

가족성 Nemaline 근병증 한례

연세대학교 의과대학 신경과학교실, 소아과학교실*, 병리학교실**

홍태용 · 박재현 · 김홍동* · 강희태* · 조혜제**

연세대학교 의과대학 신경과학교실, 병리학교실*

선우일남 · 김태승*

—Abstract—

A Familial Nemaline Myopathy

Tae Yong Hong, M.D., Jae Hyon Park, M.D.,
Heung Dong Kim, M.D.*, Hwi Tae Kang, M.D.*, Hye Je Cho, M.D.**.

Department of Neurology, Pediatrics and Pathology**,
College of Medicine, Inje University*

Il Nam Sunwoo, M.D., Tae Seung Kim, M.D*.

Department of Neurology and Pathology, College of medicine, Yonsei University*

Nemaline myopathy is a rare congenital myopathy, characterized by nonprogressive or slowly progressive muscle weakness associated with rod-like structures in muscle fibers and characteristic dysmorphic features. We report the first familial nemaline myopathy in two generations of the same family, confirmed by muscle biopsy in an 11-year-old boy and his mother. The patients had hypotonia and slowly progressive muscle weakness of the four limbs associated with characteristic facial dysmorphism and skeletal deformities. Light and electron microscopic study of a muscle biopsy showed numerous nemaline rods in both patients.

서론

Nemaline 근병증은 선천성 근육병증의 하나로
서 전반적인 사지의 쇠약감, 근긴장의 감소, 길고

가는 역삼각형 모양의 얼굴과 높은 아치형 구개
를 보이는 특징적인 외모 및 근섬유내의 nemaline
rods의 축적 등을 특징으로 한다(Engel과 Ban-
ker, 1986; Bodensteiner, 1988). 1963년 Shy등이
"nemaline myopathy", Conen 등(1963)이 "myog-

ranular myopathy" 등으로 처음 보고한 이후 현재까지 약 100여 증례이상 보고되었으며(Pettersson, 1989), 국내에서도 서정규등(1989)과 Park등(1990)에 의한 증례보고가 있었다. 그러나 아직 우리나라에서는 가족적인 경우가 보고된 바 없었는데, 저자들은 최근 특징적인 안면외모와 사지의 쇠약감을 주소로 내원한 환아와 환아의 어머니에서 시행한 근생검상 nemaline 근병증을 증명하였기에 이를 보고하고자 한다.

증례보고

병력 및 진찰소견 : 환자 1 : 11세된 남자 환아는 정상 분만된 두 형제중의 둘째 아이로써 태어날 당시 체중은 3.4kg이었으며 전반적인 근긴장의 감소가 있었다. 또한 다른 아이들에 비해 운동기능의 성장이 느려서 생후 14개월부터 걷기 시작했으며 전반적인 사지의 쇠약감과 양측발에 침외반족(pes equinovarus)의 변형이 관찰되었고 동요성 보행(waddling gait)을 보였다. 상기 증상들은 성장하면서 서서히 더욱 진행되어 인제대학교 의과대학부속 상계 백병원에 내원하였다. 환아는 내원 약 4개월전 철결핍성 빈혈로 본원 소아과에서 입원 치료를 받았던 것 외에는 특기사항 없었다.

환아의 혈압, 맥박, 호흡 및 체온은 정상이었고, 내원당시 체중은 28kg이었다. 일반 이학적 소견상 환아의 사지는 길고 가늘었으며 전반적인 근위축을 보였다. 또한 환아는 길고 좁으면서 역삼각형 모양의 얼굴과 높은 아치형 구개를 보이는 특징적인 안면 외모와(Fig 1, a), 척추만곡(scoliosis), 요추척추전만(lumbar lordosis) 및 양측발의 침외반족 등의 골격형태의 이상을 보였으나 다른 이학적 소견은 정상이었다.

신경학적 검사상 의식은 명료하고, 언어기능, 인지기능, 뇌신경 및 감각기능은 정상이었으나 양측 상·하지의 근력이 정도 내지 중증도로 감소하였는데 원위근력보다 근위근력의 감퇴가 더 현저하였다. 양측 상·하지의 근긴장도가 저하되었고 건반사는 소실되어 있었으며 질을 때 동요성 보행이 있었다.

환자 2 : 43세된 환자 1의 어머니로서 정상 출생하였으나 출생후부터 전반적인 근긴장의 감소 및 사지의 쇠약감 때문에 7세때까지 보행을 못하였다. 그러나 그 이후 현재까지 임상증상의 악화는 별로 없었고 일상생활에도 큰 장애는 느끼지 못하였다고 한다. 진찰상 길고 좁으면서 역삼각형 모양의 특징적인 얼굴(Fig 1, b), 척추만곡 및 양측발의 침외반족 등을 보였고 신경학적 진찰상

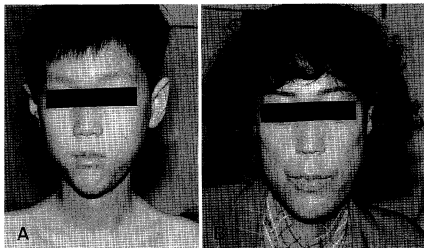


Fig. 1. Both patients show same facial dysmorphism. (a) patient 1, (b) patient 2: mother of patient 1.

양측 상·하지에서 경도의 근력 및 근긴장의 감소, 건반사의 소실 등을 보여 증례 1 환아와 유사한 임상소견을 보였다.

검사항 소견: 두 환자 모두 혈액검사, 요검사, 간기능검사, 혈당, blood urea nitrogen, creatinine, 전해질, 심전도검사, 흉부 X선검사는 정상이었으며, 혈청 creatinine도 각각 51IU/L, 32IU/L로 정상범위였다. 정중신경, 척골신경, 후정골 신경 및 비골신경의 운동신경전달속도와 정중신경, 척골신경 및 비골신경의 감각 신경전달속도는 모두 정상범위이었다. 우측 배측골간근, 이두박근, 전경골근 및 외측광근에서 시행한 근전도 소견에서는 짧고 진폭이 낮은 운동단위 전위가 초기에 동원되는 완전간섭파형으로 근병증에 합당한 소견을 보였다.

병리학적 소견: 근생검은 환자에서는 비복근(gastrocnemius muscle), 모친에서는 이두박근(biceps brachii muscle)에서 시행하였다. 환자 근

조직의 PTAH(phosphotungstic acid hematoxylin) 염색표본에서는 간체(nemaline rods)를 발견할 수 있었으나 전자현미경 소견상 근섬유사이에서 적은 수의 간체들이 발견되었다(Fig 2). 그러나 환자의 어머니에서는 근조직의 modified Gomori trichrome 염색표본(Fig 3) 및 전자현미경 소견에서 근섬유사이에서 많은 수의 간체들을 확인할 수 있었다(Fig 4, 5).



Fig. 2. Patient 1. An electron micrograph of gastrocnemius muscle. Longitudinal section showing regions of enlarged Z-bands together with nemaline bodies (N).

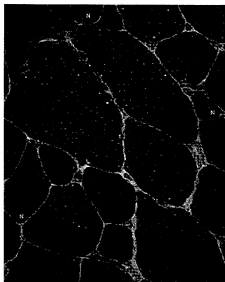


Fig. 3. Patient 2. Modified Gomori's stain in frozen section shows numerous nemaline bodies (N).

고 안

Shy등(1963)과 Conen등(1963)은 전반적인 근긴장의 감소와 사지의 비진행성 쇠약감을 호소하는 환자들의 근조직검사상 근섬유내에 간체모양의 전자조밀성 물질(electron-dense material)이 축적되어 있는 새로운 근병증을 발견하고 각각 "nemaline myopathy"와 "myogranular myopathy"라고 명명하였다. 이후 Engel등(1964)은 nemaline 근병증중 서서히 진행되는 유형도 있음을 처음으로 보고하였고, Spiro와 Kennedy(1965)는 한가족



Fig. 4. Patient 2. An electron micrograph of biceps brachii muscle showing numerous nemaline bodies (N).



Fig. 5. High magnification of fig 4, N: nemaline body.

중 어머니와 딸에서 동일한 근조직 소견을 보인 가족성 nemaline 근병증을 처음 보고하면서 nemaline 근병증의 유전성을 시사하였다.

Nemaline 근병증의 임상소견으로는 전반적인 근긴장의 감소, 전신 근육의 근력 약화 및 운동기능 성장의 지연 등이 가장 흔하다. 그 외 척추후측만곡(kyposcoliosis), 요추척추전만(lumbar lordosis), 함몰흉(pectus excavatum), 요곡(pes cavus), 천외반족(talipes equinovarus) 등의 이형증(dysmorphism)이 잘 동반되며 건반사의 감소나 소실, Moro 반사의 소실, 동요성 보행 및 비음 등도 나타난다(Hopkins 등, 1966; Karpatis 등, 1971; McComb 등, 1979; Engel과 Banker, 1986; Bodensteiner, 1988). 또한 안면근의 쇠약에 의해 길고 좁은 역삼각형 얼굴모양과 높은 아치형 구개를 보이는 특징적인 외모를 보이는데 이로 인해 대로는 악안면 성형외과를 방문하였다가 진단을 받는 경우도 있다(Antoniades 등, 1991). Nemaline 근병증은 임상증상의 발병시기 및 경과에 따라 선천성(congenital form), 성인형(adult form) 및 무증상형(asymptomatic form)으로 나누어지는데 선천형은 다시 신생아형과 소아형으로 분류된다(Engel과 Banker, 1986; Bodensteiner, 1988). 신생아형은 출생후 근긴장의 감소 및 사지근력의 약화가 급속히 진행하고 구근(bulbar muscle) 및 늑간근(intercoastal muscle)의 침범이 심하여 출생 후 열하장에, 음식물 섭취장애 및 빈번한 호흡기 감염 등으로 인해 예후가 나쁘다(Shafiq 등, 1967; Kolin, 1967; Kuitunen 등, 1972; Gillies 등, 1979; Tsujihata 등, 1983; Norton 등, 1983; McMenamin 등, 1984). 소아형은 가장 흔한 유형으로 임상증상이 경미하고 진행하지 않거나 혹은 서서히 진행하며 특징적인 외모와 이형증을 잘 동반하는데 신생아형에 비해 구근 및 늑간근의 침범이 경미하여 비교적 예후가 좋다(Norton 등, 1983; Engel과 Banker, 1986; Bodensteiner, 1988). 성인형은 정상적으로 발육하지만 성인이 된 다음 근위근의 쇠약이 서서히 진행하는데 선천형과는 달리 이형증의 동반이 없고 구근은 거의 침범하지 않는다(Engel, 1966; Brownell 등, 1978; Engel과 Banker, 1986; Bodensteiner, 1988). 그러나 성인형에서는 심근의 침범이 다른 유형에 비해 많으며

(Engel 및 Banker, 1986; Bodensteiner, 1988) 특히 골격근의 증상이 없이 심근병증만 나타나는 경우도 있다(Meier 등, 1984). 무증상형은 nemaline 근병증환자의 가족들중 임상증상은 없고 단지 근생검 소견상 근섬유내에 간체가 발견되는 경우이다(Bender와 Willner, 1978; Engel과 Banker, 1986). 그리고 nemaline 근병증에서는 중추신경계는 침범되지 않아 환자들의 외식은 명료하고, 언어기능 및 인지기능 등은 정상이라고 알려져 있다(Hopkins 등, 1966; McMenamin 등, 1984).

본 증례들은 출생후부터 전반적인 근긴장의 감소, 운동기능 성장의 지연 및 사지근력의 약화 등이 있고 성장하면서 서서히 진행되는 양상을 보이며 불다 길고 가는 역 삼각형모양의 특징적인 안면 외모와 함께 등요성 보행, 양측 침외반축, 척추만곡 등의 이행성 및 건반사의 소실 등이 동반되어 있어서 임상적으로는 상염색체 우성유전의 소아형 nemaline 근병증으로 생각되었다.

Nemaline 근병증의 유전 양상은 환자의 가족들중 증상이 없는 경우 근생검을 시행하기 어렵기 때문에 아직 정확히 밝혀지지는 않았지만 본증례와 같이 상염색체 우성유전이 가장 흔한 것으로 알려져 있고(Karpati 등, 1971; Neustein, 1973; Arts 등, 1978; McComb 등, 1979; Kondo와 Yuasa, 1980) 유전자 연구에서 nemaline 근병증의 유전자는 상염색체 1q21-q23에 위치하고 있다고 보고되었다(Laing 등, 1992).

본 질환의 진단에 있어서 특징적인 임상증상 및 근전도가 도움이 되기는 하지만 가장 중요한 것은 근생검의 급냉동절편 및 조직화학적 염색과 전자현미경 소견이다(Hopkinsemd, 1966; 등, 1983). 광학 현미경적 소견에서의 특징으로는 근조직의 횡단 부분에서 파립모양의 전자조밀성 구조들이 주로 제1형 근섬유에서 사각형 사상체 모양으로 배열되어 있는데(Karpati 등, 1971; Engel과 Banker, 1986; Bodensteiner, 1988; Park 등, 1990) 이 간체는 Hematoxylin & Eosin염색에서는 나타나지 않으며 포르마린 처리 조직에서는 PTAH염색상 검정색으로 급속냉동절편에서는 modified Gomori trichrome 염색상 붉은색으로 잘 관찰된다(Hopkins 등, 1966; Gonatas 등, 1966; Neustein, 1973; Engel 및 Banker, 1986; Bodensteiner, 1988; Park 등, 1990).

전자현미경에서는 전자 조밀한 간체가 근섬유 사이나 근초하부에서 관찰되는데 간체와 Z disk의 얇은 사상체 사이에 연결이 있고 근섬유의 종축에 대해 수평 및 수직으로 규칙적인 배열이 관찰되며(Engel, 1966; Engel과 Gomez, 1967; Engel과 Banker, 1986; Bodensteiner, 1988; Park 등, 1990) 또한 Z disk의 비후와 유동이 동반 되기도 한다(서정규 등, 1989; Morris 등, 1990).

Nemaline 근병증의 임상소견과 병리소견의 비교 연구에서 근쇠약의 정도와 간체의 양 사이에는 직접적인 연관성은 없다고 한다(Hopkins 등, 1966; Shafiq 등, 1967; Neustein, 1973). 또한 임상유형에 따라 병리소견도 차이가 있는데, 신생아형 및 소아형에서는 제1 및 2C형 섬유가 현저히 증가된 반면에 성인형에서는 근섬유의 조직화학적 유형은 정상형태를 취한다고 하는데(Bodensteiner, 1988) 저자들의 증례들은 소아형에 속한다고 생각되지만 정상적인 조직화학적 분포를 보였다.

간체의 형성기전은 아직까지 확실히 밝혀지지 않았지만 nemaline 근병증의 조직화학적 연구에서 간체가 Z disk를 구성하는 단백질인 tropomyosin B(Gonatas 등, 1966; Engel과 Gomez, 1967; Neustein, 1973), actin(Engel과 Gomez, 1967; Yamaguchi 등, 1978), α -actinin(Jockusch 등, 1980; Jennekens 등, 1983) 및 desmin(Jennekens 등, 1983) 등으로 구성되어 있으며, Z disk와 전자현미경적 구조가 비슷하면서 Z disk의 얇은 사상체와 연결되어 있고, 또한 nemaline 근병증 환자들에서 Z disk의 비후나 유동이 관찰되는 경우도 있어서 간체는 Z disk에서 형성되는 것으로 생

각되고 있다(Engel, 1966; Gonatas 등, 1966; Engel과 Gmez, 1967; Jennekens 등, 1983). 그러나 nemaline 근병증 외에도 건절세포후의 골격근(Ressnick 등, 1968; Karpatis 등, Humphrey, 1965), 다발성근염(Cape 등, 1970) 및 갑상선기능저하증(Mair과 Tome, 1972)에 동반된 근병증 등에서도 간체가 드물게 검출된 증례가 있기 때문에 감별을 필요로 한다.

Nemaline 근병증의 예후는 임상유형에 따라 차이가 있는데 일반적으로 소아형 및 성인형은 본 증례처럼 예후가 좋은 반면 신생아형은 임상증상의 진행이 빠르고 구근 및 늑간근의 침범이 심하여 예후가 나쁘다(Norton 등, 1983; Martinez과 Lake, 1987; pettersson, 1989). 또한 같은 임상유형의 환자라도 근긴장의 감소 및 근석양의 정도가 심할수록(Martinez과 Lake, 1987), 척추만곡 및 폐기능의 장애가 심할수록 예후가 좋지 않다고 한다(Pettersson, 1989).

결론

저자들은 한 가족내 모자 2명에서 시행한 근생검의 광학 및 전자현미경 소견으로 확진된 nemaline 근병증을 경험하였기에 이를 보고하였다.

REFERENCES

서정규, 정종심, 이상도, 박영춘, 지재근(1989): 소아에 발병한 nemaline myopathy 1예. 대한의학회지 32(10): 1126-1130

Antoniades K, Taskos N, Mavromatis J, Sakkas L, Karakasis D(1991): Familial nemaline myopathy: case reports. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol* 72: 51-54

Arts WF, Bethlem J, Dingemans KP, Eriksson AW(1978): Investigations on the inheritance of nemaline myopathy. *Arch Neurol* 35: 72-77

Bender AN, Willner JP(1978): Nemaline (rod) myopathy, the need for histochemical evaluation of affected families. *Ann Neurol* 4: 37-42

Bodensteiner J(1988): Congenital myopathies. *Neurologic clinics* 6(3): 503-506

Brownell AKW, Gilbert JJ, Shaw DT, Garcia B, Wenkebach GF, Lam AKS(1978): Adult onset nemaline myopathy. *Neurology* 28: 1306-1309

Cape CA, Johnson WW, Pitner SE(1970): Nemaline

structures in polymyositis: a nonspecific pathological reaction of skeletal muscle. *Neurology* 20: 494-502

Conen PE, Murphy EG, Donohue WL(1963): Light and electron microscopic studies of "myogranule" in child with hypotonia and muscle weakness. *Canad MAJ* 89: 983-986

Engel AG(1966): Late-onset rod myopathy (a new syndrome?): light and electron microscopic observation in two cases. *Mayo Clin. Proc.* 41: 713-741 (Nov.)

Engel AG, Gomez MR(1967): Nemaline (Z disk) myopathy: observations on the origin, structure, and solubility properties of the nemaline structures. *Journal of Neuropathology and Experimental Neurology* 26: 601-619

Engel Ag, Banker BQ(1986): *Myology: Basic and Clinical*. New York, McGraw-Hill Book Co.: 1536-1544

Engel WK, Wanko T, Feinichel GM(1964): Nemaline myopathy: a second case. *Arch Neurol* 11: 22-39

Gillies C, Raye J, Vasan U, Hart WE, Goldblatt PJ(1979): Nemaline (rod) myopathy: a possible cause of rapidly fatal infantile hypotonia. *Arch Pathol Lab Med* 103: 1-5

Gonatas HK, Shy GM, Godfred EH(1966): Nemaline myopathy: the origin of nemaline structures. *N Engl J Med* 274: 535-539

Hopkins IJ, Lindsey JR, Ford FR(1966): Nemaline myopathy: a long-term clinicopathologic study of affected mother and daughter. *Brain* 89: 299-310

Jennekeno FG, Roord JJ, Veldman H, Willemse J, Jockusch BM(1983): Congenital nemaline myopathy. 1. Defective organization of α -actinin is restricted to muscle. *Muscle & Nerve* 6: 61-68

Jockusch BM, Veldman H, Griffiths GW, Van Oost BA, Jennekens FGI(1980): Immunofluorescent microscopy of a myopathy: α -actinin is a major constituent of nemaline rods. *Exp Cell Res* 127: 409-420

Karpatis G, Carpenter S, Andermann F(1971): A new concept of childhood nemaline myopathy. *Arch Neurol* 24: 291-304

Kolin IS(1967): Nemaline myopathy: a fatal case. *Amer J Dis Child* 114: 95-100

Kondo K, Yuasa T(1980): Genetics of congenital nemaline myopathy. *Muscle & Nerve* 3: 308-315

Kuitunen P, Rapola J, Noponen AL, Donner M(1972): Nemaline myopathy: report of four cases and review of the literature. *Acta paed Scand* 61: 353-361

Laing NG, Majda BT, Akkari PA, Layton MG et al(1992): Assignment of a gene (NEMI) for autosomal dominant nemaline myopathy to chromosome 1. *Am. J. Hum Genet.* 50: 576-583

- Mair WGP, Tome FMS (1972): *Changes in muscle fibers, in Atlas of Ultrastructure of Diseased Muscle*. Baltimore, Md, Williams & Wilkins: p 48
- Martinez BA, Lake BD (1987): *Childhood nemaline myopathy: a review of clinical presentation in relation to prognosis*. *Developmental Medicine and Child Neurology* 29: 815-820
- McComb RD, Markesbery WR, O'Connor WN (1979): *Fatal neonatal nemaline myopathy with multiple congenital anomalies*. *The Journal of Pediatrics* 94: 47-51
- McMenamin JB, Curry B, Taylor GP, Becker LE, Murphy EG (1984): *Fatal nemaline myopathy in infancy*. *Can. J. Neurol. Sci.* 11: 305-309
- Meier C, Voellmy W, Gertsch M, Zimmermann A, Geissbühler J (1984): *Nemaline myopathy appearing in adults as Cardiomyopathy: a clinicopathologic study*. *Arch Neurol* 41: 443-445
- Morris EP, Nneji G, Squire JM (1990): *The three-dimensional structure of the nemaline rod Z-band*. *The Journal of Cell Biology* 111: 2961-2978
- Neustein HB (1973): *Nemaline myopathy: a family study with three autopsied cases*. *Arch Pathol* 96: 192-195
- Nienhuis AW, Coleman RF, Brown WJ, Munsat TL, Pearson CM (1967): *Nemaline myopathy: A histopathologic and histochemical study*. *The American Journal of Clinical Pathology* 48: 1-13
- Norton P, Ellison P, Sulaiman AR, Hart J (1983): *Nemaline myopathy in the neonate*. *Neurology (Cleveland)* 33: 351-356
- Park SH, Chi JG, Hwang YS, Choi IH, Moon HR (1990): *Nemaline myopathy: enzyme histochemical and ultrastructural study*. *The Seoul Journal of Medicine* 31: 183-190
- Pettersson CW (1989): *Congenital nemaline myopathy: a clinical follow-up study of twelve patients*. *Journal of the Neurological Sciences* 89: 1-14
- Resnick JS, Engel WK, Nelson PG (1968): *Changes in the Z disk of skeletal muscle induced by tenotomy*. *Neurology* 18: 737-740
- Rewcastle NB, Humphrey JG (1965): *Vacuolar myopathy: clinical histochemical and microscopic study*. *Arch Neurol* 12: 570-582
- Shafiq SA, Dubowitz V, Peterson H de C, Milhorat AT (1967): *Nemaline myopathy: report of a fatal case, with histochemical and electron microscopic studies*. *Brain* 90: 817-828
- Shy GM, Engel WK, Somers JE, Wanko T (1960): *Nemaline myopathy: a new congenital myopathy*. *Brain* 86: 793-810
- Spiro AJ, Kennedy C (1965): *Hereditary occurrence of nemaline myopathy*. *Arch Neurol* 13: 155-159
- Tsujihata M, Shimomura C, Yoshimura T, Sato A, Ogawa T, Tsuji Y, Nagataki S, Matsuo T (1983): *Fatal neonatal nemaline myopathy: a case report*. *Journal of Neurology, Neurosurgery, and Psychiatry* 46: 855-859
- Yamaguchi M, Robson RM, Stromer MH (1978): *Actin filaments form the backbone of nemaline rods*. *Nature* 271 (19): 265-267