



염색체마이크로어레이 검사에서 이형접합부재의 임상적 유용성과 보고

Clinical Utility and Reporting of Absence of Heterozygosity in Chromosomal Microarray Analysis

김경보 · 하정숙

Kyoung Bo Kim, M.D., Jung-Sook Ha, M.D.

계명대학교 동산병원 진단검사의학과

Department of Laboratory Medicine, Keimyung University School of Medicine, Daegu, Korea

With the widespread use of chromosomal microarray (CMA) testing in Korea, the chances for laboratories to detect the absence of heterozygosity (AOH) are increasing. AOH detected by CMA can be caused by chromosomal deletion, identity by descent (IBD) and uniparental disomy (UPD), and provides diagnostic clues for recessive and imprinted diseases, as well as information on parental blood relationship, such as consanguinity. Each laboratory should understand the clinical significance of AOH and apply it to the patient diagnosis. In addition, each laboratory should prepare laboratory policies for AOH detection and reporting results, including information of consanguinity, understanding the legal and ethical aspects.

Key Words: Microarray analysis, Allelic imbalance, Uniparental disomy, Consanguinity

서론

최근 염색체마이크로어레이(chromosomal microarray, CMA) 검사가 발달장애, 지적장애, 자폐스펙트럼장애 및 다발성선천성이상 진단의 최우선 검사로 권장되고[1], 국내에서도 동질환에 대해 2019년 8월부터 건강보험 선별급여 적용이 시작됨에 따라 많은 병원에서 CMA 검사를 실시하기 시작하였다. 다양한 CMA 플랫폼이 있지만 국내에서는 ThermoFisher사의 CytoScan Dx[®] assay가 식품의약품안전처 승인을 획득하였고, 현재 국내 대다수의 CMA 검사

실시 기관에서 사용되고 있다.

CMA 플랫폼은 검사원리에 따라 크게 어레이비교게놈교잡법(array comparative genomic hybridization, aCGH)과 단일염기다형성(single nucleotide polymorphism, SNP) 어레이로 나눌 수 있는데, aCGH는 복제수 변이(copy number variant(s), CNV)를 검출하는데 제한된 반면, SNP 어레이는 복제수 변이뿐 아니라 이형접합부재(absence of heterozygosity, AOH)를 추가로 검출할 수 있어 환자 진단에서 aCGH에 비해 장점을 가지고 있다. 국내 대부분의 검사실에 도입되어 사용 중인 CytoScan Dx[®] assay를 비롯하여 대부분의 임상적 목적의 마이크로어레이는 CN과 SNP의 dual probe를 사용하고 있다. 이에 따라 국내에서도 AOH 검출 기회가 많아지기 시작하였으나, 검출된 AOH에 대한 해석이나 결과의 임상적 적용에 대해서는 아직까지 익숙하지 않은 것이 사실이다. 또한, AOH 정보는 의학적 관점에서 진단적 정보를 제공하기도 하지만, 근친과 같은 개인적 정보를 추가로 보여주기도 하여 검사자와 임상가의 법적, 윤리적 고려가 필요한 상황을 마주하게 되기도 한다.

이 종설에서는 SNP 어레이에서 검출되는 AOH의 발생기전, 결과 해석과 임상적 유용성에 대해 살펴보고, AOH가 내포하고 있고 그로 인해 환자에게 결과 전달에서 주의해야 하는 법적, 윤리적 고려점을 살펴보고자 한다.

Corresponding author: Jung-Sook Ha, M.D., Ph.D.

<https://orcid.org/0000-0002-6475-4886>

Department of Laboratory Medicine, Keimyung University Dongsan Hospital, 1035 Dalgubeol-daero, Dalseo-gu, Daegu 42601, Korea

Tel: +82-53-258-4938, Fax: +82-53-258-4228, E-mail: ksksmom@dsmc.or.kr

Received: June 30, 2023

Revision received: July 28, 2023

Accepted: July 31, 2023

This article is available from <https://www.labmedonline.org>

© 2023, Laboratory Medicine Online

© This is an Open Access article distributed under the terms of the Creative Commons Attribution Non-Commercial License (<https://creativecommons.org/licenses/by-nc/4.0/>) which permits unrestricted non-commercial use, distribution, and reproduction in any medium, provided the original work is properly cited.

이형접합부재 발생기전

1. 이형접합부재

Hybrid-SNP 어레이에는 복제수 변이를 검출하기 위한 소식자와 이중대립유전자(bi-allelic) SNP 유전형을 검출하기 위한 소식자가 포함되어 있다. 검체의 형광표지된 DNA 조각은 상보적 염기서열을 가진 CNV 소식자에 결합되고 형광강도에 차이에 따라 CNV를 검출하게 된다(log ratio로 표시). SNP 소식자에는 검체의 SNP 유전형에 따라 결합이 결정되고 그 결과에 따라 해당 부위 유전형을 알 수 있을 뿐 아니라 형광강도에 따라 CNV도 유추할 수도 있다. 유전형은 가상의 대립유전자형으로 표시되는데, 동형접합(homozygosity)인 경우 AA 혹은 BB로 표시되고, 이형접합(heterozygote)인 경우 AB로 표시된다(Fig. 1). 이형접합이 보이지 않고 동형접합만이 보이는 현상을 AOH라 부르고, 동형접합이 연속적으로 이어지는 구간을 동형접합구간(region of homozygosity, ROH)이라 한다. 이형접합소실(loss of heterozygosity, LOH)도 AOH와 같은 의미이나 주로 체세포변이에서 쓰이는 용어이다. 본 종설에서는 선천성 AOH를 위주로 살펴보고자 한다.

2. 이형접합부재의 발생기전

AOH는 일염색체 혹은 염색체 일부 결실에서 관찰되거나, 혹은

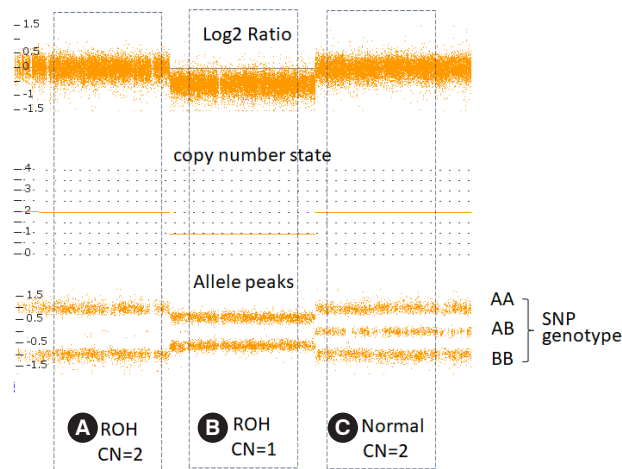


Fig. 1. Examples of region of homozygosity (ROH) detected by Affymetrix CytoScan Dx[®] array and visualized by Affymetrix Chromosome Analysis Suit (ChAS). ROH is defined as a region showing continuous homozygote genotype (AA or BB genotype without AB genotype). (A) The region shows a continuous homozygous genotype with a normal log₂ ratio implying a 2 copy number (Copy-neutral ROH). (B) The region shows continuous homozygous genotype but with decreased allele peaks as well as decreased log₂ ratio implying a copy loss (ROH by copy loss). (C) The region shows heterozygous genotype with a normal log₂ ratio implying a 2 copy number (no ROH).

결실없이 2개 복제수에서도 보일 수 있는데 이런 경우를 복제수 정상 AOH (copy neutral AOH, CN-AOH)라 한다(Fig. 1A). CN-AOH는 한 부모에게서 두 염색체를 모두 물려받은 단친이염색체(uniparental disomy, UPD) 혹은 같은 조상으로부터 유래되어 같은 유전형을 가지는 기원에 따른 일치(Identity-by-descent, IBD)로 나타날 수 있다. 복제수 결실에 의한 AOH는 소식자의 형광강도가 감소하므로 CN-AOH와 구분이 가능하다(Fig. 1B).

1) 일염색체(monosomy) 또는 결실

일염색체 또는 염색체 일부 결실로 복제수가 1개로 감소한 경우 해당 결실 구역에 포함된 SNP 유전자좌마다 유전형이 한가지 밖에 없으므로 AA 혹은 BB로만 이어지는 ROH가 나타나게 된다(Fig. 1B).

2) 기원에 따른 일치(Identity-by-descent)

IBD는 자가접합 구간(autozygous segment)으로도 불리고, 공통조상으로부터 유래되어 내려오므로써 같은 유전형을 가지게 된 구간을 의미한다[2]. IBD 정보는 유전적 관계성에 대한 정보를 제공해 줄 수 있기 때문에 다양한 연구에서 활용되고 있다[3]. 부모가 가까운 근친일수록 자녀에서 IBD 크기가 크고 수도 많아지게 되며, 부모가 근친이 아니더라도 IBD는 관찰될 수 있다[4]. 가까운 근친일수록 AOH 크기가 큰 것은 재조합에 의해 동일구간이 나누어지는(break up) 기회가 적었기 때문이다. 반대로 오래된 조상으로부터 유전된 경우는 많은 감수분열을 거치면서 크기가 작은 경향이 있다. 그러함에도 오랜 세대동안 큰 크기로 유지되는 AOH 구간이 있는데 이는 낮은 재조합구간을 의미한다[4]. 일반적으로, IBD로 인한 AOH는 여러 염색체에 걸쳐 존재하고 하나하나의 크기가 작은 경향이 있는데, 만일 전체 유전체량의 10% 이상에서 AOH를 보이고 여러 개의 큰 AOH 구간이 관찰될 때는 근친을 의심해볼 수 있다[5, 6]. 아래에 설명할 UPD로 인한 AOH는 한 염색체에서 집중해서 나타나고, 한 염색체 전체 혹은 큰 크기로 관찰되는 경향이 있다.

3) 단친이염색체(Uniparental disomy)

UPD란 염색체 일부 혹은 전체를 한 부모에게서만 2 카피를 모두 유전받는 현상으로, 어머니(maternal UPD, UPDmat) 또는 아버지(paternal UPD, UPDpat)에게서만 2 카피가 유전된다. 1980년에 Engel에 의해 처음 기술되었고[7], 유전자각인(genomic imprinting) 현상과 연관된 질환 발생의 원인으로 제시되기도 하였다[8].

가장 흔한 UPD 발생기전은 접합전 비분리(pre-zygotic nondisjunction)와 이어진 접합후 비분리(post-zygotic nondisjunction)에 의한 구제(rescue) 현상이다. 한 배우자에서 생식자 감수분열동안

비분리 에러가 일어나 두 개의 염색체를 가진 생식자가 만들어지면 수정 후 삼염색체가 되고 초기 접합체나 배아의 분열과정에서 삼염색체 중 한 개의 염색체가 소실되어 두 개의 염색체로 되돌리는 구제 과정이 이어질 수 있다. 이때 상대 배우자의 염색체가 소실되면 한 부모에게서 받은 2개의 염색체만 남게 되어 UPD가 초래되고 이러한 구제현상을 삼염색체 구제(trisomy rescue)라 한다(Fig. 2E). 만일 비분리 현상이 감수분열 I 단계에서 일어났다면 두 개의 염색체가 한 부모로부터 유전되었으나 다른 유전형질을 가지는 heterodisomy가 되고, 감수분열 II 단계에서 비분리가 일어났다면 두 염색체의 유전형질이 완전히 일치하는 isodisomy가 된다(Fig. 2A&B). 만일 감수분열 단계에서 두 염색체 간에 재조합(recombination)이 없다면 염색체 전체가 complete isodisomy, 또는 complete hetero-

disomy를 보이겠지만, 재조합이 일어난다면 heterodisomy라 할지라도 일부 구간(segment)에서 같은 유전형을 가질 수 있고, 반대로 isodisomy인 경우에도 재조합으로 일부 구간의 유전형질이 다를 수 있는데 이런 경우 partial heterodisomy 또는 partial isodisomy라 한다[9] (Fig. 2C&D). 감수분열 비분리 에러는 삼염색체뿐 아니라 일염색체를 가진 세포도 형성될 수 있는데, 이 경우에서도 역시 중복 에러를 통해 두 개의 염색체로 되돌리는 구제과정이 있을 수 있고, 주로 complete isodisomy UPD가 생기게 된다(Fig. 2F). 일염색체 구제기전에 의한 UPD는 삼염색체 구제에 비해 상대적으로 빈도가 낮다[10].

그 외에 UPD가 발생할 수 있는 드문 기전들로는 이배체 생식자가 배우자의 결염색체성(nullisomic) 생식자를 만나 수정되어 생기

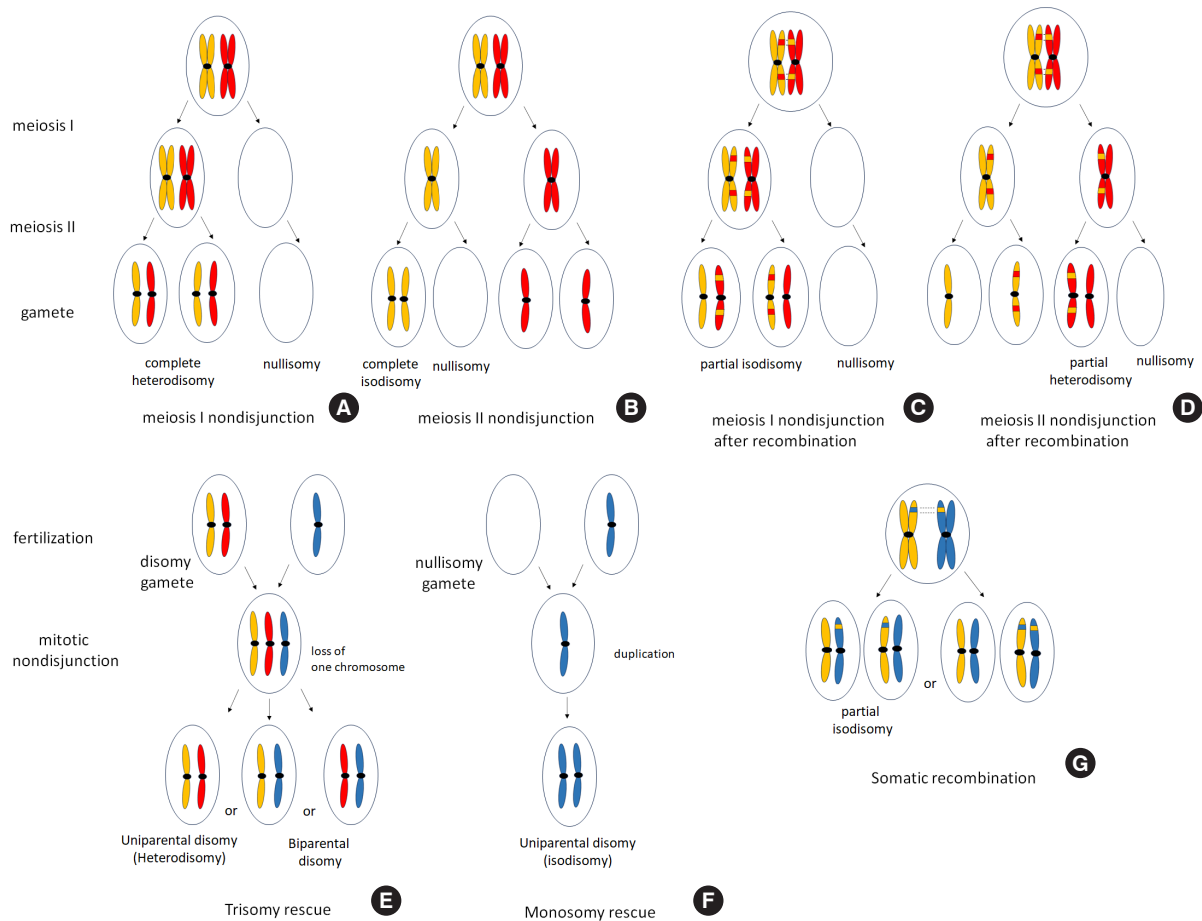


Fig. 2. Common mechanisms of uniparental disomy. (A–D) Prezygotic non-disjunction resulting in disomy or nullisomy gamete. Non-disjunction in meiosis I results in heterodisomy and non-disjunction in meiosis II results in isodisomy gamete. If there is no recombination during meiosis, gametes harboring disomy will have complete heterodisomy or complete isodisomy. If there is recombination, two chromosomes will have a partial segment of isodisomy or disomy (partial disodisomy/heterodisomy). (E, F) Postzygotic correction. After fertilization, disomy gametes results in trisomy conceptus. Later, one of the trisomy chromosomes is lost during mitosis and returned to disomy state (trisomy rescue). Through this process, theoretically 1/3 of conceptus could be affected by uniparental disomy and could be heterodisomy or isodisomy according to the status of the fertilized disomic gamete. In contrast, monosomy conceptus could be returned to disomy state through a duplication process (monosomy rescue). This process usually leads to complete isodisomy. (G) Somatic recombination. During mitosis, crossing-over may rarely occur, resulting in mosaic segmental UPD.

는 배우자 보완(gamete complementation), 체세포 분열 과정에서 재조합이 일어나 UPD 구간이 생기는 체세포재조합(somatic recombination) (Fig. 2G) [9], 상동구간 재조합에서 한쪽의 유전형이 한 방향으로 전이되는 유전자전환(gene conversion) [11], 파생염색체나 마커염색체 및 등완염색체, 전좌 등의 구조적 이상의 교정 과정에서 UPD 생성 등을 들 수 있다[12-14].

SNP 어레이에서 검출가능한 UPD는 유전형이 일치하는 isodisomy UPD이며, heterodisomy UPD는 CMA로는 검출이 어렵다. 그러나, heterodisomy UPD 염색체라도 재조합에 의해 형성된 일부 isodisomy 구간은 ROH로 검출될 수 있는데 이 경우 중심체 주변 구역(pericentric region)은 보통 포함하지 않는다. Isodisomy UPD는 주로 한 염색체 전체나 중심체 주변 구역을 포함하여 크기가 큰 ROH로 나타난다. 이런 차이를 근거로 부분 isodisomy/heterodisomy가 보일 때 감수분열 I 단계 비분리인지 II 단계 비분리인지 유추할 수 있으나 모든 경우에 해당하는 것은 아니다[9, 15].

UPD 발생빈도는 여러 연구에서 보고되고 있는데 그 빈도가 높지는 않다. 한 연구에서는 신생아의 약 1/3,500-5,000명 빈도로 유추하였고[16], 부모-자녀로 이루어진 세트검체(trio) 214,915개로부터 UPD 발생빈도를 조사한 연구에서는 모든 염색체를 통틀어 UPD 확률이 1/2,000로 관찰되었다[17]. 염색체 중에서 16번이 제일 빈도가 높았고, 발생빈도는 부모 나이 증가와 연관성이 있었으며, UPDmat이 UPDpat에 비해 2배 정도 많았다. UPDmat에서는 heterodisomy가 더 많았고, UPDpat은 isodisomy와 heterodisomy 발생이 비슷하였다. 또 다른 연구로, HapMap의 부모-자녀 세트 173 검체를 대상으로 한 조사에 따르면, 일반 인구집단에서 0.6%의 구간(segmental) UPD 발생빈도를 보였다[18].

AOH 검출의 임상적 유용성

AOH 검출은 그 자체로 어떤 의학적 중요성을 가진다고 하기 힘들지만 열성질환의 동형접합변이 발생[19], 각인 관련 유전질환 발생[16], 숨겨진 모자이시즘이나 태반한정 모자이시즘[20], 복합질환의 감수성 증가[21], 암발생과의 관련성[22]과 같은 병적 상태나 근처에 대한 근거를 제공함으로써 중요성을 가진다.

지적장애나 선천성이상 등 다양한 임상양상을 보인 14,574명 환자를 대상으로 마이크로어레이를 실시한 결과 10 Mb 이상 크기의 ROH가 6% 환자에서 관찰되었고, 그중 78% (전체의 4.4%)가 IBD로 생각되는 ROH였으며, 22% (전체의 1.2%)가 UPD로 생각되는 ROH가 검출되었다[23]. 자연유산 3,222건에서 UPD를 조사한 연구에 따르면 0.1%에서 complete isodisomy와 일부 구간 ROH가 각각 0.1%, 0.1% 빈도로 관찰되기도 하였다[24].

1. 상염색체열성질환의 가능성

SNP 어레이에서 AOH가 관찰될 경우 그 이전에 상관없이 상염색체열성질환의 가능성을 유념해야 한다[2, 25]. 상염색체열성질환 관련 유전자 변이가 한쪽 부모에게만 존재하는 경우라도 그 유전변이를 포함한 구간의 UPD가 발생하면 유전자 변이 두 개를 가지게 될 수 있기 때문이다. 또한, 양측 부모가 유전적으로 가까운 상태이고 유전변이를 가진 IBD 구간을 공통적으로 가지고 있다면 다음 세대가 양측 부모로부터 유전변이 2개를 물려받을 수 있는데 근친관계가 가까울수록 이 가능성은 높아진다[2, 25]. 따라서 ROH 내 포함된 상염색체열성질환 관련 유전자를 파악하고 관련 질환을 검토하여 환자의 임상 양상과 비교를 통해 질환 가능성을 유추해야만 한다. 만일 임상양상이 그 질환이 의심되는 상황이면 염기서열분석과 같은 추가 검사를 통해 유전자 내 변이를 확인해야 한다[23]. 만일, 부모 중 한 명이 질환의 병적변이 보인자인데, 환자가 동형접합 변이로 관찰되었다면 UPD로 의심할 수 있고 추가 UPD 검사를 실시하여야 한다[26]. 1988년 UPD에 의한 상염색체열성질환 cystic fibrosis 발생사례가 처음 보고되었고, 이후 다양한 질환에서 이와 같은 사례가 보고되었다[8, 27, 28].

상염색체열성질환뿐만 아니라 드물지만 X-관련열성질환이 보인자인 어머니에서 동형접합을 가진 딸이 태어나거나, 아버지에서 아들로 X-관련 질환이 유전된 경우 UPD 가능성을 고려하여 추가 검사를 시행해야 한다[29].

2. 각인 관련 질환의 가능성

1) 대표적인 각인 관련 질환

위에서 언급하였듯 UPD 발생빈도는 높지 않고, 또한 대부분의 UPD는 이상을 일으킬 가능성이 매우 적다. 그러나, 각인 유전자를 포함하고 있는 염색체에서 ROH가 관찰된다면 각인 질환(Table 1) 가능성을 고려해야 한다. 각인이란 해당 유전자가 어느 부모에게서 유전되었는가에 따라 유전자활성이 결정되는 현상으로, 만일 UPD에 의해 불활성화된 유전자만 두 카피 가지게 되거나, 반대로 활성화된 유전자만 두 카피 가지게 되는 경우 질환이 발생할 수 있다. 지금까지 알려진 각인과 관련된 대표적인 염색체는 6, 7, 11, 14, 15, 20번이고, 관련된 질환은 Table 1에 정리하였다[9, 30-48].

각인염색체 중 끝결매듭염색체(acrocentric chromosome)에 해당하는 14번과 15번 염색체에서 가족성 혹은 *de novo* 로버트소니안 전좌(Robertsonian translocation)를 가진 환자에서는 UPD 가능성을 고려해 CMA 검사를 주의 깊게 봐야 한다. 로버트소니안 전좌를 가진 경우 감수분열에서 불균형전좌(삼염색체 혹은 일염색체)를 가진 생식세포가 만들어질 가능성이 높고 이후 구제 과정을 통해 UPD가 생길 가능성이 있기 때문이다[49]. 실제, 번호가 다른 염색체 간(non-homologous) 로버트소니안 전좌를 가진 태아 168

Table 1. Imprinting disorders associated with uniparental disomy

UPD	Imprinting disorder (OMIM)	Frequency*	Associated locus and gene	Symptom	References
UPD(6)pat	Transient neonatal diabetes mellitus (601410)	40%	6q24.2	Severe IUGR, transient diabetes in early infancy, hyperglycemia without ketoacidosis, macroglossia, omphalocele, hypotonia, congenital heart disease, deafness, epilepsy, renal malformation	[31, 32]
UPD(7)mat	Russell-Silver syndrome 2 (618905)	~7-10%	7p11.2-13, 7q31-qter	IUGR/PNGR, normal size but large appearing head resembling hydrocephaly, prominent forehead, triangular face, narrow chin, frontal bossing, clinodactyly, hemihypertrophy	[33, 34]
UPD(11)pat	Beckwith-Wiedemann syndrome (130650)	20%	11p15	Congenital overgrowth, hemihyperplasia, organomegaly, macroglossia, omphalocele, neonatal hypoglycemia, capillary nevus flammeus, increased tumorigenesis(Wilms tumor, hepatoblastoma)	[35, 36]
UPD(11)mat	Russell-Silver syndrome 3 (616489)	Very rare	11p15.5	IUGR/PNGR, normal size but large appearing head resembling hydrocephaly, prominent forehead, triangular face, narrow chin, frontal bossing, clinodactyly, hemihypertrophy	[37, 38]
UPD(14)mat	Temple syndrome (616222)	78%	14q32.3	IUGR/PNGR, congenital hypotonia, joint laxity, small hands and feet, truncal obesity, precocious puberty, adult short stature, mild to moderate intellectual disabilities	[39, 40]
UPD(14)pat	Kagami-Ogata syndrome (608149)	65%	14q32.3	IUGR, polyhydramnios, large omphalocele, bell-shaped thorax, coat-hanger rib, respiratory failure, abdominal wall defects, developmental delay, facial abnormalities	[41]
UPD(15)mat	Prader-Willi syndrome (176270)	<30%	15q11.2-q13	Neonatal hypotonia, poor suck with failure to thrive, developmental delay, intellectual disability, childhood-onset obesity, short stature, hypogonadism, behavior problem	[42, 43]
UPD(15)pat	Angelman syndrome (105830)	1-3%	15q11.2-q13	Intellectual disabilities, developmental delay, microcephaly, severe speech impairment, unmotivated laughing, ataxia, seizure, scoliosis, sleep disorder	[44, 45]
UPD(20)pat	Pseudohypoparathyroidism 1b (103580)	2.5%	20q13.32	Resistance to parathyroid hormone, hypocalcemia, hyperphosphatemia, hereditary osteodystrophy, subcutaneous ossification, feeding difficulties, abnormal growth pattern	[46]
UPD(20)mat	Mulchandani-Bhoj-Conlinsyndrome (617352)	100%	20q13.32	Intrauterine and postnatal poor growth and prominent feeding difficulties with failure to thrive	[47, 48]

Based on data from Matsubara et al. [30] and Ben [9].

*Frequencies of UPD among cases with imprinting disorder.

Abbreviations: IUGR, intrauterine growth retardation; PNGR, postnatal growth retardation; UPD, uniparental disomy.

명을 대상으로 연구하였을 때 0.6%에서 UPD가 관찰되었다[50, 51]. 등위염색체(isochromosome)는 대부분 *de novo*이고 한 부모 염색체의 중복으로 형성되는 경우가 많아 UPD를 가질 확률이 필연적으로 높는데, 등위염색체를 가진 태아 6명 중 4명에서 UPD가 관찰된 약 66%의 경험적 빈도가 보고되기도 하였다[50, 51]. 또한 14번과 15번 유래 마커염색체를 가진 경우도, 마커염색체가 삼염색체 구제과정을 통해 초래되었고, 그 과정에서 UPD가 동반되어 있을 가능성이 있다[14, 52]. 따라서, 14번과 15번이 연관된 로버트소니안 전좌, 등위염색체, 마커염색체에서는 반드시 관련 각인 질환 가능성을 고려하고 환자의 증상을 확인해야 하겠다.

로버트소니안 전좌뿐 아니라, 다른 상호전좌(reciprocal translocation)에서도 감수분열 시 3:1 비분리 현상과 뒤따른 구제과정에 의해 UPD가 발생할 수 있으므로 각인 염색체 간 전좌가 있을 때는 UPD 가능성을 고려해보는 것이 좋다[53].

산전태아 검사에서는 융모막검체 검사에서 염색체 6, 7, 11, 14, 15, 20번의 삼염색체 또는 일염색체 모자이시즘(같은 배양계에서 두 개 이상의 같은 염색체 이상을 보이는 레벨 II 혹은 각각 독립된 배양계에서 같은 염색체 이상이 두 개 이상 관찰되는 레벨 III 모자이시즘에 해당)을 보이고 뒤이어 실시한 양수검사서 정상 핵형을 보인 태반한정모자이시즘을 보일 때 특히 UPD를 고려해야 한다. 태아에서 삼염색체 구제에 의해 UPD가 발생했을 가능성이 있

기 때문인데[54], 특히 14번과 15번 염색체에서 이런 발생빈도가 높은 것으로 알려져 있다. 태반한정모자이시즘을 보인 태아 183명 중 8명에서 태아의 UPD가 관찰되었는데 모두 trisomy 14 또는 15였음이 보고된 바 있고[55], 산전 태반한정모자이시즘 15 삼염색체를 보인 태아에서 UPD15를 보일 경험적 확률(empiric risk)이 11-25%에 달함이 보고되기도 하였다[56-58].

2) 추가 UPD 검사

AOH 구간 내 해당 각인 질환과 환자의 임상적 상관성이 높다면 해당 염색체 혹은 구간의 기원을 보기 위해 UPD 검사를 실시할 수 있다. 만약 일부 구간만 AOH가 보이더라도 환자의 임상양상이 의심된다면 heterodisomy 가능성을 고려해 UPD 검사가 필요할 수 있다[9].

(1) Methylation specific PCR, Methylation specific multiplex ligation-dependent probe amplification (MLPA)

해당 차등메틸화 영역(differentially methylated region)이나 각인센터(imprinting center)의 활성, 비활성 여부를 메틸화 검사를 통해 알아보고 이를 통해 UPD를 확인할 수 있다. 대표적인 방법은 methylation specific PCR과 methylation specific MLPA이며, 이 두 방법은 부모의 검체가 필요치 않은 장점이 있으나, 각인결함(im-

printing defect)인지 UPD인지 감별을 할 수 없는 단점이 있다[10, 15, 59].

(2) TRIO 유전형 검사

환자와 부모 검체에서 엑솜 또는 전장유전체 차세대염기서열검사를 통해 얻어진 유전형을 알고리즘으로 분석하여 UPD를 판별하는 직접적 검사이다[60, 61]. 전 염색체 대상 혹은 >10 Mb 크기의 구간 ROH를 분석하는데 주로 사용된다.

(3) 짧은연쇄반복(short tandem repeats, STR) 다형성 검사

Trio 유전형 검사는 염기서열분석 검사로 직접 UPD를 확인할 수 있으나 임상검사실에서 쉽게 시행하기 어려워, 검증된 방법으로 DNA 다형성 마커검사인 STR 검사를 주로 사용할 수 있다. 검사에 쓰이는 마커들은 유전체에 고루 분포해 있고, 높은 다형성을 보이며, 다중중합효소연쇄반응(multiplex PCR) 검사로 진행할 수 있는 장점이 있다. 부모 DNA 검사를 동시에 진행해야 하지만 불가능할 경우 한 부모 검사를 진행할 수도 있다. 단, 한 염색체에 대해 여러 마커를 반드시 진행해야 하는데, 진단용 검사를 위해서는 적어도 2개의 informative loci가 필요하다[62]. 하지만 이런 검사도 체세포모자이시즘, 구간 UPD, 조직한정 UPD 검체에서는 결과 해석이 어려울 수도 있다.

3. 근친

여러 염색체에 걸쳐 ROH가 존재하고 그 총량이 많을 경우 환자 부모의 근친관계를 생각해야 한다. 근친에 대해서는 특별히 환자가 속한 사회에 따라 윤리적, 법적 문제점이 있을 수 있는데, 이 점이 검사를 시행하는 검사실이나, 검사를 요청하는 임상외에게 중요한 부분이 될 수도 있다[63].

Table 2. Theoretical percentage of homozygosity and confidence intervals for a given parental relationship calculated by Sund et al. [65]

Degree of relationship	Percentage of homozygosity	
	Theoretic relationship (%)	Confidence interval (%)
First or closer	>25	>28.7
First	25	21.3-28.7
First or second		15.3-21.3
Second	12.5	9.7-15.3
Second or third		8.3-9.7
Third	6.25	4.6-8.3
Third or fourth		4.2-4.6
Fourth	3.125	2.6-4.2
Fourth or fifth		1.6-2.6
Fifth	1.5625	0.5-1.6

Percentage of homozygosity was based on ROH > 5 Mb. Classification of individuals was based on confidence intervals around the theoretical inbreeding coefficient.

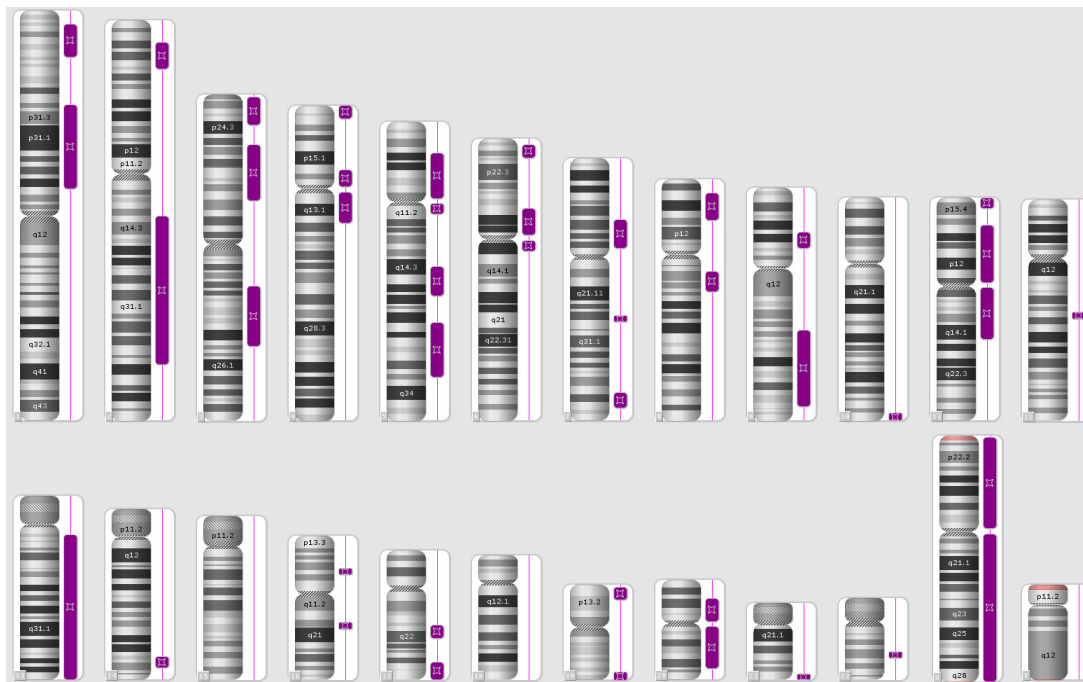


Fig. 3. Example of chromosomal microarray result caused by parental consanguinity. Many ROHs are distributed over all chromosomes, and most of them are of considerable size. The total size of ROHs in this example accounts for 27.5% of the total autosomal genomic length, implying a first-degree relationship between the parents.

이론적으로 두 개인에 있어 공통의 조상이 가까이 존재할수록 많은 유전체 부위에서 ROH가 발생할 수 있고, 각 ROH의 크기도 클 수 있다. 이론적으로, 부모의 근친 정도에 따라 자식에게 나타날 수 있는 ROH의 양을 근교계수(coefficient of inbreeding, F)를 이용하여 계산할 수 있다[64]. 만일 부모가 1st degree의 가까운 근친일 경우(F=1/4) 전체 유전체량의 25% 이상이, 사촌 간인 경우(third degree, F=1/16) 전체 유전체량의 6.25%에서 AOH를 보일 수 있다(Table 2) [65]. 다만 이러한 수치는 계산된 이론적 수치이고 실제는 더 다양한 범위로 나타날 수 있다.

따라서, CMA 검사에서 관찰되는 ROH의 총량을 계산하고 전체 유전체량에 대한 비율로 환자 부모의 근친정도를 유추할 수 있는데, 이때 상염색체는 제외하고 상염색체만을 포함하여 약 2,881 Mb의 일배체(haplotype) 유전체량(GRCh37/hg19)을 기준으로 ROH 구간 크기의 합이 차지하는 비율을 계산하는 것이 권유된다(Fig. 3) [66]. 그러나, 감수분열 동안의 재조합은 매우 무작위적이기 때문에 이 수치의 변화 범위가 넓을 수 있고, 근친집단 내에서 복잡한 관계, 불확실한 혈연관계(입양, 잘못 귀속된 친자관계) 등의 이유로 계산된 숫자만으로 근친관계 추정에 어려움이 있을 수 있다.

이형접합부재의 검출과 보고

1. AOH 검출 및 보고 기준 설정

ACMG (American College of Medical Genetics and Genomics) 가이드라인에 따르면, ROH 검출과 보고는 각 검사실 자체의 기준을 가지는 것이 권유된다[66].

ROH 검출기준으로 현재 많은 검사실에서 3-5 Mb 크기 이상을 기준으로 검출하는데, 3 Mb 이하의 ROH는 근친관계가 아니라도 흔히 관찰되기 때문에 의미없는 것으로 보는 경향이 있기 때문이고, 국내에서도 대부분 >3 Mb 기준을 사용하고 있다[2]. 플랫폼에 따라 검출기준을 달리할 필요가 있는데 낮은 해상도 플랫폼일수록 ROH를 크게 잡는 경향이 있어 한계점 설정을 높일 필요가 있다[23].

ROH 보고기준으로는 충분한 민감도를 제공하고 위양성을 배제할 수 있는 기준으로 정해져야 하는데, Hoppman 등[10]에 의해 다음과 같은 기준이 제안되었다. 산후 CMA에서 염색체 내(interstitial) ROH는 각인염색체는 ≥ 10 Mb, 비각인염색체는 ≥ 15 Mb를 기준으로 보고하고, UPD 외에는 잘 발생하지 않는 말단(telomeric) ROH는 모든 염색체에서 ≥ 5 Mb를 기준으로 보고하고, 특히 각인염색체의 모든 말단 ROH는 정밀 조사하는 것을 제안하였다. Papenhausen 등[6]은 한 염색체 내에서 여러 개의 내부 ROH가 있을 경우 총 15 Mb 이상을 보고하는 것을 제안하였다.

ROH 총량은 전체 상염색체 유전량의 2-3% 이상의 ROH가 관찰

될 경우 보고하는 것을 권유하는데 이는 이차적 사촌(second cousin) 간 평균유전체일치량(average percentage of the genome)이 1.56%로 계산되기 때문이고 AR 질환의 리스크가 유의미하게 증가하기 때문이다[2, 64]. 이때 ROH >3-5 Mb 기준으로 검출된 ROH로 계산하게 되는데 이보다 작은 크기의 ROH를 포함하여 보고할지 여부는 각 검사실마다 정책을 가지고 있거나 각 증례마다 따로 고려해야 한다[67].

Del Gaudio 등[15]은 차세대염기서열분석(next-generation sequencing, NGS)으로 검출된 ROH는 >10 Mb를 기준으로 보고하되 비진단적 소견(nondiagnostic finding)으로 보고하도록 제안하였는데, 환자가 검사 전 동의한 경우에만 보고하고, 다른 추가 유전 검사로 확인할 것을 권유하였다.

산전 CMA 검사에서는 보고 기준이 산후에 비해 완화된 기준이 제안된다. Wang 등[68]은 한 염색체 전체에 ROH가 있는 isodisomy와 한 개 크기가 ≥ 20 Mb인 ROH, 그리고 한 개 염색체에 여러 개의 ROH가 존재하는 경우 보고하는 것을 제안하였다. 산전에는 유전변이와 태아 표현형의 상관성을 보기 위한 정보가 거의 없기 때문에 ROH 총량 보고기준은 일차적 사촌(first cousin) 이하 근친을 의미하는 >5%로 완화하는 것이 권유된다[2].

2. 근친 결과 보고와 이에 따른 법적, 윤리적 고려점

국내에서도 CMA 검사가 활발히 시행됨에 따라 근친관계를 시사하는 결과를 드물지 않게 마주하게 되고 있지만, 아직까지 국내에는 이에 대한 보고 및 대응 가이드라인이 없어, 검사자의 자체 판단에 따라 결과보고가 이루어지고 있다. 우연히 발견된 근친에 대한 정보는 환자가족에게 알리는 것이 매우 복잡하고 어려운데, 보고 여부에 따라 환자에게 건강상의 불이익이 있을 수 있고, 낙인, 정서적 고통 및 범죄 고발과 같은 법적문제 가능성을 내포하기 때문이다[69]. 국내의 공통된 의견이나 지침을 만들기 위해서는 앞서 이와 같은 고민을 하고 논의를 거친 다른 나라의 사례나 지침을 살펴보는 것이 도움이 되리라 생각한다.

2012년 미국에서는 설문조사를 통해 검사실의 ROH 리포트 현황을 조사하여 근친관계에 대한 보고가이드라인이 필요함이 제시되었고[70], 이후 ACMG 가이드라인에서 CMA, NGS에서 우연히 발견되는 근친관계 정보를 기관별로 세운 정책을 따라 보고하는 것을 제안하였다[5, 66]. 현재에는 다양한 적응증을 가진 환자를 대상으로 CMA, NGS가 기본 검사로 많이 쓰이고 있어 더 이상 근친에 대한 정보가 우연한 이차정보(incidental finding)가 아님을 강조하고, 그 결과가 내포한 윤리적, 사회적, 법적 영향에 대해 주지하고 결과보고 및 대응 정책을 세울 것을 제안하였는데 그 주요 내용을 살펴보면 아래와 같다.

먼저, 검사 전 환자에게는 검사동의서를 받을 때 공개되지 않은

부모의 친족관계 및 근친관계가 밝혀질 가능성이 있음을 안내해야 한다[71]. 만일 환자가 아동이고 가족에게 충분한 정보 제공 후에 검사를 거절한다면 그 거절 상황에 숨겨진 문제에 대한 탐색이 필요할 수도 있다[69].

ROH 검출기준과 총량의 보고기준을 기관별로 확립하여야 하는데, ROH 검출은 >3-5 Mb 크기가 권유되고, ROH 총량은 이차적 사촌(second cousin) 이하의 근친을 의미하고 AR 질환의 리스크가 유의미하게 증가하는 2-3% 이상을 보고하도록 권유한다. 이때 근친의 판단은 속한 사회의 근친에 대한 통념에 따라 정할 필요가 있겠는데, 먼저 환자가 속한 사회가 근친결혼에 대한 허용 여부 정도를 고려해야 한다. 전 세계의 인구집단 중 약 1/5이 근친결혼이 문화적으로 허용되는 환경에 놓여있는데, 주로 중동지역, 동인디아, 북아프리카 등으로 이러한 사회문화적 차이를 염두에 두고 정책을 세워야 한다[63].

만일 1st 또는 2nd degree 근친이 의심되는 결과가 관찰되고 (ROH 총량 >10%), 특히 환자의 부모 중 한 명이 임신 당시 미성년자이거나 취약성(정신지체 등)을 가지고 있거나, 학대나 강간의 가능성이 있는 경우 근친관계를 보고서에서 언급하는 것을 제시하였다. 가이드라인에서 제시한 보고문구의 예시는 다음과 같다. “동형접합을 보이는 (>Mb) 크기의 여러 구역이 검출되었고, 전체 게놈의 >%를 차지합니다. 이러한 결과는 어떤 특정질환을 진단하는 것은 아니며, 이 구역 내 포함된 열성질환 원인 유전자에 의한 열성질환의 가능성을 높일 수 있습니다. 또한 이 결과는 환자 부모님의 가까운 친족관계(일차 혹은 이차)를 의미할 수 있습니다. 유전상담이 권유됩니다”[66]. 그러나, 검사실에서는 환자의 정보를 정확히 파악하기 힘들기 때문에 검사자와 임상주치의 사이의 상호 협력이 매우 중요한데, 임상주치의는 환자 가족력과 학대 가능성 정보를 얻기에 가장 접근성이 좋은 위치이기 때문이다. 임상 의는 또한 검사결과에 대한 이해가 바탕이 되어 있어야 한다[25, 65].

만일 아동, 청소년 혹은 취약성인이 학대의 피해자로 의심할 만한 상황이 있을 때 미국의 많은 주에는 이 상황을 인지할 수 있는 위치의 모든 사람들이 신고를 하도록 하는 법적인무가 있고, 이 의무는 엄격하게 적용될 뿐 아니라 신고하는 사람은 법적으로 보호하고 있다[66, 72]. 하지만, 이런 상황에서 검사자와 임상의 뿐만이 아니라 기관별로 기관윤리심의위원회(Institutional Review Board, IRB)나 법적자문(legal counsel)과 함께하는 위원회를 설치하여 법적, 윤리적 문제를 논의하고, 검사동의, 결과공개, 보고 문제를 다루는 가이드라인을 마련하는 것을 권유하고 있는데, 대응정책은 검사실이 속한 국가나 사회의 윤리적, 법적 기준과 일치하여야 하기 때문이다[5]. 만일 부모(어머니)가 임신 당시 미성년자라면 아동 보호프로그램과 같은 후속 사회 서비스 제공을 지원하기 위해 기관의 사회 복지사를 위원회에 포함시키는 것도 제안되고 있다. 하

지만, 만일 부모가 취약성을 가지고 있지 않은 성인이라도 학대의 가능성이 상당 중에 파악된다면 신고여부에 대한 성인의 자율성을 인정하면서 사회복지사 지원을 고려할 것을 권유하고 있다.

요 약

국내에서도 CMA 검사가 활발히 시행됨에 따라 검사실마다 AOH를 접할 기회가 많아지고 있다. CMA 검사에서 도출되는 AOH는 염색체결실, 자가접합 및 UPD 기전에 의해 발생할 수 있고, 열성질환과 각인질환의 진단적 근거를 제시할 뿐 아니라 근친과 같은 부모의 혈연관계 정보를 제공하게 된다. 각 검사실은 AOH의 임상적 중요성 및 관련 질환을 잘 이해하여 환자 진단에 적용해야 한다. 또한, 검사실별 AOH 검출기준과 보고기준을 마련하되, 근친과 같은 정보는 내포된 법적, 윤리적 측면에 대한 이해를 바탕으로 보고정책을 마련하여야 한다.

이해관계

저자들은 본 연구와 관련하여 어떠한 이해관계도 없음을 밝힙니다.

REFERENCES

1. Miller DT, Adam MP, Aradhya S, Biesecker LG, Brothman AR, Carter NP, et al. Consensus statement: chromosomal microarray is a first-tier clinical diagnostic test for individuals with developmental disabilities or congenital anomalies. *Am J Hum Genet* 2010;86:749-64.
2. Kearney HM, Kearney JB, Conlin LK. Diagnostic implications of excessive homozygosity detected by SNP-based microarrays: consanguinity, uniparental disomy, and recessive single-gene mutations. *Clin Lab Med* 2011;31:595-613.
3. Hillman SC, McMullan DJ, Hall G, Togneri FS, James N, Maher EJ, et al. Use of prenatal chromosomal microarray: prospective cohort study and systematic review and meta-analysis. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2013;41:610-20.
4. Kirin M, McQuillan R, Franklin CS, Campbell H, McKeigue PM, Wilson JF. Genomic runs of homozygosity record population history and consanguinity. *PLoS One* 2010;5:e13996.
5. Rehder CW, David KL, Hirsch B, Toriello HV, Wilson CM, Kearney HM. American College of Medical Genetics and Genomics: standards and guidelines for documenting suspected consanguinity as an incidental finding of genomic testing. *Genet Med* 2013;15:150-2.
6. Papenhausen P, Schwartz S, Risheg H, Keitges E, Gadi I, Burnside RD,

- et al. UPD detection using homozygosity profiling with a SNP genotyping microarray. *Am J Med Genet A* 2011;155:757-68.
7. Engel E. A new genetic concept: uniparental disomy and its potential effect, isodisomy. *Am J Med Genet* 1980;6:137-43.
 8. Spence JE, Perciaccante RG, Greig GM, Willard HF, Ledbetter DH, Hejmancik JF, et al. Uniparental disomy as a mechanism for human genetic disease. *Am J Hum Genet* 1988;42:217-26.
 9. Benn P. Uniparental disomy: origin, frequency, and clinical significance. *Prenat Diagn* 2021;41:564-72.
 10. Hoppman N, Rumilla K, Lauer E, Kearney H, Thorland E. Patterns of homozygosity in patients with uniparental disomy: detection rate and suggested reporting thresholds for SNP microarrays. *Genet Med* 2018;20:1522-7.
 11. Takahashi KK and Innan H. Frequent somatic gene conversion as a mechanism for loss of heterozygosity in tumor suppressor genes. *Genome Res* 2022;32:1017-25.
 12. Papenhausen PR, Kelly CA, Harris S, Caldwell S, Schwartz S, Penton A. Clinical significance and mechanisms associated with segmental UPD. *Mol Cytogenet* 2021;14:38.
 13. Ledbetter DH and Engel E. Uniparental disomy in humans: development of an imprinting map and its implications for prenatal diagnosis. *Hum Mol Genet* 1995;4(S1):1757-64.
 14. Matsubara K, Yanagida K, Nagai T, Kagami M, Fukami M. De Novo small supernumerary marker chromosomes arising from partial trisomy rescue. *Front Genet* 2020;11:132.
 15. Del Gaudio D, Shinawi M, Astbury C, Tayeh MK, Deak KL, Raca G. Diagnostic testing for uniparental disomy: a points to consider statement from the American College of Medical Genetics and Genomics (ACMG). *Genet Med* 2020;22:1133-41.
 16. Robinson WP. Mechanisms leading to uniparental disomy and their clinical consequences. *Bioessays* 2000;22:452-9.
 17. Nakka P, Pattillo Smith S, O'Donnell-Luria AH, McManus KF, Mountain JL, Ramachandran S, et al. Characterization of prevalence and health consequences of uniparental disomy in four million individuals from the general population. *Am J Hum Genet* 2019;105:921-32.
 18. Sasaki K, Mishima H, Miura K, Yoshiura K. Uniparental disomy analysis in trios using genome-wide SNP array and whole-genome sequencing data imply segmental uniparental isodisomy in general populations. *Gene* 2013;512:267-74.
 19. Campbell H, Carothers AD, Rudan I, Hayward C, Biloglav Z, Barac L, et al. Effects of genome-wide heterozygosity on a range of biomedically relevant human quantitative traits. *Hum Mol Genet* 2007;16:233-41.
 20. Yamazawa K, Ogata T, Ferguson-Smith AC. Uniparental disomy and human disease: an overview. *Am J Med Genet C Semin Med Genet* 2010;154C:329-34.
 21. Ku CS, Naidoo N, Teo SM, Pawitan Y. Regions of homozygosity and their impact on complex diseases and traits. *Hum Genet* 2011;129:1-15.
 22. Lapunzina P and Monk D. The consequences of uniparental disomy and copy number neutral loss-of-heterozygosity during human development and cancer. *Biol Cell* 2011;103:303-17.
 23. Wang JC, Ross L, Mahon LW, Owen R, Hemmat M, Wang BT, et al. Regions of homozygosity identified by oligonucleotide SNP arrays: evaluating the incidence and clinical utility. *Eur J Hum Genet* 2015;23:663-71.
 24. Wang Y, Li Y, Chen Y, Zhou R, Sang Z, Meng L, et al. Systematic analysis of copy-number variations associated with early pregnancy loss. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2020;55:96-104.
 25. Schaaf CP, Scott DA, Wiszniewska J, Beaudet AL. Identification of incestuous parental relationships by SNP-based DNA microarrays. *Lancet* 2011;377:555-6.
 26. Niida Y, Ozaki M, Shimizu M, Ueno K, Tanaka T. Classification of uniparental isodisomy patterns that cause autosomal recessive disorders: proposed mechanisms of different proportions and parental origin in each pattern. *Cytogenet Genome Res* 2018;154:137-46.
 27. Muthusamy K, Macke EL, Klee EW, Tebben PJ, Hand JL, Hasadsri L, et al. Congenital ichthyosis in Prader-Willi syndrome associated with maternal chromosome 15 uniparental disomy: case report and review of autosomal recessive conditions unmasked by UPD. *Am J Med Genet A* 2020;182:2442-9.
 28. King JE, Dexter A, Gadi I, Zvereff V, Martin M, Bloom M, et al. Maternal uniparental isodisomy causing autosomal recessive GM1 gangliosidosis: a clinical report. *J Genet Couns* 2014;23:734-41.
 29. Ferrier RA, Lowry RB, Lemire EG, Stoeber GP, Howard J, Parboosingh JS. Father-to-son transmission of an X-linked gene: a case of paternal sex chromosome heterodisomy. *Am J Med Genet A* 2009;149A:2871-3.
 30. Matsubara K, Kagami M, Fukami M. Uniparental disomy as a cause of pediatric endocrine disorders. *Clin Pediatr Endocrinol* 2018;27:113-21.
 31. Temple IK, James RS, Crolla JA, Sitch FL, Jacobs PA, Howell WM, et al. An imprinted gene(s) for diabetes? *Nat Genet* 1995;9:110-2.
 32. Kamiya M, Judson H, Okazaki Y, Kusakabe M, Muramatsu M, Takada S, et al. The cell cycle control gene ZAC/PLAGL1 is imprinted--a strong candidate gene for transient neonatal diabetes. *Hum Mol Genet* 2000;9:453-60.

33. Price SM, Stanhope R, Garrett C, Preece MA, Trembath RC. The spectrum of Silver-Russell syndrome: a clinical and molecular genetic study and new diagnostic criteria. *J Med Genet* 1999;36:837-42.
34. Su J, Wang J, Fan X, Fu C, Zhang S, Zhang Y, et al. Mosaic UPD(7q)mat in a patient with silver Russell syndrome. *Mol Cytogenet* 2017;10:36.
35. Choufani S, Shuman C, Weksberg R. Beckwith-Wiedemann syndrome. *Am J Med Genet C Semin Med Genet* 2010;154C:343-54.
36. Slatter RE, Elliott M, Welham K, Carrera M, Schofield PN, Barton DE, et al. Mosaic uniparental disomy in Beckwith-Wiedemann syndrome. *J Med Genet* 1994;31:749-53.
37. Luk HM, Ivan Lo FM, Sano S, Matsubara K, Nakamura A, Ogata T, et al. Silver-Russell syndrome in a patient with somatic mosaicism for upd(11)mat identified by buccal cell analysis. *Am J Med Genet A* 2016;170:1938-41.
38. Bullman H, Lever M, Robinson DO, Mackay DJ, Holder SE, Wakeling EL. Mosaic maternal uniparental disomy of chromosome 11 in a patient with Silver-Russell syndrome. *J Med Genet* 2008;45:396-9.
39. Ioannides Y, Lokulo-Sodipe K, Mackay DJ, Davies JH, Temple IK. Temple syndrome: improving the recognition of an underdiagnosed chromosome 14 imprinting disorder: an analysis of 51 published cases. *J Med Genet* 2014;51:495-501.
40. Sanlaville D, Aubry MC, Dumez Y, Nolen MC, Amiel J, Pinson MP, et al. Maternal uniparental heterodisomy of chromosome 14: chromosomal mechanism and clinical follow up. *J Med Genet* 2000;37:525-8.
41. Kagami M, Kurosawa K, Miyazaki O, Ishino F, Matsuoka K, Ogata T. Comprehensive clinical studies in 34 patients with molecularly defined UPD(14)pat and related conditions (Kagami-Ogata syndrome). *Eur J Hum Genet* 2015;23:1488-98.
42. Cassidy SB, Schwartz S, Miller JL, Driscoll DJ. Prader-Willi syndrome. *Genet Med* 2012;14:10-26.
43. Fridman C and Koiffmann CP. Origin of uniparental disomy 15 in patients with Prader-Willi or Angelman syndrome. *Am J Med Genet* 2000;94:249-53.
44. Buiting K. Prader-Willi syndrome and Angelman syndrome. *Am J Med Genet C Semin Med Genet* 2010;154C:365-76.
45. Poyatos D, Guitart M, Gabau E, Brun C, Mila M, Vaquerizo J, et al. Severe phenotype in Angelman syndrome resulting from paternal isochromosome 15. *J Med Genet* 2002;39:E4.
46. Dixit A, Chandler KE, Lever M, Poole RL, Bullman H, Mughal MZ, et al. Pseudohypoparathyroidism type 1b due to paternal uniparental disomy of chromosome 20q. *J Clin Endocrinol Metab* 2013;98:E103-8.
47. Mulchandani S, Bhoj EJ, Luo M, Powell-Hamilton N, Jenny K, Gripp KW, et al. Maternal uniparental disomy of chromosome 20: a novel imprinting disorder of growth failure. *Genet Med* 2016;18:309-15.
48. Kawashima S, Nakamura A, Inoue T, Matsubara K, Horikawa R, Wakui K, et al. Maternal uniparental disomy for chromosome 20: physical and endocrinological characteristics of five patients. *J Clin Endocrinol Metab* 2018;103:2083-8.
49. Yip MY. Uniparental disomy in Robertsonian translocations: strategies for uniparental disomy testing. *Transl Pediatr* 2014;3:98-107.
50. Berend SA, Horwitz J, McCaskill C, Shaffer LG. Identification of uniparental disomy following prenatal detection of Robertsonian translocations and isochromosomes. *Am J Hum Genet* 2000;66:1787-93.
51. Silverstein S, Lerer I, Sagi M, Frumkin A, Ben-Neriah Z, Abeliovich D. Uniparental disomy in fetuses diagnosed with balanced Robertsonian translocations: risk estimate. *Prenat Diagn* 2002;22:649-51.
52. Liehr T, Klein E, Mrasek K, Kosyakova N, Guilherme RS, Aust N, et al. Clinical impact of somatic mosaicism in cases with small supernumerary marker chromosomes. *Cytogenet Genome Res* 2013;139:158-63.
53. Behnecke A, Hinderhofer K, Jauch A, Janssen JW, Moog U. Silver-Russell syndrome due to maternal uniparental disomy 7 and a familial reciprocal translocation t(7;13). *Clin Genet* 2012;82:494-8.
54. Eggermann T, Soellner L, Buiting K, Kotzot D. Mosaicism and uniparental disomy in prenatal diagnosis. *Trends Mol Med* 2015;21:77-87.
55. Benn P, Malvestiti F, Grimi B, Maggi F, Simoni G, Grati FR. Rare autosomal trisomies: comparison of detection through cell-free DNA analysis and direct chromosome preparation of chorionic villus samples. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2019;54:458-67.
56. Christian SL, Smith AC, Macha M, Black SH, Elder FF, Johnson JM, et al. Prenatal diagnosis of uniparental disomy 15 following trisomy 15 mosaicism. *Prenat Diagn* 1996;16:323-32.
57. Trisomy 15 CPM: probable origins, pregnancy outcome and risk of fetal UPD: European Collaborative Research on Mosaicism in CVS (EU-CROMIC). *Prenat Diagn* 1999;19:29-35.
58. Robinson WP, Langlois S, Schuffenhauer S, Horsthemke B, Michaelis RC, Christian S, et al. Cytogenetic and age-dependent risk factors associated with uniparental disomy 15. *Prenat Diagn* 1996;16:837-44.
59. Schouten JP, McElgunn CJ, Waaijer R, Zwijnenburg D, Diepvens F, Pals G. Relative quantification of 40 nucleic acid sequences by multiplex ligation-dependent probe amplification. *Nucleic Acids Res* 2002;30:e57.
60. Magi A, Tattini L, Palombo F, Benelli M, Gialluisi A, Giusti B, et al. H3M2: detection of runs of homozygosity from whole-exome sequencing data. *Bioinformatics* 2014;30:2852-9.
61. King DA, Fitzgerald TW, Miller R, Canham N, Clayton-Smith J, John-

- son D, et al. A novel method for detecting uniparental disomy from trio genotypes identifies a significant excess in children with developmental disorders. *Genome Res* 2014;24:673-87.
62. Shaffer LG, Agan N, Goldberg JD, Ledbetter DH, Longshore JW, Cassidy SB. American College of Medical Genetics statement of diagnostic testing for uniparental disomy. *Genet Med* 2001;3:206-11.
63. Oniya O, Neves K, Ahmed B, Konje JC. A review of the reproductive consequences of consanguinity. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2019;232:87-96.
64. Carothers AD, Rudan I, Kolcic I, Polasek O, Hayward C, Wright AF, et al. Estimating human inbreeding coefficients: comparison of genealogical and marker heterozygosity approaches. *Ann Hum Genet* 2006;70:666-76.
65. Sund KL, Zimmerman SL, Thomas C, Mitchell AL, Prada CE, Grote L, et al. Regions of homozygosity identified by SNP microarray analysis aid in the diagnosis of autosomal recessive disease and incidentally detect parental blood relationships. *Genet Med* 2013;15:70-8.
66. Gonzales PR, Andersen EF, Brown TR, Horner VL, Horwitz J, Rehder CW, et al. Interpretation and reporting of large regions of homozygosity and suspected consanguinity/uniparental disomy, 2021 revision: a technical standard of the American College of Medical Genetics and Genomics (ACMG). *Genet Med* 2022;24:255-61.
67. Pemberton TJ, Absher D, Feldman MW, Myers RM, Rosenberg NA, Li JZ. Genomic patterns of homozygosity in worldwide human populations. *Am J Hum Genet* 2012;91:275-92.
68. Wang JC, Radcliff J, Coe SJ, Mahon LW. Effects of platforms, size filter cutoffs, and targeted regions of cytogenomic microarray on detection of copy number variants and uniparental disomy in prenatal diagnosis: results from 5026 pregnancies. *Prenat Diagn* 2019;39:137-56.
69. Delgado F, Tabor HK, Chow PM, Conta JH, Feldman KW, Tsuchiya KD, et al. Single-nucleotide polymorphism arrays and unexpected consanguinity: considerations for clinicians when returning results to families. *Genet Med* 2015;17:400-4.
70. Grote L, Myers M, Lovell A, Saal H, Lipscomb Sund K. Variability in laboratory reporting practices for regions of homozygosity indicating parental relatedness as identified by SNP microarray testing. *Genet Med* 2012;14:971-6.
71. Grote L, Myers M, Lovell A, Saal H, Sund KL. Variable approaches to genetic counseling for microarray regions of homozygosity associated with parental relatedness. *Am J Med Genet A* 2014;164A:87-98.
72. Burgess AW. How many red flags does it take? *Am J Nurs* 2007;107:28-31.