

베들렘 근병증 1가계

연세대학교 의과대학 신경과학교실, 이화여자대학교 의과대학 신경과학교실^a

서범천 최영철 김승민 최병옥^a 심동석 이동현 선우일남

A Family of Bethlem Myopathy

Bum Chun Suh, M.D., Young-Chul Choi, M.D., Ph.D., Seung Min Kim, M.D., Byung-Ok Choi, M.D.^a, Dong-Suk Shim, M.D., Dong Hyun Lee, M.D., 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, Korea

Bethlem myopathy (BM) is an early-onset benign autosomal dominant myopathy characterized by proximal muscle weakness and multiple contractures. It is caused by mutations in the three genes encoding collagen VI, which is a ubiquitous extracellular matrix protein forming a microfibrillar network in close association with the basement membrane. Here, we present a family with BM which is the first reported Korean case.

J Korean Neurol Assoc 24(6):614-617, 2006

Key Words: Bethlem myopathy, Collagen VI, Immunohistochemical stain

베들렘 근병증(Bethlem myopathy; BM)은 1976년 Bethlem 과 van Wijngaarden이 처음 기술하였는데,¹ 상염색체 우성 유전을 하고 유아기 또는 유년기에 시작하며 매우 서서히 진행되는 근위부 근력저하와 다발성 관절구축(joint contracture)을 특징으로하는 근병증으로,^{2,3} 최근 아교질(collagen) VI 유전자 이상이 밝혀졌다.^{4,5} 아교질 VI 단백질은 여러 조직에 두루 존재하는 세포외 기질 단백질의 하나로써 미세섬유 네트워크를 형성하여 근세포를 둘러싼 기저막과 밀접한 관계를 형성한다.³ 현재까지 아교질 VI를 구성하는 3개 펩티드 사슬($\alpha 1$, $\alpha 2$, $\alpha 3$)에 대한 각 유전자에서 다양한 유전자 변이가 보고되고 있다.³⁻⁵

아직 한국인에게서 BM이 보고된 바는 없으며, 임상 양상과 근생검 소견상 BM에 합당한 한 가계를 경험하였기에 근육 면역조직화학검사 결과와 함께 보고하는 바이다.

증례

1. 증례 1

10세 여자 환자(Fig. 1: III-1)로 아킬레스건 연장술을 받기 위하여 내원하였으며, 신경과로 의뢰되었다. 주산기에 특별한 문제는 없었고, 영아기에는 정상적인 발달을 보였으나, 생후 1~2년 경과 후 걷기 시작하면서부터 걸을 때 발 뒤꿈치가 바닥에 닿지 않는 것을 고모(II-8)가 발견하였다. 같은 연령대의 아동에 비하여 체구가 왜소하였고, 걸을 때 잘 걸려 넘어지곤 하였다고 한다. 환자의 아버지(II-4, 증례 2), 큰 고모(II-3), 작은 고모(II-8), 할머니(I-2) 그리고 작은 할머니(I-3)도 동일한 증상을 보였고, 아버지와 작은 고모는 아킬레스건 연장술을 받은 상태였다. 할머니는 50세경 이후 독립적 보행이 불가능해졌고, 현재 구축으로 무릎을 펼 수 없고 침상에서 벗어나지 못한다고 한다.

환자는 서 있을 때와 보행 시 발 뒤꿈치가 바닥에 닿지 않는 아킬레스건의 구축이 관찰되었고 양 발에 경미한 근 위축이 관찰되었다(Fig. 2-A). 신경학적 진찰상 안구운동 장애나 안면 근육 위약을 포함한 뇌신경 장애는 관찰되지 않았고, 감각장애

Received May 15, 2006 Accepted July 3, 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

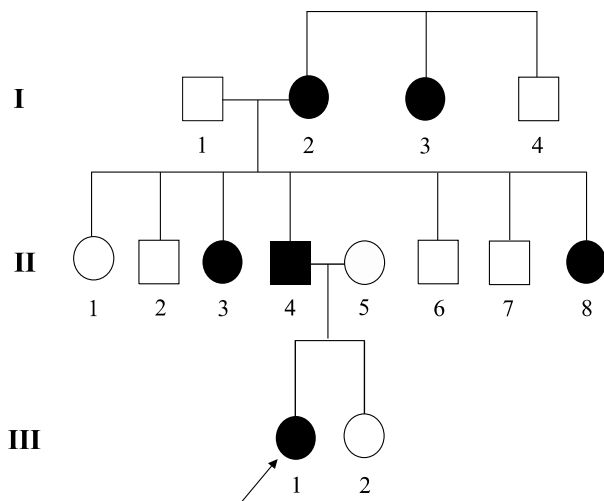


Figure 1. Pedigree of Bethlem myopathy family. The open symbols stand for unaffected males (□) and unaffected females (○). The filled symbols represent affected males (■) and affected females (●). III-1 is case 1 and II-4 is case 2.

도 관찰되지 않았다. 근 위약은 좌우 대칭적으로, 근위부와 원위부가 비슷한 정도로 관찰되었으며(MRC grade IV), 앉았다 일어나기, 제자리 뛰기, 발 뒤꿈치로 걷기 등은 할 수 없었다. 건반사는 하지에 비하여 상지에서 조금 감소하였다. 혈청 크레아틴 키나제(creatine kinase, 이하 CK)는 848 IU/L (정상: 44~245 IU/L)로 증가되어 있었고, 심전도 검사는 정상 굴리듬(normal sinus rhythm)에 심박수는 91회/분이었다.

신경전도검사는 정상이었고 근전도검사는 상하지에서 시행

하였는데 위팔두갈래근에서 비정상 자발전위와 근병증에 합당한 운동단위전위(motor unit action potential; 이하 MUAP) 소견이 관찰되었다. 아킬레스건 연장술을 시행하면서 장딴지근(gastrocnemius muscle) 조직검사를 시행하였다. 근육조직 검사 소견상 근섬유 크기 다양성과 내부핵이 증가하여 근병증에 합당한 소견을 보였고 면역조직화학염색에서는 dystrophin, sarcoglycan, dysferlin, caveolin 3, emerin, lamin A/C에 대한 염색은 정상이었으나 아교질 VI에 대한 염색은 정상 근육 조직에 비하여 감소되어 있었다(Fig. 3).

2. 증례 2 (증례 1의 아버지, II-4)

44세 남자로 주산기 문제는 없었고 영아기 발달은 정상이었다. 걷기 시작할 무렵 이후 뒤꿈치가 바닥에 닿지 않았고 자주 돌에 걸려 넘어졌으며 초등학교 이후 달리기를 하지 못했다고 한다. 32세에 본원에서 아킬레스건 연장술을 받았는데, 당시 근전도검사상 위팔두갈래근과 어깨세모근에서 근병증 소견이 보였고 CK는 134 IU/L였다. 심전도 검사는 정상 굴리듬에 심박수는 69회/분이었고 좌심실 비대 소견이 관찰되었다. 수술시 가자미근에서 근육생검을 하였으며 근섬유 크기 다양성과 내부핵이 증가하여 근병증에 합당한 소견을 보였지만 당시 면역조직화학염색은 시행하지 못하였다. 근육퇴행위축의 진단을 받았고 이후 외래 추적이 되지 않았다.

44세에 내원시 신장 160 cm에 체중 48 kg으로 왜소하였지만 견갑날개는 관찰되지 않았고 구개궁이 높았다. 손이 작고 손가락이 짧았으며, 손가락 마디가 뻣뻣하여 손바닥을 전완에 직



Figure 2. Flexion contractures of patients with Bethlem myopathy. The patient couldn't contact her heel to the ground at upright position due to both ankle contractures since 1 to 2 years old ('A', Case 1). And her father couldn't straighten his fingers when he contacted his palm to the ground with right angle to his forearm due to finger flexion contractures ('B', Case 2).

각으로 유지하고 후굴시킬 때 손가락을 펼 수가 없는 불편함을 호소하였다(Fig. 2-B). 그러나, 어렸을 때는 손이 매우 유연하여 손가락을 뒤로 꺾으면 전완에 닿았었다고 한다. 아킬레스건 수술 이후 구축이 다시 진행하였으며 내원시 앉으면 발 뒤꿈치가 바닥에 닿지 않았다. 척추에도 구축이 관찰되었는데 다리를 펴고 앉으면 상체를 앞으로 굽힐 수 없었다. 32세 때 내원시와 비교하면 환자 자신은 ‘힘이 조금씩 더 약해진다’고 표현하였지만, 아직 독립적 보행에 문제는 없었고, 진찰 소견상 근위약의 진행은 뚜렷하지 않았으며, 근위부 위약이 더 심하였다(근위부 MRC grade IV, 원위부 MRC grade V-). 다시 시행한 근전도 검사에서도 위팔두갈래근에서 근병증 소견이 관찰되었다.

고 찰

아교질 VI의 이상에 의한 근병증으로 BM과 Ullrich형 선천성 근육퇴행위축(Ullrich congenital muscular dystrophy; UCMD)이 알려져 있는데, 이 단백질의 아단위인 $\alpha 1$ 과 $\alpha 2$ 유전자

는 염색체 21p22.3에, $\alpha 3$ 유전자는 염색체 2q37에 위치하며, 각각의 유전자는 많은 수의 엑손을 갖고 있다.³⁻⁵ UCMD는 생후 직후 또는 유아기부터 시작하는 근력저하, 근위축, 근위관절의 구축과 원위관절의 과신전 등이 특징이며 BM과 유전자 변이 부위는 같지만 상염색체 열성 유전을 하고 매우 심한 임상양상을 보이는 점이 다르다.⁶ 조직병리학적 소견도 근병증이나 근육퇴행위축 소견을 보이며, 아교질 VI 단백질에 대한 면역조직화학염색의 경우 BM에서는 대개 정상으로 보이고 UCMD는 염색이 되지 않거나 감소하므로^{2,3} 확진을 위해서는 각각의 유전자에 대한 자세한 검사가 필요하다. 그러나 임상적으로 BM으로 생각된 경우의 66%, UCMD의 79%에서만 유전자 변이가 보고되었고, 검사해야할 유전자 양이 많다는 현실적인 문제가 있다.³ 본 증례도 아직 유전자 검사를 시행하지 못하였다. BM을 진단하기 위해서는 특징적인 임상 양상이 중요한데,³ Jobsis 등의 진단 기준에 의하면 상염색체 우성 유전, 이른 나이에 시작하는 근위약과 구축, 심장 침범이 없는 임상적 특징과 함께 근조직 검사에서 근병증의 소견이 확인되어야 하고,⁷ 본 증례는 이런 특징

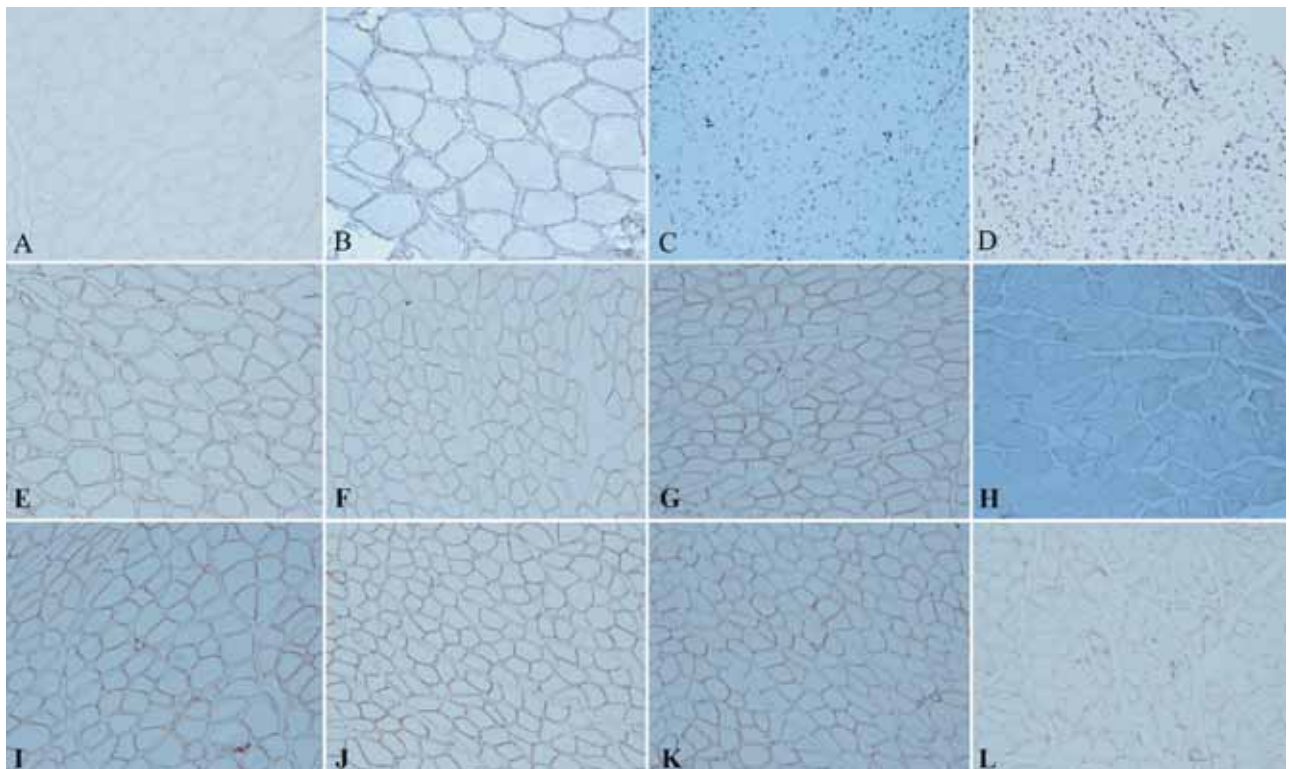


Figure 3. Immunohistochemical stain of muscle biopsy with Bethlem myopathy (case 1). Immunohistochemical stain showed reduced reactivity of collagen VI (A. $\times 100$) with Bethlem myopathy compared to normal control (B. $\times 100$). The immunohistochemical stain also showed normal reactivity to emerin (C. $\times 100$), lamin A/C (D. $\times 100$), Dys1 Rod-domain (E. $\times 100$), Dys2 C-terminal (F. $\times 100$), Dys3 N-terminal (G. $\times 100$), dysferlin (H. $\times 100$), α sarcoglycan (I. $\times 100$), β sarcoglycan (J. $\times 100$), δ sarcoglycan (K. $\times 100$), and γ sarcoglycan (L. $\times 100$) in Bethlem myopathy.

을 모두 갖추고 있어서 BM으로 진단 할 수 있으며, 면역조직화학염색에서 아교질 VI 단백질 감소를 확인할 수 있었다.

상염색체 우성 유전의 근병증 중 근위약과 굴곡 구축을 주 증상으로 보일 수 있는 질환은 매우 드물며, 중심핵병이⁹ 여기에 속하지만 특징적인 근 조직 소견이 관찰되지 않아 쉽게 감별하였다. Emery-Dreifuss형 근육퇴행위축(Emery-Dreifuss muscular dystrophy; EDMD)은 조기에 다발성 굴곡 구축이 시작되고 치명적일 수 있는 심근병증이 동반되는 근병증으로 대개 상염색체 열성 유전을 한다. 최근 상염색체 우성 유전을 하는 EDMD도 보고되었는데 핵막 단백질 lamin A/C의 결핍이 관찰되고, 발병 연령이 대개 3세에서 8세 사이로서, 상완-비골 부위(humeroperoneal distribution)의 위약이 두드러지고 흔히 견갑날개가 관찰되며, 팔꿈치 구축이 항상 동반되고 손가락의 구축은 잘 오지 않는다.⁸ 본 증례는 심장 병력이 없고, 임상 양상에도 EDMD와 차이를 보였으며, 근육 면역조직화학염색에서 emerin과 lamin A/C 단백질도 정상이어서 EDMD를 감별하였다.

본 가계는 BM의 특징적인 임상 양상을 잘 보여주는데, 이 근병증은 유아기에 관절운동이 정상인에 비하여 오히려 유연하고 연령이 증가함에 따라 구축이 진행되는 것으로 알려져 있고(증례 2, II-4), 근위약은 매우 서서히 진행하여 양성 경과를 취하지만 중년 이후 근위약의 진행이 뚜렷해져서 50세 이후에 3분의 2에서 휠체어에 의지하게 된다(I-2, II-4)고 보고되었다.⁷

본 가계는 전형적인 BM의 임상 양상을 보였지만 병리소견은 오히려 UCMD에 가까웠다.^{3,10} UCMD가 BM에 비하여 표현형이 매우 심하고 상염색체 열성으로 유전되는 점 때문에 동일 부위 유전자의 변이에 의해 발생함에도 불구하고 두 근병증이 구별되고 있다. 그러나 2005년에는 상염색체 우성 유전을 하는 UCMD가 보고되었고¹⁰ 두 근병증을 표현형 경중의 차이를 보이는 하나의 스펙트럼으로 보는 견해를 고려할 때,³ 본 증례가 발병 원인은 같지만 임상 양상의 일부가 서로 다른 형태를 보이는 동일한 질환일 가능성을 시사한다.

상염색체 우성 유전을 보이는 근병증의 경우 BM도 고려해야 하며 심장 부정맥과 구축 여부를 확인해야 하고 근육조직검사가 감별진단에 도움을 줄 수 있을 것으로 생각된다.

REFERENCES

- Bethlem J, Wijngaarden GK. Benign myopathy, with autosomal dominant inheritance. A report on three pedigrees. *Brain* 1976; 99:91-100.
- Kim DS. Diagnostic significance of immunohistochemical staining in muscular dystrophy. *J Korean Neurol Assoc* 2006;24:1-13.
- Lampe AK, Bushby KM. Collagen VI related muscle disorders. *J Med Genet* 2005;42:673-685.
- Jobsis GJ, Bolhuis PA, Boers JM, Baas F, Wolterman RA, Hensels GW, et al. Genetic localization of Bethlem myopathy. *Neurology* 1996;46:779-782.
- Speer MC, Tandan R, Rao PN, Fries T, Stajich JM, Bolhuis PA, et al. Evidence for locus heterogeneity in the Bethlem myopathy and linkage to 2q37. *Hum Mol Genet* 1996;5:1043-1046.
- Camacho Vanegas O, Bertini E, Zhang RZ, Petrini S, Minosse C, Sabatelli P, et al. Ullrich scleroatonic muscular dystrophy is caused by recessive mutations in collagen type VI. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2001;98:7516-7521.
- Jobsis GJ, Boers JM, Barth PG, de Visser M. Bethlem myopathy: a slowly progressive congenital muscular dystrophy with contractures. *Brain* 1999;122(Pt 4):649-655.
- Bonne G, Mercuri E, Muchir A, Urtizbera A, Becane HM, Recan D, et al. Clinical and molecular genetic spectrum of autosomal dominant Emery-Dreifuss muscular dystrophy due to mutations of the lamin a/c gene. *Ann Neurol* 2000;48:170-180.
- Shuaib A, Paasuke RT, Brownell KW. Central core disease. Clinical features in 13 patients. *Medicine (Baltimore)* 1987;66:389-396.
- Baker NL, Morgelin M, Peat R, Goemans N, North KN, Bateman JF, et al. Dominant collagen VI mutations are a common cause of Ullrich congenital muscular dystrophy. *Hum Mol Genet* 2005;14: 279-293.