

제8형 가족성척수소뇌성실조증 1예

성균관대학교 의과대학 삼성서울병원 신경과학교실, 진단검사의학교실*

이상현 기창석* 조형인 이평원 김종원* 이원웅

A Case of Familial Spinocerebellar Ataxia Type 8

Sang Hyeon Lee, M.D., Chang Seok Ki, M.D.*, Hyung In Cho, M.D., Pyung Won Lee, M.D.,
Jong Won Kim, M.D.*, Won Yong Lee, M.D., Ph.D.

Department of Neurology and Laboratory Medicine*, Samsung Medical Center,
Sungkyunkwan University School of Medicine, Seoul, Korea

Spinocerebellar ataxia type 8 (SCA8), originally described in a family characterized by pure cerebellar ataxia, is caused by the expansion of combined CTA/CTG repeats on chromosome 13q21. We experienced a 26-year-old man who presented with a 10-years history of slowly progressive gait ataxia, dysarthria and blepharospasm. We performed genetic studies for SCA1, 2, 3, 6, 7 and 8, and detected CTA/CTG repeat expansion in the SCA8 gene. We now report the first Korean familial case of SCA8 confirmed by genetic study.

J Korean Neurol Assoc 22(6):659~662, 2004

Key Words: Spinocerebellar ataxia type 8, CTG repeat, Blepharospasm

척수소뇌성실조증 제8형(SCA 8형)은 염색체 13q21에 CTG 삼핵산 반복서열의 확장으로 발병하는 질환이다.¹ 또한, 척수소뇌성실조증 중에서 CAG 반복서열의 확장이 아닌 다른 삼핵산 반복서열의 증가로 발생한 최초의 질환이다.¹ 최근 분자유전학의 발달에 힘입어 임상적으로 척수소뇌성실조증으로 생각된 환자들의 확장에 많은 도움을 주고 있지만 다양한 유전적 및 임상적 이질성으로 적어도 20% 정도의 환자에서는 유전학적 원인이 밝혀지지 않은 것으로 간주하고 있다.² 저자들은 SCA 1형, 2형, 3형, 6형, 7형에 대한 검사가 정상이었던 환자에서 복합 CTA/CTG 반복서열의 확장이 발견되어 SCA 8형으로 진단하고 이를 보고하는 바이다.

중 레

26세 남자가 고등학교 1학년 경부터 발생한 보행장애를 주소로 병원에 왔다. 등산을 하던 중 하산 길에 양 다리가 후들거리며 중심을 잘 잡지 못하는 증상이 처음 발생하였다. 중학교 3학년 때 간간히 글쓰기가 부자연스럽다고 느낀 적이 있었다고 하였다. 과거력에서 발달과정의 지연은 없었고 특별한 질환을 앓은 적도 없었다. 가족력에서 53세인 어머니가 40세경부터 손이 떨려 글씨를 잘 쓰지 못하는 증상과 보행장애가 나타나 점차 진행하였고 연하곤란으로 인한 흡입성 폐렴을 앓으며 52세경부터는 거의 혼자서는 거동을 하지 못하는 상태로 누워서만 지낸다고 하였다. 환자의 보행장애는 서서히 진행되는 양상이었고 간혹 사례가 들리며, 실조성 구음장애와 말하는 중간에 말이 잘 안 나오는 단속성 언어도 병발되었다. 5년 전부터 양 안검이 수축하여 쉽게 눈을 뜨지 못하는 안검경련이 나타났다.

신경학적검사항 대뇌교위 피질기능은 정상이었고, 뇌신경검사항 안구의 추적운동은 정상이었으나 느린 단속운동(slow pursuit)과 함께 따라잡기 양상(catch-up saccade)이 관찰되었다. 안진은 관찰되지 않았다. 안면신경검사서 눈감기를 시키면 과도한 안검경련(blepharospasm)이 동반되면서 눈뜨기 장애가 10-20초 정도 지속

Received February 10, 2004 Accepted May 14, 2004

* Address for correspondence **Won Yong Lee, M.D., Ph.D.**

Department of Neurology, Samsung Medical Center
Sungkyunkwan University School of Medicine
50 Irwon-dong, Gangnam-gu, Seoul, 135-710, Korea
Tel : +82-2-3410-3593 Fax : +82-2-3410-0052
E-mail : wylee@smc.samsung.co.kr

되는 소견을 보였다. 소뇌기능검사상 양상지에서 겨냥이상과 의도성 진전이 관찰되고 Romberg 검사상 눈을 뜬 상태에서 좌우로 약간씩 흔들리고 눈을 감게 하면 흔들림이 심해지는 경향이 있었다. 직렬보행(tandem gait)을 시켰을 때는 좌우로 심하게 흔들려 서 있기도 힘들어 전혀 수행하지 못하였다. 자연스러운 보행 시에는 족저가 확장되고(wide-base) 보행실조가 관찰되었다. 근력 및 감각기능은 정상이었다. 근 긴장도는 특히 상지에서 저긴장증을 보였고 하지에서는 양외위에서 슬관절을 갑자기 굴전시킬 때 강직이 관찰되었다. 심부건반사는 상하지에서 항진되었고 양측에서 바빈스키 징후가 양성이었다. 갑상선기능 및 항체, 부갑상선호르몬, 종양표지자, 비타민 B12, 엽산, 지단백검사들은 모두 정상이었고 심전도 및 뇌파에서 특기할 만한 이상 소견은 보이지 않았다. 뇌 MRI상 심한 소뇌의 위축과 경도의 뇌간 위축이 있었으나 대뇌는 정상이었다(Fig. 1). 가족력이 있는 소뇌기능장애와 영상 소견을 고려하여 척수소뇌성 실조증(spinocerebellar ataxia; SCA)을 감별하기 위해 SCA1, 2, 3, 6, 7형에 대한 유전학적검사를 하였고 모두 정상 범위 내의 삼핵산 염기서열의 반복이 관찰되었다. 이에 저자들은 추가로 SCA 8형의 진단을 위한 검사를 하였다. SCA 8형의 진단을 위해 환자와 환모, 그리고 환모의 손아래 여동생 3명에 대해서 말초혈액 DNA를 추출한 후, polymerase chain reaction-polyacrylamide gel electrophoresis (PCR-PAGE) 및 Long PCR을 하였다. 그 결과, 환자는 25회의 정상적인 CTA/CTG 반복 횟수를 보이는 대립유전자(allele)와 함께 매우 증가된 CTA/CTG 반복 횟수를 가진 대립유전자가 PCR-PAGE에서 확인되었다. 또한, Long-template PCR을 이용하여 반복 횟수가 증가된 대립유전자의 크기를 확인한 결과, 약 280개(정상; 16-37개¹) 정도로 증가되어 있음을 알 수 있었다(Fig. 2). 추가로 환모와 환모의 가장 손아래 여동생에서 각각 약 283개와 약 112개의 증가된 복합 CTA/CTG 반복서열이 확인되었다. 무증상인 환모의 가장 손아래 여동생은 결혼을 하지 않은 상태로 보인자(carrier)로 평가하였다(Fig. 3).

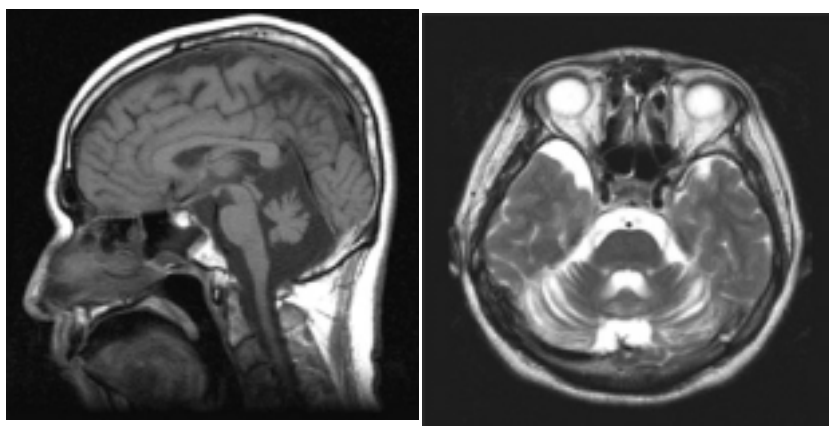


Figure 1. Magnetic resonance images of the patient. These show marked cerebellar atrophy with relatively mild atrophy of the brainstem.

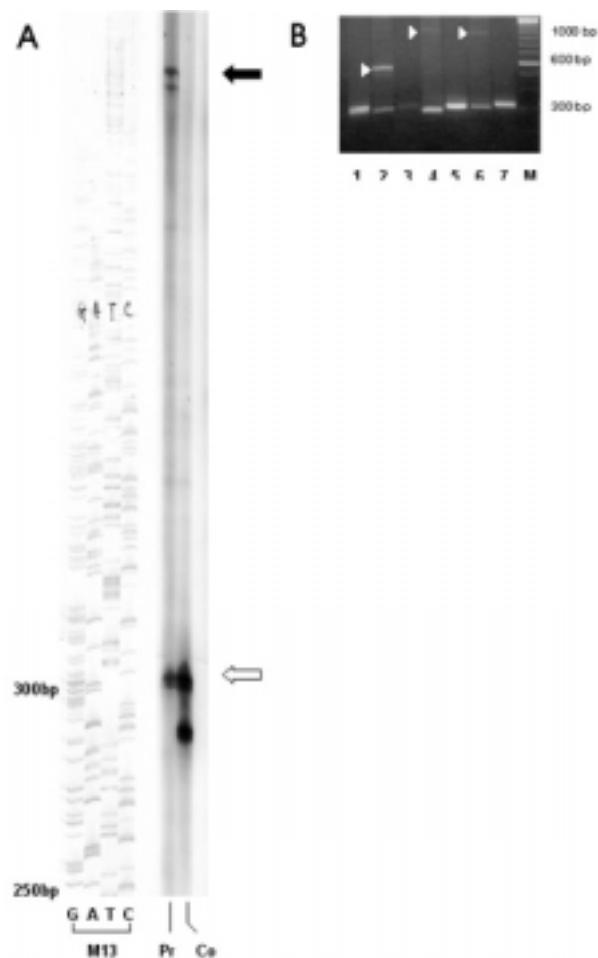


Figure 2. Molecular genetic analysis of CTA/CTG repeat expansion in the SCA8 gene. (A) Polymerase chain reaction (PCR)-polyacrylamide gel electrophoresis demonstrates an expanded allele (filled arrow) as well as a normal allele (open arrow) in the proband, while two normal alleles are shown in control. (B) Long-template PCR also reveals expanded alleles in proband (Lane 6; 280 repeats), mother (Lane 4; 283 repeats), and one of three maternal aunts (Lane 2; 112 repeats). M, 100 bp size marker; M13, M13 vector size marker; Pr, proband; Co, control; Lane 1-3, proband's maternal aunts; Lane 4, mother; Lane 5, father; Lane 6, proband; Lane 7, control.

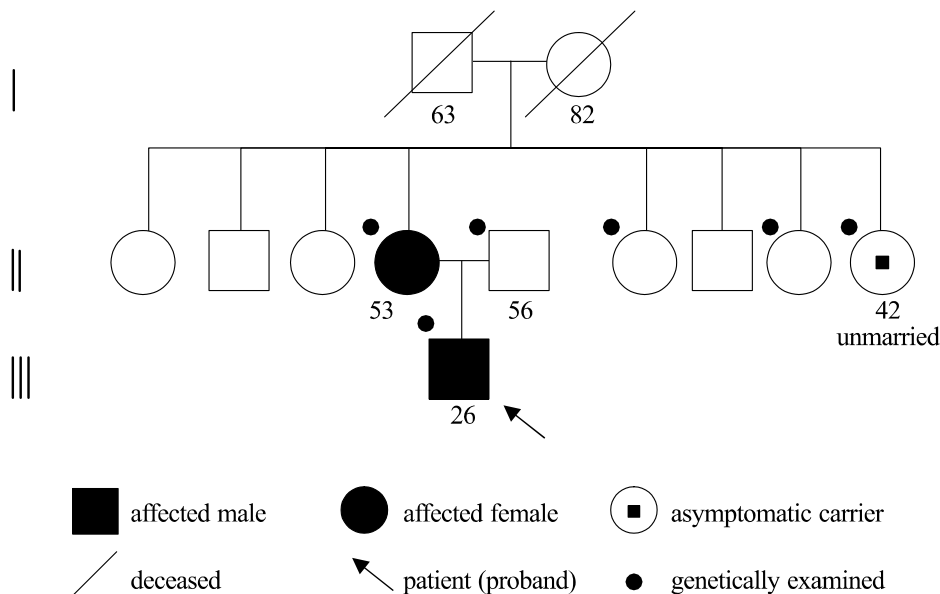


Figure 3. Pedigree of the family of the reported patient.

고 찰

SCA 8형은 우성 유전성 소뇌실조증 제1형의 하나로 염색체 13q21영역에 위치하는 비 해독된 CTG 반복서열의 확장으로 인하여 발병하는 것으로 받아들여지고 있다.¹ SCA는 유전적 및 임상적으로 다양한 이질성을 갖는 것으로 알려져 있고 SCA 8형의 경우에도 우성유전 외에 열성유전 및 산발성 증례가 보고되고 있다. 임상 증상을 살펴보면 서서히 진행되는 보행실조와 구음장애, 그리고 소뇌성 안구진탕 등을 보일 수 있고 추체로 및 추체외로 증상과 근긴장도 저하 및 심부건반사의 항진 등이 동반될 수 있는 것으로 보고되었다.¹ 방사선학적으로는 비교적 소뇌에 국한된 위축 소견이 관찰되어 SCA 6형과 유사한 것으로 알려져 있다.³ 본 환자는 임상 양상과 가족력, 그리고 방사선학적 소견을 고려할 때 SCA가 의심되어 SCA 8형에 대하여 추가 검사를 하였고, 환자와 환모 및 이모 중 한 명에서 복합 CTA/CTG 반복서열의 확장을 확인하였다(Fig. 2).

SCA 8형의 병인론에서 CTG 반복서열의 확장이 갖는 병리적 기능에 대한 논란이 있어왔다. 기존의 논문에서 188명의 대조군 중 1명의 정상 성인에서, 그리고 1,306명 중 2명의 정상 성인에서 107개 이상의 CTG 반복서열의 확장을 보고하였다.^{4,5} 또한, 부계 유전 시는 반복서열의 감소를 보이며 모계 유전 시에는 반복서열의 확장이 관찰되어 모계 유전에 관한 성향이 제시되고 있다.¹ 이러한 성향에 관하여는 남자의 정자 내에서 세대를 거치면서 축소된 반복서열을 확인하여 부계 유전 시의 감소된 유전 투과율을 설명하였다.⁶ 또한 안정적인 CTA 반복서열의 세대간 유전과는 달리 CTG 반복서열은 종자의 불안정성을 갖고 있어 이러한 불안정성이 SCA 8형의 유전자좌에 높은 돌연변이율을 일으킬 것으로 제시된 바 있

다.⁷ 그러나 1999년 최초 보고 이후 여러 나라의 연구를 살펴보면 대조군의 99% 정도에서 40개 미만의 CTG 반복서열을 보이고 있어 CTG 반복서열 증가의 진단적 가치는 높다고 생각된다.^{1,3,8} 앞으로도 SCA 8형의 유전자좌의 유전적 다형성 존재 유무 등에 관한 좀더 면밀한 연구가 수행되어야 할 것으로 생각된다.

유전학적검사의 발달로 새로운 SCA 유형이 발견되면서 현재 22형까지 보고되어 진단에 많은 도움을 주고 있지만, 아직 20% 이상의 환자들은 정확한 유전학적 원인이 밝혀지지 않은 것으로 간주되고 있다.² 국내에서는 주로 SCA1, 2, 3, 6, 7형에 대한 검사를 하고 있으며 많은 환자들을 확진하였고 이를 토대로 유형별 빈도나 임상 양상에 대한 연구가 보고되었다.^{9,10} 향후에도 밝혀진 여러 유형의 SCA에 대한 검사법이 지속적으로 도입되어 환자들의 정확한 진단과 이에 따른 유전적 상담을 하면서 효과적인 치료법을 연구, 개발하도록 노력해야 할 것이다. 저자들은 국내에서 처음으로 SCA 8형의 환자 및 가족을 경험하였기에 이를 보고하는 바이다.

REFERENCES

1. Koob MD, Moseley ML, Schut LJ, Benzow KA, Bird TD, Day JW, et al. An untranslated CTG expansion causes a novel form of spinocerebellar ataxia (SCA8). *Nat Genet* 1999;21:379-384.
2. Devos D, Schraen-Maschke S, Vuillaume I, Dujardin K, Naze P, Willoteaux C, et al. Clinical features and genetic analysis of a new form of spinocerebellar ataxia. *Neurology* 2001;56:234-238.
3. Ikeda Y, Shizuka M, Watanabe M, Okamoto K, Shoji M. Molecular and clinical analyses of spinocerebellar ataxia type 8 in Japan. *Neurology* 2000;54:950-955.

4. Stevanin G, Herman A, Durr A, Jodice C, Frontali M, Agid Y, et al. Are (CTG)_n expansions at the SCA8 locus rare polymorphisms? *Nat Genet* 2000;24:213.
5. Worth PF, Houlden H, Giunti P, Davis MB, Wood NW. Large, expanded repeats in SCA8 are not confined to patients with cerebellar ataxia. *Nat Genet* 2000;24:214-215.
6. Moseley ML, Schut LJ, Bird TD, Koob MD, Day JW, Ranum LP. SCA8 CTG repeat: en masse contractions in sperm and intergenerational sequence changes may play a role in reduced penetrance. *Hum Mol Genet* 2000;9:2125-2130.
7. Silveira I, Alonso I, Guimaraes L, Mendonca P, Santos C, Maciel P, et al. High germinal instability of the (CTG)_n at the SCA8 locus of both expanded and normal alleles. *Am J Hum Genet* 2000;66:830-840.
8. Cellini E, Nacmias B, Forleo P, Piacentini S, Guarnieri BM, Serio A, et al. Genetic and clinical analysis of spinocerebellar ataxia type 8 repeat expansion in Italy. *Arch Neurol* 2001;58:1856-1859.
9. Lee WY, Jin DK, Oh MR, Lee JE, Song SM, Lee EA, et al. Frequency analysis and clinical characterization of spinocerebellar ataxia types 1, 2, 3, 6, and 7 in Korean patients. *Arch Neurol* 2003;60:858-863.
10. Jin DK, Oh MR, Song SM, Koh SW, Lee M, Kim GM, et al. Frequency of spinocerebellar ataxia types 1,2,3,6,7 and dentatorubral pallidoluysian atrophy mutations in Korean patients with spinocerebellar ataxia. *J Neurol* 1999;246:207-210.