

## 13번 염색체다형성에 기인된 다발성선천성기형증 1례 보고와 고찰

광주기독병원 세포유전학실

김 윤 식

### A Case of Multiple Congenital Anomalies due to Polymorphism of Chromosome 13

Yoon-Sik Kim

*Department of Cytogenetics Division, Kwangju Christian Hospital, Gwangju 503-715, Korea*

A ring, monosomy and marker chromosome 13 was found in a 14 months old male with multiple congenital anomalies which suggested the deletion 13 syndrome. He presented development retardation, mental retardation, syndactyly of thumbs, xeroderma, dyspnea, dyslogia and face deformity diagnosed by chromosomal analysis using synchronized G-banding technique which revealed of 46,XY,r(13)(p13q34)[48]/45,XY,-13[28]/46,XY,-13,+mar[13]. We report this case with a brief review of the correlation between clinical features and the observed 13 polymorphism chromosome.

**Key Words** : Polymorphism of chromosome, Chromosome 13, Multiple congenital anomalies

### I. 서 론

크기와 동원체 위치에 따른 염색체구별 중 D-군에 해당하는 13, 14, 15번 염색체 중 하나로 추정되는 환염색체(ring chromosome)에 의한 이상은 1962년 Wang 등에 의해 처음 보고되었다. 그러나 13번 환염색체를 비롯한 결실에 의한 것으로 밝혀진 것은 1969년 Allderdice 등에 의해서였다. 이후 많은 증례가 보고되었으며(Noel 등, 1976; Yunis 등, 1989), 우리나라에서도 1988년 이 등이 처음 보고한 이후 여러 증례들이 보고되고 있다(고 등, 2003; 이 등, 2004; 이 등, 2006). 13번 염색체 결손 증례의 약 반수 정도는 환염색체에 따른 결손이며, 환염색체

가 형성되기 위해서는 염색체 단완(p arm)과 장완(q arm) 말단부 결손이 동반되어 발생된다. 그러나 13번 염색체 경우 단완부는 부수체(satellite) 등으로만 이뤄진 차단부(acrocentric) 염색체이므로 단완 결실에 의한 기형 유발 요인은 발생하지 않는 것으로 알려져 있다. 따라서 장완의 결손된 위치나 크기에 따라 서로 다른 기형을 나타내며, 이에 따른 분류도 가능한 것으로 알려져 있다(Niebuhr 등, 1973; Simpson 등, 1987). 현재까지 알려진 13번 염색체 장완결실증후군 임상양상으로는 성장발육지연, 정신지체, 뚜렷한 전두골, 귀의 기형, 엄지의 저형성 및 무형성, 심장기형, 신장기형, 요도하열, 이분음낭, 중복자궁, 중수골의 유합, 삼각두개증, 무후뇌증, 망막모세포종 등이 알려지고 있다(Niebuhr 등, 1973; Simpson 등, 1987).

저자는, 생후 14개월에 내원된 환아로 뒤집기, 벽잡고 서기 등을 못하는 성장발육지연과, 정신지체, 양손의 엄지손가락 합지증(syndactyly), 피부건조증(xeroderma) 등

교신저자 : 김윤식, (우) 503-715 광주광역시 남구 양림로 190  
광주기독병원 세포유전학실  
Tel : 062-650-5126, 010-9897-2982  
E-mail : kys2982@naver.com

과 안면기형에 의한 다운증후군을 의증으로 말초혈액을 이용한 염색체 배양검사가 의뢰된 환아에서, 기존의 보고들에서는 볼 수 없었던 환염색체와 단일염색체(monosomy), 표지염색체(marker chromosome) 등의 13번 염색체다형성을 경험하였기에 증례를 보고하는 바이다.

## II. 재료 및 방법

### 1. 연구대상

처음 내원은 성장발육지연과 피부건조증, 안면기형 등의 원인을 진단 받기위해 개인병원에서 전원되었다. 내원 당시 14개월 2주된 남아로 임신 및 출생력은 임신 시 태아발육지연과 양수부족으로 인해 임신 36주에 제왕절개로 분만하였다. 출산 시 태아의 몸무게는 1.84 kg 이었으며, 산모나이는 26세, 남편나이는 29세였다. 산전기간 중 약물복용이나 방사선촬영 등 특이한 과거력은 없었던 것으로 조사되었다. 가족력을 보면 환아는 첫째 아들로 내원 당시 2개월 된 남동생이 있었으며, 부모와 가족, 가까운 친척 등에서 특이질환을 갖고 있는 경우는 없었던 것으로 조사되었다.

### 2. 연구방법

환아를 대상으로 실시한 검사는 혈액학적검사, 일반화학검사, 가슴과 양손 방사선촬영, 뇌와 심장초음파검사 등을 실시하였다. 그리고 세포유전학적검사는 1960년에 개발된 Moorhead법을 변형하여 말초혈액에 PHA-stimulated(GIBCO, Grand Island, NY)가 포함된 RPMI 1640(GIBCO, Grand Island, NY) 배양액을 이용하여 68 시간 배양 후 0.075 M KCl 저장용액으로 처리하고, 3 : 1 비율의 methanol 및 glacial acetic acid 혼합액으로 4회 고정하는 방법으로 세포수집을 실시하였다. 수집된 세포는 슬라이드에 30 cm 위에서 떨어뜨린 후 65℃에서 16시간 건조시켰다. 염색은 Seabright의 G-banding(GTL-banding)법을 변형하여 D-PBS(GIBCO, Grand Island, NY)로 희석한 0.025% Trypsin(GIBCO, Grand Island, NY) 용액에서 45초간 처리한 다음 trypsin의 작용을 차단하기 위해 차가

운 생리식염수액에 2회 씻어낸 후 Gurr's buffer(GIBCO, Grand Island, NY) 용액으로 희석된 10% Giemsa (Sigma-Aldrich Company, St Louis, Mo., USA)액에 10분간 염색하여 검경하였다. 염색체핵형분석은 염색체영상처리장치(Cytovision system, Applied Imaging Co., USA)를 이용하여 분석하였다. 염색체 이상의 표기법은 International System for Human Cytogenetic Nomenclature (ISCN: 2005)의 명명규약에 따랐다.

## III. 결과

### 1. 이학적검사 결과

혈액학적검사, 일반화학검사, 가슴 방사선촬영, 뇌와 심장초음파상에는 이상 소견이 발견되지 않았으며, 양손 엄지와 검지손가락 합지증은 양손 방사선촬영 소견상 엄지와 검지의 연부조직만 합지된 단순합지증으로 판명되었다(Fig. 1).



Fig. 1. Both hand X-ray. Showing of both thumbs syndactyly (arrow).

### 2. 세포유전학적 검사결과

환아의 핵형분석결과 분석 가능한 분열세포는 89개로 46,XY,r(13)(p13q34)가 48개, 45,XY,-13이 28개 46,XY,-13,+mar가 13개로, 정상적인 핵형은 찾아 볼 수 없었으며, 모든 분열세포가 비정상적인 핵형을 보였다. 2005년 ISCN 명명법 표기로 핵형은 46,XY,r(13)(p13q34)

[48]/45,XY,-13[28]/46,XY,-13,+mar[13]이었다(Fig. 2, Fig. 3). Fig. 3에서 나타나는 표지염색체는 13번 염색체가 단일염색체 상태에서 출현하였고, 매우 특이하게도 13번 염색체의 단완 말단에서 부터 장완 14까지가 결손된 형태를 보였지만 동원체를 관찰할 수 없어 표지염색체로 분류하였다. 이를 확인하기 위한 fluorescent in situ hybridization(FISH) 등은 실시하지 못하였으므로 결손부위나 동원체 유무 등을 확인할 수 없었고, 가족력 등을 밝히기 위하여 부모와 2개월 된 남동생도 혈액을 이용한 염색체검사도 실시하였으나 특이한 염색체이상은 관찰되지 않았다.

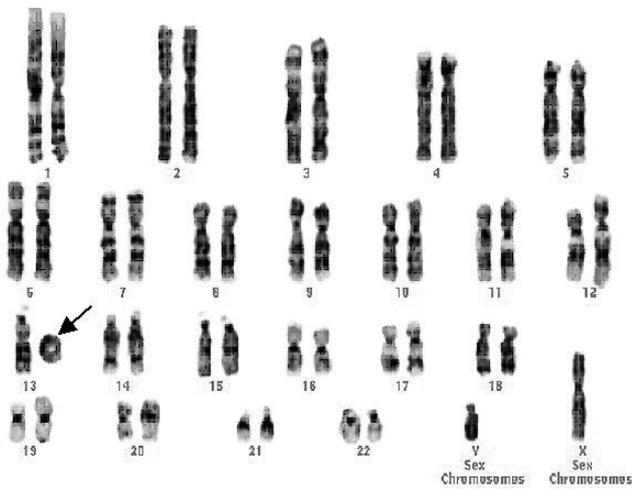


Fig. 2. Karyotype of patient showing 46,XY,r(13) by G-banding (arrow).



Fig. 3. Karyotype of patient showing marker chromosome (arrow) or deletion of chromosome 13 by G-banding

#### IV. 고 찰

현재까지 밝혀진 13번 염색체의 크기는 114 Mb로 약 1 억 개의 염기로 구성되어 있으며, 형태의 특징을 보면 단

완은 부수체로 이루어져 있으며, 부수체 부위인 p12는 아직까지 염기서열이 잘 알려지지 않았으며, 알려진 유전자도 현재까지 리보솜 RNA를 만드는 유전자인 RNR1외에는 알려진 게 없다. 이에 반하여 장완의 유전자는 현재까지 밝혀진 바로는 다른 염색체보다 적은 600여개로 구성되어 있으며, 대표적 유전자는 유방암, 당뇨병, 눈의 중앙인 망막아세포종억제인자, 정신분열증과 관련된 유전자들이 존재하는 것으로 알려져 있다. 형태적 특징은 중앙부위에 진한 q21밴드가 존재하고, 양쪽으로 q13, q31 경계밴드(landmark)가 존재한다. 13q 결실증후군의 결손부위는 반수정도가 환형성 시 q31 경계밴드 이하의 결손이 동반되면서 발생하는 것으로 보고되고 있으며, 염색체가 환이 형성되기 위해서는 단완과 장완의 말단부 결손이 동반되면서 환염색체가 형성되고, 따라서 부수체로 이뤄진 단완보다는 장완의 결손부위에 의해 임상적으로 비정상적 표현형(phenotype)이 조금씩 다르게 나타남을 볼 수 있다고 하였다(Matsuishi 등, 1999). 결손에 따른 특징적인 임상증상 발생으로 인해 13q 결실증후군으로 분류되기도 한다. 13q 결실증후군의 임상양상으로 현재까지 알려진 바에 따르면 성장발달지연, 정신지체, 뚜렷한 전두골, 귀의 기형, 엄지의 저형성 및 무형성, 심장기형, 신장기형, 요도하열, 이분음낭, 중복자궁, 중수골의 유합, 삼각두개증, 무후뇌증, 망막모세포종 등이 알려지고 있다. Niebuhr 등(1973)은 13번 환염색체와 관련된 장완의 결손부위와 연관지어 3가지 임상양상으로 분류하였는데 첫 번째는 결손부위가 q33-34의 일부 또는 전체가 결손된 경우로 심한 발달지연, 소두증, 삼각두증, 양안격리, 큰귀, 상악돌출을 보인다고 하였으며, 둘째는 q32-34를 포함하여 q31의 일부 혹은 전체가 결손을 보이는 경우로 첫 번째 그룹과 유사한 임상양상을 보이지만 엄지손가락의 무형성 혹은 저형성, 족부, 생식기 및 안면기형 등을 동반한다고 하였다. 세 번째 q21 일부 혹은 전체결손은 엄지손가락이상과 망막모세포종 등의 이상 소견은 동반하지 않고, 소두증, 양안격리증, 큰귀, 심장기형 등을 보이는 경우로 분류하였다. 이밖에도 많은 보고자들이 결손의 부위와 결손의 정도에 따라 분류하였으며, 동원체로부터 원위부 결손일수록 근위부 결손보다 더 심한 기형을 보이고, q32의 결손은 엄지손가락 기형과 관련이 있음을 제시했다(Lejeune 등, 1968; Toksdor 등, 1970; Fried 등, 1996).

그러나 이러한 절단점(breakpoint)을 기준으로 한 13q 염색체결손증후군의 분류에 이의를 제기한 경우도 국내외에서 보고 되고 있다(Brandt 등, 1992; Guilford 등, 1994; 안 등, 2002; 고 등, 2003; 이 등, 2006). Guilford 등(1994)과 이 등(2006)은 13환염색체 증후군에서 기존의 보고자들과는 다르게 감각신경성 난청을 보고하였다. 특히 안 등(2002)은 13번 염색체 환염색체와 단일염색체, 이중동원체(dicentric) 염색체 이상을 보이는 16세 여자환자의 증례 보고에서 임상증상으로 원발성무월경(primary amenorrhea) 이외에는 외형적으로나 정신적으로 특이소견이 전혀 문제가 없는 여학생이라는 사실은 보고자들을 놀라게 하였다고 보고한 바가 있다.

이와 같이 상반된 의견들이 상존하지만 대부분의 경우는 13번 염색체결손 부위나 정도에 따라서 임상적으로 표현되는 증상들은 대부분이 정도의 차이는 있으나 다발성선천성기형을 보이는 것으로 보고되고 있다.

저자는 13q 결실증후군이 기존 보고자들과 다르게 환염색체에서 기인된 것 이외에 추가적으로 단일염색체, 표지염색체 등이 동반되는 13번 염색체다형성을 관찰하였다. 대부분의 13번 염색체다형성의 임상증상은 다발성선천성기형증으로 나타나며 이는 13 염색체 환염색체에 기인된 결실에 의한 것으로 보고되고 있다. 저자가 보고한 본례의 임상적증상으로는 산전에 태아발육지연과, 양수부족이 나타났으며, 신생아기에서는 성장발육지연, 정신지체, 피부건조증, 양손의 엄지손가락 합지증 등을 동반한 다발성선천성기형증이 나타났다. 염색체이상의 기원과 가족력 등을 밝히기 위한 부모와 남동생을 대상으로 실시한 염색체 검사에서 어떠한 염색체 이상도 발견되지 않아 가족력과는 관계없는 새로운(de novo)형으로 밝혀졌다.

13번 환염색체를 포함한 13q 결손증후군 등의 염색체 이상은 정확한 유전인자 결손 위치와 부위 등을 규명하기 위한 fluorescent in situ hybridization(FISH), 유전자지도화(gene mapping) 등 지속적인 추적관찰이 필요할 것으로 사료된다.

## 참 고 문 헌

1. Allderdice PW, Davis JG, Miller OJ, Klinger HP,

Warbutron D, Miller DA. The 13- Deletion syndrome. *Am J Hum Genet* 21:499-512, 1969.

2. Brandt CA, Hertz JM, Petersen MB, Vogel. F, Noer H, Mikkelsen M. Ring chromosome 13 : Lack of distinct syndromes based on different breakpoint on 13q. *J Med Genet* 29:704-708, 1992.

3. Fried K, Rosenblatt M, Mundel G, Krikler R. Ring chromosomes 13 syndrome. *Clin Dysmorphol* 5:289-294, 1996.

4. Guilford P, Ben Arab S, Blanchard S, Levilliers J, Weissenbach J, Velkahlia A, A nonsyndrome form of neurosensory, recessive deafness maps to the pericentromeric region of chromosome 13q. *Nat Genet* 6: 24-28, 1994.

5. Lejeune J, Lafourcade J, Berger R, Cruveiller J, Rethore MO, Durtrillaux G. Le phenotype(Dr.) Etude de trois cas de chromosomes D en anneau. *Ann Genet* 11:79-87, 1968.

6. Matsuishi T, Miller A, Yamaguchi T, Endo K. Ring chromosome 13 syndrome in an adult male with mild mental retardation. *J Yokoham Natl Univ* 37:229-34. 1999.

7. Moorhead PS, Nowell RC, Mellman WJ, Batips DM, Hungerford DA. Chromosome preparations of leukocytes cultured from peripheral blood. *Exp Cell Res* 20:613, 1960.

8. Niebuhr E, Ottosen J. Ring chromosome D(13) associated with multiple congenital malformation. *Ann Genet* 16:157-166, 1973.

9. Noel B, Quack B, Rethore MO. Partial deletions and trisomies of chromosome 13 : mapping of bands associate with particular malformations. *Clin Genet* 9:593-602, 1976.

10. Simpson JL, Gilbus MS. Del(13q) syndrome. In *Genetics in obstetrics & gynecology*. 2nd ed, p76-77, WB Saunder, Philadelphia, 1987.

11. Toksdor M, Goll U, Wiedemann HR, Pfeiffer RA. Die symptomatic von ring chromosome der D-grope. *Arch Kinderheikd* 181:282-295, 1970.

12. Wang HC, Melnyk J, Mc Donald LT, Uchida IA, Carr DH, Goldberg B. Ring chromosomes in human beings. *Nature* 195:733-734, 1962.
13. Yunis JJ, Zuniga R, Ramirez E. Retinoblastoma, gross internal malformation, and deletion 13q14 leads to q31. *Hum Genet* 56:100-104, 1989.
14. 고양심, 김민선, 최삼임, 조수철. 선천성 다발성 관절 구축증을 동반한 13q 결실 증후군 1례, 대한신생아학회지 10:103-107, 2003.
15. 안정욱, 강점순, 임경옥, 전금만, 정규영. 원발성무월경 16세 여학생으로부터 관찰된 13 ring syndrome 1예. 임상병리검사과학회지 34(1):130, 2002.
16. 이상운, 정희정, 남인혜, 장미영. 다발성 선천성기형을 보이는 13(q24) 결실증후군 1례. 대한소아과학회지 47(10):1128-1131, 2004.
17. 이영혁, 최동원, 고창준, 김길영. 13 환(ring) 염색체 증후군 1례. 소아과 31: 506-10, 1988.
18. 이진희, 이정현, 전정식. 공장 폐쇄와 난청을 동반한 13고리염색체 증후군 1례. 대한신생아학회지 13:149-153, 2006.