전체진유전체염기서열분석에서 동중접합점돌돌변이 EIF2B2유전자 이상이 확인된 소멸백질병

김애령^{ab} 박동호^{cd} 이종목^{ef}

경북대학교병원 재활의학과^a, 경북대학교 의과대학 재활의학과교실^b, 경북대학교병원 안과^c, 경북대학교 의과대학 안과학교실^d, 경북대학교병원 신경과^e, 경북대학교 의과대학 신경과학교실^f

A Vanishing White Matter Disease Case with a Homozygous Point Mutation in the EIF2B2 Gene Assessed by the Whole-Exome Sequencing

Ae Ryoung Kim, MD^{a,b}, Dong Ho Park, MD^{c,d}, Jong-Mok Lee, MD, PhD^{e,f}

Department of Rehabilitation Medicine, Kyungpook National University Hospital, Daegu, Korea^a

Department of Rehabilitation Medicine, School of Medicine, Kyungpook National University, Daegu, Korea^b

Department of Ophthalmology, Kyungpook National University Hospital, Daegu, Korea^c

Department of Ophthalmology, School of Medicine, Kyungpook National University, Daegu, Korea^d

Department of Neurology, Kyungpook National University Hospital, Daegu, Korea^e

Department of Neurology, School of Medicine, Kyungpook National University, Daegu, Korea^f

A 30-year-old female patient presented with a progressive gait disturbance, who had been previously diagnosed for cataract and ovarian failure. Brain magnetic resonance imaging showed a high signal intensity of white matter in fluid attenuated inversion recovery and low signal intensity in brain volume imaging, suggesting demyelinating leukodystrophy. Genetic analysis confirmed the pathogenic homozygous mutations c.245T>A in the EIF2B2 gene, which is associated with vanishing white matter disease.

J Korean Neurol Assoc 39(1):19-22, 2021

Key Words: Leukoencephalopathies, Cataract, Primary ovarian insufficiency

백질형성장애(leukodystrophy)는 유전 원인에 의해 발생하는 중추신경 백질(white matter) 이상의 수초질환으로 정의하고 있다.¹ 이는 뇌 자기공명영상의 T2강조영상(T2-weighted image)에서는 고신호강도로 나타난다. 동시에, T1강조영상(T1-weighted image)이 고신호강도로 나타나면, 말이집지형성(hypomyelination) 백질형성장애로, 저신호강도로 나타나면, 말이집탈락(demyelinating) 백질형성장애로 분류한다. 추가적인 영상 소견으로 백질 희박화(rarefaction), 낭(cyst), 칼슘침착, 뇌돌보(corpus callosum)얇아짐

등에 따라, 임상적으로 백내장, 뇌전증, 부신기능저하, 자율신경계 이상, 치열(dentition)이상, 피부침착, 혈관망막이상, 월경이상 등과 같은 소견에 따라 아형을 구별할 수 있다.¹

그중 소멸백질병(vanishing white matter disease, OMIM #603896)은 탈말이집형성 백질형성장애 중 하나로서, 보통염색체열성으로 유전되며, 임상적으로 백내장, 실조, 월경이상과 같은 추가적인 증상으로 요약된다. 그러나 발병 나이에 따라 호발하는 증상이 있지만, 그 범위가 넓어 진단이 쉽지 않다. 저자들은 최근 대중화된 유전자분석 중 하나인 전체진유전체염기서열분석(whole-exome sequencing)을 통해 EIF2B2유전자 이상이 확인된 소멸백질병 증례를 보고하고자 한다.

Received April 9, 2020 Revised June 17, 2020

Accepted June 17, 2020

Address for correspondence: Jong-Mok Lee, MD, PhD

Department of Neurology, School of Medicine, Kyungpook National University, 680 Gukchaebosang-ro, Jung-gu, Daegu 41944, Korea

Tel: +82-53-420-5765 Fax: +82-53-422-4265

E-mail: azulmar@gmail.com

증례

30세 여자가 걸음걸이 불편감으로 내원하였다. 환자는 37주에 제왕절개로 태어났으며, 12개월부터 혼자 걸을 수 있을 정도로 특별한 운동발달지연을 보이지 않았다. 8세에 양안 선천백내장으로 수정체유화술 및 후방인공수정체삽입술(phacoemulsification with

posterior chamber lens insertion)을 시행하였다. 학업은 중학교까지 전교 1등을 할 정도로 지능저하는 관찰되지 않았다. 23세까지도 초경이 없어 시행한 검사상 난소기능상실(ovarian failure)을 진단 받고, 호르몬대체요법을 시행하였지만, 불규칙적인 생리가 지속되었다. 24세부터 양측 손의 떨림이 발생하였으며, 26세부터 양하지의 근력저하, 27세부터는 글자 쓰기에 어려움을 호소하는 양상지의

Figure. (A) Pedigree of the patient. The patient's mother does not show symptoms. (B) Left: brain magnetic resonance images at the age of 29. Fluid attenuated inversion recovery (FLAIR) images show a confluent high signal intensity of white matter bilaterally (arrows). Center: brain volume images display low signal intensity corresponding to the lesion of FLAIR images, rendering demyelinating leukodystrophy. The cystic lesion is noted (arrowhead). Right: enhanced lesions are not identified in gadolinium enhanced T1-weight images. (C, D) Optical coherence tomography demonstrates thin retinal nerve fiber layer and macula (normal range: more than 280 nm). (E) Homozygous and heterozygous variants of EIF2B2 gene, c.254T>A are confirmed in the proband and her mother by the Sanger sequencing, respectively.

근력저하가 동반되어, 타 병원에서 검사를 진행하였으나, 진단을 받지 못한 채로 지냈으며, 이후에도 서서히 진행되는 양상을 보였다. 병력상 편마비 또는 편측 반맹과 같은 뇌졸중유사(stroke-like) 증상은 없었다. 가족력으로는 아버지가 57세에 뇌졸중으로 사망하였으며, 환자는 외동딸로 형제자매가 없었고, 어머니에게 환자와 유사한 증상은 없었다(Fig. A).

신체검사서에서 치아부족증(oligodontia)은 확인되지 않았으며, 신경계진찰에서 상하지 근력은 전반적으로 Medical Research Council 등급 3으로 관찰되었으며, 무릎 심부건반사가 4+, 트롬너(Tromner) 및 호프만(Hoffman)현상이 양성으로 확인되었다. 손가락코검사(finger to nose test)나 발꿈치정강이검사(heel to shin test)는 근력저하로 인해 정확한 검사는 불가능하였다.

이전 병원에서 시행한 뇌파, 신경전도검사/근전도검사, 아릴설파타제 A (arylsulfatase A), 갈락토실세라미다제(galactosylceramidase)가 정상이었다는 소견을 바탕으로 추가적으로 시행한 혈액검사상 에스트라디올 15 pg/mL (estradiol, normal range: 21-649 pg/mL), 기저 난포자극호르몬 60.65 mIU/mL (follicle stimulating hormone, normal range: 1.38-16.69 mIU/mL)로 일차난소기능상실(primary ovarian failure)을 시사하는 소견이 확인이 되었다. 이 외, 갑상샘기능검사는 정상이었다. 뇌척수액검사서에서 백혈구는 1개(white blood cell count 1/ μ L)로 확인되었으며, 총단백질 56.2 mg/dL (normal range: 15-45 mg/dL)로 경미하게 증가되어 있었다. 올리고클론띠(oligoclonal band), 바이러스 감염(단순포진바이러스, 수두대상포진바이러스, 거대세포바이러스, 홍역, 풍진, 사람면역결핍바이러스, 사람T세포림프전화바이러스 1형 및 2형) 및 다른 감염병(매독, 세균, 마이코박테륨)의 이상 소견은 관찰되지 않았다. 임상적으로 20년 이상의 병력으로 재발을 반복하기보다 서서히 진행되는 양상으로 탈수초질환의 가능성은 다소 낮아 항아쿠아포린4항체검사는 시행하지 않았다.

뇌병변 변화 확인을 위해 입원 후 시행한 액체감쇠역전회복영상에서 기저핵 상방의 백질에서 대칭적으로 신호가 증가되었다. Brain volume imaging은 동일한 위치에서 신호강도가 떨어져 있었고, 우측 반란형백질중심부(centrum semiovale)에서도 낭(cyst)이 관찰되었다(Fig. B). 두 영상에서 모두 피질 침범은 없었으며, 조영증강T1강조 영상에서 조영증강은 되지 않았다. 빛간섭단층촬영(optical coherence tomography)검사서에서 망막신경섬유층(retinal nerve fiber layer) 및 중심황반두께가 정상인에 비해 얇아져 있었으나, 시야검사에서는 특이 소견이 없었다(Fig. C, D). 확진을 위해 시행한 전체진유전체염기서열분석(whole-exome sequencing, NextSeq, illumina)에서 EIF2B2유전자의 동종접합유전자이상 c.254T>A (p.Val85Glu,

NM_014239.3, Fig. E)이 확인되었으며, 이는 이미 병원성유전자로 알려진 유전자였다.² 추가적으로 이 점돌연변이(point mutation)는 genome aggregation database (gnomAD)에서 이형접합체(heterozygote)로서 0.00007445의 대립유전자빈도(allele frequency)가 관찰되나, 동형접합체(homozygote)는 관찰되지 않았다. 발단자(proband)에서 발견된 과오돌연변이를 생거염기서열분석(Sanger sequencing)을 통해 재확인할 수 있었으며, 증상이 없었던 어머니는 이형접합보인자로 확인이 되었다(Fig. E).

고 찰

백질 이상을 보이는 질환으로 감별을 해야 하는 질환은 광범위하다.¹ 이는 정도의 차이는 있지만 백질 이상을 동반하는 질환이 많기 때문이다. 대표적으로 사립체질환, 카다실, 하시모토뇌병증뿐 아니라 다발경화증, 시신경척수염병주질환까지 포함이 된다. 저자들은 뇌 자기공명영상에서 확인된 미만성 백질형성장애 소견을 바탕으로, 선천백내장, 난소기능상실이 이전부터 있어 왔던 점을 함께 고려하여 만성 혹은 유전질환을 우선 판단하였다. 아울러, 하지 경직, 시신경위축, 정상지적기능 등의 소견이 동반되고 있어, 전체진유전체염기서열분석을 통해 병원성유전자를 확인함으로써 소말백질병을 확인할 수 있었다. 추가적으로 카다실과 관련된 NOTCH3 유전자 이상은 전체진유전체염기서열에서 발견되지 않았다.

소말백질병은 발현 나이에 따라 산전형, 영아형(만 1세 이전 발병), 초기어린이형(만 1-4세), 후기어린이 및 사춘기형(만 4-18세) 그리고 어른형(18세 이상)으로 나뉜다.³ 임상적으로 발병 나이가 빠를수록 구축, 백내장, 췌장염, 간비장비대(hepatosplenomegaly) 등이 관찰된다. 이에 비해, 발병이 늦을수록, 건반사가 동반되는 경직, 몸통실조(truncal ataxia), 시신경위축, 근력저하, 떨림이 관찰될 수 있으나, 운동 및 지적 발달 지연, 말초신경침범은 흔하지 않은 것으로 알려져 있다.² 그러나 백내장, 하지 경직, 시신경위축, 근력저하로 요약되는 본 환자의 증상은 성장에 따라 연속적으로 나타나고 있으므로, 성인 환자에서도 소아에서 호발하는 증상을 놓치지 않아야 하겠다. 특히, 난소기능상실은 소말백질병에서 2번째로 흔한 장기침범으로 난소백질형성장애(ovarioleukodystrophy)로도 알려질 정도로 유명하여, 백색질형성장애 환자를 접근할 때 필수적으로 확인이 필요하다.⁴

진핵해독시작요소(eukaryotic translation initiation factor, EIF)2B는 알파, 베타, 감마, 델타, 엡실론의 5개의 소단위로 구성되어 있으며, 이는 EIF2B1에서 EIF2B5까지의 유전자로 각각 해독되는 것으로 알려져 있다.⁴ 이 진핵해독시작요소2B 단백질은 구아노신

이인산(guanosine diphosphate)이 붙은 진행해독시작요소를 구아노신삼인산(guanosine triphosphate)이 붙은 진행해독시작요소로 변환하는 데 작용을 하며, 구아노신삼인산 진행해독시작요소는 mRNA가 리보솜에서 단백질합성을 시작하는 데 기여한다. 만약, EIF2B1에서 EIF2B5유전자 중 어느 것이라도 이상이 있으면 진행해독시작요소2B의 활성도가 떨어지게 되고 궁극적으로 단백질합성 기능이 저하된다. 특히, 교세포(glial cell)는 상대적으로 진행해독시작요소의 활성도가 낮은 것으로 알려져 있으며, 유전자이상으로 활성이 더 떨어지게 되어 취약한 것으로 알려져 있다.⁴

지금까지 보고된 EIF2B2유전자의 Val85Glu 동형접합체 이상은 성인과 어린이로부터 모두 관찰되었던 점을 바탕으로 판단할 때, 표현형-유전형 상관관계는 아직까지 뚜렷하지 않은 것으로 판단하고 있다.⁵ 또한, 병의 과정을 바꿀 수 있는 뚜렷한 치료는 없는 상태이다.⁴ 다만, 병을 악화시킬 수 있는 스트레스 노출은 피하는 것이 중요하다.⁴

소멸백질병은 임상적 소견의 범위가 넓기 때문에, 성인 환자는 의식, 인지기능저하가 뚜렷하지 않고, 다양한 장기를 침범할 수 있

다는 점에서 소아 환자와 표현형이 다르다는 점을 염두에 두며, 유전자검사를 통해 진단 및 다학적 증상 관리가 필요하겠다.

REFERENCES

1. Vanderver A, Tonduti D, Schiffmann R, Schmidt J, van der Knaap MS. Leukodystrophy Overview. [online] [cited 2020 Apr 9]. Available from: URL:https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24501781.
2. Wei C, Qin Q, Chen F, Zhou A, Wang F, Zuo X, et al. Adult-onset vanishing white matter disease with the EIF2B2 gene mutation presenting as menometrorrhagia. *BMC Neurol* 2019;19:203.
3. van der Knaap MS, Fogli A, Boespflug-Tanguy O, Abbink TEM, Schiffmann R. Childhood Ataxia with Central Nervous System Hypomyelination / Vanishing White Matter. [online] [cited 2019 Apr 4]. Available from: URL:https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20301435.
4. van der Knaap MS, Pronk JC, Scheper GC. Vanishing white matter disease. *Lancet Neurol* 2006;5:413-423.
5. Lee JS, Lee S, Choi M, Lim BC, Choi J, Kim KJ, et al. eIF2B-related multisystem disorder in two sisters with atypical presentations. *Eur J Paediatr Neurol* 2017;21:404-409.