

Dentatorubropallidoluysian Atrophy 일가족

정지윤 · 박미영 · 이 준 · 윤준필 · 박현정

영남대학교 의과대학 신경과학교실

A Family of Dentatorubropallidoluysian Atrophy

Ji Yoon Chung, Mee Young Park, Jun Lee, Jun Pil Yoon, Hyun Jung Park

*Department of Neurology,
College of Medicine, Yeungnam University, Daegu, Korea*

—Abstract—

Dentatorubropallidoluysian atrophy (DRPLA) is a rare neurodegenerative disorder usually inherited in an autosomal dominant pattern. DRPLA has been shown to be associated with expansion of an unstable cytosine-adenine-guanine (CAG) trinucleotide repeat in a gene on chromosome 12p. We evaluated a family with DRPLA that affected three members; A 35-year-old female presented with seven year history of gait ataxia, dysarthria and mild cognitive impairment. The MRI of the brain revealed diffuse cerebellar atrophy with an incidental lipoma in the midbrain. Her 30-year-old brother presented with progressive cerebellar ataxia that developed at the age of 20. Her grandmother and mother were reported to have developed ataxia during the late period of their life, and died at the age of 60 and 55, respectively. The demonstration of an expanded CAG repeat in the gene for DRPLA was used to confirm the diagnosis.

Key Words: Dentatorubropallidoluysian atrophy, CAG trinucleotide repeat, Neurodegenerative disease

서 론

는 소뇌치상적핵 원심계(dentatorubral pathway)
와 담창구루이지안 원심계(pallidoluysian pathway)

Dentatorubropallidoluysian atrophy (DRPLA) 에 병변을 가지는 비교적 드문 상염색체 우성

유전의 신경변성질환으로¹⁾ 1994년 Koide와 Nagafuchi에 의해 염색체 12번(12p 13. 31) 단완의 cystosine-adenine-guanine (CAG) 삼염기의 불완전한 이상 반복연장(expansion repeat)이 DRPLA의 원인변이로 밝혀졌다.^{2, 3)} 소뇌실조, 무도무정위운동(choreoathetoid movement), 치매, 간질, 근간대, 근긴장 이상 등의 증상들이 한 가계 내에서도 다양하게 나타나고, CAG 연장 반복 횟수의 장단과 발병연령사이에 반비례 관계가 성립하며,^{4,6)} 또한 남성유전자의 감수분열에 의해 CAG 연장 반복 횟수가 증가하는 것이 특징이다. 이는 한 가계 내에서 세대를 거듭할수록 연령이 어려워지고 증상이 심해지며 반복연장변이횟수가 증가하는 현상, 즉 유전적 표현축진(genetic anticipation)으로 나타난다.^{7, 8)}

저자들은 상염색체 우성의 유전양상을 보이는 진행성 소뇌실조증을 주증상으로 하는 가계에서, DNA 분석을 통하여 DRPLA 유전자에서 삼염기 반복연장변이가 확인되어 DRPLA로 진단된 환자를 경험하였기에 이를 보고하고자 한다.

증 례

35세 여자가 20대 후반부터 술취한 사람처럼 비틀거리는 보행장애와 구음장애가 생겼고, 이 무렵부터 글을 읽을 수는 있으나 쓰기 능력이 떨어지며 자주 가는 길도 헤매는 경우가 잦았다고 하였다. 진찰 소견 상 의식은 명료했으며 실어증은 없었으나 소뇌성 구음장애를 보였

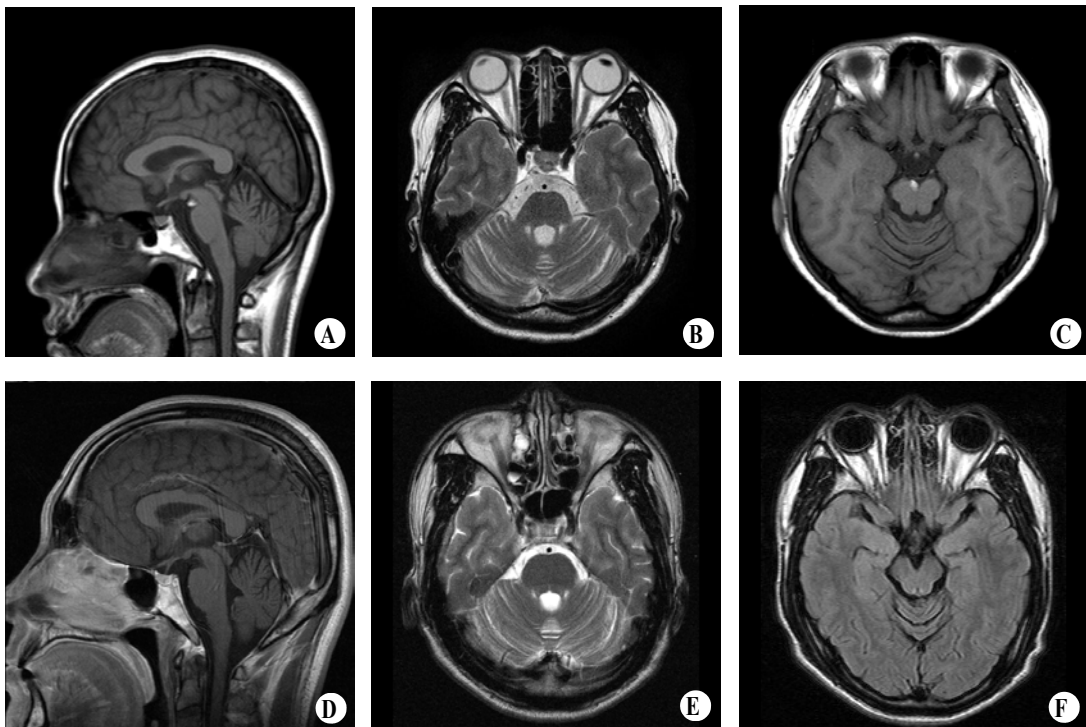


Fig. 1. Brain MRI shows cerebellar atrophy(A, B) and incidental lipoma in ventral portion of midbrain(C, arrow) in patient III-2, and minimal cerebellar atrophy(D, E, F) in patient III-3.

으며, 외안근의 장애는 없었으나 수평 안진과 주시 고정 장애(gaze-holding failure)를 보였다. 근육의 힘은 정상이었고 가끔씩 상지의 경한 무도증을 관찰할 수 있었다. 소뇌기능검사상 급속 반복 길항운동은 양손에서 어둔했고 손가락-코검사 및 무릎-정강이검사는 실조 및 진전을 보였으며, 직렬보행은 양쪽으로 동요되었다. 근긴장은 저명하지 않았으며 심부건반사가 하지에서 증가되어 있었고, 비정상적인 족저반사는 관찰되지 않았다. 혈액검사상 근육 효소, 전해질, 유산, 혈중 구리, 세룰로플라스민, 갑상선기능 등은 정상이었고, 말초 혈액도말 검사에서 유핵 적혈구는 없었다. 뇌 자기공명영상 상 전반적인 소뇌의 위축과 T1 강조영상에서 중뇌의 배쪽 부분에 5mm 크기의 고신호강도가 관찰되었으며 이는 우연히 발견된 지방종(lipoma)로 생각된다(Fig. 1A, B, C).

환자의 가계도(Fig. 2)에서 발원환자의 어머니는 30대 초부터 발생한 운동실조와 보행장애로 55세에 사망하였다고 하며, 외할머니 역시 비슷한 증상을 보이다 어머니가 60세 때 사망하였다고 한다. 35세 남동생이 20대 중반부터

서서히 진행하는 소뇌실조 및 학습 저하를 보인다고 하였고 신경학적 검사 상 환자와 동일한 소견을 보였고, MRI에서 소뇌위축소견을 보였다(Fig. 1D, E, F). 언니(46세)와 여동생(33세)의 신경학적 소견은 정상이었다.

이상의 환자 및 세 명의 형제에 대하여 두 종류의 전기영동을 하였는데, 모두 검체는 같은 배열로 되어 있다. 먼저, 2% Agarose gel에서 확인을 한 후 의심이 될 경우 8% PEGE-gel(PCR product band간의 해상력을 높일 수 있음)을 통해서 다시 확인을 한 결과 환자 III-2(lane 2), III-3(lane 3), III-4(lane 5)에서 Normal control(lane 1)과 lane 6, 7의 경우 및 III-1(lane 4)과 비교할 때 연장(expansion)이 관찰되고 있어, 환자 III-2, III-3, III-4 세 사람의 경우는 DRPLA가 의심이 되었다(Fig. 3). 좀더 자세한 반복연장(expansion repeat) 수를 파악하기 위해 PCR 증폭법(amplification)을 이용한 DRPLA에 대한 유전자 분석을 실시하였고, 그 결과 DRPLA 유전자에 대하여 삼염기 반복 연장변이가 있는 대립형질(allele)이 있었으며, 이들은 각각 환자 III-2에서는 63/17,

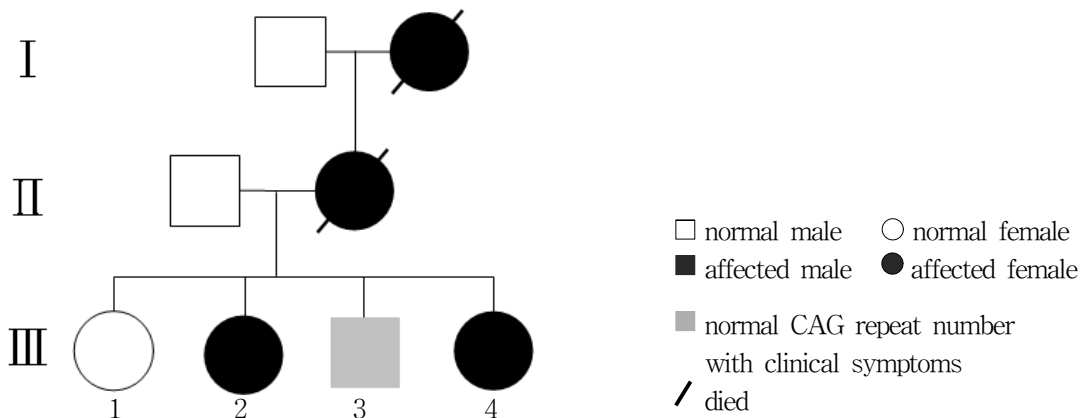


Fig. 2. Pedigree of the patient.

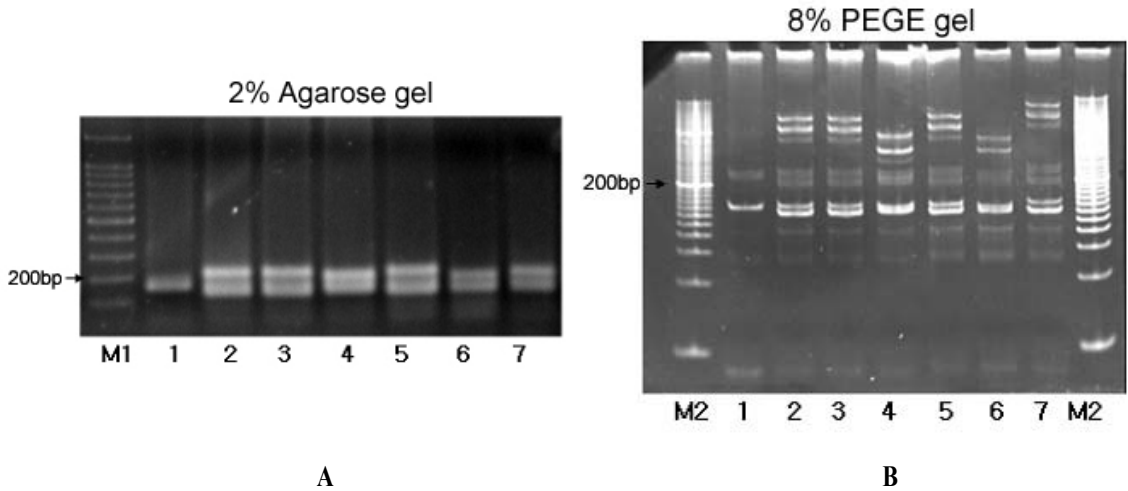


Fig. 3. Results of analysis of DRPLA(dentatorubropallidolusian atrophy) locus.

M1 : 100bp ladder marker

M2 : 20bp ladder marker

1 : Normal control

2 : III-2

3 : III-3

4 : III-1

5 : III-4

6, 7 : Patients(not DRPLA)
in other hospital

※ Normal allele : 7~25 repeats → 121~169bp

Patient allele : 49~75 repeats → 247~325bp

환자 III-4에서는 50/11의 CAG 반복연장횟수를 보여 DRPLA로 진단하였다. 그러나, 증상이 있었던 환자 III-3에서는 유전자 분석을 2회 시행하였으나 10/18회로 정상이었다.

고 찰

DRPLA는 상염색체 우성으로 유전되는 신경 퇴행성 질환의 하나로 Naito와 Oyanagi에 의해 1982년 정의되었으며 1994년 원인유전자가 12번 염색체 단완의 CAG 삼염기 반복연장 변이임이 밝혀진 후로 일본 외 유럽 등에서 DRPLA가 보고되었다.^{2), 3), 9)} 이러한 삼염기

반복연장이상을 원인인자로 하는 질환들은 임상 양상과 발생 연령이 이질성(heterogeneity)을 나타내고, CAG 삼염기의 연장반복 횟수와 발생연령 사이에 반비례 관계가 성립되며, 유전적 표현의 촉진 현상(anticipation)을 특징으로 한다.⁴⁾ DRPLA를 임상양상에 따라 분류하면 과거에는 ataxochoreaathetoid, pseudo-Huntington 그리고 myoclonic epilepsy 형으로 나눈 바 있으나,⁷⁾ 현재는 발생연령에 따라 청소년형(juvenile type)과 성인형(adult type)으로 나누며, 성인형은 다시 조기형과 만기형으로 나눈다.^{1, 10)} 청소년형은 대개 20세 이전에 발병하여 진행성 근간대성 간질을 주증상으로

보이며 이러한 간질발작은 발작빈도가 높은 편이며 난치성으로 치매의 진행 속도가 빠르며 그 정도도 심한 것으로 알려져있다. 조기 성인형은 20대 혹은 30대에 발병하며 소뇌실조를 발병증상으로 하고 청소년형에 비해서는 빈도가 적으나 간질발작과 근간대가 어느 정도의 환자에서 존재하고, 만기 성인형은 40세 이후에 발병하여 소뇌실조, 무도무정위운동을 주증상으로 보이며 치매도 가볍다. 중증도는 발병연령이 늦을수록 경하고,^{1, 10)} CAG 반복횟수도 적은 경향이다.

Huntington's disease와 임상적 구분은 어려우나 신경병리학상 치상적핵-담창루구이지안계의 퇴행 변성이 특징적이며 Huntington's disease에서 전형적으로 보이는 선조체(striatum)의 위축이 없는 점으로 구별할 수 있고,¹¹⁾ Machado-Joseph Disease와는 추체로이상, 말초성 근위축 및 외안근마비 등을 동반하지 않으며 유전자 분석상 14번 염색체의 장완의 삼염기 반복연장을 보이는 점으로 구별할 수 있다.¹²⁾

진단은 현재 중합효소연쇄반응검사를 이용한 유전자 검사법이 쓰이고 있는데, 이 방법은 임상적으로 의심되는 환자의 확진 및 다른 신경 퇴행성 질환과의 감별 시에 이용된다.

이 증례에서 환자는 20대 후반에 시작해서 서서히 진행되는 소뇌실조 및 경한 치매 증상을 보였고 가족력상 남동생이 소뇌실조 증상을 보였으나 유전자검사 결과는 음성이었고, 여동생이 증상은 없었으나 유전자검사서 양성이었으며, 어머니와 외할머니에서도 유병을 의심할 만한 병력을 보였다. 또한 뇌자기공명영상에서 소뇌의 위축을 보이는 것으로 볼 때 DRPLA의 가능성을 고려하여 이에 대한 유전자 분석을 실시하였다. 유전자 분석검사서 환

자의 경우는 CAG 반복연장이 나타나 DRPLA로 진단하게 되었다(정상인은 CAG 반복연장이 35회 이하이고, DRPLA인 경우에는 48회 이상). 또한, 발병 연령과 임상양상을 고려해 볼 때 발원 환자는 조기 성인형으로 생각된다.

남동생의 경우 증상은 있으나 유전자 검사서 CAG 반복수가 정상 범주에 속했으며 여동생의 경우 증상은 없으나 CAG 반복수가 DRPLA 진단 범주에 속하였다. 이처럼 CAG 반복수가 발병연령 예측 및 임상 경과 예측의 절대적인 지표는 되지 못할 수가 있는데,¹³⁾ 이러한 불일치의 중요한 원인은 첫째, 정신 행동적인 변화가 첫 증상인 경우에 증상의 애매함으로 발병 시기가 실제와 다르게 추정될 수 있다는 점¹⁴⁾과 둘째, 현재 시행되고 있는 중합효소반응검사의 정확성 및 일관성의 문제, 셋째, normal과 mutation 사이에 존재하는 premutation이라는 중간범위에 드는 경우, 그리고 마지막으로 한 개인에서도 존재하는 CAG 반복수의 다양성을 들 수 있다.^{13, 15)} 그러나 아직 병인이 명확히 밝혀지지 않아 설명하기가 어렵다.

참 고 문 헌

1. 배영희, 양대웅, 임주혁, 김미옥, Yaeko Ichikawa, Jun Goto, et al. Dentatorubropallidolusian atrophy in a korean family. J Korean Neurol Assoc 1997;15(3):686-90.
2. Koide R, Ikeuchi T, Onodera O. Unstable expansion of CAG repeat in hereditary dentatorubro-pallidolusian atrophy (DRPLA). Nat Genet 1994 Jan;6(1):9-13.
3. Nagafuchi S, Yanagisawa H, Sato K. Dentatorubral and pallidolusian atrophy expansion of an unstable CAG trinucleotide on chromosome

- 12p. *Nat Genet* 1994 Jan;6(1):14-8.
4. Nielsen JE, Sorensen SA, Hasholt L, Norremolle A. Dentatorubral-Pallidolusian atrophy. Clinical features of a five-generation Danish family. *Movement disorders* 1996 Sep;11(5):533-41.
 5. Timchenko LT, Caskey CT. Trinucleotide repeat disorders in humans: discussions of mechanisms and medical issues. *FASEB J* 1996 Dec;10(14):1589-97.
 6. Ikeuchi T, Koide R, Tanaka H, Onodera O, Igarashi S, Takahashi H et al. Dentatorubral-pallidolusian atrophy: clinical features are closely related to unstable expansions of trinucleotide (CAG) repeat. *Ann Neurol* 1995 Jun;37(6):769-75.
 7. Onodera O, Oyake M, Takano H. Molecular cloning of a full-length cDNA for dentatorubral-pallidolusian atrophy and regional expressions of the expanded alleles in the CNS. *Am J Hum Genet* 1995 Nov;57(5):1050-60.
 8. Tsuji S. How was the gene for DRPLA discovered? *No to Shinkei* 1996;48:323-328.
 9. Warner TT, Williams LD, Walker RW, Flinter F, Robb SA, Bunday SE, et al. A clinical and molecular genetic study of dentatorubropallidolusian atrophy in four European families. *Ann Neurol* 1995 Apr;37(4):452-9.
 10. Komure O, Sano A, Nishino N, Yamacuchi N, Ueno S, Kondoh K, et al. DNA analysis in hereditary dentatorubral-pallidolusian atrophy: correlation between CAG repeat length and phenotypic variation and the molecular basis of anticipation. *Neurology* 1995 Jan;45(1):143-9.
 11. Takahashi H, Ohama E, Naito H, Takeda S, Nakashima S, Makifuchi T, et al. Hereditary dentatorubral-pallidolusian atrophy: clinical and pathologic variants in a family. *Neurology* 1988 Jul;38(7):1065-70.
 12. Junck L, Fink JK. Machado-Joseph disease and SCA3: The genotype meets the phenotypes. *Neurology* 1996 Jan;46(1):4-8.
 13. Bae YH, Im JH, Lee SA, Park SS, Lee MC. Dentatorubro-pallidolusian atrophy: the clinical and molecular genetic study of three Korean families. *J Korean Neurol Assoc* 2000;18(4):465-8.
 14. Durr A, Stevanin G, Cancel G, et al. Spinocerebellar ataxia 3 and machado-joseph disease: clinical, molecular, and neuropathological features. *Ann Neurol* 1996 Apr;39(4):490-9.
 15. Potter NT. The relationship between (CAG)_n repeat number and age of onset in a family with dentatorubral-pallidolusian atrophy (DRPLA): diagnostic implications of confirmatory and predictive testing. *J Med Genet* 1996 Feb;33(2):168-70.
-