CASE REPORT
Korean J Obstet Gynecol 2012;55(12):958-962
http://dx.doi.org/10.5468/KJOG.2012.55.12.958
pISSN 2233-5188 · eISSN 2233-5196

KOREAN JOURNAL OF OBSTETRICS & GYNECOLOGY

PRENATAL DIAGNOSIS OF DOUBLE ANEUPLOIDY, 48, XXY, +21 (DOWN-KLINEFELTER SYNDROME)

Young-Ran Kim, MD, Hea-Ree Park, MD, Ji Hyon Jang, MD, Sung Woon Chang, MD, Myoung Jin Moon, MD, Sang Hee Jung, MD

Department of Obstetrics and Gynecology, CHA Bundang Medical Center, CHA University, Seongnam, Korea

The occurrence of double aneuploidy in the same individual is a relatively rare phenomenon and the incidence varies according to the literature. We report an exceptional case of double aneuploidy with an additional chromosome 21 characteristic of Down syndrome and an additional XXY complement characteristic of Klinefelter syndrome. In this woman the first-trimester screening test, nuchal translucency was 3.8 mm. Then early genetic diagnosis by chorionic villi sampling was done. The result was double aneuploidy (48, XXY, +21) and the pregnancy resulted in a spontaneous abortion at 13th weeks of gestation. We report a case of double aneuploidy with a review of the literature of other cases of Down-Klinefelter double aneuploidy to determine the prevalence, phenotype, sonographic findings, and pathogenesis.

Keywords: Double aneuploidy; Down syndrome; Klinefelter syndrome; Chorionic villi sampling

한 개체에서 두 가지 이상의 염색체 수적 이상이 동시에 나타나는 중복홀배수체(double aneuploidy)는 매우 드문 현상으로 대부분의 경우 초기 임신 때 자연유산되는 것으로 알려져 있다. 중복홀배수체는 보통염색체간 또는 보통염색체–성염색체 조합의 형태로 나타날 수 있는데, 그 중 세염색체증(trisomy)와 성염색체의 수적 이상이 가장 많이 보고되고 있다. 현재까지 보고된 중복홀배수체로는 가장 흔한 다운–클라인펠터를 포함하여 다운–터너, 다운–XXX 등이 있다[1]. 다운–클라인펠터 중복홀배수체는 주로 다운증후군 표현형으로 나타나는 경우가 많으며 산전진단 역시 다운증후군에서 보일 수 있는 초음파 소견이나 임신 중반기에 시행하는 임신부 혈청을 통한 다운증후군 선별검사에서 우연히 발견되는 경우가 많다.

본 증례는 41세 고령 임신부에서 임신 제1삼분기에 시행한 초음파검사상 태아 목덜미투명대 두께의 증가를 보여 융모막융모생검을 이용한 염색체검사를 시행하였으며 그 결과 보통염색체 세염색체증(autosomal trisomy)과 클라인펠터증후군이 동시에 나타나는 중복홀배수체가 조기에 산전진단되어 관련 문헌의 고찰과 함께 보고하고자 한다.

증 례

환 자: 김 O O, 41세 (남편 40세)
산과력: 0–0–1–0
월경력: 초경은 15세, 월경주기는 30–32일로 규칙적이며, 지속기간은 4–6일, 월경량은 보통이고 최종월경 시작일 2009년 8월 7일, 그 외 특이사항은 없었다.
가족력: 특이사항은 없었다.
과거력: 2007년 11월 14일에 본원 불임센터에서 자궁경내시경하에 자궁용종제거술을 시행하였다. 그 외 특이질병, 당뇨병, 고혈압, 간염, 결핵 등의 과거력은 없었으며, 임신 후 방사선 노출, 음주 및 흡연, 외상 등의 기왕력은 없었다.
현병력: 2004년 6월에 결혼하여 2005년에 임신이 한 차례 확인되었으나 바로 자연유산되었다. 그 이후로 지속적으로 임신시도를 하였지만 임신되지 않아 2007년 9월부터 2009년 7월까지 본원 불임센터에

Received: 2012.5.24. Revised: 2012.10.22. Accepted: 2012.10.22.
Corresponding author: Hea-Ree Park, MD
Department of Obstetrics and Gynecology, CHA Bundang Medical Center, CHA University, 59 Yatap-ro, Bundang-gu, Seongnam 463-712, Korea
Tel: +82-31-780-5290 Fax: +82-31-780-1976
E-mail: heryjune@naver.com

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 © 2012. Korean Society of Obstetrics and Gynecology

서 자궁내 정자주입술(intrauterine insemination)을 3번, 정자직접주입술(intracytoplasmic sperm injection)을 1번 시행하였으나 실패하였다. 그 후 바로 자연임신되었으며 2009년 9월 11일 산전진단 받기 위해 본원 외래 산부인과에 방문하였다. 당시 초음파 소견상 자궁내 임신낭 관찰되었으며 임신 4^{+4}일경으로 분만예정일은 2010년 5월 15일로 추정되었다. 산모는 그 외 다른 내과적 외과적 병력 없는 상태였다.

이학적 소견: 신장 160 cm, 임신 전 체중 43 kg였으며 혈압 120/80 mm Hg, 체온 36.0℃, 맥박 78회/분이었다. 그 외 전신상태는 양호하였다.

검사 소견: 내원 당시 시행한 산전검사상 풍진항체검사 immunoglobulin G (IgG) 250 IU/mL로 양성, IgM 음성, 혈청 매독반응검사 및 B형 간염 및 C형 간염검사 음성, 인간면역결핍 바이러스검사는 음성이었다. 혈색소 11.7 g/dL, 적혈구 36.0%, 혈소판 290,000/mm^3, 혈액형은 Rh(+) AB형, 소변검사는 정상이었다.

임신 경과: 산전진찰 중에 특이 소견은 없던 중 2009년 10월 30일 임신 11^{+6}일에 경질초음파(5 MHz, ATL 5000, Philips, Bothwell, WA, USA)를 시행한 결과 시상면(sagittal view)에서 머리엉덩길이(crown–rump

Fig. 1. Sonogram at 11^{+5} weeks gestation showing crown rump length.

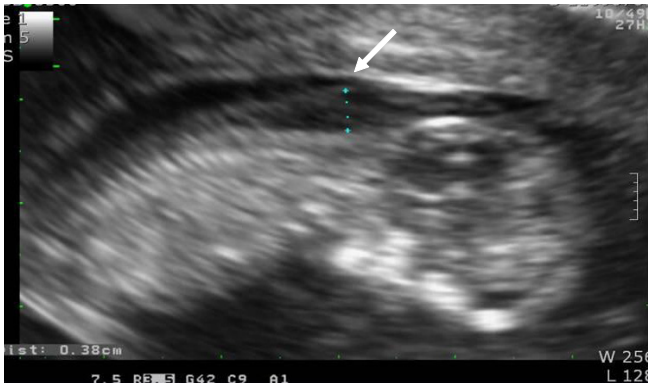

Fig. 2. Fetal nuchal translucency (NT) thickness 3.8 mm in a midsagittal image (arrow).

Fig. 3. Karyotype showing 3 copies of chromosome 21, 2 copies of chromosome X, and 1 copy of chromosome Y, indicative of double aneuploidy, 48, XXY, +21. CVS, chorionic villus sampling; NT, nuchal translucency.

Fig. 4. The photogram of the fetus: the fetus shows grossly thickened of nuchal translucency (open arrow).

length)가 5 cm으로 11^{+5}일 크기임을 확인한 다음 태아 후두부를 확대하여 태아의 목 뒤 연조직의 경계와 표면을 덮는 피부조직 경계 사이의 초음파상 투명한(echo-lucent) 부위인 태아 목덜미투명대를 3번 측정하여 평균치 3.8 mm를 구하였으며, 코뼈(nasal bone)는 관찰되었다. 그 외 관찰되는 이상 소견은 없었다(Figs. 1, 2). 이에 산모에게 고령인 위험인자와 태아 목덜미투명대의 증가를 근거로 염색체검사의 필요성 및 위험성을 설명한 후 2009년 11월 2일에 융모막융모생검(chorionic villus sampling, CVS)을 시행하였다. 2009년 11월 6일에 나온 직접법에 의한 염색체검사의 중간 결과(direct result)에서 16개의 융모가 모두 48, XXY, +21소견이 나왔으며 배양법에 의한 최종 결과에서 역시 20개의 융모 세포가 전부 동일한 소견 보였다(Fig. 3). 임신초기에 발견된 태아의 중복홀배수체에 대해 부모에게 설명한 후 2주 후에 외래진찰 시 초음파상 태아 심장박동이 관찰되지 않아 자궁내 유산이 확인되었다. 산모 본인과 남편의 동의하에 misoprostol (PGE_1)을 이용한 내과적 임신종결을 시도하기로 하였다.

분만 경과: 2009년 11월 17일에 입원하여 매 6시간마다 misoprostol 400 mcg을 질후원개에 삽입하면서 분만을 진행하여 2009년 11월 18일 오전 3시 40분에 성별이 명확하지 않은 50 g의 태아를 분만하였다.

신생아 소견: 태아는 임신 14^{+4}일에 분만이 되었고 체중은 50 g이었으며 태반 적출물은 120 g이었다. 육안적으로 태아 목덜미투명대 두께가 증가된 소견 이외의 이상 소견은 관찰되지 않았다(Fig. 4).

고 찰

염색체의 수적이상 중 홀배수체(aneuploidy) 그 중에서도 세염색체증(trisomy)은 비교적 흔한 염색체 이상으로 다운증후군은 그 빈도가 770명 출생아 중 한 명, 클라인펠터증후군은 약 1,000명 출생아 중 한 명 꼴로 나타나는 것으로 알려져 있다. 이러한 세염색체증(trisomy)이 일어나는 기전은 대부분 감수분열 1기 시기에 비분리현상(nondisjunction)에 의한다고 알려져 있으나 그 원인에 대해 정확히 알려진 것은 없다. 그러나 이러한 현상은 임신부의 나이와 비례하여 발생빈도가 증가하므로 임신부의 나이는 태아의 염색체 이상을 예견하는 아주 기본적이며 중요한 기준이 되었다.

그러나 한 개체에서 중복홀배수체 염색체 이상은 매우 드물어 그 정확한 발생빈도가 아직 정확히 보고된 바 없으며 문헌에 따라 다양하게 보고되고 있다. 그 중 다운증후군과 클라인펠터증후군을 동반한 중복홀배수체 이상은 1959년에 Ford 등[2]이 최초 보고한 이후 전 세계적으로 약 62사례를 문헌 보고하고 있을 정도로 매우 드문 염색체 수적 이상이다. 그러나 실제 중복홀배수체는 확률적으로 계산되는 것보다는 더 자주 나타나는데 보통 다운증후군은 나이가 35세 이상인 산모에서 발생이 비교적 흔하여 비율은 1,000명당 1명으로 증가하고, 또한 출산한 남아에서 클라인펠터증후군의 빈도도 1,000명당 1명의 비율이다. 반면, 다운-클라인펠터증후군(48, XXY,+21)의 발생빈도는 출산한 남아에서 10,000명당 0.4-0.9명 정도이다[1]. 그러나 실제 발생률은 이보다 높아 Hecht 등[3]의 보고에 의하면 35세 이상 산모들의 양수검사 결과 24,901명당 1명꼴로 실제 예측되는 발생 빈도보다는 약 3.8배 정도 더 높게 나타난다[4]. 또한 Kovaleva와 Mutton [5]은 다운증후군 아이의 0.098%에서 클라인펠터증후군을 동시에 가지고 있다고 발표하였다.

또한 자연유산되는 경우에는 중복홀배수체 이상이 이보다 흔하게 나타나 Reddy [6]은 10년간 3,034명의 자연유산된 경우 약 0.7%에서 중복홀배수체 이상이 발생하는 것으로 보고하였고, 최근 Mark 등[7]이 보고한 다기관 연구에서는 자연유산된 산모 12,137명 중 중복홀배수체는 145명(1.2%)이었으며, 그 중 성염색체(X/Y)와 21 세염색체증을 포함하고 있는 경우가 제일 많은 것으로 보고하였다. 이는 실제 중복홀배수체의 경우 대부분 임신초기에 자연유산이 되며, 임신 1삼분기 이후까지 유산되지 않고 유지되는 경우는 매우 드물기 때문이다.

중복홀배수체는 여러 가지 형태로 나타날 수 있는데 보통염색체와 성염색체가 함께 나타나는 경우, 보통염색체만 중복으로 나타나는 경우, 보통염색체 세염색체증(autosomal trisomy)과 성염색체 단일염색체증(sex chromosome monosomy) 같이 나타나는 경우 모두가 있을 수 있다.

한 개체에서 이러한 중복홀배수체 이상이 일어나는 정확한 원인은 아직 알려져 있지 않지만, 산모의 나이가 위험 요인인 것으로 알려져 있으며 세염색체증(trisomy)에서보다 산모의 나이에 더 많은 영향을 받는 것으로 보고되고 있다. Kovaleva와 Mutton [5]은 48, XXY, +21을 임신한 28명의 산모에서 평균연령은 33세였으며, 남편들의 평균 연령은 38세라고 하였다. 나이가 많은 고령임신에서 세염색체증의 위험성을 증가시키는 요인들 즉 비정상적인 방추사(spindle fiber), 방추사 부착점(kinetochores), 자매 염색분체 부착 단백질(sister chromatid adhesion protein), 감수분열의 운동 단백질(meiotic motor protein) 등의 이상이 나이 많은 산모에서 2개 이상의 염색체에 동시에 비분리 현상을 일으킨다는 것이다[7]. 또 다른 원인으로는 비분리현상에 대한 개개인의 유전적 소인 때문이라는 보고도 있으며, 하나의 염색체불균형이 다른 비분리현상의 발생을 증가시키기 때문이라는 보고도 있다[5,8]. 최근에는 분자유전학(molecular genetic analysis)이 발달하면서 형광정량법

인 quantitative fluorescent polymerase chain reaction과 STR marker 등을 이용하여 태아의 추가적인 염색체가 모체와 부체 중 어디에서 유래하는 것인지 감수분열 단계 중 언제 일어나는 것인지 알 수 있으나 아직까지 그 유전적 기전(genetic mechanism)에 대해 정확히 밝혀진 바는 없다. Park 등과 Chen 등, 그리고 Glass 등이 보고한 중복홀배수체에서는 추가된 보통염색체와 성염색체가 모두 모체에서 유래하였으며, 특히 Park 등이 보고한 바에 의하면 48, XXY, +21 태아에서 보통염색체와 성염색체 삼체성이 모두 모체에서 유래하였을 뿐 아니라 같은 세포분열 시기에 일어난 것으로 미루어 중복홀배수체 이상이 일어나는 원인은 전반적인 세포의 결함(general cellular defect), 즉 방추사(spindle)의 기능 이상이나 자매 염색분체 분리(sister chromatid segregation)의 부적절한 신호 때문일 가능성을 제시하였다[9–11]. 반면 Diego–Alvarez 등이 보고한 중복홀배수체는 추가된 보통염색체는 모체에서 유래하였으며 추가된 성염색체는 부체에서 유래되어 비분리 현상이 서로 독립적으로 발생되었음을 보고한 바 있다[12]. 본 사례의 환자 역시 산모의 나이는 41세, 남편의 나이는 40세로 염색체의 수적 이상에 대한 고위험군임을 알 수 있다. 하지만 태아의 중복홀배수체에서 추가된 염색체의 유래가 모체인지 부체인지에 대한 검사는 부모가 원하지 않아 시행하지 않아 알 수는 없었다.

다운증후군과 클라인펠터증후군이 함께 있는 중복홀배수체는 그 표현형이 여러 가지 형태로 나타날 수 있다. 일반적으로 다운증후군의 표현형은 정신지체와 전형적인 얼굴모양으로 나타나며 심장, 장, 항문, 식도, 입 등에 기형을 동반하는 경우가 있고 특히 선천성 심장병을 동반하는 경우가 많다. Freeman 등[13]은 다운증후군의 227명 중 44%인 99명이 선천성 심장 기형을 동반하였으며 그 중 45%는 심방심실결손, 35%는 심실결손, 8%는 심방결손을 나타냈다고 보고하였다. 클라인펠터증후군의 표현형은 출생 후에 큰 키, 음부의 감소, 작은 음경과 고환, 지방세포의 여성형의 분포, 남성의 유방이상비대 등으로 다양하게 나타나며 상대적으로 내성적임, 미숙한 행동을 보일 수 있다. 다운–클라인펠터증후군의 표현형은 여러 가지 형태로 나타날 수 있는데 대부분은 심각한 유전적 불균형에 의해 임신 초기에 유산되는 경우가 많으며 두 가지 염색체 이상에서 보이는 기형을 모두 가지고 있을 수 있으며 그 정도가 더 심할 수도 있고, 두 염색체 이상의 상호작용으로 아주 다른 표현형으로 태어날 수도 있다. 분만 전 혹은 분만 후 생존한 대부분의 경우에 다운증후군의 표현형이 많이 나타나는 것으로 알려져 있다. 그 이유로는 클라인펠터증후군은 사춘기 전에는 표현형이 잘 나타나지 않는 것과 관련이 있을 수 있다[14].

최근 산전검사의 중요한 목적 중 하나는 태아의 염색체 이상을 가능한 초기에 발견하는 것이다. 최근 초음파 기술 및 분자 유전학의 발달로 그 정확도가 높아지고 진단 시기 역시 빨라지고 있으며 이 중에서 특히 목덜미투명대 측정법은 다양한 유전질환의 조기발견 및 태아사망을 예측하는 데 있어 그 중요성이 부각되고 있다. 국외의 문헌에서 경험한 중복홀배수체 사례의 대부분을 보면 목덜미투명대를 측정하여 조기에 진단된 사례는 없으며 본 증례는 연령이 41세 고령인 고위험 임신부에서 임신 제1분기에 태아 목덜미투명대 두께가 임신 초기에 3.8 mm로 측정되어 융모막융모생검을 시행한 후 매우 드문 중복홀배수체인 48, XXY, +21을 진단하였기에 문헌의 고찰과 함께 보고하는 바이다.

References

1. Jeanty C, Turner C. Prenatal diagnosis of double aneuploidy, 48,XXY,+21, and review of the literature. J Ultrasound Med 2009;28:673-81.
2. Ford CE, Jones KW, Miller OJ, Mittwoch U, Penrose LS, Ridler M, et al. The chromosomes in a patient showing both mongolism and the Klinefelter syndrome. Lancet 1959;1:709-10.
3. Hecht F, Nievaard JE, Duncanson N, Miller JR, Higgins JV, Kimberling WJ, et al. Double aneuploidy: the frequency of XXY in males with Down's syndrome. Am J Hum Genet 1969;21:352-9.
4. Iselius L, Lindsten J. Changes in the incidence of Down syndrome in Sweden during 1968-1982. Hum Genet 1986;72:133-9.
5. Kovaleva NV, Mutton DE. Epidemiology of double aneuploidies involving chromosome 21 and the sex chromosomes. Am J Med Genet A 2005;134:24-32.
6. Reddy KS. Double trisomy in spontaneous abortions. Hum Genet 1997;101:339-45.
7. Mark M, Janet I, Salah A.D.E, Adewale A, Cassandra R, Daniel L, Van D. Double trisomy revisited: a multicenter experience. Prenat Diagn 2010;30:173-6.
8. Li QY, Tsukishiro S, Nakagawa C, Tanemura M, Sugiura-Ogasawara M, Suzumori K, et al. Parental origin and cell stage of non-disjunction of double trisomy in spontaneous abortion. Congenit Anom (Kyoto) 2005;45:21-5.
9. Shapiro A, Ridler MA. The incidence of Klinefelter's syndrome in a mental deficiency hospital. J Ment Defic Res 1960;4:48-50.
10. Akbas E, Soylemez F, Savasoglu K, Halliogluand O, Balci S. A male case with double aneuploidy (48,XXY,+21). Genet Couns 2008;19:59-63.
11. Efinski D, Duma H, Apostolovski B, Sofijanov N, Ristevski B, Darkovski S. Klinefelter's and Down's syndrome in an adolescent with abnormal EEG. Clin Genet 1974;5:81-5.
12. Diego-Alvarez D, Ramos-Corrales C, Garcia-Hoyos M, Bustamante-Aragones A, Cantalapiedra D, Diaz-Recasens J, et al. Double trisomy in spontaneous miscarriages: cytogenetic and molecular approach. Hum Reprod 2006;21:958-66.
13. Freeman SB, Taft LF, Dooley KJ, Allran K, Sherman SL, Hassold TJ, et al. Population-based study of congenital heart defects in

Down syndrome. Am J Med Genet 1998;80:213-7.
14. Rajangam S, Verghese M, Tilak P, Thomas IM. A 48,XXY,+21-Down/Klinefelter Syndrome. J Clin Genet Tribal Res 1996;2:126-9.

산전진단된 중복홀배수체 염색체 이상 48, XXY, +21의 1예

차의과대학교 분당차여성병원 산부인과교실
김영란, 박혜리, 장지현, 장성운, 문명진, 정상희

한 개체에서 중복홀배수체 염색체 이상의 발생은 상대적으로 매우 드문 형태로 그 발생률은 문헌에 따라 다양하다. 본 사례는 클라인펠터 성염색체 이상과 여기에 보통염색체 21번이 추가된 중복 홀배수체가 진단된 경우이다. 산전검사를 위해 임신 1분기에 시행한 초음파검사에서 태아 목덜미투명대가 3.8 mm로 증가되었으며 이에 염색체검사를 위해 융모막융모생검을 시행하였다. 그 결과 48, XXY, +21인 중복홀배수체로 진단되었으며 태아는 임신 13주에 자연유산 되었다. 이에 본 저자들은 다운-클라인펠터 중복홀배수체 염색체 이상을 문헌고찰과 함께 보고하고자 한다.

중심단어: 중복홀배수체, 다운증후군, 클라인펠터증후군, 융모막융모생검