

다발성 선천성 기형을 가진 21번 환(Ring) 염색체 1례

울산대학교 의과대학 울산대학교병원 소아과, 서울아산병원 진단검사의학과*

이 준 화 · 서 을 주*

A Case of Ring Chromosome 21 with Multiple Congenital Anomalies

Jun-Hwa Lee, M.D. and Eul-Ju Seo, M.D.*

Department of Pediatrics, College of Medicine, Ulsan University Hospital, Ulsan,
Department of Laboratory Medicine, University of Ulsan College of Medicine and
Asan Medical Center, Seoul*, Korea

Ring chromosome 21 causes a multitude of phenotypes, ranging from severe abnormalities to normal. The proposed mechanism of ring formation, breakage of both short and long arms of a chromosome with subsequent end to end fusion, remains unproven. We encountered a 4-year-old boy who presented developmental delay, microcephaly, micrognathia, hypertelorism, low-set ears, mild optic nerve hypoplasia, cleft lip and palate, scoliosis and left foot valgus, but normal brain MRI. Chromosome study from peripheral blood showed 46,XY, r(21)(p11.2q22.1) karyotype. The authors report the first case of ring chromosome 21 in Korea with a review of the literature. (**J Korean Pediatr Soc 2003; 46:291-294**)

Key Words : Ring chromosome 21, Developmental delay, Multiple congenital anomalies

서 론

환 염색체(ring chromosome)는 1966년 McIlree에 의해 처음 보고되었는데, 무정자증 외에는 정상 표현형(phenotype)을 가진 남자에게서 G 환 염색체가 발견된 것이 그것이며¹⁾, 1979년 Chandley에 의해 이것이 21번 환 염색체[r(21)]였다는 것이 밝혀진 이후²⁾ 현재까지 많은 논문에서 보고되었다. r(21)은 심한 기형에서부터 정상에 이르기까지 다양한 표현형으로 나타난다. 이러한 환자의 다양한 표현형은 21번 염색체 염기순서(sequences)의 중복(duplication) 또는 결손의 정도와 관련이 있다³⁾. 국외에서는 r(21) 형성에 대한 기전이나 환자 증례 보고가 많이 되었으나 국내에서는 보고된 바가 없어 본 논문 저자는, 본원 외래에서 발달 지연과 다발성 선천성 기형을 가진 환자의 말초혈액 염색체 검사를 통해 r(21)로 확인된 1례를 경험하였기에 보고하는 바이다.

증 례

환 아 : 전○○, 3년 9개월, 남아

주 소 : 발달 지연

현병력 : 환자는 출생 이후 지속적으로 발달 지연이 있었다. 생후 8개월경 목 가누기가 가능하였고 2살 때 혼자 앉을 수 있었으며, 방문 당시 지지하면 설 수 있으나 혼자서는 서 있지 못하는 상태였다. 언어 상태는 울음소리는 낼 수 있으나 의미 있는 단어는 한 마디도 할 수 없는 상태여서 발달 지연에 대한 정밀 검사를 위해 본원 외래를 방문하였다.

과거력 및 가족력 : 만삭아 출생 체중 1,910 gm으로 제왕절개로 태어났다. 출생시 구개열(cleft palate)과 구순(cleft lip)이 있어 생후 4개월에 수술한 병력이 있었으며, 당시 타병원에서 시행한 염색체 검사 결과 46,XY,del(21)(q21)로 나타났고 당시 시행한 뇌 초음파와 복부 초음파 상에는 특이 소견이 없었다. 가족력상 5세 된 누나는 정상적인 발달을 보였으며 부모 가계에서도 환자와 유사한 증상이나 발달 지연을 가지고 있는 경우는 없었다.

진찰 소견 : 외래 방문 당시 체중 13.2 kg(5-25 백분위수), 신장 91 cm(3 백분위수 미만), 두위 47 cm(3 백분위수 미만)이었다. 환아는 건강해 보였으나, 두경부 진찰상 소두증(microcephaly), 소하악증(micrognathia), 편평 뒤통수(flat occiput), 양안

접수 : 2002년 8월 28일, 승인 : 2002년 11월 1일
책임저자 : 이준화, 대구가톨릭대학교병원 소아과
Tel : 053)650-4246 Fax : 053)622-4240
E-mail : ljh3643@cataegu.ac.kr

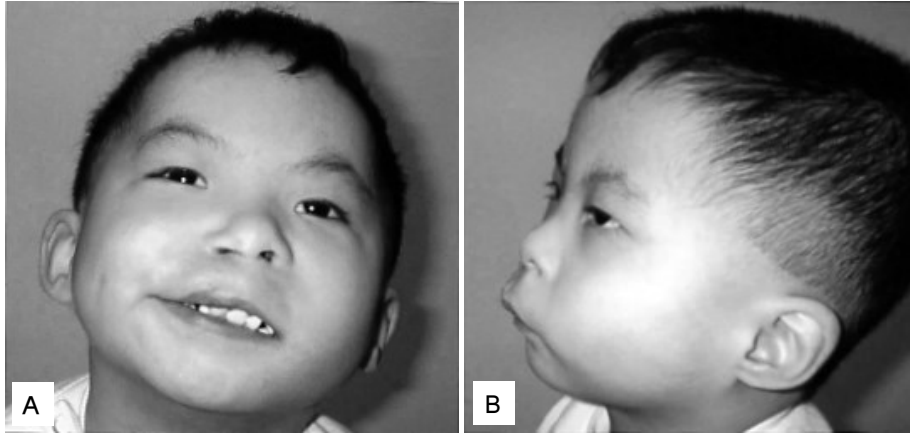


Fig. 1. The patient shows microcephaly, micrognathia, hypertelorism, broad nose, low-set ears and short neck.

격리증(hypertelorism), 처진 귀(low-set ears)가 관찰되었으며, 구개열 및 구순 수술 흔적이 있었다. 이외 짧은 목(short neck), 척추측만증(scoliosis), 왼쪽 외반족(left foot valgus)이 관찰되었다(Fig. 1).

신경학적 진찰 소견 : 의식은 명료하였으며 안구 운동은 정상이었고 동공 크기, 대광 반사는 정상이었으나 안과 진찰상 안저에는 경한 시각신경 형성저하증(mild optic nerve hypoplasia)이 관찰되었다. 안면은 경한 오른쪽 안면 마비가 관찰되었고 목젓(uvula)은 정상이었으며, 구역반사(gag reflux), 등세모근(trapezius muscle), 혀 편위(tongue deviation)는 정상이었다. 근력은 상지는 grade IV-V/V, 하지는 grade IV/V로 관찰되었고 이두근, 삼두근, 발목 반사는 정상이었으나 슬관절 반사는 조금 떨어져 있었다. Ankle clonus나 Babinski 징후 등의 병적 반사는 없었다. 감각, 소뇌 기능 및 보행의 평가는 불가능하였다.

검사 소견 : 외래 방문 당시 말초혈액 소견은 혈색소 12.3 g/dL, 헤마토크리트 36%, 백혈구 수 8,220/ μ L, 혈소판 402,000/ mm^3 이었으며, 혈액 생화학 검사상 Na 143 mmol/L, K 4.2 mmol/L, Cl 105 mmol/L이었고 혈당 119 mg/dL, AST 28 IU/L, ALT 15 IU/L이었으며 IgG 892.3 mg/dL(정상 345-1236 mg/dL), IgA 148.5 mg/dL(정상 14-159 mg/dL), IgM 149.9 mg/dL(정상 43-207 mg/dL)이었다. 심장 에코 소견상 특이 소견이 없었으며, 사회 성숙도 검사(Social Maturity Scale)상 사회연령은 1.13세, 사회지수는 28.9로 유의하게 지연된 소견이었으며, 취학 전 언어 검사(Preschool Language Scale)상 전체 언어연령은 13.5개월, 수용 언어 연령 13.5개월, 표현 언어 연령 13.5개월 소견을 보였다. 안과 의뢰상 안저에 경한 시각신경 형성저하증이 관찰되었다.

유전자 검사 : 서울아산병원 의학유전학 검사실에 의뢰한 말초 혈액 염색체 검사상 35개의 분열중기세포 중 33개는 46,XY,r(21)(p11.2q22.1)이었고 2개는 46,XY,dic r(21)(p11.2q22.1)로서, 21번 염색체 장완 q22.1 부위부터 장완 말단까지 결실을 나타내

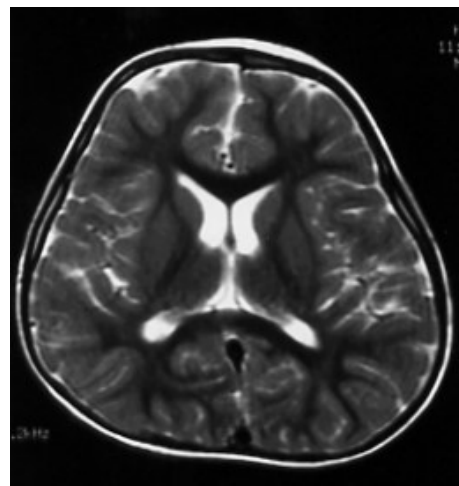


Fig. 2. Normal brain MRI.

었다(Fig. 3).

방사선학적 소견 : 생후 3년 9개월에 시행한 뇌 자기 공명영상(brain MRI)상 정상 소견을 보였으며(Fig. 2), 흉추 및 요추 X-ray상 척추측만증이 관찰되었고 PNS series상 좌상악동염(left maxillary sinusitis)이 관찰되었다.

치료 및 경과 : 부모 및 누나에 대해 염색체 검사를 권유하였으나 보호자가 거부하여 시행하지 못했으며 현재는 언어 치료 및 물리 치료를 하고 있고 외래에서 추적 관찰 중이다.

고 찰

환 염색체는 모든 인간의 염색체에서 발견될 수 있으며 25,000 임신 중 1명의 빈도로 발생한다⁴⁾. 이중 보고된 환 염색체의 50%는 끝결중심질(acrocentric) 염색체에서 나타난다⁵⁾. 환 염색체 생성 과정에 대한 기전으로는 하나의 염색체의 장완(long arm)과 단완(short arm)이 절단(breakage)되어 end-to-end fusion

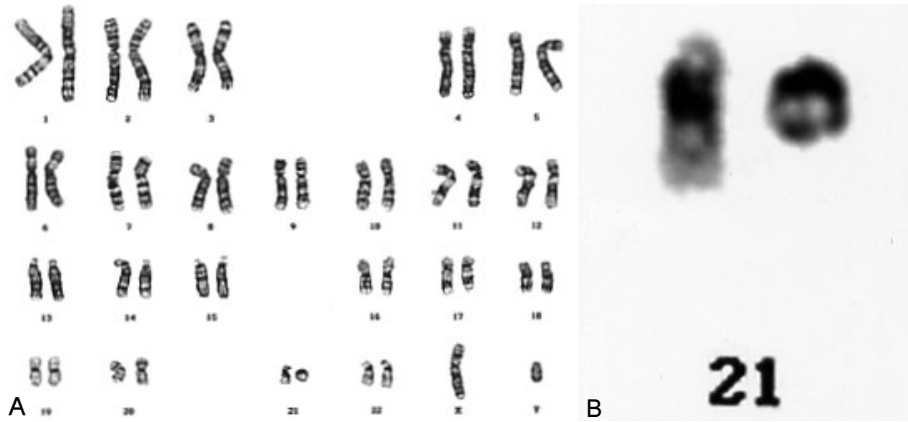


Fig. 3. (A) Karyotype of patient is 46,XY,r(21)(p11.2q22.1). (B) r(21).

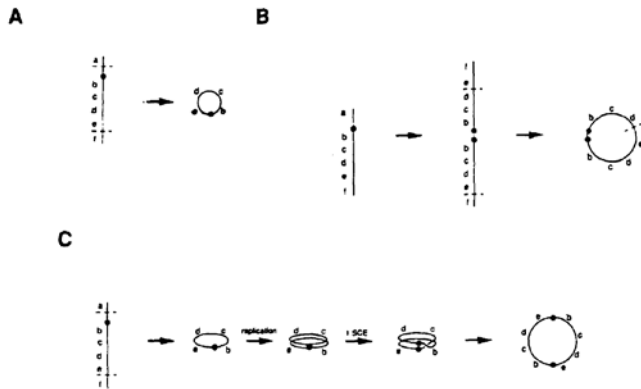


Fig. 4. Diagrams illustrating three mechanisms of r(21) formation. Dashed lines indicate breakpoints or reunion sites. (A) Deletions from both arms and with fusion of the breakpoints. (B) Asymmetric breakage and reunion of the long arms of an intermediate isochromosome or Robertsonian translocation chromosome. (C) One sister chromatid exchange(SCE) in a ring chromosome formed by the mechanism in A can generate a symmetrically dicentric ring chromosome of double size.

으로 이루어진다고 가정되었다⁶).

Wong 등은 환(ring) 경계 근처의 DNA regions의 molecular cloning과 염색체 위치결정 방법으로 장완과 장완의 융합(fusion)으로 r(21)이 형성된다는 증거를 제시하였다. 그와 더불어 하나의 maternal chromosome 21의 장완과 중심질(centromere)의 중복(duplication)으로 rearranged intermediate를 형성하고 이 재배열된 염색체의 반대편 염색체팔의 양쪽 proximal과 telomeric long arm region이 절단되고 연속적으로 재결합(reunion)되어 r(21)을 형성한다고 보고하였다⁷.

McGinniss 등은 r(21)의 가족력을 가진 7명과 단독으로 r(21)을 가진 6명의 환자를 대상으로 연구한 결과, r(21) 형성에는 세 가지 기전이 관련한다고 보고하였다. 첫번째 기전은 한개의 21번 염색체에서 장완과 단완의 절단 및 재결합으로 r(21)이 형성되는 경우로 7명의 가족력 증례들과 4명의 단독 증례들에서

관찰되었다. 두번째 경우는 intermediate isochromosome이나 Robertsonian translocation chromosome의 장완이 비대칭적으로 절단과 재결합이 발생하여 거대한 이동원체(dicentric) r(21)을 형성한다. 세번째 경우는 첫번째 기전으로 형성된 r(21)이 자매 염색분체교환(sister chromatid exchange)을 하여 하나의 대칭적인 double size의 이동원체 환 염색체를 형성하는 것이다 (Fig. 4)³.

r(21)은 현재까지 환자의 3/4은 정상 표현형 또는 경한 표현형으로 보고되었다⁸. 이 환자들은 환 형성(ring formation) 동안에 21번 염색체의 부분 결실이 거의 발생하지 않은 경우이다. 그러나 환자의 1/4은 21번 염색체 장완의 상당 부분이 결실되어 전형적인 심한 r(21) 표현형을 나타낸다⁹. 이 표현형은 실제적으로 21번 홀염색체 증후군(monosomy 21 syndrome)과 유사하다.

Dallapiccala 등은 원발 불임증을 가진 34세의 남자에게서 무정자증을 제외하고는 정상 표현형을 가지는 r(21)을 보고하면서, 정상 표현형을 가진 r(21) 환자의 남녀 차이를 분석하였다. 7명의 남자 중 성인 남자 3명에서는 무정자증이 생겼고, 2명의 사춘기 전 환자는 3세경에 급성거핵모구백혈병(acute megakaryoblastic leukemia)이 생겼으며, 2명은 출생 전에 진단되었고 이중 1명은 14개월에 경한 발달 지연만 발견되었다. 흥미롭게도 성인 남성이 무정자증을 보이는 것과 대조적으로 성인 여성 8명은 모두 임신 가능하였으며 이들에 의해 최소한 17건의 임신이 보고되었다. 이 중 12명은 만삭 분만을 하였는데, 이 중 8명은 정상아였으나 이들 중 3명은 maternal r(21) 보인자였다. 나머지 4명은 다운 증후군 환자였다. 그러므로 21번 환 염색체를 가진 어머니는 Down 증후군의 임신과 자연 유산의 높은 위험을 내포하고 있다¹⁰.

심한 기형을 가진 환자에 대한 보고로 Warren 등¹¹)과 Krasikov 등¹²)의 보고에 의하면, 부분 21번 홀염색체 증후군의 임상 양상으로는 발달 지연, 정신 지체, 긴장항진, antimongoloid slant, 두드러진 비교(prominent nasal bridge), 처진 귀, 소두증(microcephaly), 발작, 안면이상형태증(dysmorphic face), 구개

열, 구순, 소하악증, 자궁내 성장지연, 선천성 심장병, 폐쇄항문, 저혈소판증 등이 있다¹³⁾.

이 외 여러 논문에서 보고한 r(21)에서 나타날 수 있는 여러 증상과 이상 소견을 보면, Aronson 등¹⁴⁻¹⁶⁾은 전전뇌증(holoprosencephaly)을 가진 영아에서 r(21)을 발견하였다고 보고하였으며, Ohga 등¹⁷⁾은 반복적인 폐렴, 중이염 및 발작을 일으키는 3년 6개월 된 r(21)을 가진 남아에서 저감마글로불린혈증을 발견하고 intravenous immunoglobulin(IVIG)을 투여 후 감염 횟수를 줄일 수 있었다고 보고하였다. Streubel 등¹⁸⁾은 권태감과 반복되는 감염으로 내원한 정상적인 표현형을 가진 36살의 21번 환 염색체 여자 환자에서 급성골수구성백혈병(AML M0)을 발견하였다고 보고하였으며, Meire 등¹⁹⁾은 출생시부터 14세까지 관찰한 21번 환 염색체 mosaicism[45,XY,-21/46,XY,r(21)] 소년에서 수정체 이탈(lens dislocation)과 시각신경 형성저하증이 있음을 보고하였다.

본 환자의 염색체 검사에서도 r(21)이 발견되었고 21번 염색체 장완 q22.1 부위부터 장완 말단까지 비교적 큰 부위의 결실을 나타내어, 외국에서 보고된 증상과 같이 발달 지연과 다발성 선천성 기형이 발견되었다. 한 가지 아쉬운 점은 환자의 가족에서 염색체 검사를 통해 r(21)의 가족력을 확인하지 못한 것인데, 환자 가족들 중 어느 누구도 환자와 유사한 임상 증상이 없는 것으로 보아서 환자의 r(21)은 자연적으로 발생(de novo)한 것으로 추정된다. 그러나 앞으로 이런 환자가 많이 보고된다면 국내에서도 가족력과 환 염색체 생성 기전에 대한 체계적인 연구가 시행될 수 있을 것으로 사료된다.

요 약

21번 환 염색체는 심한 기형에서부터 정상에 이르기까지 다양한 표현형을 보인다. 저자들은 발달 지연과 다발성 선천성 기형을 가진 환자에서 말초혈액 염색체 검사상 21번 염색체 장완의 결실이 동반된 21번 환 염색체를 경험하였기에 이에 문헌 고찰과 함께 보고하는 바이다.

참 고 문 헌

- 1) McLree ME, Tulloch WS, Newsam JE. Studies on human meiotic chromosomes from testicular tissue. *Lancet* 1966;1: 679-82.
- 2) Chandley AC. The chromosomal basis of human infertility. *Br Med Bull* 1979;35:181-6.
- 3) McGinniss MJ, Kazazian HH Jr, Stetten G, Petersen MB, Boman H, Engel E, et al. Mechanisms of ring chromosome

- formation in 11 cases of human ring chromosome 21. *Am J Hum Genet* 1992;50:15-28.
- 4) Jacobs PA. Mutation rates of structural chromosome rearrangements in man. *Am J Hum Genet* 1981;33:44-54.
- 5) Schinzel A. Catalogue of unbalanced chromosome. Aberrations in man. Berlin, New York. Walter de Gruyter 1983: 687-9.
- 6) Lejeune J. On the duplication of circular structures. *Ann Genet* 1968;11:71-7.
- 7) Wong C, Kazazian HH Jr, Stetten G, Earnshaw WC, Van Keuren ML, Antonarakis SE. Molecular mechanism in the formation of a human ring chromosome 21. *Proc Natl Acad Sci USA* 1989;86:1914-8.
- 8) Gardner RJM, Monk NA, Clarkson JE, Allen GJ. Ring 21 chromosome: the mild end of the phenotypic spectrum. *Clin Genet* 1986;30:466-70.
- 9) Richer CL, Fitch N, Sitahal S, Murer-Orlando M, Jean P. Analysis of banding patterns in a case of ring chromosome 21. *Am J Med Genet* 1981;10:323-31.
- 10) Dallapiccola B, DeFilippis V, Notarangelo A, Perla G, Zelante L. Ring chromosome 21 in healthy persons: different consequences in females and in males. *Hum Genet* 1986; 73:218-20.
- 11) Chwuvcl PJ, Schindeler JD, Warren RJ. G deletion syndrome II. *Humangenetik* 1972;14:164-6.
- 12) Krasikov N, Takaesu N, Hassold T, Knops JF, Finley WH, Scarbrough P. Molecular and cytogenetic investigation of complex tissue-specific duplication and loss of chromosome 21 in a child with a monosomy 21 phenotype. *Am J Med Genet* 1992;43:554-60.
- 13) Bartsch O, Petersen MB, Stuhlmann I, Mau G, Frantzen M, Schwinger E, et al. 'Compensatory' uniparental disomy of chromosome 21 in two cases. *J Med Genet* 1994;31: 534-40.
- 14) Aronson DC, Jansweijer MC, Hoovers JM, Barth PG. A male infant with holoprosencephaly, associated with ring chromosome 21. *Clin Genet* 1987;31:48-52.
- 15) Estabrooks LL, Rao KW, Donahue RP, Aylsworth AS. Holoprosencephaly in an infant with a minute deletion of chromosome 21(q22.3). *Am J Med Genet* 1990;36:306-9.
- 16) Hoovers JM, Jansweijer MC. Holoprosencephaly associated with ring chromosome 21. *Clin Genet* 1987;32:207.
- 17) Ohga S, Nakao F, Narazaki O, Fusazaki N, Aoki T, Kame-saki K, Hara T. Hypogammaglobulinaemia in a patient with ring chromosome 21. *Arch Dis Child* 1997;77:253-4.
- 18) Streubel B, Valent P, Lechner K, Fonatsch C. Amplification of the AML 1(CBFA2) gene on ring chromosomes in a patient with acute myeloid leukemia and a constitutional ring chromosome 21. *Cancer Genet Cytogenet* 2001;124: 42-6.
- 19) Meire FM, Fryns JP. Lens dislocation and optic nerve hypoplasia in ring chromosome 21 mosaicism. *Ann Genet* 1994;37:150-2.