

CASE REPORT

15개월 남아에서 선종성 변형을 보인 포이츠-제거스 증후군

이건송, 이승호, 명나혜¹

단국대학교 의과대학 소아과학교실, 병리학교실¹

Peutz-Jeghers Syndrome with Adenomatous Change in a Fifteen-month-old Boy

Kun Song Lee, Seung Ho Lee, and Na-Hye Myong¹

Departments of Pediatrics and Pathology¹, Dankook University College of Medicine, Cheonan, Korea

Peutz-Jeghers syndrome (PJS) is a very rare genetic disorder. PJS carries a high risk of developing gastrointestinal (GI) cancer or non-GI cancer with advancing years. However, major symptoms of PJS in childhood are obstruction, intussusception, and bleeding from hamartomatous intestinal polyps which in majority of cases are not related to cancer. Generally, first GI symptom develops by 20 years in one half of children diagnosed with PJS. Children under two years of age who had PJS polyp-related intestinal symptoms are rare, and there have been no published report on intestinal carcinoma development, adenomatous change or dysplasia of polyps in Korean children with PJS. Recently, the authors have experienced a case PJS with adenomatous polyp change in a 15-month-old boy who had *STK11* gene mutation. Therefore, early evaluation could be necessary and considered in children with PJS. (*Korean J Gastroenterol* 2015;66:106-110)

Key Words: Peutz-Jeghers syndrome; Child; Intestinal polyps

서론

포이츠-제거스 증후군(Peutz-Jeghers Syndrome)은 소화기계의 과오종성 용종과 함께 점막에 색소 침착을 보이는 유전 질환이다.¹ 발생률은 8,500명에서 120,000명 중 한 명으로 드문 질환이며,² 소아의 포이츠-제거스 증후군 증례는 Sul 등³이 국내에서 처음 보고하였다. 소아에서 대장용종의 진단에 있어 소아소화기 전문의에 의한 진단적 대장 내시경 기술 빈도의 증가와 더불어 치료적 수술도 시행되고 있다.⁴⁻⁶

포이츠-제거스 증후군이 있는 소아 환자에서 10세까지 30%, 20세까지 50% 정도에서 혈변, 빈혈, 장중첩증 등의 증상이 발현된다고 알려져 있다. 일부 전문가들은 포이츠-제거스 증후군 환자에 대해 8세에서 10세경에 상부위장관 내시경이나 캡슐 내시경으로 검진을 시행하고, 이들 검사에서 이상

소견이 없고 위장관 증상이 발견되지 않으면 18세경에 대장 내시경을 시행할 것을 권고하고 있다.^{2,7} 그러나 소아 포이츠-제거스 증후군 환자에 대한 국내 보고와 Goldstein과 Hoffenberg²의 보고에 따르면 평균 7.1세에 진단이 되어 현재 추천되고 있는 첫 검진 연령보다 어린 나이에 증상이 나타나고 있음을 알 수 있다.^{2,5,8}

포이츠-제거스 증후군은 위장관뿐만 아니라 유방 및 고환 등 위장관 외에서도 암의 발생 위험도가 높으며 이는 연령이 증가함에 따라 증가한다.⁹ 지금까지 국내 소아에서 보고된 포이츠-제거스 증후군의 경우 위장관에서 기인한 암 발생의 예는 없었으며 선종성 변형의 이행성에 대한 보고도 아직까지 없었다. 이에 저자들은 포이츠-제거스 증후군 환자의 증상 발현 평균 연령에 비해 어린 나이에 *STK 11* 유전자에 돌연변이를 가지며 조직학적 소견에서 선종성 변형의 양상을 보인 증

Received January 26, 2015. Revised March 3, 2015. Accepted March 12, 2015.

© 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>) which permits unrestricted non-commercial use, distribution, and reproduction in any medium, provided the original work is properly cited.

Copyright © 2015. Korean Society of Gastroenterology.

교신저자: 이진송, 31116, 천안시 동남구 망향로 201, 단국대학교 의과대학 소아과학교실

Correspondence to: Kun Song Lee, Department of Pediatrics, Dankook University College of Medicine, 201 Manghyang-ro, Dongnam-gu, Cheonan 31116, Korea.

Tel: +82-41-550-3968, Fax: +82-41-550-3949, E-mail: pdlks@dankook.ac.kr

Financial support: None. Conflict of interest: None.

례를 보고하는 바이다.

증 례

15개월 남아로 과거 병력 및 특별한 가족력은 없었으며, 내원 1개월 전부터 배변과 상관없이 항문으로 종괴가 돌출된다고 하여 본원으로 전원되었다(Fig. 1). 8개월 때부터 입술 부위에 검은색 반점이 생겼다고 하였으며 신체검사에서 입술 부위에 검은 색소 침착 부위가 관찰되었다(Fig. 2). 내원 시 항문으로 돌출된 종괴 외에 신체검진에서 특별한 이상 소견은 없었으며, 혈액검 소견도 이상은 없었다. 항문으로 돌출되는 종괴에 대해 대장용종이 의심되어 대장 내시경검사(GIF-XQ-260; Olympus Optical Co., Ltd., Tokyo, Japan)를 시행하였다. 구불결장 및 직장에서 총 5개의 용종과 횡행결장 및 하행결장에서 2 cm 크기의 유경성 폴립이 각각 확인되어, 올가미를 이용한 전기 응고술을 시행하여 모두 제거하였고 직장, 횡행



Fig. 2. Black pigmentations are found on the lips.



Fig. 1. A protruding anal mass is observed, which the 15-month-old boy's parent recalls has been present since one month ago.

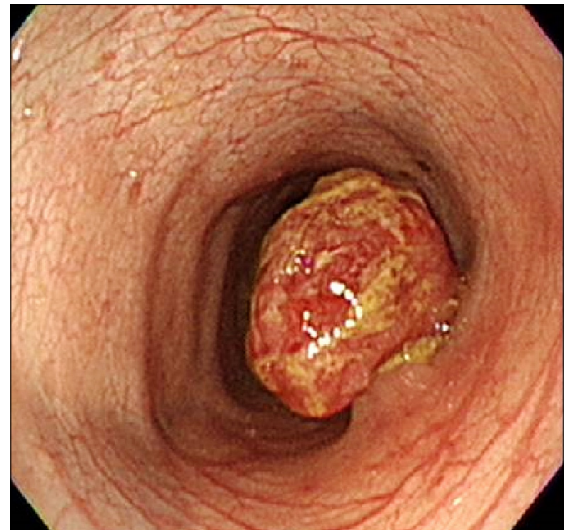


Fig. 3. A pedunculated polyp with mucosal redness was found on sigmoid colon.

Table 1. Characteristics of Polyps

Location	Size (cm)	Gross finding	Removal	Pathologic finding
AV 3 cm rectum	2.2	Pedunculate	Snare	Hamartomatous polyp
		Multilobulate		
AV 5 cm rectum	1.8	Pedunculate	Snare	Hamartomatous polyp
		Multilobulate		
AV 6 cm rectum	0.5	Sessile	Snare	Hamartomatous polyp
Transverse colon	2.0	Pedunculate	Snare	Arborizing smooth muscle components that are compatible with the Peutz-Jeghers polyp
		Multilobulate		
Descending colon C	1.2	Pedunculate	Snare	Multifocally adenomatoid cell proliferation
		Multilobulate		

AV, anal verge.

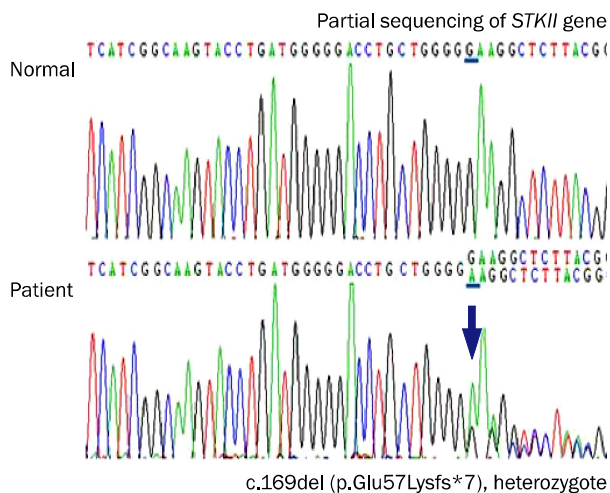


Fig. 4. The partial gene sequencing of STK 11 gene shows heterozygote mutation.

결장, 하행결장에서 제거한 용종은 병리과에 조직검사를 의뢰하였다(Fig. 3, Table 1). 다수의 용종과 입술 부위의 검은 반점이 확인되어 포이츠-제거스 증후군 의심 하에 유전자 분석을 시행하였고 STK 11 유전자의 c.169 del 이형접합자 돌연변이가 발견되었다(Fig. 4). 검체에 대한 조직학적 소견에서는 평활근이 수지상으로 뻗어 있으며 과증식된 선들을 감싸고 있는 것이 관찰되었는데 이는 포이츠-제거스 증후군에 합당한 소견이었다(Fig. 5). 하행 결장에서 제거된 용종은 선의 핵이 길어지고 진해지며 배상세포가 감소된 선종형(adenomatous) 증식이 관찰된 비정형성(atypia) 소견이 관찰되었다(Fig. 6). 현재 환자는 진단 후 5개월 동안 추적 관찰 중으로, 관찰 기간 동안 상부위장관 내시경검사를 시행하였는데 용종은 발견되지 않았으며 장중첩증 발생도 없었다. 추후 2세 때 소장 조영술과 성선 부위에 대한 초음파검사를 진행할 예정이며 3년마다 전체 위장관에 대한 검사를 시행할 예정이다.

고 찰

소아의 대장에서 발생하는 단일 용종으로는 연소성 용종이 가장 많은 것으로 보고되고 있으며, 다수의 용종이 관찰되는 용종증은 포이츠-제거스 증후군과 연소성 용종증이 대표적이다.⁵ 포이츠-제거스 증후군의 경우는 다른 용종증에 비해 장중첩증의 발생빈도가 높고 특히 소장에서의 용종 발생률이 높다.⁵ 20세까지의 장중첩증의 누적 발생 위험도가 50%로 보고되고 있어 연령이 증가함에 따라 용종의 크기도 증가하며 이로 인해 장중첩증의 발생률이 높아질 것으로 추측된다.² 이번 증례에서는 증상 평균 발현 연령보다 어린 연령에 발생하였고 첫 증상이 장중첩증이 아닌 항문 종괴로 발현하여 내원하였다. 국내 포이츠-제거스 증후군 환자 30명에 대한 연구에서

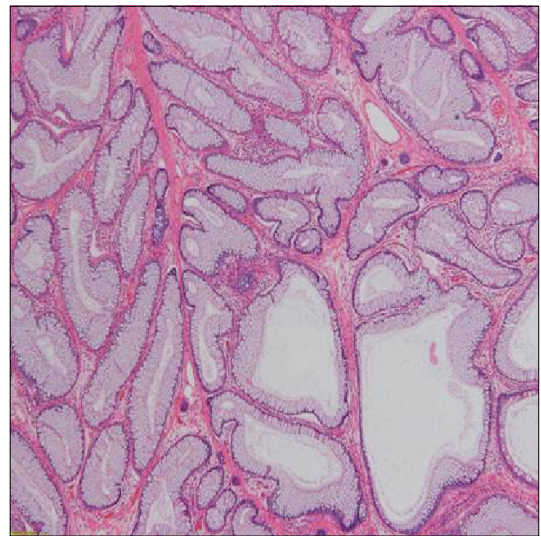


Fig. 5. On histologic examination, the polyp shows well-developed arborizing smooth muscle fiber bundles and complex hyperplastic glandular structures (H&E stain, $\times 100$).

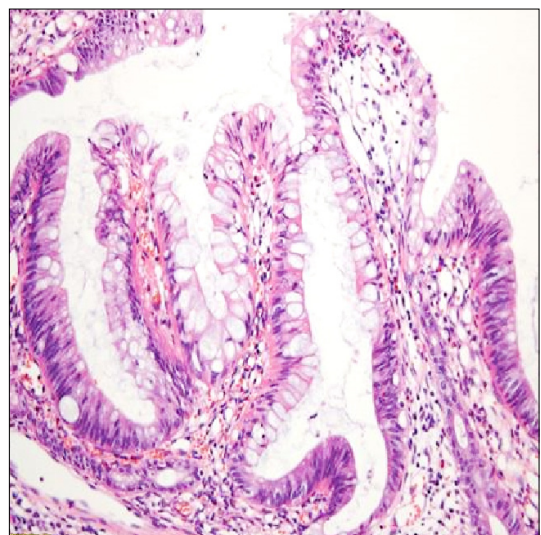


Fig. 6. The surface mucosal epithelia of the polyp show multifocally adenomatoid cell proliferation, that is continuous with the matured surface epithelium, compatible with regenerating crypt atypia (H&E stain, $\times 400$).

첫 증상이 발생하는 중간 나이는 12.5세이고 10세에서 20세 사이에 발생하는 경우가 가장 많았으며, 복통이 가장 흔하고 다음으로 장중첩증의 순서였다.¹⁰ Lim 등⁵은 소아 대장용종증 중 포이츠-제거스 증후군이 가장 많은 빈도를 차지하며 진단 시 평균 나이는 6.7세라고 하였고, 다른 용종증에 비해 어린 나이에 진단되기 때문에 질환 발생률은 낮지만 소아에서 진단되는 환자가 많다고 하였다. Yang 등⁸의 연구에서는 포이츠-제거스 증후군 가족력이 있는 6개월의 영아에서 진단된 경우도 보고하였는데, 이와 같이 현재 추천하고 있는 내시경을 통

한 진단적 선별검사의 연령인 8세보다 어린 나이에 발견되는 경우가 있다. 이번 증례도 다른 연구에 비해 가족력 없이 증상의 발현이 일찍 시작되어 진단된 예이다.

포이츠-제거스 증후군은 보통 염색체 우성질환이며 이환된 환자 중 70-80%에서 19번 염색체 장완의 13.3 부위의 serine-threonine kinase 11 (*STK11*) 유전자의 돌연변이가 관찰되며 국내 소아 포이츠-제거스 증후군에서 *STK11* 유전자 돌연변이 빈도에 대한 연구에서는 64.7%로 보고하였다.^{8,11} 종양 억제 유전자의 변이로 인해 포이츠-제거스 증후군에서 종양 발생의 기전은 아직까지 정확하게 밝혀지지 않았으나 위장관에서 과오종의 발생과 위장관 외에서의 암 발생과 연관되어 있다.^{2,8} 이번 증례에서도 포이츠-제거스 증후군의 가족력은 없었으나 환자의 *STK 11* 유전자에 대해 multiplex ligation-dependent probe amplification (MLPA) 방법으로 분석하였고, 엑손 1번의 169번째 염기의 결실이 있어 이형접합자 돌연변이로 확인되었다. 또한 다수의 용종과, 입술 점막의 색소 침착, 유전자 돌연변이의 확인에 의해 포이츠-제거스 증후군을 진단할 수 있었다. Yang 등⁸의 보고에 따르면 포이츠-제거스 환자 17명 중 14명(82%)은 가족력이 없었으며, 기존의 직접염기서열(direct DNA sequencing) 분석법에서 발견되지 못한 거대 엑손 결실, 거대 엑손 중복 등의 돌연변이도 MLPA 분석법을 이용하여 밝혀낼 수 있어, 가족력은 없으나 임상적 증상이 의심되는 경우 MLPA 분석을 이용한 유전자 검사는 시행하는 것이 좋을 것으로 생각된다.

대장의 용종 중 과오종은 악성종양 발생의 가능성이 낮으나 다수의 과오종이 발생하는 포이츠-제거스 증후군이나 연소성 용종증(juvenile polyposis syndrome)에서는 악성종양이 발생할 수 있다.^{5,12} 포이츠-제거스 증후군이 진단된 국내 소아에서 학동기 및 사춘기 시기에 장관에서 암 발생의 보고는 지금까지 없었으나, 장의 종양 발생의 경우로 난소암으로 발현된 증례가 있었다.⁵ 성인이 포함된 국내 포이츠-제거스 증후군 환자를 대상으로 시행된 다기관 연구에서 발단자 환자의 전체 암 발생 평균 연령은 36세이고 일반인에 비해 암 발생의 상대 위험도는 11.2로 보고하였다.^{6,10} 국외의 경우에도 포이츠-제거스 증후군 소아에서 위장관에 발생한 악성종양에 대한 보고가 매우 드물기는 하지만, 13세, 10세, 7세 소아에서 선암종(adenocarcinoma) 발생의 보고가 있다.^{9,13,14} 포이츠-제거스 증후군 환자 119명을 대상으로 시행된 코호트 연구에서 위장관에서 발생하는 종양은 췌장과 결장, 직장에서 발생하는 경우가 가장 많았다고 보고하였는데, 각각의 돌연변이에 따른 종양 발생과의 연관성이 명확하지 않아 유전형과 표현형의 관련성을 밝히지는 못하였다.¹⁵ 포이츠-제거스 증후군에서 과오종-선종-암종으로 발현되는 기전은 아직도 명확하게 밝혀지지 않았으나 지금까지 연구에 의하면 야생형의 *LKB1* 대

립유전자의 이형접합성의 소실에 의해 종양억제 유전자로서의 기능이 상실되어 발생하는 것으로 알려져 있다.^{16,17} 최근에는 *LKB1* 유전자의 기능 상실과 더불어 2차적인 다른 발암 유전자의 변이가 함께 작용을 하여 암종이 발생한다는 보고가 있다.¹⁶

이번 증례는 증상 발현의 평균 연령에 비해 어린 소아에서 포이츠-제거스 증후군이 확인되었고, 암종으로 변화할 위험성이 있는 선종성 변화를 관찰할 수 있는 흔하지 않은 증례이므로 보고의 가치가 있을 것으로 생각된다. 지금까지 포이츠-제거스 증후군 소아에서 추천되고 있는 위장관 검진 시작 시기는 8세이며, 첫 번째 검사에서 증상을 일으킬 수 있는 용종이 발견된다면 3년마다 재검을 시행하라고 권고하고 있다.⁷ 그러나 8세 이전의 포이츠-제거스 증후군 환자에서도 증상을 일으키는 용종이 발견되어, Goldstein과 Hoffenberg²는 2013년에 발표한 논문에서 4세에서 5세경에 캡슐 내시경, 상부위장관 내시경, 대장 내시경검사를 통해 용종에 대한 첫 번째 검사를 시행하고, 검진의 대상으로는 포이츠-제거스 증후군의 가족력이 있는 경우와 유전자 검사에서 돌연변이가 관찰되지 않아도 점막의 색소 침착이 있는 경우는 위장관에 대한 검사를 시행할 것을 주장하였다. 이번 증례와 같이 2세 미만의 나이에 진단된 지금까지의 증례^{2,5,8}를 볼 때, 우선 지속적인 무통성 혈변이나 항문으로 종괴 탈출이 있는 소아에서 다수의 위장관 용종이 관찰되면서 점막의 색소 침착이 있는 경우는 포이츠-제거스 증후군에 대한 가족력을 확인하고, *STK 11* 유전자에 대한 검사와 위장관에 대한 검사를 시행해야 할 것으로 생각된다. 이번 증례는 15개월 만에 2 cm 이상으로 커진 대장용종이 확인된 예로, serine-threonine kinase는 성인 및 태아 조직에서도 확인되므로 *STK 11* 유전자의 변이에 의해 태아 조직에서부터 용종이 발생하여 이른 시기에 용종의 크기가 커졌을 가능성도 있다. 그러나 아직 유전형과 표현형에 대한 연관성을 밝히지 못하였고 현재까지 보고된 예가 없어 정확한 결론을 내리기에는 조심스러운 부분이다.

앞으로 유전자 돌연변이 형태와 용종 및 암종 발생에 대한 연관성을 입증하고 암종 발생에 대한 위험인자를 미리 예측하여 초기에 포이츠-제거스 증후군 환자의 예후를 개선할 수 있는 임상적인 연구가 필요할 것이다.

REFERENCES

1. You IY, Youn SJ, Jeon WJ, et al. Two cases of a solitary peutz-jeghers polyp in the rectum. Korean J Gastrointest Endosc 2008; 36:107-111.
2. Goldstein SA, Hoffenberg EJ. Peutz-Jegher syndrome in childhood: need for updated recommendations? J Pediatr Gastroenterol Nutr 2013;56:191-195.
3. Sul JH, Kim KC, Kim BS. Two cases of Peutz-Jeghers syndrome.

- J Korean Pediatr Soc 1978;21:557-562.
4. Lee BG, Shin SH, Lee YA, Wi JH, Lee YJ, Park JH. Juvenile polyp and colonoscopic polypectomy in childhood. *Pediatr Gastroenterol Hepatol Nutr* 2012;15:250-255.
5. Lim MS, Seo JK, Ko JS, Yang HR, Kang GH, Kim WS. Clinical, endoscopic and pathologic findings of colonic polyposis in Korean children. *Korean J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2010;13:154-163.
6. Lee HJ, Lee JH, Lee JS, Choe YH. Is colonoscopy necessary in children suspected of having colonic polyps? *Gut Liver* 2010;4:326-331.
7. Beggs AD, Latchford AR, Vasen HF, et al. Peutz-Jeghers syndrome: a systematic review and recommendations for management. *Gut* 2010;59:975-986.
8. Yang HR, Ko JS, Seo JK. Germline mutation analysis of STK11 gene using direct sequencing and multiplex ligation-dependent probe amplification assay in Korean children with Peutz-Jeghers syndrome. *Dig Dis Sci* 2010;55:3458-3465.
9. Ranjan R, Nath D, Dey S, Arava S. Multifocal Jejuno-ileal carcinoma in a 7-year-old boy with Peutz-Jeghers syndrome: a rare occurrence. *Indian J Med Paediatr Oncol* 2014;35:121-122.
10. Choi HS, Park YJ, Youk EG, et al. Clinical characteristics of Peutz-Jeghers syndrome in Korean polyposis patients. *Int J Colorectal Dis* 2000;15:35-38.
11. Chae HD, Jeon CH. Peutz-Jeghers syndrome with germline mutation of STK11. *Ann Surg Treat Res* 2014;86:325-330.
12. Ko WO, Kim JI, Nam JY, et al. Clinical observation of colorectal polyps. *Korean J Gastrointest Endosc* 2008;37:105-111.
13. Saranrittichai S. Peutz-jeghers syndrome and colon cancer in a 10-year-old girl: implications for when and how to start screening? *Asian Pac J Cancer Prev* 2008;9:159-161.
14. Wangler MF, Chavan R, Hicks MJ, et al. Unusually early presentation of small-bowel adenocarcinoma in a patient with Peutz-Jeghers syndrome. *J Pediatr Hematol Oncol* 2013;35:323-328.
15. Resta N, Pierannunzio D, Lenato GM, et al; AIFEG. Cancer risk associated with STK11/LKB1 germline mutations in Peutz-Jeghers syndrome patients: results of an Italian multicenter study. *Dig Liver Dis* 2013;45:606-611.
16. Korsse SE, Biermann K, Offerhaus GJ, et al. Identification of molecular alterations in gastrointestinal carcinomas and dysplastic hamartomas in Peutz-Jeghers syndrome. *Carcinogenesis* 2013;34:1611-1619.
17. Wang ZJ, Ellis I, Zauber P, et al. Allelic imbalance at the LKB1 (STK11) locus in tumours from patients with Peutz-Jeghers' syndrome provides evidence for a hamartoma-(adenoma)-carcinoma sequence. *J Pathol* 1999;188:9-13.