

뇌수모세포종 및 가족성 선종성 용종증으로 발현한 Turcot 증후군 1예

성균관대학교 의과대학 삼성서울병원 소아과학교실, *진단병리과학교실

정수인 · 서정민 · 이지혁 · 이해정 · 이지현 · 성기웅 · 송혜정* · 최연호

Medulloblastoma and Familial Adenomatous Polyposis in a 24-year-old Female Patient: A Case Report of Turcot Syndrome

Soo In Jeong, M.D., Jung Min Suh, M.D., Ji Hyuk Lee, M.D., Hae Jung Lee, M.D.,
Jee Hyun Lee, M.D., Ki Woong Sung, M.D., Hye Jung Song, M.D.* and Yon Ho Choe, M.D.

Departments of Pediatrics, *Pathology, Samsung Medical Center,
Sungkyunkwan University School of Medicine, Seoul, Korea

Turcot syndrome is characterized by the concurrence of a primary neuroepithelial brain tumor and multiple colorectal polyposis. We report a case of a 24-year-old woman diagnosed with Turcot syndrome. At first, the patient was diagnosed as having a medulloblastoma after a tumorectomy of the 4th ventricle mass. The patient underwent radiotherapy and chemotherapy. After high-dose chemotherapy, neutropenic fever and severe mucositis developed. For an evaluation of the persistent hematochezia and diarrhea, a colonoscopy was performed. It revealed pseudomembranous colitis and multiple polyps in the entire colon. According to the family history, her father had undergone a total colectomy due to colon cancer and polyposis of the entire colon. Her brother also was found to have multiple polyps in the colon by a colonoscopy. The patient was diagnosed with Turcot syndrome. (*Korean J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2007; 10: 206~210)

Key Words: Turcot syndrome, Medulloblastoma, Familial adenomatous polyposis

서 론

1959년에 Turcot 등이 대장 용종증과 뇌종양이 동시

에 발생한 남매의 증례를 발표한 이후 다양한 증례들이 보고되었고, 대장 용종증과 신경 상피 뇌종양이 동시에 발생한 경우를 지칭하여 Turcot 증후군이라 한다¹⁾. 국내에서는 2002년 이 등²⁾이 뇌종양과 S-상 결장암을 동반한 대장 용종증이 있는 1예를 보고한 외에는 보고가 없다. 저자들은 24세 여자환자에서 수모세포종과 가족성 선종성 용종증이 있는 증례를 경험하였기에 문헌고찰과 함께 보고하는 바이다.

접수 : 2007년 7월 31일, 승인 : 2007년 8월 30일
책임저자 : 최연호, 135-710, 서울시 강남구 일원동 50번지
삼성서울병원 소아과
Tel: 02-3410-3539, Fax: 02-3410-0043
E-mail: cyh@smc.samsung.co.kr

증 례

24세 여자가 오른손이 떨리고 중심을 못 잡는 증상으로 내원하였다. 뇌 자기공명 영상촬영에서 제4뇌실의 종양이 발견되어(Fig. 1) 종양 적출술 후 조직 검사에서 수모세포종(Medulloblastoma)으로 진단되었다(Fig. 2). 뇌

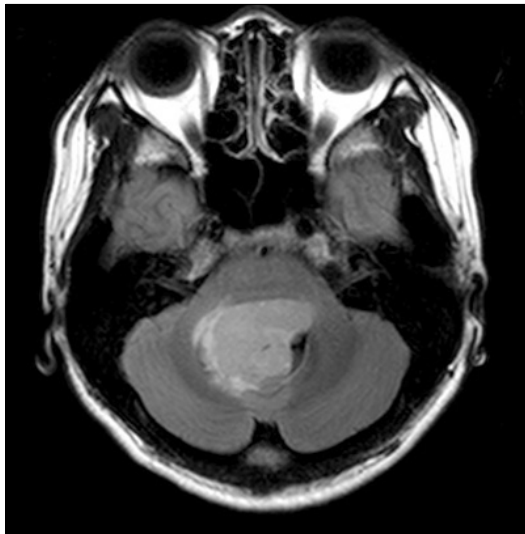


Fig. 1. Brain MRI shows heterogeneous enhancing mass in the 4th ventricle.

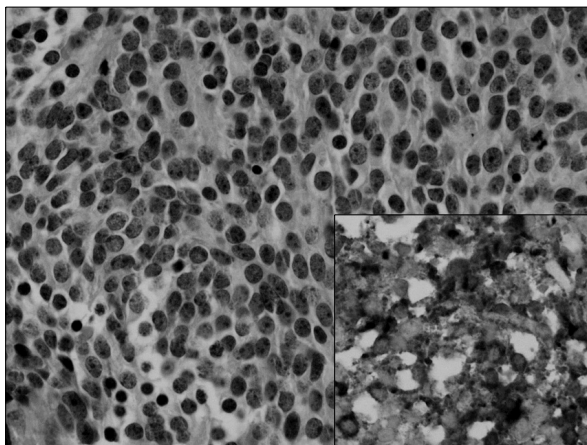


Fig. 2. Photomicrograph showing medulloblastoma characterized by densely packed cells with round highly hyperchromatic nuclei surrounded by scanty cytoplasm, which shows positivity for synaptophysin (H&E, $\times 400$, synaptophysin, $\times 400$).

척수액에서 악성 세포가 관찰되었고 척수의 전이가 있었다. 이후 방사선 치료와 고용량 항암 화학요법을 시행하던 도중 호중성 백혈구 감소성 열 및 점막염으로 인한 설사 증상으로 항생제 및 보존적 치료를 받았다. 호중성 백혈구 감소증이 회복된 후에도 설사가 지속되고 혈변이 발생하여 대장 내시경 검사를 시행하였고, 그 결과 위막성 대장염(pseudomembranous colitis) 및 전장의 폴립이 발견되었다(Fig. 3). 이 폴립은 조직 검사 결과 관상 선종(tubular adenoma) 및 거치상 선종(serrated adenoma) 소견이었다(Fig. 4). 가족력 상 아버지가 7년 전 전장의 용종 및 대장암으로 아전장 절제술(subtotal colectomy)을 받았고, 남동생은 대장 내시경에서 다수의 용종이 발견되어 용종 절제술 후 정기적으로 관찰 중이다. 환자는 항생제 중단 및 경구 메트로니다졸 투약 후 위막성 대장염은 호전되었고, 현재 수모세포종에 대하여 항암 화학요법을 지속하고 있다. 환자의 대장 선종성 용종 유전자(APC gene; adenomatous polyposis coli gene) 검사는 보호자의 거부로 시행하지 못하였다.

고 찰

Turcot 증후군은 대장 용종증과 중추신경계 상피 세포 종양이 동시에 발생하는 희귀한 유전성 질환이다. 1959

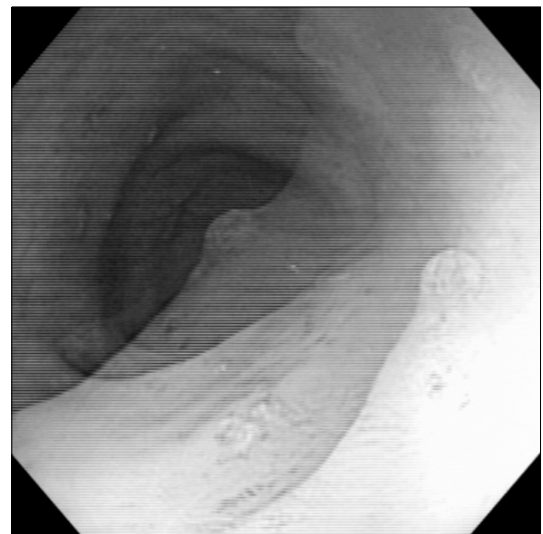


Fig. 3. Multiple variable sized and mainly sessile hyperemic polypoid lesion.

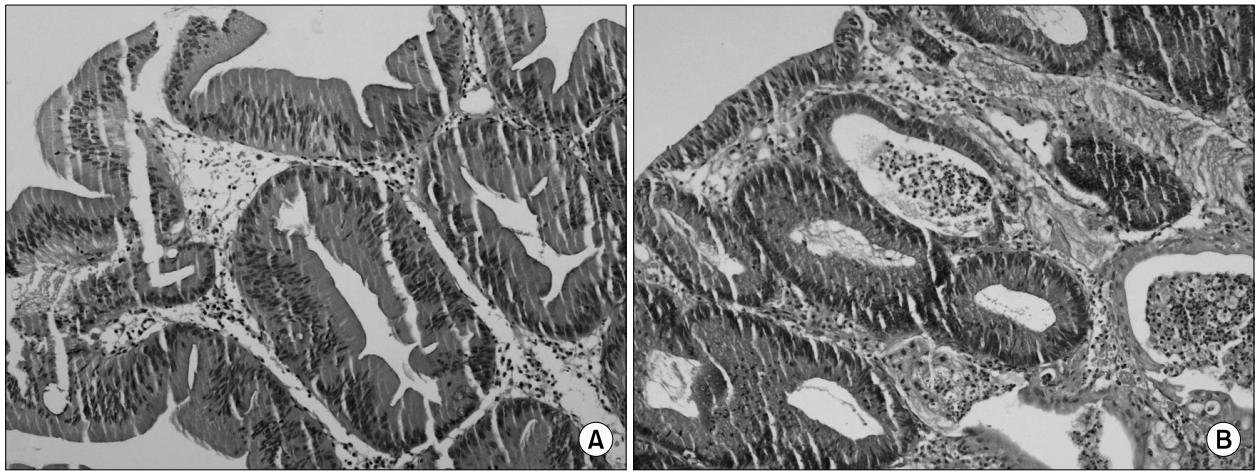


Fig. 4. (A) Serrated adenoma with serrated glandular pattern and dense eosinophilic cytoplasm (H&E, $\times 400$). (B) Tubular adenoma with stratified spindle nuclei, with findings of pseudomembranous colitis (H&E, $\times 400$).

년에 Turcot 등이 발표한 증례에서 한 환자는 척수의 수모세포종과 대장 선암이 있었고, 다른 환자는 다형성 교아세포종(Glioblastoma multiforme)과 뇌하수체 선암이 있었다¹⁾. 이후 대장 선암을 포함하거나 혹은 포함하지 않는 대장 용종증과 함께 다양한 뇌종양이 동반된 증례들이 보고되었고, 이들을 특정 증후군으로 간주할지 혹은 연관이 없는 질환이 함께 동반된 것으로 볼 것인지에 대해 논란이 있었으나, 일반적으로 대장 용종증과 함께 신경 상피 뇌종양이 일차적으로 있는 경우에 국한하여 Turcot 증후군이라 한다. Turcot 증후군에서 흔히 발생하는 뇌종양은 수모세포종과 교아세포종이다³⁾.

유전과 연관된 대장 용종은 크게 가족성 선종성 용종증과 유전성 비용종성 대장암의 2가지가 있는데, 가족성 선종성 용종증은 상염색체 우성 유전을 하는 대장암이 잘 발생하는 질환이며, 이와 관련된 유전자는 APC 유전자이다. 전형적인 가족성 선종성 용종증에서는 비교적 젊은 나이인 10~20대에 대장에 수백 개에서 수천 개의 선종성 용종이 발생하고, 치료하지 않으면 40~50대에서 대부분의 경우에서 대장암이 발생할 수 있다. 따라서 10~12세부터 직장경을 통한 선별 검사가 필요하며, 대부분의 경우 20세 이전에 예방적 전장 절제술을 시행한다.

유전성 비용종성 대장암에서도 가족성 선종성 용종증 보다는 적으나, 대장 용종을 보일 수 있으며, 상염색

체 우성 유전을 따른다. 연관된 유전자로 DNA 부정합 교정 유전자(DNA mismatch repair gene)인 hMSH2 (human mutS homolog2), hMLH1 (human mutL homolog1) 및 hPMS1, hPMS2 유전자가 있다⁴⁾.

이처럼 다양한 용종증과 뇌종양의 형태가 있음에도 그 유전적 소인에 대해서 아직 완전히 밝혀지지 않아, Turcot 증후군으로 보고된 증례를 분석하여 그 특성을 바탕으로 Turcot 증후군을 분류하고자 하는 노력이 여러 학자들로부터 시도되었다. Itoh와 Ohsato⁵⁾는 용종의 특징에 따라 분류하고자 하였는데, Group 1은 20~100개의 비교적 큰 용종(>3 cm)이 있고 20~30세의 젊은 나이에 악성 변화를 갖는 군으로, Group 2는 10개 미만의 용종을 갖는 군으로, 그리고 Group 3은 가족성 선종성 용종증처럼 다발성 용종을 갖는 군으로 나누었다. Lewis 등⁶⁾은 가족력의 유무에 따라 분류를 시도하였는데, 제 1형은 부모나 다른 세대에서는 병발하지 않고 형제자매가 동시에 병발한 경우로 상염색체 열성 유전의 가능성이 있는 형이고, 제 2형은 두 세대 이상에서 우성 유전으로 대장성 용종이 있는 경우로, 가족성 선종성 용종증이 있는 경우는 2형에 해당한다. 제 3형은 가족력이 없이 단독으로 병발한 경우이다. Paraf 등⁷⁾은 Turcot 증후군으로 보고된 증례를 분석하여 임상형태와 가족력을 바탕으로 두 가지 형태로 재분류 하였다. 제1형은 부모에서는 병발하지 않고 형제자매에서만 병발하며 100개 미만의 대장 용종과 뇌교종이 발병하는

경우로 하였고, DNA 부정합 교정 유전자의 변이와 연관있을 것으로 생각했다. 제 2형은 가족성 선종성 용종증이 있는 경우에서 주로 수모세포종이 발생하는 형으로 분류하고 APC 유전자와 연관되는 등 두 군 간에 다른 유전학적 특징을 시사하였다⁸⁾.

가족성 선종성 용종증은 다양한 장 외 증상을 보일 수 있는데, 데스모이드 종양, 골종(osteoma), 치아 이상, 망막 색소 상피의 선천성 비후(congenital hypertrophy of the retinal pigment epithelium, CHRPE) 외에도 갑상선종양, 뇌종양, 간담도암이 발생할 수 있다⁴⁾. 이러한 점 때문에, Turcot 증후군의 Paraf 분류에 의한 제 2형이 가족성 선종성 용종증의 변형된 형태로 생각되기도 하였으나⁹⁾, Turcot 증후군에서 보이는 대장 용종은 가족성 선종성 용종증에서 일반적으로 보이는 용종보다 개수가 더 적고, 크기가 좀더 큰 경향을 보인다는 견해도 있다^{5,10)}.

가족성 선종성 용종증과 관련된 APC 유전자는 종양 억제 유전자로서 염색체 5q21-22에 위치하여 15개의 엑손으로 구성되어 있고, 2,843개의 아미노산으로 구성된 단백질을 부호화(Encoding)한다¹¹⁾. 이 유전자 변이의 데이터베이스에 853개 이상의 변이가 등록된 바 있고, 각각의 코돈의 변이에 따라 가족성 선종성 용종증의 임상 양상이 어떻게 다른지에 대하여 활발히 연구되고 있다^{12,13)}(<http://www.perso.curie.fr/Thierry.Soussi/APC.html>).

Attard 등¹⁴⁾은 뇌종양과 가족성 선종성 용종증이 같이 있었던 경우의 APC 유전자에 대한 연구를 통해 이 유전자의 697-1224 코돈의 변이가 발견될 경우, 다른 부위의 변이가 있는 경우에 비하여 뇌종양이 3배, 특히 수모세포종의 발생이 13배 높다고 발표한 바 있다. 국내에서는 김 등¹⁵⁾이 83예의 가족성 선종성 용종증의 표현형과 대장 선종성 용종 유전자 변이의 코돈의 위치의 연관성에 대해서 발표한 바 있으나, 여기에서는 뇌종양이 발생한 증례가 없었다. 가족성 선종성 용종증 환자가 일반 인구에 비해서 뇌종양의 위험성이 높으나, 이는 3,735인년 당 1명 꼴로 발생하는 매우 드문 질환이다³⁾. 아직까지 뇌종양의 감시에 대한 지침은 확립되지 않았으며, 비용-효과면으로 볼 때 모든 가족성 선종성 용종증 환자에서 뇌종양에 대하여 정기적 검사를 하는 것은 무리가 있다. 그러나 앞으로 유전적 소인에 대한

연구가 더 발전되면 APC 유전자 분석을 통해 이러한 지침을 수립하는데 도움이 될 것이다.

저자들이 경험한 증례에서는 가족성 선종성 용종증의 가족력이 있으며 수모세포종이 발생한 점으로 미루어 Paraf 분류의 제 2형으로 보인다. 향후 수모세포종의 치료뿐만 아니라, 용종의 악성 변화에 대하여 꾸준한 추적 관찰이 필요할 것으로 생각된다.

요 약

저자들은 수모세포종이 있는 24세 여자 환자에서 가족성 선종성 용종증이 동반된 Turcot 증후군 1예를 경험하였으며 문헌고찰과 함께 보고하는 바이다.

참 고 문 헌

- 1) Turcot J, Despres JP, ST Pierre F. Malignant tumors of the central nervous system associated with familial polyposis of the colon: report of two cases. *Dis Colon Rectum* 1959;2:465-8.
- 2) 이석렬, 이길연, 이기형, 임 언, 김효종, 이주희. 결장암을 동반한 Turcot씨 증후군 1예. *대한대장항문학회지* 2002;18:200-4.
- 3) Hamilton SR, Liu B, Parsons RE, Papadopoulos N, Jen J, Powell SM, et al. The molecular basis of Turcot's syndrome. *N Engl J Med* 1995;332:839-47.
- 4) Ivanovich JL, Read TE, Ciske DJ, Kodner IJ, Whelan AJ. A practical approach to familial and hereditary colon cancer. *Am J Med* 1999;107:68-77.
- 5) Itoh H, Ohsato K. Turcot syndrome and its characteristic colonic manifestations. *Dis Colon Rectum* 1985;28:399-402.
- 6) Lewis JH, Ginsberg AL, Toomey KE. Turcot syndrome. Evidence for autosomal dominant inheritance. *Cancer* 1983;51:524-8.
- 7) Paraf F, Jothy S, Van Meir EG. Brain tumor-polyposis syndrome: two genetic disease? *J Clin Oncol* 1997;15:2744-58.
- 8) Van Meir EG. "Turcot's syndrome": phenotype of brain tumors, survival and mode of inheritance. *Int J Cancer* 1998;75:162-4.
- 9) Costa OL, Silva DM, Colnago FA. Turcot syndrome: autosomal dominant or recessive transmission? *Dis Colon Rectum* 1987;30:391-4.
- 10) Foulkes WD. A tale of four syndromes: familial adeno-

- matous polyposis, Gardner syndrome, attenuated APC and Turcot syndrome. *QJM* 1995;88:853-63.
- 11) Goss KH, Groden J. Biology of the adenomatous polyposis coli tumor suppressor. *J Clin Oncol* 2000;18:1967-79.
- 12) Beroud C, Soussi T. APC gene: database of germline and somatic mutations in human tumors and cell lines. *Nucl Acid Res* 1996;24:121-4.
- 13) Nieuwenhuis MH, Vasen HF. Correlation between mutation site in APC and phenotype of familial adenomatous polyposis (FAP): a review of the literature. *Crit Rev Oncol Hematol* 2007;61:153-61.
- 14) Attard TM, Giglio P, Koppula S, Snyder C, Lynch HT. Brain tumors in individuals with familial adenomatous polyposis: a cancer registry experience and pooled case report analysis. *Cancer* 2007;109:761-6.
- 15) Kim DW, Kim IJ, Kang HC, Park HW, Shin Y, Park JH, et al. Mutation spectrum of the APC gene in 83 korean FAP families. *Hum Mutat* 2005;26:281
-