

45XO/46XY 핵형을 갖는 터너 증후군 환자에서 발생한 악성 혼합 배세포종과 생식모세포종

— 1 예 보고 —

충남대학교 의과대학 병리학교실

강동욱 · 김진만 · 서광선 · 송규상 · 강대영

Malignant Mixed Germ Cell Tumor and Contralateral Gonadoblastoma in Turner's Syndrome, 45, XO/46, XY Karyotype — A case report —

Dong Wook Kang, M.D., Jin Man Kim, M.D., Kwang Sun Suh, M.D.
Kyu Sang Song, M.D. and Dae Yung Kang, M.D.

Department of pathology, Chungnam National University College of Medicine

Turner's syndrome results from complete or partial monosomy of the X chromosome and is characterized by hypogonadism or related other congenital anomalies in phenotypic females. In these patients, there are failure to develop normal secondary sex characteristics, amenorrhea, or short stature at puberty and the ovaries are reduced to atrophic fibrous strands devoid of ova and follicles(streak gonads). Individuals with this condition are particularly prone to the development of gonadoblastoma. For this reason, the gonads should be early removed and supplemental estrogen therapy given.

We experienced a case of Turner's syndrome, 45, XO/46, XY karyotype in a 20-year-old phenotypic female complained an amenorrhea. On the exploratory laparotomy, the right gonadal mass is severely adhered to the adjacent organs and measures 8×5×5 cm in dimension and 75gm in weight and shows multiple foci of hemorrhage with necrosis. The left streak gonad measures 3.5×2×1.5 cm in dimension and shows multiple foci of calcification. Microscopically, the right gonadal mass reveals malignant mixed germ cell tumor, composed of endodermal sinus tumor, composed of endodermal sinus tumor with dysgerminoma and gonadoblastoma. The left streak gonad consists of mainly dense fibrous connective tissue and shows some foci of calcification associated with gonadoblastoma. On immunohistochemical and special stainings, the cytoplasm and hyalin droplets of the endodermal sinus tumor component reveal strong positivity to the α -fetoprotein and PAS. After removal of both gonads, the serum level of the α -fetoprotein is markedly down from 1742ng/ml to 2.6 ng/ml. (**Korean J Pathol 1995; 29: 85~90**)

Key Words: Turner's syndrome, 45, XO/XY karyotype, Gonadoblastoma, Malignant mixed germ cell tumor

서 론

터너 증후군은 X염색체의 원진 또는 부분적인 소실로 인해 형질적으로 여성인 환자에서 성선기능 저하증 및 그와 연관된 여러가지 선천성 기형을 동반하는 질환이다. 일반적으로 45,XO 핵형이 만수에서 나타나지만, 그렇지 않은 경우에는 X염색체의 완전 혹은 불완전 결손, 재배열 또는 모자이크의 핵형이 만수에서 나타난다. 대부분 무월경과 이차성징이 결여되어 있고, 특징적인 임상 양상을 취하여 난소는 배세포가 없는 섬유성 삭상 성선으로 위축되어 양측성으로 나타나거나, 일측에는 삭상성선, 반대측에는 고환이 발견될 수도 있다. 드물게는 생식세포종의 발생이 보고되어 있어 수술적으로 제거 해야한다¹⁻³⁾. 삭상 성선과 연관되어 발생하는 생식세포종의 대부분은 생식모세포종이지만 때로는 미분화세포종, 기형종, 내배엽종 종양 등이 보고되어 있다³⁾. 저자들은 최근 터너 증후군으로 진단 받고, 성선을 제거하는 과정에서 환자의 우측 성선에 발생한 내배엽종 종양과 미분화세포종 그리고 생식모세포종이 혼합된 악성 혼합 배세포종과, 좌측 삭상 성선에서 기원한 생식모세포종을 경험하였다. 이제까지 문헌에 보고된 터너 증후군 환자의 성선에 발생한 종괴는 주로 삭상성선에서 기원한 생식모세포종이었고, 이에대한 많은 보고가 발표되었지만, 본 예처럼 동시에 한쪽 성선의 악성 혼합 배세포종과 반대편 삭상성선에 생식모세포종이 같이 보고된 예는 없이 임상 병리학적 소견을 비교 검토하고 문헌고찰과 함께 보고하고자 한다.

증 례 보 고

임상소견

환자는 20세 여자 환자로서, 무월경을 주소로 외부 병원에서 실시한 염색체 검사상 45, XO/46, XY의 핵형을 보여 터너 증후군 의진하에 성선을 제거할 목적으로 전원 되었다. 이학적 검사상, 환자의 신장은 135.4 cm로 작았으며, 체모와 유모가 없고, 유방과 외부생식기의 발달이 미약하였다. 직장전사르, 자궁이 위치하는 자리에 수직만한 종괴가 촉진되어 비기능성 자궁으로 생각하였다. 심장기형은 발견되지 않았고, 심전도 검사에서 동맥맥(sinus tachycardia)이 관찰되었으나, 그 이외의 이학적 검사는 정상이었다. 과거력상, 환자는 6살때 뇌막염을 앓았고, 학력은 초등학교이 전부였다. 환자의 가족력상, 다른 형제들은 정상이었다. 삭상 성선에서 기원한 생식모세포종의 예방을 위해 시험적 개복술을 실시하였다. 수술소견상, 자궁은 관찰되지 않았고, 우측 성선은 출혈과 괴사를 동반한 고형성 종괴를 이루며 장간막과 음수늪기 및 대장과 심하게

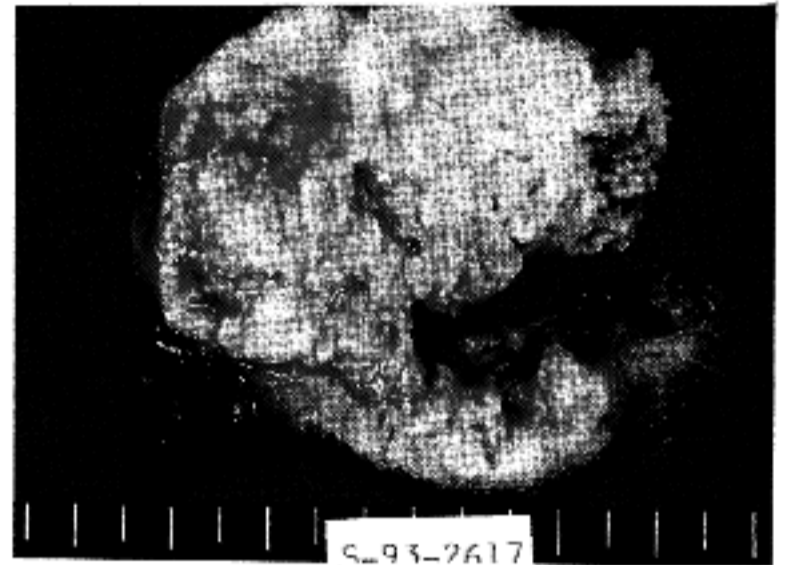


Fig. 1. Right gonadal tumor measures 8×5×5 cm. The cut surface is yellowish brown and shows multiple foci of hemorrhage and necrosis.



Fig. 2. Left streak gonad measures 3.5×2×1.5 cm. It shows some foci of whitish calcification.

유착되어 있었다. 좌측 성선은 섬유성 조직으로 위축되어 있었으나, 주변조직과는 유착이 없었다.

병리학적 소견

육안소견상, 우측 성선은 비교적 두꺼운 피막에 의해 싸여 있었고, 8×5×5 cm의 크기와 75 gm의 무게를 지닌 고형성 종괴로, 표면은 주변조직과의 심한 유착으로 인해 불규칙했고, 부분적인 출혈과 괴사소견을 보였다. 절단면상, 종괴는 적황색에서 황백색을 나타냈고 부분적으로 여러소엽을 이루는 양상이었으며, 대부분은 생법위한 괴사와 출혈 또는 낭성변화를 동반한 점액성 종괴로 쉽게 파괴되었다(Fig. 1). 좌측 성선은 3.5×2×1.5 cm 크기로 섬유성 삭상성선으로 퇴화되

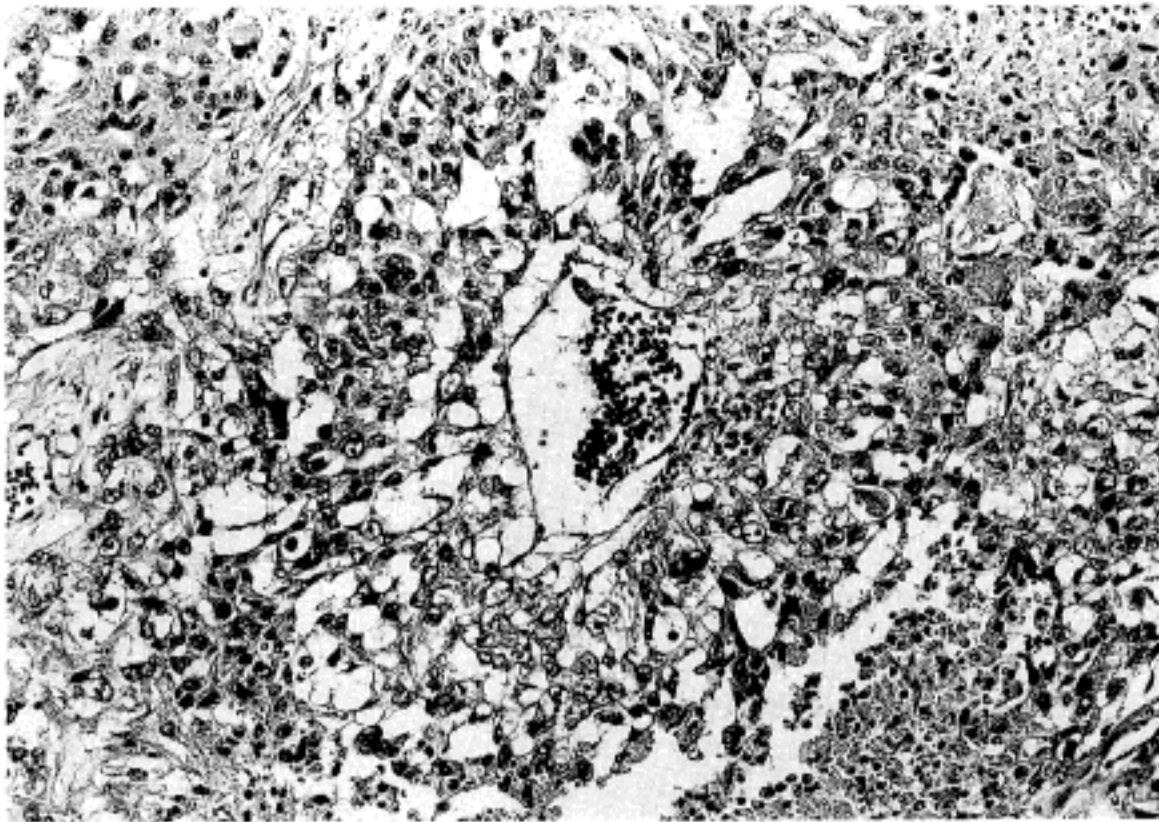


Fig. 3. Endodermal sinus tumor component showing typical Schiller-Duval bodies lined by primitive germ cells. H&E, $\times 200$.

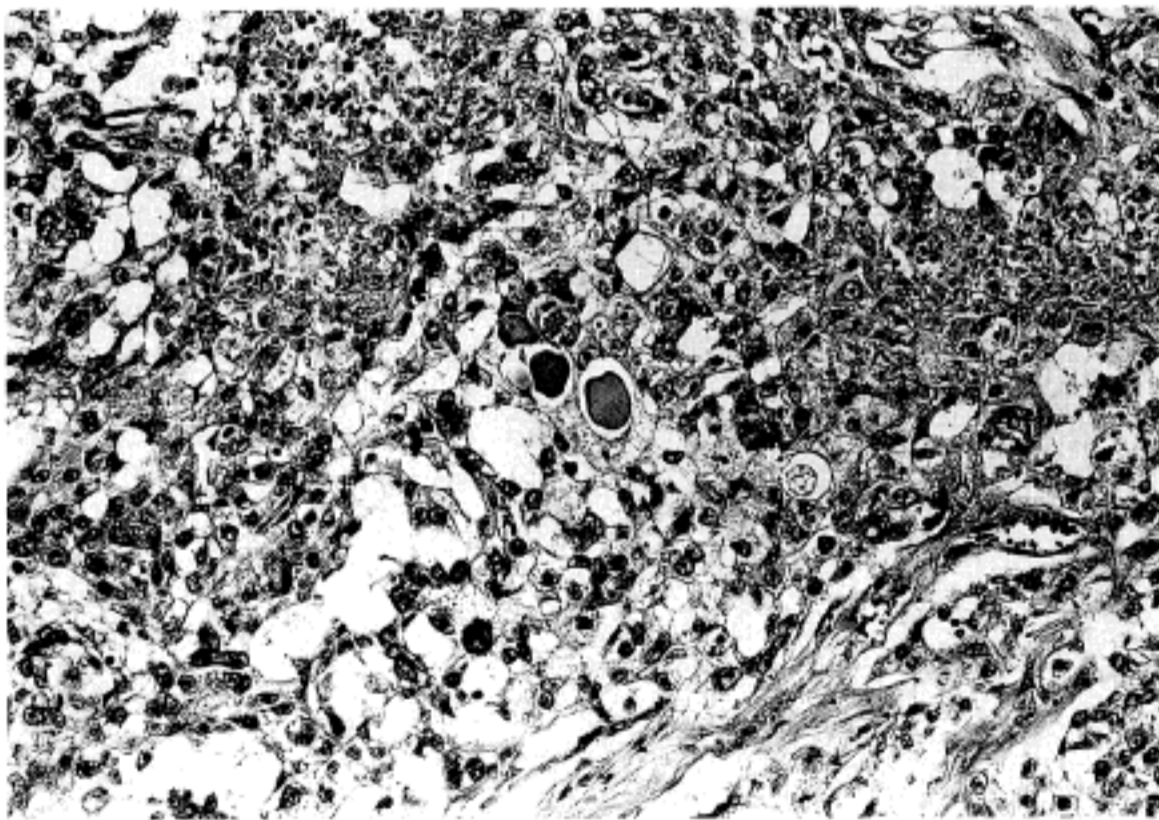


Fig. 4. Endodermal sinus tumor component showing several hyaline round droplets containing α -fetoprotein in right gonadal mass. H&E, $\times 200$.

었고, 한쪽 끝에는 흰색의 석회화가 관찰되었다(Fig. 2).

조직학적으로 우측성선은 두꺼운 섬유성 피막으로 둘러싸여 있으면서, 표면의 종양세포들은 부분적인 소엽형성을 볼 수 있었으나, 중심부에는 심한 출혈성 괴사로 인해 살아있는 세포의 관찰이 어려웠다. 종양세포는 다양한 성장형태를 보여주었으며, 엉성한 망상형과, 유두형, 다소낭포성 난황형등이 같이 관찰되었다. 이들을 구성하고 있는 종양세포들은 대부분 미분화형의 크고 창백한 배세포들이고, 세포경계가 잘 지워졌

고, 공포성의 핵과 비교적 뚜렷한 핵소체가 관찰되었고, 다형성과 유사핵분열이 쉽게 관찰되었다. 이러한 종양세포중 유두양상을 보이는 곳에서, 미분화세포가 일렬로 혈관을 중심으로 배열되어 특징적인 Schiller-Duval 소체를 형성하였고(Fig. 3), 종양세포질 내부 또는 밖으로 초자양 소적들이 많이 축적되어 있었다. 이들은 PAS염색에 강한 반응을 보였으며, 면역조직화학적 염색검사에서 α -fetoprotein에 강양성을 보여 쉽게 내배엽종 종양을 진단할 수 있었다(Fig. 4). 그러나, 일부 고형성 판상 또는 코오드 형태로 배열된 종

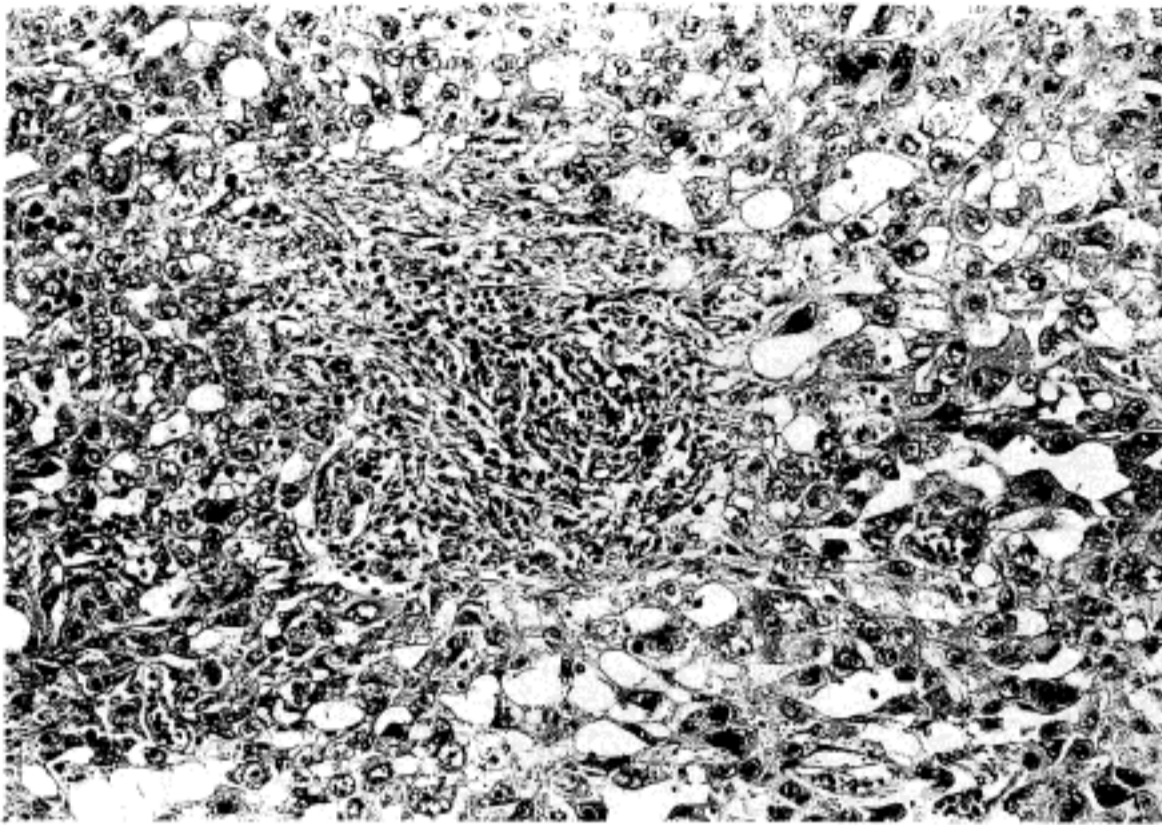


Fig. 5. Dysgerminoma with large immature germ cell containing vesicular nuclei with prominent nucleoli and lymphocytes in connective tissue stroma. H&E, $\times 100$.

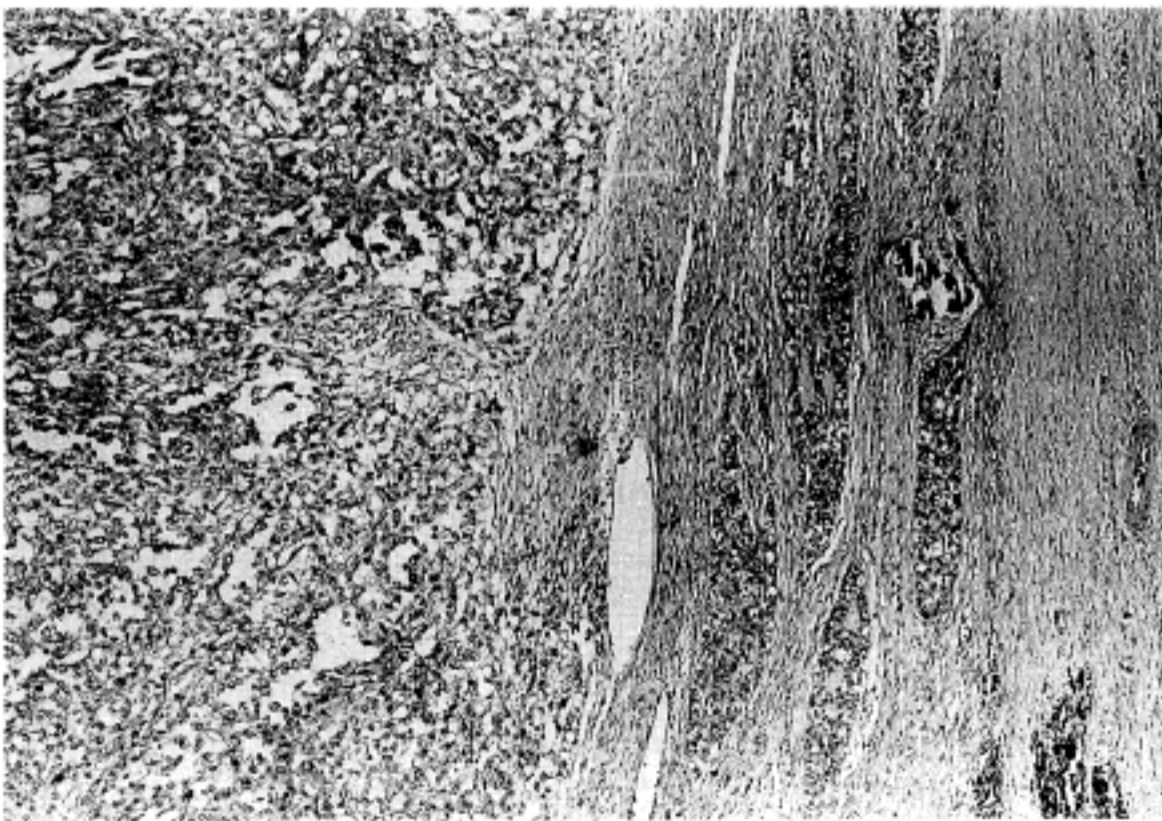


Fig. 6. Malignant mixed germ cell tumor composed of gonadoblastoma and endodermal sinus tumor in right gonadal mass. H&E, $\times 200$.

양세포에서 세포경계가 잘 지워지고 큰핵과 뚜렷한 색소체를 갖는 배세포들 사이의 간질세포에 많은 림프구의 침윤을 볼 수 있어서 미분화 세포종을 연상케 하였다(Fig. 5). 이외에도 피막에 인접한 종양세포들에서 핵이 크고 둥글며, 풍부하고 창백한 세포질을 지닌 배세포들과, 이를 둘러싸는 성 코오드에서 유래된 조금 더 작은 간질세포들이 관찰되었는데 이들 간질세포들에는 많은 석회화가 나타나 생식모세포종으로 생각하였다(Fig. 6). 좌측 선상 성선은 우측성선에서 나타

난 여러 성분의 종양세포로 구성되지 않았고, 주로 섬유성 결체조직으로 구성되었는데, 우측성선의 피막근처에서 보였던 크고 창백한 배세포들을 성 코오드에서 유래한 간질세포들이 둘러싸아, 크기가 다양한 여러집단을 이루고 있었다. 이들 세포들에서 비정형적이며 호산성의 초자양 물질들을 분비하고 다량의 석회화가 관찰되어 전형적인 생식모세포종으로 진단하였다(Fig. 7).



Fig. 7. Pure gonadoblastoma in left streak gonad. The tumor nests contain an even admixture of germ cells with sex cord derivatives and round hyalin bodies and calcification. H&E, $\times 200$.

고 찰

성선 발생부전증은 크게 두가지로 분류된다. 첫째로는, 한쪽 성선은 삭상성선으로 위축되고, 반대쪽 성선은 고환이 발생하는 혼합 성선 발생부전증으로 이런 환자에서 생식세포 기원인 생식모세포종이 호발하는데, 그 위험율이 높으므로 예방적으로 생식선 절제술이 권장되고 있다¹⁻⁴⁾. 두번째로는, 양측으로 성선이 단순한 삭상성선만으로 되는 경우인데, 이는 다시 이차성징의 발달부전을 보이거나 신체적으로 정상적인 성장을 보이는 단순 성선 발생부전과⁵⁾ 반대로, 체간발달의 이상을 초래하는 터너 증후군이 있다. 터너 증후군 환자에서는 혼합 성선발생부전이 있을때보다 생식모세포종의 발생빈도가 높지않고, 병 예에서는 자궁의 비정형성 용종성 평활근종이나, 백혈병, 또는 자궁내막암 등 비성선 기원의 종양도 보고되어 있다. 터너 증후군 환자는 X염색체의 완전한 소실을 보이는 45, XO핵형이 전체 환자의 약 60%를 차지하는 것으로 알려져 있으며, 임상적으로도 특이한 경로를 갖고 있다. 나머지 환자에서는 X염색체의 단완이 완전, 또는 불완전 결손이 있거나, 재배열, 모자이크증으로 표현되어 임상적으로 다양한 증상을 보이기도 한다. 터너 증후군 환자의 성선을 보면 일측 또는 양측에 섬유성 삭으로 위축되어 난자와 여포가 없고, 출생전후에도 생식세포가 관찰되지 않으며 여성 호르몬의 분비가 감소되어 뇌하수체 생식선 자극 호르몬이 증가될 수 있다. 성선부전증의 환자와 생식모세포종사이의 염색체 핵형의 연관관계를 살펴보면^{6,7)}, 46XY 핵형을 갖는 단순 성선 발생부전증 환자와, 45,XY/46,XY 핵형을 갖는 혼합

성선발생부전증 환자 그리고 Y염색체를 포함한 모자이크증의 핵형을 갖는 사람에서 주로 발생된다고 보고되어 있어, 생식모세포종은 Y염색체가 관여되는 성선 발생부전의 이상결과로 생각할 수 있다. 그러나 몇 예에서는 Y염색체가 관여되지 않은 45핵형의 홀 염색체를 갖는 터너 증후군 환자에서도 생식모세포종이 발견되고 생식모세포종 이외에 미분화세포암, 내배엽종양, 응모상피암, 또는 기형종도 같이 발견되기 때문에 전적으로 Y 염색체만이 종양의 생성 과정에 관여되었다고 볼 수 없다. 그러나 Helmut등⁸⁾은 이런 환자에서 생식세포암의 발생이 25%에 이른다고 보고하고 있고, 다른 저자들에서는 44%까지 이른다고 보고하고 있다⁷⁾. 실험적으로⁹⁾ 성선발생부전증의 삭상성선과 생식모세포종을 방사선 동위원소를 이용하여 pregnenolone-16T의 androgen과 estrogen으로의 전환율을 살펴보면, 이러한 전환이 간질세포와 생식세포가 조직학적으로 발견되지 않았던 삭상성선과 생식모세포종 모두에서 일어나고 있으며, 한 환자의 경우, 일측의 생식모세포종과 반대측의 삭상성선의 전환율이 거의 비슷하다고 보고하고 있다. Wiliam등⁶⁾은 생식모세포종에서 미분화세포암, 기형종등 다른 생식세포암이 생긴 악성 혼합 배세포암의 6예를 보고하면서, 생식모세포종의 배세포들이 과증식으로 미분화세포암, 기형종 또는 응모상피암등이 발생되었다고 보고하였다. 또한 생식선 발육부전증의 삭상성선은 생식모세포종의 발생뿐만 아니라 그외의 여러 생식세포암의 형성에¹⁰⁾ 관련되었다고 볼 수 있으며, 태생기에 Y염색체가 관련된 성선 발생부전의 배태발육 이상으로 인한 배태성 분화로 생식세포암이 발생된다고 설명하였다^{10,11)}. 본 증례에서 우측 성선에 생긴 종괴는 주로 내배엽종 종양으로 이

투어졌고, Schiller-Duval 소체와 많은 초자양 물질을 면역화학 염색방법으로 α -fetoprotein으로 확인할 수 있어 진단에 어려운 점은 없었으나, 광범위한 괴사와 출혈을 동반하고 있기 때문에 다른 구성성분인 미세포암과 생식모세포종과의 이행부위를 알기 어려웠으며, 특히 미분화세포암이 관찰되었던 부위는 여러 단면중 극히 일부에서만 관찰되었고, 세포학적으로 미성숙 배세포들로 구성되어 내배엽종 종양세포와 구분이 어려웠다. 그러나 판상구조 또는 코오드 형태로 배열된 부위에서 림프구 침윤이 다른 부위에 비해 많은 점으로 미분화세포암으로 생각하였다. 두꺼운 섬유성 피막으로 둘러 싸여있는 종괴 부위에서는 석회화를 동반한 생식모세포종이 일부분 관찰되었으나 다른 종양 성분과는 연관성이 없었다. 좌측 삭상 성선은 생식모세포종만이 발견되었고, 다른 생식세포암은 전혀 발견할 수 없었다. 혼합 악성 배세포종의 경우 임상기, 종양의 크기 및 함유된 각 종양 성분의 양에 따라 예후가 달라지는데^{9,11)} 본 예처럼 림프절에 전이는 발견되지 않았으나 주변장기와 심한 유착이 있었고, 복강내에 과급되어 있어 FIGO 분류의 제 III기에 해당되고, 난소 종양중 악성인 내배엽종 종양과 일부에서 미분화 세포암이 분포하고 있어 외과적 절제술 이외에 화학요법 및 방사선 치료등 적극적인 치료가 권장된다. 본 환자는 종괴의 절제술후에 화학요법과 방사선치료를 시행하였다. α -fetoprotein¹²⁾은 태아 초기 혈청 단백질의 주종을 이루는 단백질으로써 태아의 장, 간 및 난황낭에서 합성된다. 종양 표지자들은 주로 생식세포종들에서 증가하는데, 특히 α -fetoprotein은 내배엽종양 혹은 난황낭종에서 합성되기 때문에 혈청에 이러한 종양 표지자는 종양의 진단뿐만 아니라 종양의 병기를 정하고, 추적 관찰 하는데 많은 도움을 준다. 따라서 본 환자의 치료와 재발에 대한 평가는 α -fetoprotein의 혈중 농도를 표식자로 이용하였는데, 치료전의 α -fetoprotein의 수치는 1742 ng/ml이었던 것이 2.6 ng/ml으로 상당한 감소를 나타냈다. 본 환자의 경우 6개월간의 추적 관찰도중 α -fetoprotein은 증가하지 않았으나, 그 이후에 환자는 연탄가스 중독증으로 사망하여 더이상의 추적 관찰은 불가능하였다.

참 고 문 헌

- 1) Sully RE. *Gonadoblastoma. A review of 74 cases. Cancer* 1970; 25: 1340-56.
- 2) Biersing L, Cajander S. *Ultrastructure of gonadoblastoma and dysgerminoma in a patient with XY gonadal dysgenesis. Cancer* 1977; 40: 1127-37.
- 3) Dominguez CJ, Greenblatt RB. *Dysgerminoma of the ovary in a patient with Turner's syndrome. Am J Obstet Gynecol* 1962; 83: 674-7.
- 4) Troche V, Hernandez E. *Neoplasia arising in dysgenetic gonads. Obstet Gynecol Surv* 1986; 41: 74-9.
- 5) Deligdisch L, Richards CJ, Reyniak VJ. *Pure gonadal dysgenesis and gonadal tumors; Report of three cases and review of literature. Mt Sinai J Med* 1988; 55: 313.
- 6) Helmut F, Schelhas HF. *Malignant potential of the dysgenetic gonad. Part I. Obstet Gynecol* 1974; 44: 298-309.
- 7) Armendaraz S, Burentello L, Salamanca F, et al. *A dicentric Y chromosome without evidence of sex chromosomal mosaicism, 46, XYqdic, in a patient with features of the Turner' syndrome. J Med Genet* 1972; 9: 96-100
- 8) Griffiths K, Grant JK, Browning MCK, et al. *Steroid synthesis in vitro by tumour tissue from a dysgenetic gonad. J Endocrinol* 1966; 34: 155-62.
- 9) Teter J. *Teh mixed germ cell tumours with hormonal activity. Acta Pathol Microbiol Scand* 1963; 58: 306-20.
- 10) Talerma A. *Gonadoblastoma associated with embryonal carcinoma. Obster Gynecol* 1974; 43: 138-42.
- 11) Talerma A, van der Harten JJ. *A mixed germ cell sex cord-stromal tumor of the ovary associated with isosexual precocious puberty in a normal girl. Cancer* 1977; 40: 889-94.
- 12) Roth LM, Eglen De. *Gonadoblastoma: Immunohistochemical and Ultrastructural observations. Int J Gynecol pathol* 1989; 72-81.