 | 46,X,i(X)(q10)[20] | 25 | 140 | <3 | no | B1 PH1 | PAm | SUt SOv | 5.0 | 21.3 | 97.5 |
| 5 | 46,X,i(X)(q10)[20] | 31 | 135 | <3 | no | B1 PH1 | PAm | - | - | - | - |
| 6 | 46,X,i(X)(q10)[20] | 34 | 142 | <3 | MD | B1 PH1 | PAm | SUt SOv | 4.0 | 18.9 | 77.9 |
| 7 | 45,X [10]/46,X,i(X)(q10)[10] | 0 | 49 | 25-50 | HAP | - | - | - | - | - | - |
| 8 | 45,X [11]/46,X,i(X)(q10)[4] | 7 | 102 | <3 | BC CV | B1 PH1 | PAm | SUt SOv | 8.6 | 42.5 | 141.9 |
| 9 | 45,X [6]/46,X,i(X)(q10)[14] | 9 | 118 | <3 | SN BC | B1 PH1 | PAm | SUt SOv | 3.0 | 17.8 | 79.8 |
| 10 | 45,X [3]/46,X,i(X)(q10)[17] | 10 | 116 | <3 | CV BC | B1 PH1 | PAm | SUt SOv | 5.0 | 11.5 | 64.4 |
| 11 | 45,X [12]/46,X,i(X)(q10)[8] | 14 | 127 | <3 | no | B1 PH1 | PAm | SUt SOv | 13.3 | 16.0 | 150.4 |
| 12 | 45,X [15]/46,X,i(X)(q10)[5] | 16 | 139 | <3 | no | B1 PH1 | PAm | SUt SOv | 7.2 | 30.2 | 92.5 |
| 13 | 45,X [10]/46,X,i(X)(q10)[10] | 21 | 155 | 10-25 | no | B1 PH1 | PAm | - | - | - | - |
| 14 | 45,X [3]/46,X,i(X)(q10)[17] | 24 | 135 | <3 | no | B1 PH1 | PAm | SUt SOv | 5.0 | 8.9 | 79.2 |
| 15 | 45,X [10]/46,X,i(X)(q10)[10] | 25 | 145 | <3 | CV | B1 PH1 | PAm | SUt SOv | 10.1 | 25.0 | 69.0 |
| 16 | 45,X [8]/46,X,i(X)(q10)[12] | 25 | 139 | <3 | no | B1 PH1 | PAm | SUt SOv | 3.0 | 48.6 | 151.5 |
| 17 | 45,X [9]/46,X,i(X)(q10)[11] | 30 | 148 | <3 | no | B1 PH1 | PAm | SUt SOv | 3.0 | 16.7 | 36.3 |
| 18 | 45,X [16]/46,X,i(X)(q10)[6] | 10 | 121 | <3 | SN BC MD Sc | B1 PH1 | PAm | - | - | - | - |

Abbreviations: No, Number; Dx, Diagnosis; SM, Short metacarpals; CV, Cubitus Valgus; BC, Broad Chest; MD, SN, Short Neck; Madelung Deformity; HAP, High Arched Palate; Sc, Scoliosis; SMR, Sex Maturity Rating; Mens, Menstruation, B, Breat; PH, Pubic Hair; PAm, Primary Amenorrha; SUt, Small Uterus; SOv, Streaky Ovaries; USG, ultra sonogram; LH, Luteinizing Hormone; FSH, Follicular Stimulating Hormone

못하였으며 검사를 시행한 9례에서 모두 난소 기능 부전 소견을 보였다.

고 찰

터너증후군이란 한 개의 X 염색체와 전부 혹은 부분이 결여

된 두 번째 성염색체(X 또는 Y)를 가진 여성에게 저신장 및 난소 발생장애가 나타나는 것을 특징으로 하는 상태를 의미한다. 출산 유병율은 생존 여아 2,000명 내지 5,000명 중 한 명으로 추정된다. 모든 수태물 중 45,X가 차지하는 비율은 1-2% 정도이며, 그 중 대부분(99%)이 임신 첫 석달 때 자연 유산된다^{2, 3)}. 핵형 가운데 45,X가 절반가량으로 가장 흔하다고 보고되어

있으며^{2, 3)} 본 연구에서는 92례 중 50례로 53.4%를 차지하였다. 그 외의 핵형으로 45,X/46,XX, 45,X/47,XXX 등의 섞임증과 46,X,del(Xq), 46,X,del(Xp), 46,X,i(Xq) 등의 구조 이상 및 섞임증이 함께 존재하는 형태가 나머지 45.7%를 차지하였다. 참고로 1986년 8월부터 2008년 12월까지 본원에서 45,X/46,XY의 핵형을 가진 환자가 총 12례에서 나타나 엄밀한 의미로 터너증후군에 속하나, 이 환자들의 경우 대부분 출생 당시의 애매한 성기 모양이 있어 내원하였거나 성인이 된 후 불임 증상이 있는 남성으로서 내원한 경우로 남성의 표현형을 가지고 있어 이번 연구의 범위에서는 제외하였다.

터너증후군에서는 다양한 핵형뿐만 아니라 특징적인 임상 양상들이 나타나는데, 저신장, 짧은 목, 높은 구개궁, 넓은 가슴, madelung 변형, 짧은 손허리뼈, 척추측만증, 외반주, 낮은 두발선, 익상경, 손발의 부종, 염색 모반, 성적 유치증 등이 있으며 (Turner stigmata) 이러한 임상 양상들이 환자의 일생을 따라 다양할 뿐 아니라 또한 개개인마다 미묘하게 차이가 있다²⁻⁴⁾.

1965년 Ferguson-Smith가 터너증후군에서 나타나는 이러한 핵형과 표현형에 대해 조사하여 45,X의 경우 대다수에서 여러 가지의 Turner stigmata가 함께 나타나고 자연 월경도 소수에게서만 나타나는 반면, 45,X/46,XX의 경우 Turner stigmata가 감소하고 자연 월경의 빈도로 더 흔하게 나타나는 등 핵형과 표현형 사이에 연관성이 있음을 기술하였다⁵⁾. 이와 같이 핵형과 표현형 사이의 상관관계에 대한 조사에서부터 시작하여 현재는 유전자자리 연구까지 활발히 이루어져, 현재는 터너증후군에서 나타나는 대부분의 임상 양상들이 X 염색체에 위치한 특정 유전자의 haploinsufficiency 로 인해 생긴다고 받아들여지고 있다²⁻⁴⁾.

본 연구에서는 45,X 26례 중 20례(77%)에서 골격 이상이 나타났고 19례(73%)에서 골격 이상 외의 소견이 나타났으며, 26례(100%)에서 적어도 하나 이상의 임상 양상이 나타났었다. 26례 중 아직 나이가 어려 이차성징 및 무월경에 대한 평가가 불가능한 3례를 제외한 23례 모두에서 성적 유치증을 보였다. 45,X/46,XX와 45,X/47,XXX의 경우에는 45,X에 비하여 Turner stigmata의 빈도가 낮게 나타나 45,X의 경우에 임상 양상이 더 분명함을 알 수 있었다. 그리고 저신장의 경우에는 45,X/47,XXX의 경우 1례를 제외하고는 45,X와 섞임증 모두에서 3백분위수 미만으로 나타났다(Table 1). 그러나 섞임증의 비율에 따른 임상 양상의 차이점은 증례의 수가 적어 그 상관관계를 도출하기에 무리가 있었다(Table 2).

Ogata 등^{6, 7)}은 흥미롭게도 저신장을 제외한 다른 Turner stigmata는 전혀 나타나지 않는 두 소녀의 유전자 분석을 통해 X 염색체 단완과 저신장의 연관관계에 대한 제안을 시작하여 저신장의 유전자자리가 Xp pseudoautosomal region (PAR)의 DXYS15와 DXYS20 사이에 있을 것이라 밝힌 바 있다. 이로써 터너증후군의 임상 양상 및 동반 질환과 X 염색체에 위치한 특정 유전자의 연관관계에 대한 연구들이 현재도 활발히 이루어지고 있어, 유전형-표현형 연관관계(genotype-phenotype correlation)에 대한 관심이 높아지고 있다. 후에 Ellison 등⁸⁾이 Xp PAR의 염기 서열을 분석하여 골원성 세포에서 가장 높은치를 보이는 유전자를 *PHOG* (pseudoautosomal homeobox-containing osteogenic gene)이라 명명하였는데, 이 유전자는 현재의 *SHOX* (short stature homeobox-containing gene)로서 이의 haploinsufficiency 및 용량 효과(dosage effect)로 인해 저신장뿐 아니라 터너증후군의 골격 이상이 발현된다고 생각되고 있다⁹⁻¹⁶⁾.

본 연구의 경우 46,X,del(Xp) 3례 및 45,X/46,X,del(Xq) 2례 모두에서 외반주, 넓은 가슴, 짧은 목 등의 골격 이상이 나타난 반면, 46,X,del(Xq) 3례에서는 골격 이상이 나타나지 않아 위 가설에 부합하였다. 또한 46,X,del(Xp) 3례에서는 터너증후군에서 흔히 나타나는 성적 유치증이 나타나지 않았으며 비교적 정상적인 이차성징을 보였다. 2례에서는 아직 나이가 16세 미만으로 무월경 유무를 판단할 수 없었고, 아직 골반 초음파 및 여성 호르몬 검사도 시행하지 않았다. 나머지 1례에서는 월경이 불규칙하고 불임 증상이 있어 본원을 방문하였으나 그 원인은 자궁내막증이었고 그에 대한 치료 후 회복되어 월경은 정상적으로 바뀌었으며 임신도 가능하였다. 골반 초음파 및 여성 호르몬 검사에서도 난소 기능 부전 소견은 보이지 않았다(Table 4). 이러한 결과는 터너증후군에서 나타나는 난소 기능 부전과 관련된 유전자자리가 X 염색체 장완에 위치할 것이라는 가설에 부합하는 결과로서 흥미롭다¹⁷⁾.

그러나 X 염색체 단완에 결실이 생겼을 때 골격 이상이, 반대로 장완에 결실이 생겼을 때 난소 기능 부전이 생길 것이라는 단순한 결론을 얻을 수는 없을 것 같다. X 염색체 장완의 isochromosome이 있는 경우에는 모두 특징적으로 일차 무월경이 나타났으며, 또한 골격 이상의 경우 일관성이 없었기 때문이다(Table 5). Zinn 등¹⁸⁾도 X 염색체 단완의 부분적 결실만 있는 경우를 대상으로 유전자형 및 표현형을 조사한 결과 저신장, 난소 부전, 높은 구개궁, 자가면역 갑상선 질환과 관련된 유전자자리가 Xp11.2-p22.1에 위치할 것이라는 결론을

도출하여 X 염색체 단완에도 난소 기능 부전과 연관되는 유전자자리가 존재함을 암시하였다.

본 연구의 경우 46,X,del(Xq) 및 45,X/46,X,del(Xq)의 경우에는 이차 성징 지연이 지연되고 일차 무월경 및 이차 무월경이 함께 나타났다(Table 4). 그리고 46,X,i(Xq) 및 45,X/46,X,i(Xq)의 경우 총 18례 중 아직 나이가 어려 성적 유치증을 판단할 수 없었던 1례를 제외한 17례 전부에서 이차 성징이 전혀 발현되지 않았고 일차 무월경을 보였다(Table 5). 과거에도 X 염색체 장완의 isochromosome이 있는 경우는 특징적으로 난소 기능 부전이 뚜렷하게 나타나며 그 외의 임상 양상은 다양하게 발현되어 그 특수성에 대해 관심의 대상이 되어왔다¹⁹⁻²¹⁾. 비록 증례 수는 적지만 본 연구에서 관찰된 핵형에 따른 성적 유치증 정도를 살펴본 결과, X 염색체의 단완 및 장완에서 성적 성숙에 관여하는 유전자자리가 단순히 각각 결실되었을 때보다는 서로 상호작용을 하지 못했을 때 성적 유치증이 더 뚜렷하게 나타나는 것이라 생각된다.

그 외에도 X 염색체 단완의 결실이 있는 경우 청력 장애의 빈도가 가장 더 높다는 보고가 있으나²²⁾, 본 연구에서는 장완의 isochromosome이 있는 경우에 청력 장애가 빈번하게 나타났다(Table 2). 그리고 장완의 isochromosome이 있는 경우는 갑상선 질환이 더 많이 생긴다는 보고가 있는데^{23, 24)}, 본 연구의 경우 증례 수가 적어 의미를 두기는 힘들지만 그에 부합하는 결과가 나타났다(Table 2).

마지막으로 터너증후군 환자들은 지능은 비교적 정상이지만 약 70%에서 비언어적인 지각 운동 및 시각 공간 기술의 장애로 학습 장애를 겪을 수 있다고 보고되어 있으며^{3, 25)} Xp22.3의 haploinsufficiency로 인하여 인지 정신 문제가 야기될 것이라 알려져 있다^{25, 26)}. 그러나 본 연구에서는 신경 인지 기능에 대한 조사는 그에 대한 의무 기록이 부족하여 시행하지 못하여 아쉽고, 앞으로 터너증후군 환자들의 신체적인 문제뿐만 아니라 신경 인지 기능 및 사회 적응에 대해서도 관심이 필요할 것으로 생각한다.

결론적으로, 터너증후군 환자 개개인에게서 나타나는 다양한 핵형 및 임상 양상으로 인해 그에 대한 조사를 하는 것은 인간의 X 염색체에 위치한 유전자에 대한 정보를 알 수 있는 의미 있는 작업이다. 본 연구에서는 아직 유전형에 대한 자료는 없어 그 한계가 있으나, 아직 국내에서 터너증후군의 임상 양상에 대한 연구가 미미하므로 그 의미를 찾을 수 있다고 생각한다. 앞으로 더 큰 규모의 다기관 연구 및 유전자 조사가 필요하다.

국문초록

목적: 터너증후군 환자들에게는 다양한 핵형과 표현형이 나타나지만 우리나라에서는 그 연관성에 대한 연구가 미미한 실정이다. 그리하여 본 연구에서는 터너증후군으로 진단받은 환자들의 염색체 이상, 임상 양상, 동반 질환에 대해 조사하였다.

대상 및 방법: 경북대학교병원에서 터너증후군으로 진단 받은 환자 92명을 대상으로 염색체 핵형을 분류하였으며, 그 중 62명을 대상으로 임상 양상 및 동반 질환을 조사하였다.

결과: 핵형이 45,X인 환자는 54.3%였고, 섞임증 및 구조 이상이 나머지를 차지하였다. 섞임증의 경우 45,X에 비하여 Turner stigmata의 빈도가 낮았다. 46,X,del(Xp) 및 45,X/46,X,del(Xq)에서는 모두 골격 이상이 나타난 반면, 46,X,del(Xq)에서는 나타나지 않았다. 46,X,del(Xp)에서는 성적 유치증이 나타나지 않았지만, 46,X,del(Xq) 및 45,X/46,X,del(Xq)의 경우에는 이차 성징 지연이 지연 및 무월경이 나타났다. 46,X,i(Xq) 및 45,X/46,X,i(Xq)의 경우 이차 성징이 발현되지 않았고 모두 일차 무월경을 보였다. 그 외에 장완의 isochromosome이 있는 경우 청력 장애 및 갑상선 질환이 더 빈번하게 나타났다.

결론: 터너증후군 환자들의 핵형과 표현형 사이의 연관성을 조사하는 작업은 성염색체에 위치하는 유전자자리를 예측하는 정보를 얻을 수 있다는 점에서 중요하다고 생각한다.

참고문헌

- 1) Cook DJ. ISCN 2005 An International System for Human Cytogenetics Nomenclature. British Journal of Biomedical Science 2006.
- 2) Frias JL, Davenport ML. Health supervision for children with Turner syndrome. Pediatrics 2003;111:692-702.
- 3) Kliegman RM, Behrman RE, Jenson HB, Stanton BF. Nelson testbook of pediatrics. 18th ed. Saunders 2007;513-4, 2386-9.
- 4) Morgan T. Turner syndrome: diagnosis and management. Am Fam Physician 2007;76:405-10.
- 5) Ferguson-Smith MA. Karyotype-phenotype correlation in gonadal dysgenesis and their bearing on the pathogenesis of malformations. J Med Genet 1965;2:142-55.
- 6) Ogata T, Goodfellow P, Petit C, Aya M, Matsuo N. Short

- stature in a girl with a terminal Xp deletion distal to DXYS15: localisation of a growth gene(s) in the pseudoautosomal region. *J Med Genet* 1992;29:455-9.
- 7) Ogata T, Yoshizawa A, Muroya K, Matsuo N, Fukushima Y, Rappold G. Short stature in a girl with partial monosomy of pseudoautosomal region distal to DXYS15: further evidence for the assignment of the critical region for a pseudoautosomal growth gene(s). *J Med Genet* 1995;32:831-4.
 - 8) Ellison JW, Wardak Z, Young MF, Robey PG, Laig-Webster M, Chiong W. PHOG, a candidate gene for involvement in the short stature of Turner syndrome. *Hum Mol Genet* 1997;6:1341-7.
 - 9) Kosho T, Muroya K, Nagai T, Fujimoto M, Yokoya S, Sakamoto H, et al. Skeletal features and growth patterns in 14 patients with haploinsufficiency of SHOX: implications for the development of Turner syndrome. *J Clin Endocrinol Metab* 1999;12:4613-21.
 - 10) Clement-Jones M, Schiller S, Rao E, Blaschke RJ, Zuniga A, Zeller R, et al. The short stature homeobox gene SHOX is involved in skeletal abnormalities in Turner syndrome. *Hum Molecul Genet* 2000;9:695-702.
 - 11) Rappold GA, Fukami M, Niesler B, Schiller S, Zumkeller W, Bettendorf M, et al. Deletion of the homeobox gene SHOX (short stature homeobox) are an important cause of growth failure in children with short stature. *J Clin Endocrinol Metab* 2002;87:1402-6.
 - 12) Pappold G, Blum WF, Shavrikova EP, Crowe BJ, Roeth R, Quigley CA, et al. Genotypes and phenotypes in children with short stature: clinical indicators of SHOX haploinsufficiency. *J Med Genet* 2007;44:306-13.
 - 13) Ogata T, Muroya K, Matsuo N, Shinohara O, Yorifuji T, Nishi Y, et al. Turner syndrome and Xp deletions: clinical and molecular studies in 47 patients. *J Clin Endocrinol Metab* 2001;86:5489-508.
 - 14) Marchini A, Marttila T, Winter A, Caldeira S, Malanchi I, Blaschke RJ, et al. The short stature homeodomain protein SHOX induced cellular growth arrest and apoptosis and is expressed in human growth plate chondrocytes. *J Biol Chem* 2004;279:37103-14.
 - 15) Mangs AH, Morris BJ. The human pseudoautosomal region (PAR): origin, function and future. *Current Genomics* 2007;8:129-36.
 - 16) Leka SK, Kitsiou-Tzeli S, Kalpini-Mavrou A, Kanavakis E. Short stature and dysmorphology associated with defects in the SHOX gene. *Hormones* 2006;5:107-18.
 - 17) Zinn AR, Page DC, Fisher EM. Turner syndrome: the case of the missing sex chromosome. *Trends Genet* 1993;9:90-3.
 - 18) Zinn AR, Tonk VS, Chen Z, Flejter WL, Gardner HA, Guerra R, et al. Evidence for a Turner syndrome locus or loci at Xp11.2-p22.1. *Am J Hum Genet* 1998;63:1757-66.
 - 19) Lau NM, Huang JY, MacDonald S, Elizur S, Gidoni Y, Holzer H, et al. Feasibility of fertility preservation in young females with Turner syndrome. *Reprod Biomed Online* 2009;18:290-5.
 - 20) Rajangam R, Nanjappa L. Cytogenetic studies in amenorrhea. *Saudi Med J* 2007;28:187-92.
 - 21) Verma RS, Vedbrat S, Khan F, Dosik H. Variant Turner features in a female with X-isochromosome [46,X,i(Xq)]: is it a distinct clinical entity? *Ann Genet* 1981;24:57-60.
 - 22) Barrenas ML, Nylén O, Hanson C. The influence of karyotype on the auricle, otitis media and hearing in Turner syndrome. *Hear Res* 1999;138:163-70.
 - 23) Ivarsson SA, Ericsson UB, Nilsson KO, Gustafsson J, Hagenas L, Hager A, et al. Thyroid autoantibodies, Turner's syndrome and growth hormone therapy. *Acta Paediatr* 1995;84:63-5.
 - 24) Elsheikh M, Wass JAH, Conway GS. Autoimmune thyroid syndrome in women with Turner's syndrome—the association with karyotype. *Clin Endocrinol* 2001;55:223-6.
 - 25) Ross J, Roeltgen D, Zinn A. Cognition and the sex chromosome: studies in Turner syndrome. *Horm Res* 2006;65:47-56.
 - 26) Zinn AR, Roeltgen D, Stefanatos G, Ramos P, Elder FF, Kushner H, et al. A Turner syndrome neurocognitive phenotype maps to Xp22.3. *Behav Brain Funct* 2007;3:24.