

## MECP2 유전자 돌연변이가 확인된 Rett 증후군 1례

대구가톨릭대학교 의과대학 소아과학교실 어린이발달클리닉,  
성균관대학교 의과대학 임상병리학교실\*

김진경 · 기창석\* · 김종원\*

### A Case of Rett Syndrome with MECP2 Gene Mutation

Jin Kyung Kim, M.D., Chang Seok Ki, M.D.\* and Jong Won Kim, M.D.\*

Department of Pediatrics, Child Development Clinic, The Catholic University of Korea,  
School of Medicine, Daegu, Department of Clinical Pathology\*,  
Sungkyunkwan University School of Medicine, Seoul, Korea

Rett syndrome is an X-linked dominant, progressive neurodevelopmental disorder, with a prevalence estimated to be one in 10,000-15,000 girls, which is thought to be the second most common genetic causes of mental retardation in females after Down syndrome. Patients with classic Rett syndrome show an apparently normal neonatal period, followed by developmental regression and deceleration of head growth, accompanied by gradual loss of speech and purposeful hand use, and development of microcephaly, seizures, autism, ataxia, intermittent hyperventilation and stereotypic hand movements. After regression between infancy and the fifth year of life, the clinical course stabilizes and patients usually survive into adulthood. It was recently discovered that Rett syndrome is caused by mutations in the methyl-CpG binding protein 2(MECP2) gene. Diagnosis of Rett syndrome is clinically difficult before three years of age, especially in atypical cases, but molecular analysis of the MECP2 gene could assist correct diagnosis in some patients. Recently, we diagnosed a case of Rett syndrome in a two year-old girl by mutational analysis of the MECP2 gene and want to report this case with brief review of literature. (J Korean Pediatr Soc 2002;45:540-544)

**Key Words :** Rett syndrome, Methyl-CpG-binding protein 2 gene(MECP2), Mutation

### 서 론

Rett 증후군은 일반적으로 정상적인 신생아 시기를 보이다가 성장하면서 두뇌 성장의 저하와 함께 의사소통 능력 소실, 수부 운동 상동증, 보행 운동 실조증, 자폐증 등을 보이는 진행성 신경 발달 장애(neurodevelopmental disorder)이다. 여성에서 심한 정신 지체를 일으키는 유전 질환 중 다운 증후군 다음으로 많은

데, 유병율은 12세 이하 여아 10,000-15,000명당 1명으로 추정된다. 우리나라에서도 1991년에 Choi 등<sup>1)</sup>이 5세 환아를 처음으로 보고하였다. 지금까지 진단에 특이적인 임상소견이나 검사결과가 없어, 2-5세 사이에 추정 진단을 내리고 확진은 임상 증상을 지속적으로 추적 관찰한 후에야 가능하였다. 1999년 Amir 등<sup>2)</sup>은 X 염색체(Xq28)에 존재하는 MECP2(methyl-CpG-binding protein 2) 유전자의 돌연변이가 Rett 증후군과 관련되어 있음을 처음으로 보고하여 진단에 새로운 장을 열었다. 저자들은 임상적으로 의심된 2세 여아에서 분자유전학적 검사로 Rett 증후군으로 진단하였기에 문헌 고찰과 함께 보고하는 바이다.

접수 : 2001년 10월 31일, 승인 : 2001년 11월 16일  
책임저자 : 김진경, 대구가톨릭의대 소아과 어린이발달클리닉  
Tel : 053)650-4597 Fax : 053)623-7507  
E-mail : kimjk@cataegu.ac.kr

**증 례**

**환 아 :** 김○정(여아, 18개월)

**주 소 :** 언어 및 운동 발달 지연

**현병력 :** 발달 지연에 대한 검사를 위해 본원에 내원 하였다. 환아는 소리나는 쪽을 향하여 고개를 돌릴 수는 있었고, 텔레비전을 보거나, 노래를 틀어주면 듣는 것 같다고 하였으며, 열려주면 웃으며, 눈맞춤은 가능하나, ‘마마’, ‘다다’ 소리 외에는 의미 있는 단어를 표현하지는 못하였다. 다리를 뻗친 채로 앉아 양손으로 바닥을 반동적으로 치며 몸통을 앞뒤로 흔들거나, 양손을 입으로 반복적으로 가져갔다. 이전에는 한번씩 손으로 과자를 쥐고 입으로 가져가 먹은 적이 있었다고 하나, 점차 스스로 물건을 쥐려하지 않으며, 손에 장난감을 쥐어 주어도 쉽게 떨어졌다. 22개월이 되어도 혼자 서거나 걷지 못하며 세워서 두 손을 잡고 억지로 걸리면 다리를 뻗듯이 한 채로 불안정하게 한 두 발자국 떼다가 곧 넘어졌다.

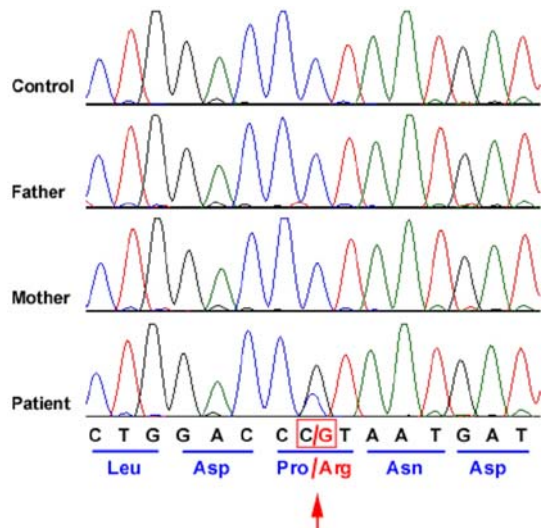
**분만력 및 가족력 :** 환아의 모는 26세의 초산부로 임신 중 약물 복용 및 질병에 이환 된 산모력은 없었고, 환아는 제태기간 40주, 출생체중 3.1 kg으로 분만된 정상 신생아로 가족력과 출생력상에 특이 소견은 없었다.

**과거력 :** 생후 3-4개월경에 목가누기가 다른 아이들에 비해 조금 늦었다고 하며, 이후 배밀이를 제때에 시작하지 않아 발달이 늦다고 부모들이 생각하기 시작하였으며, 점차 운동 및 언어 발달 지연을 보였다.

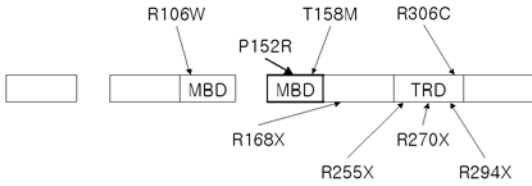
**이학적 소견 :** 신장 80 cm(10-25 백분위수), 체중 10 kg(10 백분위수), 두위 47 cm(50 백분위수)로 소두증은 없었다. 맥박 및 호흡수는 정상 범위였고, 과호흡이나 무호흡은 관찰되지 않았다. 청진상 호흡음이나 심음은 정상이었으며, 복부에 특이한 소견은 없었다. 신경학적 검사상 뇌신경의 국소적 이상 소견은 없었고, 상지의 근력은 정상 범위였으나, 하지의 근력은 경도로 저하되었다. 심부건 반사는 정상 범위였고 병적 반사는 보이지 않았다. 환아의 의식은 명료하며 눈맞춤은 가능하나, 언어적 의사 소통은 되지 않았고, 낯선 환경에 관심을 보이지 않았다. 반복적으로 양손을 입으로 가져가거나, 앉혀 놓으면 몸을 앞뒤로 흔들며, 세우면 다리에 힘을 주지 못하여 혼자 서있지 못하였고, 다리를 뻗친 채로 있어서 걷지 못하였다.

**검사 소견 :** 일반 혈액 검사, 소변 검사, 일반 생화학 검사 상 정상 소견을 보였다. 뇌 자기 공명 영상은 특이 소견이 없었으며, 갑상선 기능 검사, 염색체 검사, 혈액 아미노산 분석, 그리고 요 유기산 분석 모두 정상 소견을 보였다. 환아는 경련을 한 적은 없었지만 수면 뇌파 검사에서 양측 중심 측두부에서 다발성 극파(multifocal spike)가 자주 나타났다. Bayley 영유아 발달 검사에서 정신 및 운동발달 지수가 모두 50 이하로 심한 발달 지연을 보였다.

**유전자 분석 :** *MECP2* 유전자의 돌연변이 분석은 직접염기서열 분석법을 이용하였다. 먼저 *MECP2* 유전자의 2번, 3번 및 4번 exon에 대해 자체 제작한 시발체를 이용하여 중합효소 연쇄반응을 시행하였고, exonuclease I과 shrimp alkaline phosphatase를 이용하여 비특이적 증폭 산물과 dNTP 등을 제거한 후, BigDye Terminator Cycle Sequencing kit(Applied Biosystems, Foster City, CA, USA)와 자동염기서열 분석기 ABI 3100(Applied Biosystems, Foster City, CA, USA)를 이용하여 직접염기서열 분석을 시행하였다. 그 결과, *MECP2* 유전자의 4번째 exon 부위에서 455번째 염기(cDNA ATG 해독 시작 서열 기준)인 cytosine이 guanine으로 치환된 c.455C>G 돌연변이가 확인되었다(Fig. 1). 이 돌연변이는 *MECP2* 단백질의 methyl binding domain에 해당되



**Fig. 1.** *MECP2* sequencing analysis of the patient and her parents: a C to G substitution (arrow) in exon 4 region (c.455C>G; P152R) was observed only in the patient.



**Fig. 2.** P152R mutation and hotspots for mutations in the *MECP2* gene with Rett syndrome.

는 152번째 아미노산을 proline에서 arginine으로 치환(P152R)시키게 되는 missense 돌연변이이며, 환자 부모에 대한 유전자 분석 결과 정상 조건을 보여 de novo 돌연변이임이 확인되었다.

**고 찰**

Rett 증후군은 1966년 Andress Rett에 의해 처음으로 언급되었으며, 1983년 Hagberg 등<sup>3)</sup>이 유사 증상이 있는 35명을 보고하였다. 처음에는 드문 질환으로 알려졌으나, 계속되는 보고로 유병율은 12세 이하 여아 10,000-15,000명당 1명 정도로 알려져 있다. 이는 여성의 심한 정신 지체를 야기하는 유전적 원인 질환 중에서 다운 증후군 다음의 빈도이다.

진단에 있어서 특이한 임상 및 검사실 소견이 없어, 지금까지는 1988년에 세계 레트 증후군 협회(International Rett Syndrome Association and the Centers for Disease Control)에서 발표한 임상적 진단 기준에 크게 의존하고 있다<sup>4)</sup>.

Rett 증후군의 임상 증상은 수년에 걸쳐 단계적으로 진행되어 나타나는데, 진행 양상에 따라 Hagberg 등은 4기로 나누었다<sup>5)</sup>. 제1기는 초기 퇴화 발현 시기로 생후 6개월에서 1년 6개월 사이에 나타나 수개월간 지속된다. 근 긴장도의 저하가 있을 수 있으나 특이한 임상 증상 없이 정신 및 운동 발달이 지연된다. 제 2기는 1세에서 4세 사이에 나타나는데, 급속한 발달의 퇴화 시기이다. 의사 소통의 장애와 의도적인 손 기능이 상실되는데 손을 입으로 자주 가져가는 동작이 처음으로 나타난다. 이르면 2세 경부터 불규칙한 호흡이나 과호흡을 보일 수 있는데 깨어 있는 동안에 나타나며, 잠든 동안에는 소실된다. 제 3기는 가성 정체기로서 학동전기에서 학동기(2세에서 10세)까지 나타나는데 수년간 지속된다. 그 전 단계인 급속한 발달의 퇴화 이후에 오는 시기로 실행중, 운동 장애, 경련이 보다 두드러지나 자폐적 특징이 줄어들어 발달이 향상

되는 것처럼 보여진다. 대부분의 환아는 3기에서 유지되는 편이다. 제 4기는 후기 운동 퇴화기로서 10세 이후에 시작되며 수십년간 지속되며, 척추 만곡증의 진행과 운동성의 감소를 보인다. 환아의 1/3 정도에서 경련이 있으며, 경련이 없더라도 대부분의 환아에서 비정상 뇌파 검사 소견을 보인다. 즉 배경 뇌파에서는 규칙적인 서파가 증가되는 경우가 많고 극파나 예파가 뇌의 중심 1/3에서 잘 나타나며, 수면 초기(NREM sleep stage 1, 2)에 극파 빈도가 증가함으로 수면 뇌파검사가 진단에 도움이 된다고 하였다<sup>6)</sup>.

심한 임상 소견에 비하여 뇌 CT나 MRI에서는 분명한 형태적 변화는 없으나 뇌피질 특히 전전두엽의 위축을 주로 보이며, 때로 뇌간이 좁아져 있거나 뇌랑 형성부전이 있을 수 있다. 또한 전전두엽과 측두 두정 골 연합 영역으로의 혈류가 영아기 뇌에서처럼 저하되어 있다고 하며, 병리적 소견에서 뇌 세포 이주 장애 소견이나 급성 퇴행성 소견, 염증 소견 등은 보이지 않고 단지 전반적인 뇌 위축 소견을 보인다. Bauman 등<sup>7)</sup>에 의하면 뇌피질, 시상, 기저핵, 편도체, 해마, 내비피질(entorhinal cortex)에 있는 신경 세포의 크기가 뇌의 다른 부위에 비해 더 작고 세포 밀도(cell packing density)는 더 증가되어 있다고 한다. Armstrong 등<sup>8)</sup>에 의하면 환자에서는 수상 돌기의 길이 및 수지화가 저하되어 있는데, 이는 다운 증후군 등의 정신 지체를 야기하는 다른 질환에서도 볼 수 있으나, 환자에서는 전두엽 및 운동 중추피질과 변연부에서 다운 증후군에서 보이는 소견보다 특히 더 저하되어 있다고 한다. 또한 microtubule associated protein(MAPs) 중 수상 돌기의 성장과 neuronal polarity에 중요한 MAP2가 특히 저하되어 있어 신피질이 성숙(neocortical maturation)하는 초기에 발달이 정지되었다는 것을 시사한다고 하며<sup>9)</sup>, 그리고 신경 전달 물질인 dopamine, serotonin, noradrenaline, acetylcholine glutamate나 biogenic amines, opioids 등이 비정상적이라고 한다, Blue 등<sup>10)</sup>은 어린 환자의 전두엽의 superior frontal gyrus에 glutamate 수용체 및 Gammaaminobutyric acid(GABA) 수용체가 증가되어 있는데, 이는 나이가 들어감에 따라 감소된다고 하였으며, 8세 이상아에서는 basal ganglia의 ionotropic glutamate 수용체가 매우 저하된다고 한다. Superior frontal gyrus에 있는 N-methyl-D-aspartate 수용체의 밀도가 나이에 따라 변화하는 것

은 환자가 어린 시절(stage II-III)에 급속하게 발달이 퇴화되고 경련이 나타나다가 나이가 들면서 경련 발작이 덜해지는 시기로 이행되는 것과 관련이 있는 것으로 보고하였다.

Rett 증후군은 비교적 흔한 질환임에도 불구하고 진단이 용이하지 않은 것은 오랜 기간 환자의 성장 발달의 관찰을 통해서 진단이 가능하고, 증상 또한 전형적인 Rett 증후군과 달리 증상이 중하거나 혹은 경한 비전형적인 예가 많기 때문이다. 영아 초기부터 정상적인 발달 기간이 없이 심한 발달 지연이 있거나, 영아 연속이나 선천성 저긴장증을 보이기도 하지만, 경련이나 심한 정신 지체를 보이지 않는 경한 증세를 나타내기도 한다. 또한 neuronal ceroid lipofuscinosis나 Angelman 증후군, 전발적 발달 장애(pervasive developmental disorder)와의 감별 진단이 필요하며, 청소년기에서는 많은 다른 장애에서 이차적으로 나타날 수 있는 흔하고 복잡한 증상을 나타내므로 진단에 어려움이 있다<sup>11)</sup>.

Rett 증후군의 99.5%가 산발적(sporadic)으로 발생하고, 여성에서만 발현하며, 드물지만 가족에서 발생한 예가 있어 X 연관 우성 유전질환으로 분류되어 왔다. 모계에서 돌연변이가 있는 염색체가 불활성화 되면 보인자로 정상적인 생활을 하거나 경한 증상을 보일 수 있으며, 남아에서 이환된 경우는 선천성 저긴장증, 호흡부전, 경련, 또는 심한 장 기능 장애(intestinal dysfunction)로 유아기 때 사망하였다고 한다<sup>12)</sup>. 1992년 Ellison 등<sup>13)</sup>은 가족에서 발생한 예의 가계조사를 통해 Xq27.3-Xqter 부위의 관련성을 보고하였고, 1999년 Amir 등<sup>2)</sup>은 환자의 Xq28 부위의 염기서열을 분석하여 methyl-CpG-binding protein 2 (MECP2) 유전자에 돌연변이가 있음을 확인하였다.

MECP2는 대부분의 조직에서 발현하는 methyl-CpG-binding protein 2의 유전자이다. 이 단백질은 모두 486개의 아미노산으로 구성되어 있는데, 84개의 아미노산으로 이루어진 methyl CpG 결합부위(methyl binding domain, MBD)와 104개의 아미노산으로 이루어진 전사억제부위(transcription repression domain, TRD)가 CpG dinucleotides와 선택적으로 결합하여 전사 억제 기능을 담당한다고 한다<sup>14)</sup>. Rett 증후군의 80% 정도에서 MECP2에 돌연변이를 관찰할 수 있다고 Amir 등<sup>12)</sup>이 보고하였다.

저자들도 Rett 증후군이 의심된 본 환아에서 직접

염기서열 분석법을 이용하여 MECP2 유전자의 MBD 부위의 P152R 돌연변이를 관찰할 수 있었다(Fig. 2). 이 돌연변이는 MECP2 단백질의 methyl binding domain에 해당되는 152번째 아미노산을 proline에서 arginine으로 치환시키게 되는 과오돌연변이(mis-sense mutation)이며, 환자 부모에 대한 유전자 분석 결과 정상 소견을 보여 de novo 돌연변이임이 확인되었다. Cheadle 등<sup>15)</sup>과 Laccone 등<sup>16)</sup>도 P152R 돌연변이를 보고하였다. 168례를 분석한 Webb 등<sup>17)</sup>의 조사에 의하면 돌연변이는 30부위에서 발생하였는데, 주요 호발 부위로는 R168X로 38례에서 관찰할 수 있었으며, R255X는 24례에서 관찰할 수 있었고, 본 증례에서 관찰된 P152R도 4례 보고하였다.

돌연변이의 양상과 다양한 임상양상과의 관련성을 많은 연구자들이 조사하였는데, Amir 등<sup>18)</sup>은 호흡이상 그리고 뇌척수액에서의 낮은 바닐 만데릭산(vanillymandelic acid) 농도와 무의미 돌연변이(non-sense mutation)와 관련성이 높다고 하였고, Cheadle 등<sup>15)</sup>은 과오 돌연변이(missense mutation)가 있는 예가 무의미 돌연변이가 있는 예 보다 증세가 다소 경미하다고 하였다. 그러나 같은 돌연변이형에서도 다양한 증상이 나타나므로 MECP2 유전자의 이상 외에 X 염색체 불활성화 등 복잡한 기전이 증상 발현에 관여하는 것으로 생각된다. MECP2는 뇌를 비롯한 모든 장기에 존재하는 유전자이다. 그러나 발현양상과 MECP2 단백질의 역할은 조직마다 서로 다른 것으로 알려져 있다. 태아의 뇌에서 발견되는 MECP2 유전자의 전사물은 주로 10.1 Kb의 크기인데 반해 태아의 간에서 발견되는 전사물은 1.8 Kb 그리고 5 Kb의 크기가 대부분인 것이 이를 뒷받침하여 주고 있다. MECP2 유전자의 이상이 어떤 기전에 의해서 Rett 증후군을 일으키는가 하는 것을 규명하는 것으로 풀어야 할 과제이다.

유전자검사가 다른 질환에서와 마찬가지로 Rett 증후군의 임상적 진단을 보완하거나 이를 대체해 나가고 있다. Inui 등<sup>19)</sup>은 Rett 증후군의 필수 진단기준 9가지를 다 만족하지 않고 5가지 이상만 있는 비전형적인 형에서도 MECP2의 돌연변이 검사가 필요하다고 하였으며, Kerr 등<sup>20)</sup>은 영유아에서 발달 지연, 저긴장증, 심한 수유곤란, 심한 운동성 저하, 진전, 두위 성장률의 저하, 간질 등 중에서 몇 가지의 조건이라도 있으면 선별 검사의 하나로 MECP2 유전자검사가

필요하며, 영유아 시기 이후에는 발달 지연의 과거력, 언어 능력의 퇴화, 의도적인 손 기능의 퇴화, 상동적인 동작이나 진진, 보행 실조, 자폐적 성향 등을 보이는 경우에 검사가 필요하다고 하였다.

## 요 약

저자들은 임상적으로 Rett 증후군이 의심된 2세 환아에서 *MECP2* 유전자의 직접 염기 서열 분석을 통해 P152R 돌연변이를 확인하였다. 이에 대한 문헌 고찰과 함께 보고하는 바이다.

## 참 고 문 헌

- Choi YC, Lee BI, Huh K, Kim GW. Rett syndrome in Korea. *Yonsei Medical Journal* 1991;31:172-8
- Amir RE, Van den Veyver IB, Wan M, Tran CQ, Francke U, Zoghbi HY. Rett syndrome is caused by mutations in X-linked *MECP2* encoding methyl-CpG-binding protein 2. *Nature Genet* 1999;23:185-8.
- Hagberg B, Aicardi J, Dias K, Ramos O. A progressive syndrome of autism, dementia, ataxia and loss of purposeful hand use in girls. Rett's syndrome: report of 35 cases. *Ann Neurol* 1983;14:471-9.
- The Rett Syndrome Diagnostic Criteria Work Group. Diagnostic criteria for Rett syndrome. *Ann Neurol* 1988;23:425-8.
- Hagberg B, Witt-Engerstrom I. Rett syndrome: A suggested staging system for describing impairment profile with increasing age towards adolescence. *Am J Med Genet* 1986;24:47-59.
- Aldrich MS, Garofalo EA, Drury I. Epileptiform abnormalities during sleep in Rett syndrome. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol* 1990;75:365-70.
- Bauman ML, Kemper TL, Arin DM. Pervasive neuroanatomic abnormalities of the brain in three cases of Rett syndrome. *Neurology* 1995;45:1581-6.
- Armstrong DD, Dunn K, Antalffy B. Decreased dendritic branching in frontal, motor and limbic cortex in Rett syndrome compared with trisomy 21. *J Neuropathol Exp Neurol* 1998;57:1013-7.
- Naidu S. Rett syndrome: A disorder affecting early brain growth. *Ann Neurol* 1997;42:3-10.
- Blue ME, Naidu S, Johnston MV. Development of amino acid receptors in frontal cortex from girls with Rett syndrome. *Ann Neurol* 1999;45:541-5.
- Hagberg BA. Rett syndrome: Clinical peculiarities, diagnostic approach, and possible cause. *Pediatr Neurol* 1989;5:75-83.
- Amir RE, Zoghbi HY. Rett syndrome: Methyl-CpG-binding protein 2 mutations and phenotype-genotype correlations. *Am J Med Genet* 2000;97:147-52.
- Ellison KA, Fill CP, Terwillinger J, DeGennaro LJ, Martin-Gallardo A, Anvret M, et al. Examination of X chromosome markers in Rett syndrome: exclusion mapping with a novel variation on multilocus linkage analysis. *Am J Hum Genet* 1992;50:271-87.
- Jones PL, Veenstra GJ, Wade PA, Vermaak D, Kass SU, Landberger N, et al. Methylated DNA and *MECP2* recruit histone deacetylase to repress transcription. *Nature Genet* 1998;19:187-91.
- Cheadle JP, Gill H, Fleming N, Maynard J, Kerr A, Leonard H, et al. Long-read sequence analysis of the *MECP2* gene in Rett syndrome patients: correlation of disease severity with mutation type and location. *Hum Mol Genet* 2000;9:1119-29.
- Laccone F, Huppke P, Hanefeld F, Meins M. Mutation spectrum in patients with Rett syndrome in the German population: evidence of hot spot regions. *Hum Mutat* 2001;17:183-90.
- Webb T, Latif F. Rett syndrome and the *MECP2* gene. *J Med Genet* 2001;38:217-23.
- Amir RE, Van den Veyver IB, Schultz R, Malicki DM, Tran CQ, Dahle EJ, et al. Influence of mutation type and X chromosome inactivation on Rett syndrome phenotypes. *Ann Neurol* 2000;47:670-9.
- Inui K, Akagi M, Ono J, Tsukamoto H, Shimono K, Mano T, et al. Mutational analysis of *MECP2* in Japanese patients with atypical Rett syndrome. *Brain Dev* 2001;23:212-5.
- Kerr AM, Nomura Y, Armstrong D, Anvret M, Belichenko PV, Budden S, et al. Guidelines for reporting clinical features in cases with *MECP2* mutations. *Brain Dev* 2001;23:208-11.