

팔다리이음 근육디스트로피의 진단 및 치료

연세대학교 의과대학 신경과학교실
박형준 정주리 최영철

Diagnosis and Therapy of Limb Girdle Muscular Dystrophy

Hyung Jun Park, MD, Julie Jeong, MD, Young-Chul Choi, MD, PhD

Department of Neurology, Brain Korea 21 Project for Medical Science, Yonsei University College of Medicine, Seoul, Korea

KEYWORDS

Limb girdle muscular dystrophy,
Diagnosis,
Treatment

The limb girdle muscular dystrophy (LGMD) is an inherited myopathy with characteristic feature of muscular weakness predominantly affecting shoulder and pelvic girdles. Since the 1990s its classification has been completely revised because of the progress of molecular diagnosis and protein analysis. To diagnose a particular subtype of LGMD may be difficult and requires a comprehensive approach due to wide clinical and genetic heterogeneity. To reach a precise diagnose, the following steps generally are needed. The first step is to analyse the clinical presentation and serum creatine kinase level. The second step is a protein analysis such as immunohistochemistry and Western blotting in the muscle biopsy. The third step is a mutational analysis of defective protein to confirm the final diagnosis. However, advances in molecular technologies make mutational analysis the golden standard of LGMD diagnosis. Current treatment of LGMD remains palliative and supportive. However, the understanding of novel pathogenic mechanisms will suggest therapeutic approaches and future clinical trials. This article summarizes current diagnostic and therapeutic approaches of LGMD.

서론

팔다리이음 근육디스트로피(limb girdle muscular dystrophy, LGMD)는 1954년 Walton과 Natrass에 의해 처음 정의되었다. 당시 LGMD는 임상적으로 진단이 용이한 듀센형 근육디스트로피(Duchenne muscular dystrophy), 베커형 근육디스트로피(Becker muscular dystrophy)와 얼굴어깨상완 근육디스트로피(facioscapulohumoral muscular dystrophy)를 제외한 근위부의 근력약화를 갖는 유전성 근육병들로 정의되었다.¹ 그러나 1990년대의 연관분석(Linkage analy-

sis)과 디스트로핀 연관 단백질의 연구로 LGMD가 dystrophin 연관 복합체, 세포막의 단백질, 효소 등 다양한 원인 단백질의 손상으로 인한 유전성 근육병의 집합임이 밝혀졌다. 분자 유전학 기술의 발달에 따라 현재는 23개 LGMD의 아형이 밝혀져 있다. LGMD는 상염색체 우성유전인 1형(LGMD1)과 상염색체 열성유전인 2형(LGMD2)으로 1차 분류하고, 원인 유전자 또는 유전자가 밝혀진 순서에 따라서 알파벳으로 접미사를 붙여서 명명한다. 그러나 아직까지 LGMD의 진단을 위해서는 침습적인 검사인 근육생검이나 높은 비용의 유전자검사가 필요하기 때문에 많은 환자들이 정

Received: May 31, 2012 / Accepted: June 10, 2012

Address for correspondence: Young-Chul Choi, MD
Department of Neurology, Gangnam Severance Hospital, Yonsei University College of Medicine,
211 Eonju-ro, Gangnam-gu, Seoul 135-720, Korea
Tel: +82-2-2019-3323,3320, Fax: +82-2-3462-5904, E-mail: ycchoi@yuhs.ac

확한 진단을 받지 못하고 있다. 본 논문에서는 LGMD의 진단을 위한 접근방법 및 치료와 대표적인 아형의 특징을 정리하고, 2명의 증례에 대해서 살펴보기로 하겠다.

본 론

1. 진단적 접근방법

현재까지 LGMD1형에 속하는 8개의 아형과 LGMD2형에 속하는 15개의 아형이 알려져 있다.² LGMD의 진단을

위한 일차적 접근은 가족력, 근육의 침범양상과 날개 견갑골 및 관절구축과 같은 특징적인 병력과 임상양상을 확인하는 것이다. 이때 혈중 크레아틴 키나아제(creatine kinase, CK)의 수치와 심장 및 폐기능검사도 진단을 위한 중요한 근거가 된다. 이런 과정을 통해서 Duchenne 근육디스트로피, FSHD 척수근육위축증 등의 질환들을 감별진단하고, LGMD의 아형을 국소화할 수 있다. Table 1은 대표적인 LGMD 아형의 원인 유전자 및 임상적 특징을 정리한 것이다. 비록 각 아형에 따라 임상양상이 다양하고, 같은 아형 혹은 같은 유전형에서도 표현형이 다르기 때문에 임상적

Table 1. Clinical characteristics of the limb girdle muscular dystrophies

LGMD form	Locus	Protein	Typical onset ^a	Progress	Cardiomyopathy ^a	Key features from history	CK level ^b	Prevalence
Autosomal dominant								
LGMD1A	5q31	Myotilin	Adult	Slow	Not observed	Dysarthria (or nasal voice) Distal weakness Contracture of Achilles tendon	3-4X	Common mutation in all populations
LGMD1B	1q11-q21	Lamin A/C	Any age	Slow	Often observed	Contracture Cadiac disease	1-6X	Present worldwide
LGMD1C	3p25	Caveolin 3	Any age	Slow/ moderate	Frequent	Rippling muscle disease	10X	Present worldwide at low frequency
Autosomal recessive								
LGMD2A	15q15.1	Calpain-3	1st-2nd decade (2-40years)	Moderate/ rapid	Rarely observed	Winged scapula Contracture of Achilles tendon	3-20X	The Most common forms worldwide
LGMD2B	2p13	Dysferlin	2nd-3rd decade (10-73 years)	Slow	Possible	Difficulty standing on tiptoe	5-40X	Present worldwide
LGMD2C	13q12	γ -sarcoglycan	1st-2nd decade (3-20 years)	Rapid	Often severe, rare in 2D	Clinically may resemble DMD/BMD	10-70X	Present worldwide
LGMD2D	17q21	α -sarcoglycan				Winged scapula		
LGMD2E	4q12	β -sarcoglycan				Hypertrophy of calves		
LGMD2F	5q33	δ -sarcoglycan						
LGMD2G	17q12	Telethonin	2nd decade	Slow	Yes	Distal weakness and wasting may be present	10X	Rarely in Brazil
LGMD2H	9q31-q34	TRIM32	2nd decade	Slow	Not observed	Possible mild facial weakness	5-15X	Hutterite populations of Canadian
LGMD2I	19q13.3	FKRP	1st-2nd decade (3-20 years)	Moderate	Yes	Clinically may resemble DMD/BMD	10-20X	Northern European
LGMD2J	2q31	Titin	1st decade	Severe	Not observed	History of distal weakness in heterozygotes	10-40X	Only in Finland
LGMD2K	9q34	POMT1	Birth-6 years	Slow	Not observed	Upper lim weakness may be worse than lower weakness	10-40X	Few cases
LGMD2L	11p13-p12	ANO5	3rd decade	Slow	Not observed		1-15X	In Nothern Europe
LGMD2M	9q31	Fukutin	<1 yeat	Moderate	Sometimes	Calf hypertrophy	10-70X	Japan
LGMD2N	14q24	POMT2	Early child	Slow	Rare		5-15X	Few cases

^aAlso indicates mild signs of cardiac involvement.

^bIndicates the range of serum creatine kinase (CK) levels that is observed in about 80% of patients.

Abbreviation: DMD/BMD, Duchenne/Becker muscular dystrophy.

특징만으로 진단할 수는 없지만 가능성 높은 아형을 선별할 수 있는 중요한 과정이다. 임상적 특징의 확인 후에는 단백질의 결손과 유전자의 이상을 확인하는 작업이 필요하다. 일반적으로 단백질결손의 확인을 위해 근육조직의 면역조직화학염색(Immunohistochemistry)이나 웨스턴 블롯(Western blotting)을 사용한다. 단백질의 결손을 확인한 후에는 해당 단백을 합성하는 유전자의 돌연변이를 확인하는 작업을 거치게 된다. 이러한 일련의 절차를 통해서, LGMD 환자의 75%를 진단할 수 있었다는 보고가 있다.³

2. 원인단백분석

원인단백분석을 위해서는 침습적인 근육조직검사가 필요하다. 근육조직의 통상적인 염색으로 신경성질환, 대사성 근병증(포폐병등), 염증성근육병 등을 감별할 수 있다. 분엽섬유(lobulated fiber), 공포가 있는 섬유(vacuolated fiber), ragged red fiber를 찾는다면 몇몇 근육병들로 국한시키는 것에는 도움이 될 수 있다. 그러나 진단을 위한 원인 단백질의 결손의 확인에는 근육조직에 대한 면역조직화학염

색이나 웨스턴 블롯이 필요하다. 면역조직화학염색은 조직내의 단백질분포를 보여주고, 시간 소요가 적으며, 경제적인 반면, 웨스턴 블롯은 단백질의 분자량의 측정 및 단백질의 양을 정량화가 가능하다. 그러나 원인단백을 분석할 때는 dystrophin의 결손으로 인해서 sarcoglycan 및 α -dystroglycan의 결손이 생기는 것처럼 이차적인 단백질결손에 대한 고려가 필요하다. 따라서 많은 단백을 동시에 검사하는 것이 필요하다. 이러한 이유로 통상적인 연구에는 비용과 노력이 적게 드는 면역조직화학염색이 선호된다. 그러나 정량화가 필요하거나 LGMD2A의 원인 단백질인 calpain 3과 같은 효소 단백질의 소실을 확인하기 위해서는 웨스턴 블롯이 필요하다.

3. 유전자검사

유전자검사는 근육조직검사보다 덜 침습적이고 원인유전자의 염기서열변화를 실제로 확인할 수 있기 때문에 선호된다. 그러나 LGMD의 원인 유전자들은 그 수가 많고, titin (TTN) 유전자처럼 312 exon을 갖는 경우도 있어서 모든 유전자를 확인하는 작업은 너무나 많은 돈과 노력이 소

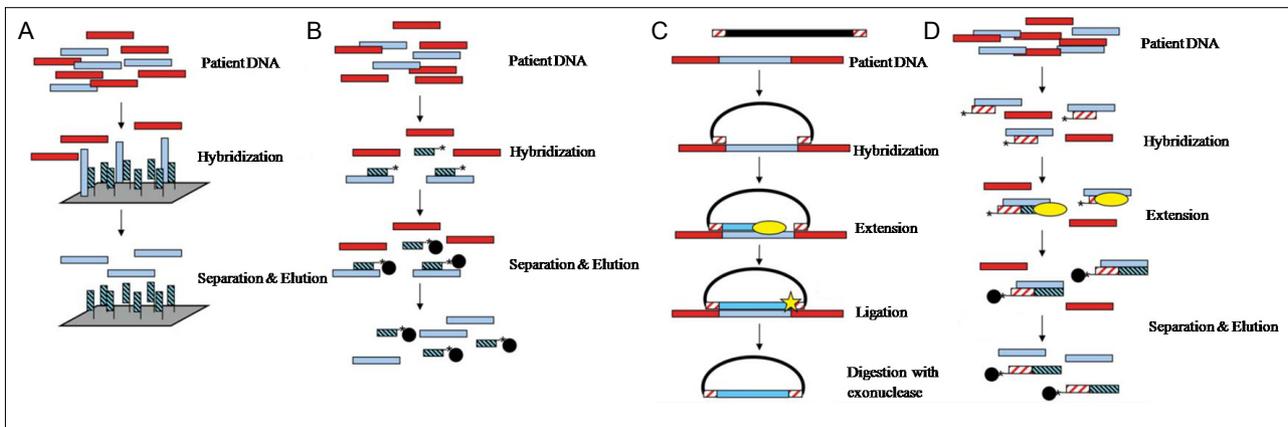


Figure 1. Illustration of different capture methods. Light blue represent desired sequence (exon), red bars represent unwanted sequence (intron). (A) Solid-phase hybridization. Bait probes (light blue and black) complementary to the desired sequence are synthesized on a microarray. Fragmented genomic DNA is applied, and the desired fragments hybridize. The array is washed, and desired fragments are eluted. (B) Liquid-phase hybridization. Bait probes (light blue and black) complementary to the desired regions(exons) are synthesized, often using microarray technology. The probes are generally biotinylated (asterisk). The bait probes are mixed with fragmented genomic DNA, and the desired fragments hybridize to baits in solution. Streptavidin beads (black circles) are added to allow physical separation. The bead-bait complexes are washed, and desired DNA is eluted. (C) Molecular Inversion Probes (MIP). Single-stranded probes composed of a universal linker backbone (black line) and arms complementary to the sequence flanking desired regions (red and white) are synthesized, often using microarray or microfluidics technology. The probes are added to genomic DNA and hybridize in an inverted manner. A polymerase (yellow oval) fills in the gap between the two arms. A ligase (yellow star) seals the nick, resulting in a closed single-strand circle. Genomic DNA is digested with exonucleases, and the capture DNA is amplified using sequences in the universal backbone. (D) Primer Extension Capture (PEC) Biotinylated primers (red and white) are added to fragmented genomic DNA, where they hybridize to the desired sequence. A polymerase (yellow oval) extends the primer, creating a tighter interaction. Streptavidin beads (black circles) are added and are used to physically separate the desired DNA from the unwanted DNA. The desired DNA is then eluted. (Modified from Teer et al.)⁸

요된다. 따라서, 현재의 유전자검사는 조직검사로 단백결손을 확인한 후 해당 유전자에 대한 돌연변이를 찾는 방식으로 이루어진다. 그러나 이탈리아 연구진처럼 181명 LGMD 환자를 대상으로 8개의 흔한 유전자(calpain-3, dysferlin, γ -sarcoglycan, α -sarcoglycan, β -sarcoglycan, δ -sarcoglycan, Fukutin-related protein, caveolin-3)를 검사해서 72.9%의 환자를 진단한 사례도 있다.⁴ 유전자 진단의 걸림돌인 비용과 노력을 줄이기 위해서 Homozygosity Mapping, Single Strand Confirmation Polymorphism analysis (SSCP), Denaturing High Pressure Liquid Chromatography (DHPLC) 등의 여러 방법들이 시도되고 있다.⁵⁻⁷ messenger RNA (mRNA)의 염기서열 분석도 하나의 방법이 될 수 있으나 calpain-3과 dysferlin을 제외하면 근육조직검사가 필요하다는 한계점이 있다. 여러 방법 중에서도 2007년부터 시작된 차세대염기서열분석 방법(next generation sequencing, NGS)의 도입은 여러 검체를 동시에 분석할 경우 비용과 노력을 획기적으로 절감시켰다. 특히 사람의 전체 유전체(genome)의 2%만을 구성하지만 아미노산의 배열을 결정하는 exon만을 분석하는 exome sequencing 방법은 유전자진단의 접근성을 더욱 더 높여주었다.⁸ Exome sequencing을 위해서는 Fig. 1과 같은 방법으로 원하는 부분의 염기서열을 capture한 후 NGS sequencer로 염기서열을 해독하는 과정을 거치게 된다. NGS sequencer의 해독방법은 제조회사와 개발된 시점에 따라서 다양하다. 비록 현재까지의 NGS 분석은 다량의 검체를 대상으로 할 때만 비용절감이 가능하고, 긴 염기서열을 한번에 해독할 수 없지만, 분자유전학의 빠른 발달은 단점을 빠르게 보완하고 비용을 더욱 줄여주고 있다. 머지않은 장래에 LGMD의 진단도 듀센형 근육디스트로피나 얼굴이개상완근육디스트로피와 마찬가지로 유전자검사가 침습적인 근육조직검사보다 선행하게 될 것이다.

4. 치료

현재까지의 LGMD 치료는 보조적인 대증치료에 국한되어 있다. 수면 중의 장하지 보조기(knee-ankle-foot orthoses) 착용과 물리치료는 관절의 구축을 막아 보행 가능 기간을 늘려준다. 근육디스트로피의 약물치료제 중 스테로이드는 듀센형 근육디스트로피에서 유일하게 효과를 입증한 약제이다.⁹⁻¹¹ LGMD 2D, 2I, 2M의 환자에서 스테로이드의 효과에 대한 증례 및 소규모 연구가 있으나,¹²⁻¹⁴ 대규모 연구 결과는 없다. LGMD2B를 대상으로 스테로이드의 이중맹검 약통제연구(double blind placebo controlled study)가 현재 시행되고 있다(<http://clinicaltrials.gov>). 그러나, 스테로이드

는 근본적인 치료제가 아닐 뿐만 아니라 체중증가, 골다공증, 성장 지연 등의 많은 합병증을 초래할 수 있다. 손상된 유전자의 근본적인 치료방법으로 분자치료가 활발하게 연구되고 있다. LGMD2B의 동물 모델에 대해 exon skipping 방법, 동맥으로 mesangioblast를 주입하는 세포치료, AAV 매개의 유전자치료 등이 여기에 속하지만 아직은 동물실험단계에 머물러 있다. 임상시험으로는 LGMD2D 환자의 짧은 발가락 편근(extensor digitorum brevis)에 adeno-associated virus (AAV)를 매개한 유전자치료를 시행하였더니 6개월 후에도 α -sarcoglycan 유전자의 발현이 확인되었다는 보고가 있을 뿐이다.^{15,16} 그러나 듀센형 근육디스트로피의 치료에서 exon skipping 방법이 고무적인 결과를 보이는 만큼 가까운 미래에는 LGMD에서도 임상연구가 진행될 것으로 생각된다.

5. 각 아형별 특징

1) LGMD1A (myotillinopathy)

LGMD1은 2형에 비해서 드물어서 전체 LGMD의 10% 이하이다. LGMD1A는 myotilin 유전자 이상으로 발현된다.^{17,18} 일반적으로 18세에서 35세의 성인에서 발현되어 근위부와 원위부의 근력약화가 동시에 나타나고, myotilin 유전자의 돌연변이가 LGMD가 아닌 원위부 근육병으로 발현되는 경우도 많다. 구어장애와 아킬레스건의 구축도 종종 동반된다. 이외에도 심혈관계, 호흡기계, 백내장 등의 합병증이 있던 가계도 있어서 이에 대한주의가 필요하다. 혈중 CK는 정상이거나 5배 정도 소폭 상승한다. 근육조직검사상 공포와 desmin과 myotilin같은 근원섬유단백(myofibrillar protein)의 축적을 관찰할 수 있다. 그러나 이러한 조직학적 변화는 myotilin 뿐만 아니라 desmin, ZASP, $\alpha\beta$ -crystallin, filamin C의 손상으로 인한 myofibrillar myopathy의 공통적인 소견이다.

2) LGMD1B (laminopathy)

Lamin A/C 유전자의 돌연변이로 인해 생긴다. Lamin A/C는 LGMD외에도 관절구축과 부정맥, 근력약화를 보이는 상염색체 우성의 Emery-Dreifuss 근육디스트로피의 대표적인 유전자이기도 하다. 근력약화가 나타날 때 부정맥 뿐만 아니라 진행되는 심근병증의 동반은 경우도 흔하기 때문에 주의가 필요하다.

3) LGMD1C (caveolinopathy)

Caveolin 3 유전자 이상은 고CK혈증(hyperCKemia)부터 잔물결 근육병(rippling muscle disease), 원위부 근육병(distal myopathy), 근위부 근육병(proximal myopathy)까지

다양한 임상양상을 보인다. 근력약화에 대한 장기간동안의 기록은 없으나, 점진적으로 진행되는 것으로 생각된다.¹⁹ 혈중 CK는 정상의 10배 이상으로 증가한다.

4) LGMD2A (calpainopathy)

LGMD2A는 calpain 3 유전자의 결함으로 생기는 가장 흔한 아형으로 전체 LGMD의 20~40%에 해당된다. 일반적으로 8-15세에 근위부 근육의 위약으로 시작되나 성인에서의 증상발현도 흔하고 진행속도도 다양하다. LGMD2A는 다른 아형과 비교할 때 호흡근육의 보존되나, 날개 견갑골(winged scapula), 발목 인대구축, 전만증(lordosis)이 흔한 것이 특징이다. 검사실 소견상 혈중 CK수치는 정상의 10배 이상으로 증가한다. 증상발현 후 10-20년 후에는 보행능력이 상실되는 것으로 알려져 있다.³ 진단을 위해서는 웨스턴 블롯과 유전자 검사가 흔히 사용된다. 그러나 calpain 3단백은 쉽게 손상되고, 분자량은 정상이나 기능은 못하는 경우도 있어서 웨스턴 블롯을 통한 진단에 어려움이 있다. 그러나 유전자검사도 일반적 방법으로는 의심환자의 23% 정도에서는 두 개 중 한 개의 돌연변이만을 찾을 수 있었다.³

5) LGMD2B (dysferlinopathy)

LGMD2B는 dysferlin 유전자의 결함으로 생기는 두 번째로 흔한 아형으로 전체 LGMD의 18%에 해당된다. Dysferlin은 또한 가자미근(gastrocnemius)을 침범하는 Miyoshi 근육병의 원인유전자이기도 하다. 근력약화는 15-35세에 나타나는, 경우가 많으나 표현형은 고CK혈증을 포함하여 다양하다. 일반적으로 초기에는 하지의 뒷쪽 근육이 먼저 손상되고 상지는 보존된다. 이 아형에 속하는 환자들의 상당수가 증상발현 전에는 다른 아형들과 달리 운동선수로 뛰 정도로 운동능력이 좋았다는 보고가 있다.²⁰ 검사실 소견상 혈중 CK는 10배 이상으로 증가된다. 근육조직검사상 염증세포의 침윤이 흔해서 단백결손을 확인하지 않으면, 근육조직 검사후 염증성 근육염으로 오진되는 경우도 종종 있다. 이와 같은 특징은 한국인 환자에서도 공통적으로 확인할 수 있었다.²¹

6) LGMD2C-F (sarcoglycanopathy)

Sarcoglycan 복합체를 이루는 α -, β -, δ -, γ -, and δ -sarcoglycan의 손상으로 나타난다. Sarcoglycan 복합체는 dystrophin과 함께 dystrophin 연관 복합체를 이루기 때문에 듀센형 또는 베커형 근육디스트로피와 유사하다.^{22,23} 다만 상염색체 열성으로 유전하고, 날개 견갑골(winged scapula)이 흔하다는 점은 차이가 난다. 아동기에 증상을 발현하여 빠른

진행을 하는 것이 일반적이거나 성인기에 발병하여 천천히 진행되는 경우도 있다. 종아리비대(calf hypertrophy)가 흔하고 증상발병 시부터 상지 어깨주변 근육의 침범이 흔하다. 근력약화의 진행에 따라서 호흡근육의 장애 및 심근병증도 나타난다. 혈청 CK는 정상의 10-70배까지 높이가 증가한다. Sarcoglycan의 한 아형의 결손은 전체 복합체의 결손으로 이어지기 때문에 병리조직의 면역조직화학염색에서는 아형에 상관없이 모든 sarcoglycan의 아형의 결손으로 관찰된다. 따라서 정확한 아형의 손상을 확인을 위해서는 유전자검사가 요구된다. 유럽과 북미 지역에서는 α -sarcoglycan의 소실이 대부분인 반면, 북아프리카 지역에서는 γ -sarcoglycan의 소실이 많다.² 브라질의 경우에는 LGMD2C (γ -sarcoglycan)가 23%, LGMD2D (α -sarcoglycan)가 40%, LGMD2E (β -sarcoglycan)가 23%, LGMD2F (δ -sarcoglycan)이 14%의 빈도로 보고되었다.²⁴ 일반적으로는 LGMD2D (α -sarcoglycanopathy)가 가장 흔하다고 알려져 있다.

7) LGMD2G (telethoninopathy)

골격근과 심간의 Z-disc에 존재하는 telethonin의 이상으로 나타나는 아형으로 임상증상이 미약하고 브라질과 중국인에서 드물게 보고되고 있다. 일반적으로 9~15세에 발현되지만 천천히 진행하여서 40대가 되어서야 보행이 불가능해진다. 심장근육의 침범은 흔하고 혈중 CK농도가 3~30배까지 증가하는 것으로 알려져 있다. 근육조직검사 소견상 테를 두른 공포(rimmed vacuole)와 telethonin의 결손을 확인할 수 있다.

8) LGMD2H

TRIM32 유전자의 손상으로 나타나는 유전병으로 캐나다의 후터파 교인에서 처음 확인되었다. 20대 중반에 증상이 발현되어 서서히 진행하고, 혈중CK농도는 정상의 5배 정도로 상승한다.

9) LGMD2I and other types of LGMD caused by proteins altering α -dystroglycan

LGMD2I는 α -dystroglycan의 glycosylation에 관련된 Fukutin related protein (FKRP)의 손상으로 나타나는 북유럽에서 흔한 아형이다. 임상적으로 베커형 근육디스트로피와 유사한 늦은 소아기에 증상이 발현하고 종아리의 비후, 가로막 근육의 침범으로 인한 호흡장애, 심근병증을 흔히 보인다. LGMD2I에서 α -dystroglycan이 손상되지는 않지만 glycosylation의 장애가 생겨서 α -dystroglycan단백의 발현이 감소

된다. 이처럼 α -dystroglycan의 glycosylation을 억제시키는 아형으로 POMT1유전자 이상에 의한 LGMD2K, fukutin유전자 이상에 의한 LGMD2M, POMT2유전자 이상에 의한 LGMD2N, POMGnT1유전자 이상에 의한 LGMD2O가 있다. 따라서 일반적으로 면역조직화학검사상 α -dystroglycan이 발현되지 않는다면 가장 흔한 FKRP유전자를 확인한 후 이상이 없다면 다른 유전자를 확인한다.

10) LGMD2J(Titinopathy)

LGMD2J는 titin 유전자의 동형접합 돌연변이(homozygous mutation)를 갖는 핀란드의 한 가계에서 처음 보고되었다. 같은 유전자의 이형접합 돌연변이(heterozygous mutation)는 원위부 근육병으로 나타난다. 10대와 30대사이에 근력약화가 발생되어 빠르게 진행하며 혈중 CK수치는 10배 이상 증가한다. LGMD2J에서 calpain 3가 검출이 안되거나 저하되는 경우가 많아서 titin과 calpain 3사이에 연관관계가 있

을 것으로 추정된다.

11) LGMD2L (anoctaminopathy)

LGMD2L는 최근에야 알려지기 시작하는 아형으로 칼슘 활성화 염소통로로 추정되는 anoctamin 5 유전자의 돌연변이가 원인이 된다. 표현형으로 근위부의 근력약화를 보이는 LGMD형과 Miyoshi근육병처럼 종아리근육의 약화를 주로 보이는 원위부형이 있다. 20대에서 50대사이의 성인에서 주로 증상이 나타나고, 영국과 독일에서는 비교적 흔한 아형으로 founder mutation이 있는 것으로 보고되고 있다.²⁵ 혈중 CK농도는 10배이상으로 증가한다.

6. 증례

1) Case 1

15세경 시작된 하지의 근력약화를 주소로 22세 여자가

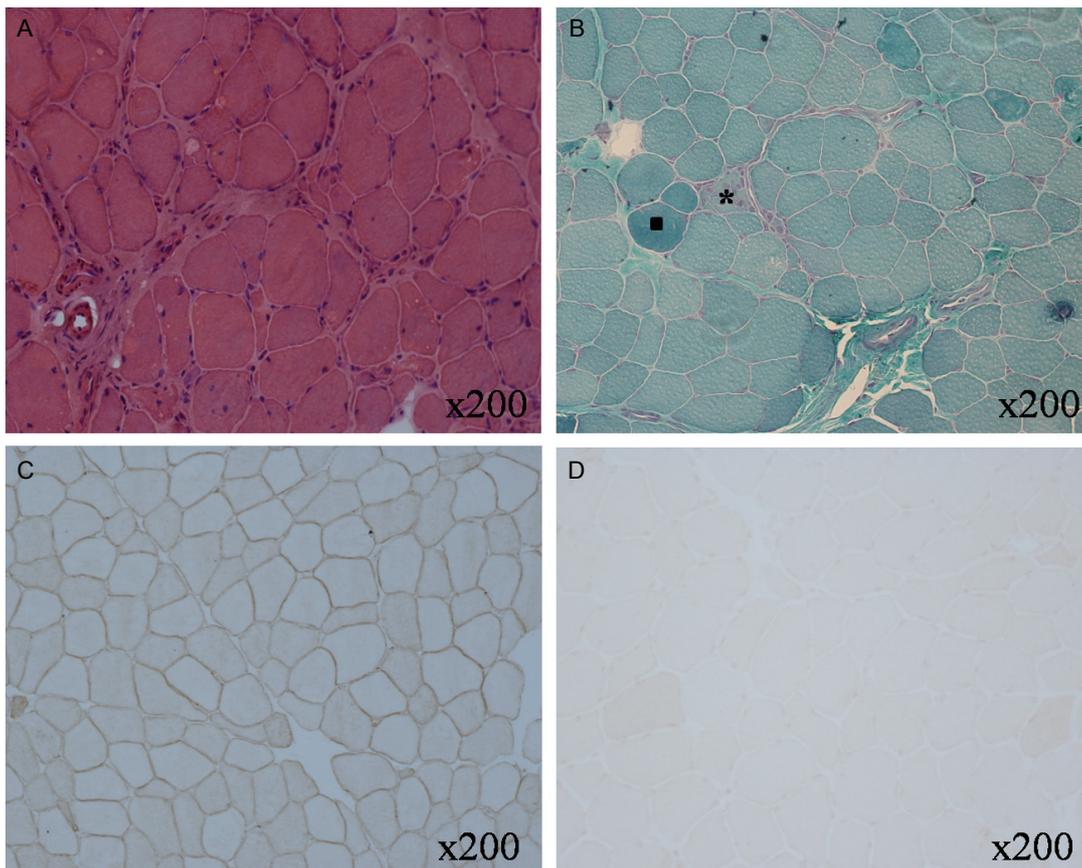


Figure 2. Pathologic features of Case 2. (A) Prominent inflammatory cell infiltration and increased endomysial fibrosis on H&E stain ($\times 200$). (B) A few necrotic (*) and regenerating muscle fibers (black square) on modified Gomori trichrome stain ($\times 200$). (C) Dysferlin in a normal muscle specimen by immunohistochemistry ($\times 200$), (D) Loss of dysferlin by immunohistochemistry ($\times 200$).

내원하였다. 1세경 심장판막수술외의 다른 과거력 및 가족력은 없었다. 근력은 서서히 진행하여 17세부터는 계단을 오르거나 팔을 높이 드는 것이 힘들졌다. 내원 시 시행한 신체검사상 양측 발목 인대구축과 Gower 징후가 있었다. 호흡장애, 구어장애, 삼킴장애는 없었다. 신경학적 검사상 뇌신경장애는 없었으나 상지에서 medical research council (MRC) grade IV, 하지에서 grade III의 대칭적 근력약화가 있었다. 근위부의 근력이 원위부보다 약하였다. 감각이상은 없었고 건반사는 감소되었다. 혈중 CK 농도는 1904였고, 전기생리학적 검사상 근육병을 시사하는 소견이 관찰되었다. 임상양상을 종합할 때 명확한 가족력없이 청소년기에 시작된 8배 이상 혈중 CK의 수치가 증가된 근육병이었다. 지대형 근육디스트로피 중 비교적 흔한 LGMD2A와 2B 중에서도 발목인대의 구축이 있어서 2A의 가능성을 높게 보았다. 환자는 근육생검을 거부하였고, 2A의 원인유전자인 calpain3의 돌연변이검사상 c.1795dupA의 동형접합 돌연변이(homozygous mutation)를 확인할 수 있었다.

2) Case 2

14세경부터 시작된 하지의 근력약화를 주소로 30세 남자가 내원하였다. 환자는 과거력 및 가족력상 특이사항이 없었다. 13세까지는 100 m달리기에서 항상 1-2등일 정도로 운동능력이 탁월하였다. 14세부터 달리는 반에서 중간 정도로 느려졌으나 여전히 아버지의 일을 돕기 위해서 40 kg의 쌀가마니를 들고 다녔다고 하였다. 17세경부터 걸음걸이가 바뀌고 앉았다가 일어나는 것이 힘들어졌고 주로 하지가 매우 느리게 진행하여서 30세에 본원에 내원하였다. 내원 당시 환자는 구어장애, 연하곤란, 복시, 및 호흡곤란은 없었다. 신체검사상 견갑골, 관절구축 및 근육의 가성비대는 없었다. 신경학적 검사상 뇌신경 기능장애는 없었으나 상지에서 MRC grade IV, 하지의 근위부에서 grade IV-, 원위부 근육중 발등굽힘(dorsiflexion) 근육은 grade IV, 발바닥굽힘(plantar flexion) 근육은 grade IV-의 위약이 있었다. 감각장애 및 소뇌기능의 장애는 없었다. 혈중 CK 농도는 정상 40배이상 증가되었고 심전도는 정상이었다. 전기생리학적 검사상 전신형 근육병에 합당한 소견이 관찰되었다. 하지 MRI는 가쪽 후방근육군(lateral posterior muscle group)의 심한 근육소실과 지방대체를 보여주었다. 임상양상을 종합할 때 환자는 가족력이 없이 청소년기에 시작되어 주로 하지의 뒷쪽 구역의 근력약화가 심하고 혈중 CK농도가 10배이상으로 올라가는 근육병이었다. 이를 토대로 LGMD 중에서도 2B (dysferlinopathy)를 의심하고 근육조직검사를 시행하였다. 조직검사상 많은 퇴행세포

(degenerative cell)와 재생세포(regenerative cell) 및 많은 염증세포들의 침윤을 확인할 수 있었다(Fig. 2A). 면역조직화학염색상 dysferlin단백의 소실을 확인하여 LGMD로 진단할 수 있었다(Fig. 2B). 환자는 내원 3년 후 부인의 임신문제로 유전자검사를 위해 내원하였다. dysferlin 유전자 (Reference cDNA Sequence: NM_001130987.1)의 c.1380+2T>C와 c.2548C>T의 이형접합 돌연변이(heterozygous mutation)를 확인할 수 있었다.

결론

LGMD는 처음 정의된 후로 진단되지 않은 유전성 근육병의 감별진단용 진단명으로 주로 사용되어 왔다. 20여년간의 분자생물학의 발달로 각 아형의 유전자 및 임상양상의 차이를 확인할 수 있게 되었다. 임상양상, 근육조직검사, 유전자검사 순으로 이루어지던 현재의 진단방법은 차세대염기서열분석의 발전으로 유전자 검사의 비용과 노력이 감소하면서 점차 근육조직검사 없이 유전자검사를 시행하는 방향으로 바뀌고 있다. 그러나 이것은 소실된 단백질의 확인이라는 확인 절차가 없어져서 잘못된 유전자검사로 환자를 오진할 수 있는 가능성이 높아질 수 있다. 따라서 임상양상에 대한 보다 자세한 분석이 요구될 것이고, 이에 대한 많은 연구가 필요할 것이다. 또한 현재는 보전적인 치료법뿐이지만 분자치료에 대한 지속적인 연구로 가까운 시일내에 치료법에 대한 가시적인 성과가 나올 것으로 생각된다.

REFERENCES

- Walton JN, Nattrass FJ. On the classification, natural history and treatment of the myopathies. *Brain* 1954;77:169-231.
- Vainzof M, Bushby K. Disorders of voluntary muscle. In: Karpati G, Hilton-Jones D, Bushby K, Griggs RC. 8th ed. *New York: Cambridge Univ Pr* 2010;230-256.
- Bushby K. Diagnosis and management of the limb girdle muscular dystrophies. *Pract Neurol* 2009;9:314-323.
- Guglieri M, Magri F, D'Angelo MG, Prella A, Morandi L, Rodolico C, et al. Clinical, molecular, and protein correlations in a large sample of genetically diagnosed Italian limb girdle muscular dystrophy patients. *Hum Mutat* 2008;29:258-266.
- Boyden SE, Salihi MA, Duncan AR, White AJ, Estrella EA, Burgess SL, et al. Efficient identification of novel mutations in patients with limb girdle muscular dystrophy. *Neurogenetics* 2010;11:449-455.
- Nguyen K, Bassez G, Bernard R, Krahn M, Labelle V, Figarella-Branger D, et al. Dysferlin mutations in LGMD2B, Miyoshi myopathy, and atypical dysferlinopathies. *Hum Mutat* 2005;26:165.

7. Nguyen K, Bassez G, Krahn M, Bernard R, Laforet P, Labelle V, et al. Phenotypic study in 40 patients with dysferlin gene mutations: high frequency of atypical phenotypes. *Arch Neurol* 2007; 64:1176-1182.
8. Teer JK, Mullikin JC. Exome sequencing: the sweet spot before whole genomes. *Hum Mol Genet* 2010;19:R145-R151.
9. Biggar WD, Politano L, Harris VA, Passamano L, Vajsar J, Alman B, et al. Deflazacort in Duchenne muscular dystrophy: a comparison of two different protocols. *Neuromuscul Disord* 2004;14:476-482.
10. Mendell JR, Moxley RT, Griggs RC, Brooke MH, Fenichel GM, Miller JP, et al. Randomized, double-blind six-month trial of prednisone in Duchenne's muscular dystrophy. *N Engl J Med* 1989; 320:1592-1597.
11. Griggs RC, Moxley RT 3rd, Mendell JR, Fenichel GM, Brooke MH, Pestronk A, et al. Prednisone in Duchenne dystrophy. A randomized, controlled trial defining the time course and dose response. Clinical Investigation of Duchenne Dystrophy Group. *Arch Neurol* 1991;48:383-388.
12. Angelini C, Fanin M, Menegazzo E, Freda MP, Duggan DJ, Hoffman EP. Homozygous alpha-sarcoglycan mutation in two siblings: one asymptomatic and one steroid-responsive mild limb-girdle muscular dystrophy patient. *Muscle Nerve* 1998;21: 769-775.
13. Darin N, Kroksmark AK, Ahlander AC, Moslemi AR, Oldfors A, Tulinius M. Inflammation and response to steroid treatment in limb-girdle muscular dystrophy 2I. *Eur J Paediatr Neurol* 2007; 11:353-357.
14. Godfrey C, Escolar D, Brockington M, Clement EM, Mein R, Jimenez-Mallebrera C, et al. Fukutin gene mutations in steroid-responsive limb girdle muscular dystrophy. *Ann Neurol* 2006; 60:603-610.
15. Mendell JR, Rodino-Klapac LR, Rosales-Quintero X, Kota J, Coley BD, Galloway G, et al. Limb-girdle muscular dystrophy type 2D gene therapy restores alpha-sarcoglycan and associated proteins. *Ann Neurol* 2009;66:290-297.
16. Mendell JR, Rodino-Klapac LR, Rosales XQ, Coley BD, Galloway G, Lewis S, et al. Sustained alpha-sarcoglycan gene expression after gene transfer in limb-girdle muscular dystrophy, type 2D. *Ann Neurol* 2010;68:629-638.
17. Hauser MA, Horrigan SK, Salmikangas P, Torian UM, Viles KD, Dancel R, et al. Myotilin is mutated in limb girdle muscular dystrophy 1A. *Hum Mol Genet* 2000;9:2141-2147.
18. Hauser MA, Conde CB, Kowaljow V, Zeppa G, Taratuto AL, Torian UM, et al. Myotilin Mutation found in second pedigree with LGMD1A. *Am J Hum Genet* 2002;71:1428-1432.
19. Aboumoussa A, Hoogendijk J, Charlton R, Barresi R, Herrmann R, Voit T, et al. Caveolinopathy--new mutations and additional symptoms. *Neuromuscul Disord* 2008;18:572-578.
20. Klinge L, Aboumoussa A, Eagle M, Hudson J, Sarkozy A, Vita G, et al. New aspects on patients affected by dysferlin deficient muscular dystrophy. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2010;81:946-953.
21. Park HJ, Hong JM, Suh GI, Shin HY, Kim SM, Sunwoo IN, et al. Heterogeneous characteristics of Korean patients with dysferlinopathy. *J Korean Med Sci* 2012;27:423-429.
22. Ginjaar HB, van der Kooi AJ, Ceelie H, Kneppers AL, van Meegen M, Barth PG, et al. Sarcoglycanopathies in Dutch patients with autosomal recessive limb girdle muscular dystrophy. *J Neurol* 2000;247:524-529.
23. Moore SA, Shilling CJ, Westra S, Wall C, Wicklund MP, Stolle C, et al. Limb-girdle muscular dystrophy in the United States. *J Neuropathol Exp Neurol* 2006;65:995-1003.
24. Moreira ES, Vainzof M, Suzuki OT, Pavanello RC, Zatz M, Passos-Bueno MR. Genotype-phenotype correlations in 35 Brazilian families with sarcoglycanopathies including the description of three novel mutations. *J Med Genet* 2003;40:E12.
25. Hicks D, Sarkozy A, Muelas N, Koehler K, Huebner A, Hudson G, et al. A founder mutation in Anoctamin 5 is a major cause of limb-girdle muscular dystrophy. *Brain* 2011;134:171-182.