

얼굴어깨위팔근육디스트로피의 임상적 특징과 유전학적 분석

연세대학교 의과대학 신경과학교실, 강북삼성병원 신경과^a, 양산부산대학교병원 신경과^b, 국민건강보험공단 일산병원 신경과^c

홍지만 김승민 선우일남 서권덕 심동석 서범천^a 김대성^b 조정희^c 최영철

Clinical Features and Genetic Analysis of Fascioscapulohumeral Muscular Dystrophy

Ji-Man Hong, MD, Seung-Min Kim, MD, Il-Nam Sunwoo, MD, Kwon-Duk Seo, MD, Dong-Suk Shim, MD, Bum-Chun Suh, MD^a, Dae-Seong Kim, MD^b, Jeong-Hee Cho, MD^c, Young-Chul Choi, MD

*Departments of Neurology, Yonsei University College of Medicine, Kangbuk Samsung Hospital^a, Seoul, Korea
Pusan National University Yangsan Hospital^b, Yangsan, Korea
National Health Insurance Corporation Ilsan Hospital^c, Goyang, Korea*

Background: Facioscapulohumeral muscular dystrophy (FSHD) is associated with contractions of the polymorphic D4Z4-repeat array in 4q35 and has the distinctive clinical presentation of an initial involvement of the facial, shoulder-girdle, and upper-arm muscles. The aim of the present study was to determine clinical characteristics in Korean patients with FSHD and potential relationships between contracted D4Z4-repeat size and the FSHD phenotype. **Methods:** We studied 34 genetically confirmed patients who had repeat sizes less than 38 kb, and analyzed their clinical manifestations with a structured protocol. The expressed phenotypes were scored according to the Clinical Severity Score formulated by Ricci and van Overveld.

Results: The clinical spectrum ranged widely, from asymptomatic individuals with minimal signs to wheelchair-bound patients. The initial affects were mainly in the facial muscles (68.8%), followed by the shoulder-girdle muscle (28.1%). Asymmetric features of the face and shoulder girdle were also important findings (71.9% and 90.0%, respectively). Winging scapular (87.5%), transverse smile (84.4%), Beevor's sign (68.8%), and sleeping with eyes opened (59.4%) were clinically important signs. There was a significant negative correlation between repeat size and clinical severity ($r=-0.38$, $p=0.03$).

Conclusions: Distinctive clinical characteristics of FSHD are descending progression and asymmetric distribution of the muscle weakness. Our results also confirmed that the severity of FSHD increases with decreasing D4Z4-repeat size.

J Korean Neurol Assoc 27(1):42-48, 2009

Key Words: Facioscapulohumeral muscular dystrophy, Clinical characteristics, Severity, Genotype

서 론

얼굴어깨위팔근육디스트로피(Fascioscapulohumeral

Received September 8, 2008 Revised November 4, 2008
Accepted November 11, 2008

* Young-Chul Choi, MD, PhD

Department of Neurology, Gangnam Severance Hospital Yonsei University College of Medicine, 612 Eonjuro, Gangnam-gu, Seoul, 135-720, Korea

Tel: +82-2-2019-3323 Fax: +82-2-3462-5904

E-mail: ycchoi@yuhs.ac

muscular dystrophy, FSHD)는 Duchenne 근육디스트로피(Duchenne muscular dystrophy)와 근육긴장디스트로피(Myotonic muscular dystrophy)에 이어 세 번째로 흔한 근육디스트로피로서 상염색체 우성으로 유전된다.¹ 유병률은 대략 20,000명당 한 명 정도로 알려져 있으며 1885년에 Landouzy와 Dejerine에 의해서 처음으로 기술되었다. 가족력이 있는 경우가 대부분이지만 전체 환자의 약 10% 정도는 새로운 돌연변이인 것으로 알려져 있고,² 새로운 돌연변이에 의한 산발적인 경우가 약 30%까지 있다는 보고도 있다.³

임상적으로는 얼굴부터 시작하여 어깨이음 부위, 위팔, 골반과 하지 근육으로 근력약화가 순차적으로 천천히 진행되는 것이 특징이다. 여성보다 남성에서 임상 증상이 더욱 심한 것으로 알려져 있고,⁴ 발병 시기와 증상의 진행 정도는 개인에 따라 다양하며, 일부는 유아기에 발병되어 어린 시절부터 심각한 장애를 겪기도 한다.¹ 하체의 근육은 얼굴과 어깨, 위팔보다 진행되는 경우가 상대적으로 적어 독립적인 보행을 하지 못하고 휠체어에 의존하는 경우가 약 20% 정도이다.¹ 심폐기능과 음식을 삼키는 기능은 일반적으로 잘 침범되지 않기 때문에 평균 수명은 정상으로 알려져 있으며, 근육 외 증상으로는 고주파 영역에서의 난청(high frequency hearing loss), 망막모세혈관확장증(retinal telangiectasias), 심방부정맥(atrial arrhythmias), 정신지체 등이 있다.⁵

유전학적으로 1990년에 최초로 4번 장완 35 염색체 위치에 FSHD와 연관된 결함이 밝혀졌고, 이후 프로우브 13E-11을 이용하여 EcoRI 제한효소 처리를 한 후 생기는 절편의 크기 감소가 진단적 가치가 있다고 인정받게 되었다.⁶ 정상인에게는 4번 장완 염색체 35 위치에 D4Z4라 하는 15개 이상의 KpnI 단위 반복서열이 있는데 FSHD 환자는 12개 미만의 반복서열만을 보인다.⁷ 따라서 유전학적 진단은 DNA 제한효소(EcoRI)를 이용한 절편의 크기(38 kb 이하), 즉 D4Z4 반복서열 크기로 약 95%에서 확진을 내릴 수 있다.^{8,9} 하지만 아직까지 FSHD의 원인 유전자는 찾지 못한 상태이다.

지금까지 알려진 FSHD의 유전형과 표현형과의 관계에서 주목할 점은 FSHD의 임상 중증도와 EcoRI 절편 크기의 상관관계이다. EcoRI 절편의 크기는 첫 증상 발현 시기 및 증상의 중증 정도, 진행 속도 등과 대략적으로 역상관계가 있기 때문에 절편의 크기가 작으면 작을수록 병의 진행이 비교적 빠르고 더욱 심한 임상 양상을 보이는 것으로 알려져 있다.¹ 임상 중증도는 다양한 기준으로 평가되어 왔으나 1999년 Ricci 등이 사용한 10 단계의 임상중증척도(Clinical severity scale : CSS)가 보편적으로 많이 사용되고 있다.¹⁰

FSHD는 임상 양상이 매우 다양하여 심한 호흡 부전에서부터 거의 증상이 나타나지 않는 경우도 있고, 심지어 같은 가족 간에서도 서로 다른 양상을 보일 수도 있다. 몇몇 FSHD 가족에서는 구성원 간에 서로 다른 EcoRI 절편 크기를 보이는 유전적 다양성도 보고된 바 있다. 또한 척수근육위축증, 중증근육무력증, 사립체근육병증, 다발근육염 같은 질환들도 얼굴어깨위팔 근육의 위약과 소모가 동반될 수 있어 임상적으로 FSHD라 진단내리는 데 어려움이 있다. 따라서 유전자 검사를 통한 확실한 진단이 필요하며 이를 통해 가족성인지 돌연변이에 의한 환자인지를 판단함으로써 증상 발현을 예측할 수 있고 또한 감소된

EcoRI 절편 크기를 통하여 유전형-표현형의 상관성에 근거하여 증상의 중증도나 예후를 예측할 수 있다. 하지만 국내에서 FSHD에 대한 연구는 매우 미미하여 임상 증상과 근육생검으로 추정 진단하여 보고된 경우가 대부분이었고,¹¹⁻¹³ 최근에서야 EcoRI 절편의 크기가 12 kb인 FSHD 환자가 단신으로 보고되었을 뿐이다.¹⁴

본 저자들은 국내 FSHD 환자들의 임상 양상을 정리하여 그 특징을 살펴보고, 이와 더불어 유전형과 표현형과의 관계를 평가하기 위하여 EcoRI 절편의 크기와 임상 중증도 사이의 상관관계를 연구하였다.

대상과 방법

1. 대상

2004년 3월부터 2007년 5월까지 본원에 임상적으로 FSHD라고 의심되어 의뢰된 환자들을 1994년 Tawil 등이 발표한 FSHD의 진단 기준에¹⁵ 맞게 선별하여 유전학적으로 확진된 34명을 대상으로 하였다.

2. 방법

1) 임상 증상 및 병력 기록

본 저자들은 아래와 같이 각 환자들에 대한 의학적 소견 및 정보를 기록하였다: (1) 병력 - 발현 시기, 첫 증상과 증후, 발달력 등, (2) 임상 양상 - 얼굴, 어깨 등의 비대 여부, 진행 양상, 구축, 심장 질환, 청력 소실, 망막 질환, 정신지체 여부, (3) 신경학적 징후 - 발가락보행(toe gait), 가로미소(transverse smile), Beevor징후, 날개어깨(winging scapula), 돌출등세모근육(prominent trapezius), Popeye 팔, 흉부함몰(chest retraction), 척추전만증, 척추후만증, 척추측만증, (4) 임상 검사 자료 - 혈중 크레아틴키나제, 근전도, 근육생검, (5) 근력 평가(MMT: manual muscle testing)

2) 유전자 검사

환자의 기록지 작성 후에는 5 cc의 혈액을 채취한 후 일본의 National Center of Neurology and Psychiatry, National Institute of Neuroscience에 보내 유전자 분석을 의뢰하였다. 방법은 DNA를 EcoRI와 BlnI 제한효소로 이중 처리한 다음 프로우브 p13E-11을 부합(hybridization)한 후 서던블롯(Southern blotting)을 하였으며 38 kb 이하의 EcoRI 절편 크기를 FSHD라 판정하였다.

Table 1. Patients' clinical characteristics and genetic results

sex/age	first symptom	Age at onset	family history	EcoRI fragment size (kb)	Fa	S	TP	P	Beevor sign	winging scapula	Hearing loss	Tongue atrophy	Trans-verse smile	sleep with eyes open	EMG	muscle biopsy	EKG	CK (U/L)
M/26	Fa	6	N	13	Y	Y*	Y	Y	Y	Y	Y	N	Y	Y	myopathic	ND	ND	197
F/27	Fa	10	N	14	Y	Y*	Y	Y	Y	Y	Y	Y	Y	Y	myopathic	ND	ND	406
M/30	Fa	11	Y	14	Y*	Y*	Y	Y	N	Y	N	N	Y	Y	ND	ND	ectopic P	220
F/29	Fa	10	Y	14	Y*	Y*	N	N	Y	Y	N	N	Y	Y	myopathic	ND	normal	119
F/44	S	16	N	16	Y*	Y*	Y	Y	N	Y	N	N	Y	N	myopathic	neurogenic	normal	154
F/24	Fa	6	N	16	Y*	Y*	Y*	Y	Y	Y	Y	Y	Y	Y	ND	ND	ND	114
F/60	Fa	22	Y	17	Y*	Y*	Y*	Y	Y	Y	N	N	Y	Y	ND	ND	ND	ND
M/51	Fa	17	Y	17	Y*	N	N	N	N	N	N	N	Y	Y	ND	ND	ND	ND
M/34	Fa	7	Y	17	Y*	Y*	Y*	Y*	Y	Y	N	Y	Y	Y	ND	ND	ND	168
F/34	Fa	9	Y	17	Y	Y*	N	N	Y	Y	N	N	Y	Y	myopathic	myopathic	normal	190
M/27	Fa	8	Y	17	Y*	Y*	N	N	Y	Y	N	N	Y	Y	myopathic	ND	normal	1058
M/21	Fa	6	Y	19	Y*	Y*	N	N	Y	Y	N	N	Y	Y	myopathic	dystrophic	normal	421
F/44	Fa	6	Y	19	Y*	N	N	N	N	N	N	N	Y	Y	ND	ND	ND	ND
F/46	Fa	6	Y	19	Y*	Y*	Y	N	Y	Y	N	N	Y	Y	ND	ND	LVH	75
F/35	S	15	N	20	Y	Y*	Y	Y	Y	Y	N	Y	Y	Y	myopathic	ND	normal	406
F/30	P	14	Y	20	Y*	Y*	Y	Y	Y	Y	N	N	Y	Y	myopathic	myopathic	normal	124
M/60	Fa	10	Y	20	Y*	Y*	Y	Y	Y	Y	N	N	Y	Y	ND	ND	ND	ND
F/36	Fa	10	Y	20	Y*	Y*	Y	Y	Y	Y	N	N	Y	Y	ND	ND	ND	ND
F/41	Fa	13	Y	20	Y*	Y*	N	N	Y	Y	N	Y	Y	N	ND	ND	ND	ND
F/17	S	13	Y	20	Y*	Y	Y	Y	Y	Y	N	Y	Y	N	myopathic	ND	ND	408
F/15	Fa	1	Y	20	Y*	Y	Y	Y	Y	Y	N	Y	Y	Y	myopathic	ND	ND	932
M/23	S	17	Y	20	Y	Y*	Y*	N	Y	Y	N	N	N	N	myopathic	ND	normal	353
M/47	Fa	18	N	20	Y	Y	N	N	N	N	N	N	N	N	myopathic	myopathic	ND	211
F/47	S	14	Y	20	Y*	Y*	Y*	Y	Y	Y	N	N	Y	N	ND	ND	ND	149
M/19	S	18	Y	20	Y	Y*	N	N	N	Y	N	N	Y	N	myopathic	ND	normal	203
M/18	Fa	6	N	21	Y*	Y*	N	N	Y	Y	N	N	Y	Y	myopathic	type I 66%	normal	612
M/34	S	21	Y	23	Y*	Y*	N	N	N	Y	Y	N	N	N	myopathic	ND	ND	196
M/26	S	18	Y	25	Y	Y*	N	N	N	Y	N	N	N	N	myopathic	normal	LVH	222
F/29	Fa	14	Y	25	Y*	Y*	N	N	Y	Y	N	N	Y	N	myopathic	myopathic	normal	120
M/21	S	14	Y	23	Y	Y*	N	N	N	Y	N	N	Y	N	normal	ND	normal	387
M/49	Fa	20	Y	23	Y*	Y*	Y*	Y	Y	Y	N	N	N	N	myopathic	ND	ND	217
M/15	Fa	1	N	23	Y*	Y*	Y	Y*	N	Y	N	N	Y	N	myopathic	myopathic	normal	771
F/59	A	A	Y	14	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N	ND	ND	ND	ND
M/28	A	A	Y	17	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N	ND	ND	ND	ND

*asymmetry

A; asymptomatic, F; female, Fa; face muscle, M; male, N; no, ND: not done, P; pelvic girdle, S; shoulder girdle, TP; tibioperoneal muscle, Y; yes.

홍지만 김승민 선우일남 서권덕 심동석 서범천 김대성 조정희 최영철

Table 2. Demographics and characteristics of the patients

Characteristics	Mean (±SD ^a)	Range
Male / Female	17 / 17	
Age (years)	33.7±13.0	15-60
Age at onset (years)	11.8±5.6	1-22
Disease duration (years)	21.3±11.4	1-50
Sporadic / Familial	8 / 26	
EcoRI fragment size (kb)	18.9±3.2	13-25

^aStandard deviation.

Table 3. Summary of important clinical characteristics

	Initial symptom	Asymmetry
Face	22 (22/32, 68.8%)	23 (23/32, 71.9%)
Shoulder-girdle	9 (9/32, 28.1%)	27 (27/30, 90.0%)
Lower limb	1 (1/32, 3.1%)	6 (6/18, 33.3%)

Table 4. Clinical signs and symptoms in 32 symptomatic patients

	Number of subjects studied
Beevor's sign	22 (68.8%)
Transverse smile	27 (84.4%)
Winging scapular	28 (87.5%)
Sleep with eyes opened	19 (59.4%)
Hearing impairment	5 (15.6%)
Tongue atrophy	6 (18.8%)

3) 중증도 평가

FSHD 환자의 표현형은 1999년 Ricci 등이 사용한 임상중증척도를 기준으로 중증도를 나눈 후,⁴ 2005년에 van Overveld 등이 사용한 검사 시점의 나이를 고려한 나이 보정 임상중증척도(age-corrected CSS)를 이용하여 중증도를 점수로 환산하여 평가하였다.¹⁶ 상체와 하체의 이환 여부는 근력 평가(MMT: manual muscle testing)에 의해서 결정하였다.

4) 통계

EcoRI 절편 크기와 임상중증척도와의 관계는 피어슨 상관분석(Pearson correlation test)을 이용하였다. 통계 분석은 SPSS (version 11.0)을 사용하였고 통계학적 유의성은 유의 확률이 0.05 미만인 경우로 정의하였다.

결 과

본 연구에서는 유전자 검사를 통하여 확진된 한국 FSHD 환자들의 임상 양상에 대해 정리하였다(Table 1). 본 연구에 포함된 환자는 총 34명으로 남자 17명, 여자 17명이었고 이 중 8명은 가족력이 없는 산발성이며, 나머지 26명은 가족력이 있었다. 환자의 평균 연령은 33.7±13.0세, 평균 발병연령은 11.8±5.6세였으며, 평균 EcoRI 절편 크기는 18.9±3.2 kb이었다(Table 2).

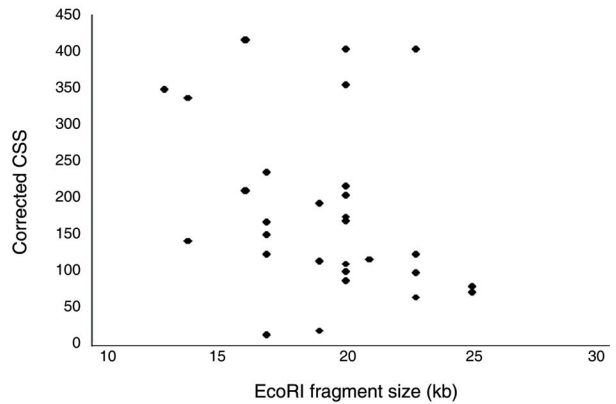


Figure. Scatterplot of EcoRI fragment size (kb) versus age-corrected clinical severity score (CSS) shows inverse relationship between fragment size and clinical severity ($r=-0.38$, $p=0.03$).

임상 증상의 진행은 얼굴에서부터 시작하여 어깨이음, 골반이음 주위의 근력 약화로 이어지는 위에서 아래로의 진행 양상이 뚜렷하였다. 유전학적으로는 FSHD이지만 증상이 전혀 없었던 2명을 제외한 32명의 환자 중 22명이 얼굴 근육의 이상이 첫 자각증상이었다(22/32, 68.8%). 얼굴 근육의 이상 증상은 얼굴 근육의 위약뿐만 아니라 눈을 뜬 채로 수면을 하는 경우, 가로미소, 휘파람이 잘 불어지지 않는 것 등을 환자들이 처음으로 자각하게 된 때를 기준으로 하였다. 9명이 첫 자각증상으로 어깨이음 주위의 근력 약화를 보였다고 하였으며(9/32, 28.1%), 단 1명의 환자가 얼굴 근육의 이상이나 어깨이음 주위가 아닌 골반이음 주위의 근력 약화, 즉 보행장애가 첫 자각증상으로 나타난 후 어깨이음과 얼굴 근육의 이상이 발생하였다고 하였다(1/32, 3.1%, Table 3).

얼굴과 어깨이음 부위의 근력 비대칭이 관찰되었는데 얼굴은 23명이었고(23/32, 71.9%), 특히 어깨이음 주위의 근력 약화가 있는 환자 30명 중 27명에서 경우 육안으로도 어깨이음 주위 근육의 비대칭을 관찰할 수 있었다(27/30, 90.0%, Table 3).

중요한 임상 징후나 증상으로는 날개어깨(28/32, 87.5%), Beevor 징후(22/32, 68.8%), 가로미소(27/32, 84.4%), 눈을 뜬 채로의 수면(19/32, 59.4%) 등이 있었으며, 혀의 위축(6/32, 18.8%)과 주관적인 청력 감소(5/32, 15.6%)같은 근육 외의 증상들도 임상 양상으로 조사되었다(Table 4).

26명의 환자에서 측정된 혈중 크레아틴키나제는 약간 증가된 정도(75-1058 U/L, 평균 324.3 U/L)였으나, 15명이 정상 범위였고 11명이 정상치보다 높았다. 근전도는 21명에서 시행하였는데, 이들 중 20명이 근육병증 소견이었고 1명은 정상이었다. 근육생검은 모두 9명의 환자로부터 얻었으며, 다양한 소견을 보여주었다(Table 1).

EcoRI 절편의 크기와 임상중증도와와의 관계는 우선 Ricci의 임상중증척도만으로 상관관계를 구했을 때도 유의한 관계를 보여 주었지만($r=-0.36$; $p=0.04$), van Overveld의 나이 보정 임상중증척도를 이용하여 상관관계를 보았을 때 약간 더 강한 역의 상관관계를 보였다($r=-0.38$, $p=0.03$, Fig.).

고 찰

가장 특징적인 FSHD의 임상 증상은 비대칭적인 근력약화이다. 본 연구에서도 어깨이음 주위의 근력약화가 있는 환자 30명 중 27명에게서 어깨이음 주위 근육의 비대칭이 뚜렷하게 나타났고, 얼굴의 비대칭 또한 뚜렷한 특징 중 하나였다(71.9%). 본 연구에서의 얼굴 비대칭은 얼굴 근육의 위약만으로 판단한 것이 아니라 표정의 이상도 포함하였다. 어깨이음 주위 근육의 비대칭은 과거의 한 연구에서는 손잡이에 따라 생기는 결과라고 주장하고 있지만, 다른 연구에서는 손잡이와는 상관없음을 보여주기도 한다.¹⁷

FSHD의 다른 중요한 임상적 특징은 신체 상부에서 하부로 내려가는 양상의 근력약화 진행 방식이다. 본 연구에서는 얼굴 근육의 이상이 대부분의 FSHD 환자의 첫 자각증상이었으며(68.8%) 그 다음으로는 어깨이음 주위의 근력 약화가 많았다(28.1%). 보행장애 후에 얼굴과 어깨이음 주위의 위약감을 호소한 경우는 1명이었다. European Neuromuscular Centre FSHD Consortium의 진단법에 의하면 FSHD의 발병은 얼굴 또는 어깨 주위 근육부터 시작한다고 하였다. 그러나 1959년 Chung 등이 발표한 연구에 의하면 약 20%에서 첫 증상이 얼굴 근육 위약부터 시작되었고 자신의 얼굴 근육 위약을 인식하지 못하는 경우까지 감안하면 약 60%까지 볼 수 있다고 보고하였다.¹⁸ 그 외 어깨이음 주위와 하지의 근력 약화는 각각 77%와 12%으로 보고하였다.¹⁸ Padberg 등은 73명의 FSHD 환자 중 첫 증상이 얼굴 근육 위약인 경우가 10%, 어깨이음 주위가 82%, 정강이 근육의 약화가 8%였지만 골반이나 종아리 근육의 위약이 첫 증상인 경우는 없었다고 보고하였다.¹ 본 연구에서 첫 자각 증상으로 얼굴 근육 이상이 어깨이음 주위의 근력 약화보다 많은 이유는 근력 약화뿐만 아니라 표정의 비대칭, 잠을 잘 때 눈을 뜨고 자는 증상 등도 포함하여 조사하였기 때문이라고 생각된다.

FSHD에서 혀에 대한 증상은 아직 알려진 바가 없고, 따라서 혀 근력 약화나 혀의 위축은 FSHD의 진단배제 기준으로 되어 있다.¹⁹ 하지만 본 연구에서는 특이하게도 6명의 환자에서 혀 근육의 위축이 관찰되었다. 이에 대하여 2001년에 Yamanaka 등은 혀 근육 위축을 가진 7명의 FSHD 환자들의 근육병증 근전도 소견과 혀 MRI를 발표하면서 임상적 진단 기준에 혀 위축이

나 근력 약화 소견이 있다 하더라도 FSHD를 배제하지 말 것을 권고한 바 있다.²⁰

보통 FSHD의 첫 증상은 소아기 때부터 시작되는 것으로 알려져 있고, 적어도 20세까지는 신경학적 검사에서 이상이 밝혀지는 경우가 90% 이상이라 한다.²¹ 본 연구에서도 두 명을 제외하고는 20세 이하에서 증상을 처음 자각한 것으로 조사되었다.

날개어깨와 Beevor증후는 FSHD의 매우 중요한 징후들로 알려져 있는데 본 연구에서도 의미 있는 소견이었다. 1990년에 Awerbuch 등은 FSHD 환자 30명 중 27명이 Beevor 징후를 보이는 반면 40명의 정상 대조군에서는 없었음을 보고하면서 비슷한 임상 증상의 다른 증후군과 감별하는 데 도움이 되는 가장 간단한 선별 검사로 결론내린 바 있다.²² 본 연구에서는 가로미소(84.4%)와 눈을 뜬 채로의 수면(59.3%)도 FSHD에서 조사해야 할 의미 있는 중요한 징후로 판단하였다.

FSHD의 근육 외증상은 고주파 영역에서의 청력 감소, 망막 모세혈관확장증, 그리고 심방 부정맥 등이 포함된다.⁵ 대부분은 증상이 심하지 않거나 환자가 자각하지 못하는 것으로 알려져 있다. 본 연구에서는 16명에게서 심전도 검사를 시행하였지만 대부분은 정상이었으며 약간의 좌심실 비대와 이소성 P파(ectopic P wave)가 각각 2명, 1명에서 관찰되었다. 심장전도장애 심전도를 보이는 FSHD 환자들 중 약 5%가 증상이 있으며 심실위빈맥(supraventricular tachycardia)의 경향도 높은 것으로 알려져 있다.²³ 또한 5명의 환자가 주관적인 청력 감소를 호소하였지만, 청력검사를 하지는 않았다. FSHD 환자의 청력감소는 대부분 자각하지 못한다고 하며, 증상을 호소한다면 고주파 영역의 청력 감소가 많아 이에 대한 선별 검사가 필요하다는 보고도 있다.²⁴

본 연구에서 얻은 9명의 근육생검 소견은 모두 비특이적인 근육병증 소견을 보여서 감별에 특별한 진단적 가치를 주지 못하였다. FSHD의 근육생검은 특이적 소견이 없는 것으로 알려져 있지만, 약 40% 정도는 염증세포들의 침윤이 관찰된다는 보고가 있고,¹ 이런 소견이 염증근육병증으로 오인될 정도로 심한 경우도 있는 것으로 알려져 있다.²⁵

FSHD의 유전형과 표현형과의 상관관계에 대한 평가를 다룬 연구는 주로 유럽에서 많이 발표되었다. 임상적 표현형에 대한 평가 기준은 연구마다 다양하였지만, 대체로 발병 나이와 임상 양상의 중증도를 기준으로 한 경우가 대부분이었다. 발병 나이를 기준으로 했던 한 연구에서는 EcoRI 절편의 크기와 첫 증상 발병 시기가 통계적으로 유의한 상관관계($r=0.56$)가 있으며 대체로 절편의 크기가 클수록 발병 시기도 늦춰지는 것으로 보고하였다.²⁶ 이 외 대부분의 연구에서는 임상중증척도를 기준으로 EcoRI 절편 크기와와의 관계를 보고하였는데 절편의 크기가 작을

수록 임상 양상이 더욱 심하고 예후가 좋지 않았다.^{10,27} 동양에서는 유럽에 비해 상대적으로 EcoRI 절편 크기와 표현형에 대한 연구가 적은 편이지만, 1995년 Goto 등이 EcoRI 절편 크기가 28 kb 이하인 29명의 일본 FSHD 환자들을 대상으로 한 연구에서는 발병 연령과 절편 크기가 양의 상관관계($r=0.531$, $p=0.003$)가 있는 것으로 보고하였다.²⁸ 중국에서도 2004년에 16명의 산발성 환자와 11명의 가족력이 있는 FSHD 환자의 발병 연령과 EcoRI 절편 크기에 대한 유의한 상관관계($r=0.899$, $p<0.001$)를 보고한 바 있다.²⁹

Ricci의 임상중증척도의 특징은 골반과 하지, 특히 몸쪽 근육에 이환 정도가 심할수록 높은 단계로 평가받는데 이는 FSHD가 얼굴, 어깨, 위팔 근육에 이환된 후 골반과 하지 쪽으로 진행되기 때문이다. 따라서 골반과 하지 근육의 이환 여부는 FSHD의 진행 정도 및 중증도를 평가하는 데 중요한 기준이 되어 왔다. 또한 임상 양상의 중증도는 질병의 이환 기간에 따라 달라질 수 있기 때문에 검사한 시점의 나이와 발병 연령을 고려하여 결정할 필요가 있다. Ricci의 경우 이를 보완하기 위하여 임상중증척도와 EcoRI 절편 크기를 36세 이하의 나이를 가진 환자들만 따로 상관관계를 보았고, van Overveld 등은 나이를 고려하여 보정한 임상중증척도로 유전형과 표현형의 상관관계를 구하였다.¹⁶ 두 연구 모두 연령 보정하여 분석한 결과에서 보정하지 않은 것보다 더 강한 역의 상관관계를 보여주었고 본 연구에서도 Ricci와 van Overveld의 연구 결과보다는 약하지만 비교적 비슷한 상관관계 결과를 얻을 수 있었다.

결론적으로 국내 FSHD 환자들의 임상 양상은 얼굴어깨위팔근육의 비대칭성과 위에서 아래로의 진행 경과가 가장 큰 특징이며, 이와 더불어 Beevor 징후, 날개어깨, 가로미소, 눈을 뜬 채로의 수면 등도 FSHD를 임상적으로 진단하는 데 있어 유효한 기준이 될 것으로 판단된다. 임상적 중증 정도와 EcoRI 절편 크기의 상관관계는 환자에게 예후를 설명하거나 경과를 예측하는 데 도움을 줄 수 임상 지표로서도 중요한 가치가 있다. 마지막으로, 본 연구에서 정리한 국내 FSHD 환자들의 임상적 특징들은 얼굴어깨위팔근육의 위약과 소모를 야기할 수 있는 다른 질환과의 감별 진단에도 많은 도움이 될 수 있을 것으로 생각한다.

REFERENCES

- Tawil R, Van Der Maarel SM. Facioscapulohumeral muscular dystrophy. *Muscle Nerve* 2006;34:1-15.
- Lunt PW, Harper PS. Genetic counseling in facioscapulohumeral muscular dystrophy. *J Med Genet* 1991;28:655-664.
- Padberg GW, Frants RR, Brouwer OF, Wijmenga C, Bakker E, Sandkuij LA. Facioscapulohumeral muscular dystrophy in the Dutch population. *Muscle Nerve* 1995;2 suppl:81-84.
- Zatz M, Marie SK, Cerqueira A, Vainzof M, Pavanello RC, Passos-Bueno MR. The facioscapulohumeral muscular dystrophy (FSHD1) gene affects males more severely and more frequently than females. *Am J Med Genet* 1998;77:155-161.
- Padberg G, Brouwer OF, de Keizer RJ, Dijkman G, Wijmenga C, Grote JJ, et al. On the significance of retinal vascular disease and hearing loss in facioscapulohumeral muscular dystrophy. *Muscle Nerve* 1995;2 suppl:73-80.
- Wijmenga C, Hewitt JE, Sandkuij LA, Clark LN, Wright TJ, Dauwerse HG, et al. Chromosome 4q DNA rearrangements associated with facioscapulohumeral muscular dystrophy. *Nat Genet* 1992;2:26-30.
- Tawil R, Figlewicz DA, Griggs RC, Weiffenbach B. Facioscapulohumeral dystrophy: a distinct regional myopathy with a novel molecular pathogenesis. FSH Consortium. *Ann Neurology* 1998;43:279-282.
- Upadhyaya M, Maynard J, Rogers MT, Lunt PW, Jardine P, Ravine D, et al. Improved molecular diagnosis of facioscapulohumeral muscular dystrophy (FSHD): validation of the differential double digestion for FSHD. *J Med Genet* 1997;34:476-479.
- Orrell RW, Tawil R, Forrester J, Kissel JT, Mendell JR, Figlewicz DA. Definitive molecular diagnosis of facioscapulohumeral dystrophy. *Neurology* 1999;52:1822-1826.
- Ricci E, Galluzzi G, Deidda G, Cacurri S, Colantoni L, Merico B, et al. Progress in the molecular diagnosis of facioscapulohumeral muscular dystrophy and correlation between the number of KpnI repeats at the 4q35 locus and clinical phenotype. *Ann Neurol* 1999;45:751-757.
- Lee YG, Park GC. Shoulder motion after scapulothoracic arthrodesis of the facioscapulohumeral type of progressive muscular dystrophy (PMD). *J Korean Orthop Assoc* 1997;32:126-132.
- Choi YH, Hwang YK, Seo YI, Kang MS, Kim HJ, Kim NS, et al. A family of facioscapulohumeral muscular dystrophy. *J Korean Neurol Assoc* 1993;11:121-126.
- Choi CU, Kwon JU, Kwon H, Lee SH. Facioscapulohumeral muscular dystrophy: report of two cases. *J Korean Orthop Assoc* 1991;26:1354-1358.
- 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;26:292-294.
- Tawil R, McDermott MP, Mendell JR, Kissel JT, Griggs RC. Facioscapulohumeral muscular dystrophy (FSHD): design of natural history study and results of baseline testing. FSH-DY Group. *Neurology* 1994;44:442-446.
- van Overveld PG, Enthoven L, Ricci E, Rossi M, Felicetti L, Jeanpierre M, et al. Variable hypomethylation of D4Z4 in facioscapulohumeral muscular dystrophy. *Ann Neurol* 2005;58:569-576.
- 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;39:744-748.
- Chung CS, Morton NE. Discrimination of genetic entities in muscular dystrophy. *Am J Hum Genet* 1959;11:339-359.
- Padberg GW, Lunt PW, Koch M. *Facioscapulohumeral muscular dystrophy. Diagnostic criteria for neuromuscular disorder*. 2nd ed. The Netherlands: European Neuromuscular Center, 1997;9-15.
- Yamanaka G, Goto K, Matsumura T, Funakoshi M, Komori T, Hayashi YK, et al. Tongue atrophy in facioscapulohumeral muscular

- dystrophy. *Neurology* 2001;57:733-735.
21. Kissel JT. Facioscapulohumeral dystrophy. *Semin Neurol* 1999;19:35-43.
 22. Awerbuch GI, Nigro MA, Wishnow R. Beevor's sign and facioscapulohumeral dystrophy. *Arch Neurol* 1990;47:1208-1209.
 23. Laforet P, de Toma C, Eymard B, Becane HM, Jeanpierre M, Fardeau M, et al. Cardiac involvement in genetically confirmed facioscapulohumeral muscular dystrophy. *Neurology* 1998;51:1454-1456.
 24. Brouwer OF, Padberg GW, Ruys CJ, Brand R, de Laat JA, Grotte JJ. Hearing loss in facioscapulohumeral muscular dystrophy. *Neurology* 1991;41:1878-1881.
 25. Bates D, Stevens JC, Hodgson P. "Polymyositis" with involvement of facial and distal musculature. One form of the facioscapulohumeral syndrome? *J Neurol Sci* 1973;19:105-108.
 26. Lunt PW, Jardine PE, Koch MC, Maynard J, Osborn M, Williams M, et al. Correlation between fragment size at D4F10S1 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;4:951-958.
 27. Tawil R, Forrester J, Griggs RC, Mendell J, Kissel J, McDermott M, et al. Evidence for anticipation and association of deletion size with severity in facioscapulohumeral muscular dystrophy. The FSH-DY Group. *Ann Neurol* 1996;39:744-748.
 28. Goto K, Lee JH, Matsuda C, Hirabayashi K, Kojo T, Nakamura A, et al. DNA rearrangements in Japanese facioscapulohumeral muscular dystrophy patients: clinical correlations. *Neuromuscul Disord* 1995;5:201-208.
 29. Wu ZY, Wang ZQ, Murong SX, Wang N. FSHD in Chinese population: characteristics of translocation and genotype-phenotype correlation. *Neurology* 2004;63:581-583.