

# 분자유전학 검사로 확진된 Hereditary Neuropathy with Liability to Pressure Palsy 환자 1례

국립경찰병원 재활의학과, 삼성서울병원 진단검사의학과\*

변재환 · 이원영 · 박성익 · 기창석\* · 공선영\* · 김종원\* · 김선희\*

– Abstract –

## Hereditary Neuropathy with Liability to Pressure Palsy Diagnosed by Molecular Genetic Analysis

Jae-Hwan Byun, M.D., Won-Young Lee, M.D., Sung-Ick Park, M.D.,  
Chang-Seok Ki, M.D.\*, Sun-Young Kong, M.D.\*  
Jong-Won Kim, M.D.\*, Sun-Hee Kim, M.D.\*

*Department of Rehabilitation Medicine, National Police Hospital  
Department of Laboratory Medicine, Samsung Medical Center\**

We report a patient with Hereditary Neuropathy with Liability to Pressure Palsy (HNPP), which was confirmed by PFGE-Southern Blot and FISH. A 24-year old man had been suffering from both upper and lower extremities' tingling sense, hypesthesia, pain and weakness during several months. No definite history of recurrent pressure palsy was taken. A nerve conduction study showed demyelinating sensorimotor polyneuropathy. We analyzed patient's blood by PFGE-Southern Blot and FISH, which revealed an abnormal deletion of the PMP-22 gene in the chromosome 17p11.2.

**Key Words:** HNPP, PFGE-Southern Blot, FISH, PMP-22 gene in the chromosome 17p11.2

## 서 론

Hereditary Neuropathy with Liability to Pressure Palsy(이하 HNPP로 약함)는 1954년 Davies 등<sup>1</sup>에 의해 처음 보고된 이래 신경통 및 근력약화가 반복되는 상염색체 우성 유전방식의 신경 퇴행성 질환으로 알려져 있다. 또한 HNPP에서 결손된 유전자와 같은 부분의 중복이 야기하는 Charcot-Marie-Tooth type 1A disease(이하 CMT 1A로 약함)와는 차이가 있다.<sup>2</sup> 최근에는 몇 가지 유전자 검사를 통해 확인할 수 있는데, 본 저자들은 Pulsed Field Gel Electrophoresis(이하 PFGE로 약함)-Southern Blot 및

Fluorescence in situ Hybridization(이하 FISH로 약함)으로 진단된 1례를 보고하는 바이다.

## 증 례

23세 남자 군인 환자로 5개월 전 극심한 체력단련 후 서서히 생긴 양측 수부의 무감각, 따끔거림 및 양측 족부의 무감각, 동통 및 근력저하를 주소로 내원하였다. 이전 병력은 없었고, 가족력상 모친은 특별한 이상이 없었고, 환자의 여동생은 단시간 고정 자세 후(가부좌, 팔 베개 등) 손발 저림 증상 외에 신경학적 이상소견은 없었다. 환자의 감각기능검사 상 양측 수부 및 족부의

Address reprint requests to **Jae Hwan Byun, M.D.**

Department of Rehabilitation Medicine, National Police Hospital  
#58 Karakbon-dong, Songpa-gu, Seoul, 138-708, Korea

TEL : 82-2-3400-1354(1355), FAX : 82-2-3400-1111, E-mail : drjang2@naver.com

**Table 1.** Nerve Conduction Study of Patient

	Nerve	Stimulation	Latency (msec)	Amplitude (motor:mV; sensory:uV)	Velocity (m/s)
Motor					
Right	median	wrist/elbow	↑ 6.20/11.5	13.2/12.6	49.1
	ulnar	wrist/elbow	↑ 4.00/9.10	10.3/13.9	54.8
Left	median	wrist/elbow	↑ 6.30/11.2	11.5/9.30	53.1
	ulnar	wrist/elbow	↑ 4.60/9.00	13.2/12.3	63.4
Right	Peroneal	ankle/knee	↑ 6.80/16.3	10.5/9.30	38.0 ↓
	Post.tibial	ankle/knee	↑ 7.30/16.3	19.0/17.9	50.2
Left	Peroneal	ankle/knee	↑ 7.00/16.9	7.40/6.10	36.5 ↓
	Post.tibial	ankle/knee	↑ 9.90/18.5	14.3/18.0	52.3
Sensory					
Right	median	wrist	no response		
	ulnar	wrist	no response		
Left	median	wrist	no response		
	ulnar	wrist	no response		
Right	spf.1 peroneal	foot	no response		
	sural	foot	no response		
Left	spf.1 peroneal	foot	no response		
	sural	foot	no response		

1. spf: superficial

**Table 2.** Nerve Conduction Study of Patient's Sister

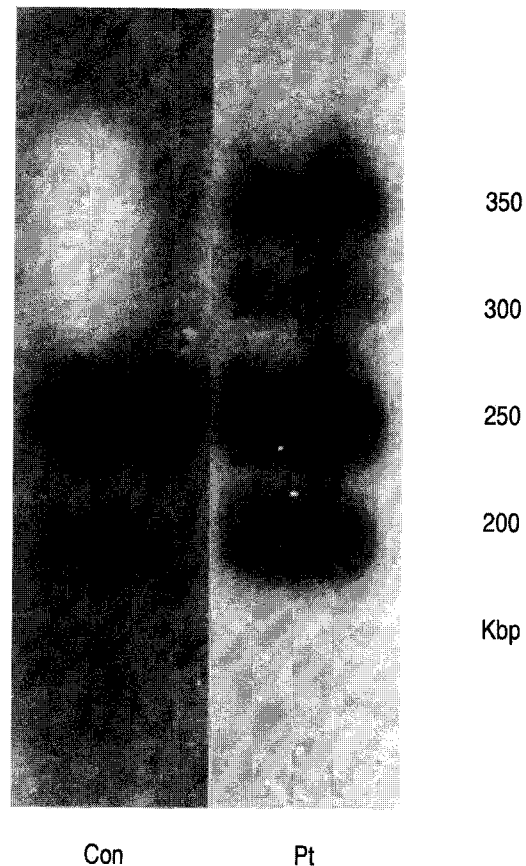
	Nerve	Stimulation	Latency (msec)	Amplitude (motor:mV; sensory:uV)	Velocity (m/s)
Motor					
Right	median	wrist/elbow	↑ 6.80/12.1	9.10/9.20	43.5 ↓
	ulnar	wrist/elbow	3.90/9.10	12.5/13.4	48.0
Right	Peroneal	ankle/knee	↑ 13.1/24.9	2.20/2.10 ↓	28.1 ↓
	Post.tibial	ankle/knee	↑ 8.90/18.8	8.80/9.50	41.4 ↓
Left	Peroneal	ankle/knee	↑ 10.1/21.0	2.30/2.40 ↓	31.3 ↓
	Post.tibial	ankle/knee	↑ 7.20/17.4	12.1/13.3	39.0 ↓
Sensory					
Right	median	wrist	↑ 4.40	8.40 ↓	
	ulnar	wrist	↑ 4.80	8.90 ↓	
Right	spf.1 peroneal	foot	3.90	10.5	
	sural	foot	3.80	18.5	
Left	spf.1 peroneal	foot	3.40	22.1	
	sural	foot	2.20	19.4	

1. spf: superficial

통각 및 촉각의 저하를 보였고, 양측 슬관절 이하 진동 감각도 저하되었다. 근력검사는 양측 상하지 모두 4/5도 정도였고, 양측 수부 내재근과 양측 족부 내재근의 위축을 보였다. 심부건반사는 좌측 슬반사 저하 외에 병적 반사는 없었고, 발모양도 정상이었다. 신경전도 검사 상 양측 정중신경, 척골신경, 후경골신경의 말단 잠복기 연장과, 양측 비골신경의 말단 잠복기 연장 및 운동신경전달속도의 저하를 보였고, 감각신경활동전위는 양측 상하지 모두 보이지 않아서, 탈수초성 감각운동성 다발성 신경병증으로 진단되었다(Table 1). 환자 여동생도 신경전도 검사결과 탈수초성 감각운동성 다발성 신경병증으로 진단되었지만(Table 2), 모친은 사정상 검사를 시행할 수 없었다. 유전성 감각운동신경병증 의심하에 분자유전학 검사를 위해 환자의 혈액에서 agarose DNA block을 만들고, 제한효소 *EagI*으로 절단한 후에 24시간 PFGE로 분리시켰다. 이를 Nylon막에서 이동시킨 후 CMT 1A-REP환자로부터 얻은 탐침자(probe) *cosH1*으로 접합(hybridization)시킨 뒤 X-ray film에 노출시켜 사진을 얻었다(Fig.1).<sup>3</sup> 표준세포유전 검사방법으로 배양된 간기와 중기세포들의 핵내에서, digoxigenin으로 표지되고, 붉게 형광되는 anti-digoxigenin conjugated to rhodamine에 감지되는 PMP22 cosmid contig를 접합(hybridization)시켰다(Fig.2).<sup>4</sup> 이 두 검사법으로 HNPP를 확진하였다.

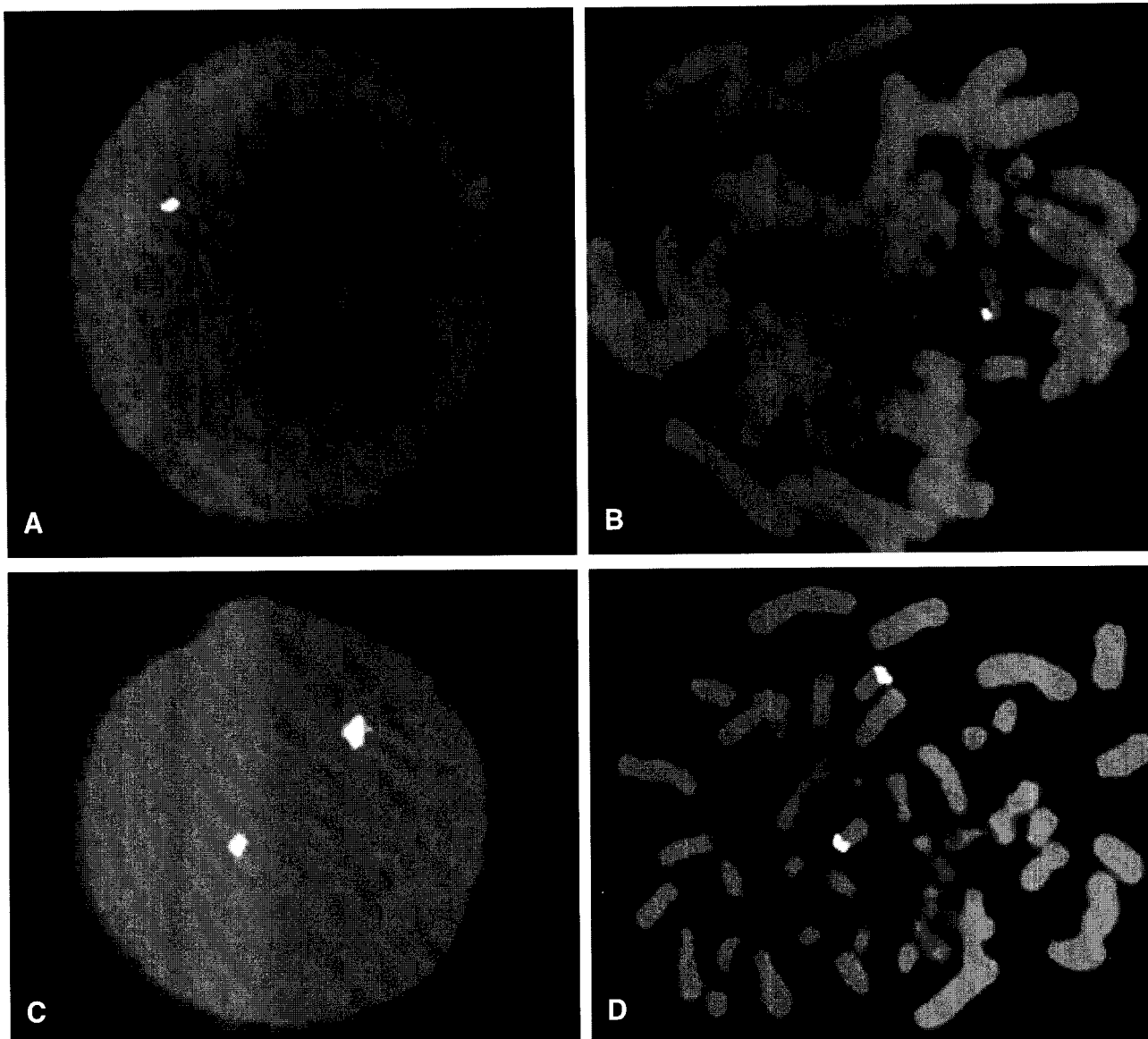
## 고 찰

HNPP는 10대 혹은 20대에 호발하는 선천성 말초성 다발신경병증으로, 사지의 근력약화와 감각 저하 등이 주증상이며, 특히 손목의 정중신경, 요골근의 요골신경, 주관절의 척골신경, 비골두의 비골신경 등 압박에 쉽게 노출되는 부위에 호발한다. 신경생검 소견은 수초의 소시지모양의 비후가 국소적으로 관찰되고(tomaculous neuropathy),<sup>5</sup> 유수섬유의 전반적인 소실, 신경수초의 길이와 굵기의 변화 및, 미만성 탈수초와 재수초소견 등이 보인다.<sup>6</sup> 신경전도 검사상 복합근 활동전위의 기간이 길고, 포착성 말초신경 질환이 흔한 부위에서 말단 잠복기의 지연 및 신경전달 속도의 저하가 뚜렷하고, 이 소견들은 임상 증상의 발현 부위와 관계없이 사지에서 모두 관찰된다.<sup>7</sup> 탈수초성 말초신경 질환의 일반적인 특징인 전도차단이나 복합근 활동전위의 분산은 보이지 않는 점도 본 증례와 일치하였다. HNPP는 17번 염색체 단완(17p11.2-p12)의 1.5 megabase (Mb) 부위의 비균등 상호 재결합(unequal reciprocal recombination)으로 소실되어 발생하는 질환으로, 동일한 부위가 중복되어 발생하는 CMT1A와는 반대되는



**Fig.1.** Analysis by PFGE-Southern Blot with *cosH1* probe to detect the deletion in HNPP. The patient (Pt) with HNPP shows novel 300 and 350 Kbp deletion junction fragments in addition to 200 and 250 Kbp bands. Control individual (Con) shows only 200 and 250 Kbp fragments. (Kbp : kilobase pairs)

기전으로 발생한다.<sup>2</sup> 소실되는 1.5 Mb 부위는 두 개의 CMT1A-REP 부위와 하나의 PMP22 유전자를 포함하고 있으며, 따라서 HNPP 환자의 대부분은 네 개의 CMT1A-REP 부위와 한 개의 PMP22 유전자를 가지게 된다. HNPP의 분자 유전학적 진단은 이와 같은 발병 기전에 근거하여 고안된 다양한 방법들이 이용되고 있다. 대표적인 분자 유전학적 진단법으로는 highly polymorphic locus(short tandem repeat marker)를 Polymerase Chain Reaction(중합효소연쇄반응: 이하 PCR로 약함)으로 증폭하여 한 쪽 대립유전자(allele)의 소실을 확인하는 방법, PFGE-Southern blot을 이용하여 novel junction fragment를 검출하는 방법, 그리고 간기세포의 핵 내에서 FISH를 이용하여 소실된 부위를 확인하는 방법 등이 있다. 이 중 PCR로 short tandem repeat(이하 STR로 약함) marker를 증폭하여 한 개의 대립유전자를 확인하는 방법은 가장 손쉽고, 간편하며, 신속하다. 그러나, 가



**Fig. 2.** Analysis by FISH to test the deletion in HNPP. Representative cells for HNPP showing a deletion pattern in (A) interphase and (B) metaphase cells, in which only one red signal at the PMP22 locus is observed. In contrast, typical cells for control individual showing a normal pattern in (C) interphase and (D) metaphase cells, in which two red signals at the PMP22 locus are noticed.

장 많이 이용되는 D17S122 STR marker의 경우도 이종접합성(heterozygosity)이 74% 정도이며,<sup>8</sup> 이용할 수 있는 STR marker가 다양하지 않은 단점이 있다. 즉, PMP22 유전자를 포함하는 1.5 Mb 부위의 소실에 있을 경우 해당 STR marker에 대해 PCR 검사를 시행하면 하나의 대립유전자만 보이게 되는데, 1.5 Mb 부위의 소실이 없지만 해당 STR marker에 대해 동일한 두 개의 대립유전자를 가진 동형접합성(homozygote)에서도 동일한 결과를 보일 수 있다. 또한, PCR 자체가 가지는 비특이적인 증폭에 따른 결과 해석에서의 문제점과, 증폭 자체가 이루어지지 않을 가

능성도 배제할 수 없다.<sup>9</sup> 특히 한국인에서 유용한 STR marker에 대한 연구가 아직 미흡하여 확진을 위한 방법으로 이용하는데 한계가 있다. 반면, PFGE-Southern blot을 이용하여 novel junction fragment를 확인하는 방법은 비균등 상호 재결합의 결과로 생긴 유전자 소실을 직접 확인할 수 있어 비교적 확실한 분자유전학적 진단법이라고 할 수 있다.<sup>3</sup> 특히 혈연 관계가 없는 대부분의 HNPP 환자들에서 동일한 크기의 junction fragment를 확인함으로써, 본 증례와 같은 부모로부터 소실된 유전자를 물려받은 환자 뿐만 아니라, de novo mutation으로 인해 발생하는 산발적 증례에

서도 동일하게 적용할 수 있다.<sup>3</sup> 또한, 17번 염색체 단완의 1.5 Mb 부위 소실에 의해 발생하는 HNPP 뿐만 아니라 같은 위치의 1.5 Mb 부위 중복에 의해 발생하는 CMT1A도 동시에 진단할 수 있다. 그러나, 이 방법은 PCR에 비해 시간이 많이 걸리고 많은 노력이 필요하며 시행이 어렵다. 매우 특이적인 검사로 비교적 최근에 개발된 FISH는 1.5 Mb 소실 부위에 특이적인 형광동소보합 표지자를 간기세포의 핵에 보합시킨 후 나타나는 신호를 확인하는 방법으로, 정상인의 경우 두 개의 형광이 보이나, 소실이 있을 경우 하나의 형광만 보이는 원리를 이용하여 HNPP를 진단하는 방법이다.<sup>4</sup> 그러나, 형광현미경 등의 특수 장비가 필요하고 시간과 노력이 많이 걸린다. 본 증례는 국내에서는 처음으로 FISH를 이용하여 HNPP를 진단하였고, PFGE-Southern blot을 이용하여 확진하였다. 아직 근본적인 치료는 없고, 증상 유발 환경의 회피등으로 예방하며, 대부분 수주에서 수개월내에 호전된다. 결론적으로, 청소년이나 청년에서 상하지의 압박마비, 감각저하 등이 비교적 오래 지속되고, 수개월에 걸쳐 정상화 되는 경향을 보이며, 신경전도검사상 감각운동신경병증을 보일때, 반드시 분자유전학적 검사를 통해 HNPP를 감별해야 하며, 환자가족에 대해서도 유전상담 및 신경손상의 예방에 도움을 주어야 할 것으로 사료된다.

## 참고문헌

1. Davis DM. Recurrent peripheral nerve palsies in a family. *Lancet* 1954; August 7: 266-268
2. Kiyosawa H, MW Lensch, Phillip FC. Analysis of the CMT1A-REP repeat: mapping crossover breakpoints in CMT1A and HNPP. *Human Molecular Genetics* 1995; 4: 2327-2334
3. Bellone E, Schenone A, Mancardi G, Nicholson GA, Abbruzzese M, Ajmar F, et al: Use of cosH1 probe in hereditary neuropathy with liability to pressure palsies: a reliable genetic test for demonstration of identical size of 17p11.2 deletion in unrelated patients. *Neuroscience Letters* 1996; 213: 71-73
4. Shaffer LG, Kennedy GM, Spikes AS, Lupski JR: Diagnosis of CMT1A duplication and HNPP deletions by interphase FISH: Implications for testing in the cytogenetics laboratory. *Am J Med Genet* 1997; 69: 325-331
5. Amato AA, Gronseth G, Callera KJ, Kagan-Hallet KS, Bryan WW, Barohn RJ: Tomaculous neuropathy: a clinical and electrophysiological study in patients with and without 1.5-Mb deletions in chromosome 17p11.2. *Muscle nerve* 1996; Jan; 19(1): 16-22
6. Amato AA, Dumitru D, Zwarts M. *Electrodiagnostic medicine*, 2nd edition: Hanley & Belfus, INC 2002: 905-906
7. 최병옥, 천화영, 선우일남, 김승민, 이원영: 염색체 17p11.2-p12의 유전자 결손이 있는 Hereditary Neuropathy with Liability to Pressure Palsies의 신경전도 검사. *대한 근전도·전기진단의학회지* 1999; 1(1): 13-18
8. Latour P, Boutrand L, Levy N, Bernard R, Boyer A, Claustat F et al: Polymorphic short tandem repeats for diagnosis of the Charcot-Marie-Tooth 1A duplication. *Clin Chem* 2001; 47: 829-37
9. Badano JL, Inoue K, Katsanis N, Lupski JR: New polymorphic short tandem repeats for PCR-based Charcot-Marie-Tooth disease type 1A duplication diagnosis. *Clin Chem* 2001; 47: 838-43