

선천성 거대결장을 동반한 신생아에서 확인된 de novo Proximal 13q 결실의 드문 증례

A Rare Case of a de novo Proximal Deletion of 13q in a Neonate with Congenital Megacolon

최재림¹ · 김보람¹ · 김지은¹ · 우광숙¹ · 김경희¹ · 김정만¹ · 정진아² · 한진영¹

Jae-Lim Choi, M.D.¹, Bo-Ram Kim, M.D.¹, Ji-Eun Kim, M.D.¹, Kwang-Sook Woo, M.D.¹, Kyeong-Hee Kim, M.D.¹, Jeong-Man Kim, M.D.¹, Jin-A Jeong, M.D.², Jin-Yeong Han, M.D.¹

동아대학교 의과대학 진단검사의학교실¹, 소아과학교실²

Departments of Laboratory Medicine¹ and Pediatrics², Dong-A University College of Medicine, Busan, Korea

Chromosome 13q deletion syndrome, which is relatively rare, is characterized by a wide spectrum of phenotypes resulting from a partial deletion of the long arm of the chromosome 13. The main clinical features are mental retardation, developmental delay, craniofacial dysmorphism, and various congenital defects. Here, we report a *de novo* interstitial deletion in chromosome 13 (q21.3q31) in a neonate with congenital megacolon (Hirschsprung disease) confirmed by biopsy. A short tandem repeat analysis (D13S317) was used to compare the loci on the chromosomes of the patient and the parents, the latter representing the normal karyotype, to determine how the features of the profile peaks relate to the deletion. The clinical data were also compared with those of similar cases in previously published reports.

Key Words: Chromosome, 13q deletion syndrome, Congenital, Megacolon, Hirschsprung disease

서 론

13q 결실증후군은 비교적 드문 질환으로, 13번 염색체 장완의 부분적인 결손에 의한 다양한 표현형을 특징으로 한다. 현재까지, 국내에서는 13q 결실의 7예가 세포유전학적 분석을 통해 확인되어 발표되었고, 이 중 2예가 *de novo* 결실이었다[1-7]. 주요 임상양상은 정신지체, 성장지연, 두부안면기형을 포함한 다양한 선천기형이다[8-11]. 본 증례는 선천거대결장, 심장 기형, 서혜부탈장을 동반한 신생아에서 확인된 13q 결실을 보고하고자 한다. 이는 국내에

서 선천거대결장을 동반한 13번 염색체 장완의 *de novo* 결실의 1번째 증례이다. 염색체 결손 부위는 GTG banding을 통해 확인하였고, short tandem repeat (STR) 분석법을 시행하였다.

증 례

환자는 임신 36주 4일에 질식 분만한 남아로, 분만 당시 산모는 29세였으며, 첫 출산이었다. 산모는 임신성당뇨를 앓았으며 인슐린과 식이요법으로 조절했다. 출산 시 환자의 체중은 2,460 g이었고, 두위 및 신장은 측정하지 않았다. Apgar score는 1분에 8점, 5분에 9점이었다. 환자는 복부 팽만을 보였고 출생 24시간 후에도 태변이 정체되었다. 직장 자극 후 태변은 배출되었지만, 복부 팽만은 지속되었다. 복부 초음파 및 CT에서 심각한 장폐색을 관찰했고, 위장관 조영술 시행 후 바륨이 배출되지 않아, 선천거대결장이 의심되었다(Fig. 1). 심초음파에서 이차공심방증격결손을 관찰했으며, 상부위장관내시경에서 특발성 비후성유문협착증 소견이 확인되었다. 양측 서혜부탈장이 관찰되어 도수정복을 시도하였으나 실패했다. 총 3회의 수술을 시행하고 항생제 치료를 병행하였으나 증상이 호전되지 않았다. 병리조직검사 결과 직장구불결장 부위 신경

Corresponding author: Jin-Yeong Han, M.D.

Department of Laboratory Medicine, Dong-A University College of Medicine, 26 Daesingongwon-ro, Seo-gu, Busan 602-715, Korea
Tel: +82-51-240-5323, Fax: +82-51-255-9366, E-mail: jyhan@dau.ac.kr

Received: July 4, 2012

Revision received: September 19, 2012

Accepted: September 21, 2012

This article is available from <http://www.labmedonline.org>

© 2013, Laboratory Medicine Online

© This is an Open Access article distributed under the terms of the Creative Commons Attribution Non-Commercial License (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc/3.0/>) which permits unrestricted non-commercial use, distribution, and reproduction in any medium, provided the original work is properly cited.

절 세포의 결손을 확인하여 선천저대결장을 진단할 수 있었다. 가스 배출이 되지 않으면서 수유가 이루어지지 않았고, 결국 패혈성 쇼크 및 복합장기부전으로 생후 83일 사망하였다.

말초혈액을 사용한 GTG banding을 통한 세포유전학적 분석에서 20개 세포 모두 13번 염색체 장완의 결실을 나타냈다(Fig. 2). 핵형은 46,XY,del(13)(q21.3q31)이었다(Fig. 3). 부모의 핵형은 정상이었다.

환자 및 부모에 대해 PCR amplification kit (AmpF Φ STR $^{\circ}$ Identifier $^{\circ}$, Applied Biosystems, Life Technologies $^{\circ}$, CA, USA)를 사용하여 STR 분석법을 시행하였다. 그 결과 13q22-31에 해당하는 STR marker (D13S317)가 비정상적으로 나타났다(Fig. 4). D13S317에서 환자는 11 repeats의 단일 peak를 나타냈고, 모친은 11과 12 repeats의 2 peak를, 부친은 11 repeats의 단일 peak를 나타냈다. Peak의 높이는 환자에서 162, 모친은 각각 139 및 108, 부친은 299였다. 환자가 11 repeats의 peak에 대해 동형접합체라면 이 높이가 더 커야 하므로, 13번 염색체의 결손을 확인할 수 있었다.

고 찰

13번 염색체 장완의 결실은 비교적 드물게 나타나며, 1969년 Allerdice 등이 처음 보고하였다[12]. 지금까지 보고된 증례의 대부분은 환상염색체를 형성했고 장완의 말단부나 중간 결실은 상대적으로 드물었다. 13q 결실의 임상양상은 정신지체, 성장지연, 망막모세포종, 뇌, 신장, 심장의 기형, 항문폐쇄증 및 기타 소화기계

의 기형, 다양한 안면부 기형, 사지 및 말단의 기형 등을 포함하여 매우 다양하게 나타날 수 있다[8-11]. Brown 등은 결정적인 부위인 13q32가 결실 부위에 포함되는지의 여부 및 임상양상에 따라 13q 결실 환자를 3 그룹으로 분류하였는데, (i) 정도에서 중등도의 정신지체, 성장지연 및 다양한 소 기형(minor anomalies)을 나타내면서 13q32를 포함하지 않는 근위부 결실 환자, (ii) 소두증 및 중추신경계 결함, 사지말단기형, 안구 결함, 소화기계 기형 등을 포함한 심각한 선천기형과 관련되는 13q32의 결실 환자, (iii) 중증의 정신지체를 나타내지만 뇌 기형이나 성장지연은 보이지 않는 13q32를 포

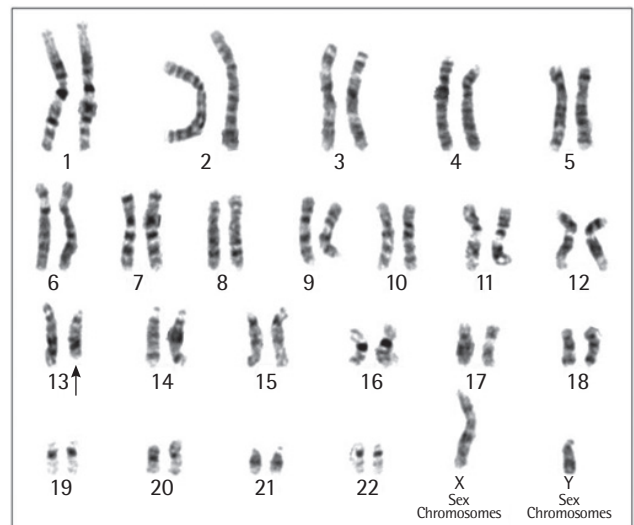


Fig. 2. Partial karyotype of the patient at the 550-band level revealing 13q deletion: 46,XY, del(13)(q21.3q31).



Fig. 1. Severe ileus and obstruction of barium as observed in the colon radiograph.

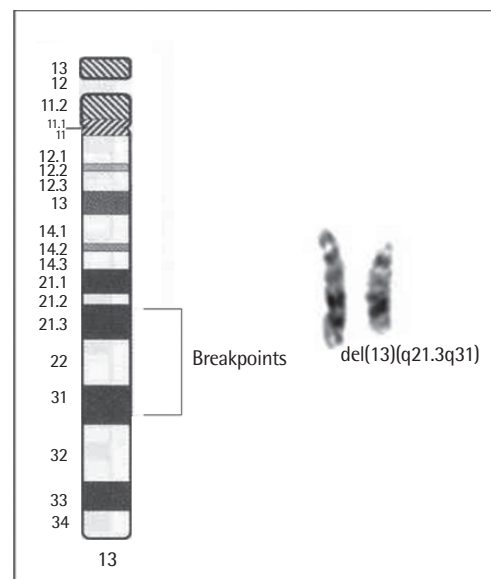


Fig. 3. Partial karyotype and idiogram of the normal and deleted chromosome 13.

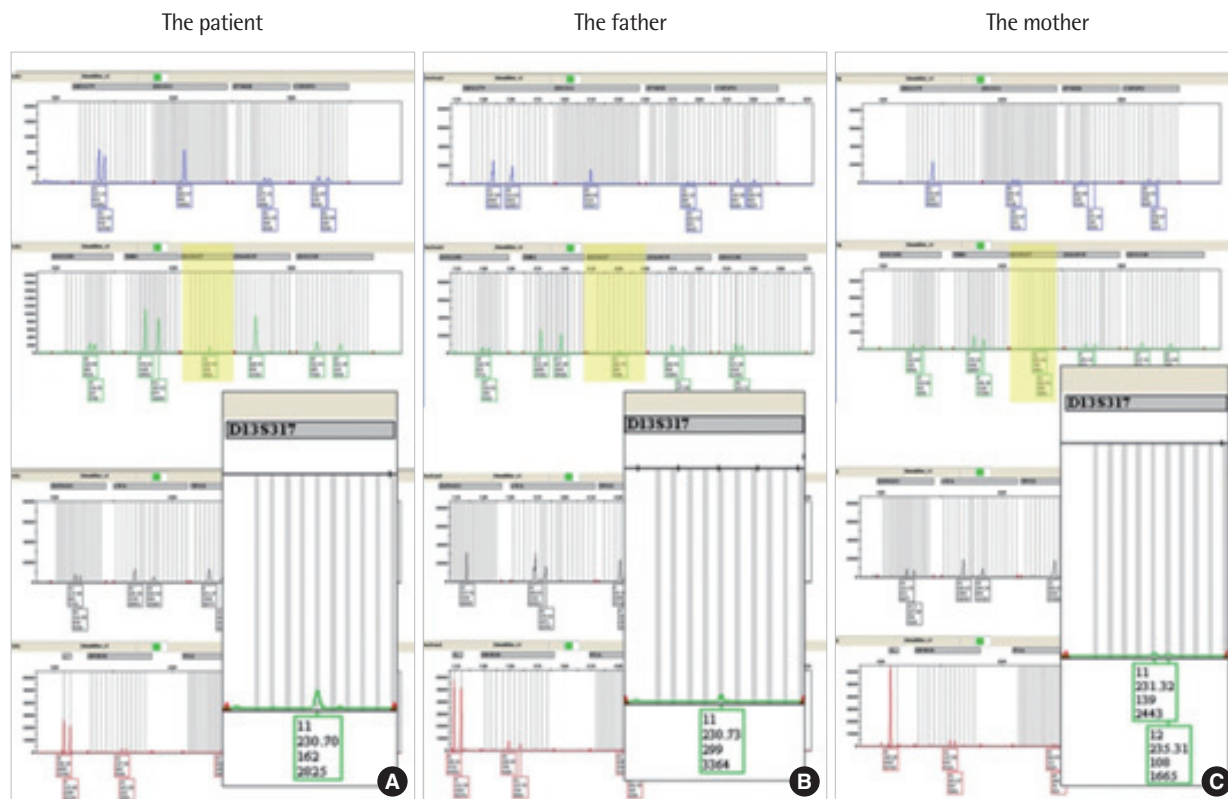


Table 1. Comparison of the clinical characteristics of our patient with those of other patients with proximal 13q deletion who have been previously described in literature

Patients	Ko et al. 2003 [6]	Lee et al. 2004 [7]	Ballariti et al. 2007. [8]			Kirchhoff et al. 2009 [9]		Tüysüz et al. 2009 [16]			Current patient
			Case 4	Case 5	Case 6	Case 10	Case 11	Case 1	Case 2	Case 3	
Deleted segment	q22	q24	q21.1-31.3	q21.33-31.2	q22.1/2-31.3	q21.33-31.1	q21.31-31.3	q22.1-31.3	q21.1-31.3	q22.1-31.3	q21.3-31
Sex	M	M	M	F	M	M	F	M	F	F	M
Age	At birth	At birth	21 w.g.	28 yr	At birth	21 w.g.	1 yr 6 m	45 d	17 yr	19 m	At birth
Growth retardation	NA	+	NA	+	-	NA	+	+	+	+	NA
Mental retardation	NA	+	NA	+	+	NA	+	+	+	-	NA
Microcephaly	-	-	-	-	-	-	+	-	-	+	-
Ocular anomalies	-	+	-	-	-	-	-	+	+	-	-
Facial dysmorphism	+	-	-	+	+	+	+	+	+	+	NA
Heart defects	-	-	-	-	+	+	-	-	-	-	+
Hearing loss	NA	NA	NA	-	-	NA	-	-	+	+	NA
Congenital megacolon	-	-	-	-	-	-	-	+	-	-	+
Hypotonia	+	-	-	-	-	-	+	-	-	-	-
Limb malformation	+	+	-	-	-	-	+	+	-	-	-
Genital anomalies	+	-	-	-	+	-	-	-	-	-	-

Abbreviations: M, male; F, female; w.g., week of gestation; d, days; m, months; yr, years; NA, not applicable.

중요한 역할을 한다는 것이 밝혀졌는데, *RET* (rearranged during transfection), *GDNF* (glial cell-derived neurotrophic factor), *NTN* (netrin 1), *SOX10* (SRY-box containing gene 10), *EDNRB* (endothelin B receptor), *EDN3* (endothelin 3), *ECE1* (endothelin converting enzyme 1), *ZEB2* (zinc finger E-box binding homeobox 2), *PHOX2B* (paired-like homeobox 2B), *TCF4* (transcription factor 4) 등이 있다[17-19]. 선천거대결장과 관련된 염색체 이상으로 13q22 결손이 10예 이상 보고되었으며, 이 위치는 *EDNRB*를 나타낸다 [20]. 따라서 본 증례의 환자에서 동반된 선천거대결장은 결실 부위에 13q22가 포함되었기 때문일 것으로 사료된다. 그러나 환자의 치명적인 표현형의 원인은 확실하지 않으며, 이를 더 명확히 하기 위해 fluorescence in situ hybridization, comparative genomic hybridization, 또는 multiplex ligation-dependent probe amplification 등을 포함한 추가적인 실험을 적용할 수 있을 것이다.

저자들은 선천거대결장을 동반한 신생아에서 de novo 13q 중간 결손을 확인한 1예를 경험하였기에 문헌 고찰과 함께 이를 보고하는 바이다.

요 약

13번 염색체 결실증후군은 비교적 드문 질환으로, 13번 염색체 장완의 부분적인 결손에 의한 다양한 표현형을 특징으로 한다. 주요 임상양상은 정신지체, 성장지연, 두부안면기형을 포함한 다양한 선천기형이다. 조직검사로 확인된 선천거대결장을 동반한 신생아에서 de novo 13 (q21.3q31) 중간 결실이 확인되어 보고하고자 한다. 정상 핵형을 가진 부모와 환자에서 short tandem repeat 분

석(D13S317)을 시행하였고, 13번 염색체의 결손을 확인하고자 peak 양상을 분석하였다. 임상 소견은 문헌과 함께 고찰하였다.

참고문헌

1. Lee CO, Lee TH, Lee DW, Lee SJ, Lee DW, Kang DY, et al. One case of 13q-syndrome. Korean J Pediatr 1982;25:95-9.
2. Chung JY, Lee JS, Kim BE, Choi MJ, Park DC, Kim SW, et al. A case of nonsyndromic intrahepatic bile duct paucity with congenital bilateral vocal cord paralysis and 13q deletion. Korean J Pediatr Gastroenterol Nutr 2001;4:108-12.
3. Chung JL, Choi JR, Park MS, Choi SH. A case of del(13)(q22) with multiple major congenital anomalies, imperforate anus and penoscrotal transposition. Yonsei Med J 2001;42:558-62.
4. Lee JR, Kim BJ, Kim DH, Jee BC, Park JS, Jun JK, et al. A case of terminal deletion of chromosome 13q. Korean J Obstet Gynecol 2001;44: 1931-6.
5. Hwang SJ, Lee JH, Park IY, Moon HB, Oh JW, Lee GSR, et al. A case of de novo ring (13) chromosome with deletion 13q33.2→qter. Korean J Obstet Gynecol 2002;45:323-6.
6. Ko YS, Kim MS, Choi SI, Cho SC. A case of 13q- syndrome with arthrogryposis multiflex congenita. J Korean Soc Neonatol 2003;10:103-7.
7. Lee SY, Jung HJ, Nam IH, Jang MY. A case of del 13(q24) syndrome with multiple anomalies. Korean J Pediatr 2004;47:1128-31.
8. Ballarati L, Rossi E, Bonati MT, Gimelli S, Maraschio P, Finelli P, et al. 13q deletion and central nervous system anomalies: Further insights

- from karyotype-phenotype analyses of 14 patients. *J Med Genet* 2007; 44:e60.
9. Kirchhoff M, Bisgaard AM, Stoeva R, Dimitrov B, Gillesen-Kaesbach G, Fryns JP, et al. Phenotype and 244k array-CGH characterization of chromosome 13q deletions: An update of the phenotypic map of 13q21.1-qter. *Am J Med Genet A* 2009;149A:894-905.
 10. Qu  lin C, Bendavid C, Dubourg C, Rochebrochard C, Lucas J, Henry C, et al. Twelve new patients with 13q deletion syndrome: Genotype-phenotype analyses in progress. *Eur J Med Genet* 2009;52:41-6.
 11. Tosca L, Brisset S, Petit FM, Metay C, Latour S, Lautier B, et al. Genotype-phenotype correlation in 13q13.3-q21.3 deletion. *Eur J Med Genet* 2011;54:e489-94.
 12. Allderdice PW, Davis JG, Miller OJ, Klinger HP, Warburton D, Miller DA, et al. The 13q- deletion syndrome. *Am J Hum Genet* 1969;21:499-512.
 13. Brown S, Gersen S, Anyane-Yeboah K, Warburton D. Preliminary definition of a "Critical Region" of chromosome 13 in q32: Report of 14 cases with 13q deletions and review of the literature. *Am J Med Genet* 1993;45:52-9.
 14. Brown S, Russo J, Chitayat D, Warburton D. The 13q- syndrome: The molecular definition of the critical deletion region in band 13q32. *Am J Hum Genet* 1995;57:859-66.
 15. Kutzbach B, Mendelsohn N, Rath P, Summers CG. Sectoral iris heterochromia and retinal pigment variation in 13q-syndrome. *J AAPOS* 2007;11:513-5.
 16. T  ys  z B, Collin A, Arapo  lu M, Suyug  l N. Clinical variability of Waardenburg-Shah syndrome in patients with proximal 13q deletion syndrome including the Endothelin-B receptor locus. *Am J Med Genet A* 2009;149A:2290-5.
 17. Gari  py CE. Genetic basis of Hirschsprung disease: implications in clinical practice. *Mol Genet Metab* 2003;80:66-73.
 18. Amiel J, Sproat-Emission E, Garcia-Barcelo M, Lantieri F, Burzynski G, Borrego S, et al. Hirschsprung disease, associated syndromes and genetics: a review. *J Med Genet* 2008;45:1-14.
 19. Broasc   V, Ciobotaru C, Dimofte I, A  chie M, Prun   A, Severin B. The correlation of genetic markers with anatomoclinical and histopathological forms in Hirschsprung's disease. *Rom J Morphol Embryol* 2010; 51:283-8.
 20. Shanske A, Ferreira JC, Leonard JC, Fuller P, Marison RW. Hirschsprung disease in an infant with a contiguous gene syndrome of chromosome 13. *Am J Med Genet* 2001;102:231-6.