

# 염색체 구조적 이상을 가진 산모의 재조합에 의한 태아의 비정상 핵형분석결과의 증례보고

함춘여성클리닉 불임유전연구소

이수민·고상희·조수경·박소현·문수진·이동숙·김기철·황도영

## The Recurrent Pregnancy Loss Associated with a Female Carrier of a Structural Chromosome Rearrangement

Soomin Lee, Sanghee Go, Sookyung Jo, Sohyun Park, Soojin Moon, Dongsuk Lee, Ki Chul Kim and Doyeong Hwang

Hamchoon Institute of Fertility & Genetics, Seoul, Korea

Inversion, one of the balanced rearrangements, usually does not lead to phenotypic abnormalities; all genetic information exists in the proper amount, merely in a different order or in an abnormal location. However, offspring of an inversion carrier is at risk of chromosomal imbalance because an inversion loop can be formed during crossing-over of the paternal and the maternal chromosomes in meiosis. We report a 38-year-old woman with inversion and balanced translocation and her fetus with unusual rearrangement causing chromosomal imbalance. We performed conventional cytogenetic analysis, MLPA, and subtelomeric FISH in the cells of the embryo. The results showed that the distal portion of chromosome 13q was added to the terminal portion of chromosome 9p during crossing-over. Therefore, the final karyotype of the fetus was 46,XY,rec(9)t(9;13)(p22;q32)inv(9)(p12q13)mat, confirmed using molecular-cytogenetic analyzing tools.

**Key Words:** Inversion, Balanced translocation, Molecular cytogenetics, Subtelomeric FISH, MLPA

### 서론

염색체의 역위는 균형재배열을 나타내는 구조적 이상 중 하나로 대부분 정상 표현형을 나타낸다. 그러나 생식 세포의 감수분열 단계에서 역위 고리를 만들어 염색체의 결실 또는 중복을 보이는 재조합 염색체가 형성될 경우 자녀에게 비정상적인 표

현형이 나타날 수 있다<sup>1-5)</sup>.

염색체 결과 분석에 있어서 높은 신뢰도를 보이는 기존의 세포유전학적인 방법과 함께 fluorescence *in situ* hybridization (FISH) 또는 multiplex ligation-dependent probe amplification (MLPA) 등과 같은 분자유전학적인 방법을 이용하는 것은 보다 정확하고 빠른 정보를 제공하는데 있어서 매우 유용하다<sup>6)</sup>.

본 보고는 두 상동 염색체 9번에서 각각 정상 변이인 역위 염색체와 균형전좌의 염색체를 모두 가진 모계의 핵형분석 결과와 재조합으로 인해 태아의 흔하지 않은 염색체 이상을 세포유전학적인 방법과 분자유전학적인 방법을 이용하여 분석한 증례이다.

접 수: 2010년 11월 30일  
수정본접수: 2010년 12월 17일  
게재승인일: 2010년 12월 24일  
게재일: 2010년 12월 30일  
책임저자: 황도영, 우137-878 서울시 서초구 서초1동 1621-7  
함춘여성클리닉 불임유전연구소  
Tel: 02)2182-3400, Fax: 02)522-2388  
E-mail: doyhwang@hamchoon.com

## 증례

염색체 9번에 대하여 흔한 변이인 역위, 또 다른 상동 염색체 9번은 염색체 13번과의 사이에 균형 전좌의 핵형을 가진 38세의 산모가 반복유산의 기왕력과 초음파 이상소견을 주소로 임신 11주 1일에 융모막 융모 검사를 통한 핵형분석을 시행하였다. 산모는 이전에 두 번의 자연유산을 경험하였으며, 각각의 유산아 핵형 분석 결과는 46,XX,inv(9)(p12q13),der(13)t(9;13)(p22;q32)mat와 46,XX,inv(9)(p12q13)로 확인되었다.

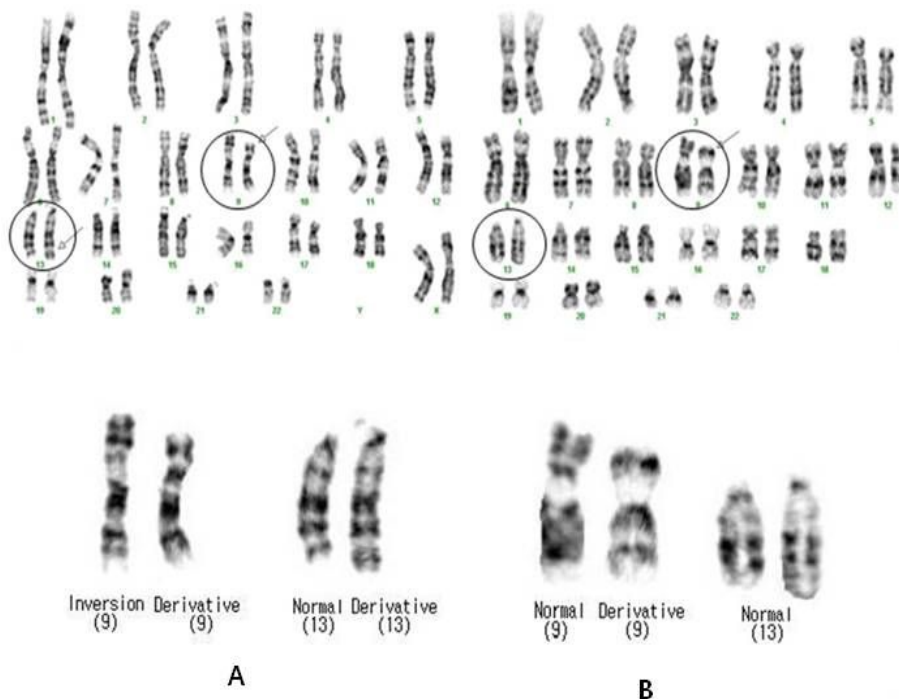
일반적인 세포유전학 분석을 위해 융모막 융모 세포는 합춘 유전학 연구소 표준방법에 의해 배양하였으며 20개의 중기세포를 GTG 분염법을 이용하여 분석하였고, International System for Cytogenetic Nomenclature (2009)에 준하여 핵형을 표기하였다.

산모의 핵형은 46,XX,inv(9)(p12q13),t(9;13)(p22;q32)로 확인되었으며, 태아의 염색체 분석 결과는 46,XY,rec(9)t(9;13)(p22;q32)inv(9)(p12q13)mat으로 확인되었고, 이는 일반적인 배우체 형성 시 생길 수 있는 구조적 이상이 아닌 감

수분열 시 재조합으로 인해 생길 수 있는 흔하지 않는 구조적 이상이었다(Fig. 1). 이를 재확인하기 위해 융모막 융모로부터 추출된 태아 DNA를 대상으로 SALSA MLPA kit P070 telomere-5 (MRC-Holland, Netherland)를 사용하여 MLPA 방법으로 PCR하였으며, GeneMarker software v1.85로 분석하였다. 그 결과, 염색체 9번 단완 말단의 부분적 소실과 염색체 13번 장완 말단의 부분적 증폭을 통해 염색체 분석 핵형과 일치하는 결과를 확인하였다(Fig. 2). 최종적으로 FISH 방법을 이용하여 결과를 재확인하였으며, FISH분석은 합춘 유전학 연구소의 지침에 따라 시행되었다. 그 결과 염색체 13번 장완에 대한 세 개의 signal이 확인되었다<sup>7)</sup>.

## 고찰

균형전좌의 구조적 이상을 가진 부부의 경우 배우체를 만드는 감수분열 시기에 만들어 질 수 있는 염색체의 구조적 이상은 Alternate, Adjacent-1과 Adjacent-2 혹은 3:1 분리와 같은 형태로 일어나며, 그 경우에 따라 산전진단시 확인 가능한 구조적 이상을 예측하게 된다(Fig. 3A).



**Fig. 1.** (A) The cytogenetic results of the analysis of maternal peripheral blood cells show the karyotype to be 46,XX,inv(9)(p12q13),t(9;13)(p22;q32). (B) The fetal cytogenetic results of chorionic villi analysis show the karyotype to be 46,XY,rec(9)t(9;13)(p22;q32)inv(9)(p12q13)mat. A recombinant chromosome is a structurally rearranged chromosome with a new segmental composition resulting from meiotic crossing-over between maternal homologous chromosome 9.

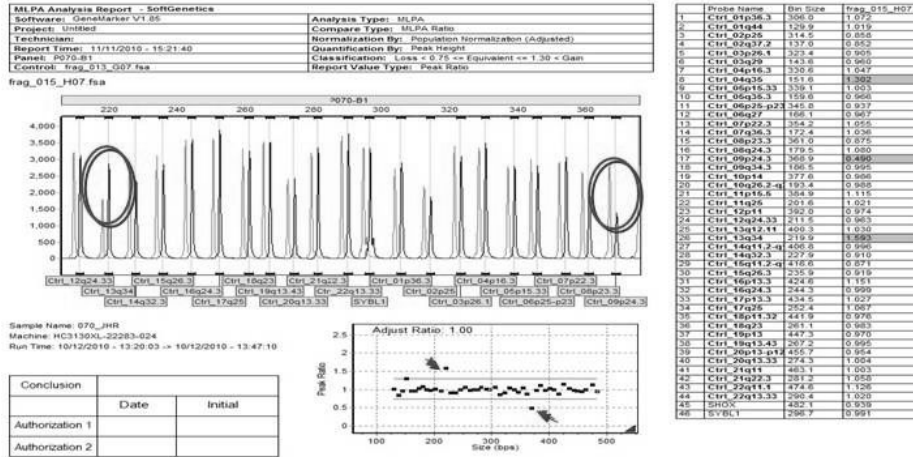


Fig. 2. The MLPA data shows a ratio analysis format where the X axis represents fragment size in base pairs, and the Y axis represents the probe–height ratio. Squares indicate either a deleted probe (height ratio<0.65) and a duplicated probe (height ratio>1.35). This result suggests that chromosome 13 is partial trisomy and chromosome 9 is partial monosomy.

상기 산모의 경우는 46,XX,inv(9)(p12q13),t(9;13)(p22;q32)으로, 정상변이라고 알려진 염색체 9번의 역위와 또 다른 상동 염색체 9번 단완 말단부위와 염색체 13번 장완 말단 부위 사이의 균형전좌인 비정상 핵형을 가지고 있는 경우로, 과거 두 번의 자연유산 시 확인된 수태산물의 구조적 이상은 각각 일반적

으로 예상 가능한 46,XX,inv(9)(p12q13),der(13)t(9;13)(p22;q32)mat와 46,XX,inv(9)(p12q13)로 확인되었다.

임신 후 반복 유산 과거력과 초음파 이상 소견으로 세 번째 임신에서도 태아의 산전 검사가 실시되었고, 본 증례의 태아에서는 Fig. 3A에서 보여지는 예상 가능하였던 핵형이 아니라, 감수분열 시 상동염색체 재조합으로 만들어진 염색체의 구조적 이상이 확인되었다. 즉 산모의 배우체 형성 과정 중 태사기(pachytene) 시기에 염색체 9번 역위 고리모양이 만들어 지면서 전좌의 구조적 이상을 가진 또 다른 염색체 9번과 염색체 13번 절단점 부위에서 교차(crossing-over)가 일어났다고 보여진다(Fig. 3B). 이는 산모의 비정상 핵형 분석 결과에서 예측 가능한 불균형전좌의 염색체 결과들과는 다르게 혼하지 않은 구조적 이상임을 확인하였다(Fig. 3A)<sup>8-10</sup>.

생식세포의 감수분열 시기에 형성되는 역위 고리 형태의 상동염색체 사이에서 교차(crossing-over)가 일어나 재조합염색체가 만들어 지는 경우는 일반적인 세포유전학적 핵형 분석 방법으로 그 기원을 확인하기 어려운 경우가 많다. 본 증례에서는 FISH 방법, MLPA 방법과 같은 분자유전학적인 방법을 병행하여 태아의 최종 핵형분석 결과를 46,XY,rec(9)t(9;13)(p22;q32)inv(9)(p12q13)mat 으로 보고 할 수 있었다.

따라서 기존의 일반적인 세포유전학적인 방법만으로는 분석하기에 어려움이 있는 복잡한 구조적 이상을 보고하는데 있어 FISH나 MLPA등의 분자유전학적인 방법을 적절히 이용하면 보다 정확하고 빠른 결과분석이 용이함을 다시 한번 확인한 증례이다.

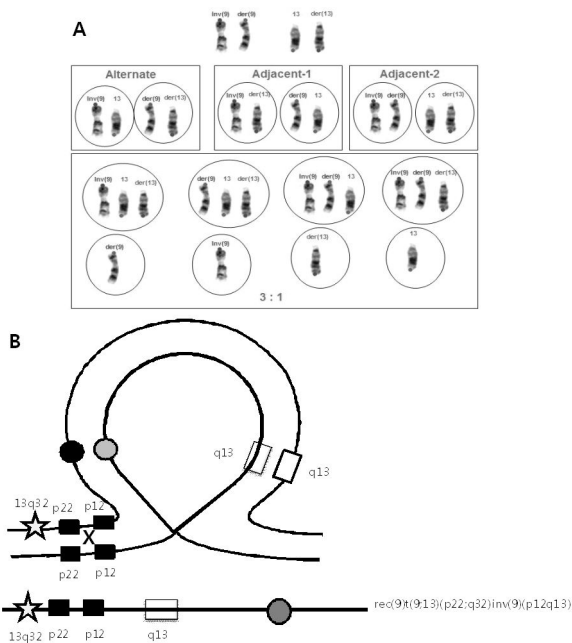


Fig. 3. (A) Possible unbalanced gametes derived from segregation of balanced reciprocal translocation of maternal origin. (B) Diagram of an 46,XX,inv(9)(p12q13),t(9;13)(p22;q32) karyotype. In the pachytene diagram, the cross indicates crossing-over in the p arm. For simplicity, only the two of four chromatids involved in crossing-over that give rise to the recombinant chromosomes are indicated.

## 국문초록

염색체의 역위는 균형재배열을 나타내는 구조적 이상 중 하나로 대부분 정상 표현형을 나타낸다. 그러나 생식 세포의 감수분열 단계에서 역위 고리를 만들어 염색체의 결실 또는 중복을 보이는 재조합 염색체가 형성되면 자녀에게 비정상 표현형이 나타나게 된다. 본 증례는 균형전좌를 가진 산모와 그 태아에 대한 정확한 핵형분석을 위해 세포유전학적인 방법과 분자유전학적인 방법을 함께 이용한 증례 보고이다. Trypsin과 Giemsa를 이용한 GTG 분염법의 결과에서 태아는 산모와는 다른 형태의 구조적 이상이 나타났으며, 정확한 분석을 위해 MLPA와 FISH를 시행하였다. 그 결과 역위를 보인 9번 염색체 단완 말단 부위의 부분 소실과 13번 염색체에서는 장완 말단 부위의 부분 중복이 확인되었다. 이는 생식세포의 감수분열 시 상동염색체 사이의 교차에 의한 결과로써 드문 재조합 염색체로 판단된다. 따라서 이 태아의 최종 염색체 분석 결과는 46,XY,rec(9)t(9;13)(p22;q32)inv(9)(p12q13)mat로 보고하였다. 세포유전학적인 방법을 기초로 한 FISH 또는 MLPA 등과 같은 분자유전학적 방법의 적극적인 이용은 복잡한 염색체 이상을 보이는 핵형 분석에 있어서 유용하고 효과적인 방법이라 하겠다.

## References

- 1) Stembalska A, Laczmanska I, Schlade-Bartusiak K, Czermarmazowicz H, Murawski M, Sasiadek M. Recombinant chromosome 4 resulting from a maternal pericentric inversion in two sisters presenting consistent dysmorphic features. *Eur J Pediatr* 2007;166: 67-71.
- 2) Callen DF, Eyre H, McDonnell S, Schuffenhauer S, Bhalla K. A complex rearrangement involving simultaneous translocation and inversion is associated with a change in chromatin compaction. *Chromosoma* 2002; 11:170-5.
- 3) Gardner RJ and Sutherland GR, eds. *Chromosome abnormalities and genetic counseling*. 3rd ed. New York: Oxford University Press, 2004:142-62.
- 4) Tchirikov M, Merinsky A, Strohner M, Bonin M, Beyer V, Haaf T, et al. Prenatal diagnosis of a recombinant chromosome 7 resulting in trisomy 7q11.22 → qter. *Am J Med Genet A* 2010;152A:721-5.
- 5) Berend SA, Bodamer OA, Shapira SK, Shaffer LG, Bacino CA. Familial complex chromosomal rearrangement resulting in a recombinant chromosome. *Am J Med Genet* 2002;109:311-7.
- 6) Hwang DY, Lee SM, Lee DS, Jeong HN, Kim KC. Unbalanced translocation der(8)t(8;13)(p23.3;q32.1)dn identified by array CGH and subtelomeric FISH in a patient with mental retardation. *J Genet Med* 2008;5: 65-8.
- 7) Hwang DY, Lee DS, Choe J, Choi HS, Min JY, Lee SM. Rapid detection of aneuploidy using FISH in uncultured amniocytes for prenatal diagnosis: 8-year. *J Genet Med* 2008;4:190-5.
- 8) Lisa G. Shaffer, Marilyn L. Slovak, Lynda J. Campbell editros. *An International System for Human Cytogenetic Nomenclature (2009) Karyotype designation*. 39-48.
- 9) Orlando J. Miller, Eeva Therman, *Human chromosomes* 4th ed. Clinical importance of translocations inversion, and Insrtions: Springer, 2001:239-54.
- 10) Winsor EJ, Palmer CG, Ellis PM, Hunter JL, Ferguson-Smith MA. Meiotic analysis of a pericentric inversion, inv(7)(p22q32), in the father of a child with a duplication-deletion of chromosome 7. *Cytogenet Cell Genet* 1978;20:169-84.