REVIEW ARTICLE

ISSN 2508-190X

CLL 4(1):9-12, 2019

www.kslymph.or.kr

일차성 림프부종의 유전학적 고찰

울산대학교 의과대학 서울아산병원 어린이병원 소아청소년과학교실

이 범 희

Genetic Evaluation for Primary Lymphedema

Beom Hee Lee, MD

Department of Pediatrics, Asan Medical Center Children's Hospital, College of Medicine, University of Ulsan, Seoul, Korea

Lymphedema is caused by the abnormal development of lymphatic system, trauma, injury, surgery or toxic damage. It is classified as primary or secondary when it is congenital or acquired, respectively. Primary lymphedema can be isolated or a manifestation of a syndromic disorder. Currently, more than 20 genes have been suggested to be associated or responsible for primary lymphedema. In this review, the clinical manifestations of syndromic or isolated primary lymphedema are described with their causative genetic defects.

Key Words: Congenital · Genetic · Lymphedema · Primary

서 론

림프부종(lymphedema)는 림프액 흐름의 장애 혹은 림프액 흡수의 결핍에 의해 간질액이 신체 일부에 축적되어 생기는 병적 현상이다. 주로 사지를 침범하며, 림프관의 형성 이상 혹은 신체의 손상, 수술 혹은 독성 물질에 의해 림프관의 손상에 의하여 발생한다[1].

림프부종은 선천성으로 발생할 경우 일차성 림프부종이라 명명하고, 수술, 감염, 비만, 손상, 암 등에 의하여 발생하는 경우 이차성 림프부종이라고 명명한다. 일차성 림프부종은 인구 10만명당 1명의 유병률을 보이고, 주로 소아기에 발생하지만, 다양한 연령대에 발생할 수 있다[2].

▸Received: April 17, 2019, ▸Accepted: May 8, 2019
Address for correspondence: **Beom Hee Lee,** MD, PhD
Department of Pediatrics, Asan Medical Center Children's Hospital, University of Ulsan College of Medicine, 88, Olympic-ro 43-gil, Songpa-Gu, Seoul 05505, Korea
Tel: +82-2-3010-5950, Fax: +82-2-3010-4702
E-mail: bhlee@amc.seoul.kr

최근 유전학적 진단법의 발달과 더불어 일차성 림프부종의 다양한 유전적 원인이 알려지게 되었고[1], 본 종설에서는 이러한 일차성 림프부종의 유전적 원인에 대한 고찰을 하고자 한다.

본 론

1. 일차성 림프부종

일차성 림프부종은 매우 드물며, 림프관의 발달에 관여하는 유전자의 결핍 혹은 림프액의 배액 체계의 발달에 관여하는 유전자의 결핍에 의하여 발생한다. 일차성 림프부종은 동반 증상 없이 단독성으로 발생하는 경우가 있고, 다른 선천성 증후군의 동반 증상으로 발생한다.

2. 증후군 성 일차성 림프부종

증후군 성 일차성 림프부종은 다양한 선천성 증후군의 동반 증상으로 림프부종이 발생하는 질환이다. 림프부종을 동반하는 증후군은 Table 1와 같이 매우 다양하며, 대표적 증후군성 일차성 림프부종을 설명하면 아래와 같다[1,3,4].

Copyright © 2019 Korean Society of Lymphedema
This is an Open Access article distributed under the terms of the Creative Commons Attribution Non-Commercial License (http://creativecommons.org/licenses/by-nc/4.0/).

1) 터너 증후군

터너 증후군은 가장 흔한 유전 질환 중 하나로 여성 2,500-3,500명당 1명의 꼴로 발생하는 질환이다. 염색체 검사 상 X 염색체의 결실이 보이며, 저신장, 짧고 굵은 목, 심장 기형, 림프부종이 보이는 질환이다.

2) 누난 증후군

누난 증후군은 가장 흔한 유전 질환 중 하나로 성별에 관계없이 발생한다. 인구 1,000-1,500명당 1명의 꼴로 발생한다. 임상 증상은 터너 증후군처럼 저신장, 짧고 굵은 목을 특징으로 하나, 남자에서도 발생하는 질환이며, 양안 격리, 처진 눈꼬리, 안검 하수, 낮은 귀 등의 얼굴 생김새를 보인다. 흉곽 혹은 장내 림프부종이 동반될 수 있다.

누난 증후군은 유전자 질환으로 Ras-MAPK 신호 전달체계를 구성하는 다양한 유전자의 이상으로 발생하며, Table 1에서 제시된 대표적인 유전자 외에도 10개 이상의 원인 유전자들이 알려져 있으며, 최근에는 Rasopathy로 명명하기도 한다[5].

3) 결절성 경화증

결정성 경화증은 12,500명에 1명 꼴로 발생하며, 얼굴에 혈관섬유종, 심장 횡문근종, 폐 및 콩팥에 혈관근지방종, 뇌의 결절 등을 특징으로 하는 질환으로 림프부종 또한 동반될 수 있다.

4) Klippel-trenaunay 증후군/Park-Weber 증후군/ Proteus 증후군

본 증후군은 신체의 일부의 과도한 성장이 생기며, 피부 모세혈관의 다발성 증식, 정맥 혹은 림프관의 증식이 보이는 드문 증후군이다.

최근에 혈관 혹은 림프관의 증식이 있는 조직에서 차세대 염기서열 분석법을 이용하여 유전적 이상이 모자이시즘으로 발생하는 것을 알게 되었다. 본 질환의 유전적 발견이 중요한 의미는 이들 질환의 원인 유전자들이 주로 PI3K-AKT-mTOR 신호전달체계에 관여하는 단백을 전사하기 때문이다[6].

본 질환들의 유전적 원인을 밝히는데 있어서 중요한 점은 돌연변이의 모자이시즘에 의해 질환이 침범된 조직에서 유전자

Table 1. Syndromic Primary Lymphedema

	Inheritance	OMIM	Gene
Choanal atresia/lymphedema syndrome	AR	613611	PTPN14
Cholestasis lymphedema syndrome (Aagenaes syndrome)	AR	214900	LCS1
Ectodermal dysplasia, anhidrotic, with immunodeficiency, osteopetrosis, and lymphedema	X linked	300301	IKBKG
Fetal chylothorax	AD	603523	ITGA9
Hennekam lymphangiectasia lymphedema syndrome	AR	235510	CCBE1
Hennekam lymphangiectasia lymphedema syndrome 2	AR	616006	FAT4
Hypotrichosis-lymphedema-telangiectasia (renal defect) syndrome	AR	607823	SOX18
Klippel-Trenaunay syndrome	sporadic	149000	PIK3CA
Lymphedema-distichiasis syndrome	AD	153400	FOXC2
Microcephaly, chorioretinopathy, lymphedema mental retardation syndrome	AD	152950	KIF11
Noonan syndrome	AD	163950	PTPN11 (SHP2)
		610733	SOS1
		609942	KRAS
		611553	RAF1
Parkes Weber syndrome	AD	608354	RASA1
Primary lymphedema with myelodysplasia (Emberger syndrome)	AD	614038	GATA2
Proteus syndrome	Sporadic	176920	AKT1
Tuberous sclerosis-1	AD	191100	TSC1
Tuberous sclerosis-2	AD	613254	TSC2
Turner syndrome	Sporadic	300582	45X
Yellow nail syndrome	Sporadic	153300	unknown

검사를 해야 원인을 밝힐 수 있으며, 혈액과 같은 질환이 침범되지 않은 조직에서는 돌연변이를 발견 못할 가능성이 높다.

본 질환군의 유전적 원인의 발견은 새로운 치료법의 개발에 중요한 근거가 되었다. PI3K-AKT-mTOR 신호전달체계를 조절할 수 있는 beta-blocker, mTOR inhibitor가 본 질환군에서 치료약제로 시도되고 있으며[7-10], 최근에는 PIK3CA를 표적하는 약품도 일부 환자에서 투약되어 놀라운 임상 효과를 보이기도 하였다[11].

2. 단독성 일차 림프부종

단독성 일차 림프부종은 림프부종 외에 다른 신체적인 특징은 없는 경우가 대부분이다. 대개 발생 연령에 따라 아래의 아형이 있다.

1) Hereditary lymphedema type IA (primary congenital lymphedema/Nonne–Milroy lymphedema) [OMIM 153100]

대개 2세 미만의 소아기에 발생하고, FLT4 (VEGFR3) 유전자의 돌연변이가 원인이며, 상염색체 우성으로 유전된다[12]. 주로 양측 다리의 림프부종이 특징이며, 양측에 차이가 있을 수 있다. 일부는 고환 부종, 손톱 들림, 유두 종증, 정맥 확장 등이 동반될 수 있다. 일부 환자는 연령이 증가하면서 악화되기도 하나, 일부 환자는 호전되기도 한다.

2) Hereditary lymphedema type IB [OMIM 611944]

증상은 IA와 비슷하고, 상염색체 우성 유전 양상이나, 아직 정확한 원인 유전자를 모른다.

3) Hereditary lymphedema type IC [OMIM 613480]

생후 1세부터 사춘기 이후까지 발생 연령은 다양하며, 상염색체 우성 유전을 하고, GJC2 유전자의 원인에 의해 발생한다.

4) Hereditary lymphedema type ID (Milroy–like lymphedema) [OMIM 615907]

증상은 IA와 비슷하고, 상염색체 우성 유전 양상이고, VEGFC가 원인 유전자이다.

5) Hereditary lymphedema type II (Meige's disease) [OMIM 153200]

주로 사춘기 이후 발생하며 주로 양측 하지에 림프부종이 발생하나, 신체 다른 부위(상지, 얼굴, 기도 등)에도 발생할 수 있다. 상염색체 우성 유전 양상이다.

결 론

현재까지 원발성 림프부종 질환 환자의 약 30% 정도가 유전적 진단이 가능한 상황이며, 20개 이상의 원인 유전자가 알려져 있다. 대부분 상염색체 우성 유전을 한다. 각각의 질환을 진단하기 위해 자세한 임상상에 대한 고찰을 바탕으로 원인 유전자를 선별하여 검사하는 방법이 있으나, 차세대 염기 서열 분석법의 보편화에 따라 여러 개의 유전자를 한꺼번에 검사하는 방식도 점차 보편화될 것으로 예상된다. 그러나 일부 질환은 침범된 질환 조직에서 검사해야 유전적 원인을 밝힐 수 있으므로, 의심되는 질환의 유전적 원인에 대한 사전 지식을 바탕으로 적절한 검사 조직과 검사 방법에 대한 선택이 필요하겠다.

일차성 림프부종의 원인이 되는 유전자들은 대부분 혈관 내피세로 성장 인자(Vascular endothelial growth factor, VEGF)의 신호 전달체계에 관여하거나 연관된 단백질을 전사한다. 최근 Klippel-Trenaunay 증후군에 환자에 대한 표적 치료의 경험은 향후 이들 일차성 림프부종 질환군 환자에게 새로운 치료법의 하나로 제시될 가능성이 높다.

Disclosure

This research was supported in part by the Bio & Medical Technology Development Program of the National Research Foundation (NRF) funded by the Korean government (NRF-2018M3A9H1078335).

REFERENCES

1. Michelini S, Paolacci S, Manara E, Eretta C, Mattassi R, Lee BB, et al. Genetic tests in lymphatic vascular malformations and lymphedema. J Med Genet 2018;55:222-232.
2. Smeltzer DM, Stickler GB, Schirger A. Primary lymphedema in children and adolescents: a follow-up study and review. Pediatrics 1985;76:206-218.
3. Grada AA, Phillips TJ. Lymphedema: Diagnostic workup and management. J Am Acad Dermatol 2017;77:995-1006.

4. Grada AA, Phillips TJ. Lymphedema: Pathophysiology and clinical manifestations. J Am Acad Dermatol 2017;77:1009-1020.
5. Lee BH, Kim JM, Jin HY, Kim GH, Choi JH, Yoo HW. Spectrum of mutations in Noonan syndrome and their correlation with phenotypes. J Pediatr 2011;159:1029-1035.
6. Kang HC, Baek ST, Song S, Gleeson JG. Clinical and genetic aspects of the segmental overgrowth spectrum due to somatic mutations in PIK3CA. J Pediatr 2015;167:957-962.
7. Adams DM, Trenor CC, Hammill AM, Vinks AA, Patel MN, Chaudry G, et al. Efficacy and safety of sirolimus in the treatment of complicated vascular anomalies. Pediatrics 2016;137:e20153257.
8. Lackner H, Karastaneva A, Schwinger W, Benesch M, Sovinz P, Seidel M, et al. Sirolimus for the treatment of children with various complicated vascular anomalies. Eur J Pediatr 2015;174:1579-1584.
9. Triana P, Dore M, Cerezo VN, Cervantes M, Sanchez AV, Ferrero MM, et al. Sirolimus in the treatment of vascular anomalies. Eur J Pediatr Surg 2017;27:86-90.
10. Pfohler C, Janssen E, Buecker A, Vogt T, Muller CS. Successful treatment of a congenital extra-truncal vascular malformation by orally administered propranolol. J Dermatolog Treat 2015;26:59-62.
11. Venot Q, Blanc T, Rabia SH, Berteloot L, Ladraa S, Duong JP, et al. Targeted therapy in patients with PIK3CA-related overgrowth syndrome. Nature 2018;558:540-546.
12. Karkkainen MJ, Ferrell RE, Lawrence EC, Kimak MA, Levinson KL, McTigue MA, et al. Missense mutations interfere with VEGFR-3 signalling in primary lymphoedema. Nat Genet 2000;25:153-159.