

자연 유산에서 드물게 관찰된 Jumping translocation 2례

¹제일병원 의학연구소 유전학연구소, ²관동대학교 의과대학 제일병원 산부인과

이연우¹ · 이봄이¹ · 박주연¹ · 최은영¹ · 오아름¹ · 이신영¹ · 류현미^{1,2} · 강인수² · 양광문² · 박소연¹

Rarely Observed Jumping Translocation in Spontaneous Abortion

Yeon Woo Lee¹, Bom Yi Lee¹, Ju Yeon Park¹, Eun Young Choi¹, Ah Rum Oh¹,
Shin Young Lee¹, Hyun Mee Ryu^{1,2}, Inn Soo Kang¹, Kwang Moon Yang¹ and So Yeon Park¹

¹Laboratory of Medical Genetics, Cheil Medical Research Institute,

²Department of Obstetrics and Gynecology, Cheil General Hospital and Women's Healthcare Center,
Kwandong University College of Medicine, Seoul, Korea

Jumping translocations (JT) are chromosomal rearrangements involving one donor chromosome and several recipient chromosomes. While JTs are frequently observed as acquired chromosomal abnormalities in hematologic malignancies, constitutional JTs are only rarely reported. We report two cases of constitutional JT in chorionic villi derived from the products of conception. The karyotype of the first case was 46,XY,add(18)(p11.1)[61]/45,XY,der(18;21)(q10;q10)[32]/46,XY,-18,+mar[16]/46,XY,i(18)(q10)[9]/45,XY,der(15;18)(q10;q10)[6]/46,XY,+1,dic(1;18)(p22;p11.1)[2]/45,XY,der(13;18)(q10;q10)[1]/46,XY[32]. The donor was a chromosome 18. The recipient chromosomes were chromosomes 1, 13, 15, 18 and 21. In the second case, the karyotype was 46,XY,der(22)t(9;22)(q12;q13)[22]/46,XY,der(22)t(1;22)(q21;q13)[13]/46,XY,add(22)(q13)[5]/46,XY[23]. The donor was a chromosome 22 and recipients were chromosomes 1 and 9. Both cases were *de novo*. The breakpoints of chromosomes were mostly in centromeric regions, pericentromeric regions, or telomeric regions. Normal cell lines were observed in both cases. This report supports the prior findings that the unstable nature of JT, resulting in chromosomal imbalance, most likely contributed to these early miscarriages.

Key Words: Jumping translocation, Spontaneous abortion

서론

Jumping translocation (JT)은 하나의 공여(donor) 염색체의 단편이 최소한 두 개 이상의 서로 다른 수여(recipient)

염색체와 관련되어 발생하는 염색체 재배열 현상으로 1979년에 Lejune 등에 의해 프라더-윌리 증후군(Prader-Willi syndrome) 환자에서 처음으로 보고되었다¹⁾. 주로 혈액암이나 고형종양세포에서 관찰되는 획득성(acquired) 염색체 이상으로 나타나며 특히 림프계 질환에서 가장 많이 관찰되고 공여 염색체로는 1번이 가장 빈번하게 보고되고 있다²⁻⁹⁾. 반면 정상적인 배아 수정 과정에서의 체질성(constitutional) JT는 매우 드물게 발생하며 대부분 acrocentric 염색체가 수반된 염색체 재배열현상으로 보고되었다¹⁰⁾. 체질성 JT와 연관되어 나타나는 임상증후군으로는 프라더-윌리 증후군, 다운 증후군(Down syndrome), 디쥬지 증후군(DiGeorge syndrome)

접 수: 2010년 5월 27일

수정본접수: 2010년 6월 20일

게재승인일: 2010년 6월 25일

게재일: 2010년 6월 30일

책임저자: 박소연

우100-380 서울특별시 중구 목정동 1-19

제일병원 의학연구소 유전학연구소

Tel: (02)2000-7680, Fax: (02)2278-4574

E-mail: paranip@yahoo.co.kr

이 있다¹¹⁻¹³). 일반적으로 자연 유산된 수태 산물 조직의 세포 유전학적 검사에서 약 50%가 염색체 이상을 보이는데 대부분 삼염색체증(trisomies), 단일X염색체증(monosomy X), 다배수체(polyploids)의 염색체 이상을 보이며, 체질성 JT는 매우 드물게 보고되고 있다^{10, 14}).

본 증례에서는 자연 유산으로 인한 유산아 수태 산물의 세포 유전학 검사에서 불안정한 형태의 JT가 여러 세포주로 관찰되는 특이한 체질성 JT 2례를 보고하고자 한다.

증례

증례 1

첫 번째 증례의 피검자는 33세의 여성으로 체외 인공수정 시술로 인한 임신으로 임신 7주째에 자연 유산되어 수태산물을 채취하여 염색체 검사를 실시하였다. 본 검사실의 세포유전학 검사지침에 따라 모체 세포의 배양을 방지하기 위해 현미경 하에서 수태산물에 혼재해 있는 모체 세포 및 조직을 제거하고 융모막 융모 세포를 골라 37°C, 5% CO₂ 조건 하에서 약 14일간 배양한 후 GTL 분염법을 이용하여 염색체 판독을 실시하였다. 핵형 분석 결과는 46,XY,add(18)(p11.1) [61]/45,XY,

der(18;21)(q10;q10) [32]/46,XY,-18,+mar [16]/46,XY,i(18)(q10) [9]/45,XY,der(15;18)(q10;q10) [6]/46,XY,+1,dic(1;18)(p22;p11.1) [2]/45,XY,der(13;18)(q10;q10) [1]/46,XY[32]로 관찰되었다(Fig. 1). 총 8개의 세포주를 보이는 JT로 공여 염색체는 18번이고 수여 염색체는 1, 13, 15, 18, 21번이었다. 피검자는 불임으로 인한 체외 인공수정 시술을 3회 실시한 병력을 가지고 있었으며, 혈액을 이용한 염색체 검사 결과 46,XX의 핵형이 관찰되었고 배우자는 염색체 다형성으로 알려진 9번 염색체의 역위를 가진 46,XY,inv(9)(p11q13)의 핵형이 관찰되었다.

증례 2

두 번째 증례는 33세의 여성으로 임신 6주째에 자연 유산되어 수태산물 중 융모막 융모세포를 이용한 염색체 검사가 의뢰되었으며, 실험 방법은 증례 1과 동일하게 이루어졌다. 핵형 분석 결과는 46,XY,der(22)t(9;22)(q12;q13) [22]/46,XY,der(22)t(1;22)(q21;q13) [13]/46,XY,add(22)(q13) [5]/46,XY[23]로 관찰되었다(Fig. 2). 총 4개의 세포주를 보이는 JT로 공여 염색체는 22번이고, 수여 염색체는 1, 9번이었다. 피검자는 이전에 두 번의 임신과 두 번의 자연 유산을 경험하였으며, 피검자와 배우자의 혈액을 이용한 염색체 검사 결과를 통

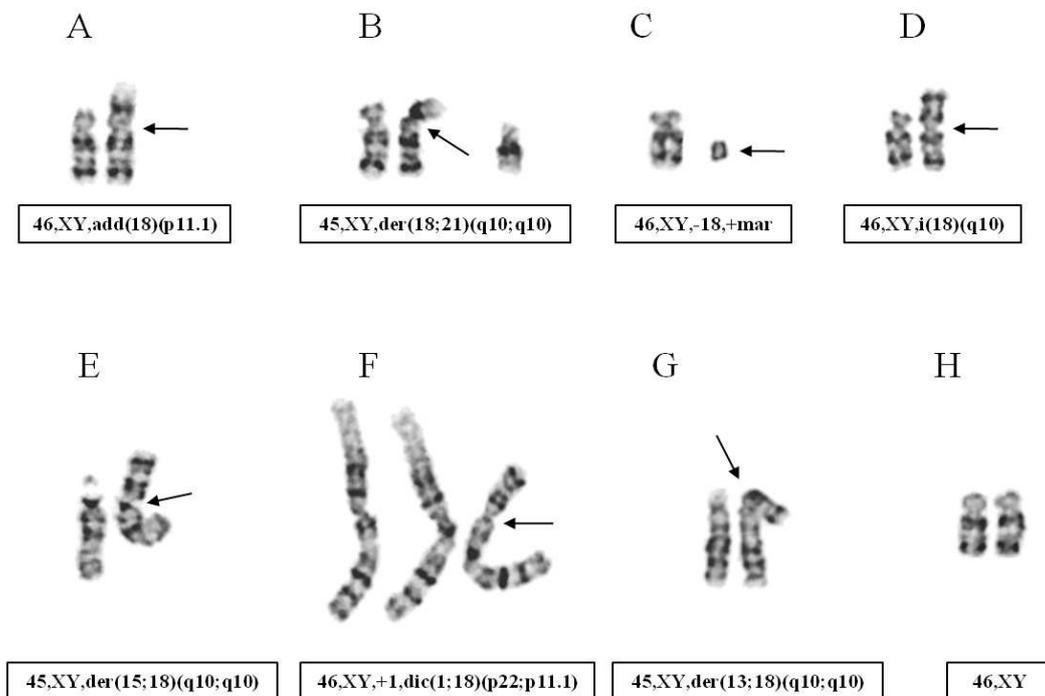


Fig. 1. GTL-banded partial karyotypes of the cell lines observed in case 1.

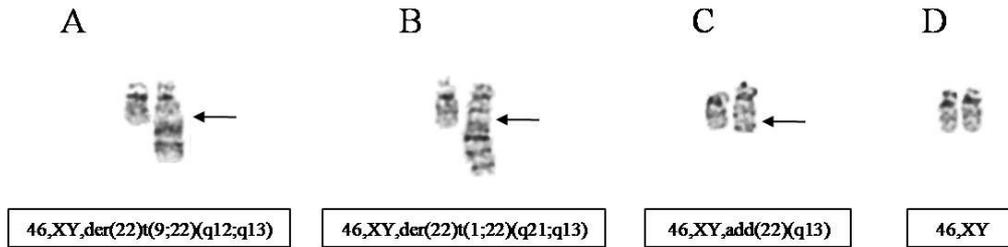


Fig. 2. GTL-banded partial karyotypes of the cell lines observed in case 2.

해 부부 모두 정상의 핵형을 확인하였다.

고 찰

JT는 여러 세포주에서 하나의 공여 염색체가 둘 이상의 수여 염색체와 관련되어 서로 다른 염색체 재배열을 보이는 염색체의 구조적 이상이다¹⁾. 획득성 JT는 중앙 세포인 림프성 혈액암에서 가장 빈번히 보고되고 있다²⁻⁹⁾. 하지만 배아 수정 과정에서 나타나는 체질성 JT는 매우 드물게 보고되고 있다¹⁰⁾.

본 증례는 자연 유산된 수태산물에서 보고된 *de novo* 체질성 JT로 정상 핵형의 세포주를 포함하여 다양한 형태의 염색체 재배열 현상이 관찰되었다. 증례 1은 총 8개의 세포주를 보이는 JT로 공여 염색체는 18번이고 수여 염색체는 1, 13, 15, 18, 21번이었다. 더욱이, 기원을 알 수 없는 염색체 단편이 18p에 재배열된 세포주와 마커 염색체(marker chromosome)가 존재하는 세포주가 관찰되었다. 하지만 이 증례는 세포유전학적 검사만 의뢰된 관계로 분자유전학적 검사가 진행하지 못하였다. 공여 염색체와 수여 염색체의 절단점은 1p22를 제외하고 중심절 부위에 존재하였고 acrocentric 염색체를 수반하고 있는 특징을 보였다. 또한 발견된 대부분의 비정상 세포주에서 18p의 monosomy와 함께 다양한 염색체 불균형을 보이는 것으로 관찰되었다. 본 증례와 유사한 monosomy 18p를 갖는 *de novo* JT가 이전에 산전에서 보고된 경우가 있었다. 이 경우는 용모막 용모세포에서 5개의 비정상 핵형의 세포주를 갖는 JT를 보였지만 양수와 출생 후 혈액을 이용한 검사결과 del(18) (p11.1)의 단일 세포주를 보였다. 그리고 정상 핵형의 세포주는 관찰되지 않았지만 절단점은 본 증례와 유사하게 중심절 주위에 존재하는 특징을 보였다¹⁵⁾.

증례 2는 총 4개의 세포주에서 체질성 JT가 관찰되었고 공여 염색체는 22번이고 수여 염색체는 1번과 9번이었다. 더욱이, 22번 장완에 유래를 알 수 없는 물질이 존재하는 세포주가 관찰되었고 그 유래를 밝히기 위해 분자유전학적 추가실험이

필요할 것으로 생각된다. 증례 1과 동일하게 acrocentric 염색체를 수반하고 있었으며 공여 염색체의 절단점은 22q13으로 말단 부위에 위치해 있었고 수여 염색체의 절단점은 1q21과 9q12로 관찰되어 반복되는 DNA 염기서열이 많이 존재하고 있는 지역에 위치함을 확인하였다. 또한 비정상 세포주는 모두 22q13-qter이 결실되어 있는 공통점을 보이고 있었다. 22번과 연관된 JT의 경우 절단점이 대부분 디조지 증후군과 연관된 q11.2에 존재한다고 보고되어 왔으나^{11, 12, 16)} 본 증례의 절단점은 q13에 위치하고 있는 특징을 보였다.

체질성 JT와 혈액암, 고형종양에서 관찰되는 획득성 JT의 절단점을 분석한 보고에 따르면, 공여 염색체의 절단점은 대부분 중심절 또는 중심절 주위에 위치해 있었으며 수여 염색체의 절단점은 공여 염색체의 절단점에 비해 다양하게 분포해 있으나 주로 중심절 주위나 말단체(telomere) 주위에 위치해 있었다⁹⁾.

JT의 절단점이 주로 중심절과 말단체, acrocentric 염색체의 nucleolar organizing region (NOR), 중심절 부위의 이질염색질과 같이 반복되는 DNA 염기서열이 많이 존재하고 있는 지역에서 발생하는 것은 이 부위의 DNA 염기서열이 다른 염색체 또는 같은 염색체의 특정 부위와 유사상동성(homology)을 갖고 있으므로 절단이 일어난 후 다양한 세포분열과정 동안 등완염색체(isochromosome)를 형성하거나 다른 염색체와 재배열이 일어나게 된 결과이다¹⁰⁾. 또한 DNA 염기서열의 후생유전학적 상태는 중심절 주위의 이질염색질의 저메틸화(hypomethylation)와 탈응축화(decondensation)에 중요한 역할을 하게 되어 중심절의 불안정성을 가져오며 JT를 일으키는 요인이 되는데 특히 1번 염색체의 장완에서 주로 일어나며, 중앙세포에서 짧아진 말단체 역시 JT를 쉽게 일으키는 요인으로 보고되고 있다¹⁷⁻¹⁹⁾.

Levy 등은 본 증례와 비슷하게 임신초기에 자연 유산된 수태산물에서 체질성 JT의 2례를 보고하였다¹⁰⁾. 모두 *de novo*로 공여 염색체는 각각 15번과 8번이었고 절단점은 중심절 또

는 중심절 주위에 존재하였으며 수여 염색체는 각각 1, 9, 15, 21번과 8, 21번이었고 절단점은 중심절 부위와 satellite 부위에 위치하였다. 그러나 본 증례에서는 모두 정상의 핵형을 포함하고 있는 반면 Levy 등의 보고에서는 정상 핵형을 포함하고 있지 않는 특징을 보였다¹⁰⁾.

Levy 등은 최초 하나의 염색체의 불안정성이 다른 여러 염색체의 이상으로 진화하면서 여러 개의 다양한 비정상 세포주가 나타나게 되고, 이로 인해 단일염색체나 삼염색체 같은 비분리 현상과 염색체의 손실이나 재배열이 발생한다고 주장하였다¹⁰⁾. 따라서 배발생 초기에 이러한 JT 현상이 일어나면 여러 세포주로 나뉘어 다양한 비정상 핵형을 보이게 되며 이로 인한 DNA 함량의 불균형이 기원세포(progenitor cell)와 연관된 장기 시스템의 비정상 발달을 가져오게 되어 일반적으로 임신 초기인 8주 내에 자연 유산을 유도하게 된다.

본 증례는 매우 드물게 관찰되는 체질성 JT로서 임신 초기 세포분열 단계에서 postzygotic mitotic error가 발생했고 다양한 비정상 핵형을 가진 여러 개의 세포주로 발생이 진행됨으로 인해 정상적인 배발달이 이루어지지 못하고 임신 초기 7주와 6주에 각각 자연유산 된 것으로 생각된다.

국문초록

Jumping translocation (JT)은 여러 세포주에서 하나의 공여 염색체가 둘 이상의 수여 염색체와 염색체 재배열을 보이는 염색체의 구조적 이상으로 종양 세포인 림프성 혈액암에서 빈번하게 관찰되는 획득성(acquired) JT에 비해 체질성(constitutional) JT는 매우 드물게 보고되고 있다. 본 증례에서는 자연 유산된 수태산물에서 관찰된 체질성 JT 2례를 보고하고자 한다. 증례 1은 임신 7주 유산아 조직의 세포유전학적 검사에서 핵형분석 결과는 46,XY,add(18)(p11.1)[61]/45,XY,der(18;21)(q10;q10)[32]/46,XY,-18,+mar[16]/46,XY,i(18)(q10)[9]/45,XY,der(15;18)(q10;q10)[6]/46,XY,+1,dic(1;18)(p22;p11.1)[2]/45,XY,der(13;18)(q10;q10)[1]/46,XY[32]로 관찰되었다. 공여 염색체는 18번이고 수여 염색체는 1, 13, 15, 18, 21번이었다. 증례 2는 임신 6주째 자연 유산된 유산아 조직으로부터 세포 유전학적 검사를 실시한 결과, 핵형은 46,XY,der(22)t(9;22)(q12;q13)[22]/46,XY,der(22)t(1;22)(q21;q13)[13]/46,XY,add(22)(q13)[5]/46,XY[23]고 관찰되었다. 공여 염색체는 22번이고 수여 염색체는 1, 9 번이었다. 2례 모두 de novo였고 acrocentric 염색체를 수반

하였으며 절단점은 대부분 중심절과 중심절 주위, 말단체에 존재하였다. 본 증례는 매우 드물게 관찰되는 체질성 JT로서 임신 초기 세포 분열 단계에서 발생했고 다양한 세포주에서 나타난 비정상 핵형으로 인해 정상적인 배발달이 이루어지지 못하여 자연 유산된 것으로 생각된다.

참고문헌

- 1) Lejeune J, Maunoury C, Prieur M, Van den Akker J. Translocation sauteuse (5p;15q), (8q;15q), (12q;15q). *Ann Genet* 1979;22:210-3.
- 2) Shippey CA, Layton M, Secker-Walker LM. Leukemia characterized by multiple sub-clones with unbalanced translocations involving different telomeric segments: Case report and review of the literature. *Genes Chromosomes Cancer* 1990;2:14-7.
- 3) Ben-Neriah S, Abramov A, Lerer I, Polliack A, Leizerowitz R, Rabinowitz R, et al. Jumping translocation in a 17-month-old child with mixed-lineage leukemia. *Cancer Genet Cytogenet* 1991;56:223-9.
- 4) Shikano T, Arioka H, Kobayashi R, Naito H, Ishikawa Y. Jumping translocation of 1q in Burkitt lymphoma and acute nonlymphocytic leukemia. *Cancer Genet Cytogenet* 1993;71:22-6.
- 5) Najfeld V, Hauschildt B, Scalise A, Gattani A, Patel R, Ambinder EP, et al. Jumping translocation in leukemia. *Leukemia* 1995;9:634-9.
- 6) Seghezzi L, Addis P, Giglio S, Invernizzi R, Maserati E. Jumping translocations in acute lymphoblastic leukemia. *Cancer Genet Cytogenet* 1995;80:80-1.
- 7) Cuthbert G, McCullough S, Finney R, Breese G, Bown N. Jumping translocation at 11q23 with MLL gene rearrangement and interstitial telomeric sequences. *Genes Chromosomes Cancer* 1999;24:295-8.
- 8) Yoshida T, Kimura N, Akiyoshi T, Ohshima K, Nagano M, Morioja E, et al. Jumping translocation of homogeneously staining region and tetraploidy with double minutes in acute myelomonocytic leukemia. *Cancer Genet Cytogenet* 1999;109:40-4.
- 9) Berger R and Bernard OA. Jumping translocations. *Genes, Chromosomes and Cancer* 2007;46:717-23.
- 10) Levy B, Dunn TM, Hirschhorn K, Kardon N. Jumping translocations in spontaneous abortions. *Cytogenet Cell Genet* 2000;88:25-9.
- 11) Ketterer DM, Casey J, Word A, Sawalqah H, Giles HR. A partially deleted #22 translocated to a #12 and a #19 in a newborn. *Am J Hum Genet* 1984;36S:99.
- 12) Drake VJ, Tunnell S, Ward BE, Robinson A. Unbalanced,

- unstable translocation of 22q. *Am J Hum Genet* 1985; 37S:91.
- 13) Farrell SA, Winsor EJ, Markovic VD. Moving satellites and unstable chromosome translocations: clinical and cytogenetic implications. *Am J Med Genet* 1993;46: 715-20.
 - 14) Gardner RJM, Sutherland GR. *Chromosome Abnormalities and Genetic Counseling*. 2nd Ed. Oxford University Press, New York. 1996:311-21.
 - 15) Edwards S, Waters JJ. Prenatal diagnosis of monosomy 18p involving a jumping translocation. *Prenat Diagn* 2008;28:764-6.
 - 16) Aslan H, Karaman B, Yildirim G, Ceylan Y. Prenatal diagnosis of jumping translocation involving chromosome 22 with ultrasonographic findings. *Prenat Diagn* 2005;25:1024-7.
 - 17) Sawyer JR, Tricot G, Mattox S, Jagannath S, Barlogie B. Jumping translocations of chromosome 1q in multiple myeloma: Evidence for a mechanism involving decondensation of pericentromeric heterochromatin. *Blood* 1998;91:1732-41.
 - 18) Hatakeyama S, Fujita K, Mori H, Omine M, Ishikawa F. Shortened telomeres involved in a case with jumping translocation at 1q21. *Blood* 1998;91:1514-19.
 - 19) Wan TS, Ma SK, Chow EY, Li YH, Lin SY, Chan LC. Pathogenesis of jumping translocations: A molecular cytogenetics study. *Leukemia Res* 2004;28:1075-9.