

# 가족 내 발생을 보인 Wolff-Parkinson-White 증후군 2례

전북대학교 의과대학 소아과학교실, 심혈관연구소

주찬웅 · 임소희 · 황평한

## Two Cases of Wolff-Parkinson-White Syndrome in a Family

Chan Uhng Joo, M.D., So Hee Lim, M.D. and Pyung Han Hwang, M.D.

Department of Pediatrics, Medical School, Chonbuk National University,  
Institute of Cardiovascular Research, Jeonju, Korea

Wolff-Parkinson-White(WPW) syndrome is characterized by electrographic evidence of ventricular preexcitation, which predisposes to supraventricular arrhythmias. Familial occurrence of WPW syndrome is uncommon. We observed two affected siblings in a family. Five members of the family underwent 12-lead electrocardiography and echocardiography. Although known genetic abnormality of the 7q34-q36(PRKAG2) for the familial WPW syndrome was evaluated, the mutation was not detected in this family. Other unknown mutations responsible for this familial WPW syndrome were suggested. (*J Korean Pediatr Soc* 2002;45:1150-1154)

**Key Words :** Wolff-Parkinson-White syndrome, Family

### 서 론

WPW 증후군은 심실의 일부를 조기 흥분시키는 심전도 소견을 보이면서 발작성 상실성 빈맥을 유발할 수 있는 부정맥 질환이다. 이 질환의 발생은 1,000명당 0.2-3.1명의 발생 빈도를 보이는데 대부분 산발성 발생을 나타내나 매우 드물게 가족 내 동시 발생도 보고되고 있다<sup>1,2)</sup>. 그런데 최근 유전자 연구에 의해 가족 내 발생된 WPW 증후군의 경우 7번 염색체에서 gamma-2 regulatory subunit(PRKAG2) of AMP-activated protein kinase 유전자의 변이가 보고된 바 있다<sup>3)</sup>.

저자들은 빈맥 등 이 질환과 관련된 특이할 만한 임상증상을 보이지 않았던 한 가족에서 3명의 자녀 중

남매 간에 WPW 증후군의 심전도 소견을 동시에 나타낸 증례를 PRKAG2 유전자 검사 소견과 함께 보고하는 바이다.

### 증 레

**환 아 :** 4세 여아 및 3세 남아 남매

**주 소 :** 심전도 검사상 이상 소견

**현병력 :** 평소에 건강하였던 두 남매는 취학 중인 유치원에서 시행된 심전도 집단 검진을 이용한 심장병 검사상 WPW 증후군 소견을 동시에 나타내어 전원 되었음.

**기왕력 :** 두 환아 모두 개인 산부인과의원에서 각각 3.2 kg 및 3.4 kg의 출생 체중으로 자연 분만 되었으며 빈맥 등 부정맥의 기왕력을 보이지 않았고 상기도 질환 이외에 다른 질환으로 병원에서 치료받은 기왕력은 없었다.

**가족력 :** 환아들은 3남매 중 둘째와 셋째로, 첫째는

접수 : 2002년 4월 16일, 승인 : 2002년 5월 30일  
책임저자 : 주찬웅, 전북대학교 의과대학 소아과학교실  
Tel : 063)250-1471 Fax : 063)250-1464  
E-mail : joocu@moak.chonbuk.ac.kr

7세 남아로 특이할 만한 병력이 없이 건강하였으며, 진찰 소견이나 심전도 및 심장 초음파 검사 소견상 이상 소견을 나타내지 않았다. 환자의 아버지는 40세로 심전도 및 심장 초음파 소견은 정상 소견을 나타내었고 다른 유전 질환을 의심할 만한 소견은 없었다. 또한 부계의 가족력상 환아의 고모 및 숙부의 가족과 조부모의 병력상 부정맥 질환이나 심장병, 돌연사 등의 병력 소견을 보이지 않았다. 환자의 어머니는 35세로 WPW 증후군을 의심할 만한 검사 소견은 없었고 모계의 가족력 역시 1명의 외숙부 및 1명의 외숙모(다른 1명 외숙모는 교통 사고로 사망)와 환아의 외조부모의 병력 조사상 역시 부정맥, 심장병 및 돌연사 등의 소견은 없었다.

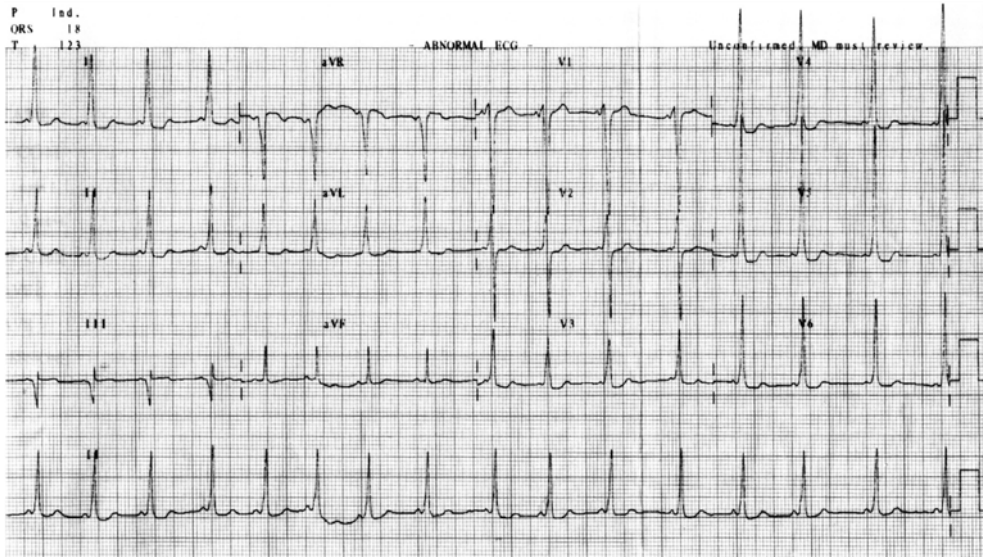
**진찰 소견 :** 환아 중 4세 여아는 WPW 증후군 진단 당시 체중 16.1 kg(50 백분위수) 신장 105.2 cm(75 백분위수)로 건강한 전신 소견을 보였으며, 흉부 청진 소견상 정상 심음이 청진 되었고 심잡음은 없었다. 복부 및 사지 소견 역시 동반 기형이나 이상 소견을 의심할 만한 소견은 없었다. 환아 중 둘째인 3세 남아는 진단시 체중 15.2 kg(50 백분위수) 신장 93 cm(25 백분위수)이었고 흉부 청진 소견상 정상 심음이 청진 되었으며 심잡음은 역시 없었다. 복부 및 사

지 소견 역시 동반 기형이나 이상 소견은 없었다.

**검사 소견 :** 환아 중 4세 여아의 심전도 소견상 PR 간격의 단축, QRS과 중 초기 delta파 및 QRS의 간격 연장 소견으로 WPW 증후군 소견을 나타내었다(Fig. 1). 심장 초음파 소견상 심실중격이나 좌심실 후벽의 비후 등 이상 소견은 보이지 않았으며 다른 심장 질환을 의심할 만한 소견은 없었다. 두번째 환아는 심전도 소견 역시 WPW 소견을 나타내었고(Fig. 2) 심장 초음파 검사 소견상 심실중격이나 좌심실 후벽의 두께의 이상 소견은 없었고 다른 심장 질환을 의심할 만한 소견은 없었다. 두 증례 모두 심전도상 WPW 증후군과 관련된 delta 파가 유도 III, aVR, V1에서 음전하를 보이고 다른 유도에서의 양전하 소견을 나타내어 비정상적인 전도도가 우심실 전방 부위에 존재하는 것으로 추정되었다. 환아들의 형제인 첫째 아이(7세 남아)의 심전도 소견은 정상이었으며 심장 초음파 검사 소견상 심비대와 심질환의 소견은 나타내지 않았다. 환아의 부모 역시 심전도 검사상 정상 소견을 나타내었고 환아의 아버지는 심장 초음파 검사 소견상 이상 소견을 나타내지 않았으나 환자의 어머니는 경도의 승모판 폐쇄 부전 및 삼첨판 폐쇄부전 소견을 보였다.

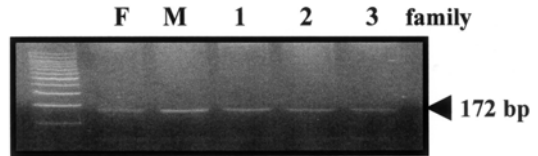


**Fig. 1.** An electrocardiogram showing evidences of the Wolff-Parkinson-White syndrome in a 4-year-old girl.

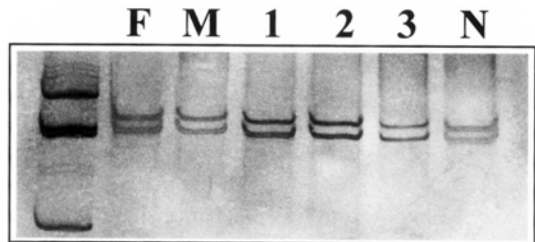


**Fig. 2.** Electrocardiographic tracing from a 3-year-old boy with Wolff-Parkinson-White syndrome. Resting ECG demonstrating ventricular preexcitation.

두 환아를 포함하여 심진도에서 정상 소견을 보인 첫번째 아이와 환아의 부모로부터 혈액을 각각 채취하여 최근에 가족성 WPW 증후군의 원인으로 보고된 7번 염색체에서 gamma-2 regulatory subunit (PRKAG2) of AMP-activated protein kinase 유전자의 변이<sup>3)</sup>를 검사하였다. 말초 혈액으로부터 게놈 DNA를 분리하였으며, 변이가 보고된 7번 염색체의 q34-q35 영역의 관련 DNA 부분을 연쇄중합 효소반응(polymerase chain reaction, PCR)으로 증폭하였는데 이때 사용한 primer는 sense :5'-ATG TTT TGT TTC TCC TCT TT-3'와 antisense :5'-ACT TTA GGC TTT CTG CTT TC-3'를 이용하여 172 base pairs의 PCR 산물을 얻었다(Fig. 3). 유전자 변이 확인은 PCR-SSCP(single-strand conformation polymorphism) 분석 방법<sup>4)</sup>을 이용하였다. 먼저 증폭된 PCR 산물을 95% formamide와 0.2 M NaOH로 변형시킨 후 0.5X-MDE(mutation detection enhancement) gel에서 전기영동시켰다. 전기영동 후 silver staining으로 DNA를 발색시켜 이상 소견을 관찰하였다. 그런데 WPW 증후군 소견을 보인 남매와 가족에서 PRKAG2 유전자 exon 2 영역의 유전자 변이는 관찰되지 않았다(Fig. 4).



**Fig. 3.** Polymerase chain reaction(PCR) amplification of the known mutated gene region(172 base pairs). Genomic DNA of the PRKAG2 were amplified by PCR, with primers. Amplified DNA was electrophoresed on 2% agarose gel and stained with ethidium bromide. F : father, M : mother, 1 : first son, 2 : second daughter, 3 : third son.



**Fig. 4.** Single-strand conformation polymorphism analysis of PCR products for the PRKAG2 gene shows no abnormal band or mobility shifting. F : father, M : mother, 1 : first son, 2 : second daughter, 3 : third son, N : normal person.

**고 찰**

WPW 증후군은 비정상적인 방실 전도로에 의해 심실의 일부를 조기 흥분시키며 발작성 회귀성 빈맥을 초래시킬 수 있는, 비교적 흔하게 관찰되는 부정맥의 하나로 그 발생율은 1,000명당 0.2-3.1명으로 보고되고 있다<sup>1)</sup>. 이 증후군의 환자 발생이 돌발적인 경우가 대부분이나 드물게는 가족 내 발생을 보이며 이 경우 상염색체 우성의 유전 소인을 나타낸다<sup>2)</sup>. 그런데 발작성 상실성 빈맥이 초래된 WPW 증후군의 경우를 제외하고 대부분의 WPW 증후군 환자들이 무증상을 나타내나, 불응기가 짧은 부전도로를 통한 심방세동이 심실을 자극하여 심실 세동이 초래되어 돌연사가 초래될 수도 있다<sup>5, 6)</sup>. 따라서 본 증례의 경우와 같이 무증상 경과를 보인 환자들의 진단을 위한 집단 심전도 검사는 WPW 증후군의 조기 진단과 함께 돌연사의 예방 가능성을 높일 수 있다. 저자들은 학동 전 아동에서 1,000명당 2.8명의 WPW 증후군 발생을 보고한 바 있는데<sup>7)</sup> WPW 증후군 발생이 본 증례의 경우와 같이 가족 내 동시 발생한 국내 보고는 아직 없었다.

5-10% 경우에서 심실 조기 흥분과 관련된 것으로 알려진<sup>8)</sup> 가족성 비후성 심근증(familial hypertrophic cardiomyopathy)은 심근세포와 심근섬유의 병변(disarray)과 함께 심실 비후를 보이는 상염색체 우성유전을 나타내는 질환으로, WPW 증후군이 합병된 경우는 7번 염색체 q3 부위의 변이 소견이 보고된 바 있어 두 병변이 특정 염색체 이상에 기인된 것으로 추정되었다<sup>9, 10)</sup>. 따라서 본 증례의 경우와 같이 한 가족에서 동시에 발생된 WPW 증후군의 경우, 가계 내 다른 구성원 중에서 무증상 WPW 증후군이나 비후성 심근증의 존재 가능성을 생각하여 가족 구성원의 돌연사 및 빈맥 등의 부정맥 소견에 대한 기왕력 조사와 함께 심전도 및 심장 초음파 검사 등이 필요하다. 본 증례 환자의 경우는 유치원에서 심전도를 이용한 심장병 검진을 위한 집단 검사시 WPW 증후군이 진단되어 유치원이나 학교 등에서 심전도를 이용한 집단 검진이 무증상 WPW 증후군을 찾아내는데 매우 유용한 진단 방법으로 추천된다.

분자 생물학적 연구 기법의 발달로 유전적 소인이 있는 질환에 대해서 보다 구체적인 유전자 이상 정보

를 얻게 되었는데, 가족 내 발생을 보인 WPW 증후군의 유전적 결함으로 7번 염색체의 q34-q36 부위에 존재하는 gamma 2 regulatory subunit of AMP-activated protein kinase(PRKAG2 유전자)의 변이(missense mutation)가 최근 보고 되었다<sup>3)</sup>. 그러나 본 증례의 경우 이 유전자 변이 여부를 파악하기 위해 가족 구성원을 대상으로 혈액에서 이미 보고된 부위의 PRKAG2 유전자의 변이를 조사하였으나 그 부위의 유전자 변이를 관찰할 수 없었다. 따라서 WPW 증후군의 가족 내 발생이 PRKAG2 유전자 내의 다른 부위의 변이도 가정될 수 있다. 최근 다른 연구 보고들에 의하면 WPW 증후군을 보인 다른 가계에서 PRKAG2 유전자의 지금까지 알려진 16개 exons 중 exon 2 부위의 변이 이외<sup>3)</sup>에 또 다른 유전자 이상 소견으로 exon 4 부위 내 변이<sup>10)</sup> 및 exon 15 부위의 변이도<sup>11)</sup> 보고된 바 있어, PRKAG2 유전자를 구성하는 여러 부위 중 어느 특정 부위에 변이가 생겨 WPW 증후군이 초래되는 것으로 생각된다. 본 증례의 경우에서는 추가로 보고된 이들 유전자 변이 부위에 대한 검사는 시행하지 못했다. 이러한 가족성 WPW 증후군과 관련된 PRKAG2 유전자는 7번 염색체의 장완에 위치하며 569개의 아미노산으로 구성되는 AMP-activated protein kinase의 gamma subunit 이다<sup>12)</sup>. AMP-activated protein kinase는 세포에서 에너지 연료 지표자(cellular fuel gauge) 기능으로<sup>13)</sup> 세포 내 ATP 농도의 조절에 관여하는데 calcium 통로 등 ATP 의존형 여러 이온 통로의 기능에 관여하여 유전자 변이에 따른 이 효소의 기능 저하시 세포 내 calcium 농도의 증가와 함께 심근의 비후가 초래될 수 있어 이 효소의 유전자 변이시 비후성 심근증의 초래 기전이 될 수 있다<sup>10)</sup>. 또한 세포 내 여러 이온 농도의 병적 변동은 부정맥을 기인하게 할 수 있어 심방 세동 및 심방 조동의 발생이 돌발적으로 발생한 WPW 증후군의 경우의 15-20% 빈도 보다 familial WPW 증후군의 경우 이들 심방 부정맥의 발생이 38-44%로 더 높은 빈도로 초래될 수 있다<sup>14)</sup>. 또한 AMP-activated protein kinase는 핵 내로 이동하여 유전자의 전사에도 관여하는 것으로 알려지고 있으나<sup>10, 15)</sup> WPW 증후군의 발생 및 심장의 발생에 어떠한 영향을 미치는지에 대해서는 아직까지 불명이다.

**요 약**

WPW 증후군은 발작성 상실성 빈맥을 유발할 수 있는데 매우 드물게 가족 내 동시 발생이 보고되고 있다. 그런데 최근 유전자 연구에 의해 가족 내 동시 발생된 WPW 증후군의 경우 PRKAG2 유전자의 변이가 보고된 바 있다. 저자들은 빈맥 등 특이할 만한 임상증상을 보이지 않았던 한가족에서 3명의 자녀 중 남매 간에 WPW 증후군의 심전도 소견을 동시에 나타낸 증례를 보고하면서 PRKAG2 유전자 검사 소견을 분석하였는데 이 유전자의 변이 소견이 환아와 가족 내에서 관찰되지 않아 본 증례의 원인으로 다른 유전자의 변이 가능성을 보고하는 바이다.

**참 고 문 헌**

- 1) Vidaillet HJ Jr, Pressley JC, Henke E, Harrell FE Jr, German LD. Familial occurrence of accessory atrioventricular pathways(preexcitation syndrome). *N Engl J Med* 1987;317:65-9.
- 2) Vidaillet HJ Jr, Burton CS 3rd, Ramirez NM, Gilbert MR, Behar VS, German LD, et al. An unusual variant of familial preexcitation. *Am J Cardiol* 1987;59:371-3.
- 3) Gollob MH, Green MS, Tang AS, Gollob T, Karibe A, Hassan AS, et al. Identification of a gene responsible for familial Wolff-Parkinson-White syndrome. *N Engl J Med* 2001;344:1823-31.
- 4) Welsh JA, Castren K, Vahakangas KH. Single-strand conformation polymorphism analysis to detect p53 mutations : characterization and development of controls. *Clin Chem* 1997;43:2251-5.
- 5) Wellens HJ, Rodriguez LM, Timmermans C, Smeets JP. The asymptomatic patient with the Wolff-Parkinson-White electrocardiogram. *Pacing Clin Electrophysiol* 1997;20:2082-6.
- 6) Montoya PT, Brugada P, Smeets J, Talajic M, Della Bella P, Oter R, et al. Ventricular fibrillation in the Wolff-Parkinson-White syndrome.

*Eur Heart J* 1991;12:144-50.

- 7) 추정민, 심현섭, 주찬웅. 전북지역의 학동 전 아동에서 Wolff-Parkinson-White 증후군의 심전도 소견에 따른 유형 및 심 초음파 소견. 제51차 대한소아과학회 추계학술대회 초록집; 2001년 10월 19-20일; 서울. 서울: 대한소아과학회, 2001:197.
- 8) Fananapazir L, Tracy CM, Leon MB, Winkler JB, Cannon RO 3rd, Epstein S, et al. Electrophysiologic abnormalities in patients with hypertrophic cardiomyopathy. A consecutive analysis in 155 patients. *Circulation* 1989;80:1259-68.
- 9) MacRae CA, Ghaisas N, Kass S, Donnelly S, Basson CT, Rowland E, et al. Familial hypertrophic cardiomyopathy with Wolff-Parkinson-White syndrome maps to a locus on chromosome 7q3. *J Clin Invest* 1995;96:1216-20.
- 10) Blair E, Redwood C, Ashrafian H, Oliveira M, Broxholme J, Watkins H, et al. Mutations in the gamma(2) subunit of AMP-activated protein kinase cause familial hypertrophic cardiomyopathy : evidence for the central role of energy compromise in disease pathogenesis. *Hum Mol Genet* 2001;10:1215-20.
- 11) Gollob MH, Seger JJ, Gollob TN, Tapscott T, Gonzales O, Roberts R, et al. Novel PRKAG2 mutation responsible for the genetic syndrome of ventricular preexcitation and conduction system disease with childhood onset and absence of cardiac hypertrophy. *Circulation* 2001;104:3030-3.
- 12) Cheung PC, Salt IP, Davies SP, Hardie DG, Carling D. Characterization of AMP-activated protein kinase gamma-subunit isoforms and their role in AMP binding. *Biochem J* 2000;346:659-69.
- 13) Hardie DG, Carling D. The AMP-activated protein kinase--fuel gauge of the mammalian cell? *Eur J Biochem* 1997;246:259-73.
- 14) Bauernfeind RA, Wyndham CR, Swiryn SP, Palileo EV, Strasberg B, Rosen KM, et al. Paroxysmal atrial fibrillation in the Wolff-Parkinson-White syndrome. *Am J Cardiol* 1981;47:562-9.
- 15) Aggarwal P, Gill-Randall R, Wheatley T, Buchalter MB, Metcalfe J, Alcolado JC. Identification of mtDNA mutation in a pedigree with gestational diabetes, deafness, Wolff-Parkinson-White syndrome and placenta accreta. *Hum Hered* 2001;51:114-6.