

A Study on Chromosomal Mosaicism Detected through Cytogenetic Analysis

Si Mok Hwang^{1,2}, Kyoung Hun Kwon¹ and Kyung Ah Yoon^{3,†}

¹Division of Research and Development, GenDix, Inc., Seoul, Korea

²Institute of Reproductive Medicine and Population, Medical Research Center,
Seoul National University, Seoul, Korea

³Department of Clinical Pathology, Daejeon Health Sciences College, Daejeon, Korea

Mosaicism is the presence of two or more chromosomally distinct cell lines, each seen in two or more cells. Chromosomal mosaicism presents one of the most difficult problems in prenatal cytogenetic diagnosis, requiring the differentiation of true mosaicism from pseudomosaicism. To overcome associated problems we investigated 24 cases (amniotic fluid 13 cases, abortus tissue 3 cases, peripheral blood 8 cases) in which mosaicism has been found in cytogenetic analysis. 5 cases (38.5%) of 13 amniotic fluid cells in which mosaicisms showed single cell pseudomosaicism. Chromosomal true mosaicism is found in about 0.28% (8/2,826) of amniotic fluid cell cultures. The 24 cases involved 12 cases (50%) with sex chromosomal abnormalities, 7 cases (29.2%) with autosomal structural defects, 3 cases (12.5%) with autosomal abnormalities, 2 cases (8.3%) with a supernumerary marker. Mosaicism detected in amniotic fluid may represent the true mosaicism or may pseudomosaicism. If the same chromosome abnormality is seen in more than one cell and in two different cultures, it is considered a true mosaicism, whereas single-cell abnormalities from a single culture are regarded as pseudomosaicism. In this study, we describe a mosaicism in chromosome analysis, its diagnostic problems and clinical significance.

Key Words: Mosaicism, Pseudomosaicism, Chromosomal mosaicism, Karyotyping

서 론

모자이시즘 (mosaicism)이란 발생학적으로 정상 수정란이 유사 분열을 계속해 가는 과정 중 어느 단계에서 염색체 절단이나 비분리 (nondysjunction) 현상으로 이상 세포 분열이 발생하여 정상 세포주와 이상 세포주가 같이 한 개체에서 나타나는 경우를 말하며 상당수에서 기형을 유발하게 된다 (Hsu and Perlis, 1984). 모자이시즘의 일반적인 원인은 수정란의 초기 난할 과정에서의 비분리이다. 모자이시즘이 발달에 미치는 영향은 비분리가 일어난 시기와 염색체 이상의 특성 그리고 다른 염색체 조성을 가진 세포의 비율과 영향을 받은 조직에 따라 달라지긴 하지만 출생 전 또는 후에 단일 세포에서 일어나는 돌연변

이가 처음 수정된 접합체와는 유전적으로 다른 세포군을 만들어 낼 수 없다 (Teplitz, 1966). 그러나 여성의 체세포에서 무작위적으로 X염색체가 비활성화됨으로써 부계의 X염색체가 활성화되거나 또는 모계의 X염색체가 활성화되어 결국 두 개의 다른 세포군이 존재하는 모자이시즘이 발생할 수 있다. 체세포의 돌연변이는 다양한 형태의 암 발생의 중요한 원인이 되기도 한다 (Smahi et al., 2000). 이러한 염색체 모자이시즘은 46,XX와 47,XXY의 모자이시즘을 가진 클라인펠터증후군 (klinefelter syndrome)이 처음으로 보고된 이후 체세포 또는 생식 세포에서 발생하는 유전인자 돌연변이의 다양한 모자이시즘들이 보고되고 있다 (Ford et al., 1959).

모자이시즘 중 성염색체의 이상을 보이는 경우는 성염색체 수적 이상과 구조 이상에 의해 일어나게 된다. 성염색체 수적 이상을 초래하는 기전은 양측 부모의 생식체 형성 (gametogenesis) 동안 후기 지체 (anaphasic lag)에 의해 염색체를 소실하거나 비분리에 의해 일어난다 (Martin et al., 1991; Linden et al., 2002).

산전 진단에서 염색체 분석의 문제점으로 제기되고 있

*접수일: 2011년 2월 17일 / 수정일: 2011년 3월 28일

채택일: 2011년 3월 30일

†교신저자: 윤경아, (우) 300-711 대전광역시 동구 가양2동 77-3,
대전보건대학 임상병리과

Tel: 010-2271-8082, Fax: 02-3673-1993

e-mail: kayun@hit.ac.kr

는 모자이시즘은 개체에 존재하는 진성 모자이시즘 (true mosaicism)과 개체로부터 얻어진 세포를 배양하는 과정에서 생기는 가성 모자이시즘 (pseudomosaicism)의 구별이 어렵고 정확하지 않다는 것이다. 이러한 두 형태의 모자이시즘을 분석하는 것은 산전 진단에서 임상적 중요성을 결정하는데 있어서 주된 해석의 어려움을 야기시키므로 감별 진단은 매우 중요한 문제라고 할 수 있겠다 (Simpson et al., 1982; Hsu and Perlis, 1984).

따라서 본 연구에서는 산전 진단 및 세포유전학적 진단을 목적으로 의뢰된 염색체 분석 결과 중 염색체 모자이시즘의 빈도와 유형을 파악하고 이에 따른 모자이시즘의 임상적 의미를 알아보고자 하였다.

재료 및 방법

연구대상

2007년 1월부터 2010년 12월까지 수도권 지역의 산부인과에서 (주)젠딕스 세포유전학 연구실로 산전 진단을 목적으로 염색체 검사를 수탁한 양수 천자 (2,826례), 유산아 조직 검체 (113례), 말초 혈액 (780례) 총 3,719례에 대해 염색체 핵형 분석을 시행하였다. 그 중 염색체 모자이시즘을 갖는 일부 결과에 대해서는 부모의 말초 혈액 염색체 검사를 추가로 권고하였고 그에 따른 유전 양성 여부를 관찰하였다. 본 연구는 (주)젠딕스 기관명윤리심의위원회 (IRB: Institutional Review Board)의 승인을 받았고, 모든 검체의 염색체 검사는 유전자 동의서에 환자 본인의 동의 서명을 받은 후 시행하였다.

검사방법

양수 천자와 유산아 조직을 통해 얻어진 각 검체들은 배양 배지인 AmnioGrow (CytoGen GmbH, D-35764 Sinn, Germany)를 분주하여 37°C, 5% CO₂ 배양기에서 두 개 이상의 *in situ* technique 배양을 하였다. 약 5~7일 후 세포의 부착 여부를 확인하고 세포가 충분히 배양될 때까지 배양액을 교환하며 계속 배양하였다. 말초 혈액 검체는 헤파린 튜브에 채취하여 Phytohemagglutinin (GibcoBRL, Grand Island, NY, U.S.)이 첨가된 두 개의 5 ml Lympho-Grow (CytoGen GmbH, D-35764 Sinn, Germany) 배지에 0.3 mL씩 넣고 37°C 배양기에서 72시간 배양하였다. 배양 종료 전에 각 배양 용기에 0.1 mL colcemid (10 µg/mL, GibcoBRL, Grand Island, NY, U.S.) 용액을 첨가하고 40분 동안 추가 배양하였다. 양수 천자와 유산아 조직 검체

는 배양액을 제거하고 0.0375 M KCl 저장액 (Hypotonic solution)을 첨가한 후 실온에 20분간 두었다. 말초 혈액 검체는 0.075 M KCl 저장액을 첨가하여 37°C 배양기에서 20분간 두었다. 고정액 (Methanol : Acetic acid = 3 : 1)을 넣어 고정 과정을 두 번 더 반복하고 슬라이드를 제작하였다. 만들어진 슬라이드는 1시간 고온 건조시킨 후 50% 과산화수소 용액에 3분 처리하고 다시 1시간 동안 고온 건조하였다. 건조된 슬라이드는 0.025% Trypsin (GibcoBRL, Grand Island, NY, U.S.)과 10% Giemsa (Sigma-Aldrich, Strinheim, Germany) 용액으로 염색 (GTG banding)하여 현미경으로 중기상 세포를 관찰하였다. 한 샘플당 광학 현미경하에서 25개의 중기상 세포의 핵형을 분석하고 모자이시즘이 의심되는 경우는 각각 배양된 서로 다른 *in situ* dish에서 수확한 염색체를 최소 50개 이상의 세포를 관찰하여 비교하였다. 염색체 모자이시즘의 진단 기준 (Simpson et al., 1982; Nussbaum et al., 2004)은 같은 유형의 이상 염색체가 서로 다른 *in situ* dish에서 수확한 염색체에서 동시에 나타날 때 진성 모자이시즘이라 하였고, 이에 해당되지 않는 이상 염색체의 관찰은 가성 모자이시즘으로 간주하였다.

염색체 핵형 분석은 염색체 이미지 분석 시스템 (chromosome image processing system)인 ChIPS-Karyo (GenDix, Inc., Seoul, Korea)을 사용하였다. 염색체의 이상 표기법 및 명명법은 ISCN 2009 (International System of Human Cytogenetic Nomenclature)의 규정에 따라 보고하였다 (Shaffer et al., 2009).

결 과

산전 진단과 관련된 염색체 검사를 목적으로 수탁된 총 검체 3,719례는 GTG-banding을 기본으로 하여 핵형 분석을 실시하였고 그 중 염색체 모자이시즘을 갖는 결과는 24례로 0.65% (24/3,719례)의 빈도를 보였다. 염색체 모자이시즘의 결과를 갖는 산모 연령 분포는 26~46세였고, 이 중 35세 이상 고령 산모가 58% (14/24례)였으며 임신 주수 분포는 16~22주였다.

Table 1은 세포유전학적 핵형 분석을 통해 얻어진 각 검체별 염색체 모자이시즘 분포 결과를 보여준다. 염색체 모자이시즘 결과를 얻은 총 24례 중 양수 천자 검체 13례, 유산아 조직 3례, 말초 혈액 8례로 확인되었다. 총 2,826례 양수 천자의 모자이시즘 결과 중 진성 모자이시즘은 8례로 0.28% (8/2,826례)의 빈도를 보였고, 확인된

양수 천자 13례 모자이시즘 중 진단 기준에 의한 가성 모자이시즘은 38.5% (5/13례)로 확인되었다.

염색체 모자이시즘 결과인 24례의 자세한 세포유전학적 소견 및 임상 양상은 Table 2에서 확인할 수 있다. 핵형 분석 의뢰 사유를 보면 산모 혈청 검사에서 양성인 고위험군 (7례), 2회 이상 습관성 유산력 (7례), 35세 이상의 노산 (3례), 초음파상 이상 소견 (2례) 등이 있었으나 거의 대부분 35세 이상의 고령 산모가 58% (14/24례)였다.

Table 1. Distribution of mosaicism which were analyzed cytogenetics

Origin of sample ^a	No. of cases	No. of Mosaicism (%)	
		True mosaicism	Pseudomosaicism
AF	2,826	8 (0.28)	5 (0.18)
AT	113	3 (2.65)	0
PB	780	8 (1.03)	0
Total	3,719	19 (0.51)	5 (0.13)

^aAF, amniotic fluid; AT, abortus tissue; PB, peripheral blood.

말초 혈액의 경우 무월경이나 가족력, 불임 등으로 의뢰되었다. 말초 혈액 검체의 모자이시즘 결과 중 성염색체 모자이시즘인 터너증후군 (turner syndrome) 모자이시즘이 75% (6/8례)였으며, 그 중 45,X/46,XX 핵형이 3례였고 45,X/46,X,i(X)(q10), 45,X/46,XX/47,XXX/48,XXXX, 45,X/46,XX/47,XXX/48,XXXX/50,XXXXXXXX 핵형들이 각 1례씩이었다. 각 검체의 염색체 모자이시즘 결과에서 양수 천자의 경우와 구조적 이상의 결과를 보이는 경우는 재검 요청이나 부모의 말초 혈액 염색체 검사를 권하여 추가로 시행하였고 유전 양상 여부를 관찰하였다. 진성 모자이시즘을 보이는 대부분의 검체는 재검을 동의하지 않았고 일부 부모의 염색체 검사를 시행한 경우 부모는 모두 정상 핵형을 보였다. 따라서 전체적인 유전 양상 여부는 확인할 수 없었다.

본 연구에서 확인된 염색체 모자이시즘 결과의 빈도를 보면 성염색체 수적 이상이 50% (12/24례)로 가장 많이 분포하였고 구조적 이상 29.2% (7/24례), 상염색체

Table 2. Details of 24 cases with cytogenetic diagnosed chromosomal mosaicism

Case	Sample ^a	Age	Indication	Karyotype
1	AF	32	Positive maternal serum screening ^b	46,XX,t(1;14;19)(q10;q10;q10)[4]/46,XX[96]
2	AF	45	Positive maternal serum screening ^b	45,X[10]/47,XXX[1]/48,XXXX[1]/46,XX[88]
3	AF	30	Positive maternal serum screening ^b	46,XX,t(7;12)[3]/46,XX[47]*
4	AF	26	Positive maternal serum screening ^b	46,XY,t(7;9)(p13;q22)[12]/46,XY[38]*
5	AF	32	Positive maternal serum screening ^b	46,XY,t(1;5)[18]/46,XY[32]*
6	AF	39	Positive maternal serum screening ^b	47,XX,+mar[12]/46,XX[38]
7	AF	39	Positive maternal serum screening ^b	46,XX,t(12;16)(q24;q12)[7]/46,XX[43]
8	AF	42	Advanced maternal age	45,X[12]/46,XY[88]*
9	AF	46	Advanced maternal age	45,XX,der(13;14)[35]/44,X,der(13;14)[2]
10	AF	40	Advanced maternal age	45,X[30]/46,XY[22]
11	AF	33	Abnormal fetal ultrasound findings	46,XX,t(10;13)[10]/46,XX[40]*
12	AF	37	Abnormal fetal ultrasound findings	46,XX,inv(4)(p12q21)[16]/46,XX[51]
13	AF	37	Recurrent miscarriage (>2)	47,XX,+15[28]/48,XX,del(2)(p24),+13,+15[22]
14	AT	43	Recurrent miscarriage (>2)	48,XX,+7,+12[10]/46,XX[43]
15	AT	38	Recurrent miscarriage (>2)	45,XX,-13[19]/46,XX[31]
16	AT	41	Recurrent miscarriage (>2)	46,XX[40]/46,XY[10]
17	PB	35	Recurrent miscarriage (>2)	45,X[6]/46,XX[94]
18	PB	36	Recurrent miscarriage (>2)	45,X[9]/46,XX[91]
19	PB	40	Recurrent miscarriage (>2)	45,X[32]/46,X,i(X)(q10)[18]
20	PB	26	Amenorrhea	45,X[8]/46,XX[42]
21	PB	28	Baby 47,XX,+mar	47,XX,+mar[30]/46,XX[20]
22	PB	34	Family history	45,X[3]/47,XXX[1]/48,XXXX[1]/46,XX[95]
23	PB	32	Infertility	47,XXX[6]/45,X[2]/48,XXXX[1]/50,XXXXXXXX[1]/46,XX[90]
24	PB	4	Klinefelter syndrome	47,XXY[21]/46,XY[29]

^aAF, amniotic fluid; AT, abortus tissue; PB, peripheral blood.

^bMaternal serum alpha-fetoprotein and unconjugated estriol < 0.8MOM and βhCG > 2MOM.

*Definition of pseudomosaicism.

Table 3. Cytogenetic karyotyping results of chromosomal mosaicism

Karyotype	No. of Mosaicism		Total (%)
	True mosaicism	Pseudomosaicism	
Autosomal chromosome abnormalities	3		3 (12.5)
Sex chromosome abnormalities	11	1	12 (50.0)
Structural aberration	3	4	7 (29.2)
Translocation	(2)	(4)	
Inversion	(1)		
Supernumerary marker	2		2 (8.3)
Total	19	5	24 (100.0)

이상 12.5% (3/24례), marker 염색체 8.3% (2/24례) 순으로 확인되었다. 염색체 구조적 이상의 모자이시즘 결과는 57% (4/7례)가 가성 모자이시즘의 빈도를 보였다 (Table 3). 가장 많은 빈도를 차지한 성염색체 수적 이상의 모자이시즘 염색체 결과를 살펴 보면 터너증후군 (turner syndrome) 모자이시즘이 66.7% (8/12례)로 확인되었다. 그 외 남성화 동반 터너증후군 모자이시즘 (45,X/46,XY)이 2례로 이 중 1례는 가성 모자이시즘 이었고, 클라인펠터 (klinefelter) 증후군 모자이시즘 (47,XXY/46,XY) 1례, XX/XY 모자이시즘 1례 이었다. Case16 (Table 2)의 46,XX/46,XY 모자이시즘 경우는 유산아 조직 채취 시 모체 세포 오염 (maternal cell contamination) 가능성을 배제할 수 없었으나 재검을 통한 추적 검사가 불가능 하였다.

고 찰

염색체 이상은 신생아의 0.5% 미만에서 발생된다고 알려져 있고 습관성 유산, 불임, 선천성 기형 같은 유전 질환을 야기시킬 수 있다. 염색체 이상은 정상 세포의 이배수 (diploid)보다 수가 많거나 적은 수적 이상 (numerical abnormality)과 염색체의 결실 (deletion), 전좌 (translocation)나 역위 (inversion)로 유래되는 구조적 이상 그리고 동시에 나타날 수 있는 모자이시즘 (mosaicism) 등이 있다 (Jacobs and Hassold, 1995).

산전 진단을 목적으로 한 세포유전학적 분석에서 염색체 모자이시즘은 진단의 어려움을 초래하는 경우가 있는데 결과 판독 문제와 더불어 임상적 의미 여부에 대한 확인을 필요로 한다. 본 연구 결과에서 포함되지 않은 융모막 생검 (CVS)의 경우 약 1~2%에서 염색체 모자이시즘이 존재하여 구분이 모호한 결과를 얻게 된다 (Yurov et al., 2007). 결과 중 특히, XX와 XY가 공존하는 일부 모자이시즘은 양수 세포보다 융모막 생검의 장기 배양법

에서 융모막 융모 조직과 모체 조직이 서로 밀접하게 관련되어 있는 결과로 인해 보다 더 흔하게 발견될 수 있고 이것은 모체 세포 오염 (maternal cell contamination)으로 설명이 가능하다. 그렇지만 추측만으로 진단할 수 없기 때문에 모체 세포 오염이 의심되거나 부정하기 어려운 경우에는 추후 양수 천자를 권고하여 추적 확인 검사를 시행해야 한다 (Nussbaum et al., 2004).

산전 진단에서의 진성 모자이시즘 (true mosaicism)과 가성 모자이시즘 (pseudomosaicism)을 일반적으로 구별하는 방법은 *in situ* 배양의 경우 2개 이상의 growth centers에서 같은 유형의 이상 염색체가 일부 발견될 때를 진성 모자이시즘, 플라스크 배양인 경우는 각기 다른 2개 이상의 배양 플라스크에서 같은 유형의 이상 염색체가 일부에서 각각 나타날 때를 진성 모자이시즘으로 정의하고 이러한 기준에 해당되지 않는 경우를 가성 모자이시즘으로 간주하였다 (Simpson et al., 1982; Nussbaum et al., 2004).

염색체 모자이시즘은 검체 종류와 임신 시기에 따라서 다양하게 나타나는데 국외 보고에 의하면 양수 천자에서 모자이시즘의 빈도는 0.25%, 가성 모자이시즘의 빈도는 3.2%라고 하였다. 양수 천자에서 모자이시즘을 보이는 경우 70%는 태아에서 동일한 모자이시즘이 확인되었으며, 태아에서 확인되지 않은 30%는 융모막, 양막, 제대 조직 중 일부에서 이상 클론이 형성되고 여기에서 유래된 이상 세포가 양수 천자 시 같이 채취되어 이상 소견을 나타낸 것으로 보고하였다 (Hsu and Perlis, 1984). 다른 문헌에서 Ledbetter 등 (1990)은 가성 모자이시즘의 발생 빈도는 양수 천자에서 1.3%, 융모막 생검에서 1.8%로 유사한 빈도를 보고하였고 융모막 생검에서의 진성 모자이시즘 빈도는 0.83%로 보고하였다. 이것은 Hsu와 Perlis (1984)의 양수 천자 0.25%보다 높은 빈도로 나타났으나 이 중 23%만이 태아에서 확인됨에 따라 융모막 생검에서의 진성 모자이시즘은 77%로 높은 위양성률을 나타낸

다고 하였다 (Ledbetter et al., 1990; Kalousek and Vekemans, 1996). 그러므로 융모막 생검에서 모자이시즘이 진단된 경우에는 높은 위양성률을 고려하여 융모막에만 국한된 것인지를 확인하기 위해 양수 천자를 추가적으로 시행하여 확인할 것을 권장하고 있다 (Martin et al., 1986; Johnson et al., 1990).

본 연구에서의 염색체 모자이시즘 발생 빈도를 보면 양수 천자에서 진성 모자이시즘은 0.28%로써 Hsu와 Perlis (1984)의 보고인 0.25%와 거의 유사한 빈도를 보였고, 가성 모자이시즘은 0.18%로써 Hsu와 Perlis (1984)의 3.2%나 Ledbetter 등 (1990)의 1.3%보다 낮은 빈도를 보였다. 또한 유산아 조직 검체에서 모자이시즘은 2.65%, 말초 혈액에서는 1.03%의 빈도를 보였는데, Leach 등 (2004)에 의하면 말초 혈액에서 1~2%의 상염색체 모자이시즘과 3%의 X 성염색체 모자이시즘 발생 빈도를 보고하였다 (Leach et al., 2004).

산전 진단에서 분석한 모자이시즘의 결과 중 44~47%는 marker chromosome을 제외한 주로 13번, 18번, 21번 염색체가 삼염색체 (trisomy)인 상염색체 모자이시즘이라고 보고하였다 (Hsu et al., 1996). 또 Hsu (1986)에 의하면 분석된 양수 천자 모자이시즘 결과 중 40%가 성염색체 모자이시즘으로 45,X/46,XX, 45,X/46,XY, 45,X/47,XXX 등 터너증후군과 관련된 모자이시즘 핵형으로 55.1%의 빈도를 보고하였다 (Hsu, 1986). 본 연구 결과에서도 Hsu (1986)의 보고와 대동소이한 성염색체의 수적 이상 모자이시즘이 50% (12/24례)로 높은 빈도를 보였고 이 중 터너증후군과 관련된 빈도는 66.7% (8/12례)를 보였다. 태아에서 모자이시즘이 확인된 경우 기형의 발생 빈도는 상염색체 모자이시즘에서 37.8%, 성염색체 모자이시즘에서 10.5%로 보고되며 상염색체 모자이시즘에서 기형의 발생 빈도가 더 높다고 하였다 (Hsu and Perlis, 1984). 일반적인 임상 증상으로는 자궁내 성장 장애 (intrauterine growth restriction), 정신 지체, 심장 기형이나 신장 기형 및 얼굴 기형 등을 보고하고 있다 (Hsu et al., 1997).

염색체 모자이시즘을 확인하고 해석하는 것은 유전 상담의 가장 어려운 부분의 하나로 특히 산전 유전 진단에서 가장 어려운 과제로 남아있는데 이는 현재 여러 가지 가능한 형태와 정도의 모자이시즘에 대한 임상적 정보와 결과가 충분하지 않기 때문이다. 융모막 생검 후 양수 천자, 양수 천자 후 체대혈 천자와 같은 추가적인 검사와 의학적 자료가 어떤 지침을 제공하기도 하나 때로는 해석이 여전히 불분명한 경우가 많기 때문에 해당 부모에

게 미리 모자이시즘 발견 가능성과 모자이시즘 해석의 불확실성에 대해 설명하여 유전 상담이 이루어져야 한다. 또한 낮은 빈도의 모자이시즘은 태아의 예후를 예측하기 어려움으로 산전 진단 시 재검을 통한 추후 검사 및 태아 초음파 소견과 함께 다양한 임상적 접근 방법으로 그 해석에 신중을 기해야 할 것으로 사료된다.

REFERENCES

- Ford CE, Polani PE, Briggs JH, Bishop PM. A Presumptive human XXY/XX mosaic. *Nature*. 1959. 183: 1030-1032.
- Hsu LY, Perlis TE. United States survey on chromosome mosaicism and pseudomosaicism in prenatal diagnosis. *Prenat Diagn*. 1984. 4: 97-130.
- Hsu LY. Prenatal diagnosis of chromosome anomalies. In: *Genetic Disorders and the Fetus*. 2nd ed. 1986. pp. 115-183. Plenum Press. NY. USA.
- Hsu LY, Yu MT, Richkind KE, Van Dyke DL, Crandall BF, Saxe DF, Khodr GS, Mennuti M, Stetten G, Miller WA, Priest JH. Incidence and significance of chromosome mosaicism involving an autosomal structural abnormality diagnosed prenatally through amniocentesis: a collaborative study. *Prenat Diagn*. 1996. 16: 1-28.
- Hsu LY, Yu MT, Neu RL, Van Dyke DL, Benn PA, Bradshaw CL, Shaffer LG, Higgins RR, Khodr GS, Morton CC, Wang H, Brothman AR, Chadwick D, Disteché CM, Jenkins LS, Kalousek DK, Pantzar JJ, Wyatt P. Rare trisomy mosaicism diagnosed in amniocytes, involving an autosome other than chromosomes 13, 18, 20 and 21: Karyotype/phenotype correlations. *Prenat Diagn*. 1997. 17: 201-242.
- Jacobs PA, Hassold TJ. The origin of numerical chromosome abnormalities. *Adv Genet*. 1995. 33: 101-133.
- Johnson A, Wapner RJ, Davis GH, Jackson LG. Mosaicism in chorionic villus sampling: an association with poor perinatal outcome. *Obstet Gynecol*. 1990. 75: 573-577.
- Kalousek DK, Vekemans M. Confined placental mosaicism. *J Med Genet*. 1996. 33: 529-533.
- Leach NT, Rehder C, Jensen K, Holt S, Jackson-Cook C. Human chromosomes with shorter telomeres and large heterochromatin regions have a higher frequency of acquired somatic cell aneuploidy. *Mech Ageing Dev*. 2004. 125: 563-573.
- Ledbetter DH, Martin AO, Verlinsky Y, Pergament E, Jackson L, Yang-Feng T, Schongberg SA, Gilbert F, Zachary JM, Barr M, DiMaio MS, Fine B, Rosinsky B, Schuette J, Cruz FF,

- Goldberg JD, Desnick RJ, Elias S, Golbus MS, Copeland KL. Cytogenetic results of chorionic villus sampling: high success rate and diagnostic accuracy in the United States collaborative study. *Am J Obstet Gynecol.* 1990. 162: 495-501.
- Linden MG, Bender BG, Robinson A. Genetic counseling for sex chromosome abnormalities. *Am J Med Genet.* 2002. 110: 3-10.
- Martin AO, Simpson JL, Rosinsky BJ, Elias S. Chorionic villus sampling in continuing pregnancies. II. Cytogenetic reliability. *Am J Obstet Gynecol.* 1986. 154: 1353-1362.
- Martin RH, Ko E, Rademaker A. Distribution of aneuploidy in human gametes: comparison between human sperm and oocytes. *Am J Med Genet.* 1991. 39: 321-331.
- Nussbaum RL, McInnes RR, Willard HF. *Thompson & Thompson Genetics in Medicine Sixth Edition.* 2004. pp. 369-370, WB Saunders. Philadelphia. USA.
- Shaffer LG, Slovak ML, Campbell LJ. *ISCN 2009; An International System for Human Cytogenetic Nomenclature (2009).* 2009. S. Karger AG. USA.
- Simpson JL, Martin AO, Verp MS, Elias S, Patel VA. Hypermodal cells in amniotic fluid cultures: frequency, interpretation, and clinical significance. *Am J Obstet Gynecol.* 1982. 143: 250-258.
- Smahi A, Courtois G, Vabres P, Yamaoka S, Heuertz S, Munnich A, Israël A, Heiss NS, Klauck SM, Kioschis P, Wiemann S, Poustka A, Esposito T, Bardaro T, Gianfrancesco F, Ciccodicola A, D'Urso M, Woffendin H, Jakins T, Donnai D, Stewart H, Kenwick SJ, Aradhya S, Yamagata T, Levy M, Lewis RA, Nelson DL. Genomic rearrangement in NEMO impairs NF-kappaB activation and is a cause of incontinentia pigmenti. The International Incontinentia pigmenti(IP) Consortium. *Nature.* 2000. 405: 466-472.
- Teplitz RL, Beutler E. Mosaicism, chimerism and sex-chromosome inactivation. *Blood.* 1966. 27: 258-271.
- Yurov YB, Iourov IY, Vorsanova SG, Liehr T, Kolotii AD, Kutsev SI, Pellestor F, Beresheva AK, Demidova IA, Kravets VS, Monakhov VV, Soloviev IV. Aneuploidy and confined chromosomal mosaicism in the developing human brain. *PLoS One.* 2007. 27; 2(6): e558.
-