

## 다발성 기형을 동반한 염색체 9번 단완 첨가 1례

아주대학교 의과대학 소아과학교실, 신경외과학교실\*, 외과학교실†

장승구 · 유재은 · 박문성 · 임윤주 · 윤수한\* · 홍 정†

### A Case of an Addition of Chromosome 9 Short Arm Associated with Multiple Congenital Anomalies

Seung Gu Chang, M.D., Jae Eun Yu, M.D., Moon Sung Park, M.D.  
Yun Ju Lim, M.D., Soo Han Yoon, M.D.\* and Jeong Hong, M.D.†

Department of Pediatrics, Neurosurgery\* and Surgery†  
Ajou University School of Medicine, Suwon, Korea

Human chromosome 9 is characterized by a high degree of morphologic heteromorphisms, including variation in the size of the heterochromatin. We present a case of a *de novo* short arm addition of chromosome 9, [46, XY, add(9)(p13)], associated with multiple anomalies, including trigonocephaly, upward slant of the palpebral fissures, patent ductus arteriosus, pulmonary hypertension, hypertrophic cardiomyopathy, umbilical hernia, ambiguous genitalia, and sensorineural hearing and visual loss. This mutation affects the pericentric region of the heterochromatin. This patient exhibited a clinically important breakpoint of the heterochromatic region of chromosome 9 short arm and the associated anomalies. (**J Korean Soc Neonatol 2008;15:200-206**)

**Key Words :** Heteromorphisms, Addition, Chromosome 9, Multiple anomalies

### 서      론

9번 염색체는 차중부동원체성 (submetacentric) 염색체로, 상염색체중 가장 다양한 형태적 다양성을 보여주고 있다. 이러한 염색체의 이형성 (heteromorphism) 은 중심질 주위의 이질염색질 (heterochromatin) 부분에 가장 많이 관찰되고 있으며 이질염색체의 중복과 전도는 정상 인구의 1-6%에서도 발생하고 있다<sup>1,2)</sup>. 그러나 몇가지 이질염색질 부위의 취약한 증지점 (break-point)은 외견상의 기형이나 정신지체 또는 정신질환에

서도 보고되고 있다<sup>3-5)</sup>. 염색질 부위들의 형태유전학적 연관성과 기형 유발의 필연성을 밝히기 위해서는 염색체 구조변화를 자세히 분석하고 동반된 기형들의 형태적 유사성을 밝히는 것이 필요하다. 본 저자들은 정상 핵형의 부모에게서 태어난 9번 염색체 단완 이질염색질 부위의 첨가와 두부 기형, 감각 신경성 난청, 시각장애, 심기형, 심근병증, 복부 및 생식기 기형이 동반된 환자 1례를 문헌 고찰과 함께 보고하는 바이다.

### 증      례

**환 아 :** 가○○ 아기, 출생 직후, 남아

**주 소 :** 호흡곤란, 청색증

**임신 및 출생력 :** 환아는 재태 연령 38주 6일, 출생체중 3,970 g (75-90 백분위수)으로 본원에서 반복 제왕절개 분만되었다. 환아는 3남매 중 셋째 아이로 환아모는 42세였고 환아부는 45세였다. 환아모는 일본인이었으며

Received : September 23, 2008, Revised : October 10, 2008  
Accepted : October 17, 2008  
Correspondence author : Jae Eun Yu, M.D.  
Department of Pediatrics, Ajou University School of Medicine,  
5 San, Wonchen-dong, Yeongtong-gu, Suwon 443-721, Korea  
Tel : +82-31-219-6014 Fax : +82-31-219-6156  
E-mail : jeyumd@ajou.ac.kr

환아부는 한국인이었다. 세번째 자연임신이었으며 임신 제 3기의 산전 초음파상 배꼽 탈장이 관찰되었다.

**가족력** : 근친혼이나 유전적 질환의 병력은 없었으며 환자의 누나와 형의 외형적 이상은 없었다.

**현병력** : 출생 당시 전신의 청색증과 불규칙한 호흡과 흉부함몰 및 움직임이 활발하지 않아 양압 환기와 산소 공급을 시행한 후 본원 신생아 중환자실로 이송되었다.

**신체검사** : 내원시 환아는 체중 3,970 g (75-90 백분위수), 신장 49.1 cm (25 백분위수), 두위 35.5 cm (50-90 백분위수) 였다. 맥박은 176 회/분, 호흡수 54 회/분, 혈압은 81/42 mmHg, 체온 36.4°C 였다. 외견상 삼각두와 안검열의 외상방 경사, 양안 격리, 내안각 철포, 소안구, 아치형의 눈썹, 콧등 함몰, 짧은 하악, 낮은 변형 귀, 높은 구개궁, 구개열이 있었다(Fig. 1A). 각막, 수정체, 홍채 및 망막은 정상적이었으며 유두 간격이 넓었다(Fig. 1A). 심음은 빠르고 규칙적이었으며, 좌흉골 상부에 강도 3/6의 지속성 심잡음이 청진되었고 양폐야의 호흡음이 감소되어 있었다. 복부의 배꼽 탈장과 작은 음경, 잠복 고환이 관찰되었다(Fig. 1B).

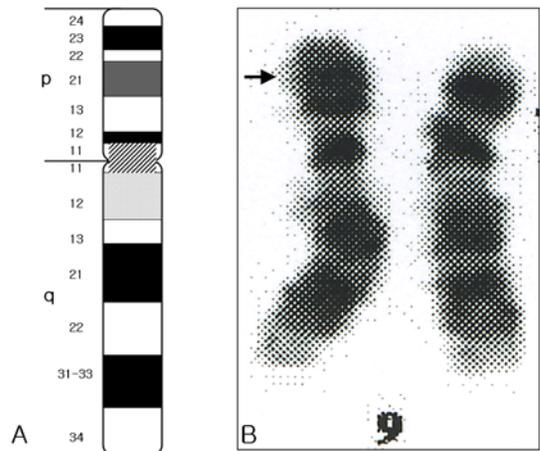
**검사 소견** : 입원시의 말초혈액검사에서는 백혈구  $13,600/\text{mm}^3$  (중성구 48%, 림프구 34%, 단핵구 10%), 혈색소 16.8 g/dL, 헤마토크리트 50.3%, 혈소판  $280,000/\text{mm}^3$  이었으며, 동맥혈 가스검사는 pH 7.071,  $\text{pCO}_2$  102.7 mmHg,  $\text{pO}_2$  72.6 mmHg, BE -4.1 mmol/L,  $\text{HCO}_3$  29.2 mmol/L, 경피적 산소포화도 86.2% 이었으며, 일반화학 검사는 Na 139 mmol/L, K 4.0 mmol/L, Cl 110 mMol/L,



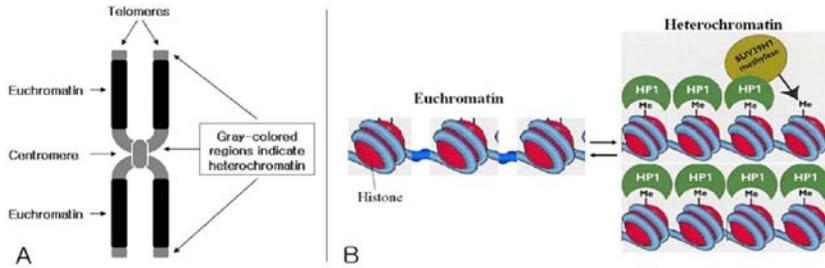
**Fig. 1.** The patient with [46,XY,add(9)(p13)]. (A) The frontal view shows the arched eyebrows, upward slanted palpebral fissures, flat and wide nasal bridge, short neck and widely separated nipples. (B) Omphalocele is prominent with enlarged umbilical stump, micropenis and both testis are not palpated in flattened scrotums.

BUN 7.7 mg/dL, 크레아티닌 1.0 mg/dL, 요산 4.9 mg/dL, 칼슘 8.5 mg/dL, 인 5.3 mg/dL, AST 55 U/L, ALT 10 U/L, 총단백 5.2 g/dL, 알부민 3.6 g/dL, 총빌리루빈 2.7 mg/dL, alkaline phosphatase 162 U/L, PT/aPTT 16.7/75초, fibrinogen 154 mg/dl, D-Dimer 0.38  $\mu\text{g}/\text{mL}$ , FDP  $<5.0 \mu\text{g}/\text{ml}$ , C-반응 단백질  $<0.02 \text{ mg}/\text{dL}$  이었다. 혈액 배양 및 소변 배양검사에서 균은 동정되지 않았다. 독소플라즈마, 풍진, 거대세포바이러스, 헤르페스바이러스에 대한 급성기 항체는 음성이었다. 출생 후 7일째 시행한 선천성대사이상 선별검사는 정상이었다. 생후 3개월에 시행한 청성뇌간반응검사의 우측 반응 잠복기는 90 dBHL, 좌측 반응 잠복기는 75 dBHL로 감각 신경성 난청의 소견을 보였다. 시각유발전위검사에서 P100 잠복기 연장이 관찰되었다.

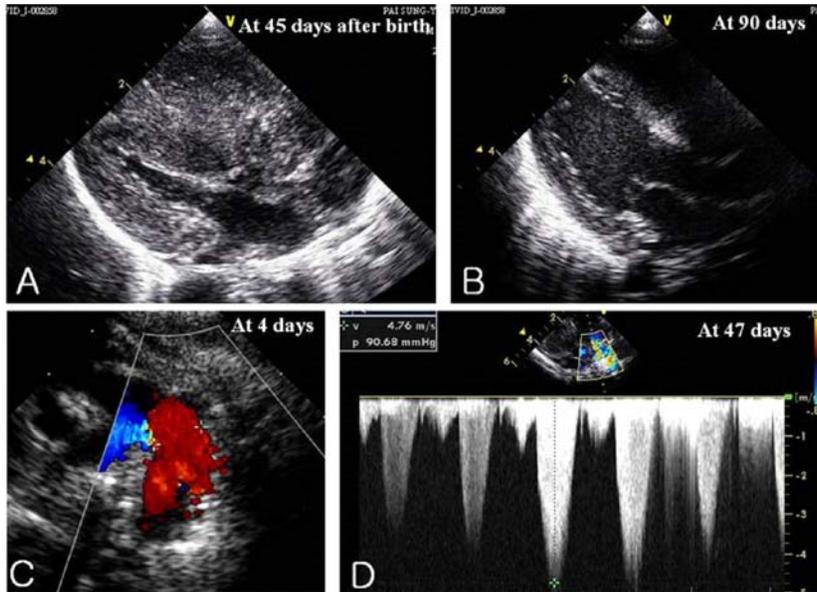
**방사선 검사** : 출생 당시의 단순 흉부 촬영에서는 양측 폐야 전반의 음영증가로 심장과 폐의 경계가 불분명하였고 공기 기관지 음영이 보였다. 단순 복부 촬영은 위와 소장 및 대장 가스 음영이 생후 6시간째 모두 보였으며 배꼽 탈장 부위로도 가스 음영이 보였다. 복부 초음파에서 간과 비장 및 양측 신장의 이상은 없었다. 두부 다검출기 전산화 단층촬영(MDCT)에서 삼각형 모양의 두개골과 전두 봉합 및 양측 시상 봉합 말단부위의 조기 융합이 관찰되었다(Fig. 5A). 출생 후 7일째 시행한 뇌



**Fig. 2.** (A) Idiogram of G-banding patterns for normal human chromosomes at haploid karyotype of approximately 300-band levels by International System for Human Cytogenetic Nomenclature (ISCN) 2005. (B) Chromosome 9 of this patient shows the add(9)(p13) (arrow).



**Fig. 3.** (A) Schematic structure of metaphase chromosome. Heterochromatins are located at pericentric and telomeric areas. Euchromatins are located at central region of the chromosomal arms. (B) Blue colored DNA is wrapped around histone proteins, forming an organised structure called chromatin. This is further folded to form the chromosomes. Euchromatins are consisted of uncondensed and linear chromatins. Heterochromatins are methylated by SUV39H1 enzymes and then, di- and tri-methylate histones are more tightly condensed by heterochromatin-associated protein 1 (HP1).



**Fig. 4.** Two-dimensional echocardiographic view of this patient. (A) The parasternal long-axis view at 45 days after birth shows the thickened left ventricular wall and the flattened interventricular septum by elevated right ventricular pressure. (B) Hypertrophied left ventricular wall is improved as compared with the previous images of 45 days. (C) Suprasternal short-axis view of aortic valve level shows a large arterial duct flow. Ductal color doppler is red, suggesting non-turbulent left to right flow. (D) Pulsed wave doppler at the main pulmonary artery valve measures the pulmonary flow velocity and pressure. The asterisk highlight the peak velocity of 4.76 m/s and pulmonary pressure is 90.68 mmHg at 47 days.

자기공명촬영에서 전반적인 대뇌의 위축과 실비안 틈새의 확장 및 뇌량 무형성이 관찰되었다(Fig. 5C).

**심장 초음파 검사:** 출생 후 4일째 시행한 심초음파 검사에서는 심방정위, D-loop 심실, 정상 대혈관 위치였으며 흉골상 장면영상에서 단면 지름 8 mm의 동맥관 개존,

심방 중격 결손, 삼첨판 역류 (압력차이=27 mmHg)와 판막형 폐동맥 협착 (혈류속도=2.2 m/초, 압력차이=20 mmHg)이 관찰되었고 좌심실 박출계수는 56% 였다(Fig. 4C). 동맥관 개존 결찰 후 35일 경과 시점인 생후 45일째 시행한 추적 검사에서는 양측 심실의 비대가 관찰되었고

주폐동맥 판막 부위의 혈류 속도가 3.4 m/초, 압력의 차이가 46 mmHg의 폐동맥 고혈압이 관찰되었다(Fig. 4A). 생후 47일째 검사에서는 폐동맥 판막을 통한 혈류 속도는 4.76 m/초, 폐동맥 압력은 90.68 mmHg로 폐동맥 고혈압의 진행이 관찰되었다(Fig. 4D). 생후 90일째 검사에서는 양측 심실 비대의 호전과 심근 움직임의 회복이 관찰되었으며 좌심실 박출계수는 64%, 좌심실 구획 단축율은 31% 였으나 폐동맥 압력은 50.83 mmHg 였다(Fig. 4B).

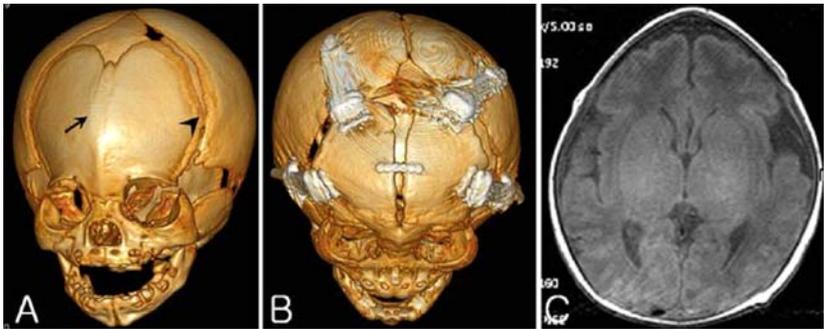
**염색체 검사:** 생명윤리 및 안전에 관한 법률 시행규칙 제 17조 제 2항에 의거한 별지 제 20호 서식에 따라 환아 부모로부터 서면 동의를 얻은 후 환아의 말초혈액을 채취하였다. 말초혈액의 림프구를 Phytohemagglutinin (PHA)을 첨가한 영양배지에서 72시간 동안 배양한후 Giemsa-trypsin 염색을 시행하였다. 13개 세포의 분열 중기 염색체를 관찰한 결과 모든 세포에서 이형 접합체 핵형 46,XY, add(9)(p13)의 9번 염색체 단완의 추가 염색대가 발견되었다(Fig. 2B). 환아모는 46,XX 정상 여자 핵형이었으며, 환아부는 46,XY 정상 남자 핵형으로 9번 염색체의 추가 염색대는 관찰되지 않았다.

**치료 및 경과:** 신생아 중환자실로 이송된 직후, 기관 삽관 및 기관내로 인공 폐 표면 활성제를 인지질 용량 100 mg/kg로 1회 투여하였고, 동시에 양압기계환기를 2일간 시행하였다. 기관내 튜브 발관 후 다시 흉부 함몰과 산소포화도 저하가 발생하여 생후 3일째 다시 기관 삽관하였고 지속성 호기말 양압환기를 시행하였다. 단순 흉부방사선검사에서 지속적인 심비대와 맥압의 증가가 지속되어 생후 3일째부터 디지털리스를 투여하였고 생

후 10일째 동맥관 개존 결찰을 시행하였다. 동맥관 개존 결찰을 시행한 후에도 호흡 곤란이 지속되어 기관 삽관과 양압환기를 지속하였다. 생후 45일째 시행한 심초음파에서 양측 심실비대와 폐동맥 고혈압이 관찰되어 Sildenafil citrate 1.5 mg/kg/day의 3회 분할 투여와 Captopril 1 mg/kg/day, Furosemide 2 mg/kg/day, Aldactone 1 mg/kg/day 경구 투여를 시작하였다. 생후 36일째 배꼽 탈장 복원술과 기관절개를 시행하였다. 생후 120일에 조기 융합이 발생한 전두 봉합과 양측 시상 봉합부위에 신연기 삽입 두개 확장술을 시행하였다(Fig. 5B). 환아는 경구 수유시 흉부 함몰과 청색증이 지속되고 빨기와 삼키기의 협조 불능으로 생후 150일에 위루성 형술을 시행하였다. 생후 240일째 경구 디지털리스, Sildenafil citrate 복용과 가정용 인공호흡환기를 유지하면서 퇴원하였다. 생후 8개월째 환아는 원시만사는 소실되었으나 목가누기가 불가능하고 전반적인 운동 및 인지발달 장애를 보였다.

**고 찰**

9번 염색체는 크기와 구조에 따른 Denver 표준 분류 법상 C염색체군의 차중부동원체성 염색체로 중심질이 한쪽에 치우쳐 있으며(Fig. 2A), 동일 염색체군 중 9번 염색체는 가장 많은 형태적 다양성을 보여주고 있다<sup>1,2</sup>. 염색체의 일반 분염법을 통해 나타나는 형태적 이형성은 중심질 주위의 이질염색질 부위에 가장 많이 보이



**Fig. 5.** (A) Three dimensional (3D)-CT shows early closure of the metopic and coronal sutures. (B) At 120 days, follow-up 3D-CT after distraction osteogenesis shows the separation of metopic and both coronal sutures. (C) The T1-weighted axial image of brain at 7 days revealed the trigonocephaly, corpus callosal agenesis, prominent cortical atrophy and widened subdural space.

고 있는데, 이질염색질 크기의 증가가 정상 인구의 6-8%에서 관찰되며 중심절을 축으로한 전도(inversion)가 정상 인구의 1% 에서 보고되고 있다<sup>3, 4)</sup>. 그러나 이질염색질 부위의 전위와 결실 및 중복과 동반된 다발성 기형, 정신질환과 정신지체들도 보고되고 있어 이러한 부위는 형태유전학적으로 의미 있는 취약한 중지점으로 인식되고 있다<sup>4, 5)</sup>. 또한 9번 염색체는 일반 인구들간에 다양한 다형태 (polymorphism)를 보여주고 있는데, 이러한 다형태의 부위는 이질염색질과 실염색질(euchromatin) 모두에서 보고되고 있다<sup>6-8)</sup>.

염색체 구조 중 중심절 주위와 염색체 말단에 존재하는 이질염색질 부위는 응축된 염색체 물질의 일부로 유전자 발현에는 관여하지 않지만 대사 활동, 전사, 세포분열에 작용하며, 실염색질은 유전에 발현에 관여하는 활성적인 부분으로 부분적 또는 전적으로 꼬이지 않은 염색질 형태를 이루고 있다(Fig. 3). 그러나 염색체의 구조 이상은 다양하게 나타나며, 유전형과 표현형의 연관성은 모두 규명되어 있지는 않다<sup>7-9)</sup>.

본 증례의 환아는 정상 핵형을 가진 부모로부터 출생한 9번 염색체의 새로운 첨가와 다발성 기형이 동반된 경우이다. 본 증례는 9번 염색체 단완 첨가인 [46, XY, add(9)(p13)]의 핵형을 나타내었으나 삼각두, 안검열의 외상방 경사, 안구 돌출, 아치형의 눈썹, 콧등 함몰, 들창코, 내안각 철포, 넓은 유두 간격, 배꼽 탈장, 미소 음경과 음낭, 심기형과 발달 지연의 9번 염색체 단완 결실 증후군(9p-syndrome)과 유사한 기형과 드물게 발생하는 심근병, 폐동맥 고혈압과 시각 및 청각 장애의 매우 심한 신체 이상과 기능 상실을 동반한 경우이다. 이와 동일한 염색체 이상은 보고되지 않았으며, 본 증례와 같이 심한 다발성 기형과 p13과 같은 이질염색질 부위의 염색대 첨가만이 동반된 경우는 드물다. 또한 뇌량 무형성, 동맥관 개존, 비후성 심근병과 지속성 폐동맥 고혈압이 9번 염색체 이상과 동반된 경우는 보고되고 있지 않다.

이질염색질 부위인 p13 부위의 구조이상은 외형적 기형을 동반한 9번 염색체의 결실, 전위 또는 중복이상에서 중지점으로 나타나고 있고 치명적인 기형은 주로 다발성이거나 범위가 넓은 결손에서 동반된다<sup>10-13)</sup>.

9번 염색체 이상들의 임상 양상은 중지점의 위치와 염색체 이상의 정도에 따라 다양한 기형과 지능 저하를 보이고 있으며 심한 기형을 동반한 경우일수록 새로 발생하는 빈도가 높다<sup>10, 12, 14)</sup>.

가장 많이 보고되고 있는 9번 염색체 단완 결실 증후군들은 삼각두, 안검열의 외상방 경사, 안구 돌출, 아치형의 눈썹, 콧등 함몰, 들창코, 짧은 익상경, 내안각 철포, 넓은 유두 간격, 성기 기형, 긴 손가락과 발가락, 네모진 손톱, 심기형과 지능 저하를 동반한다<sup>10, 13)</sup>. 9번 염색체 결실 증후군은 두가지 이상의 구조이상이 모두 존재하기도 한다. 말단하 결실과 중복을 모두 동반한 환아는 안면기형 및 심실 중격 결손과 심방 중격 결손을 보이고 있다<sup>12)</sup>. 9p24 결실이 동반된 환아는 자폐아의 특징과 성선기능 저하를 보이고 있다<sup>15)</sup>. 9p23 결실은 동일한 표현형의 형태로 나타나며 평균적으로 2 Mb 미만의 결실은 모두 전형적인 9번 염색체 결실 증후군의 두경부 기형을 보이고 있다<sup>16)</sup>. 9번 염색체 단완 결실 증후군 중 중지점이 9p22인 백인 여아 3명은 모두 동일한 안면 기형과 함께 9-18년 이상의 장기 생존과 3-6세 정도의 지능발달을 보이고 있다<sup>10)</sup>.

9번 염색체 중복 역시 다양한 정도의 기형을 동반하고 있다. 46,XY, dup(9)(p21p24)은 9번 염색체 결실 증후군과 유사한 안면기형을 동반하고 있으나 dup(9)(q21)은 발가락 이상만을 보이고 있고, 단완 전체의 중복은 Dandy-Walker 기형을 동반하고 있음이 보고되고 있다<sup>13)</sup>.

염색체 이상의 발생 단계중 생식 세포의 제 2 감수분열시 분리이상으로 인해 발생하는 9번 등완 염색체도 보고되고 있다. 등완 염색체는 많은 예에서 섞임증(mosaicism)으로 나타나고 있는데, 핵형이 47, XY, +mar[6/46,XY[94].ishi(9)(p10)(wcp9+)]인 Tetrasomy of 9p mosaicism을 동반한 10세 남자는 Klinefelter 증후군과 유사한 큰 키와 미소 음경 및 1차성 생식샘 저하증을 보이고 있다<sup>17-19)</sup>.

다양한 기형을 동반한 9번 염색체 구조 이상과는 달리 외형적 기형을 동반하지 않는 9번 염색체 구조 이상들도 보고되고 있다. 작은 크기의 9번 염색체 말단 부위의 결실들은 핵형의 이상 외에 외형적 기형이나 발달 이상을 동반하지 않고 있고 der(9)t(7;9)(p15.3;p24) 과 9p[inv dup(9)(p13→p22::p22→qter)]는 경한 정신 발달 지연과 약간의 안검열 외상방 경사만을 보이고 있으며<sup>11)</sup>, dup(9)(p11.2p13.1)도 외형적 이상을 보이고 있지 않다<sup>20)</sup>.

9번 염색체 이질염색질 부위의 형태적 다양성에 대해 Starke 등<sup>4)</sup>은 정상 표현형을 가진군과 임상적 증후군을

나타내면서 9번 염색체의 구조 이상을 보인 환자군의 염색체 중심절 주위의 이질염색질 부위를 형광동소교잡법 (fluorescent in situ hybridization) 방법으로 분석한 결과, 중심절을 축으로한 중지점으로는 9p12, 9q13-21.1 이 가장 많은 부분을 차지하고 있음을 보고하고 있다. 또한 8가지의 다양한 형태적 이형성과 동일한 G-염색대와 형광동소교잡법 결과를 보이나 다른 표현형을 보이는 경우도 보고하고 있어 이질염색질 부위의 유전학적 중요성은 아직 확실히 결론지어지지 못하고 있다<sup>4)</sup>.

본 증례의 환아는 일반 분염법의 G-염색대 관찰을 통한 핵형분석상 9번 염색체 이외 부위의 추가 염색대나 결실의 부분이 관찰되지 않았고 부모 모두 정상 핵형을 나타내어 추가적인 비교유전체교잡법(comparative genomic hybridization)이나 형광동소교잡법은 시행하지 않았다.

본 증례에서 증명된 9번 염색체의 첨가인 46,XY, add(9)(p13)는 9번 염색체 단완 이질 염색부위의 첨가이다(Fig. 2). 그러나 환아에게 동반된 안면 기형과 삼각 두 및 외성기 기형은 9번 염색체 이상에서 동반되는 임상적 특징을 보이고 있어 9번 염색체 p13 부위의 첨가와 본 환아에게 동반된 기형과의 연관성을 나타내고 있다.

본 증례의 환아는 다발성 기형을 동반한 9번 염색체 p13 이질염색질 부위 첨가의 지표 환아로 46,XY, add(9)(p13)의 염색체 이상과 연관된 기형들을 보여주고 있다.

**요 약**

안면 기형, 삼각두, 뇌량 무형성, 감각 신경성 난청, 시각장애, 심기형, 심근병증, 폐동맥 고혈압, 배꼽 탈장과 생식기 기형이 있는 환아에게 동반된 9번 염색체 단완 이질염색질 부위의 첨가를 발견하여 9번 염색체 p13 부위의 첨가와 연관된 다발성 기형의 발생을 보고하는 바이다.

**References**

1) Park JP, Wojiski SA, Spellman RA, Rhodes CH, Mohandas TK. Human chromosome 9 pericentric

homologies: implications for chromosome 9 heteromorphisms. *Cytogenet Cell Genet* 1998;82:192-4.

2) Samonte RV, Conte RA, Ramesh KH, Verma RS. Molecular cytogenetic characterization of breakpoints involving pericentric inversions of human chromosome 9. *Hum Genet* 1996;98:576-80.

3) Rosenberg MJ, Killoran C, Dziadzio L, Chang S, Stone DL, Meck J, et al. Scanning for telomeric deletions and duplications and uniparental disomy using genetic markers in 120 children with malformations. *Hum Genet* 2001;109:311-8.

4) Starke H, Seidel J, Henn W, Reichardt S, Volleth M, Stumm M, et al. Homologous sequences at human chromosome 9 bands p12 and q13-21.1 are involved in different patterns of pericentric rearrangements. *Eur J Hum Genet* 2002;10:790-800.

5) Krepisch-Santos AC, Vianna-Morgante AM. Disclosing the mechanisms of origin of de novo short-arm duplications of chromosome 9. *Am J Med Genet A* 2003;117:41-6.

6) Macera MJ, Verma RS, Conte RA, Bialer MG, Klein VR. Mechanisms of the origin of a G-positive band within the secondary constriction region of human chromosome 9. *Cytogenet Cell Genet* 1995;69:235-9.

7) Palomeque T, Lorite P. Satellite DNA in insects: a review. *Heredity* 2008;100:564-73.

8) Ugarkovic D. Functional elements residing within satellite DNAs. *EMBO Rep* 2005;6:1035-9.

9) Jones RN, Gonzalez-Sanchez M, Gonzalez-Garca M, Vega JM, Puertas MJ. Chromosomes with a life of their own. *Cytogenet Genome Res* 2008;120:265-80.

10) Chilosi A, Battaglia A, Brizzolara D, Cipriani P, Pfanner L, Carey JC. Del (9p) syndrome: proposed behavior phenotype. *Am J Med Genet* 2001;100:138-44.

11) Teebi AS, Gibson L, McGrath J, Meyn MS, Breg WR, Yang-Feng TL. Molecular and cytogenetic characterization of 9p- abnormalities. *Am J Med Genet* 1993;46:288-92.

12) Faas BH, de Leeuw N, Mieloo H, Bruinenberg J, de Vries BB. Further refinement of the candidate region for monosomy 9p syndrome. *Am J Med Genet A* 2007;143:2353-6.

13) Temtamy SA, Kamel AK, Ismail S, Helmy NA, Aglan MS, El Gammal M, et al. Phenotypic and cytogenetic spectrum of 9p trisomy. *Genet Couns* 2007;18:29-48.

14) Petty EM, Gibson LH, Breg WR, Burns JP, Yang-Feng TL. Mosaic dup (9p) diagnosed by fluorescence in situ hybridization (FISH). *Am J Med*

- Genet 1993;45:770-3.
- 15) Vinci G, Chantot-Bastaraud S, El Houate B, Lortat-Jacob S, Brauner R, McElreavey K. Association of deletion 9p, 46,XY gonadal dysgenesis and autistic spectrum disorder. *Mol Hum Reprod* 2007;13: 685-9.
  - 16) Hauge X, Raca G, Cooper S, May K, Spiro R, Adam M, et al. Detailed characterization of, and clinical correlations in, 10 patients with distal deletions of chromosome 9p. *Genet Med* 2008;10: 599-611.
  - 17) Ogino W, Takeshima Y, Nishiyama A, Yagi M, Oka N, Matsuo M. Mosaic tetrasomy 9p case with the phenotype mimicking Klinefelter syndrome and hyporesponse of gonadotropin-stimulated testosterone production. *Kobe J Med Sci* 2007;53:143-50.
  - 18) de Azevedo Moreira LM, Freitas LM, Gusmo FA, Riegel M. New case of non-mosaic tetrasomy 9p in a severely polymalformed newborn girl. *Birth Defects Res A Clin Mol Teratol* 2003;67:985-8.
  - 19) Eggermann T, Rossier E, Theurer-Mainka U, Backsch C, Klein-Vogler U, Enders H, et al. New case of mosaic tetrasomy 9p with additional neuro-metabolic findings. *Am J Med Genet* 1998;75:530-3.
  - 20) Di Giacomo MC, Cesarano C, Bukvic N, Manisali E, Guanti G, Susca F. Duplication of 9 p11.2-p13.1: a benign cytogenetic variant. *Prenat Diagn* 2004;24:619-22.