



선천성 이상의 염색체마이크로어레이 검사 지침(II): 보고 및 해석 지침

Practical Guidelines for Chromosomal Microarray Analysis for Constitutional Abnormalities: Part II, Reporting and Interpretation

원동주^{1*} · 설창안^{2,3*} · 하정숙^{4*} · 김인숙⁵

Dongju Won, M.D.^{1*}, Chang Ahn Seol, M.D.^{2,3*}, Jung-Sook Ha, M.D.^{4*}, In-Suk Kim, M.D.⁵

연세의대 세브란스병원 진단검사의학과¹, GC지놈², GC녹십자의료재단³, 계명대의대 동산병원 진단검사의학과⁴, 부산의대 양산부산대학교병원 진단검사의학과⁵

Department of Laboratory Medicine¹, Yonsei University College of Medicine, Seoul; GC Genome², Yongin; GC Labs³, Yongin; Department of Laboratory Medicine⁴, Keimyung University School of Medicine, Daegu; Department of Laboratory Medicine⁵, Pusan National University Yangsan Hospital, Pusan National University School of Medicine, Yangsan, Korea

Chromosomal microarray (CMA) analysis can enhance the quality of clinical care for congenital abnormalities, including prenatal diagnosis. Laboratories must develop a comprehensive understanding of the strengths, weaknesses, and purposes of CMA analysis. Following the part I, which covers general and prenatal practical CMA guidelines for constitutional abnormalities, this part II provides instructions for CMA reporting and interpretation for the constitutional abnormalities. This guideline is primarily designed to address copy number variants (CNVs) interpretation and result reporting, as well as the preparation of result documents.

Key Words: Congenital abnormalities, DNA copy number variations, Microarray analysis, Prenatal diagnosis

서론

해당 지침은 선천성 이상의 염색체마이크로어레이(chromosomal microarray, CMA) 검사 지침으로 part I의 일반 및 산전검사 지침에 연이어, part II의 보고 및 해석 지침을 다루고자 한다. 이번 지침에서는 복제수변이(copy number variant, CNV)의 변이 해석 및 결과 해석, 결과지 작성에 대한 내용을 중점으로 구성하였다.

Corresponding author: In-Suk Kim, M.D., Ph.D.

<https://orcid.org/0000-0002-7243-9173>

Department of Laboratory Medicine, Pusan National University Yangsan Hospital, 20 Geumo-ro, Mulgeum-eup, Yangsan 50612, Korea
Tel: +82-55-360-2168, Fax: +82-55-360-1880, E-mail: iskim0710@gmail.com

*These authors contributed equally to this work.

Received: April 12, 2023

Revision received: May 4, 2023

Accepted: May 8, 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.

선천성 이상의 염색체마이크로어레이 해석 및 보고 지침

1. 복제수변이의 해석 근거에 관한 점수 산정, 합산 방법

1) 점수 산정 시작 전 숙지 사항

2020년 개정된 ACMG/ClinGen의 출생 전 또는 후 선천성 복제수변이의 해석 및 보고에 대한 가이드라인의 점수 산정표(Tables 1, 2)는 주로 상염색체 우성의 멘델유전 양식을 따르는 유전자나 유전체 영역(genomic region)의 복제수변이 평가를 위해 만들어 졌다[1]. 평가를 시작할 때는 결실인지 중복인지 확인하여 해당 산정표로 이동하고 위에서 아래의 순서대로 항목들을 확인한다. 각 항목에 적용될 근거가 없으면 다음 항목으로 넘어간다. 대부분의 근거들은 상대적 강도를 고려하여 기본 권고 점수뿐만 아니라 사용자가 유연하게 선택할 수 있는 점수 범위가 제공된다. 만일 검사실에 권고 점수에서 벗어난 점수를 부여한다면 그 이유에 대해 내부 추적 시스템이나 보고서에 문서화하는 것이 좋다.

2) 점수 산정

섹션 1: 복제수변이가 발견된 유전체 내용(genomic content)에 대한 초기 평가

Table 1. Scoring table for copy-number loss

Type	Evidence	Recommended point	Max point
Section 1: What is the genomic content in copy-number loss			
Genomic content	1A. Contains protein-coding regions or functionally important genetic elements	0 (Go to Section 2)	0
	1B. Does NOT contain protein-coding regions or functionally important genetic elements	-0.6	-0.6
Section 2: Whether they contain an established haploinsufficiency (HI) or benign genes/genomic regions			
Overlapping established HI genes/genomic regions	2A. Complete overlap with established HI genes/genomic regions	1	1
	2B. Partial overlap with established HI genomic regions	0 (Go to next)	0
	- Copy-number loss does NOT contain critical genes or regions in established HI genomic regions		
	- Or unknown critical genes or regions of established HI genomic region		
	2C. Partial overlap with the 5' end of the established HI gene (NOT including the 3' end)	Select from the categories below	
	2C-1. Including coding sequences	0.9 (Range: 0.45-1)	1
	2C-2. Including only 5' untranslated region	0 (Range: 0-0.45)	0.45
	2D. Partial overlap with the 3' end of the established HI gene (NOT including the 5' end)	Select from the categories below	
	2D-1. Including only 3' untranslated region	0	0
	2D-2. Including only the last exon, Established pathogenic variants have been reported in the last exon	0.9 (Range: 0.45-0.9)	0.9
2D-3. Including only the last exon, Established pathogenic variants have NOT been reported in the last exon	0.3 (Range: 0-0.45)	0.45	
2D-4. Including the last exon and other exons, Nonsense-mediated decay is predicted to occur	0.9 (Range: 0.45-1)	1	
2E. Both breakpoints within one gene	See ClinGen SVI working group PVS1 specifications	See category on the left	
Overlap with established benign genes or genomic region	2F. Completely contained within the established benign copy-number loss	-1	-1
	2G. Partially contained within the established benign copy-number loss	0 (Go to next)	0
	2H. At least one gene within the interval is predicted to be HI in two or more HI predictor	0.15	0.15
	See ClinGen SVI working group PVS1 specifications		
Section 3: How many genes	3A. 0-24	0	0
	3B. 25-34	0.45	0.45
	3C. ≥ 35	0.9	0.9
Section 4: Literature reports, public databases, or internal laboratory data search			
Case report-de novo	4A. The reported phenotype is highly specific and unique to the gene/genomic region	Confirmed de novo: each 0.45 Assumed de novo: each 0.3 (Range: 0.15-0.45)	0.9 (Total)
	4B. The reported phenotype is consistent with the gene/genomic region, is highly specific, but NOT unique to the gene/genomic region	Confirmed de novo: each 0.3 Assumed de novo: each 0.15 (Range: 0-0.45)	
	4C. The reported phenotype is consistent with the gene/genomic region, but NOT highly specific or with high genetic heterogeneity	Confirmed de novo: each 0.15 Assumed de novo: each 0.1 (Range: 0-0.3)	
	4D. The phenotype of reported proband is NOT consistent with the gene/genomic region	Each 0 (Range: 0--0.3)	-0.3 (Total)

(Continued to the next page)

Table 1. Continued

Type	Evidence	Recommended point	Max point
Case report-unknown inheritance	4E. The reported phenotype is highly specific with the gene/genomic region, but the inheritance is unknown	Each 0.1 (Range: 0-0.15)	0.3 (Total)
Case report- segregation among family members with similar phenotype	4F. 3-4 segregation 4G. 5-6 segregation 4H. ≥ 7 segregation	0.15 0.3 0.45	0.45
Case report-non-segregation	4I. Variant is NOT found in the proband's family WITH a consistent, specific, and well-defined phenotype observed in the proband 4J. Variant is found in the proband's family WITHOUT a consistent, specific, and well-defined phenotype observed in the proband	Per family -0.45 (Range: 0~-0.45) Per family -0.3 (Range: 0~-0.3)	-0.9 (Total) -0.9 (Total)
Case-control, population data	4K. Variant is found in the proband's family WITHOUT a nonspecific phenotype observed in the proband	Per family -0.15 (Range: 0~-0.15)	-0.3 (Total)
	4L. Statistical significance in case-control studies (consistent, specific and well-defined phenotype)	Per study 0.45 (Range: 0-0.45)	0.45 (Total)
	4M. Statistical significance in case-control studies (inconsistent, nonspecific or unknown phenotype)	Per study 0.3 (Range: 0-0.3)	0.45 (Total)
	4N. No statistical significance in case-control studies	Per study -0.9 (Range: 0~-0.9)	-0.9 (Total)
	4O. Observed in the general population	-1 (Range: 0~-1)	-1
Section 5: Assessment of the inheritance/family history of the patient being evaluated			
<i>De novo</i>	5A. Use the <i>de novo</i> scoring system in Section 4	4A-4D in Section 4	0.45
Inherited	5B. Patient with specific and well-defined phenotype, inherited from an unaffected parent	-0.3 (Range: 0~-0.45)	-0.45
	5C. Patient with nonspecific phenotype, inherited from an unaffected parent	-0.15 (Range: 0~-0.3)	-0.3
Non-segregation	5D. Segregation among family members with a consistent phenotype	4F-4H in Section 4	0.45
Etc.	5E. Use the non-segregation scoring system in Section 4	4I-4K in Section 4	-0.45
	5F. Unavailable inheritance	0	0
	5G. Unavailable inheritance. The patient's phenotype is nonspecific but consistently reported in similar cases	0.1 (Range: 0-0.15)	0.15
	5H. Unavailable inheritance. The patient's phenotype is highly specific and consistently reported in similar cases	0.3 (Range: 0-0.3)	0.3

Table 2. Scoring table for copy-number gain

Type	Evidence	Recommended point	Max point
Section 1: What is the genomic content in copy-number gain			
Genomic content	1A. Contains protein-coding regions or functionally important genetic elements 1B. Does NOT contain protein-coding regions or functionally important genetic elements	0 (Go to Section 2) -0.6	0 -0.6
Section 2: Whether they contain an established triplosensitivity (TS), haploinsufficiency (HI) or benign genes/genomic regions			
Overlapping established TS genes/ genomic regions	2A. Complete overlap with established TS genes/genomic regions 2B. Partial overlap with established TS genomic regions - Copy-number gain does NOT contain critical genes or regions in established TS genomic regions - Or unknown critical genes or regions of established TS genomic region	1 0 (Go to next)	1 0
Overlap with established benign genes or genomic region	2C. Gene content identical to established benign copy-number gain 2D. Smaller than established benign copy-number gain. The breakpoints are NOT within the protein-coding gene 2E. Smaller than established benign copy-number gain. The breakpoints are within the protein-coding gene 2F. Larger than established benign copy-number gain. Does NOT contain additional protein-coding genes 2G. Partial overlap with established benign copy-number gain	-1 -1 (Range: 0~-1) 0 (Go to next) -1 0 (Go to next) 0 (Go to next)	-1 -1 0 -1 0
Overlap with established HI genes	2H. HI genes completely contained within the observed copy-number gain	0 (Go to next)	0
Breakpoints within established HI genes	2I. Both breakpoints within one gene 2J. One breakpoint is within an established HI gene. The phenotype is unknown or inconsistent with what would be expected due to loss of function of that gene 2K. One breakpoint is within an established HI gene. The phenotype is highly specific and consistent with what would be expected due to loss of function of that gene	See ClinGen SVI working group PVS1 specifications - PVS1 = 0.9 (Range: 0.45-0.9) - PVS1_Strong = 0.45 (Range: 0.3-0.9) - N/A = 0 0 (Go to next) 0.45	See category on the left 0 0.45
Breakpoints within other genes	2L. One or both breakpoints are in genes of no clinical significance	0 (Go to next)	0
Section 3: How many genes			
Number of protein-coding RefSeq genes completely or partially contained within the interval	3A. 0-34 3B. 35-49 3C. ≥ 50	0 0.45 0.9	0 0.45 0.9
Section 4: Literature reports, public databases, or internal laboratory data search			
Case report- <i>de novo</i>	4A. The reported phenotype is highly specific and unique to the gene/genomic region 4B. The reported phenotype is consistent with the gene/genomic region, is highly specific, but NOT unique to the gene/genomic region 4C. The reported phenotype is consistent with the gene/genomic region, but not highly specific or with high genetic heterogeneity	Confirmed <i>de novo</i> : each 0.45 Assumed <i>de novo</i> : each 0.3 (Range: 0.15-0.45) Confirmed <i>de novo</i> : each 0.3 Assumed <i>de novo</i> : each 0.15 (Range: 0-0.45) Confirmed <i>de novo</i> : each 0.15 Assumed <i>de novo</i> : each 0.1 (Range: 0-0.3)	0.9 (Total)
Case report-inconsistent phenotype	4D. The phenotype of reported proband is NOT consistent with the gene/genomic region	Each 0 (Range: 0~-0.3)	-0.3 (Total)
Case report-unknown inheritance	4E. The reported phenotype is highly specific with the gene/genomic region, but the inheritance is unknown	Each 0.1 (Range: 0-0.15)	0.3 (Total)
Case report- segregation among family members with similar phenotype	4F. 3-4 segregation 4G. 5-6 segregation 4H. ≥ 7 segregation	0.15 0.3 0.45	0.45

(Continued to the next page)

Table 2. Continued

Type	Evidence	Recommended point	Max point
Case report-non-segregation	4I. Variant is NOT found in the proband's family WITH a consistent, specific, and well-defined phenotype observed in the proband 4J. Variant is found in the proband's family WITHOUT a consistent, specific, and well-defined phenotype observed in the proband	Per family -0.45 (Range: 0~-0.45) Per family -0.3 (Range: 0~-0.3)	-0.9 (Total) -0.9 (Total)
Case-control, population data	4K. Variant is found in the proband's family WITHOUT a nonspecific phenotype observed in the proband 4L. Statistical significance in case-control studies (consistent, specific and well-defined phenotype) 4M. Statistical significance in case-control studies (inconsistent, nonspecific or unknown phenotype) 4N. No statistical significance in case-control studies 4O. Observed in the general population	Per family -0.15 (Range: 0~-0.15) Per study 0.45 (Range: 0-0.45) Per study 0.3 (Range: 0-0.3) Per study -0.9 (Range: 0~-0.9) -1 (Range: 0~-1)	-0.3 (Total) 0.45 (Total) 0.45 (Total) -0.9 (Total) -1
Section 5: Assessment of the inheritance/family history of the patient being evaluated			
De novo	5A. Use the <i>de novo</i> scoring system in Section 4	4A-4D in Section 4	0.45
Inherited	5B. Patient with specific and well-defined phenotype, inherited from an unaffected parent 5C. Patient with nonspecific phenotype, inherited from an unaffected parent 5D. Segregation among family members with a consistent phenotype	-0.3 (Range: 0~-0.45) -0.15 (Range: 0~-0.3) 4F-4H in Section 4	-0.45 -0.3 0.45
Non-segregation	5E. Use the non-segregation scoring system in Section 4	4I-4K in Section 4	-0.45
Etc.	5F. Unavailable inheritance 5G. Unavailable inheritance, The patient's phenotype is nonspecific but consistently reported in similar cases 5H. Unavailable inheritance, The patient's phenotype is highly specific and consistently reported in similar cases	0 0.1 (Range: 0-0.15) 0.15 (Range: 0-0.3)	0 0.15 0.3

단백질을 코딩하는 유전자, 기능적으로 중요하다고 알려진 증진 인자(enhancer), 또는 조절 인자(regulatory region)들을 하나라도 포함하는 경우 1A가 부여된다. 반면 인트론(intron), 반복 인자(repetitive elements) 또는 유사유전자(pseudogene)만 포함하는 경우 1B가 부여된다.

색션 2: 확립된 병원성(pathogenic) 또는 양성(benign) 용량 민감 유전자/유전체 영역과 중첩

확립된 병원성 또는 양성 용량 민감 유전자/유전체 영역과의 중첩을 확인한다. 이 영역에 중첩되는 부위가 전혀 없다면 색션 3으로 이동한다.

Haploinsufficiency (HI) 또는 triplosensitivity (TS) 유전자/유전체 영역 확인을 위해 ClinGen은 Dosage Sensitivity Map (<https://search.clinicalgenome.org/kb/gene-dosage/>)을 개발하였다. 여기에는 각 유전자와 유전체 영역들의 용량 민감도(dosage sensitivity)에 대한 수치 및 주석이 달려있어 복제수변이 해석에 이용된다. 많은 연구들에서 반복적으로 임상적 중요성이 잘 알려진 복제수변이는 HI, TS 점수와 같은 ClinGen 용량 민감도 점수가 “3”으로 주어지고, 이러한 유전자나 유전체 영역은 용량 민감도가 확립되었다고 볼 수 있다. 반면에 일관된 표현형이 없고 다수의 연구에서 용량 민감도에 대해 상반되는 결과가 있을 때 “40 (Dosage Sensitivity Unlikely)”으로 주어진다.

확립된 용량 민감 유전자 또는 유전체 영역과 완전히 중첩된 복제수변이는 “병원성 변이”로 분류될 수 있다(2A). 복제수변이가 용량 민감 유전체 영역에 부분적으로 겹쳐져 있는데 용량 민감 유전체 영역 안에 임상적으로 중요하다고 알려진 부위가 불명확하거나, 명확하지만 그 부위와 중첩되는 부위가 없다면 다음 색션의 평가로 이동한다(2B). 만일 복제수변이가 HI 또는 TS 유전자 영역에 부분적으로 겹쳐있는 경우 절단 위치, 코딩 부위의 포함 여부, 문헌 보고 등에 기반하여 해석해야 한다(결실 2C-2D, 중복 2J-2K). 같은 원리가 확립된 양성 유전자/유전체 영역에도 적용된다. 복제수변이가 확립된 양성 영역에 완전히 포함되어 있을 경우 양성으로 고려된다(결실 2F, 중복 2C, 2D, 2F). 복제수변이가 확립된 양성 영역에 부분적으로 중첩되어 있거나 보다 클 경우 다른 기능적으로 중요한 유전자 등이 포함될 가능성이 있다(2G). 일반적으로 확립된 용량 민감 유전자나 유전체와 완전한 중첩으로 1 또는 -1의 점수가 부여된다면 추가로 평가를 할 필요가 없지만, 불완전 침투율이나 다양한 표현형을 보이는 질환의 경우 추가 평가가 필요할 수 있다.

- 확립된 HI 유전자에 부분적으로 겹쳐진 결실(2C, 2D)

유전자의 5' 끝을 포함한 결실이 있는 경우(결실 2C), 코딩 중간 부위까지 포함되거나(결실 2C-1) 5' 비번역부위(untranslated re-

gion, UTR)까지만 포함될 수 있다(결실 2C-2). 결실 2C-1에서 결실의 3' 방향으로 해독틀이 유지되는 시작코돈이 있거나 다른 방식으로 접합되는 전사체(alternatively spliced isoform)가 있다면 부여되는 점수를 권고 점수에서 낮출 수 있다. 또한 결실 2C-2에서 5' 비번역부위 영역의 기능이 알려졌다면 부여되는 점수를 권고 점수에서 높일 수 있다. 유전자의 3' 끝을 포함한 결실이 있는 경우(결실 2D), nonsense-mediated decay (NMD) 가능성을 고려해야 한다. 3' 비번역부위만 포함된 결실이라면 점수가 부여되지 않는다(결실 2D-1). 마지막 엑손까지 포함된 결실이라면 마지막 엑손의 결실이 단백질의 기능에 중요하다는 근거가 있을 경우 0.90의 권고 점수가 부여되고(결실 2D-2), 없는 경우 0.30의 권고 점수가 부여된다(결실 2D-3). 유전자의 3' 끝에서 마지막 엑손을 포함한 다른 엑손의 결실이 있다면 0.9의 권고 점수가 부여된다(결실 2D-4).

- 2개의 절단점이 유전자 내부에 있는 결실과 중복(결실 2E, 중복 2I)

2018년에 발표된 ClinGen Sequence Variant Interpretation (SVI) working group의 SVI loss of function PVS1 ACMG/AMP 가이드라인을 적용한다[2]. 이 기준에 따라 결실에서 PVS1, PVS1_Strong, PVS1_Moderate or PM4 (in-frame indels), PVS1_Supporting이 각각 0.90, 0.45, 0.30, 0.15의 권고 점수로 대응되고(결실 2E), 중복에서 PVS1, PVS1_Strong이 각각 0.90, 0.45의 권고 점수로 대응된다(중복 2I). 결실의 경우 해독틀이 변형되는지, NMD가 일어나는지, 결실된 엑손이 생물학적으로 중요한 부위인지, 결실에 의해 단백질 길이가 어느 정도로 짧아지는지 등이 평가된다. 중복의 경우 tandem인지, 해독틀이 변형되는지, NMD가 일어나는지 등이 평가된다.

- HI 예측의 평가(결실 2H)

HI 예측에 사용될 수 있는 도구인 gnomAD probability of loss of function intolerance (pLI) score가 0.9 이상이고, DECIPHER HI index가 10% 이하일 때 적용될 수 있다. 중복 결실이 임상적 의의 불확실한 유전자들만 포함하고 있을 때 사용하며 한 개 이상의 유전자들에서 HI가 예측되더라도 한번만 적용한다.

섹션 3: 유전자 개수의 평가

유전자 개수가 결실의 경우 24개 이하이거나 중복의 경우 34개 이하라면 점수가 부여되지 않는다(3A). 유전자 개수가 결실의 경우 25-34개, 중복의 경우 35-49개라면 0.45의 점수가 부여된다(3B). 유전자 개수가 결실의 경우 35개 이상, 중복의 경우 50개 이상이라면 0.90의 점수가 부여된다(3C). 복제수변이 안에 유전자군(genetic family)이 포함되어 있을 때 유전자군 내 각각의 유전자가 질환과의 관련성이 알려지지 않았다면 유전자 1개로 산정한다.

섹션 4: 문헌 보고, 공개 데이터베이스, 내부 검사실 데이터를 사용한 평가

- *De novo* (4A-D)

De novo 보고의 경우 매우 특이적이고 상대적으로 유일한 표현형을 가진 경우(4A), 매우 특이적이지만 그 표현형이 여러 유전자에 의해 원인이 될 수 있는 경우(4B), 지적장애나 자폐스펙트럼 질환 등과 같이 특이적이지 않고 높은 유전적 이질성을 가지는 경우(4C)가 있을 수 있고, 각각 차등적으로 점수가 부여될 수 있다. 일관성 없는 표현형의 *de novo* 사례는 권고 점수가 0이다(4D). 부모 관계가 생물학적으로 밝혀진 것이 아니라면 보다 낮은 점수가 부여된다. 각각의 *de novo* 보고에 대하여 카테고리 4A-D에 맞게 점수를 부여하고 합산이 가능하며, 총합 최대 0.90점까지 가능하다.

- 확인이 어려운 유전 양식(4E)

매우 특이적이고 그 유전자나 유전체 부위에 특정한 표현형의 사례가 있지만 그 사례의 유전 양식을 모를 때 0.10점이 부여된다.

- 유사 질환을 가진 가족들의 동일 복제수변이 보고(4F-4H)

동일 복제수변이를 가지고 유사한 표현형을 가진 가족들의 수에 따라 3-4명일 경우 0.15 (4F), 5-6명일 경우 0.30 (4G), 7명 이상일 경우 0.45 (4H)의 점수가 부여된다.

- 가족 구성원 내 비분리(4I-4K)

가족 구성원이 환자와 같은 질환을 가지고 있는데 환자에서 발견된 복제수변이를 가지지 않는 경우(4I) 또는 환자와 유사 질환을 가지지 않았는데 환자에서 발견된 복제수변이를 가지는 경우(4J, 4K) 감점이 부여될 수 있다. 다만 유방암과 같이 일반 인구 집단에서 드물지 않게 발생하거나, 심근병증과 같이 유전적 원인과 비유전적 원인이 모두 작용하는 표현형 모사(phenocopy)를 주의해야 한다.

- 사례-대조군 또는 일반 집단 데이터(4L-4O)

복제수변이가 사례군에서 통계적으로 유의미하게 대조군 보다 높게 발견된 연구는 그 표현형이 일관적이고 특이적이며 잘 정의된 경우(4L)와 일관적이지 않고 비특이적인 경우(4M)에 따라 차등적으로 점수가 부여된다. 복제수변이가 대조군에서도 사례군과 유사하게 발견되거나(4N), 일반 인구 집단에서 발견된다면(4O) 감점이 된다. Database of Genomic Variants (DGV) 또는 gnomAD structural variant (SV) dataset과 같은 데이터베이스를 통해서 해당 복제수변이가 일반 인구 집단에서 어느 정도로 발견되는지 확인할 수 있다.

섹션 5: 환자의 유전 양식/가족력 평가

실제 검사 당사자인 환자의 가족 검사 결과 *de novo*로 확인되는 경우와 복제수변이가 질환이 없는 가족에서 유래했거나 질환이 있는 가족에서 유래한 경우, 섹션 4에서 적용되었던 점수 산정 방식을 따른다(5A-E). 만일 유전 양식을 모르고 표현형 정보도 잘 모르는 경우 점수가 부여되지 않지만(5F), 환자의 표현형과 유사한 사례에서 보고되었다면 그 표현형의 특이성에 따라 점수가 부여될 수 있다(5G, 5H).

2. 복제수변이 분류 체계

기존의 3-티어 체계[3]에서 5-티어 체계[1]로 개편되었다.

1) 병원성 변이(Pathogenic); 점수 합산: 0.99 이상

이 분류에는 다양한 상호심사(peer review)에서 임상적 표현형과 일치하다고 보고되거나 용량 민감한 유전체 영역에 완전히 중첩되거나 또는 용량에 민감한 유전자를 한 개 이상 포함하는 경우가 해당될 수 있다.

2) 병원성 가능성이 있는 변이(Likely pathogenic); 점수 합산: 0.90-0.98

궁극적으로 질환을 일으킬 것으로 생각되는 강력한 근거를 가지고 있지만 아직 확실하게 병원성을 주장하기에는 충분하지 않은 변이이다. 특정 항목에 해당되면 추가 근거 없이 병원성 가능성이 있는 변이로 분류될 수 있다. 잘 확립된 HI 유전자의 5' 끝을 포함하는 결실, 잘 확립된 HI 유전자에서 유전자의 3' 끝을 포함한 여러 엑손을 포함하는 결실, 매우 특이적 표현형의 다수의 케이스 보고가 있는 복제수 결실 및 중복 등이 해당된다.

3) 불확실성 변이(Uncertain significance); 점수 합산: -0.89-0.89

임상적 의미를 확실하게 결정할 수 있는 증거가 불충분한 변이이다. 이 분류에는 검사실에서 보고하는 복제수변이의 최소 크기 보다는 크지만 유전자를 포함하지 않는 경우, 일반 인구 집단에서 1%보다 낮고 작은 수로 발견되는 경우, 작은 수의 유전자를 포함하지만 그 유전자들이 용량 민감 여부가 알려지지 않은 경우, 다양한 논문이나 데이터베이스의 상반되는 결과를 가지는 경우, 유전자 전사체의 해독률 결과가 명확하지 않은 경우 등이 있다.

4) 양성일 가능성이 있는 변이(Likely benign); 점수 합산: -0.90~-0.98

멘델질환과는 관련이 없을 강력한 증거를 가지고 있지만, 이것을 확실히 말할 수 있는 충분한 근거가 부족한 변이이다. 이 분류

에는 사례-대조군 연구에서 통계적으로 중요한 차이가 없는 경우, 일반 인구 집단에서 1% 보다는 낮지만 자주 발견되는 경우 등이 있다.

5) 양성 변이(Benign); 점수 합산: -0.99 이하

일반 인구 집단에서 1% 이상의 빈도를 가지는 다형성 변이이다.

3. 복제수변이 해석의 자동화

위 1, 2 항목과 같이 점수를 산정하고 합산하여 분류하는 방식은 복잡하고 전문적 지식을 요구하기 때문에 같은 검사자 또는 검사실이 다른 시점에 다른 해석을 내릴 수 있고, 다른 검사자 또는 검사실이 동일 시간에 다른 해석을 내릴 가능성이 있다. 또한 개별 복제수변이를 해석하기 위해 여러 데이터베이스를 일일이 검색하는 과정은 많은 시간이 소요된다. 이것을 극복하기 위해서 자동화된 표준 점수 체계 산출을 위한 프로그램이 필요하게 되었고, ClassifyCNV (<https://github.com/Genotek/ClassifyCNV>), AnnotSV (<https://github.com/lamgeo/AnnotSV>, <https://lbgi.fr/AnnotSV/>)가 개발되었다. 또한 최근에는 AutoCNV (<https://github.com/zhonghua-wang/autocnv>, <https://phoenix.bgi.com/autocnv/>)가 개발되었다. AutoCNV는 파이썬으로 작성된 커맨드 라인(command-line) 프로그램으로 사용할 수도 있고 웹에 직접 복제수변이를 입력하여 점수를 자동 산출하게 할 수도 있다. 하지만 관련 문헌 검색이 필요한 섹션 4와 환자의 가족에 대하여 추가로 검사를 해야하는 섹션 5는 자동화되지 않는 한계가 있다.

4. 선천성 복제수변이의 보고서 작성

1) 보고서에 포함할 내용

일반적으로 보고서에 들어가야 할 내용은 검체의 출처 및 종류, 인증정보, 검체점수 날짜, 결과보고 날짜, 검체의 적절성, 사용한 CMA 플랫폼, 유전체 빌드, 검사방법, 해상도가 포함된다. 결과는 International System for Human Cytogenomic Nomenclature (ISCN) 명명법에 따라 기술되어야 하고, 결과분석에 사용한 데이터베이스 (ClinGen, DECIPHER, DGV, OMM 등)의 출처가 기술되어야 하며, 참고문헌을 추가할 수 있다. 또한, 결과보고의 기준, 검사의 제한점이 명시되어야 한다. 그리고 복제수변이에 대한 임상적 중요성을 기술하고 필요 시 유전상담 또는 추가적으로 필요한 검사를 권고하여야 한다. 환자의 동의가 있었을 경우 우연히 발견한 변이(incidental finding)에 대한 내용이 포함되어야 한다.

2) 보고 기준

보고서에는 복제수변이를 보고하는 기준(예: 변이의 분류, 변이의 크기)과 분류에 대한 설명(예: 점수 측정 기준)이 포함되어야 한

다. 검사실은 일반적으로 병원성 변이, 병원성 가능성이 있는 변이, 불확실성 변이는 모두 보고한다. 양성 또는 양성일 가능성이 있는 복제수변이는 보고할 수도 있고 보고하지 않을 수도 있는데, 이러한 검사실의 보고 정책은 보고서와 실험실의 변이 보고 지침에 명시되어야 한다.

3) 변이의 기술

검출된 변이는 ISCN의 명명법으로 기술하고 다음의 내용을 포함해야 한다. 하지만 이런 표현에 익숙하지 않은 임상 전문가를 위해 명확한 설명이 따로 있어야 한다.

- 세포유전학적 위치(염색체 번호와 밴드 위치)
- 복제수변이의 크기, 지정된 유전체 빌드와 좌표: 복제수변이의 유전자 함량(gene content)이 불분명한 경우 최소 또는 최대 좌표로 기술한다.
- 복제수 상태(결실 또는 중복): 확인이 가능할 경우 변이 메커니즘(예: tandem duplication)을 기술할 수 있는데 메커니즘의 확인은 추가 검사 방법을 요구할 수 있다.

4) 변이의 범위 안에 있는 유전자의 기술

복제수변이 안에 있는 유전자는 보고서에 명시되어야 한다. 큰 복제수변이, 특히 임상적 의미가 잘 확립된 복제수변이의 경우, 해당 증후군의 이름 또는 가장 임상적으로 관련이 있는 유전자만 기술하는 것이 허용된다. 하지만 불확실성 복제수변이라면 그 안에 포함된 검증되고 정제된 모든 유전자를 포함해야 하며, 이것은 추후 변이들의 재평가를 위하여 필요하다. 보고서에 웹사이트를 링크하여 복제수변이 안에 포함된 유전자를 확인하게 하는 것은 임상가가 제대로 인지할 수 없을 수 있으므로 권고되지 않는다. 만일 복제수변이에 포함된 모든 유전자를 보고서에 기술할 수 없다면 최소한 유전자 개수라도 기술해야 한다.

5) 복제수변이 분류와 임상적 중요성의 명확한 기술

복제수변이를 분류할 때 개별 환자의 임상 증상과 분리하여 판단하는 것이 복제수변이의 일관된 해석을 위해 중요하다. 복제수변이의 병원성을 뒷받침하는 근거를 평가할 때는 환자의 표현형을 고려해야 하지만, 복제수변이 분류는 환자의 표현형만으로 판단되어서는 안된다. 예를 들어 어떤 유전자의 결실과 질환과의 연관성이 잘 알려져 있는 경우, 개별 검사 대상자에게서 그 유전자의 결실이 발견되었지만 질환과 관련된 임상 증상을 보이지 않는다고 해서 이전에 수집된 모든 근거를 무시하고 그 결실을 불확실성 변이로 해석하면 안된다. 한 종류의 복제수변이는 각 환자의 임상적 중요성과 관계없이 같은 병원성 변이, 병원성 가능성이 있는 변이, 또는 불확실성 변이로 분류되어야 한다.

6) 불확실성 변이(Uncertain significance, VUS)의 결과 보고

복제수변이는 병원성임을 시사하는 데이터가 불충분하거나 양성임을 확실하게 말할 수 있는 인구 기반 데이터가 불충분할 때 VUS로 분류되며 CMA 검사에서 흔히 발견된다. 시간이 지나면서 데이터가 축적됨에 따라 대부분의 VUS로 해석되었던 복제수변이는 양성으로 판명되지만 일부는 병원성 변이로 밝혀질 수도 있다. 하지만 현재 시점에서는 검사실에서 보고하는 VUS가 일반적으로 환자의 진단 또는 관리에는 영향을 주지 않는다. VUS 보고가 환아 부모의 스트레스와 불안을 유발하는 것으로 생각되기도 했으나, 실제 VUS를 포함하는 CMA 결과를 받았던 정신지체/발달장애/자폐 아동의 부모의 인식을 조사했던 연구에 의하면 부모들은 VUS의 결과가 자녀의 진단을 이해하는 데 도움이 되었다고 했다[4]. 2010년 발표된 ACMG 권고안에서 CMA를 시행할 경우 최소한 400 kb 이상의 복제수변이를 검출할 수 있어야 한다는 점을 고려하여 선천기형/정신지체/발달장애/자폐 아동에서 발견된 400 kb 이상의 VUS는 일반적으로 보고되는 것이 권고된다[5]. 다만 400 kb 이하의 VUS라도 추후 병원성 변이로 재분류 가능성이 높을 경우 보고될 수 있다고 보고서에 명시하고 보고할 수 있다. VUS 보고서 관련 의학 문헌의 주기적 검토를 용이하게 하기 위해 포함된 모든 RefSeq 유전자들을 보고서에 기술하는 것이 권장된다.

5. 검사 이유와 관계없이 발견되는 임상적으로 중요한 변이 또는 보인자로 발견된 변이에 대한 보고

드문 경우이지만 이차적 소견(secondary finding)의 복제수변이는 (1) 열성 질환에 대한 보인자, (2) 인지되지 않은 임상 증상을 가진 환자, (3) 암 위험을 가진 환자에서 발견될 수 있다. 일반적으로 이러한 발견은 예상치 못한 것이며 환자의 검사 의뢰 이유와 관련이 없다. 예를 들어 알려진 종양억제유전자의 결실, Y 염색체의 AZF 영역의 결실로 인한 남성 불임, 자폐증으로 의뢰된 아이의 유전성 강직성 하반신마비 유전자 기능에 영향을 주는 결실 등이 있다. 따라서, 검사를 의뢰하는 임상가는 이러한 발견의 가능성을 명

Table 3. General recommendations for carrier or secondary finding

Report of carrier
In general, reporting of carrier is not recommended.
If the laboratory establishes a policy to report on carrier, it should decide how to report it by separating what is related to the request from what is not related to the request.
Report of variants detected before symptoms appear, or before the disease is diagnosed
It is generally recommended to be reported to facilitate early access to health care before symptoms occur.
Report of variants that increase the risk of cancer
Copy-number loss in tumor suppressor genes well known in penetrance, cancer risk, and related cancers in human is recommended to be reported.

확히 이해해야 하고, 검사를 처방하기 전에 환자와 가족에게 적절히 알려야 하며, 사전 동의 절차는 수행하는 것이 강력히 권고된다. 그러나, 검사실에 따라 이차적 소견 비공개 정책을 채택할 수 있고, 임상 보고서에 그러한 정책을 명시할 수 있다. Table 3에 부수적으로 발견되는 복제수변이 보고에 대한 일반 권고사항을 기재하였다.

1) 열성 질환에서 보인자의 보고

보인자의 보고는 CMA 검사의 의도된 범주를 벗어나지만 향후 정보의 발전을 생각하면 보고하는 것이 좋을 수도 있으므로 각 검사실은 보고 여부에 대한 정책을 세우도록 한다. 검사실이 특정 보인자 유전자를 보고하기로 선택한 경우, 해당 검사실의 보고서는 검사 의뢰와 관련된 1차 복제수변이 결과와 보인자 상태의 2차 복제수변이 결과를 명확하게 구분해야 한다. 만일 보인자 상태를 일반적으로 보고하지 않는다면 보고서는 보인자 상태를 공개하지 않을 수 있음을 분명히 명시해야 한다.

보인자 공개가 권장되는 몇 가지 상황들이 있다.

- i. 유전자의 기능 상실에 의한 질환 발생 메커니즘이 잘 알려진 열성질환: 보인자 빈도가 상당히 높거나 검진이 일반적으로 가능한 경우(예: 낭포성 섬유증)의 열성 질환으로, 환자와 가족들의 유전상담 및 추가 검사를 위한 기회를 제공하기 위해 보고가 권장된다.
- ii. 환자의 의뢰 이유와 일치하는 임상적 특징을 보이는 질환: 복제수변이가 단지 하나만 발견된다면 질환을 유발하는 다른 대립 유전자를 확인하기 위해 다른 보조적 분자유전 검사를 권고할 수 있다. 이는 임상적 특징이 명확히 잘 알려진 질환으로 제한되어야 하고 보고서에는 두 번째 병원성 변이의 확인 없이 질환이 발생하지 않음을 분명하게 명시해야 한다.

iii. 여성에서 X 염색체 내 용량 민감 유전자에서 복제수변이가 발견된 경우: 생식 위험을 고려할 때 환자 본인 및 가족 구성원이 필요에 따라 추가 검사와 상담을 받을 수 있는 기회를 제공할 수 있기 때문에 이러한 변이를 보고하는 것을 권장한다.

2) 증상이 나타나기 전 또는 진단되기 전 발견된 변이의 보고

일부 복제수변이는 환자의 의뢰 이유와 무관하지만 증상이 나타나기 전 또는 임상적으로 아직 발견되지 않은 상태를 진단할 수 있으므로, 이와 관련된 복제수변이를 보고하여 의료에 대한 조기 접근을 용이하게 하는 것이 일반적인 권장 사항이다(예: Y 염색체의 AZF 영역을 포함하는 결실로 인한 남성 불임).

3) 암의 위험도를 증가시키는 변이의 보고

종양억제유전자를 포함하는 결실은 신중하게 고려되어야 한다. 명확한 병원성 생식선 돌연변이, 침투율, 암 발생 위험, 암 종류 및

임상 관리에 대한 정보가 잘 알려진 종양억제유전자(예: *RBI*, *TP53*, *APC*)는 보고서에 포함해야 한다.

6. 다른 가족 구성원의 검사 결과에 따른 재평가

VUS 변이가 유전되었는지 또는 *de novo*인지 여부는 그 변이의 임상적 중요성을 측정하는 매우 중요한 근거이다. 그러나, 단일 가족에서 복제수변이의 유전 양식을 기반으로 임상적 중요성을 확정하는 것은 어렵고 종종 무리일 수 있다. 관찰된 복제수변이의 분리(segregation)에 의해 영향을 받은 가족과 영향을 받지 않은 가족이 있는 상당히 큰 규모의 가족 확인 또는 동일한 복제수변이를 가진 여러 사례 확인을 통해서 임상적 중요성의 척도를 평가할 수 있다. 대규모 데이터가 없는 경우 제한된 가족 정보를 기반으로 신중한 추론이 이루어져야 한다.

1) *De novo* 복제수변이

복제수변이가 *de novo*로 확인되었을 때 일반적으로 병원성을 뒷받침하는 증거가 될 수 있다. 이것은 친자임이 증명되는 경우 더 큰 파워를 갖지만, 친자 확인을 위한 특정 검사는 강력한 임상적 이유가 있고 명시적인 사전 동의를 얻지 않는 한 권장되지 않는다. 비친자 관계(nonpaternity)는 이러한 해석을 복잡하게 할 수 있으므로 보고서에서는 언급하지 않아야 한다. 유전체 전체의 많은 영역에서 복제수변이 발생률이 상당히 높기 때문에 일부 복제수변이는 실제로 *de novo*이지만 임상적 결과를 나타내지 않을 수도 있다. 만일 부모 중 한 명만 추적 관찰될 수 있고, 복제수변이가 그 한 명의 부모에서 발견되지 않으면 임상적 중요성에 대한 추가적인 추론을 할 수 없다.

2) 유전된 복제수변이

부모 또는 다른 관련 가족 구성원에서 동일한 복제수변이가 발견되면 고려해야 할 많은 주의사항이 있다. 한 가족에서 관찰된 복제수변이의 유전 패턴을 기반으로 결정적인 추론을 할 수 있는 경우는 드물다. 보인자 부모 및 기타 관련 가족 구성원은 환자에서 관찰되는 임상적 특징의 유무에 대해 철저한 의학적 평가를 받아야 하고, 이 정보가 검사실에 제공되지 않을 경우 부모의 임상적 특징과의 상관관계에 대해 보고서에 명시하지 않아야 한다.

환자와 동일한 복제수변이를 가진 부모가 같은 증상을 가지고 있다면 그 복제수변이가 질환의 원인이라는 뒷받침 근거로 조심스럽게 받아들여질 수 있다. 그러나 복제수변이와 임상적 특성은 우연히 독립적으로 유전될 수 있기 때문에, 가능한 경우 복제수변이가 임상 표현형에 따라 계속 분리되는지 여부를 결정하기 위해 다른 가족 구성원을 평가할 수 있다. 환자와 동일한 복제수변이를 가진 부모가 증상을 가지고 있지 않다면 일반적으로 이 복제수변이

는 질환과 무관하고 양성일 가능성이 있다고 뒷받침하는 근거로 간주될 수 있다. 그러나 이 근거에 대하여 주의해야 하는 경우는 다음과 같다.

- 불완전한 침투도(incomplete penetrance): 복제수변이는 병원성일지도 모르나 보인자 부모에서 비침투성을 보일 수 있다.
- 다양한 표현형(variable expressivity): 보인자 부모는 복제수변이에 의한 질환의 범주에 있었다는 것이 나중에 밝혀질 수 있다.
- 부모의 각인 효과(imprinting effects): 복제수변이의 영역이 각인되어 질환이 특정 성별에서 유전될 때만 나타날 수 있다.
- CMA에 의해 확인될 수 없는 두 번째 돌연변이: 환자는 열성 질환인 상태이고, CMA에서 검출할 수 없는 다른 돌연변이를 다른 부모로부터 물려받았을 수 있다.
- 부모의 모자이크 복제수변이: 복제수변이는 부모의 모든 조직에 존재하지 않을 수 있으므로 복제수변이와 관련된 모든 임상적 특징을 나타내지 않을 수 있다.
- 환자의 복제수변이가 부모에서 확인된 변이의 크기와 동일하지 않음: 드물게 복제수변이가 보인자 부모에서 자식에게 물려줄 때 추가적 변형(예: 결실 확장)이 발견되기도 한다. 부모 검사를 형광제자리교잡과 같은 방법으로 할 경우 이러한 드문 가능성은 확인될 수 없다.
- X-연관 복제수변이: 남성의 X-연관 복제수변이가 증상을 보이지 않는 보인자 엄마에게서 발견되면 엄마가 무증상 보인자인지 여부를 고려해야 한다. X-불활성화에 대한 연구는 도움이 될 수 있지만 모든 X-연관 질환이 보인자 여성에서 편향된 X-불활성화를 나타내는 것은 아니다. 오히려 모계의 다른 남성 친척을 확인해보는 것이 유익할 수 있다.

7. 이종접합부재(Absence of heterozygosity, AOH)의 보고

부모가 혈족관계가 아닌 경우, 하나의 염색체에서 10 Mb 초과 크기(각 검사실에서 기준을 다르게 설정할 수 있음)의 AOH가 관찰된다면 유전체 각인질환(imprinting disorder) 연관 염색체(예: 6, 7, 11, 14, 15번 염색체) 해당 여부를 확인하고 단친이염색체성(Uniparental disomy, UPD) 질환 가능성에 대해서 보고해야 한다[6]. 단친이염색체성 질환과 연관없는 AOH가 발생할 수도 있으므로 CMA만으로 단친이염색체성 질환에 대한 최종 진단을 할 수는 없다. 부모간 혈족관계인 경우, AOH는 요청이 있지 않은 이상 보고되어서는 안된다. AOH가 부모 간 2단계(second degree) 이하의 가까운 혈족관계임을 나타낼 때, 이러한 가능성에 대해 주치의에게 알려야 할 필요가 있다.

8. 임상적 추적관찰

보고서에는 복제수변이의 추가적인 세포유전학적 특성, 유전상

담 및 가족상담에 대한 권고사항이 포함되어야 한다. 또한 복제수변이의 중요성이 불확실한 경우, 보고서에는 복제수변이의 분류가 추후 변경될 수 있고, 새로운 의학 문헌에 대한 지속적인 모니터링이 필요하다고 언급할 수 있다. 특정 환자에 대한 의학적 문헌 모니터링의 책임은 주로 환자와 관계를 지속하는 의사에게 있고, 검사실은 재분류가 발생할 때 수정된 보고서를 제공할 수 있다.

산전 염색체마이크로어레이 해석 및 보고 지침

1. 산전 CMA 검사 결과 보고

검사결과 해석에서 일반적으로 산전 CMA와 산후 CMA 간의 차이는 없다. 그러나 결과보고 시 산전 검사의 특성을 고려하여 다음과 같은 고려해야 할 사항들이 있다.

- 1) VUS에 대한 보고 시 주의가 필요하다. VUS 보고의 최소화를 위해 결실의 경우 복제수변이 크기가 400 kb 미만이고 단백질 코딩 유전자 수가 25개 미만인 경우 보고하지 않는 것이 권장되고, 중복의 경우 1 Mb 미만이고 단백질 코딩 유전자의 개수가 35개 미만일 경우 보고하지 않는 것이 권장된다[1, 7]. 양성(benign)에 가까운 VUS를 보고하였을 경우, 환자가 불필요한 걱정으로 고통을 받을 수 있기 때문이다. 그러나 작은 크기의 VUS라 하더라도 HI 또는 TS가 1-2점인 경우는 보고를 고려하여야 한다[8].
- 2) 유전형-표현형 연관성(genotype-phenotype correlation) 문제이다. 산전 CMA는 초음파에서 이상 소견이 의심되는 경우 의뢰하는 경우가 많은데 이때 병원성 복제수변이가 검출되었다 하더라도 당시 임상정보와 관련성이 높지 않은 복제수변이가 검출될 수 있다. 특히 병원성 복제수변이 중에 발달장애 등과 관련성이 높은 변이라 하더라도 불완전 침투율, 다양한 표현형을 가지는 경우가 많아 실제로는 표현형이 거의 정상인 경우도 있다.
- 3) 이차적 소견에 관한 문제이다. 아동기 또는 성인기 유발 질환과 관련된 복제수변이, X 염색체 열성질환 관련 복제수변이 보인자, 생물학적 부모 간의 근친 관계(consanguinity) 여부 등에 대한 정보가 이차적 소견으로 관찰될 수 있는데, 미국과 캐나다 가이드라인을 참고하여 환자가 동의한 경우 또는 임상적 요구가 있을 경우 보고하거나 검사실에 따라 보고 방침을 정하는 것이 필요하다. 아동기 또는 젊은 성인기 유발 질환 관련 복제수변이라서 의학적 관리나 치료로 질환 개선에 큰 도움이 될 경우이거나 성인기 유발질환과 연관된 복제수변이라 하더라도 보고하지 않을 경우 가족에게 심각한 건강상 위해가 발생할 가능성이 있는 경우(예를 들어 암 발생 가능성 증가 등)는 보고하는 것이 고려될 수 있다. 아니면 이러한 의

학적 조치 가능성에 대한 고려없이 임상정보와 관련성이 낮더라도 ClinGen HI 또는 TS 근거가 있는 모든 복제수변이에 대해 보고 하는 것을 고려할 수도 있다. 이 밖에 X 염색체 열성질환 보인자 보고와 AOH로 부모간 혈족관계가 의심되는 경우에 있어서도 검사실에서 보고방침을 정할 필요가 있다.

2. 산전 CMA 검사 전, 후 유전상담

산전 CMA 검사 전과 검사 후 산부인과 의사 또는 유전학 전문성을 가진 의료기관 종사자로부터의 포괄적 유전상담이 중요하다. 검사 전에는 CMA 검출가능 변이, 장점, 제한점에 대한 논의가 이루어져야 하고, 임상적 의미가 불명확한 결과의 가능성을 포함한 결과해석에 관한 사항, 비친자 관계, 근친 관계, 성인기 유발질환 관련 변이 등 이차적 소견과 관련된 내용, 보험 또는 차별 문제와의 연관 가능성, 부모검사를 포함한 추가 검사 가능성 등을 포함한 사전동의가 반드시 이루어져야 한다. 병원 방문 이후에도 참고자료가 될 수 있도록 교육자료가 제공될 수 있다. 태아기형이나 기타 합당한 이유에 근거하지 않은 이상 유전학 전문가와의 논의 없이 CMA 결과만으로 산과적 결정이 이루어져서는 안되고, 필요시 유전상담, 윤리자문 등 전문가들과의 다각적인 논의가 이루어져야 한다. 유전상담을 완전히 이해하는데 교육적, 언어적 문화적 장벽이 있을 수 있고 유전자 검사에 대한 편견을 가지고 있을 가능성을 고려하여야 한다.

요 약

염색체마이크로어레이(Chromosomal Microarray, CMA) 검사의 활용으로 산전진단을 포함한 선천성 이상에서 임상 진료의 질이 향상될 수 있다. 검사실은 염색체마이크로어레이 검사의 장단점과 목적을 잘 이해해야 하고, 검사의 도입, 변경, 수행 과정에서 플랫폼 검증 및 검사 모든 과정의 질관리에 대한 적절한 계획과 지침 및 문서화된 기록을 가지고 있어야 한다. 해당 part II 지침은 선천성 이상에 대한 일반 및 산전 CMA의 실용 지침을 다루는 part I에 이어, CMA의 결과 보고와 해석에 대한 지침을 제공한다. 이번 지침에서는 복제수변이(copy number variant, CNV)의 변이 해석 및 결과 해석, 결과지 작성에 대한 내용을 소개하고자 한다.

이해관계

저자들은 연구와 관련하여 어떠한 이해관계도 없음을 밝힙니다.

감사의 글

대한진단유전학회의 임상지침/권고안 개발사업 연구비 지원에 감사드립니다.

REFERENCES

1. Riggs ER, Andersen EF, Cherry AM, Kantarci S, Kearney H, Patel A, et al. Technical standards for the interpretation and reporting of constitutional copy-number variants: a joint consensus recommendation of the American College of Medical Genetics and Genomics (ACMG) and the Clinical Genome Resource (ClinGen). *Genet Med* 2020;22:245-57.
2. Abou Tayoun AN, Pesaran T, DiStefano MT, Oza A, Rehm HL, Biesecker LG, et al. Recommendations for interpreting the loss of function PVS1 ACMG/AMP variant criterion. *Hum Mutat* 2018;39:1517-24.
3. Kearney HM, Thorland EC, Brown KK, Quintero-Rivera F, South ST. American College of Medical Genetics standards and guidelines for interpretation and reporting of postnatal constitutional copy number variants. *Genet Med* 2011;13:680-5.
4. Jez S, Martin M, South S, Vanzo R, Rothwell E. Variants of unknown significance on chromosomal microarray analysis: parental perspectives. *J Community Genet* 2015;6:343-9.
5. Manning M and Hudgins L. Array-based technology and recommendations for utilization in medical genetics practice for detection of chromosomal abnormalities. *Genet Med* 2010;12:742-5.
6. Silva M, de Leeuw N, Mann K, Schuring-Blom H, Morgan S, Giardino D, et al. European guidelines for constitutional cytogenomic analysis. *Eur J Hum Genet* 2019;27:1-16.
7. Armour CM, Dougan SD, Brock JA, Chari R, Chodirker BN, DeBie I, et al. Practice guideline: joint CCMG-SOGC recommendations for the use of chromosomal microarray analysis for prenatal diagnosis and assessment of fetal loss in Canada. *J Med Genet* 2018;55:215-21.
8. Hsu LY, Kaffe S, Jenkins EC, Alonso L, Benn PA, David K, et al. Proposed guidelines for diagnosis of chromosome mosaicism in amniocytes based on data derived from chromosome mosaicism and pseudomosaicism studies. *Prenat Diagn* 1992;12:555-73.