

Cowden 증후군 1례의 장기 추적 관찰

계명대학교 의과대학 소아과학교실, *내과학교실, † 진단방사선과학교실, ‡ 병리학교실

최선윤 · 김흥식 · 박경식* · 이희정† · 오훈규‡ · 황진복

Long-term Follow-up of a Case of Cowden Syndrome

Seon Yoon Choi, M.D., Heung Sik Kim, M.D., Kyung Sik Park, M.D.*
Hee Jung Lee, M.D.†, Hoon Kyu Oh, M.D.‡ and Jin Bok Hwang, M.D.

Departments of Pediatrics, *Internal Medicine, † Diagnostic Radiology and ‡ Pathology,
Keimyung University School of Medicine, Daegu, Korea

Cowden syndrome is very rare clinical condition with characteristic mucocutaneous lesions associated with abnormalities of the breast, thyroid, and gastrointestinal tract. Here, the case of a 16-year-old girl with diverse gastrointestinal polyposis with breast and thyroid lesions is reported as a definite case of Cowden syndrome. During follow up for 4 years, changes in the characteristic lesions were observed; Esophageal acanthosis and oropharyngeal polyps were newly developed. Gastric, duodenal, rectal and ileal polyps were noted at the first visit when she was 12 years of age and revealed histologically hyperplastic polyps. Mucocutaneous lesions, the pathognomonic finding of Cowden syndrome, were not noted at the first visit or during the follow up period. Breast and thyroid masses were noted at the first visit. Breast aspiration showed highly cellular ductal epithelial fragments and fibroblastic stromal cell fragments, and a thyroid biopsy shows proliferation of irregular sized follicles, with variable colloid contents. Macrocephaly was also noted at the first visit. The characteristic lesions of Cowden syndrome change with the patient's age, and the long-term follow up is recommended in cases suspected with this syndrome. (*Korean J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2004; 7: 112~118)

Key Words: Cowden syndrome, Esophageal acanthosis, Gastrointestinal polyposis

서 론

Cowden 증후군은 내배엽, 중배엽, 외배엽 모두에서 기원하는 여러 장기의 과오종성 기형을 특징으로 보이며, 연령과 관련된 투과도(penetrance)를 지닌 상염색체 우성으로 유전되는 질환으로¹⁾ 소아에

접수 : 2004년 2월 28일, 승인 : 2004년 3월 17일
책임저자 : 황진복, 700-712, 대구시 중구 동산동 194번지
계명대학교 의과대학 소아과학교실
Tel: 053-250-7331, Fax: 053-250-7783
E-mail: pedgi@korea.com

서의 보고 례가 매우 드물다.

피부 점막 병변이 진단 기준에서 가장 중요한 소견으로 얼굴의 털종(trichilemmoma), 손과 발의 각화증, 유두종성 구진, 점막 병변 등으로 나타난다. 내부 장기에도 다양하게 발현하여 갑상선, 유방의 악성 종양이 발현할 수 있고, 여성 비뇨 생식기, 소화기 등이 흔히 침범되는 장기이다²⁾.

소화기계의 다양한 용종으로 발현될 수 있어 내시경 시술자는 한번쯤 염두에 두어야 할 질환이다. 과거에는 미세한 피부 점막 병변 위주로 진단되어 소화기 침범의 빈도가 다소 낮게 평가되었다는 견해가 있으며, 최근 상하부 위장관 내시경이 활성화되면서 조기 진단을 위하여 소화기 병변의 중요성이 강조되고 있다¹⁾.

대개 청소년기를 넘어서면서 특징적인 증상이나 임상 소견의 발현과 함께 진단되는 것이 일반적인 경향이며³⁾, 어린 연령에서의 임상적 소견에 관한 보고는 매우 드물다. 소아에서의 내시경 시술이 빈번해지면서 Cowden 증후군의 진단과 특히 조기 진단을 위한 위장관 소견을 염두에 둘 필요가 있을 것으로 판단된다.

저자들은 국제 진단 기준에 따라²⁾ 진단된 Cowden 증후군 증례의 임상 경과를 추적 관찰하여, 소화기 병변 등 각 장기별 병변의 임상적 변화 과정을 확인하여 조기 진단에 도움을 주고자 한다.

증 례

환 아: 황○○, 16세, 여자

주 소: 갑상선 종대와 유방 종양, 소화기계 용종의 추적 관찰

현병력: 4년 전 발견된 갑상선 종대와 유방 종양, 소화기계 용종의 추적 검사를 위해 내원하였다. 간헐적인 소화 불량과 심와부 동통이 있었으며, 반복적인 철 결핍성 빈혈로 진단받고 철분 제제를 복용하고 있었다.

과거력: 12세경 갑상선과 유방의 종물을 주소로 내원하여 갑상선 양성 결절과 유방 섬유샘종으로 진단받았으며, 철 결핍성 빈혈 소견이 관찰되었다.

13세경 잦은 상복부 통증을 호소하여 시행된 상부 위장관 내시경 검사상 위와 십이지장에서 작은 용종이 관찰되었고, 하부 위장관 내시경 검사상 직장, 회장 말단 부위에서도 용종이 관찰되었으며, 조직학적 검사상 과증식성 용종으로 진단되었다. 당시 신체 검사상 두위가 97백분위수 이상으로 대두증을 보였다.

가족력: 갑상선, 유방 등의 종물이나 특징적인 피부 소견, 위장관 용종의 소견이 가족력에서 관찰되지 않았다.

진찰 소견: 환자는 전체적으로 비교적 건강해 보였으며, 결막은 다소 창백하였고 전경부에 3 cm 크기 정도로 촉진되는 갑상선 종대가 관찰되었다. 양측 유방에 1~2 cm 정도크기의 종괴가 촉진되었으며, 그 외의 흉부와 복부 진찰에는 특이 사항은 없었다. 질병 특유의 피부 소견은 관찰되지 않았고, 두위가 97 백분위수 이상으로 대두증을 보였으나 지능은 정상 범위이었고, 신경학적 이상 소견은 관찰되지 않았다.

검사실 소견: 일반 혈액 검사상 혈색소 11 g/dL, 헤마토크리트는 35.5%, 백혈구 5,340/mm³, 혈소판 199,000/mm³이었다. 혈청 철 24.5µg/dL, TIBC 449.1 µg/dL, ferritin 5.37 ng/mL이었고, 말초 혈액 도말 검사상 철결핍성 빈혈 소견이 관찰되었다. 혈청 생화학 검사와 갑상선 기능 검사 등은 정상 범위였다. 염색체 검사상 45, XX, der (13;14)(q10;q10)의 소견이 관찰되었다.

상하부 위장관 내시경 검사 소견: 추적 검사로 시행된 상하부 위장관 내시경 검사상 구강, 구강인두, 하인두, 식도, 위, 십이지장, 직장, 회장 말단에서 다수의 용종이 관찰되었다. 위(Fig. 1A)에는 하나의 용종이, 십이지장(Fig. 1B)에서는 다수의 용종이 2~5 mm의 크기로 관찰되었고, 직장(Fig. 1C)과 회장(Fig. 1D)에는 다수의 용종이 2~10 mm의 크기로 관찰되었다. 13세경에 시행된 내시경 검사와 비교하여 식도(Fig. 2A)와 인두부(Fig. 3A), 구강 용종(Fig. 3B)을 새롭게 발견할 수 있었다. 구강과 인두부에는 다수의 용종이 2~3 mm 크기로 관찰되었고, 특히 식도의 용종은 1~3 mm 크기의 작고 흰색의 극세포종

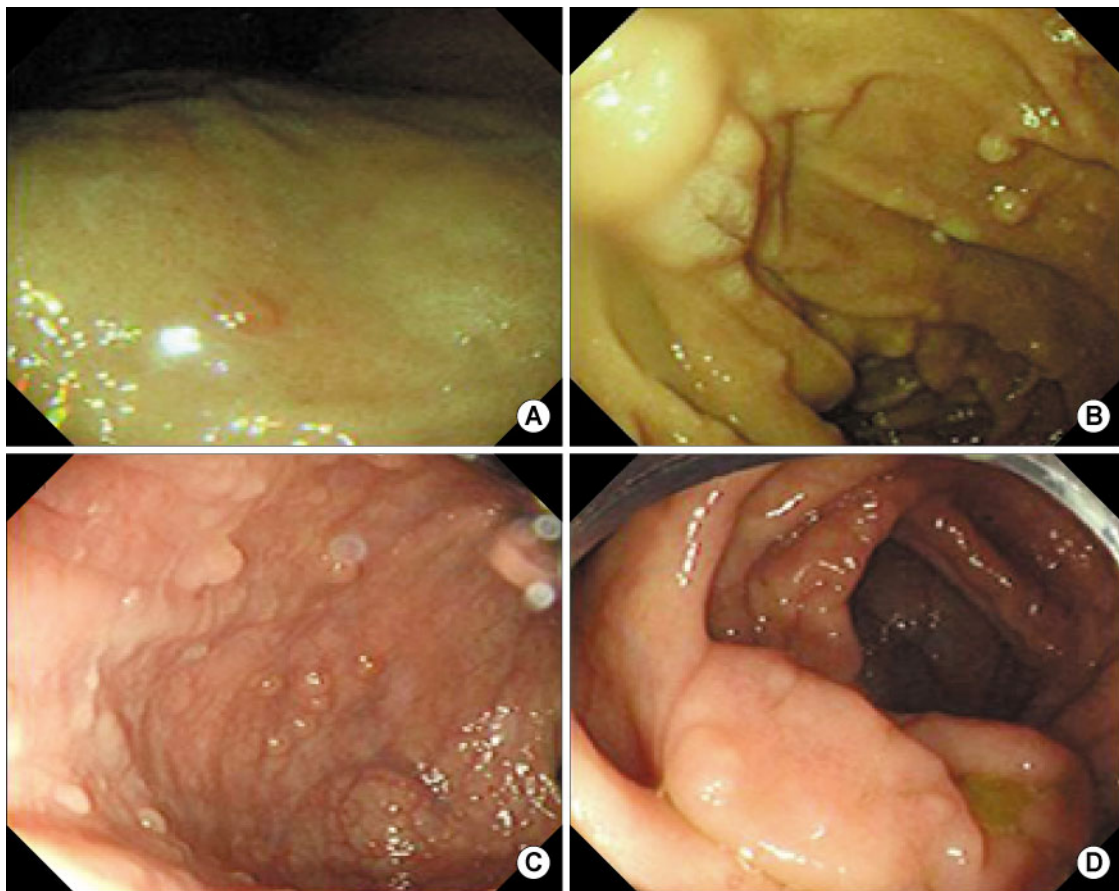


Fig. 1. Endoscopic findings show numerous variable sized polypoid lesions: (A) stomach, (B) duodenum, (C) rectum and (D) ileum.

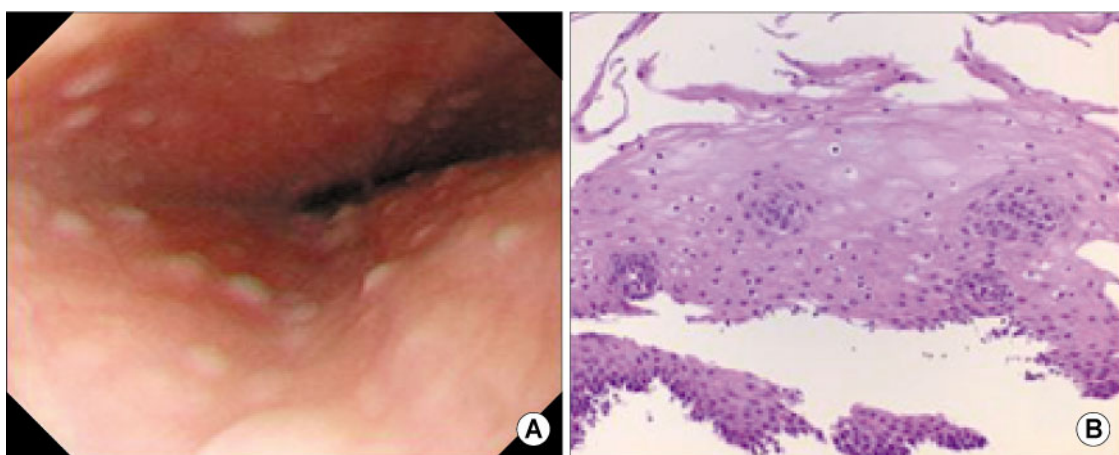


Fig. 2. (A) Endoscopic finding showing diffuse esophageal acanthosis and (B) histological finding showing glycogenic acanthosis (H&E, $\times 100$).

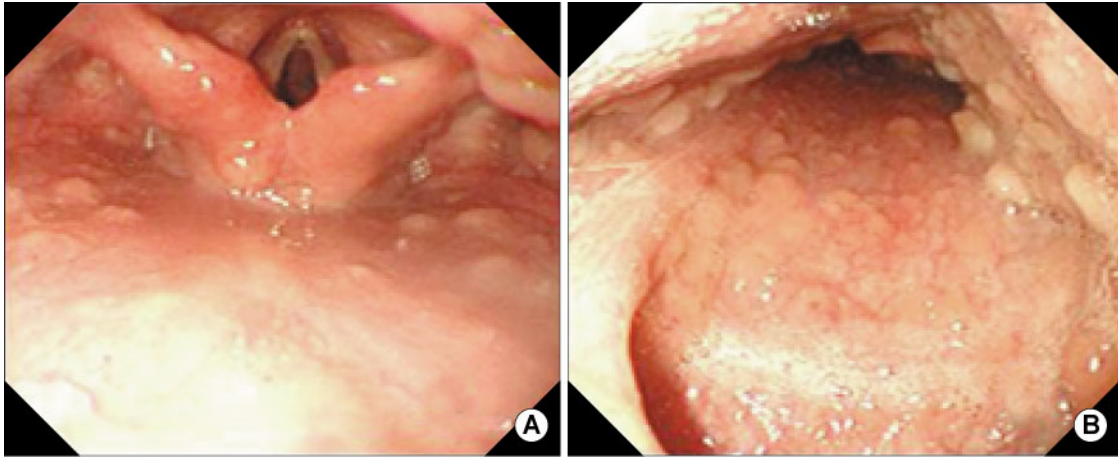


Fig. 3. Endoscopic findings show numerous variable sized polypoid lesions on (A) pharyngeal and (B) oral area.

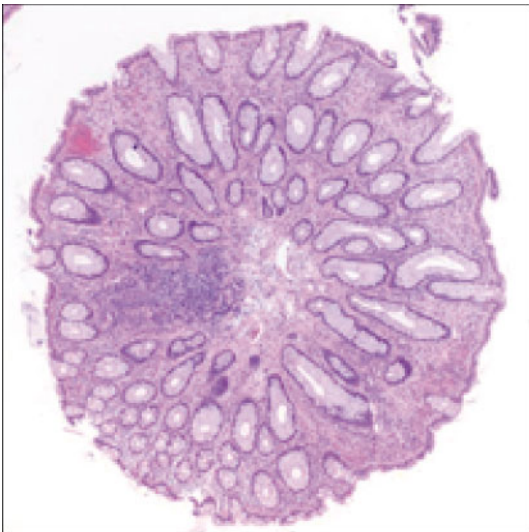


Fig. 4. Histological examination of a rectal polyp using endoscopic polypectomy shows hyperplasia of normal structures and multiple inflammatory cell infiltrations, consistent with hyperplastic polyp (H&E stain, $\times 40$).

(acanthosis)의 특징적인 모습으로 다수 관찰되었다.

병리학적 소견: 위, 십이지장 및 결장, 회장 점막 용종들의 조직 검사상 과증식성 용종(Fig. 4)으로 관찰되었고, 식도 상피에는 글리코겐 극세포증(glycogenic acanthosis) (Fig. 2B)이 관찰되었다. 양측 유방

종괴의 세침 흡인 세포 검사에서는 판상의 유관 상피 세포의 증식과 점액성 사잇질의 증식을 보이는 섬유샘종의 소견이었으며 상피 세포의 비정형성은 관찰되지 않았다(Fig 5A). 갑상선의 침 생검 조직 검사 소견은 비교적 균일한 상피세포로 구성된 다양한 크기의 여포 증식 소견을 보이는 결절성 증식이었다(Fig. 5B).

방사선 소견: 동반 질환을 선별하기 위하여 뇌 단층촬영, 심전도, 비뇨생식기계 및 간담도 초음파를 시행하였으나 특기할 병변은 관찰되지 않았다.

결 과: 대두증과 특징적인 소화기 용종의 분포, 갑상선 종대, 유방 종양의 조직 소견을 근거로 국제 진단 기준²⁾에 따라 Cowden 증후군으로 진단하였으나, 가장 중요한 임상 소견의 하나로 질병특유(pathognomonic) 진단 조건인 특징적인 피부 병변은 관찰되지 않았다. 유방, 갑상선의 종물과 소화기계 용종에 대한 정기적인 추적 관찰을 시행하고 있으며, 피부 병변 등 타 장기의 증상 발현의 가능성을 예의 주시하고 있다.

고 찰

다발성 과오종 증후군(multiple hamartoma syndrome)으로 불리워지는 Cowden 증후군은 국내에서

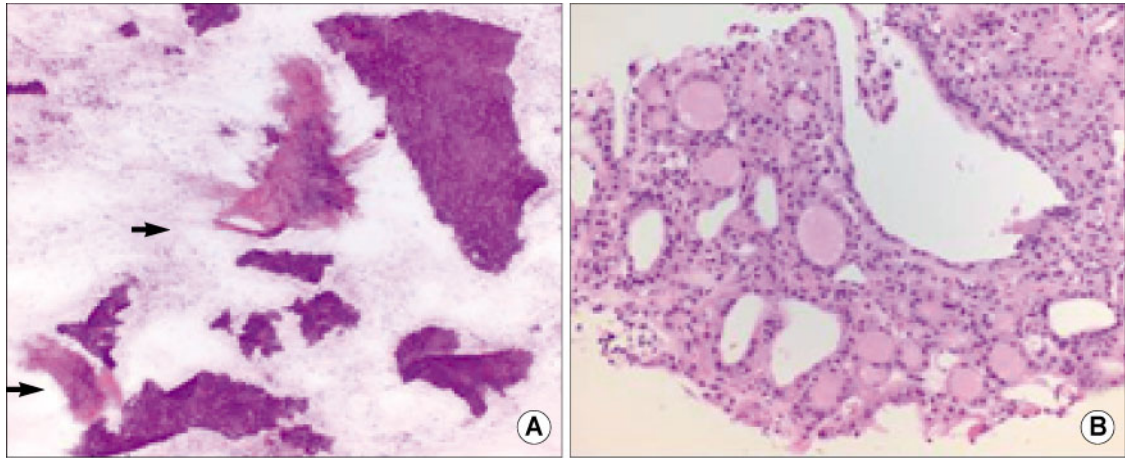


Fig. 5. (A) Breast aspiration shows highly cellular ductal epithelial fragments and fibroblastic stromal cell fragments (arrow) (H&E stain, $\times 100$). (B) Thyroid biopsy shows proliferation of irregular sized follicles with variable colloid contents (H&E stain, $\times 100$).

1997년 처음 보고된³⁾ 이후 드물게 보고되고 있는 질환으로^{1,3,4)}, 대개 13세에서 65세경, 평균 22세에 진단되었다는 국외의 보고에서 알 수 있듯이⁵⁾ 소아에서는 더욱 드문 질환이다. 국내에서도 질병의 특징과 진단 기준이 최근 소개되고 빈번한 상하부 내시경 검사의 활용으로 진단율이 보다 증가할 것으로 판단된다¹⁾.

본 증례에서 가장 특징적인 소견은 연령이 증가하면서 발생한 식도와 구강, 인두부 용종의 발현이다. 특히 진단을 위한 가장 중요한 내시경 소견으로 알려지고 있는 식도 극세포증이 새롭게 발현하였다는 사실이다. 소아에서의 식도의 용종은 극히 드물며, 특히 극세포증과 같은 특징적인 모습을 띄는 경우는 매우 드물기 때문에 내시경 시술자는 특징적인 소견을 염두에 두어야 한다. 또한 이 증후군의 진단 과정에서 장기간의 추적 관찰을 통하여 연령에 따라 식도 극세포증이 새롭게 발현된다는 사실은 지금까지 보고된 바가 없는 중요한 임상적 관찰이다.

Cowden 증후군은 20대까지 99%에서 특징적인 피부 병변이 관찰된다고 보고되었다³⁾. 따라서 피부 점막 병변을 질병특유의 진단 기준으로 활용되고 있는데²⁾, 본 증례에서는 이러한 피부 점막병변을 관찰

할 수 없었다. 어린 연령에 따른 질병의 경과 과정으로 아직 병변이 발현되지 않은 것인지 정기적인 추적 관찰을 진행하고 있다.

Cowden 증후군에서 피부 점막 병변에 비하여 용종증의 발생률은 50~70%로 알려져 있어⁶⁾ 진단 기준시 부기준(minor criteria)으로 정하고 있다²⁾. 그러나 과거에는 피부 점막 병변 위주로 진단되어 소화기 침범의 빈도가 다소 낮게 평가되었다는 견해가 있으며¹⁾, 최근 상하부 위장관 내시경이 활성화되면서 조기 진단을 위하여 소화기 병변의 중요성이 강조되고 있다. 최근 일본의 보고에서도 소화관 용종증이 95.6%가 발견되었다는 보고가 이를 뒷받침하고 있다¹⁾. 지금까지의 보고를 살펴보면 소화관 용종증은 유방이나 갑상선에 비하여 악성 변화는 드문 것으로 알려져 있다²⁾.

Cowden 증후군 환자의 약 30%에서 직장 출혈이나 반복적인 설사 등의 위장관 증상을 보일 수 있으며, 소화불량증, 심와부 동통, 장 중첩증 등이 동반될 수도 있다⁷⁾. 본 증례에서는 간헐적인 소화불량증과 심와부 동통이 관찰되었으나 본 질환에 의한 것인지는 명확하게 설명할 수 없었다.

식도의 용종은 대개 1~3 mm 크기로 특히 글리코겐 극세포증이 가장 특징적인데⁸⁾, 본 증례에서는 연

령이 증가하면서 극세포증이 발현하여, 식도 내에서 독특한 용종이 발견 될 때 혹은 이 증후군의 진단 기준에는 충족하지 않은 증상이나 소견을 보이는 어린 연령의 소아에서는 병변이 연령에 따라 변화될 수 있음을 염두에 두어야 할 것으로 판단된다.

식도 이외에 위, 소장, 대장, 담낭에서 1~30 mm의 다양한 크기의 용종이 단독 혹은 여러 개로 발생한다고 알려져 있다^{1,2)}. 대장에서의 용종은 직장과 S상 결장에서 주로 발생 빈도가 높은 것으로 알려져 있으며⁹⁾ 본 증례에서도 이와 같은 내시경 소견을 관찰할 수 있었다. 악성 변화는 드물고, 발현하더라도 이 질병 자체에 의한 것인지는 입증되어 있지 않다^{1,2,8,9)}. 대장 용종에 따른 증상으로 출혈이나 설사 등이 25~30%에서 나타날 수 있는 것으로 알려져 있으나¹⁾ 본 증례에서는 관찰되지 않았다. 본 증례에서는 위의 용종은 3~4 mm 크기의 한 개가 발견되어, 위 용종이 가장 두드러진 특징이었다는 다른 증례와 비교가 된다. 이렇듯 Cowden 증후군에서는 증례에 따라 다양한 병변의 특징들이 다소 다르게 표현될 수 있을 것으로 판단되며, 특히 본 증례처럼 비교적 어린 연령의 용종은 크기나 위치가 성인 특히 고령자에 비하여 다소 다를 수 있으며 연령의 증가에 따라 병변이 변화하여 갈 수 있다는 점을 염두에 두어야 할 것으로 판단된다.

소화관 용종의 조직학적 결과는 과오종, 염증성 용종, 연소성 용종, 림프성 용종, 지방종, 선종 등으로 다양한 소견을 보일 수 있다^{7,9)}. 따라서 비슷한 용종의 소화관내 분포를 보이나 악성화 비율을 보이는 선종 등이 드물게 관찰되는 것이 가족성 선종성 용종증(familial adenomatous polyposis) 등과 같은 다발성 용종증과 구별되는 점이라고 할 수 있다¹⁾. 본 증례에서도 대장, 회장, 십이지장, 위에서 발견된 용종들은 과증식성 용종의 소견을 보였다.

피부와 소화관 이외에 병변이 나타나는 부위는 매우 다양하여 유방이 전체 환자의 70%, 갑상선 68%, 비뇨기계 60%로 침범되며 그 외 눈, 신경계, 호흡기계, 심혈관계, 골격계에서도 발현되는 것으로 알려져 있다^{6,7)}. 본 증례에서는 초음파 검사, 컴퓨터 단층촬영 검사, 안과 의뢰, 심초음파 검사 등으로 선

별 검사를 시행하였으나 유방, 갑상선, 소화관 이외에는 병변이 관찰되지 않았다.

병변의 악성화가 가장 문제가 되는데 주로 유방과 갑상선에서 보고되고 있으며, 특히 유방 병변의 36%에서 악성화하는 것으로 알려져²⁾ 장기적인 추적 관찰 시 가장 주의하여 관찰하여야 할 병변으로 제시되고 있다. 본 증례에서 갑상선의 조직 검사 소견은 결절성 증식이었으며 양측 유방 종괴의 상피세포의 비정형성도 관찰되지 않았다. 드물지만 자궁 내막과 자궁 경부에서도 암이 발현되기도 하는데, 본 증례에서는 관찰되지 않았다.

근골격계 이상은 약 30%에서 나타날 수 있는데, 아테노이드양 얼굴 (adenoid face)과 고활 구개(high-arched palate)를 보이는데²⁾, 본 증례에서도 대두증이 관찰되었다. 어린 연령의 소아에서 명확하게 해석되지 않는 대두증이 향후 이 증후군으로 이행하여 갈 수 있을지 가족력의 확인이나 철저한 추적 관찰이 필요하리라 판단된다. 본 증례에서는 지능의 저하는 관찰되지 않았다.

Cowden 증후군 환자의 30~50%에서 가족력이 있다고 보고되고 있으나¹⁾, 본 증례에서는 뚜렷한 소견의 가족력을 확인할 수 없었다. 지금까지의 보고된 증례에서 염색체의 이상이 보고된 레는 극히 드물어 Williard 등¹⁰⁾이 보고한 46,XX, inv(9)(p11;q13)의 증례가 유일하며, 본 증례도 염색체 검사상 45, XX, der (13;14)(q10;q10)로 이상 소견이 보였으나 Cowden 증후군과의 관련성은 낮을 것으로 판단된다. 염색체 10q23에 위치한 종양 억제 유전자로 활동하는 PTEN/ MMAC1 유전자의 결손이나 돌연변이가 관련되는 것으로 알려져 있다.

요 약

위장관에서 용종성 병변이 있을 때 Cowden 증후군의 감별이 필요하며 소아 연령에서는 모든 증상이 발현되지 않으므로 추적 관찰이 필요하리라 판단된다. 특히, 식도의 극세포증은 모습이 독특하고 거의 대부분의 증례에서 보고되고 있어 최근 Cowden 증후군의 진단 시 질병특유의 기준으로 활용되기도

하므로 특히 염두에 둘 필요가 있으며, 그러나 소아 연령에서는 적절한 나이가 될 때까지는 극세포증의 발현이 지연될 수 있음도 반드시 고려하여야 할 것으로 판단된다.

참 고 문 헌

- 1) 박일권, 명승재, 양석균, 장혜숙, 김태훈, 이진혁 등. 소화관 발현 양상에 기초한 Cowden병의 진단. 대한 소화기내시경학회지 2003;26:183-91.
- 2) Eng C. Will the real Cowden syndrome please stand up: revised diagnostic criteria. J Med Genet 2000; 37:828-30.
- 3) Lee HR, Moon YS, Yeom CH, Kim KW, Chun JY, Kim HK, et al. Cowden's disease; a report on the first case in Korea and literature review. J Korean Med Sci 1997;12:570-5.
- 4) Chi SG, Kim HJ, Park BJ, Min HJ, Park JH, Kim YW, et al. Mutational abrogation of the PTEN/MMAC1 gene in the gastrointestinal polyps in patients with Cowden disease. Gastroenterology 1998; 115:1084-9.
- 5) Salem OS, Steck WD. Cowden's disease (multiple hamartoma and neoplastic syndrome). A case report and review of the English literature. J Am Acad Dermatol 1983;8:686-96.
- 6) Starink TM, van der Veen JP, Arwert F, de Waal LP, de Lange GG, Gille JJ, et al. The Cowden syndrome: a clinical and genetic study in 21 patients. Clin Genet 1986;5:221-30.
- 7) Marra G, Armelao F, Vecchio FM, Percesepe A, Anti M. Cowden's disease with extensive gastrointestinal polyposis. J Clin Gastroenterol 1994;18:42-7.
- 8) Kay PS, Soetikno RM, Mindelzun R, Young HS. Diffuse esophageal glycogenic acanthosis; An endoscopic marker of Cowden's disease. Am J Gastroenterol 1997;92:1038-40.
- 9) Taylor AJ, Dodds WJ, Stewart ET. Alimentary tract lesions in Cowden's disease. Br J Radiol 1989;62: 890-2.
- 10) Williard W, Borgen P, Bol R, Tiwari R, Osborne M. Cowden's disease. Cancer 1992;69:2969-74.