

모체의 염색체 균형전좌를 가진 환아들의 임상적 세포 유전학적 관찰

충남대학교 의과대학 소아과학교실, 한국 유전학 연구소*

임한혁 · 정희정 · 박경덕 · 김숙자*

Clinical and Cytogenetic Analysis of Children with Maternal Chromosomal Balanced Translocation

Han Hyuk Lim, M.D., Hee Jeong Jeong, M.D.

Kyung Duk Park, M.D., Ph.D. and Sook Ja Kim, M.D., Ph.D.*

*Department of Pediatrics, College of Medicine, Chungnam National University, Daejeon,
South Korea and Korea Genetic Research Center*, Korea*

Purpose : Parents' genetic information plays an important role in their children's genetic expression. Human chromosome has 23-paternal chromosomes and 23-maternal chromosomes. Parental chromosomal translocation can induce clinical problems in their children because of imbalance in genetic information. We intent to analyze the cytogenetic and clinical features about children with maternal balanced translocation between chromosome 15 and 18.

Methods : We detected by one family's FISH study of chromosome 15. We have evaluated children born to clinically normal parents about peripheral blood analysis, endocrine, metabolic, radiologic study, electroencephalogram and social & intelligence scale. and We analysis their clinical manifestation by hospital records.

Results : Patient's father and elder sister are normal clinically and genetically. Her mother's chromosome show balanced translocation, 46, XX, t(15;18)(p11.2;p11.3). One child has 46, XX, der(18) t(15;18)(p11.2;p11.3), mental retardation, growth retardation, speech & social developmental delay, recurrent infection and mild mitochondria dysfunction. Her young brother has 46, XY, der(15) t(15;18)(p11.2;p11.3), mental retardation, aggressive behavior, obesity and speech developmental delay.

Conclusion : In this study we observed the children with developmental delay, dysmorphic facial features, mental retardation, growth retardation associated with growth hormone deficiency and aggressive behavior due to unbalanced translocation between chromosome 15 and 18. (**Korean J Pediatr 2005;48:701-705**)

Key Words : Balanced translocation, Chromosome 15, Chromosome 18

서 론

부모에게서 받은 유전정보는 자손의 유전표현에 필수적인 역할을 한다. 23개의 유전자를 어머니로부터 받고 나머지 23개의 유전자는 아버지로부터 받게 된다. 만일 어머니나 아버지로부터 받은 유전자가 서로 전좌가 일어날 경우 자손에게 부여되는 유

전정보는 충분하지 않거나 필요이상으로 많이 받게 되어 자손에게 임상적 문제점을 일으킬 수가 있다. 임상적으로 정상인 부모로부터 태어난 정신발달이상과 발달지연을 보인 한 가족의 세포 유전학적인 연구와 임상 소견들을 관찰하여 원인규명과 앞으로의 예후를 평가할 목적으로 이 연구를 실시하였다.

대상 및 방법

1. 대 상

대상 환아는 충남대학교병원 소아과에 성장장애와 심한 행동장애 및 수면장애로 입원한 11세 여아와 환아의 아버지, 어머니, 언니와, 남동생 등 총 5명의 한 가족을 대상으로 하였다.

본 논문의 요지는 2003년 제53차 대한소아과학회 추계학술대회에서 구 연 발표함.

접수 : 2005년 3월 24일, 승인 : 2005년 4월 30일
책임저자 : 박경덕, 충남대학교 의과대학 소아과학교실
Correspondence : Kyung Duk Park, M.D., Ph.D.
Tel : 042)220-7249 Fax : 042)255-3158
E-mail : kdpark@cnuh.co.kr

2. 방법

환자의 병력청취와 진찰, 가족력 조사를 시행하였으며 원인을 밝히기 위하여 다음과 같은 검사를 실시하였다. 염색체 분석은 환자와 그의 가족의 말초혈액에서 polyhydroxyalkanoic acid (PHA) 자극하에 림프구를 70시간 배양 후 colcemid를 처리하였고, 2시간 동안 37°C에서 항온한 후 0.075 M KCl과 고정액을 처리 후 G banding을 하여 cytovision(Applied imaging Corp. Newcastle, UK)을 이용하여 핵형분석하였다. Florescent in situ hybridization(FISH)를 이용한 검사는 환자와 그의 가족들의 중기 염색체를 대상으로 Vysis^R D15S10 probe(Abbott Dragnostics, IL, USA)를 이용하였고, 염색체 15번을 확인할 수 있는 internal control probe로서 동일회사의 PML(15q22) probe를 사용하여 염색체 슬라이드와 probe의 DNA 변성 및 보합 결합과정을 거친 뒤 세척하고 propidium iodide로 대조 염색한 후 형광 신호를 cytovision으로 분석하였다¹⁾. 대사질환 분석을 위해 gas chromatograph mass spectrometry(GCMS)를 이용한 유기산(organic acid) 분석, ion exchange chromatography를 이용한 뇨와 혈청 아미노산(amino acid) 분석, spectrophotometer를 이용한 젖산(lactic acid)과 pyruvate 분석, tandem 질량 분석기를 이용한 acyl carnitine 분석을 실시하였다. 정신 사회학적 검사를 위해 환아와 환아의 남동생이 충남대학교 병원 소아정신과에 내원하여 상담과 치료받은 기록을 바탕으로 하였으며 환아는 사회성숙도 검사와 심리평가를 실시하였다. 성장발달을 위한 검사로 방사선적 검사, 뇌 자기공명영상(MRI)과 복부 컴퓨터 단층촬영(CT)을 실시하였다. 혈액 검사로는 일반 혈액 및 분획검사, 간기능 검사, 전해질 검사, 소변검사를 실시하였으며, 내분비 검사로는 갑상선 기능 검사(T3, T4, free T4, TSH)와 insulin과 L-Dopa를 이용한 성장 호르몬 자극 검사, 그 외 혈중 IGF-1, 혈중 cortisol을 측정하였다. 그 외 환아는 신경 발달 검사 및 뇌파검사(electroencephalogram, EEG)를 실시하였다. 환아와 가족에 대한 정보는 충남대학교병원의 의무기록을 참고하였다.

결 과

1. 가족력

가족은 아버지, 어머니, 언니, 환아, 남동생의 총 5명으로 아버지는 43세, 키 160 cm로 비만하지 않았고 임상적 특이소견 및 병력은 없고, 어머니는 35세, 키 158 cm로 오른쪽 난소 낭종 이외에 임상적 특이소견 및 병력은 없었다(Fig. 1).

1) 남동생

1-2세경 식이 장애를 보였으나 6세경부터 식사량이 늘면서 체중이 증가하기 시작하였고, 8세인 현재 체중 41 kg, 키 135 cm로 키에 대한 표준체중으로 본 비만도는 136%로 나타났다. 주의가 산만하고 학습능력이 저하되어 학교성적이 부진하였다. 폭식을 즐기고 코를 자주 비벼 비출혈이 빈번하였다. 이학적 검사상 환아는 약간 들창코였으며 인중이 유난히 길었으나 기형적 외모로 보이지는 않았다.

2) 환아

11세된 여아로 만삭에 정상 질식분만으로 출생했으며 출생체중은 3.0 kg이었다. 환아의 어머니가 임신초기에 질 출혈이 있었으나 다른 약물이나, 알코올 등의 노출병력은 없었다. 주산기 이상소견 및 문제는 없었으며 수유는 분유로 하였다. 출생 후 수유양이 적고 빈번한 설사로 성장상태가 불량하였다. 신생아기에 약간의 황달이 있었으며 3개월에 패혈증으로 입원한 병력이 있었다. 환아는 빈번한 감기증세, 반응성 기도 장애로 지속적인 치료를 계속 받았으며, 생후 10개월에 처음으로 성장부진과 복부팽만에 대한 검사를 받았다. 그 후 4세경 언어발달지연으로 신경정신과적인 검사와 뇌파검사를 받았다. 4세경 말이 늦고 주의 산만했으며 학교에서 적응하지 못하고 소리를 지르거나 욕설을 하며 거친 행동으로 친구들과 어울리지 못했다. 집중능력이 저하되어 methylpenidate(10 mg) 치료를 시도하였다. 11세에 체중은 31.24 kg(25-50 percentile), 키가 124 cm(<3 percentile), 머리둘레는 50 cm(3-10 percentile)이었다. 얼굴모습은 이상해 보였으며 측두골 사이가 좁았고 눈이 작고 양끝이 조금 올라가 있었다. 코는 컸으나 콧잔등은 낮았다. 양쪽 귀는 내려와 있었으며, 앞니는 돌출되어 있었고 입천장이 좁았다. 배는 불렀으나 간이나 비장의 크기는 정상이었다. 몸에 비하여 손과 발이 작았으며 2번째 3번째 발가락이 부분적으로 붙어 있었다.

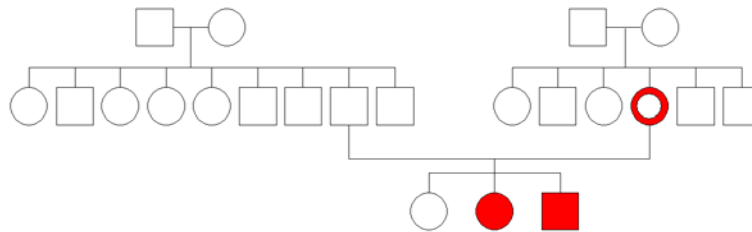


Fig. 1. Familial pedigree, two circle is carrier. Filled circle is affected patients.

3) 환자의 언니

13세로 키 165 cm이며 4세경 여러 차례의 열성 경련과 호흡 정지 발작이 의심되는 병력이 있으나 당시 검사상 특이소견 없었고 현재는 정상 체중이며 학교성적이나 주위 친구들과 원만한 관계를 유지하고 있으며 외모상 특이소견은 없었다.

2. 검사 결과

1) 혈액 및 뇌파 검사

일반 혈액 검사와 간기능 검사, 뇌파는 모두 정상소견을 보였다.

2) 염색체 검사(FISH 포함)

환아의 남동생은 46, XY. ish der(15) t(15;18)(p11.2;p11.3)로 2개의 15번 염색체 중 1개에서 green signal(D15Z1)이 보이지 않았고(Fig. 2), 환아는 46, XX. ish der(18) t(15;18)(p11.2;p11.3)로 15번 염색체의 결손은 보이지 않으나, 다른 18번 염색체 단완에서 green signal(D15Z1)이 관찰되었으며(Fig. 3), 환아의 어머니는 46, XX. ish t(15,18)(p11.2;p11.3)로 2개의 15번 염색체 중 1개에서 green signal(D15Z1)이 나타나지 않고 18번 염색체의 단완에서 green signal(D15Z1)이 보였다(Fig. 4). 그의 환아의 아버지는 46, XY로 정상 소견이었고, 환아의 언니도 46, XX로 정상이었다.

3) 대사이상 검사

유기산과 아미노산, acyl-carnitine 분석상 정상 소견 보였으며 혈중 젖산은 2.519 mmol/L로 약간 증가하였다. β-hydroxybutyrate와 acetoacetate의 비율은 3.896으로 역전되어있어 미토콘드리아 기능 이상이 의심되는 소견으로 나타났다.

4) 내분비 검사

갑상선 기능검사는 정상소견이었고, 성장 호르몬 자극 검사상 최고 농도가 3.79 ng/mL로 감소되어있어 성장호르몬 결핍이 있

음을 알 수 있었다.

5) 방사선학적 검사

뇌자기공명영상과 복부컴퓨터 단층 촬영 결과 모두 정상 소견이었다.

6) 행동 및 정신사회학적 발달 검사

3-4개월에 목을 가누었으나, 13개월에 엄마 손 잡고 서며, 18개월이 되어서야 혼자 걷는 등, 행동발달도 느리고, 또래 친구들과 어울리지 못하고 주로 혼자서 노는 모습을 보였고, 4세경 10 단어 내외(엄마, 아빠, 언니, 몸, 없다, 있다) 정도를 말할 수 있었다. 환아는 현재 사회성숙도 검사 결과 총 64점을 획득, 사회연령이 5세 10개월로 본인 실제 연령 10세 8개월에 비해 지체되었으며, 사회성숙지수(SQ)는 54로 중등도의 정신지체 수준이었다.

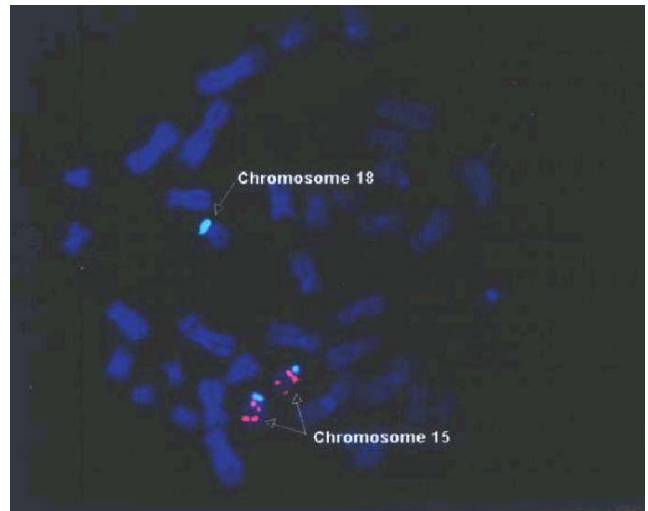


Fig. 3. Patient(2nd offspring)'s FISH: no deletion in chromosome 15, but the green signal(D15Z1) was observed on short arm in chromosome 18.

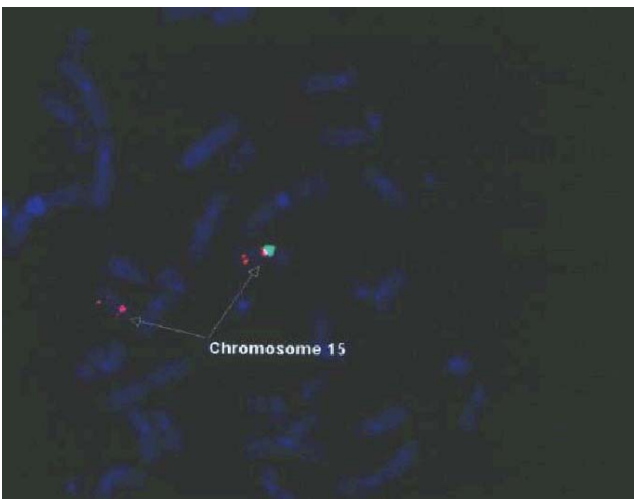


Fig. 2. Mother's FISH: no green signal(D15Z1) in chromosome 15, but extra green signal(D15Z1) in chromosome 18 was observed.

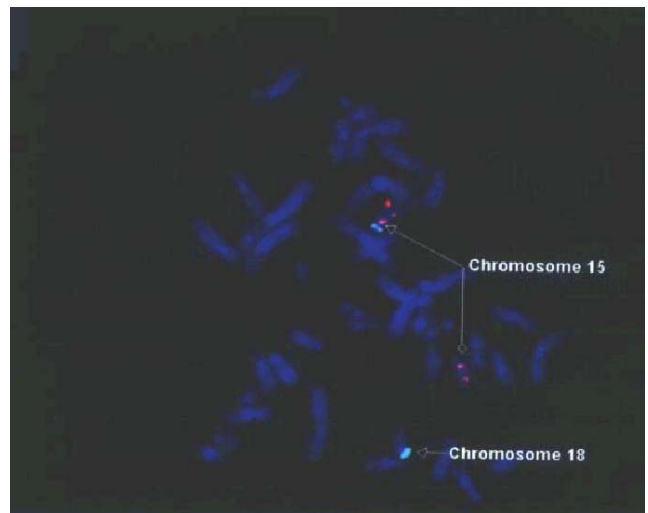


Fig. 4. Patient's young brother(3rd offspring)'s FISH: The green signal(D15Z1) was only one in chromosome 15.

고 찰

염색체 전좌는 인간에게 가장 흔한 유전적 변형으로 최소 500명 중에 1명꼴로 보고되고 있다. 전좌로 인해 염색체 분절 (extrachromosome derivative)이 발생되며 이로 인한 염색체 정보의 가감과 관련하여 임상증상을 유발한다.

그러나 균형전좌를 가진 보인자 부모의 경우 유전정보의 가감이 없어 임상적 정상이나, 그 보인자들의 2세의 경우, 유전 물질이 그대로 혹은 다시 전좌되어, 또는 중복되거나 손실되어 유전정보의 균형이상으로 여러 임상증상을 유발하게 된다.

이 연구를 통하여 임상적으로 정상이고 염색체상으로도 정상인 아버지와 임상적으로 정상이면서 염색체의 균형전좌를 보인 어머니로부터 태어난 자녀들이 1례에서는 염색체가 정상이고 임상적 특이소견을 보이지 않았고, 나머지 2례는 비균형 전좌(unbalanced translocation)로 모체로부터 유전 받아 서로 비슷한 임상증상을 보임을 확인할 수 있었다. 전좌는 염색체 15번과 18번 사이에서 일어났으며 부가 염색체 분절이 염색체 18번에서 관찰되었다.

전좌는 이형성(dysmorphogenesis)을 유발하여 뇌의 전반적인 기능저하, 얼굴모양의 기형, 성장지연, 면역력의 저하 등을 초래할 수가 있다²⁾. 이 염색체의 불균형은 미래의 임신시 비슷한 육체적 혹은 정신적인 표현형(phenotype)을 보여줄 수 있다고 보고되고 있다.

복합적인 염색체의 재배열은 극히 드문 예를 제외하고는 대부분 임상증세를 보인다. 이러한 염색체 재배열 중에 가장 흔한 기전은 세 가지 경로를 취한다. 첫 번째 염색체의 분리, 두 번째 염색체 전위, 세 번째 염색체의 재결합으로 인해서 이루어지게 된다³⁾. 염색체 재배열은 “two way exchange”와 다수의 재배열을 들 수가 있다⁴⁻⁶⁾. 대부분의 염색체 재배열은 단순 염색체 재배열일지라도 “a double or a multiple rearrangement”가 가능하다. 이런 재배열은 빈번하게 재발될 수 있다. 때로는 염색체는 정상이라도 미소 현미경적 불균형 또는 다른 유전적 결함이 동반될 수 있는 가능성이 있다.

이런 비균형 전좌를 유전 받은 개체는 다음세대에 유산, 사산, 기타 염색체 이상, 여러 가지 선천기형을 가진 후손을 낳을 수 있는 가능성이 높다. 전반적인 재발 위험률은 모든 생존 환아의 20% 가량된다. 이런 위험률은 산전 진단으로서 미리 예측할 수가 있다⁷⁾.

이 가족에서 전에 염색체 분석은 정상으로 보고되었다. 최근에는 분획검사법의 발달과 FISH를 이용한 염색체 검사에 의해서 전에 발견하지 못했던 미세한 염색체 이상도 발견할 수 있게 되었다¹⁾.

문헌고찰을 통하여 염색체 15번과 18번사이의 전좌는 한 예가 보고되어 있는 데, 산전 검사상 비정상적인 두터운 목주름(nuchal fold thickness) 때문에 제태 연령 13.6주에 시행된 양

막천자 결과 45, XX, der(15) t(15;18)(p11.2;p11.2)가 보고되어 있다. 이 예에서 초음파상 우측 뇌실 확장과 두터운 목주름 이외에는 별다른 소견을 보이지 않았다⁸⁾.

이 환자에서 처음에 성장부전(failure to thrive)에서 비만으로 진행되면서 특히 손과 발이 작고 행동 장애와 지능 박약, 수면 장애, 비정상적 성장 호르몬 반응은 Prader-Willi 증후군에서 볼 수 있는 임상증세이나⁹⁻¹¹⁾ 이 환자에서는 15번 염색체의 장완의 미세결손은 발견되지 않았다. 일반적으로 Prader-Willi 증후군일 때 FISH로 15번 염색체 장완의 미세결손을 발견할 수 있는 정확도는 70%이나, 전좌로 인한 미세 현미경적 불균형의 가능성은 완전히 배제 할 수가 없으며, 부계쪽 염색체는 정상이나 methylation study를 실시하지 않은 관계로 부계염색체전달의 imprinting 효과일 가능성을 배제할 수 없다.

이 연구를 통하여 t(15,18)(p11.2;p11.3)이 모체로부터 유전받을 경우는 이형성을 유발하여 뇌의 전반적인 기능저하, 얼굴모양의 기형, 성장지연, 면역력의 저하, 과다 행동, 주의력 결핍 등 다양한 임상소견을 보임을 알 수 있으나, 발표된 증례의 보고 및 연구가 부족한 실정이므로 추후 이에 대한 사례에 대한 고찰이 필요할 것으로 사료된다.

요 약

목적 : 부모에게서 받은 유전정보는 자손의 유전표현에 필수적인 역할을 한다. 만일 어머니나 아버지로부터 받는 유전자가 서로 전좌가 일어날 경우 자손에게 부여되는 유전정보는 충분하지 않거나 필요이상으로 많이 받게 되어 자손에게 임상적 문제점을 일으킬 수가 있다. 임상적으로 정상인 부모로부터 태어나 정신발달이상과 행동발달지연을 보인 한 가족의 세포 유전학적인 연구와 임상 소견들을 관찰하여 원인규명과 앞으로의 예후를 평가할 목적으로 이 연구를 실시하였다.

방법 : 대상 환아는 충남대학교병원 소아과에 입원한 11세의 여아와 가족의 총 5명으로 하였다. 환자의 병력청취와 이학적 검사, 가족력조사를 시행하였으며 원인을 밝히기 위하여 염색체 분석, FISH, 대사질환 분석, 정신 사회화적 검사인 소아정신과 상담과 치료받은 기록 및 사회성숙도 검사, 심리평가, EEG를 실시하였고, 성장발달검사를 위해 혈액검사와 방사선학적 검사, 내분비 검사를 시행하였다.

결과 : 염색체 검사는 환아의 아버지와 언니는 정상이었고 환아의 어머니는 임상적으로 정상이었지만, 46, XX, t(15,18)(p11.2;p11.3)을 보였고, 남동생은 복부비만, 과식, 난폭한 행동, 피성, 주의력 산만, 학습장애, 언어 발달 지연 등의 임상 소견을 보이면서 46, XY der(15) t(15;18)(p11.2;p11.3)이며 환아는 46, XX, der(18) t(15;18)(p11.2;p11.3)로 대사이상 검사상 미토콘드리아 기능 저하를 의심할 수 있는 소견과 내분비 검사상 성장호르몬 결핍소견을 보였고, 운동 및 신경정신과적 발달 검사상 행동발달 지연, 언어발달 지연, 사회성 발달지연 및 중등도의 정신

지체를 보였다.

결 론 : 정상인 아버지와 임상적으로 정상이면서 균형전좌 (balanced translocation)인 46, XX, t(15,18)(p11.2;p11.3)를 갖는 어머니로부터 태어난 자녀들이 염색체 15번 장완과 18번 장완의 비균형 전좌(unbalanced translocation)로 인해 이형성 (dysmorphogenesis)을 유발하고, 뇌의 전반적인 기능저하, 얼굴 모양의 기형, 성장지연, 면역력의 저하 등 다양한 임상소견을 보임을 알 수 있었다.

References

- 1) Shin SY, Jon YM, Lim CH, Kim MH, Koo KH. A case of identification of marker chromosome by comparative genomic hybridization and fluorescence in situ hybridization. Korean J Clin Pathol 2001;21:310-3.
- 2) Gardner GR. Sutherland chromosome abnormalities and genetic counselling. 2nd ed. Oxford university press. 1992: 91-2.
- 3) Farrell SA, Summers AM, Gardner HA, Uchida IA. Balanced complex chromosome rearrangement ascertained through prenatal diagnosis. Am J Med Genet 1994;52:360-1.
- 4) Kausche K, Haaf T, Kohler J, Schmid M. Complex chromosomal rearrangement in a women with multiple miscarriage. Am J Med Genet 1998;31:415-20.
- 5) Creasy MR. Complex chromosomal rearrangement. Am J Med Genet 1989;32:560-9.
- 6) Phelan MC, Rogers RC, Stevenson RE. Multiple compound and complex chromosomal rearrangement. Proc Greenwood. Genet Center 1990;9:19-37.
- 7) Scriver CR, Beaudet AL, Sly WS, Valle D, Childs B, Kinzler KW. The metabolic and molecular bases of inherited disease. 8th ed. New York : McGraw-Hill Co, 2001:1:20-1.
- 8) Kim YM, Cho EH, Kim JM, Lee MH, Park SY, Ryu HM. Del(18p) syndrome with increased nuchal translucency in prenatal diagnosis. Prenat Diagn 2004;24:161-4.
- 9) Hall BD, Smith DW. Prader-Willi syndrome. J Pediatr 1972;81:286-92.
- 10) Pipes PL, Holm VA. Wight control of children with Prader-Willi syndrome. J Am Diet Assoc 1973;62:520-31.
- 11) Jones KL. Smith's recognizable patterns of human malformation. 5th ed. Philadelphia : W.B. Saunders Co, 1997:202-3.