

15q25.3-qter 부분삼염색체 1예

김지혜¹ · 김도훈¹ · 이원목¹ · 류남희¹ · 하정숙¹ · 전동석¹ · 김재룡¹ · 김준식² · 이소영³

계명대학교 의과대학 진단검사의학교실¹, 소아과학교실², 재활의학교실³

A Case of Partial Trisomy 15q25.3-qter

Ji-Hae Kim, M.D.¹, Won-Mok Lee, M.D.¹, Nam-Hee Ryoo, M.D.¹, Jung-Sook Ha, M.D.¹, Dong-Seok Jeon, M.D.¹,
Jae-Ryong Kim, M.D.¹, Joon-Sik Kim, M.D.², and So-Young Lee, M.D.³

Departments of Laboratory Medicine¹, Pediatrics², and Rehabilitation Medicine³, Keimyung University School of Medicine, Daegu, Korea

A 15q25-qter partial trisomy characterized by pre or postnatal overgrowth, tall stature, macrocephaly and craniosynostosis has rarely been reported. The cause of overgrowth has been thought to be the triplication of the insulin-like growth factor 1 receptor (*IGF1R*) gene located on the 15q26.3. We report a patient with partial trisomy 15q25.3-qter showing mental retardation, developmental delay, macrocephaly, long narrow face, ptosis, high palate arch, scoliosis, clinodactyly and overgrowth. Additional material located on terminal 2q was found in karyotyping analysis. In bacterial artificial chromosome (BAC) clone-based-array comparative genomic hybridization (aCGH) analysis, a gain of 31 clones on 15q25.3-qter and a loss of 2 clones on 2q37.3 were observed. An extra copy of *IGF1R* gene was observed on derivative chromosome 2 in FISH analysis. In conclusion, the patient was diagnosed to have de novo 46,XX,der(2)t(2;15)(q37.3;q25.3) chromosome complement. Adequate genetic counseling and regular follow-ups would be needed for the patient. (*Korean J Lab Med* 2009;29:66-70)

Key Words : 15q25-qter trisomy, Array comparative genomic hybridization (aCGH), *IGF1R* gene

서 론

15q25-qter 부분삼염색체(partial trisomy)는 지금까지 약 15예 정도 보고된 드문 염색체 이상으로, 산전 또는 산후 과도 성장(prenatal or postnatal overgrowth), 장신(tall stature), 두개골조기융합증(craniosynostosis)과 대두증(macrocephaly)이 특징적인 임상양상으로 알려져 있다[1-5]. 과도성장은 염색체질환에서는 매우 드물게 나타나는 임상양상으로, 15q25-qter

부분삼염색체에서는 15q26.3에 위치한 insulin-like growth factor 1 receptor (*IGF1R*) 유전자 복제수(copy number) 증가가 과도성장의 원인으로 생각되고 있다[4, 5].

저자들은 정신지체, 발달지연, 척추측만증, 측만지증 등 다발성 이상과 함께 과도성장이 의심되고, 염색체, FISH 검사와 array comparative genomic hybridization (aCGH) 검사에서 *IGF1R* 유전자를 포함한 15q25.3-qter 부분삼염색체가 확인된 1예를 경험하였기에 문헌고찰과 함께 보고하는 바이다.

증 례

37개월 여아가 정신지체, 발달지연을 주소로 내원하였다. 환아는 둔위(breech presentation)로 재태 36주에 제왕절개로 출생하였고, 출생 당시 체중 2,600 g이었고, 울음과 활동은 정

Received : July 3, 2008

Revision received : October 18, 2008

Accepted : October 22, 2008

Corresponding author : Jung-Sook Ha, M.D.

Department of Laboratory Medicine, Keimyung University
School of Medicine, 194 Dongsan-dong, Jung-gu, Daegu
700-712, Korea

Tel : +82-53-250-7266, Fax : +82-53-250-7275

E-mail : ksksmom@dsmc.or.kr

Manuscript No : KJLM2147

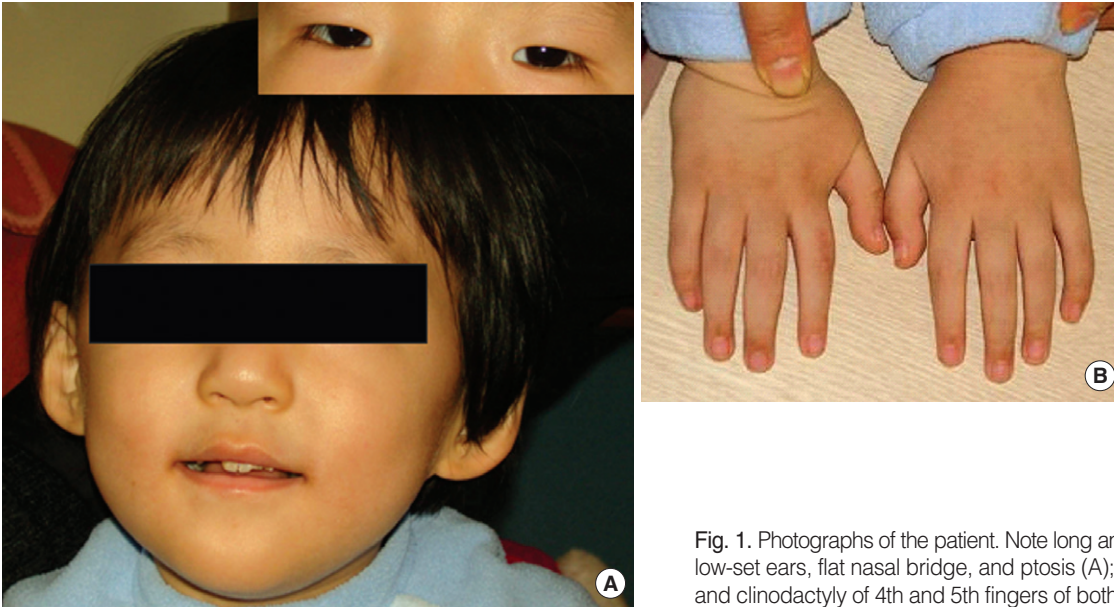


Fig. 1. Photographs of the patient. Note long and triangular face, low-set ears, flat nasal bridge, and ptosis (A); and long fingers and clinodactyly of 4th and 5th fingers of both hands (B).

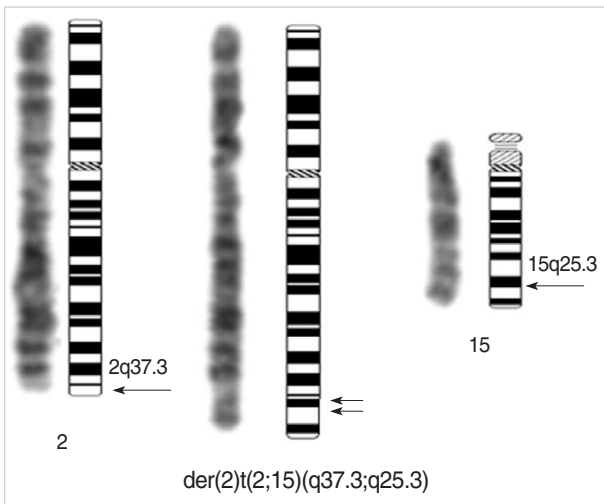


Fig. 2. G-banded partial karyotype of the patient showing 46,XX, der(2)t(2;15)(q37.3;q25.3).

상이었다. 산모는 두 차례의 임신력을 가지고 있었으며, 사산력이나 중절은 없었으며, 임신 기간 동안 특별한 문제는 없었다. 환아 위로 2명의 여자형제(11세, 8세)가 있었으나 모두 정상 발달과 성장을 보였고, 아버지와 어머니의 신장은 각각 170 cm, 160 cm였다. 환아는 생후 12개월에 앉기 시작하였고, 24개월에 걸었으며, 내원 당시 언어지연(수용언어 7개월, 표현언어 4개월) 및 행동발달지연을 보이고 있었다. 내원 당시 신장 115 cm (75–90 percentile), 몸무게는 17 kg (90–97 percentile), 두위는 102 cm (90–97 percentile)로 성장이 빠른 편에 속하였다. 머리나 안면 비대칭은 관찰되지 않았고, 얼굴이 다소 긴 편

으로 턱이 뾰족한 형태였다. 양안격리증(hypertelorism), 사시(strabismus), 안검하수(ptosis), 낮은 비교, 낮은 귀가 관찰되었고, 높은 구개궁과 함께 충치가 많았다(Fig. 1A). 손가락, 발가락이 가늘고 긴 편이었고, 양손 4, 5번째 손가락은 측만지중(clinodactyly)을 보이면서 왼쪽 3, 4, 5번째 손가락의 굴절운동제한(flexion limitation)을 보였다(Fig. 1B). 신체전반으로는 척추측만증(scoliosis)이 관찰되었고, 심초음파에서는 특이사항이 없었다.

염색체 검사를 실시한 결과, 2번 염색체 장완 말단에 기원을 알 수 없는 염색질이 추가되어 있었고[46,XX,add(2)(q37)](Fig. 2), 부모 염색체 검사에서는 같은 이상이 관찰되지 않았다. 추가된 염색질체의 기원을 알아보기 위해 aCGH를 실시하였다. aCGH 분석은 bacterial artificial chromosome (BAC) 클론이 올려진 MacArray™ Karyo 4000 (Macrogen Inc., Seoul, Korea) 칩을 사용하였다. 형광표지자는 cyanine 3와 cyanine 5 두 가지를 사용하였고, 정상인의 DNA와 비교하여 특정 클론에 대한 정상화된 log2 비율(normalized log2 ratio)이 0.25 초과일 경우 증폭(gain)으로, 0.25 미만일 경우 결실(loss)로 판단하였다. 환자 결과에 대한 분석에서 *IGF1R* 유전자 클론(15q26.3)을 포함하여 15q25.3 부위에서 15qter에 이르는 부위에 존재하는 31 클론, 약 16 Mb에서 증가된 시그널을 보여주고 있었으며, 2q37에 존재하는 마지막 두 클론, 약 0.4 Mb에서 유의하게 감소된 형광시그널을 보여주었다(Fig. 3). *IGF1R* 유전자가 포함된 BAC 클론으로 제작한 소식자를 이용하여 FISH 검사를 시행한 결과, 간기 세포에서 3개의 *IGF1R* 시그널이 관찰되었고, 중기세포에

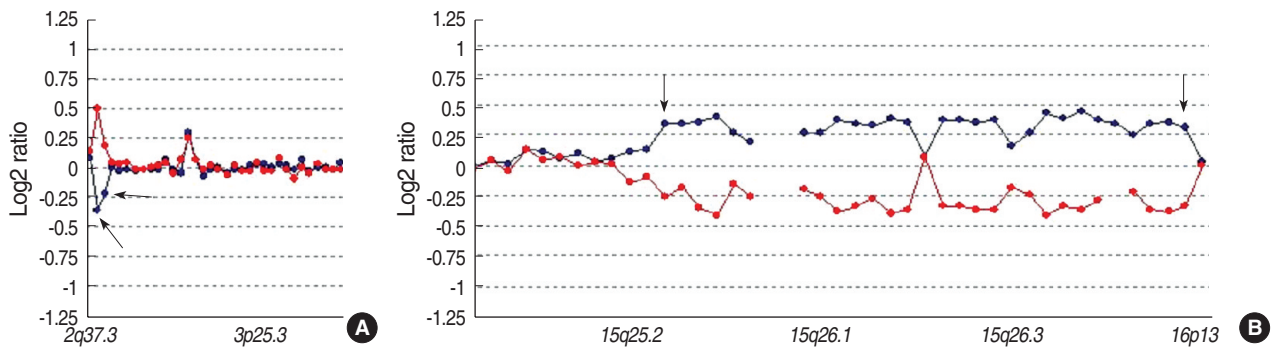


Fig. 3. The ratio plots from array comparative genomic hybridization (aCGH). Normalized data in which the test sample was labeled with cyanine 3 are shown in blue, while that in which the test sample was labeled with cyanine 5 are shown in red. A gain of a particular clone is manifested as a positive (upward) deviation of the blue signal from modal value 0.25 and a negative (downward) deviation of the red signal from -0.25 for same clone. Conversely, a loss of a clone shows the opposite pattern. (A) A two-clone loss on 2q37.3 (arrows) and (B) a thirty one-clone gain on 15q25.3-qter (between arrows) are found.

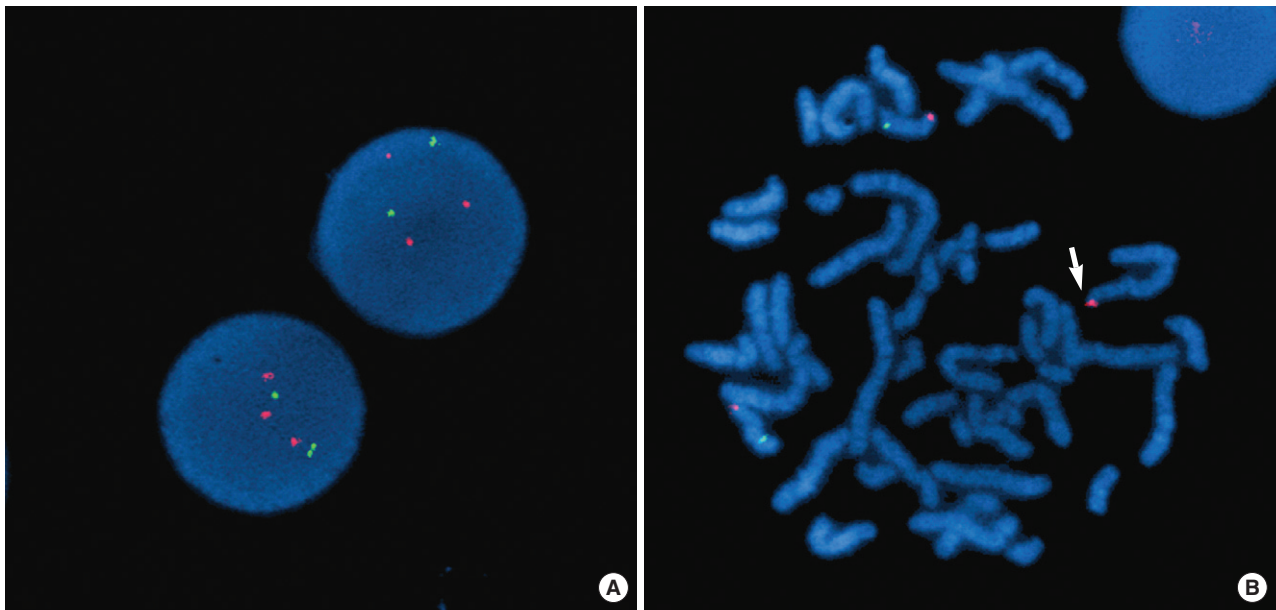


Fig. 4. (A) Three copies of insulin-like growth factor 1 receptor gene (*IGF1R*) (red signals) and two copies of 15q11.2 (green signals, control) are found on interphase cells. (B) Additional copy of *IGF1R* (red signal, arrow) is found on terminal 2q on metaphase cell.

서는 2번 염색체에서 추가 *IGF1R* 시그널이 확인되었다(Fig. 4). 따라서 2번 염색체 말단에 전좌된 염색체의 기원은 15번 말단으로 판단되었고, aCGH 결과에 근거하여 46,XX,der(2)t(2;15)-(q37.3;25.3)로 진단하였다. 환아는 현재 언어치료와 물리치료를 받고 있는 중이다.

고 찰

Zolino 등[1]은 15q 부분삼염색체를 가진 환자들을 15q21-q24와 15q25-qter로 나누어 임상양상을 비교한 후, 정신지체, 척추측만증, 길고 좁으며 비대칭적인 얼굴형(long narrow asym-

metric face), 근력저하, 선천성심질환, 신이상 등 공통적인 이상 외에, 산전과도성장, 장신, 대두, 두개골조기유합증, 큰 엄지손가락과 발가락(broad thumb/big toe)이 15q25-qter 부분삼염색체에서 특징적으로 나타난다고 보고하였다. 그 후 다른 증례들에서도 과도성장, 장신, 척추측만증, 측만지증이 반복적으로 관찰되었고, 다만 두개골조기유합증은 Zolino 등[1]의 보고 이후 거의 관찰되지 않는데, Nagai 등[2]은 두개골조기유합증보다는 골격계 이상이 오히려 15q 부분삼염색체 질환에 특징적인 이상이라고 주장하기도 하였다. 본 환아도 비교적 큰 두위와 좁고 긴 얼굴형은 보이나 두개골조기유합증은 관찰되지 않았고, 척추측만증, 측만지증 등 골격계 이상이 나타나고 있었다.

생전, 생후 성장 관찰은 제대로 이루어지지 못하였으나, 37개월 인 현재 부모의 신장과 환자의 나이에 비해 빠른 성장을 보여주고 있어 과도성장의 가능성도 배제할 수 없다.

과도성장은 염색체질환에서는 매우 드물게 나타나는 임상양상으로, 몇몇 염색체 질환이 보고되기 시작하면서 과도성장과 관련된 염색체 부위 및 후보 유전자에 대한 이해가 점차 이루어지고 있다. 4p16.3의 fibroblast growth factor receptor gene 3 (*FGFR3*), 11p15.5의 insulin-like growth factor 2 (*IGF2*)와 20p11.2의 somatostatin receptor 4 (*SSTR4*) 유전자들이 부분삼염색체와 관련되어 과도성장 후보유전자로 알려져 있다 [6-8]. *IGF1R* 유전자는 *IGF1*에 의한 신호전달과 세포분열에 관여하는 세포막 수용체로 태아 성장과 생후 성장에 중요한 역할을 한다[9]. 15q 삼염색체에서는 과도성장이 관찰되는 반면, 15q 단일염색체 환자들에서는 대부분 태내성장지연(intrauterine growth retardation)이 관찰된 이후 과도성장 관련 유전자로 대두되었다[10]. 이후 FISH 검사를 통해 태내성장지연과 생후과도성장을 보인 두 환자에서 각각 *IGF1R* 유전자 1 복제수와 3 복제수가 보고되었고, *IGF1R* 1 복제수를 지닌 피부섬유아세포가 *IGF1R* 3 복제수를 가진 세포에 비해 성장이 더딘 것이 실험을 통해 규명되기도 하였다[2, 11]. 그러나, Roggenbuck 등 [5]은 *IGF1R* 유전자 3 복제수가 두개골조기유합증이나 과도성장을 유발할 만큼 유전자 증가량이 충분하지 않으며, 활성화된 촉진자(promoter)와 연관된 부위로 전좌되어 *IGF1R*이 활성화되었을 것이라는 의견을 내놓기도 하였다. 따라서 추후 *IGF1R* 유전자량 증가와 더불어 과발현에 대한 연구가 뒤따라야 할 것으로 생각된다.

본 환아는 2q37.3 부분소실이 동반되어 있는데, aCGH 결과를 보면 2번 장완 최말단의 두 클론, 약 0.4 Mb 소실이 관찰된다. 2q37.3 부분소실은 비교적 많이 보고된 이상으로, 단중수족-정신지체(brachydactyly-mental retardation) 증후군(BDMR, mim 600430)과 유사한 짧은 중수/중족골, 저신장을 보이는 것으로 알려져 있다[12]. 본 환아와 비교적 유사한 결실(2q 말단 0.3-1.9 Mb 결실)을 보인 이전 증례에 따르면, 경한 정신지체, 둥근 얼굴, 성긴 머리카락, 이마돌출, 위로 올라간 안검열, 사시, 짧은 말단 지절골, 간질, 습진이 특징적으로, 본 증례와 차이가 있었다[13]. 또한, 본 환아의 결실 부위가 매우 적고, 주요 유전자 분포가 없음을 보아, 본 환아의 표현형 대부분은 2q 말단 결실보다는 15q 삼염색체에 의해 영향을 받았을 것으로 추측할 수 있겠다.

De novo로 발생한 불균형전좌에서 전좌부위가 적을 경우 형태학적 분석만으로는 전좌된 염색질의 기원을 알 수 없는 경우

가 대부분이며, FISH, multicolor (M)-FISH, CGH, spectral karyotyping (SKY) 등의 방법들이 추가적으로 필요하다. aCGH는 형광표지자가 부착된 대상(test) DNA와 정상(reference) DNA를 microarray 상에 경쟁적으로 결합시킨 후 그 형광강도의 비율(test: reference, normalized ratio)로 상대적 DNA 복제수를 검사하는 방법으로서, 진단적 영역에서는 결실이나 증폭, 불균형전좌 등 유전자량 불균형을 검출하는 데 유용하게 쓰일 수 있는 검사법이다[14]. 본 환자에서는 2번 염색체에 전좌된 염색질의 기원을 알 수 있었을 뿐 아니라, 기존 형태학적 방법이나 M-FISH, CGH에 비해 더 높은 해상도를 제공함으로써 염색체 이상과 형태학적 이상의 연관성을 찾는 데 더 도움을 준 방법이라고 생각된다.

앞으로 이 환아는 적절한 유전상담과 함께 주기적인 성장, 발달 관찰이 필요할 것이라 생각되며, *IGF1R* 유전자량 증가 및 발현 증가에 대한 추가적인 연구가 필요할 것으로 생각된다.

요 약

15q25-qter 부분삼염색체는 매우 드문 염색체 이상으로 산전 혹은 산후 과도성장, 장신, 대두증, 두개골조기유합증이 특징적으로 알려져 있다. 15q26.3에 위치한 insulin-like growth factor 1 receptor (*IGF1R*) 유전자량 증가가 과도성장의 원인으로 생각되고 있다. 저자들은 정신지체, 발달지연, 대두증, 길고 좁은 얼굴형, 안검하수, 높은 구개궁, 척추측만증, 측만지증과 과도성장을 보인 15q25.3-qter 부분삼염색체 1예를 보고한다. 환아는 염색체 검사에서 2번 염색체의 불균형전좌가 관찰되었고, BAC 클론을 이용한 aCGH 검사에서 2q37.3 영역의 2개 클론 결실과 함께 15q25.3-qter 영역의 31개 클론의 증가가 관찰되었다. 또한 FISH 검사에서 2번 염색체의 추가염색질에서 *IGF1R* 유전자 시그널이 확인되었다. 환아는 de novo 46,XX,der(2)-t(2;15)(q37.3;25.3)로 진단되었고, 앞으로 적절한 유전상담, 주기적인 성장 관찰이 필요하리라 사료된다.

감 사

본 증례의 연구와 투고에 동의하여주신 본 환아와 그 가족에게 감사를 드립니다.

참고문헌

1. Zollino M, Tiziano F, Di Stefano C, Neri G. Partial duplication of

- the long arm of chromosome 15: confirmation of a causative role in craniosynostosis and definition of a 15q25-qter trisomy syndrome. *Am J Med Genet* 1999;87:391-4.
2. Nagai T, Shimokawa O, Harada N, Sakazume S, Ohashi H, Matsumoto N, et al. Postnatal overgrowth by 15q-trisomy and intrauterine growth retardation by 15q-monosomy due to familial translocation t (13;15): dosage effect of IGF1R? *Am J Med Genet* 2002;113:173-7.
 3. Faivre L, Gosset P, Cormier-Daire V, Odent S, Amiel J, Giurgea I, et al. Overgrowth and trisomy 15q26.1-qter including the IGF1 receptor gene: report of two families and review of the literature. *Eur J Hum Genet* 2002;10:699-706.
 4. Faivre L, Rousseau T, Laurent N, Gosset P, Sanlaville D, Thauvin-Robinet C, et al. Prenatal overgrowth and mosaic trisomy 15q25-qter including the IGF1 receptor gene. *Prenat Diagn* 2004;24:393-5.
 5. Roggenbuck JA, Mendelsohn NJ, Tenenholz B, Ladda RL, Fink JM. Duplication of the distal long arm of chromosome 15: report of three new patients and review of the literature. *Am J Med Genet A* 2004;126:398-402.
 6. Partington MW, Fagan K, Soubjaki V, Turner G. Translocations involving 4p16.3 in three families: deletion causing the Pitt-Rogers-Danks syndrome and duplication resulting in a new overgrowth syndrome. *J Med Genet* 1997;34:719-28.
 7. Elliott M and Maher ER. Beckwith-Wiedemann syndrome. *J Med Genet* 1994;31:560-4.
 8. Faivre L, Viot G, Prieur M, Turleau C, Gosset P, Romana S, et al. Apparent Sotos syndrome (cerebral gigantism) in a child with trisomy 20p11.2-p12.1 mosaicism. *Am J Med Genet* 2000;91:273-6.
 9. Baker J, Liu JP, Robertson EJ, Efstratiadis A. Role of insulin-like growth factors in embryonic and postnatal growth. *Cell* 1993;75:73-82.
 10. Roback EW, Barakat AJ, Dev VG, Mbikay M, Chrétien M, Butler MG. An infant with deletion of the distal long arm of chromosome 15 (q26.1-qter) and loss of insulin-like growth factor 1 receptor gene. *Am J Med Genet* 1991;38:74-9.
 11. Okubo Y, Siddle K, Firth H, O'Rahilly S, Wilson LC, Willatt L, et al. Cell proliferation activities on skin fibroblasts from a short child with absence of one copy of the type 1 insulin-like growth factor receptor (IGF1R) gene and a tall child with three copies of the IGF1R gene. *J Clin Endocrinol Metab* 2003;88:5981-8.
 12. Shrimpton AE, Braddock BR, Thomson LL, Stein CK, Hoo JJ. Molecular delineation of deletions on 2q37.3 in three cases with an Albright hereditary osteodystrophy-like phenotype. *Clin Genet* 2004;66:537-44.
 13. van Karnebeek CD, Koevoets C, Sluijter S, Bijlsma EK, Smeets DF, Redeker EJ, et al. Prospective screening for subtelomeric rearrangements in children with mental retardation of unknown aetiology: the Amsterdam experience. *J Med Genet* 2002;39:546-53.
 14. Carret CK, Horrocks P, Konfortov B, Winzeler E, Qureshi M, Newbold C, et al. Microarray-based comparative genomic analyses of the human malaria parasite *Plasmodium falciparum* using Affymetrix arrays. *Mol Biochem Parasitol* 2005;144:177-86.