

염색체 4번 D4Z4 결손이 확인된 얼굴어깨위팔근육 디스트로피 가족 1예

이재영, 김지영, 김종구, 강지훈, 최재철, 이정석, 강사윤

제주대학교 의학전문대학원 신경과학교실

Abstract

A family of facioscapulohumeral muscular dystrophy confirmed by D4Z4 deletion on chromosome 4q35

Jae Young Lee, Jee Young Kim, Joong-Goo Kim, Ji-Hoon Kang, Jay Chol Choi, Jung Seok Lee, and Sa-Yoon Kang

Department of Neurology, Jeju National University School of Medicine, Jeju, Korea

Facioscapulohumeral muscular dystrophy (FSHD) is an autosomal dominant form of muscular dystrophy characterized by progressive weakness and wasting of the facial, shoulder-girdle and upper arm muscles. Recently, FSHD is diagnosed by a molecular genetic test showing a deletion of integral copies of a 3.3 kb DNA repeat motif named D4Z4. We report a family showing clinical and genetic findings consistent with the FSHD. (J Med Life Sci 2009;6:184-186)

Key Words : Autosomal dominant, D4Z4, Facioscapulohumeral muscular dystrophy

서론

얼굴어깨위팔근육 디스트로피(Facioscapulohumeral muscular dystrophy, FSHD)는 상염색체 우성 질환으로 2만 명당 1명 정도의 유병률을 보이며, 이는 Duchenne근육 디스트로피, 근육긴장 디스트로피 다음으로 흔한 근육병이다. FSHD는 천천히 진행되는 경과를 거치는 비교적 양성 질환이며, 특징적으로 비대칭적인 근육위약과 위축이 주로 안면근, 어깨, 상지 근육에 발생한다¹⁾. 또한 근육 외 증상으로 60-65% 환자에서 고주파 난청, 망막 혈관 기형이 나타나며, 일부에서는 정신 지체와 간질이 동반되는 것으로 알려져 있다²⁾. 상염색체 우성으로 유전되는 가족력과 특징적인 임상 증상을 보이는 환자에서 진단은 어렵지 않지만, 10-30% 가량에서 발생하는 산발형의 경우 유전자 분석을 통해 진단적 혼동을 줄일 수 있다. 저자들은 임상적으로 FSHD가 의심되는 한 가족에서 유전자 분석을 통해 이를 확진하였기에 보고하고자 한다.

증례

23세 남자가 초등학교 이후부터 서서히 진행되는 양상지의 위약

과 근위축을 주소로 내원하였다. 환자는 초등학교 때부터 입을 내밀어 휘파람을 불지 못하였고, 양상지의 근위약이 서서히 진행하였다. 고등학교 때부터는 육안으로 보일 정도로 양쪽 볼과 어깨, 근위부 팔에 비대칭적인 근위축이 있으면서 팔을 들어올리기가 힘들어졌다. 양하지의 위약이나 감각 장애 및 근육통은 호소하지 않았다. 과거력에서 주산기 문제를 포함한 특이 병력은 없었다. 환자는 2남 중 둘째로 형은 특별한 증상이 없었으나, 어머니가 어려서부터 서서히 진행되는 양상지 및 안면 근육의 위약을 보였다. 그러나 어머니의 위약과 근위축은 환자보다 경미하여 뚜렷한 위축은 관찰되지 않았다. 혈압은 120/80 mmHg, 심박동수는 분당 70회, 호흡수는 20회로 생체 징후는 정상이었다. 이학적 검사상 심폐음은 정상이었으나, 하복부 돌출과 비대칭적인 체간 변성, 요추 전만증이 관찰되었다. 신경학적 검사에서 의식은 명료하였고, 언어 기능은 정상이었으며, 전문대학을 졸업한 학력으로 MMSE (Mini-mental state examination) 검사에서 30점/30점을 보였다. 양측 동공 반사와 안구 운동은 정상이었으며, 청력 검사도 정상이었다. 안면 감각은 정상이나 안면 근육 위축과 위약이 동반되어 휘파람 불거나 입을 앞으로 내미는 표정을 짓지 못하였다. 특히 얼굴 아래쪽의 양볼이 위축되어 있었다. 목젓이나 혀의 편위는 관찰되지 않았고, 발음 장애나 삼킴 곤란은 없었다. 목근육과 양쪽 상지의 근력은 MRC grade III-IV 정도로 굵힘 운동이 편운동에 비해 근력 약화가 현저하였다. 양상지의 근육 중 상완이두근과 어깨 세모근, 극상근의 위축이 현저하게 관찰되었으나 아래팔 부위 근육의 위축은 경미하였다(Fig. 1). 양하지의 위약이나 위축은 관찰되지 않았다. 사지의 감각과 건반사는 정상이었고 병적 반사는 관찰되지 않았다. 소뇌 기능은 정상이었으며 정상

Received : 10 July 2009, Revised : 3 August 2009, Accepted : 6 August 2009

Address for correspondence : Sa-Yoon Kang
Department of Neurology, Jeju National University School of
Medicine, 66 Jejudaehakno, 690-756, Jeju, Korea
E-mail : neurokang@jeju.ac.kr

보행을 보였다. 혈청검사에서 LDH 598 IU/L, CK 609 IU/L로 경한 상승을 보였으며, 갑상선 기능은 정상이었다. 환자는 운동 시 경한 호흡곤란을 호소하였고, 폐기능검사상 중등도의 폐쇄성 환기장애가 있었다. 심전도 검사는 정상이었다. 신경전도 검사에서 상하지의 감각 및 운동 신경은 정상이었고, 근전도 검사에서 우측 상완이두근, 어깨세모근, 고유집게머잡근 및 첫째 등쪽뼈사이근에서 저진폭의 다상성 전위를 보여 근육병증임을 확인하였다.

가족력과 환자의 임상 양상을 고려할 때 FSHD가 의심되어 4q 염색체를 EcoRI digestion 후 D4Z4 repeat가 포함된 절편을 만들어 내어 크기를 측정하는 방법으로 환자와 환자 어머니의 유전자 검사를 시행하였다. 유전자 검사에서 환자와 어머니 모두에서 절편 크기 25 kb, D4Z4 repeat 6 units를 보였다(Fig. 2). 이는 정상인에서 보이는 11-100 units 보다 작은 크기로, D4Z4 repeat의 결손(deletion)이 확인되어 FSHD로 확진되었다.

Figure 1. Morphology of the patient shows more thinner upper arm than forearm (Popeye appearance) typical of facioscapulohumeral muscular dystrophy.

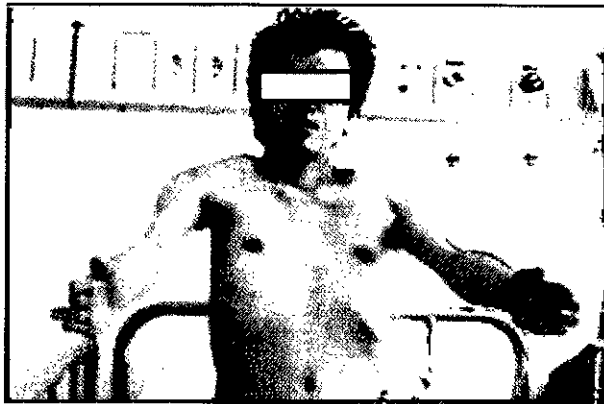
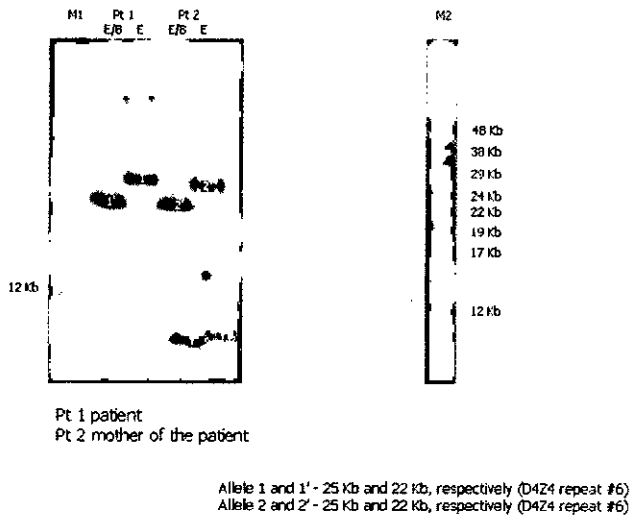


Figure 2. Conventional electrophoresis and southern blot analysis of EcoRI and EcoRI/BlnI digested DNA from the patient and his mother revealed a 22-kb sized EcoRI fragment (patient, * mother of the patient) resistant to BlnI digestion.



고 찰

FSHD는 안면근, 어깨주위근 그리고 상지 근육의 비대칭적인 위약을 보이는 질환으로 점차 진행하여 하복부, 골반부 및 하지의 근육까지도 위약이 발생한다. 하지에서는 주로 발꿈근을 침범하며 다른 근육병과 비교할 때 외안근, 연수근, 호흡근과 심근의 침범은 드문 것으로 알려져 있다. 혈청 CPK는 정도에서 증등도로 상승을 보일 수 있다. 근전도 검사나 근생검 시 비특이적인 만성 근병증 소견이 나타난다¹⁾. 초기의 특징적인 근육침범 분포와 우성으로 유전되는 가족력을 보이는 경우 임상적으로 진단은 어렵지 않지만, 일부 가족력이 없는 산발형의 경우나 골반근이나 하지의 위약이 동반된 진행된 FSHD 환자의 경우 다른 근육병과의 감별이 어려울 수 있다. 1990년대 FSHD 가족에서 (CA)_n microsatellite marker를 사용하여 4q 염색체상의 D4S171 locus를 밝혀낸 이후, 최근에는 4q 염색체의 subtelomere에 위치한 다형의 D4Z4 repeat의 결손이 유전적 원인으로 알려져 진단에 이용되고 있다²⁻⁵⁾.

일반적으로 FSHD 유전적 분석은 EcoRI digestion된 genomic DNA를 Southern blot analysis로 p13E-11 probe를 이용하여 절편 크기를 측정하는 방식으로 4q35 염색체의 D4Z4 repeat의 결손을 확인하여 진단하게 된다. 정상인에서 D4Z4 repeat는 11-100 kpnI units로 구성되어 있고, 각각의 unit는 3.3 kb로 절편의 크기는 50 kb 이상을 보인다. 그러나 FSHD 환자에서는 1-10 units를 보이며 상대적으로 작은 10-38 kb 크기를 갖는다⁶⁾. 결손이 커질수록 발병시기가 빠르고 심한 임상 증상을 보이는 것으로 알려져 있으며⁶⁾, 1-3 units를 가진 환자는 대부분 산발형 형태로 보다 심한 임상 양상을 보인다. 반면에 4-10 units를 가진 환자의 경우 가족성 FSHD가 많으며, D4Z4 repeat가 커지면 임상 형태는 다양하게 발생한다¹⁾.

이 질환은 발병 연령이 낮을수록, 그리고 여성에서 보다 심한 임상 양상을 보이는 것으로 알려져 있다. 또한 대를 거듭할수록 발병 연령이 낮아지고 심한 형태의 임상 양상이 발생하는 대물림 악화(anticipation) 현상을 보인다는 보고들이 있다⁷⁾. 대물림악화 현상에 대해 섞임증(mosaicism)이 한 가지 가설로 제시되고 있으나 아직 이에 대한 명확한 유전적 설명은 없으며⁸⁾, 대물림악화를 보인 FSHD 가족내의 세대간 D4Z4 repeat 감소 정도를 비교하였을 때 연관은 명확하지 않다¹⁾. 본 증례에서도 어머니와 아들의 임상 양상을 고려할 때 대물림악화가 의심되었으나 D4Z4 repeat 감소 정도는 동일하였다. FSHD 진단에 이용되는 유전적 검사는 민감도와 특이도가 모두 95%인 매우 정확한 검사이므로, 산발형이나 다른 근육병과 임상적으로 감별이 어려운 경우 도움을 받을 수 있다⁹⁾. 유전자 분석을 이용한 진단법은 최근에 국내에 소개되었고, D4Z4 분석으로 진단된 예가 보고되었다¹⁰⁾.

본 증례의 경우 중증도의 전형적인 FSHD 임상 양상이 관찰되고 폐쇄성 환기장애를 보인 점이 특징적인 소견이라 할 수 있다. 저자들은 가족력과 특징적인 임상 증상을 보이는 FSHD 한 가족을 경험하였고, 이를 D4Z4 repeat 결손 분석을 통해 확진하였기에 이를 보고한다.

참 고 문 헌

- 1) Tawil R, van der Maarel SM. Facioscapulohumeral muscular dystrophy. *Muscle Nerve* 2006;34:1-15.
- 2) Padberg GW, Brouwer OF, de Keizer RF, Dijkman G, Wijmenga C, Grote JJ, et al. On the significance of retinal vascular abnormalities and hearing loss in facioscapulohumeral muscular dystrophy. *Muscle Nerve* 1995;2:73-80.
- 3) Wijmenga C, Frants RR, Brouwer OF, Moerer P, Weber JL, Padberg GW. Location of facioscapulohumeral muscular dystrophy gene on chromosome 4. *Lancet* 1990;336:651-3.
- 4) Wijmenga C, Hewitt JE, Sandkuijl LA, Clark LN, Wright TJ, Dauwerse HG, et al. Chromosome 4q DNA rearrangements associated with facioscapulohumeral muscular dystrophy. *Nat Genet* 1992;2:26-30.
- 5) van Deutekom JC, Wijmenga C, van Tienhoven EA, Gruter AM, Hewitt JE, Padberg GW, et al. FSHD associated DNA rearrangements are due to deletions of integral copies of a 3.2 kb tandemly repeated unit. *Hum Mol Genet* 1993;2:2037-42.
- 6) Lunt PW, Jardine PE, Koch MC, Maynard J, Osborn M, Williams M, et al. Correlation between fragment size at D4F104S1 and age of onset or at wheelchair use, with a possible generational effect, accounts for much phenotypic variation in 4q35-facioscapulohumeral muscular dystrophy (FSHD). *Hum Mol Genet* 1995;4:951-8.
- 7) Tawil R, Forrester J, Griggs RC, Mendell J, Kissel J, McDermott M, et al. Evidence for anticipation and association of deletion size with severity of facioscapulohumeral muscular dystrophy. *Ann Neurol* 1996;39:744-8.
- 8) Schapira AHV, Griggs RC. *Muscle Disease*. 1st ed. Boston: Butterworth-Heinemann, 1999:65-8.
- 9) Orrell RW, Tawil R, Forrester J, Kissel JT, Mendell JR, Figlewicz DA. Definitive molecular diagnosis of facioscapulohumeral muscular dystrophy. *Neurology* 1999;52:1822-26.
- 10) Lee SC, Ki CS, Lee SH, Im HK, Koh SH, Lee KY, et al. Facioscapulohumeral muscular dystrophy confirmed by D4Z4 analysis. *J Korean Neurol Assoc* 2008;26:292-4.