표적패널염기서열분석 기술을 통해 진단한 SPG11유전자 변이를 보인 얇은 뇌량 유전경직하반신마비

김혜림 민영기 홍상빈 김만진^a 성문우^a 신제영

서울대학교병원 신경과, 진단검사의학과^a

SPG11 Mutation in Hereditary Spastic Paraplegia with Thin Corpus Callosum Diagnosed by Targeted Gene Panel Sequencing

Haelim Kim, MD, Young Gi Min, MD, Sang Bin Hong, MD, Man-Jin Kim, MD^a, Moon-Woo Seong, MD^a, Je-Young Shin, MD

Departments of Neurology and Laboratory Medicine^a, Seoul National University Hospital, Seoul, Korea

J Korean Neurol Assoc 38(4):359-361, 2020

Key Words: High-throughput nucleotide sequencing, Hereditary spastic paraplegia, Arnold-Chiari malformation

유전경직하반신마비(hereditary spastic paraplegia)는 점차 진행되는 하지의 강직 및 마비를 특징으로 하는 신경퇴행질환이다. 임상 양상에 따라 경직하지마비만을 보이는 순수형(pure form)과 인지기능장애, 시신경위축, 망막변성, 추체외로장애, 운동실조와 소뇌징후, 말초신경병증을 동반한 복합형(complicated form)으로 나뉜다. 얇은 뇌량을 동반한 경직하지마비는 복합형으로 나타나며, 주로 일본에서 보고되었던 바 있고 국내에서는 2004년에 최초로 보고되었다.

기존의 생어 염기서열분석(Sanger sequencing)은 모든 유전자 검사를 하기 어려우며, 비용이 비싸고 시간이 오래 걸린다는 단점이 있다. 이에, 과거 유전경직하반신마비의 50%는 유전자 변이가 밝혀지지 않았다.¹ 차세대 염기서열분석(next generation sequencing)은 하나의 유전체를 무수히 많은 조각으로 분해하여 동시에 읽어내는 방식이다. 이는 비교적 빠르고 경제적인 방법으로 여러 신경계질환의 진단을 용이하게 한다.

유전경직하반신마비의 유전자 변이는 다양하다. 저자들은 아놀드-키아리증후군(Arnold-Chiari malformation)으로 오진되어 후두

와 감압술(posterior fossa decompression)까지 받았으나 이후 차세대 염기서열분석을 통해 얇은 뇌량을 동반한 SPG11유전자 변이 경직하지마비로 진단된 사례가 있어, 이를 포함한 두 증례를 보고하고자 한다.

증례

1. 증례1

36세 여자가 약 10년간 진행되는 양 하지 위약으로 외래 내원하였다. 28세경부터 보행장애 및 O자형 다리로 치료받았다. 이후 두통 및 메스꺼움이 동반되었고 걸음걸이는 더 불편해졌다. 그 외 발음 어눌함, 인지기능저하, 대소변장애는 없었다. 과거력 및 가족력상 특이 소견은 없었다. 타원에서 아놀드-키아리증후군으로 진단하에, 2019년 2월 수술하였으나 걸음걸이에는 차도가 없었다. 이에 환자는 증상에 대한 추가적인 의견을 듣기 위해 본원 내원하였다. 신경계진찰에서는 양하지 근력은 Medical Research Council 4등급이었고, 심부건반사 항진, 우측 바벨스키징후 양상을 보였다. 양 상하지 감각기능은 정상이었다. 전체혈구검사, 뇨검사, 비타민 B12, 당화혈색소, 갑상샘기능검사는 정상이었다. 우측 상하지에서 시행한 근전도검사서 비정상적인 자발 전위는 발견되지 않았으며, 우측 하지에서는 신경재분포 소견을 보였다. 신경전도검사서

Received April 5, 2020 Revised September 29, 2020
Accepted September 29, 2020

Address for correspondence: Je-Young Shin, MD
Department of Neurology, Seoul National University Hospital, 101
Daehak-ro, Jongno-gu, Seoul 03080, Korea
Tel: +82-2-2072-4201 Fax: +82-2-3672-7553
E-mail: neurojy@gmail.com

Figure. (A-E) Radiologic features of case 1 (A-D) and case 2 (E, F). (A) Axial fluid attenuation inversion recovery (FLAIR) shows the ears of the lynx sign (arrows). (B) Sagittal T1-weighted image shows prominent thinning of corpus callosum (arrow) and mild herniation of cerebellum (arrowhead). (C) Sagittal T1-weighted image shows syringomyelia (arrows) along the thoracic spinal cord and (D) shows in T1-weighted axial image. (E) FLAIR shows the ears of the lynx sign (arrows). (F) Sagittal T1-weighted image shows thinning of corpus callosum (arrows).

좌측 정중신경 및 척골신경에서 이상 소견은 없었다. 양측 비골신경 및 뒤정강신경에서 종말잡시의 연장, F파의 연장, 경미한 신경전도속도 감소, 경미한 복합근활동전위의 감소를 보였다. 양측 비복신경의 경미한 지각신경활동전위의 감소를 보였다. 이에 양하지의 감각운동 다발신경병증 소견이 있었으나 환자의 증상을 설명할 정도는 아니었다. 하지의 체감각유발전위검사 결과 양 하지의 말초전도장애 및 운동유발전위검사 결과 양 하지의 중심전도장애를 보였다.

외부에서 2019년 1월, 수술 전 촬영한 척추 자기공명영상검사에서 소뇌 탈장은 5 mm 이하로 아놀드-키아리증후군 진단기준의 경계선이었으며 환자 증상을 설명하기 어려운 정도였다(Fig. B). 흉추의 척수공동증 소견이 있었으나 환자의 증증을 설명할 정도로 심하지 않았다 (Fig. C, D). 뇌 자기공명검사에서 뇌량이 얇아져 있었으며(Fig. B), 측뇌실 이마뿔 주위 백질의 고음영 소견이 보였다(Fig. A). 이에 저자들은 아놀드-키아리증후군 진단 외에 신경퇴행질환 가능성을 고려하여 척추소뇌위축증 및 유전정직하반신마

비 유전자검사를 시행하였다.

척추소뇌위축증 1, 2, 3, 6, 7형검사상 이상은 없었으며, 표적유전자 패널염기서열분석(targeted gene panel sequencing) 기술을 이용한 유전정직하반신마비 유전자검사상 SPG11유전자에서 보고된 변형체(pathogenic variant)인 c.5410_5411delTG (p.Cys1804Profs*25),² 이형집합체 및 c.5866+1G>A (p.Tyr1900Phefs5X)³ 이형집합체가 검출되어 AR-HSP-TCC로 진단되었다.

2. 증례2

26세 여자가 약 4년 전부터 서서히 진행되는 보행장애, 뻣뻣함 및 인지저하로 내원하였다. 과거력 및 가족력상 특이 소견은 없었다. 신경계진찰에서 뇌신경상 이상 소견도 없었다. 근위약감은 없었으나 양 하지에서 심부건반사 항진 및 경직을 보였다. 간이정신상태검사(Mini-Mental State Examination) 결과 23점 및 몬트리올 인지평가 결과 21점이었다. 척추 자기공명검사 결과 이상 소견은

없었다. 이에 본원에서 검사 가능한 유전경직하반신마비 3A, 4형 검사를 시행하였으나 ATL1유전자의 coding 엑손(exon) 및 주변부와 SPAST유전자에서 의미 있는 돌연변이는 발견되지 않았다. 시행한 뇌 자기공명영상검사상 얇은 뇌량 및 측뇌실의 이마뿔 주위 백질의 고음영 소견이 보였다(Fig. E, F). 이에 유전경직하반신마비 의심 하에 표적유전자패널염기서열분석을 하였다. 그 결과, SPG11 유전자에서 보고된 변형체인 c.5866+1G>A (p.Tyr1900Phefs5X)³ 이형집합체와 c.733_734delAT (p.Met245Valfs*2)⁴ 이형집합체가 검출되어 AR-HSP-TCC로 진단되었다.

고 찰

유전경직하반신마비는 임상 양상에 따라 진행되는 하지마비만을 보이는 순수형과 경련, 인지기능장애, 근육위축증, 추체외로장애, 운동실조와 소뇌징후, 말초신경병증 등을 동반하는 복합형으로 나뉜다. 그중 삼염색체우성유전을 보이는 spastin유전자의 변형, SPG4는 순수형 유전경직하반신마비로 가장 흔하다. 증례2의 경우, 당시 검사의 한계로 비록 최종 진단은 늦어졌으나, 지속된 외래 관찰과 차세대 염기서열분석을 통해 유전자 변이를 확인할 수 있었다. 증례1의 경우, 경미한 소뇌 탈출증 및 척수공동증으로 아놀드-키아리증후군으로 오진하여 수술까지 진행한 경우로 차세대 염기서열분석으로 정확한 진단을 할 수 있었다. 이는 탈출증의 정도가 환자의 증상과 맞지 않을 경우 선부른 진단은 지양해야 한다는 교훈을 준다.

SPG11에서는 증례1의 환자와 같이 말초신경병이 나타나기도 한다. 이는 SPG11에서 spastin의 변이로 인해 축삭 소송의 장애가 일어나며 이로 인한 중추 및 말초 축삭의 퇴화로 이어진 결과이다.⁵ 이로 인해 중추신경에서 피질척수로 및 등쪽기둥의 퇴화가 일어난다. 그 결과, 뇌 자기공명영상검사상 얇은 교량 및 측뇌실 이마뿔 주위의 백질 고음영 등 여러 영상 소견을 보인다. 얇은 교량은 SPG11 외에도 SPG15, SPG35, SPG48에서 흔히 나타날 수 있으며, 측뇌실 이마뿔 주위의 백질 고음영 소견, 소위 링크스의 귀(ears of the lynx)는 SPG11 및 SPG15에서 나타날 수 있는 소견이다. 흉추의 척수공동증은 유전경직마비 중 SPG56에서 보고되는 소견이고, SPG11에서는 관련 사례 보고가 없다.⁶ 흉추의 척수공동증이 SPG11의 영상 발현은 아닌지 추가 연구가 필요하겠다.

아직 한국인에서의 유전경직하반신마비의 유전형에 따른 분포 추정 자료는 없으나 27명의 유전경직하반신마비 환자를 대상으로 시행한 유전 변이분석 연구에 따르면 SPAST유전자 변이에 의한 경우가 우성유전형 유전경직하반신마비 원인의 약 90%를 차지하였다.⁷ 연구는 SPAST, ATL1 및 REEP1유전자만 직접 유전자 염기서열분석을 통해 분석한 연구로써 본 증례의 유전자인 SPG11유전자 등은 포함되지 않은 한계가 있다. 최근 차세대 염기서열분석 기술의 확산으로 다양한 유전 변이에 대한 선별검사가 용이해지고 있으며, 본 증례의 환자도 모두 표적 유전자 패널서열분석을 이용해 진단할 수 있었다. 향후 유전경직하반신마비의 감별이 필요한 환자에서 적극적인 차세대 염기서열분석 기술을 적용하면 오진을 줄이고 적절한 유전자 확진이 이루어질 것으로 생각된다. 더 나아가 한국인 유전경직하반신마비 환자의 유전형에 따른 분포 확인 및 표현형-유전형 상관관계(phenotype-genotype correlation)연구에도 도움을 줄 것이다.

REFERENCES

1. Lynch DS, Koutsis G, Tucci A, Panas M, Baklou M, Breza M, et al. Hereditary spastic paraplegia in Greece: characterisation of a previously unexplored population using next-generation sequencing. *Eur J Hum Genet* 2016;24:857-863.
2. Kim SM, Lee JS, Kim S, Kim HJ, Kim MH, Lee KM, et al. Novel compound heterozygous mutations of the SPG11 gene in Korean families with hereditary spastic paraplegia with thin corpus callosum. *J Neurol* 2009;256:1714-1718.
3. Kawai T, Miyamoto R, Mori A, Oki R, Tsukamoto-Miyashiro A, Matsui N, et al. Late-onset spastic paraplegia: aberrant SPG11 transcripts generated by a novel splice site donor mutation. *J Neurol Sci* 2015;359:250-255.
4. Stevanin G, Azzedine H, Denora P, Boukhris A, Tazir M, Lossos A, et al. Mutations in SPG11 are frequent in autosomal recessive spastic paraplegia with thin corpus callosum, cognitive decline and lower motor neuron degeneration. *Brain* 2008;131:772-784.
5. Hehr U, Bauer P, Winner B, Schule R, Olmez A, Koehler W, et al. Long-term course and mutational spectrum of spastacin-linked spastic paraplegia. *Ann Neurol* 2007;62:656-665.
6. da Graça FF, de Rezende TJR, Vasconcellos LFR, Pedroso JL, Barsottini OGP, França MC Jr. Neuroimaging in hereditary spastic paraplegias: current use and future perspectives. *Front Neurol* 2019;9:1117.
7. Kim TH, Lee JH, Park YE, Shin JH, Nam TS, Kim HS, et al. Mutation analysis of SPAST, ATL1, and REEP1 in Korean patients with hereditary spastic paraplegia. *J Clin Neurol* 2014;10:257-261.