

모체의 균형 전위에 의한 10번 염색체 장완의 부분 단체성과 22번 염색체 장완의 부분 삼체성 1례

대구가톨릭대학교 의과대학 소아과학교실, 대구보훈병원*

양승호 · 서억수* · 김우택

= Abstract =

A Case of Partial Monosomy 10q with Partial Trisomy 22q due to Maternal Balanced Translocation

Seung Ho Yang, M.D., Eok Soo Suh, M.D.* and Woo Taek Kim, M.D.

*Department of Pediatrics, School of Medicine, Catholic University of Daegu,
Daegu Veterans Hospital*, Daegu, Korea.*

Partial monosomy of chromosome 10q is a rare chromosomal anomaly. Most cases of partial deletion 10q have chromosome breakpoints in the 10q25 or 10q26 region. Recently about 30 cases with breakpoint in the 10q26 region have been reported. Partial trisomy of chromosome 22q is also a rare chromosomal anomaly. Most cases of partial duplication 22q are 22q proximal segment duplications known as Cat-eye syndrome. The other cases, 22q11.2 microduplications and 22q distal long arm (22qter) duplications, are also reported but exceedingly rare. We experienced a male neonate who had facial dysmorphisms, congenital heart defect and cryptorchidism. His chromosomal analysis revealed an deletion of chromosome 10q26.1→qter and duplication of chromosome 22q11.2→qter caused by maternal balanced translocation e.g. partial monosomy 10q and partial trisomy 22q. Although some cases of partial monosomy 10q were accompanied by other chromosomal abnormalities, this combination of chromosomal abnormalities has not been reported in the literature. (*J Korean Soc Neonatol 2006;13:288-293*)

Key Words : Partial monosomy, Trisomy, 10q, 22q, Balanced translocation

되었으나^{3,4)} 국내에서는 1례만 보고되었다⁵⁾.

22번 염색체 장완의 부분 삼체성 또한 드문 염색체 이상으로 소두증, 눈구석 주름, 구개열 등의 안면 기형과 선천성 심장 및 신장 질환을 동반하며, 22q 부분 중복의 한 유형으로 볼 수 있다⁶⁾. 22q 부분 중복은 장완 근위부 중복인 Cat-eye syndrome (CES)이 가장 많이 보고되었으며, 22q11.2 미세중복(micro-duplications)과 22q 원위부(22qter) 중복도 발표되고 있으나 매우 드물다^{7,8)}. 저자들은 안면부 기형과 선천성 심기형, 잠복고환을 가진 남아에게 염색체 검사를 시행하여 모체의 10번과 22번 염색체 간의 균형전위에 의한 10q26.1→qter의 부분 결손과 22q11.2→qter의 부분 중복을 발견하였으며, 10번 염색체 장완의 부

서 론

10번 염색체 장완의 부분 단체성은 드문 염색체 이상으로 양안격리증이 동반된 전형적인 삼각형 얼굴, 사시, 귀기형 등의 안면 기형과 선천성 심장 및 비뇨 생식기 질환을 동반하며¹⁾, 대개의 경우 10q25 또는 10q26에서 변곡점(breakpoint)을 가진다²⁾. 1978년에 처음 기술된 이래 현재까지 국외에서는 수십 예 보고

책임저자: 김우택 대구광역시 남구 대명4동 3056-6번지
대구가톨릭대학교병원 소아과
Tel : 053)650-4250 Fax : 053)622-4240
E-mail : wootykim@cu.ac.kr

— 10번 염색체 장완의 부분 단체성과 22번 염색체 장완의 부분 삼체성 —

분 단체성과 22번 염색체 장완의 부분 삼체성을 나타낸 1례를 경험하였기에 문헌 고찰과 함께 보고하는 바이다. 몇몇의 경우 10번 염색체 장완의 부분 결손과 동반된 다른 염색체 이상이 보고된 바 있으나^{9, 10)}, 10번 염색체 장완의 부분 단체성과 22번 염색체 장완의 부분 삼체성이 함께 나타난 증례는 지금까지 세계적으로 발표된 바가 없었다.

증례

환아 : 김○○ 아기, 1일, 남아

주소 : 안면부 이형증

임신 및 출생력 : 환아는 건강한 부모로부터 태어난 첫째아이로 재태연령 36주 4일에 태아곤란증으로 본원 산부인과에서 응급 제왕절개술로 출생하였다. 산전 진찰에서 양수과소증이 보였으나, 약물복용이나 감염 등의 특별한 질환을 않은 병력을 없었다. 환아 어머니의 나이는 34세, 아버지는 35세이었으며, 형태학적으로 이상소견은 보이지 않았다. Apgar score는 1분 7점, 5분 8점이었으며 태변착색이 관찰되었으나, 신생아 호흡곤란증후군의 증세는 없었다.

가족력 : 양 가계의 3대에 걸친 가계력에서 외형상 형태학적 기형이나 기타 특이한 병력을 없었다.

이학적 소견 : 출생시 체중 1,950 g (10 백분위수), 신장 41 cm (<10 백분위수), 두위 29 cm (<10 백분위수)이었으며, 입원 당시 활력 증후는 체온 36.2°C, 호흡수 58회/분, 맥박수 116회/분이었다. 외견상 소두증과 단두증을 보였으며 등글고 납작한 얼굴, 양안격리증, 짧고 쳐진 눈꺼풀 틈새, 눈구석 주름, 넓고 납작한 코, 낮게 위치한 귀, 활 모양의 돌출된 윗입술, 높은 입천장, 설유착증, 소악증, 높은 피치의 울음소리가 관찰되었다. 흉부 진찰상 짧은 목과 넓은 가슴, 낮게 위치한 젖꼭지를 보였고, 복부에서 간이나 비장은 만져지지 않았다. 관절은 근육긴장과다증으로 인해 굴곡된 상태로 수축되어 신전에 제한이 있었으며 짧은 손가락을 보였다. 양측 고환은 촉지되지 않았다(Fig. 1).

검사 소견 : 입원 당시 말초 혈액 검사상 혈색소 14.7 g/dL, 적혈구 용적 43.4%, 백혈구수 12,000/mm³, 혈소판 178,000/mm³이었고, 생화학 검사상 Na/K/Cl 147/5.4/110 mEq/L, Ca 9.7 mg/dL, BUN/ Cr 8.0/1.6 mg/dL, AST/ALT 41/11 IU/L, 혈당 93 mg/dL로 크레아티닌이 높게 확인되었으나 추적 검사상 정상소견을 보였다. 혈청내 ESR, CRP 및 소변검사는 정상이었으며, 혈액, 소변, 대변 배양검사는 모두 음성 이었다. 면역학적 검사에서 TORCH IgM 검사는 모두 음성이었고, 신생아 선천성 대사 이상 검사 또한 모두 정상이었다. 흉부 X-선 및 두부 X-선 검사상

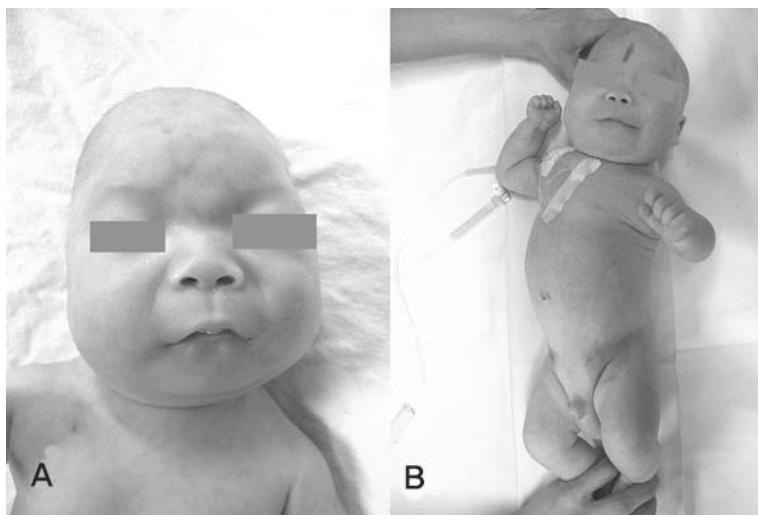


Fig. 1. General appearance of the patient showed hypertelorism and flattened nasal bridge and micrognathia (A), short neck and low placed nipple (B).

이상 소견은 없었다. 두부 초음파 검사 및 뇌파 검사상에서도 특이소견은 없었으며, 복부 초음파에서 양측 서혜부에서 고환이 관찰되었다. 신장 및 다른 내부장기 이상은 없었다. 심초음파상 매우 작은 동맥관개존증, 심방중격결손(4.5×7 mm), 심실중격결손(4 mm)이 있었고 경도의 우심방 확장과 삼첨판 폐쇄부전이 있었다. 청성 뇌간 반응(auditory brainstem response, ABR) 검사는 정상이었으며, 안과 정밀 검사상에서도 특이 소견은 관찰되지 않았다.

염색체 검사 소견 : 환아의 말초 혈액을 이용하여 시행한 염색체 검사상 10번 염색체 장완에 추가적인 염색체가 보였으며, 이 부분은 모체의 10번 염색체 장완과 22번 염색체 장완간의 균형전위에 의한 것으로 밝혀졌다. 모체의 핵형은 46, XX, t(10;22)(q26.1;q11.2)였으며, 환아의 핵형은 46, XY, der(10)t(10;22)(q26.1;q11.2)mat로 10q 부분 단체성과 22q 부분 삼체성을 나타내었으나(Fig. 2), 아버지의 핵형은 정상이었다.

치료 및 경과 : 환아는 생후 2일째 호흡곤란이 있어 산소치료와 정맥용 항생제를 투여하였으며 점차 호전을 보였다. 생후 4일째부터 경구영양을 시도하였으나, 입천장인두 기능부전으로 목 삼킴이 잘 되지 않았으

며, 경관영양으로 바꿔 수유량 점차 증량하였으나 체중 증가가 잘 이루어지지 않았다. 내원 40일경 몸무게 2,000 g까지 체중 증가가 되었으나, 여전히 목 삼킴은 잘 되지 않았으며, 우측 서혜부 탈장이 관찰되었다. 내원 76일째 보호자에게 경관영양법 교육 후, 2,560 g으로 퇴원하였다. 퇴원 후 외래 추적 관찰상 3,060 g까지 몸무게가 늘었으나, 더 이상은 체중증가가 잘 되지 않았다. 그 후 여전히 경구영양은 못하였으며, 목 가누기도 되지 않았다. 생후 3개월에 폐렴, 모세기관지염으로 입원하여 인공호흡기 및 항생제 치료를 하였으나, 괴사성 장염 및 패혈증 소견을 보이며 사망하였다.

고 찰

Larson과 Titus¹¹⁾는 정상 임신의 2.3% 내지 3%가 염색체 이상이 있으며, 그 중 85%가 자연 유산된다고 하였다. 그리고 자연유산 된 825건에 대해 핵형을 조사하여 9.3%에서의 상염색체 삼체성과, 0.7%에서의 상염색체 단체성을 보고하였으며, 염색체 이상을 가지고 태어나 생존할 가능성은 매우 희박하며 상염색체의 단체성은 삼체성에 비해 그 발생빈도가 매우 드물다고 하였다.

10번 염색체 장완의 부분 단체성은 매우 드문 염색체 이상으로, 1978년 Lewandosky 등³⁾에 의해 처음 기술되었다. 대개의 경우 10q25 또는 10q26에서 변곡점을 가지며²⁾, 국외에서는 10qter의 간질성 결손과 가족성 균형 전위에 의한 결손을 제외하고, 10q26에서 변곡점을 가지는 약 30례의 증례가 발표되었으며⁴⁾, 몇몇 증례에서는 다른 염색체 이상이 동반되는 경우도 관찰되었다^{9, 10)}. 국내에서는 1999년 김 등⁵⁾이 10q26을 변곡점으로 가지는 1례를 발표하였다. 임상증상으로는 저출생체중, 성장발달장애, 정신지체 등이 나타날 수 있으며, 외관상 소두증, 단두증, 귀기형, 양안격리증이 동반된 전형적인 삼각형 얼굴, 사시, 돌출되거나 넓은 콧잔등, 쳐진 눈꺼풀 틈새, 활 모양의 윗입술과 소악증을 보인다^{1, 4, 12)}. 중추신경계 기형으로 Wegner 등¹³⁾이 뇌량무형성증이 동반된 증례를 보고하였으며, 골격계 질환으로 근육긴장저하증, 제한된 관절 신전, 합지증, 척주전만증/척주후측만증 등이 나타난다. 동맥관개존

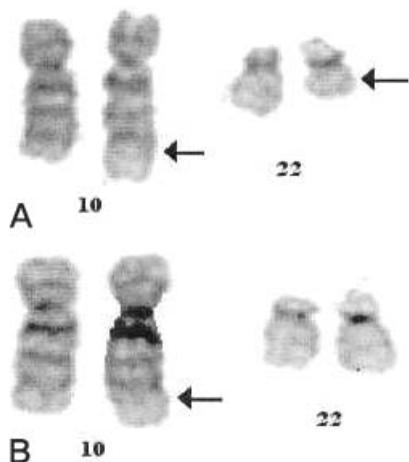


Fig. 2. GTG-banded partial karyotype of chromosome 10 and 22 pairs from mother showed a karyotype of 46, XX, t(10;22)(q26.1;q11.2) (A). The patient's chromosome was identified as 46, XY, der(10)t(10;22)(q26.1;q11.2)mat caused by maternal balanced translocation (B).

— 10번 염색체 장완의 부분 단체성과 22번 염색체 장완의 부분 삼체성 —

Table 1. Comparison of Clinical Manifestation of Partial Monosomy 10q, Cat-eye syndrome, Microduplication 22q11.2, Distal Trisomy 22q and Our Proband

Characteristic	Partial Monosomy 10q (del10q26) ^{4, 12, 14)}	Our Proband	Cat-Eye syndrome ¹⁶⁾	Microduplication 22q11.2 ^{18, 19)}	Distal Trisomy 22q ^{6, 8)}
Number of patients	21		90	13	17
Low birth weight	5/18	+			7/8
Postnatal growth retardation	15/19			7/12	6/8
Psychomotor retardation	20/20				6/6
Cognitive deficits/ behavior problems			56%	11/11	
Craniofacial					
Microcephaly	8/18	+		2/13	11/13
Long narrow face	10/19	-		6/13	
Hypertelorism	10/16	+	70%	9/13	11/13
Ocular coloboma		-	61%	0/13	
Strabismus	13/13	-	Not Indicated		
Epicantic folds		+	65%	2/12	7/13
Micropthalmia		+	39%		
Palpebral fissures					
Upstanning	1/14			2/12	6/10
Downslanting	5/14	+	68%	9/12	2/3
Horizontal	8/14				
Malformed/low-set ears	17/18	+	69%	5/12	15/16
Preauricular anomalies		-	86%	1/12	2/2
Flattened nasal bridge	16/20	+		4/13	8/12
Cleft lip/Cleft palate or absent uvula		-	31%	5/13	9/15
Micro/retrognathia	3/19	+	56%	6/12	5/5
Short neck	9/13	+			9/13
Abnormal nipples	4/5	+			3/8
Limbs					
Hypotonia	11/15	-			6/12
Skeletal anomalies	7/21	+	73%		3/8
Fingers/toes anomalies	3/16	+		5/12	8/13
Others					
Congenital heart defects	8/21	+	63%	2/12	9/12
Hernia	3/21	+			
Anorectal anomalies		-	81%	0/13	
Urogenital malformation	11/21	+	71%	5/11	7/13
Hearing loss		-	16%	5/12	2/2

증, 심실중격결손, 팔로4징, 폐동맥협착과 같은 선천성 심장 질환이 약 1/3에서 보이며, 잠복고환, 왜소음경과 같은 비뇨생식기 질환도 잘 동반된다^{4, 14)}.

22번 염색체 삼체성은 자연유산이 잘되는 염색체 이상으로 생존 출생하는 경우는 매우 드문 것으로 알려져 있으며, 완전형, 모자이크형 및 부분 삼체성형 등으로 3형태로 나뉜다¹⁵⁾. 본 증례와 같은 22번 염색

체 장완의 부분 삼체성의 경우는 22q 부분 중복의 한 유형으로 중복되는 유전자의 위치와 양에 따라 표현형이 매우 다양하게 나타나며⁷⁾, 22q 부분 중복은 Cat-eye syndrome (CES), 22q11.2 미세중복, 22q 원위부 중복으로 나누어진다⁸⁾. CES은 22q 근위부 중복으로 22q 부분 중복 중에서 가장 많이 보고되었으며, 굿바퀴 앞기형, 안조직결손증, 항문폐쇄증, 선천성

심장 및 비뇨생식기 기형, 양안격리증, 소악증, 정신지체 등을 주요 증상으로 나타낸다¹⁶⁾. CES는 대부분이 염색체 22q11의 부분과 p-arm 사이 지역의 부분사체성으로 인해 정수이상(supernumerary), 양부수체(bisatellite), 이동원체(dicentric)의 염색체 형태를 가지며¹⁷⁾, Meins 등¹⁸⁾은 22q11.2 부분의 간질성 중복으로 인한 CES 결정영역 부분의 삼체성도 전형적인 CES 증상을 보인 증례를 발표하여 삼체성도 CES와 연관이 있다고 하였다. 22q11.2 미세중복 증례도 최근 몇몇 발표되고 있으며, 주로 양안격리증, 높게 위치한 눈썹, 안검하수증을 동반하거나 동반하지 않은 쳐진 눈꺼풀 틈새, 경한 소악증 및 길고 좁은 얼굴 등의 안면기형과 입천장인두 기능부전, 청력장애, 인지장애 등을 나타내고, 경한 학습장애로부터 심각한 선천기형으로 인한 조기 사망에 이르기까지 다양한 임상증상을 가진다^{19, 20)}. 22q 원위부 중복은 매우 드물어서 현재까지 세계적으로 약 20례의 22q12 또는 22q13→22qter 중복 증례가 보고되었고^{6, 8)}, 비록 보고된 증례들은 적으나, 대개 구개순을 동반하거나 동반하지 않은 구개열을 가지며, 뇌수종을 동반하지 않으며, 안조직결손증 또는 다른 전형적인 CES의 증상들을 거의 보이지 않는다는 비슷한 공통점들을 가지며, 대체적으로 정신운동지체, 산전 및 산후 성장지연, 구개열, 소악증, 소두증, 양안격리증, 낮게 위치한 귀, 선천성 심장 질환, 신장 및 생식기 기형, 근육긴장저하증을 나타낸다^{6, 8)}.

본 증례의 환아는 소두증, 양안격리증, 짧고 쳐진 눈꺼풀 틈새, 눈구석주름, 낮게 위치한 귀, 활 모양의 돌출된 윗입술 및 소악증 등의 안면부 기형과 젖꼭지 위치 이상, 짧은 목 등을 보여 외관상 10번 염색체 장완의 단체성과 22번 염색체 장완의 삼체성에서 보는 증상과 비슷한 모습을 나타냈으며, 중추신경계 기형은 보이지 않았다. 근육긴장저하증이 두 염색체 이상에서 주로 나타나는데 비해, 본 증례에서는 근육긴장과다증을 보였으며 이로 인한 각 관절의 신장장애를 나타냈다. 그 외에 입천장인두 기능부전과 서혜부 탈장을 보였으며, 선천성 심장 질환으로 동맥관개존증, 심방증격결손, 심실증격결손을, 비뇨생식기 질환으로 잠복고활을 나타냈다. 본 증례의 임상증상과 10q 부분 단체성, CES, 22q11.2 미세중복, 22q 원위부 삼체성에 대한 임상증상의 비교를 Table 1에 정리하였다.

환아의 핵형은 모체의 균형전위에 의한 46, XY, der(10)t(10;22)(q26.1;q11.2)mat로, 22q11.2 지역부터 부분 중복을 보이며, 이로 인한 CES 증상이나 22q11.2 미세중복 증상을 생각해볼 수 있으나, CES에 주로 나타나는 안조직결손증, 귓바퀴 앞기형, 항문폐쇄증은 나타나지 않았으며, 저명한 22q11.2 미세중복 증상도 나타나지 않았다.

10번 염색체 장완의 부분 단체성과 22번 염색체 장완의 부분 삼체성은 각각 다양한 신체적 기형과 밀접한 관계를 가지고 있으나, 이 두 염색체 이상이 같이 동반되었을 때 나타나는 증상에 대해서는 아직 세계적으로 발표된 바가 없으며 앞으로 더 많은 증례연구가 이뤄져야 할 것으로 사료된다.

요 약

10번 염색체 장완의 부분 단체성은 드문 염색체 이상으로 대개의 경우 10q25 또는 10q26에서 변곡점을 가지며, 최근까지 국외적으로 10q26을 변곡점으로 가지는 약 30례의 증례가 보고되었다. 22번 염색체 장완의 부분 삼체성 또한 드문 유전 질환으로, 22q 원위부 중복인 Cat-eye syndrome이 22q 부분 중복증에서 가장 많이 보고되었으며, 그 외에 22q11.2 미세중복과 22q 원위부 중복도 발표되고 있으나 매우 드물다. 저자들은 안면부 기형, 선천성 심기형, 잠복고활을 가진 남아에게 염색체 검사를 시행하여 모체의 10번과 22번 염색체 간의 균형전위에 의한 10q26.1→qter의 부분 결손과 22q11.2→qter의 부분 중복을 경험하였으며, 10번 염색체 장완의 부분 단체성과 22번 염색체 장완의 부분 삼체성이 함께 나타난 증례는 지금까지 세계적으로 발표된 바가 없기에 문헌 고찰과 함께 보고하는 바이다.

참 고 문 헌

- Wulfsberg EA, Weaver RP, Cunniff CM, Jones MC, Jones KL. Chromosome 10qter deletion syndrome: a review and report of three new cases. Am J Med Genet 1989;32:364-7.

- 2) Kogasaka R, Morohoshi T, Sawada Y, Fujiwara M. Terminal deletion of chromosome 10q and its clinical features. *Acta Paediatr Jpn* 1990;32:83-7.
- 3) Lewandowski RC, Kukolich MK, Sears JW, Mankinen CB. Partial deletion 10q. *Hum Genet* 1978;42:339-43.
- 4) Scigiano S, Gregoire MJ, Schmitt M, Jonveaux PH, LeHeup B. Terminal deletion of the long arm of chromosome 10. *Clin Genet* 2004;65:294-8.
- 5) 김영균, 박용원, 이종국, 김상우. 10번 염색체 장완 부분 결손 증후군 1례. *소아과* 1999;42:863-7.
- 6) Boyd LJ, Livingston JS, Brown MG, Lawce HJ, Gilhooly JT, Wildin RS. et al. Meiotic exchange event within the stalk region of an inverted chromosome 22 results in a recombinant chromosome with duplication of the distal long arm. *Am J Med Genet A* 2005;138:355-60.
- 7) Sonoda T, Kouno K, Sawada K, Takagi J, Nunoji H, Harada N. et al. Duplication (22)(q11.22-q11.23) without coloboma and cleft lip or palate. *Pediatr Int* 2003;45:97-9.
- 8) Feenstra I, Koolen DA, Van der Pas J, Hamel BC, Mieloo H, Smeets DF. et al. Cryptic duplication of the distal segment of 22q due to a translocation (21;22): three case reports and a review of the literature. *Eur J Med Genet* 2006; 49:384-95
- 9) Larson LM, Wasdahl WA, Saumur JH, Coleman ML, Hall JG, Dolan CR. et al. Familial reciprocal translocation, t(2;10)(p24;q26), resulting in duplication 2p and deletion 10q. *Clin Genet* 1982;21: 187-95.
- 10) Tsukuda T, Nagata I, Sawada H, Murakami J, Hanaki K, Urashima H. et al. Partial monosomy 10q and partial trisomy 9q with anal atresia due to maternal translocation: t(9;10)(q32;q26). *Clin Genet* 1996;50:220-2.
- 11) Larson SL, Titus JL. Chromosomes and abortion. *Mayo Clin Proc* 1970;45:60-72.
- 12) Waggoner DJ, Chow CK, Dowton SB, Watson MS. Partial monosomy of distal 10q: three new cases and a review. *Am J Med Genet* 1999;86:1-5.
- 13) Wegner RD, Kunze J, Paust H. Monosomy 10qter due to a balanced familial translocation: t(10;16)(q25.2;q24). *Clin Genet* 1981;19:130-3.
- 14) Maruyama K, Koizumi T, Ikeda H. Partial monosomy 10q with partial trisomy 11q due to paternal balanced translocation. *J Paediatr Child Health* 2001;37:198-200.
- 15) Werding N, Holland H, Hueckel D, Froster UG, Hausler HJ, Kiess W. Partial trisomy 22 resulting from rearrangements between chromosomes 11/22 and 16/22: a report of two cases. *Acta Paediatr* 2003;92:865-8.
- 16) Rosias PR, Sijstertmans JM, Theunissen PM, Pulles-Heintzberger CF, De Die-Smulders CE, Engelen JJ. et al. Phenotypic variability of the cat eye syndrome. Case report and review of the literature. *Genet Couns* 2001;12:273-82.
- 17) McDermid HE, Morrow BE. Genomic disorders on 22q11. *Am J Hum Genet* 2002;70:1077-88.
- 18) Meins M, Burfeind P, Motsch S, Trappe R, Bartmus D, Langer S. et al. Partial trisomy of chromosome 22 resulting from an interstitial duplication of 22q11.2 in a child with typical cat eye syndrome. *J Med Genet* 2003;40:e62.
- 19) Ensenauer RE, Adeyinka A, Flynn HC, Michels VV, Lindor NM, Dawson DB. et al. Microduplication 22q11.2, an emerging syndrome: clinical, cytogenetic, and molecular analysis of thirteen patients. *Am J Hum Genet* 2003;73:1027-40.
- 20) Portnoi MF, Lebas F, Gruchy N, Ardalan A, Biran-Mucignat V, Malan V. et al. 22q11.2 duplication syndrome: two new familial cases with some overlapping features with DiGeorge/velo-cardiofacial syndromes. *Am J Med Genet A* 2005;137:47-51.