

염색체 마이크로어레이를 이용한 표지염색체의 분자세포유전학적 특성

울산의대 서울아산병원 진단검사의학과¹, 소아청소년과², 아산생명과학연구소³배미현¹ · 유한욱² · 이진옥³ · 홍마리아³ · 서울주¹

Molecular Cytogenetic Characterization of Supernumerary Marker Chromosomes by Chromosomal Microarray

Mi Hyun Bae¹, Han-Wook Yoo², Jin-Ok Lee³, Maria Hong³ and Eul-Ju Seo¹¹Department of Laboratory Medicine, ²Department of Pediatrics, University of Ulsan College of Medicine and Asan Medical Center, Seoul
³Asan Institute for Life Sciences, Seoul, Korea

Purpose: Supernumerary marker chromosome (SMC) could be associated with various phenotypic abnormalities based on the chromosomal origin of SMCs. The present study aimed to determine the genomic contents of SMCs using chromosomal microarray and to analyze molecular cytogenetic characterizations and clinical phenotypes in patients with SMCs.

Materials and Methods: Among patients with SMCs detected in routine chromosomal analysis, SMCs originating from chromosome 15 were excluded from the present study. CGH-based oligonucleotide chromosomal microarray was performed in 4 patients.

Results: The chromosomal origins of SMCs were identified in 3 patients. Case 1 had a SMC of 16.1 Mb in 1q21.1–q23.3. Case 2 showed 21 Mb gain in 19p13.11–q13.12. Case 3 had a 4.5 Mb-sized SMC rearranged from 2 regions of 2.5 Mb in 22q11.1–q11.21 and 2.0 Mb in 22q11.22–q11.23.

Conclusion: Case 1 presented a wide range of phenotypic abnormalities including the phenotype of 1q21.1 duplication syndrome. In case 2, Asperger-like symptoms are apparently related to 19p12–q13.11, hearing problems and strabismus to 19p13.11 and other features to 19q13.12. Compared with cat-eye syndrome type I and 22q11.2 microduplication syndrome, anal atresia in case 3 is likely related to 22q11.1–q11.21 while other features are related to 22q11.22–q11.23. Analyzing SMCs using high-resolution chromosomal microarray can help identify specific gene contents and to offer proper genetic counseling by determining genotype–phenotype correlations.

Key Words: Supernumerary marker chromosomes, Marker chromosomes, Chromosomal microarray, Array CGH

접 수: 2011년 11월 30일

수정본접수: 2011년 12월 16일

게재승인일: 2011년 12월 20일

게재일: 2011년 12월 31일

책임저자: 서울주

우 138-736, 서울특별시 송파구 올림픽로 43길 88

서울아산병원 진단검사의학과

Tel: 02)3010-4507, Fax: 02)478-0884,

E-mail: ejseo@amc.seoul.kr

서론

표지염색체 (supernumerary marker chromosome, SMC)는 고식적 염색체 검사에서 구조적 이상을 가진 미확인 염색체를 의미하며 인구의 0.04–0.05%에서 존재하고^{1,2)}, 신경발달 장애가 있는 환자의 0.3%에서 관찰된다³⁾. SMC는 끝결핵염색체 (acrocentric chromosome)에서 유래하는 경우가 많고, 특히 15번 염

색체 유래가 30%를 차지하며 이 경우 주로 inv dup(15)의 형태를 가지면서 특징적인 임상증상을 나타낸다^{2, 4)}. SMC와 연관된 비정상 표현형의 빈도는 15번 염색체를 제외한 끝결매듭염색체 유래인 경우 7%인데 비해 상염색체 유래인 SMC는 28%를 보이고 유래한 염색체에 따라서 임상 증상이 다양하다⁴⁾. 따라서 유래된 염색체 부위를 밝히기 위하여 형광동소교잡법(fluorescence in situ hybridization, FISH)이나 분열중기상의 비교유전체교잡법(metaphase comparative genomic hybridization, metaphase CGH)과 같은 여러 가지 분자세포유전학적 방법이 이용되어 왔다⁴⁻⁶⁾. FISH는 표적하는 염색체의 특정 부위에 대한 정보만을 확인할 수 있고 metaphase CGH는 분열중기염색체의 해상도 수준에서 유전체 이상을 검출할 수 있는 제한점이 있는 반면, 염색체 마이크로어레이(chromosomal microarray)는 미세한 염색체의 결손 및 증폭을 고해상도로 정확히 파악할 수 있는 검사법으로서, 검출이 어려웠던 염색체 이상과 SMC의 유래를 확인할 수 있다^{7, 8)}. 염색체 마이크로어레이는 유전체 이상이 있는 부위를 정확히 파악할 수 있기 때문에 환자의 유전형과 표현형간의 연관성을 조사할 수 있고, 원인이 되는 유전자를 규명하는데 도움이 된다. 본 연구에서는 선천적 SMC를 가지고 있는 환자들에 대하여 염색체 마이크로어레이 검사를 시행하였고, 검출된 유전체 이상을 유전체데이터베이스와 문헌 고찰을 통해 분자세포유전학적 특성과 임상 표현형을 비교 분석하였다.

대상 및 방법

1. 대상

선천성 기형 등을 주소로 의뢰된 말초혈액 림프구 염색체 검사에서 SMC가 검출된 환자들 중에서 15번 염색체 중심질 FISH 검사를 통하여 15번 염색체 유래로 확인된 경우는 제외하였다. 전체 4명의 환자가 포함되었고 한 명을 제외한 나머지 환자들은 SMC를 가진 세포와 정상 세포의 모자이시즘을 보였다(Table 1). 증례2의

경우 한 개의 SMC를 가진 세포와 크기가 다른 두 개의 SMC를 가진 세포가 정상 세포와 모자이시즘으로 관찰되었다.

1) 증례 1

환아는 대청성 자궁내 성장지연으로 재태기간 32주에 체중 1,300 g으로 제왕절개수술을 통해 출생하였다. 환아는 호흡곤란증후군과 수유장애로 신생아중환자실에서 치료받던 중 발생한 증장염전에 대해 생후 15일에 Ladd 수술을 받았다. 얼굴은 소악증 외에 이상형태증은 없었고, 뇌영상 촬영에서는 거대대수조증(megacisterna magna)의 소견을 보였다. 환자는 생후 71일에 저산소 뇌증으로 인한 강직성 뇌성마비와 부분발작, 경도의 척추측만증이 관찰되었다. 경련에 대해 입원 치료를 받았으나 생후 1년 5개월 이후로 외래 추적이 중단되었다.

2) 증례 2

20세의 여자 환자가 정신지체를 주소로 내원하였으며, 청력장애, 사시, 외반주, 방광요관역류, 열불내성, 심한 비만을 동반하였고 내원 8개월 전부터 환청이 있어 정신과 약을 복용하고 있었다. 뇌자기공명영상은 정상 결과를 보였으며 가족력상의 특이 소견은 없었다.

3) 증례 3

항문폐쇄를 주소로 내원한 여아로서, 동반된 표현형으로는 우측 내사시, 양안과다격리증, 처진 눈, 후두연화증, 소악증, 수유장애가 있었으며, 양쪽 귀는 후방에 위치하고 좌측의 술잔귀, 우측의 소이증 및 외이도 폐쇄, 콧바퀴앞 물혹, 콧바퀴 앞뒤에 오목 등의 기형이 관찰되었다. 환자는 수술과 재활치료 후 정상 발달을 보이고 있으며 4년 9개월째 지속적으로 추적관찰 중이다.

4) 증례 4

환아는 재태기간 중 자궁내 성장지연이 있었고 39주 6일에 제왕

Table 1. Cytogenetic and Molecular Cytogenetic Characteristics of Patients with SMCs

No. of cases	Age	Sex	Karyotypes	Inheritance	Chromosome loci	Size of gain
1	15 days	M	47,XY,+mar[9]/46,XY[11]	de novo	1q21.1-q23.3	16.1 Mb
2	20 years	F	47,XX,+mar[15]/48,XX,+2mar[9]/46,XX[6]	n.a.	19p13.11-q13.12	21 Mb
3	20 days	F	47,XX,+mar	n.a.	22q11.1-q11.21 22q11.22-q11.23	2.5 Mb 2.0 Mb
4	40 days	M	47,XY,+mar[14]/46,XY[11]	n.a.	n.d.	-

n.a.; no data available, n.d.; not detected

절개로 출생하였으며, 처진 귀, 좁은 안검열, 소약증, 긴 인중 등의 이상형태증이 관찰되었고, 체간에서는 멀리 떨어진 유두와 단일체 대동맥, 하열요도, 강하고환, 사지의 과다긴장성이 관찰되었다. 환자는 뇌 자기공명영상에서 뇌실확장, 뇌돌보 형성저하의 소견을 보였고, 생후 11개월에 뒤집기가 가능한 발달 지연을 보였다.

2. 염색체 마이크로어레이 검사

증례1은 244 K, 나머지 증례들은 180 K의 Human CGH oligo-nucleotide microarray (Agilent Technologies, Santa Clara, CA, USA)를 사용하여 CGH 기법의 염색체 마이크로어레이를 시행하였다. 검사는 제조사에서 제시한 방법과 이전의 연구방법⁸⁾에 따라 진행하였다. 환자에서 추출한 DNA와 reference DNA (Human male genomic DNA; Promega, Madison, WI, USA)를 Cy5-dUTP와 Cy3-dUTP로 각각 표지한 다음, 동량의 혼합물을 244K 또는 180 K CGH microarray 슬라이드에 교잡하고, Agilent Microarray Scanner (Agilent Technologies, Santa Clara, CA, USA)에서 스캔하여 Genomic Workbench 5.0 분석 프로그램 (Agilent Technologies, Santa Clara, CA, USA)으로 유전체 변이를 분석하였다.

3. 유전체데이터베이스 분석

검출된 유전체 변이는 NCBI Build 36을 기준으로 UCSC Genome Browser (<http://genome.ucsc.edu/>), DECIPHER (<http://decipher.sanger.ac.uk/>), OMIM (<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/omim>) 등

의 데이터베이스에서 유전자들의 기능과 질환 연관성, 환자의 임상 표현형과 관련된 유전자를 살펴보았다.

결 과

염색체 마이크로어레이 분석 결과, 3명의 환자에서 유래된 염색체 부위를 확인할 수 있었다.

증례1) 환이는 1q21.1-q23.3에서 16.1 Mb (chr1:143,645,940-159,778,722)의 염색체 획득을 가진 SMC로 확인되었다 (Fig. 1). 이 구간에는 28개의 OMIM 질환원인유전자가 존재한다.

증례2) 환자는 19p13.11-q13.12 구간에서 21 Mb (chr19:19,373,462-40,386,604)의 염색체 획득이 관찰되었고, 그 구간 내에서 19p12-q13.11 부위(chr19:23,924,855-38,273,049)가 약간 더 증폭된 소견을 보여, 두 개의 SMC 중 크기가 작은 SMC가 이 부위에서 유래된 것임을 확인하였다(Fig. 2). 19p13.11-q13.12의 21 Mb에는 128개의 유전자가 포함되어 있다.

증례3) 환이는 22q11.1-q11.21 (chr22:14,513,474-17,031,614)와 22q11.22-q11.23 (chr22:21,292,941-23,326,964)의 두 구간에서 각각 2.5 Mb와 2.0 Mb의 획득을 보여(Fig. 3), 이 환자의 SMC는 22번 염색체 장완의 구조적 재배열로 구성된 4.5 Mb 크기로 두 구간에는 각각 29개와 42개의 유전자가 포함되어 있었다.

증례4) 환자의 경우, 염색체 마이크로어레이 상에서 염색체 획득 소견이 관찰되지 않았다.

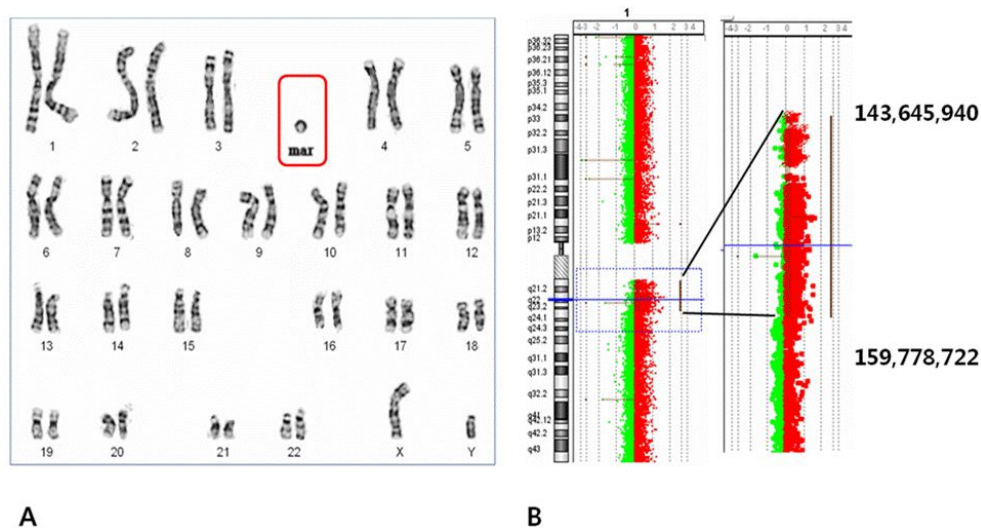


Fig. 1. Karyogram and chromosomal microarray analysis of case 1. (A) The patient had a SMC. (B) Chromosomal microarray revealed a 16.1 Mb gain in 1q21.1-q23.3 (chr1:143,645,940-159,778,722)

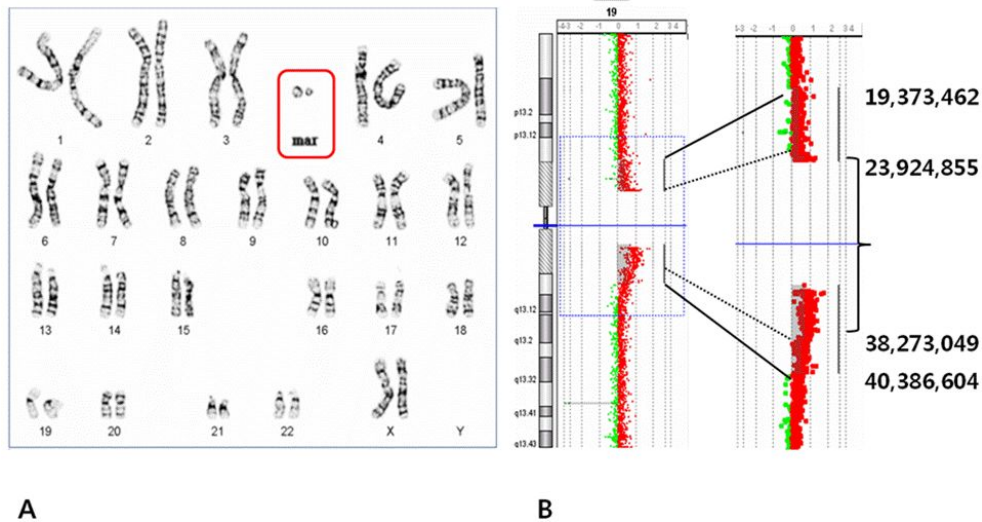


Fig. 2. Karyogram and chromosomal microarray analysis of case 2. (A) The patient had 2 SMCs. (B) Chromosomal microarray showed a 21 Mb gain in 19p13.11–q13.12 (chr19:19,373,462–40,386,604) including a high-level gain in 19p12–q13.11 (chr19:23,924,855–38,273,049), which represents the genomic region of a smaller SMC.

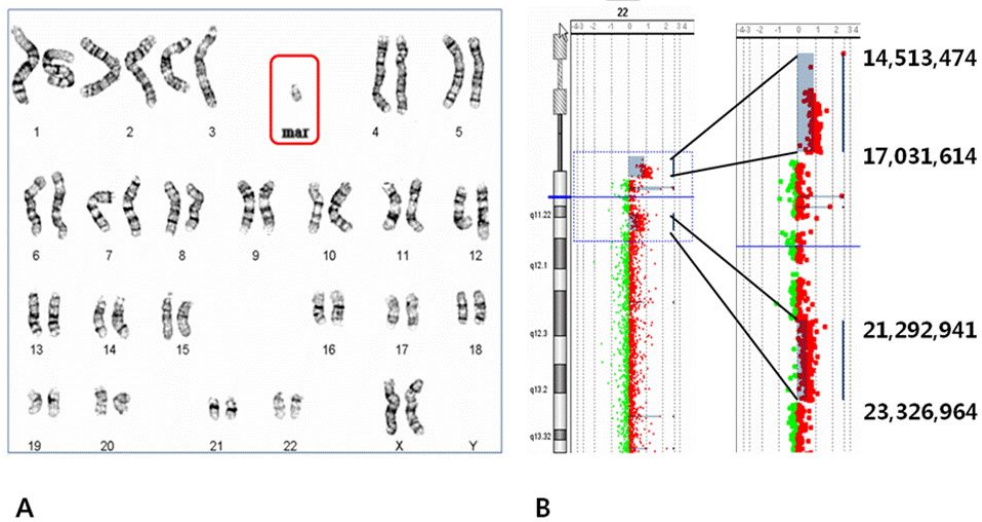


Fig. 3. Karyogram and chromosomal microarray analysis of case 3. (A) The patient had a SMC. (B) Chromosomal microarray revealed a 2.5 Mb in 22q11.1–q11.21 (chr22:14,513,474–17,031,614) and 2.0 Mb in 22q11.22–q11.23 (chr22:21,292,941–23,326,964), respectively.

고 찰

SMC 중에서 inv dup (15)가 30% 정도를 차지하므로 본 연구에서는 FISH 검사로 inv dup (15)를 배제한 다음 염색체 마이크로어레이가 필요한 SMC를 대상으로 하였다. 3명의 SMC는 1번, 19번, 22번 염색체 유래로서 이중 22번은 끝결매듭염색체로 확인되었다. 증례1의 SMC는 G-banding에서 1q12의 이질염색질을 포함하고 있지 않고 크기가 작으며 염색체 마이크로어레이에서 획득된 1q21.1–q23.3 구간과 비교해 볼 때, SMC가 1q21.1–q23.3으

로 생성되면서 신생중심절이 형성되었을 가능성이 있다. 이에 대해서는 1번 중심절 소식자의 FISH로 확인이 필요하다. 1번 염색체 유래의 SMC는 끝결매듭염색체가 아닌 염색체중에서 8번 다음으로 흔하지만²⁾, 국내에서는 아직 보고가 없다. 1q21.1은 재배열이 자주 발생하는 부위로서 1.35 Mb의 공통구간을 가진 1q21.1 결실 또는 중복에 대한 유전형과 표현형이 보고되어 있으며⁹⁾, 1q21.2 중복증후군(OMIM 612475)이 알려져 있다. 1q21.1–q21.3에서 6.0 Mb의 SMC를 가진 증례 보고에서는 비대칭의 얼굴과 머리, 돌출된 후두, 양안과다격리증, 소약증, 짧은 인중 등의 이상형태증

과 발달지연, 주의력부족 등의 소견이 기술되어 있다¹⁰. 증례1은 보고된 환자들보다 훨씬 큰 16.1 Mb의 획득을 가지고 있으며, 본 증례에서만 특징적으로 관찰된 거대대수조증, 척추측만증 등의 소견은 1q21.1-q21.3 구간이 아닌 1q22-q23.3 구간과 연관이 있을 것으로 추정된다. 1q21.1-q23.3에서 중요한 OMIM 질환원인 유전자로는 *HJV*, *GJA5*, *GJA8*, *FCGR1A*, *HPRP3*, *ECM1*, *ADAMTSL4*, *CTSK*, *ARNT*, *MLLT11*, *RFX5*, *FLG*, *LOR*, *TPM3*, *HAX1*, *CHRN2*, *ADAR*, *DPM3*, *GBA*, *PKLR*, *MAPBP1P*, *SEMA4A*, *LMNA*, *PRCC*, *NTRK1*, *SPTA1*, *DARC*, *KCNJ10* 등이 있으며 관련된 표현형은 정신지체, 유전성안질환, 신경근육계 질환, 경련 등이 있다. 증례1은 ISCN (2009)에 따라 47,XY,+mar.arr 1q21.1q23.3 (143,645,940-159,778,722)x3 dn으로 기술할 수 있다¹¹.

증례2는 19p13.11-q13.12에서 21 Mb의 중복을 보였는데, 본 증례보다 조금 작은 18.4 Mb의 SMC가 19p12-q13.11에서 보고된 환자의 경우 아스퍼거 증후군(Asperger syndrome)으로 진단되었고 경한 이상형태증만 관찰되었다³. 19번 염색체 단위로 이루어진 SMC를 가진 환자에서는 중증의 정신행동지체를 보이고 뇌의 구조적 이상, 귀의 기형, 양안과다격리증, 사시 등의 표현형을 갖는 것으로 보고되었다¹². 19p13.11-q13.12의 OMIM 질환원인 유전자로는 *NDUFA13*, *RGS9BP*, *SLC7A9*, *CEBPA*, *PEPD*, *GPI*, *SCN1B*가 있으며, 이 유전자와 관련된 표현형은 정신지체, 뇌파 이상, 관절 이완증, 근육 위축, 피부색소침착, 소약증, 구음장애, 언어지연, 넓은 이마, 측만지증, 합지증, 다모증, 큰 귀, 삼각형의 얼굴, 거대결장증, 저신장 혹은 고신장, 소두증 혹은 대두증, 수유장애, 삼각두증, 양안과다격리증, 경련, 요로 역류, 대리석피부증 등이 있다. 이상의 보고들과 비교해 볼 때, 증례2의 표현형 중 정신행동 이상소견은 19p12-q13.11, 청력장애와 사시는 19p13.11, 그 외 증상은 19q13.12의 유전자와 연관 가능성이 높다. 증례2는 ISCN (2009)에 따라 47,XX,+mar.arr 19p13.11q13.12 (19,373,462-40,386,604)x3으로 기술할 수 있다¹¹.

끝결매듭염색체 유래의 SMC 중에서 inv dup (15) 다음으로 빈도가 높은 것이 inv dup (22)로서 묘안증후군(cat-eye syndrome, CES, OMIM 115470)의 원인으로 알려져 있다. 증례3은 22q11.1-q11.21 구간과 22q11.22-q11.23 구간이 재배열되어 합쳐진 SMC로서, 22q11.1-q11.21 구간은 묘안증후군 type I과 중복된 부분이¹¹, 22q11.22-q11.23는 22q11.2 미세중복증후군(OMIM 608363)의 원위부와 일부 중복된다. 묘안증후군은 홍채 결손, 소안구증, 처진눈, 백내장, 항문폐쇄, 귓바퀴 앞 열 또는 부속물, 심장 기형, 신장 기형을 갖지만 정상에 가까운 발달을 나타내기도 한다.

국내에서도 22q11.1의 중복으로 소안구증, 신장과 생식기 기형의 표현형이 나타난 생후 2개월된 묘안증후군 환아에 대한 보고가 있었다¹³.

22q11.2 미세중복증후군의 표현형은 양안과다격리증, 소약증, 구순구개열, 이상형태의 귀, 처진 눈과 같은 경한 이상형태증과 정신지체, 학습부진, 자폐, 언어장애 등을 보일 수 있으나 정상 표현형인 경우도 있다¹⁴. 증례3의 임상소견을 묘안증후군 및 22q11.2 미세중복증후군과 비교해 보면, 항문폐쇄는 묘안증후군 type I에 해당하는 22q11.1-q11.21, 그 외 증상들은 22q11.22-q11.23과 연관이 있을 것으로 사료된다. 증례3은 ISCN (2009)에 따라 47,XX,+mar.arr 22q11.1q11.21 (14,513,474-17,031,614)x3, 22q11.22q11.23(21,292,941-23,326,964)x3으로 기술할 수 있다¹¹.

증례 4의 SMC는 어떠한 유전자도 갖고 있지 않으므로 환자의 표현형과 직접적인 관련은 없는 것으로 판단된다. 환아에서 관찰된 다양한 증상들은 SMC에서 기원한 것이라기 보다는 다른 유전자 이상으로 인해 발생했을 가능성이 높으며, 또는 SMC에 의해 유도될 수 있는 uniparental disomy 현상이 관여하였을 가능성도 있다¹⁵.

대부분의 환자들에서 가족들에 대한 염색체 검사를 시행하지 못했기 때문에 가족성 여부와 재발률 및 환자의 자손에 미치는 영향을 확인할 수 없었다. 22q11.2의 중복이 3대에 걸쳐 유전된 보고가 있고¹⁶, 가족성 SMC가 약 40%를 차지하므로² 가족성인지 확인하는 검사는 꼭 필요하다. SMC의 기원을 알기 위해 고해상도의 염색체 마이크로어레이를 시행한 결과, 연관된 유전자가 없거나 또는 이질염색질로 이루어진 경우에는 SMC가 비정상 표현형의 직접적 원인이 아님을 밝혀 낼 수 있으므로 유전 상담에 도움이 되고, 특히 산전 검사에서는 SMC가 동반된 정상 표현형의 경우에 불필요한 태아 유산을 방지하는데 유용할 것이다.

본 연구에서는 고해상도 염색체 마이크로어레이를 이용하여 SMC의 유래를 정확히 확인할 수 있었고, 유전체 데이터베이스와 보고된 문헌들을 비교 조사함으로써 각 증례들의 분자세포유전학적 특성과 표현형간의 상관성을 파악해 볼 수 있었으며, 유전상담에 크게 도움이 될 것으로 사료된다.

감사의 글

본 연구는 보건복지부 보건의료기술진흥사업 희귀질환진단치료 기술연구사업단과제(A080588-2)의 지원으로 이루어졌음.

국문초록

목적: 표지염색체(supernumerary marker chromosome, SMC)는 유래한 염색체에 따라서 임상 증상이 다양하다. 본 연구는 염색체 마이크로어레이를 이용하여 SMC의 기원을 밝히고 각 증례마다 분자세포유전학적 특성과 임상 표현형을 분석하고자 하였다.

대상 및 방법: 염색체 검사에서 SMC가 검출된 환자들 중에서 15번 염색체 유래를 제외한 4명의 환자에서 CGH 기법의 올리고 뉴클레오티드 염색체 마이크로어레이를 시행하였다.

결과: 3명의 환자에서 유래된 염색체 부위를 확인할 수 있었다. 증례1은 1q21.1-q23.3에서 16.1 Mb의 SMC를 가졌고, 증례2는 19p13.11-q13.12에서 21 Mb, 증례3은 22q11.1-q11.21과 22q11.22-q11.23의 두 구간에서 각각 2.5 Mb와 2.0 Mb로 재배열된 4.5 Mb의 SMC를 나타내었다.

결론: 증례1은 1q21.1 중복증후군을 포함하여 광범위한 임상표현형을 나타내었다. 증례2는 아스퍼거 증후군과 유사한 정신행동 이상 소견은 19p12-q13.11, 청력장애와 사시는 19p13.11, 그 외 증상은 19q13.12의 유전자와 연관 가능성이 높다. 증례3은 묘안 증후군 type I 및 22q11.2 미세중복증후군과 비교했을 때 항문폐쇄는 22q11.1-q11.21, 그 외 증상들은 22q11.22-q11.23과 연관성을 시사하였다. 고해상도 염색체 마이크로어레이 분석은 SMC의 유래를 확인할 수 있고 유전형-표현형 상관성을 이해함으로써 유전상담에 도움이 된다.

References

- 1) Belien V, Gerard-Blanluet M, Serero S, Le Du N, Baumann C, Jacquemont ML, et al. Partial trisomy of chromosome 22 resulting from a supernumerary marker chromosome 22 in a child with features of cat eye syndrome. *Am J Med Genet A* 2008;146A:1871-4.
- 2) Liehr T, Claussen U, Starke H. Small supernumerary marker chromosomes (sSMC) in humans. *Cytogenet Genome Res* 2004;107:55-67.
- 3) Faucez FR, Souza J, Bonalumi Filho A, Sotomaior VS, Frantz E, Antoniuk S, et al. Mosaic partial trisomy 19p12-q13.11 due to a small supernumerary marker chromosome: a locus associated with Asperger syndrome? *Am J Med Genet A* 2011;155A:2308-10.
- 4) Crolla JA. FISH and molecular studies of autosomal supernumerary marker chromosomes excluding those derived from chromosome 15: II. Review of the literature. *Am J Med Genet* 1998;75:367-81.
- 5) Breen CJ, Barton L, Carey A, Dunlop A, Glancy M, Hall K, et al. Applications of comparative genomic hybridisation in constitutional chromosome studies. *J Med Genet* 1999;36:511-7.
- 6) Dupont C, Pipiras E, Chantot-Bastaraud S, Verloes A, Baumann C, Wolf JP, et al. CGH and direct diagnosis of mosaic structural chromosomal abnormalities: description of a mosaic ring chromosome 17 and review of the literature. *Eur J Hum Genet* 2003;11:452-6.
- 7) Sheth F, Andrieux J, Ewers E, Kosyakova N, Weise A, Sheth H, et al. Characterization of sSMC by FISH and molecular techniques. *Eur J Med Genet* 2011;54:247-55.
- 8) Seo EJ. Clinical Applications of Chromosomal Microarray Analysis. *J Genet Med* 2010;7:111-8.
- 9) Mefford HC, Sharp AJ, Baker C, Itsara A, Jiang Z, Buysse K, et al. Recurrent rearrangements of chromosome 1q21.1 and variable pediatric phenotypes. *N Engl J Med* 2008;359:1685-99.
- 10) Barbi G, Spaich C, Adolph S, Rossier E, Kehrer-Sawatzki H. Supernumerary der(1) marker chromosome derived from a ring chromosome 1 which has retained the original centromere and euchromatin from 1q21.1 --> q21.3 with substantial loss of 1q12 heterochromatin in a female with dysmorphic features and psychomotoric developmental delay. *Am J Med Genet A* 2005;132:419-24.
- 11) Shaffer LG, Slovak ML, Campbell LJ. An International System for Human Cytogenetic Nomenclature (2009) Karger, 2009;121-8.
- 12) Vranekovic J, Brajenovic-Milic B, Modrusan-Mozetic Z, Babic I, Kapovic M. Severe psychomotor retardation in a boy with a small supernumerary marker chromosome 19p. *Cytogenet Genome Res* 2008;121:298-301.
- 13) Ko JM, Kim JB, Pai KS, Yun JN, Park SJ. Partial tetrasomy of chromosome 22q11.1 resulting from a supernumerary isodicentric marker chromosome in a boy with cat-eye syndrome. *J Korean Med Sci* 2010;25:1798-801.
- 14) Wentzel C, Fernstrom M, Ohrner Y, Anneren G, Thureson AC. Clinical variability of the 22q11.2 duplication syndrome. *Eur J Med Genet* 2008;51:501-10.
- 15) Liehr T, Ewers E, Hamid AB, Kosyakova N, Voigt M, Weise A, et al. Small supernumerary marker chromosomes and uniparental disomy have a story to tell. *J Histochem Cytochem* 2011;59:842-8.
- 16) Yu S, Cox K, Friend K, Smith S, Buchheim R, Bain S, et al. Familial 22q11.2 duplication: a three-generation family with a 3-Mb duplication and a familial 1.5-Mb duplication. *Clin Genet* 2008;73:160-4.