

## 성염색체이상증후군의 핵형 분석

경북대학교 의과대학 소아과학교실, 정 소아과\*

서현지 · 이지혜 · 이흥교 · 정승희\* · 이건수

### A Cytogenetic Study in Patients with Sex Chromosome Abnormalities

Hyun Ji Seo, M.D., Ji Hye Lee, M.D., Heung Kyo Lee  
Seung Hee Jung, M.D.\* and Kun Soo Lee, M.D.

Department of Pediatrics, Kyungpook National University, College of Medicine, Daegu,  
Jung Pediatric Clinic\*, Ansan, Korea

**Purpose :** This study was performed to evaluate the recent frequency of karyotypes in different sex chromosome abnormalities and to evaluate the age and clinical manifestations at diagnosis.

**Methods :** Peripheral blood leukocytes were obtained from subjects who were clinically suspected to have sex chromosome abnormalities and referred to the cytogenetic laboratory in the Department of Pediatrics, Kyungpook National University Hospital from February 1981 to August 2001.

**Results :** The relative frequencies of different sex chromosome abnormalities were Klinefelter(52 percent), Turner(42 percent), XXX syndrome(3 percent) and mixed gonadal dysgenesis(3 percent). The populations of different karyotypes in Klinefelter syndrome were 47,XXY(97 percent) and 46,XY/47,XYY(3 percent). The populations of different karyotypes in Turner syndrome were 45,X(67 percent), mosaicism(23 percent), and structural aberrations(10 percent). The populations of different karyotypes in XXX syndrome were 47,XXX(67 percent,) and 46,XX/47,XXX(33 percent). All mixed gonadal dysgenesis were 45,X/46,XY. Eighty one percent of sex chromosome abnormalities was diagnosed after puberty. Patients diagnosed with Klinefelter and Turner syndrome in infancy showed nearly normal phenotypes or had minor congenital malformations.

**Conclusion :** Early diagnoses of sex chromosome abnormalities is required to prevent associated morbidities and to maximize growth and development. We have to pay careful attention in diagnoses of Turner syndrome because of the high proportion of mosaicism and structural aberrations. (**Korean J Pediatr** 2005;48:1317-1323)

**Key Words :** Sex chromosome abnormalities, Karyotype, Klinefelter syndrome, Turner syndrome, Mixed gonadal dysgenesis

## 서 론

염색체이상은 수적 이상과 구조 이상으로 대별되며 이는 세포 유전학적검사로 진단된다. X 염색체와 Y 염색체를 포함한 성염색체이상으로는 Klinefelter 증후군과 Turner 증후군이 흔히 보고되는 질환으로 대부분이 표현형으로 진단이 가능하나 세포 유전학적검사로 확진된다. Klinefelter 증후군의 표현형으로 장신,

여성형유방, 이차성징의 무발현, 무정자증 등의 소견이 관찰되며, Turner 증후군은 단신, 익상경, 낮은 두발선, 방패가슴, 원발성 무월경 등의 특징을 나타내며 대부분이 사춘기 이후에 의심이 되어 세포 유전학적검사를 의뢰하게 된다. Klinefelter 증후군의 핵형은 전형적인 47,XXY형이 85%를 차지하고 15%에서 mosaicism이나, Turner 증후군은 50%가 전형적인 45,X형이며 그 외 50%는 변형으로 X 염색체의 다양한 구조 이상 또는 mosaicism으로 나타나므로 Klinefelter 증후군에 비해 Turner 증후군의 핵형 분석에서 각별한 주의를 필요로 한다. 집단내의 염색체이상의 빈도는 집단의 선택 기준에 따라 다양하게 나타나나 임상 소견에서 염색체이상이 의심되는 환자 군에 있어서의 염색체이상의 빈도는 무작위 일반 집단에서의 빈도(0.48-0.59%)보다

접수 : 2005년 8월 1일, 승인 : 2005년 9월 14일

책임저자 : 이건수, 경북대학교병원 소아과

Correspondence : Kun Soo Lee, M.D.

Tel : 053)420-5704 Fax : 053)425-6683

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

40-50배 높다<sup>1,2)</sup>. 이러한 사실은 임상 증세로 보아 염색체 이상이 의심되는 환자에 대한 염색체검사가 매우 중요하다는 것을 강력히 시사하고 있다.

이 연구는 성염색체이상의 대표적인 Klinefelter 증후군과 Turner 증후군의 임상 증상으로 세포 유전학적검사가 의뢰된 환자들의 핵형 분석과 진단시 연령 및 의뢰된 주된 임상 양상을 후향적인 방법으로 분석하여 그 의의를 알아보고자 한다.

### 대상 및 방법

1981년 2월부터 2001년 8월까지 20년 동안 경북대학교병원 소아과 염색체검사실에 의뢰된 6,200례의 염색체검사 중 성염색체이상증후군으로 진단된 191례 환자의 임상적 특징, 진단시 연령 그리고 핵형 분석을 후향적인 방법으로 조사하였으며 차트가 분실되었거나 주된 임상양상이 기록되지 않은 76례를 제외한 115례를 대상으로 하였다.

염색체검사는 무균 조작대에서 말초 혈액의 림프구 배양으로 이루어진다. 배양용기에 우태아 혈청, penicillin-streptomycin 그리고 phytohemagglutinin을 혼합한 F-10 배양액 10 mL에 헤파린 처리된 환자의 말초 혈액 1 mL를 잘 섞은 후 37°C, 5% CO<sub>2</sub> 배양기에서 72시간 배양하였다. 배양 종료 후 중기 핵상을 얻기 위해 colcemid를 첨가하여 90분간 배양한 후 1,000 rpm으로 8분간 원심시켜 세포를 모아 0.075 M KCl 용액으로 저장 처리하고 Methyl Carnoy(methanol:glacial acetic acid=3:1) 혼합액으로 고정하였다. 세포 부유액을 적하한 슬라이드를 건조 및 노화시킨 후에 GTG(G-bands by trypsin using Giemsa) 분염법을 실시하여 최소한 20개의 분염 중기 세포를 검경하여 결정하였으며 mosaicism이 의심되는 경우 50개의 분염 중기 세포를 추가 검경하여 염색체를 판독하였다. 염색체의 명명은 International System for Human Cytogenetics Nomenclature (ISCN) 1995<sup>3)</sup>의 명명규약을 준수하였다.

통계분석은 SPSS version 12.0 프로그램을 이용하여 Chi-square test를 시행하였고 통계학적 유의수준은 P값이 0.05 미만인 경우로 하였다.

### 결 과

#### 1. 성염색체이상증후군의 종류와 빈도

성염색체이상증후군 115례 중 Klinefelter 증후군은 60례(52%), Turner 증후군은 48례(42%), XXX 증후군은 3례(3%), 혼합 성선이형성은 4례(3%)였다(Table 1).

#### 2. 세포유전학적 소견

Klinefelter 증후군은 47,XXY가 58례(97%), mosaicism(XY/XXY)이 2례(3%)였고, Turner 증후군은 45,X가 32례(67%), mosaicism이 11례(23%)(X/Xi(Xq), 13%; X/XX, 8%; X/X,

r(X), 2%)(Fig. 1), X 염색체의 구조 이상은 5례(10%)(X,i(Xq), 6%; XXq-, 2%; XXq+, 2%)였다(Fig. 2). XXX 증후군은 47,XXX가 2례(67%), mosaicism(XX/XXX)은 1례(33%)였고, 혼합 성선이형성은 4례 모두 45,X/46,XY였다.

#### 3. 진단 당시 연령과 분포

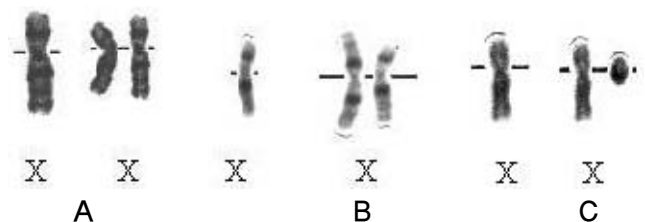
성염색체이상증후군의 81%가 사춘기 이후에 진단되었으며 사춘기 이전이 15%, 신생아기에는 단지 4%에서 진단되었다(Table 2).

#### 4. 진단 당시 연령 및 임상양상

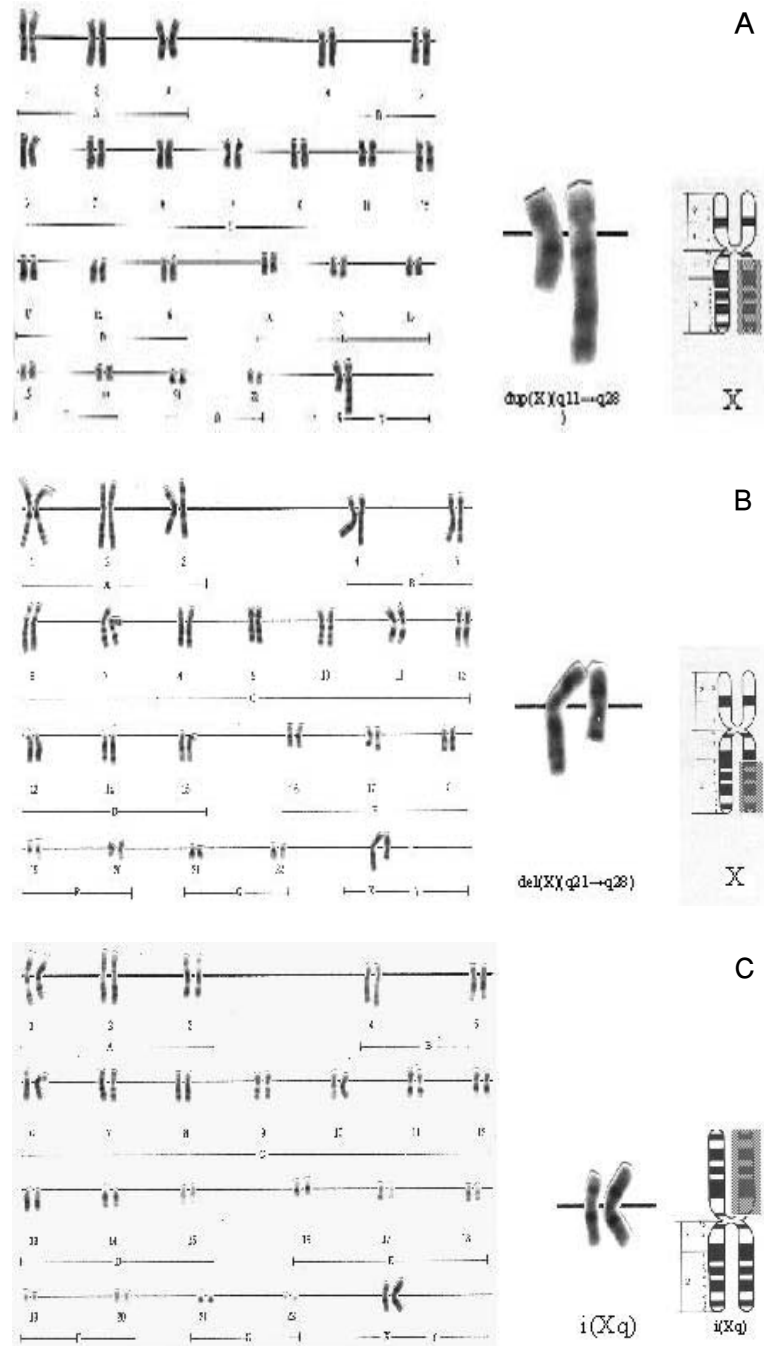
Klinefelter 증후군은 신생아기 2례에서 요도하열, 미소 음경, 구개열, 만지증이 발현되었고, 사춘기 이전 1례에서 요도하열이, 사춘기 이후에는 작고 단단한 고환이 46례(80%), 불임(무정자증) 40례(70%), 체모 발육부전이 17례(30%), 여성형유방이 9례(16%)에서 발현되었다(Table 3). Turner 증후군은 신생아기에 저출생체중아로 출생한 1례가 있었으며, 사춘기 이전에는 저신장

**Table 1.** Cytogenetic Findings in 115 Cases of Sex Chromosome Abnormalities

Karyotype	No. of cases(%)	Total(%)
Klinefelter		60( 52)
47,XXY	58( 97)	
46,XY/47,XXY	2( 3)	
Turner		48( 42)
45,X	32( 67)	
Variants		
Mosaicism	11( 23)	
45,X/46,XX	4( 8)	
45,X/46,Xr(X)	1( 2)	
45,X/46,Xi(Xq)	6( 13)	
Structural aberration	5( 10)	
46,X,i(Xq)	3( 6)	
46,X,del(Xq)	1( 2)	
46,X,dup(Xq)	1( 2)	
XXX		3( 3)
47,XXX	2( 67)	
46,XX/47,XXX	1( 33)	
Mixed gonadal dysgenesis		4( 3)
45,X/46,XY	4(100)	
Total		115(100)



**Fig. 1.** The karyotype of mosaicism in Turner syndrome: (A) 45,X/46,XX (B) 45,X/46,X,i(Xq) (C) 45,X/46,X,r(X).



**Fig. 2.** The karyotype of structural aberrations in Turner syndrome: (A) 46,X,dup(Xq) (B) 46,X,del(Xq) (C) 46,X,i(Xq).

15례(100%), 익상경 9례(60%), 방패가슴이 6례(25%), 낮은 후두 모발선이 3례(20%)였고, 사춘기 이후 성인기는 원발성무월경 22례(69%), 저신장 14례(44%), 치모 발육부전 13례(40%), 익상경 3례(9%), 불임증 1례(3%)로 발현되었다. XXX 증후군은 소아기 1례에서 언어 발달 지연과 만지증이, 사춘기 이후 3례에서 감소된 치모, 유방 발육부전, 원발성무월경, 삭상 성선, 잦은 유

산이 각각 발현되었으며 혼합 성선이형성은 신생아 2례에서 애매한 성기, 요도하열, 사춘기 이후 2례에서 저신장과 원발성무월경이 각각 발현되었다(Table 4).

### 5. 핵형별 임상 양상

Turner 증후군과 Klinefelter 증후군의 mosaicism이나 구조

**Table 2.** Age Distribution at Diagnosis in 115 Cases of Sex Chromosome Abnormalities

Clinical findings	No. of cases(%)			Total (%)
	Newborn	Before puberty	After puberty	
Klinefelter	2( 3)	1( 2)	57(95)	60( 52)
Turner	1( 2)	15(31)	32(67)	48( 42)
XXX	—	1(33)	2(67)	3( 3)
Mixed gonadal dysgenesis	2(50)	—	2(50)	4( 3)
Total	5( 4)	17(15)	93(81)	115(100)

**Table 3.** Clinical Features in 60 Cases of Klinefelter Syndrome

Clinical features	No. of cases(%)		
	Newborn (n=2)	Before puberty (n=1)	After puberty (n=57)
Small testes	—	—	46(80)
Infertility	—	—	40(70)
Scanty body hair	—	—	17(30)
Gynecomastia	—	—	9(16)
Hypospadias	1(50)	1(100)	—
Micropenis	1(50)	—	—
Cleft palate	1(50)	—	—
Clinodactyly	1(50)	—	—

**Table 4.** Clinical Features in 48 Cases of Turner Syndrome

Clinical features	No. of cases(%)		
	Newborn (n=1)	Before puberty (n=15)	After puberty (n=32)
SGA	1(100)	—	—
Short stature	—	15(100)	14(44)
Webbed neck	—	9( 60)	3( 9)
Shield chest	—	6( 25)	—
Low post. hairline	—	3( 20)	—
Amenorrhea	—	—	22(69)
Reduced sexual hair	—	—	13(40)
Infertility	—	—	1(3)

적 이상군에서 전형적인 45,X나 47,XXY보다 신체상 발현 증상(somatic stigmata)이 경미할 것으로 생각되었으나 통계적인 유의성은 없었다(Table 5, 6).

### 고 찰

염색체이상은 신생아 120명 중 1명의 빈도로 생산아의 0.4%에서 발생하며 그 중 약 50%에서만 기형적인 표현형을 갖는다<sup>4)</sup>. 모든 임신의 15%가 유산되며 이 중 임신 첫 3개월 동안 일어나는 자연유산의 약 50%에서 염색체이상이 발견되고 원발성

**Table 5.** Differences of Clinical Findings Between Karyotype in Klinefelter Syndrome

Clinical finding	No. of cases(%)			P-value
	47,XXY (n=58)	46,XY/47,XXY (n=2)	Total (n=60)	
Small testes	46(79)	—	46(77)	NS*
Infertility	40(69)	1(50)	41(68)	NS*
Scanty body hair	17(29)	—	17(28)	NS*
Gynecomastia	9(16)	—	9(15)	NS*
Hypospadias	1( 2)	1(50)	2( 3)	NS*
Micropenis	1( 2)	—	1( 2)	NS*

\*NS : not significant

**Table 6.** Differences of Clinical Findings Between Karyotype in Turner Syndrome

Clinical finding	No. of cases(%)				P-value
	45,X (n=32)	Variants		Total (n=48)	
		Mosaicism (n=11)	Str. Aber* (n=5)		
Short stature	19(59)	7 (64)	1(20)	27(56)	NS <sup>†</sup>
Amenorrhea	16(50)	3 (27)	2(40)	21(44)	NS <sup>†</sup>
Reduced sexual hair	9(28)	4 (36)	—	13(27)	NS <sup>†</sup>
Webbed neck	9(28)	2 (18)	1(20)	12(25)	NS <sup>†</sup>
Shield chest	4(12)	1 (9)	1(20)	6(13)	NS <sup>†</sup>
Low post. hairline	3( 9)	1 (9)	—	4( 8)	NS <sup>†</sup>
Infertility	—	1 (9)	—	1( 2)	NS <sup>†</sup>

\*Str. Aber : structural aberration, <sup>†</sup>NS : not significant

무월경의 50%, 지능 저하의 20%, 남성 불임의 10%, 그 밖의 암세포의 대부분에서 염색체이상이 발견된다<sup>5)</sup>. 고위험군의 염색체이상의 빈도는 이보다 훨씬 높아서 Yang<sup>6)</sup>이 고위험군 산모 5,216례를 대상으로 산전 진찰을 했을 때 3%에서 염색체이상이 발견되었다. 성염색체이상증후군은 400명 중 한명의 빈도로 발생하며<sup>9)</sup> 성염색체 수적 이상과 구조 이상에 의해 일어난다. 성염색체 수적 이상을 초래하는 기전은 양측 부모의 생식체 형성(gametogenesis) 동안 후기 지체(anaphasic lag)에 의해 염색체를 잃거나 비분리(nondysjunction)에 의해 일어난다. 비분리가 정상 접합체(zygote)에서 초기 체세포 분열시 발생하면 한 개체 내에 두 가지 이상 계열의 세포가 존재하는 mosaicism을 형성하고 정모나 난모 세포의 감수분열시 일어나면 단체성(monosomy)이나 삼체성(trisomy)을 형성한다. 감수분열시 발생하는 비분리는 대부분 난모 세포의 1차 감수분열시 발생하며, 약 4-20%로 추정되며 정자의 비분리 빈도는 약 3-4%로 추정된다<sup>7, 8)</sup>. 구조 이상은 염색체의 절단, 부분 결실 및 여기에 수반되는 재결합에 의해 발생할 수 있으며, 특히 균형전위(balanced translocation)의 보인자인 경우 감수분열시 불균형 구조 재배열을 형성하여 유전되므로 재발의 위험성이 증가한다. 성염색체이상증후

군은 X 염색체의 이상인 Klinefelter 증후군(남아 1,000명당 1명의 비율), Turner 증후군(여아 4,000-5,000명당 1명의 비율), XXX 증후군(여아 1,000명당 1명의 비율), Extra-X 증후군, 혼합 성선이형성으로 분류되며 Y 염색체이상은 XYY 증후군(남아 1,000명당 1명의 비율)으로 분류된다<sup>5, 10)</sup>. 성염색체이상증후군으로 진단된 환자의 빈도는 1999년 Kim 등<sup>11)</sup>은 194례를 분석한 결과 Klinefelter 증후군 30.4%, Turner 증후군 58.8%, XXX 증후군 1.5%, XYY 증후군 2.6%, 기타 6.7%였고 1984년 Choi 등<sup>12)</sup>은 45례를 분석한 결과 Klinefelter 증후군 42.2%, Turner 증후군 37.8%, XXX 증후군 2.2%, XYY 증후군 2.2%, 기타 15.6%였다. 1991년 Nielsen과 Wohler<sup>13)</sup>은 34,910명의 신생아 및 소아를 분석한 결과 77례 중 Klinefelter 증후군 36.3%, Turner 증후군 13%, XXX 증후군 22.1%, XYY 증후군 26.0%, 기타 2.6%였고 1977년 Hook 등<sup>14)</sup>은 56,952명의 신생아 및 소아를 분석한 결과 127례 중 Klinefelter 증후군 27.6%, Turner 증후군 1.6%, XXX 증후군 15.6%, XYY 증후군 27.6%, 기타 27.6%로 보고하였다. 본 연구에서 Klinefelter 증후군이 52%, Turner 증후군이 42%, XXX 증후군이 3%, 혼합 성선이형성이 3%이며 XYY 증후군은 없었다. 집단내의 염색체이상 빈도는 집단 선택에 따라 다양하게 나타날 수 있다. Klinefelter 증후군과 Turner 증후군은 그 표현형이 사춘기 이후에 뚜렷해지므로 신생아 및 소아를 대상으로 검사한 경우 그 빈도가 낮은 것으로 여겨진다. 특히 XXX나 XYY 증후군의 빈도가 외국 사례보다 현저히 낮은 것은 이들 증후군의 표현형이 대부분 정상으로 무작위 집단 검사시 주로 발견되기 때문이다. 또한 만지증, 귀 모양 이상, 내안각 궤피 등의 경미한 선천성기형(minor congenital malformation)의 빈도는 높으나<sup>15)</sup> 이에 관한 임상상의 유전 질환에 대한 인지도에 따라 의뢰시 누락된 것으로 여겨진다. Klinefelter 증후군은 연도별 빈도에 차이가 없으나 Turner 증후군은 1970년에 Caspersson 등<sup>16)</sup>에 의해 염색체 분염법이 개발된 후 50%만 전형적인 45,X형이며 그 외 50%는 X 염색체의 다양한 구조 이상 및 mosaicism으로 나타나는데 이는 염색체 분염법의 발달과 핵형 분석 기술의 향상이 일부 기여한 것으로 여겨진다. 따라서 Klinefelter 증후군에 비해 Turner 증후군의 핵형 분석에서 각별한 주의를 필요로 한다.

Klinefelter 증후군은 남아 500-1,000명당 1명의 빈도로 발생하며 남아에서 가장 흔한 성선기능저하의 원인이며, 정신 지체아의 1%에서 보인다. 가장 흔한 핵형은 47,XXY로 80%이며, 나머지 15%는 46,XY/47,XXY, 46,XY/48,XXYY, 46,XX/47,XXY, 45,X/46,XY/47,XXY가 있으며 드물게 2개 이상의 X 염색체를 갖는 Klinefelter 변형으로 48,XXXYY, 49,XXXYY, 50,XXXXYY, 47,XXY/48,XXXYY, 47,XXY/49,XXXXYY, 48XXYY 등이 있다. Kim 등<sup>11)</sup>의 연구에서는 Klinefelter 증후군으로 진단된 59례 중 47,XXY 86%, mosaicism(46,XY/47,XXY) 7%, Klinefelter 변형(48,XXXYY, 5%; 48,XXYY, 2%) 7%였고 본 연구에서도 47,XXY가 97%로 가장 많았으며 46,XY/47,XXY가

3%였다. 출생시와 소아기에는 뚜렷한 비정상 소견이 없으므로 진단이 어려우며 간혹 양측 잠복 고환, 미소 음경, 요도하열, 구개열, 소하악증, 양안 격리증, 선천성 심기형(Fallot 4형, Ebstein 기형, 심실 중격 결손), 만지증이 있을 수 있으며, 행동장애, 적응장애, 학습능력이 부족한 정신지체, 반사회적 행동이 나타날 수 있다. Ferguson-Smith<sup>17)</sup>는 X 염색체수가 많을수록 정신지체와 신체상의 증상 발현이 심하며, 46,XY/47,XXY mosaicism을 가진 환자가 47,XXY 핵형의 환자보다 임상 양상이 경하다고 하였다. Sarker와 Marimuthu<sup>18)</sup>는 Klinefelter 증후군의 mosaicism에서 정상 핵형의 비율이 클수록 임상 양상이 경함을 관찰하였다. 그러나 47,XXY나 mosaicism 모두에서 불임이 나타나므로 의심이 되는 경우 반드시 염색체검사를 실시하여야 하며 mosaicism인 경우 추가 검정이 이루어져야 한다.

Turner 증후군은 여아 2,500명당 1명의 빈도로 발생하며, 45,X를 가진 태아는 3%에서 착상되나 99.9%가 제태 연령 28주 이상 생존하지 못하여 자연 유산된 15명당 1명의 비율로 나타난다. Turner 증후군의 핵형별 빈도는 1990년 Hall과 Gilchrist<sup>19)</sup>의 연구에서는 45,X가 50%, mosaicism이 30-40%(45,X/46,XX가 대략 10-15%, 45,X/46,XY가 2-5%), X 염색체 구조 이상군 중에서 등완 염색체가 12-20%였고, 1995년 Park 등<sup>20)</sup>의 연구에서는 45,X가 45%, mosaicism이 30%, 구조 이상이 24.5%로 45,X가 많았다. 그러나 2001년 대한소아과학회 보건통계위원회의 통계에 따르면<sup>21)</sup> 45,X가 37%, mosaicism이 42%였으며, 등완염색체 또는 결손 등의 구조 이상은 21%로 mosaicism의 빈도가 높았으며 2002년 Jeong 등<sup>22)</sup>은 45,X가 33%, mosaicism이 23%, 구조적 이상이 44%로 보고하였다. 본 연구에서 45,X가 67%, mosaicism이 23%, 구조적 이상이 10%로 45,X가 Park 등, Jeong 등과 2001년 대한소아과학회 보건통계위원회의 통계<sup>20-22)</sup>보다 45,X가 많았다. 그러나, mosaicism의 발생 빈도는 염색체 검사시 사용되는 방법에 따라 차이가 나며 최근 형광 동소 교잡법과 역 제한 효소를 이용하여 60-74%까지 증가되고 있다. 1999년 Kim 등<sup>11)</sup>은 Turner 증후군 114례 중 45,X가 28%, mosaicism이 51%, X 염색체 구조 이상(46,X,i(Xq), 16.7%; 46,XXq-, 4.4%) 21%로 1997년 Oh 등<sup>23)</sup>이 보고한 45,X의 빈도는 30.3%로 비슷하였으나 1996년 Gravholt 등<sup>24)</sup>이 보고한 45,X가 50.6%, mosaicism이 28.4%, X 염색체 구조 이상(46,X,i(Xq), 12.6%; 46,XXq-, 8.4%) 21%와 비교 시 45,X, mosaicism, 등완 염색체 비율이 의미있게 증가된 것이 민족간 차이인지는 확실치 않다. X 염색체가 하나인 경우, mosaicism을 확인해야 하는 중요한 이유는 Y 염색체가 있는 경우 삭상 상선에서 성선모세포종의 발생 가능성이 15-20%로 높기 때문이다<sup>25)</sup>. Page<sup>26)</sup>는 성선모세포종 유전자(GBY, gonadoblastoma locus of the Y chromosome)는 SRY(sex-determining region of Y)와 관계없이 Y 염색체 중심질 부위에 있으며 이 부위의 절편이 없으면 성선모세포종의 위험은 없다고 주장하였다. 이러한 숨은 Y 염색체 절편은 형광 동소 교잡법에 의해 발견 가능하나 남성화가 없는

Turner 증후군이나 염색체검사서 표적 염색체(marker chromosome)가 없는 경우 모든 환자에서 선별검사로 시행되지는 않는다. Xi(Xq) 핵형은 아버지의 나이가 많을수록 발생빈도가 높고, 가족 중에 45,X 핵형이 있을 때는 재발의 위험성이 높지 않으나 X 염색체 구조 이상이 있으면 평형 전좌의 보인자로 유전되어 재발의 위험성이 증가한다. 임상 양상으로 신생아기에는 저출생체중아, 사지의 림프 부종, 목의 덧살이 있으면 의심해야 하며, 소아기에는 원인 불명의 저신장, 사춘기 이후는 원발성무월경인 경우 의심해야 된다. Jang 등<sup>27)</sup>은 핵형에 따른 임상 양상 발현 빈도에서 45,X군은 저신장(100%), 외반주(95.5%), 넓은 유두간격(86.4%), 방폐가슴(72.2%), 낮은 후두 모발선(68.2%) 순이었고 mosaicism은 저신장(100%), 외반주(72.2%), 높은 구개궁(66.7%), 넓은 유두간격(61.1%), 단경(61.1%) 순이었고 X 염색체 구조 이상군은 저신장(100%), 높은 구개궁(92.3%), 넓은 유두간격(92.3%), 낮은 후두 모발선(76.9%), 방폐가슴(76.9%) 순으로 핵형별 임상 양상의 발현 빈도에 차이가 있음을 보였다. 임상상견에서 가장 특징적인 저신장은 전체 Turner 증후군의 98-100%에서 관찰되며 본 연구에서도 저신장이 56%로 가장 많았고 신생아의 경우 뚜렷한 비정상 소견은 없이 저출생체중아인 1례가 있었다. Yaegashi 등<sup>28)</sup>은 74례의 Turner 증후군에서 39%가 자궁 내 발육부전으로 인한 저출생체중아로 X 염색체 단완 말단 부위의 SHOX 유전자의 two copies가 없으면 46%에서 발생하고, 있으면 7.1%의 빈도로 발생한다고 하였다. 원발성무월경(44%), 치모 발육부전(27%), 불임(2%)으로 성선발육부전의 양상이 관찰되었는데 Lee 등<sup>29)</sup>은 성선발육부전 환자 20례의 핵형 분석 결과 Turner 증후군이 75%, 순수성 성선발육부전이 20%, 혼합성 성선발육부전이 5%였다고 보고하였다.

45,X/46,XY 혼합 성선이형성은 산전에 진단된 90%는 정상 남성으로 표현되거나 산후 진단된 10%는 전형적인 Turner 증후군에서 정상적인 남성애 이르기까지 다양한 표현형을 갖는다. 이는 성선 분화 결정 시기에 45,X나 46,XY 중 특정 세포열의 우세함에 영향을 받아 성선 구조물의 형성이 이루어지기 때문이다. 따라서 태생 전 남성호르몬의 노출 양에 따라 신생아는 음핵 비후만을 갖거나 애매한 모습의 외부 성기 또는 비교적 남성애 가까운 생식기를 나타낼 수도 있다. Telvi 등<sup>30)</sup>은 산후 진단된 45,X/46,XY mosaicism 환자를 분석한 결과 표현형으로 Ulrich-Turner 신체 양상이 62%로 가장 많았으며 그 외 남성 가성반음양, 혼합 성선이형, 정상 남성형이었다. 이러한 표현형은 45,X/46,XY의 세포 비율과 관련이 없으며 정상 남성 표현형도 나중에 고환 이형성으로 인한 불임, Ulrich-Turner 신체 양상, 경한 정신 지체를 나타내므로 경과 관찰이 중요하다 하였다. 전형적인 Turner 증후군으로 표현되는 여성에서 삭상성선을 가지며, 음핵 비후만 보이는 경한 남성화에서도 사춘기 이후에는 남성화가 진행되며, 삭상성선과 나팔관, 고환이 존재한다. 애매한 외부생식기를 가진 대부분의 45,X/46,XY는 플리관 조직을 가지며 고환이 있는 측에도 존재할 수 있으며 거의 대부분에서 최소한 흔적상

자궁을 갖는다. 성선모세포종이 환자의 25%에서 발생하는데 이는 Y 염색체의 중심질 근처 GBY 유전자에 의하며 표현형은 남자이더라도 미분화된 성선은 모두 제거하여 여성으로 키운다. 본 연구에서 혼합 성선이형성 환아는 신생아기 애매한 외부 성기와 요도하열을 보였고 사춘기이후 원발성무월경, 저신장을 보였다.

위에서 살펴 본 바와 같이 성염색체이상증후군은 전형적인 Turner 증후군과 애매한 성기를 보인 혼합 성선이형성을 제외하고는 신생아나 소아기에 뚜렷한 비정상 소견이 없으며 대부분 사춘기 이후 이차성징의 결여로 그 증상이 뚜렷해지므로 진단과 치료 가능한 시기가 늦어질 수 있다. 임상적으로 성염색체이상증후군을 의심케 하는 생김새, 2개 이상의 심한 선천성기형이나 다발성기형, 원인 불명의 성장 및 발달지연, 정신지체, 학습, 행동, 적응장애, 원발성무월경, 성선기능저하, 사춘기지연, 애매한 성기, 남성에서 작은 고환이 있는 경우 반드시 염색체검사를 시행하여야 하며 성장 및 발달이나 학습, 행동, 적응 과정에 대한 지속적인 관찰을 통해 의심을 가져야 한다. 그리하여 이른 시기에 진단하여 정상적인 정신성적발달과 성장발육 및 성생활을 유지하도록 부모와 환아의 질환에 대한 인지도를 높여야 할 것으로 사료된다. 또한 Turner 증후군과 같은 경우는 X염색체의 다양한 구조 이상 및 mosaicism의 빈도가 높고 또한 염색체검사 방법이나 핵형 분석 기술의 차이에 따라 달라질 수 있으므로 핵형 분석에서 각별한 주의를 필요로 한다.

## 요 약

**목적 :** 성염색체이상증후군은 사춘기 이후 이차 성징의 결여로 그 증상이 뚜렷해지므로 사춘기 이전의 진단은 쉽지 않다. 본 연구는 성염색체이상증후군의 빈도, 진단시 연령, 그리고 임상적 특징을 조사하여 그 의의를 알아보고자 한다.

**방법 :** 1981년 2월부터 2001년 8월까지 20년 동안 경북대학교병원 소아과 염색체검사실에 의뢰된 염색체검사 중 성염색체이상증후군으로 진단된 115례 환자의 임상적 특징, 진단시 연령 그리고 핵형 분석을 후향적인 방법으로 조사하였다.

**결과 :** 성염색체이상증후군의 종류와 빈도는 Klinefelter 증후군은 52%, Turner 증후군은 42%, XXX 증후군은 3%, 혼합 성선이형성은 3%였다. Klinefelter 증후군은 47,XXY가 97%, mosaicism이 3%였고, Turner 증후군은 45,X가 67%, mosaicism이 23%, X 염색체의 구조적 이상은 10%였다. XXX 증후군은 47,XXX가 67%, mosaicism은 33%였고, 혼합 성선이형성은 모두 45,X/46,XY였다. 성염색체이상증후군의 81%가 사춘기 이후에 진단되었다. 신생아기에 Klinefelter 증후군과 Turner 증후군으로 진단받은 경우는 표현형이 정상이거나 경한 선천성기형만을 보였다. Turner 증후군과 Klinefelter 증후군의 mosaicism이나 구조적 이상군에서 전형적인 45,X나 47,XXY보다 신체상 증상 발현이 경미할 것으로 생각되었으나 본 연구에서는 통계학적으로 유의한 차이는 보이지 않았다.

**결론** : 성염색체이상증후군은 사춘기 이전에는 그 증상이 뚜렷하지 않으므로 환아에 대한 주의 깊은 관찰과 관심으로 조기 에 진단하여 정상적인 정신성적발달과 성장발육 및 성생활을 유지하도록 부모와 환아의 질환에 대한 인지도를 높여야 할 것으로 사료된다. 특히 핵형 분석시 Turner 증후군은 X염색체의 다양한 구조 이상 또는 mosaicism의 빈도가 높기 때문에 핵형 분석시 이를 염두에 두어야 한다.

## References

- Hamerton JL, Canning N, Ray M, Smith S. A cytogenetic survey of 14,069 newborn infants. I. Incidence of chromosome abnormalities. *Clin Genet* 1975;8:223-43.
- Patil SR, Lubs HA, Brown J, Cohen M, Gerald P, Hecht F, et al. Incidence of major chromosome abnormalities in children. *Cytogenet Cell Genet* 1977;18:3102-6.
- International System for Human Cytogenetic Nomenclature (1995) ISCN(1995). Mitelman F ed: *Cytogenetics and Cell Genetics* 1994.
- Jacobs PA, Browne C, Gregson N, Joyce C, White H. Estimates of the frequency of chromosome abnormalities detectable in unselected newborns using moderate levels of banding. *J Med Genet* 1992;29:103-8.
- Hong CY. *Textbook of Pediatrics*, 8th ed. Seoul: Daehan printing & publishing, 2004:141-80
- Yang YH. Prenatal diagnosis of genetic disorders; present and future. A commemorative lecture of the 30th annual spring meeting of Korean Society of Medical Genetics; Seoul: The Korean Society of Medical Genetics 2005:5-25.
- Hassold T, Hunt PA, Sherman S. Trisomy in humans: incidence, origin and etiology. *Curr Opin Genet Dev* 1993;3:398-403.
- Martin RH, Ko E, Rademaker A. Distribution of aneuploidy in human gametes: comparison between human sperm and oocytes. *Am J Med Genet* 1991;39:321-31.
- Linden MG, Bender BG, Robinson A. Genetic counseling for sex chromosome abnormalities. *Am J Med Genet* 2002; 110:3-10.
- Robert LN, Roderick RM, Huntington FW. *Thompson & Thompson genetics in medicine*. 6th ed. Philadelphia: WB Saunders Co, 2002:157-80.
- 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.
- Choi WS, Kim KH, Paik YK. A cytogenetic study in patients referred for suspected chromosomal abnormalities. *J Hanyang Med Coll* 1984:565-97.
- Nielsen J, Wohler M. Chromosome abnormalities found among 34,910 newborn children: results from a 13-year incidence study in Arhus, Denmark. *Hum Genet* 1991;87:81-3.
- Hook ED, Hamerton JL. The frequency of chromosomal abnormalities detected in consecutive newborn studies- differences between studies results by sex and by severity of phenotypic involvement. In: Hook ED, Porter IH, eds. *Population cytogenetics studies in humans*. New York: Academic press Inc, 1977:63-79.
- Robinson A, Lubs HA, Nielsen J, Sorensen K. Summary of clinical findings: profiles of children with 47,XXY, 47,XXX and 47,XYY karyotypes. *Birth Defects Orig Artic Ser* 1979; 15:261-6.
- Caspersson T, Zech L, Johansson C, Modest EJ. Identification of human chromosomes by DNA-binding fluorescent agents. *Chromosoma* 1970;30:215-27.
- Ferguson-Smith MA. Sex chromatin, Klinefelter's syndrome and mental deficiency. In: Moore KL, ed. *The Sex Chromatin*. Philadelphia: WB Saunders, 1965:277-315.
- Sarkar R, Marimuthu KM. Association between the degree of mosaicism and the severity of syndrome in Turner mosaics and Klinefelter mosaics. *Clin Genet* 1983;24:420-8.
- Hall JG, Gilchrist DM. Turner syndrome and its variants. *Pediatr Clin North Am* 1990;37:1421-40.
- Park MJ, Lee JS, Kim KY, Kim DH. Clinical differences by karyotype in patients with Turner syndrome. *J Korean Pediatr Soc* 1995;38:143-50.
- Lee KS editor. Assessment of chromosomal analysis-2001. Program and Abstract, the 52nd Annual Fall Meeting of the Korean Pediatric Society; Seoul: The Korean Pediatric Society, 2002:52.
- Jeong HK, Ahn EY, Rim SS, Kim EY, Kim KS, Kim YW et al. Assessment of chromosomal analyses of 1,180 cases suspected of chromosomal aberrations. *J Korean Pediatr Soc* 2002;45:311-9.
- Oh SK, Choi J, Moon SY. Cytogenetic study on 100,000 cases. Abstracts of the 17th Annual Meeting of the Korean Society of Medical Genetics; Seoul: The Korean Society of Medical Genetics 1997:29.
- Gravholt CH, Juul S, Naeraa RW, Hansen J. Prenatal and postnatal prevalence of Turner's syndrome: a registry study. *BMJ* 1996;312:16-21.
- Melvin MG, Ieuan AH, Felix AC. Disorders of sex differentiation. In: Larsen PR, Kronenberg HM, Melmed S, Polonsky KS, eds. *Williams textbook of endocrinology*, 10th ed. Philadelphia: WB Saunders Co, 2003:842-1002.
- Page DC. Y chromosome sequences in Turner's syndrome and risk of gonadoblastoma or virilisation. *Lancet* 1994;343: 240.
- Jang KC, Shin HJ, Kim DH. Clinical differences by karyotype in patients with Turner syndrome. *J Korean Pediatr Endocrinol* 2000;5:163-9.
- Yaegashi N, Uehara S, Ogawa H, Hanew K, Igarashi A, Okamura K, et al. Association of intrauterine growth retardation with monosomy of the terminal segment of the short arm of the X chromosome in patients with Turner's syndrome. *Gynecol Obstet Invest* 2000;50:237-41.
- Lee YJ, Yang YH, Kim DH, Kim YM. A clinico-hormonal and cytogenetic studies in patients with gonadal dysgenesis. *Korean J Fertil Steril* 1983;10:25-37.
- Telvi L, Lebbar A, Del Pino O, Barbet JP, Chaussain JL. 45,X/46,XY mosaicism: report of 27 cases. *Pediatrics* 1999; 104:304-8.