

천식 치료 중 우연히 발견된 Birt-Hogg-Dubé 증후군 1예

김준호¹, 박경희^{1,2}, 김동현¹, 김영주¹, 박종원^{1,2}, 박혜정^{1,2}, 이진성³, 최종락⁴, 이재현^{1,2}연세대학교 의과대학 ¹내과학교실 알레르기내과, ²알레르기연구소, ³소아과학교실 임상유전과, ⁴진단검사의학교실

Birt-Hogg-Dubé syndrome incidentally diagnosed during asthma management

Jun Ho Kim¹, Kyung Hee Park^{1,2}, Dong Hyun Kim¹, Young Joo Kim¹, Jung-Won Park^{1,2}, Hye Jung Park^{1,2}, Jin-Sung Lee³, Jong Rak Choi⁴, Jae-Hyun Lee^{1,2}¹Division of Allergy and Immunology, Department of Internal Medicine, ²Institute of Allergy, ³Division of Clinical Genetics, Department of Pediatrics, ⁴Department of Laboratory Medicine, Yonsei University College of Medicine, Seoul, Korea

Birt-Hogg-Dubé (BHD) syndrome is an autosomal dominant hereditary disorder characterized by 3 clinical manifestations, including skin fibrofolliculomas, multiple pulmonary cysts with or without spontaneous pneumothorax, and spontaneous renal tumor. A 60-year-old Korean male who had suffered from bronchial asthma incidentally diagnosed with multiple pulmonary cysts by computed tomography during a regular follow-up. Genetic studies revealed folliculin gene mutation that was a confirmative finding of BHD syndrome. Although this case showed no cutaneous manifestations or renal abnormality, genetic studies of his family and regular follow-up are recommended. (*Allergy Asthma Respir Dis* 2015;3:232-235)

Keywords: Birt-Hogg-Dubé syndrome, Human FLCN protein, Kidney neoplasms, Asthma

서론

Birt-Hogg-Dubé (BHD) 증후군은 다발성 피부종양, 다발성 폐낭종, 신장종양을 특징으로 하는 상염색체 우성 유전 질환으로 1977년 Birt 등¹⁾에 의해 처음으로 기술되었다. 이후 다발성 폐낭종, 신장종양 등과 관련성이 밝혀졌으며 2001년에는 folliculin (FLCN)이라는 단백질을 발현하는 염색체 17p11.2에 위치한 FLCN 유전자의 돌연변이에 의한 것으로 밝혀졌다.²⁻⁴⁾

BHD 증후군은 주로 얼굴, 목에 분포하는 흰 구진 양상의 섬유털 집중과 자발성 기흉을 일으킬 수 있는 다발성 폐낭종, 임상적으로 치명적인 신장종양을 특징으로 하며 현재까지 전 세계적으로 약 200여 가계가 보고되었다.⁵⁾

국내에서는 피부병변 및 자발성 기흉으로 내원하여 진단된 증례가 보고되어 있다.⁶⁻⁹⁾ 저자들은 기관지천식으로 추적 관찰 및 투약 중, 천식 악화를 경험한 환자에서 시행한 전산화 단층촬영에서 우연히 다발성 폐낭종이 발견되어 BHD 증후군을 의심하고 FLCN


유전자 변이를 증명하여 BHD 증후군을 확진한 1예를 경험하였기에 문헌고찰 및 보고하는 바이다.

증례

환자: 60세, 남자**주소:** 2주 전부터 악화된 호흡곤란

현병력: 환자는 12년 전부터 천식 및 알레르기비염을 진단받고 간헐적으로 투약하며 증상을 조절하였으나 1년에 1-2회의 천식 악화로 인한 호흡곤란을 겪었다. 2012년 12월부터 흡입 스테로이드 및 비강 내 스테로이드 분무를 유지하면서 외래 추적 관찰하였으나 증상 호전으로 자의로 투약을 중단하고 지내던 중, 2주 전부터 기침, 객담이 시작되고 호흡곤란과 천명이 점점 악화되어 내원하였다.

과거력: 20년 전 축농증 수술을 시행하였고 자발성 기흉의 과거력은 없었다. 천식 및 알레르기비염 치료제 이외 복용 중인 약은 없었다. 흡연력은 없었고 사회적 음주자였다.

Correspondence to: Jae-Hyun Lee  <http://orcid.org/0000-0002-0760-0071>
Division of Allergy and Immunology, Department of Internal Medicine, Institute of Allergy, Yonsei University College of Medicine, 50 Yonsei-ro, Seodaemun-gu, Seoul 120-752, Korea
Tel: +82-2-2228-1987, Fax: +82-2-393-6884, E-mail: jhleemd@yuhs.ac

Received: March 23, 2015 Revised: April 8, 2015 Accepted: April 16, 2015

© 2015 The Korean Academy of Pediatric Allergy and Respiratory Disease
The Korean Academy of Asthma, Allergy and Clinical Immunology
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/>).

가족력: 5남매 중 누나 1명은 천식 치료 중이다.

직업: 현재는 양봉업에 종사하고 있다.

진찰 소견: 의식은 명료하였으며 혈압 124/78 mmHg, 맥박 수 74 beats/min, 호흡 수 14 breaths/min, 체온 36.5°C였다. 안면 및 전신 피부에 유의한 피부병변은 관찰되지 않았다. 호기 시 천명음이 청진되었으며 복부 및 사지 검사상 특이사항은 없었다. 늑골척추각 압통도 관찰되지 않았다.

검사 소견: 단순 흉부촬영은 정상이었고 폐기능검사에서 노력성폐활량(forced vital capacity, FVC)은 예측치의 58.8%, 1초간노력성호기량(forced expiratory volume in one second, FEV₁)은 46.9%였으며 FEV₁/FVC ratio는 56%로 중증 폐쇄성 폐기능 장애 소견을 보였다. 2년 전 시행한 검사는 FVC 81.1%, FEV₁ 58.3%, FEV₁/FVC ratio 57.2%로 측정되어 천식 악화 및 FVC가 감소할 수 있는 제한성 환기 장애를 의심하였다.

천식 이외의 기관지 내 병변 및 FVC 감소를 일으킬 수 있는 폐 실질 병변 감별 위해 시행한 흉부 전산화 단층촬영에서 천식을 시사하는 기관지벽 비후 소견 보이며 양폐 하부에 다양한 크기의 얇은 벽을 지닌 다발성 폐낭종이 관찰되었다(Fig. 1).

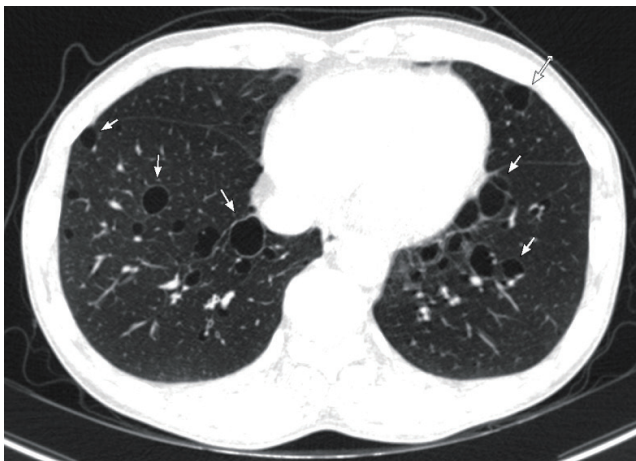


Fig. 1. High resolution computed tomography of chest reveals multiple lung cysts.

특징적인 폐낭종을 근거로 하여 BHD 증후군 의심하에 유전자 검사를 시행하였으며 *FLCN* 유전자에서 알려진 돌연변이, c.1285dupC (p.His429Profs)가 검출되었다(Fig. 2).

이러한 결과를 바탕으로 2009년 발표된 진단 기준에 따라 BHD 증후군을 진단하였다.³⁾ BHD 증후군의 신장 침범 여부 확인 위해 시행한 복부 전산화 단층촬영에서는 신장을 포함한 복부장기 이상은 관찰되지 않았다.

치료 및 경과: 본 증례에서는 다발성 폐낭종 이외 이상 소견은 없어 천식 치료를 유지하면서 폐낭종 악화 및 신장종양 발생 여부를 1년마다 추적 관찰하기로 하였으며, 유전 질환으로 가족들에 대한 검사 및 추적 관찰이 필요함을 권유하였다.

고찰

BHD 증후군은 1977년 Birt 등¹⁾이 처음 임상양상을 기술할 당시에는 섬유털집종(fibrofolliculoma), 털원반종(trichodiscoma), 연성 섬유종(acrochordon) 등의 피부병변이 중심이었으나 이후 신장종양과의 연관성이 밝혀졌으며 자발성 기흉을 일으키는 다발성 폐낭종과 관련이 있음이 밝혀졌다.^{2,3)} 80% 이상의 환자에서 다발성 폐낭종이 발견되며 신장종양은 약 7배, 자발성 기흉은 약 50배의 확률로 발생하는 것으로 알려져 있다. 이외에도 대장의 용종, 대장암, 유방암, 편도암 등과의 관련성이 제기되었으나 증명되지 않았다.¹⁰⁾

염색체 17p11.2에 위치한 *FLCN* 유전자의 변이에 의해 발생하는 것으로 밝혀졌으며⁴⁾ 이 유전자는 14개의 exon으로 구성되어 있으며 현재까지 약 150개 이상의 유전자 변이가 발견되었고 folliculin은 피부와 피부부속기, 폐의 제1형 폐포 세포, 신장의 원위네프론에 주로 발현되며 기능에 대해서는 명확하게 알려진 바는 없으나 종양 억제 기능 및 mTOR (mammalian target of rapamycin) 신호 경로에 작용하는 것으로 알려져 있다.^{5,11)} 본 증례에서 관찰된 exon 11의 c.1285dupC 유전자 변이는 c.1285delC와 함께 가장 흔하게 나타나는 유전자 변이이며 이 exon 11에 위치한 8개의 cytosine이 이어져 있는 모노뉴클레오타이드 부분이 유전자 변이가 잘 일어날 수 있

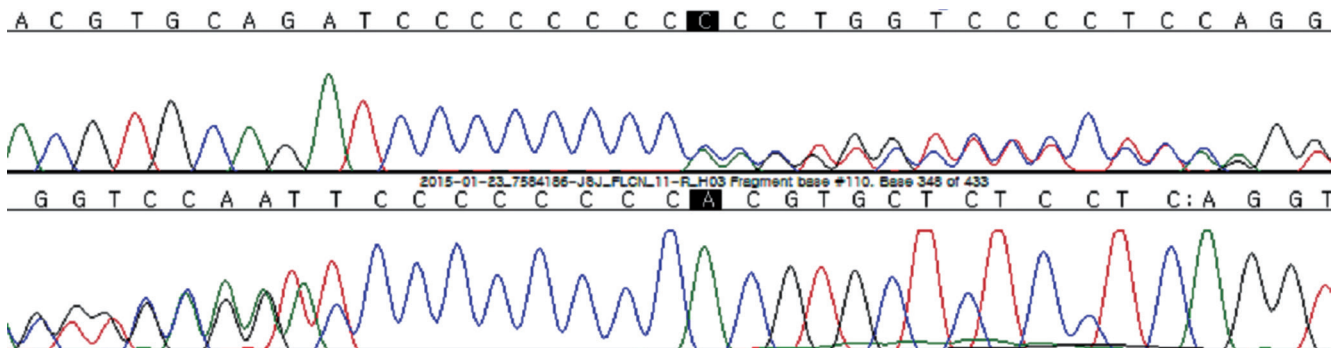


Fig. 2. *FLCN* gene analysis revealed gene mutation at exon 11 on chromosome 17.

는 'hotspot'으로 알려져 있다.¹²⁾

Menko 등⁵⁾은 임상 양상과 유전자검사 결과를 반영한 진단 기준을 제시하였는데 주 진단 기준으로 조직학적으로 진단된 5개 이상의 전형적인 피부 증상과 *FLCN* 유전자 변이가 있으며, 부 진단 기준으로 다발성 폐낭종, 신장 종양, BHD 증후군의 가족력이 있다. 주 진단 기준 중 한가지 혹은 부 진단 기준 중 두 가지를 만족하면 진단할 수 있으며 본 증례는 전형적인 피부병변, 신장종양은 없으나 주 진단 기준 1가지와 부 진단 기준 1가지에 해당하여 BHD 증후군을 진단할 수 있었다. 또한 *FLCN* 유전자검사가 필요한 경우로 특징적 피부병변, 다발성 폐낭종, 자발성 기흉, 50세 이전에 다발성으로 발생하는 신장종양, 상기 질환의 가족력을 제시하였는데 본 증례에서는 '원인이 명확하지 않은 폐낭종'에 해당하며 부모, 자녀에서의 유전자검사 또한 필요함을 알 수 있다.

BHD 증후군의 피부병변은 주로 20세 이후에 발생하며 얼굴과 목, 몸통에 분포하고 다발성의 단단한 구진을 특징으로 한다. 피부 조직검사 및 유전자 검사로 이와 유사한 양상의 피부병변을 보이는 결절경화증, Cowden병 등과의 감별이 필요하다.¹³⁾

BHD 증후군 환자의 약 80% 이상에서 다발성 폐낭종이 발견되며¹⁰⁾, 다발성 폐낭종을 보일 수 있는 림프관 평활근중증, 랑게르한스 세포 조직구중, 림프구성 간질성 폐렴 등과 감별이 필요하다. BHD 증후군의 폐낭종은 가족력이 있고 남녀에서 동등한 비율로 발생하며 양폐 하부의 내측 및 흉막하에 불규칙한 크기 및 모양으로 분포하는 것이 특징이다.¹⁴⁾ 이와는 다르게 림프관 평활근중증의 경우 여자에게서 호발하며 폐낭종의 위치가 넓게 퍼져있고 둥근 모양을 특징으로 한다.¹⁵⁾ 이외에도 마르판 증후군, 호모시스틴뇨증 등의 가족성 자발성 기흉을 일으킬 수 있는 질환과 감별이 필요하다. BHD 증후군 환자의 폐낭종은 조직학적으로 폐기중성 변화를 보이나 이러한 다발성 폐낭종에도 불구하고 폐기능은 일반적으로 보존되어 있다.¹⁶⁻¹⁹⁾ 본 증례의 경우에는 기관지천식으로 치료 중인 환자로 폐기능이 떨어져 있는 것이 특징적이며 폐낭종의 악화와 폐기능과의 상관관계에 대하여는 추가적인 연구가 필요할 것이다.

자발성 기흉이 발생할 경우 일반적인 기흉에 대한 치료를 진행하지만 재발하거나 치료가 잘 되지 않는 경우에는 수술적 치료 혹은 흉막유착술을 시행할 수 있다. 다발성 폐낭종이 있는 경우 폐기능이 정상이라면 일반적으로 항공 여행은 안전하나 폐기능 저하된 경우에는 주의를 요하며 수중 잠수는 하지 않는 것이 바람직하다.¹⁷⁾ BHD 증후군 환자에서 흡연과 자발성 기흉 간의 관계는 명확하지 않지만 흡연이 자발성 기흉 및 신장암의 위험 요소임을 감안할 때 금연 또한 권고된다.⁵⁾

본 증례에서는 발견되지 않았으나 Birt-Hogg-Dubé 증후군의 신장종양은 남자에게 호발하고 20에서 55세 사이에서 주로 발생하며 양측성 및 다발성의 특징을 갖는다.¹⁰⁾ 신장종양이 발생할 경우 임상적으로 치명적일 수 있기에 추적 관찰이 필요하다. 명확한 권고

안이 발표되지는 않았지만 신장초음파의 경우 작은 종양을 발견하기 어려워 전산화 단층촬영 및 자기공명영상으로 해마다 추적 관찰하는 것을 권고하고 있다.⁵⁾

본 증례에서는 기관지천식 치료 중 다발성 폐낭종이 발견되어 시행한 유전자 검사상 *FLCN* 유전자 변이가 발견되어 BHD 증후군을 진단하였다. 많은 임상사들이 천식 환자 추적 관찰 중 천식 악화 등 다양한 이유로 흉부 전산화 단층촬영을 진행하는데 이 증례처럼 다발성 폐낭종이 발견되는 경우 BHD 증후군을 의심하여 유전자 검사를 시행해 볼 필요가 있을 것으로 생각된다.

REFERENCES

- Birt AR, Hogg GR, Dube WJ. Hereditary multiple fibrofolliculomas with trichodiscomas and acrochordons. *Arch Dermatol* 1977;113:1674-7.
- Roth JS, Rabinowitz AD, Benson M, Grossman ME. Bilateral renal cell carcinoma in the Birt-Hogg-Dubé syndrome. *J Am Acad Dermatol* 1993; 29:1055-6.
- Toro JR, Glenn G, Duray P, Darling T, Weirich G, Zbar B, et al. Birt-Hogg-Dubé syndrome: a novel marker of kidney neoplasia. *Arch Dermatol* 1999; 135:1195-202.
- Schmidt LS, Warren MB, Nickerson ML, Weirich G, Matrosova V, Toro JR, et al. Birt-Hogg-Dubé syndrome, a genodermatosis associated with spontaneous pneumothorax and kidney neoplasia, maps to chromosome 17p11.2. *Am J Hum Genet* 2001;69:876-82.
- Menko FH, van Steensel MA, Giraud S, Friis-Hansen L, Richard S, Ungari S, et al. Birt-Hogg-Dubé syndrome: diagnosis and management. *Lancet Oncol* 2009;10:1199-206.
- Kim EH, Jeong SY, Kim HJ, Kim YC. A case of Birt-Hogg-Dubé syndrome. *J Korean Med Sci* 2008;23:332-5.
- Yoon SB, Park CK, Kang MK, Lee SJ, Han DH, Ki CS, et al. A case of Birt-Hogg-Dubé syndrome diagnosed by a folliculin gene mutation. *Korean J Med* 2011;81:102-6.
- Bae HJ, Woo OH, Yong HS, Kang EY, Kim HK, Choi YH, et al. Spontaneous pneumothorax in Birt-Hogg-Dubé syndrome: two case reports. *J Korean Soc Radiol* 2011;64:39-43.
- Seo M, Lim DH, Song JS, Park CS, Chae EJ, Song JW. Two cases of Birt-Hogg-Dubé syndrome with pulmonary cysts. *Korean J Med* 2014;87: 477-83.
- Zbar B, Alvord WG, Glenn G, Turner M, Pavlovich CP, Schmidt L, et al. Risk of renal and colonic neoplasms and spontaneous pneumothorax in the Birt-Hogg-Dubé syndrome. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2002; 11:393-400.
- Hartman TR, Nicolas E, Klein-Szanto A, Al-Saleem T, Cash TP, Simon MC, et al. The role of the Birt-Hogg-Dubé protein in mTOR activation and renal tumorigenesis. *Oncogene* 2009;28:1594-604.
- Lopez V, Jorda E, Monteagudo C. Birt-Hogg-Dubé syndrome: an update. *Actas Dermosifiliogr* 2012;103:198-206.
- Vincent A, Farley M, Chan E, James WD. Birt-Hogg-Dubé syndrome: a review of the literature and the differential diagnosis of firm facial papules. *J Am Acad Dermatol* 2003;49:698-705.
- Tobino K, Hirai T, Johkoh T, Kurihara M, Fujimoto K, Tomiyama N, et al. Differentiation between Birt-Hogg-Dubé syndrome and lymphangioliomyomatosis: quantitative analysis of pulmonary cysts on computed tomography of the chest in 66 females. *Eur J Radiol* 2012;81:1340-6.

15. Butnor KJ, Guinee DG Jr. Pleuropulmonary pathology of Birt-Hogg-Dubé syndrome. *Am J Surg Pathol* 2006;30:395-9.
16. Toro JR, Pautler SE, Stewart L, Glenn GM, Weinreich M, Toure O, et al. Lung cysts, spontaneous pneumothorax, and genetic associations in 89 families with Birt-Hogg-Dubé syndrome. *Am J Respir Crit Care Med* 2007; 175:1044-53.
17. Gupta N, Seyama K, McCormack FX. Pulmonary manifestations of Birt-Hogg-Dubé syndrome. *Fam Cancer* 2013;12:387-96.
18. Cho MH, Klanderman BJ, Litonjua AA, Sparrow D, Silverman EK, Raby BA. Folliculin mutations are not associated with severe COPD. *BMC Med Genet* 2008;9:120.
19. Furuya M, Nakatani Y. Birt-Hogg-Dubé syndrome: clinicopathological features of the lung. *J Clin Pathol* 2013;66:178-86.