

터너증후군 의심환자에서 2개의 SRY 유전자 발현 1예

동강대학 임상병리과

박 상 묵 · 김 윤 식

A Case of Two SRY Genes in a Turner's Syndrome Feature

Sang-Muk Park and Yoon-Sik Kim

Department of Biomedical Laboratory Science, Dongkang College University, Gwangju 500-714, Korea

A 15-year-old female with primary amenorrhea and Turner's syndrome feature was referred for a chromosome analysis. The karyotype of the patient was 45,X/46,X,der(Y) mosaicism under initial GTG-banding analysis. Fluorescence in situ hybridization (FISH) analysis with probe for CEP X probes and SRY probe (Vysis, Inc. Downers Grove, IL 60515, USA) was carried out. This probe is direct labeled with SpectrumOrange (SRY, Yp11.3) and is available as a single probe or mixed with the CEP X SpectrumGreen probe. SRY SpectrumOrange/CEP X SpectrumGreen hybridized to a specimen obtained from an two isodicentric Y chromosomes. The karyotype of the patient was ish Xcen(DXZ1x1)/Xcen(DXZ1x1), Yp11.3(SRYx2) by using FISH. This karyotype was considered a variant of Turner syndrome with mixed gonadal dysgenesis (MGD), male pseudohermaphroditism (MPH) and apparently normal male

Received 29, OCT 2010 / Returned for modification 1, DEC 2010 / Accepted 23, DEC 2010

Key Words : Primary amenorrhea, Turner's syndrome, SRY gene, FISH.

I . 서 론

터너증후군(Turner syndrome)은 염색체 검사 핵형에 의해 진단되어지는 유전질환으로 단신, 성부전증 등 다양한 형태의 신체적인 표현형을 유발하는 것으로 알려져 있다(Ogata와 Matsuo, 1995). 터너증후군은 염색체 검사에서 45,X, 46,X,del(X), 46X,i(X) 등과 섞임증(mosaicism) 현상까지 매우 다양한 형태의 분포를 나타

내고 있다(Kim 등, 2004). 그러나 터너증후군 의심환자에서 iso(Y)가 관찰되는 예의 보고는 매우 적다(Kohn 등, 1997; Godoy Assumpção 등, 2000; Stankiewicz 등, 2001). 특히 SRY(sex determining region of the Y chromosome) 유전자가 여성에게서 발견된 경우는 외부 생식기가 애매하거나 불완전한 남성화 또는 완전한 여성화로 되어 나타나는 거짓남녀중간몸증(male pseudohermaphroditism; MPH) 등의 다양한 표현형으로 나타나는 것으로 알려져 있다(Michiels 등, 1984; Park 등, 2008).

이번 증례에서 1차성 무월경과 터너증후군이 의심되어 내원한 15세 여학생에게 세포유전학적 검사와 형광제자리부합법(Fluorescence in situ hybridization; FISH) 검사를 병행하여 검사를 실시한 결과 Y 염색체에서 두

교신저자 : 김윤식, (우) 500-714, 광주광역시 북구 동문로 160 동강대학 임상병리과
Tel : 062-520-2524, 010-9897-2982
E-mail : kys2982@naver.com

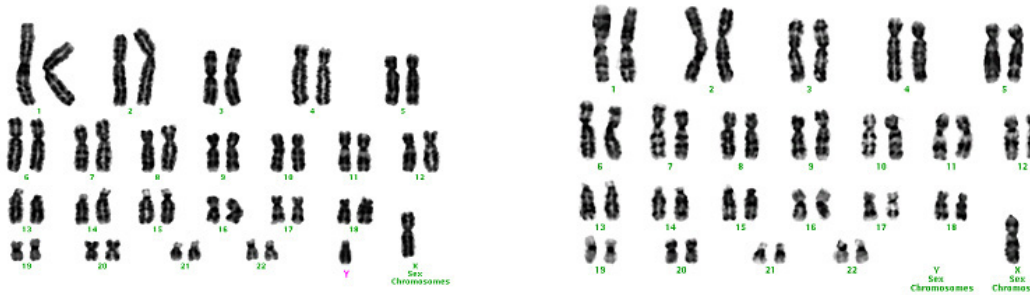


Fig 1 The chromosomal study of the cultured peripheral blood of the proband revealed 46,XY(left) and 45,X(right) chromosome pattern by GTG-banding.

개의 *SRY* 유전자를 관찰할 수 있었으며, 이는 터너증후군 환자에서 매우 드문 경우이기에 문헌조사와 함께 보고하는 바이다.

II. 증 례

1. 대상환자

환자는 15세 여아로 내원당시 초경이 없는 1차성 무월경과 꽃가루에 대한 심한 알레르기 증상을 호소하며 내원하였으며, 가족력은 2녀 중 차녀로 양친 부모와 첫째 아이에게는 특이소견이 발견되지 않았다.

2. 진찰 및 임상검사 소견

내원 당시 성장속도가 1년에 3~4 cm으로 외형상 터너증후군의 표현형을 보였으며, 신장은 127.9 cm와 체중은 24.9 kg을 보였고, 혈압, 맥박, 체온 호흡수 등은 정상증상을 보였다. 외음부 소견은 정상 여성의 소견을 보였으며 초음파 검사 결과 자궁모양은 확실하게 구별되지 않았다. MRI 검사 결과 오른쪽과 왼쪽 난소부위에서 흔적생식샘(streak gonad)이 관찰되었다.

3. 검사소견

성선과 관련된 내분비 호르몬검사에서 FSH 71.3 mIU/mL, LH 15.4 mIU/mL, E₂ 34.9 pg/mL, testosterone 0.25 ng/mL, PRL 10.9 ng/mL을 보였다.

GTG-분염법을 이용한 세포유전학적 염색체 검사를 실시한 후 핵형분석결과 분석 가능한 122개 세포 중에

서 45,X 세포 70개와 46,XY 세포 52개가 관찰되었다 (Fig. 1). Fig. 2와 같이 XY염색체에서 CEP X probes and *SRY* probe(Vysis, Inc. Downers Grove, IL60515, USA)를 이용하여 형광제자리부합법으로 검사를 실시한 결과 *SRY* 유전자가 2개 관찰되어 같은팔염색체(isochromosome) Y로 확인되었다.

최종 염색체에 의한 염색체 검사 핵형은 45,X[70]/46,XY[52],mosaicism이었으며, 형광제자리부합법에 의한 핵형은 ish Xene(DXZ1x1)[233]/Xcen(DXZ1x1),Yp11.3 (SRYx2)[87]로 확인되었다(Fig. 3).

III. 고 찰

Sinclair 등(1990)은 남성을 결정하는 인자가 Y 성염색체의 단완에 존재하며, 고환 분화에 필요한 정보를 지니는 고환결정인자를 확인하여 보고하였는데 이를 *SRY*(sex-determining region Y chromosome) 유전자라고 명명하였다. 따라서 *SRY* 유전자는 성선을 고환으로 분화하여 남성으로 결정하는 가장 중요한 역할을 하는 유전자라고 알려져 있으며, 그 외에도 *SF-1*(steroidogenic factor-1), *SOX-9*(*SRY*-box-9), *DAX-1*(dosage-sensitive sex reversal region on X) 및 일부 상염색체 등도 관련이 있는 것으로 보고되고 있다(Müller 등, 1992; Harley 등, 2002; Wallis 등, 2008). 여성의 경우는 *SRY* 유전자가 존재하지 않아 성선이 고환 대신 난소로 분화 되는 것으로 알려져 있다. 따라서 *SRY* 유전자에 이상이 있거나 X 염색체로 전이한 경우 각각 46,XY 여성, 46,XX

남성과 같은 성분화장애를 유발할 수 있다. 성분화이상의 대표적인 표현의 이상으로 알려진 터너증후군은 Ford 등(1959)에 의해 X 염색체 이상 질환으로 진단된 이래로 많은 연구자들에 의해 매우 다양한 형태의 신체적 표현형을 발견되는 것으로 알려졌다(Rovet, 1993; Kim 등, 2004; Sybert와 McCauley, 2004; Doerr 등, 2005). 대표적 증상은 성선부전증, 단신 등 다양한 신체적 유전증후군을 보인다. 또한 세포유전학적 검사결과도 X 염색체 두 개 중 하나가 부족한 45,X 염색체 핵형을 보이는 경우를 비롯하여 나머지 하나에서 팔이 결손된 del(X), 같은팔염색체 i(Xq) 그리고 섞임증까지 매우 다양한 형태의 핵형분포를 나타내고 있으며, 이러한 형태에 따라 터너증후군 환자의 표현형도 다양한 표현양상을 보이는 것으로 나타나고 있다. 특히 여성에게서 SRY 유전자가 발견된 경우는 외부 생식기가 애매하게

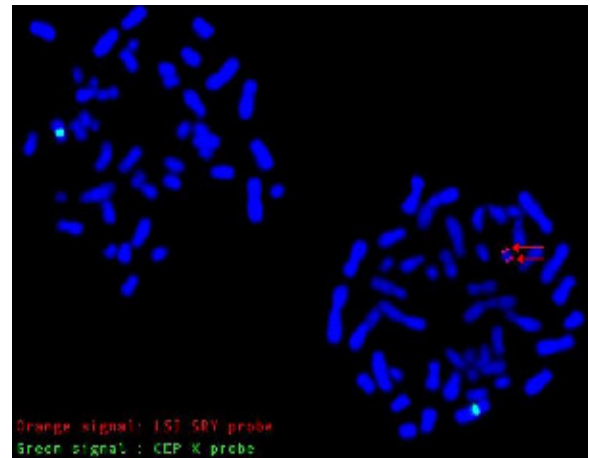


Fig 3 FISH with probe for CEP X probes and SRY (Yp113) probe. This probe is direct labeled with SpectrumOrange (SRY, Yp113) and is available as a single probe or mixed with the CEP X SpectrumGreen probe (Vysis, Inc Downers Grove, IL, USA).

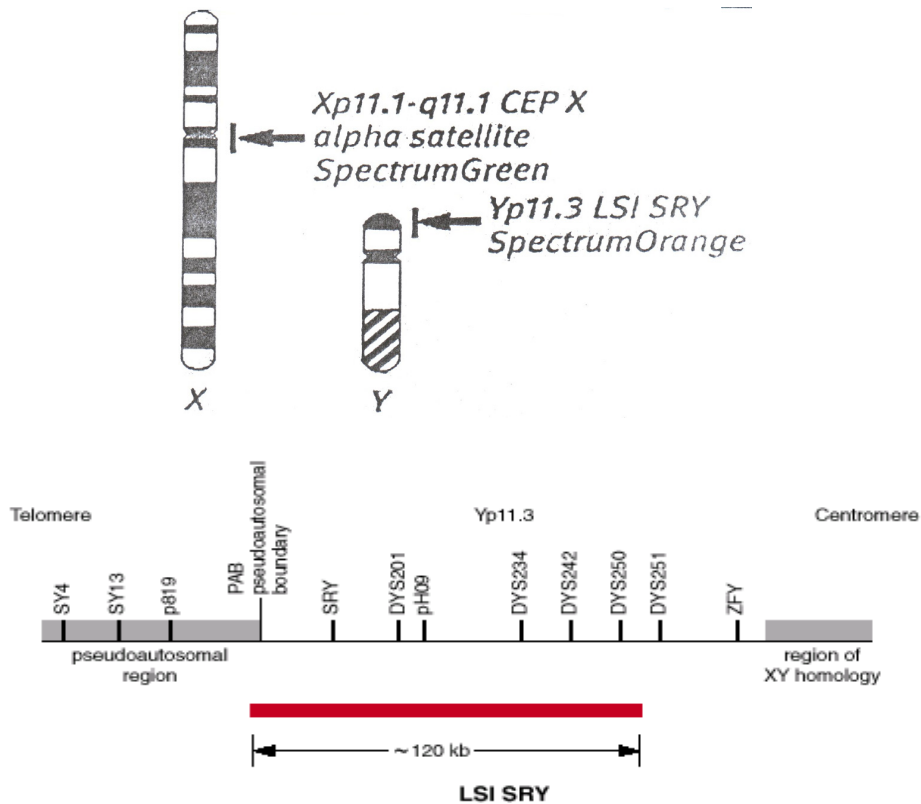


Fig 2 The SRY gene is located within 10 kb of the pseudoautosomal region of Yp. The LSI SRY probe is useful in detecting deletions of SRY or presence of the gene in rearrangements involving the X chromosome, autosomes and marker chromosomes. The LSI SRY DNA FISH probe is an approximately 120 kb probe specific to the SRY gene and flanking sequences. This probe is direct labeled with SpectrumOrange and is available as a single probe or mixed with the CEP X SpectrumGreen probe.

나 불완전한 남성화 또는 완전한 여성화로 되어 거짓남녀중간몸증 등 다양한 표현형을 나타내는 것으로 알려져 있다(Michiels 등, 1984). 특히 남성화 현상으로 고환이 발생하는 경우 악성종양으로 발전할 수 있으므로 외과적 수술방법으로 제거해야 하는 것으로 알려져 있다(Nihoul-Fékété 등, 2006).

이번 터너증후군 의심환자의 경우는 X 염색체 불완전한 분화현상으로 사료되므로 지속적인 추적관찰을 통해 치료와 유전상담을 실시하는 것이 필수적이라 하겠다.

참 고 문 헌

1. Doerr HG, Bettendorf M, Hauffa BP, Mehls O, Partsch CJ, Said E, Sander S, Schwarz HP, Stahnke N, Steinkamp H, Ranke MB. Uterine size in women with Turner syndrome after induction of puberty with estrogens and long-term growth hormone therapy: results of the German IGLU Follow-Up Study 2001. *Hum Reprod* 20:1418-1421, 2005.
2. Ford CE, Jones KW, Polani PE, de Almeida JC, Briggs JH. A sex-chromosome anomaly in a case of gonadal dysgenesis(Turner's syndrome). *Lancet* 1(7075):711-713, 1959.
3. Godoy Assumpção J, Hackel C, Marques-De-Faria AP, Palandi de Mello M. Molecular mapping of an idic(Yp) chromosome in an Ullrich-Turner patient. *Am J Med Genet* 91:95-98, 2000.
4. Harley VR. The molecular action of testis-determining factors SRY and SOX-9. *Novartis Found Symp* 244:57-66, 2002.
5. Kim YS, Kee WJ, Back HK, Lee SH, Shin JH. Analysis of Cytogenetics Diagnosis: From 30Years Experience at Kwangju Christian Hospital. *J Kor Clinical Lab Sciences* 36(2):205-209, 2004.
6. Kohn B, Kleyman SM, Conte RA, Macera MJ, Glassberg K, Verma RS. Characterization of an isodicentric Y-chromosome for the long arm in a newborn with mixed gonadal dysgenesis. *Ann Genet* 40:10-13, 1997.
7. Michiels I, Peperstraete L, De Wever I, Gruwez JA. Inguinal hernia repair leading to the diagnosis of internal male pseudohermaphroditism. *Acta Chir Belg* 84(4):255-258. 1984.
8. Müller J, Schwartz M, Skakkebaek NE. Analysis of the sex-determining region of the Y chromosome (SRY) in sex reversed patients: point-mutation in SRY causing sex-reversion in a 46,XY female. *J Clin Endocrinol Metab* 75(1):331-333, 1992.
9. Nihoul-Fékété C, Thibaud E, Lortat-Jacob S, Josso N. Long-term surgical results and patient satisfaction with male pseudohermaphroditism or true hermaphroditism: a cohort of 63 patients. *J Urol* 175(5):1878-1884, 2006.
10. 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* 95:607-629, 1995.
11. Park SH, Shim SH, Chin MU, Kang SJ, Bae SM, Sohn SM, et al. Pseudoisodicentric X chromosome in a female with primary amenorrhea. *J Kor Soc Medical Genetics*. 5(1):61-64, 2008.
12. Rovet JF. The psychoeducational characteristics of children with Turner syndrome. *J Learn Disabil* 26(5):333-341, 1993.
13. Sinclair AH, Berta P, Palmer MS, Hawkins JR, Griffiths BL, Smith MJ, Foster JW, Frischauf AM, Lovell-Badge R, Goodfellow PN. A gene from the human sex-determining region encodes a protein with homology to a conserved DNA-binding motif. *Nature* 346(6281):240-244, 1990.
14. Stankiewicz P, Hélias-Rodzewicz Z, Jakubów-Durska K, Bocian E, Obersztyn E, Rappold GA,

- Mazurczak T. Cytogenetic and molecular characterization of two isodicentric Y chromosomes. *Am J Med Genet* 101:20-25, 2001.
15. Sybert VP, McCauley E. Turner's syndrome. *N Engl J Med* 351(12):1227-1238, 2004.
16. Wallis MC, Waters PD, Graves JA. Sex determination in mammals-before and after the evolution of SRY. *Cell Mol Life Sci* 65(20):3182-3195, 2008.