

FLCN 유전자의 삼염기 결손 돌연변이를 동반한 일차성 자발성 기흉 1예

박 건*** · 서홍주*** · 장숙진*** · 신봉석**** · 홍 란***** · 이석기***

A Case of Primary Spontaneous Pneumothorax with a Three Nucleotide Deletion Mutation of the FLCN Gene

Geon Park, M.D.***, Hong Joo Seo, M.D.***, Sook Jin Jang, M.D.***, Bong Seok Shin, M.D.****, Ran Hong, M.D.*****, Seog Ki Lee, M.D.***

The cause of primary spontaneous pneumothorax (PSP) is obvious. Recently, the *FLCN* mutation was suggested to be a causal factor in PSP. A 47-year-old Korean male patient with chief complaint of repetitive PSP had numerous emphysematous bullae and multiple large cysts based upon high resolution computer tomography. Here we report a case of PSP with an *FLCN* c.468_470delTTC mutation.

(Korean J Thorac Cardiovasc Surg 2010;43:824-828)

Key words: 1. Pneumothorax
2. *FLCN*

증례

47세 남자 환자가 반복되는 일차성 자발성 기흉(primary spontaneous pneumothorax, PSP)으로 내원하였다. 과거력상 2005년에 처음 기흉이 발생하였고 총 8회(우폐 2회, 좌폐 6회) 발병하였다. 종양 등의 특별한 병력은 없었고 20갑년의 흡연력이 있었으며 2006년부터 금연 중이었다. 이

학적 검사상 얼굴과 목에 3 mm 크기의 원개형 다발성 구진이 관찰되었으나 조직학적으로 경미한 결체조직의 증가가 관찰되는 것 외에 Birt-Hogg-Dubé 증후군(BHD)에 특이적으로 관찰되는 양성 피부 종양 등의 병리학적 이상소견은 관찰되지 않았다(Fig. 1). 2006년 12월 14일 시행한 고해상도 컴퓨터 단층 촬영(high resolution computer tomography, HRCT) 결과 좌측 폐에 다량의 기흉과 부분적

*조선대학교 의학전문대학원 진단검사의학교실

Department of Laboratory Medicine, Chosun University School of Medicine

**조선대학교 의학전문대학원 내성세포연구센터

Research Center for Resistant Cells, Chosun University School of Medicine

***조선대학교 의학전문대학원 흉부외과학교실

Department of Thoracic and Cardiovascular Surgery, Chosun University School of Medicine

****조선대학교 의학전문대학원 피부과학교실

Department of Dermatology, Chosun University School of Medicine

*****조선대학교 의학전문대학원 병리학교실

Department of Pathology, Chosun University School of Medicine

†이 논문은 2010년도 정부(교육과학기술부)의 재원으로 한국연구재단의 지원을 받아 수행한 기초연구사업(No. 2010-0006735).

‡이 논문은 2010년도 조선대학교 학술연구비의 지원을 받아 연구되었음.

논문접수일 : 2010년 5월 25일, 논문수정일 : 2010년 7월 6일, 심사통과일 : 2010년 8월 17일

책임저자 : 서홍주 (501-071) 광주시 동구 서석동 588, 조선대학교 의학전문대학원 흉부외과학교실

(Tel) 062-220-3160, (Fax) 062-228-1444, E-mail: drgibbon@chosun.ac.kr

본 논문의 저작권 및 전자매체의 지적소유권은 대한흉부외과학회에 있다.

© This is an open access article distributed under the terms of the Creative Commons Attribution Non-Commercial License (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc/3.0>) which permits unrestricted non-commercial use, distribution, and reproduction in any medium, provided the original work is properly cited.

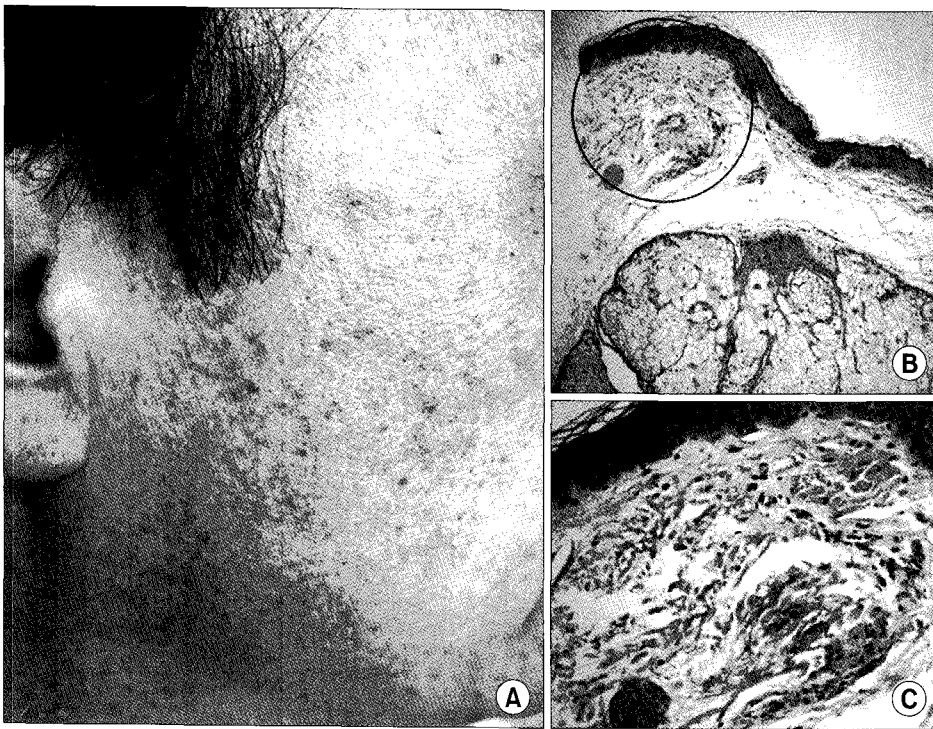


Fig. 1. (A) Skin manifestations shows multiple, 3~4 mm sized, smooth, dome-shaped, skin to white-colored papules on the cheek. (B) Biopsy of one of the papules shows mild proliferation of connective tissue in the focal area of superficial dermis (H&E stain, $\times 40$) and (C) higher magnification of circle area (H&E stain, $\times 400$).



Fig. 2. High resolution computed tomography scan of the patient with spontaneous pneumothorax who experienced recurrent episodes of primary spontaneous pneumothorax. Numerous bullae are visible, seen as clear, black areas. Large emphysemas are indicated with white arrow and left pneumothorax is indicated with black arrow.

으로 허탈된 작은 폐기포 그리고 우측 폐에 7~80 mm의 다양한 크기의 다발성 기포 소견을 보였다(Fig. 2).

가족력상 환자의 할아버지가 평소 기침이 심했지만 기흉 과거력은 없었다고 하며 환자의 아버지가 요관암으로 사망하였고 큰아버지가 신장암으로 사망하였는데 기흉

과거력은 없었으며 환자의 작은아버지가 기흉의 과거력이 있었다고 하였다. 환자의 딸은 특별한 증상이 없으나 아들은 피부 병변 없이 기흉의 과거력이 있었다. 이러한 가족력을 봤을 때 유전성 질환의 가능성을 생각해 볼 수 있었다. 본 환자의 유전적 소인을 검사하기 위해 최근 자발성 폐기흉의 취약 유전자로 보고되고 있는 *FLCN* 유전자를 대상으로 돌연변이 여부를 검사하였으며 환자에게 유전자 검사에 대한 동의를 얻었다.

FLCN 유전자의 부호(coding) DNA를 담고 있는 엑손 및 인접 인트론을 포함하는 부분을 기준에 보고된 시발체와 PCR 조건을 이용하여 증폭하였다[1]. K_2EDTA 처리된 정맥혈을 DNA 추출 및 정제 과정 없이 주형으로 하여 AnyDirectMax™ Taq REDMix (BioQuest, Seoul, Korea)를 이용하여 증폭하였으며 이 때 사용된 PCR 장비는 Eppendorf Mastercycler (Eppendorf, Hamburg, Germany)였다. PCR 반응조건을 다음과 같이 $95^{\circ}C$ 에서 3분 반응시키고 $94^{\circ}C$ 45초, 불임 온도 $65^{\circ}C$ 45초, $72^{\circ}C$ 60초를 40회 반복한 후 $72^{\circ}C$ 7분간 연장반응을 시켜 증폭하였다(Table 1). 증폭된 산물은 PCR Purification Kit (Solgent, Daejeon, Korea)을 이용하여 정제한 후 ABI 3730XL Sequencer (Applied Biosystems, Foster, CA, USA)를 이용하여 염기서열분석을 시행하였다. 염기서열분석 결과 *FLCN* 유전자의 6번 엑손에서 c.468_470delTTC (accession No. AF517523) 이형 접합 돌연

Table 1. The primer sequences, amplicon size and annealing temperature for PCR of *FLCN* gene

Name	Sequences (5' to 3')	Amplicon size (bp)	Ta	References
FLCNgDNAe3F'orward	AAG GAC GAT GTG CAT GGT GG	256	65	[5]
FLCNgDNAe3R'verse	CAC TGC CAG CCC AGC TAA G		65	[5]
FLCNgDNAe4F'orward	CAC TGC TCT CAG GTC CTC C	406	65	[5]
FLCNgDNAe4R'verse	GGA GGT TTC ATG GAG TCA ATA GG		65	[5]
FLCNgDNAe5F'orward	AGT GCC TGC CTC CCT GTG C	310	65	[5]
FLCNgDNAe5R'verse	ACC TAA GAG AGT TTG TCG CCC TG		65	[5]
FLCNgDNAe6F'orward	TCA GCA CAG AGC GGC TCA TG	354	65	[5]
FLCNgDNAe6R'verse	GAA GAG GCT TTG ATT TGG TGT CAC		65	[5]
FLCNgDNAe7F'orward	CCA ATG TAT CGT GAC TGC TCT ATC	278	65	[5]
FLCNgDNAe7R'verse	GGT CCG AGC TGC TGG CAG		65	[5]
FLCNgDNAe8F'orward	GCC CCA GAT CAG GAA CCT G	607	65	[5]
FLCNgDNAe8R'verse	CTG GGT GAG CGT CAG GTT TGC		65	[5]
FLCNgDNAe9F'orward	CCA TGA CTG GCT CTC CTC CT	313	65	[5]
FLCNgDNAe9R'verse	GTA TCT TGG GCT GAA GTC ACA GG		65	[5]
FLCNgDNAe10F'orward	GCA CCA GGC CAA TAC TGC	290	65	[5]
FLCNgDNAe10R'verse	GTC TTT CTC CTG AGC CCT GTC		65	[5]
FLCNgDNAe11F'orward	GGT TCC ACT TTG GGC CTG AG	270	65	[5]
FLCNgDNAe11R'verse	GGT AGT AGA GCA TGG ATG GCC		65	[5]
FLCNgDNAe12,13F'orward	CAG CTC CAG GTT TTC TCC AGG	463	65	[5]
FLCNgDNAe12,13R'verse	CAC GGT GGG CTA GCG CAG		65	[5]
FLCNgDNAe14F'orward	CCT CGG GAG CAG ACA TGT TAT TG	639	65	[5]
FLCNgDNAe14R'verse	ACC AGG GCT CGA GGG ATT		65	[5]

Ta=Annealing temperature.

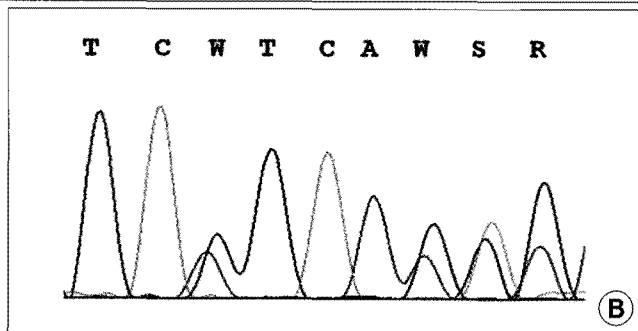
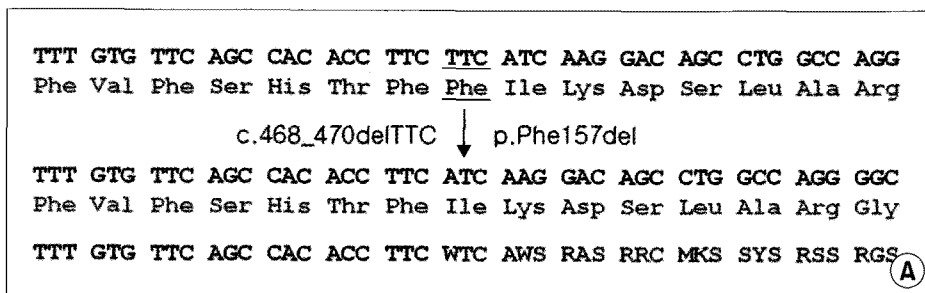


Fig. 3. A 3-bp deletion in exon 6 of the *FLCN* gene in the patient with spontaneous pneumothorax. (A) The partial nucleic acid and amino acid sequences of *FLCN* exon 6. The deletion is underlined with red color bar. (B) Chromatogram shows the heterozygotic c.465_467delTTC mutation in exon 6 at genomic DNA level.

변이가 발견되었다(Fig. 3).

고 찰

PSP는 별다른 외상이나 기저 폐 질환이 없는 사람에서 흉막 하 기낭의 파열로 인하여 폐강 내로 공기가 유입되어 발생하는 비교적 흔한 호흡기 질환이다[2,3]. PSP의 병인에 대해서는 잘 알려져 있지 않으나 호흡기 염증, 유전적 소인, 기관지의 해부학적 이상, 외배엽성 체형, 폐첨 부위의 허혈, 낮은 신체질량지수 및 식이 제한 그리고 비정상적인 결합조직 등이 보고되고 있다[2]. 최근 연구에 의하면 BHD의 원인 유전자로 알려진 FLCN 유전자가 유전성 또는 산발성 형태로 발생하는 PSP의 취약 유전자로 보고되고 있다[4].

BHD는 1977년에 처음 보고된 상염색체 우성 유전 질환으로 다발성의 모원판종(trichodyscoma), 섬유모낭종(fibro-folliculoma) 또는 물렁섬유종(acrochordon)의 특징적 피부 병변, PSP 및 이와 관련된 폐낭종 그리고 신장 종양에 대한 취약성을 특징으로 하지만[5] BHD의 임상 소견은 다양하게 나타날 수 있다. 본 증례의 경우 피부에 구진이 관찰되었으나 BHD에 특이적인 양성 종양의 병리학적 근거는 없었으며 반복적인 PSP만이 BHD의 증상으로 나타났다. BHD에 대한 국내 첫 증례는 2008년 Kim 등[6]에 의해 보고되었으며 이 증례는 특징적인 피부 병변이 관찰되었고 폐기흉 과거력을 가지고 있었으며 FLCN c.1557delT (p.F519LfsX17) 돌연변이가 발견되었다.

최근 BHD의 원인 유전자로 FLCN 유전자가 보고되었다[1]. 이 단백질의 정확한 기능은 밝혀지지 않았으나 여러 연구에 따르면 종양 억제와 관련되어 있을 것으로 여겨지고 있다[7]. BHD의 또 다른 중요한 임상 소견은 신장 종양 발생의 위험이 높다는 것이다. BHD 환자가 있는 가족들을 연구한 문헌에 따르면 신장암 환자가 있는 가족의 빈도가 45%였다. 본 증례의 경우 환자의 가족에서 FLCN 유전자 검사를 시행하지는 못했지만, 환자의 큰아버지가 신장암으로 사망했던 점과 작은아버지와 아들이 기흉 과거력이 있었던 사실을 봤을 때 FLCN 유전자 돌연변이가 존재했을 가능성이 높을 것으로 생각된다.

특정 FLCN 돌연변이를 가진 가족에서 폐기흉 또는 낭종이 거의 100% 관찰되나 PSP의 발생 회수나 연령대는 다양하다[4,8]. 이러한 결과를 고려하면 폐기흉이 발생하는 FLCN 돌연변이 이외의 다른 인자가 존재할 것을 시사한다.

질병의 유전성을 설명해주는 유전자 이상이 알려진 경우, 환자와 그 가족에 대한 유전자 검사와 유전 상담이 그 질환의 예방 또는 관리에 도움이 될 수 있다. BHD의 임상 표현 중 피부 소견은 간과하기 쉬우며 PSP가 첫 소견일 수 있으므로 PSP 환자에 대해 FLCN 돌연변이 검사가 필요할 수 있다. PSP 가족력이 있는 경우 더 FLCN 돌연변이 검사 필요성이 강조되겠지만 한 연구에 의하면 가족성 PSP 뿐만 아니라 산발성 PSP에도 FLCN 돌연변이가 관련된다고 하였다[3]. 따라서 한국인 가족성 및 산발성 PSP 환자를 대상으로 한 FLCN 돌연변이 연구가 필요한 시점이다. FLCN 돌연변이가 있는 경우 신세포암 발생에 취약하기 때문에 조기 진단을 위해 정기적인 정밀 검사가 필요하며 HRCT 검사를 통한 자발성 기흉에 대한 위험 평가를 하여 기흉에 의한 응급 상황에 대비 할 수 있을 것이다.

본 증례는 PSP 과거력과 가족력 그리고 FLCN 유전자 검사를 통하여 PSP를 주소로 하는 비전형적 BHD로 진단되었다

참 고 문 헌

1. Nickerson ML, Warren MB, Toro JR, et al. Mutations in a novel gene lead to kidney tumors, lung wall defects, and benign tumors of the hair follicle in patients with the Birt-Hogg-Dube syndrome. *Cancer Cell* 2002;2:157-64.
2. Noppen M, De Keukeleire T. Pneumothorax. *Respiration* 2008;76:121-7.
3. Lee HJ, Lee G, Lim CY. Influence of change of atmospheric pressure and temperature on the occurrence of spontaneous pneumothorax. *Korean J Thorac Cardiovasc Surg* 2007;40:122-7.
4. Ren HZ, Zhu CC, Yang C, et al. Mutation analysis of the FLCN gene in Chinese patients with sporadic and familial isolated primary spontaneous pneumothorax. *Clin Genet* 2008;74:178-83.
5. Toro JR, Glenn G, Duray P, et al. Birt-Hogg-Dube syndrome: a novel marker of kidney neoplasia. *Arch Dermatol* 1999; 135:1195-202.
6. Kim EH, Jeong SY, Kim HJ, Kim YC. A case of birt-hogg-dube syndrome. *J Korean Med Sci* 2008;23:332-5.
7. Hasumi Y, Baba M, Ajima R, et al. Homozygous loss of BHD causes early embryonic lethality and kidney tumor development with activation of mTORC1 and mTORC2. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2009;106:18722-7.
8. Painter JN, Tapanainen H, Somer M, et al. A 4-bp deletion in the Birt-Hogg-Dubé gene (FLCN) causes dominantly inherited spontaneous pneumothorax. *Am J Hum Genet* 2005;76:522-7.

=국문 초록=

일차성 자발성 기흉(primary spontaneous pneumothorax, PSP)의 원인은 명확하지 않다. 최근, *FLCN* 유전자의 돌연변이가 PSP의 한 원인인자로 소개되고 있다. 반복적인 PSP를 주소로 한 47세 남성에서 고해상도 컴퓨터 단층 촬영 소견상 많은 폐기포와 다수의 큰 낭종과 함께 *FLCN* c.468_470 delTTC 돌연변이를 발견하여 문헌 고찰과 함께 보고하는 바이다.

중심 단어 : 1. 기흉
2. *FLCN*