

Case Report

COL6A1 돌연변이에 의해 발생한 산발성 Ullrich 병 1례

부산대학교병원 신경과¹, 부산대학교병원 의학연구소², 부산대학교 의학전문대학원 신경과³

박영은^{1,2} · 김태형¹ · 김향숙² · 김대성^{2,3}

A Case of Sporadic Ullrich Congenital Muscular Dystrophy Caused by a COL6A1 Mutation

Young-Eun Park, M.D.^{1,2}, Tae-Hyoung Kim, M.D.¹, Hyang-Suk Kim, B.S.², Dae-Seong Kim, M.D.^{2,3}

Department of Neurology¹ and Medical Research Institute², Pusan National University Hospital, Department of Neurology, Pusan National University School of Medicine³, Pusan, Korea

Received 12 February 2010; received in revised form 9 April 2010; accepted 20 April 2010.

Ullrich disease is a rare congenital muscular dystrophy, which is clinically characterized by generalized muscular weakness, distal joint hyperextensibility, proximal joint contractures, protuberant calcanei and high-arched palate. The disease is caused by collagen VI deficiency in interstitium and/or sarcolemma of skeletal muscles, for which mutations either in COL6A1, COL6A2 or COL6A3 are responsible. We report a girl who presented with symptoms typical of Ullrich disease, in whom the diagnosis was confirmed by immunohistochemistry and molecular genetic study.

Key Words: Ullrich disease, Collagen VI, COL6A

Ullrich 병은 선천성 근육디스트로피 중의 하나로, 임상적으로 출생 직후 혹은 유아기부터 근력 약화와 근육긴장 저하가 나타나고 사지 원위부 관절의 과신전(joint hyperextensibility), 근위부 관절의 구축(joint contractures), 돌출된 종골(protuberant calcanei) 및 활모양높은입천장(high-arched palate)이 동반된다.^{1,2} 다른 선천성 근육디스트로피가 흔히

인지 기능의 저하를 보이고 뇌의 구조 이상을 동반하는 것과는 달리, Ullrich 병은 정상 뇌 구조와 인지기능을 나타내는 것이 특징이다.¹

이 질환의 원인 단백질은 collagen VI로 알려진 바 있으며, 이를 암호화하는 유전자인 COL6A1, COL6A2 또는 COL6A3 중 하나에서 돌연변이가 발견된다.³ Collagen VI는 골격근 조직에서 세포사이질(interstitium)과 기저판(basal lamina)을 연결하는 역할을 하고 있으며, 돌연변이에 의해 이러한 기능에 결함이 발생하는 경우 이들의 연결 고리가 끊어지게 되고 따라서 이차적인 근육 세포의 퇴화를 야기함으로써 Ullrich 병이 발병한다고 보고 있다.³ 면역조직 화학검사를 시행하면, 정상 근조직에서는 세포사이질과 횡문근형질막(sarcolemma)에 균등하게 분포하는 collagen VI를 관찰할 수 있는데 반해, Ullrich 병 환자의 근 조직에서는 collagen VI가 완전히 혹은 부분적으로 결핍되어 있는 것을 볼 수 있으며

Address for correspondence;

Dae-Seong Kim, M.D.

Department of Neurology, Pusan National University Yangsan Hospital, Beomo-ri, Mulgum-eup, Yangsan, Gyeongnam 626-770, Korea

Tel: +82-055-360-3014 Fax: +82-051-245-2783

E-mail: dskim@pusan.ac.kr

* This work was supported by National Research Foundation of Korea Grant funded by the Korean Government (KRF-2008-313-E00499).

로 이 질환의 진단에 유용한 정보를 제공해 줄 수 있다.

저자들은 Ullrich 병의 전형적인 증상을 보이면서 비교적 양호한 임상경과를 보이고 COL6A1 유전자에서 하나의 돌연변이가 발견된 1예의 환자를 경험하였기에 보고하고자 한다.

증 례

8세 여아가 보행 이상을 주소로 내원하였다. 어머니의 말에 따르면 주산기에 태동이 다소 감소되어 있었으나 출생 이후 운동 발달 단계는 또래에 비해 뒤처짐이 없었다고 한다. 처음 독립 보행은 1세 경에 시작되었고, 이 때부터 뒤뚱거리며 걷는 모습을 보였다고 하나, 자라면서 오히려 보행의 안정성이 향상되었다고 한다. 진찰 당시 보조 기구 없이 혼자서 보행이 가능하였으나 달리기에는 전혀 불가능한 상태였으며 난간을 잡지 않으면 계단을 오를 수가 없었다. 유사한 증상에 대한 가족력은 전혀 없었다.

신경학적 진찰에서 사지의 근위부에 두드러지는 근력 약화가 MRC grade 4 정도로 관찰되었으며 전신의 근육 긴장도가 저하되어 있었다. 요동성 보행(waddling gait)을 보였으며, Gowers 징후가 양성이었다. 안면근의 약화가 동반되었고 활모양높은입천장을 보였다. 특징적으로 관절의 이상이 관찰되었는데, 수지 및 족지 관절의 과신전과 함께 발목 관절의 경도 구축이 있었으며, 돌출된 모양의 종골이 양측 발에서 관찰되었다(Figure 1). 비정상적으로 매끄럽고 부드러운 피부(velvety skin)가 특히 손바닥과 발바닥에서 촉진되었다. 심부건 반사는 저하되어 있었다.

혈액 검사에서 혈중 CK는 235 IU/L로 정상치(5~217 IU/L)에 비해 약간 증가되어 있었다. 신경전도검사에서도 상, 하지

의 운동 및 감각신경은 모두 정상이었으며 위팔두갈래근(biceps brachii), 가쪽 넓은근(vastus lateralis) 및 앞정강근(tibialis anterior)에서 시행한 근전도 검사에서 지속시간이 짧고 진폭이 감소된 다상성의 운동단위전위가 관찰되었다.

좌측 위팔두갈래근에서 근생검을 시행하였는데, 병리조직학적 소견에서 괴사되거나 재생되는 근섬유가 일부 관찰되었으며 이에 비해 세포사이질의 결합 조직이 상대적으로 매우 증가되어 있었다(Figure 2A and B). Collagen VI 항체를 이용한 면역 조직화학검사에서 정상 근육조직의 염색과 비교했을 때 collagen VI가 세포사이질에서는 잘 염색되었으나 횡문근형질막에서는 완전히 소실되어 있었다(Figure 2C and D). 전자 현미경으로 관찰했을 때 collagen VI는 미세섬유(microfibrils)의 형태로 나타나는데, 정상 근 조직에서 세포 외 기질에 존재하는 미세섬유가 기저판과 잘 연결되어 있는 것과는 달리, 환자의 근조직에서는 미세섬유가 세포 외 기질에 잘 형성되어 있음에도 불구하고 기저판과 전혀 연결되어 있지 않았다(Figure 2E and F).

이에 근거하여 COL6A1, COL6A2 그리고 COL6A3 유전자의 모든 엑손을 증폭하는 시발체(available on request)를 고안하여 중합연쇄반응(polymerase chain reaction, PCR)을 시행하였다. PCR의 조성액은 1xTaq buffer, 0.5 mM dNTP, 0.4 pmole의 각 시발체, Taq 0.1 unit, 시료(DNA) 1 μ L (50 ng/ μ L) 및 증류수를 첨가하여 총 반응액의 용적을 20 μ L로 만들어 96 $^{\circ}$ C에서 3분간 변성(denaturation)시킨 후 94 $^{\circ}$ C에서 30초간 변성, 50~55 $^{\circ}$ C에서 30초간 붙임(annealing), 72 $^{\circ}$ C에서 1분 30초간 연장(extension)을 35회 반복하고 마지막으로 72 $^{\circ}$ C에서 7분간 반응시켰다. 반응을 통해 얻어진 PCR 산물을 Big Dye Terminator Cycle Sequencing Kit을 이용하여 염기서열분석반응을 시행하고 동일한 시발체를 이용하



Figure 1. Joint and bone abnormalities in Ullrich disease. (A) Metacarpophalangeal and proximal interphalangeal joints are hyperextensible. (B) Calcaneus bone is protuberant.

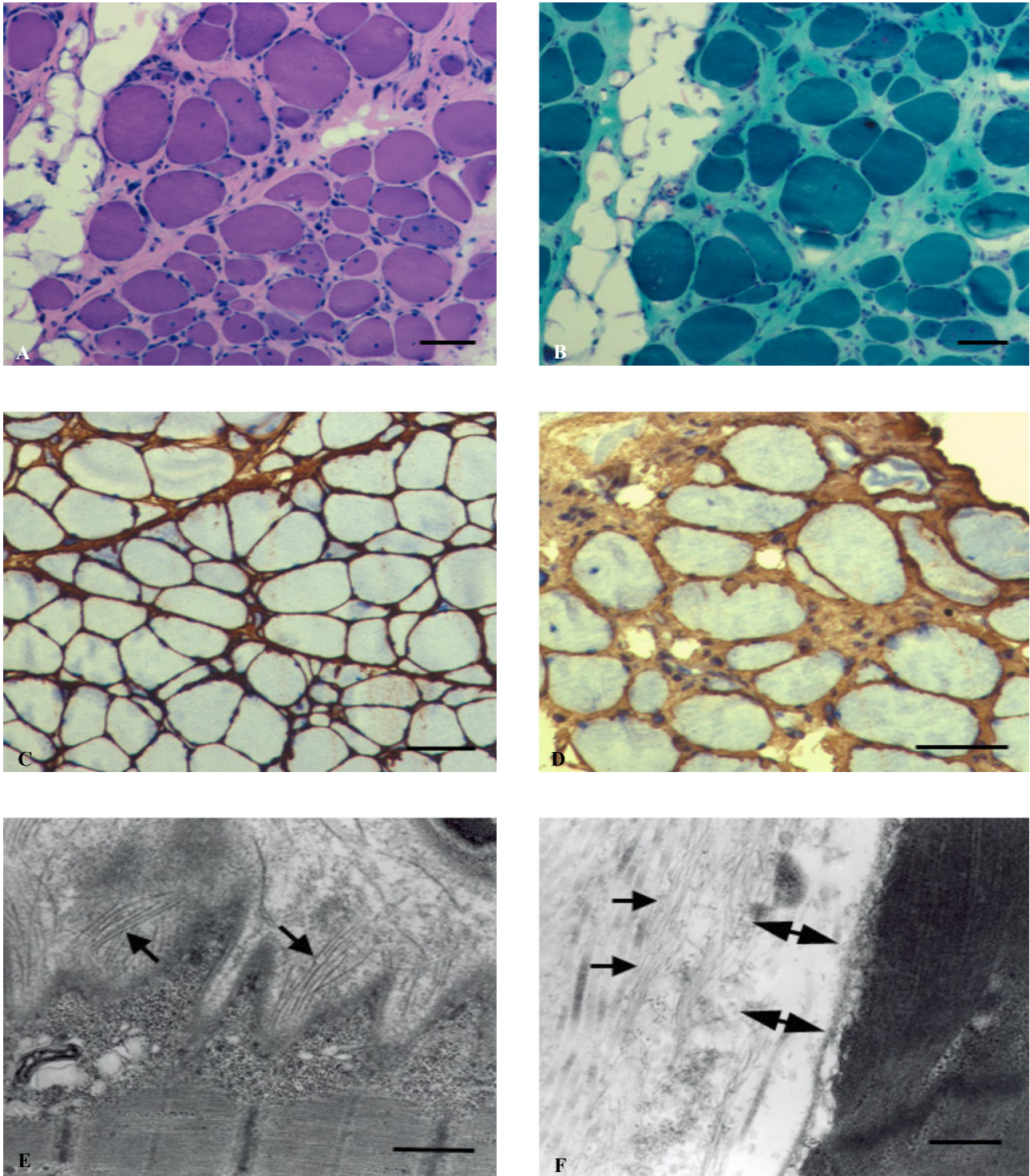


Figure 2. Histopathological and immunohistochemical findings of skeletal muscle. (A) H&E stain shows fiber size variation and few degenerating fibers. (B) Modified Gomori-trichrome stain shows markedly increased interstitial connective tissue. (C) Skeletal muscle with normal expression of collagen VI has evenly distributed collagen VI both in interstitium and sarcolemma. (D) In the patient's skeletal muscle, collagen VI is specifically deficient in sarcolemma while it is normally present in interstitium. (E) In normal control, microfibrils (arrows) in interstitium are linked to basal lamina. (F) In Ullrich disease, microfibrils (arrows) are present, but never linked to basal lamina (arrowheads). Bar=100 μ m in A-D; 200 nm in E and F.

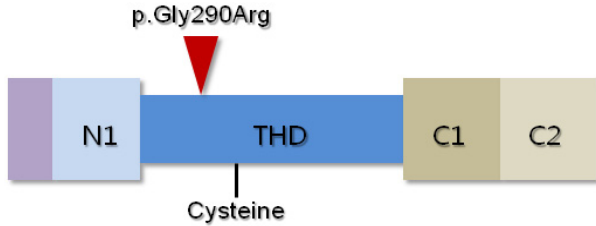


Figure 3. A schematic diagram of protein structure encoded by *COL6A1*. The mutation of p.Gly290Arg identified in our patient is located in N-terminal side from cysteine residue in triple helical domain (THD).

여 ABI Prism 377 (PE Biosystem)을 이용하여 자동염기서열분석을 실시한 결과, *COL6A1* 유전자의 triple helical domain에서 하나의 과오 돌연변이(missense mutation) 즉, c.868G>A (p.Gly290Arg)가 확인되었다(Figure 3). 이는 앞선 연구에서 Lampe 등에 의해 Ullrich 병 환자에서 보고된 바 있다.⁴

고 찰

Ullrich 병은 비교적 드문 질환이지만, 선천성 근육디스트로피 중에서는 비교적 흔히 보고되고 있는 형태 중의 하나이며, 우리나라와 유사한 유전적 배경을 가지는 일본에서는 두 번째로 흔한 선천성 근육디스트로피로 꼽히고 있다.⁵ 생후 1세 이전에 증상이 발현되는 경우가 대부분이며, 대개 운동 발달의 지연을 보이면서 독립 보행 능력을 획득하지 못하게 되는데, 혼자 걷는 것이 가능했던 환자에서도 평균 10세 경에 그 기능을 상실하고 휠체어에 의존하게 된다. 임상 경과 중 호흡 기능의 저하가 드물지 않게 관찰되는데, 대규모 후향 코호트 연구 결과에 따르면 6세 이후에 호흡 기능이 감소되기 시작하면서 69.2%의 환자에서 평균 14.3세 경에 야간 비침습적 인공호흡장치를 시작하게 되는 경과를 보였으며, 15%의 환자가 이로 인해 사망하였다.⁶

본 증례의 환아는 처음 보행을 시작할 무렵부터 시작된 주로 사지 근위부에서 나타나는 근력 약화와 함께 수지와 족지에서 원위부 관절의 과신전이 관찰되었고, 이외에도 종골 돌출 소견과 안면근의 약화, 활모양높은입천장 등 Ullrich 병에 부합하는 소견들을 모두 보이고 있어 임상적으로 쉽게 Ullrich 병을 의심할 수 있었다. 그러나 비교적 정상적인 운동 발달 단계를 따르면서 또래와 비교해 늦지 않은 나이에 독립 보행을 시작하였고, 현재까지도 보조 기구의 도움 없이 보행이 잘 유지되고 있다. 이는 일반적으로 Ullrich 병에서 흔히 나타나는 발목과 무릎의 관절 구축이

두드러지지 않은 것이 중요한 원인 중의 하나인 것으로 해석된다. 현재까지 호흡 기능 감소의 증거도 보이고 있지 않아 일반적인 Ullrich 병의 경우에 비해 전반적으로 양호한 임상 경과를 보이고 있음을 알 수 있다.

이와 같은 경우, 동일한 collagen VI 유전자의 돌연변이에 의해 발생하는 Bethlem 근병증을 감별해야 하는데, 이는 전형적인 Ullrich 병과 비교해 발병 연령이 늦으며 성인에 이르기까지 독립 보행이 보존되는 등 보다 양성적인 경과를 보이는 질환이기 때문이다. 그러나 Bethlem 근병증은 1) 임상적으로 관절의 과신전이 드물게 나타나는 대신 원위부 관절의 구축이 더 두드러진다는 점, 그리고 2) 면역조직화학염색에서 collagen VI가 대개 정상적으로 염색된다는 점에서 여전히 본 증례와는 차이점을 가진다.⁷ 최근 이러한 구분마저도 모호한 여러 증례들이 보고되면서 이들 두 질환을 연계된 하나의 스펙트럼으로 해석하는 의견도 제기되고 있으며,⁷ 서 등에 의해 보고된 한국인 베들렘 근병증 1가계의 경우 역시 이를 뒷받침하는 것으로 보인다.⁸

면역 조직화학 염색을 통한 병리 조직소견에서 collagen VI가 횡문근형질막에서만 선택적으로 결핍된 것을 관찰할 수 있었는데, 이것은 세포사이질과 횡문근형질막 모두에서 collagen VI가 결핍되어 있는 complete deficiency (CD)와 구별하여 sarcolemma-specific collagen VI deficiency (SSCD)라고 일컫는다.⁹ 환아의 전자 현미경 소견 역시 SSCD를 반영하는 것으로 나타났다.

본자 유전학적으로 SSCD는 세 개의 원인 유전자(*COL6A1*, *COL6A2* or *COL6A3*) 중의 하나에서 발견되는 이형접합 돌연변이(heterozygous mutation)와 연관되는 반면, CD의 경우에는 동형접합 돌연변이(homozygous mutations) 혹은 복합 이형접합 돌연변이(compound heterozygous mutations)가 발견된다.⁶ 특히, SSCD에서 나타나는 돌연변이의 대부분은 collagen VI 단백질의 triple helical domain에서 cysteine 잔기의 N-terminal 측에 존재하는 glycine 중 하나를 다른 아미노산으로 치환하는 것으로 알려져 있으며, 이는 본 증례에서 확인된 돌연변이와 일치하는 양상이다(Figure 3). 돌연변이가 이 유전자 위치에 편향되는 이유는, collagen VI가 삼중 나선형 구조를 형성함에 있어 cyteine 잔기가 중요한 역할을 하기 때문인 것으로 설명하고 있다.⁹

한 가지 흥미로운 것은 이와 같은 돌연변이를 가지는 경우 비교적 중한 임상경과를 보인다고 하는 다른 보고들¹⁰과는 달리 본 증례의 경우 오히려 더 경한 경과를 보이고 있다는 것인데, 따라서 Ullrich 병에서의 면역 조직화학 염색 양상이나 돌연변이의 유형이 임상적 표현형과 반드시 연관되지는 않는 것으로 보인다.

최근 이와 매우 유사한 임상 증상과 경과를 보이면서 collagen VI 유전자에서 돌연변이를 보이지 않는 일부 증례들에 대한 보고가 있으나, Ullrich 병은 진행되는 근력 약화와 더불어 특징적으로 관절 구축 및 과신전과 같은 관절 이상이 동반되는 것이 중요한 특징이므로 진찰을 통해 이들의 확인이 이루어진다면 면역 조직화학 염색 및 유전자 검사를 통해 진단이 비교적 용이한 질환으로 생각된다. 본 증례가 현재까지 국내에서는 처음으로 보고되는 것이지만, Ullrich 병이 선천성 근육디스트로피 중에서 발병 빈도가 비교적 높다는 점을 감안한다면 향후 진단율이 더욱 높아질 것으로 기대할 수 있을 것이다. 따라서, 저자들은 비교적 경한 경과를 보이지만 전형적인 Ullrich 병의 임상 양상을 보이는 환아를 면역 조직학적, 그리고 분자 유전학적으로 확진하였기에 이를 보고하는 바이다.

REFERENCES

1. Ullrich O. kongenitale, atonish-sklerotische Muskeldystrophie, ein weiterer Typus der heredodegenerativen Erkrankungen des neuromuskularen Systems. *Z Ges Neurol Psychiat* 1930;126:171-201.
2. Nonaka I, Une Y, Ishihara T, Miyoshino S, Nakashima T, Sugita H. A clinical and histological study of Ullrich's disease (congenital atonic-sclerotic muscular dystrophy). *Neuropediatrics* 1981;12:197-208.
3. Camacho Vanegas O, Bertini E, Zhang RZ, Petrini S, Minosse C, Sabatelli P, et al. Ullrich scleroatonic muscular dystrophy is caused by recessive mutations in collagen type VI. *Proc Natl Acad Sci USA* 2001;98:7516-7521.
4. Lampe AK, Dunn EM, Niederhausern AC, Hamil C, Aoyagi A, Laval SH, et al. Automated genomic sequence analysis of the three collagen genes: applications to Ullrich congenital muscular dystrophy and Bethlem myopathy. *J Med Genet* 2005; 42:108-120.
5. Okada M, Kawahara G, Noguchi S, Sugie K, Murayama K, Nonaka I, et al. Primary collagen VI deficiency is the second most common congenital muscular dystrophy in Japan. *Neurology* 2007;69:1035-1042.
6. Nadeau A, Kinali M, Jimenez-Mallebrera C, Aloysius A, Clement E, North B, et al. Natural history of Ullrich congenital muscular dystrophy. *Neurology* 2009;73:25-31.
7. Lampe AK, Bushby KM. Collagen VI related muscle disorders. *J Med Genet* 2005;42:673-685.
8. Seo BC, Choi YC, Kim SM, Choi BO, Shim DS, Lee DH, et al. A family of Bethlem myopathy. *J Korean Neurol Assoc* 2006; 24:614-617.
9. Ishikawa H, Sugie K, Murayama K, Awaya A, Suzuki Y, Noguchi S, et al. Ullrich disease due to deficiency of collagen VI in the sarcolemma. *Neurology* 2004;62:620-623.