

## 가족성 아밀로이드 다발신경병증 I형 1예

연세대학교 의과대학 재활의학교실 및 근육병재활연구소, 병리학교실\*, 국립보건원 유전질환과\*\*

류호현·강성웅·강연승·김태승\*·정성철\*\*·이광수\*\*

- Abstract -

### Familial Amyloid Polyneuropathy Type I (FAP Type I)

Ho Hyun Ryu, M.D., Seong-Woong Kang, M.D., Ph.D., Yeoun Seung Kang, M.D.,  
Tai Seung Kim, M.D., Ph.D.\*, Sung-Chul Jung, M.D., Ph.D.\*\* , Kwang Soo Lee, M.S.\*\*

Department of Rehabilitation Medicine, Rehabilitation Institute of Muscular Disease, Yonsei University College of Medicine, Department of Pathology, Yonsei University College of Medicine\*, Division of Genetic Diseases, NIH\*\*

Familial amyloid polyneuropathy(FAP) is a systemic amyloidosis with an autosomal dominant pattern of inheritance and characterized by progressive polyneuropathy with autonomic failure and also by multiple organ involvement such as heart and kidney.

We report a 31-year-old female patient with progressive weakness and sensory changes of extremities, frequent nausea and vomiting, alternating diarrhea and constipation.

Histologic examination of sural nerve demonstrated amyloid deposition and the characteristic apple-green birefringence of amyloid was identified under a polarizing microscope. Genetic study about transthyretin(TTR) gene showed a single base transversion at the middle nucleotide of codone 54 (GAG to GGG) indicating replacement of glutamate by glycine. This is an another variant TTR associated with aggressive FAP.

**Key Words:** Amyloid neuropathy, Familial amyloidosis, Prealbumin

## 서 론

가족성 아밀로이드 다발신경병증(Familial Amyloid Polyneuropathy, FAP)는 자율 신경계 증상과 다발신경병증을 주요 증상으로 하며, 상염색체 우성 유전 양상을 보이는 유전질환으로 1952년 Andrade에 의해 처음 보고 되었다.<sup>1</sup> FAP을 유발하는 단백질은 여러 가지가 있지만 그중 점 돌연변이에 의한 비정상 transthyretin(TTR)의 발현이 가장 많은 것으로 보

고되고 있다.

FAP은 가족력, 병리 소견 및 유전자 검사 등을 통해 진단이 가능하며, 저자들이 조사한 바로는 유전자 검사를 통해 가족성 아밀로이드 다발신경병증(Familial amyloid polyneuropathy type I, FAP I)을 진단한 경우는 아직 국내에 보고되지 않았다. 이에 저자들은 특징적인 임상양상을 보이며 조직검사에서 FAP로 확진되고, 유전자 검사를 통해 transthyretin 유전자의 점 돌연변이가 확인된 FAP I 1예를 경험하였기에 문헌 고찰과 함께 보고하는 바이다.

Address reprint requests to **Seong-Woong Kang**

Department of Rehabilitation Medicine, Youngdong Severance Hospital, Yonsei University College of Medicine,  
#146-92 Dogok-dong, Gangnam-gu, Seoul, Korea

TEL: 82-2-3497-3492, FAX: 82-2-3463-7585, E-mail: kswuong@yumc.yonsei.ac.kr

증례

성명: 백 ○ ○

성별 및 연령: 여자 31세

주소: 사지 근력 약화 및 오심, 구토등 소화기계 증상

가족력: 환자 아버지의 6형제 중 3명은 환자와 유사한 증상으로 40대에 사망하였으며, 이들의 자녀 7명중 4명은 유사한 증상을 보이며 그중 1명은 36세에 사망하였다. 환자의 사촌 오빠 중 한명은 30세에 증상이 발현되어 현재 박동조율기(pacemaker) 삽입술을 받았다. 환자의 사촌동생중 2명은 일란성 쌍둥이지만 형은 아직까지 증상이 발현되지 않았고, 동생만 23세에 증상이 나타나 현재 양측 실명, 침상생활상태이다(Fig. 1).

과거력: 고혈압, 당뇨, 감염 등 전신 질환 및 외상 등의 특이 사항 없음.

현병력: 발병직전 직업은 식당에서 종업원으로 있었으며, 과거 1996년 자동차 쇠사슬(chain) 제작 공장에서 1개월 동안 생산직에 일하였으나, 독극물이나 중금속에 노출된 적은 없었다.

23세경 외상력 없이 양측 눈 주위의 멍(periorcular

bruising)과 사물이 흐려보이기(blurred vision) 시작하였고 이는 점차 진행하였다. 27세경 월경이 없어졌으며, 28세경 오심, 구토 등 상부 소화기 증상과 설사와 변비를 번갈아 하는 하부 소화기 증상이 생겼다. 오심과 구토는 한달에 2주정도 지속되었고, 소화기 증상이 발생한 후 최근 3년 동안 13 kg(49 kg → 36 kg)의 체중 감소가 있었다. 당시 산부인과, 내과에 방문하여 시행한 복부 및 골반 초음파, 위 내시경, 대장 조영술 등의 검사에서 특별한 이상 소견이 없었다. 29세경 하지의 근력약화가 생겨 계단 오르기가 어려워졌고, 평지 보행시 다리를 끄는 등 보행 장애가 생겼다. 이런 하지 근육약화와 시력 감소로 자주 넘어져 외출하는 횟수는 줄어들어 집에서만 생활을 하게 되었으며 집에서는 독립적인 일상생활 동작이 가능하였다. 30세경 상지의 근력감소를 느끼게 되었고, 손이 항상 시리고, 발의 감각저하를 느꼈다. 내원 8개월 전부터는 치아가 저절로 부러지는 증상이 있었고, 5개월 전부터 양측 손의 근력약화가 악화되어 일상생활 동작 수행의 장애가 발생하기 시작했다.

이러한 증상으로 각종 검사를 시행하였으나 정확한 진단을 받지 못하고 특별한 치료 없이 지내다가 사회사업기관의 지원으로 정확한 진단 및 치료를 위해 입원

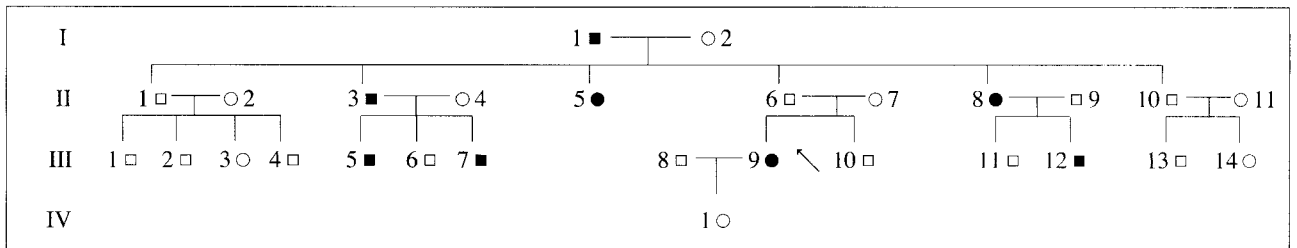


Fig. 1. Pedegree of Family.

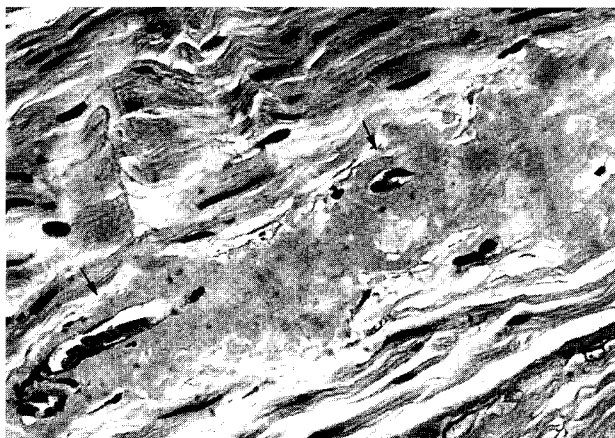


Fig. 2. Perivascular homogenous eosinophilic amyloid.(H-E stain, ×400)

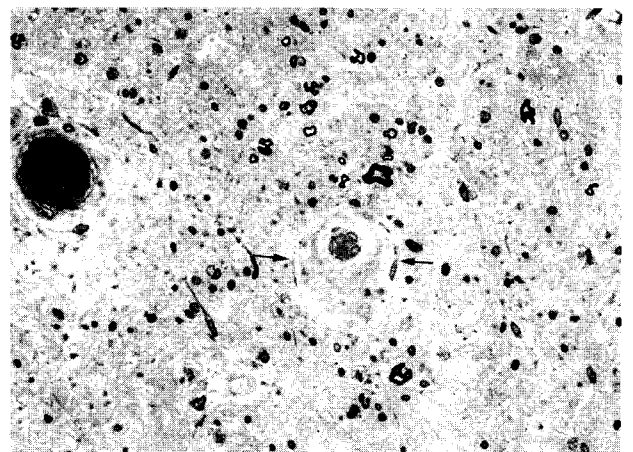


Fig. 3. Severe decreased myelinated nerve fibers and perivascular homogenous amyloid deposition (methylene blue stain, plastic embedded section, ×400)

하였다.

이학적 소견: 키는 163 cm 이고, 체중은 39 kg으로 저체중을 보였다. 사지의 관절구축은 없었고, 도수 근력 검사(Manual Muscle Testing, MMT)상 양측 상지근육은 근위부에서는 거의 정상(good grade)이었으나 완관절 이하의 원위부에서는 근력 감소 소견(fair grade)을 보였고, 하지에서는 고관절 및 슬관절 굴곡근과 신근에서 감소 소견(fair grade)과 족관절 주위근에서는 현저한 감소(trace grade)를 보였다. 체성 감각은 하복부 이하의 하지와 완관절 아래 부분에서 촉각, 통각 및 진동감각의 감소를 보였고 이는 상지보다 하지에서 심하였으며, 고유위치 감각은 상지에서 정상이었고 족관절에서 감소되었다. 심부 건반사는 감소되었으며 병적 반사는 없었다. 뇌신경 검사상 특이소견은 관찰되지 않았다.

임상병리학적 소견: 내원시 시행한 혈액검사상 적혈구, 백혈구 및 혈소판 수는 모두 정상하였고, 혈중 총

단백질과 알부민은 각각 6.0 g/dl, 3.5 g/dl로 정상이었다.

심전도(24시간 심전도 감시) 및 심초음파 소견: 심전도상 부정맥이나 심근 허혈 소견은 관찰되지 않았고, 심초음파 검사상 좌심실 박출계수(left ventricular ejection fraction)은 55%로 정상이었으나, 심근에 과립성 메아리결(granular echotexture) 및 좌심실의 미만성 비대(diffuse hypertrophy) 등 침윤심장근육병증(infiltrative cardiomyopathy)을 시사하는 소견이 관찰되었다.

근전도 소견: 좌측 상지 및 양측 하지에서 시행한 감각 신경전도 검사와 양측 하지에서 시행한 운동 신경전도 검사상 반응을 보이지 않았다. 한편 좌측 정중신경 및 척골신경의 운동 신경전도 검사상 잠시가 각각 4.3 msec, 6.35 msec로 증가되어 있었고, 전도 속도는 42.1 m/sec, 34.1 m/sec로 감소되어 있었다. 침 근전도 검사상 좌측 이두근, 단무지 외전근, 우측 가자미근, 고관절 내전근에서 비정상 자발전위와 긴 지속시간의 다상성 운동단위 활동전위가 관찰되었고, 감소된 동원 양상을 보였다.

신경 생검 소견: 국소 마취상태에서 우측 비복신경을 채취하였다. H-E 염색상 혈관벽에 균질한 호산성 물질이 관찰되었고(Fig. 2), 메틸렌 블루 염색에서 심하게 탈수초화된 신경섬유 및 혈관주위에 아밀로이드 침착이 관찰되었다(Fig. 3). 그림 4는 osmium으로 고정 및 염색한 myelinated nerve fiber에서 탈수초 현상 및 축삭 변성이 관찰되었으며, Congo-red 염색에 양성으로, 편광 현미경에서 apple-green 색의 중복 굴절 현상을 보였다(Fig. 5).

유전자 분석 소견: TTR(transthyretin) DNA 유전

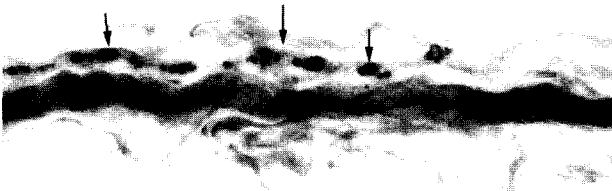


Fig. 4. Axonal degeneration with myelin digestion chamber (× 100)

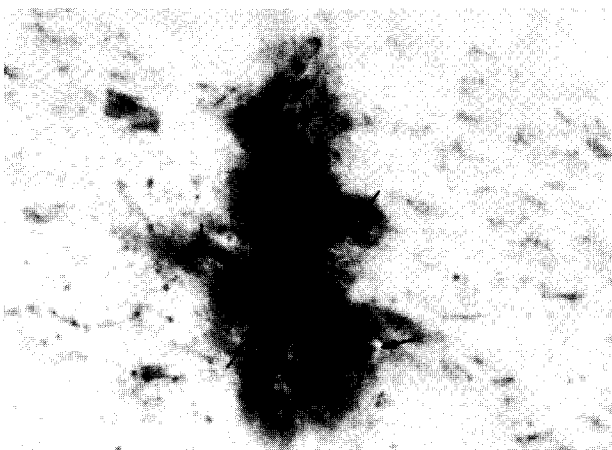


Fig. 5. Perivascular homogenous eosinophilic amyloid with greenish birefringency with polaroid filter (× 400, conge red stain)

CAGT GAGTCTGGAGNGCTGCATGGGCTCA

40

50

60

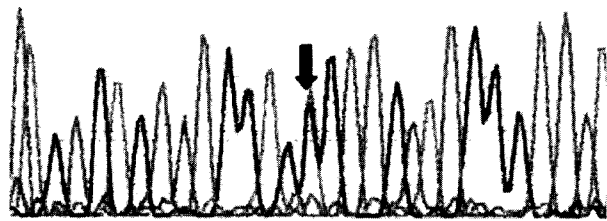


Fig. 6. Identification of the Glu54Gly variant of the TTR by direct sequencing of PCR products of exon. Blue arrow points to the A-to-G transition in sequence chromatogram.

자의 coding region과 exon-intron junction 부분에 대한 염기 서열의 분석에서 TTR DNA의 54번째 아미노산인 Glu(GAG)가 Gly(GGG)로 바뀔을 확인하였다(Fig. 6).

## 고 찰

신경병증을 일으키는 아밀로이드증(amyloidosis)에는 가족성 아밀로이드 다발신경병증(Familial amyloid polyneuropathy, FAP)과 원발성 아밀로이드 다발신경병증(Primary amyloid polyneuropathy, PAP)이 있다. 이 둘의 감별은 임상양상, 가족력, 유전자 검사 등을 통해 감별할 수 있으며, 우리나라에서는 조직검사를 통해 진단한 PAP 1예2와 FAP 1예3의 증례보고가 있었다.

변형된 TTR4이 FAP을 일으키는 가장 흔한 단백질이지만 TTR 이외에도 apolipoprotein A-1과 gelsolin6에 의해 발병하기도 한다. apolipoprotein A-1에 의한 FAP은 TTR에 의한 것 보다 신병증(nephropathy)과 위궤양이 흔하고, gelsolin에 의한 것은 각막 병변(lattice corneal dystrophy) 및 뇌신경에 침투가 흔하며 다발성 신경병증은 경도로 발현되는 것으로 보고되어,<sup>7-9</sup> 임상적으로 I형부터 IV형까지 분류할 수 있다. I형은 하지의 원위부에서 발생하여 근위부 및 상지로 진행되는 감각이상과 근력약화를 주 증상으로 하고, 가는 신경섬유의 침범으로 자율신경병증을 초래한다고 알려져 있다. 또한, 신장 및 심장에도 침범하여 심근병증, 신부전을 유발하여 10년내 사망하게 된다. II형은 수근관 증후군 증상이 먼저 나타나며 I형과 달리 하지보다 상지 침범이 먼저 발생한다. I형과 II형은 TTR에 의해 발생하고, III형은 apolipoprotein A-1, IV형은 gelsolin에 의해 발생한다. 본 환자는 유전자 검사상 TTR DNA의 점 돌연변이를 확인 하였고, 임상양상이 하지에서 시작하였으므로 I형 FAP로 진단할 수 있었다.

FAP I형은 다양한 증상을 보이는데 주로 점차 진행되는 사지 원위부에서 근위부로 점차 진행되는 감각운동 다발신경병증, 자율신경 이상에 의한 기립성 저혈압, 구토, 설사, 변비, 수근관 증후군, 심근병증, 안구의 초자체 침착에 의한 시력 감소와 뇌막, 신장, 비장 등 장기에 침윤에 의한 이차적 증상을 보인다.<sup>10</sup>

FAP I형은 전세계적으로 발병하지만 포르투갈, 일본, 스웨덴에서 많은 환자가 보고 되고있다.<sup>11</sup> 그러나, DNA상 같은 부위에 점 돌연변이가 발견되었지만 지역에 따른 임상양상의 차이를 보고하며, 포르투갈에서 보고된 환자의 경우 가장 증상 발현이 심하여<sup>12</sup> 30대 초반

에 하지 감각이상이 시작되어 하지 근력약화, 상지의 감각 및 근력 이상으로 진행하며, 자율신경계 증상 발현이 많고, 적극적인 치료를 하지 않은 경우 약 발병 10년 후 사망하는 것으로 보고 되고 있다. 반면, 스웨덴이나 프랑스 환자에서는 초자체 침착이 더 흔하고, 50대 후반에 증상이 발현되어 경도의 진행양상을 보인다.<sup>13,14</sup> 이러한 증상발현의 다양성은 일란성 쌍생아에서도 보고되어 유전뿐만 아니라 여러 요인이 임상양상과 진행에 영향을 미치리라 생각된다.<sup>15</sup>

FAP의 진단은 우선 가족력이 있는 환자에서 전기진단 검사상 감각운동 다발신경병증의 확인 후 조직검사서 혈관벽, 신경 주변 결체조직에서 아밀로이드 침착을 확인하거나 유전자 검사상 TTR DNA의 돌연변이를 확인하는 것이다. Amyloidosis의 진단은 조직검사로 말초신경, 근육, 피부, 위 및 직장 점막, 복부 지방 등에서 아밀로이드를 확인하고, 결핵, 류마티스 관절염 등에 의한 이차적인 amyloidosis를 감별함으로 가능하며, 본 환자는 병력 및 검사상 이차적인 amyloidosis를 배제할 수 있었다.

FAP에서 아밀로이드의 주요 구성 단백질이 TTR으로 밝혀진 후 이에 대한 염기서열의 분석이 이루어지면서<sup>16,17</sup> 18번 염색체 장완의 11.2~12.1에서 80여 종류의 점 돌연변이가 확인되었고, 이중 제일 흔한 것이 30번 코돈(codon)의 valine이 methionine으로 치환된 (Val30Met 혹은 Met 30) 경우이며<sup>18</sup>, Ala 60, Tyr 77, Ser 84의 돌연변이가 비교적 흔하게 보고되고 있다. 따라서, 다양한 유전자 돌연변이가 발생함에 따라 같은 FAP이지만 증상도 다양하게 나타날 수 있다.

TTR 단량체(monomer)는 127개의 아미노산으로 구성된 A부터 H까지 8개의  $\beta$ -strand 구성되며 사량체(tetramer)로 존재하며 이중 C, D 가닥의 돌연변이가 amyloidosis를 유발한다.<sup>19</sup> 치환되는 아미노산 종류에 따라 임상양상의 변화나 아밀로이드 침착 정도에 대한 정확한 기전은 알려져있지 않지만, 현재까지 일찍 발병하고 임상양상의 진행 속도가 빨라 악성형(aggressive form)이라고 알려진 FAP I는 TTR Pro 55<sup>20</sup>와 TTR Lys 54<sup>21</sup>가 있으며, 이 둘과 본 환자에서 발견된 TTR Gly 54이 모두 D strand에 존재하며<sup>22</sup> strand D의 변이가 사량체 TTR의 불안정성과 아밀로이드의 침착에 더욱 관여된다고 한다.<sup>23</sup>

Togashi 등은 54번 코돈의 glutamate(GAG)가 lysine(AAG)으로 돌연변이 된 악성형 FAP를 보고하였고<sup>21</sup>, Ellie 등은 53번 코돈의 glutamate(GAG)가 glycine(GGG)으로 돌연변이 된 환자에서 재발성 지주막하 출혈(recurrent subarachnoid hemorrhage)을 보고하였는데 40대에 두통, 보행 장애 등 중추신경 증상 및 지주막하 출혈이 발생하였으며, 일부 환자에서는

말초신경 증상을 보이지 않았다.<sup>24</sup> 이처럼 염기서열상 같은 이상에도 불구하고 증상의 다양함과 경중을 볼 수 있다.

본 환자의 경우 TTR 유전자의 염기서열 분석을 통해 54번 코돈의 아미노산 glutamate(GAG)가 glycine(GGG)으로 돌연변이 된 악성형 FAP I을 보고하는 바이다.

## 참고 문헌

- Andrade C: A peculiar form of peripheral neuropathy: familial atypical generalized amyloidosis with special involvement of the peripheral nerves. *Brain* 1952; 110: 408-427
- 최병옥, 선우일남, 이진성, 김태승, 서미라: 원발성 아밀로이드 다발말초신경병증 1예. *대한신경과학회지* 1995; 13(4): 987-995
- 윤영철, 장세희, 함동석, 이강건, 안병철, 권오상 등: 자율신경계 부전을 주 증상으로 한 가족성 아밀로이드성 말초신경병증 1예. *대한신경과학회지* 1995; 13(2): 341-346
- Costa P, Figueira AS, Brovo RR: Amyloid fibril protein related to pre-albumin in familial amyloidotic polyneuropathy. *Proc Natl Acad Sci USA* 1978; 75(9): 4499-4503
- Nichols WC, Dwulet FE, Liepnieks J, Benson MD: Variant apolipoprotein A-1 as a major constituent of a human hereditary amyloid. *Biochem Biophys Res Commun* 1988; 156(2): 762-768
- Ghiso J, Haltia M, Prelli F, Novello J, Frangione B: Gelsolin variant (Asn-187) in familial amyloidosis, Finnish type. *Biochem J* 1990; 272(3): 827-830
- Nichols WC, Gregg RE, Brewer HB Jr, Benson MD: A mutation in apolipoprotein A-I in the Iowa type of familial amyloidotic polyneuropathy. *Genomics* 1990; 8: 318-323
- Haltia M, Ghiso J, Prelli F: Amyloid in familial amyloidosis, Finnish type, is antigenically and structurally related to gelsolin. *Am J Pathol* 1990; 136: 1223-1228
- Kiuru S: Familial amyloidosis of the Finnish type (FAF). *Acta Neurol Scand* 1992; 86: 346-353
- Gertz M, Kyle R, Thibodeau S: Familial amyloidosis: a study of 52 North American-born patients examined during a 30-year period. *Mayo Clin Proc* 1992; 67: 428-440
- Coelho T, Sousa A, Lourenco E, Ramalheira J: A study of 159 Portuguese patients with familial amyloidotic polyneuropathy (FAP) whose parents were both unaffected. *J Med Genet* 1994; 31: 293-299
- Connors LH, Theberge R, Skare J, Costello CE, Falk RH, Skinner M: A new transthyretin variant (Ser23Asn) associated with familial amyloidosis in a Portuguese patient. *Amyloid* 1996; 6: 114-118
- Reilly M, Staunton H: Peripheral nerve amyloidosis. *Brain Pathol* 1996; 6: 163-177
- Saraiva M, Costa P, Goodman D: Genetic expression of a transthyretin mutation in typical and late-onset Portuguese families with familial amyloidotic polyneuropathy. *Neurology* 1986; 36: 1413-1417
- Munar-Ques M, Pedrosa JL, Coelho T, Gusmao L, Seruca R, Amorim A et al: Two pairs proven monozygotic twins discordant for familial amyloid neuropathy (FAP) TTR Met 30. *J Med Genet* 1996; 36: 629-632
- Tawara S, Araki S, Toshimori K, Nakagawa H, Ohtaki S: Amyloid fibril protein in type I familial amyloidotic polyneuropathy in Japanese. *J Lab Clin Med* 1981; 98: 811-822
- Tawara S, Nakazato M, Kangawa K, Matsuo H, Araki S: Identification of amyloid prealbumin variant in familial amyloidotic polyneuropathy (Japanese type). *Biochem Biophys Res Commun* 1983; 116: 880-888
- Connors LH, Richardson AM, Theberge R, Costello CE: Tabulation of transthyretin (TTR) variants as of 1/1/2000. *Amyloid* 2000; 7: 54-69
- Saraiva MJ: Transthyretin mutations in health and disease. *Hum Mutat* 1995; 5: 191-196
- Jacobson DR, McFarlin DE, Kane I, Buxbaum NJ: Transthyretin Pro55, a variant associated with early-onset, aggressive, diffuse amyloidosis with cardiac and neurologic involvement. *Hum Genet* 1992; 89: 353-356
- Togashi S, Watanabe H, Nagasaka T, Shindo K, Shiozawa S, Maeda S et al: An aggressive familial amyloidotic polyneuropathy caused by a new variant transthyretin Lys 54. *Neurology* 1999; 53: 637-639
- Blake CC, Geisow MJ, Oatley SJ, Rerat B, Rerat C: Structure of prealbumin: secondary, tertiary and quaternary interactions determined by Fourier refinement at 1.8 Å. *J Mol Bio* 1978; 121: 339-356
- Kelly JW, Colon W, Lai Z, Lashuel HA, McCulloch J, McCutchen SL et al: Transthyretin quaternary and tertiary structural changes facilitate misassembly into amyloid. *Adv Protein Chem* 1997; 50: 161-181
- Ellie E, Camou F, Vital A, Rummens C, Grateau G, Delpech M et al: Recurrent subarachnoid hemorrhage associated with a new transthyretin variant (Gly53Glu). *Neurology* 2001; 57: 135-137