

16번 염색체 불균형 전위 환아에서 나타난 다발성 기형

아주대학교 의과대학 소아과학교실, 외과학교실*

이지연 · 유재은 · 신윤희 · 박문성 · 홍 정*

= Abstract =

An Unbalanced Translocation of Chromosome 16 Associated with Multiple Congenital Anomalies

Ji Yeon Lee, M.D., Jae Eun Yu, M.D., Yun Hye Shin, M.D.,
Moon Sung Park, M.D. and Jeong Hong, M.D.*

*Department of Pediatrics and Pediatric Surgery**
Ajou University School of Medicine, Suwon, Korea

We present a case of de novo reciprocal unbalanced translocation of chromosome 16, [46,XX,8p+,der(8)t(8;16)(p23;q13)enh(16)], associated with clinical features, including anal atresia, vertebral anomaly, urogenital anomaly, single umbilical artery, ventricular septal defect and bilateral sensorineural hearing losses. (*J Korean Soc Neonatol* 2005;12:212-216)

Key Words : Chromosome 16, Unbalanced translocation, Congenital anomalies

척추 기형과 심기형 및 감각신경성 난청이 동반된 환아 1례를 보고하는 바이다.

서 론

핵형 분석상 16번 염색체는 E군 염색체 중 가장 큰 중부 염색체이다. 16번 염색체의 장완과 단완에는 각기 다양한 염색대가 있으며 그 중 일부는 개인에 따라 차이를 보이는 이형염색질로 나타난다¹⁾. 16번 염색체의 다양한 수적 및 구조적 이상이 보고되고 있는데, 자연 유산된 태아에서는 배수성과 이수성이 발견되었고^{2,3)}, 상염색체 우성 유전 형식을 보이는 상호균형전위 및 결실이 보고되고 있다⁴⁾. 균형 전위가 발생한 장완에는 수십 개의 중지점(breakpoint)들이 존재하고, 이는 다음 세대에 불균형 전위나 다른 형태의 구조적 이상으로 나타날 수 있다. 또한 불균형 전위의 발현은 이체형이나 유전체 각인 효과로도 나타날 수 있다^{1,5)}. 본 저자들은 정상 핵형을 가진 부모로부터 출생하였으나 16번 염색체 불균형 전위가 있고 항문

증 레

환 아 : 도○ 아기, 생후 2일, 여아
주 소 : 외음부로 태변 누출, 항문이 막힘, 호흡 곤란
출생력 및 가족력 : 환아는 재태연령 36+6주, 출생 체중 2,210 g으로 외부병원에서 질식 분만되었다. 환아는 4남매 중 네 번째 아이로 부모의 나이는 모두 39세였다. 부모가 모두 한국에 거주하고 있는 몽고인으로 산모의 병력 및 가족력 상 특이 사항은 없었다.
현병력 : 환아는 출생 시 울음이 약하고 몸통의 청색증이 있어 산소 공급을 시행하였다. 이후 청색증은 호전되었으나 빈호흡이 지속되고 생후 2일째까지 항문으로는 태변 배출이 없고 외음부로 태변이 누출되어 본원으로 전원되었다.

신체검사 소견 : 입원 당시 체온 35.6℃, 심박 수 116회/분, 혈압 55/28 mmHg, 호흡수 90회/분이었고

책임저자: 박문성, 경기도 수원시 영통구 원천동 산 5번지
아주대학교 의과대학 소아과학교실
Tel: 031)219-5165, Fax: 031)219-5169
E-mail: drparkms@ajou.ac.kr

체중 2,220 g, 신장 44.4 cm이었다. 활동도와 울음소리가 저하되어 있었고 두개 기형은 없었으며 눈, 코, 입과 귀는 대칭적으로 외형상 특이 소견은 없었으나 설소대가 있었다. 빈호흡과 흉부 함몰이 있었으나 호흡음은 정상이었고 좌흉골연에서 강도 4/6의 범수축기 잡음이 청진되었다. 복부에 촉진되는 종괴는 없었고 단일 체대 동맥이 관찰되었으며 항문은 질전정구 후방에 거의 붙어있고 항문 입구 주름은 있으나 항문관은 폐쇄되어 있었고 질을 통한 태변누출이 있었다 (Fig. 1). 흉추 및 상부 요추 부위는 후방 만곡되어 있었고 고관절과 슬관절이 완전히 신전되지 않았다. 특이한 손바닥의 피부 굴곡선은 없었다.



Fig. 1. There is a rudimentary anus orifice and anal rugae which are approximated to posterior vestibular bulb. Meconium is leaked through rectovaginal fistula (arrow).

검사 소견 : 입원당시의 일반혈액검사에서는 백혈구 18,800/mm³ (호중구 68.0%, 림프구 5.0%, 단핵구 1.0%, 간상구 19%), 혈색소 13.3 g/dL, 헤마토크리트 39.2%, 혈소판 111,000/mm³이었고 PT/aPTT 19.4/53초로 PT의 연장이 있었으며 Fibrinogen 489 mg/dL, FDP ≥ 20.0 ug/mL, D-dimer 0.75 ug/mL, Anti-thrombin III 21%로 범발성 혈관 내 응고장애 소견을 보였다. 급성기 반응물질인 C-reactive protein 3.30 mg/dL 이었고 항혈소판 항체는 음성이었다. 혈액배양 검사, 소변배양검사 및 기관지 흡입물 배양검사 상 동정된 균주는 없었다. 일반화학검사 상 Na 135 mmol/L, K 4.0 mmol/L, Cl 102 mmol/L, CO₂ 22 mmol/L, ALT 11U/L, AST 35 U/L, Total protein 4.9 mg/dL, albumin 2.9 mg/dL, Total bilirubin 8.8 mg/dL 이었다. 동맥혈 가스 검사소견은 pH 7.341, pO₂ 44.2 mmHg, pCO₂ 43.9 mmHg, BE -1.7, 산소 포화도 91%이었다. 심장초음파상 근성부 심실 중격 결손이 3 mm 있었으며 양방향 단락이 있는 4.5 mm 크기의 동맥관 개존이 있었고 폐동맥압은 49 mmHg 이었다. 청력검사 상 양측의 고실도는 정상이었으나 청성뇌간 반응검사 상 우측 반응 잠복기는 75 dBHL, 좌측 반응 잠복기는 70 dBHL의 감각 신경성 난청의 소견을 보였다.

방사선 검사 : 단순흉부방사선검사에서는 양폐야의 과립상 음영과 심비대 및 폐혈관 음영 증가 소견이 보였다. 환아를 거꾸로 세워 시행한 단순복부측면방사

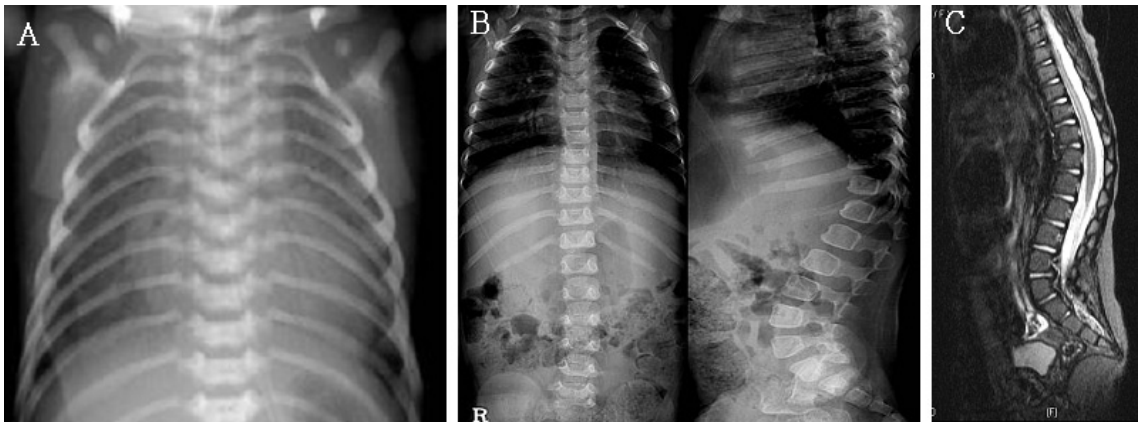


Fig. 2. (A) Simple chest X-ray shows diffuse haziness of both lungs with cardiomegaly and pulmonary congestions. (B) Thoracolumbar spine X-ray shows the kyphosis of the T-L spine, but there are no defects in vertebral bodies. (C) Magnetic resonance imaging demonstrates that conus medullaris is located between L2 and L3.

선검사 상 직장 맹관의 위치는 중간 기형이었다. 단순 척추방사선검사 상 흉추 요추 경계부의 후방 만곡과 요추 천추 부위의 전방 만곡이 있었으나 척추체의 변형은 없었고 자기공명촬영상 척수는 두번째와 세 번



Fig. 3. Leakage of contrast media to the proximal vagina is shown by voiding cystourethrogram.

째 요추체 사이의 높이까지 내려와 있었다(Fig. 2). 뇌 초음파 및 복부 초음파 상에서는 특이 소견이 없었다. 동반된 요로 기형의 평가를 위해 시행한 배뇨성 방광 요도 조영검사 상에서는 역류 현상은 없었으나 요도질 누공이 있어 배뇨 시 조영제가 질로 누출되었다(Fig. 3).

염색체 검사 : 환아 말초 혈액의 림프구를 Phytohemagglutinin (PHA)을 첨가한 영양배지에서 3일간 배양한후 Giemsa-trypsin 염색을 시행하였다. 20개 세포의 분열 중기 염색체를 관찰한 결과 모든 세포에서 46,XX,8p+ 있어 비교유전체교잡법(C.G.H)을 시행하였고 16번 염색체의 추가 염색대가 발견되었다. 16번 염색체의 전체 염색대를 이용한 형광동소교잡법(F.I.S.H)을 시행하여 8번 염색체 단완 길이의 증가는 16번 염색체 장완의 중복된 특정 염색대 부위가 불균형 전위되어 생성된 것으로 46,XX,8p+,der(8)t(8;16)(p23;q13)enh(16)의 핵형을 가지고 있었다(Fig. 4). 부모의 염색체는 모두 정상 핵형이었으며 한국에 거주하고 있지 않은 형제의 염색체 검사는 시행하지 못하

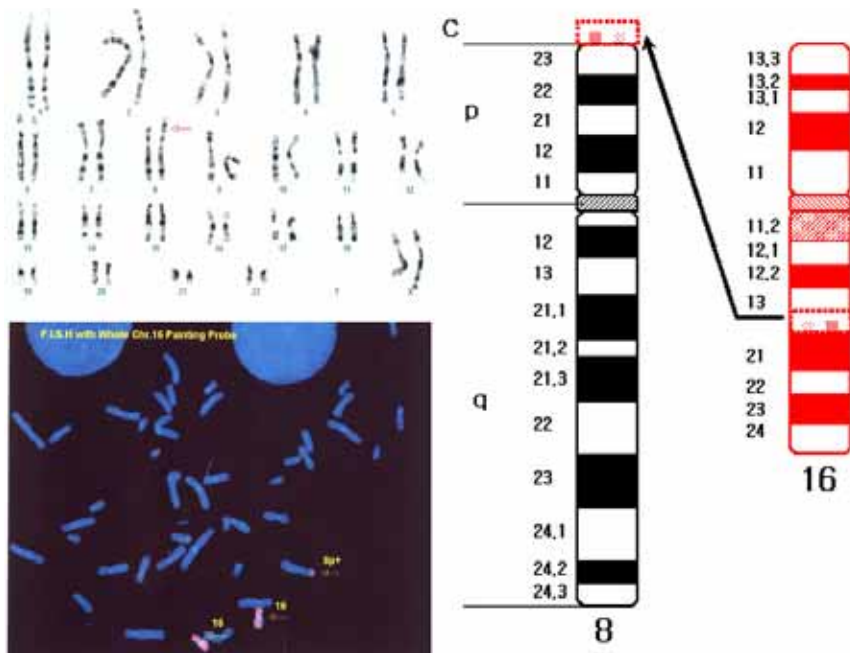


Fig. 4. (A) Karyotype of the patient shows 46,XX,8p+. (B) Sequential FISH with whole chromosome 16 painting probes (red color) demonstrate that there was an unbalanced translocation of chromosome 16 in chromosome 8. (C) Schematic representation of the patient's karyotype, [46,XX,8p+,der(8)t(8;16)(p23;q13)enh(16)] shows the mechanism of de novo unbalanced translocation.

였다.

치료 및 경과: 환아는 내원 당일 한차례의 폐계면 활성제 투여와 인공 호흡기 치료를 시행하였으며 항생제를 투여하였다. 수액을 투여하면서 급식을 하고 경구 배액관으로 위 내용물을 배출시키면서 입원 3일째 예비적 결장 조루술을 시행하였다. 질을 통한 태변의 배출은 수술이후부터는 없었으며 수술 다음날부터 수유를 시작하였다. 수술후 기관내관은 발관하였고 단순흉부방사선검사 상의 양폐야의 과립상 음영과 폐혈관 음영 증가는 호전되었다. 혈소판은 입원 5일째부터 증가되어 입원 9일째는 정상 수치로 회복되었으며 항생제 투여는 입원 7일째까지 시행하였다. 수유량과 체중 증가가 안정적으로 유지되어 입원 14일째 퇴원하였다. 환아는 이후 생후 7개월째 후방 절개식 항문 직장 성형술을 시행하였으며 생후 9개월째 결장루 폐쇄술을 시행하였다. 척추 후방 만곡증은 생후 10개월부터 교정기를 착용중이며 감각신경성 난청에 대해서는 생후 11개월부터 양측 보청기를 착용중이다.

고 찰

염색체 전위는 염색체 구조 이상중 가장 흔하며 출생아의 약 0.2%에서 발견된다⁶⁾. 전위는 염색체의 특정 부분이 중지점(breakpoint)으로 작용되어 파손된 염색체 일부분이 다른 염색체에 융합한 것으로 다양한 핵형을 나타낸다. 2개의 서로 다른 염색체의 일부가 동시에 파열되어 유전 인자의 소실이 없이 파열된 분절을 교환한 균형 전위의 경우 보인자는 증상이 없을 수도 있으나, 균형 전위된 염색체 한쌍 중 하나의 염색체만 유전된 후손은 불균형 전위 염색체를 가지며 이들에게서는 임상 증상이 나타난다. 불균형 전위는 대부분 부모에게서 유전되어 지나 부모의 핵형이 정상일 경우에도 발생할 수 있으며 유전자 소실이 심할수록 심각한 질병을 야기한다^{1, 6)}. 염색체 전위는 서로 친화성이 있는 염색체 근거리 발생하는 경향이 있는데, 16번 염색체는 E군에 속하는 중부 염색체로 14개의 염색대가 있으며 모든 염색체군과의 전위가 발생할 수 있다¹⁾. 선천성 기형이 있는 환아에서는 균형 전위가 있는 부모로부터 유전된 16번 염색체 단완의 전위가 주로 발견되며 장완의 전위는 유방암과 육종

과 같은 고행 종양에서 발견된다^{5, 7, 8)}.

본 증례는 정상 핵형을 가진 부모로부터 출생하였으나 16번 염색체 장완의 일부가 중복된 후 파열되어 8번 염색체 단완의 끝부분에 전위된 경우이다. 이 환아의 불균형 전위는 de novo로 발생하였으며, 8번 염색체의 파열은 없었고 16번 염색체에도 유전자의 소실이 없었으나 다발성 기형을 동반하고 있다. 이와 동일한 염색체 이상은 보고 된 바가 없으며 16번 염색체 장완의 중복된 부위의 불균형 전위로 인한 선천성 기형의 발생은 드문 경우이다.

16번 염색체 전위의 de novo 전위의 기전에 대해 Camparoto 등⁹⁾은 3 Gy의 방사선 조사만으로도 림프구의 16번 염색체 단완의 전위가 발생하며 이는 급성 골수성 백혈병에서 나타나는 전위와 연관이 있음을 보고하고 있다. 16번 염색체에 존재하는 몇 가지 특정 유전자의 기능과 이와 연관된 질환이 보고되고 있는데, 정신 지체와 간질이 있는 두명의 환아에서 16p13.3을 중지점으로 하는 de novo 전위가 존재하고 이 부위는 척수 소뇌성 운동 실조에서 발견되는 Ataxin-2-binding protein 1 (A2BP1)의 구조 유전자를 포함하고 있어 질환들 간의 유전적 연관성을 보여 주고 있다^{7, 10)}. 또한 Tihy 등¹¹⁾은 핵형이 46,XX,t(5;16;20) 모체와 46,XX,t(16;20)(q23;p11.2) 딸에게 동일하게 발생한 정신지체와, 저신장, 수신증 및 안면 기형을 보고하고 있다. 16번 염색체 장완의 전위와 연관된 특정 유전자에 대해서는 유방암 조직에서 46,XX,t(8;16)(p23;q21)의 핵형이 발견되는데 16q21-q22.1은 세포간 유착 물질인 Cadherin 을 발현시키고 이는 암의 침습 정도와 관련이 있음이 보고되고 있다⁸⁾.

본 증례의 환아와 유사한 임상 양상을 보이는 Townes-Brocks 증후군은 상염색체 우성으로 유전되며 정신 지체, 항문 폐쇄, 손기형, 감각신경성 난청을 동반한 외부 이개 기형, 요로기형을 특징으로 하며 16q12.1에 위치한 SALL1 gene의 변이와 16q13 결실이 발견된다^{12, 13)}. SALL1 gene은 태아의 신경계와 사지가 발달하는 시기에 발현되는 transcriptional repressor gene이고 16q13에는 Guanine nucleotide binding protein (GNAO1) gene이 위치하고 있어 두 유전자의 결실은 손기형과 정신 지체와 연관이 있음이 보고되고 있다¹²⁻¹⁶⁾. 본 증례의 환아는 Townes-Brocks 증후군과 임상 증상은 유사하지만 유전자 결

실이 아닌 중복과 전위가 있어 유전적 발생 기전의 유사성은 확실하지가 않다. 본 환자의 염색체 이상에 의한 기형의 정확한 발생 기전을 알기 위해서는 유전자 검사 및 8번 염색체 단완 말단 부분과 전위된 16q13에서 발현되는 유전자 기능의 비교가 필요할 것으로 생각된다.

본 증례는 중복된 16번 염색체 장완 분절의 불균형 전위가 발생한 지표 환아로 46,XX,8p+,der(8)t(8;16)(p23;q13)enh(16)로 나타나는 염색체 이상과 다발성 기형의 연관성을 보여주고 있다.

요 약

항문 폐쇄, 척추 기형, 요로기형, 심기형과 감각 신경성 난청이 있는 환아에서 de novo로 발생한 중복된 16번 염색체 장완의 불균형 전위를 발견하여 다발성 기형과 16번 염색체 이상과의 연관성을 보고하는 바이다.

참 고 문 헌

- 1) Stasiewicz-Jarocka B, Haus O, Van Assche E, Kostyk E, Constantinou M, Rybalko A, et al. Genetic counselling in carriers of reciprocal chromosomal translocations involving long arm of chromosome 16. *Clin Genet* 2004;66:189-207.
- 2) 김서정, 이숙환, 차경섭, 박상희. 자연 유산아 240례에서 융모막 융모 세포의 핵형 분석. *소아과* 1995;38:1610-9.
- 3) Menasha J, Levy B, Hirschhorn K, Kardon NB. Incidence and spectrum of chromosome abnormalities in spontaneous abortions: new insights from a 12-year study. *Genet Med* 2005;7:251-63.
- 4) 정현경, 안은영, 임성수, 김은영, 김경심, 임용욱 등. 염색체 이상을 의심한 1,180례의 염색체 분석 결과 검토. *소아과* 2002;45:311-9.
- 5) Eussen BH, Bartalini G, Barkker L, Balestri P, Di Lucca C, Van Hemel JO, et al. An unbalanced submicroscopic translocation t(8;16)(q24.3;p13.3)pat associated with tuberous sclerosis complex, adult polycystic kidney disease, and hypomelanosis of Ito. *J Med Genet* 2000;37:287-91.
- 6) 안효섭 등. *소아과학*, 완전개정 8판; 2004. p. 145-9.
- 7) Bhalla K, Phillips HA, Crawford J, McKenzie OL, Mulley JC, Eyre H, et al. The de novo chromosome 16 translocations of two patients with abnormal phenotypes (mental retardation and epilepsy) disrupt the A2BP1 gene. *J Hum Genet* 2004;49:308-11.
- 8) Gatalica Z, Velagaleti G, Kuivaniemi H, Tromp G, Palazzo J, Graves KM, et al. Gene expression profile of an adenomyoepithelioma of the breast with a reciprocal translocation involving chromosome 8 and 16. *Cancer Genet Cytogenet* 2005; 156:14-22.
- 9) Camparoto ML, Takahashi-Hyodo SA, Dauwerse JG, Natarajan AT, Sakamoto-Hojo ET. High susceptibility of chromosome 16 to radiation-induced chromosome rearrangements in human lymphocytes under in vivo and in vitro exposure. *Cytogenet Genome Res* 2005;108:287-92.
- 10) Callen DF, Eyre H, McDonnell S, Schuffenhauer S, Bhalla K. A complex rearrangement involving simultaneous translocation and inversion is associated with a change in chromatin compaction. *Chromosoma* 2002;111:170-5.
- 11) Tihy F, Lemieux N, Lemyre E. Complex chromosome rearrangement and recombinant balanced translocation in a mother and a daughter with the same phenotypic abnormalities. *Am J Med Genet A* 2005;135:317-9.
- 12) Netzer C, Rieger L, Brero A, Zhang CD, Hinzke M, Kohlhase J, et al. SALL1, the gene mutated in Townes-Brocks syndrome, encodes a transcriptional repressor which interacts with TRF1/PIN2 and localizes to pericentromeric heterochromatin. *Hum Mol Genet* 2001;10:3017-24.
- 13) 소홍섭, 최현주, 윤혜선, 황진순, 손근찬. Townes-Brocks 증후군 1례. *소아과* 2003;46:382-4.
- 14) Powell CM, Michaelis RC. Townes-Brocks syndrome. *J Med Genet* 1999;36:89-93.
- 15) Buck A, Kispert A, Kohlhase J. Embryonic expression of the murine homologue of SALL1, the gene mutated in Townes-Brocks syndrome. *Mech Dev* 2001;104:143-6.
- 16) Kohlhase J, Wischermann A, Reichenbach H, Froster U, Engel W. Mutations in the SALL1 putative transcription factor gene cause Townes-Brocks syndrome. *Nat Genet* 1998;18:81-3.