

## 성결정부위가 소실된 46,XY 순수 생식샘발생장애 1예

윤귀현<sup>1</sup> · 이영진<sup>2</sup>

원광대학교 산본병원 진단검사의학과, 원광대학교 의과대학병원 진단검사의학교실 · 원광의과학연구소<sup>2</sup>

### A Case of 46,XY Pure Gonadal Dysgenesis with Loss of the Sex-Determining Region of Y Chromosome

Kui hyun Yoon, M.D.<sup>1</sup> and Young Jin Lee, M.D.<sup>2</sup>

Department of Laboratory Medicine<sup>1</sup>, Wonkwang University Sanbon Hospital, Gunpo; Department of Laboratory Medicine, and Institute of Wonkwang Medical Science<sup>2</sup>, School of Medicine, Wonkwang University, Iksan, Korea

A 23-yr-old phenotypic female was seen for primary amenorrhea. Her pubic hair was relatively well developed and external genitalia showed normal female appearance, but breast development was retarded. Transvaginal ultrasonographic examination showed a small uterus with indistinct streak gonads, but both ovaries were not detected. Cytogenetic study revealed 46,XY. In FISH and PCR, the sex-determining region of Y chromosome (*SRY*) was not detected. We report here a case of 46,XY pure gonadal dysgenesis with loss of the *SRY*. (*Korean J Lab Med* 2008;28:151-4)

**Key Words :** *SRY*, 46,XY, Pure gonadal dysgenesis, Primary amenorrhea

## 서 론

성의 정의는 Y염색체의 유무에 따라 결정되는 염색체의 성, 생식샘(gonad)의 성, 표현형의 성 등으로 분류된다[1-5]. 성 결정의 첫 번째 단계는 X 또는 Y염색체를 가진 정자와 X염색체를 가진 난자가 만나 수정될 때 결정되고, 두 번째 단계는 생식샘의 분화이다. 이때 XY 태아는 고환을, XX 태아는 난소를 형성하도록 분화하여 생식샘이 분명해진다. 마지막으로 생식샘자극호르몬과 성호르몬의 영향을 받아 외부생식기와 내부생식기가 발달하여 이차성징을 나타내어 표현형의 성이 결정된다. 이 과

정에 따라 성분화 및 발달의 이상은 성염색체 이상, 생식샘의 이상, 표현형의 이상으로 분류할 수 있다[4, 5]. 성염색체 이상은 성염색체의 숫자나 구조적 이상으로 발생하고, 생식샘 이상은 염색체의 성과 생식샘의 성 사이에 불일치를 보이는 것으로 순수 성전환(pure sex-reversal)과 부분 성전환(partial sex-reversal)으로 분리된다. 순수 성전환에는 46,XX 남성과 46,XY 여성이 있고, 부분 성전환에는 46,XY 생식샘발생장애(gonadal dysgenesis)와 46,XY 또는 XX 진성반음양(true hermaphroditism)이 있다. 46,XY 생식샘발생장애는 생식기 구조물에 따라 46,XY 순수 생식샘발생장애, 46,XY 부분 생식샘발생장애(partial gonadal dysgenesis), 혼합 생식샘발생장애(mixed gonadal dysgenesis) 세 가지로 분류된다[6-9]. 표현형의 이상은 생식샘의 성과 외부생식기 성의 불일치로 가성반음양(pseudohermaphroditism)이 있고 이는 난소 또는 고환의 생성 후 성호르몬의 이상 작용으로 비정상적인 성분화가 발생한 것이다.

Y염색체에 존재하면서 남성으로 분화를 유도하는 유전자인 sex determining region of Y chromosome (*SRY*)으로 밝혀

접 수 : 2007년 12월 21일      접수번호 : KJLM2098  
수정본접수 : 2008년 1월 30일  
게재승인일 : 2008년 2월 16일  
교신저자 : 이 영 진  
우 570-711 전북 익산시 신용동 344-2  
원광대학교 의과대학 진단검사의학과  
전화 : 063-859-1862, Fax : 063-842-3786  
E-mail : jin20@wonkwang.ac.kr

\*본 논문은 2006년 원광대학교 교내연구비 지원에 의해 연구되었음.

지면서 성전환 환자에서 성분화 및 발달 장애에 대한 연구가 활발하게 진행되었다[10, 11]. 또한 생식샘 형성에 관여하는 유전자로 *WT1* (11p13), *SF1* (9q33), 고환형성에 관여하는 유전자로 *SOX9* (17q24), *DAX1* (Xp21.3), *DMRT1* (9p24.3), *ATRX* (Xq13.3), 난소형성에 관여하는 유전자로 *WNT4* (1p35), *FOXL2* (3q23) 등이 성결정 관련유전자로 밝혀지고 있지만, 이 유전자들의 상호작용에 대하여 아직 명백하게 밝혀지지 않았고, 성전환의 원인도 잘 밝혀지지 않아 지속적인 연구가 필요함을 알 수 있다[1, 3, 4, 12].

저자들은 무월경을 주소로 내원한 23세 여자환자에서 외형상 여성으로 발육되었으나 이차 성징이 지연되고, 질식초음파 검사에서 작은 자궁과 뚜렷하지 않은 선형 생식샘(streak gonad)이 보이고, 양측 난소는 관찰되지 않았으며, 염색체 검사에서

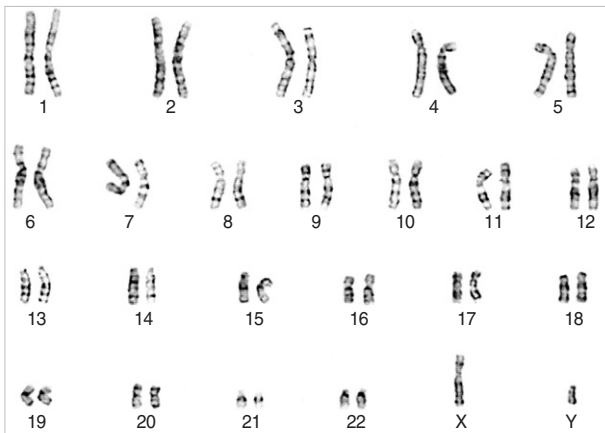


Fig. 1. Karyotype of the patient showing 46,XY.

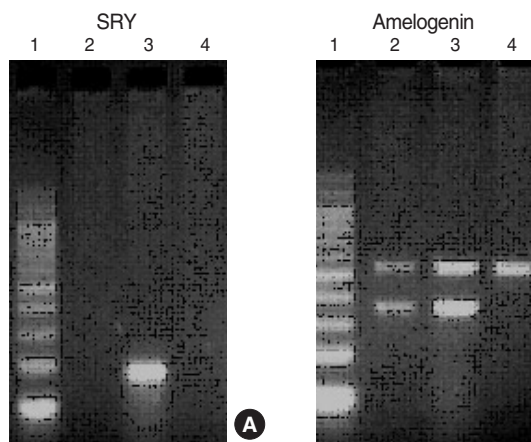


Fig. 2. The PCR product of *SRY* and *amelogenin*. (A) The loss of *SRY* (170 bp) in lane 2. (B) Presence of both X and Y regions of *amelogenin* (Y: 354 bp, X: 538 bp) in lane 2. Lane 1, size markers (each 100 bp); lane 2, patient; lane 3, male control; lane 4, female control.

46,XY, 중합효소연쇄반응(PCR)과 형광동소교잡법(FISH) 검사에서 *SRY* 유전자가 관찰되지 않아 *SRY*가 소실된 46,XY 순수 생식샘발생장애로 진단된 증례를 문헌고찰과 함께 보고하는 바이다.

## 증례

23세 여자환자는 무월경을 주소로 산부인과 외래에 내원하였다. 3년 전 무월경으로 개인의원에서 호르몬 치료를 받은 과거력이 있었으나, 임원, 수술, 결핵 및 당뇨병 등의 질병력과 가족력은 없었다. 환자의 외모는 여성형 안면이었고, 외부 생식기는 여성의 것을 가지고 있었으며, 비교적 발달된 음모를 보였으나(Tanner stage III), 유방은 상대적으로 발육이 늦었다(Tanner stage I-II). 질식초음파로 관찰된 내부 생식기는 작은 자궁이 관찰되었으나, 양측 난소는 관찰되지 않고 뚜렷하지 않은 선형 생식샘이 보였으며 고환 등의 남성 생식기와 관련된 내부 구조물은 관찰되지 않았다. 내원 당시 혈액검사에서 백혈구는  $7.72 \times 10^9/L$ ; 혈색소, 137 g/L; 혈소판,  $224 \times 10^9/L$ 이었고, 화학검사에서 단백질, 7.0 g/dL; 알부민, 4.4 g/dL; AST, 22 IU/L; ALT, 31 IU/L; 유산탈수소효소, 354 IU/L; 혈중요소질소, 11.61 mg/dL; 크레아티닌, 0.58 mg/dL; creatine kinase (CK), 128 IU/L;  $\gamma$ -glutamyltranspeptidase (GGT), 17 IU/L; 중성지방, 110 mg/dL; 총콜레스테롤, 212 mg/dL로서 이상소견은 없었다. 호르몬 검사에서 에스트라디올(이하 팔호 안 참고범위 24.5–195.0), <5 pg/mL; 황체형성호르몬(2.4–12.6), 18.96 mIU/mL; 난포자극호르몬(3.5–12.5), 37.18 mIU/mL; 프로락틴(3.4–24.1), 6.13 mIU/mL으로 고생식샘자극호르몬성 생식샘저하증

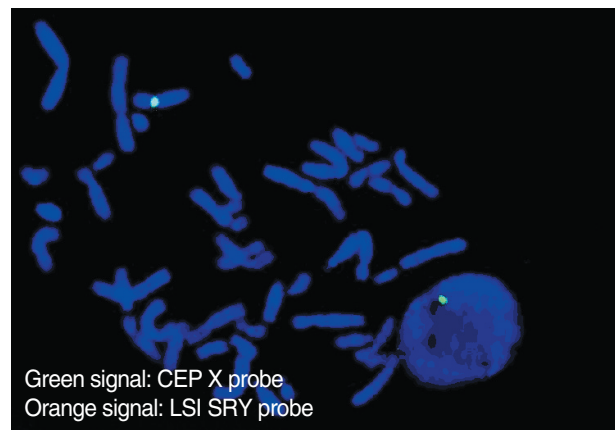


Fig. 3. The result of FISH of X and Y chromosome. The green signals of X chromosome were present, but orange signal of Y (p11.6) was lost.

소견을 보이고, 티록신(4.5-12.0), 6.83  $\mu\text{g/dL}$ ; 테스토스테론 (남 2.8-8.0; 여 0.06-0.82)은 0.34 ng/mL으로서 정상여자의 참고범위를 보였다. 말초혈액을 이용한 염색체검사는 phyto-hemagglutinin (PHA)이 첨가된 15% 우태아 Dubecco's modified Eagle media (DMEM)에 0.5 mL 말초혈액을 넣어 37°C, 5% CO<sub>2</sub> 배양기에서 72시간 배양한 후, G-분염법으로 염색하여 20개의 중기세포를 관찰하였다. 핵형은 Quips 프로그램(Vysis inc., Downers Grove, IL, USA)을 이용하여 관찰된 중기세포 모두에서 46,XY로 분석되어 표현형 여자와 일치하지 않았다 (Fig. 1). Y 염색체가 존재함에도 여성으로 발육되어 Y 염색체상에 있는 *SRY* 유전자를 파악하기 위하여 *SRY* 유전자와 *amelogenin* 유전자의 존재여부를 동시에 확인하는 김 등[13]의 방법을 이용하여 중합효소연쇄반응을 시행한 다음 각각의 핵산중폭산물을 agarose gel에서 전기영동한 결과, 170 bp 크기의 *SRY* 유전자는 관찰되지 않았고, Y 염색체의 354 bp와 X 염색체의 538 bp의 크기의 *amelogenin* 유전자는 관찰되었다(Fig. 2). CEP X probe (Vysis inc., Downers Grove, IL, USA)와 *SRY* (Yp11.3) probe (Vysis inc.)를 이용한 FISH검사에서 *SRY* 유전자 signal이 관찰되지 않아 PCR결과와 FISH결과는 일치하였다(Fig. 3). 따라서 PCR 및 FISH검사 결과와 염색체 검사에 따라 *SRY*가 소실된 46,XY 순수 생식샘발생장애로 진단되어 호르몬 치료와 생식샘에서 암발생 위험에 대한 추적관찰을 요하였으나 이후 환자는 본원에 방문하지 않아 추적관찰은 할 수 없었다.

## 고 찰

46,XY 순수 생식샘발생장애는 여성의 외부생식기를 가지고 사춘기에 이차 성징의 발현이 지연되며 무월경이나 불임으로 산부인과를 찾게 된다. 46,XY 순수 생식샘발생장애는 여성의 외부생식기와 Mullerian관, 선형 생식샘이 있고, 46,XY 부분 생식샘발생장애는 외부생식기의 부분적인 남성화(음핵비대, 음낭을 닮은 대음순 비대)와 부분적인 고환 분화를 가지는 Mullerian관과 Wolffian관의 혼합물을 가지며, 혼합 생식샘발생장애는 한쪽은 선형 생식샘, 다른 한쪽은 부분적인 고환분화를 가진다[6-9]. 진성반음양은 난소고환 또는 한쪽은 난소, 다른 한쪽은 고환을 가진다. 남성이성반음양은 염색체 핵형은 46,XY이면서 고환이 있지만 외부생식기가 모호하거나 여성화를 보이는 경우이고, 여성가성반음양은 46,XX로 양쪽에 난소를 가지지만 외부생식기에 남성화를 보이는 경우이다. 이처럼 다양한 성분화 및 발달장애에 대한 연구는 *SRY*가 성결정인자로 밝혀지면

서 활발한 연구가 진행되었고, 46,XY 생식샘발생장애 원인으로 *SRY* 소실이나 돌연변이가 20-67%까지 다양하게 보고되었다[14-17]. 순수 성전환 46,XX 남성의 80%, 46,XX 진성반음양 10%에서 *SRY* 유전자가 관찰되지만 *SRY* 유전자가 관찰되지 않는 환자에서는 성결정 및 성분화에 *SRY* 유전자 이외의 다른 유전자가 관여함을 알게 되었다[4, 5, 18, 19]. 또한 생식샘발생장애에서 생식샘모세포종(gonadoblastoma) 또는 미분화세포종(dysgerminoma) 등과 같은 생식샘종양 발생률이 25-70%로 보고되었고, 보고자에 따라 *SRY* 유전자의 이상 유무와 관련하여 종양 발생이 증가한다고 보고되었으나[17], *SRY* 유전자만으로 생식샘종양을 예측할 수 없고, 나이가 증가할수록 암 발생률이 증가하기 때문에 조기에 예방적인 생식샘제거술이 권장된다[20]. 만약 환자가 비정상적인 생식샘 제거를 거부한다면 주기적인 검진과 질식 초음파 검사를 이용한 주의 깊은 추적검사가 필요하다. 국내 증례는 순수 생식샘발생장애와 동반된 생식샘종양, 성분화 장애와 관련된 핵형 및 *SRY* 유전자 검사 등이 있었으나, 저자들처럼 PCR로 *amelogenin*과 *SRY* 유전자를 확인하고 FISH로 *SRY* 유전자 소실을 확인한 증례는 없었다[21-24].

저자들은 외모상 여자이면서 질식초음파 검사에서 작은 자궁, 뚜렷하지 않은 선형 생식샘이 보이고 난소가 관찰되지 않으면서, 말초혈액 림프구배양 염색체 검사에서 46,XY 핵형을 보였고 *SRY* 유전자에 대한 중합효소연쇄반응 및 형광동소보합법에서 *SRY* 유전자가 소실된 46,XY 순수 생식샘발생장애를 보고하는 바이다.

## 요 약

23세 여자환자가 원발성 무월경증을 주소로 내원하였다. 신체검진에서 음모는 비교적 잘 발달되었지만 유방은 발육부진을 보였다. 외부생식기는 정상적인 여성의 모습을 보이나, 질식초음파 검사에서 작은 자궁, 뚜렷하지 않은 선형 생식샘이 보이고, 양측 난소는 관찰되지 않았다. 염색체 검사에서 46,XY 핵형을 보였고, 중합효소연쇄반응 및 형광동소보합법에서 *SRY* 유전자는 관찰되지 않았다. 저자들은 *SRY*가 소실된 46,XY 순수 생식샘발생장애를 보고하는 바이다.

## 참고문헌

1. Blecher SR and Erickson RP. Genetics of sexual development: a new paradigm. Am J Med Genet A 2007;143:3054-68.

2. Goodfellow PN and Darling SM. Genetics and sex determination in man and mouse. *Development* 1988;102:251-8.
3. Migeon CJ and Wisniewski AB. Human sex differentiation and its abnormalities. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol* 2003;17:1-18.
4. Fleming A and Vilain E. The endless quest for sex determination genes. *Clin Genet* 2004;67:15-25.
5. McElreavey K and Fellous M. Sex determination and the Y chromosome. *Am J Med Genet* 1999;89:176-85.
6. Berkovitz GD, Fechner PY, Zacur HW, Rock JA, Snyder HM 3rd, Migeon CJ, et al. Clinical and pathologic spectrum of 46,XY gonadal dysgenesis: its relevance to the understanding of sex differentiation. *Medicine (Baltimore)* 1991;70:375-83.
7. Iliopoulos D, Volakakis N, Tsiga A, Rouso I, Voyiatzis N. Description and molecular analysis of *SRY* and *AR* genes in a patient with 46,XY pure gonadal dysgenesis (Swyer syndrome). *Ann Genet* 2004;47:185-90.
8. Fechner PY, Marcantonio SM, Ogata T, Rosales TO, Smith KD, Goodfellow PN, et al. Report of a kindred with X-linked (or autosomal dominant sex-limited) 46,XY partial gonadal dysgenesis. *J Clin Endocrinol Metab* 1993;76:1248-53.
9. Robboy SJ, Miller T, Donahoe PK, Jahre C, Welch WR, Haseltine FP, et al. Dysgenesis of testicular and streak gonads in the syndrome of mixed gonadal dysgenesis: perspective derived from a clinicopathologic analysis of twenty-one cases. *Hum Pathol* 1982;13:700-16.
10. Berta P, Hawkins JR, Sinclair AH, Taylor A, Griffiths BL, Goodfellow PN, et al. Genetic evidence equating *SRY* and the testis-determining factor. *Nature* 1990;348:448-50.
11. Koopman P, Gubbay J, Vivian N, Goodfellow P, Lovell-Badge R. Male development of chromosomally female mice transgenic for *Sry*. *Nature* 1991;351:117-21.
12. Vilain E and McCabe ER. Mammalian sex determination: from gonads to brain. *Mol Genet Metab* 1998;65:74-84.
13. Kim JU, Herr H, Chang HK, Ahn HK, Oh KJ, Kim HK. Gender verification test based on PCR determination of Y chromosomal DNA: experience in genetic sex typing during the '99 Kangwon Asian Winter Games. *Korean J Clin Pathol* 2000;20:215-9. (김정옥, 허환, 장현규, 안해경, 오길주, 임홍기. 중합효소연쇄반응을 이용한 성별 확인검사: '99강원동계아시아대회 운영경험. 대한임상병리학회지 2000; 20:215-9.)
14. Muller U. Mapping of testis-determining locus on Yp by the molecular genetic analysis of XX males and XY females. *Development* 1987;101(S):S51-8.
15. McElreavey K, Vilain E, Abbas N, Costa JM, Souleyreau N, Kucheria K, et al. XY sex reversal associated with a deletion 5' to the *SRY* "HMG box" in the testis-determining region. *Proc Natl Acad Sci USA* 1992;89:11016-20.
16. Tsutsumi O, Iida T, Nakahori Y, Taketani Y. Analysis of the testis-determining gene *SRY* in patients with XY gonadal dysgenesis. *Horm Res* 1996;46(S):S6-10.
17. Uehara S, Hashiyada M, Sato K, Nata M, Funato T, Okamura K. Complete XY gonadal dysgenesis and aspects of the *SRY* genotype and gonadal tumor formation. *J Hum Genet* 2002;47:279-84.
18. McElreavey K, Barbaux S, Ion A, Fellous M. The genetic basis of murine and human sex determination: a review. *Heredity* 1995;75: 599-611.
19. Knower KC, Kelly S, Harley VR. Turning on the male--*SRY*, *SOX9* and sex determination in mammals. *Cytogenet Genome Res* 2003; 101:185-98.
20. Manuel M, Katayama PK, Jones HW Jr. The age of occurrence of gonadal tumors in intersex patients with a Y chromosome. *Am J Obstet Gynecol* 1976;124:293-300.
21. Moon HW and Huh JW. Causes and clinical characteristics of patients with abnormal sex differentiation and development. *Korean J Lab Med* 2004;24:183-8. (문희원 및 허정원. 성분화 및 성발달 장애 환자의 원인과 임상적 특징. 대한진단검사의학회지 2004;24:183-8.)
22. Kim JY, Lee SJ, Park KH, Bai SW, Lee BS, Kim SK, et al. Detection of Y mosaicism in gonadal dysgenesis. *Korean J Fertil Steril* 1999;26: 457-66. (김진영, 이상준, 박기현, 배상욱, 이병석, 김세광 등. 성선 이형성 환자 혈액 및 성선 조직에서 Y염색체 모자이시즘의 진단. 대한불임학회지 1999;26:457-66.)
23. Park KH, Kim JY, Bai SW, Lee BS, Yang YH, Cho DJ, et al. Screening for Y-derived sex determining gene *SRY* in patients with intersex. *Korean J Obstet Gynecol* 1999;42:854-61. (박기현, 김진영, 배상욱, 이병석, 양영호, 조동제 등. 비정상 성분화 환자에서 *SRY* 유전자 검색. 대한산부인과학회지 1999;42:854-61.)
24. Kim SK, Sohn IS, Kim JW, Song CH, Park CI, Lee MS, et al. Gonadoblastoma and dysgerminoma associated with 46,XY pure gonadal dysgenesis--a case report. *J Korean Med Sci* 1993;8:380-4.