

A CASE OF TERMINAL DELETION OF CHROMOSOME 10P

Jee Hae Cho, MD¹, Ji Eun Park, MD¹, Min Kyung Ko, MD¹, Eun Ju Kim, MD¹, Ji Kwon Park, MD^{1,2},
 Soon Ae Lee, MD^{1,2}, Jong Hak Lee, MD^{1,2}, Won Young Paik, MD^{1,2}

¹Department of Obstetrics and Gynecology, Gyeongsang National University School of Medicine; ²Gyeongsang Institute of Health Sciences, Gyeongsang National University, Jinju, Korea

Chromosome 10p deletion (partial monosomy 10p) is rare chromosomal disorder. It was first reported in 1970. Since then, as far as we know, about 45 patients have been described. The main feature of this syndrome are craniofacial dysmorphism, congenital heart disease, vesicoureteral abnormalities, and developmental delay. We have experienced a prenatal case of Chromosome 10p terminal deletion by doing cytogenetic study due to high Down syndrome risk on quadruple test and cleft lip on prenatal ultrasonography. Conventional cytogenetic result from cord blood was 46,XY,del(10)(p13), molecular cytogenetic techniques using bacterial artificial chromosome array comparative genomic hybridization and fluorescence *in situ* hybridization analysis result was 46,XY,del(10)(p14)(NEBL-). To our knowledge, this karyotype may be the first report in Korea. We present this case with brief review of literature.

Keywords: 10p Deletion Syndrome (Partial); Molecular cytogenetic techniques; BAC array CGH; Fluorescence *In situ* hybridization; Prenatal ultrasonography

10번 염색체 단완결손증(partial monosomy 10p)은 10번 염색체 단완의 말단 부분이 결손되어 발생하는 매우 희귀한 염색체 질환이다. 1970년 Elliott 등[1]에 의해 처음 기술되었는데 그 이후 여러 저자들이 보고한 바에 따르면 두개골 및 안면부의 기형, 선천성 심장기형, 비뇨기계 및 생식기계 기형, 정신지체 등이 주요 임상적 특징으로 나타난다고 하였다[2]. 그리고 일부에서는 가슴샘과 부갑상선의 발육불량이나 결손에 따른 DiGeorge 증후군의 증상[3] 또는 부갑상선기능저하증(hypoparathyroidism), 감각신경성 난청(sensoryneural deafness), 신장 형성이상(renal dysplasia)을 특징으로 하는 hypoparathyroidism, deafness, renal dysplasia (HDR) 증후군의 임상양상이 나타날 수도 있다고 보고되고 있다[4].

최근 저자들은 태아의 제대혈을 이용한 GTC-banding과 bacterial artificial chromosome (BAC) array comparative genomic hybridization (CGH) 및 형광동소보합법(fluorescence *in situ* hybridization, FISH) 분석을 통해 de novo 10번 염색체 단완의 미세결실, 46,XY,del(10)(p14)(NEBL-)로 진단된 1예를 경험하였기에 이 증례를 간단한 문헌 고찰과 함께 보고하는 바이다.

산과력: 2-0-3-2, 2003년, 2006년 2회의 만삭아 자연분만을 하였고 생존아들은 현재까지 정상적인 발달이 이뤄지고 있으며 특이사항 없다. 총 2회의 자연유산 및 1회의 인공유산 시행하였으나, 유산 당시 유산아에 대한 염색체 검사는 이루어지지 않았다. 당시 약물 복용력은 없었다.

월경력: 월경주기는 규칙적이었으며 최종 월경일은 2010년 3월 3일이었고, 분만 예정일은 2010년 12월 10일이었다.

가족력: 환자과 배우자의 가계에 유전적 질환이나 기형력은 없었으며 남편의 나이는 33세였다.

과거력: 특이사항 없었다.

현병력: 개인병원을 방문하여 임신진단 받았고 이후 산전진찰 받아 오

증례

환자: 신 O 련, 33세

Received: 2011. 4. 29. Accepted: 2011. 5.17.

Corresponding author: Won Young Paik, MD

Department of Obstetrics and Gynecology, Gyeongsang National University School of Medicine, 79 Gangnam-ro, Jinju 660-702, Korea
 Tel: +82-55-750-8152 Fax: +82-55-759-1118

E-mail: yypaik@gnu.ac.kr

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.

Copyright © 2011. Korean Society of Obstetrics and Gynecology

다 quadruple test에서 다운증후군 위험도가 높게 나와 임신 19주 3일에 양수천자를 통해 세포 유전학적 검사 시행하였고 염색체 결과에서 46,X(),add(10)(p10) 나와 본원으로 전원되었다.

이학적 소견 및 검사 소견: 산모는 내원 당시 전신 상태 및 영양 상태는 양호하였고 활력 징후는 정상 범위였으며 신장은 163 cm, 체중은 58 kg이었다. 일반혈액 검사 및 혈액화학, 혈액응고, 그리고 혈청검사상 특이 소견 없었고 혈액형은 B형, Rh⁺, 뇨단백 및 뇨당은 음성이었다.

경과 및 염색체 검사 소견: 임신 주수 21주 6일에 본원 내원하여 임신부와 남편의 말초혈액을 통한 염색체검사를 시행하여 모두 정상으로 판독되었다. 임신 주수 22주 5일에 본원에서 시행한 산전 초음파검사상

에서는 아두 대횡경은 5.13 cm, 복부둘레는 16.64 cm, 대퇴골 길이는 3.53 cm로 임신 주수에 적당하였고 그 외에 머리, 심장, 요로생식기계 및 손발에서는 비정상적인 소견이 관찰되지 않았으나 안면부 관찰 시에 구순열이 확인되었다(Fig. 1). 확진 위해 환자 및 보호자 동의하에 제대혈액을 통한 염색체검사 및 현미경으로 관찰하기 어려운 염색체의 미세한 변화까지 관찰 가능한 BAC array CGH 및 FISH 분석을 시행하였다. GTC-banding법에 의한 염색체 검사 결과 46,XY,del(10)(p13) 확인되었고(Fig. 2), BAC clone의 분석에서 10p14 부위의 결손이 관찰되어(Fig. 3) target DNA region의 검증을 위하여 탐침자(probe)를 이용한 FISH 분석 시행하였는데 60개의 세포 모두에서 10번 염색체의 fluorescent signal (orange)이 관찰되지 않아 46,XY,del(10)(p14)(NEBL-)임을 알 수 있었다(Fig. 4).

유전상담 후 환자 및 환자 보호자가 임신중절을 강력히 원하여 임신 주수 23주에 misopristol을 사용, 유도분만 시행하여 530 g의 사산아 분만하였다. 사산아에 대한 영상학적 검사 및 부검은 보호자 동의하지 않아 구순열 외에 내부 장기의 기형은 확인하지 못하였다.

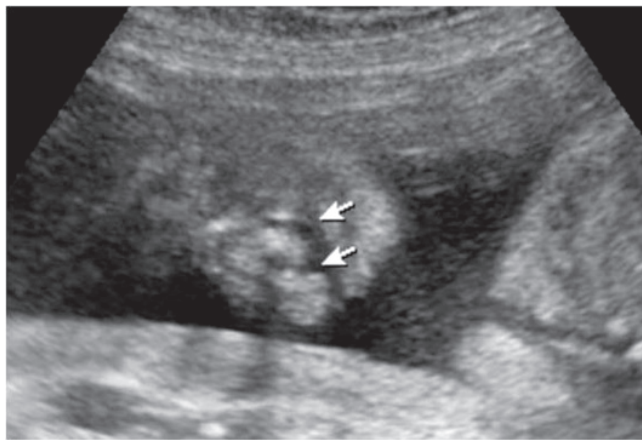


Fig. 1. Transabdominal sonography shows fetal cleft lip (arrows).

고 찰

10번 염색체의 단완결손증은 아주 드문 염색체 이상이다. 1970년 Elliot 등[1]에 의해 증례가 처음 알려졌다, 1975년 10번 염색체 단완결손의 신생(de novo) 결손에 의해 발생한다는[5] 것이 발표된 이후 현재까지 전 세계적으로 약 45예 정도밖에 보고되지 않은 아주 드문 염색체



Fig. 2. Karyotype of fetus from cord blood showing 46,XY,del(10)(p13) (arrow).

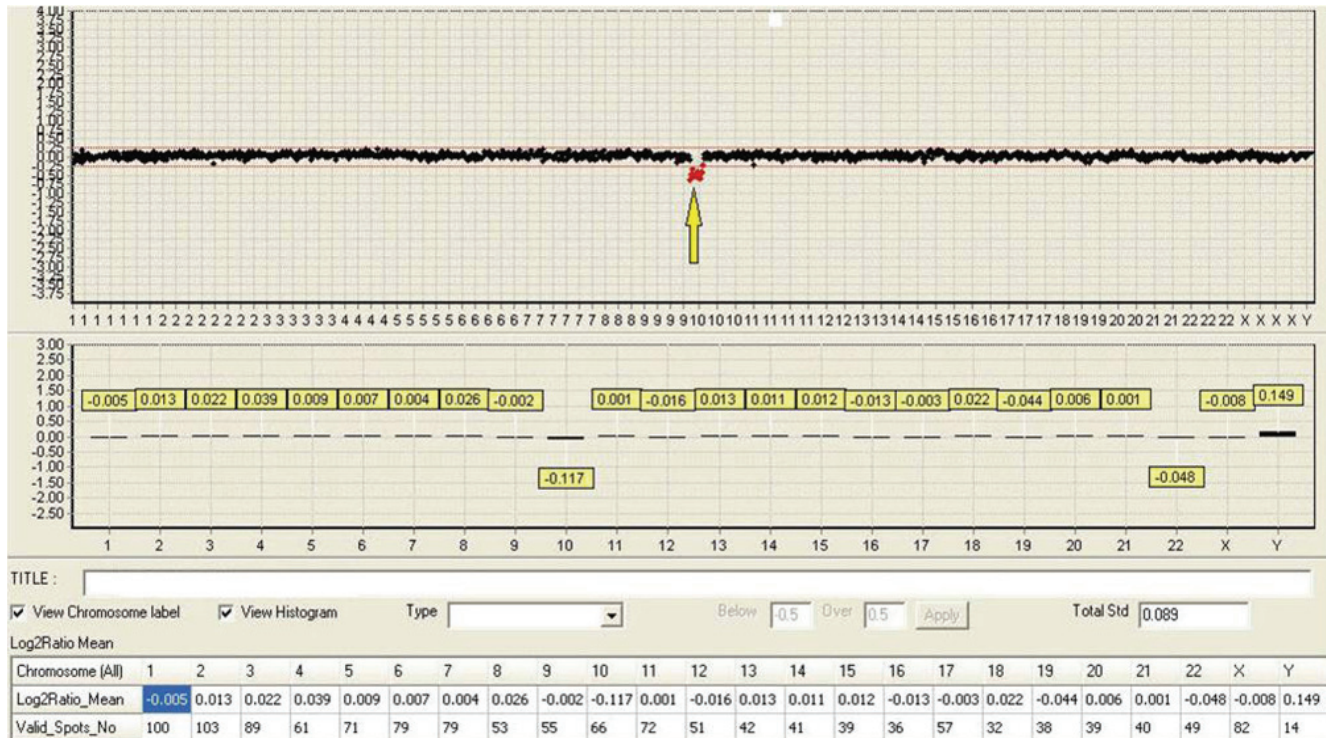


Fig. 3. Bacterial artificial chromosome array comparative genomic hybridization shows deficit of DNA copy on chromosome 10 (arrow).

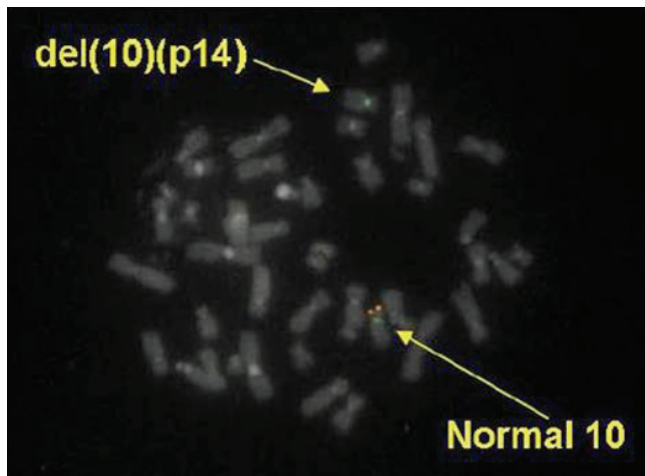


Fig. 4. Fluorescence *in situ* hybridization analysis. Fluorescent signal (green signal, orange signal) is detected in the distal region of the normal chromosome 10 (long arrow) and signal defect (orange signals) is showed in deleted chromosome 10 (arrow). Chromosomes were counterstained with FITC/DAPI ($\times 1000$).

이상이다[6]. 주된 임상 양상으로는 정신지체와 성장지체, 두개골 및 안면부 기형, 청력손실, 선천성 심장기형, 신장기형, 구개순 및 구개열, 부갑상샘기능저하증으로 인한 저칼슘혈증과 경련, 가슴샘형성저하증으로 인한 면역체계 결함 등이 있다[6].

보고된 증례 중 많은 경우에서 DiGeorge 증후군 및 HDR 증후군의 증상과 많은 연관성을 나타내고 있다[4,7]. 일반적으로 DiGeorge 증후군의 증상이 나타나는 사람들의 일부에서 염색체검사 시행 결과 22번 염색체의 장완이 아닌 10번 염색체 단완의 결손이 발견되는 경우가 보고되었다[3]. 그리고 현재까지 22q11.2와 10p13만이 DiGeorge 증후군과 연관된 부분(loci)이라고 밝혀져 있다. 그 이후 염색체 분염(banding) 기술이 발전함에 따라 10번 염색체 단완의 결손 범위에 따른 표현형을 연관 지으려는 시도가 계속되고 있는데 Lichtner 등[4]은 10번 염색체에서 10p13-14 부위를 DiGeorge 결정적 부분 2 (DiGeorge critical region 2, DGCR2)라고 규정하였으며 이 부위의 단배수 결손(haploinsufficiency)이 심장 기형과 T 세포(T-cell) 결핍의 결과를 초래하고, DGCR2보다 더 원위(distal)에 위치하고 있는 부분의 결손이 부갑상선 기능저하, 감각신경성 난청, 신장 기형, 즉 HDR 증후군을 야기한다고 보고하였다.

Van Esch 등[8]은 HDR 증후군 환자에서 200 kb 이내의 결정적인 부분, GATA3 유전자를 밝혀냈는데 이는 배아기 시기의 부갑상샘과 청각 기관, 신장의 발달에 관여한다고 하였다. 그밖에 최근에는 10p15는 정신 발달장애 및 언어장애와 연관성이 있고 10p14는 이형적인(dysmorphic) 외형 및 자폐증과 연관이 있다고 보고되고 있다[6].

통상적인 핵형 분석법은 세포 배양을 통해 약 5 Mb 이상의 해상도에서 염색체를 분석하는 반면 분자 세포 유전학적 검사인 BAC array CGH나 FISH는 통상적인 핵형검사에서 현미경으로 관찰하기 어려운 200 kb

이하의 염색체의 미세한 변화까지 관찰할 수 있다. 본 증례에서도 GTC-banding법을 이용한 염색체검사에서는 46,XY,del(10)(p13)이 나왔으나 BAC array CGH와 FISH에서는 46,XY,del(10)(p14)(NEBL-)로 진단의 차이가 나타났는데 이는 두 검사 기법의 해상도 차이에 의해 DNA의 적은 부위에서 결손이 일어난 경우 고전적인 염색체 검사에서는 진단이 쉽지 않고 관찰자에 따라 결과가 다르게 나타날 수 있기 때문이라고 생각된다[9].

본 증례의 경우 산전진단 후 유산을 시행하였고 초음파 외에 다른 영상학적 검사 및 부검 시행하지 못했기에 구개순 외에는 다른 특이 소견을 확인할 수 없었으나 산전제대혈을 이용한 염색체 핵형검사 및 BAC array CGH, FISH분석 결과 46,XY,del(10)(p14) 보여 향후 출생 시 이형적인 외형 외에도 자폐증 및 DiGeorge 증후군, HDR 증후군의 임상 증상을 유추해 볼 수 있다.

저자들은 quadruple test의 이상과 산전 초음파에서 나타난 구개순으로 인해 시행한 분자 세포유전학 검사를 통해 10번 염색체 단완의 말단 결손을 진단하였기에 간단한 문헌 고찰과 함께 보고하는 바이다.

References

1. Elliott D, Thomas GH, Condrion CJ, Khuri N, Richardson F. C-group chromosome abnormality (? 10p-). Occurrence in a child with multiple malformations. *Am J Dis Child* 1970;119:72-3.
2. Klep-de Pater JM, Bijlsma JB, Alkema FM. Partial monosomy 10p syndrome. *Eur J Pediatr* 1981;137:243-6.
3. Schuffenhauer S, Seidel H, Oechsler H, Belohradsky B, Bernsau U, Murken J, et al. DiGeorge syndrome and partial monosomy 10p: case report and review. *Ann Genet* 1995;38:162-7.
4. Lichtner P, König R, Hasegawa T, Van Esch H, Meitinger T, Schuffenhauer S. An HDR (hypoparathyroidism, deafness, renal dysplasia) syndrome locus maps distal to the DiGeorge syndrome region on 10p13/14. *J Med Genet* 2000;37:33-7.
5. Shokeir MH, Ray M, Hamerton JL, Bauder F, O'Brien H. Deletion of the short arm of chromosome No. 10. *J Med Genet* 1975;12:99-103.
6. Lindstrand A, Malmgren H, Verri A, Benetti E, Eriksson M, Nordgren A, et al. Molecular and clinical characterization of patients with overlapping 10p deletions. *Am J Med Genet A* 2010;152A:1233-43.
7. Slinde S, Hansteen IL. Two chromosomal syndromes in the same family: monosomy and trisomy for part of the short arm of chromosome 10. *Eur J Pediatr* 1982;139:153-7.
8. Van Esch H, Groenen P, Nesbit MA, Schuffenhauer S, Lichtner P, Vanderlinden G, et al. GATA3 haplo-insufficiency causes human HDR syndrome. *Nature* 2000;406:419-22.
9. Yang YH, Kang JY, Yang ES, Jang SY, Cho JS, Park YW, et al. Clinical usefulness of fluorescence in situ hybridization (FISH) in the diagnosis of genetic disease. *Korean J Obstet Gynecol* 2002;45:1016-25.

산전검사에서 발견된 10번 염색체 단완의 말단결손 1예

¹경상대학교 의과대학 산부인과학교실, ²경상대학교 건강과학연구원

조지혜¹, 박지은¹, 고민경¹, 김은주¹, 박지권^{1,2}, 이순애^{1,2}, 이종학^{1,2}, 백원영^{1,2}

10번 염색체 단완의 결손은 아주 희귀한 염색체 이상이다. 이것은 1970년 처음 발표되었는데 그 이후, 우리가 아는 범위 내에서는 대략 45명 정도의 환자들이 보고되었다. 이 증후군의 주요 증상은 두개골과 안면부의 기형, 선천적 심장 구조의 결함, 비뇨기계 기형, 그리고 발육저하 등이 있다. 최근 저자들은 quadruple test에서 높은 다운증후군 위험도와 산전 초음파에서 나타난 구개순 때문에 시행한 세포유전학 검사를 통해 10번 염색체 단완의 말단 결손을 경험하였다. 제대혈을 통한 보편적 세포유전검사에서는 46,XY,del(10)(p13)인 반면에 분자 세포유전학적 기법인 bacterial artificial chromosome array, comparative genomic hybridization와 형광동소보합법(fluorescence *in situ* hybridization) 분석에서는 46,XY,del(10)(p14)(NEBL-)의 결과가 나왔다. 저자들이 아는 한 이 핵형은 국내에서 처음 보고되는 사례이기에 간단한 문헌 고찰과 함께 이 증례를 보고하는 바이다.

중심단어: 10번 염색체 단완의 결손, 분자 세포유전학적 기법, BAC array CGH, 형광동소보합법, 산전초음파