

OVARIAN MIXED GERM CELL TUMOR IN A PATIENT WITH 45,X/46,X,+mar MOSAIC TURNER'S SYNDROME

Hae-Kyung Kim, MD¹, Mi-Hyun Song, MD¹, Byul-Nim Ahn, MD¹, Jong-Yoon Choi, MD¹, Hoon-Kyu Oh, MD², Tae-Sung Lee, MD¹

Departments of ¹Obstetrics and Gynecology, ²Pathology, Catholic University of Daegu School of Medicine, Daegu, Korea

We report a case that mixed germ cell tumor developed in an 18-year-old girl with 45,X/46,X,+mar mosaic Turner's syndrome. Molecular biological studies showed that the patient's DNA contained a fragment of Y chromosome. The patient underwent an operation and chemotherapy, and until now there is no evidence of recurrence. A presence of Y chromosome component should be evaluated in case a marker chromosome is found in a woman with Turner's syndrome.

Keywords: Turner syndrome; Marker chromosome; Germ cell tumor

터너증후군은 외견상 여성이지만 45,X의 핵형을 가진 염색체 수적이 상을 말한다. 원발성 무월경, 성선형성부전, 성적유아증, 왜소증, 다발성 선천성 기형 및 기타 특징적인 신체이상(익상경, 사지의 임파수종, 다발성 색소성 모반, 방패형 가슴, 짧은 4 중수골, 외반주, 높은 구개궁, 낮은 두발선) 등을 나타내고 당뇨병, 갑상선 질환, 본태성고혈압과 기타의 자가면역질환을 자주 동반한다[1].

1938년 Henry Turner는 키가 작고 난소발생이 비정상적으로 보이는 소견을 터너증후군이라 명명했으며, 1959년 Ford 등에 의해서 염색체 구성이 45,X로 한 개의 X 염색체 결손이 있음이 보고되었다[2]. 터너증후군에 이환된 태아 중 98%는 유산되고 2%만이 출생한다. 약 2,500–5,000명의 생존 여아 출생당 1명 정도 발생하며[3], 약 50%에서 순수한 45,X를 보이고 30–40%에서는 모자이시즘을 보이는데 그 중 10–15%는 45,X/46,XX이며, 2–5%는 45,X/46,XY이다[4]. 터너증후군에서 Y 염색체 존재는 남성화뿐만 아니라 발육 부전 난소에서 성선아세포종(gonadoblastoma)의 발생 위험성을 증가시키므로 터너증후군에서 Y 염색체가 있는 경우는 성선제거술을 필요로 한다[3,4].

저자들은 표지 염색체를 가진 모자이크 터너증후군 환자에서 발생한 혼합 생식세포종양 1예를 경험하였기에 간단한 문헌 고찰과 함께 보고하는 바이다.

증례

환자: 라 O 라, 18세
주소: 무월경, 복부 팽만
산과력: 0-0-0-0, 성교경험 없었다.

월경력: 원발성 무월경

현병력: 15세경 무월경을 주소로 대구 소재 모병원에 내원했으나 당시 특별한 검사는 하지 않고 경과관찰을 해오다가, 18세에는 무월경과 더불어 복부 팽만이 발생하여 본원 산부인과 외래를 통하여 내원하였다.

과거력: 특이사항 없었다.

가족력: 특이사항 없었다.

이학적 소견: 입원 당시 전신 상태는 양호하였고 의식은 명료하였으며, 활력 징후는 정상이었고, 지능 발달 이상의 징후는 보이지 않았다. 복부 촉진상 복부 전체에 걸쳐 직경 20 cm 이상의 큰 종괴가 촉진되었으며 통증이나 압통은 동반되지 않았다. 키는 150 cm로서 평균보다 적은 신장이었고 양측 유방 발달은 Tanner 3기로서 발달은 정상소견을 보였고 액모와 음모는 관찰되지 않았다. 외음부에 음모가 없는 것을 제외하면 외부 외음부 소견은 정상 여성의 형태를 보였다. 어깨는 체형에 비해 별

Received: 2011. 3.23. Revised: 2011. 5.11. Accepted: 2011. 6.26.

Corresponding author: Tae-Sung Lee, MD

Department of Obstetrics and Gynecology, Catholic University of Daegu School of Medicine 3056-6, Daemyeong 4-dong, Nam-gu, Daegu 705-718, Korea

Tel: +82-53-650-4075 Fax: +82-53-650-4078

E-mail: leets@cu.ac.kr

This is an Open Access article distributed under the terms of the Creative Commons Attribution Non-Commercial License (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc/3.0/>) which permits unrestricted non-commercial use, distribution, and reproduction in any medium, provided the original work is properly cited.

Copyright © 2011. Korean Society of Obstetrics and Gynecology

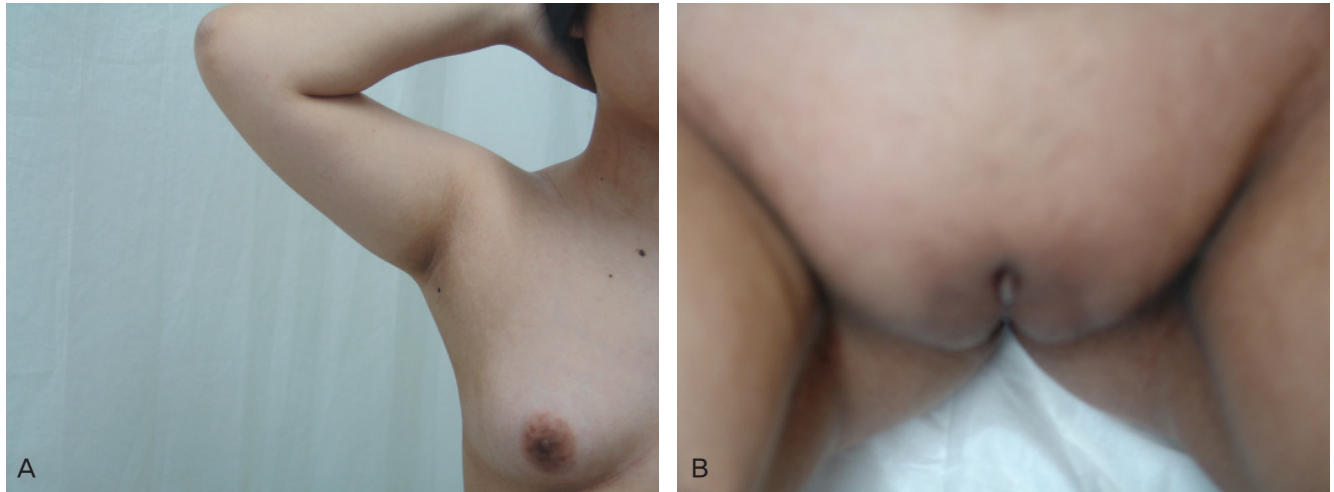


Fig. 1. Patient's axillary and pubic hair was absent, but her breast development was normal. (A) Tanner stage III.

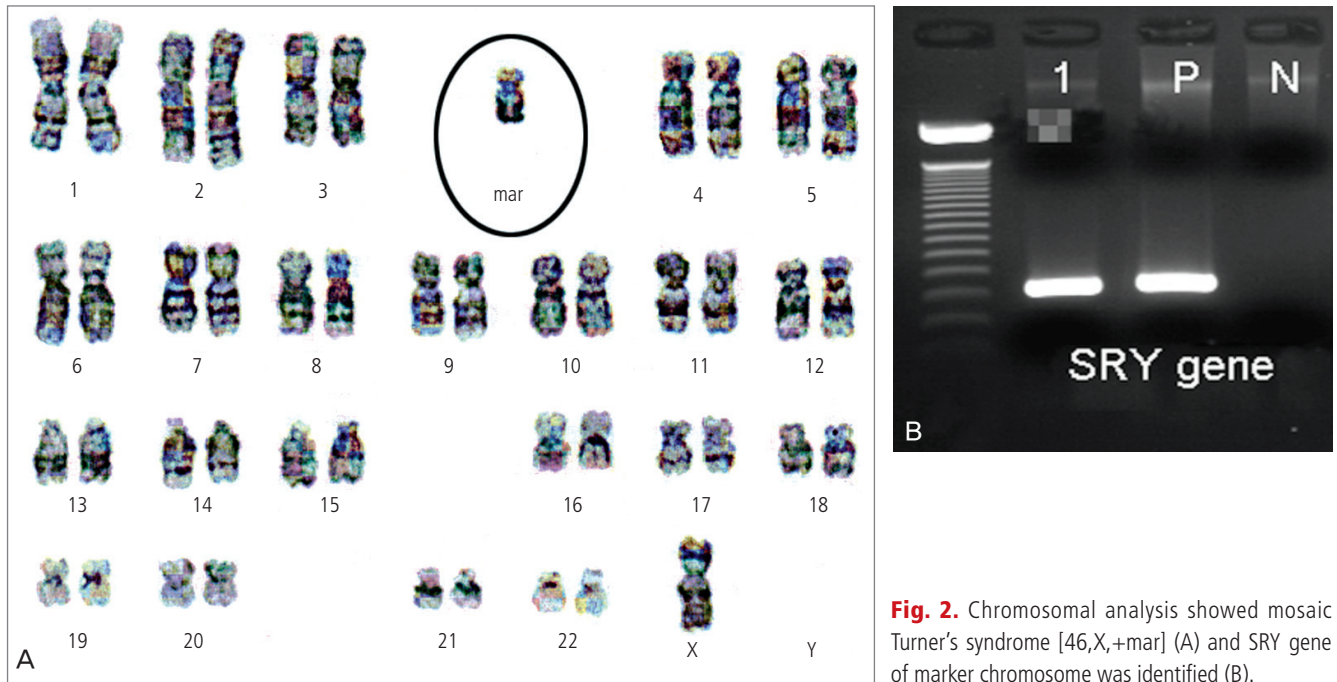


Fig. 2. Chromosomal analysis showed mosaic Turner's syndrome [46,X,+mar] (A) and SRY gene of marker chromosome was identified (B).

어진 편이었다(Fig. 1).

검사소견: 일반혈액검사, 요검사, 면역혈청검사, 심전도 및 흉부방사선검사는 모두 정상범위였고, 종양 표지 인자 중 CA 19-9, 8.3 U/mL; CA-125, 26.6 U/mL; carcinoembryonic antigen, 1.13 ng/mL는 정상범위였으나, α -fetoprotein (AFP), 71 ng/mL (정상범위, < 20 ng/mL)와 β -human chorionic gonadotropin (β -hCG), 219 mIU/mL (정상범위, < 5 mIU/mL)는 증가되어 있었다. Luteinizing hormone (LH), 19.26 mIU/mL (정상범위, 1.1-7 mIU/mL), follicle stimulating hormone (FSH), 49.36 mIU/mL (정상범위, 6.3-24 mIU/mL)는 증가되어 있었고 estradiol (E_2), < 5.0 pg/mL (정상범위, 30-400 pg/mL)는 매우 감소되어 있었다.

환자의 말초혈액을 이용한 염색체도(karyogram)검사상 45,X/46,X,+mar로서 모자이크 터너증후군의 변형이었다(Fig. 2A). 일반적으로 Y염색체가 없는 터너증후군에서는 성선의 악성 종양이 매우 드물기 때문에 표지 염색체가 Y 염색체를 포함하고 있는지 알아보기 위하여 중합효소연쇄반응을 이용해 Y 염색체 존재를 알아내기 위한 표지로 SRY gene 검사를 시행하였으며 결과는 양성이었다(Fig. 2B).

영상검사 소견: 초음파검사상 발육이 되지 않은 사춘기 이전 크기의 자궁이 관찰되었으며, 양측 정상 난소는 보이지 않았으나 15 cm 정도 크기의 고형성 증식을 동반한 낭종이 관찰되었다. 골반 자기공명영상촬영(magnetic resonance imaging)상 하복부와 골반강을 차지하는 9×15

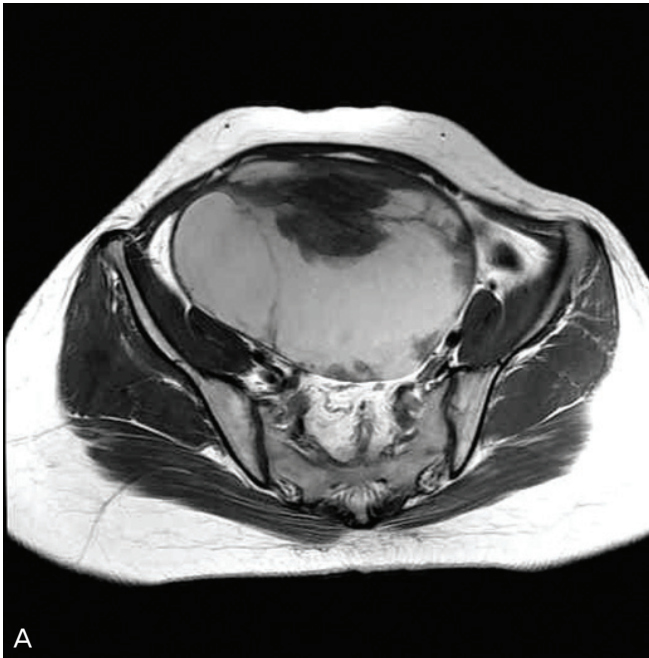


Fig. 3. The representatives of MRI imaging showed large multiseptated cystic mass with solid component and thick septal wall, small and immature uterus, and no visible normal ovaries (A) horizontal view, (B) sagittal view.

cm 크기의 거대한 낭성 종양이 관찰되었으며, 내부에는 여러 중격이 있고 중앙 벽과 중격이 고형성 증식으로 인하여 두꺼워져 보였다. 이 고형성 증식 부위는 gadolinium 조영 증강 소견을 보였다. 자궁의 크기는 사춘기 이전의 미숙한 크기로 관찰되었으며, 양쪽 난소는 보이지 않았다. 전이 병소를 의심할만한 의미 있게 커진 림프절은 관찰되지 않았다(Fig. 3). 복부 골반 컴퓨터단층촬영에서도 자기공명영상촬영 소견과 유사한 소견을 보였다.

수술 전 진단: 일차성 무월경의 원인은 증가된 FSH와 LH, 그리고 낮은 E_2 로 보아 성선형성부전(gonadal dysgenesis)이 있음을 알 수 있으며, 염색체검사 결과를 통하여 모자이크 터너중후군임을 알 수 있었다. 난소 종양은 영상학적 검사 결과로 보아 난소의 악성종양으로 판단되었으며, 환자의 젊은 나이를 고려하면 악성 생식세포종양의 가능성이 높다고 판단하였다.

수술 소견: 전신마취하에 하복부 횡절개(Pfannenstiel incision)로 개복하였다. 하복부 횡절개를 가한 이유는 나이를 고려하여 우선 종괴를 제거하고 난 후 악성종양으로 판단되는 경우 추가로 필요한 병기 설정 수술은 복강경을 이용한 수술로 시행해 피부 흉터를 줄이기 위해서였다. 개복 후 관찰 소견상 100 mL 정도 양의 복수가 관찰되었고 세포병리검사를 시행하였다. 자궁은 사춘기 이전의 발육되지 않은 크기로 관찰되었다. 난소종양은 우측 난소에서 발생한 것으로 확인되었으며, 크기를 줄여서 제거할 목적으로 2 L 정도의 낭중내 액체를 흡입한 후 복부 밖으로 꺼낸 후 우측 난소난관절제술을 시행하였다. 좌측 난소는 형성 부전의 소견을 보였고 좌측 난소난관절제술을 시행하였다. 양측 자궁부속기는 수술 중 동결절편 조직검사를 의뢰하였고, 조직검사 소견은 혼합 생

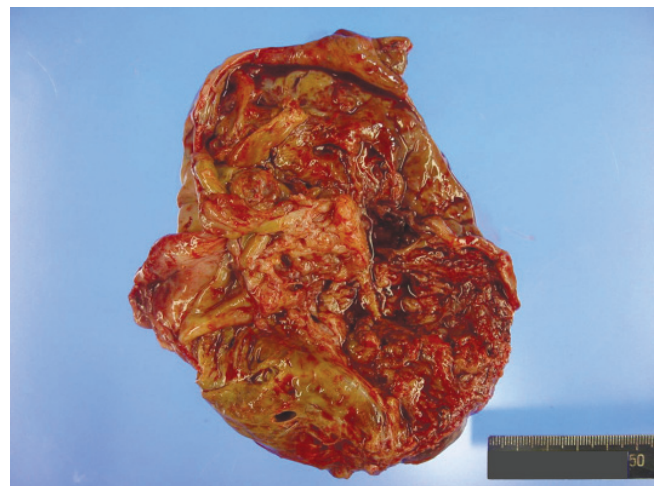


Fig. 4. The resected right ovary shows solid and partially cystic tumor with areas of necrosis and hemorrhage (gross view).

식세포 종양이었다. 우선 하복부 횡절개 부위는 근막까지 봉합하고 복강경 수술을 통하여 결장대장절제술과 충수돌기절제술을 추가로 시행하였으며 림프절 생검은 시행하지 않았다.

병리학적 검사: 육안적 소견: 우측 난소는 장경이 12 cm이며 전반적으로 고형성으로 다양한 크기의 낭성 변화를 보였으며, 절단면상 출혈과 괴사를 동반하였다(Fig. 4). 부분 절제된 좌측 난소는 석회화되어 있었고 출혈과 괴사는 보이지 않았다.

현미경적 조직소견: 우측 난소는 다양한 형태의 생식세포종양 성분이

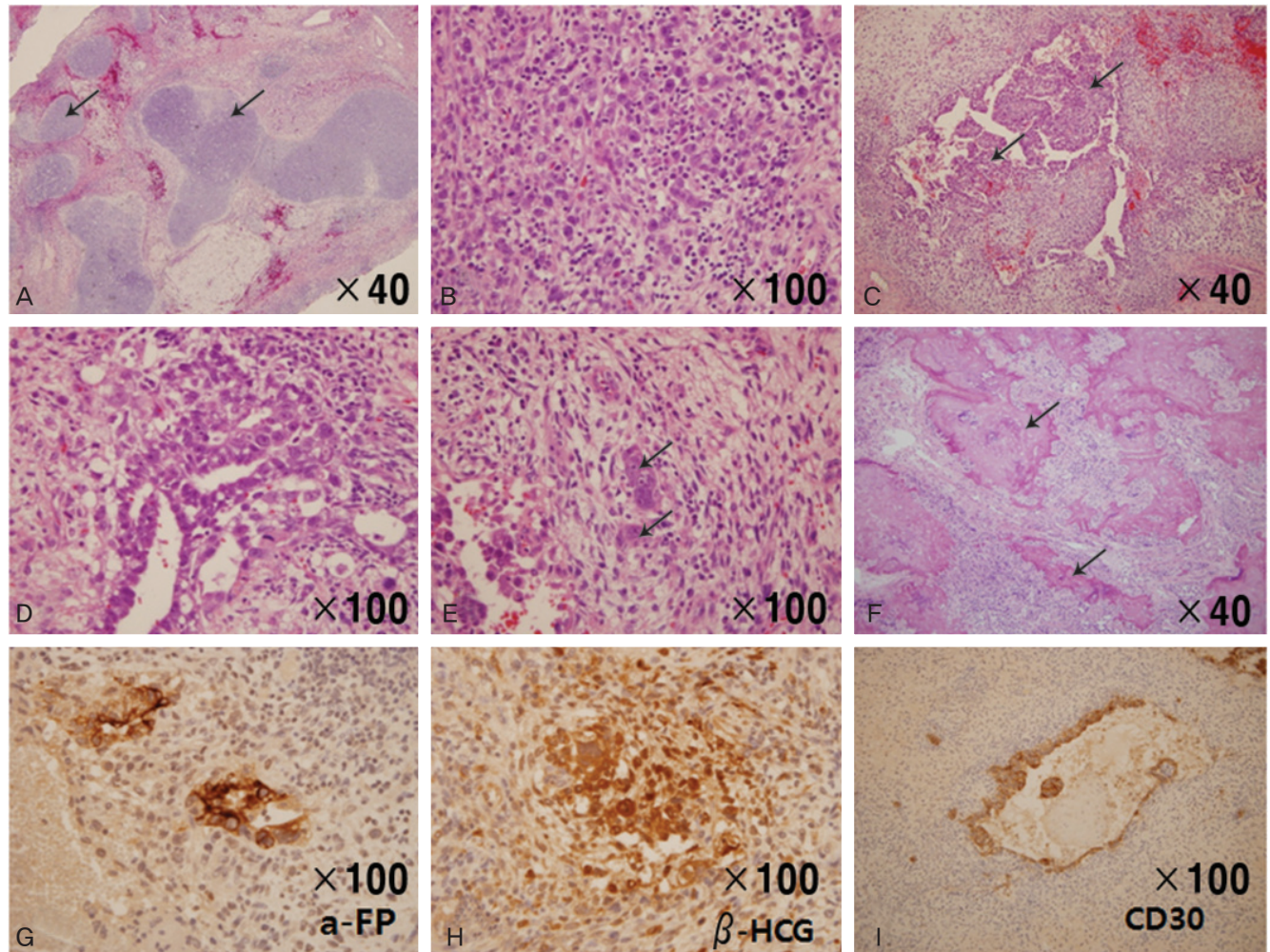


Fig. 5. Representative microphotographs of right (A to E) and left (F) ovary. (A) Varying sized and shaped immature cartilage island embedded in immature mesenchymal stroma seen in immature teratoma portion (H&E, $\times 40$). (B) Scattered primitive germ cells and lymphoplasmic cells in dysgerminoma portion (H&E, $\times 100$). (C) Abortive glands and papillae of primitive germ cells seen in embryonal carcinoma portion (H&E, $\times 40$). (D) Reticular and microcystic structures in loose connective tissue of the yolk sac tumor portion (H&E, $\times 100$). (E) Scattered multinucleated syncytial giant cells seen in the choriocarcinoma portion (H&E, $\times 100$). (F) Multiple mineralized cartilage islands and nests of primitive germ cells in left ovary (H&E, $\times 40$). (G) Positive immunohistochemical stain of alpha-fetoprotein in yolk-sac tumor component ($\times 100$). (H) Positive immunohistochemical stain of beta human chorionic gonadotropin in syncytial giant cells in choriocarcinoma component ($\times 100$). (I) Positive immunohistochemical stain of CD30 in primitive epithelial cells of embryonal carcinoma component ($\times 100$).

다양한 비율로 섞여있는 양상으로 미성숙 연골조직(Fig. 5)과 내배엽 및 외배엽 조직이 섞여있는 미성숙 기형종(75%, Fig. 5A)이 가장 많은 부분을 차지하였고, 난소의 변연부를 따라 미분화 생식세포의 증식과 염증세포의 침윤이 보이는 미분화세포종(10%, Fig. 5B), 그리고 다양한 형태의 분화를 보이는 태생암(5%, Fig. 5C), 내배엽동종양(5%, Fig. 5D), 융모암종(5%, Fig. 5E) 등이 부분적으로 혼재해 있었다. 좌측 난소는 수많은 석회화되어 있는 연골 사이에 미분화 생식세포의 침윤이 관찰되었다(Fig. 5F). 조직면역화학 염색에서 내배엽동종양은 알파태아단백(AFP, Fig. 5G), 융모암종은 베타인간융모성선자극호르몬(β -hCG, Fig. 5H)과

cytokeratin (not shown)에 그리고 태생암종은 CD30 (Fig. 5I)에 각각 양성 소견을 보였다.

수술 후 경과: 수술 후 경과 양호하였다. 수술 후 2일째 단계적인 식이진행을 하였고 별다른 합병증은 관찰되지 않았다. 식사가 시작되면서 여성 호르몬 대체 요법을 시작하였다. 수술 후 항암제(bleomycin, etoposide, cisplatin)를 3주 간격으로 4차까지 시행하였다. 용법은 항암제 투여되는 첫날에 bleomycin, etoposide, cisplatin가 같은 날 들어가고 둘째 날부터 다섯째 날까지 etoposide만 투여된다. 항암제 투여 첫 날을 기준으로 매주 2회 더 bleomycin만 투여된 후 다음 차수 항암 치료가 들

어간다. 용량은 Bleomycin은 BSA당 15로 계산해 21 mg, etoposide와 cisplatin은 BSA당 100으로 계산해 각각 143 mg의 용량으로 1차 항암 치료 시행하였다. 1차 항암 치료 후 백혈구 감소증(절대호중구수 556)과 혈소판 감소증(혈소판 54 K)이 발생해 2차부터 4차까지 75% 감량해 항암 치료를 시행하였다. 수술 후 현재까지 약 4개월간 추적관찰상 재발소견은 없었다.

고 찰

터너증후군은 생식샘부전과 원발성 무월경을 유발하는 가장 흔한 염색체 이상이다. 일반적으로 45,X의 핵형을 가지는 순수 터너증후군의 경우는 이차성징이 나타나지 않기 때문에 유방 발육이 이루어지지 않는다. 그러나, 본 증례의 환자는 어느 정도의 유방 발육을 보이는데, 이는 모자이크 터너증후군의 경우는 표현형이 세포의 양적 구성에 따라 다양하게 나타날 수 있기 때문인 것으로 판단된다. 모자이크의 표현형은 남녀 구별이 애매한 생식기나 정상 여성형까지 다양하게 나타날 수 있고, 45,X의 핵형을 가지는 터너증후군과 비교하면 신장도 크고 기형도 적은 편이다[3]. 모자이크 환자들의 약 20%에서 자연적인 월경을 보이기도 한다. 일반적으로 45,X 이외에 45,X/46,XX, 45,X/46,X,i(Xq), 45,X/46,XY 등도 45,X환자와 표현형이 유사하고 예후가 비슷해 터너증후군에 포함시킨다. 전체 터너증후군의 약 50%는 45,X이고 나머지는 앞서 기술한 순서와 같은 빈도 순위를 보이고 있으나 국내에서는 45,X/46,XX, i(Xq), 45,X/46,X,+mar, 45,X/46,XX 순의 빈도로 보고되고 있다[3].

Y 염색체가 없는 순수한 45,X 터너증후군에서도 미분화 세포종이 발생한 두 개의 증례가 보고된 바 있기는 하지만, 순수 터너증후군에서는 난소암 발생이 극히 드물기 때문에 예방적 성선 제거술이 추천되지 않는다[5,6]. 그러나 터너증후군에서 Y 염색체 성분이 있으면 성선 종양 발생가능성이 매우 높기 때문에 순수 터너증후군이 아닌 경우에는 주의를 요한다[2]. 45,X/46,XY와 같이 Y 염색체가 발견되는 경우에는 분명하지만, 이렇게 Y 염색체가 발견되지 않는 터너증후군에서도 SRY 유전자 검색 비율은 6.8~11%나 되기 때문에 Y 염색체 유래 구조물이 있는지 확인하는 것이 중요하다[3]. 터너증후군의 약 6%에서 Y 염색체나 Y 염색체 유래 구조물(derivative Y)이 발견되고 3%에서 Y 혹은 다른 염색체로부터 기인한 표지(marker)염색체가 발견된다. 일반적인 세포유전학적 검사로 발견되지 않는 이런 소량의 Y 염색체 구조물은 중합효소연쇄반응(polymerase chain reaction)을 이용한 DNA분석으로 Y 염색체에서 남성화를 나타내는 중요한 부위인 SRY, RMB, DY3 등과 같은 유전자를 확인할 수 있다[2]. Y 염색체 성분이 있는 생식샘 부전 환자는 생식샘 종양이 발생할 확률이 15~25%이고 나이가 들수록 위험성이 더 높아진다. 30대에는 50~70%, 그 이후에는 80%까지 이른다[4]. 그러므로 터너증후군의 외형을 갖는 환자 중 남성화 증상이 있거나, 높은 testosterone 치, 선조 생식선 내의 고환 조직이 발견된 경우 외에도, 본 증례와 같이 표지 염색체(marker chromosome)가 있는 경우에는 반드시 민감도

가 높은 중합 효소 연쇄 반응이나 형광동소보합법(fluorescence in situ hybridization)을 시행해 Y 염색체 구조물의 존재 유무를 확인해야 하고 Y 염색체 성분이 있으면 예방적 성선제거술을 시행해야 한다[1~3,7]. 표지 염색체(marker chromosome)의 기원이 약 56~92%에서 Y 염색체에 해당하기 때문이다[2].

혼합 생식세포종양은 난소의 생식세포종의 10%를 차지하며 양측성 여부는 미분화세포종 존재 여부에 달려있다. 미분화세포종과 난황낭종양의 혼합이 가장 많다[3]. 예후는 종양을 구성하고 있는 악성 성분의 특성뿐만 아니라 비율에 따라 달라진다고 나왔으나 최근 항암화학요법의 발달로 이러한 구별의 중요성은 감소하였다[3].

본 증례는 45,X/46,X,+mar의 핵형을 가진 터너증후군 변형에서 발생한 혼합 생식세포 종양으로서, 표지 염색체가 있는 경우에는 Y 염색체 성분을 가지는 경우가 많으므로 반드시 Y 염색체 유래 구조물의 존재 여부를 확인하는 검사를 해보아야 한다는 것을 시사한다. 해외에서는 1997년 일본에서 Y 염색체 성분의 표지 염색체를 가진 터너증후군 환자에서 난황낭종양이 발생한 증례가 있어 해외에서는 1예가 이미 보고되었고 국내에서는 45,X/47,XY 터너증후군에서 난소에 발생한 생식세포종과 미분화세포종 증례를 보고한 바 있으나 Y 염색체 성분의 표지 염색체를 가진 터너증후군 환자에서 생식세포종양이 보고된 경우는 본 증례가 국내 보고로서는 첫 증례보고이다.

References

- Kim SC, Park SS, Kim KH, Park DY, Yoon MS. A case of coincidental gonadoblastoma and dysgerminoma in 45X/47XYY mosaic Turner variant. Korean J Obstet Gynecol 2005;48:1805-10.
- Cho YY, Cho CH, Yu SD, Kim HM, Park JB. A case of variants of Turner syndrome showing 46,X,inv(Y)/45,X karyotype with Y chromosome microdeletion. Korean J Obstet Gynecol 2006;49:892-8.
- Korean Society of Obstetrics and Gynecology. Gynecology. 4th ed. Seoul: Korean Medical Book Publisher; 2007.
- Ito K, Kawamata Y, Osada H, Ijichi M, Takano H, Sekiya S. Pure yolk sac tumor of the ovary with mosaic 45X/46X + mar Turner's syndrome with a Y-chromosomal fragment. Arch Gynecol Obstet 1998;262:87-90.
- Sinisi AA, Perrone L, Quarto C, Barone M, Bellastella A, Faggiano M. Dysgerminoma in 45,X Turner syndrome: report of a case. Clin Endocrinol (Oxf) 1988;28:187-93.
- Pierga JY, Giacchetti S, Vilain E, Extra JM, Brice P, Espie M, et al. Dysgerminoma in a pure 45,X Turner syndrome: report of a case and review of the literature. Gynecol Oncol 1994;55:459-64.

7. Oliveira RM, Verreschi IT, Lipay MV, Eca LP, Guedes AD, Bianco
B. Y chromosome in Turner syndrome: review of the literature. Sao Paulo Med J 2009;127:373-8.

표지 염색체를 가진 모자이크 터너증후군 환자에서 발생한 혼합 생식세포종양

대구가톨릭대학교 의과대학 ¹산부인과교실, ²병리학교실

김혜경¹, 송미현¹, 안별님¹, 최종윤¹, 오훈규², 이태성¹

저자들은 표지 염색체를 가진 모자이크 터너증후군인 18세 여자 환자에서 혼합생식세포종양이 발생한 1예를 보고한다. 분자 유전학적 검사로 환자의 DNA가 Y 염색체 성분을 가졌다는 것을 알았다. 환자는 수술과 항암치료를 받았고 현재까지 재발의 증거는 없다. 터너증후군이 있는 여성에서 표지 염색체가 발견된 경우에는 Y 염색체 성분의 여부를 검사해야 한다.

중심단어: 터너증후군, 표지 염색체, 배세포종양