

# Array Comparative Genomic Hybridization을 이용한 남성 태아 der(X)t(X;Y)(p22.31;q11.22)의 산전 진단

## Prenatal Diagnosis of der(X)t(X;Y)(p22.31;q11.22) in a Male Fetus by Using Array Comparative Genomic Hybridization

김혜원<sup>1</sup> · 서을주<sup>1</sup> · 이진옥<sup>2</sup> · 홍마리아<sup>2</sup> · 심재윤<sup>3</sup> · 이범희<sup>4</sup>

Hyewon Kim, M.D.<sup>1</sup>, Eul-Ju Seo, M.D.<sup>1</sup>, Jin-Ok Lee, M.S.<sup>2</sup>, Maria Hong, M.S.<sup>2</sup>, Jae-Yoon Shim, M.D.<sup>3</sup>, Beom Hee Lee, M.D.<sup>4</sup>

울산대학교 의과대학 서울아산병원 진단검사의학과<sup>1</sup>, 아산생명과학연구원<sup>2</sup>, 산부인과<sup>3</sup>, 소아청소년과<sup>4</sup>

Department of Laboratory Medicine<sup>1</sup>, Asan Institute for Life Sciences<sup>2</sup>, Departments of Obstetrics and Gynecology<sup>3</sup>, Pediatrics<sup>4</sup>, Ulsan University of Medical College and Asan Medical Center, Seoul, Korea

Xp/Yq translocations are rare chromosomal rearrangements, and the phenotype of male carriers varies according to the segment of the Xp region that is deleted. In this case report, we describe a der(X)t(X;Y)(p22.31;q11.22) translocation, detected by conventional cytogenetic analysis, in a male fetus at a gestational age of 16 weeks. Chromosomal analysis of parental blood confirmed that this chromosomal aberration had been maternally inherited. Array comparative genomic hybridization (CGH) analysis of fetal blood further indicated a nullisomy of Xp22.31-pter and a breakpoint between the *STS* and *KAL1* genes. The *STS*, *NLGN4*, *ARSE*, *CSF2RA*, and *SHOX* genes are present in the region that was deleted, and are known to be related to conditions such as X-linked ichthyosis, chondrodysplasia punctata, mental retardation, and facial dysmorphism in humans. Prenatal ultrasonographic findings and autopsy results were consistent with Xp22.31-pter deletion phenotypes. Genetic counseling was provided for the mother. The observations from this case study indicate that advanced molecular techniques can provide a more precise prenatal diagnosis of chromosomal anomalies than conventional cytogenetics can.

**Key Words:** Array CGH, Prenatal diagnosis, X/Y translocation

## 서론

성염색체 간의 전좌는 드문 염색체이상으로서 대개 X염색체 단완 원위부와 Y염색체 장완 Yq11.22에서 절단점을 갖는다[1, 2]. 그 결과로 X염색체의 일부가 소실되어도 여성의 경우는 저신장 외에 정상표현형을 보인다. 반면 남성의 경우는 X염색체 단완 원위부가

영염색체(nullisomy) 상태가 되어 표현형의 이상을 나타낼 수 있으나 태아의 생존능(viability)에 영향을 미치지 않는 것으로 알려져 있다[3]. 표현형의 이상은 소실된 X염색체 단완의 크기에 따라 스테로이드설파타이즈 결핍(steroid sulfatase deficiency)에 따른 반성어린선(X-linked ichthyosis, XLI), 점상연골형성장애(chondrodysplasia punctata, CDPXI), 눈백색증(ocular albinism), 정신지체, 저신장, 칼만증후군 등이 있다[4, 5]. 그러므로 정확한 전좌 위치를 파악하고 어떤 유전자의 결실이 있는지를 확인하는 것은 발현되는 표현형을 예측하여 산전유전상담 시 정확한 정보를 제공하기 위해 매우 중요하다. 그러나 고전적인 염색체 핵형분석법으로는 충분한 정보를 얻기 힘들므로 최근에는 형광제자리부합법(FISH), 어레이비교유전체보합법(array comparative genomic hybridization, array CGH) 등 분자유전학적 기법이 산전진단과 유전상담을 위하여 이용되고 있다.

발달장애로 의뢰되어 말초혈액에서 X와 Y염색체 전좌를 확인한 남아의 증례는 국내에서 1예 보고된 바 있다[6].

본 증례는 FISH와 array CGH를 이용하여 산모로부터 유래한 태

**Corresponding author:** Eul-Ju Seo, M.D.

Department of Laboratory Medicine, Ulsan University of Medical College and Asan Medical Center, 88 Olympic-ro 43-gil, Songpa-gu, Seoul 138-736, Korea  
Tel: +82-2-3010-4507, Fax: +82-2-478-0884, E-mail: ejseo@amc.seoul.kr

Received: March 28, 2012

Revision received: August 3, 2012

Accepted: August 27, 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.

아의 비정상 X염색체를 확인하였고 염색체이상에 따른 유전자의 변화와 표현형을 예측하고 산전유전상담을 시행했던 경우로서, array CGH를 이용하여 X와 Y염색체 전좌를 산전 진단한 것은 국내에서 본 증례가 최초이다.

## 증 례

### 1. 임상 경과 및 산과력

31세 산모가 임신 16주 산전 모체 혈청선별검사상 알파태아단백(alpha-fetoprotein, AFP) 0.836 MoM, 사람융모생식샘자극호르몬(human chorionic gonadotropin, hCG) 0.769 MoM, 비결합 에스트리올(unconjugated estriol, uE3) 0.070 MoM, 인히빈 A (inhibin A) 0.944 MoM으로 에드워드 증후군의 위험도가 증가되어 시행한 양수염색체검사에서 46,Y,der(X)t(X;Y)(p22.31;q11.22)의 비정상핵형을 보였다. 이에 산전유전상담을 위해 본원으로 내원하였다. 산전 초음파에서 태아의 위장이 작아 기관식도누공이 의심되었고, 재태연령에 비해 2주 가량 성장이 지연되어 있었으며, 비골이 보이지 않고 처진 귀(low-set ear)의 외형을 보였다. 산모는 초산부로서 자

연유산 1회, 자궁외 임신 1회의 산과력이 있었으며 신체검사에서 약간 키가 작은 것 외에는 이상소견을 보이지 않았다. 임신 21주 4일에 제대혈을 채취하여 고식적 염색체 핵형검사를 시행하고 DNA를 추출하였다. 이후 자궁 내 태아사망(fetal death *in utero*)으로 유산하였으며 부검 결과 성별은 남성으로 양안격리증(hypertelorism), 비골이 없는 편평한 코, 양쪽 귀의 처짐(low set ear)과 같은 두개안면기형과 호상족(rocker-bottom foot)이 있었고 외에 기타 다른 장기에는 이상이 없었다. 산모는 다음 임신에서 착상 전 유전자 진단(preimplantation genetic diagnosis) 혹은 임신 초기 융모막 채취(chorionic villi sampling)를 시행하기로 하고 퇴원하였다.

### 2. 염색체 검사와 FISH 검사

부모의 핵형을 확인하기 위해 말초혈액 림프구를 식물적혈구응집소(phytohemagglutinin, PHA)로 자극하여 72시간 배양한 후 550 band의 해상도를 보이는 G-분열의 분열중기세포 5개를 분석하였고 모든 핵형은 International System for Human Cytogenetic Nomenclature (ISCN, 2009)[7]에 따라 기술하였다. 핵형분석 결과 남편은 46,XY로 정상이었으나 산모는 46,X,der(X)t(X;Y)(p22.31;q11.22)을 보였고, 추후에 확인 검사로 시행한 제대혈 염색체 검사에서 태아는 산모와 동일한 비정상 X염색체를 나타내었다(Fig. 1).

비정상 X염색체의 성상을 동정하기 위하여 CEPY (DZY1), LSI KAL1/CEP X (DXZ1), LSI STS/CEP X (DXZ1) 소식자(Vysis, Downers Grove, IL, USA)를 이용하여 산모의 검체로 FISH를 시행하였다. CEPY의 신호가 비정상 X염색체 단완 말단에서 나타나고 STS의 신호는 소실된 반면 KAL1 신호는 관찰되어(Fig. 2), STS와 KAL1 유전자 사이에서 절단이 발생하고 Yq의 이형염색질(heterochromatin)을 포함한 장완 말단이 Xp22.31에 전좌된 46,X,der(X)t(X;Y)(p22.31;q11.22) 핵형으로 보고하였다. 따라서 태아의 경우 산모로



Fig. 1. Partial karyograms of the mother (A) and fetus (B). They show the same aberration on the X chromosome, der(X)t(X;Y)(p22.31;q11.22).



Fig. 2. FISH analysis of maternal chromosomes. (A) Two red signals of KAL1 were retained on normal and derivative X chromosomes. (B) FISH for STS shows a deletion in der(X)t(X;Y). Green signals located on the centromere of X chromosomes were used as a control. (C) A red signal of CEPY (DYZ1) appears on the derivative X chromosome.

부터 유래한 염색체 Xp22.31-pter을 가진 46,Y,der(X)t(X;Y)(p22.31;q11.22)mat라고 할 수 있었다.

### 3. Array CGH 분석

제대혈 및 산모혈액에서 추출한 DNA에 대하여 고해상도 oligonucleotide Whole Human Genome CGH microarray kit 244K (Agilent Technologies, Santa Clara, CA, USA)로 array CGH를 시행하였다. 참고용 DNA는 정상 남성 DNA (Promega Corporation, Madison, WI, USA)를 사용하였다. 태아의 array CGH 결과는 X염색체 단완 말단부의 염색체성으로 8.4 Mb 결실, arr Xp22.33p22.31 (1-8,472,556)x0 및 Y염색체 장완의 12.6 Mb 중복, arr Yq11.221q11.23 (16,015,435-28,659,754)x2을 나타내었다.

산모의 array CGH에서 Xp22.33-p22.31의 8.4 Mb 결실, Y염색체 장완의 획득을 보여 태아의 X염색체의 유전체 이상과 동일하였다 (Fig. 3), 염색체검사 array CGH 결과를 종합하여 최종적으로 태아의 핵형은 46,Y,der(X)t(X;Y)(p22.31;q11.22)mat.arr Xp22.33p22.31 (1-8,472,556)x0 mat,Yq11.221q11.23(16,015,435-28,659,754)x2 mat로 결정되었다.

### 4. 유전자검사 동의서

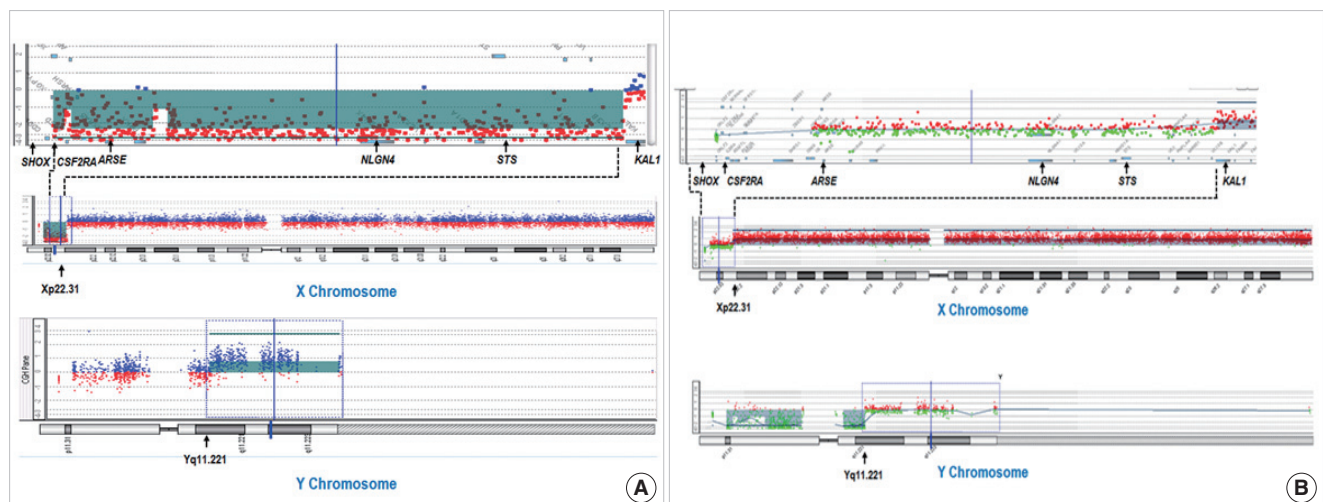
본 증례에서 시행한 모든 검사는 산모 및 배우자의 자필 동의를 얻어 수행하였다.

## 고 찰

Xp22;Yq11 전좌를 가진 여성의 경우는 X염색체 원위부의 결실

이 있더라도 정상 X염색체가 존재하므로 저신장 이외에 임상적인 증상이 없지만, 남성에서는 X염색체 단완 말단의 염색체성(nullisomy)과 Y염색체 장완의 이염색체성(disomy)을 초래하여 임상 증상을 나타내고 성인 남성의 경우에는 성염색체의 전좌를 보인 증례에서 대부분 불임이 동반된다[8]. 이와 같은 구조적인 염색체 이상은 Xp와 Yq 사이의 상동적인 유전자 서열 때문에 남성 생식 세포의 감수분열에서 재조합이 일어나기 쉽기 때문이고[9] 다양한 인접유전자증후군(contiguous gene syndrome)의 원인으로 여겨지고 있으며[4, 10] 유전자형과 표현형의 관계를 연구하기 위한 좋은 사례가 되고 있다. 특히 산전검사의 영역에서는 예상되는 표현형에 대한 정보를 얻기 위해서 절단점을 분명히 결정하는 것이 필요하며, FISH와 array CGH가 이러한 목적에 부합하는 검사로 이용되고 있다. 본 증례에서는 태아의 DNA와 산모의 DNA를 이용하여 array CGH를 시행한 결과, 동일한 유전체 이상을 가진 der(X)t(X;Y)(p22.31;q11.22)를 확인할 수 있었고, 이러한 모계유전의 비정상 X염색체에서 Xp22.31의 절단점을 분명히 결정할 수 있었다. 비정상 X염색체에서 결실된 유전자 중 *STS*, *NLGN4*, *ARSE*, *CSF2RA*, *SHOX*의 5가지가 사람의 질병과 연관이 있는 것으로 알려져 있다[11]. 염색체상에서 이 유전자들의 상대적인 위치는 Fig. 3과 같다.

XLI (OMIM ID #308100)는 피부건조증과 인설을 주증상으로 하는 피부질환으로 대부분 보인자인 어머니로부터 유래된 *STS* 유전자의 결실에 의해 미토콘드리아 스테로이드 설파테이즈 활성이 결여되어 대사되지 못한 콜레스테롤 설페이트(cholesterol sulfate)가 각질층에 축적되어 나타나며, 반성열성 유전양상을 보인다[4, 12]. 조직검사나 효소 활성도를 측정함으로써 확진할 수 있다. 여성



**Fig. 3.** Array CGH profile of the fetal DNA (A) and maternal DNA (B). The fetal X chromosome shows a nullisomy of Xp22.31-Xpter. The fetal Y chromosome shows gain of Yq11.221-Yqter. The maternal X chromosome shows a deletion in Xp22.31-Xpter containing *SHOX*, *CSF2RA*, *ARSE*, *NLGN4*, and *STS*. The Y chromosome reveals gain of Yq11.221-Yqter.

Table 1. Comparison of the results of conventional karyotyping, FISH and array CGH obtained in the case

	Conventional karyotyping	FISH	Array CGH
ISCN nomenclature	46,Y,der(X)t(X;Y) (p22.31;q11.22)mat	ish der(X)t(X;Y) (DYZ1+,STS-,KAL1+,DXZ1+)mat	arr Xp22.33p22.31(1-8,463,190)x1 mat, Yq11.221q12(16,015,435-28,659,754)x2 mat
Information about der(X)	Loss at Xp22.31→pter Gain at Yq11.22→qter	Breakpoint of der(X) between STS and KAL1 Gain of Yq12	8.4Mb loss at Xp22.33p22.31 12.6Mb gain at Yq11.221q12
OMIM disease-causing genes in deleted region			STS, NLGN4, ARSE, XG, CSF2RA, SHOX
Related phenotypes			Skin lesion Mental retardation Attention deficit hyperactivity disorder Craniofacial dysmorphism* Pulmonary symptom Skeletal anomaly* Short stature

\*Phenotypes presented in this case.

에서는 피부증상이 나타나지 않는데 구조적 이상이 있는 X염색체의 비활성화 때문일 것으로 여겨지고 있다[13].

ARSE는 아릴설파테이스E (arylsulfatase E)를 발현하며 CDPX1 (OMIM ID #302950)의 원인유전자로 알려져 있다. 이 질환은 두개 안면기형, 특히 코의 기형이 특징적으로, 편평한 콧대(flattened nasal bridge), 짧은 코기둥(short nasal columella), 작은 콧구멍 등의 외형을 보인다. 그 외에 사지단축, 백내장, 골단부의 석회 침착 등을 동반하는데, 성염색체 열성형은 스테로이드 설파테이스 결핍, 피부질환, 경도의 지능저하, 주의력결핍과다행동증후군(ADHD)를 동반하는 경우가 많다[14, 15].

NLGN4는 neuroligin 4를 발현하는 유전자로 자폐, 정신지체 및 주의력결핍 과다행동장애와 일부 연관이 있는 것으로 알려져 있다[10, 14, 16, 17]. Xp 인접유전자 증후군에서 정신지체나 간질은 NLGN4 외에도 VCX 유전자 그룹, ASMT 등과 연관이 있다는 보고가 있는데[14, 18] 보고된 증례 중 일부의 환자에서는 댄디-워커 증후군(Dandy-Walker malformation)과 같은 대뇌의 구조적인 결함이 관찰되기도 했다[14].

CSF2RA는 GM-CSF (granulocyte and macrophage colony-stimulating factor) 수용체의 아단위로 폐포단백증(pulmonary alveolar proteinosis, OMIM ID #306250)과 관련이 있으며[19] SHOX는 성장 관련 유전자로 저신장과 전완부의 마델룽 변형(Madelung's deformity)을 특징으로 하는 Leri-Weill dyschondrosteosis (OMIM ID #127300)의 원인 유전자이다[20, 21].

본 증례에서 array CGH상으로 발견된 유전 정보와 데이터베이스의 질환 정보를 통해 태아의 표현형을 예측할 수 있었으며(Table 1), 부검소견은 두개안면기형과 호상족(rocker-bottom foot)의 경미한 형태 이상을 보였다. 외형적인 이상 외의 가능한 문제는 정신지체나 ADHD와 같은 인지기능의 장애, 성인이 되었을 때 무정자

증 및 불임의 가능성을 고려할 수 있다.

증례와 같이 유전형과 표현형과의 관계를 밝히는 것은 특히 산전검사에서, 문헌 고찰 및 결손된 유전자에 대한 정보를 통해 예측이 가능하다. 최근의 array CGH 기법은 유전자 복제수 변이(copy number variation, CNV)에 관한 광범위한 정보를 줌으로써 유전질환의 연구 및 환자의 진단에 큰 역할을 할 것으로 기대되고 있다[22]. 한 메타분석에 의하면 산전검사에 있어서 고식적인 염색체 핵형분석에 비해 array CGH를 이용하면 3.6-5.2%의 부가적인 정보를 더 얻을 수 있다고 하였다[23]. 그러나 검사 기법의 표준화와 같은 기술적 문제나 결과의 해석 및 결과를 어디까지 고지해야 하는지에 관한 윤리적 문제 등 해결해야 할 과제가 남아 있다. 이에 대해 2009년 The American College of Obstetricians and Gynecologists (ACOG)에서는 산전 검사 영역에서의 array CGH 이용에 관한 의견(committee opinion)을 통해 분명한 이점에도 불구하고 적어도 산전진단 영역에서 현재까지는 고식적인 세포유전학적 방법을 대체할 수 없다고 밝힌바 있다[24].

결론적으로 고식적 염색체검사에서 구조적 이상이 관찰된다고 하더라도 정확한 표현형을 예측하기는 어렵다. 그러나 염색체이상에 의한 유전자의 양적인 변화를 정확히 알 수 있다면 산전 유전상담을 하는데 있어 도움을 받을 수 있으며 array CGH는 그러한 목적에 부합하는 정보를 제공할 수 있다.

## 요 약

X염색체 단완과 Y염색체 장완 사이의 전좌는 드물게 관찰되며, Xp/Yq 전좌를 가진 남성은 결실된 Xp의 범위에 따라 다양한 임상증상을 나타낸다. 임신 16주에 시행한 산전 염색체검사에서 der(X)t(X;Y)(p22.31;q11.22)가 검출된 남자 태아를 보고하고자 한



다. 태아의 비정상 염색체는 산모로부터 유래하였고, array CGH 분석에서 *STS*와 *KAL1* 유전자의 사이에 절단점을 가진 Xp22.31-pter의 nullisomy임을 알 수 있었다. X염색체의 결실 부위에는 반성어린선, 정신지체, 점상열공형성장애, 안면기형, 저신장의 원인 유전자인 *STS*, *NLGN4*, *ARSE*, *CSF2RA*, *SHOX* 등이 존재한다. 태아의 산전 초음파 소견과 부검 결과 Xp22.31-pter 결실과 연관된 표현형이 관찰되었고, 보인자인 산모에 대한 유전상담이 실시되었다. 새로운 분자유전학적 진단기법은 산전진단에 있어 염색체이상에 관한 보다 정확한 유전체 정보를 제공하는데 도움이 된다.

## 감사의 글

본 연구는 보건복지부 보건의료기술진흥사업 희귀질환 진단치료기술연구사업단과제(A080588-2)의 지원으로 이루어졌음.

## 참고문헌

- Burnside RD, Mikhail FM, Cospers PC. A prenatally ascertained X;Y translocation characterized using conventional and molecular cytogenetics. *Am J Med Genet A* 2008;146A:1221-4.
- Ballabio A and Andria G. Deletions and translocations involving the distal short arm of the human X chromosome: review and hypotheses. *Hum Mol Genet* 1992;1:221-7.
- Bardoni B, Floridia G, Guioli S, Peverali G, Anichini C, Cisternino M, et al. Functional disomy of Xp22-pter in three males carrying a portion of Xp translocated to Yq. *Hum Genet* 1993;91:333-8.
- Ballabio A, Bardoni B, Carrozzo R, Andria G, Bick D, Campbell L, et al. Contiguous gene syndromes due to deletions in the distal short arm of the human X chromosome. *Proc Natl Acad Sci U S A* 1989;86:10001-5.
- Hsu LY. Phenotype/karyotype correlations of Y chromosome aneuploidy with emphasis on structural aberrations in postnatally diagnosed cases. *Am J med Genet* 1994;53:108-40.
- Ha JS, Ryoo NH, Jeon DS, Kim JR, Cho YJ, Kim EJ, et al. A case of X;Y translocation with complex minor anomalies and mental retardation: 46,Y,der(X)t(X;Y)(p22.3;q11.2)mat. *Korean J Clin Pathol* 2002;22:125-9.
- Shaffer LGSM, Campbell LJ, editor. ISCN 2009: An international system for human cytogenetic nomenclature. Bssel: S.Karger, 2009.
- Morel F, Fellmann F, Roux C, Bresson JL. Meiotic segregation analysis by FISH investigation of spermatozoa of a 46,Y,der(X),t(X;Y)(qter-->p22::q11-->qter) carrier. *Cytogenet Cell Genet* 2001;92:63-8.
- Yen PH, Tsai SP, Wenger SL, Steele MW, Mohandas TK, Shapiro LJ. X/Y translocations resulting from recombination between homologous sequences on Xp and Yq. *Proc Natl Acad Sci U S A* 1991;88:8944-8.
- Bukvic N, Carri VD, Di Cosola ML, Pustorino G, Cesarano C, Chetta M, et al. Familial X;Y translocation with distinct phenotypic consequences: Characterization using FISH and array CGH. *Am J Med Genet A* 2010;152A:1730-4.
- Fujita PA, Rhead B, Zweig AS, Hinrichs AS, Karolchik D, Cline MS, et al. The UCSC Genome Browser database: update 2011. *Nucleic Acids Res* 2011;39:D876-82.
- Bonifas JM, Morley BJ, Oakey RE, Kan YW, Epstein EH Jr. Cloning of a cDNA for steroid sulfatase: frequent occurrence of gene deletions in patients with recessive X chromosome-linked ichthyosis. *Proc Natl Acad Sci U S A* 1987;84:9248-51.
- Doherty MJ, Glass IA, Bennett CL, Cotter PD, Watson NF, Mitchell AL, et al. An Xp; Yq translocation causing a novel contiguous gene syndrome in brothers with generalized epilepsy, ichthyosis, and attention deficits. *Epilepsia* 2003;44:1529-35.
- van Steensel MA, Vreeburg M, Engelen J, Ghesquiere S, Stegmann AP, Herbergs J, et al. Contiguous gene syndrome due to a maternally inherited 8.41 Mb distal deletion of chromosome band Xp22.3 in a boy with short stature, ichthyosis, epilepsy, mental retardation, cerebral cortical heterotopias and Dandy-Walker malformation. *Am J Med Genet A* 2008;146A:2944-9.
- Petit C, Melki J, Levilliers J, Serville F, Weissenbach J, Maroteaux P. An interstitial deletion in Xp22.3 in a family with X-linked recessive chondrodysplasia punctata and short stature. *Hum Genet* 1990;85:247-50.
- Jamain S, Quach H, Betancur C, Råstam M, Colineaux C, Gillberg IC, et al. Mutations of the X-linked genes encoding neuroligins NLGN3 and NLGN4 are associated with autism. *Nat Genet* 2003;34:27-9.
- Boycott KM, Parslow MI, Ross JL, Miller IP, Bech-Hansen NT, MacLeod PM. A familial contiguous gene deletion syndrome at Xp22.3 characterized by severe learning disabilities and ADHD. *Am J Med Genet A* 2003;122A:139-47.
- Melichar VO, Guth S, Hellebrand H, Meindl A, von der Hardt K, Kraus C, et al. A male infant with a 9.6 Mb terminal Xp deletion including the OA1 locus: Limit of viability of Xp deletions in males. *Am J Med Genet A* 2007;143:135-41.
- Suzuki T, Sakagami T, Rubin BK, Nogee LM, Wood RE, Zimmerman SL, et al. Familial pulmonary alveolar proteinosis caused by mutations in CSF2RA. *J Exp Med* 2008;205:2703-10.
- Ross JL, Scott C Jr, Marttila P, Kowal K, Nass A, Papenhausen P, et al. Phenotypes Associated with SHOX Deficiency. *J Clin Endocrinol Metab* 2001;86:5674-80.

21. Calabrese G, Fischetto R, Stuppia L, Capodiferro F, Mingarelli R, Causio F, et al. X/Y translocation in a family with Leri-Weill dyschondrosteosis. *Hum Genet* 1999;105:367-8.
22. Seo EJ. Clinical Applications of Chromosomal Microarray Analysis. *J Genet Med* 2010;7:111-8.
23. Hillman SC, Pretlove S, Coomarasamy A, McMullan DJ, Davison EV, Maher ER, et al. Additional information from array comparative genomic hybridization technology over conventional karyotyping in prenatal diagnosis: a systematic review and meta-analysis. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2011;37:6-14.
24. ACOG Committee Opinion No. 446: array comparative genomic hybridization in prenatal diagnosis. *Obstet Gynecol* 2009;114:1161-3.