

심부정맥, 주기성마비 및 *KCNJ2* 유전자 돌연변이를 가진 안데르센 증후군 2가계

연세대학교 의과대학 신경과학교실, 이화여자대학교 의과대학 신경과학교실^a, 공주대학교 생명과학과^b, 국립의료원 신경과^c

서범천 최병옥^a 정기화^b 김승민 정연경^c 김상범^a 선우일남

Two Families of Andersen's Syndrome with Cardiac Arrhythmia, Periodic Paralysis, and *KCNJ2* Gene Mutations

Bum Chun Suh, M.D., Byung-Ok Choi, M.D.^a, Ki Wha Chung, Ph.D.^b, Seung Min Kim, M.D., Yeon-Kyung Jung, M.D.^c, Sang-Beom Kim, M.D.^a, Il Nam Sunwoo, M.D.

Department of Neurology, Yonsei University College of Medicine, Seoul;

Department of Neurology, Ewha Womans University College of Medicine^a, Seoul;

Department of Biological Science, Kongju National University^b, Gongju;

Department of Neurology, National Medical Center^c, Seoul, Korea

Andersen's syndrome is a rare autosomal dominant disorder characterized by periodic paralysis, dysmorphic features and cardiac arrhythmias. This syndrome is known to be a type of potassium channelopathies with a mutation in the *KCNJ2* (Kir2.1) gene. Here, we present two families with genetically confirmed Andersen's syndrome through clinical and electrophysiological findings. They showed all features of the triad, and one of them had a novel mutation c.307G>A (Met307Ile).

J Korean Neurol Assoc 24(3):265-269, 2006

Key Words: Andersen's syndrome, Periodic paralysis, Exercise test

안데르센 증후군(Andersen's syndrome 또는 Andersen-Tawil syndrome; ATS)은 가족형주기성마비, 심실성 부정맥 및 발달장애로 인한 안면근 혹은 사지 기형 등의 세 가지 징후를 특징으로 한다.¹⁻³ 혈청 칼륨농도와의 관계는 뚜렷하지 않으며³ 심근의 흥분성 이상을 초래하여 무증상 LQT 증후군(long QT syndrome)에서부터 치명적인 심실성 부정맥을 동반할 수 있다.⁴ 근병증이 동반될 수 있으며 근긴장증은 보이지 않는다.⁴ 염색체 17q23 위치에 있는, 내향성(inward rectifying) 칼륨 채널(Kir 2.1)을 암호화하는 *KCNJ2* 유전자의 돌연변이가 알려져

있으며 안데르센 증후군의 약 3분의 2에서 발견된다.⁴⁻⁸ 그러나 아직 한국인에서 원인 유전자가 확인된 안데르센 증후군 환자는 보고된 바가 없었다. 저자들은 가족형주기성마비와 심실성 부정맥 및 안면부 기형의 특징적인 세 징후를 모두 가지고 있으며 *KCNJ2* 유전자의 돌연변이가 확인된 두 가족을 경험하였기에 보고하는 바이다.

증례

1. 가계 1

19세 남자 환자(Fig. 1-A: III-10)가 가끔씩 주기적으로 발생하는 사지의 위약을 주소로 내원하였다. 첫 번째 증상은 5세 경에 발생하였고 초등학교 6년 동안 1년에 2-3회의 증상 발현만 있었지만, 이후 점점 발생빈도가 증가하여 내원 당시에는 1달에 2-3회의 증상발생이 있었다. 증상은 운동을 심하게 한 다

Received January 4, 2006 Accepted January 16, 2006

* Il Nam Sunwoo, M.D.

Department of Neurology, Yonsei University College of Medicine
134 Sinchon-dong, Seodaemun-gu, Seoul, 120-752, Korea
Tel: +82-2-2228-1600 Fax: +82-2-393-0705
E-mail: sunwooin@yumc.yonsei.ac.kr

* 본 논문은 2004년도 한국학술진흥재단의 지원에 의하여 연구되었음(KRF-2004-042-E00105).

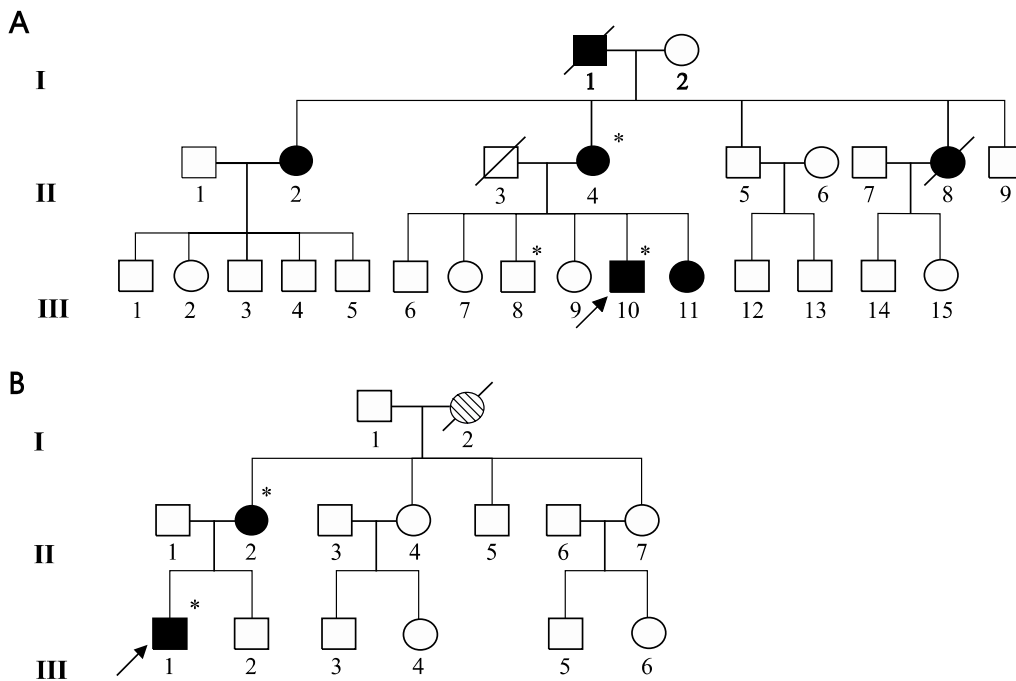


Figure 1. Pedigrees of Andersen's syndrome families. The available DNA samples are indicated by asterisks (*). The open symbols stand for unaffected males (□) and unaffected females (○). The filled symbols represent affected males (■) and affected females (●). The half filled symbol (◐) shows a possible affected female. The arrows indicate the probands. ('A' is case 1, 'B' is case 2)

음날 아침이나 무릎꿇기 등의 불편한 자세를 2-3시간 정도 지속할 때, 또한 추운 곳에서 자고 난 후 발생하였다. 근위위약은 짧게는 1일에서 길게는 10일까지 지속되었으며 좌우 대칭적으로 하지 근위부의 위약이 더 심하였다. 증상이 심하지 않을 때는 조금 휘청거리더라도 일상생활이 가능하지만, 아주 심할 때는 목을 가누기도 힘들다고 한다.

환자의 여동생(Fig. 1-A: III-11)은 부정맥으로 인공박동기를 착용하고 있었고 작은 이모(II-8)는 30대의 나이에 심장마비로 수영장에서 사망하였으며 환자의 어머니(II-4), 큰이모(II-2) 및 외조부(I-1)도 유사한 증상이 있었다고 한다(Fig. 1-A). 이학적 검사상 환자의 양안 간격은 넓었고(hypertelorism) 양안 사이 콧잔등이 넓고 낮았다. 귀가 낮게 위치하고 있었으며 턱이 작은 모습이었는 데 환자의 어머니도 비슷하였다. 근긴장증(myotonia)은 관찰되지 않았고 상하지에서 모두 근위부위약이 관찰되었는데 하지에서 더 심했다. 앉았다 일어나기는 겨우 1회 정도 가능하였고 한 발로 뛰기는 불가능하였다. 체감각과 건반사는 정상이었다.

혈청 크레아틴키나제(creatine kinase)는 279 IU/L (정상 범위: 44-245 IU/L)로 경미하게 증가되었고 혈청 칼륨은 3.4 mmol/L (정상 범위: 3.5-5.5 mmol/L)로 조금 낮았다. 갑상선 기능검사는 정상이었다. 일반 심전도검사에서는 좌심실비대 이

외에 이상소견은 관찰되지 않았지만 24시간 심전도 검사(24-hour Holter monitoring)에서 수면 중 심실조기수축과 심실성 빈맥이 관찰되었다.

신경전도검사서 복합근육활동전위(CMAP; compound muscle action potential)가 감소되어 있었고 근전도검사서 근긴장성 전위(myotonic discharge)나 다른 비정상 자발전위는 관찰되지 않았다. 수회에 걸친 신경전도 검사와 혈청 칼륨 측정을 시행하였는데 근위위약이 심할수록 CMAP가 낮은 양상이었으나 칼륨과의 관계는 뚜렷하지 않았다. 신경전도검사 전극을 소지외전근(ADQ)에 부착 후 운동유발검사를 시행하였는데 장기운동유발검사(prolonged exercise test, 5분 운동)에서 뚜렷한 CMAP의 증가반응(65.9%, 정상 30% 미만)과 감소반응(77.3%, 정상 40% 미만)이 관찰되었다(Fig. 2-A). 이와 함께 단기운동유발검사(short exercise test, 10초 운동)에서 CMAP 감소(28.6%)가 5분 경과 후에도 회복되지 않는 비정상적인 반응을 보였다. 함께 시행한 한기유발검사는 정상이었다. 안데르센 증후군 진단하에 환자에 대한 유전자검사를 시행하였으며, 내향성 K⁺ channel subunit Kir2.1을 암호화하는 *KCNJ2* 유전자에서 c.653G>A (Arg218Gln) 돌연변이를 확인하였다(Fig. 3-A). 환자의 어머니(Fig. 1-A: II-4)에 대한 유전자 검사에서 Arg218Gln 돌연변이가 발견되었으며, 비환자 구성원인 형

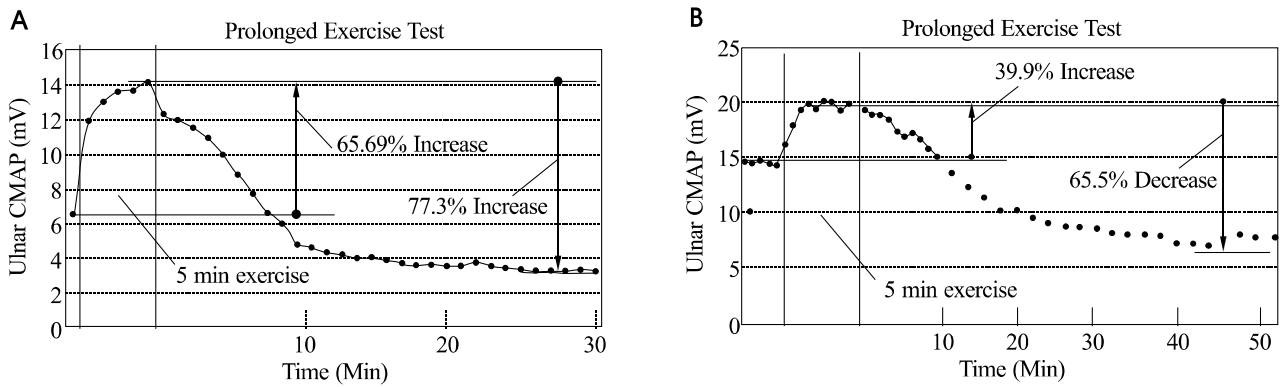


Figure 2. Prolonged exercise test. Significant increments of compound muscle action potentials of ulnar nerve after 5 minutes exercise and then subsequent declines are noted. ('A' is case 1, 'B' is case 2)

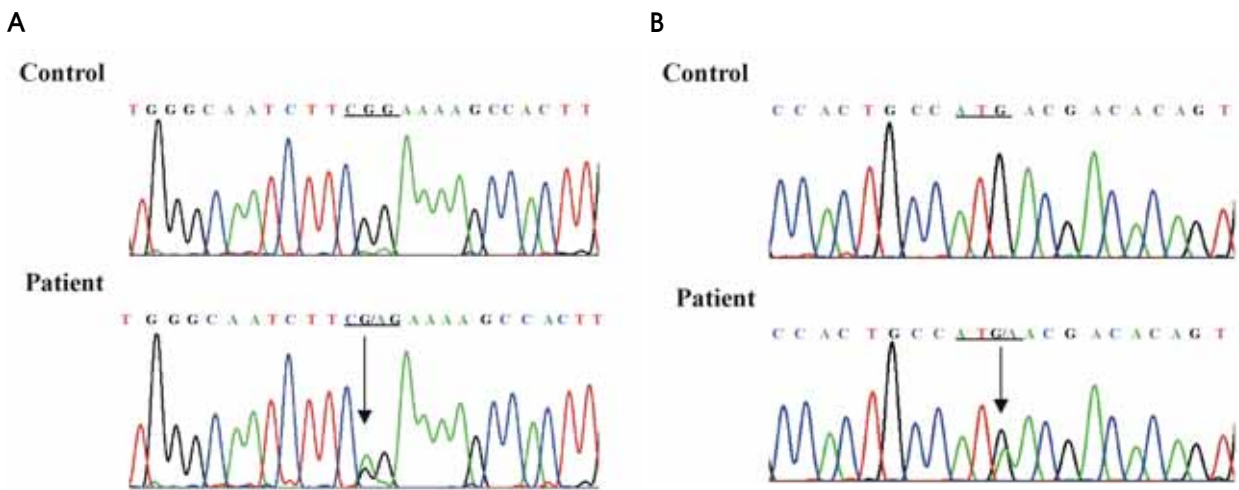


Figure 3. Sequence chromatographs of affected individuals with G to A transversion corresponding to Arg218Gln ('A', Case 1) and with G to A transversion corresponding to Met307Ile ('B', Case 2)

(III-8)에게서는 발견되지 않았고, 상염색체 우성 유전방식을 보여주었다(Fig. 1-A).

2. 가계 2

16세 남자 환자(Fig. 1-B: III-1)는 5년전 시작된 간헐적인 사지위약을 주소로 내원하였다. 주로 운동을 심하게 하고 난 다음날 아침에 유발되었으며, 음식을 많이 섭취하거나 불편하게 자고 난 다음 발생하기도 하였다. 하지는 근위부에서 심하였지만 상지는 근위부와 원위부가 비슷하였다. 근력약화는 대개 2-3일 정도 지속되었지만 길게는 1주일까지 지속되기도 하며, 증상이 심한 경우에도 걸어서 등교하는 데 큰 문제가 없다고 한다. 100 m 단거리 달리기를 11초 정도에 뛸 정도로 평소 근위약

이 없었을 때는 운동을 잘 하는 편이었다.

환자의 어머니(Fig. 1-B: II-2)는 대학교 다닐 때까지 환자와 비슷한 증상이 있었다고 하며 심전도 검사상 심실성 부정맥이 관찰되었다. 이들 모자의 외모는 서로 많이 닮아 있었는데, 양안 사이 간격이 넓으면서 콧잔등이 낮았고, 낮게 위치한 귀, 작은 턱 등의 얼굴 모습을 관찰할 수 있었다. 양 손에 만지증(clinodactyly)도 있었는데 이러한 모습은 환자의 어머니에게서 더 뚜렷하게 관찰되었고 외조모의 손가락 모양도 유사하였다고 한다.

처음 내원한 당시에는 근위약이 뚜렷하지 않았으며 건반사도 정상이었다. 갑상선 기능검사는 정상이었고 혈청 칼륨은 4.1 mmol/L (정상 범위: 3.5-5.5 mmol/L)이었다. 24시간 심전도 검사에서 무증상의 심실조기수축과 심방조기수축이 관찰되었다.

신경전도검사서 CMAP의 감소가 관찰되었고 반복신경자극검사는 모두 정상소견을 보였다. 운동유발검사를 시행하였는데 처음에는 정상소견을 보였으나 5개월 후 시행한 장기운동유발검사서 뚜렷한 CMAP의 증가반응(54.3%)과 감소반응(61.1%)을 관찰할 수 있었다. 단기운동유발검사와 한기유발검사는 2회 모두 정상이었다.

3년 경과 후(19세), 학교단체여행에서 기상 후 일어설 수 없을 정도의 심한 근위약 증상이 있어서 재입원하였는데 당시 하지 근위부의 위약이 뚜렷이 관찰되었다(MRC grade II). 혈청 크레아틴키나제는 307 IU/L (정상 범위: 44-245 IU/L)로 경미한 증가가 있었다. 위약이 가장 심할 때 시행한 신경전도검사서 매우 심한 CMAP의 감소(우측 정중신경 1600 uV, 척골신경 1300 uV)가 관찰되었고 근전도검사에서는 하지 근육에서 삽입전위(insertional activity)가 감소한 이외에 특이 소견은 관찰되지 않았다. 장기운동유발검사이 의미있는 CMAP의 증가(41.6%)를 관찰하였으나 CMAP의 감소(35.5%)는 뚜렷하지 않았고, 단기운동유발검사와 한기유발검사는 정상이었다. 4일 경과 후 평소의 근력을 되찾았을 때 시행한 신경전도검사서 CMAP가 정상수준(우측 정중신경 17000 uV, 척골신경 16700 uV)으로 회복되어 있음을 확인하였고 장기운동유발검사에서는 뚜렷한 CMAP의 증가반응(39.9%)과 감소반응(65.5%)을 확인할 수 있었다(Fig. 2-B).

안데르센 증후군 진단하에 환자에 대한 유전자 검사를 시행하였으며, *KCNJ2* 유전자에서 c.307G>A (Met307Ile) 돌연변이를 확인하였다(Fig. 3-B). Met307Ile 돌연변이는 환자의 어머니(Fig. 1-B: II-2)에서도 발견되었고, 가계 1 가족과 마찬가지로 상염색체 우성 유전을 보였다(Fig. 1-B).

고찰

안데르센 증후군은 세 가지 징후 중 두 가지만 가지고 있어도 임상적으로 진단되며 가족력이 있는 경우는 한 가지 징후만 있어도 진단이 가능하고,^{5,8} 세 가지 징후를 모두 나타내는 경우는 흔하지 않다.⁴ 저자들이 관찰한 두 가족은 안데르센 증후군의 세 가지 특징과 뚜렷한 상염색체 우성 유전을 모두 보여준 전형적인 경우라 할 수 있으며, 소아기 발병연령과 경미한 혈청 크레아틴키나제의 상승도 이전 보고와 일치하였다.^{2,3,7} 주기성마비의 임상양상은 저칼륨혈증형과 유사한 것으로 생각되고 안데르센 증후군도 저칼륨혈증인 경우가 많이 보고되었지만⁷ 정상 칼륨혈증이나 고칼륨혈증인 경우도 있는데³ 본 증례의 경우 마비가 있는 시기에도 혈청 칼륨 수치는 정상 내지 경미하게 감소하였다. QT 기간의 연장과 조기심실수축과 같은 심실성 부정맥

이 심전도검사서 볼 수 있는 가장 흔한 이상소견으로 알려져 있으며⁸ 본 두 증례의 경우 QT 기간 연장 등의 일반 심전도검사서 볼 수 있는 이상은 발견되지 않았지만 24시간 심전도검사서 심실성 부정맥을 발견할 수 있었다. 일반적인 항 부정맥 약물치료가 효과적이지 않고 심부정맥이 심할 경우 인공박동이 필요하다 알려져 있으며,⁸ 본 증례의 경우 심부정맥 증상이 뚜렷하지 않았기 때문에 치료없이 추적관찰만 하였다. 가계 1의 가족과 같이 드물지만 치명적인 심부정맥을 가져올 수 있는 점을 고려할 때,^{5,8} 주기성마비가 있는 환자에게서 특징적인 안면 또는 사지기형이 의심되면 24시간 심전도검사가 필요할 것으로 생각된다.

Kir2.1 채널은 심근, 골격근, 뇌 등에서 세포 흥분성과 안정막 전위를 유지하는데 기여하는 것으로 알려져 있으며, 두 가족에게서 모두 *KCNJ2* 유전자의 변이를 확인하였고 가계 2의 경우는 새로 발견된 유전자변이(novel mutation)였다.

운동유발검사는 McManis 등이 주기성마비의 진단에 처음 사용하였는데, 2-5분간의 운동 후에 CMAP의 증가(>30%)와 이후의 점진적인 감소(>40%)가 관찰됨을 보고하였고⁹ Katz 등은 안데르센 증후군에 적용하여 진단에 보조수단으로 사용할 수 있음을 보고하였다.¹⁰ 본 증례에서는 동일한 방법으로 5분 간의 운동을 시행한 장기운동유발검사서 뚜렷한 CMAP의 증가와 이후의 점진적인 감소반응을 관찰하였는데 CMAP의 증가는 Katz 등이 관찰하지 못한 소견이었고, 특히 가계 2에서 근위약이 심하여 휴지기 복합활동전위가 매우 낮을 때보다, 오히려 근위약이 회복되어서 휴지기 복합활동전위가 정상이었을 때 감소반응이 더 확실하게 나타났다. 한기유발검사에서는 이상을 관찰하지 못하였다.

안데르센 증후군은 가족형주기성마비의 감별진단에서 반드시 고려되어야 할 증후군으로 특징적인 외형과 심전도의 변화를 동반하므로 이 증후군을 의심할 수 있고 장기운동유발검사와 유전자검사가 안데르센 증후군의 확진에 도움이 될 수 있다.

REFERENCES

1. Andersen ED, Krasilnikoff PA, Overvad H. Intermittent muscular weakness, extrasystoles, and multiple developmental anomalies. A new syndrome? *Acta Paediatr Scand* 1971;60:559-564.
2. Tawil R, Ptacek LJ, Pavlakis SG, DeVivo DC, Penn AS, Ozdemir C, et al. Andersen's syndrome: potassium-sensitive periodic paralysis, ventricular ectopy, and dysmorphic features. *Ann Neurol* 1994; 35:326-330.
3. Sansone V, Griggs RC, Meola G, Ptacek LJ, Barohn R, Iannaccone S, et al. Andersen's syndrome: a distinct periodic paralysis. *Ann Neurol* 1997;42:305-312.

4. Kim M. Genetics of channelopathy: familial periodic paralysis. *J Korean Neurol Assoc* 2005;23:737-744.
5. Venance SL, Cannon SC, Fialho D, Fontaine B, Hanna MG, Ptacek LJ, et al. The primary periodic paralyses: diagnosis, pathogenesis and treatment. *Brain* 2006;129:8-17.
6. Plaster NM, Tawil R, Tristani-Firouzi M, Canun S, Bendahhou S, Tsunoda A, et al. Mutations in Kir2.1 cause the developmental and episodic electrical phenotypes of Andersen's syndrome. *Cell* 2001;105:511-519.
7. Davies NP, Imbrici P, Fialho D, Herd C, Bilisland LG, Weber A, et al. Andersen-Tawil syndrome: new potassium channel mutations and possible phenotypic variation. *Neurology* 2005;65:1083-1089.
8. Donaldson MR, Yoon G, Fu YH, Ptacek LJ. Andersen-Tawil syndrome: a model of clinical variability, pleiotropy, and genetic heterogeneity. *Ann Med* 2004;36 Suppl 1:92-97.
9. McManis PG, Lambert EH, Daube JR. The exercise test in periodic paralysis. *Muscle Nerve* 1986;9:704-710.
10. Katz JS, Wolfe GI, Iannaccone S, Bryan WW, Barohn RJ. The exercise test in Andersen syndrome. *Arch Neurol* 1999;56:352-356.