

t(X;14)(p11.4;p12)을 동반한 남성 불임증 1예

황상현¹ · 이선민¹ · 서울주² · 최경운³ · 박현준⁴ · 박남철⁴ · 최 진⁵ · 이은엽¹

부산대학교 의학전문대학원 진단검사의학교실¹, 울산의대 서울아산병원 진단검사의학과², 부산대학교 의학전문대학원 병리학교실³,
부산대학교 의학전문대학원 비뇨기과학교실⁴, 카나자와대학교 의과대학 비뇨기과⁵

A Case of Male Infertility with a Reciprocal Translocation t(X;14)(p11.4;p12)

Sang-Hyun Hwang, M.D.¹, Sun-Min Lee, M.D.¹, Eul Ju Seo, M.D.², Kyung Un Choi, M.D.³, Hyun Jun Park, M.D.⁴,
Nam Cheol Park, M.D.⁴, Jin Choi, Ph.D.⁵, and Eun-Yup Lee, M.D.¹

Departments of Laboratory Medicine¹, Pathology³, and Urology⁴, School of Medicine Pusan National University, Busan; Department of Laboratory Medicine², Asan Medical Center and University of Ulsan College of Medicine, Seoul, Korea; Department of Urology⁶, School of Medicine, Kanazawa University, Ishikawa, Japan

A chromosomal abnormality was found in about 3.6-7.6% of males presenting with azoospermia or oligospermia. Translocations between X chromosome and autosomes are rarely seen genetic disorders that cause male infertility. We described here a 26-year-old infertile male with t(X;14)(p11.4;p12). He showed a normal phenotype without any familial history of congenital abnormalities. The cytogenetic analysis of the proband revealed an X-autosomal translocation, 46,Y,t(X;14)(p11.4;p12), which was inherited from his mother. The testis biopsies indicated the arrest of spermatogenesis. There were no microdeletions of the *azoospermia factor a* (AZFa), AZFb and AZFc regions in the Y chromosome shown by PCR with 11 sequence-tagged site (STS) markers. According to the literature, male carriers of an X-autosome translocation are invariably sterile, regardless of the position of the break-point in the X chromosome. To our knowledge, this is the first case report of azoospermia with t(X;14)(p11.4;p12) in Korea. (*Korean J Lab Med* 2007;27:139-42)

Key Words : Male infertility, Azoospermia, X-Autosome translocation, t(X;14)

서 론

임신을 원하는 부부 가운데 약 15%에서 불임이 발생하고 있으며, 이 중 남성불임이 절반을 차지한다[1]. 특히, 비폐쇄성 무정자증(이하 무정자증) 혹은 심한 정자수의 감소를 보이는 환자의 경우, 성염색체(대부분 XXY 또는 Y 염색체 재배열) 또는 상염색체의 이상(대부분 Robertsonian 전좌, 상호 전좌), Y 염색체 미세결손 등이 중요한 원인으로 알려져 있다[2]. 이 중에서 남성

불임의 원인으로 성염색체와 상염색체간의 균형 전좌는 흔하지 않은데, 특히, X 염색체와 14번 염색체간의 전좌는 매우 드문 원인이다. 저자들은 무정자증을 보이는 남성에게서 t(X;14)(p11.4;p12)의 균형 전좌(balanced reciprocal translocation) 1예를 경험하였기에 보고하는 바이다.

증 례

26세 남자 환자가 불임을 주소로 2005년 9월 타 병원에서 시행한 정액 검사상 무정자증 소견 보여 본원 비뇨기과로 전원되었다. 환자는 외견상 정상이었으며, 독자이지만, 불임이나 선천적 기형의 가족력은 없었다. 환자의 키는 178 cm, 몸무게는 79 kg이었고, 이학적 검사상 외부 성기나 이차 성적 발달도 정상이었다. 성

접 수 : 2006년 10월 31일 접수번호 : KJLM2000
수정본접수 : 2006년 12월 19일
게재승인일 : 2006년 12월 20일
교 신 저 자 : 이 은 엽
우 411-764 부산광역시 서구 아미동 1가 10
부산대학교병원 진단검사의학과
전화 : 051-240-7415, Fax : 051-247-6560
E-mail : cpeylee@medimail.co.kr

육, 성기능, 사정에도 문제가 없었다. 고환은 좌우 양측 모두 17 mL로 정상이었다. 두 차례 시행한 정액 검사상 무정자증을 보였고, 프로락틴, 황체호르몬, 여포자극호르몬, 테스토스테론, 에스트라디올 등 호르몬 검사는 모두 정상 범위였다. 고환 조직 생검을 통해 정모세포 단계(spermatocytic stage)에서 정자형성(spermatogenesis)이 중단된 것을 관찰할 수 있었다(Fig. 1). 말초혈액 배양을 이용하여 세포유전학적 검사를 시행하였으며, GTG-분염법을 통해 분석한 20개의 중기 세포 모두에서 X 염색체 단완과 14번 염색체 단완 사이에서 상호 전좌가 관찰되었고, 핵형은 t(X;14)(p11.4;p12)이었다(Fig. 2). 어머니의 말초혈액 염색체 분석을 추가적으로 시행한 결과, 환자의 t(X;14)는 어머니로부터 유전된 것으로 확인되었다(Fig. 2). 추가적으로 정자형성에 장애를 일으키는 주요한 원인인 Y 염색체 장완 *azoospermia factor* (AZF) 부위에 미세결실이 동반되었는지 확인하기 위해 환자와 환자의 아버지에게 대해 11개의 sequence tagged site (STS)를 이용하여 AZFa, AZFb, AZFc를 multiplex PCR로 검사하였으며, 미세결실은 관찰되지 않았다(Fig. 4). 검사에 이용한 STS들은 Fig. 3에 표기하였고, 검사 방법은 Simoni 등[3]의 논문과 Rep-

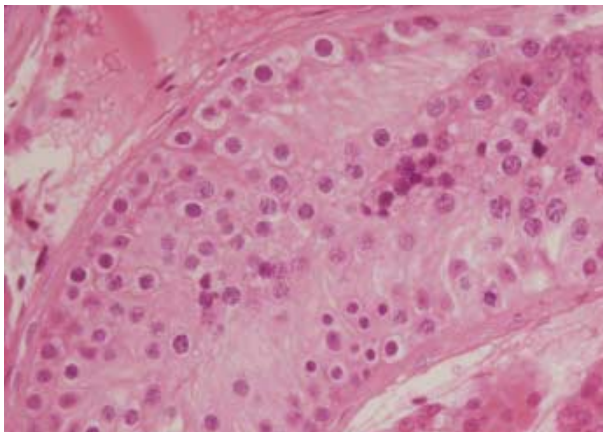


Fig. 1. Testicular biopsy showing the arrest of spermatogenesis (H&E stain, ×400).



ping 등[4]의 논문을 참고하였다.

고 찰

불임 남성의 염색체이상 빈도는 약 3.6-7.6% 정도인 것으로 알려져 있으며[5-7], Johnson 등[8]은 11개의 논문, 9,766명의 메타분석을 통해 염색체이상의 빈도가 약 5.8%인 것으로 보고하였다. 이 중에서 성염색체이상은 약 4.2%, 상염색체이상은 1.5% 정도로 성염색체이상의 빈도가 다소 높은 편이다. 하지만, 가장 흔한 성염색체이상인 클라인펠터 증후군(47,XXY)을 제외한다면, 무정자증, 심한 정자 감소증 환자에서 상염색체이상이 가장 빈도가 높다[9]. 뿐만 아니라, 이러한 비율은 증상에 따라 차이를 보일 수 있는데, 무정자증 남자(n=32)에서는 주로 성염색체이상이(12%) 높은 빈도를 차지하며, 심한 정자 감소증 남자(n=58)에서는 주로 전좌에 의한 염색체이상의 빈도가 높다(10%)[10].

본 증례와 같이 X 염색체와 상염색체간 균형 전좌에 의한 남성 불임은 그 빈도가 더욱 낮은 것으로 알려져 있다. 2,196명의 남

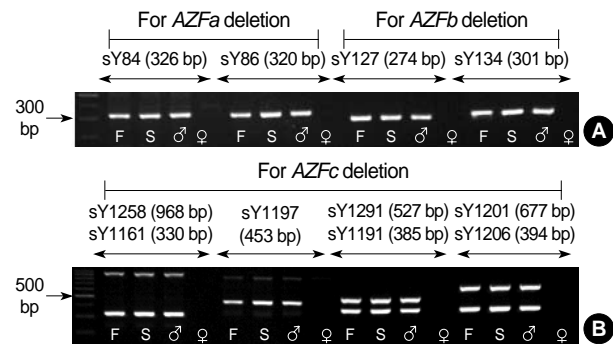


Fig. 3. PCR amplification of the AZF regions of the patient (S) and his father (F). There were no microdeletions in AZFa (A), AZFb (A), and AZFc (B) regions using 11 STS markers. Normal male control (♂) and female control (♀) were used as positive and negative controls, respectively.

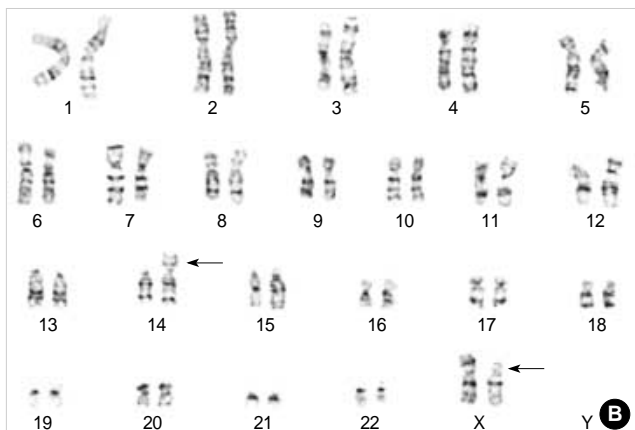


Fig. 2. (A) Partial karyotype of the patient showing t(X;14)(p11.4;p12), (B) Karyotype of the patient's mother showing t(X;14)(p11.4;p12).

성 불임환자를 대상으로 시행된 연구에 따르면, 전체 관찰된 염색체이상(6.1%) 중에서 X 염색체와 상염색체간 균형 전좌는 단 2명(0.1%)으로, 상염색체간 균형 전좌에 의한 빈도 1.2% (27/2,196)에 비해 매우 희귀함을 알 수 있다[9].

X 염색체와 상염색체의 전좌로 인한 남성 불임은 제1 감수분열 전기의 파키텐(pachytene)기에서 정지되는 정자형성 장애가 원인으로 알려져 있으며[11], 염색체 절단위치에 상관없이 모두 무정자증을 보인다[12]. 감수 분열시 정상적으로는 X 염색체의 단완(Xp)과 Y 염색체의 단완(Yp)이 pseudoautosomal region에서 시냅스(synapse)를 이루어 성염색체 소포를 형성하게 된다. 하지만, X 염색체와 상염색체 전좌에서는 전좌된 X 염색체와 상염색체들이 성염색체 소포와 quadrivalent를 형성하게 됨으로써 정자형성 장애가 발생하게 된다[13]. Y 염색체와 상염색체간 전좌[14], 상염색체간 전좌에서도 이러한 성염색체 소포형성 장애가 관찰되며[15], 염색체 상호 전좌에 의한 남성불임이 발생하는 기전으로 설명하고 있다. 본 증례에서도 der(X), der(14), 정상 14번 정상 Y 염색체간 quadrivalent가 형성되어 소포형성 장애로 무정자증이 발생하였을 것으로 추측된다. 한편, 이와 같은 염색체이상 외에 Y 염색체 미세결실로 인한 불임 가능성을 배제하기 위해 AZFa, AZFb, AZFc 부위를 검사하였으나, AZF 부위의 미세결실은 관찰되지 않았다.

본 증례에서처럼 X 염색체와 상염색체간 전좌를 가지고 있는 남성은 거의 대부분 불임 남성이 되지만, X 염색체와 상염색체간 전좌를 가지고 있는 여성에서는 약 50%에서만 불임이 되는 것으로 알려져 있다. 불임의 비율이 남성에 비해 비교적 낮은 이유는 절단점이 X 염색체 단완에 위치하거나, Xq13-q22, Xq22-q27과 같이 생식샘 발생장애와 관련된 중요한 부위가 아닌 경우에는 불임과 관련이 적기 때문이다. 이들 X 염색체와 상염색체간 전좌를 가지고 있는 여성들은 임신과 출산이 가능하지만, 불균형 비정상 핵형을 가진 자녀가 태어날 위험이 존재하는데, 보고된 바에 의하면 2.1-17%인 것으로 추정되고 있다[16]. 전좌된 염색체 부위의 크기와 분리의 형태에 따라 자녀에서 나타날 수 있는 비정상 불균형 핵형을 예상할 수 있다. 본 증례와 같이 X 염색체의 절단부위가 주된 염색체이상인 경우에는 2:2 adjacent-1에 의한 기능적 X 염색체 이체증(functional X disomy), X 염색체 결실, 또는 3:1 tertiary trisomy로 인한 X 염색체 중복 등의 비정상 불균형 염색체이상을 가진 자녀가 태어날 수 있다[17]. 본 증례에서 환자 어머니의 염색체를 분석한 결과, 환자와 동일한 t(X;14)을 관찰함으로써 어머니로부터 2:2 alternative segregation으로 유전된 것으로 판단된다.

이와 같은 염색체이상으로 발생하는 남성 불임은 치료가 어려울 뿐만 아니라, intacytoplasmic toplasmic sperm injection (ICSI) 시술 시 유전자이상을 다음 세대에 그대로 전달할 위험이 있으므로, 적절한 유전 상담과 검사가 반드시 필요할 것으로 판단된다.

요 약

염색체이상은 무정자증, 심한 정자 감소증을 보이는 남성의 약 3.6-7.6%에서 관찰되며, X 염색체와 상염색체간 전좌에 의한 남성 불임은 매우 드물다. 본 증례는 t(X;14)(p11.4;p12)을 보이는 무정자증 남성에 대한 보고이다. 26세 남자였으며, 정상 외모를 가졌고, 선천성 기형의 가족력은 없었다. 말초혈액을 이용한 염색체 검사상 46,Y,t(X;14)(p11.4;p12)이었고, 어머니로부터 유전되었음을 확인하였다. 고환 조직 생검에서는 정자형성부전이 관찰되었다. Y 염색체 *azoospermia factor* (AZF)로 알려진 AZFa, AZFb, AZFc 부위의 미세결실은 관찰되지 않았다. X 염색체와 상염색체의 전좌는 염색체 절단위치에 상관없이 정자형성 장애를 일으키는 것으로 알려져 있다. 본 증례는 남성 불임의 원인되는 염색체이상 중에서도 매우 드문 t(X;14)(p11.4;p12)에 의한 무정자증에 대한 국내 첫 보고이다.

참고문헌

1. Foresta C, Ferlin A, Gianaroli L, Dallapiccola B. Guidelines for the appropriate use of genetic tests in infertile couples. *Eur J Hum Genet* 2002;10:303-12.
2. Kuroda-Kawaguchi T, Skaletsky H, Brown LG, Minx PJ, Cordum HS, Waterston RH, et al. The AZFc region of the Y chromosome features massive palindromes and uniform recurrent deletions in infertile men. *Nat Genet* 2001;29:279-86.
3. Simoni M, Bakker E, Krausz C. EAA/EMQN best practice guidelines for molecular diagnosis of y-chromosomal microdeletions. State of the art 2004. *Int J Androl* 2004;27:240-9.
4. Repping S, Skaletsky H, Brown L, van Daalen SK, Korver CM, Pynitkova T, et al. Polymorphism for a 1.6-Mb deletion of the human Y chromosome persists through balance between recurrent mutation and haploid selection. *Nat Genet* 2003;35:247-51.
5. Pandiyan N and Jequier AM. Mitotic chromosomal anomalies among 1210 infertile men. *Hum Reprod* 1996;11:2604-8.
6. Bourrouillou G, Mansat A, Calvas P, Pontonnier F, Colombies P. Chromosome anomalies and male infertility. A study of 1,444 subjects. *Bull Assoc Anat (Nancy)* 1987;71:29-31.
7. Gunduz G, Luleci G, Baykara M. Cytogenetic study in 102 infertile men. *Urol Int* 1998;61:32-4.
8. Johnson MD. Genetic risks of intracytoplasmic sperm injection in the treatment of male infertility: recommendations for genetic counseling and screening. *Fertil Steril* 1998;70:397-411.
9. Gekas J, Thepot F, Turleau C, Siffroi JP, Dadoune JP, Briault S, et al. Chromosomal factors of infertility in candidate couples for ICSI: an equal risk of constitutional aberrations in women and men. *Hum*

- Reprod 2001;16:82-90.
10. Lissitsina J, Mikelsaar R, Punab M. Cytogenetic analyses in infertile men. Arch Androl 2006;52:91-5.
 11. Quack B, Speed RM, Luciani JM, Noel B, Guichaoua M, Chandley AC. Meiotic analysis of two human reciprocal X-autosome translocations. Cytogenet Cell Genet 1988;48:43-7.
 12. Kalz-Fuller B, Slegers E, Schwanitz G, Schubert R. Characterisation, phenotypic manifestations and X-inactivation pattern in 14 patients with X-autosome translocations. Clin Genet 1999;55:362-6.
 13. Schmidt M and Du Sart D. Functional disomies of the X chromosome influence the cell selection and hence the X inactivation pattern in females with balanced X-autosome translocations: a review of 122 cases. Am J Med Genet 1992;42:161-9.
 14. Maraschio P, Tupler R, Dainotti E, Cortinovis M, Tiepolo L. Molecular analysis of a human Y;1 translocation in an azoospermic male. Cytogenet Cell Genet 1994;65:256-60.
 15. Paoloni-Giacobino A, Kern I, Rumpler Y, Djelati R, Morris MA, Dahoun SP. Familial t(6;21)(p21.1;p13) translocation associated with male-only sterility. Clin Genet 2000;58:324-8.
 16. Panasiuk B, Usinskiene R, Kostyk E, Rybalko A, Stasiewicz-Jarocka B, Krzykwa B, et al. Genetic counselling in carriers of reciprocal chromosomal translocations involving short arm of chromosome X. Ann Genet 2004;47:11-28.
 17. Gardner R and Sutherland G. Chromosome abnormalities and genetic counseling. 3rd ed. New York: Oxford University Press, 2004: 105-7.