

## 장중첩증과 빈혈을 동반한 Peutz-Jeghers 증후군 1예

가톨릭대학교 의과대학 외과학교실, <sup>1</sup>방사선과학교실

황정기 · 강원경 · 이상철 · 이윤석 · 박승만 · 나성은<sup>1</sup> · 오승택

### Peutz-Jeghers Syndrome with Intussusception and Anemia

Jeong Kye Hwang, M.D., Won Kyung Kang, M.D., Sang Chul Lee, M.D., Yoon Suk Lee, M.D., Seung Man Park, M.D., Sung Eun Rha, M.D.,<sup>1</sup> Seong Taek Oh, M.D.

Departments of Surgery and <sup>1</sup>Radiology, College of Medicine, The Catholic University of Korea, Seoul, Korea

Peutz-Jeghers syndrome is a disease entity consisting of gastrointestinal hamartoma, mucocutaneous pigmentation, and autosomal dominant inheritance. From a surgical standpoint, the syndrome is of significance because the hamartoma may lead to intussusception, gastrointestinal bleeding, abdominal pain, and a fifteen-times-increased risk of malignancy in the GI tract, pancreas, breast, ovaries, and testes. Recent reports indicate the STK11 (LKB1) gene, located on region 13.3 of the short arm of chromosome 19, as being the locus of autosomal dominant identify. The case of a 21-year-old female who required a partial jejunal resection due to intussusception and bleeding from a jejunal hamartoma twice in five years is presented. **J Korean Soc Coloproctol 2004;20:231-235**

**Key Words:** Peutz-Jeghers syndrome, Anemia, Intussusception, Hamartoma

포이츠-예거 증후군, 빈혈, 장중첩증, 과오종

### 서 론

Peutz-Jeghers 증후군(PJS)은 위장관의 과오종성 용종, 피부 점막의 색소 침착과 상염색체 우성 유전의 세 가지 특

징을 갖는 일련의 증후군이다. 이 증후군은 매우 드문 질환으로 1921년 Peutz<sup>1</sup>가 처음 보고하였고, 1944년 Jeghers<sup>2</sup>가 10예를 보고하였으며, 1954년 Bruwer 등<sup>3</sup>이 처음으로 Peutz-Jeghers 증후군으로 명명하였다. 이 질환이 외과적으로 의의를 갖는 것은 용종에 의한 장중첩증과 출혈, 그리고 높은 암 발생률 때문이다. 최근에는 PJS gene으로 불리는 STK11 (LKB1) 유전자의 여러 악성종양들과의 관계가 규명되고 있어 관심을 끌고 있다.

저자들은 공장의 과오종으로 인한 장중첩으로 공장부 분절제술을 시행받고 5년이 지난 후 과오종의 출혈로 인한 빈혈로 다시 수술적인 치료가 필요하게 된 21세 여자 PJS 환자를 경험하였기에 보고하는 바이다.

### 증 례

환 자: 21세 여자, 이○○

주 소: 4일간의 현기증

현병력: 내원 수개월 전부터 간헐적인 현기증이 있어 오다가 내원 4일 전부터 증상이 심해져 내원하였다.

과거력: 5년 전 과오종으로 공장 부분 절제술을 시행 받았다.

가족력: 아버지와 남동생이 구순과 수지에 흑갈색 반점이 있었고 아버지는 15년 전 사망하였다.

신체 검사 소견: 내원 당시 혈압은 110/60 mmHg, 호흡수 20회/분, 맥박수 100회/분, 체온 36.0°C였고, 빈혈상 결막을 보이고 있었고 흉부 진찰에서 특이사항은 없었고 복부 진찰에서 상복부에 압통이 있었으나 반발통은 없었

접수: 2004년 5월 19일, 승인: 2004년 7월 27일  
책임저자: 오승택, 137-701, 서울시 서초구 반포4동 505  
가톨릭대학교 강남성모병원 외과  
Tel: 02-590-1436, Fax: 02-595-2992  
E-mail: stoh@catholic.ac.kr

본 증례는 2003년 대한외과학회 추계통합학술대회에서 구연되었으며 가톨릭중앙의료원 연구보조비에 의해 시행되었음. 제1저자와 제2저자의 논문에 대한 기여도가 동일함.

Received May 19, 2004, Accepted July 27, 2004  
Correspondence to: Seong Taek Oh, Department of Surgery, College of Medicine, The Catholic University of Korea, Seoul 137-701, Korea.  
Tel: +82-2-590-1436, Fax: +82-2-595-2992  
E-mail: stoh@catholic.ac.kr

다. 구순, 구강 점막과 수지에 흑갈색 색소 침착이 있었다 (Fig. 1).

검사실 소견: 말초혈액검사에서 백혈구  $5,800/\text{mm}^3$ , 혈색소  $5.7 \text{ g/dl}$ , 혈소판  $317,000/\text{mm}^3$ 였으며 생화학검사나 뇨화학검사에서 이상소견은 없었다.

방사선 소견: 흉부 및 복부 단순 촬영에서 특이한 소견은 없었고 적혈구 스캔에서 출혈의 증거를 찾을 수 없었으며 Gastrograffin을 이용한 소장 검사에서 공장 근위부에 5 cm의 충만 결손이 있었다(Fig. 2).

내시경 소견: 대장 내시경 소견에서 직장과 에스상 결장에 6개의 용종이 존재하였고 내시경하 용종절제술을 시행하였다(Fig. 3) 위내시경 소견상 위체부와 전정부에 다수의 용종이 있어 내시경하 용종절제술을 시행하였다.

공장 근위부에 5 cm의 출혈을 하고 있는 Yamada II형인 용종이 있었으나 내시경하 용종절제술에는 실패하였다 (Fig. 4).

수술 소견: Treitz 인대 하방 10 cm에  $3.5 \times 3.5 \text{ cm}$ 의 궤양을 가지는 용종이 있었고 주위로 수 개의 용종이 존재하여 공장을 13 cm 절제 후 단단문합술을 시행하였다.

조직학적 소견: 육안적으로 절제된 소장은 13 cm였으며 5개의 용종이 있었고, 가장 큰 용종의 지름이 3 cm이었다(Fig. 5). 현미경 소견에서 columnar cell, goblet cell, paneth cell을 포함하고 있는 상피를 가지고 있는 과오종이었고 악성변화는 관찰되지 않았다(Fig. 6).

유전자 검사: Polymerase Chain Reaction (PCR)-Single Strand Conformation Polymorphism (SSCP)과 DNA sequen-



Fig. 1. Black pigmentation on lip, fingers, and buccal mucosa.

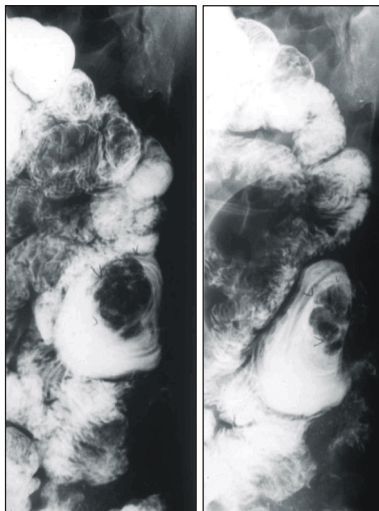


Fig. 2. Small bowel series shows 5 cm-diameter filling defect in the proximal jejunum.

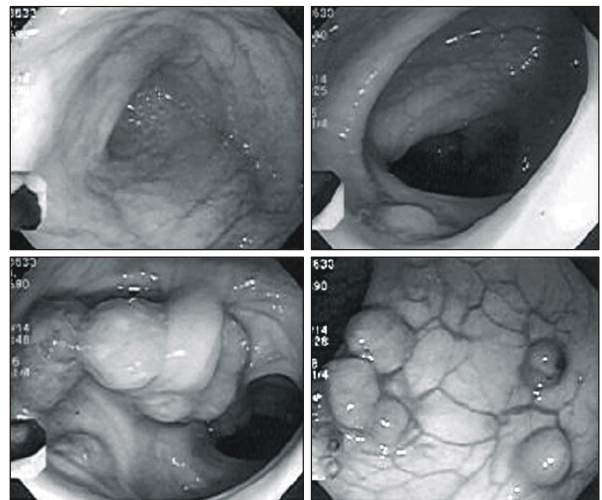


Fig. 3. Colonoscopy shows multiple polyps throughout colon and rectum.

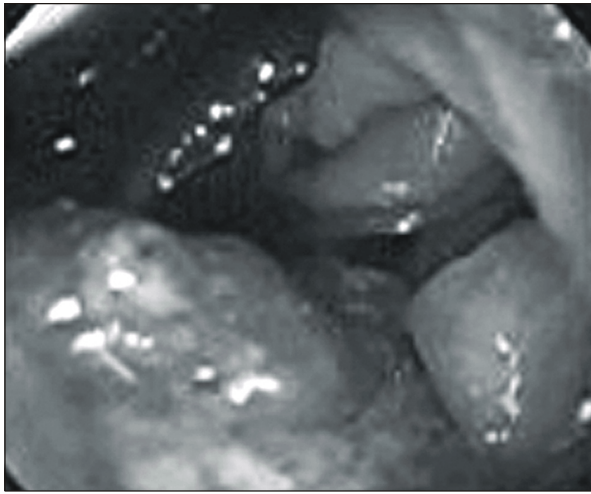


Fig. 4. Gastroduodenoscopy shows broad-based polyp on proximal jejunum.

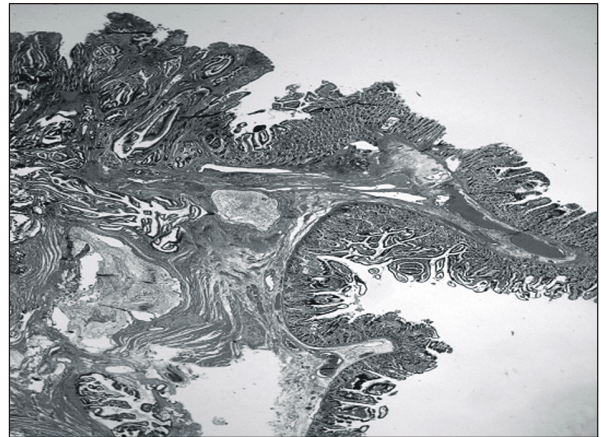


Fig. 6. Microscopic finding of Peutz-Jeghers polyp (H&E stain,  $\times 10$ ).



Fig. 5. A 3.5x3.5 cm sized jejunal polyp is at 10 cm distal from Treitz ligament.

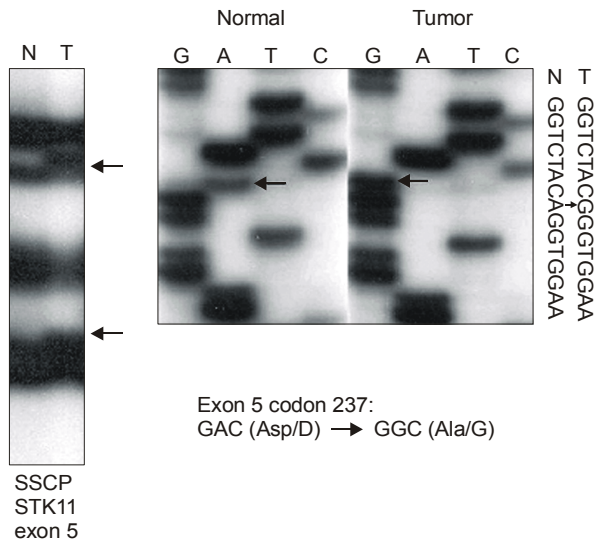


Fig. 7. Gene study shows germline mutation of STK11 gene on chromosome 19p13.3; GAC to GGC on codon 237 in exon 5.

cing analysis로 시행한 유전자 검사에서 chromosome 19p13.3에 위치한 STK11 gene의 exon 5의 codon 237에서 GAC→GGC의 과오돌연변이가 관찰되었다(Fig. 7).

치료 및 경과: 수술 후 중등도의 장마비가 있었으나 적절한 치료를 하였고, 수술 후 22일째 특별한 문제없이 퇴원하였다.

### 고 찰

Peutz-Jeghers syndrome (PJS)은 위장관의 용종증과 피부점막의 색소 침착을 동반하는 유전적 요인이 큰 일련의 증후군이다. 본 증후군은 1921년 Peutz<sup>1</sup>가 한 가족의 3세대에서 7명의 환자를 보고하였고 1949년 Jeghers<sup>2</sup>가 가족적 발생 증례를 재보고하였다. 그 후 Bruwer 등<sup>3</sup>에 의

해 Peutz-Jeghers syndrome으로 명명하였다. 1987년 Giardiello 등<sup>4</sup>은 조직검사상 위장관의 과오종이 확진되고 다음 세 가지 중 두 가지 이상의 요건을 충족시켜야 한다고 정의했다: 1) 소장의 용종증, 2) PJS의 가족력, 3) 구강점막, 구순, 손가락과 발가락의 색소침착성 반점. 이 질환은 매우 희귀한 질환으로 발병률은 120,000명당 한 명꼴로 보고되고 있고,<sup>5</sup> 성별에 따른 발생률의 차이는 보이지 않는다.

PJS의 큰 특징인 흑색소 침착은 검은 갈색이나 검푸른색을 나타내고 모양은 원형, 난형 또는 불규칙한 반점상을 보이고 대개 직경 5 mm 이하이다. 주로 구순, 구강 점막, 손가락과 발가락에서 발견되며 드물게는 손이나 발,

또는 직장 점막에서도 발견된다. 피부의 색소 침착은 사춘기 이후 나이가 들어가며 사라지는 경향을 보이지만, 구강점막의 색소 침착은 사라지지 않고 지속된다.<sup>1,6-8</sup> 이런 색소 침착의 조직병리학적 특징은 기저세포 내의 멜라닌의 증가와 표피-진피 결합부에 흑색세포가 증가하는 것이다.<sup>6</sup> PJS의 색소 침착이 악성화되었다는 보고는 없다.<sup>9</sup>

PJS의 위장관 용종은 위에서부터 직장까지 모두 나타날 수 있다. PJS의 용종은 소장에서 가장 많이 발견되고 이어 결장, 직장과 위장 순이고,<sup>8,10</sup> 소장에서는 공장, 회장, 십이지장의 순서로 나타나며, 나이가 들어감에 따라 새로운 용종의 발생은 줄어드는 경향을 보인다. 용종에 의한 합병증으로는 복통, 장중첩, 출혈 등이 보고되고 있고, 드물게는 체장염을 일으킨 증례도 있다.<sup>11</sup> 증상이 나타나는 시기는 약 30%가 10세 이전이고 50~60%는 20세 이전이다.<sup>12</sup> Choi 등<sup>13</sup>이 30명의 한국인 PJS 환자를 대상으로 시행한 조사에서는 평균 진단 연령이 23.5세이고 평균 증상 발현 연령이 12.5세로 조사되었으며 최초의 수술적 처치를 받은 연령은 21.4세였다.

PJS 환자는 대조군에 비해 높은 암발생률을 보이고 있고, 위장관의 암 외에도 난소암, 자궁경부암, 유방암, 췌장암, 담낭암 등과도 연관이 있다고 보고되고 있으며,<sup>4,14</sup> 비교적 젊은 나이에 발현된다. Spigelman 등<sup>14</sup>은 72명의 PJS 환자를 추적 관찰하던 중 16명의 환자에게서 악성종양을 발견하였고(22%), 이 중 7명은 위장관이 아닌 곳에서 기원한 악성종양이었다. 또한 대조군에 비해 암으로 사망하는 확률이 9배에 달하고 57세 이전에 암으로 사망할 확률이 48%나 되었다. Giardiello 등<sup>4</sup>은 31명의 PJS 환자 중 15명에서 악성종양을 발견하였고(48%), 그중 4명이 위장관암이고 12명이 위장관 외의 암으로 나타났다. 30명의 한국인 PJS 환자에서는 소장암이 4명에서 발생하였고, 유방암이 1명에서 발생하였다.<sup>13</sup> Boardman 등<sup>15</sup>은 대조군에 대한 PJS 환자들의 암 발생에 대한 상대위험도가 여자는 18.5배, 남자는 6.2배로 조사되었고 여자에서 유방과 생식기계 악성종양의 상대위험도는 20.3배였다.

Hemminki 등<sup>16</sup>이 19번 염색체의 단완에 PJS와 연관된 유전자의 존재를 발견한 1997년 이래 이에 대한 많은 연구가 진행되고 있다. STK11 (LKB1)이라고 명명된 이 유전자는 chromosome 19p13.3에 위치하며 9개의 exon으로 구성되어 있고 23kb에 달하며 인간의 여러 조직에 존재하고 있다. 최근의 연구에 따르면 가족성 PJS 환자의 60%와 산발성 PJS 환자의 50%에서 STK11 유전자의 돌연변이가 관찰되었다. Yoon 등<sup>17</sup>은 10명의 한국인 PJS 환자를 조사한 결과 4명에서 STK11의 배아세포성 돌연변이를

보고하였다. STK11의 체세포 돌연변이는 PJS 외에도 산발성 대장암, 위암, 흑색종 그리고 간세포암 등에서도 발견되고 있고,<sup>18-21</sup> 이와 같은 연관성으로 인해 STK11은 종양억제 유전자로 생각되고 있다.

PJS 용종에 의해 장폐쇄와 출혈 등의 합병증이 발생하는 경우 외과적 처치를 시행해야 하는데 광범위 절제를 피하고 보존적인 부분절제나 용종절제술을 시행해야 반복되는 장관절제로 인한 단장증후군 등을 방지할 수 있다. Choi 등<sup>13</sup>은 한국인 PJS 환자의 43%에서 2회 이상의 개복술을 시행받았으며 이 중 한 명은 6회의 개복술을 시행받았다고 보고하였다. PJS 용종의 관리 중 어려운 것이 소장의 용종이다. 위장, 결장, 직장의 용종은 전부 제거해야 하고, 소장의 용종이 1.5 cm 이상이고 내시경적 절제가 불가능할 경우는 개복하여 제거하여야 한다. 1990년대부터는 술 중 내시경이 용종의 분포를 정확히 알 수 있고 장절개와 개복의 횟수를 줄일 수 있으며 장절개 부위를 정확하게 지정할 수 있어 권유되고 있다.<sup>22</sup> 최근에는 소장 중첩의 정복에 유착 등으로 인한 개복술의 횟수를 줄일 수 있어 복강경 수술이 소개되고 있고,<sup>23</sup> 구강을 통해 삽입된 내시경을 복강경으로 인도하여 소장의 전장을 검사하고 용종절제술을 시행할 수 있는 방법도 보고되었다.<sup>24</sup>

최근 들어 여러 저자들은 PJS가 발생할 수 있는 가능성을 가진 군에 대해 유전자 검사를 시행하여 STK11 유전자의 이상을 가지는 군에 대해서는 여러 장기에 대한 정기적인 선별 검사를 할 것을 권유하고 있다. PJS 환자에 대한 적절한 선별검사는 아직 정립되지 않은 상태이다. 저자에 따라 조금씩 다르게 주장하고 있지만 대략적인 골격은 다음과 같다. 10세 이후로는 2년마다 위내시경과 소장의 방사선적 검사를 시행해야 하고 25세부터는 대장 내시경을 3년마다 시행하고 1 mm 이상의 용종은 모두 제거한다. 20세 이후로는 매년 복부 초음파를 시행하여 간담체장의 이상을 조사하여야 한다. 여성의 경우에는 20세 이후 매년 골반 수지 검사, 자궁경부 도말검사와 골반 초음파를 시행하고 25세 이후에는 정기적인 유방의 자가검진과 2~3년 간격의 유방 단순 촬영이 필요하다. 남성의 경우 정기적인 고환의 자가검진과 여성화 경향이 나타날 때에는 고환 초음파를 시행한다.<sup>5,10</sup>

## 결 론

저자들은 공장의 과오종으로 인한 장중첩으로 공장부 분절제술을 시행받고 5년이 지난 후 과오종의 출혈로 인한 빈혈로 다시 수술적 치료가 필요하게 된 STK11 유전자의 돌연변이를 가진 21세 여자 Peutz-Jeghers 증후군 환

자를 경험하였기에 보고하는 바이다.

## REFERENCES

1. Peutz JA. Very remarkable case of familial polyposis of mucous membrane of intestinal tract and nasopharynx accompanied by peculiar pigmentations of skin and membrane. *Nederi Tijdschr Geneesk* 1921;10:134-46.
2. Jeghers H. Pigmentation of skin. *New Eng J Med* 1944; 231:88-100.
3. Bruwer A, Barga JA, Kierland RR. Surface pigmentation and generalized intestinal polyposis (Peutz-Jeghers syndrome). *Mayo Clin Proc* 1954;29:168-71.
4. Giardiello FM, Welsh SB, Hamilton SR, Offerhaus GJ, Gitelsohn AM, Booker SV, et al. Increased risk of cancer in the Peutz-Jeghers syndrome. *N Engl J Med* 1987;316: 1511-4.
5. Linder NM, Greene MH. The concise handbook of family cancer syndromes. *Mayo Familial Cancer Program. J Natl Cancer Inst* 1998;90:1039-71.
6. Jeghers H, McKusick VA, Katz KH. Generalized intestinal polyposis and melanin spots of the oral mucosa, lips and digits : a syndrome of diagnostic significance. *N Engl J Med* 1949;241:993-1005.
7. Dormandy TL. Gastrointestinal polyposis with mucocutaneous pigmentation (Peutz- Jeghers syndrome). *N Engl J Med* 1957;256:1186-90.
8. Bartholomew LG, Dahlin DC, Waugh JM. Intestinal polyposis associated with mucocutaneous melanin pigmentation (Peutz-Jeghers syndrome). *Gastroenterology* 1957;32:675-80.
9. McGarrity TJ, Kulin HE, Zaino RJ. Peutz-Jeghers syndrome. *Am J Gastro enterology* 2000;95:596-604.
10. Bartholomew LG, Moore CE, Dahlin DC. Intestinal polyposis with mucocutaneous pigmentation. *Surg Gynecol Obstet* 1962;115:1-11.
11. 김정용, 김영환, 전홍준, 백선우, 민영돈, 박찬국 등. 대장 중첩증을 동반한 Peutz- Jeghers syndrome 1예. *대한대장항문병학회지* 1993;9:77-82.
12. Tovar JA, Eizaguirre I, Albert A, Jimenez J. Peutz-Jeghers syndrome in children: report of two cases and review of the literature. *J Pediatric Surg* 1983;18:1-6.
13. Choi HS, Park YJ, Youk EG, Yoon KA, Ku JL, Kim NK, et al. Clinical characteristics of Peutz-Jeghers syndrome in Korean polyposis patients. *Int J Colorectal Dis* 2000;15:35-8.
14. Spigelman AD, Murday V, Phillips RK. Cancer and the Peutz-Jeghers syndrome. *Gut* 1989;30:1588-90.
15. Boardman LA, Thibodeau SN, Schaid DJ, Lindor NM, McDonnell SK, Burgart LJ, et al. Increased risk for cancer in patients with the Peutz-Jeghers syndrome. *Ann Intern Med* 1998;128:896-9.
16. Hemminki A, Tomlinson I, Markie D, Jarvinen H, Sistonen P, Bjorkqvist AM, et al. Localization of a susceptibility locus for Peutz-Jeghers syndrome to 19p using comparative genomic hybridization and targeted linkage analysis. *Nat Genet* 1997;15:87-90.
17. Yoon KA, Ku JL, Choi HS, Heo SC, Jeong SY, Park YJ, et al. Germline mutations of the STK11 gene in Korean Peutz-Jeghers syndrome patients. *Br J Cancer* 2000;82: 1403-6.
18. Dong SM, Kim KM, Kim SY, Shin MS, Na EY, Lee SH, et al. Frequent somatic mutations in serine/threonine kinase 11/Peutz-Jeghers syndrome gene in left-sided colon cancer. *Cancer Res* 1998;58:3787-90.
19. Gruber SB, Entius MM, Petersen GM, Laken SJ, Longo PA, Boyer R, et al. Pathogenesis of adenocarcinoma in Peutz-Jeghers syndrome. *Cancer Res* 1998;58: 5267-70.
20. Guldberg P, thor Straten P, Ahrenkiel V, Seremet T, Kirkin AF, Zeuthen J. Somatic mutation of the Peutz-Jeghers syndrome gene, LKB1/STK11, in malignant melanoma. *Oncogene* 1999;18:1777-80.
21. Kim CJ, Cho YG, Park JY, Kim TY, Lee JH, Kim HS, et al. Genetic analysis of the LKB1/STK11 gene in hepatocellular carcinoma. *Eur J Cancer* 2004;40:136-41.
22. Panos RG, Opelka FG, Noguerras JJ. Peutz-Jeghers syndrome. A call for intra-operative enteroscopy. *Am Surg* 1990;56:331-3.
23. Cunningham JD, Vine AJ, Karch L, Aisenberg J. The role of laparoscopy in the management of intussusception in the Peutz-Jeghers syndrome: case report and review of literature. *Surg Laparosc Endosc* 1998;8:17-20.
24. Ingrassio M, Prete F, Pisani A, Carbonara R, Azzarone A, Francavilla A. Laparoscopically assisted total enteroscopy: a new approach to small intestinal diseases. *Gastrointest Endosc* 1999;49:651-3.