

## 소아형 Nemaline 근병증 1예

서울대학교 의과대학 신경과학교실, 병리학교실\*,  
일산동국대학교병원 신경과†

김현경 · 김성민 · 김남희<sup>†</sup> · 홍윤호 · 성정준 · 최기영\* · 박성호 · 이광우 · 박경석

### A Case of Childhood-onset Form of Nemaline Myopathy

Hyun Kyung Kim, M.D., Sung-Min Kim, M.D., Nam-Hee Kim, M.D.<sup>†</sup>, Yoon-Ho Hong, Jung-Joon Sung, M.D.,  
Gheeyoung Choe, M.D.\* , Seong-Ho Park, M.D., Kwang-Woo Lee, M.D., Kyung Seok Park, M.D.

Department of Neurology and Department of Pathology\*, Seoul National University College of Medicine, Seoul,  
Department of Neurology, Dongguk University International Hospital, Goyang-si, † Korea

Nemaline myopathy is one of the congenital myopathy, which is characterized by histological findings of nemaline bodies (rods) and type 1 fiber hypotrophy and predominance. It can be classified into three forms according to the age of onset and clinical features: congenital form, childhood-onset form, and adult-onset form. We report an 18-year-old patient with generalized muscle weakness and dysmorphic features who was diagnosed as typical childhood-onset nemaline myopathy.

**Key Words:** Nemaline Myopathy, Congenital Myopathy, Dysmorphic Features

Nemaline 근육병증(nemaline myopathy)은 선천성 근육병증의 하나로 1963년 Shy 등과 Conen 등에 의해 처음으로 기술된 드문 질환이다.<sup>1,2</sup> 선천성 근육병증을 시사하는 증상을 보이면서 조직학적으로 근육세포 내에 간체(nemaline rods)가 관찰되는 것이 특징적이다. 임상 양상과 유전 양식은 다양한데 주로 발생연령과 중증도에 따라 선천형 (congenital), 소아형 (childhood-onset), 성인형(adult-onset)으로 구분할 수 있으며 선천형으로 갈수록 증상이 심하고 상염색체 열성유전이 흔하며 소아

형에서는 상염색체 우성 유전이 흔하다. 그러나 전체적으로는 가족력이 있는 경우보다는 산발적(sporadic)인 경우가 더 많은 것으로 보고되고 있다.<sup>3,4</sup> 현재까지 국내의 증례들은 모두 소아형으로 보고되었으나,<sup>5-7</sup> 최근의 분류에 의하면 이들 증례중의 일부는 선천형에 더 부합된다고 볼 수 있다.<sup>3,4</sup> 저자들은 최근 전형적인 증상을 보이는 소아형 nemaline 근육병증 1예를 경험하였기에 이를 보고하고자 한다.

### 증 례

18세 여자가 13세 경부터 시작된 근력저하를 주소로 내원하였다. 이전에는 건강하였고 분만 전후에 특별한 문제는 없었다고 하며, 발달지체도 없었다고 한다. 환자는 13세 경부터 계단을 오르기가 힘들었으며, 앉은 자세에서 일어설 때 벽이나 무릎을 짚어야 일어날 수 있었다. 이후 증상은 서서히 진행되어 양쪽 상지에도 근력저하가 나타났으나, 최근 2년 전부터 더 이상의 악화는 없다고 한다. 환자는 구음장애나 연하곤란, 복시, 호흡곤란, 반복적인 폐렴의 병력은 모두 부인하였다. 환자는 1남 1녀 중 둘째로 출생하였으며, 환자를 제외한 가족들은 현재까지 모두 건강했다.

Address for correspondence

**Nam-Hee Kim, M.D.**

Department of Neurology, Dongguk University

International Hospital

814, Siksa-dong, Ilsandong-gu, Goyang-si, Gyeonggi-do, 411-733, Korea.

Tel: +82-31-961-7214, Fax: +82-31-961-7212

E-mail : nheekim8@duih.org

Address for correspondence

**Kyung Seok Park, M.D.**

Department of Neurology, Seoul National University

Bundang Hospital

300 Gumi-dong, Bundang-gu, Seongnam-si, Gyeonggi-do, 463-707, Korea

Tel: +82-31-787-7469, Fax: +82-31-718-9327

E-mail : pks1126@chol.com

신체검사서 고구개(high-arched palate)와 척추측만증이 관찰되었다. 뇌신경검사서 안검하수나 안구근육운동장애는 없었으나, 발음을 하였을 때 과다콧소리(hypernasality)와 양측 안면근력약화가 관찰되었다. 운동 검사상 사지근력이 모두 감소되었으며 근위부에서 MRC grade IV- 정도, 원위부에서 IV+ 정도로 측정되었다. 경미한 날개견갑골(winged scapula)과 Gowers 징후가 관찰되었으나, 거짓비대(pseudohypertrophy), 타진 근육긴장증(percussion myotonia)은 없었다. 감각은 모두 정상이었으며 심부건반사는 발목을 제외하고 양측에서 대칭적으로 감소되어 있었으며 병적반사는 나타나지 않았다.

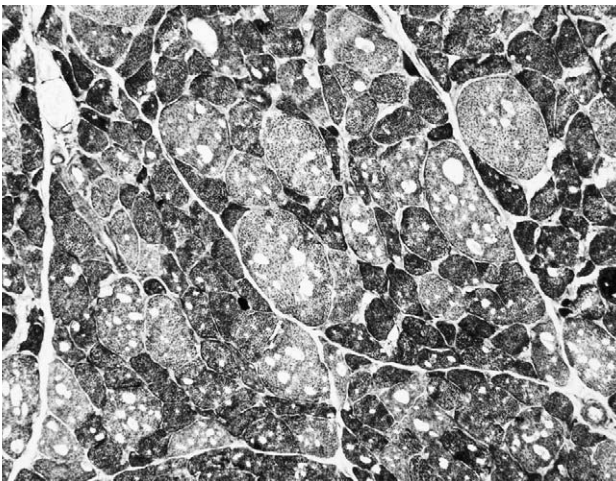
혈액검사서 creatine kinase (CK), LDH를 포함하여 모두 정상 범위였다. 심전도와 심초음파검사도 정상이었다. 폐기능검사서 강제폐활량(forced vital capaci-

ty)은 정상치의 62%로 감소되어 있었다. 신경전도검사는 정상이었다. 좌측 위팔두갈래근(biceps brachii muscle)과 외측광근(vastus lateralis muscle)에서 시행한 침근전도검사서 휴식시 양성예파(positive sharp wave)와 세동전위(fibrillation potential) 등의 비정상적 자발전위와 진폭이 작고 지속시간이 짧은 다상성 운동단위전위(polyphasic motor unit potential)가 관찰되어서 근육병증을 시사하는 소견이었다. 우측 외측광근에서 시행한 근육생검의 광학현미경 조직소견상 근섬유 크기의 변이(size variation)와 nicotinamide adenosine dinucleotide-tetrazolium reductase (NADH-TR) 염색에서 1형 근섬유의 위축(hypotrophy, smallness)과 우위(predominance)가 관찰되었다(Fig. 1). 또한 modified Gomori trichrome 염색표본에서 간체(nemaline bodies, rods)가 근섬유 내의 근형질막(sarcolemma) 하부에서 보였다(Fig. 2). 전자현미경 소견에서도 근섬유 안에 많은 수의 간체들이 확인되었다(Fig. 3).

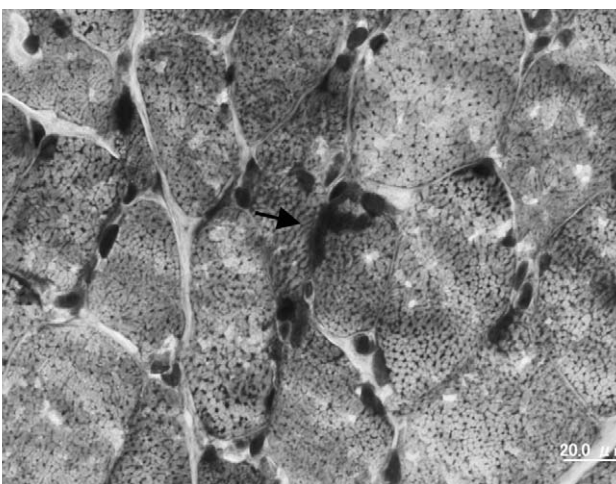
### 고 찰

상기 환자는 출생시나 영아기에는 뚜렷한 증상이 없다가 13세 경부터 사지 근력저하를 보였다. 근력저하는 서서히 악화되다가 최근에는 비진행성 경과를 보이고 있다. 또한 정상 지능, 경미한 구음장애, 안면근력약화와 함께 고구개, 척추측만증 등의 골격변형도 보였는데 이는 선천성 근육병증에서 흔히 관찰되는 소견이다. 본 증례에서는 광학, 전자현미경에서 간체가 특징적으로 관찰되어 그 중에서도 nemaline 근육병증으로 진단할 수 있었다.

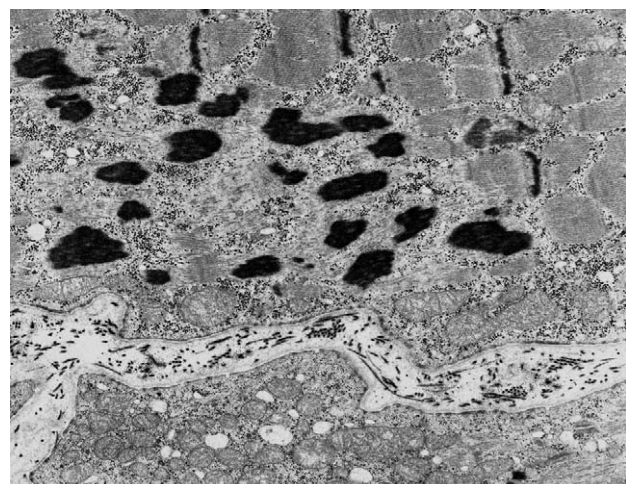
Nemaline 근육병증은 임상 증상과 발생 연령에 따라 선천형, 소아형, 성인형으로 나눌 수 있으며 선천형은 심한 정도에 따라 중증 선천형 (severe congenital form),



**Figure 1.** Dark-staining type 1 fiber hypotrophy/smallness and predominance are seen. (NADH-TR stain, × 200).



**Figure 2.** Nemaline bodies or rods (arrow) are seen in the periphery of myofiber. (modified Gomori trichrome stain).



**Figure 3.** This electron micrograph shows numerous nemaline bodies in the cytoplasm of myofiber. (× 8000).

중간 선천형 (intermediate congenital form), 전형적 선천형 (typical congenital form)으로 나눌 수 있다.<sup>3,4</sup> 그러나 각 아형을 명확하게 구분하기는 어려우며 임상적으로 서로 겹쳐지는 부분이 존재한다. 중증 선천형은 출생시부터 심한 저긴장, 근위약, 자발적 움직임의 감소, 연하곤란, 수유장애, 호흡곤란 등 이완소아증후군(floppy infant syndrome)의 특징을 보인다. 대개 출생 후 호흡곤란과 반복적인 흡인성 폐렴으로 사망하며 생존하여도 호흡기 의존성을 보이는 경우가 많다. 중간 선천형은 그 보다는 경한 임상 경과를 보이며 보통 11세 전에 휠체어나 호흡기를 필요로 하게 된다. 전형적 선천형은 선천형 중에서도 가장 경한 형태로서 출생 시나 적어도 1세 미만부터 저긴장과 근위약을 보인다. 병의 진행은 매우 느리거나 진행을 하지않아 대부분의 환아에서 보조기 도움없이 스스로 일상생활이 가능하다. 소아형은 출생 직후나 영아기에는 정상적인 운동발달을 보이다가, 주로 그 이후부터 발생하는 근위부 근력약화를 주 증상으로 한다. 임상적으로 호흡기 질환은 거의 나타나지 않으나, 구음장애와 안면근력약화, 역삼각형으로 긴 얼굴과 고구개, 척추측만증, 관절구축 등의 골격기형이 동반되기도 한다. 대부분 상염색체 우성유전이며 비진행성으로 예후가 비교적 양호하다.<sup>8</sup> 성인형은 주로 20대에서 50대 사이에 발생하고 근위부 근육에서 근력약화가 발생한다. 진행속도는 환자마다 다양하게 나타난다. 이와 같이 nemaline 근육병증의 전체적인 임상양상은 다른 선천성 근육병증들과 비슷하며 구근육(bulbar muscle)이나 안면근육 침범도 가능하나 안구운동장애는 일반적으로 발생하지 않는 것으로 알려져 있다. 현재까지 국내에서 보고된 소아형 nemaline 근육병증 증례들은 대부분 출생 직후나 영아기에 발병하였기에<sup>5-7</sup> 최근의 기준에 의하면 그 임상형 분류에 다소 논란이 있을 수 있다.<sup>3,4</sup> 하지만 본 증례의 경우 출생 직후와 영유아기에 정상적인 발달을 보이다가 증상이 13세부터 발생하였으므로 전형적인 소아형으로 분류할 수 있었다. 검사실 소견에서 혈청 CK는 정상이거나 약간 증가되어 있으며 근전도검사에서는 대체로 근육병증의 소견이 나타나지만 증상이 경미한 환자나 어린 소아에서는 정상소견을 보이기도 한다.<sup>4</sup>

Nemaline 근육병증의 특징적인 병리소견은 횡단표본에서 과립모양으로 관찰되는 간체로 이는 hematoxylin & eosin 염색표본에서는 잘 보이지 않으며 modified Gomori trichrome 염색표본에서는 붉은색이나 자주색으로 나타난다. 이 간체는 주로 1형 근섬유의 세포질에서 관찰되지만 드물게는 2형 근섬유에도 나타나며, 중증 선천형이나 일부 성인형에서는 핵 내에도 나타난다. 간체 외에도 1형 근섬유의 우위(predominance)와 위축이 흔히 관찰된다. 근섬유의 변성이나 재생, 염증 소견은 흔하지 않으나 성인형에서는 림프구의 침윤(lymphocytic

infiltration)이 드물게 관찰될 수 있다. 전자현미경에서는 전자조밀성(electron-dense) 간체가 근원섬유(myofibril) 사이나 근형질막(sarcolemma) 하부에서 관찰되는데 근섬유의 종축에 대해 수평 및 수직으로 규칙적으로 배열된다. 간체의 형태는 Z-disk와 유사하며 간체가 Z-disk를 구성하는 단백질인  $\alpha$ -actinin, telethonin, myotilin 등으로 구성된 점과 가는 근육미세섬유(thin filament)와 연결된 점으로 볼 때 간체는 Z disk에서 형성되는 것으로 추정되고 있다.<sup>9</sup> 간체는 nemaline 근육병증 외에도 사람면역결핍바이러스(HIV) 근육병증, chloroquine 근육병증, 염증성근육병증, 사립체근육병증, 근육퇴행위축, 갑상선기능저하, 만성신부전 등에서도 관찰이 될 수 있다.<sup>4</sup> 그러므로 nemaline 근육병증의 확진을 위해서는 특징적인 근육생검소견과 함께 이 근육병증에 부합되는 임상양상이 동반되어야 한다.

Nemaline 근육병증과 연관되어 현재까지 모두 5종류의 유전자변이가 확인되었는데 각각  $\alpha$ -tropomyosin (TPM3),  $\beta$ -tropomyosin(TPM2), nebulin(NEB),  $\alpha$ -actin(ACTA1), troponin T1(TNNT1)이다. 이 유전자들은 모두 근육의 가는 근육미세섬유를 구성하는 단백질을 부호화 한다. TPM3와 ACTA1 돌연변이는 상염색체 우성 유전과 상염색체 열성유전 가족 모두에서 발견되었으며, TPM2 돌연변이는 상염색체 우성유전 가족에서만, 그리고 NEB와 TNNT1 돌연변이는 상염색체 열성유전 가족에서만 보고되었다.<sup>4</sup> 각 유전자 사이의 상대적인 돌연변이 발현빈도는 현재까지 알려져있지 않다. 임상유형과 유전양식과의 관계에 대한 Ryan 등의 보고에 의하면 중증 선천형에서는 상염색체 열성의 빈도가 높았으며,<sup>3</sup> 전형적 선천형과 소아형, 성인형에서는 상염색체 우성의 빈도가 높았다.

본 증례는 발생연령과 증상, 조직학적 소견, 가족력 등으로 판단해 보았을 때 산발적으로 발생한 전형적인 소아형 nemaline 근병증에 부합되는 것으로 판단된다. 향후 상환자와 가족들에 대한 임상경과 관찰과 함께 추가적인 유전자 분석이 필요할 것으로 생각된다.

## REFERENCES

1. Shy GM, Engel WK, Somers JE, Wanko T. Nemaline myopathy; A new congenital myopathy. *Brain* 1963;86:793-810.
2. Conen PE, Murphy EG, Donohue WL. Light and electron microscopic studies of "myogranules" in a child with hypotonia and muscle weakness. *Can Med Assoc J* 1963;89:983-986.
3. Ryan MM, Schnell C, Strickland CD, et al. Nemaline Myopathy: A Clinical Study of 143 Cases. *Ann Neurol* 2001;50:312-320.

4. North K. Congenital myopathy. In: Engel AG, Franzini-Armstrong C. Myology. 3rd ed. New York: *McGraw-Hill*. 2004;1480-1489.
5. Kim BJ, Choi IJ, Kim DS, Nam SO. A case of Nemaline Myopathy. *J Korean Pediatr Soc* 2001;44:1182-1186.
6. Suh CK, Chung JS, Yi SD, Park YC, Chi JG. A case of childhood onset nemaline myopathy. *J. Korean Med. Assoc.* 1989;10:1126-1130.
7. Han TR, Kim JH, Chung SG, Lee JM. Electromyographic & Clinical Features of Nemaline Myopathy. *J.of Korean Acad. of Rehab. Med.* 1991;15:92-99.
8. Laing NG, Majda BT, Akjari PA, et al. Assignment of a gene(NEM1) for autosomal dominant nemaline myopathy to chromosome 1. *Am J Hum Genet* 1992;50:576-583.
9. Carpenter S, Karpati G. Pathology of skeletal muscle. 2nd ed. Oxford: *Oxford university press*, 2001;473-481