

염색체 1번, 7번, 16번을 침범하는 균형복합염색체재배열을 가진 불임 여성 1예

A Complex Chromosomal Rearrangement Involving 46,XX,t(1;7;16)(p32.1;q22;q13) in a Female with Recurrent Miscarriages After *in vitro* Fertilization

김한준¹ · 김주원¹ · 어 영¹ · 윤갑준¹ · 한혁동²

Hanjoon Kim, M.D.¹, Juwon Kim, M.D.¹, Young Uh, M.D.¹, Kap Jun Yoon, M.D.¹, Hyuck Dong Han, M.D.²

연세대학교 원주의과대학 진단검사의학과교실¹, 산부인과학교실²

Departments of Laboratory Medicine¹, Gynecology and Obstetrics², Yonsei University Wonju College of Medicine, Wonju, Korea

Balanced complex chromosomal rearrangements involving three or more chromosomes are often detected in phenotypically normal female patients with an adverse obstetric history. Here, we report a 32-yr-old phenotypically normal female with a history of multiple *in vitro* fertilization (IVF) failures and carrying a balanced complex chromosomal rearrangement involving chromosomes 1, 7, and 16. Cytogenetic analysis revealed the following complex karyotype: 46,XX,t(1;7;16)(p32.1;q22;q13). The patient achieved a twin pregnancy after IVF, although no heartbeat was detected during the sixth gestational week checkup. Tissues from intrauterine fetal demise were tested for chromosomal analysis and revealed 46,XX,t(1;7;16)(p32.1;q22;q13)mat and 46,XY,der(1)t(1;16)(p32.1;q13),der(7)t(1;7)(p32.1;q22)mat. This case illustrates the importance of chromosomal analysis in infertile females or infertile females with multiple IVF failures. Therefore, it would be beneficial for patients visiting infertility clinics to undergo cytogenetic screening for complex chromosome rearrangements before further counseling and prenatal investigations.

Key Words: Complex chromosomal rearrangement, Infertility, *in vitro* fertilization

서론

복합염색체재배열(complex chromosomal rearrangements)은 드물게 나타나는 염색체의 구조이상으로 2개 이상의 염색체를 침범하고 3개 이상의 절단점(break point)을 가진 염색체재배열로 정의된다[1]. 복합염색체재배열은 균형재배열(balanced rearrange-

ments)과 불균형재배열(unbalanced rearrangements)로 나눌 수 있는데 불균형재배열의 경우 신체이형성, 복합기형, 지적장애 등의 중대한 임상결과를 초래할 수 있다[2]. 균형재배열의 경우에도 감수분열분리(meiotic segregation)에 의해 불균형재배열을 가진 생식세포가 만들어질 가능성이 높으므로 불임의 원인이 되거나 후손에서 선천기형을 유발할 수 있다[3-6]. 저자들은 지속되는 불임으로 체외수정을 시술받은 여성의 쌍태아 수태산물에서 1번, 7번, 16번 염색체를 침범하는 균형복합염색체재배열과 불균형복합염색체재배열의 섞임증을 관찰하고 산모가 균형복합염색체재배열을 가진 보인자임을 확인하였기에 이를 간단한 문헌 고찰과 함께 보고하는 바이다.

증례

32세 여자 환자가 2004년 결혼 후 지속되는 불임으로 개인의원을 통해 2011년 9월 본원 산부인과를 방문하였다. 초경은 15세에 있었고, 월경주기는 규칙적이었으며 지속기간은 5 내지 6일이었다.

Corresponding author: Juwon Kim, M.D.

Department of Laboratory Medicine, Yonsei University Wonju College of Medicine, 20 Ilisan-ro, Wonju, 220-701, Korea

Tel: +82-33-741-1593, Fax: +82-33-731-0506, E-mail: juwon76@yonsei.ac.kr

Received: July 19, 2012

Revision received: March 17, 2013

Accepted: March 18, 2013

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.

월경통은 없었으며 양은 비교적 다량이었다. 환자는 외견상 정상이었으며 초음파검사서 자궁과 양측 난소 모두 정상소견이었다. 2006년 시행한 자궁난관조영술(HSG; Hysterosalpingogram)과 남편의 정액검사는 정상이었다. 이때 자궁강내 인공수정(IUI; intra-uterine insemination)을 2회 시술을 받았으나 임신에 실패하였다. 염색체검사는 시행하지 않았다.

월경 3일째 시행한 혈중 호르몬 검사에서 estradiol 20.52 pg/mL, progesterone 0.23 ng/mL, prolactin 4.64 ng/mL, 갑상샘자극호르몬 3.85 μ IU/mL, 황체형성호르몬 10.37 mIU/mL, 난포자극호르몬 7.74 mIU/mL로 모두 정상 범위 내에 있었다. 면역화학검사에서는 풍진 IgM 음성, 풍진 IgG 양성, 매독 신속혈장리아진시험 음성, B형 간염표면항원 음성, B형 간염 표면항원에 대한 항체 음성, HIV 항체 음성이었다. 그 외 전혈구계산과 혈액응고검사도 정상 소견이었다. 환자의 불임기간이 5년 이상이며 자궁강내 인공수정의 실패로 체외수정-배아이식술(IVF-ET; in vitro fertilization embryo transfer)을 시행하였다. 시술 11일 후 소변 β -hCG 검사결과는 양성이었으나 혈청 β -hCG가 시술 후 11일째 62.88 mIU/mL에서 시술 후 14일째 8.13 mIU/mL로 감소하고 시술 후 20일째부터 생리를 시

작하여 조기유산 된 것으로 판단하였다. 5개월 후 2차 체외수정-배아이식술을 재시행하여 난자 15개를 채취하여 체외수정을 하였고 난자 채취 3일째 grade I 8세포기 배아를 자궁강내 이식하였다. 시술 후 15일째 임신을 확인하기 위한 혈청 β -hCG검사에서 449.5 mIU/mL로 임신이 확인되었다. 시술 후 31일째 임신낭과 태아의 심장박동을 관찰하기 위해서 질식초음파검사를 실시하였다. 이때 2개의 임신낭이 관찰되어 쌍태아 임신을 확인하였으나 태아의 심장박동은 관찰되지 않았다. 시술 후 6주째 질식초음파검사에서도 태아의 심장박동이 관찰되지 않아 계류유산으로 진단하고 초음파 관찰 하에 자궁경부 개대 및 흡입술을 시행하였다. 이때 적출된 수태산물조직으로 염색체검사를 시행하였다. GTG-분염법(염색대 해상도: 400)으로 20개의 중기세포를 분석하였으며 2가지 세포주의 섞임증이 관찰되었다. 8개 세포의 핵형은 46,XX, t(1;7;16)(p32.1;q22;q13)으로 복합균형 전위의 형태였으며 다른 12개 세포의 핵형은 46,XY, der(1)t(1;16)(p32.1;q13), der(7)t(1;7)(p32.1;q22)로 첫 번째 핵형과 비교할 때 7번 염색체의 장완 일부(7q22→7qter)가 결실되고 16번 염색체 장완 일부(16q13)가 획득된 불균형 상호전위의 형태로 나타났다(Fig. 1). 환자의 말초혈액 림프구로 염색체검사를 시행한 결과 염색체에 재배열이 있음을 확인하였고(Fig. 2) 추가적으로 multicolor FISH (mFISH)검사를 시행하였다. mFISH는 human 24Xcyte (MetaSystems, Altussheim, Germany) 탐색자 키트를 사용하여 제조자 지시에 따라 교잡, 세척, 신호검출을 하였으며 영상의 분석은 Isis/mFISH imaging system (MetaSystems, Altussheim, Germany)을 사용하였다. mFISH 검사 결과 환자의 핵형이 46,XX,t(1;7;16)(p32.1;q22;q13)임을 확인하였다(Fig. 2). 환자의 남편의 말초혈액 림프구로 시행한 염색체 검사의 결과는 46,XY로 정상이었다. 따라서 수태산물조직의 염색체이상이 환자(산모)로부터 유래했음을 확인하였다.

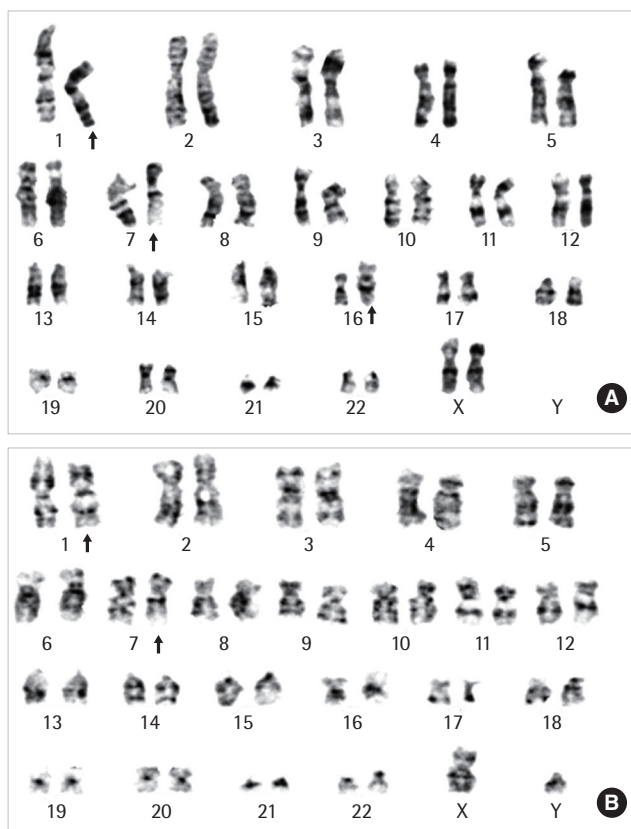


Fig. 1. Karyotype of the fetus showing (A) 46,XX,t(1;7;16)(p32.1;q22;q13), and (B) 46,XY,der(1)t(1;16)(p32.1;q13),der(7)t(1;7)(p32.1;q22).

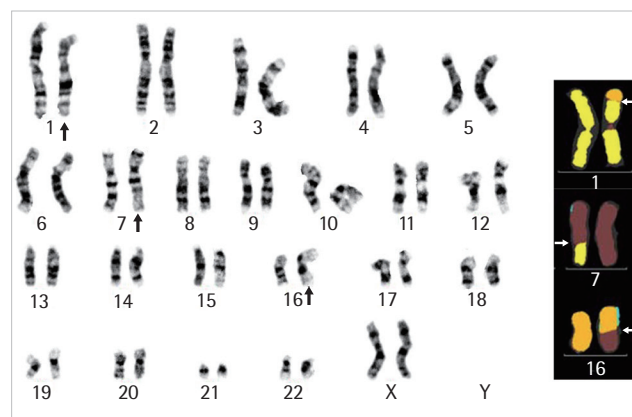


Fig. 2. Karyotype of the female patient (mother of the abortus) with pseudocolored mFISH (on the right), showing a three-way translocation involving chromosomes 1, 7, and 16.

고 찰

복합염색체재배열은 드물게 나타나는 염색체의 구조이상으로 [1] 불임 여성에서 국내에 보고된 증례는 매우 드물다. 균형복합염색체재배열을 보고한 문헌들에 따르면 약 70%는 정상 표현형을 가진 사람, 약 20-25%는 선천성 이상 혹은 정신지체를 가진 환자에게서 보고되었으며, 약 5-10%는 산전진단으로 발견되었다[7-9]. Kleczkowska 등[10]은 복합염색체재배열을 전달양식에 따라 새로이 생긴 재배열과 가족성 재배열로 분류하였다. 새로이 생긴 재배열은 전체 복합염색체재배열의 약 70-75%로 대부분을 차지한다. 새로이 생긴 재배열은 부성기원이 대부분이며[2, 3] 정상 표현형과 비정상 표현형이 각각 절반씩 나타난다[5, 9]. 반면 가족성은 모성 기원이 대부분이며 주로 균형 재배열로 정상 표현형의 비율이 높다[2, 3]. 이는 난자발생보다 정자발생에서 염색체 이상이 더 쉽게 발생하고[11] 염색체재배열의 보인자인 경우 남성보다 여성의 생식 능력이 더 높기 때문에[12, 13] 주로 정자 발생 시에 새로이 생긴 염색체재배열이 발생하고 그 중 균형재배열을 가진 배아가 보인자로 출생하여 다시 보인자의 난자 발생을 통해 염색체재배열이 유전되어 가족성 재배열의 형태로 나타나기 때문으로 생각된다[2, 3, 14]. Kousseff 등[15]은 염색체절단의 수를 기준으로 절단점이 4개 이하인 군과 절단점이 5개 이상인 군으로 분류하였다. 일반적으로 가족성 균형재배열이 대부분 전자에 속하며 새로이 생긴 재배열은 대부분 후자에 속하는 것으로 알려졌다[1, 4]. Kausch 등[16]은 구조에 따라 1)삼자간 전위(three-way translocation), 2)특별한 복합염색체재배열(exceptional complex chromosomal rearrangement), 3)이중 양방향 전위(double two-way translocation)의 3가지 종류로 구분하였다. 첫 번째 삼자간 전위는 3개의 염색체가 절단되고 그 분절이 서로 교환된 것으로 가장 흔한 종류이며 가족성으로 다음세대로 전달 될 수 있다. 두 번째 특별한 복합 염색체재배열은 염색체 1개에 2개 이상의 절단점이 있는 형태로 매우 복잡한 재배열을 형성할 수 있으며 대부분 새로이 생긴 재배열이다. 세 번째 이중 양방향 전위는 2개 혹은 3개의 단순 상호전위(reciprocal translocation) 또는 로버트슨전위(Robertsonian translocation)가 독립적으로 공존하는 경우로 대부분 새로이 생긴 재배열이다.

이 증례에서 환자의 핵형은 46,XX,t(1;7;16)(p32.1;q22;q13)로 절단점이 4개 이하인 삼자간 전위에 속한다. 따라서 아마도 모계에서 전달된 가족성 재배열로 추측되지만 환자 부모의 염색체검사는 시행하지 못하였다. 환자의 수태산물조직에서 46,XX,t(1;7;16)(p32.1;q22;q13)와 46,XY,der(1)t(1;16)(p32.1;q13),der(7)t(1;7)(p32.1;q22)의 두 가지 핵형의 섞임증이 관찰되었는데 모체의 핵형과 똑같은 전자의 경우 초음파검사상에서 확인된 쌍태아 중 1명의 핵형으로 생각되지만 모체세포에 의한 오염의 가능성을 배제할

수 없다. 후자는 성염색체가 XY로 모체세포에 의한 오염은 배제할 수 있으며 염색체의 재배열 또한 7번 염색체의 장완 일부 (7q22→7qter)가 결실되고 16번 염색체의 장완 일부 (16q13)가 획득된 불균형 재배열을 나타내었다. 삼자간 전위가 발생한 염색체는 제1 감수분열 후사기(pachytene stage) 때 염색체들이 서로 상동되는 부분끼리 맞대어 6이 염색체(hexavalent)를 형성하게 된다[17-19]. 이 6의 염색체는 3:3, 4:2, 5:1, 6:0로 분리될 수 있으며 이에 따라 정상 염색체, 균형재배열염색체, 다양한 정도의 불균형재배열 염색체를 형성하게 된다. 이론적으로 3:3분리는 교대성 분리(alternate segregation)에 의한 정상 염색체와 균형재배열을 포함한 20종류, 4:2분리는 30종류, 5:1분리는 12종류, 6:0분리는 2종류로 총 64가지의 생식세포 염색체 조합이 가능하다[20]. 이 증례에서 수태산물의 염색체는 2종류 모두 모체 생식 세포 분열의 3:3분리에 의해 생성된 것으로 생각된다. t(1;7;16)(p32.1;q22;q13)은 교대성 분리에 의해 염색체 1, 7, 16의 정상 핵형의 난자와 der(1), der(7), der(16)의 균형재배열을 가진 난자가 생성되고 이중 후자의 난자가 수정되어 생성된 배아의 핵형으로 생각된다. 반면 der(1)t(1;16)(p32.1;q13), der(7)t(1;7)(p32.1;q22)는 염색체 der(1), der(7), 16의 불균형 재배열을 가진 난자가 수정되어 생성된 배아의 핵형으로 생각된다.

복합염색체재배열의 보인자에서 비정상 임신결과는 흔하게 나타나는 것으로 보고되었다. Gorski 등[3]은 복합염색체재배열이 확인된 25개 가족에서 67회의 임신을 분석하여 비정상 임신 결과가 53.7%, 자연유산이 48.3%로 나타났음을 보고하였다. Batista 등[2]은 30개의 증례를 검토한 결과 유산이 약 50%에서 나타났음을 보고하였고 Madan 등[9]도 60개의 증례를 검토한 결과 표현형이 정상인 보인자에서 자연유산이 약 50%로 나타남을 보고하여 Gorski 등[3]과 유사한 결과를 보였다. 이렇듯 보인자에서 유산의 위험이 높은 이유는 균형 염색체재배열일지라도 감수분열과정에서 불균형재배열을 가진 생식세포가 만들어질 가능성이 높기 때문으로 설명할 수 있다. 또한 1)유전자의 기능은 위치에 따라 달라질 수 있고, 2)정량에 민감한 유전자내에서 절단점이 생기는 경우 유전자 기능이 손상되고 이에 따라 열성대립 유전자가 발현될 수 있으며, 3)현미경으로 관찰되기 힘든 미세한 불균형재배열이 존재할 수 있기 때문에 균형재배열을 가진 태아도 자연유산되거나 기형을 가질 수 있다[21, 22]. 이러한 복합염색체재배열 보인자의 비정상 임신 결과를 예방하기 위한 한 방법으로 착상전 유전진단이 시도되고 있다. 최근까지 복합염색체재배열을 가진 보인자에서 착상 전 유전진단은 6개 증례만이 보고되었다[23, 24]. 이들 보고에서 총 129개의 확인된 배아에서 정상 또는 균형재배열을 가진 배아는 단지 9개에 불과했으며 2명의 보인자만이 출산에 성공하였다. 본 증례와 같이 삼자간 전위를 가진 여성 보인자 2명 중 t(6;10;8)(q25.1;q21.1;q21.1)의 증례는 11개의 배아가 모두 불균형 재배열로 착상이 시도되지 못

했으며 t(5;13;16)(q35.1;q32.1;q11.1)의 증례는 22개의 배아 중 2개의 배아만이 정상 또는 균형재배열이었고 이중 1개의 배아를 착상시켜 균형재배열을 가진 남아를 출산하였다. 이렇듯 대부분의 배아가 비정상염색체를 가지므로 복합 염색체재배열 보인자의 착상 전 유전진단을 통한 정상출산은 쉽지 않은 것으로 보고되었으나 여러 번에 걸쳐 다수의 배아를 얻을 수 있다면 본 증례의 환자에서도 시도할만한 가치가 있을 것으로 생각된다. 따라서 불임클리닉을 방문한 환자에서 추가적인 상담과 산전진단 이전에 복합염색체재배열을 가지고 있는지 확인하는 것이 유익할 것으로 생각된다.

요 약

3개 이상의 염색체를 침범하는 균형복합염색체재배열은 비정상적인 산과력을 가진 정상표현형의 여성에서 종종 발견된다. 저자들은 2회의 체외수정술에 실패한 과거력이 있는 32세의 정상 표현형을 가진 여성에서 염색체 1번, 7번, 16번을 침범하는 균형복합염색체재배열을 발견하였다. 세포유전학적 분석에서 환자는 46,XX,t(1;7;16)(p32.1;q22;q13)의 복합핵형을 나타내었다. 환자는 체외수정술 후 쌍태아를 임신하였으나 6주째 임신에서 태아 심장박동이 관찰되지 않았다. 자궁내 사망한 태아의 조직으로 염색체 분석을 시행한 결과 46,XX,t(1;7;16)(p32.1;q22;q13)mat와 46,XY,der(1)t(1;16)(p32.1;q13), der(7)t(1;7)(p32.1;q22)mat의 핵형을 나타내었다. 이 증례는 불임여성 또는 남성에서 염색체검사의 필요성과 중요성을 보여 주었다. 불임클리닉에서는 산전진단과 추가적인 상담을 위하여 염색체검사를 통한 복합염색체재배열 등을 확인하는 것이 필요할 것으로 생각된다.

REFERENCES

1. Pellestor F, Anahory T, Lefort G, Puechberty J, Liehr T, Hédon B, et al. Complex chromosomal rearrangements: origin and meiotic behavior. *Hum Reprod Update* 2011;17:476-94.
2. Batista DA, Pai GS, Stetten G. Molecular analysis of a complex chromosomal rearrangement and a review of familial cases. *Am J Med Genet* 1994;53:255-63.
3. Gorski JL, Kistenmacher ML, Punnett HH, Zackai EH, Emanuel BS. Reproductive risks for carriers of complex chromosome rearrangements: analysis of 25 families. *Am J Med Genet* 1988;29:247-61.
4. Iyer PA, Vyas JC, Ranjan P, Saranath D. A de novo complex chromosomal rearrangement of 46,XX,t(7;15;13)(p15;q21;q31) in female with an adverse obstetric History. *Int J Hum Genet* 2009;9:139-43.
5. Patsalis PC, Evangelidou P, Charalambous S, Sismani C. Fluorescence in situ hybridization characterization of apparently balanced translocation reveals cryptic complex chromosomal rearrangements with unexpected level of complexity. *Eur J Hum Genet* 2004;12:647-53.
6. Rodriguez MT, Martin MJ, Abrisqueta JA. A complex balanced rearrangement involving four chromosomes in an azoospermic man. *J Med Genet* 1985;22:66-7.
7. Batanian JR and Eswara MS. De novo apparently balanced complex chromosome rearrangement (CCR) involving chromosomes 4, 18, and 21 in a girl with mental retardation: report and review. *Am J Med Genet* 1998;78:44-51.
8. De Gregori M, Ciccone R, Magini P, Pramparo T, Gimelli S, Messa J, et al. Cryptic deletions are a common finding in "balanced" reciprocal and complex chromosome rearrangements: a study of 59 patients. *J Med Genet* 2007;44:750-62.
9. Madan K, Nieuwint AW, van Bever Y. Recombination in a balanced complex translocation of a mother leading to a balanced reciprocal translocation in the child. Review of 60 cases of balanced complex translocations. *Hum Genet* 1997;99:806-15.
10. Kleczkowska A, Fryns JP, Van den Berghe H. Complex chromosomal rearrangements (CCR) and their genetic consequences. *J Genet Hum* 1982;30:199-214.
11. Templado C, Bosch M, Benet J. Frequency and distribution of chromosome abnormalities in human spermatozoa. *Cytogenet Genome Res* 2005;111:199-205.
12. Mau-Holzmann UA. Somatic chromosomal abnormalities in infertile men and women. *Cytogenet Genome Res* 2005;111:317-36.
13. Oliver-Bonet M, Ko E, Martin RH. Male infertility in reciprocal translocation carriers: the sex body affair. *Cytogenet Genome Res* 2005;111:343-6.
14. Giardino D, Corti C, Ballarati L, Colombo D, Sala E, Villa N, et al. De novo balanced chromosome rearrangements in prenatal diagnosis. *Prenat Diagn* 2009;29:257-65.
15. Kousseff BG, Papenhausen P, Essig YP, Torres MP. Complex chromosome rearrangement with ankyloblepharon filiforme adnatum. *J Med Genet* 1993;30:167-70.
16. Kausch K, Haaf T, Köhler J, Schmid M. Complex chromosomal rearrangement in a woman with multiple miscarriages. *Am J Med Genet* 1988;31:415-20.
17. Johannisson R, Löhrs U, Passarge E. Pachytene analysis in males heterozygous for a familial translocation (9;12;13) (q22; q22; q32) ascertained through a child with partial trisomy 9. *Cytogenet Cell Genet* 1988;47:160-6.

18. Kovács A, Villagómez DA, Gustavsson I, Lindblad K, Foote RH, Howard TH. Synaptonemal complex analysis of a three-breakpoint translocation in a subfertile bull. *Cytogenet Cell Genet* 1992;61:195-201.
19. Saadallah N and Hulten M. A complex three breakpoint translocation involving chromosomes 2, 4, and 9 identified by meiotic investigations of a human male ascertained for subfertility. *Hum Genet* 1985;71:312-20.
20. Loup V, Bernicot I, Janssens P, Hedon B, Hamamah S, Pellestor F, et al. Combined FISH and PRINS sperm analysis of complex chromosome rearrangement t(1;19;13): an approach facilitating PGD. *Mol Hum Reprod* 2010;16:111-6.
21. Hecht F, Kaiser-McCaw B, Patil S, Wyandt HE. Are balanced translocations really balanced? Preliminary cytogenetic evidence for position effect in man. *Birth Defects Orig Artic Ser* 1978;14:281-6.
22. Sismani C, Kitsiou-Tzeli S, Ioannides M, Christodoulou C, Anastasiadou V, Stylianidou G, et al. Cryptic genomic imbalances in patients with de novo or familial apparently balanced translocations and abnormal phenotype. *Mol Cytogenet* 2008;1:15.
23. Escudero T, Estop A, Fischer J, Munne S. Preimplantation genetic diagnosis for complex chromosome rearrangements. *Am J Med Genet A* 2008;146:1662-9.
24. Lim CK, Cho JW, Kim JY, Kang IS, Shim SH, Jun JH. A healthy live birth after successful preimplantation genetic diagnosis for carriers of complex chromosome rearrangements. *Fertil Steril* 2008;90:1680-4.