

유전자 검사로 확인된 제 8형 척수소뇌성실조증 1예

연세대학교 의과대학 영동세브란스병원 신경과, 포천중문의과대학 분당차병원 신경과^a

서경임 김원찬^a 이명식

A Case of Genetically Confirmed Spinocerebellar Ataxia Type 8

Gyoungim Suh, MD, Won Chan Kim, MD^a, Myung Sik Lee, MD

Department of Neurology, Yongdong Severance Hospital, Yonsei University College of Medicine

^aDepartment of Neurology, Bundang CHA Hospital, Pochon CHA University College of Medicine

Spinocerebellar ataxia type 8 patients typically have a slowly progressive, adult-onset ataxia. SCA8 is characterized by relatively pure cerebellar ataxia, which is caused by the expansion of combined CTA/CTG repeats on chromosome 13q21. We report a 58 years old woman with slowly progressive dysarthria, and gait ataxia. We performed genetic studies for SCA1,2,3,6,7,8,17 and detected CTA/CTG repeat expansion in the SCA8 gene. *Journal of Movement Disorders 1(2):90-92, 2008*

Key Words: Spinocerebellar ataxia type 8, CTG repeat

척수소뇌성실조증 제 8형(spinocerebellar ataxia, SCA type 8)은 유전성의 신경퇴행성 질환으로, 서서히 진행되는 소뇌 실조 증상으로 발현된다. SCA type 8은 염색체 13q21에서 CTG 삼핵산 반복서열이 비정상적으로 확장되어 있는데 이 유전자의 기능은 아직 밝혀져 있지 않다.[1] 최근 분자유전학의 발달에 힘입어 다양한 이론들이 제시되고 있으나 SCA type 8에서 나타나는 CTG 삼핵산 반복서열의 확장이 어떤 기전에 의해 신경퇴행성 변화를 일으키는지는 아직 명확하게 밝혀지지 않았다. 저자들은 유전자 검사를 통해 CTA/CTG 반복서열의 확장이 확인되어 SCA type 8로 진단된 한 예를 보고하는 바이다.

중 례

58세 여자가 40대 중반에 발생한 구음장애와 발병 5년 후

부터 나타난 보행장애를 주소로 내원하였다. 과거력상 발달 과정의 지연은 없었고 당뇨, 고혈압 등의 내과적 병력도 없었

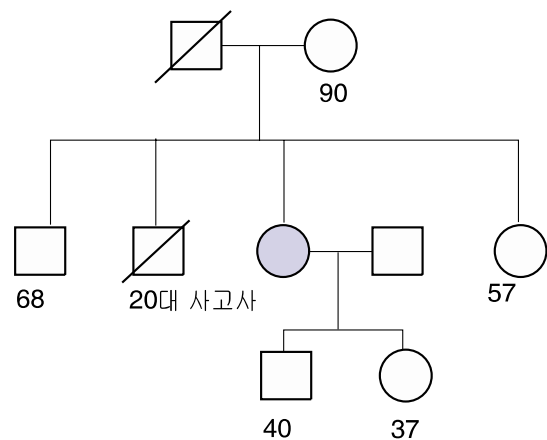


Figure 1. Pedigree.

• Address for correspondence: **Won Chan Kim, MD**

Department of Neurology, Pochon CHA University College of Medicine, Bundang CHA Hospital
351 Yatap-dong, Bundang-gu, Seongnam-si, Gyeonggi-do, 463-712, Korea
Tel: +82-31-780-5482, Fax: +82-31-780-5198, E-mail: wckim@cha.ac.kr

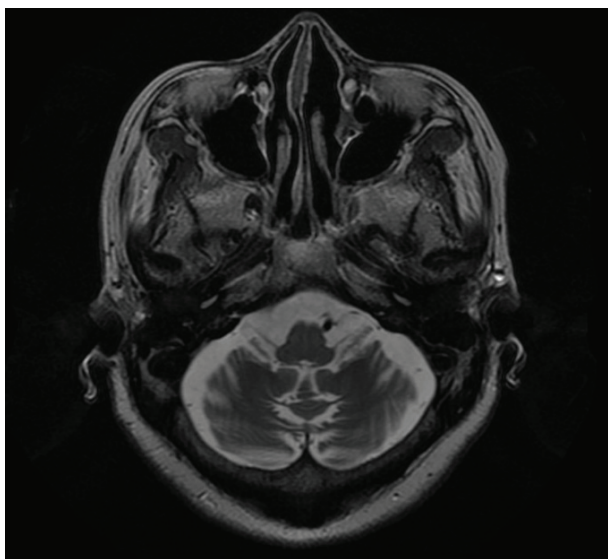


Figure 2. Axial T2-weighted MRI study shows atrophy of cerebellum.

으며 두부 외상이나 뇌졸중의 과거력도 없었다. 가족력상 보행장애나 구음장애를 보이는 사람은 없다고 하였으나 가족에 대한 신경학적 진찰이나 유전자 검사는 시행하지 못하였다(Figure 1). 40대 중반에 서서히 발음이 어둔한 증상이 발생하였으나 거의 진행하지 않았고 발병 5년 후부터 걸을 때 힘이 없고 뒤통거리기 시작하였으나 이 역시 그 후 거의 진행하지 않았다고 한다. 당시 계단을 오르내리거나 걷고 일상생활을 하는데 전혀 지장이 없었고 발병 10년째 되었을 때 음식 먹을 때 약간 사래 걸리는 증상이 나타났고 보행 시 몸이 오른쪽으로 기울어지기 시작하였다. 본원 내원 1년 전인 발병 13년째에는 걸음걸이가 다소 악화된다고 느꼈으나 내원 당시까지도 보조장구의 도움 없이 보행할 수 있었고 넘어진 적도 없으며 일상생활에 큰 지장은 없었다고 하였다. 아이를 돌볼 수 있을 만큼 손을 사용하는 데에도 문제가 없었다고 하며 인지 능력이나 기억력에도 문제를 느끼지는 못하였다고 한다.

신경학적 검사상 의식은 명료하였고 지남력, 기억력, 판단력은 모두 정상이었다. 실인증, 실어증, 실독증, 실서증 등 대뇌교위피질 기능도 정상이었다. 수평 단속성 안구운동은 부드러웠으며 수직 주시 안구운동에도 장애는 보이지 않았다. 양안의 대광반사는 정상이었고 안구진탕은 관찰되지 않았다. 그 이외의 뇌신경 검사에서도 이상 소견은 없었다. 단속성 구음장애가 관찰되었으며 소뇌기능 검사상 급속반복길항운동은 양손에서 어둔했고 손가락-코 검사에서도 양손에서 실조를 보였다. 직렬보행은 좌우로 불안정하게 흔들림이 있었

으나 수행할 수는 있었고 근력 및 감각은 정상이었다. 사지의 심부 건반사는 무릎관절에서 약간 항진된 이외에는 정상이었다. 양팔을 앞으로 뻗었을 때 양 손목이 과신전되는 근긴장이상을 보였으며 finger dexterity 검사에서 양손 모두 느리고 다소 불규칙하였다. 자연스러운 보행 시 족저가 확장되고 불규칙한 발걸음을 떼었으며 비틀거렸다. 갑상선기능 및 항체, 비타민 B12, 엽산, 지단백 검사들은 모두 정상이었고 심전도에도 특기할 만한 이상 사항이 없었다. 뇌 자기공명영상 검사상 소뇌의 심한 위축과 함께 교뇌에 약간의 위축이 관찰되었으나 대뇌피질은 비교적 보존되어 있었다(Figure 2). 양전자방출 단층촬영(PET)에서 소뇌 부위에 뇌대사가 저하된 소견이 관찰되었다. 가족력은 없었으나 소뇌기능장애와 영상 소견을 고려하여 SCA를 감별하기 위하여 SCA type 1, 2, 3, 6, 7, 8, 17, Friedreich ataxia에 대한 유전학적 검사를 하였으며 그 결과 SCA type 8 유전자 검사에서 27회의 정상적인 CTA/CTG 반복서열의 확장을 가진 대립유전자와 함께 152회로 증가된 CTA/CTG 반복서열의 확장을 가진 대립유전자가 확인되었다.

고 찰

SCA type 8은 우성 유전성 소뇌실조증 유형 중 하나로 염색체 13q21 영역에 위치하는 CTG 반복서열의 확장으로 인하여 발병하는 것으로 알려져 있다.[1] SCA는 소뇌기능이상 증세를 공통적으로 보이나 임상적으로나 유전적으로 다양한 이질성을 갖는 것으로 알려져 있다. 최근 분자 유전학의 발달로 새로운 아형들이 계속해서 발견되고 있으며 현재 SCA type 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8과 17을 비롯한 28가지 유형의 아형이 보고되어 있다.[2] SCA는 대개 성인에서 발병하는 것이 보편적이거나 소아에서도 발병하는 예가 있다. 서서히 진행되는 보행실조와 함께 구음장애, 소뇌성 안구진탕을 보일 수 있고 경우에 따라 추체로 및 추체외로 증상, 근긴장이상증, 말초신경병증 등이 동반되기도 한다. 망막의 변성(SCA type 7), 간질(SCA type 10), 인지장애(SCA type 17) 등과 같이 아형마다 특징적인 임상양상을 동반하는 경우도 있어 유전자 검사를 선택하는데 도움이 될 수 있다. SCA type 8의 경우에는 비교적 순수한 소뇌기능이상으로 발현되는 경우가 많고 그밖에 추체외로 증상이나 진동 감각의 이상이 동반되기도 한다.

SCA type 8에서 나타나는 CTG 반복서열의 확장이 신경퇴행에 관여하는 병리적 기능에 대해서는 논란이 있다. CTA/

CTG 반복서열의 확장은 사람 염색체 13q21에 위치하고 있으며 이는 3' 끝쪽의 단백질을 전사하지 않는 유전자적 위치로 어떠한 기전으로 신경퇴행을 일으키는지 명확하지 않다. 대립 가닥에 위치한 Kelch-like 1 (KLHL 1)에 antisense 기전을 매개한 KLHL 1 유전자의 생성물을 변형시킴으로써 신경독성을 유발할 수 있을 것이라 추측하기도 한다.[3] KLHL1 단백질은 뇌 조직에 특이한 신경줄기의 파생물을 조절하는 시냅스 후 기능에 중요한 단백질이다. 쥐에서 Purkinje 신경세포의 KLHL1 gene을 제거한 경우 보행 장애 및 진행성의 운동실조증이 초래되었다.[4] 하지만 2,626명의 대조군 중 10명의 정상 성인에서도 74회 이상의 복합 CTA/CTG 반복서열의 확장이 보고된 바 있다.[5] 또한 두 가족의 SCA 환자군에서 SCA type 8의 CTA/CTG 반복서열의 확장과 함께 SCA type 6의 CAG 반복서열의 확장이 동시에 발견된 적도 있다.[6] 16q-ADCA와 SCA type 8의 CTA/CTG 반복서열의 확장이 동시에 나타난 소뇌실조 환자도 보고된 바 있다.[7] 이상의 소견들이 계속 발견됨에 따라 SCA type 8의 CTA/CTG 반복서열 확장이 병인에 직접 관련되는 소견인지 병인과는 직접 관련이 없는 우연한 소견일 뿐인지에 관한 논란이 많다. 또한 안정적으로 세대 간 유전되는 CAG 반복서열과는 달리 CTG 반복서열은 불안정한 것으로 알려져 있어 이러한 불안정성이 SCA type 8의 유전자에 변이를 잘 일으킬 것으로 제시된 바 있다.[8] 앞으로 SCA type 8의 발병원인과 CTA/CTG 반복서열의 확장이 신경퇴행에 관계하는 기전에 관하여는 밝혀져야 할 부분이 많을 것으로 생각된다.

한국인에서 가족력이 뚜렷하지 않으나 유전자 검사를 통해 CTA/CTG 반복서열의 확장이 확인된 SCA type 8 환자 1 예를 경험하여 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. Soong S, Paulson HL. Spinocerebellar ataxias: an update. *Curr Opin Neurol* 2007;20:438-446.
3. Benzow KA, Koob MD. The KLHL-antisense transcript (KLHL1AS) is evolutionarily conserved. *Mamm Genome* 2002;13:134-141.
4. He Y, Zu T, Benzow KA, Orr HT, Clark HB, Koob MD. Targeted deletion of a single Sca8 ataxia locus allele in mice causes abnormal gait, progressive loss of motor coordination, and Purkinje cell dendritic deficits. *J Neurosci* 2006;26:9975-9982.
5. Iikeda Y, Dalton JS, Moseley ML, Gardner KL, Bird TD, Ashizawa T, et al. Spinocerebellar ataxia type 8: molecular genetic comparisons and haplotype analysis of 37 families with ataxia. *Am J Hum Genet* 2004;75:3-16.
6. Izumi Y, Maruyama H, Oda M, Morino A, Okada T, Ito H, et al. SCA8 repeat expansion: large CTA/CTG repeat alleles are more common in ataxic patients those with SCA6. *Am J Hum Genet* 2003;72:704-709.
7. Ohnari K, Aoki M, Uozumi T, Tsuji S. Severe symptoms of 16q-ADCA coexisting with SCA8 repeat expansion. *J Neurol Sci* 2008;273:15-18.
8. Silveria 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.