

PTEN 유전자 돌연변이를 동반한 Cowden병 1예

남성진, 최영식, 박요한, 김규중, 박선자

고신대학교 의과대학 내과학교실

A Case of PTEN Gene Mutations Associated with Cowden's Disease

Sung-Jin Nam, Young-Sik Choi, Yo-Han Park, Kyu-Jong Kim, Seun-Ja Park

Department of Internal Medicine, Kosin University College of Medicine, Busan, Korea

Abstract

Cowden's disease, also known as various hamartomatous malformations of multiple organs, is a rare autosomal dominant disorder. The most important feature of Cowden's disease is an increased incidence of malignant neoplasm, particularly in the breast and thyroid gland. PTEN (phosphatase and tensin homologue deleted in chromosome 10) is a candidate tumor suppressor gene. Mutations of this gene are responsible for PTEN hamartoma tumor syndromes, including Cowden's disease, Bannayan-Riley-Ruvalcaba syndrome, Proteus syndrome, and Proteus-like syndromes. After identification of PTEN as the gene for Cowden's disease, the incidence of Cowden's disease was estimated to be 1 in 200,000. However Cowden's disease with malignant neoplasm is quite rare in Korea so far.

Recently we experienced a family with Cowden's disease who carry a frame shift germline mutation(C.606del T) at 10q23, exon 6 of PTEN gene.

The authors report this case with literature review.

Key words : Cowden's disease; Hamartomatous malformations; Breast cancer

서론

Cowden병은 여러 기관에서 발생하는 다양한 과오종 병소가 특징으로 상염색체 우성으로 유전하는 드문 질환으로,^{1,2)} 얼굴의 털종, 구내 점막의 유두종성 구진, 손과 발의 각화증 등 피부점막의 병변이 가장 흔하며, 유방, 갑상선, 소화기, 비뇨생식기, 신경계, 근골격계, 호흡기, 심혈관계 등에서 과오종 등의 종양성 병변이 동반된다.^{3,4)} 또한 Cowden병은 유방암, 갑상선암, 자궁내막암의 위험이 높은 것으로 알려져 있으며, 일생동안 유방암에 걸릴 위험은 일반인이 11%인데 비해 Cowden병의 경우 25-50% 정도이며, 갑상선암 주로 여포선암이 잘 발생하며 약 10% 정도 발생한다고 한다.^{5,6)}

저자들은 과거에 유방암으로 수술 치료한 환자가 검진 목적으로 내원하여 위장관의 다발성 용종증, 갑상선 결절, 자궁 근종, 전형적인 피부 소견을 보여 Cowden병으로 진단된 환자의 자매에서 시행한 유전자 검사에서 염색체 10q23에서 PTEN exon 6에서 frame shift 돌연변이(C.606del T)를 관찰하였기에 문헌 고찰과 함께 보고하는 바이다.

증례

환자: 권 OO, 여자 41세

주소: 1개월간의 속쓰림

현병력: 내원 1개월 전부터 상기증상이 있어 인근 병원에서 시행한 상부 위장관내시경 검사에서 다수의 용종이 발견되어 내원함.

과거력: 4년 전 양쪽 유방암으로 유방 절제술을 받았음.

교신저자 : 최 영 식

주소 : 602-702 부산광역시 서구 압남동 34번지

고신대학교 의과대학 내과학교실

TEL : 051-990-6102

Email : yschoi@Kosinmed.or.kr

가족력: 환자본인은 2남 4녀중 4째이며, 언니가 갑상선종양으로 수술을 받았으며, 위와 대장에 용종이 있고, 유방암으로 수술 받은 적 있으며, 오빠는 뇌종양의 병력이, 남동생은 피부암의 병력이 있었다(Fig. 1).

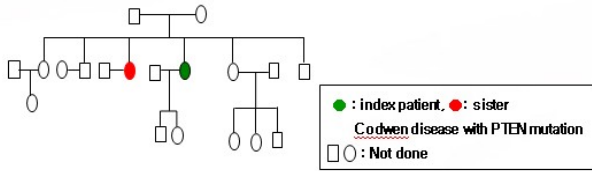


Fig. 1. Pedigree of family of Cowden's disease.

이학적 소견: 내원 당시 의식은 명료하였으며 전신 상태는 양호하였다. 활력 징후는 혈압 110/60 mmHg, 맥박수는 66회/분, 호흡수는 20회/분, 체온은 36.5⁰C였다. 신체 검사에서 코 부위에 피부색의 구진이 있었으며 잇몸에 조약돌 모양의 유두종이 다수 관찰되었다(Fig. 2). 경부에서 만져지는 림프절은 없었으며 흉부청진 소견은 정상이었다. 복부 검사에서 장음은 정상이었으며 압통이나 반사통은 없었으며 비종대의 소견도 없었다. 항문 주위에 누공이나 열상은 없었고 직장수지검사서 종괴는 만져지지 않았다. 사지 및 신경학적 검사는 정상이었다.



Fig. 2. Photograph of pathognomic mucocutaneous lesions. It shows multiple cutaneous papules in salmon-like color on nose.

검사실 소견: 입원 당시 말초혈액검사서 백혈구 7,600/mm³, 혈색소 12.9 g/dL, 혈소판 165,000/mm³이었다. 혈청 생화학검사서 혈당 89 mg/dL, BUN 13 mg/dL, 크레아티닌 0.5 mg/dL, 콜레스테롤 232 mg/dL, 총단백 7.0 g/dL, 알부민 4.3 g/dL, 총 빌리루빈 0.9 mg/dL, 알칼리성 포스파타제 51 IU, AST/ALT 21/16 IU/L였다. HBs Ag과

anti-HCV는 음성이었고 요검사, 갑상선 기능검사, 종양표지자 검사는 모두 정상이었다. 단순 흉부 촬영 소견도 정상이었다.

위장관내시경 검사: 내원후 시행한 상부위장관 검사에서 식도에 무수히 많은 극세포증과 위와 관찰 가능한 십이지장에 다양한 크기로 다수의 용종들이 관찰되었고(Fig. 3), 조직검사서 각각 극세포증과 염증성 용종으로 확인되었다. 대장내시경 검사에서 전 대장 및 말단 회장에 다양한 크기로 다수의 용종들이 관찰되었으며 비교적 S상 결장에 두드러진 소견을 보였다. 생검 검사를 이용한 조직검사 및 용종 절제술에서 염증성 용종과 관상 선종들로 확인되었다. 소장 조영술에서 추가적인 용종은 발견되지 않았다.

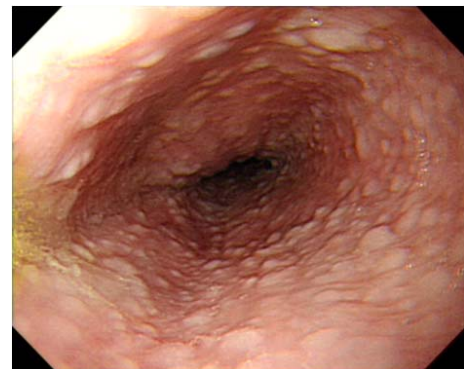


Fig.3. Upper endoscopic findings. Numerous whitish polypoid lesions are noted throughout the esophagus.

초음파 검사: 갑상선 초음파검사 상 여러 개의 작은 결절이 관찰되었으며(Fig. 4), 세침 흡인술을 시행하였으나 악성 소견은 관찰되지 않았다. 복부 및 골반 컴퓨터 단층촬영과 초음파 검사에서 3 cm 크기의 자궁 근종이 관찰되었으나, 그 외 간담도 등에 이상소견은 관찰되지 않았다.



Fig. 4. Neck USG shows cystic nodule in the right thyroid lobe.

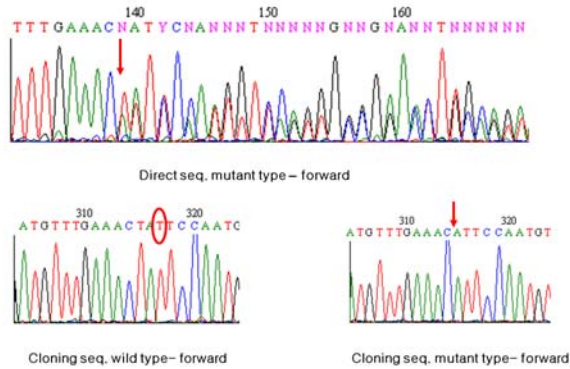


Fig. 5. Direct sequence analysis of the PTEN gene. Germline mutation at exon 6, 10q23 frame shift mutation(C.606del T), was found in three samples.

유전자검사: 환자는 4년 전 유방암으로 수술을 받은 병력이 있었고 소화관에 다수의 용종증, 자궁 근종, 갑상선 결절, 전형적인 피부 병변을 있어 이를 종합하여 유방암을 동반한 Cowden병으로 진단하였으며, 환자의 동의하에 PTEN 유전자 돌연변이를 조사하기 위해, 말초혈액을 EDTA 용기에 담아 Ficoll-Plaque(Amersham Pharmacia Biotech, Uppsala, Sweden)와 Trizol reagent(Invitrogen, Carlsbad, CA, U.S.A.)를 이용하여 genomic DNA를 분리하였다. 그 결과 염색체 10q23에서 PTEN exon 6에서 frame shift 돌연변이(C.606del T)를 관찰할 수 있었다 (Fig. 5).

고 찰

Cowden병은 1963년 Lloyd와 Dennis가 20세여자 환자에서 특징적인 피부 점막 병변을 기술한 후 일관되게 발현하는 피부점막 병변 외 다양한 증상 발현들이 밝혀지면서 진단이 점차 증가하고 있는 질환이다.^{1,4)} 얼굴의 털종, 말단 각화증, 유두종성 구진, 점막 병변들로 알려져 있는 다양한 형태의 피부점막 병변은 질병 특유의 진단 기준으로 거의 모든 경우에서 발현되며 진단이 용이하다. 피부점막 병변 외 발현되는 부위로는 유방, 갑상선, 소화관, 비뇨생식기, 신경계, 근골격계, 호흡기, 심혈관계 등 매우 다양하며, 특히 소화관 침범의 경우 기존의 보고를 고찰해 볼 때 낮게는 35%에서 높게는 85%까지 보고되었으나,⁷⁾ 일부 보고의 경우 거의 대부분에서 소화관 침범이 나타나는 등

다양한 결과를 보이고 있다.⁸⁾ 이와 같이 기존의 보고에서 소화관 병변이 낮게 평가되고 있는 이유는 피부점막 병변이 익숙하지 않은 의사들에 있어 소화관에 대한 불충분한 검사로 인한 것으로 생각된다. 소화관 침범의 경우 식도, 위, 십이지장, 소장, 대장 등 모든 부위에서 발생할 수 있으며, 식도에서는 글리코겐 극세포증이 거의 대부분에서 관찰되고 위, 소장, 대장, 담낭 등에서는 다양한 모양의 용종성 병변이 관찰된다. 이러한 용종성 병변 중 대장 용종증이 가장 흔하고, 특히 S상 결장이나 직장에 발생빈도가 높고 그 수가 많은데 조직검사에서 과오종, 염증성 용종, 연소성 용종, 림프성 용종, 지방종, 선종 등으로 다양하다.⁷⁾ 5예의 임상상을 분석한 국내의 한 보고에서는 모든 예에서 식도 극세포증과 소장 및 대장 용종증이 있었고, 4예에서 위와 십이지장, 2예에서 담낭에 용종성 병변이 있었다.⁹⁾ 따라서 소화관 용종증이 있는 환자에서 식도 극세포증이 동반된 경우 Cowden 병에 대한 의심이 필요할 것으로 생각된다. 그러나, 이러한 많은 용종성 병변 중 악성화될 수 있는 선종의 비율은 상대적으로 낮으며 악성으로의 변화가 Cowden 병 자체에 의한 것인지도 입증되지 않은 상태이나 내시경 검사 중 크기와 모양 및 병리학적 소견을 고려하여 선택적으로 용종 절제술이 필요할 것으로 생각된다.

기존의 보고를 검토해 볼 때 다발성 용종증을 나타내는 Cowden 병의 임상상에서 또 하나의 특징은 소화관 외 기관, 특히 유방과 갑상선에서 악성 종양의 발생률이 높다는 것이다. 이를 분석한 연구결과에서 유방 병변은 약 76%로 대부분 섬유 선종이나 섬유 낭성 질환이지만 약 30%에서 유방암이 동반되었으며, 약 67%에서 갑상선 병변이 관찰되었으며 흔히 다결절성 갑상선 종대나 여포성 선종이지만 일부에서 갑상선 암이 발생하였다. 그러므로 Cowden 병으로 진단된 환자에서 유방과 갑상선 등 타 기관에 대한 적극적인 추가 검사가 필요하며, 특히 30-50%에서 가족력이 있으므로 환자 및 그 가족 구성원들에 대해 관련성 있는 악성 종양에 대한 선별 검사 및 주기적인 추적 관찰이 필요할 것으로 생각한다.¹⁰⁾ 한편, 최근 Cowden 병의 발병에 염색체 10q23에 위치한 유전자의 결손이나 돌연변이가 연관이 있는 것으로 알려져 있다. 이는 MMAC1 (mutated in multiple advanced cancers-1)이나 TEP1 (TGF- β regulated and epithelial cell enriched phosphatase 1)으로도 불리는 PTEN (phosphatase and tensin Homolog) 유전자로 일종의

종양 억제 유전자이다.¹¹⁾ International Cowden consortium operational criteria (ver. 2000)¹²⁾를 만족하는 경우 약 80%까지 PTEN 유전자의 돌연변이가 보고되고 있다.¹³⁾ 그 외 Cowden 병과 발현 양상을 공유하는 다른 유전성 과오종 증후군인 Bannayan-Riley-Ruvalcaba (BRR)으로 진단된 환자의 약 60%, Proteus 증후군의 20%, Proteus 유사 증후군의 50%에서 유전자 이상이 동반되어 PTEN 유전자의 다양한 표현형과 관련이 있는 것으로 추정한다.¹⁴⁾ 본 증례는 국내에서는 매우 드문 경우로 유방암환자의 상부 위장관내시경에서 식도의 극세포종과 위 용종증이 관찰되어 추가 검사를 시행한 결과 자궁 근종, 갑상선 결절 등의 소견과 함께 전형적인 피부 병변을 보인 Cowden병 환자였으며, 언니와 함께 시행한 유전자 검사에서 염색체 10q23에서 PTEN exon 6에서 frame shift 돌연변이(C.606del T)가 발견되었다.

참고문헌

- 1) Lloyd KM 2nd, Dennis M: Cowden's disease. A possible new symptom complex with multiple system involvement. *Ann Intern Med* 58:136-142, 1963
- 2) Weary PE, Gorlin RJ, Gentry WC Jr, Comer JE, Greer KE: Multiple hamartoma syndrome (Cowden's disease). *Arch Dermatol* 106:682-690, 1972
- 3) Starink TM. Cowden's disease: analysis of fourteen new cases. *J Am Acad Dermatol* 11:1127-1141, 1984
- 4) Steffen C, Milligan M, Duboise J: A family with lesions on the face, hands, and buccal mucosa. Cowden's disease. *Arch Dermatol* 129:1505-1508, 1993
- 5) Starink TM, van der Veen JP, Arwert F, et al. The Cowden syndrome: a clinical and genetic study in 21 patients. *Clin Genet* 29:222-33, 1986
- 6) Eng C: Cowden syndrome. *J Genet Couns* 6:181-191, 1997
- 7) Marra G, Armelao F, Vecchio FM, Percesepe A, Anti M: Cowden's disease with extensive gastrointestinal polyposis. *J Clin Gastroenterol* 18:42-47, 1994
- 8) Sawada T, Hamano N, Satoh H, Okada T, Takeda Y, Mabuchi H: Mutation analysis of the PTEN / MMAC1 gene in Japanese patients with Cowden disease. *Jpn J Cancer Res* 91:700-5, 2000
- 9) Park IG, Myung SJ, Yang SK, et al: Diagnosis of Cowden's disease based on gastrointestinal manifestations. *Korean J Gastrointest Endosc* 26:183-191, 2003
- 10) Salem OS, Steck WD: Cowden's disease (multiple hamartoma and neoplasia syndrome). A case report and review of the English literature. *J Am Acad Dermatol* 8:686-696, 1983
- 11) Liaw D, Marsh DJ, Li J, et al: Germline mutations of the PTEN gene in Cowden disease, an inherited breast and

thyroid cancer syndrome. *Nat Genet* 16:64-67, 1997

- 12) Eng C: Will the real Cowden syndrome please stand up: revised diagnostic criteria. *J Med Genet* 37:828-830, 2000
- 13) Eng C. PTEN: one gene, many syndromes. *Hum Mutat* 22:183-198, 2003
- 14) Marsh DJ, Coulon V, Lunetta KL, et al: Mutation spectrum and genotype-phenotype analyses in Cowden disease and Bannayan-Zonana syndrome, two hamartoma syndromes with germline PTEN mutation. *Hum Mol Genet* 7:507-515, 1998