大韓不妊學會雜誌: 第21卷 第1號 1994
Kor. J. Fertil. Steril., Vol. 21, No. 1, 1994, 4

산전 유전 검사로 진단된 3회 연속적인 모계 기원의 가족성 partial trisomy 4p와 4/22 전좌 이상(translocation) 예

연세대학교 의과대학 산부인과학교실

양영호 · 김경수 · 김세광 · 김인규 · 민혜원 · 송찬호

A Case of Prenatally Diagnosed, 3 Successive Familial Partial Trisomy 4p and 4/22 Translocation of Maternal Origin

Y.H. Yang, M.D., G.S. Kim, M.D., S.K. Kim, M.D., I.K. Kim, M.D.
H.W. Min, M.D. and C.H. Song, M.D.

Departmant of Obstetrics and Gynecology, College of Medicine, Yonsei University Seoul, Korea

=Abstract=

A 27-year-old pregnant woman who had one son with mental and growh retardation and dysmorphic features, was referred for genetic counselling. Cytogenetic investigations revealed 4/22 translocation in the mother(46, XX, t(4;22)(p14;P11)), partial trisomy 4p in son(46, XY, -22, +der(22), t(4;22)(p14;p11)mat). The father had normal karyotype. Amniocentesis and chorionic villi sampling were performed in 3 successive pregnancies. The karyotypes of fetus in 3rd, 4th pregnancies by amniocentesis were 46, XX, t(4;22)(p14;p11) and 46, XX, t(4;22)(p14;p11), and the karyotype of fetus in 5th pregnancy by chorionic villi sampling was found to be 46, XX, -22, +der(22) t(4;22)(p14;p11)mat. We report 3 succesive prenatally diagnosed familial partial trisomy 4p and 4/22 translocation of maternal origin with review of literature.

서 론

염색체의 구조 이상인 4p-syndrome(Wolf-hirschhorn syndrome)(김창규, 1986; Blunt et al., 1975; Btler et al., 1987; Centerwall et al., 1975), trisomy 4p(Knight et al., 1971; Lurie et al., 1980; Magill et al., 1980)등은 4번 염색체의 전좌(translocation), 결실(deletion), 삽입(insertion)등으로 나타나며, 정신 박약, 발육 지연과 여러 기형을 동반하는 희귀한 질병으로 보고되고 있다. Schinzel등은 아버지가 4번 염색체의 단완과 18번 염색체의 장완사이의 균형 전좌 이상(balanced translocation)의 보인자(carrier)인 가족에서 자녀의 4번 염색체의 단완의 partial trisomy를 보고한 바있다. 연세대학교 의과대학 산부인과학 교실에서 저자 등은 기왕 출산한 첫 아이가 partial trisomy 4p이며, 임산부 자신이 4/22 염색체 전좌 이상 보인자(translocation carrier)인 임산부에서 산전 양수 검사와 융모막 융모 샘플링을 시행하여 기왕 출산 이후 3회의 연속 임신 중 2회의 임신에서 태아가 4/22 염색체 전위 이상을 진단하였으며 재차 임신시 태아가 partial trisomy 4p가 있음을 산전에 진단한 예를 보고하는 바이다.

증례 보고 및 세포 유전학적 분석

환 자 : 임○화, 27세, G_3 P_1 L_1 D_0 A_1(induced 1)

인공 유산 1회, 기왕 정상 분만 1회의 경험있는 27세의 임신 13주된 산모가 산전 유전 상담을 위해 본원에 내원하였다. 임신력상 첫 아이는 남아로서 출생당시(1988) 아버지 나이는 29세, 어머니 나이는 26세였으며 임신

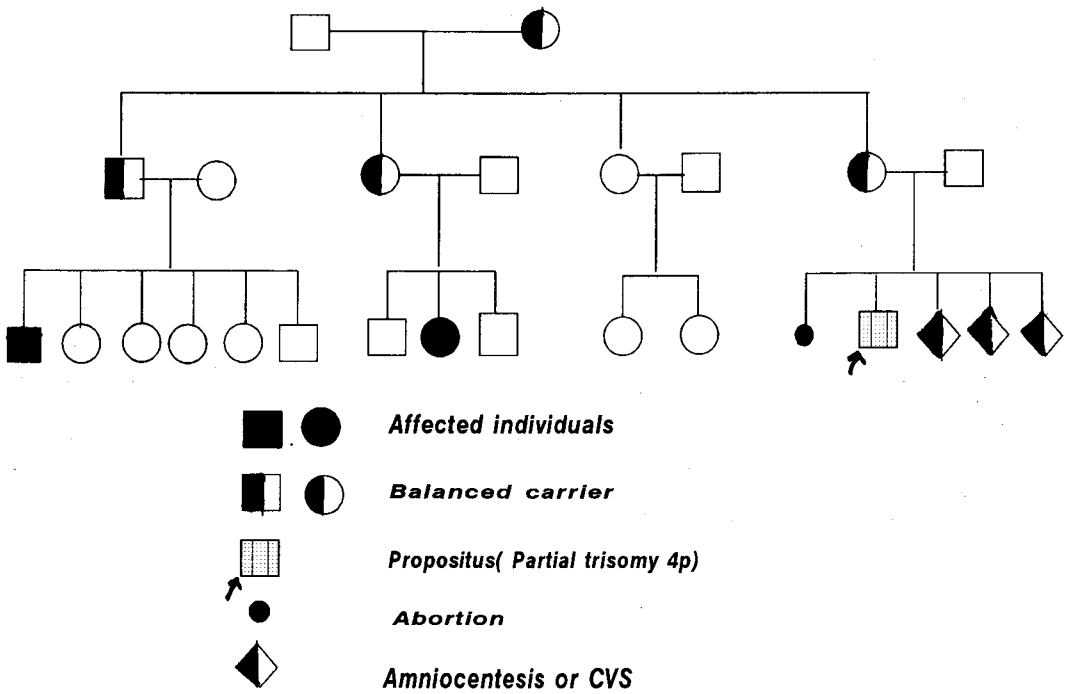

Fig. 1. Pedigree of the propositus.

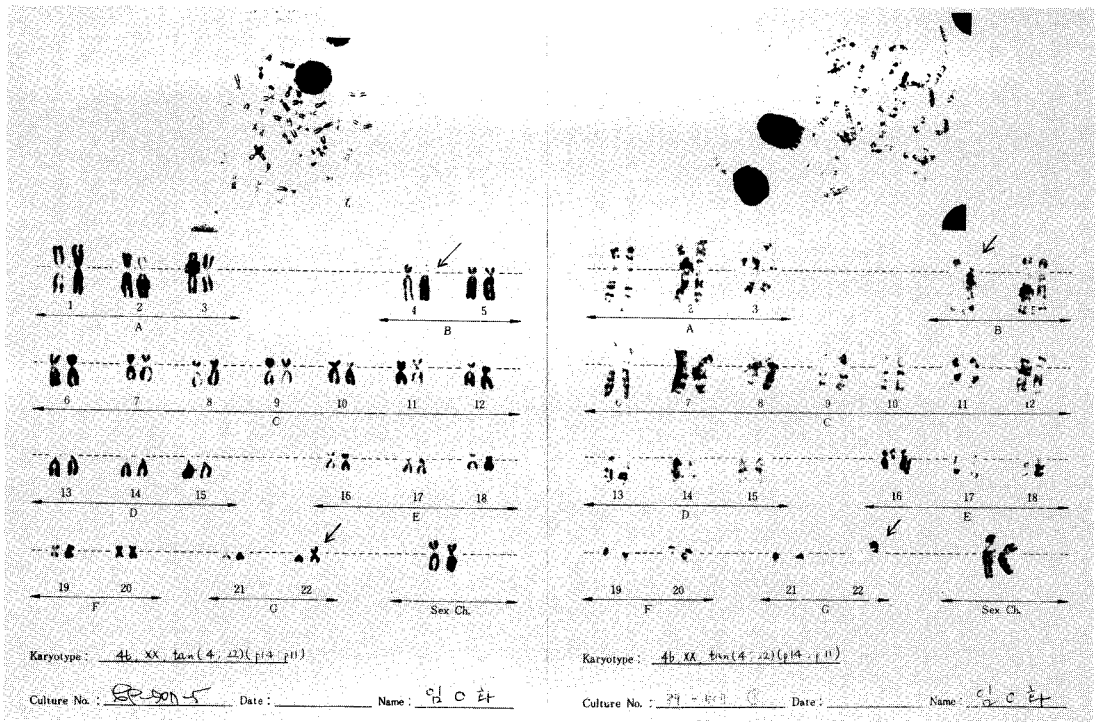

Fig. 2. Maternal Karyotype : 46, XX, t(4;22)(p14;p11).

기간중 별 다른 문제없이 임신 42주에 정상 질식 분만하였다. 출생시 체중은 3.5kg이었고 외견상 궁상 구개궁(high arched palate), 소두증(microcephaly), 다섯째 손가락의 단지 기

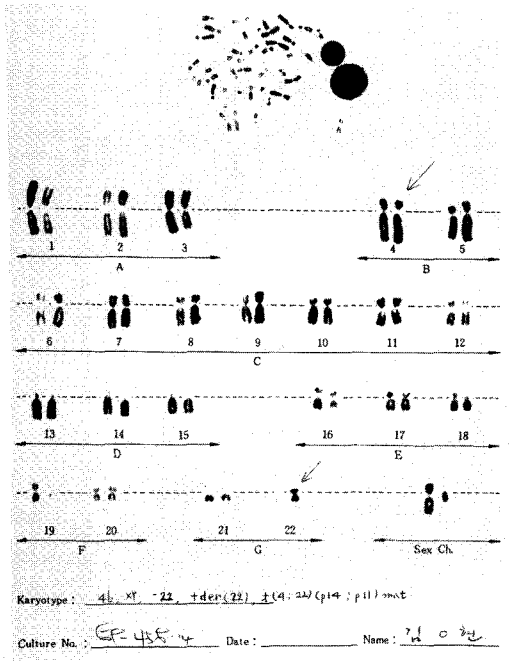

Fig. 3. Karyotype of the son:Partial trisomy 4p : 46, XY, -22, +der(22), t(4;22)(p14;p11) mat.

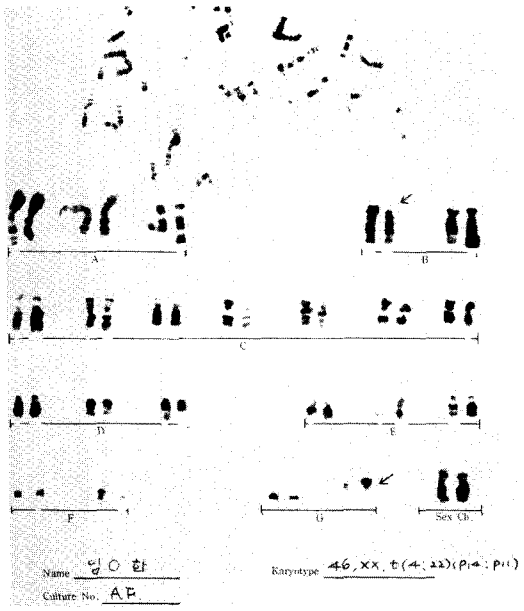

Fig. 4. Kayotype of fetus by amniocentesis in 3rd pregnancy 46, XX, t(4;22)(p14;p11).

형(clinodactyly of fifth finger)등의 소견을 보였다. 그 후 심한 발육 지연을 주소로 본원에서 염색체 검사를 시행받고 partial trisomy 4p로 진단받았다. 가족력상 부계에는 선천성

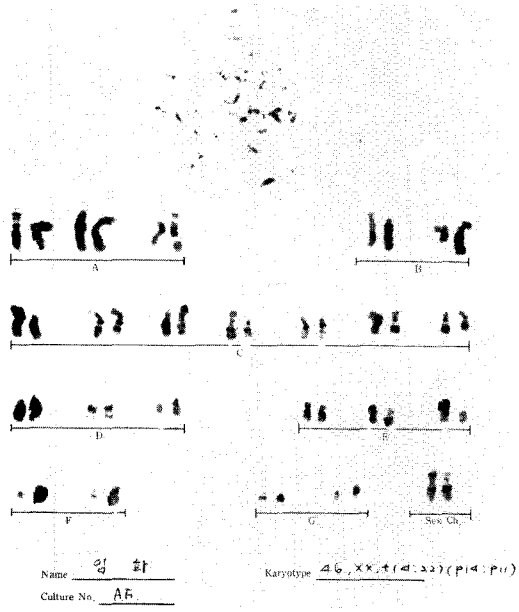

Fig. 5. Kayotype of the fetus by amniocentesis in 4th pregnancy : 46, XX, t(4;22)(p14;p11).

이상을 보이는 친족이 없었다. 임산부는 1남 3녀중 막내이며 오빠의 아들과 큰 언니의 첫 딸에게서 외형상 선천성 기형이 의심되는 이상 소견이 발견되었다(그림 1).

세포 유전학적 분석은 임신중의 태아와 부모에서 시행되었다. 양쪽 부모의 말초 혈액을 채취하여 핵형을 분석해 본 결과 아버지는 46, XY로 정상이었으나, 어머니는 46, XX, t(4;22)(p14;P11)(그림 2)였다. 발단자(proband)인 첫 아이의 핵형은 46, XY, -22, +der(22)t(4;22)(p14;p11)mat, 즉 모계기원의 partial trisomy 4p(그림 3)로 밝혀졌다.

본원 산부인과를 내원한 산모는 양수 천자를 시행받고 태아의 염색체 검사와 산모 혈청내 AFP치를 측정하였다. 임신 15주에 얻은 산모 혈청내 AFP치는 12.8IU/ml 즉 0.54 MoM(multiple of mediam)(Median value at IUP 15 wks=23.5 IU/ml)으로 정상범위였다. 양수 검사를 통해 얻은 태아의 핵형은 46, XX, t(4;22)(p14;p11) 즉 4번과 22번 염색체간의 전좌(4/22 translocation)(그림 4)로 진단되었다. 이후 산모는 유전상담을 통해 치료적 임신 중절술을 시행받았다.

8개월후 이 환자는 다시 임신하여 임신 15주 상태로 본원에 내원하였다.

양수 천자를 시행하여 태아의 염색체 검사

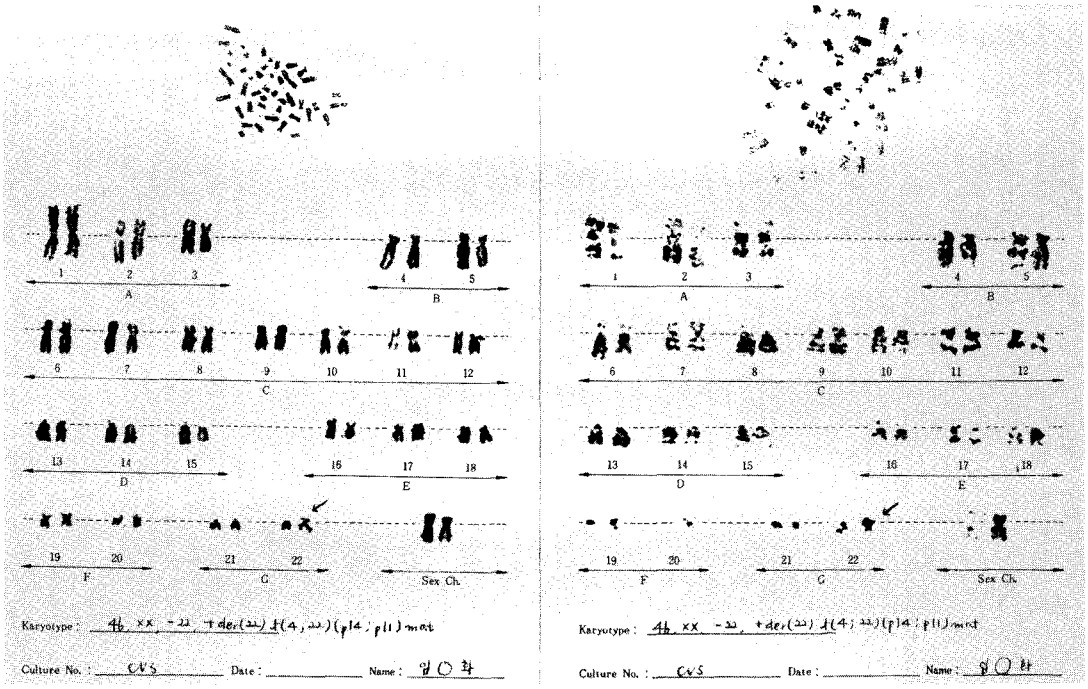

Fig. 6 Karyotype of the fetus by chorionic villi samplipg 46, XX, -22, +der(22) t(4;22)(p14; p11) mat.

와 양수내 AFP치를 측정하였다. 양수천자를 시행한 결과 양수내 AFP치는 11261.5 IU/ml 즉 0.91 MoM(Multiples of median)(Median value at IUP 16 wks=12322.0 IU/ml)으로 정상범위였다. 이때 양수 검사를 통해 얻은 태아의 핵형 역시 46, XY, t(4;22)(p14;p11) 즉 4번과 22번 염색체 간의 전좌(4/22번 염색체 간의 전좌(4/22 translocation)(그림 5)로 진단되었다. 이후 산모는 유전상담을 통해 치료적 임신중절술을 시행받았다.

2년후에 환자는 임신 8주 상태로 다시 본원에 내원하여 융모막 융모 샘플링(chorionic villi sampling) 시행받고 태아의 염색체 검사를 시행하였다. 융모막 융모 샘플링(chorionic villi samnling)으로 얻은 태아의 핵형은 46, XX, -22, +der(22)t(4;22)(p14;p11)mat, 즉 첫아이와 같은, 모계기원의 partial trisomy 4p (그림 6)로 진단되었다. 이후 산모는 유전 상담을 통해 치료적 임신 중절술을 시행 받았다.

고 찰

4번 염색체 단완의 trisomy에 대한 최초의 보고는 1970년 wilson에 의해서 였다(Wilson et al., 1970). Schinzel등은 아버지가 4번 염색체의 단완과 18번 염색체의 장완사이에 균형 전좌 이상(balanced translocation)의 보인자(carrier)인 가족에서 자녀의 4번 염색체의 단완의 partial trisomy를 보고한 바 있다. Sartori등은 4번 염색체의 단완(short arm)과 22번 염색체의 장완(long arm) 사이에 전좌 이상이 있는 아버지의 두 자녀에서 4번 염색체의 장완(long arm)의 trisomy를 보고하였다(Sartori et al., 1974). 그러나 Reynolds JF등은 familial translocation t(4;7)(p12;p36)을 보이는 가계에서 동일한 염색체 이상을 가지는 4명의 trisomy 4p 환자들의 표현형의 다양함을 비교하여 특이한 표현형을 설정하는 것에 의문을 제기하였다(Reynolds et al., 1983). 본 증례의 경우 산모는 4번 염색체의 단완(short arm)과 22번 염색체의 단완사이에 전좌가 있었으나 균형 전좌 이상(balanced translocation)의 보인자(carrier)로서 표현형은 정상 이었다. 발단자인 첫아들은 partial trisomy 4p였다. 염색체의 파열점 및 삼매성 염색체 부분에 따라 표현형이 다를 수 있으나 앞선 여러 보고에 의한 trisomy 4p의 표현형은 다음과 같다(Reynolds et al., 1983;

Hastings et al., 1990; Sartori et al., 1974). 출생후 발육지연(67%), 정신박약(100%), 소두증(57%), 돌출미간(promment glabela)(65%), 평평한 비교(depressed nasal bridge)(56%), 넓은 비근(broad nasal root)(67%), 궁상구개궁(high arched palate)(53%), 가늘고 긴 수지와 족지(long slender hands/feet)(62%), 발작(20%), 손과 발의 기형등이다. 본 증례의 발단자인 첫아들은 정신박약, 발육지연, 수두증, 궁상구개궁, 손가락의 기형에서 일치된 소견을 보이고 있다. 한편 대부분의 trisomy 4p는 전좌에 의한 것으로 보고되고 있으며 Sartori등은 부계기원의 전좌에 의한 가족성 4/22 전좌이상을 보고하고 있다(Sartori et al., 1974). 드물게는 intrachromosomal insertion에 의한 것도 보고되고 있다. Knight L A등의 보고에 의하면 t(14p+;5q-)인 어머니가 trisomy 5q+인 아들을 낳은 가계에서 그 기전을 가정하며 유사분열시 염색체쌍이 quadriradial configuration을 형성한 후 두곳의 breakpoint를 통해 재결합하여 trisomy가 나타날 것이라고 설명하였다(Kinght et al., 1971). 본 예의 경우도 유사분열시 산모측 4번 염색체의 재결합과정의 이상으로 trisomy 4p를 형성하였을 것으로 생각된다. 본 임산부의 경우 연속된 세번의 임신에서 두번은 4/22 translocation, 한번은 partial trisomy 4p임이 산전에 확인되어 치료적 임신 중절술을 시행받았다. 즉 4/22 traslo-cation carrier인 이 산모가 임신시 그 결과를 정확히 예측하기는 어려우나 4p-syndrome이나 trisomy 4p, 또는 4번과 22번 염색체의 전좌 이상(4/22 translocation)등의 가능성이 높으므로 향후 임신시 산전에 태아에 대한 염색체 검사가 반드시 필요할 것이다. 본 예를 통해 염색체 이상이나 선천성기형의 기왕력이 있는 임산부가 차후 임신에서 양수검사와 융모막 융모 샘플링등을 통한 염색체 검사를 시행하여 태아의 염색체 이상을 산전에 진단할수 있다는 점에서 출산후 근본적인 치료가 불가능한 염색체 질환에는 예방목적의 유전상담의 역활이 매우 중요하다는 것을 재차 확인할 수 있었다.

결 론

저자등은 연세대학교 의과대학부속 세브란스병원에서 산전양수검사 및 융모막 융모 샘플링에 의해 진단된, 3회 연속적인 모계기원의 가족성 4/22번 염색체 전좌 이상 및 partial trisomy 4p를 경험하였기에 문헌고찰과 함께 보고하는 바이다.

인 용 문 헌

김창규, 유희석, 양영호 : 임산부 혈청 Alpha-Fetoprotein치에 관한 연구. 대한산부회지 1986, 29, 1240.

Blunt S, Berry AC, Seller MJ. Vaughan Williams CA. Prental recognition of 4p-syndrome. *J med Genet* 1977, 14, 232.

Butler LJ, Palmer AV, Spencer T, Tabiosbroadway R, Wall WJ. A new interstitial deletion of chromosome No.4 del(4)(q22:q25). *Clinical Genetics* 1987, 31, 199.

Centerwall WR, Thompson WP, Allen IE, Fobes CD. Translocation 4p-syndrome. *Am J Dis Child* 1975, 129, 366.

Hastings R, Hamer B, Roth S, Lucas M. Partial trisomy 4p resulting from a balanced intranchromosolmal insertion, 4(q313p 14p16). *Clinical Genetics* 1990, 38, 121.

Knight LA, Sakaguchi S, Luzzatti L. Unusual mechanism of transmission of al materal chromosome translocation. *Amer J Dis Child* 1971, 121, 162.

Lurie IW, Lazjuk GI, Ussova YI, Presamn EB, Gurevich DB. The Wolf-hirschhorn syndrome. *Clinical Genetics* 1980, 17, 375.

Magill HL, Shackelford GD, McAlister WH, Graviss ER. 4p-(Wolf-Hirschhorn) syndrome. *AJR* 1980, 135, 283.

Ockey CH, Feldman GV, Macaulay ME, Delaney MJ. A large deletion of the long arm chromosome No. 4 in a child with limb abnormalities *Arch Dis Child* 1967, 42, 428.

Reynolds JF, Shires MA, Wyandt HE, Kelly TE. Trisomy 4p in four relatives : variability and lack of distinctive features in phentypic expression. *Clinical Genetics* 1983, 24, 365.

Sartori A, Tenconi R, Baccichetti C, Pujatti G. Familial 4/22 translocation with partial