

## Fluorescence in Situ Hybridization으로 조기진단된 Down증후군 1례

이화여자대학교 의과대학 산부인과학교실

유진아 · 윤원희 · 김현숙 · 박미영 · 김영주 · 안정자 · 우복희

= Abstract =

### A Case of Rapid Diagnosis of Down Syndrome by FISH

Gina Yoo · Won Hee Yoon · Hyun Sook Kim · Mi Young Park  
Young Ju Kim · Jung Ja Ahn · Bock Hi Woo

*Departments of Obstetrics and Gynecology, College of Medicine, Ewha Woman's University*

Down syndrome is the most common autosomal abnormality disease which has multiple congenital anomalies, occurring in 1 of every 800 liveborn infants. Neonates who are affected with this disease comprise majority of the mentally retarded children. To prevent the birth of this congenital anomaly, prenatal diagnosis of Down syndrome is important. We experienced a case of Down syndrome, diagnosed by fluorescence in situ hybridization(FISH) in pregnancy for 15weeks 6days. We report here with a brief review of the literatures.

**KEY WORDS** : Down syndrome · Prenatal diagnosis · Fluorescence in situ hybridization.

## 서 론

Down증후군은 상염색체 이상 증후군 중 가장 흔한 질환으로 95%가량이 G군 염색체인 21번이 삼체성으로 되어있고 다발성 선천성 기형을 동반하는 증후군이다<sup>1)</sup>. 신생아 800명중 1명의 빈도로 발생하며<sup>2)</sup> 동반되는 정신박약은 그 정도가 다양하게 나타나나 대부분의 가정에서 가장 심각한 소견이므로<sup>1)</sup> 의학적, 국가적 차원에서 조기산전진단의 중요도가 강조되는 질환이다.

저자들은 임신 15주 6일에 시행한 초음파상 cystic hygroma소견 및 triple marker검사에 Down증후군 위험도 1 : 2로 양성결과가 나와 본 질환이 의심되어 양수천자 및 FISH로 21삼체성을 조기에 확진하는 1례를

경험하였기에 문헌고찰과 함께 보고하는 바이다.

## 증 례

환 자 : 이○○, 41세, 주부.

임신 및 분만력 : G6P3(3-0-3-3)

첫 번째 분만은 1974년, 마지막 분만은 1978년으로 3.0kg 건강한 여아를 분만하였다. 그 후 3회의 인공중절 수술이 있었다.

기왕력 : 체흔하여 2차성불임증으로 불임 Clinic에 다니고 있었다.

가족력 : 산모나 남편의 가계에 유전질환 및 선천성 기형 없었다.

월경력 : 초경은 16세, 주기는 28일형으로 규칙적, 지

속기간은 6일간 양은 적당량.

현병력 : 환자는 임신중 감염성 질환, 약물복용, 방사선 등에 노출된 적이 없는 산모로서 최종월경 시작일은 1995년 10월 30일이었다. 무월경 9주 3일되는 1996년 3월 6일에 초음파상 6주초 정상 임신 진단받고 정기적인 산전진찰을 받았다. 임신 15주 6일에 시행한 초음파상 cystic hygroma소견보여 염색체이상 의심되었고 환자 및 보호자와 상의한 후 양수천자 시행하였다. 임신 15주 1일되는 1996년 4월 29일 산전진찰시 시행한 triple marker검사 결과에서도 Down증후군이 의심되었다(모체혈청  $\alpha$ -fetoprotein 21 IU/ml 0.63MoM, unconjugated estriol 1.3mmol/l 0.48MoM, total human chorionic gonadotropin 171 IU/ml 2.26MoM). 임신 20주되는 1996년 5월 29일 질식유도분만을 위해 입원하였다.

전신소견 : 산모의 영양상태는 양호하였으며 혈압, 맥박, 체온은 정상범위였고 자궁저의 높이는 16cm, 태아의 심음은 규칙적이지만 약하게 들렸다. 외음부와 질은 정상이었다.

내진소견 : 자궁경부는 1횡지 개대되었고 자궁경부의 길이소실은 없었으며 양막은 건재하였다.

검사소견 : 혈액소견은 혈색소 8.2g/dl, 적혈구용적 24.5%, 백혈구는  $7100/\text{mm}^3$ , 혈소판  $305,000/\text{mm}^3$ 이

었고, 혈액형은 A<sup>+</sup>형이었다. 뇨검사는 단백과 당이 모두 음성이었고 간기능 및 전해질은 모두 정상범위에 있었고, 면역학적 검사상 매독검사 음성, B형간염 항원 음성, 항체는 양성이었다. 풍진 혈청 면역글로블린 G는 양성, M는 음성이었다. 임신 15주 1일(초음파상 15주)에 실시한 triple marker검사는 모체혈청 AFP는 21 IU/ml(0.63MoM), 모체혈청 unconjugated estriol은 1.3mmol/l(0.48MoM) 모체혈청 total hCG는 171IU/ml(2.26MoM)이었다. 임신 15주 6일인 1996년 5월 4일에 실시한 양수천자 염색체 검사에서 47, XY, +21로 Down증후군 소견을 보였다(Fig. 1). 동시에 시행한 fluorescence in situ hybridization 검사에서도 Down증후군을 진단할 수 있었다(Fig. 2).

초음파소견 : 임신 15주 1일에 시행한 초음파 소견상 두경부직경 32mm로 15주크기, 대퇴골길이 11mm로 13주 크기. 임신 15주 6일에 시행한 초음파상 cystic hygroma소견보였으며(Fig. 3) 입원시 mildly dilated cerebral ventricle(11.3mm)외에는 cystic hygroma소견은 없었다(Fig. 4).

분만경과 : 양수세포 염색체검사 결과로 Down증후군 확진된 후 산모 및 보호자와 상의하여 임신을 중지하기로 결정하고 임신 20주에 질식유도분만 시행하였다.

태아소견 : 성별은 남아로서 체중은 300gm이었고 후

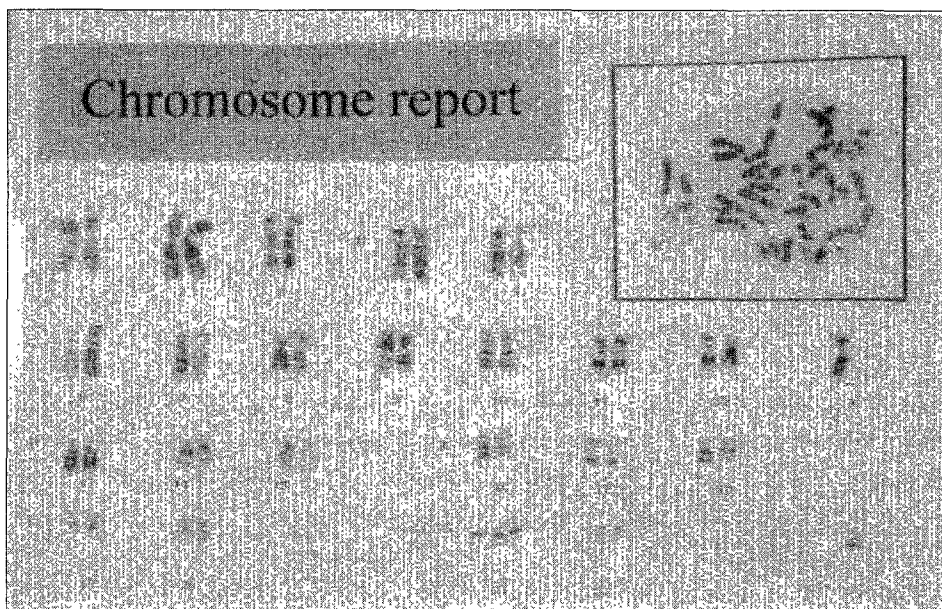


Fig. 1. Karyotypes of this fetus appears 47, XY, +21.

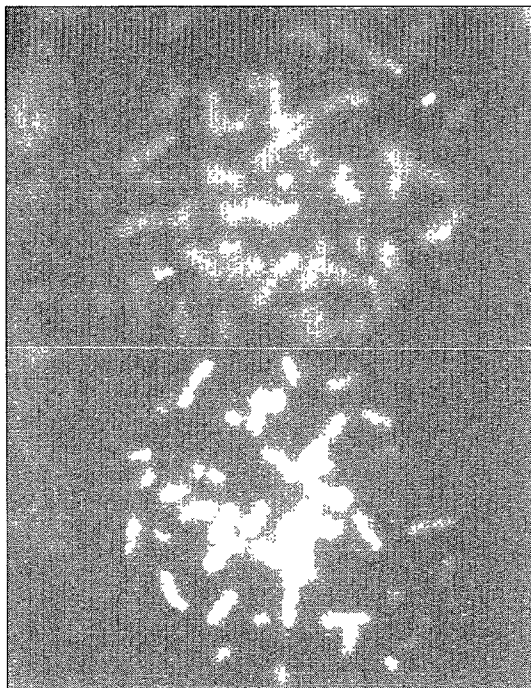


Fig. 2. a,b : Photographs of FISH using 21 locus specific DNA probe.

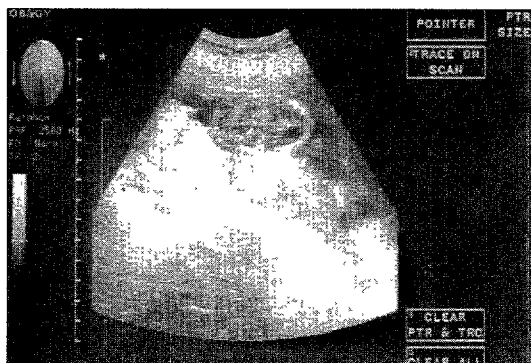


Fig. 3. Ultrasonographic finding of the cystic hygroma at pregnancy 15weeks 6days.

두부 종괴 및 육안적 이상소견은 없었다.

## 고 찰

Down증후군은 Seguin에 의하여 1846년 처음으로 보고된<sup>9)</sup> 이래 20년후인 1866년에 Langdon Down이 정신박약과 성장발육부전 및 여러 가지 특징적인 얼굴, 손과 발의 모양, 피부등의 임상적 특징을 상세히 기술하였다<sup>4)</sup>.

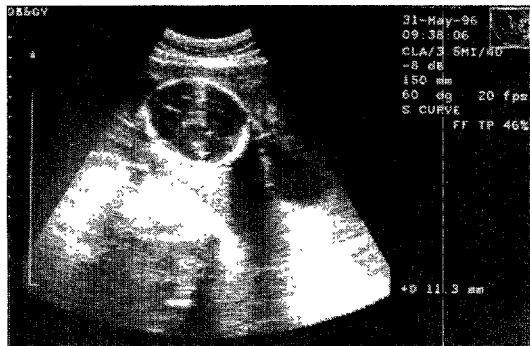


Fig. 4. Ultrasonographic finding at pregnancy 20 weeks.

1932년 Waardenberg는 이 질환의 원인이 염색체 이상일 것이라고 추측하였고 그후 세포 유전학이 발달함에 따라 1959년 Lejeune등<sup>5)</sup>은 47개의 염색체를 가진 G삼체성 염색체이상 증후군임을 밝혀내게 되었다. 이후 전좌형(translocation)과 정상세포구와 G삼체성 세포구가 존재된 모자이크형도 있음<sup>6-8)</sup>이 밝혀졌다.

Down증후군은 비교적 흔한 질환으로 인종에 관계없이 대체로 출생아 600명 내지 800명중 1명꼴로 나타나고 염색체 이상 증후군에서 가장 흔히 발견되며 핵형은 21삼체성, 전좌형, 모자이크형의 3가지로 나뉜다<sup>9)</sup>. 이 중 21삼체성이 가장 높은 빈도로 나타나며 본 증례의 경우도 47, XY, +21의 전형적인 핵형이었다.

Down증후군의 출생은 산모연령이 증가할수록 발생빈도가 증가하지만<sup>1)</sup> 전체 Down증후군 태아중 75~80%정도는 35세 미만의 산모에서 태어나므로<sup>10)</sup> 이의 발생빈도가 높은 산모만을 선별해내는 검사의 필요성이 대두되었다.

1988년 Wald등<sup>11)</sup>은 임신중기의 모체혈청  $\alpha$ -fetoprotein(이하 AFP), human chorionic gonadotropin(이하 hCG), 및 unconjugated estriol(이하 uE3)의 세가지 표지물질을 이용한 triple test와 산모 나이를 종합하여 위험도를 산출하였을 때 60%의 Down증후군 발견율과 5%의 위양성율을 나타낸다고 보고하였다. 최근 triple marker검사는 15주에서 20주 사이에 기본 검사로 시행하는데 Down증후군 임신에서 이들의 모체혈청 농도는 low AFP(0.90~0.72MoM), high hCG(1.89~2.09MoM), low uE<sub>3</sub>(0.71~0.79MoM)으로 보고하였다<sup>11-14)</sup>.

산모나이가 35세이상인 경우에 최근 미국의 지침은 선별검사의 결과에 상관없이 양수천자를 권하고 있다.

이 선별검사로 35세이상 고령산모의 20~30% Down 증후군 태아를 놓칠 수 있고 또한 다른 염색체 이상을 평가할 수 없기 때문이다<sup>13)15)</sup>.

35세이상의 고령산모뿐 아니라 염색체이상의 아기를 분만한 기왕력이 있거나 여러 가지 기형을 가진 아기를 낳았던 경우, 부모가 염색체이상을 가지는 경우에서도 triple marker검사뿐 아니라 양수천자나 융모조직검사를 같이 시행하는 것이 권장된다<sup>16)</sup>.

Triple marker검사상 양성결과를 가지며 임신 15주에서 20주사이에 초음파상 nuchal thickening or cystic hygroma, pyelectasis, echogenic bowels, choroid plexus cyst, short femur or humerus cerebral ventricular dilatation 등의 비정상 소견을 보일 때 Down증후군의 염색체 이상아를 분만할 확률이 5~6배 가량 높아지고, 반면에 정상소견일때는 위험도가 45% 감소한다<sup>17)</sup>.

Benacerraf등<sup>18)</sup>은 임신 제2삼분기 동안에 위의 비정상 소견을 통하여 sonographic scoring index를 제시하였고 이의 Down증후군에 대한 민감도는 81%, 위양성율은 4.4%라 보고하였다.

본 증례에서도 임신 15주 6일에 시행한 초음파상 cystic hygroma소견이 보여 염색체 이상을 시사하였고 임신 20주에 자연소실되어 정상소견을 보였다. Nuchal thickening과 cystic hygroma는 일련의 연관된 초음파 이상소견으로, 이를 동일한 것으로 여길 때 nuchal thickening-cystic hygroma는 임신 제2삼분기동안 가장 흔하며<sup>18)19)</sup> 또한 다른 염색체 이상에서도 발견된다<sup>20)</sup>. 1988년 Rodis등<sup>21)</sup>과 1993년 Hiroaki등<sup>22)</sup>에 의하면 Down증후군 태아에서 nuchal thickening-cystic hygroma는 임신 제2삼분기에 일시적으로 나타났다가 자연소실되는 것으로, 그 기전은 명확하진 않지만 임파선이 정맥과 연결될 때 사라지며 그 결과 익상경을 보인다고 하였다<sup>23)24)</sup>.

한편 nuchal sonolucency평가는 10주에서 14주 사이에 더 유용한데 생화학표식자보다 민감도가 더 좋은 시기이기 때문이다<sup>25)26)</sup>.

또다른 초음파소견으로는 shortened femur length가 있는데, 이의 첨가로 Down증후군 초음파 소견에 대한 민감도가 개선되었다. 임신 제1삼분기 이후, Down증후군 태아의 장골의 길이는 정상태아의 그것보다 늦게 성장하므로<sup>27)</sup> Down증후군 태아의 초음파 소견이

될 수 있다.

1996년 Society of Perinatal Obstetricians annual meeting에서 M. Bronshtein 등에 의하면, 태아상염색체이상에 대한 isolated ultrasound finding을 임신 14주에서 16주 사이에 질식초음파로 발견할 수 있으며 태아의 구조적 이상이 가장 잘 발견되는 임신 18주에서 19주 사이에 사라진다고 하였다. 초음파상 구조적 이상은 염색체이상의 위험성을 더 많이 시사하지만 임신 제3삼분기 동안에 자주 발견되므로<sup>19)</sup> 조기진단에는 도움이 안된다.

본 증례의 경우처럼 triple marker검사상 양성결과 및 초음파소견상 염색체 이상이 의심되며 35세 이상의 노령산모인 경우, 양수천자를 시행하여 세포유전학적 검사로 확인하게 되는데, 전통적인 방법인 세포배양후 Giemsa staining 방법은 적어도 3주 이상의 많은 시간을 소요한다.

그러나 1986년 Julien등<sup>28)</sup>이 FISH를 이용하여 미배양 양수세포로부터 21삼체성을 진단한 이래 산전염색체이상 진단에 도입된 FISH방법이 빠른 진단에 많은 도움을 주고 있다. 이는 중기(metaphase)세포뿐 아니라 간기(interphase)세포에서도 각 염색체에 특이한 probe를 사용하여 24시간내에 염색체 이상을 발견할 수 있기 때문이다<sup>29)</sup>. 이 방법은 형광물질(fluorochrome)이 부착된 DNA probe를 의심되는 염색체부위에 중합시킴으로써 삼체성인 경우 3가지 구별되는 염색체에서 형광을 볼 수 있다<sup>30)31)</sup>. Ward등<sup>32)</sup>은 전통적인 염색체분석법과 비교하였을때 정확도 99.8%, 특이도 99.9%로 보고하였다.

본 저자들도 역시 Vysis probe(21 locus specific DNA probe)를 미배양 양수세포에 이용하여 21삼체성을 조기진단하였다.

결론적으로 임신 14주에서 16주 사이에 질식초음파상 태아 염색체 이상이 의심되는 소견이 보이면, triple marker검사 및 양수천자를 시행하여야 하며 2주간격으로 초음파를 실시하여 그 소견을 확인하고 조속한 진단을 위한 한 방법으로서 FISH를 이용하는 것이 도움이 되겠다.

## 요 약

저자들은 임신 15주 6일에 시행한 초음파상 cystic

hygroma 소견 및 triple marker 검사에 Down증후군 위험도 1 : 2로 양성결과가 나와 본 질환이 의심되어 양수천자 및 FISH로 21삼체성을 조기에 확진하는 1례를 경험하였기에 문헌고찰과 함께 보고하는 바이다.

## References

- 1) Cunningham FG, MacDonald PC, Gant NF, Kenneth JL, Gilstrap III LC, Hankins GDV, et al : *Williams Obstetrics. 20th ed. Connecticut, Appleton & Lange, 1996 : p897-898*
- 2) Nelson WE, Berhman RE, Kliegman RM, Arvin AM : *Textbook of Pediatrics, 15th ed. Philadelphia, WB Saunders Co, 1996 : p315*
- 3) Migaly B, Theodore AB : *Chromosomal anomalies of group G 21-22 : Medical cytogenetics. Baltimore, Williams & Wilkins, 1967 : p258-290*
- 4) Lejeune J : *The 21 Trisomy : Current state of chromosome research in steinberg, A.G.(eds) Progress in Med Genetics. 1964 ; 3 : 144*
- 5) Lejeune J, Gautier M, Turpin R : *Etude des chromosomes somatiques de neuf enfants mongolien. C R Acad Sci(Paris) 1959 ; 248 : 1721*
- 6) Polani PE, Briggs JH, Ford CE, Clark CM, Beng JM : *A mongoloid girl with 46 chromosomes. Lancet 1960 ; 1 : 721-724*
- 7) Fraccaro M, Kaijser K, Lindsten J : *Chromosome abnormalities in father and mongoloid child. Lancet 1960 ; 1 : 724-727*
- 8) Clarke CM, Edward JH, Smallpiece EV : *21 trisomy/normal mosaicism in an intelligent child with some mongoloid characters. Lancet 1961 ; 1 : 1028-1030*
- 9) Mikkelsen M : *Down syndrome. current stage of cytogenetic research. Humangenetik 1971 ; 12 : 1-28*
- 10) Goodwin BA, Huether CA : *Revised estimated and projections of the Down syndrome births in the United States, and the effects of prenatal diagnosis utilization, 1970-2002*
- 11) Wald NJ, Cuckle HS, Densem JW, Nanchahal K, Royston P, Chard T, et al : *Maternal serum screening for Down syndrome in early pregnancy. BMJ 1988 ; 297 : 883-887*
- 12) Heyl PS, Miller W, Canick JA : *Maternal serum screening for aneuploid pregnancy by alpha-fetoprotein, hCG, and unconjugated estriol. Obstet Gynecol 1990 ; 76 : 1025-1031*
- 13) MacDonald ML, Wagner RM, Slotnick RN : *Sensitivity and specificity of screening for Down syndrome with alpha-fetoprotein, hCG, unconjugated estriol, and maternal age. Obstet Gynecol 1991 ; 77 : 63-68*
- 14) Cheng EY, Luthy DA, Zabelman AM, Williams MA, Lieppman RE, Hickok DE : *A prospective evaluation of a second-trimester screening test for fetal Down syndrome using maternal serum alpha-fetoprotein, hCG, and unconjugated estriol. Obstet Gynecol 1993 ; 81 : 72-77*
- 15) Frigoletto FD, Little GA eds : *Guidelines for prenatal care. 2nd ed. Washington DC, American Academy of Pediatrics and The American College of Obstetrics and Gynecologist, 1988*
- 16) American College of Obstetricians and Gynecologists Committee Opinion : *Down syndrome screening. Washington, DC, ACOG, 1994 : p141*
- 17) Nyberg DA, Luthy DA, Cheng EY, Sheley RC, Resta RG, Williams MA : *Role of prenatal ultrasonography in women with positive screen for Down syndrome on the basis of maternal serum markers. Am J Obstet Gynecol 1995 ; 173 : 1030-1035*
- 18) Benacerraf BR, Neuberger D, Bromley B, Frigoletto FD Jr : *Sonographic scoring index for prenatal detection of chromosomal abnormalities. J Ultrasound Med 1992 ; 11 : 449-458*
- 19) Nyberg DA, Resta R, Luthy DA, Hickok DE, Mahony BS, Hirsch JH : *Prenatal sonographic findings of Down syndrome : Review of 94 cases. Obstet Gynecol 1990 ; 76 : 370-377*
- 20) Nyberg DA, Kramer D, Resta RG, Kapur R, Mahony BS, Luthy DA, et al : *Prenatal sonographic findings of trisomy 18 : Review of 47cases. J Ultrasound Med 1993 ; 12 : 103-113*
- 21) Rodis JE, Vintzileos AM, Campbell WA, Nochimson DJ : *Spontaneous resolution of fetal cystic hygroma in Down syndrome. Obstet Gynecol 1988 ; 71 : 976-977*
- 22) Hiroaki I, Yoshiyuki I, Norimasa S, Takahide M, Eiichi N : *Nuchal-fold thickening in Down syndrome : Transient appearance and spontaneous resolution in the second trimester. J Perinat Med 1993 ; 21 : 139-145*
- 23) Chervenik FA, Issacson G, Blakemore KJ, Breg WR, Hobbins JC, Berkowitz RL, et al : *Fetal cystic hygroma-cause and natural history. N Engl J Med*

- 1983 ; 309 : 822-825
- 24) Weingast GR, Hopper KDM, Gottesfeld SA, Manco-Johnson ML : *Congenital lymphangiectasia with fetal cystic hygroma . Report of two cases with coexistent Down syndrome. J Clin Ultrasound 1988 ; 16 : 663-668*
- 25) Nicolaides KH, Azar G, Barne D, Mansur C, Marks K : *Fetal Nuchal translucency : Ultrasound screening for chromosomal defects in first trimester of pregnancy. BMJ 1992 ; 304 : 867-869*
- 26) Pandya PP, Kondylios A, Hilbert L, Snijders RJ, Nicolaides KH : *Chromosomal defects and outcome in 1015 fetuses with increased nuchal translucency. Ultrasound Obstet Gynecol 1995 ; 5 : 15-19*
- 27) FitzSimmons J, Droste S, Shepard TH, Pascoe-Mason J, Fantel A : *Growth failure in second trimester fetuses with trisomy 21. Teratology 1990 ; 42 : 337-345*
- 28) Julien C, Bazin A, Guyot B, Forestier F, Daffos F : *Rapid prenatal diagnosis of Down syndrome with in situ hybridization of fluorescent probes. Lancet 1986 ; ii : 863-864*
- 29) Lichter P, Cremer T, Tang CJ, Watkins PC, Manuelidis L, Ward DC : *Rapid detection of human chromosome 21 aberrations by in situ hybridization. Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America 1988 ; 85(24) : 9664-9668*
- 30) Jorde LM, Carey JC, White RL : *Clinical cytogenetics : The chromosome basis of human disease. In : Medical Genetics, St. Louis, Mosby, 1995 : p102*
- 31) Korf B : *Molecular medicine : Molecular diagnosis. Part I. N Engl J Med 1995 ; 332 : 1218-1220*
- 32) Ward BE, Gersen SL, Carelli MP, McGuire NM, Dackowski WR, Weinstein M, et al : *Rapid prenatal diagnosis of chromosomal aneuploidies by fluorescence in situ hybridization : Clinical experience with 4,500 specimens. American Journal of Human Genetics 1993 ; 52(5) : 854-865*