

4p 아종말체의 결실을 동반한 모자이크형 4번 환 염색체 1예

김정현¹ · 오필수² · 나혜연² · 김선희¹ · 조현찬³

성균관대학교 삼성서울병원 진단검사의학과, 한림의대 소아청소년과학교실², 한림의대 진단검사의학교실³

A Case of Mosaic Ring Chromosome 4 with Subtelomeric 4p Deletion

Jeong Hyun Kim, M.D.¹, Phil Soo Oh, M.D.², Hye Yeon Na, M.D.², Sun-Hee Kim, M.D.¹, and Hyoun Chan Cho, M.D.³

Department of Laboratory Medicine¹, Samsung Medical Center, Sungkyunkwan University School of Medicine, Seoul; Departments of Pediatrics² and Laboratory Medicine³, Hallym University School of Medicine, Seoul, Korea

Ring chromosome is a structural abnormality that is thought to be the result of fusion and breakage in the short and long arms of chromosome. Wolf-Hirschhorn syndrome (WHS) is a well-known congenital anomaly in the ring chromosome 4 with a partial deletion of the distal short arm. Here we report a 10-month-old male of mosaic ring chromosome 4 with the chief complaint of severe short stature. He showed the height of -4 standard deviation, subtle hypothyroidism and mild atrial septal defect/ventricular septal defect, and also a mild language developmental delay was suspected. Brain magnetic resonance imaging showed multifocal leukomalacia. Chromosomal analysis of the peripheral blood showed the mosaic karyotype with [46,XY,r(4)(p16q35)[84]/45,XY,-4[9]/91,XXYY, dic r(4;4)(p16q35;p16q35)[5]/46,XY,dic r(4;4)(p16q35;p16q35)[2]]. FISH study showed the deletion of the 4p subtelomeric region with the intact 4q subtelomeric and WHS region. Both paternal and maternal karyotypes were normal. We compared the phenotypic variation with the previously reported cases of ring chromosome 4. The ring chromosome 4 with the subtelomeric deletion of short arm seems to be related with the phenotype of short stature. (*Korean J Lab Med* 2009; 29:77-81)

Key Words : r(4) chromosome, Mosaic ring chromosome, Short stature

서 론

환 염색체(ring chromosome)는 염색체의 구조적 이상 중에서 염색체의 장완과 단완의 말단이 일부 소실되어 양쪽 끝끼리 붙어서 환상형을 형성하는 것을 지칭한다[1]. 환자들은 임상적으로 발달 지체를 흔히 나타내며, 소실된 유전자 부위 정도에 따라 비교적 경한 임상 양상부터 심한 이상까지 다양하게 나타난

다[2]. 4번 환 염색체의 경우 염색체 말단 부위의 소실 부위와 범위에 따라 다양한 임상 양상을 나타낼 수 있으며, 비교적 임상 양상이 잘 알려진 Wolf-Hirschhorn 증후군(WHS)을 보일 수 있다[3, 4]. 저자들은 심한 저신장을 주소로 내원하여 염색체 검사를 시행한 환아에서 WHS 부위의 소실 없이 4번 염색체 단완의 말단 소실을 동반한 환 염색체를 관찰하여 문헌 고찰과 함께 보고하는 바이다.

Received : September 25, 2008

Manuscript No : KJLM2175

Revision received : December 24, 2008

Accepted : December 30, 2008

Corresponding author : Phil Soo Oh, M.D.

Department of Pediatrics, Hallym University Medical Center,
94-200 Yeongdeungpo-dong 2-ga, Yeongdeungpo-gu, Seoul
150-719, Korea
Tel : +82-2-2639-5200, Fax : +82-2-2636-1008
E-mail : ohphilia@unitel.co.kr

증 례

생후 10개월 남아가 심한 저신장을 주소로 내원하여 염색체 검사를 시행하였다. 환아는 41주 만삭아로 제왕절개로 출생 시키는 46 cm로 3 백분위수, 체중은 2.8 kg로 10-25 백분위수에

해당하였다. 생후 2주째 시행한 심장초음파에서 7 mm 2차공 심방중격결손 및 2-3 mm 심실중격결손을 보였다. 8개월에 시행한 추적검사에서는 심실중격결손은 막혔으며 심방중격결손은 4 mm로 줄었다. 아버지의 키는 170 cm, 어머니의 키는 156 cm 였고 형제는 없었으며 가족력상 별다른 특이사항은 없었다. 환아는 평상시 식욕이 부진하였고 내원 당시 키는 64 cm로 -4 표준편차(SD)의 저신장을 보였으며 체중은 6.1 kg, 두위는 41 cm 정도였다. 환아의 외래 추적 관찰에서 경한 언어 발달 지체를 확인할 수 있었다. 검사 소견으로 골연령은 약 6개월, 성장호르몬 자극검사는 정상이었으며, magnetic resonance imaging (MRI) 검사상 뇌하수체는 정상이었으나 양측 두정후두 부위, 오른쪽 측두엽 및 양측 전두엽에서 다병소성 백색연화증 소견과 좌측 전두엽에 정맥혈관종 소견을 볼 수 있었다(Fig. 1). 또한 출생 당시 시행한 선천성 대사이상검사상 특이소견이 없었으나, 생후 10개월 내원 당시 시행한 갑상샘 호르몬 검사에서 T3 126.74 ng/dL, T4 4.5 µg/dL, thyroid-stimulating hormone (TSH) 10.96 µIU/mL, thyroxine-binding globulin (TBG) 16.2 µg/

mL로 경미한 갑상샘 기능저하의 소견을 보였다.

1. 세포유전학적 검사

환아의 말초혈액을 이용하여 세포유전학적 검사를 시행하였다. 말초혈액의 림프구를 phytohaemagglutinin (PHA)를 첨가한 RPMI 배지에서 3일간 배양하였고, 제작된 슬라이드를 G-분염법을 통해 염색하였다. 총 100개의 분열세포를 분석한 결과 다음과 같은 모자익형의 핵형을 보였다: [46,XY,r(4)(p16-q35)[84]/45,XY,-4[9]/91,XXYY,dic r(4:4)(p16q35;p16q35)[5]/46,XY,dic r(4:4)(p16q35;p16q35)[2]] (Fig. 2). 추가적으로 r(4)와 연관된 염색체 말단의 소실 여부와 4p 결실 증후군(deletion syndrome)과 연관된 WHS의 소실 여부를 알아보기 위해 FISH 분석을 실시하였다. FISH probe는 4p subtelomeric probe (Cytocell, Oxfordshire, UK), 4q subtelomeric probe 및 WHS probe (Abbott Molecular/Vysis, Des Plaines, IL, USA)로 검사하였다. 그 결과 4q 아종말체(subtelomere) 및 WHS 부위

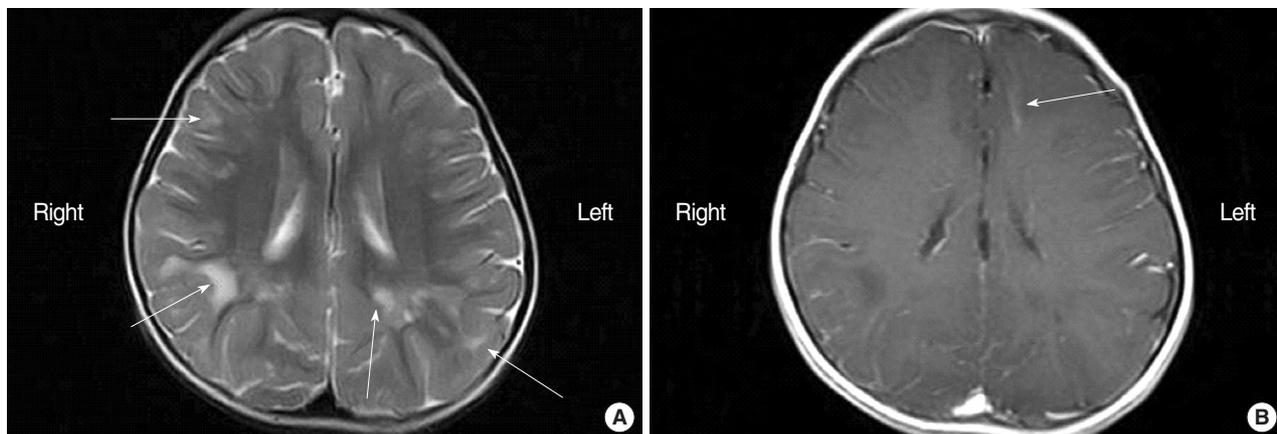


Fig. 1. Brain MRI showing multifocal leukomalacia in the bilateral occipito-parietal, right temporal and bilateral frontal lobes (A) and venous angioma in the left frontal lobe (B).

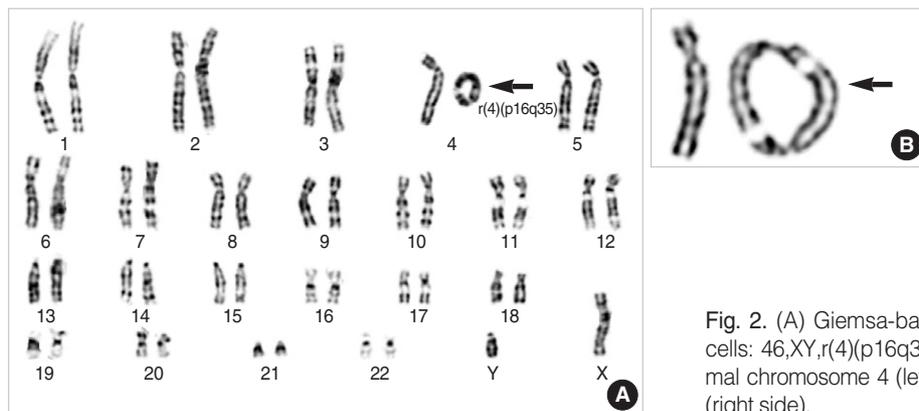


Fig. 2. (A) Giemsa-banding karyogram of peripheral blood cells: 46,XY,r(4)(p16q35). (B) Partial karyogram showing normal chromosome 4 (left side) and dic r(4:4)(p16q35;p16q35) (right side).

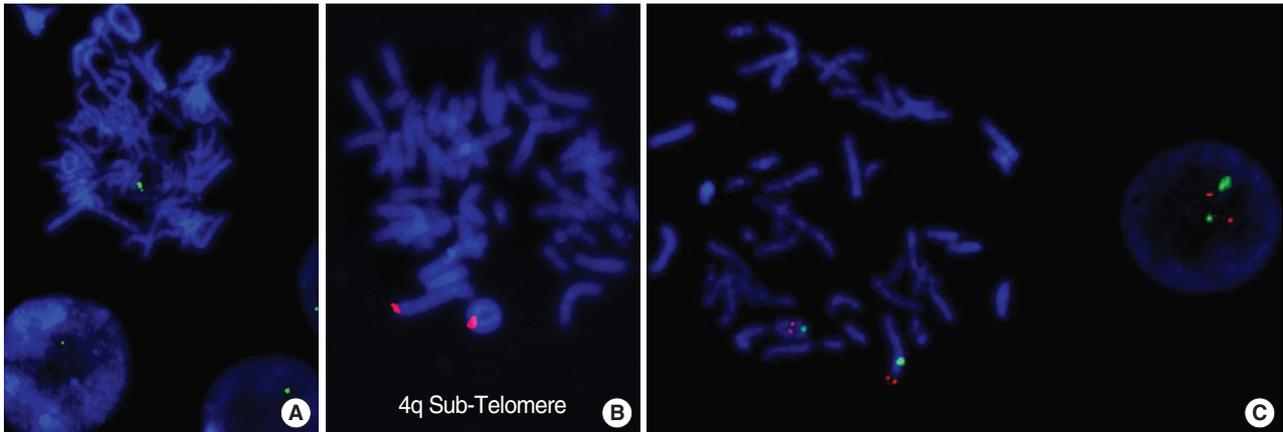


Fig. 3. Metaphase FISH of peripheral blood cells using a 4p subtelomeric probe (Cytocell, UK), 4q subtelomeric and WHS probes (Abbott Molecular/Vysis, USA). (A) The single green color indicates deletion of a 4p subtelomere. (B, C) Intact 4q and WHS probes were detected.

는 보존되어 있었으며 4p subtelomeric 부위에서만 소실을 보이는 소견을 나타내었다(Fig. 3). 환자 부모의 염색체 검사는 정상 소견을 나타내었다.

고 찰

환 염색체를 보이는 환자에서 흔히 나타나는 임상 양상인 저신장과 발달지체는 환 염색체에서 설명되는 두 가지 기전인 동적 모자이크형(dynamic mosaicism)에 의한 현상과 흔히 동반되어 나타나는 유전자의 소실에 의해 설명되고 있다[5]. 동적 모자이크형으로 설명되는 현상은 환형의 염색체가 분열시 자매염색체 교환(sister chromatid exchange) 현상에 의해 세포 분열시 이차적인 염색체의 소실이나 획득이 일어나게 되고 이상이 있는 세포가 사멸하는 현상을 말한다. 이는 환 염색체가 형성된 염색체의 종류에 상관없이 지속적인 세포의 분열시 전반적인 환자의 성장을 감소시키는 요인이 되게 된다. 이러한 환 염색체의 특징으로 환자에서 보이는 임상적 특징과 외형이 염색체의 소실에 의해 일어나는 것인지, 또는 모자이크형에 수반되어 나타나는 염색체의 부분적 이수성(aneuploidy)에 의해 나타나는 것인지는 명확히 알려지지 않고 있다.

현재까지 국내에서 보고된 환 염색체 증례는 약 십여편이 존재하며 주로 13번, 18번, 21번 등의 acrocentric 염색체에서 많이 보고되었다. Kim 등[6]의 보고에 따르면 국내에서 염색체 검사가 의뢰되었던 4,117명의 환자들을 분석한 결과 전체 염색체 이상 중 환 염색체 이상은 1.5%를 차지하는 것으로 나타났다. 환 염색체 이상을 보고한 증례들에서 이상을 보인 환 염색체의 말단결실 여부는 FISH 검사에서만 결실 부위가 판별되고 핵형

분석에 의해 파악되지 않는 증례들이 있었으며, 핵형분석만 실시하여 정확한 염색체 핵형이 기재되지 않는 증례들도 존재하였다[7-9].

4p 말단 부위의 소실을 보고한 문헌으로부터 미국생명공학정보센터(National Center for Biotechnology Information, NCBI)의 염색체 지도를 이용하여 염색체 소실 부위와 증상 발현을 비교해보면 염색체 소실의 정도와 표현형이 밀접한 연관성을 보이며, 특히 염색체의 말단 부위 소실은 저신장 및 발달지체의 표현형을 공통적으로 포함하는 것으로 나타났다.

Lee 등[10]의 보고에 의하면 저신장과 불임을 주소로 내원한 환자의 염색체 검사상 46,XX,r(4)/45,XX,-4/46,XX,dic r(4)/47,XX,r(4),+r(4)/46,XX의 핵형을 나타내었고, bacterial artificial chromosome (BAC) clone을 이용한 FISH 검사를 통해 4번 염색체가 단완의 말단으로부터 약 800 Kb 정도 소실되었음을 알 수 있었다. 후에 이 환자는 특별한 조치 없이 임신하여 정상 핵형의 태아를 임신한 것으로 보고되었다.

또한 Piers 등[11]은 경련과 발달 지체로 내원하여 염색체 검사상 46,XX,r(4)(p16q35)의 핵형을 보였던 2세 여아를 보고하였다. 환아는 추가적인 검사를 통해 난청과 2형 당뇨의 증상을 수반함을 확인할 수 있었다. DNA 다형성 표지자를 이용한 분자유전학적 검사상 4번 염색체 말단으로부터 약 1.7 Mb 부위에 위치하는 Fibroblast Growth Factor Receptor 3 (FGFR3)와 WHS 부위는 보존되었고 0.4 Mb 부위의 D4S3359 부위는 소실되었음이 확인되어, 환아의 염색체 소실 부위는 4번 염색체 단완의 약 0.4 Mb 부터 1.7 Mb 사이로 예상되었다.

WHS 부위가 보존된 4p 결실 증례와는 달리 WHS 부위의 소실을 포함한 r(4)의 경우 발달 지체와 저체중 외에 소두증과 구순

구개열을 공통적으로 포함하고 있었다[12-14]. 이 부위는 4번 염색체의 말단으로부터 약 1.9 Mb 위치에 존재한다[15]. 최근 4번 염색체 단완의 원위부 소실 없이 근위부 소실(proximal interstitial deletion)만 보인 WHS의 경우 특징적인 저신장 또는 성장지연 및 심장 기형의 표현형을 나타내지 않았다는 증례들이 보고되었다[16-18]. 이러한 보고들을 바탕으로 유전형-표현형 간의 유전자 지도작성(mapping)이 시도되면서 4p 말단으로부터 400-760 bp 부위, 즉 원위부 말단이 저신장을 초래하는 부위임이 제시되고 있다[19].

FISH 미세결실(microdeletion) probe가 임상적으로 도입되면서 염색체 검사상 유사한 핵형을 나타내는 환자들에서 좀더 세분화된 보고가 이루어지고 있고, 4p 미세결실을 나타내는 경우 WHS와 유사한 양상을 나타내나 경한 타입의 표현형을 보이는 Pitt-Rogers-Danks 증후군(PRDS)을 구분하여 기술하고 있다[20, 21]. 본 증례에서와 같이 4p 아종말체 부위의 소실이 확인되었으며 WHS에서 나타나는 특징적인 안면의 기형없이 저신장을 보이는 경우 WHS나 PRDS의 부위보다 말단 부위의 유전자 소실로 유추해 볼 수 있다.

한편, 뇌 MRI 검사상 다병소성 백색연화증 소견을 볼 수 있었는데, 이는 수초형성(myelination)이 잘 안 되어 나타나는 현상으로 생각되었다. 발달 지체와 소두증, 구순열 등 다발성 기형을 보이는 16개월 된 환아에서 4번 환 염색체가 발견되었고 뇌 MRI상 수초형성이 잘 안된 소견이 관찰된 바 있으며[11], 18번 환 염색체를 가진 환아의 뇌 MRI에서도 비정상적인 수초형성을 보인 경우가 있었다[22].

본 증례의 환아에서 나타나는 여러가지 임상 양상이 아종말체 부위의 결실을 동반한 r(4)에서 특이한 양상인지에 대하여는 좀 더 많은 보고가 필요할 것으로 생각되며, 여러 문헌에서 공통적으로 나타나는 임상 양상인 저신장은 4번 염색체 단완 말단의 소실에 의한 것으로 생각된다.

요 약

환 염색체는 염색체의 장완과 단완의 말단이 일부 소실되어 양쪽 끝끼리 붙어서 고리 형태를 형성하는 염색체의 구조적 이상으로, 4번 염색체에서 발생하는 경우 Wolf-Hirschhorn 증후군(WHS)을 보일 수 있다. 본 증례는 심한 저신장을 주소로 내원한 생후 10개월 남아에서 4번 염색체의 모자익형을 보인 환아에 대한 보고이다. 환아는 -4 표준편차(SD)의 저신장, 경미한 갑상샘 기능저하, 경한 심방중격결손 및 심실중격결손 그리고 경한 언어발달 지체 소견을 보였다. 뇌 자기공명영상 검사상 다병소

성 백색연화증 소견이 관찰되었다. 환아의 말초혈액을 이용한 염색체 검사상 [46,XY,r(4)(p16q35)[84]/45,XY,-4[9]/91,XXYY,dic r(4;4)(p16q35;p16q35)[5]/46,XY,dic r(4;4)(p16q35;p16q35)[2]]의 모자익형을 보였고, 환 염색체를 보인 4번 염색체의 말단 부위의 소실을 보기 위해 시행한 FISH 검사상 4q 아종말체 및 WHS 부위는 보존되었으나 4p 아종말체 부위가 소실된 소견을 보였다. 환아의 부모 핵형은 정상 소견이었다. 본 환아의 증례와 더불어 4번 환 염색체를 나타내어 단완의 소실 부위를 보인 증례를 문헌 고찰을 통해 비교해보았다. 본 증례는 4번 염색체의 환 염색체 형성시 아종말체의 일부가 소실된 경우로 4번 염색체 단완 말단의 소실은 저신장의 표현형과 연관성이 있을 것으로 생각된다.

참고문헌

- Gardner RJ and Sutherland GR, eds. Chromosome abnormalities and genetic counseling. 3rd ed. Oxford: Oxford University Press, 2004:178-81.
- Shashi V, White JR, Pettenati MJ, Root SK, Bell WL. Ring chromosome 17: phenotype variation by deletion size. Clin Genet 2003;64:361-5.
- Bergemann AD, Cole F, Hirschhorn K. The etiology of Wolf-Hirschhorn syndrome. Trends Genet 2005;21:188-95.
- Rauch A, Schellmoser S, Kraus C, Dorr HG, Trautmann U, Altherr MR, et al. First known microdeletion within the Wolf-Hirschhorn syndrome critical region refines genotype-phenotype correlation. Am J Med Genet 2001;99:338-42.
- Kosztolanyi G. Does "ring syndrome" exist? An analysis of 207 case reports on patients with a ring autosome. Hum Genet 1987;75:174-9.
- Kim SS, Jung SC, Kim HJ, Moon HR, Lee JS. Chromosome abnormalities in a referred population for suspected chromosomal aberrations: a report of 4117 cases. J Korean Med Sci 1999;14:373-6.
- Hwang SJ, Lee JH, Park IY, Moon HB, Oh JH, Lee GS, et al. A case of de novo ring (13) chromosome with deletion 13q32.2→qter. Korean J Obstet Gynecol 2002;45:323-6. (황성진, 이지현, 박인양, 문희봉, 오준환, 이귀세라 등. 새로 발생한 13q32.2→qter 결손과 동반된 13번 환상염색체 환아 1예. 대한산부인과학회지 2002;45:323-6.)
- Park YM, Nho HN, Kim SZ, Ahn YM. Cytogenetic evaluation of a patient with ring chromosome 9 presenting failure to thrive and developmental delay. Korean J Pediatr 2008;51:426-30. (박윤미, 노한내, 김숙자, 안영민. 성장부진과 발달지연을 보인 환아에서 확인된 환

- 상 9번 염색체 1예의 세포유전학적인 연구. Korean J Pediatr 2008;51:426-30.)
9. Jung YK and Lee GH. A case of ring chromosome 20 with mental retardation and epilepsy. Korean J Pediatr 2005;48:108-11. (정연경 및 이경훈. 정신 지체와 간질을 동반한 20 환(Ring) 염색체 증후군 1예. Korean J Pediatr 2005;48:108-11.)
 10. Lee MH, Park SY, Kim YM, Kim JM, Yoo KJ, Lee HH, et al. Molecular cytogenetic characterization of ring chromosome 4 in a female having a chromosomally normal child. Cytogenet Genome Res 2005;111:175-8.
 11. Blackett PR, Li S, Mulvihill JJ. Ring chromosome 4 in a patient with early onset type 2 diabetes, deafness, and developmental delay. Am J Med Genet A 2005;137:213-6.
 12. Balci S, Engiz O, Aktas D, Vargel I, Beksac MS, Mrasek K, et al. Ring chromosome 4 and Wolf-Hirschhorn syndrome (WHS) in a child with multiple anomalies. Am J Med Genet A 2006;140:628-32.
 13. Laleye A, Alao MJ, Adjagba M, Hans C, Delneste D, Gnamey DK, et al. Wolf Hirschhorn syndrome in a case of ring chromosome 4: phenotype and molecular cytogenetic findings. Genet Couns 2006; 17:35-40.
 14. Wieczorek D, Krause M, Majewski F, Albrecht B, Horn D, Riess O, et al. Effect of the size of the deletion and clinical manifestation in Wolf-Hirschhorn syndrome: analysis of 13 patients with a de novo deletion. Eur J Hum Genet 2000;8:519-26.
 15. Dietze I, Fritz B, Huhle D, Simoens W, Piecha E, Rehder H. Clinical, cytogenetic and molecular investigation in a fetus with Wolf-Hirschhorn syndrome with paternally derived 4p deletion. Case report and review of the literature. Fetal Diagn Ther 2004;19:251-60.
 16. Chitayat D, Ruvalcaba RH, Babul R, Teshima IE, Posnick JC, Veke-mans MJ, et al. Syndrome of proximal interstitial deletion 4p15: report of three cases and review of the literature. Am J Med Genet 1995;55:147-54.
 17. Van Buggenhout G, Melotte C, Dutta B, Froyen G, Van Hummelen P, Marynen P, et al. Mild Wolf-Hirschhorn syndrome: micro-array CGH analysis of atypical 4p16.3 deletions enables refinement of the genotype-phenotype map. J Med Genet 2004;41:691-8.
 18. White DM, Pillers DA, Reiss JA, Brown MG, Magenis RE. Interstitial deletions of the short arm of chromosome 4 in patients with a similar combination of multiple minor anomalies and mental retardation. Am J Med Genet 1995;57:588-97.
 19. Concolino D, Rossi E, Strisciuglio P, Iembo MA, Giorda R, Ciccone R, et al. Deletion of a 760 kb region at 4p16 determines the prenatal and postnatal growth retardation characteristic of Wolf-Hirschhorn syndrome. J Med Genet 2007;44:647-50.
 20. Moretti P, Ferrari M, Di Battista S, Di Battista C. The 4P-syndrome. Case description and literature review. Minerva Pediatr 2001;53:23-8.
 21. Dufke A, Seidel J, Schoning M, Dobler-Neumann M, Kelbova C, Liehr T, et al. Microdeletion 4p16.3 in three unrelated patients with Wolf-Hirschhorn syndrome. Cytogenet Cell Genet 2000;91:81-4.
 22. Nakayama J, Hamano K, Shimakura Y, Iwasaki N, Nakahara C, Imoto N, et al. Abnormal myelination in a patient with ring chromosome 18. Neuropediatrics 1997;28:335-7.