

푸마르산 수산화효소 유전자 결함에 따른 다발성 피부 평활근종의 치험례

김용수¹ · 탁경석¹ · 조정남¹ · 정찬민¹ · 오석준² · 이민진³

한림대학교 의과대학 강남성심병원 성형외과학교실¹, 한강성심병원 성형외과학교실², 해부병리학교실³

Multiple Cutaneous Leiomyoma Derived from the Mutation in Fumarate Hydratase Gene: A Case Report

Yoong Soo Kim, M.D.¹, Kyoung Seok Tak, M.D.¹,
Chung Nam Cho, M.D.¹, Chan Min Chung, M.D.¹,
Suk Joon Oh, M.D.², Min Jin Lee, M.D.³

Department of ^{1,2}Plastic and Reconstructive Surgery,
³Pathology, College of Medicine, Hallym University, Seoul,
Korea

Purpose: Multiple skin leiomyoma and uterine myoma bearing autosomal dominant traits are benign smooth muscle tumors which originate in skin or female uterus. Skin leiomyoma occurs after gene mutation originating from arrector pili muscle of hair follicle where its clinical manifestations vary significantly from person to person. Our department hereby reports the histological findings and genetic evaluations of this very rare disease.

Methods: A 57-year-old woman presented in our institute with multiple tumors in the left and central parts of her back that started to appear since 19 years ago. The patient was diagnosed as having uterine myoma 15 years ago and underwent hysterectomy. Biopsy has been done on the specimen, and genomic DNA was separated from Fumarate hydratase gene for it to go through PCR amplification. The results of PCR amplification were aligned by sequencer.

Results: According to the results of biopsy, tumor cells were spindle-shaped and were aligned in a bundle where there was no dysplasia or mitosis. Moreover, these cells had abundant eosinophilic cytoplasm with elongated nucleus, and benign leiomyoma that showed positive reactions to SMA stain were found. In genetic examination, mutations such as heterozygous single

nucleotide substitutions were found in alignments of amplified DNA.

Conclusion: Multiple skin leiomyoma and uterine myoma are relatively uncommon diseases that are transmitted through autosomally dominant traits from genetic mutations. When a patient's chief complaint lies upon skin-colored or brown masses that occur in multiples appearing in the trunk or extremities with characteristic clinical symptoms and histological findings, and when the patient's family history is acknowledged such as skin or uterine leiomyoma or renal tumor, necessary genetic examination on multiple skin leiomyoma and uterine myoma could be done, and thereby precise diagnosis could also be made.

Key Words: Leiomyoma, Fumarate hydratase

I. 서 론

피부 평활근종(cutaneous leiomyoma)은 양성 종양으로 단발성 또는 다발성으로 발생하며 기모근(arrector pili muscle) 유방근육, 음낭, 대음순 및 정맥의 근육 등의 평활근에서 기원한다. 이러한 피부 평활근종이 여성에서 자궁 평활근종과 관련하여 발생하는 경우, 다발성 피부 및 자궁 평활근종 증후군(multiple cutaneous and uterine leiomyomata syndrome)이라고 하며 상염색체 우성으로 유전된다. 최근 연구에 의하면 다발성 피부 및 자궁 평활근종 증후군의 질환은 염색체의 1q42.3-43에 위치한 푸마르산 수산화효소 유전자(Fumarate Hydratase gene)의 변이(mutation)와 관련이 있다고 알려져 있다.^{1,2} 본 교실에서는 자궁평활근종으로 치료받은 병력이 있는 57세 여자 환자에서 발생한 체간부의 다발성 피부 평활근종 1례를 경험하였고, 유전학적 검사를 시행하여 푸마르산 수산화효소 유전자에 결함을 발견하였다. 유전자 결함과 관련이 있는 이 질환은 국내에 보고된 바가 드문 증례³로 유전학적 검사 및 문헌고찰과 함께 보고하는 바이다.

II. 증 례

57세 여자 환자로 19년 전 몸통의 배부에 발생한 다발

Received May 30, 2007

Revised July 2, 2007

Address Correspondence: Chan Min Chung, M.D., Department of Plastic and Reconstructive Surgery, College of Medicine, Hallym University, 948-1 Daelim-dong, Yongdongpo-gu, Seoul 150-071, Korea. Tel: 02) 829-5182 / Fax: 02) 841-2519 / E-mail: plassein@hallym.or.kr

* 본 논문은 2007년 제 62차 대한성형외과학회 학술대회에서 포스터 발표되었음.

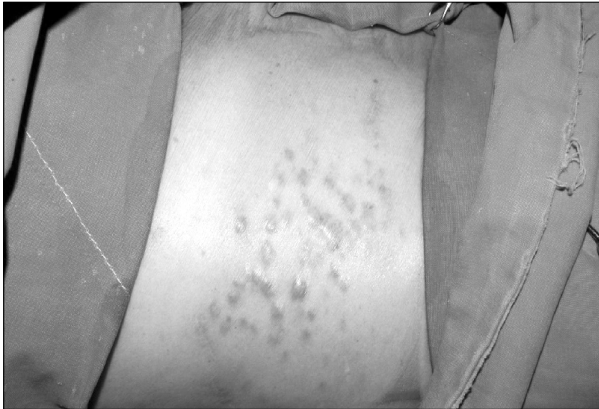


Fig. 1. Cluster of reddish-brown papules of cutaneous leiomyomas seen on the left upper back of the affect a 57-year-old woman.

성 종피를 주스로 내원하였다. 이학적 검사 상 통증, 염증소견 및 가려움증의 국소 증상은 없었고 핑크색 및 갈색을 띠는 단단한 구진 또는 결절이 피부에 단단히 고정된 느낌으로 존재하고 있었으며 크기는 직경 1.0-1.5cm 내외였다(Fig. 1). 병소에는 외상의 과거력은 없었고 15년 전 자궁평활근종을 진단받아 자궁절제술을 시행한 적이 있었다. 치료는 국소마취 하에 종피 주변의 정상조직에 방추모양의 절개를 가했으며 주위 정상조직과 함께 완전 절제한 뒤 봉합하였다. 병리조직학 검사 결과 표피는 정상 소견을 보였으나 진피는 증식된 중양세포와 결합을 이루고 있는 양상이었다. 중양세포들은 비교적 잘 경계 지어져 방추모양을 이루고 있었고 풍부한 호산성 세포질(eosinophilic cytoplasm)과 함께 끝이 무디고 길게 늘어난 세포핵을 가지고 있는 평활근 세포의 모양을 하고 있었으며 SMA(smooth muscle actin) 염색에 양성반응을 보였다(Fig. 2). 저자들은 몸통의 배부에 발생한 다발성 피부 병변이 임상적 및 병리조직학적으로 전형적인 다발성 피부 평활근종의 소견을 보이면서 과거력상 자궁근종으로 자궁절제술을 시행한 점으로 미루어 보아 다발성 피부 및 자궁 평활근종 증후군을 의심하였고 푸마르산 수산화효소 유전자에 결함이 있는지를 알아보기 위해 유전학적 검사를 시행하였다. 유전적 변이를 알아보기 위해 환자의 혈액을 채취를 하였으며 혈액에서 genomic DNA를 분리하여 푸마르산 수산화효소(Fumadrate)의 PCR(Polymerase chain reaction) 증폭(amplification)을 위한 템플릿(template)으로 사용하였다. 유전학 검사 결과 증폭된 DNA의 배열에서 티민(thymine)이 아데닌(adenine)으로 치환된 이형 단일 뉴클레오타이드 치환(heterozygous single nucleotide substitution)이 관찰되었다(Fig. 3). 피부병변은 술후 6개월 이상 추적관찰 하였으나 재발없이 치료되었다.

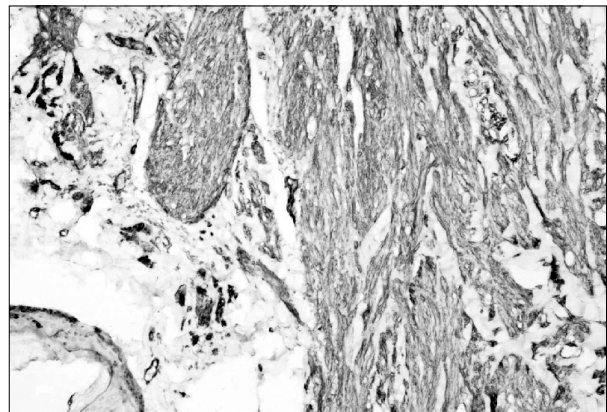
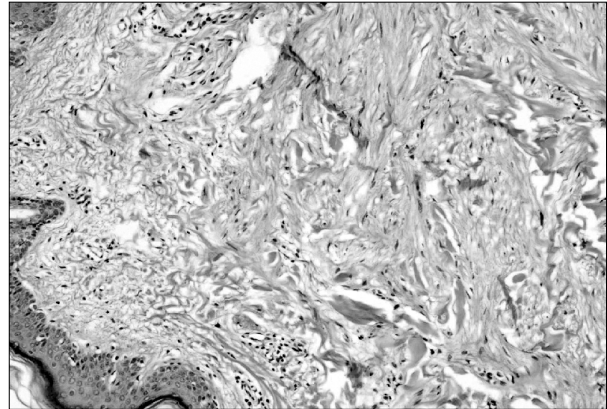


Fig. 2. Histologic findings of cutaneous leiomyoma. (Above) Microscopic examination shows multiple interlacing bundle of smooth muscle fibers in the dermis(Hematoxylin and eosin stain, ×100). (Below) Tumor cells show strong positivity for smooth muscle actin(SMA, ×100).

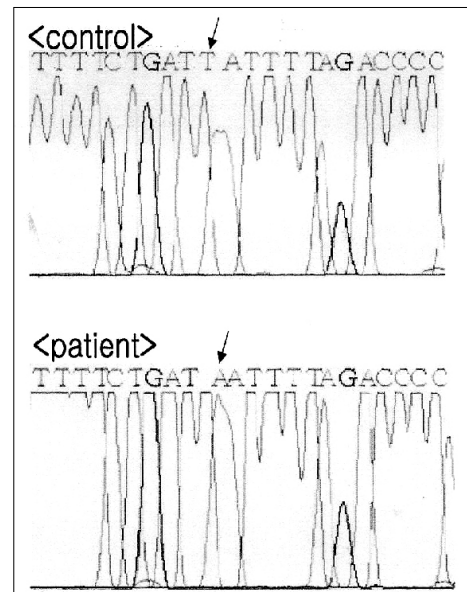


Fig. 3. DNA sequencing of the FH gene in normal control and patient. Affected patient has a mutation, heterozygous nucleotide substitution(T→A).

III. 고 찰

다발성 피부 및 자궁 평활근종 증후군은 상염색체 우성으로 유전되는 드문 질환으로 피부의 평활근에 발생하는 피부병변과 함께 30-40대에 호발되는 자궁 평활근종을 특징으로 한다. 이 질환은 신장에 악성종양을 동반하는 유전적 평활근종 증후군과 중복되는 점이 많다고 알려졌는데 최근 연구에 의하면 두 질환 모두 염색체 1q42.3-43에 위치한 푸마르산 수산화효소 유전자(Fumarate Hydratase gene)에 변이(mutation)와 관련이 있다고 알려져 있다.^{1,2} 푸마르산 수산화효소(Fumarate Hydratase)는 크렙 회로(Kreb's cycle)내에서 푸마르산(Fumarate)을 말산(Malate)으로 전환시키는 역할을 하는데 이 효소 및 이 효소와 관련이 있는 유전자는 일종의 종양억제효소 및 종양억제 유전자(tumor suppressor gene)로서 작용한다고 생각되며 변이가 생길 경우 자궁 평활근종이나 신장에 악성종양을 유발할 수 있다고 한다.⁴ 푸마르산 수산화효소 유전자에 결함이 있는 경우, 질병이 이환되는 양상은 피부병변만 있는 경우, 피부병변없이 자궁이나 신장에 종양이 있는 경우, 피부병변과 함께 종양이 같이 있는 경우 등과 같이 임상적으로 다양하게 표현되어 나타날 수 있다. Alam 등⁵에 의하면 푸마르산 수산화효소 유전자의 결함이 있는 경우 69%에서 다발성 피부 평활근종과 함께 자궁평활근종이 함께 이환되었으며 자궁평활근종만 있는 경우는 7%, 피부 평활근종만 있는 경우는 15%였다고 한다. 이 유전자에 결함이 있는 모든 환자에서 신장에 악성종양이 발병하는 것은 아니지만 발병하는 경우 대부분 제 2형 유두형 신세포 악성종양(type II papillary renal cell carcinoma)이 발병하며 예후가 좋지 않은 것으로 알려져 있다. Toro 등²에 의하면 다발성 피부 평활근종이 있었던 환자의 15.6%에서 신장에 악성종양이 발견되었으며 대부분 빠르게 진행되어, 발견된 지 5년 이내에 13명 중 9명이 사망하였다고 한다.

피부병변의 경우 적색 또는 갈색의 단단한 진피 내 구진이나 결절 등으로 나타나는데 주로 사지의 신축부와 체간, 얼굴, 목 등에 호발하며 대부분 신체의 한 부위 이상을 침범한다. 각 병변의 크기는 대체로 지름 1.5 cm 이하이고 시간이 지나면서 병변의 수가 점차 증가한다. 피부병변은 군집을 이루거나 선상으로 되기도 하고 융합되어 판을 형성하기도 하며, 띠모양으로 나타낸 예도 있다.⁶ 통증은 없을 수도 있으나 통증이 있는 경우가 많으며 한냉, 온열 등 기온의 변화와 기계적 자극, 정서적 변화 등에 의해 발작적으로 통증이 유발되기도 한다. 병리조직학 소견은 진피층 내에서 다양한 정도의 혼합된 콜라겐(collagen)을 가진 평활 근육 섬유 다발이 관찰되는데 세포의 증식으로 비교

적 잘 경계지어져 방추모양을 이루고 있고 짜여진 다발(bundles and fascicles)처럼 배열되어 있으며, 핵의 이형성이나 유사분열은 관찰되지 않는다. 또한 풍부한 호산성 세포질(eosinophilic cytoplasm)과 함께 끝이 무디고 길게 늘어난 세포핵을 가지며 Masson's trichrome 염색, SMA 염색 등에서 양성반응을 보인다. 피부병변의 치료는 증상의 정도와 미용적 측면에서 고려하여 시행하는데, 병변의 수가 적거나 고립된 병변이면 단순절제술로 가능하고 통증이 있는 경우, 평활근육 수축 억제제, 신경활성 차단제, 그리고 국소 진통제 등을 사용하여 대증적 치료를 할 수 있다.

저자들이 경험한 환자의 경우 다발성 피부병변의 임상적 및 병리조직학적 소견상 다발성 피부 평활근종이었고 과거력 상 자궁근종으로 자궁절제술을 시행한 점을 미루어 보아 다발성 피부 및 자궁 평활근종 증후군을 의심하였으며 유전학적 검사상 푸마르산 수산화효소 유전자에 결함이 있음을 발견하였다. 상기 환자의 신장 종양 존재 유무를 알기 위해 초음파 검사를 시행하였으나 종양은 발견되지 않았고 자녀에 대한 유전적 검사는 국내에 거주하지 않아 시행하지 못하였다. 하지만 다발성 피부 및 자궁 평활근종은 푸마르산 수산화효소 유전자에 결함이 상염색체 우성으로 유전되는 질환이므로 환자 치료 시 유전적 결함에 대한 가계 검사가 필요하리라 생각되며 이러한 유전학적 검사는 환자 및 유전적 결함이 유전된 환자 자녀에게 발생 가능한 신장 및 자궁에 발생 가능한 종양에 대한 조기 검사에 도움이 되리라 생각된다. 특히 푸마르산 수산화효소 유전자 결함과 관련된 신장 악성종양은 예후가 좋지 않으므로 유전자 검사를 통해 조기 발견이 된다면 생존율을 증가시키는데 기여하리라 생각된다. 저자들은 푸마르산 수산화효소 유전자의 결함에 의한 다발성 피부 및 자궁 평활근종의 드문 경험을 하였으며 문헌고찰과 함께 보고하는 바이다.

REFERENCES

1. Kiuru M, Launonen V, Hietala M, Aittomäki K, Vierimaa O, Salovaara R, Arola J, Pukkala E, Sistonen P, Herva R, Aaltonen LA: Familial cutaneous leiomyomatosis is a two-hit condition associated with renal cell cancer of characteristic histopathology. *Am J Pathol* 159: 825, 2001
2. Toro JR, Nickerson ML, Wei MH, Warren MB, Glenn GM, Turner ML, Stewart L, Duray P, Tourre O, Sharma N, Choyke P, Stratton P, Merino M, Walther MM, Linehan WM, Schmidt LS, Zbar B: Mutations in the fumarate hydratase gene cause hereditary leiomyomatosis and renal cell cancer in families in north america. *Am J Hum Genet* 73: 95, 2003
3. Kim DH, Kang BS, Cho SH, Lee JD: A case of cutaneous leiomyoma presenting as a large nipple. *Korean J Dermatol* 44: 830, 2006

4. Tomlinson IP, Alam NA, Rowan AJ, Barclay T, Jaeger EE, Kelsell D, Leigh I, Gorman P, Lamlum H, Rahman S, Roylance RR, Olpin S, Bevan S, Barker K, Hearle N, Houlston RS, Kiuru M, Lehtonen R, Karhu A, Vikki S, Laiho P, Eklund C, Vierimaa O, Aittomäki K, Hietala M, Sistonen P, Paetau A, Salovaara R, Herva R, Launonen V, Aaltonen LA: Germline mutations in FH predispose to dominantly inherited uterine fibroids, skin leiomyomas, and papillary renal cell cancer. *Nat Genet* 30: 406, 2002
5. Alam NA, Barclay E, Rowan AJ, Tyrer JP, Calonje E, Manek S, Kelsell D, Leigh I, Olpin S, Tomlinson IP: Clinical features of multiple cutaneous and uterine leiomyomatosis: an underdiagnosed tumor syndrome. *Arch Dermatol* 141: 199, 2005
6. Sahoo B, Radotra BD, Kaur I, Kumar B: Zosteriform pilar leiomyoma. *J Dermatol* 28: 759, 2001