

## t(9;21)(q13;21) 균형전좌 아버지로부터 출생한 9번 염색체 단완 및 장완의 부분세염색체증후군

우광숙<sup>1</sup> · 김경은<sup>1</sup> · 권은영<sup>2</sup> · 김종표<sup>2</sup> · 한진영<sup>1</sup>

동아의대 진단검사의학교실<sup>1</sup>, 소아과학교실<sup>2</sup>

### A Case of Partial Trisomy 9pter → q13 due to Paternal Balanced Translocation t(9;21)(q13;q21)

Kwang-Sook Woo, M.D.<sup>1</sup>, Kyung-Eun Kim, M.D.<sup>1</sup>, Eun-Young Kwon, M.D.<sup>2</sup>, Joong-Pyo Kim, M.D.<sup>2</sup>, and Jin-Yeong Han, M.D.<sup>1</sup>

Departments of Laboratory Medicine<sup>1</sup> and Pediatrics<sup>2</sup>, Dong-A University College of Medicine, Busan, Korea

Trisomy 9p is one of the most frequent autosomal anomalies compatible with a long survival rate. Clinical characteristics are craniofacial dysmorphisms including hypertelorism, prominent nose, deep-set eyes, and down-slanting palpebral fissures. The degree of clinical severity in trisomy 9 roughly correlates with the extent of trisomic chromosomal material. If the trisomic segments include the long arm of chromosome 9, clinical findings may not fit into the trisomy 9p but rather resemble trisomy 9 mosaic syndrome and are associated with muscular and cardiac anomalies. Therefore, breakpoints as well as clinical findings need to be precisely defined for differential diagnosis. Cases with trisomy 9p, especially involving proximal 9q, are very rare in Korea. The patient was a 1,920 g male infant born at 36 weeks 3 days of gestation to a 27-yr-old mother and 32-yr-old father after Cesarean section. The patient showed specific craniofacial anomalies, cardiac defects, and hand anomalies. Routine cytogenetic analysis, performed on peripheral blood using GTG banding, showed 46,XY,+der(9)t(9;21)(q13;q21),-21pat. Furthermore, FISH (Vysis Inc., USA) analysis with whole chromosome painting probes confirmed the derivative chromosome 9. (*Korean J Lab Med* 2008;28:155-9)

**Key Words :** Trisomy 9p, Congenital anomalies, Cytogenetics, FISH, Paternal balanced translocation

## 서 론

9번 염색체 부분세염색체증후군(partial trisomy 9p syndrome) 혹은 9번 염색체 부분중복증후군은 출생 후까지 생존 가능하다고 알려진 상염색체 질환의 하나이며 1962년 Edwards 등[1]에 의해 처음 보고되고 1970년에 Rethore 등[2]이 특징적

인 외모를 가진 정신 지체아 4명의 염색체에서 여분의 9번 염색체가 있는 것으로 정의하여 보고한 후 전 세계적으로 많은 환자들이 보고되고 있다[3-5]. 1975년 Centerwallrhk 및 Beatty-DeSana[6]가 기형의 양상을 정리하였으며 가장 특징적인 소견은 두개 및 안면기형으로써 소두증, 양안격리증(hypertelorism), 뭉툭한 코(prominent nose), 낮은 변형귀(deep-set eyes), 안검열의 외하방 경사(down-slanting palpebral fissures) 등을 동반한다. 임상적 중증도는 세염색체(trisomy)를 나타내는 9번 염색체 단완의 크기와 보통 관련이 있어서, 9번 염색체의 장완 기시부까지 포함하게 되면 근육기형, 심장기형 등도 동반하며 그 외의 대부분의 증례에서 중복되는 9번 단완의 길이에 무관하게 정신지체를 보인다[7].

접 수 : 2007년 12월 24일      접수번호 : KJLM2099  
수정본접수 : 2008년 2월 12일  
게재승인일 : 2008년 2월 13일  
교신저자 : 한진영  
우 602-715 부산광역시 서구 동대신동 3가 1  
동아의대 진단검사의학교실  
전화 : 051-240-5323, Fax : 051-255-9366  
E-mail : jyhan@dau.ac.kr

현재까지 문헌상 약 150예의 9번 염색체 완전 또는 부분세염색체증후군 보고가 있다. 국내에는 1995년 이후 윤 등[8]에 의한 9번 염색체 단완의 부분 세염색체증후군 1예의 약 4예[9-12]의 보고가 있으나, 거의가 9번 염색체의 단완만의 세염색체증후군이며 본 증례와 같이 장완의 일부를 포함하는 예는 매우 드물기에 문헌 고찰과 함께 보고하고자 한다.

## 증 례

환아는 제태연령 36주 3일에 출생체중 1,920 g, 부당 경량아로 제왕절개 분만으로 출생하였으며 출산 시 산모의 연령은 27세, 아버지의 연령은 32세였다. 산모는 한 번의 자연유산 및 세 번의 인공유산 경험이 있고 첫 임신 시 기형아를 출산한 기왕력이 있으며, 기형아 출산의 원인에 대해서는 특별한 검사를 시행하지 않았다. 환아의 7세 누나는 정상 발달 소견을 보였다. 출생 시 아파가 점수(Apgar score)는 1분에 8점, 5분에 10점이었고 키는 40 cm, 머리둘레 30.5 cm으로써 모두 3백분위수 미만이었다. 두개 안면 소견상 낮은 두발선, 양안 격리, 큰 대천문, 두터운 콧날, 고구개궁(high-arched palate), 낮게 위치한 귀 등의 안면 기형 이외에도 원선이 보이며 만지증(clinodactyly), 만곡족(club foot)을 포함한 사지의 이상 및 요도하열(hypospadias) 등의 소견을 보였다. 말초혈액검사나 생화학검사에서는 특이 소견이 없었으며 심장초음파 검사상 심방중격결손, 폐동맥 축착을 보이고 뇌초음파 검사에서는 측뇌실(lateral ventricle)의 전두각(frontal horn) 부위의 맥락막충낭종(choroid plexus cyst) 및 뇌수종(hydrocephalus) 소견이 관찰되었다.

환아의 말초혈액 배양과 G-분염법을 통한 염색체검사 결과, 관찰한 20개의 중기세포 모두에서 21번 염색체 하나의 소실과

함께 9번 염색체의 단완전체 및 장완 기시부를 포함하는 것으로 추정되는 추가의 9번 염색체가 발견되었다(Fig. 1A). 부모의 염색체 검사상 아버지는 46,XY,t(9;21)(q13;q21)로 9번 염색체와 21번 염색체의 균형전좌가 있었으며(Fig. 1B) 어머니는 정상 소견을 보였다. 따라서 환아의 핵형은 46,XY,+der(9)t(9;21)(q13;q21),-21pat로 표기할 수 있었고, Vysis사(Vysis Inc., Downers Grove, IL, USA)의 사용지침에 따라 9번과 21번 염색체의 전체 염색체 채색 탐색자를 사용한 형광 제자리 보합법(FISH) 검사로써 한 번 더 확인가능하였다(Fig. 2).

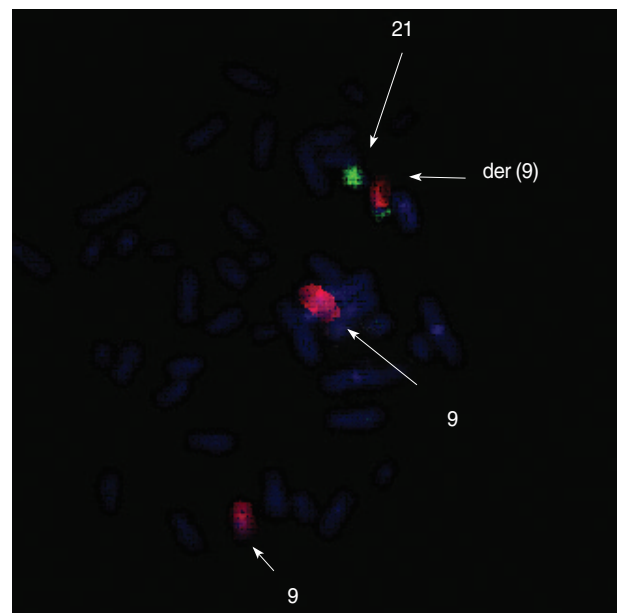


Fig. 2. Whole chromosome painting FISH analysis of metaphase chromosome from the patient. Terminal portion of the long arm of a derivative chromosome 9 was positively stained with the chromosome 21 painting probe.

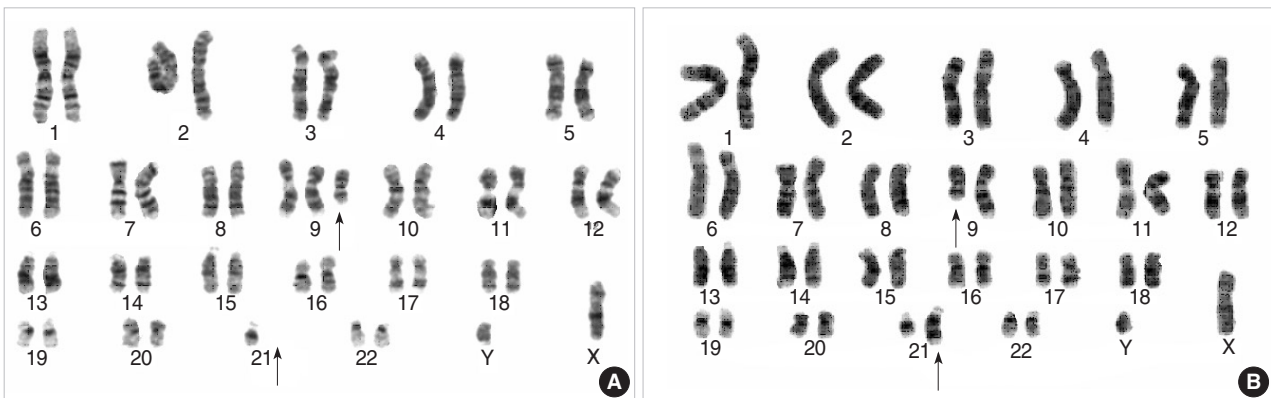


Fig. 1. (A) The G-banded karyotype of the patient showing a unbalanced translocation between the long arms of chromosomes 9 and 21, resulting in partial trisomies for 9p and proximal 9q and partial monosomies for 21p and proximal 21q (arrows). (B) The G-banded karyotype of the patient's father showing a 46,XY,t(9;21)(q13;q21) (arrows).

염색체와 FISH 검사를 통해 환자의 염색체이상은 결과적으로 9번 염색체 단완 전체 및 장완의 기시부, 즉 9pter → q13 부위의 부분세염색체와 21번 염색체 단완 전체 및 장완의 일부, 즉 21pter → q21의 부분일염색체(partial monosomy) 소견으로 확인되었다. 환아는 식이를 포함한 전체적인 상태가 호전되었으며 만곡족에 대해서 정형외과에서 무릎관절 위에서부터 발가락까지 석고붕대 후 경과관찰 중이며 요도하열 등에 대해서도 외래에서 추적 관찰 중이다.

## 고 찰

본 증례는 염색체 9번과 21번에 균형적 전위를 가진 아버지로 부터 감수분열 시기에 불균형 전위에 의해 21번 염색체 끝부분(21q21)이 9q13으로 전위된 9번 염색체를 하나 더 가지게 되어 발생한 경우이다. 현재까지 문헌상 약 150예의 완전 또는 부분 9번 염색체 세염색체 증후군의 보고가 있으며 국내에는 1995년 이후 윤 등[8]에 의한 9번 염색체 단완의 부분세염색체 증후군 1예의 약 4예[9-12]의 보고가 있으나, 거의가 9번 염색체의 단완만의 세염색체를 동반하는 경우이다.

9번 염색체 세염색체증후군은 완전형과 부분형으로 구분되며 완전형의 경우 9번 염색체가 세염색체로 존재하며 모자이시즘(mosaicism)을 동반한 경우와 그렇지 않은 경우로 나뉘게 된다. 9번 염색체가 하나 더 존재하는 완전형은 소두증, 돌출된 이마, 안구 함몰, 돌출된 귀, 두터운 콧날, 물고기 같은 입, 소악증, 비정상 두개골 유합, 심기형, 요로 기형, 선천성 고관절 또는 슬관절 탈구, 손톱형성 부전, 만지증, 함지증, 원선, 정신 지체 등의 임상증상을 보이며 모자이시즘을 동반한 경우 생존기간이 더 긴 것으로 보고되고 있다[13].

이에 반해 9번 염색체의 부분세염색체증후군은 9번 염색체의 단완(9p)과 장완(9q)의 일부가 하나 더 존재하는 것으로 염색체 중복 범위는 매우 다양하다[14, 15]. 9번 염색체의 균형적 전위가 있는 부모에게서 출생한 아이에게서 흔히 발생하며 드물지만 정상 부모에게서 de novo로 발생할 수도 있다. 9번 염색체의 균형적 전위가 있는 부모에게서 출생한 아이가 47개 염색체를 가진 경우 감수분열 시기의 3:1 분리에 의해 발생하고, 46개의 염색체를 가진 경우 불균형 전위의 유전에 의한다고[6, 16].

대부분의 증례에서 성장 지연과 발달지체, 소두증, 양안격리증, 몽톡한 코, 낮은 변형귀, 안검열의 외하방 경사 등의 비슷한 임상증상을 보이지만 임상적 중증도는 대부분 세염색체를 나타내는 9번 염색체의 크기와 관련이 있다. 9pter → p21의 중복은 경한 안면기형을 보이며 9번 염색체 부분세염색체증후군의 특

**Table 1.** Comparison of clinical findings of trisomy 9p previously described in the literatures and the patient presented here

Major findings	Literature review (number of Korean patients included) [3-4, 8-12, 17-20]	Present case
Mental retardation	+ (5)	Not applicable
Microcephaly	+ (3)	+
Down-slanting palpebral fissures	+ (4)	+
Hypertelorism	+ (3)	+
Deep-set eyes	+ (4)	+
"Globular"/prominent nose	+ (4)	+
Down-turned mouth	+ (4)	+
Prominent, low-set ears	+ (5)	+
Hypoplasia of some phalanges	+/- (1)	-
Single palmar crease	+/- (3)	+
Clinodactyly	+/- (3)	+
Cardiac defect	-	+
Cleft lip/palate	- (2)	+
Genital anomalies	- (1)	+

징적인 안면 기형소견이나 그 외 다른 근육 및 내장기관의 기형이 동반되는 경우는 드물고 9pter → p11까지 포함하면 특징적인 안면 기형소견과 관련이 있다. 또한 9번 염색체의 장완 일부까지 포함하게 되면 근육기형과 심장기형 등의 내장기관의 기형도 동반하게 된다. 부분세염색체 부위가 9pter → q11-13이면 전형적 두개안면 소견 외 근육과 심장기형과 관련이 있고, 9pter → q22-32이면 자궁 내 성장 지연, 구순과 구개열, 소하악증 및 선천적 고관절 탈구와 관련이 있으며, 9pter → q31-32보다 큰 경우에는 표현형이 9번 염색체의 세염색체 모자이시즘과 유사해진다(Table 1). 그러므로 9번 염색체의 부분세염색체증후군이 9번 염색체의 장완까지 포함하는 경우에는 임상소견과 함께 9번 염색체 장완의 절단점을 정확하게 확인하는 것이 필요하다. 또한 여러 증례의 보고에서 9번 염색체의 부분세염색체증후군에서 동반되는 선천성이상의 특징적 패턴이 뚜렷할지라도 임상적으로 다양한 표현형을 나타내는데, 이는 불균형 전위로 인해 다른 염색체가 일염색체가 되는 것으로 부분적으로 설명 가능하다[16].

본 증례의 환아는 9번 염색체 단완 및 장완의 기시부, 즉 9pter → q13 부위의 부분세염색체와 함께 21번 염색체 단완 및 장완, 즉 21pter → q21의 부분일염색체 소견을 나타내게 되었다. 이상과 같이 다른 염색체와의 불균형 전위로 인해 발생한 21번 염색체의 부분일염색체의 임상 양상은 결손된 부위에 따라 다르게 나타난다. 본 증례의 환아에서와 같이 단완 및 장완의 기시부 일부분 즉, 21pter → q21까지 결손된 경우에는 특별한 증상이 나타나지 않는다고 하였으며, 21pter → q22까지 소실을 보인 대

부분의 환자에서는 성장지연과 항몽고증, 안검열, 몽고주름, 낮은 콧등, 생식기관의 저형성증, 만곡증과 원선등의 소기형 및 발달지연이 특징적으로 발견되고 있다[21, 22].

본 증례의 경우 낮은 두발선, 양안 격리, 큰 대천문, 두터운 콧날, 고구개궁, 낮게 위치한 귀 등의 특징적인 안면 기형 소견 외에 부가적으로 원선, 만지증, 만곡족의 사지의 이상, 심방중격결손, 폐동맥 축착 등의 심장 기형 및 요도하열, 맥락막충 낭종과 뇌수종의 다양한 임상증상을 보였다. 특징적인 임상소견과 함께 환자의 말초혈액 염색체검사 및 9번과 21번 염색체의 전체 염색체 채색 탐색자를 사용한 FISH 검사 결과, 9번 염색체의 장완 기시부에 불균형 전좌된 21번 염색체 장완 일부를 확인할 수 있었다. 가족력상 어머니가 한 번의 자연유산 및 기형아 출산의 경험이 있었고, 가족의 염색체 검사상 어머니는 정상이었으나 아버지는 46, XY,t(9;21)(q13;q21)의 핵형으로 9번 염색체와 21번 염색체의 균형적 전위가 발견되어 감수분열시기에 adjacent-2형의 분리에 의해 21번 염색체 끝부분(21q21)이 9q13으로 전위된 9번 염색체를 하나 더 가지게 되어 발생했음을 알 수 있다.

9번 염색체의 부분세염색체증후군은 그 발생은 드물지만, 특징적인 선천성 기형을 갖는 염색체 이상 증후군으로써 이상이 발견되면 부모의 염색체 검사로 그 원인을 규명하고 부모의 염색체 이상이 발견된다면 다음 자녀의 임신 중 태아의 염색체 이상 유무를 산전 진단하는 것이 중요하다[23]. 염색체 핵형 분석 외에도 각 염색체 특이적 탐색자를 이용한 FISH 검사를 통한 추가 분석이 임상적 중증도와 세염색체를 나타내는 9번 염색체의 크기와의 관련성 및 절단점 이하 결실된 부분의 정확한 유전적 역할에 대해서도 더 자세히 설명할 수 있을 것으로 생각된다[3, 17].

## 요 약

9번 염색체 부분세염색체증후군 혹은 9번 염색체 부분중복증후군은 출생 후까지 생존가능하다고 알려진 상염색체 질환의 하나이다. 가장 특징적인 소견은 두개 및 안면기형으로써 양안격리증, 몽툰한 코, 낮은 변형귀, 안검열의 외하방 경사 등을 동반하며 대부분의 증례에서 중복되는 9번 염색체 단완의 길이에 무관하게 정신지체를 보인다. 임상적 중증도는 세염색체를 나타내는 9번 염색체 단완의 크기와 대체로 관련이 있으며, 9번 염색체의 장완 기시부까지 포함하게 되면 근육기형, 심장기형 등도 동반한다. 따라서 9번 염색체의 장완까지 포함하는 경우에는 9번 염색체의 세염색체 모자이시즘과 유사해지므로 임상소견과 함께 9번 염색체 장완의 절단점을 감별하는 것이 필요하다. 국내에는 9번 염색체의 장완 기시부를 포함하는 부분세염색체 증례가 특

히 매우 드물다. 본 증례는 임신 36주 3일에 저체중아(1,920 g)로 27세 엄마와 32세 아버지로부터 제왕절개에 의해 출생하였다. 안면기형 이외에 심장기형, 만지증, 고구개궁 등을 보였다. 환자의 말초혈액 배양을 통한 염색체검사 결과 환자의 핵형은 46,XY,+der(9)t(9;21)(q13;q21),-21pat로 표기할 수 있었고, 9번과 21번 염색체의 전체 염색체 채색 탐색자를 사용한 FISH 검사로 확인 가능하였다.

## 참고문헌

1. Edwards JH, Fraccaro M, Davies P, Young RB, Penrose LS, Holt SB. Structural heterozygosis in man: analysis of two families. *Ann Hum Genet* 1962;26:163-78.
2. Rethoré MO, Larget-Piet L, Abonyi D, Boeswillwald M, Berger R, Carpentier S, et al. 4 cases of trisomy for the short arm of chromosome 9. Individualization of a new morbid entity. *Ann Genet* 1970;13:217-32.
3. Fujimoto A, Lin MS, Schwartz S. Direct duplication of 9p22-->p24 in a child with duplication 9p syndrome. *Am J Med Genet* 1998;77:268-71.
4. Haddad BR, Lin AE, Wyandt H, Milunsky A. Molecular cytogenetic characterisation of the first familial case of partial 9p duplication (p22p24). *J Med Genet* 1996;33:1045-7.
5. Young RS, Reed T, Hodes ME, Palmer CG. The dermatoglyphic and clinical features of the 9p trisomy and partial 9p monosomy syndromes. *Hum Genet* 1982;62:31-9.
6. Centerwall WR and Beatty-DeSana JW. The trisomy 9p syndrome. *Pediatrics* 1975;56:748-55.
7. Jones KL and Smith DW eds. Smith's recognizable patterns of human malformation. 5th ed. Philadelphia: WB Saunders, 1997:50-3.
8. Yoon SW, Lee JS, Cha BH, Ko CJ, Kim KY. The trisomy 9p Syndrome. *J Korean Child Neurol Soc* 1995;2:131-5. (윤신원, 이준수, 차병호, 고창준, 김길영. Trisomy 9p Syndrome 1례. *대한소아신경학회지* 1995; 2:131-5.)
9. Hwang MJ, Cho CI, Choi YY, Ma JS, Hwang TJ. A case of duplication 9p Syndrome. *J Korean Neonatol* 1998;5:193-7. (황미정, 조창이, 최영륜, 마재숙, 황태주. Duplication 9p(Trisomy 9p) Syndrome 1례. *대한신생아학회지* 1998;5:193-7.)
10. Kim MK, Shin YK, Eun BL, Park SH, Park SH, Lee SH. A case of partial trisomy 9 by balanced maternal translocation. *J Korean Pediatr Soc* 2000;43:700-3. (김미경, 신영규, 은백린, 박상희, 박선화, 이순혁. 모체의 균형적 전위에 의해 발생된 Partial Trisomy 9 증후군 1례.



- 소아과 2000;43:700-3.)
11. Lee MG, Roh YN, Kim YH, Baek CS, Sin MG, Lee J, et al. A case of duplication 9p syndrome (Partial trisomy 9p). J Korean Pediatr Soc 2002;45:1155-9. (이미경, 노영래, 김영훈, 백청순, 신미경, 이진 등. Duplication 9p Syndrome 1례. 소아과 2002;45:1155-9.)
  12. Na HJ, Lim HC, Lim BK, Lee HY, Cha BH. A case of partial trisomy 9p syndrome with 3-ketothiolase deficiency. J Korean Child Neurol Soc 2006;14:375-9. (나형준, 임현철, 임백근, 이해용, 차병호. 3-Ketothiolase 결핍을 동반한 Partial Trisomy 9p 증후군 1례. 대한소아신경학회지 2006;14:375-9.)
  13. Wooldridge J and Zurich J. Trisomy 9 syndrome: report of a case with Crohn disease and review of the literature. Am J Med Genet 1995;56:258-64.
  14. Hacıhanefioğlu S, Güven GS, Deviren A, Silahtaroglu AN, Yosunvkaya Fenerci E, Ozkilic A, et al. Trisomy 9p syndrome in two brothers: with new clinical findings and review of the literature. Genet Couns 2002;13:41-8.
  15. Littooij AS, Hochstenbach R, Sinke RJ, van Tintelen P, Giltay JC. Two cases with partial trisomy 9p: molecular cytogenetic characterization and clinical follow-up. Am J Med Genet 2002;109:125-32.
  16. Angle B, Yen F, Cole CW. Case of partial trisomy 9p and partial trisomy 14q resulting from a maternal translocation: overlapping manifestations of characteristic phenotypes. Am J Med Genet 1999;84:132-6.
  17. Guanciali Franchi P, Calabrese G, Morizio E, Modestini E, Stuppia L, Mingarelli R, et al. FISH analysis in detecting 9p duplication (p22 p24). Am J Med Genet 2000;90:35-7.
  18. Heller A, Seidel J, Hübner A, Starke H, Beensen V, Senger G, et al. Molecular cytogenetic characterisation of partial trisomy 9q in a case with pyloric stenosis and a review. J Med Genet. 2000;37:529-32.
  19. Piram A, Ortolan D, Peres LC, Pina-Neto JM, Riegel M, Schinzel A. Newborn with malformations and a combined duplication of 9pter-q22 and 16q22-qter resulting from unbalanced segregation of a complex maternal translocation. Am J Med Genet A 2003;120:247-52.
  20. Temtamy SA, Kamel AK, Ismail S, Helmy NA, Aglan MS, El Gamal M, et al. Phenotypic and cytogenetic spectrum of 9p trisomy. Genet Couns 2007;18:29-48.
  21. Chettouh Z, Croquette MF, Delobel B, Gilgenkrantz S, Leonard C, Maunoury C, et al. Molecular mapping of 21 features associated with partial monosomy 21: involvement of the APP-SOD1 region. Am J Hum Genet 1995;57:62-71.
  22. Riegel M, Hargreaves P, Baumer A, Guc-Scekic M, Ignjatovic M, Schinzel A. Unbalanced 18q/21q translocation in a patient previously reported as monosomy 21. Eur J Med Genet 2005;48:167-74.
  23. Vanderstichele S, Savary JB, Dufour P, Berard J, Tordjeman N, Vinatier D, et al. Prenatal diagnosis of partial trisomy 9p. J Gynecol Obstet Biol Reprod (Paris) 1997;26:630-2.