

Brief Communication

성인에서 원위근병증으로 발현된 네말린근병증

경상대학교 의학대학 신경과학교실¹, 을지대학교 의과대학 을지대학병원 신경과², 서울대학교 의과대학 신경과학교실³,
서울대학교 의과대학 병리학교실⁴, 고려대학교 의과대학 신경과학교실⁵

박기홍¹ · 손성연² · 신제영³ · 김준순³ · 박성혜⁴ · 김지선⁵ · 성정준³

Nemaline Myopathy Presenting as Adult-onset Distal Myopathy

Kee Hong Park¹, Sung-Yeon Sohn², Je-Young Shin³, Jun-Soon Kim³, Sung-Hye Park⁴, Ji-Sun Kim⁵, Jung-Joon Sung³

¹Department of Neurology, Gyeongsang National University Hospital, Jinju, Korea

²Department of Neurology, Eulji University Hospital, Eulji University School of Medicine, Daejeon, Korea

³Department of Neurology, Seoul National University School of Medicine, Seoul, Korea

⁴Department of Pathology, Seoul National University School of Medicine, Seoul, Korea

⁵Department of Neurology, Korea University School of Medicine, Seoul, Korea

Key Words: Nemaline myopathy, Distal myopathies, Nebulin

Received 27 January 2016; received in revised form 18 May 2016; accepted 1 June 2016.

네말린근병증은 선천성 근육병으로 근섬유에 네말린막대(nemaline rod)라는 특징적인 병리적 소견이 관찰되며 다양한 임상양상을 나타낼 수 있다.¹ 대부분은 근위부 위약이 주된 증상이나 드물게 원위부 위약으로 나타나기도 한다. 본 저자들은 성인에서 원위근병증 형태로 발현된 네말린근병증 1예를 경험하였기에 이를 보고하고자 한다.

증 례

26세 여자가 내원 3년 전부터 발생한 우측 하지 위약감을 주소로 입원하였다. 원래 국적은 중국이나 결혼 후 현재 한국에서 거주 중이며, 3년 전부터 우측 하지, 특히 발목 힘이 빠짐을 호소하였고 이로 인하여 보행시 발목이 위로

잘 올라가지 않아 불편하다고 하였다. 이와 함께 양측 종아리가 이전보다 얇아졌는데 우측이 좌측에 비해 더 심하였으며, 몸무게도 48 kg에서 42 kg으로 감소하였다. 이에 3년 전 증상이 처음 발생하였을 당시 근전도검사를 시행하였으나 이상이 없다고 들었으나, 7개월 전 출산 후 증상이 악화되면서 앉았다 일어날 때에도 손을 짚고 일어나야 했다. 또한 보호자가 보기에 발모양의 변형이 일어나서 발바닥 활(foot arch)이 더 커진 것 같다고 하였다. 그 외 상지의 위약감이나 구음장애, 호흡곤란, 복시는 부인하였다. 과거병력상 특이질환은 없었고 발달지체도 없었으며, 가족력상 근육병의 병력은 없었다.

신경학적 진찰에서 의식은 명료하였고 뇌신경검사는 정상이었다. 운동검사서 양측 상지 및 양측 하지 근위부의 근력은 정상이었으나, 원위부 근력은 발등굽힘과 발바닥쪽 굽힘 모두 우측 하지에서는 Medical Research Council (MRC) grade III+, 좌측 하지에서는 MRC grade IV로 측정되었다. 심부건반사는 양측 하지에서 대칭적으로 감소되어 있었고 병적 반사는 관찰되지 않았다. 양측 종아리 근위축과 활모양높은발(high arched foot)이 관찰되었고 Gowers 징후가 나타났다.

Address for correspondence;

Jung-Joon Sung

Department of Neurology, Seoul National University School of Medicine,
101 Daehak-ro, Jongno-gu, Seoul 03080, Korea
Tel: +82-2-2072-2820 Fax: +82-2-3672-7553
E-mail: jjsaint@snu.ac.kr

Copyright 2016 by The Korean Society of Clinical Neurophysiology

This is an Open Access article distributed under the terms of the Creative Commons Attribution Non-Commercial License (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc/3.0>) which permits unrestricted non-commercial use, distribution, and reproduction in any medium, provided the original work is properly cited.

혈액검사에서 creatine kinase (CK)는 정상이었고 그 외 특이소견은 관찰되지 않았다. 신경전도검사에서 우측 비골 신경(peroneal nerve)의 복합근육활동전위(compound muscle action potential)의 감소 외에는 특이소견은 없었고, 근전도 검사에서 우측 장비골근(peroneus longus)과 비복근(gastrocnemius)에서 휴식시 양성예파(positive sharp wave)와 섬유자발전위(fibrillation potential) 등의 비정상적 자발전위가 관찰되고 있었으며 우측 위팔두갈래근(biceps brachii), 첫째등쪽뼈사이근(first dorsal interossei), 가쪽넓은근(vastus lateralis),

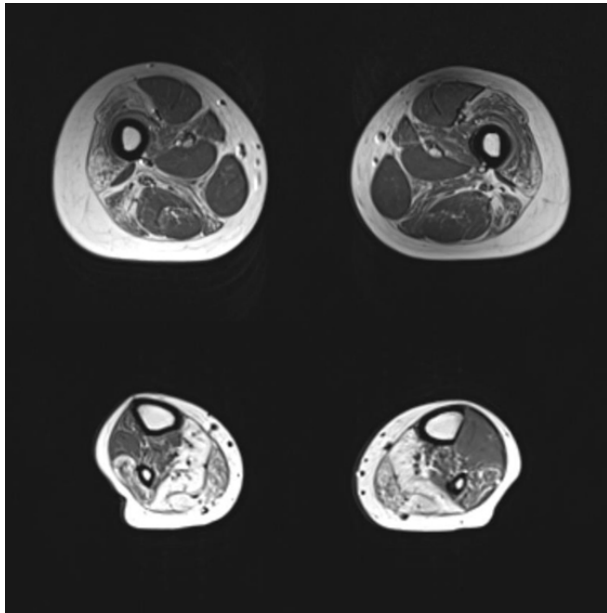


Figure 1. Magnetic resonance imaging of the legs of patient. Fatty degenerative change was predominant in lower leg muscles.

전경골근(tibialis anterior), 비복근에서 모두 진폭이 작고 지속시간이 짧은 다상성 운동단위전위(polyphasic motor unit potential)가 관찰되어 근육병을 시사하였다. 근육 자기공명 영상에서는 양측 하지에서 근위축이 관찰되며 특히 원위부 후방 구획에서 더 뚜렷하게 관찰되었다(Fig. 1). 원위부근병증의 주요 감별질환인 Miyoshi 근병증과 Nonaka 근병증에 대하여 *GNE* 유전자와 *DYSF* 유전자검사를 시행하였으나 돌연변이는 발견되지 않았다. 가쪽넓은근에서 근생검을 시행하였고 광학현미경에서 근섬유 크기의 변이(size variation)와 함께 퇴행(degenerating) 및 재생(regenerating) 근섬유들이 관찰되었다. 추가로 시행한 modified Gomori-trichrome 염색에서 다수의 네말린막대가 관찰되었고(Fig. 2A), 이는 전자현미경에서도 확인되었다(Fig. 2B). 이에 네말린근병증으로 진단하고 유전자검사를 시행하고자 하였으나 환자가 추가적인 검사를 원하지 않아 시행하지 못하였다.

고 찰

네말린근병증은 가장 흔한 선천성 근육병 중 하나로, 현재까지 *ACTA1*, *NEB*, *TPM3*, *TPM2*, *TNNT1*, *CFL2*, *KBTBD13*, *KLHL40*, *LMOD3* 총 9개의 원인유전자가 알려져 있다.² 임상증상 및 발병 연령에 따라 중증선천형(severe congenital form), 중간선천형(intermediate congenital form), 전형적선천형(typical congenital form), 경증소아형(mild childhood or juvenile onset form), 성인형(adult-onset form)으로 나눌 수 있다.³ 근위약은 주로 얼굴, 목 그리고 사지 근위부에 발생하는 것으로 알려져 있으나 *NEB* 유전자 돌연변이 환자들 중 일부에서 원위근병증의 형태로 나타나는 것이 보고되었다.

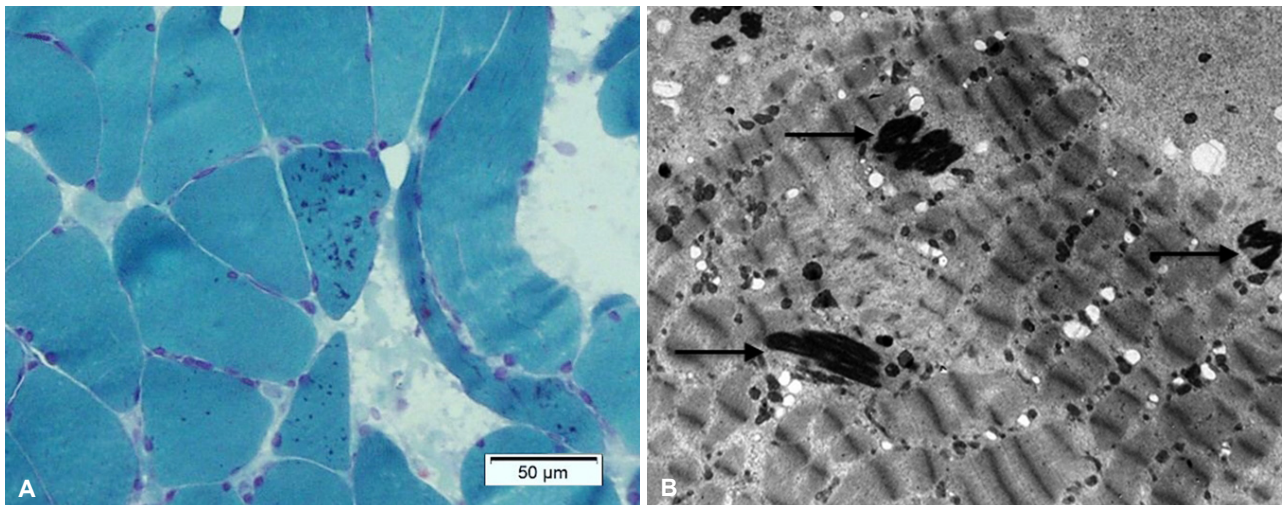


Figure 2. Pathologic finding of the patient. Nemaline rods are shown on a modified Gomori-trichrome stain ($\times 200$) (A). Electron micrograph shows scattered nemaline rods (arrows) and myofibers with moderate size variation ($\times 20000$) (B).

NEB 유전자 돌연변이에 의한 네말린근병증은 상염색체 열성으로 유전하며 대부분 처음에 근위부 위약으로 발현되었다가 나중에 발치짐을 포함한 원위부 위약이 동반되는 것으로 알려져 있다.⁴ 그러나 2007년 Wallgren-Pettersson 등⁵은 4가족들 중에서 발견된 7명의 핀란드인 환자들에서 *NEB* 유전자의 과오돌연변이(missense mutation)를 관찰하였고 상기 환자들은 원위근병증 양상을 보였다. 이후 2011년에는 Lehtokari 등⁶이 핀란드인이 아닌 3명의 원위근병증 환자들에서 *NEB* 유전자의 돌연변이를 보고하였고, 과오돌연변이 외에도 틀이동돌연변이(frameshift mutation), 스플라이스자리돌연변이(splice-site mutation)와 같은 다양한 형태의 돌연변이에 의해 발생할 수 있음을 보여주었다. 따라서 네말린근병증이 원위근병증의 감별질환 중 하나가 되었으며, *NEB* 유전자 돌연변이 외에도 원위근의 침범이 있을 수 있으나 대개 근위부와 원위부에 걸쳐 광범위하게 침범된다.^{7,8} 국내 보고에서는 2010년 8명의 네말린근병증 환자들을 보고하였고 대부분의 환자들이 근위부 위약이 주된 증상이었으나 1명의 환자에서 원위부 위약이 근위부에 비해 더 뚜렷하게 관찰되었으나 유전자검사에 대한 정보는 제공되지 않았다.¹ 한편 원위부 위약이 대개 소아기에 발생하나⁹ 본 증례처럼 성인에서 발생하기도 하기 때문에 성인 원위근병증에서도 네말린근병증을 고려해야 한다.

본 증례에서는 도수근력측정에서는 근위부 근력은 정상이었으나 Gowers 징후가 보여 경도의 근위부 위약이 동반되어 있었으나, 주로 원위부 근력이 감소되어 있었고 근위축도 원위부에 뚜렷하게 관찰되었다. 이에 국내에서 보고된 바 있는 Miyoshi 근병증과 Nonaka 근병증에 대한 유전자검사가 우선적으로 시행되었으나 돌연변이는 관찰되지 않았고, 병리검사에서 네말린근병증에서 나타날 수 있는 전형적인 간체 소견들이 관찰되어 네말린근병증으로 진단할 수 있었다. 기존의 보고들을 고려하였을 때 본 증례에서도

유전자검사를 시행하였다면 *NEB* 유전자의 돌연변이를 관찰할 수 있을 것으로 추측된다.

대부분의 근병증들이 근위부에 잘 생기고 상대적으로 원위근병증은 드물기 때문에 유전양상, 병리적 소견, 유전자검사 등을 종합하여 검사를 진행하여야 하며, 네말린근병증 역시 성인에서 발생한 원위근병증의 감별진단 중 하나로 고려하여야 한다.

REFERENCES

1. Hong JM, Kim SM, Sunwoo IN, Kim SH, Kim TS, Shim DS, et al. Clinical heterogeneity in Korean patients with nemaline myopathy. *Yonsei Med J* 2010;51:225-230.
2. Güttsches AK, Dekomien G, Claeys KG, von der Hagen M, Huebner A, Kley RA, et al. Two novel nebulin variants in an adult patient with congenital nemaline myopathy. *Neuromuscul Disord* 2015; 25:392-396.
3. Wallgren-Pettersson C, Laing NG. Report of the 70th ENMC International Workshop: Nemaline myopathy, 11-13 June 1999, Naarden, The Netherlands. *Neuromuscul Disord* 2000;10:299-306.
4. Wallgren-Pettersson C, Sewry CA, Nowak KJ, Laing NG. Nemaline myopathies. *Semin Pediatr Neurol* 2011;18:230-238.
5. Wallgren-Pettersson C, Lehtokari VL, Kalimo H, Paetau A, Nuutinen E, Hackman P, et al. Distal myopathy caused by homozygous missense mutations in the nebulin gene. *Brain* 2007;130:1465-1476.
6. Lehtokari VL, Pelin K, Herczegfalvi A, Karcagi, V, Pouget J, Franques J, et al. Nemaline myopathy caused by mutations in the nebulin gene may present as a distal myopathy. *Neuromuscul Disord* 2011;21:556-562.
7. Jungbluth H, Sewry CA, Counsell S, Allsop J, Chattopadhyay A, Mercuri E, et al. Magnetic resonance imaging of muscle in nemaline myopathy. *Neuromuscul Disord* 2004;14:779-784.
8. Olivé M, Goldfarb LG, Lee HS, Odgerel Z, Blokhin A, Gonzalez-Mera L, et al. Nemaline myopathy type 6: clinical and myopathological features. *Muscle Nerve* 2010;42:901-907.
9. Udd B. Distal myopathies - New genetic entities expand diagnostic challenge. *Neuromuscul Disord* 2012;22:5-12.