

# 호흡부전을 동반한 뇌실주위 이소증 환자의 *FLNA* 유전자 돌연변이 1예

박환희,<sup>1</sup> 박민승,<sup>2</sup> 기창석,<sup>2</sup> 조종범,<sup>1</sup> 이지훈,<sup>1</sup> 김지현,<sup>1,3</sup> 안강모<sup>1,3</sup>

<sup>1</sup>성균관대학교 의과대학 삼성서울병원 소아청소년과, <sup>2</sup>성균관대학교 의과대학 삼성서울병원 진단검사의학과, <sup>3</sup>삼성서울병원 아토피환경보건센터

## A case of *FLNA* gene mutation with respiratory insufficiency and periventricular heterotopia

Hwanhee Park,<sup>1</sup> Min-Seung Park,<sup>2</sup> Chang-Seok Ki,<sup>2</sup> Joongbum Cho,<sup>1</sup> Jeehun Lee,<sup>1</sup> Jihyun Kim,<sup>1,3</sup> Kangmo Ahn<sup>1,3</sup>

<sup>1</sup>Department of Pediatrics, Samsung Medical Center, Sungkyunkwan University School of Medicine, Seoul; <sup>2</sup>Department of Laboratory Medicine and Genetics, Samsung Medical Center, Sungkyunkwan University School of Medicine, Seoul; <sup>3</sup>Environmental Health Center for Atopic Diseases, Samsung Medical Center, Seoul, Korea

Filamin A is an actin-binding protein and, in humans, is encoded by *FLNA* gene in the long arm of X chromosome. Filamin A plays a role in the formation of cytoskeleton by crosslinking actin filaments in cytoplasm. *FLNA* mutations affect cytoskeletal regulatory processes and cellular migrating abnormalities that result in periventricular heterotopia. A 5-month-old girl was hospitalized because of breathing difficulty and was diagnosed as having periventricular heterotopia with laryngomalacia, cricopharyngeal incoordination, pulmonary hypertension, and chronic lung disease. A genetic test was performed to find the cause of periventricular heterotopia, and *FLNA* gene mutation (c.5998+1G>A) was confirmed for the first time in Korea. After discharge, she developed respiratory failure due to a viral infection at 8 months of her age. In spite of management with mechanical ventilation, she died of pneumothorax and pulmonary hemorrhage. Herein, we report a case of *FLNA* gene mutation who presented with periventricular nodular heterotopia with respiratory insufficiency. (*Allergy Asthma Respir Dis* 2019;7:158-164)

**Keywords:** Filamin A, Respiratory insufficiency, Periventricular heterotopia, Korea

## 서론

Filamin A는 280 kDa 크기의 단백질이며, 세포질 내의 액틴(actin) 단백질에 결합함으로써 세포골격 형성에 관여한다.<sup>1</sup> 이 단백질은 X 염색체의 장완(Xq28)에 위치하는 Filamin A, alpha, *FLNA* 유전자에서 발현되는데,<sup>2,3</sup> *FLNA* 유전자의 돌연변이가 발생하면 세포골격 형성 과정에 이상을 초래하여 세포의 형태 및 주변 환경 신호에 따른 이주에 이상이 발생하며,<sup>4</sup> 이는 뇌실주위 결절성 이소증(periventricular nodular heterotopia)을 초래한다.<sup>5</sup> 뇌실주위 결절성 이소증은 신경세포들의 이주 장애로 발생하는 뇌신경 장애로서 뇌실주위의 표면을 따라 이소성 신경세포들의 결절이 남으며,<sup>3</sup> 임상적으로는 정상 혹은 정상보다 약간 낮은 지능저하 및 뇌전증 등의 소견을 나타낸다.<sup>5</sup>

뇌실주위 이소증이 확인된 환자에서 만성폐쇄성폐질환, 미만성 간질성폐질환 등 여러 형태의 호흡기 질환이 보고되며, 보존적인 치료만으로도 경과가 양호하였던 환자부터 폐이식을 시행하거나 호흡부전으로 사망한 증례까지 다양한 임상 경과를 보였다.<sup>6-11</sup> *FLNA* 유전자 돌연변이가 확인된 환자 중에서 호흡기질환과 관련된 임상 양상을 나타내는 보고는 현재까지는 13예가 확인되고 있다(Table 1).<sup>6-12</sup> 그 밖에 *FLNA* 유전자 돌연변이와 관련된 이상으로는 동맥관 개존증, 만성 변비, 심장 판막질환, 근골격계질환 등이 있다.<sup>5,13</sup>

*FLNA* 유전자 돌연변이의 유병률은 알려져 있지 않으며 현재까지 국내의 뇌실주위 이소증 환자 중에서 *FLNA* 유전자 돌연변이가 증명된 환자는 보고된 바가 없었다. 저자들은 호흡부전이 동반된 뇌실주위 이소증이 있는 5개월 여자 환자에서 *FLNA* 유전자 돌연변이가 확인되었기에 문헌고찰과 함께 보고하는 바이다.

Correspondence to: Kangmo Ahn <https://orcid.org/0000-0001-7751-9829>

Department of Pediatrics, Samsung Medical Center, Sungkyunkwan University School of Medicine, 81 Irwon-ro, Gangnam-gu, Seoul 06351, Korea  
Tel: +82-2-3410-3539, Fax: +82-2-3410-0805, E-mail: kmaped@skku.edu

Received: April 18, 2018 Revised: July 24, 2018 Accepted: July 24, 2018

© 2019 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/4.0/>).

**Table 1.** A summary of previous *FLNA* gene mutation cases

Study	No. of case	Mutation	Sex	Age at presentation	Neurological manifestation	Brain image	Pulmonary manifestation	Chest image (CXR, CT)	Other clinical manifestation	Outcomes
Singh et al. <sup>6</sup>	4	Frameshift (3 patients) Missense (1 patient)	Female (4 patients)	7 Weeks–4 months	Not stated	Not stated	Progressive respiratory failure	Hyperinflation, emphysema	PDA, ligamentous laxity, strabismus	One patient died of viral pneumonia 8 weeks after 2nd lung transplantation. The remaining patients are thriving and doing well at ages 8 years, 1.7 years, and 5 months after lung transplant.
Masurel-Paulet et al. <sup>7</sup>	1	Mosaic nonsense	Male	3 Months	DD hypotonia	PNH	Tachypnea, tracheobroncho-malacia	Atelectasis	Gastrostomy, PDA, AR	Still alive at 6 years of age — requires supplementary oxygen (lobectomy at 8 months of age)
de Wit et al. <sup>8</sup>	1	Missense mutation	Female	3 Months	DD (motor) hypotonia	PNH	Dyspnea, bronchomalacia, respiratory infections	Emphysema	ASD, CoA, mild AR, hyperlaxity	Still alive at 3 years of age (lobectomy at 1 year of age)
Lord et al. <sup>9</sup>	1	Truncating	Female	24 Days	DD (motor) hypotonia	PNH	Tachypnea, tracheobroncho-malacia	Hyperinflation, atelectasis, patchy ground-glass		Still alive at 22 months of age — prolonged oxygen dependence
Eltahir et al. <sup>10</sup>	1	Pathogenic variant	Female	2 Months	DD, hypotonia	None	Recurrent cyanotic events	Hyperinflation, atelectasis	PDA, hyperlaxity GERD	Death at 15 months of age
Shelmerdine et al. <sup>11</sup>	4	Mutation seen at c.88delG Mutation seen at c.6496dupA Mutation seen at c.1528G>A Mutation seen at c.2190_2193del TTAC	Female Female Female Female	3 Months 7 Months At birth 3 Months	None None None None	Not stated PNH Not stated Not stated	Difficulty in breath Choking, pulmonary infection Increased work of breath, bronchomalacia Viral bronchiolitis	Hyperinflation, pneumothorax Hyperinflation, atelectasis, patchy ground-glass Hyperinflation, atelectasis Hyperinflation, atelectasis	PDA PDA ASD, PDA	Death at 9 months age (from respiratory arrest) Still alive at 4 years of age (Lobectomy at 1 year of age) Still alive at 3 years of age — requires bronchodilator inhalers Still alive at 6 years of age — requires supplementary oxygen, bronchodilator inhalers
Bickel et al. <sup>12</sup>	1	Mutation seen at c.988-1 G>C	Female	Not stated	Seizure	PNH	ILD, pneumothorax, asthma	Hyperinflation, atelectasis, patchy ground-glass		Still alive at 9 years of age

CXR, chest X-ray; CT, computed tomography; DD, developmental delay; PNH, periventricular nodular heterotopia; PDA, patent ductus arteriosus; ASD, Atrial septal defect; CoA, coarctation of the aorta; AR, aortic regurgitation; GERD, gastroesophageal reflux disease; ILD, interstitial lung disease.

## 증 례

**환자:** 5개월 여자

**주소:** 내원 2주일 전부터 시작된 호흡곤란

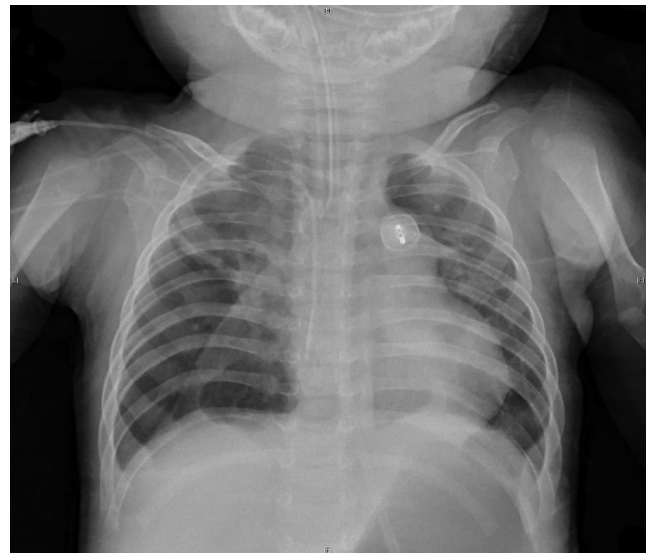
**현병력:** 환자는 동맥관개존증으로 인한 폐동맥고혈압에 대해 생후 1개월에 경피적 동맥관폐쇄술을 시행하였고, 이후에도 폐동맥고혈압이 지속되어 시술 5일 뒤부터 sildenafil을 복용하였다. 생후 2개월에 빈호흡, 흉곽함몰로 입원 치료를 하였다. 당시 혈액 및 미생물검사에서 감염의 증거는 없었으며, 울고 난 뒤 발생하는 호흡곤란으로 폐동맥고혈압 발작을 의심하여 bosentan을 투약하였다. 수유 후 발생하는 청색증에 대해 미세흡인이 의심되어 입원 6일째부터 경관수유를 시행하였다. 흉부 전산화 단층촬영(computed tomography, CT)에서 상부 폐의 과팽창 및 하부 폐의 무기폐 소견이 있었고, 미세흡인으로 인한 폐쇄세기관지-기질화폐렴(bronchiolitis obliterans organizing pneumonia)을 의심하였다. 이에 스테로이드 및 기계환기요법 후 증상이 호전되었으나 미세흡인에 대해 경관수유를 시행하며 퇴원하였다. 퇴원 후 sildenafil을 투여하고 가정용 산소를 공급하며 외래에서 관찰하였다. 내원 2주일 전부터 청색증, 빈호흡, 흉곽함몰이 악화되어 타원에 입원하였다. 발열, 기침은 없었으며 검사에서도 감염의 증거는 없었다. 기계환기요법과 경험적 항생제로 ampicillin/sulbactam을 투약하였으나 호전이 없어 추가적인 평가 및 치료를 위하여 본원으로 전원되었다.

**과거력:** 환자는 재태연령 38주 6일, 출생체중 2.7 kg (10th–25th percentile), 질식분만으로 출생하였다. 산전 진찰에서 특이 소견 없었으나, 출생 직후 빈호흡이 발견되었고, 심초음파검사에서 동맥관개존증이 확인되었으며, 생후 1개월에 경피적 동맥관폐쇄술을 시행하였다. 삼킴 장애가 의심되어 생후 2개월부터 경관수유를 시작하였으나 그 외에 목가누기, 소리내어 웃기, 물체에 손을 뻗어 잡기 등 운동 및 적응 발달은 5개월에 적절하였다.

**가족력:** 형제는 없었으며, 질환과 관련한 가족력은 없었다.

**진찰 소견:** 활력징후는 혈압 75/26 mmHg, 맥박 수 분당 153회, 산소포화도 100%, 호흡 수 분당 27회, 체온 36.4°C였으며, 체중 5.7 kg으로 3rd percentile 미만, 키 57 cm로 3rd percentile 미만이었다. 신체검진에서 기관삽관된 상태였으며, 호흡음은 거칠었으나 양측에서 대칭적이었고 오른쪽 상부에서는 천명음이 청진되었으며, 협착음은 없었다. 흉곽함몰 등의 호흡곤란 징후는 없었다. 심음은 규칙적이었으며 심잡음은 없었다. 복부 팽만은 없었으며 간비종대는 없었다.

**검사 소견:** 말초혈액검사에서 백혈구  $14,750/\text{mm}^3$  (호중구, 71%; 림프구, 21%; 단핵구, 8.5%; 호산구, 0.3%), 혈색소 8.3 g/dL, 혈소판  $281,000/\text{mm}^3$ 이었다. 정맥혈 가스검사에서 pH, 7.311,  $\text{pCO}_2$ , 65.0 mmHg,  $\text{pO}_2$ , 40.5 mmHg,  $\text{HCO}_3^-$ , 32.13 mEq/L, C 반응단백(C-reactive protein)은 0.03 mg/dL로 정상이었다. 반복되는 감염으로 시



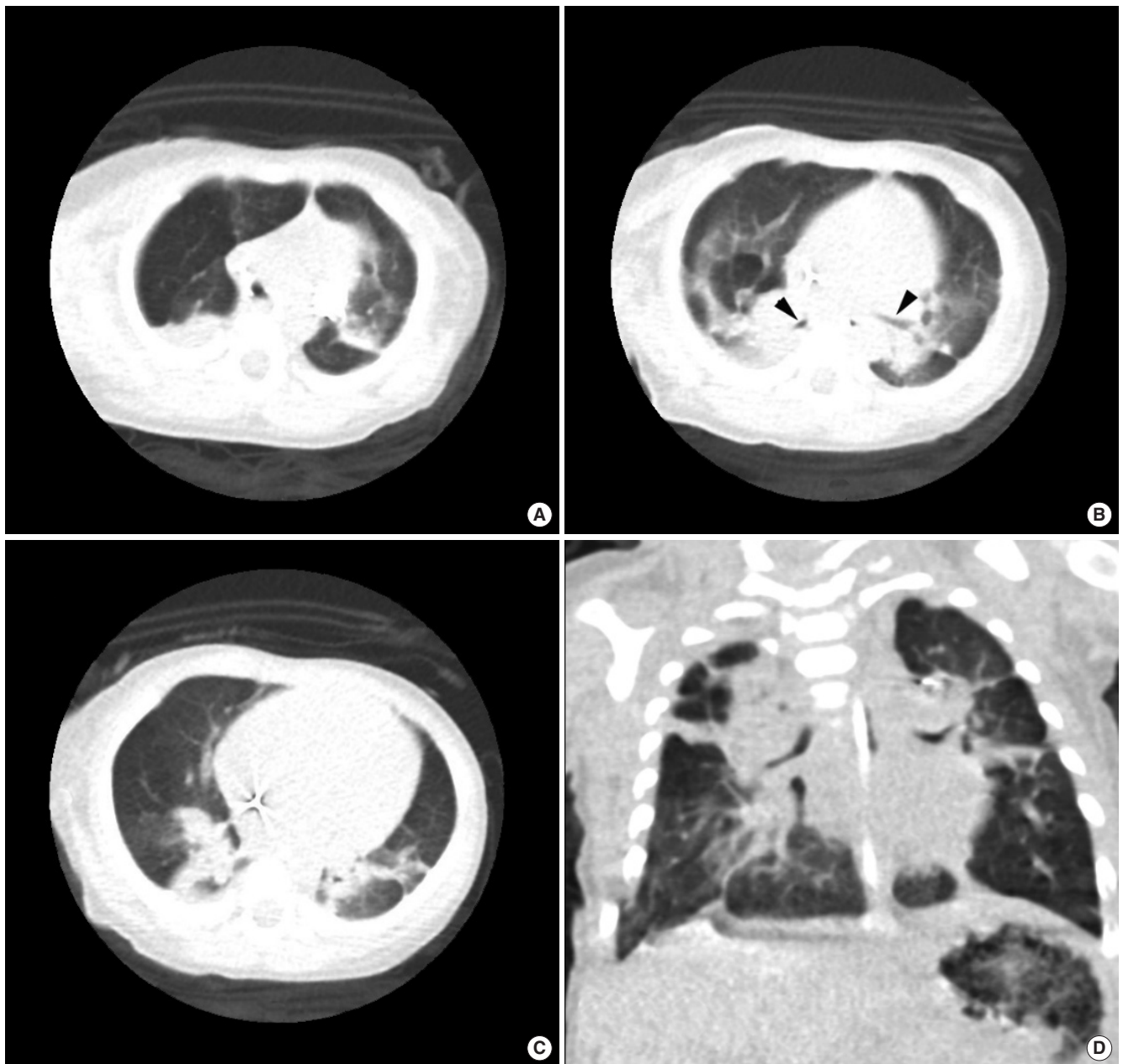
**Fig. 1.** Chest X-ray of the patient. Anteroposterior view shows atelectasis of both upper lung fields.

행한 면역글로불린검사에서 면역글로불린 G 233 mg/dL, 면역글로불린 A 13 mg/dL, 면역글로불린 M 111 mg/dL로 정상이었고, 그 외 혈액화학검사에서 이상 소견은 없었다.

입원 시 시행한 단순 흉부 방사선 촬영에서 양측 상엽에 무기폐가 관찰되었다(Fig. 1). 흉부 CT에서는 양측 상엽 및 우중엽에 과팽창, 양측 하엽에 폐용적 감소 및 무기폐가 관찰되었으며, 양측 기관지가 전반적으로 가늘어져 기관지연화증이 의심되었다(Fig. 2). 3개월 전에 시행한 흉부 CT 검사와 비교하여 폐 병변의 악화는 뚜렷하지 않았다. 심초음파에서 잔존 동맥관개존증은 없었으며, 폐동맥고혈압의 증거는 없었다.

경구식이를 진행할 때마다 반복되는 호흡곤란 및 산소포화도 감소로 시행한 24시간 식도 pH-임피던스 모니터링 검사에서는 정상이었으나, 비디오 투시조영 삼킴검사에서 빨기-삼키기-숨쉬기 조화운동불능으로 인한 흡인이 확인되었다. 흡인의 원인을 감별하기 위해 시행한 뇌 자기공명영상 검사(magnetic resonance image, MRI)에서 양측 가족뇌실(lateral ventricle) 벽 안쪽으로 결절성 음영이 있었으며 뇌실막의 이소성 회백질이 미만성으로 관찰되었다(Fig. 3).

**유전자 검사:** 뇌실주위 이소증의 원인을 확인하기 위해 *FLNA* 유전자 분석을 시행하였다. 환자의 혈액에서 DNA를 추출한 뒤 *FLNA* 유전자의 엑손 및 인접 인트론 부위의 염기서열을 직접염기서열분석법으로 검사하였다. 분석 결과 인트론 37번의 첫번째 염기서열인 G가 A로 치환되는 c.5998+1G>A 변이가 이형접합체(heterozygous)로 발견되었다. 이는 기존에 보고된 바 없는 새로운 변이(novel variant)이며, 2015 American College of Medical Genetics and Genomics and the Association for Molecular Pathology



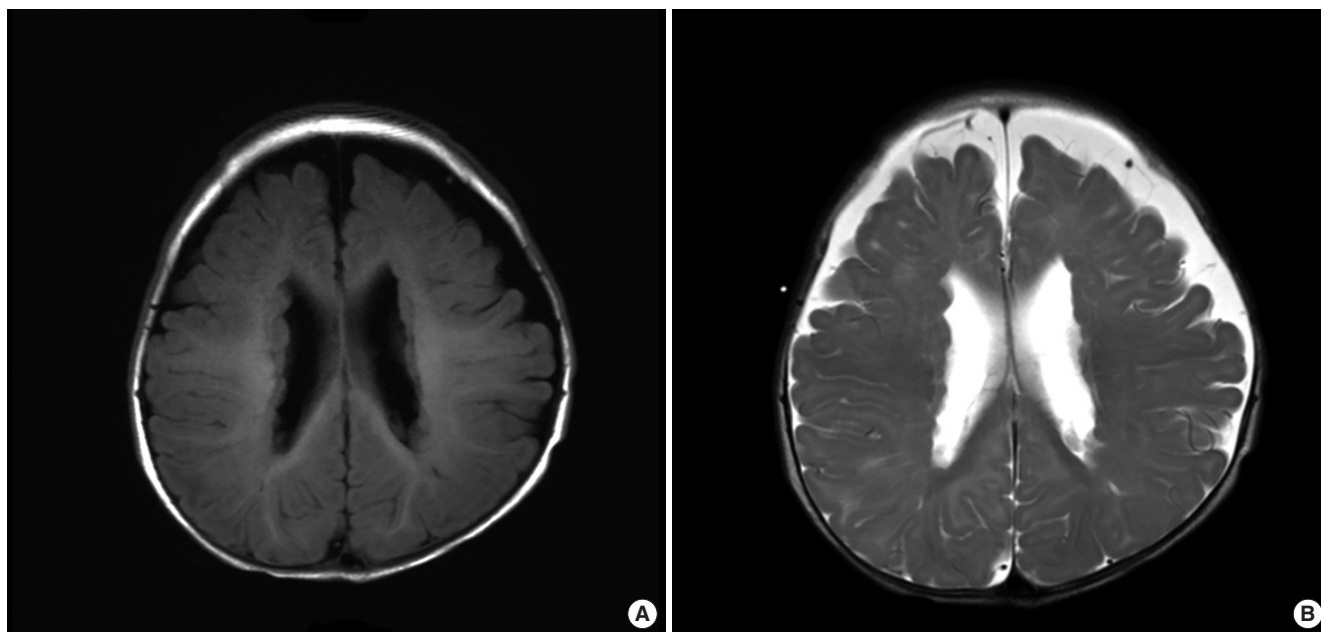
**Fig. 2.** Chest computed tomography (CT) of the patient. Axial view of upper (A), middle (B), lower (C) zones, and coronal view (D) show hyperinflation in both upper lobes and right middle lobe. Multifocal subsegmental atelectasis is also present in both lower lobes. Narrowing of the both bronchi (arrow heads) suggests bronchomalacia.

guideline에 근거하여 병인 변이(pathogenic variant)로 보고되었다. 또한 부모의 혈액을 이용하여 검사하였을 때 환자의 어머니에서 환자와 동일한 *FLNA* 유전자 변이(c.5998+1G>A)가 이형접합체로 확인되었다(Fig. 4).

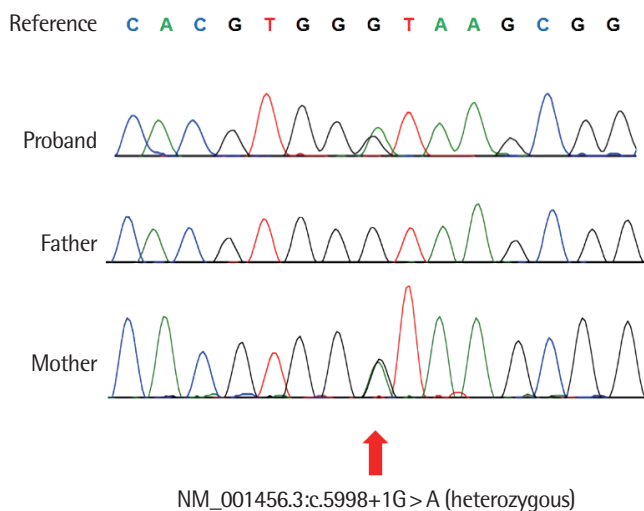
**치료 및 경과:** 본원으로 전원되어 폐쇄성세기관지염 진단 아래 기계환기요법(synchronized intermittent mandatory ventilation)을 지속하였고, 스테로이드를 정주하였다. 치료를 지속하면서 폐실질 병변은 만성화된 상태였으나 인공호흡기 의존도가 낮아져 이

탈을 시도하였다. 기관 내 튜브를 발관하였을 때 천명음 및 호흡곤란 발생하여 진단적 후두 미세 수술(laryngeal microsurgery)을 시행하여 후두연화증 및 성문하협착을 확인하였고, 그와 동시에 기관절개술을 시행하였다. 이후에 상태는 안정되어 산소 1 L/min를 T-Piece로 적용하면서 출생 7개월에 퇴원하였다. 외래에서 추적 관찰하던 중 출생 8개월에 천명음 및 보채는 증상이 악화되어 재입원하였다. 입원 5일째부터 발열이 시작되었으며, 빈호흡이 악화되고, 정맥혈가스검사에서 pH, 7.207, pCO<sub>2</sub>, 74.7 mmHg, pO<sub>2</sub>, 73.0 mmHg,





**Fig. 3.** Brain magnetic resonance image scan of the patient. T1 (A) and T2 (B) axial planes show bilateral periventricular nodular heterotopia.



**Fig. 4.** Electropherogram of *FLNA* gene sequences of the patient and her parents. The patient and her mother are found to have heterozygous mutation of *FLNA* gene (c.5998+1G>A).

HCO<sub>3</sub><sup>-</sup>, 29.0 mEq/L로 호흡성산증이 진행하였다. 호흡기세포융합 바이러스(respiratory syncytial virus, RSV) 감염이 확인되었으며, 흉부 방사선검사에서는 상부폐의 무기폐 소견으로 이전 영상과 차이는 없었다. 이에 RSV 감염으로 인한 기저의 폐쇄성세기관지염의 악화로 진단하고 중환자실에서 기계환기요법을 시작하였다. 입실 2일째, 혈압이 감소하며 발열이 지속되어 패혈성쇼크로 진단하고 항생제를 투여하였으나, 증명된 균은 없었다. 기저에 악화된 폐실질 질환으로 장기간 기계환기를 지속하면서 입실 17일과 23일 쯤에 각각 기흉과 폐출혈이 발생하였다. 이후에도 기흉이 반복되었고 폐출

혈이 지속되어 출생 10개월에 사망하였다.

이 연구는 삼성서울병원 임상시험심사위원회의 승인을 받았다 (승인번호: 2018-03-154).

## 고 찰

이 증례는 호흡곤란을 주소로 내원한 5개월 여자 환자로 후두연 화증, 삼킴 기능 장애, 폐쇄성세기관지염 등의 호흡기 문제와 함께 뇌실주위 이소증이 발견되었고, 바이러스감염으로 인해 장기간 기계호흡을 받았으나 기저 호흡기 질환의 악화와 더불어 반복되는 기흉 및 폐출혈로 사망하였다. 이 환자에서는 뇌실주위 이소증의 원인을 찾기 위해 유전자검사를 시행하였고, 국내에서는 최초로 *FLNA* 유전자 돌연변이가 확인되었다.

뇌실주위 이소증 관련 *FLNA* 유전자 이상은 X 염색체 연관 우성 유전되며, 남녀 모두에서 발견되며<sup>2</sup> 유병률이나 penetrance에 대해서는 알려진 바가 없다. Lange 등<sup>5</sup>에 의하면 변이 방식은 frameshift (31.9%), nonsense (27.7%), splice site (21.3%), exon deletions (12.9%) 등으로 다양하게 보고되었다. *FLNA* 유전자 돌연변이의 표현형은 뇌실주위 이소증, Melnick-Needles 증후군, Otopalatodigital spectrum disorder, 말단 골화 이행성증, 심장 판막 이행성증 (cardiac valvular dystrophy), 짧은창자 증후군, 신경성 장 거짓폐쇄 증 등으로 다양하다.<sup>5,13</sup>

*FLNA* 유전자 돌연변이가 있는 환자는 영상검사에서 뇌실주위 이소증이 나타나지만,<sup>5,7-9,12,14</sup> *FLNA* 유전자 이상이 있다고 하더라도 otopalatodigital spectrum disorder에서는 뇌실주위 이소증이

반드시 동반되지는 않는다.<sup>15</sup> 또한 *FLNA* 유전자 이상이 있으면서 뇌실주위 이소증이 발견된 사람 중에서도 무증상인 경우가 있다.<sup>2,3,14</sup> Chen 등<sup>16</sup>에 따르면 경련 및 뇌실주위 이소증이 확인된 *FLNA* 유전자 돌연변이 환자의 어머니에서 동일한 이형접합체 돌연변이와 뇌실주위 이소증이 확인되었으나 신경학적 및 호흡기 증상은 없었다. 이 증례에서도 환자의 어머니에서 동일한 *FLNA* 유전자 돌연변이가 발견되었으나 임상적으로는 증상이 없었다. 그러나 뇌 MRI 검사를 시행하지 않았기 때문에 뇌실주위 이소증을 확인할 수는 없었다.

*FLNA* 유전자 돌연변이와 관련된 뇌실주위 이소증에서는 신경학적 증상으로 발작, 발달지연, 인지기능 장애 등이 나타난다고 알려져 있으나,<sup>5</sup> 이 증례의 환자에서는 삼킴 장애 이외에 발작, 발달지연 등의 신경학적 증상은 없었다. Lange 등<sup>5</sup>에 의하면 85.7%의 *FLNA* 유전자 돌연변이 환자에서 발작이 12세 이상에서 시작되었기 때문에, 1세 미만의 연령에서 사망한 이 증례의 환자에서는 시기적으로 이후에 발생할 가능성이 있는 발작이나 발달지연이 발생하지 않았을 가능성이 있다.

기존의 증례보고에서 *FLNA* 유전자 돌연변이가 확인된 13명의 환자에서 발생한 호흡기 관련 증상은 빈호흡(15.4%), 호흡곤란(15.4%), 청색증(7.7%)이 있었으며, 5명(38.5%)에서 호흡기감염이 반복적으로 발생하였고, 8명(61.5%)은 장기간의 기계환기가 필요하였다.<sup>6-12</sup> 이러한 호흡기 증상은 출생 직후부터 생후 7개월 사이의 기간에 시작하여 반복적으로 나타났다. 13명의 환자에서 모두 뇌실주위 이소증을 확인하지는 못하였으나, 이들의 단순 흉부 방사선검사 및 CT 검사 소견으로 과팽창(84.6%), 무기폐(46.2%), 폐기종(38.5%) 및 간유리 음영상(23.1%)이 확인되었다. 그 밖에 기도기관연화증, 기관지연화증, 기흉이 확인된 환자가 각각 2명(15.4%)이었다. 이 증례의 환자에서도 출생 1개월부터 빈호흡, 호흡곤란, 청색증 등의 호흡기 증상이 있었으며, 흉부CT 검사에서 폐상엽의 과팽창 및 하부의 무기폐를 확인하였다. *FLNA* 유전자 돌연변이 환자에서 폐 성장(lung growth) 과정의 이상으로 다양한 정도의 폐질환이 발생할 수 있으며,<sup>17-19</sup> 보존적인 치료로 경과가 호전되는 경우도 있었으나,<sup>8</sup> 폐엽절제술 등의 수술적 치료가 불가능하거나 보존적인 치료에 반응이 없을 경우 대안적인 치료로 폐이식을 고려할 수 있다.<sup>11</sup> Singh 등<sup>6</sup>의 연구에서 4명의 *FLNA* 유전자 돌연변이 환자에서 진행하는 호흡부전이 발생하였고 흉부 CT 검사에서 폐 과팽창 및 폐기종이 확인되었다. 기계환기치료 이후에 출생 5-15개월에 폐이식을 시행하였고, 이 중 1명의 환자가 이식 후 급성바이러스감염으로 사망하였다.<sup>6</sup> 폐이식을 시행한 4명의 환자를 제외하고, 9명 중 7명의 환자는 가정용 산소 치료나 기관지확장제 치료를 지속하고 있으며, 2명의 환자는 장기간의 인공호흡기 치료에도 불구하고 사망하였다.<sup>7-12</sup> 진단적 혹은 폐엽절제술을 통해 얻어진 검체를 이용한 조직검사에서는 폐포 이형성, 폐의 기종성 변화, 폐동맥고혈

압이 발견되었다.<sup>6-11</sup> 이 증례에서는 폐 조직검사가 이루어지지 않아 기존 증례와의 비교는 하지 못하였다.

*FLNA* 유전자 돌연변이가 호흡기질환과 관련이 있다는 점에 대해서 명확한 기전이 밝혀지지는 않았으나, 여러 연구를 통해 추측해 볼 수 있다.<sup>17-20</sup> Loo 등<sup>17</sup>의 연구에서 *FLNA* 유전자 돌연변이는 Filamin A와 베타 인테그린 세포 사이의 부착 수용체 기능에 이상을 야기한다. 이는 기도 평활근 수축 조절에 영향을 줄 수 있다.<sup>18</sup> *FLNA* 유전자 돌연변이 환자에서 관절 이완(laxity), 과운동(hypermobility) 등의 결합조직의 이상이 보고되고 있으며,<sup>19</sup> De Wit 등<sup>8</sup>은 이러한 결합조직의 문제가 기관지관지연화증(tracheobronchomalacia)과 연관되었을 것으로 추정하였다. Hayashi와 Altman<sup>20</sup>은 Filamin A 단백질이 T 세포 활성화를 위한 신호전달 체계에서 중요한 역할을 하며, Filamin A 단백질이 결핍될 경우 인터루킨의 생산을 저해시켜 T 세포의 활성을 감소시킨다고 보고하였다. 이는 중복감염 및 면역 기능 악화와 관련이 있을 것으로 Shelmerdine 등<sup>11</sup>은 추정하였다. 그러나 삼킴기능 장애 혹은 위식도역류와 *FLNA* 유전자 돌연변이 간의 연관성에 대해서는 증명된 바는 없다.<sup>7,10</sup>

저자들은 호흡부전이 발생한 5개월 환자에서 뇌실주위 이소증을 발견하였으며, 국내에서 보고된 적 없는 *FLNA* 유전자 변이를 확인하였기에 문헌 고찰과 함께 보고하는 바이다. 만성폐질환 및 호흡부전을 보이는 1세 이하의 영아에서 신경학적 이상이 있을 경우 뇌실주위 이소증을 가지고 있을 가능성에 대해 고려해야 한다. 이를 배제하기 위해 뇌 MRI를 포함한 신경학적 검사를 시행해야 하며, 유전자 돌연변이를 확인함으로써 예후 예측과 가족 상담을 할 필요가 있겠다.

## REFERENCES

- Hartwig JH, Stossel TP. Isolation and properties of actin, myosin, and a new actinbinding protein in rabbit alveolar macrophages. *J Biol Chem* 1975;250:5696-705.
- Sheen VL, Dixon PH, Fox JW, Hong SE, Kinton L, Sisodiya SM, et al. Mutations in the X-linked filamin 1 gene cause periventricular nodular heterotopia in males as well as in females. *Hum Mol Genet* 2001;10:1775-83.
- Fox JW, Lamperti ED, Ekşioğlu YZ, Hong SE, Feng Y, Graham DA, et al. Mutations in filamin 1 prevent migration of cerebral cortical neurons in human periventricular heterotopia. *Neuron* 1998;21:1315-25.
- Cunningham CC, Gorlin JB, Kwiatkowski DJ, Hartwig JH, Janmey PA, Byers HR, et al. Actin-binding protein requirement for cortical stability and efficient locomotion. *Science* 1992;255:325-7.
- Lange M, Kasper B, Bohring A, Rutsch F, Kluger G, Hoffjan S, et al. 47 patients with *FLNA* associated periventricular nodular heterotopia. *Orphanet J Rare Dis* 2015;10:134.
- Singh S, Schecter MG, Guillerman RP, Baker ML, Mallory GB. Case series of four infants with severe infantile respiratory failure associated with filamin A mutation leading to lung transplantation [abstract]. In: American Thoracic Society 2013 International Conference; 2013 May 19; Pennsylvania, USA. Pennsylvania (PA): Am J Respir Crit Care Med, 2013.

7. Masurel-Paulet A, Haan E, Thompson EM, Goizet C, Thauvin-Robinet C, Tai A, et al. Lung disease associated with periventricular nodular heterotopia and an *FLNA* mutation. *Eur J Med Genet* 2011;54:25-8.
8. de Wit MC, Tiddens HA, de Coe IF, Mancini GM. Lung disease in *FLNA* mutation: confirmatory report. *Eur J Med Genet* 2011;54:299-300.
9. Lord A, Shapiro AJ, Saint-Martin C, Claveau M, Melançon S, Wintermark P. Filamin A mutation may be associated with diffuse lung disease mimicking bronchopulmonary dysplasia in premature newborns. *Respir Care* 2014;59:e171-7.
10. Eltahir S, Ahmad KS, Al-Balawi MM, Bukhamsien H, Al-Mobaireek K, Alotaibi W, et al. Lung disease associated with filamin A gene mutation: a case report. *J Med Case Rep* 2016;10:97.
11. Shelmerdine SC, Semple T, Wallis C, Aurora P, Moledina S, Ashworth MT, et al. Filamin A (*FLNA*) mutation-A newcomer to the childhood interstitial lung disease (ChILD) classification. *Pediatr Pulmonol* 2017;52:1306-15.
12. Bickel S, Siefman M, Eid NS. Interstitial lung disease, bronchiectasis, and asthma in a patient with filamin A, alpha (*flna*) mutation [abstract]. In: American Thoracic Society 2015 International Conference; 2015 May 20; Debver, USA. Debver (CO): Am J Respir Crit Care Med, 2015.
13. Hehr U, Hehr A, Uyanik G, Phelan E, Winkler J, Reardon W. A filamin A splice mutation resulting in a syndrome of facial dysmorphism, periventricular nodular heterotopia, and severe constipation reminiscent of cerebro-fronto-facial syndrome. *J Med Genet* 2006;43:541-4.
14. Poussaint TY, Fox JW, Dobyns WB, Radtke R, Scheffer IE, Berkovic SF, et al. Periventricular nodular heterotopia in patients with filamin-1 gene mutations: neuroimaging findings. *Pediatr Radiol* 2000;30:748-55.
15. Robertson SP, Twigg SR, Sutherland-Smith AJ, Biancalana V, Gorlin RJ, Horn D, et al. Localized mutations in the gene encoding the cytoskeletal protein filamin A cause diverse malformations in humans. *Nat Genet* 2003;33:487-91.
16. Chen CP, Chern SR, Chiu NC, Liu YP, Chen YN, Chen SW, et al. Detection of a novel c.7106\_7110delinsT heterozygous mutation in the *FLNA* gene in an asymptomatic mother with periventricular nodular heterotopia during prenatal genetic counseling. *Taiwan J Obstet Gynecol* 2016;55: 897-9.
17. Loo DT, Kanner SB, Aruffo A. Filamin binds to the cytoplasmic domain of the beta1-integrin. Identification of amino acids responsible for this interaction. *J Biol Chem* 1998;273:23304-12.
18. Zhang W, Gunst SJ. Interactions of airway smooth muscle cells with their tissue matrix: implications for contraction. *Proc Am Thorac Soc* 2008;5: 32-9.
19. Reinstein E, Frentz S, Morgan T, García-Miñaur S, Leventer RJ, McGillivray G, et al. Vascular and connective tissue anomalies associated with X-linked periventricular heterotopia due to mutations in Filamin A. *Eur J Hum Genet* 2013;21:494-502.
20. Hayashi K, Altman A. Filamin A is required for T cell activation mediated by protein kinase C-theta. *J Immunol* 2006;177:1721-8.