

산전 진단에서 관찰된 8번과 22번 염색체 사이의 미세 전좌에 의한 8번 염색체 단완 위성체

제일병원 의학연구소 유전학연구실¹, 관동대학교 의과대학 제일병원 산부인과² 미래와 희망 산부인과³

오아름¹ · 이봄이¹ · 최은영¹ · 류현미^{1, 2} · 이승재³ · 정지예³ · 박소연¹

Prenatal Diagnosis of a Satellited Chromosome 8p Results from a de novo Cryptic Translocation between Chromosomes 8 and 22

Ah Rum Oh¹, Bom Yee Lee¹, Ene Yuong Choi¹, Hyun Mee Ryu^{1, 2}
Seung Jae Lee³, Ji Ye Jung³, So Yeon Park¹

¹Laboratory of Medical Genetics, Cheil Medical Research Institute,
Cheil General Hospital and Women's Healthcare Center, Seoul, Korea

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

³Miraewaheemang Obstetrics and Gynecology, Seoul, Korea

The authors of the present study report the prenatal detection of a chromosomal abnormality with additional satellites on the distal short arm of chromosome 8. A 35-year-old woman was referred for amniocentesis because of her advanced maternal age and positive result for maternal serum screening test. Cytogenetic analysis of cultured amniocytes showed a satellite 8p chromosome. The satellite 8p chromosome was positive for nucleolus organizer region (NOR) staining. The parents' karyotypes were normal. Fluorescence in situ hybridization (FISH) study for metaphases of fetal amniocytes revealed a cryptic translocation of chromosomes 8p and 22p. The fetal karyotype was described as 46,XY,8ps.ish t(8;22)(p23.3;p11.2)(D8S504-;D8S504+)dn. The parents decided to continue the pregnancy and a phenotypically normal boy was born at 38 weeks of gestation. In case of de novo terminal NORs detected prenatally, more accurate cytogenetic and molecular analysis should be performed in order to rule out cryptic chromosomal rearrangement among other chromosomes.

Key Words: Satellited chromosome, Prenatal de novo translocation, 8ps

서론

접 수: 2011년 12월 8일

수정본접수: 2011년 12월 19일

게재승인일: 2011년 12월 20일

게재일: 2011년 12월 31일

책임저자: 박소연

우100-380 서울특별시 중구 목정동 1-19

제일병원 의학연구소 유전학 연구실

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

E-mail: paranip@yahoo.co.kr

비위성체(Non-acrocentric) 염색체에서 발견되는 위성체(satellite)는 다른 acrocentric 염색체의 단완에서 nucleolar organizer region(NOR)을 포함하는 유전물질이 전좌되어 발생한다. NOR을 포함한 염색체 이상은 주로 염색체의 말단 부분으로 전좌된 형태가 많이 발견되지만 때때로 interstitial 형태와 불균형 전좌 형태로 발견되기도 한다¹⁾. Y염색체 장완의 말단부위와 17번 염색체 단완 끝에서 발견되는 위성체는 염색체의 다형성으로 인정된다²⁾. 산전 진단 과정에서 acrocentric 염색체가 아닌 다른 상염색체의 말단 부

분에 위성체가 존재하는 것이 관찰된 예는 몇 차례 보고되었다^{1, 3-5}. 또한 산전 진단에서 위성체의 전좌와 관련된 불균형 전좌 핵형의 정확한 판단을 위해서는 일반적인 세포유전학적 방법과 함께 형광동소보합법(Fluorescence in situ hybridization, FISH) 등을 병행하여 사용하는 것이 진단의 정확성을 높이는데 매우 유용하다.

본 증례에서 양수 검사의 세포유전학적 검사에서 단지 8번 염색체 단원에 위성체가 붙어있는 것으로 발견되었으나 FISH 검사 결과 8번 염색체 단원과 22번 염색체 단원 사이의 미세부위 전좌가 있었음이 발견되어 보고하고자 한다.

증례

35세 여성으로 16주에 실시한 양수천자 후 염색체 검사 결과, 8ps의 주소로 19주 6일에 내원하여 다시 양수천자를 시행하였다. 산모의 임신은 체외 수정법(IVF, in-vitro fertilization)을 통한 초산이었으며, 배양된 양수 세포로부터 일반적인 세포유전학 검사로 핵형 분석을 실시하였다. 양수 세포를 플라스크와 in-situ 배양 용기로 분리하여 배양한 후, 최소 550 밴드의 해상도를 지닌 34개의 세포를 분석하였다. 그 결과, 8번 염색체의 단원의 마지막 밴드인 p23.2위로 위성체가 확인되었으며, 22번 염색체 중 하나의 단원에 위성체가 관찰되지 않는 특징이 발견되었고, 현미경 상으로는 두 염색체 간의 전좌 등, 다른 이상은 발견되지 않아 46,XY,8ps의 결과로 보고하였다(Fig. 1).

8번 염색체 단원 말단 부위에서의 위성체 존재는 NOR-분염법으로 다시 확인하였다(Fig. 2A). 8번 염색체 단원 위성체의 유전성 여부를 확인하기 위해 부모의 말초혈액으로부터 핵형을 분석한 결과, 부모 모두 정상의 핵형을 보였다. 태아의 핵형 분석에서 관찰된

것과 달리 위성체가 없는 짧은 단원을 지닌 22번 염색체가 발견되지 않아, 태아의 염색체 8번과 22번 사이의 전좌를 의심하여 FISH 검사를 시행하였다. 배양한 태아의 중기 양수 세포에 8번 염색체 단원의 말단 부위에 반응하는 위치특이탐색자(D8S504, Vysis, Abbott)를 이용하여 두 개의 8번 상동염색체 중 하나의 상동염색체 단원의 말단에 8번 염색체 말단 위치특이탐색자의 녹색 신호는 관찰되지 않았고 22번 염색체 중 한 상동염색체의 단원 끝에서 8번 염색체 말단 위치특이탐색자의 녹색형광신호가 관찰되었다(Fig. 2B). 태아의 핵형은 결과적으로 de novo의 46,XY,8ps. ish t(8;22)(p23.3;p11.2)(D8S504-; D8S504+)로 기술하였다.

유전상담이 실시되었고 부모의 뜻에 따라 추가 실험은 시행하지

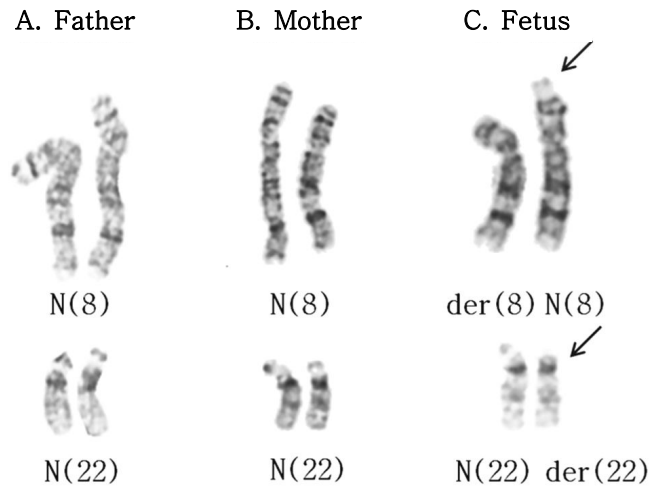


Fig. 1. GTL-banded partial karyotype. The paternal and maternal karyotypes were normal (A and B). Fetal karyotype showed a satellite on the short arm of chromosome 8 and a deletion of the satellite stalk on the short arm of chromosome 22(C).

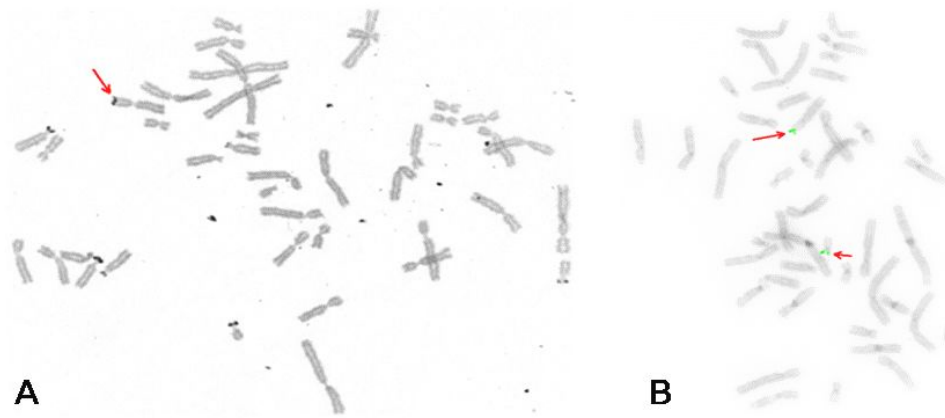


Fig. 2. (A) NOR banding of the fetus showed a positive signal on the tip of the short arm of chromosome 8. (B) FISH analysis using the subtelomeric probe of chromosome 8p (Vysis, Abbott) showed 2 positive green signals on a normal chromosome 8p and a derivative chromosome 22.

않았다. 태이는 임신기간 동안 정상 초음파 소견을 보였으며, 임신 38주에 3,335g의 정상 표현형을 지닌 남아로 정상 분만되었다.

고 찰

산전 진단에서 acrocentric 염색체가 아닌 다른 번호의 염색체에 존재하는 위성체는 드물긴 하지만, 여러 상염색체에서 골고루 관찰되어 왔다³⁾. 대부분의 경우 가족력의 형태로 유전되어 염색체 말단에서 관찰되고, 염색체의 중간에 끼어드는 interstitial 형태로 발견되기도 한다. 가장 흔하게 발견되는 것은 Y 염색체 장완에 위성체가 붙어 있는 경우로 임상적 영향을 주지 않는 염색체 다형성으로 분류되고 있다²⁾. 상염색체에서는 4번 염색체 장완의 말단에 위성체가 존재하는 4qs가 가장 흔하게 발견되며, 이는 acrocentric 염색체의 단완에 위치한 반복적인 DNA 염기서열이 4번 염색체 장완의 말단과 쉽게 재조합하는 성질이 있기 때문으로 보고되고 있다⁵⁾.

미세 염색체 이상은 일반적인 세포유전학적 검사로는 염색체 이상을 발견할 수 없으나, 부가적인 분자세포유전학적 방법이나 분자유전학적 방법을 통해 발견되는 염색체의 미세한 이상을 말한다. 본 증례는 일반적인 세포유전학적 검사로는 정상의 핵형을 보이며 단지 상염색체 8번 단완에 부가적인 위성체가 관찰되었으나 분자세포유전학적 검사인 FISH 검사를 통하여 8번과 22번 두 염색체 간 미세한 전좌가 있음이 확인되었다.

양수천자에서 de novo의 균형 전좌의 발생 빈도는 1:2,000 정도로 알려져 있다. 이 중 약 6~7% 정도에서 선천적 기형이 보고되고 있다⁶⁾. 그러나 지금까지 본 증례와 같은 de novo의 8번 단완과 22번 염색체 단완 사이의 전좌가 관찰된 산전 진단은 아직까지 보고되지 않았다. 8번 염색체 단완의 부분적 중복이나 결실은 여러 차례 보고된 바 있으며, 임상적 비정상성을 보이는 증례들도 있다⁷⁻¹⁰⁾. 절단 부위가 8p22나 8p23.1이면 이 부분에 심장의 관 형성이나 모양 형성에 관여하는 유전자가 존재하여 심장 기형을 일으킬 수 있다고 보고되고 있다⁹⁾. 그러나 8번 염색체 단완의 더욱 말단인 8p23.3→8pter의 부분은 표현형적 영향이 없는 것으로 보고되고 있다⁸⁻¹⁰⁾. 또한 22번 염색체 단완의 말단인 22p11.2→22pter 부분은 일반적인 acrocentric 단완에 존재하는 단위 반복구조(tandemly repeats)라고 알려진 satellite DNA와 ribosomal RNA를 코딩하는 유전자만이 존재하므로, 임상적으로 영향을 주는 유전적 물질이 존재하지 않는 것으로 알려져 있다^{11, 12)}. NOR 부위의 전좌가 대부분 표현형에 영향을 미치지 않는 것으로 알려져 있지만, 드물게 이상의 원인이 될 수 있다. 특히, 위성체를 받는 염색체의 미세 결실로 인해 불균형 전좌형의 핵형을 가진 경우가 있을 수 있다¹³⁾.

따라서 초음파상 정상 소견을 보이고 위와 동일한 부분에 절단점을 갖는 본 증례 역시 임상적 이상이 발견되지 않을 가능성이 있지만, array comparative genomic hybridization과 같은 방법으로 검사할 경우 임상적으로 영향을 미치는 8번 염색체 단완의 미세결실이 있을 가능성 역시 배제할 수는 없다. 유전 상담 후 부모들은 추가 실험을 하지 않고 임신을 지속하기로 결정하였고, 이후 정상 표현형의 남아가 출생하였다.

본 증례는 산전 진단에서 세포유전학적 방법으로 단순한 부가적인 위성체만 발견되었으나, 분자세포유전학적 방법인 FISH 검사를 추가적으로 실시하여 미세한 전좌가 있음을 발견한 사례였다. 또한 de novo의 사례였던 만큼 산전 유전 상담을 위해 보다 정확한 염색체의 절단점을 결정할 필요가 있었고, 염색체의 절단점 부위에 존재하는 유전자나 그로 인해 표현형에 영향을 줄 수 있는 위험성을 좀 더 정확히 예측하기 위해 문헌 조사를 통한 충분한 고찰이 필요한 경우였다.

국문초록

초산인 35세 산모가 고령 임신과 모체혈액선별검사 고위험군을 주소로 양수천자를 실시한 결과 8번 염색체의 단완에 위성체가 붙어 있는 것이 발견되었다. 부모 염색체 검사 결과 모두 정상으로 확인되어 태에게서 관찰된 8ps현상은 de novo로 판단된다. FISH 검사로 좀 더 자세히 분석한 결과, 8번 염색체와 22번 염색체 사이에 미세한 전좌가 관찰되었다. 태아의 염색체 8번과 22번 사이의 de novo 전좌를 갖고 있었지만 절단 부위가 DNA의 단순 반복 부위이므로 표현형에 영향을 미칠 가능성은 높지 않을 것으로 추측되었고, 임신 기간 동안 초음파상 이상 소견은 관찰되지 않았다. 유전 상담을 통해 8번 염색체 단완의 미세 결실 가능성이 설명되었고, 부모의 결정에 따라 추가실험 없이 임신은 유지되었다. 그리고 38주에 정상 표현형의 남아가 분만되었다.

본 증례는 산전 진단에서 세포유전학적 검사로 8번 염색체 단완의 위성체만이 발견되었으나, 추가의 분자세포유전학적 진단으로 8번과 22번 염색체 단완 사이의 미세한 전좌를 확인하였다. 이처럼 보다 정확하고 자세한 분자세포 유전학적 분석들이 산전 진단에서는 필요함을 시사한 사례였다.

References

- 1) Chen CP, Chern SR, Lee CC, Chen WL, Wang W. Prenatal diagnosis of interstitially satellited 6p. Prenat Diagn 2004;

- 24:430–33.
- 2) Henman E, Wyandt and Vijay S. Tonk. Atlas of human chromosome heteromorphisms. 2004 Kluwer Academic Publishers 230p, 267p
 - 3) Prontera P, Aiello V, Toschi M, Turci A, Gruppioni R, Buldrini B et al. Prenatal diagnosis of a de novo satellite chromosome 18 (18ps) associated with 18p deletion. *Genet Couns* 2007;18:309–15
 - 4) Rujirabanjerd S, Suwannarat W, Sriro T, Dissaneevate P, Permsirivanich W, Limprasert P. De novo subtelomeric deletion of 15q associated with satellite translocation in a child with developmental delay and severe growth retardation. *Am J Med Genet A* 2007;143:271–6.
 - 5) Faivre L, Radford I, Viot G, Edery P, Munnich A et al. Cerebellar ataxia and mental retardation in a child with an inherited satellite chromosome 4q. *Ann Genet* 2000; 43:35–8.
 - 6) Kanafani S, Aboura A, Pipiras E, Carbillon L, Tabet AC, Largilliere C et al. Semilobar holoprosencephaly prenatal diagnosis: an unexpected complex rearrangement in a de novo apparently balanced reciprocal translocation on karyotype. *Prenat Diagn* 2007;27:279–84.
 - 7) Basinko A, Douet–Guilbert N, Le Bris MJ, Parent P, Anquer H, morel F et al. Molecular cytogenetic characterization of an 8p23–8p23.2 duplication derived from a maternal intrachromosomal insertion in a child with congenital heart malformation, delayed puberty, and learning disabilities. *Am J Med Genet A* 2008;146A:2950–4.
 - 8) Fan YS, Siu VM. Molecular cytogenetic characterization of a derivative chromosome 8 with an inverted duplication of 8p21.3-->p23.3 and a rearranged duplication of 8q24.13-->qter. *Am J Med Genet* 2001;102:266–71.
 - 9) Engelen JJ, Moog U, Evers JL, Dassen H, Albrechts JC, Hamers AJ. Duplication of chromosome region 8p23.1-->p23.3; a benign variant? *Am J Med Genet* 2000;91:18–21.
 - 10) de Pater JM, Govaerts LC, de Man SA, van der Sijs–Bos CJ, Christiaens GC, van Dam WM et al. Prenatal detection of complex chromosomal aberrations using advanced molecular cytogenetic techniques. *Prenat Diagn* 2003;23: 747–51.
 - 11) Sanger TM, Olney AH, Zaleski D, Pickering D, Nelson M, Sanger WG et al. Cryptic duplication and deletion of 9q34.3-->qter in a family with a t(9;22)(q34.3;p11.2). *Am J Med Genet A* 2005;138:51–5.
 - 12) Ki A, Rauen KA, Black LD, Kostiner DR, Sandberg PL, Pinkel D et al. Ring 21 chromosome and a satellite 1p in the same patient: novel origin for an ectopic NOR. *Am J Med Genet A* 2003;120A:365–9.
 - 13) Chen CP, Devriendt K, Chern SR, Lee CC, Wang W, Lin SP. Prenatal diagnosis of inherited satellite non-acrocentric chromosomes. *Prenat Diagn* 2000;20:384–9.