

ABCA1 유전자의 새로운 돌연변이로 인한 Tangier병 1예

¹국립경찰병원 내과, ²성균관대학교 의과대학 삼성서울병원 진단검사의학과

박형기¹ · 서승오¹ · 안석진¹ · 정준오¹
박상준¹ · 김희진² · 박형두²

A case of Tangier disease with two novel mutations in the ATP-binding cassette transporter A1 gene

Hyung Ki Park, M.D.¹, Seong O Suh, M.D.¹, Seok Jin Ahn, M.D.¹, Jun-Oh Jung, M.D.¹,
Sang Jun Park, M.D.¹, Hee-Jin Kim, M.D.², and Hyung-Doo Park, M.D.²

¹Department of Internal Medicine, National Police Hospital;

²Department of Laboratory Medicine and Genetics, Samsung Medical Center,
Sungkyunkwan University School of Medicine, Seoul, Korea

Tangier disease (TD) is a rare autosomal recessive disorder of lipoprotein metabolism characterized by extremely low levels of high-density lipoprotein cholesterol (HDL-C) and apolipoprotein (apo) A-I resulting in accumulation of cholesterol esters in various organs. TD is caused by mutations in the ATP-binding cassette transporter A1 (ABCA1) gene. Here, we present the first case report of a Korean patient with TD. A 45-year-old man had corneal opacity, intestinal mucosa abnormalities, and extremely low levels of HDL-C (1.8 mg/dL) and apo A-I (<10 mg/dL), consistent with a diagnosis of TD. Histologically, foamy macrophages were recognized in the submucosa of the duodenum and colon. We performed PCR-sequencing for all ABCA1 coding exons to confirm genetic abnormalities. Two novel mutations in the ABCA1 gene were identified: *i.e.*, c.3148G>T (p.G1050X) nonsense mutation and c.3202C>T (p.R1068C) missense mutation. The c.3202C>T mutation was not found in 192 normal control alleles. (Korean J Med 78:241-246, 2010)

Key Words: Tangier Disease; ATP binding cassette transporter 1; Cholesterol, HDL; Corneal opacity

서 론

Tangier병의 지침 증례는 1961년 Frederickson 등이 보고한 5세, 6세 남매 환자였다. 그들은 오렌지색으로 변색된 편도 비대를 가지고 있었으며 편도는 콜레스테롤이 축적된 대식 세포로 채워져 있었다. 또한 특징적으로 혈중 HDL-C 수치는

매우 낮았으며, 간과 비장도 비대해져 있었다¹⁾. 이와 같은 특이한 임상양상을 가진 질병에 대해서 그 환자들의 거주지, 미국 체사피크(Chesapeake)만에 인접한 Tangier섬의 이름을 따 명명하였다. 그 이후로 Tangier병은 그 특이한 임상양상으로 보고되어 오다가 1999년에 이르러서야 그 원인이 9번 염색체 장완 31 부위에 위치한 ABCA1 유전자의 결함임

• Received: 2009. 7. 8

• Accepted: 2009. 8. 11

• Correspondence to Seong O Suh, M.D., Department of Internal Medicine, National Police Hospital, 58 Garakbon-dong, Songpa-gu, Seoul 138-708, Korea E-mail: tgrw100@hanmail.net

Table 1. Patient lipid profiles

	Value (mg/dL)	Normal range (mg/dL)
Total cholesterol	67.0	<200
Free cholesterol	22.0	<200
Cholesteryl ester	45.0	<200
HDL-C	1.8	35~50
LDL-C	45.7	40~130
TG	140.1	50~200
Apo A-I	<10.0	110~180
Apo A-II	2.8	25.1~34.5
Apo C-II	2.9	1.6~4.2
Apo C-III	4.0	5.5~9.5

HDL-C, high-density lipoprotein cholesterol; LDL-C, low-density lipoprotein cholesterol; TG, triglyceride; Apo, apolipoprotein.

이 밝혀졌으며^{2,4)} 현재까지 약 50개 이상의 돌연변이가 알려졌다⁵⁾. Tangier병은 전 세계적으로 드문 질환이며 아직 우리나라의 증례보고는 없다. 저자들은 현재까지 보고된 적이 없는 유전자 점돌연변이에 의한 Tangier병 1예를 경험하였기에 문헌고찰과 함께 보고하는 바이다.

증 례

환 자: 이○주, 남자, 45세

현병력: 운전 중 발생한 흉부 불편감을 주소로 내원하였다. 그 불편감은 첫 발생이었고, 식은땀이나 방사통 등을 동반하지 않았으며, 발생 수 초 후에 자연적으로 소실되었다. 그 후 재발되지 않았다.

과거력: 약 10년부터 양안의 시력저하를 호소했으나 진료

를 받은 적은 없었다. 그 외 특이사항은 없었다.

가족력: 2남 3녀 중 첫째, 부친의 당뇨병 이외에 다른 가족의 병력은 자세히 모르는 상태였다.

사회력: 10갑년의 흡연력이 있었고, 15년 전 중단한 상태이었다.

약물력: 특이사항 없었다.

이학적 소견: 내원 당시 활력징후는 120/80 mmHg, 맥박수 70회/분, 호흡수 14회/분, 체온 36.7℃였다. 전신상태는 양호하였으며 키 174 cm, 몸무게 62 kg, 신체질량지수 20.4 kg/m²이었다. 편도비대 및 편도 점막의 변색은 없었고, 호흡음은 정상이었으며, 심잡음은 들리지 않았다. 복부진찰상 간 및 비장은 촉진되지 않았다. 전신에 림프절병증은 없었으며, 피부의 황색종(xanthoma)은 없었다. 신경학적 검사는 정상이었다. 그 외 특이소견은 없었다.

검사실 소견: 혈청 지질 검사 소견은 표 1과 같았다. 말초 혈액 소견은 백혈구 4,600/uL, 혈색소 13.2 g/dL, 혈소판 134,000/uL로 정상이었다. 간기능 검사는 AST 21 IU/L, ALT 13 IU/L, 총 빌리루빈 1.1 mg/dL, 알부민 4.4 g/dL이었고, 프로트롬빈시간 11.7 sec (108%), HBsAg은 음성이었다. 공복 시 혈당 96 mg/dL이었고, BUN 11.5 mg/dL, creatinine 0.63 mg/dL이었으며, 소변 검사는 정상이었다. 혈청과 소변으로 시행한 단백질 전기영동 검사 및 면역고정 검사(immunofixation electrophoresis)에서 특이소견은 없었다.

내시경 검사 소견: 상부위장관내시경 검사에서 십이지장 제2부에 황색의 점막반들이 관찰되었다(그림 1). 대장내시경 검사에서 대장의 점막은 전체적으로 옅은 황갈색으로 변색되어 있었고, 1~3 mm 크기의 수많은 갈색반점들이 산재해

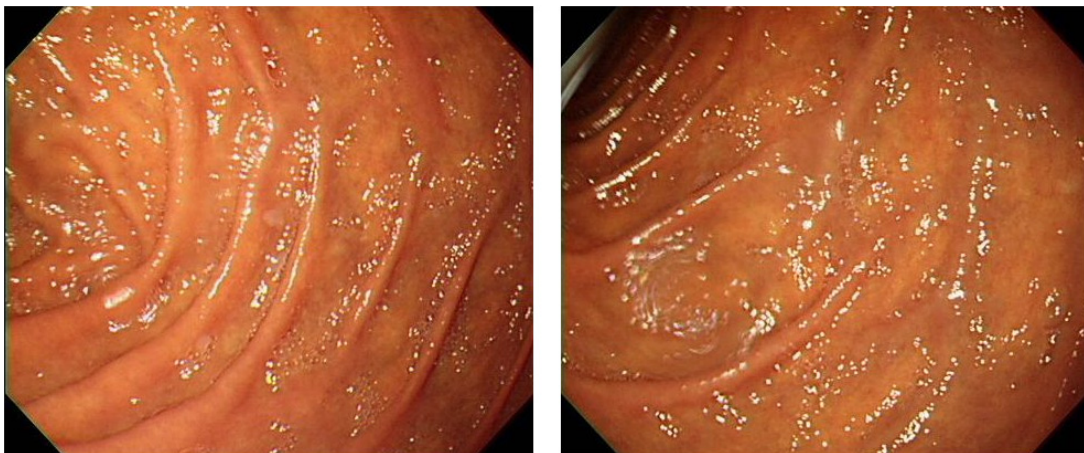


Figure 1. Esophagogastroduodenoscopy findings. Multiple yellow-orange patches were observed in the second portion of the duodenum.

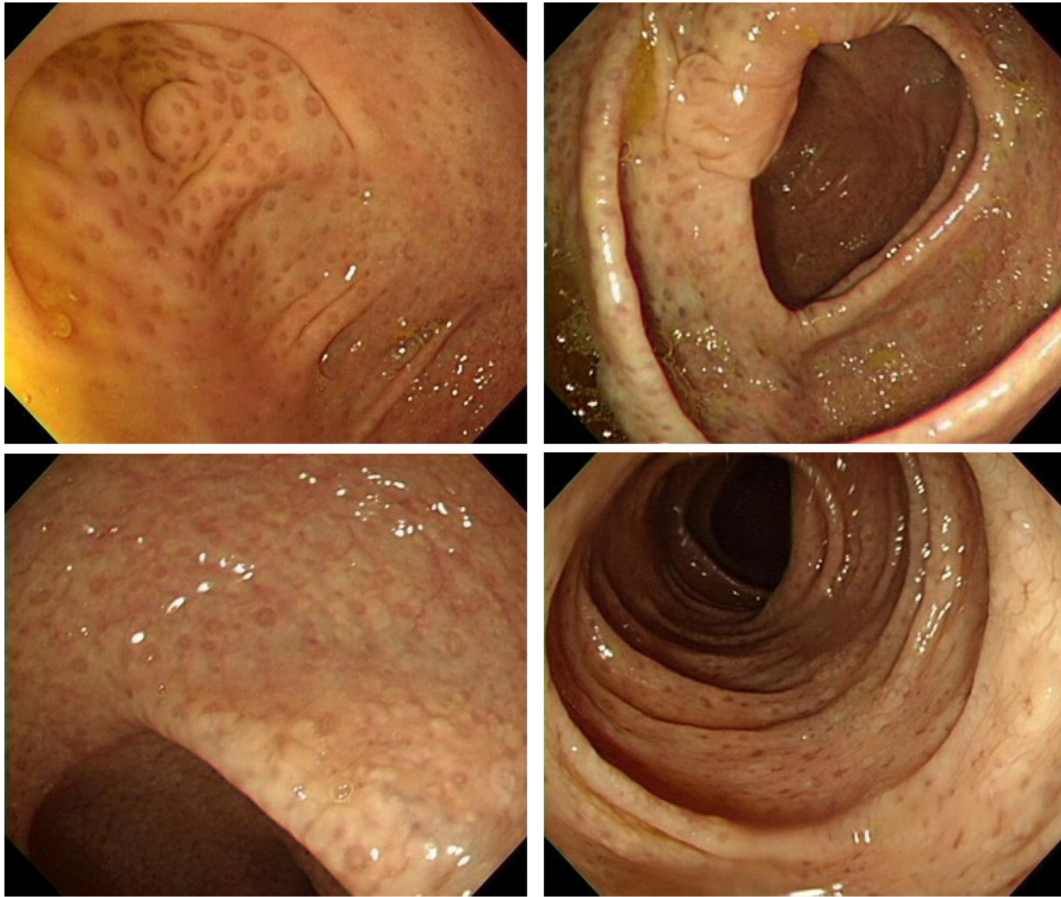


Figure 2. Colonoscopy findings. The mucosa from the rectum to the cecum was discolored light brown and studied with brownish, spotty patches 1~3 mm in diameter.

있었으며, 점막하층의 혈관구조는 소실되어 있었다(그림 2).

병리조직 검사 소견: 십이지장의 점막하층과 맹장의 점막하층 및 횡행결장의 점막고유층에서 거품모양의 대식세포(foamy macrophage)들이 관찰되었고, 맹장의 점막내근육층은 공포모양으로 변해있었다(그림 3).

안과 검사 소견: 세극등 검사에서 양안의 각막혼탁이 확인되었다(그림 4).

방사선 검사 소견: 복부 초음파 검사에서 이상소견은 없었고, 고형장기의 크기는 정상이었다.

심장 검사 소견: 심전도는 정상이었고, 경흉부 심초음파 검사에서도 특이소견은 없었다. 운동부하 검사에서 10분 53초 동안 검사를 진행하여 목표 심박수에 도달하였으며 심전도의 의미있는 변화는 관찰되지 않았고, 환자는 흉통을 호소하지 않았다.

유전자 검사 소견: 환자의 DNA를 이용하여 ABCA1 유전자의 모든 엑손과 엑손-인트론 인접부위에 대하여 저자들이

직접 디자인한 프라이머를 이용하여 직접염기서열 검사를 실시하였고, c.3148G>T와 c.3202C>T의 두 가지 점돌연변이를 확인하였다(그림 5). 그 중 c.3148G>T는 1,050번째 아미노산이 glycine에서 정지코돈으로 바뀌는 무의미돌연변이(p.G1050X)를 보였으며, 이는 아미노산 시퀀스의 조기종결에 따른 단백질의 구조 변화로 인해 apo A-I -매개성 콜레스테롤 대사에 영향을 미칠 것으로 추정되었다. 두 번째 염기변이인 c.3202C>T는 1068번째 아미노산이 arginine에서 cysteine으로 변하는 과오돌연변이(p.R1068C)를 유발하는데, 컴퓨터상의 가상실험인 PolyPhen (<http://genetics.bwh.harvard.edu/pph/>) 결과에서 돌연변이의 가능성이 큰 것으로 나타났다. 무의미돌연변이는 그 특성상, 그리고 과오돌연변이는 192개의 정상인 대립유전자를 직접염기서열법으로 확인했을 때에도 변이가 발견되지 않아서 돌연변이로 생각되었으며, 이것들은 모두 기준에 보고된 적이 없는 새로운 돌연변이였다.

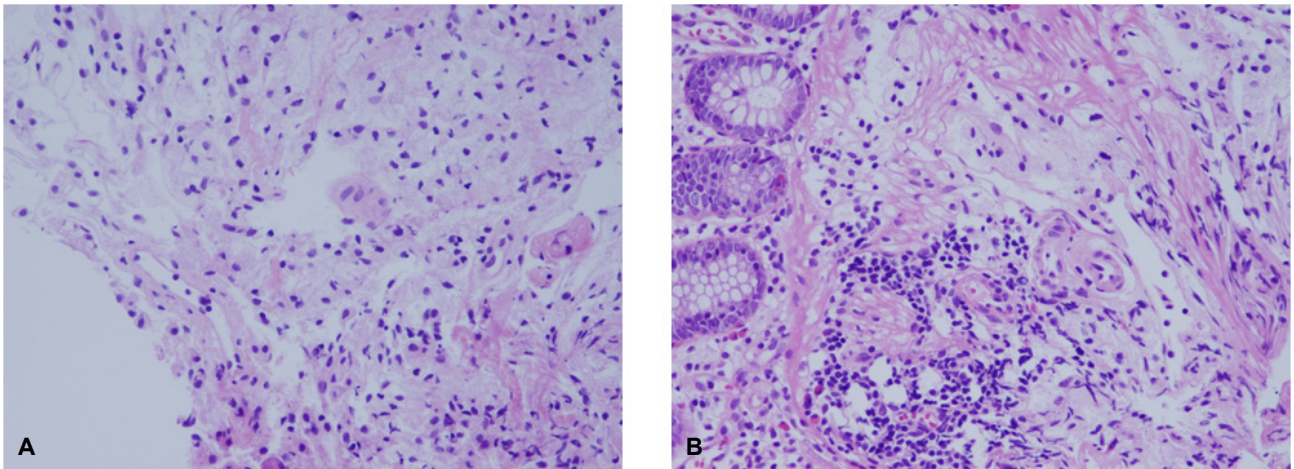


Figure 3. Microscopically, foamy macrophages were present in the submucosa of the duodenum (A) and cecum (B). Vacuolar changes were also observed in the muscularis mucosa of the cecum (hematoxylin and eosin staining, $\times 200$).

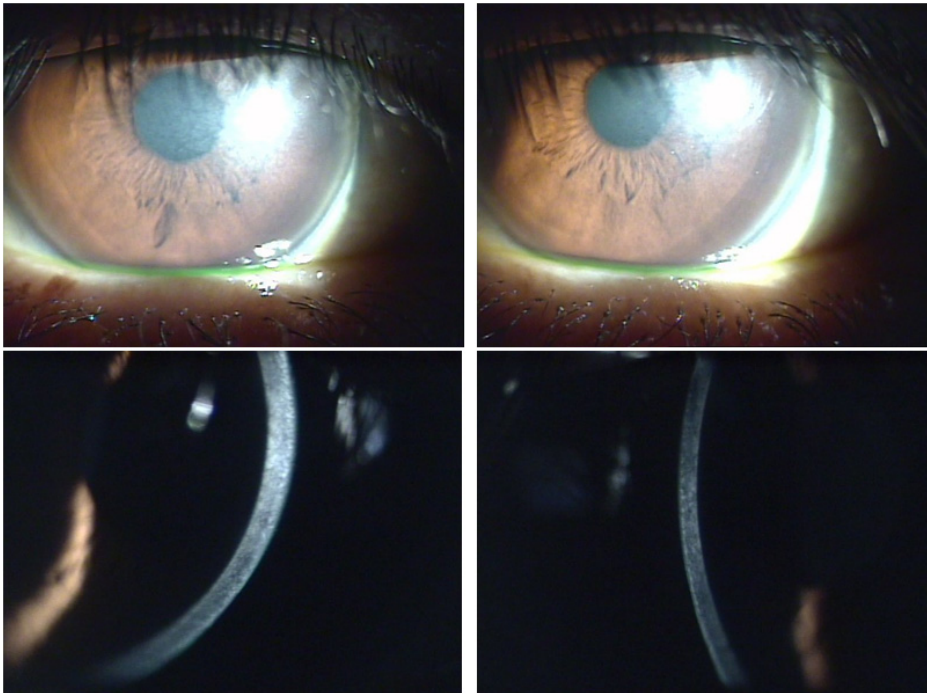


Figure 4. Slit-lamp view of the cornea: Broad and slit beam showed a geographic pattern of opacity in the posterior part of the stroma in both eyes.

치료 및 경과: 각막혼탁과 관상동맥 질환에 대한 추가검사를 권유하였으며 특별한 치료 없이 경과관찰 중이다.

고 찰

ABCA1 유전자는 세포 내 콜레스테롤 및 인지질(phospholipid)을 세포 밖으로 능동 수송하는데 있어서 중요한 역할을 하는 물질인, 콜레스테롤 유출 조절 단백질(cholesterol

efflux regulatory protein, CERP)을 암호화 하는데, Tangier병에서는 이 유전자의 결함으로 혈중 HDL-C의 저하와 세포 내의 콜레스테롤 에스테르(cholesterol ester)의 축적이 일어난다^{4,6)}. 이는 신체 여러 부위, 특히 대식세포가 풍부한 조직에 호발하여 오렌지색 편도비대, 림프절비대, 비장비대, 간비대, 말초신경병증, 장관 점막의 황색 변성, 각막혼탁 등 Tangier병의 특징적인 임상양상을 유발한다. 또한 그 침범된 조직에서는 특징적으로 거품세포(foam cell)들이 잘 관찰되는데, 편

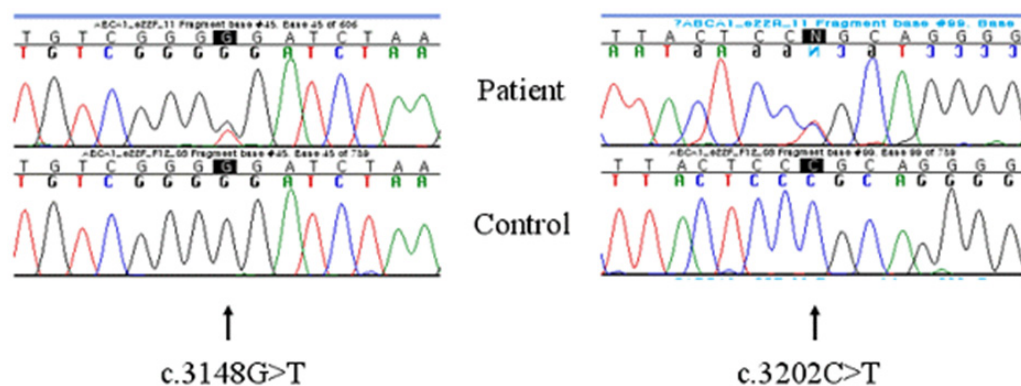


Figure 5. PCR-sequencing of the *ABCA1* gene in a Tangier patient. The patient was heterozygous for the c.3148G>T and c.3202C>T mutations. The normal control showed wild-type sequence at each of the mutant sites.

도, 간, 공장, 직장, 말초신경 등에서 확인되었다^{7,9)}. 또한 관상동맥 질환의 위험성이 높아지는 것으로 알려졌다⁷⁾.

Schaefer 등은 Tangier병 27예의 분석하여 임상양상의 빈도를 보고하였다. 편도의 이상소견 15/25 (이상소견을 나타낸 환자 수/ 평가받은 환자 수), 인두점막의 황색 반점 및 림프소절(lymphoid follicle) 22/27, 비장비대 17/27, 신경병증 14/27, 림프절비대 6/27, 각막혼탁 10/25 등이 관찰되었고, 특히 직장 점막의 이상소견은 평가를 시행한 10예 모두에서 관찰되었다¹⁰⁾. Tarao 등도 Tangier병 35예의 임상양상을 분석하면서 직장 점막의 이상소견을 강조하였는데, 직장을 평가한 13예 모두에서 점막의 이상소견이 확인되었고, 그 조직검사를 시행한 10예 모두에서 거품세포(foam cell)가 존재하였다고 보고하면서, Tangier병이 의심될 때는 직장경 검사와 그 조직검사를 우선적으로 시행해야 한다고 주장하였다⁹⁾.

또한 Tangier병에서는 혈청지질 검사의 이상소견을 보인다. 정상적으로 세포 내의 콜레스테롤은 세포 밖으로 유출된 후 세포 밖에 있는 apo A-I과 결합하여 HDL-C이 생성되는데¹¹⁾, Tangier 병에서는 이러한 콜레스테롤 유출에 관여하는 ABCA1 유전자의 결함으로, apo A-I과 apo A-II의 이화가 촉진되고, 비정상적인 구조로 생성된 HDL-C 역시 빨리 퇴화된다^{12,13)}. Tangier병 54예를 분석한 자료에 의하면, 각 수치의 평균 값은 HDL-C 3 mg/dL (정상수치의 6%), apo A-I 10 mg/dL 이하, 총 콜레스테롤 68 mg/dL (정상수치의 32%), TG 201 mg/dL (정상수치의 162%) 그리고 LDL-C 50 mg/dL (정상수치의 37%)이었다⁷⁾.

ABCA1 유전자의 돌연변이는 Tangier병뿐만 아니라 가족성 고밀도지질단백질 결핍증(Familial HDL deficiency)에서도

관찰된다¹⁴⁾. 상염색체 우성 유전을 하는 이 질환은 Tangier 병보다 HDL-C 결핍의 정도가 심하지 않으며, 세포 내 콜레스테롤의 축적에 의한 임상양상이 관찰되지 않는다. 아직까지 이 두 질환 사이의 유전적인 경계가 명확히 밝혀지지는 않았다.

요 약

본 증례의 환자는 Tangier병의 전형적인 임상양상을 가지고 있다. 극히 낮은 혈중 HDL-C, apo A-I 및 apo A-II 수치를 나타냈다. 십이지장과 대장 점막의 육안적인 이상소견이 관찰되었고, 그 조직 검사에서 점막하층의 거품모양의 대식세포들이 확인되었다. 또한 세극등 검사에서 양안의 각막혼탁이 관찰되었다. 유전자 검사에서는 기존에 보고된 적이 없는 ABCA1 유전자의 새로운 점돌연변이 두 가지가 확인되었다. 본 환자는 HDL-C 감소를 유발할 수 있는 원인으로 알려진 간질환, 단세포군감마글로불린병증(monoclonal gammopathy) 및 심한 중성지방혈증 등의 증거는 없었고, fibrate, 티아졸리디네온(thiazolidinedione), 단백동화스테로이드(anabolic steroid) 등의 투약력은 없었다¹⁵⁾. 또한 장흑색증(melanosis coli)을 야기하는 것으로 알려진 설사제를 사용하지 않았다. 저자들은 국내 첫 Tangier병 환자 1예를 경험하였기에 문헌고찰과 함께 보고하는 바이다.

중심 단어: Tangier병; ABCA1; 고밀도지질단백질; 각막 혼탁

REFERENCES

- 1) Fredrickson DS, Altrocchi PH, Avioli LV, Goodman DS, Goodman HC. *Tangier disease*. *Ann Intern Med* 55:1016-1031, 1961
- 2) Rust S, Rosier M, Funke H, Real J, Amoura Z, Piette JC, Deleuze JF, Brewer HB, Duverger N, Denèfle P, Assmann G. *Tangier disease is caused by mutations in the gene encoding ATP-binding cassette transporter 1*. *Nat Genet* 22:352-355, 1999
- 3) Bodzioch M, Orsó E, Klucken J, Langmann T, Böttcher A, Diederich W, Drobnik W, Barlage S, Büchler C, Porsch-Ozcürümez M, Kaminski WE, Hahmann HW, Oette K, Rothe G, Aslanidis C, Lackner KJ, Schmitz G. *The gene encoding ATP binding cassette transporter 1 is mutated in Tangier disease*. *Nat Genet* 22:347-351, 1999
- 4) Brooks-Wilson A, Marcil M, Clee SM, Zhang LH, Roomp K, van Dam M, Yu L, Brewer C, Collins JA, Molhuizen HO, Loubser O, Ouellette BF, Fichter K, Ashbourne-Excoffon KJ, Sensen CW, Scherer S, Mott S, Denis M, Martindale D, Frohlich J, Morgan K, Koop B, Pimstone S, Kastelein JJ, Genest J Jr, Hayden MR. *Mutations in ABC1 in Tangier disease and familial high-density lipoprotein deficiency*. *Nat Genet* 22:336-345, 1999
- 5) Singaraja RR, Brunham LR, Visscher H, Kastelein JJ, Hayden MR. *Efflux and atherosclerosis: the clinical and biochemical impact of variations in the ABCA1 gene*. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 23:1322-1332, 2003
- 6) Hayden MR, Clee SM, Brooks-Wilson A, Genest J Jr, Attie A, Kastelein JJ. *Cholesterol efflux regulatory protein, Tangier disease and familial high-density lipoprotein deficiency*. *Curr Opin Lipidol* 11:117-122, 2000
- 7) Serfaty-Lacrosniere C, Civeira F, Lanzberg A, Isaia P, Berg J, Janus ED, Smith MP Jr, Pritchard PH, Frohlich J, Lees RS. *Homozygous Tangier disease and cardiovascular disease. Atherosclerosis* 107:85-98, 1994
- 8) Vergani CG, Plancher AC, Zuin M, Cattaneo M, Tramaloni C, Maccari S, Roma P, Catapano AL. *Bile lipid composition and haemostatic variables in a case of high density lipoprotein deficiency (Tangier disease)*. *Eur J Clin Invest* 14:49-54, 1984
- 9) Tarao K, Iwamura K, Fujii K, Miyake H. *Japanese adult siblings with Tangier disease and statistical analysis of reported cases*. *Tokai J Exp Med* 9:379-387, 1984
- 10) Schaefer EJ, Zech LA, Schwartz DS, Brewer HB Jr. *Coronary heart disease prevalence and other clinical features in familial high density lipoprotein deficiency (Tangier disease)*. *Ann Intern Med* 93:261-266, 1980
- 11) Alaupovic P, Schaefer EJ, McConathy WJ, Fesmire JD, Brewer HB Jr. *Plasma apolipoprotein concentrations in familial apolipoprotein A-I and A-II deficiency (Tangier disease)*. *Metabolism* 30:805-809, 1981
- 12) Schaefer EJ, Blum CB, Levy RI, Jenkins LL, Alaupovic P, Foster DM, Brewer HB Jr. *Metabolism of high density lipoprotein apolipoproteins in Tangier disease*. *N Engl J Med* 299:905-910, 1978
- 13) Schaefer EJ, Anderson DW, Zech LA, Lindgren FT, Bronzert TB, Rubalcaba EA, Brewer HB Jr. *Metabolism of high density lipoprotein subfractions and constituents in Tangier disease following the infusion of high density lipoproteins*. *J Lipid Res* 22:217-228, 1981
- 14) Marcil M, Brooks-Wilson A, Clee SM, Roomp K, Zhang LH, Yu L, Collins JA, van Dam M, Molhuizen HO, Loubster O, Ouellette BF, Sensen CW, Fichter K, Mott S, Denis M, Boucher B, Pimstone S, Genest J Jr, Kastelein JJ, Hayden MR. *Mutations in the ABC1 gene in familial HDL deficiency with defective cholesterol efflux*. *Lancet* 354:1341-1346, 1999
- 15) Goldberg RB, Mendez AJ. *Severe acquired (secondary) high-density lipoprotein deficiency*. *J Clin Lipidol* 1:41-56, 2007