

CASE REPORT

## 새로운 *PROS1* 유전자 변이에 따른 S 단백질 결핍증에 의한 간문맥-비장정맥-장간막정맥 혈전증 1예

황의태, 강원식, 박진우, 이지현, 한현정, 신상용<sup>1</sup>, 김희진<sup>1</sup>, 최자성  
명지병원 소화기내과, 성균관대학교 의과대학 삼성서울병원 진단검사의학교실<sup>1</sup>

### Portal-Splenic-Mesenteric Venous Thrombosis in a Patients with Protein S Deficiency due to Novel *PROS1* Gene Mutation

Eui Tae Hwang, Won Sik Kang, Jin Woo Park, Ji Hyun Lee, Hyun Jeong Han, Sang Yong Shin<sup>1</sup>, Hee Jin Kim<sup>1</sup> and Ja Sung Choi

Division of Gastroenterology, Department of Internal Medicine, Myongji Hospital, Goyang, Department of Laboratory Medicine and Genetics, Samsung Medical Center, Sungkyunkwan University School of Medicine, Seoul<sup>1</sup>, Korea

Protein S (PS), a vitamin K-dependent glycoprotein, performs an important role in the anticoagulation cascade as a cofactor of protein C. Because of the presence of a pseudogene and two different forms of PS in the plasma, protein S deficiency (PSD) is one of the most difficult thrombophilias to study and a rare blood disorder associated with an increased risk of thrombosis. We describe a unusual case of previously healthy 37-year-old man diagnosed with portal-splenic-mesenteric vein thrombosis secondary to PSD. The patient was admitted to the hospital due to continuous nonspecific abdominal pain and nausea. Abdominal computed tomography revealed acute venous thrombosis from inferior mesenteric vein to left portal vein via splenic vein, and laboratory test revealed decreased PS antigen level and PS functional activity. Conventional polymerase chain reaction and direct DNA sequencing analysis of the *PROS1* gene demonstrated duplication of the 166th base in exon 2 resulting in frame-shift mutation (p.Arg56Lysfs\*10) which is the first description of the new *PROS1* gene mutation to our knowledge. Results from other studies suggest that the inherited PSD due to a *PROS1* gene mutation may cause venous thrombosis in a healthy young man without any known predisposing factor. (**Korean J Gastroenterol 2014;64:110-114**)

**Key Words:** Protein S deficiency; Venous thrombosis; Blood coagulation disorders

## 서 론

S 단백질은 1979년 DiScipio와 Davie<sup>1</sup>에 의해 처음으로 기술되었고, 트롬빈 형성에 필요한 응고인자(factor) Va와 VIIIa를 불활성시키는 C 단백질의 보조인자로, 항응고 작용에 있어 중요한 역할을 하는 비타민 K 의존 당단백이다. S 단백질 결핍증은 1984년 Schwarz 등<sup>2</sup>에 의해 처음으로 유전성 정맥혈전증의 원인인자로 보고된 이후 현재까지 정맥혈전증의 드문 원인 중 하나로 알려져 있다.<sup>3</sup> S 단백질의 60% 정도는 보체의 C4b 단백

과 결합을 하고 있고, 결합하지 않은 40% 정도의 유리형(free form)만이 기능성을 갖기에 S 단백질 결핍증 진단은 어려운 것으로 알려져 있었다. 또한 S 단백질 결핍증은 주로 심부정맥 혈전증과 폐색전증으로 나타나고, 이번 증례와 같은 간문맥이나 장간막정맥 등 내장정맥 혈전증은 드문 발생 장소로 보고되고 있다.<sup>4,5</sup>

저자들은 비특이적 복통을 주소로 내원한 젊은 남자에서 복부 전산화단층촬영을 통해 간문맥, 비장정맥, 하장간막정맥에 이르는 광범위한 정맥혈전증을 확인하였고, 그 원인으로

Received November 16, 2013. Revised February 5, 2014. Accepted February 8, 2014.

© 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.

교신저자: 최자성, 412-826, 고양시 덕양구 화수로 14번길 55, 명지병원 소화기내과

Correspondence to: Ja Sung Choi, Division of Gastroenterology, Department of Internal Medicine, Myongji Hospital, 55 Hwasu-ro 14beon-gil, Deogyang-gu, Goyang 412-826, Korea. Tel: +82-31-969-0500, Fax: +82-31-810-5160, E-mail: cjs0123@hanmail.net

Financial support: None. Conflict of interest: None.

혈액 및 유전자 검사를 통해 지금까지 발견되지 않은 *PROS1* 유전자 변이에 의한 S 단백질 결핍증을 진단하였기에 문헌고찰과 함께 보고하는 바이다.

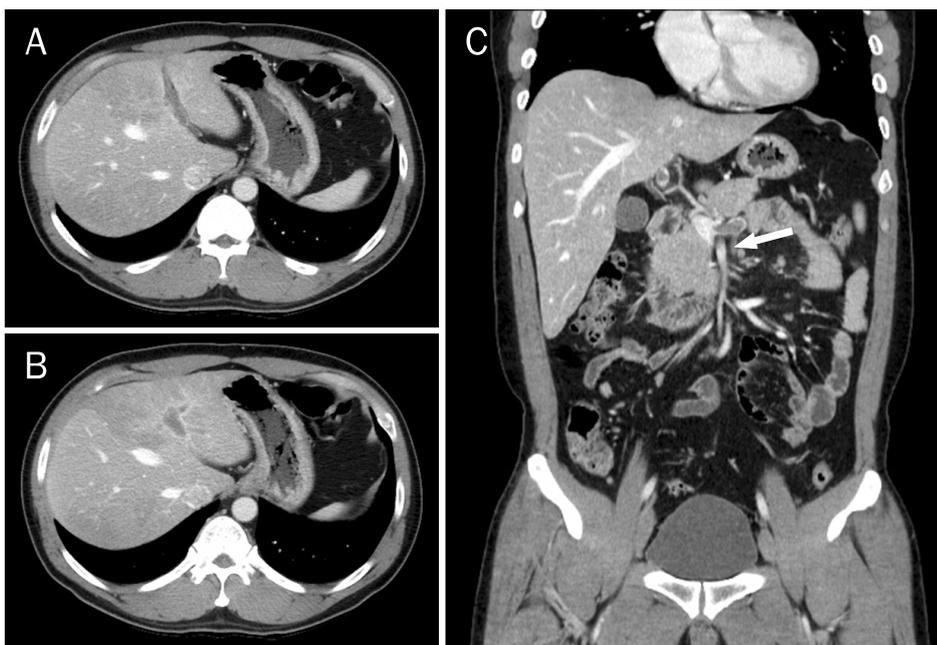
## 증 례

37세 남자가 내원 1주일 전 발생한 상복부와 좌하복부 통증과 오심 증상을 주소로 내원하였다. 복부 통증은 간헐적이며, 방사통 및 악화인자는 없었고, 식사나 배변과는 무관하였다. 환자는 내원 전까지 건강한 상태였고, 과거력, 사회력, 가족력 및 약물 복용력에서 특이사항 없었다. 내원 당시 활력징후는 혈압 120/70 mmHg, 맥박수 70회/분, 호흡수 18회/분, 체온 36.4°C였다. 환자는 급성 병색을 보였으나 의식은 명료하였고, 공막의 황달이나 결막의 빈혈증은 관찰되지 않았다. 흉부 청진에서 호흡음과 심음은 정상이었고, 복부 진찰에서 상복부와 좌하복부에 압통이 있었으나 반발통은 없었고 장음은 정상이었으며, 간비종대와 갈비척추각 압통은 없었다. 사지 진찰에서는 특이소견 없었다.

말초혈액검사에서 백혈구 10,100/mm<sup>3</sup>, 혈색소 14.8 g/dL, 헤마토크릿 47%, 혈소판 177,000/mm<sup>3</sup>이었고, 생화학검사에서 총 단백 7.9 g/dL, 알부민 4.6 g/dL, 총 빌리루빈 1.0 mg/dL, AST 33 IU/L, ALT 35 IU/L, ALP 75 IU/L, BUN 14.8 mg/dL, creatinine 1.1 mg/dL, amylase 85 U/L, lipase 55 IU/L로 정상범위였다. 응고검사는 PT 12.8초(100%, INR 1.0), aPTT 29.1초(정상: 29.5-41초)였고, 소변검사에서 이상소견은 관찰되지 않았다.

흉부 및 복부 방사선 사진에서 특이소견은 없었고, 상부위장관 내시경검사서 경도의 미만성 위염 외에 다른 이상소견은 관찰되지 않았으며, 대장내시경에서도 특이소견은 관찰되지 않았다. 하지만 복부 전산화단층촬영에서 좌측 간문맥, 비장정맥, 하장간막정맥에 다발성 혈전증이 관찰되었고, 간문맥 혈전에 의해 간의 좌엽과 우엽 사이에 감쇠(attenuation) 변화가 보였다(Fig. 1). 비장 비대나 하행결장의 이상소견은 관찰되지 않았다.

혈전증의 원인감별을 위해 추가로 시행한 혈액 검사에서 C 단백질의 경우 항원 127%(정상: 72-160%) 및 활성도 128%(정상: 70-130%)로 정상이었으나, S 단백질의 경우 총 항원 35%(정상: 60-150%), 유리형 항원 12%(정상: 60-150%), 그리고 활성도 6%(정상: 73-146%)로 유의하게 감소되어 제1형 S 단백질 결핍증에 합당한 소견을 보였다. D-dimer는 2,610 ng/mL(정상: <500 ng/mL)로 증가되어 있었다. 항트롬빈 III 88%(정상: 70-120%), C3 120%(정상: 90-180%), C4 28%(정상: 10-40%), 응고인자 V 107%(정상: 60-140%), 응고인자 VIII 121%(정상: 60-140%), 호모시스테인 9.9 μmol/L(정상: 5.0-13.9 μmol), 섬유소원(fibrinogen) 301 mg/dL(정상: 197-378 mg/dL)로 정상이었고, factor V Leiden 변이, 프로트롬빈 G20210A 변이, 발작야간혈색소뇨증(paroxysmal nocturnal hemoglobinuria), 항핵항체, 항인지질항체, 루푸스항응고인자, 항DNA항체, 항중성구세포질항체(antineutrophil cytoplasmic anti-body), 항카디오리핀항체 IgG 및 IgM 모두 음성하였고, 간염표지자 및 종양표지자 검사에서 특이소견은 없었다.



**Fig. 1.** Initial abdominal CT scan. (A, B) Massive thrombus and peripheral wall enhancement are noted at left portal vein, suggestive of recent thrombi. Left hepatic parenchymal attenuation was different from the right one. (C) Splenic and inferior mesenteric vein (arrow) are also filled with thrombus and mild dilated.

이상의 검사 소견을 통해 S 단백 결핍에 의한 간문맥-비장정맥-하장간막정맥 혈전증을 진단할 수 있었고, 유전성 확인을 위해 *PROS1* 유전자 검사를 시행하였다. QIAamp DNA mini kit (QIAGEN, Chatsworth, CA, USA)을 이용하여 Genomic DNA를 추출하였고, 중합효소 연쇄반응(polymerase chain reaction, PCR)의 산물은 BigDye Terminator ready reaction kit (Applied Biosystems, Foster City, CA, USA)와 ABI PRISM 자동 염기서열분석기(Applied Biosystems)를 이용하였으며, 염기서열 및 유전자 변이의 분석은 Sequencher (Gene Codes Corporation, Ann Arbor, MI, USA) 프로그램을 이용하였다. 직접 염기서열 분석 결과 exon 2의 166번째 염기(A)가 중복되어 56번째 아미노산이 아르기닌(arginine)에서 라이신(lysine)으로 바뀌고, 그 하류방향으로 10번째에서 정지코돈(stop codon)이 생기는 틀리동 돌연변이(frameshift mutation)가 관찰되었는데, 이는 현재까지 보고된 바 없는 돌연변이(p.Arg56Lysfs\*10)였다(Fig. 2).

환자는 입원하여 헤파린 정맥 투여와 와파린 복용 등 항응고요법을 받았고, 2주 후 복통이 소실되어 항응고제 용량 조

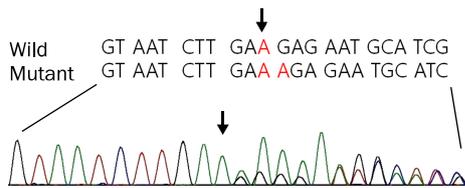


Fig. 2. Direct DNA sequencing analysis of the *PROS1* gene. Duplication of the 166th base (A, arrow) in exon 2 resulted in frame-shift mutation (p.Arg56Lysfs\*10) which is a novel variation.

절 후에 퇴원하였다. 퇴원 1년 후 시행한 복부 전산화단층촬영에서 하장간막정맥과 비장정맥의 혈전은 호전된 상태였으나, 만성 간문맥 혈전증에 의한 간 좌엽 위축이 관찰되었다(Fig. 3). 환자는 현재 와파린 경구 복용을 유지하며 외래에서 추적관찰 중이다.

## 고 찰

간문맥 및 장간막정맥 혈전증은 장경색, 천공, 혈변, 복막염, 쇼크, 사망 등 심각한 임상증상을 유발할 수 있는 질환으로 낮은 유병률과 비특이적인 복통으로 인해 신속하고 정확한 진단이 어렵지만, 최근 복부 전산화단층촬영과 도플러 초음파 등 영상기술의 발달과 함께 진단율이 높아지고 있다.<sup>6,7</sup>

정맥혈전증의 원인은 후천적 요인과 유전적 요인으로 나눌 수 있으며, 주로 후천적 요인에 의해 발생한다. 후천적 요인 중 가장 흔한 것은 악성 종양과 골수증식성 질환이며, 이 외에 고령, 수술, 외상, 장기간의 고정된 자세, 임신과 피임약 복용 등이 있고, 유전적 원인으로는 factor V Leiden 변이, 프로트롬빈 G20210A 변이, 항트롬빈 결핍증, C/S 단백 결핍증, 이상섬유소원혈증(dysfibrinogenemia), 호모시스틴뇨증 등이 있다.<sup>3</sup> 이 밖에 최근에는 발작야간혈색소뇨증도 연관성이 보고되고 있으며, 이번 환자에서 확인하지 못했지만 골수증식성 질환의 뚜렷한 소견이 없더라도 JAK2 V617 돌연변이가 있는 경우 혈전증이 증가하는 것으로 알려져 있다.<sup>8,9</sup> 이번 증례의 경우 젊은 남자로서 정맥혈전증을 일으킬 만한 후천적 요인이 없었기에 유전적 원인 감별을 위한 혈액검사를 하였고, S 단백에서 이상 소견이 발견되었다.

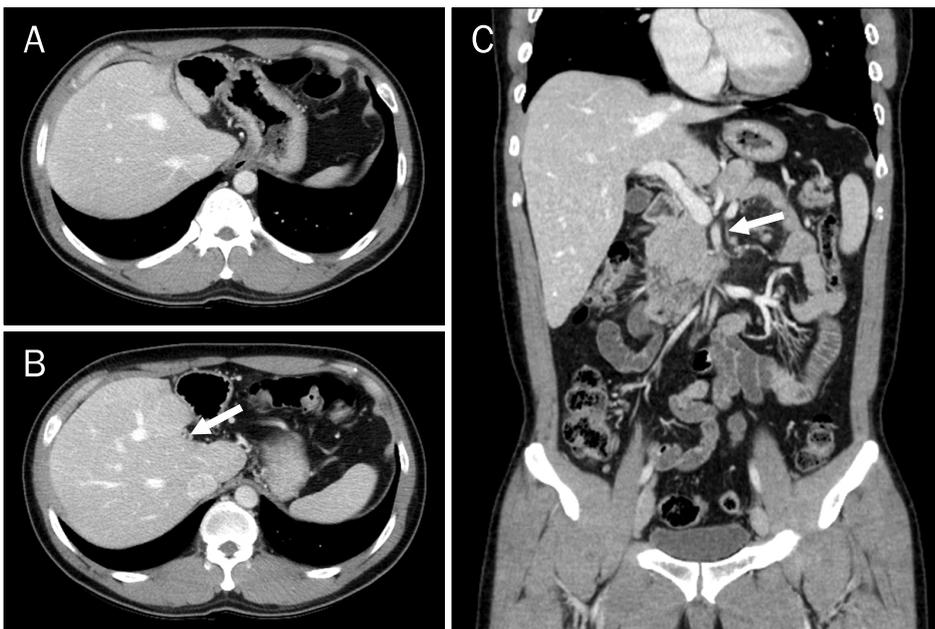


Fig. 3. Abdominal CT scan 1 year after anticoagulation therapy. (A, B) Left hepatic parenchymal atrophy and severely narrow portal vein with residual thrombus (arrow) are seen. (C) Splenic and inferior mesenteric venous thrombosis have disappeared completely (arrow).

S 단백질은 *PROS1* 유전자를 통해 부호화(encoding)되며, 이 유전자는 80 kb 크기로 총 15개의 exon으로 구성되어 있다.<sup>10</sup> Exon 1은 signal peptide, exon 2는 propeptide, exon 2-3은 gamma-carboxyglutamic acid-rich (GLA) domain을 각각 부호화하며, exon 4는 disulphide-bridged thumb loop, exon 5-8은 epidermal growth factor-like domain, exon 9-15는 carboxy-terminal half를 부호화한다.<sup>10</sup> 이번 환자의 경우 exon 2에 돌연변이가 발생하여 propeptide와 GLA domain의 형성 및 비타민 K 의존성에 장애를 초래하였고 C 단백질의 보조인자로서의 기능을 상실하였다.

S 단백질 결핍증은 S 단백질의 활성도, 전체 농도, 유리형 농도 측정 등 혈액 검사를 통해 진단이 가능하며, 이를 기준으로 3가지 표현형으로 분류된다.<sup>11</sup> 활성도-전체 농도-유리형 농도가 모두 감소한 경우 제1형, 활성도 감소-전체 농도 정상-유리형 농도 정상인 경우 제2형, 활성도 감소-전체 농도 정상-유리형 농도 감소인 경우 제3형으로 분류되는데, 이번 환자의 경우 제1형에 해당된다. 하지만 유전성 S 단백질 결핍증을 진단받은 한 가족 내에서 동일한 유전형임에도 불구하고 이러한 혈액검사적 표현형이 동일하지 않은 경우가 많고, 시간에 따라 S 단백질 전체 농도가 변하면서 같은 사람에서도 혈액검사적 표현형이 바뀌는 경우가 많이 보고되어, 최근에는 진단을 할 때 S 단백질 전체 농도보다는 유리형 S 단백질 농도와 활성도 감소, *PROS1* 유전자 변이를 종합하여 판단하는 것이 강조되고 있다.<sup>5,11</sup>

*PROS1* 유전자 변이는 현재까지 약 200개의 돌연변이가 보고되었으나, 이번 증례와 같은 *PROS1* 유전자 돌연변이는 현재까지 보고된 바 없다.<sup>10</sup> 가장 흔한 돌연변이 형태는 과오 돌연변이(missense mutation)이고, 정지 돌연변이(nonsense mutation)나 틀이동 돌연변이(small frameshift deletion or insertion mutation) 등도 흔하게 관찰된다.<sup>5,10</sup> S 단백질 결핍증의 표현형에 따라 돌연변이 빈도 차이를 보이는데, 제1형은 과오 돌연변이가 가장 많고, 그 다음 정지 돌연변이, 틀이동 돌연변이 순이며, 제2형은 과오 돌연변이와 splice site 돌연변이가 대부분을 차지하고, 제3형은 과오 돌연변이와 정지 돌연변이, splice site 돌연변이, 틀이동 돌연변이 순으로 변이가 관찰된다.<sup>10</sup> 때로는 large deletion이나 large insertion 돌연변이를 가지는 S 단백질 결핍증 환자도 있는데 이 경우에는 직접 염기서열 분석으로는 돌연변이를 관찰할 수 없다.<sup>12</sup> 이런 상황에서는 multiplex ligation-dependent probe amplification (MLPA)이나 long-PCR 등의 다른 방법을 사용해야 하는데,<sup>11,13</sup> 국내에서도 MLPA를 이용하여 직접 염기서열 분석으로는 발견하지 못하는 large deletion이나 large insertion 돌연변이를 발견한 증례가 보고되고 있다.<sup>14,15</sup> 따라서 임상적으로 S 단백질 결핍증이 의심되나 직접 염기서열 분석

으로 돌연변이가 관찰되지 않은 환자의 경우는 MLPA이나 다른 방법을 통해 돌연변이를 확인하는 것이 필요하다.

혈전증 환자에서 유전자 검사를 통해 돌연변이를 관찰하더라도 임상적 치료에는 직접적인 이득이 없기 때문에 혈전증 환자에서 유전자 검사를 추천하지 않는 의견도 있다.<sup>16</sup> 그러나 *PROS1* 유전자 변이는 S 단백질 결핍증 환자의 약 50-90%에서 관찰되기에 유전자 검사를 통해 혈전증 원인을 정확히 밝힐 수 있고, 혈전증 발생 위험도를 예측할 수 있어 치료기간을 계획할 수 있으며, 가족검사를 통해 유전상담을 할 수 있는 장점이 있다.<sup>10</sup> S 단백질 결핍증이 대부분 상염색체 우성 유전성을 보이기에 환자의 가족에 대한 유전자 검사를 계획하였으나, 개인사정으로 실시하지는 못했다.

이번 환자의 경우 내원 1주일 전부터 비특이적인 복통이 있었고, 상부위장관 내시경검사와 복부 전산화단층촬영에서 간문맥항진증 소견이 관찰되지 않았으며, 혈전도 최근에 발생한 것으로 보여 급성 간문맥, 비장정맥, 하장간막정맥 혈전증으로 진단할 수 있다.<sup>6,7</sup> 추적관찰 후 시행한 복부 전산화 단층촬영에서 간문맥 혈전증이 여전히 관찰되며 간 좌엽이 위축된 상태였으나, 간문맥항진증 소견이 관찰되지 않은 것은 정상적으로 기능하는 우측 간문맥으로 인해 압력이 보상되어 간문맥 압이 정상으로 유지됐기 때문이라 생각되며, 특별한 간기능 이상이나 간문맥항진증 증거가 관찰되지 않아 이에 대해서는 추적관찰 중이다.

현재까지 정맥혈전증 치료는 수술적 치료가 필요한 경우나 출혈의 고위험군인 경우를 제외하고는 항응고요법이 표준적인 초치료로 알려져 있다.<sup>7,17</sup> 그 치료기간에 대해 명확히 정립되지는 않았으나, 이번 환자의 경우 기저 질환인 S 단백질 결핍증이 비교적 재발이 흔한 영구적인 질환인 점, 젊은 나이에 특별한 유발요인 없이 정맥혈전증이 발생하였고 비교적 발생이 드문 부위에 정맥혈전증이 광범위하게 나타난 점, 현재 간경화나 위식도 정맥류가 없는 상태 등을 고려하여 항응고제의 장기요법이나 평생요법을 고려하고 있다.

이번 증례는 S 단백질 결핍증을 기저 질환으로 가진 젊은 환자가 비특이적 복통으로 내원하여 간문맥에서 하장간막정맥까지 이르는 광범위한 정맥혈전증을 진단받은 드문 사례이다. 환자의 정맥혈전증 원인에 대한 적극적인 접근으로 현재까지 보고되지 않은 *PROS1* 유전자 변이와 S 단백질 결핍증을 진단할 수 있었고, 경과가 악화되기 전에 신속한 진단과 치료가 이루어져 현재까지 비교적 좋은 예후를 보이고 있다. 정맥혈전증의 유병률이 매년 증가되는 추세에 있고, 유전적 원인에 의한 경우에는 대부분 젊은 나이에 증상이 발현하므로, 젊은 환자가 비특이적 복통으로 내원한 경우라면 여러 가능성을 염두에 두고 적극적으로 원인을 밝히는 노력이 필요할 것으로 생각된다.

## REFERENCES

1. DiScipio RG, Davie EW. Characterization of protein S, a gamma-carboxyglutamic acid containing protein from bovine and human plasma. *Biochemistry* 1979;18:899-904.
2. Schwarz HP, Fischer M, Hopmeier P, Batard MA, Griffin JH. Plasma protein S deficiency in familial thrombotic disease. *Blood* 1984;64:1297-1300.
3. Seligsohn U, Lubetsky A. Genetic susceptibility to venous thrombosis. *N Engl J Med* 2001;344:1222-1231.
4. Ji M, Yoon SN, Lee W, et al. Protein S deficiency with a PROS1 gene mutation in a patient presenting with mesenteric venous thrombosis following total colectomy. *Blood Coagul Fibrinolysis* 2011;22:619-621.
5. ten Kate MK, van der Meer J. Protein S deficiency: a clinical perspective. *Haemophilia* 2008;14:1222-1228.
6. Singal AK, Kamath PS, Tefferi A. Mesenteric venous thrombosis. *Mayo Clin Proc* 2013;88:285-294.
7. Ponziani FR, Zocco MA, Campanale C, et al. Portal vein thrombosis: insight into physiopathology, diagnosis, and treatment. *World J Gastroenterol* 2010;16:143-155.
8. Parker C, Omine M, Richards S, et al; International PNH Interest Group. Diagnosis and management of paroxysmal nocturnal hemoglobinuria. *Blood* 2005;106:3699-3709.
9. De Stefano V, Fiorini A, Rossi E, et al. Incidence of the JAK2 V617F mutation among patients with splanchnic or cerebral venous thrombosis and without overt chronic myeloproliferative disorders. *J Thromb Haemost* 2007;5:708-714.
10. García de Frutos P, Fuentes-Prior P, Hurtado B, Sala N. Molecular basis of protein S deficiency. *Thromb Haemost* 2007;98:543-556.
11. Duebgen S, Kauke T, Marschall C, et al. Genotype and laboratory and clinical phenotypes of protein S deficiency. *Am J Clin Pathol* 2012;137:178-184.
12. Johansson AM, Hillarp A, Säll T, Zöller B, Dahlbäck B, Halldén C. Large deletions of the PROS1 gene in a large fraction of mutation-negative patients with protein S deficiency. *Thromb Haemost* 2005;94:951-957.
13. Holmes ZR, Bertina RM, Reitsma PH. Characterization of a large chromosomal deletion in the PROS1 gene of a patient with protein S deficiency type I using long PCR. *Br J Haematol* 1996;92:986-991.
14. Choung HS, Kim HJ, Gwak GY, Kim SH, Kim DK. Inherited protein S deficiency as a result of a large duplication mutation of the PROS1 gene detected by multiplex ligation-dependent probe amplification. *J Thromb Haemost* 2008;6:1430-1432.
15. Yoo JH, Kim HJ, Maeng HY, et al. Hereditary protein S deficiency from a novel large deletion mutation of the PROS1 gene detected by multiplex ligation-dependent probe amplification (MLPA). *Thromb Res* 2009;123:793-795.
16. Hertzberg MS. Genetic testing for thrombophilia mutations. *Semin Thromb Hemost* 2005;31:33-38.
17. Riva N, Donadini MP, Dentali F, Squizzato A, Ageno W. Clinical approach to splanchnic vein thrombosis: risk factors and treatment. *Thromb Res* 2012;130(Suppl 1):S1-S3.