

# 축삭형 신경병증 소견을 보이고 connexin32 유전자 변이가 확인된 Charcot-Marie-Tooth X 환자

이화여자대학교 의과대학 신경과학교실, 약리학교실<sup>2)</sup>,  
연세대학교 의과대학 신경과학교실<sup>3)</sup>, 공주대학교 생명과학과<sup>1)</sup>

최윤정 · 정기화<sup>1)</sup> · 박기덕 · 김원기<sup>2)</sup> · 김승민<sup>3)</sup> · 선우일남<sup>3)</sup> · 최병옥

– Abstract –

## Charcot-Marie-Tooth X Patient with an Axonal Neuropathy and a Connexin32 Gene Mutation

Yoon-Jung Choi, M.D., Ki Wha Chung, Ph.D.<sup>1)</sup>, Kee-Duk Park, M.D., Won-Ki Kim, Ph.D.<sup>2)</sup>,  
Seung-Min Kim, M.D.<sup>3)</sup>, Il Nam Sunwoo, M.D.<sup>3)</sup>, Byung-Ok Choi, M.D.

Department of Neurology, and Pharmacology<sup>2)</sup>, College of Medicine, Ewha Womans University, Department of Neurology, Yonsei University, College of Medicine<sup>3)</sup>, Department of Biological Science, Kongju National University<sup>1)</sup>,

Charcot-Marie-Tooth (CMT) disease is a clinically and genetically heterogeneous disorder of the peripheral nervous system. Mutations in the gap junction gene, connexin32 (Cx32), cause the X-linked form of Charcot-Marie-Tooth (CMTX) disease. Axonal loss, rather than demyelinating, is a prominent feature of the neuropathy in CMTX patient. However, there is still confusion as to whether CMTX is primarily an axonal neuropathy or a demyelinating one. We report a patient confirming a mutation in the Cx32 gene (Arg164Gln) who had an axonal neuropathy.

**Key Words:** CMTX, Cx32, Neuropathy

Charcot-Marie-Tooth (CMT) 질환 중에서 간극 결합(gap junction)을 형성하는 connexin32 (Cx32) 유전자의 돌연변이에 의해 발생하는 CMTX 질환은 Bergoffen 등<sup>1)</sup>에 의해 처음으로 유전자 변이가 보고되었다.<sup>2)</sup> CMTX에서는 유전자 변이가 X 염색체상에 위치하므로 아버지에서 아들로는 유전되지 않으며, 남자 환자는 여자환자보다 신경전도 속도의 저하 및 임상 양상이 심하게 나타나는 특징이 있다고 알려져 있다.<sup>3,4)</sup>

그런데 CMTX 질환이 근본적으로 축삭형 신경병증(axonal neuropathy)인지 혹은 탈수초성 신경병증(demyelinating neuropathy)인지에 대해서는 아직

까지도 확실하게 알려져 있지 않다.<sup>5,6)</sup> 일차적으로 축삭형 신경병증이 있고 이차적으로 탈수초성 신경병증이 발생한다는 가설도 있고 CMTX에서의 신경병증은 CMT1과 CMT2의 중간형에 해당한다는 보고도 있었다.<sup>3,6)</sup>

저자들은 Cx32 유전자의 2번째 exon에 위치하며 아미노산을 합성하는 부분에서 아르기닌(arginine; Arg)이 글루타민(glutamine; Gln)으로 치환된 유전자 변이를 보여 CMTX로 확진되었으며 신경전도 검사를 시행한 결과, 축삭형 신경병증을 보인 환자를 보았기에 문헌고찰과 함께 보고하는 바이다.

Address reprint requests to **Byung-Ok Choi, M.D.**

Department of Neurology, College of Medicine, Ewha Womans University  
Dongdaemun Hospital, 70, Jongro 6-ga, Jongro-gu, Seoul, 110-783  
TEL: 82-2-760-5257, FAX: 82-2-760-5008, E-mail: bochoi@ewha.ac.kr

\* 본 연구는 한국 과학 재단 목적 기초 연구(R01-2003-000-10716-0)지원 및 과기부 21세기 뇌프론티어 사업단 과제(M103KV010005 03K2201 00510)지원 으로 수행되었음.

정 려

20세 남자환자는 양하지의 근력약화 및 근위축과 발 모양의 변형을 주소로 내원하였다. 환자는 12세 이전에는 비교적 정상적인 생활을 하였으나 이후로 발뒤꿈치를 들고 걷는 경향이 있었고 걸을 때 쉽게 넘어지고 달리기를 잘 할 수 없었다. 14세 후에는 다리가 가늘다고 친구들에게 놀림을 받았다. 환자는 15세에 세브란스병원 정형외과에 내원하여 양측 종골근 구축(tendo calcaneus contracture)으로 종건 연장(heel cord lengthening)수술을 시행 받았으며, 수술 후 15일이 지나서 말이 어둔해지는 증상이 발생하여 신경과로 전과되었다. 입원 당시의 이학적 검사상 장도리 발가락(hammer toe), 요족(pes cavus) 및 양하지 근위축(leg atrophy) 등이 관찰되었다. 양팔을 앞으로 뻗을 때 진전(tremor)이 관찰 되었는데 이러한 현상은 14세 때부터 관찰되었다고 하며 점차 심해지는 양상을 보였다. 신경학적 검사상 양하지의 배측굴곡(dorsiflexion)은 GI 이었고 족저굴곡(plantarflexion)은 GV 였으며 상지에서는 손가락의 외전(abduction)과 내전(adduction)은 각각 GIII를 보였고 이외에는 정상 소견을 보였다. 통각, 촉각 및 진동각 검사상 감각이 저하된 소견은 보이지 않았으며 종아리 근육은 대퇴부에 비해 현저하게 가늘어진 소견을 보였다. 심부 건반사는 사지에서 측정되지 않았으며 병적인 반사 소견도 관찰되지 않았다. 신경전도 검사는 양하지에 석고 붕대를 시행한 상태였기 때문에 하지에서는 시행할 수 없었고 양상지에서만 시행하였다. 양상지의 정중신경과 척골신경의 말단 잠시(terminal latency)가 길어진 소견과 전도속도가 저하된 소견을 보였다. 그리고 복합근육활동전위(compound muscle action potentials: CMAP)는 좌측 정중신경에서는 비교적 정상 소견을

보였으나 우측 정중신경에서는 저하된 소견을 보였다. 감각신경의 전도속도는 양상지의 정중신경과 척골신경 모두에서 저하된 소견을 보였다.

환자는 5년 뒤에 다시 내원하여 신경전도 검사를 시행하였다. 환자의 이학적 검사상 이전에 비해서 근력약화와 보행장애는 특이하게 달라진 소견이 관찰되지 않았다. 양상지에서 관찰되는 진전은 이전에 비해 심해져서 글씨를 쓰거나 손으로 미세한 작업을 할 때 생활의 불편을 느낄 정도가 되었으며 6~8 Hz의 규칙적으로 떨리는 양상을 보였다. 신경전도 검사상 양상지의 정중신경과 척골신경의 말단 잠시가 길어진 소견과 전도속도가 저하된 소견을 보였으나 5년 전에 비해서 심해지지는 않았고 별 차이가 없거나 오히려 호전된 양상을 보였다. 그러나 복합근육활동전위는 양측 정중신경에서 현저하게 심해진 소견을 보였다(Fig. 1). 감각신경도 전도 속도는 별다른 차이가 관찰되지 않으나 감각신경 활동전위(sensory nerve action potentials: SNAP)는 작아진 소견을 보였다(Fig. 2). 양하지의 신경전도 검사에서 전도속도는 우측 비골신경(peroneal nerve)에서만 저하되어 있고 나머지에서는 정상소견을 보였으나 복합근육활동전위는 현저하게 저하되어 있었고 양하지 비복신경(sural nerve)의 감각신경 활동전위는 측정되지 않았다.

Cx32 유전자의 돌연변이를 관찰하기 위해서 exon 및 인접 intron 부위를 PCR 방법으로 증폭한 후, 염기서열 분석을 시행하여 구체적인 돌연변이를 검색하였다. 돌연변이의 탐색 결과, 환자에서 Cx32 유전자의 2 번째 exon에 위치하는 164번 아미노산을 암호화하는 코돈이 CGG에서 CAG로 변형되어 아르기닌(arginine; Arg)이 글루타민(glutamine; Gln)으로 치환된 것을 확인하여 CMTX로 진단할 수 있었다. 본 환자에서 염색체 17p11.2-p12의 복제(duplication)와

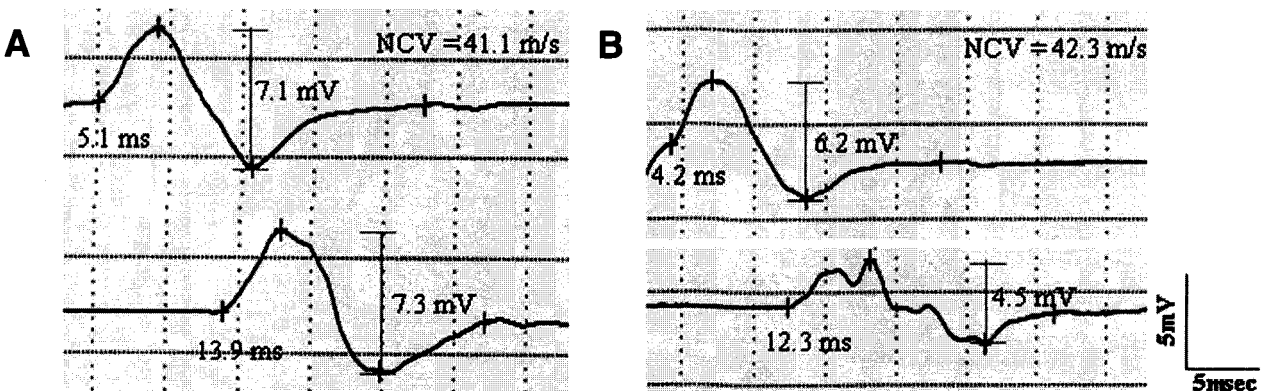
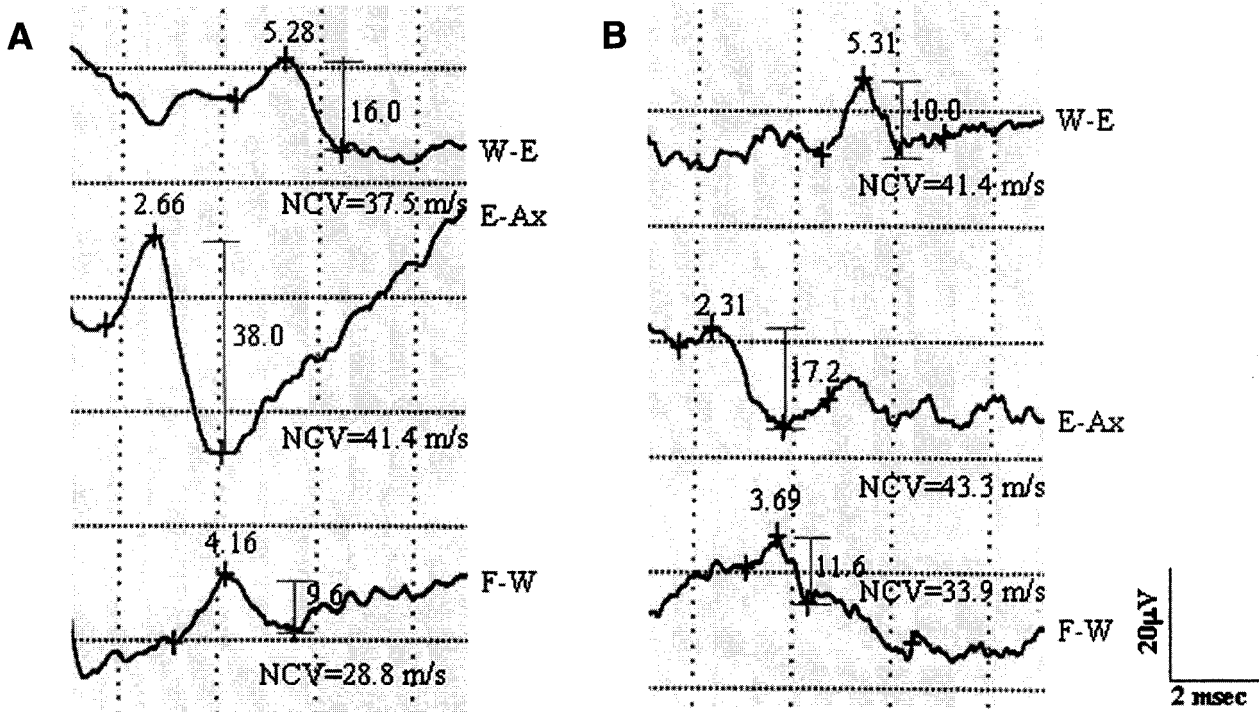
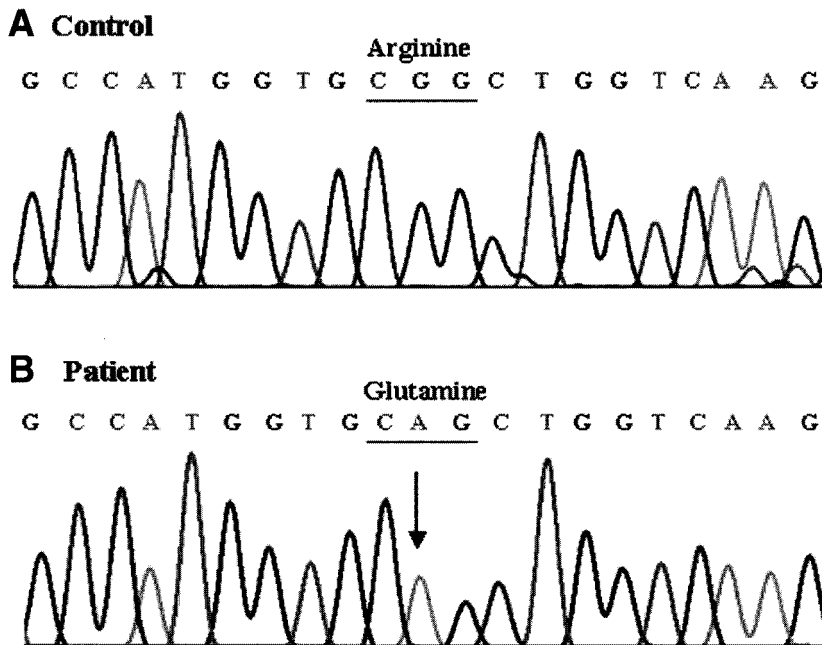


Fig. 1. The motor nerve examination findings are shown. Panel A, and B illustrate left median nerve motor studies tested in 1992 and 1997, respectively. The amplitude of CMAP was markedly reduced at 5-year intervals, however, no difference in nerve conduction velocity was determined. CMAP; compound muscle action potentials. Scale: vertical dots = 5 mV, horizontal dots = 5 msec.



**Fig. 2.** The sensory nerve examination findings are shown. Panel A, and B illustrate left median nerve sensory studies tested in 1992 and 1997, respectively. The amplitude of SNAP was reduced at 5-year intervals, however, no difference in nerve conduction velocity was determined. SNAP; sensory nerve action potentials, W-E; wrist-elbow, E-Ax; elbow-axilla, F-W; finger-wrist segment. Scale: vertical dots = 20  $\mu$ V, horizontal dots = 2 msec.



**Fig. 3.** Sequencing analysis of Cx32 gene. Exon 2 region of Cx32 was amplified by the PCR method and sequenced by Automatic sequencing analyzer (ABI 3700). The 164th codon was CGG encoding Arg in normal sample (A), whereas, it was replaced into CAG encoding Gln in the patient sample (B). Green lines: adenosine residues (A); blue lines: cytosine (C); black lines: guanine (G); red lines: thymine (T)

peripheral myelin protein 22 (PMP22), connexin32 (Cx32), early growth response 2 (EGR2), neurofilament light chain (NEFL) 유전자의 암호화 부위에 대한 점상 돌연변이를 검사하였는데 모두 정상소견을 보였다.

## 고 찰

서서히 진행되는 하지 원위부의 근위축 및 감각저하, 발의 기형, 보행 장애 등을 특징으로 하는 CMT질환은 가장 흔한 신경계 유전 질환으로 신경 조직의 병리소견에 따라 탈수초성 신경병증을 일으키는 CMT1형과 축삭형 신경병증을 일으키는 CMT2형으로 나눌 수 있다.<sup>1,7</sup> CMT 1형 중에서 가장 많은 비율을 차지하는 것은 PMP22 유전자를 포함하는 염색체 17p11.2-12에서 중복이 있는 CMT1A형이며, 다음으로 높은 빈도를 차지하는 것은 X 염색체의 돌연변이로 발생하는 CMTX형으로 알려져 있다.<sup>7,8</sup> CMTX는 X 염색체에 위치하기 때문에 아버지에서 아들로는 전이되지 않으며 남자환자에서 여자환자보다 증상이 심하게 나타난다는 특성이 있다. 대개 남자환자들은 아동기나 사춘기에 시작되고 20대 이전에 장애가 심해지는 것으로 알려져 있다.<sup>3</sup>

CMTX는 간극 결합을 형성하는 Cx32 유전자의 변이에 의해 발생하는 것으로 알려져 있다.<sup>1</sup> 이러한 간극 결합은 주로 주변 세포들 사이에서 세포간 채널을 형성하고 있으며, 슈반 세포(Schwann cell)의 paranodal space와 Schmidt-Lantermann incisure에 분포한다.<sup>8</sup> Cx32 유전자가 이곳에서 간극결합을 형성하기 때문에 치밀 수초의 구조에 가벼운 손상만을 주게 되므로 CMTX 환자들 대부분에서 가벼운 신경전달 속도의 저하와 CMAP의 저하가 관찰된다. 이것은 CMTX 환자의 신경병증은 주로 탈수초성 신경병증보다 축삭소실이라는 것을 시사하고 있으며 비복 신경조직 검사소견에서도 CMTX 환자에서는 축삭소실이 현저하다는 것이 입증되어 있다.<sup>9</sup> 또한 Cx32 유전자를 제거한 쥐(GJB1/Cx32-null mice)에서는 CMTX 환자와 유사한 신경병증을 일으키므로 간극결합의 기능적 소실이 축삭소실을 유발시키는 원인이라는 것을 보여주었다.<sup>9</sup> 이것은 아마도 슈반 세포의 결절주변에 있는 간극결합들과 그 주위에 있는 축삭들과의 세포간 상호작용의 변형 때문인 것으로 생각되고 있지만, 어떻게 간극결합의 소실이 축삭변형을 일으키는 지에 대한 정확한 발생기전은 아직 알려져 있지 않다. 그리고 CMTX환자의 임상 양상의 다양성은 아마도 돌연변이의 위치와 이것으로 인한 간극결합 기능의 영향에 연관된 것으로 생각되고 있다.<sup>10</sup>

CMTX가 말초신경의 수초에 이상이 발생하는 질환

으로 일차적으로 축삭형 신경병증을 유발하는지, 혹은 탈수초성 신경병증을 유발하는지에 대해서는 아직도 서로 다른 의견들이 존재하고 있다.<sup>3,6</sup> 일부 학자들은 축삭형 신경병증이 주된 양상이라고 주장한 반면 일부에서는 탈수초성 신경병증이 일차적 병변이라고 보고하였다.<sup>5,6</sup> CMTX 환자의 신경전도 검사상에서는 대개 남자는 25~40 m/s, 여자는 25~50 m/s를 보인다고 알려져 있으며, CMT1형과 CMT2형의 중간형에 해당한다고 하는 보고도 있었다.<sup>3,6</sup> 그런데 이번에 저자들이 관찰한 환자는 정중신경의 신경전도속도가 38 m/s 이상을 보였고, 5년 동안에 정중신경의 신경전도속도의 감소는 뚜렷하지 않았고 오히려 호전되는 양상을 보였으나, 복합근육활동전위 및 감각신경 활동전위는 5년 동안 현저하게 감소된 소견을 보인 것으로 보아 축삭형 신경병증에 더 타당하다고 생각된다. 이 부분에 대해서는 추후에 보다 많은 한국인 CMTX 환자들을 대상으로 연구 조사하는 것이 필요할 것으로 생각된다.

저자들은 하지의 근력약화와 요족 변형을 특징으로 하는 환자에서 분자유전학적 검사상 Xq13.1에서 Cx32 유전자의 돌연변이를 보여 CMTX로 확진하였고, 신경전도 검사를 5년 후 추적 검사를 하여 축삭형 신경병증에 가까운 소견을 보인 환자를 보았기에 이에 보고하는 바이다.

## 참고문헌

1. Bergoffen J, Scherer SS, Wang S, Oronzi SM, Bone LJ, Paul DL et al.: Connexin mutations in X-linked Charcot-Marie-Tooth disease. *Science* 1993;262:2039-2042.
2. Herringham WP: Muscular atrophy of the peroneal type affecting many members of a family. *Brain* 1889;11:230-236.
3. Hahn AF, Bolton CF, White CM, Brown WF, Tuuha SE, Tan CC et al.: Genotype/phenotype correlations in X-linked Charcot-Marie-Tooth disease. *Ann NY Acad Sci* 1999;883:366-382.
4. Vital A, Ferrer X, Lagueny A, Vandenberghe A, Latour P, Goizet C, et al.: Histopathological features of X-linked Charcot-Marie-Tooth disease in 8 patients from 6 families with different connexin32 mutations. *J Peripher Nerv Syst* 2001;6:79-84.
5. Fischbeck KH, ar-Rushdi N, Pericak-Vance M, Rozear M, Roses AD, Fryns JP: X-linked neuropathy: gene localization with DNA probes. *Ann Neurol* 1986;20:527-532.
6. Birouk N, LeGuern E, Maisonobe T, Rouger H, Gouider R, Tardieu S, et al.: X-linked Charcot-Marie-Tooth disease with connexin 32 mutations: clinical and electrophysiological

- ic study. *Neurology* 1998;50:1074-1082.
7. Harding AE: From the syndrome of Charcot, Marie and Toothe to disorders of peripheral myelin proteins. *Brain* 1995;118:809-818.
  8. Bone LJ, Deschenes SM, Balice-Gordon RJ, Fischbeck KH, Scherer SS: Connexin32 and X-linked Charcot-Marie-Tooth disease. *Neurobiol Dis* 1997;4:221-230.
  9. Anzini P, Neuberg DH, Schachner M, Nelles E, Willecke K, Zielasek J, et al.: Structural abnormalities and deficient maintenance of peripheral nerve myelin in mice lacking the gap junction protein connexin 32. *J Neurosci* 1997;17:4545-4551.
  10. Berger P, Young P, Suter U.: Molecular cell biology of Charcot-Marie-Tooth disease. *Neurogenetics* 2002;4:1-15.