

분자유전자검사로 확진된 척수소뇌운동실조 2형 한가족 3례

고신대학교 의학부 신경과학교실

박영혁 · 장용석 · 김광수 · 유경무

Three Cases of Spinocerebellar Ataxia Type 2 in a Family Confirmed by Molecular Genetic Study

Young Hyuk Park, M.D., Yong Seok Jang, M.D.,
Kwang Soo Kim, M.D., Kyung Moo Yoo, M. D.

Department of Neurology, Kosin Medical College

Abstract

Background The autosomal dominant cerebellar ataxia (ADCA) represent a clinically and genetically heterogeneous group of disorders linked by progressive deterioration in balance and coordination. Recently, CAG trinucleotide repeats have been identified in inherited neurodegenerative disease by molecular genetic study. Spinocerebellar ataxia 2(SCA2) is one form of ADCA type 1 and a multi-systemic syndrome caused by abnormal expansion of unstable CAG repeat in a novel gene located on chromosome 12q23-24. **Methods** We have genetic study on a family members presenting with combination of gait ataxia, dysarthria, impairment of eye movement, pyramidal and extrapyramidal signs. **Results** All members of the third generation of pedigree represented gait disturbance and dysarthria. MRI revealed some degree of atrophy of cerebellum and brainstem. Three of them had expanded CAG repeat in a novel gene located on chromosome 12q23-24. **Conclusions** We report three cases of SCA2 in a family confirmed by expanded SCA2 alleles.

Key Words : SCA2, Molecular genetic study.

서 론

상염색체 우성 유전성 소뇌실조(autosomal dominant cerebellar ataxia; 이하 ADCA)는 소뇌와 그 구심성 및 원심성 신경섬유의 퇴행으로 인하여 균형과 협조운동의 진행성 장애를 보이는 유전성 질환이다. 임상양상은 소뇌성 운동실조, 구음장애, 추체로증상, 핵상성 안근마비, 안신경위축, 치매, 말초신경질환, 추체외로증상 등 여러 증상이 복합되어 나타날 수 있다.¹⁾ 최근 유전자검사를 통하여 유전성 소뇌실조를 일으키는 여러 종류의 유전자 결함이 밝혀지고 있으며 이를 이용한 진단이 이루어지고 있다. 척수소뇌운동실조 2형은 염색체 12q23-24의 과도한 CAG(C:cytosine, A:Adenine, G:Guanine) 반복에 의하여 발병한다.

저자들은 한 가족에서 소뇌실조, 구음장애, 안구운동장애, 추체로 및 추체외로 증상 등을 보이고 유전자검사에 의해 12번 염색체 장완에 증가된 CAG 반복이 확인되어 SCA2로 진단한 3례를 보고하고자 한다.

연구대상 및 방법

1) 연구대상

연구대상은 부산출신의 한국인 가족으로 신경학적 진찰 및 유전자검사 등이 이루어진 6례였다.

2) 유전자검사 방법

유전자검사는 6례에서 실시하였다. 말초 혈액 10ml씩을 채혈하여 5mM EDTA로 처리된 시험관에 담아 냉장보관 하였다. 보관된 혈액 10ml에 nucleus preparation buffer(0.3M sucrose, 10mM Tris HCl(pH 7.5), 5mM MgCl, 1% triton x100) 40ml를 첨가하여 실온에서 10분간

용혈시켰다. 15분간 2,800rpm으로 원심분리하여 상층액을 버리고 lysis buffer(0.075M NaCl, 0.024M EDTA (pH 8.0) 500 μ l를 넣었다. 10% SDS(sodium dodecyl sulfate) 125 μ l와 protease K(10mg/ml) 50 μ l를 넣어 45°C에서 8시간 배양하였다. chloroform과 phenol을 이용한 DNA 순수분리방법¹⁾과 ethanol을 이용한 DNA 침전방법¹⁾을 써서 DNA를 얻었다.

결 과

병력청취상 신경학적 이상이 있을 것으로 추정되었던 사람은 한가계 17례 중 7례였으며, 모계에 의한 상염색체 우성유전으로 생각된다(Fig. 1).

발병연령은 25-30세였으며, 2례는 보행장애가 먼저 시작되었고, 1례는 구음장애가 첫 증상이었다. 세 증례 모두 12번 염색체 장완의 SCA2 유전자의 CAG 반복수를 측정된 결과 3례에서 CAG 반복수가 정상에 비해 증가되어 있었다. 유전자검사서에서 증상이 없었던 가족원은 CAG 반복수가 모두 22였으며, 증상이 있었던 가족원들은 모두 44로 증가되었다(Fig. 2).

증례 1 (III-3)

42세 남자로 20년 전부터 몸이 흔들거리고 걸을 때 휘청거리는 증상이 나타났다. 2년 뒤 구음장애가 나타났고 정밀한 작업시 손의 협조운동장애를 보였다. 증상이 서서히 진행하여 발병 10년째 경부터 직장일을 하기가 힘들었고, 다리 힘은 괜찮았으나 몸이 흔들려서 난간을 잡지 않고는 계단을 내려오기가 힘들어졌으며, 구음장애가 심해져서 주위 사람들이 자신의 말을 알아듣기가 힘들 정도였다. 최근에는 남의 도움 없이는 평지 보행에도 어려움이 있었다. 과거력상 특이소견은 없었으며, 발육장애도 없었다. 가족력상 외할머니(I-4), 어머니(II-2), 형, 여동생 등이 보행장애와 구음장애를 보였다. 형은 25세경 보행장애와 구음장애를 보였고, 증상이 점점 악화되어 평지 보행이 어려웠으며, 39세에 사망하였으나 정확한

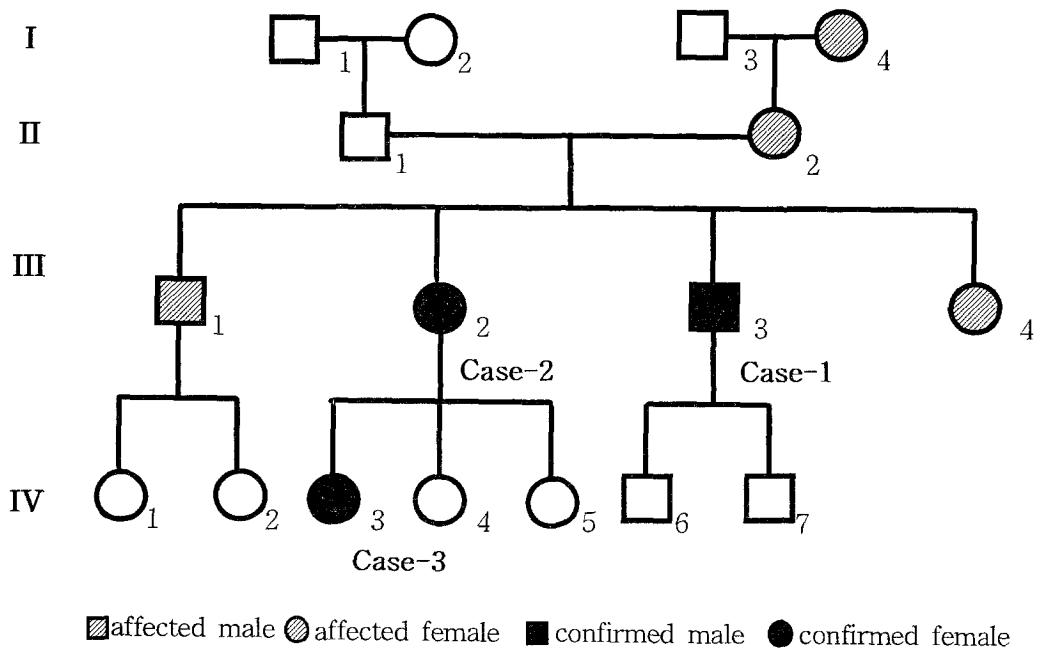


Fig. 1. The pedigree of SCA2 family. History taking was possible in 10 members. Neurologic examination and molecular genetic analysis were performed in cases III-2, III-3, IV-1, IV-2, IV-3, and IV-4.

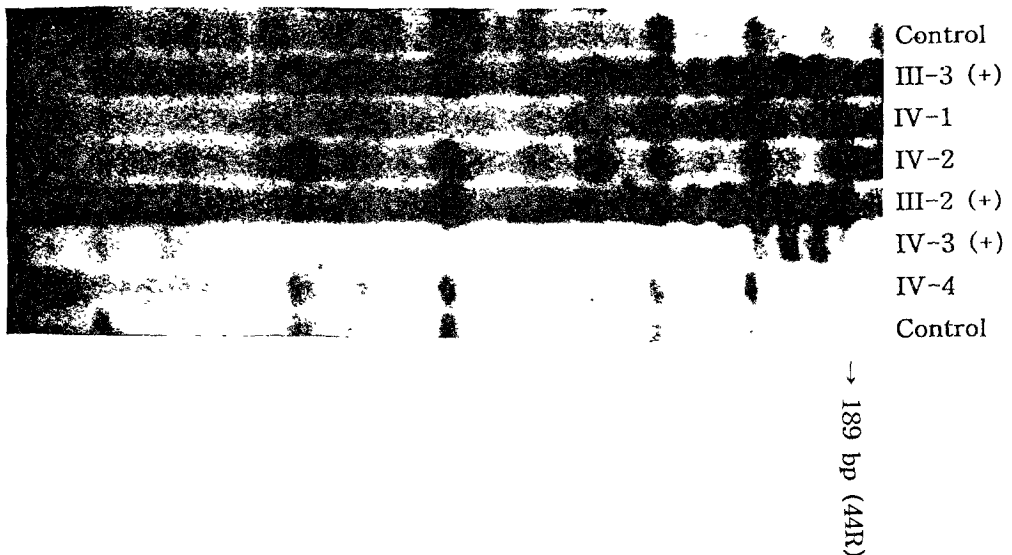
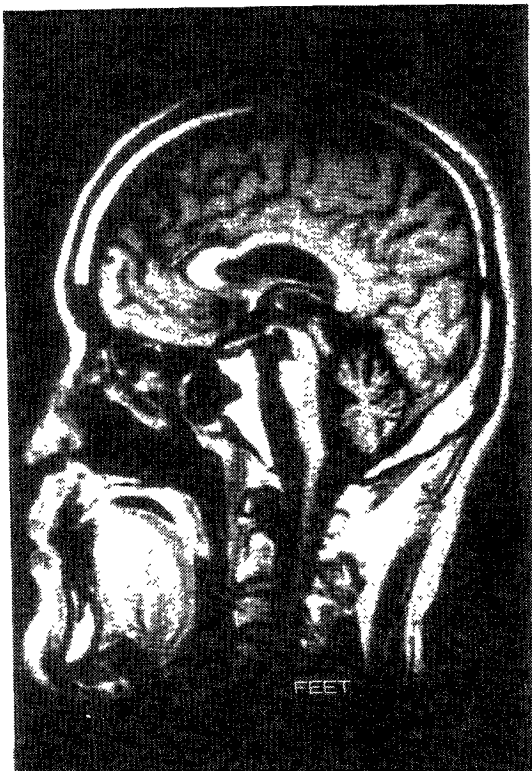


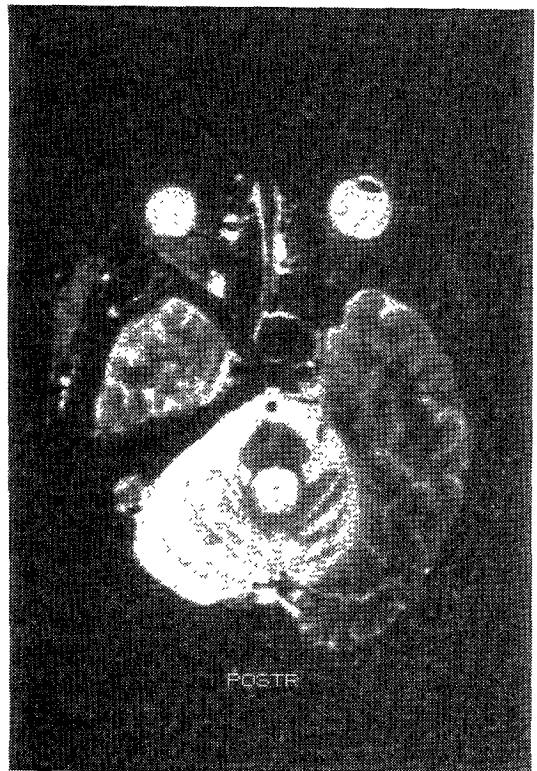
Fig. 2. Detection of the CAG expansions in the case by genomic PCR analysis.

사망원인은 알 수 없었다. 여동생은 28세 경부터 계단을 힘들게 오르며 걸어갈 때 넘어지려 하였으며 말이 심하게 어눌하였다. 신경학적 검사상 의식은 명료하였고 지남력, 기억력, 판단력 등은 모두 정상이었다. 구음장애가 있었으며 수직 및 수평주시 안구운동(pursuit eye movement)은 정상이었으나, 수평 및 수직 단속성 안구운동(saccadic eye movement)시 시작이 느렸고 측정 과소를 보였다. 그 외 뇌신경검사는 정상이었다. 소뇌기능검사상 급속반복길항운동(rapid-alternating movement)은 양손에서 장애가 있었으며, 손가락-코 검사(finger-to-nose test)는 양쪽 모두에서 실조를 보였다. Romberg검사는 시행할 수 없었고 직렬보행을 시행하기 어려울 만큼 심

한 운동실조를 보였다. 보행시 다리를 넓게 벌리고 비교적 좁은 보폭으로 걸었으나 보폭의 간격이 일정치 않았으며 무릎이 신전된 채로 강직성 보행을 보였다. 사지의 심부건반사는 대칭적으로 증가되어 있었고 양측 무릎 간대성 반사(patella clonus)가 관찰되었으며 족저반사는 굴전이었다. 사지근력 및 체감각 등은 정상이었다. 간이정신상태검사(mini mental status examination : MMSE)는 30점으로 정상이었다. 안저검사상 망막의 변성이나 색소성 망막염 등은 없었다. 전기생리학적 검사상 신경전도속도는 정상이었다. 뇌자기공명영상에서 교뇌와 소뇌에 위축이 있었고 제 4뇌실의 확장이 관찰되었다 (Fig. 3).



a



b

Fig. 3. A T1-weighted midsagittal view(a). Note that prepontine cistern and fourth ventricle, as well as cerebellar sulci, are widened. A T2-weighted axial brain MRI image scan(b).

증례 2 (III-2)

49세 여자로 30세 경부터 보행장애가 나타나서 서서히 진행하였다. 5년 전부터 구음장애가 발생하였으며, 손의 힘은 정상이었으나 물체를 잡기가 어려워졌다. 연하곤란은 없었으며, 남의 도움없이 평지보행이 가능한 상태였다. 과거력상 특이 소견은 없었다. 신경학적 검사상 의식은 명료하였고 지남력, 기억력, 판단력 등은 모두 정상이었다. 수직 및 수평주시 안구운동은 정상이었으며, 단속성 안구운동시 시작이 느리고 측정과속을 보였다. 그 외 뇌신경이상은 없었다. 소뇌기능검사상 급속반복길항운동은 양손에서 장애가 있었으며 손가락-코 검사상 양쪽 모두 실조를 보였다. 직렬보행에 장애를 보였으며 보행시 다리를 넓게 벌리고 비교적 좁은 보폭으로 걸었으며 무릎이 다소 신전된 채로 강직성 보행을 보였다. 사지의 심부건반사는 대칭적으로 증가되어 있었고 족저반사는 굴전이였다. 사지근력 및 체감각 등은 정상이었다.

증례 3 (IV-3)

26세 여자로 1년 전부터 말이 약간 어눌해졌다. 신경학적 검사상 경한 구음장애가 있는 것 이외에 특이한 소견은 없었다.

고 찰

1891년 Menzel에 의해 처음으로 상염색체 우성으로 유전하는 가족성 소뇌 실조증 환자의 병리학적 특성이 보고된 이래 소뇌 피질, 뇌교 기저부, 감람핵 등에 신경원소실을 보인다는 공통점으로 인해 감람-교-소뇌 위축(olivopontocerebellar atrophy; 이하 OPCA)이라는 병명으로 불려왔다. 소뇌질환의 증상이 특징적이긴 하나 뇌간, 기저핵, 척수, 망막, 말초신경이상증상 등이 종종 동반되어 Holmes는 척수뇌교퇴화(spino-cerebellar degeneration), 소뇌피질퇴화 및 OPCA 등으로 구별하였으며, Konigsmark와 Weiner는 병리학적 소견에 임상 소견을 추가하여 다섯 가

지 형태로 세분하였다.²⁾ 그러나 이러한 분류법은 환자가 생존해 있는 동안 발견할 수 없는 OPCA라는 병리학적인 소견에 근거한다는 문제가 있다. Harding은 임상소견에만 근거한 분류법을 제시하여 상염색체 우성으로 유전하는 진행성 소뇌실조 이외에 시신경위축, 안구운동마비, 치매, 근위축, 추체외로 증상 등을 나타내는 경우를 제 1형 ADCA, 소뇌실조에 색소성 망막 변성이 동반되는 경우를 제 2형 ADCA, 순수한 소뇌실조만을 나타내는 경우를 제 3형 ADCA 등으로 분류하였다.³⁾ 본 증례(증례 1-3)는 소뇌성 운동실조, 구음장애, 안구운동장애, 추체로징후 및 추체외로징후 등을 보였고, 젊은 나이에 증상이 시작되었고, 색소성 망막변성은 보이지 않은 점 등으로 보아 ADCA type I에 해당하였다.

최근 유전성 소뇌실조 환자에게 대한 유전자검사가 행해지면서 여러 종류의 유전자결함이 밝혀졌고 과도한 CAG 반복에 의한다는 사실이 밝혀졌다. 제 1형 ADCA는 한가지 질환이 아니라 여러 종류의 유전자의상에 의해 생긴다는 사실이 밝혀졌으며 동일한 유전자결함을 가진 한 가족 내에서도 유전자결함의 종류에 따라 각기 다른 발병연령과 임상양상을 보일 수 있다는 것이 알려지면서 임상소견에 의한 분류도 한계점을 드러내고 있어 유전자검사에 의한 유전자의 위치에 따라 분류되어지고 있다. 지금까지 알려진 이상 유전자의 위치로 SCA1은 6번 염색체 단완의 6p22-23,⁴⁾ SCA 2는 12q23-24.1,⁵⁾ SCA3/MJD는 14q32.1,⁶⁾ SCA4는 16q22.1,⁷⁾ SCA5는 11번 염색체의 중심질부위,⁸⁾ SCA6은 19q13,⁹⁾ SCA7은 3p12-21.1,¹⁰⁾ dentatorubropallidoluysial atrophy (DRPLA)는 12p¹⁰⁾ 등으로 밝혀졌다.

SCA2는 제 1형 ADCA의 한 형태로 Ozorco 등¹¹⁾이 Cuba의 Holguín지방에서 263례의 상염색체 우성 유전성 소뇌실조증 환자들의 임상양상을 보고하였다. Ozorco 등¹¹⁾은 SCA2의 발병연령이 평균 35세라고 하였으나 본 증례들의 발병연령은 22-30세로 비교적 초기에 발병하였다. SCA2는 다른 제 1형 ADCA에서처럼 보행실조, 구음장애, 급속반복길항운동장애 등의 소

뇌 증상과 함께 안구운동장애, 심부건반사의 이상 등의 소견을 보이거나 시신경위축, 색소성 망막변성 등은 없었으며, 치매, 무도병 등 추체외로증상, 말초신경장애에 의한 감각이상등은 매우 드물게 동반되고, 근연축, 체위성 진전과 활동진전이 흔히 동반되는 것이 다른 제 1형 ADCA에 속하는 환자들과 다르다. 본 증례1-3은 소뇌성 운동실조, 구음장애, 안구운동장애, 추체로 징후 및 추체외로징후 등을 보였으며, 추체외로증상이나 말초신경장애는 보이지 않았다. Gispert 등¹²⁾ 및 Imbert 등⁵⁾은 SCA2환자의 유전자검사결과 염색체 12q23-24에 이상이 있으며 과도한 CAG 반복에 의한다는 사실을 규명하였다. Daniel 등¹⁾은 SCA2의 CAG 증가 범위가 35-56개라고 하였으며, 본 증례 모두 CAG 수가 44개로 SCA2의 분자유전자검사상 진단기준에 해당하였다.

결 론

저자들은 소뇌성 운동실조, 구음장애, 안구운동장애, 추체로징후 및 추체외로징후 등을 보인 한국인 한가족에서 유전자검사를 이용하여 SCA2로 확진된 3례를 경험하였기에 보고하는 바이다.

참고문헌

1. Daniel HC, Susan P, Carla PF, Lucy JT, Stefan MP : The prevalence and wide clinical spectrum of the spinocerebellar ataxia type 2 trinucleotide repeat in patients with autosomal dominant cerebellar ataxia. *Am J Hum Genet* 60 : 842-850, 1997
2. Konigsmark BW, Weiner LP : The olivopontocerebellar atrophies : a review. *Medicine* 49 : 227-241, 1970
3. Burk K, Abele M, Kichgans J, Skalej M, Laccone F, Didierjean BA, Klockgether

T : Autosomal dominant cerebellar ataxia type 1 : clinical features and MRI in families with SCA1, SCA2 and SCA3. *Brain* 119 : 1497-1505, 1996

4. Orr HT, Chung M, Banfi S, Kiatkowski Jr TJ, Servadio A, Beaudet AL, McCall A E : Expansion of an unstable trinucleotide CAG repeat in spinocerebellar ataxia type 1. *Nat Genet* 4 : 221-226, 1993
5. Imbert G, Saudou F, Yvert G, Devys D, Trottier Y, Garnier JM, Weber C : Cloning of the gene for spinocerebellar ataxia type 2 reveals a locus with high sensitivity to expanded CAG/glutamine repeats. *Nat Genet* 14 : 285-291, 1996
6. Kawaguchi Y, Okamoto T, Taniwaki M, Aizawa M, Inoue M, Katayama S : CAG expansion in a novel gene of Machado-Joseph disease at chromosome 14q32.1. *Nat Genet* 8 : 221-228, 1994
7. Flanigan K, Gardner K, Alderson K, Galster B, Otterud B, Leppert MF, Kaplan C : Autosomal dominant spinocerebellar ataxia with secondary axonal neuropathy (SCA4) : Clinical description and genetic localization to chromosome 16q22.1. *Am J Hum Genet* 59 : 392-399, 1996
8. Ranum LPW, Schut LJ, Lundgren JK, Orr HT, Livingston DM : Spinocerebellar ataxia type 5 in a family descended from the grandparents of President Lincoln maps to chromosome 11. *Nat Genet* 8 : 280-284, 1994
9. Benomar A, Krols L, Stevanin G, Cancel G, LeGuern E, David G, Ouhabi H : The gene for autosomal dominant ataxia with pigmentary macular dystrophy maps to chromosome 3p12-p21.1. *Nat Genet* 10 : 84-88, 1995
10. Nagafuchi S, Yanagisawa H, Sato K,

- Shirayama T, Ohsaki E, Bundo M, Takeda T : Dentatorubral and pallidoluyesian atrophy expansion of an unstable CAG trinucleotide on chromosome 12p. Nat Genet 6 : 14-18, 1994
11. Orozco G, Nodarse FA, Cordoves SR, Auburger G : Autosomal dominant cerebellar ataxia : clinical analysis of 263 patients from a homogeneous population in Holguin, Cuba. Neurology 40 : 1369-1375, 1990
12. Gispert S, Twells R, Orozco G : Chromosomal assignment of the second locus for autosomal dominant cerebellar ataxia (SCA2) to chromosomal 12q23-24.1. Nat Genet 4 : 295-299, 1993