

Peutz-Jeghers 증후군

— 광범위한 점막상피의 함입과 선종성 및 암종성 변화를 동반한 1예 보고 —

순천향대학교 의과대학 부속병원 해부병리과

곽 정 자 · 진 소 영 · 이 동 화

Peutz-Jeghers Syndrome with Extensive Epithelial Misplacements and Adenomatous and Carcinomatous Transformation

— A case report —

Jeong Ja Kwak, M.D., So Young Jin, M.D. and Dong Wha Lee, M.D.

Department of Anatomical Pathology, Soonchunhyang University Hospital, Seoul

Peutz-Jeghers syndrome is an autosomal dominant disease characterized by gastrointestinal polyposis and mucocutaneous melanin pigmentation involving the lip, oral mucosa, digits, palms and soles. The polyps are almost hamartomatous.

The relationship of gastrointestinal carcinoma and the Peutz-Jeghers syndrome has been discussed for many years. The question is unsettled whether gastrointestinal carcinoma arise in hamartomatous polyps itself. Recently, there are a few reports that adenomatous and carcinomatous changes were superimposed upon the background of the hamartoma.

Occasionally epithelial misplacement of the epithelium is found in the small intestinal polyps. Since the epithelial misplacement may involve submucosa, muscularis propria and serosa, a difficulty of histopathologic differential diagnosis between the epithelial misplacement and invasive adenocarcinoma cause overdiagnosis of cancer in the gastrointestinal polyps of Peutz-Jeghers syndrome.

We present a case of Peutz-Jeghers syndrome of 39-year-old woman with multiple gastrointestinal polyps, two of which showed extensive epithelial misplacement even into the pancreas and another one at the colon showed carcinomatous change at the tip portion. Areas of hamartoma, adenoma and in situ carcinoma were noted in this colonic hamartomatous polyp. This case support that adenoma and carcinomatous changes may evolve directly within a hamartomatous polyp itself. (**Korean J Pathol 1993; 27: 630~637**)

Key Words: Peutz-Jeghers syndrome, Epithelial misplacement, Adenomatous change, Carcinomatous transformation

서 론

Peutz-Jeghers 증후군은 위장관의 과오종성 용종

접 수: 1993년 3월 6일, 게재승인: 1993년 7월 8일
주 소: 서울시 용산구 한남동 657번지, 우편번호 140-743
순천향대학교 의과대학 해부병리과, 곽정자

증과 피부와 점막의 멜라닌 색소침착을 특징으로 하는 질환으로서 체우성으로 유전된다¹⁾. 1921년 Peutz가 처음 기술하였고 그후 1949년 Jegher등²⁾이 10예를 추가시킨 이후로 Peutz-Jeghers 증후군 이라는 명명 하에 많은 보고들이 있다^{3~5)}. 용종은 공장과 회장에서 흔히 발견되며 그외 십이지장, 위, 대장의 순으로 다발 성으로 발생하고 드물게 단독으로 생길 수 있다^{6,7)}. 이 때의 용종은 조직학적으로 정상 위장관 상피와 동일한

종류의 상피세포가 증식되고 사이에 평활근이 수지상으로 증식되어있는 일종의 과오종성 용종이다^{6,7)}.

이 질환에 있어서 위장관 암종의 발생빈도가 증가하며 또한 유방, 난소⁸⁾, 간, 췌장, 폐, 자궁내막의 암종과 다발성 골수종 등 위장관 외 조직의 악성질환의 발생빈도가 높다. 특히 본 질환과 동반되는 위장관 암종에 대하여 이전까지 과오종성 용종 자체에서 선종성 및 암종성 변화를 일으켰다기보다는 동반된 선종으로부터 비롯된 악성화 가능성이 높다는 주장이 우세하여 왔다^{9,10)}. 그러나 최근 과오종성 용종 자체에서의 악성화가 소수 보고되어^{6,7)} 전자의 주장도 받아들여지고 있다. 또한 이 질환에서 과오종성 용종은 드물지 않게 가성침윤을 초래하여서 병리 의사들로 하여금 악성종양과의 감별에 있어서 어려움을 겪게 하고 있다¹¹⁾. 저자들은 전형적인 과오종성 용종의 조직학적 소견을 보이며 십이지장의 용종에서 십이지장 전층과 인접한 췌장까지 광범위한 상피의 함입이 있고, 공장 용종에서 근층까지의 점막상피의 함입을 초래하였으며, 대장의 용종에서 선종성 변화와 상피내 암종성 변화를 동반한 Peutz-Jeghers 증후군을 경험하고 보고하고자 하며, Peutz-Jeghers 용종과 악성변화와의 관계 및 가성침윤과 침윤성 암종과의 조직학적 감별점에 대하여 문헌고찰을 하고자 한다.

증 례 보고

39세 여자환자가 약 5개월 전부터 식후 상복부 불편감과 간헐적인 복통을 주소로 내원하였다. 동통은 점차 심해졌으며 오심, 구토를 동반하였고 내원전 한 달동안 5 kg의 체중감소가 있었다. 과거력상 2세때부

터 상하구순과 구강점막 및 양측 수지 원위부와 족종골부에 흑갈색의 색소 침착이 있었다고 하였으며, 성장하면서 식욕은 왕성하였으나 체중증가는 잘되지 않았고 간헐적인 상복부 불편감과 동통이 지속되었으나 특별한 치료없이 지내왔다고 한다. 18세때 Peutz-Jeghers 증후군으로 처음 진단을 받았으며, 20세때 심한 복부팽만과 동통을 동반한 장폐색으로 소장절제술을 시행받았다. 26세때 장중첩증이 발생하여 다시 소장절제술을 시행받았으며, 27세때 자궁근종으로 자궁적출술을 시행하였고, 약 4년전 신체검사서 재차 위장과 결장의 다발성 용종증이 발견되었다.

가족력상 환자의 아버지가 위암으로 사망하였으며, 환자는 11남매중 차녀로서 그중 언니와 두명의 오빠는 내원하여 내시경검사를 시행하였으나 위장관내 용종은 없었고 다른 가족들도 위장관 증상이 없어 뚜렷한 가족력을 찾을 수 없었다. 내원 당시 이학적 소견상 만성 병색이었으며 구순과 구강점막에 다수의 흑색 반점이 관찰 되었다. 검사소견상 혈색소; 12.2 gm/dl, 헤마토크릿치; 38.1%이었으며 a-FP; 5 ng/ml, CEA; 3.14 ng/ml이었다. 상부위장관 조영술상 위장에 다수의 용종이 관찰되었고, 십이지장에서 내강을 가득 채우는 커다란 종괴가 발견되었다. 위내시경검사와 대장경검사에서 수많은 크고 작은 용종들이 관찰되어 내시경적으로 제거가 가능한 것은 일차로 용종제거술을 시행하였으며 5일후 개복술을 시행하였다. 수술소견상 위, 십이지장, 공장, 회장과 맹장에 백개 이상의 크기가 다양한 용종들이 관찰되었다. 가장 큰 종괴는 십이지장에 위치하였으며 크기는 9.0×7.8 cm이었고, 거의 내강을 폐쇄시키고 있었으며, 장막 및 주위 연부조직과 부착되어 있었다. 또한 회맹관 상부 약 180 cm정

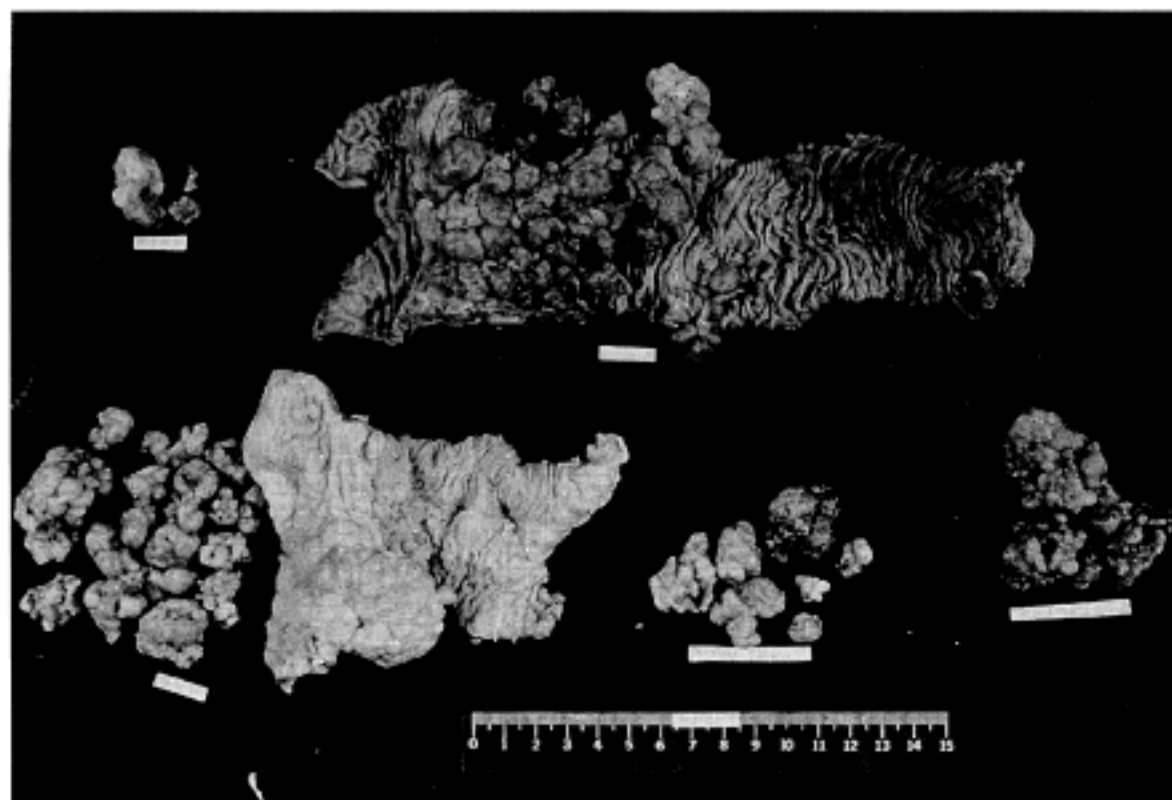


Fig. 1. Scanning view of resected specimen and polypsectomized polyps, which contain about 120 number of polyps.

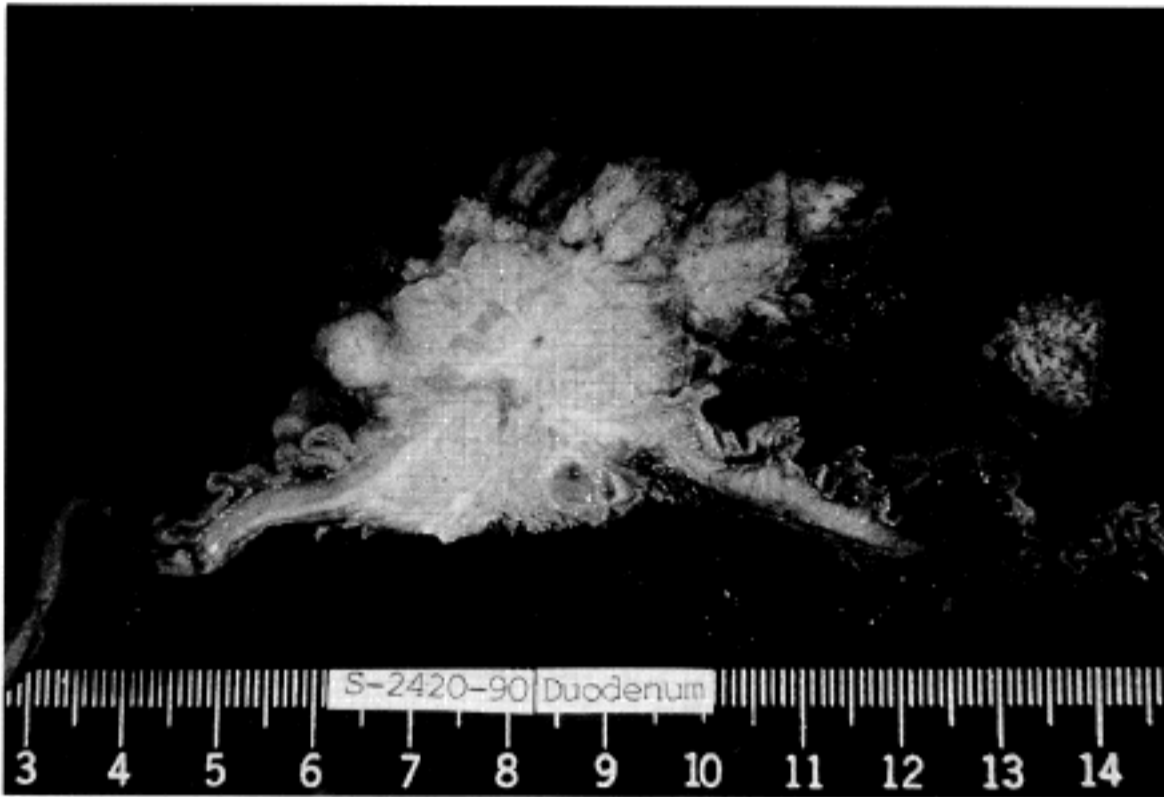


Fig. 2. Cut surface of resected duodenum shows a large lobulated polyp, measuring 9.0 × 7.8 cm. It has a broad base and multiple mucin filled microcysts in the entire layers.

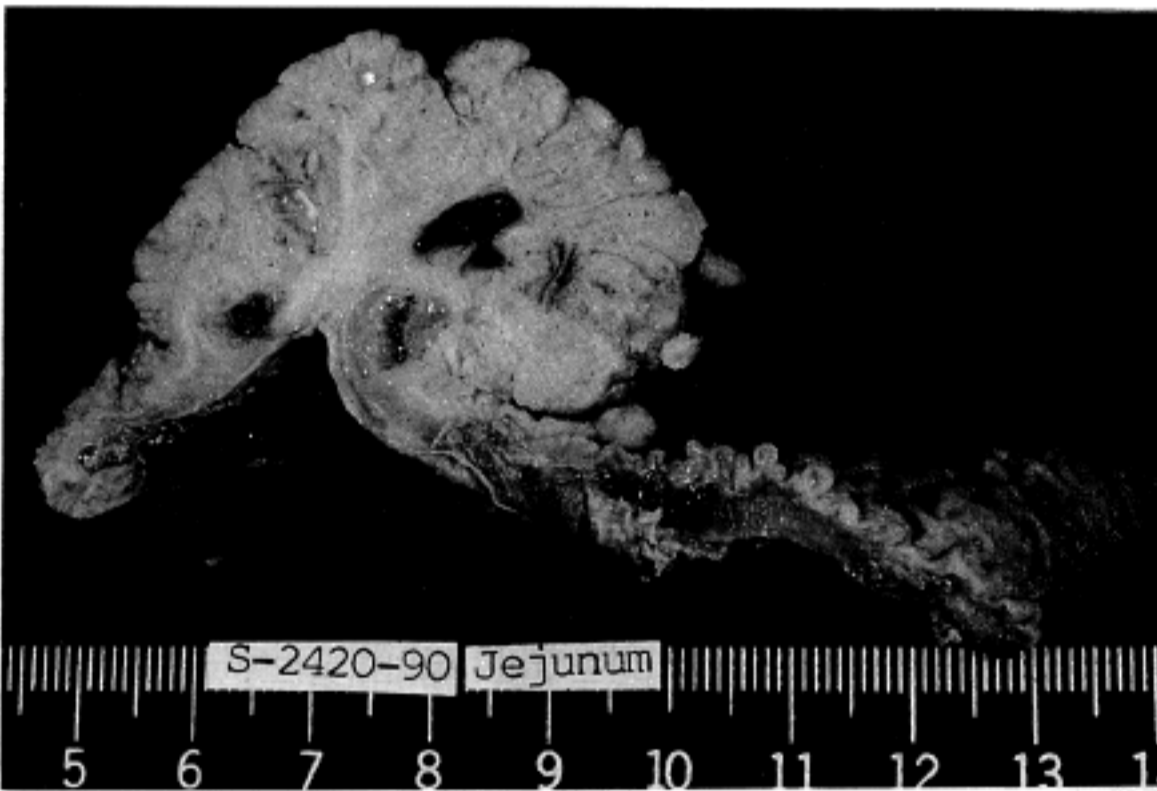


Fig. 3. The cut surface of a large jejunal polyp shows a few mucin-filled cysts in the submucosa and muscle layer.

도의 공장에서 4.5 cm 직경의 용종이 관찰되었고 이 종괴에 의해 공장-공장형의 장중첩증이 초래되어 있었다. 위장과 장관의 작은 용종들은 위절개술과 장절개술로 제거하였고 십이지장과 공장의 커다란 종괴는 Whipple 수술과 공장 절제술로 제거하였다. 그의 제거가 어려운 미세한 용종들은 전기소작을 시행하였다.

절제된 조직의 육안소견상 용종의 수는 모두 120여 개였다(Fig. 1). Whipple 수술을 시행한 조직에서 십이지장은 길이가 17 cm, 둘레가 6 cm이었으며 한 개의 커다란 용기형 종괴와 그 주변에 54개의 크고 작은 무경형 또는 유경형의 용종들이 관찰되었다. 용기

형 종괴의 기저부는 넓었고, 황갈색의 결절성 종괴로서 표면은 과립상이었다. 절단면 소견에서 종괴는 십이지장 벽의 전층을 침범하고 있었으며 다수의 점액이 차있는 미세 낭 구조가 관찰되었고 췌장과의 경계가 불분명하였다(Fig. 2).

절제된 공장은 길이가 15 cm, 둘레가 6.5 cm이었고, 한 개의 커다란 용기형 종괴와 34개의 용종으로 구성되어 있었다. 큰 종괴의 크기는 4.5 × 4.0 × 2.5 cm이었고 표면은 다결절형 분엽상이었고 절단면에서 점액성 낭 구조가 근층까지 침범하고 있었으나 장막은 깨끗하였다(Fig. 3). 그외에도 위에서 10개, 회장 8개,

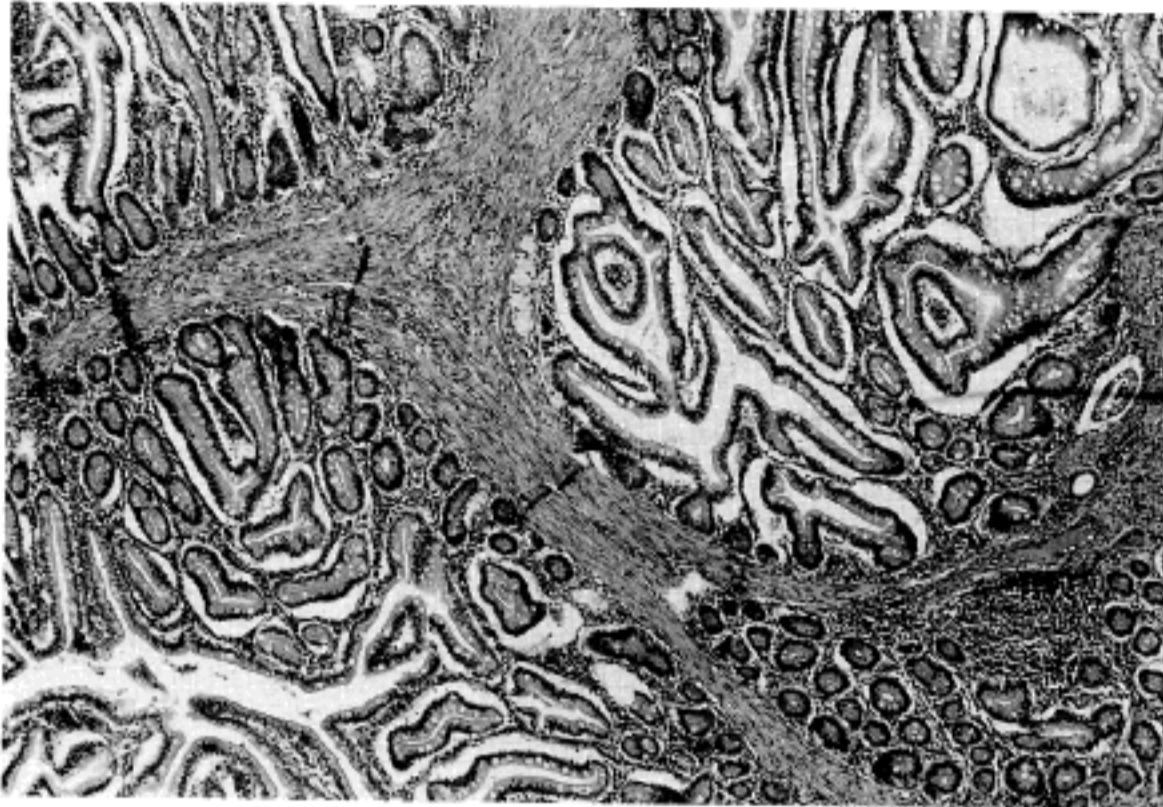


Fig. 4. Microphotograph of a jejunal polyp. The muscle bundles are in arborizing arrangement and the epithelial cells rest on these branching smooth muscle bundles.

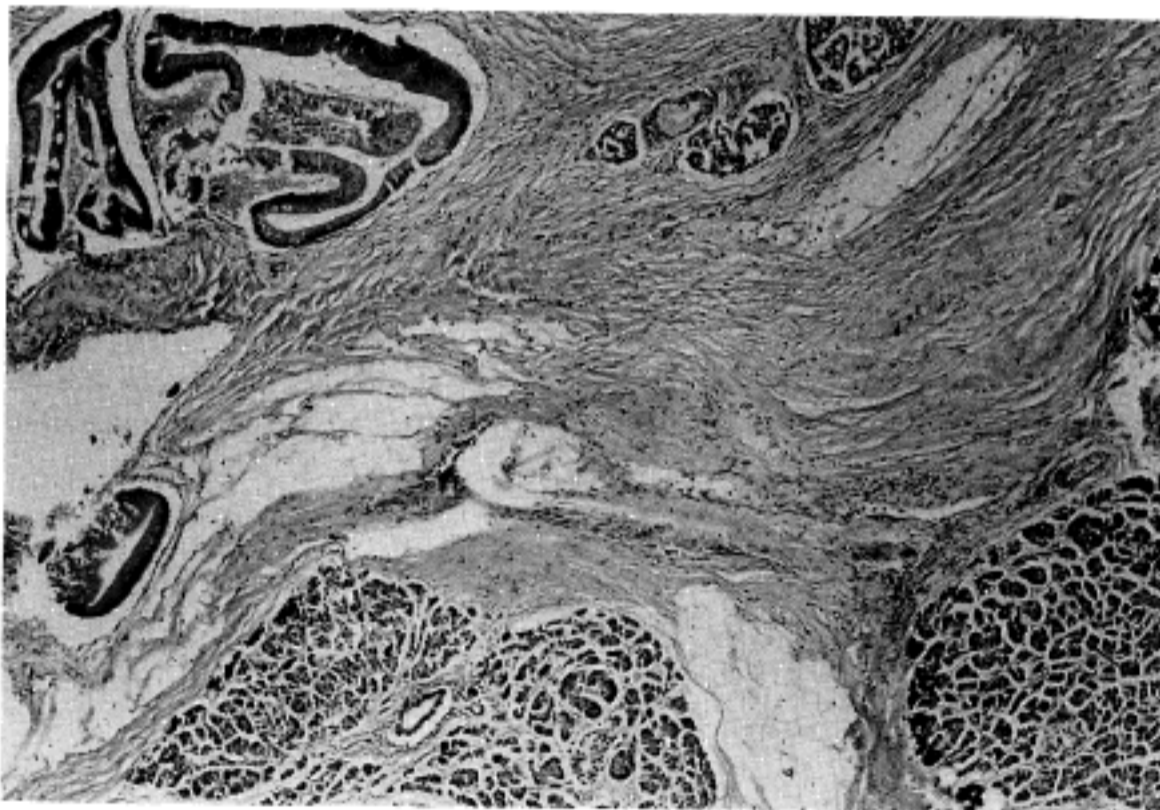


Fig. 5. Misplaced epithelial glands & mucin pools are extended to the adjacent pancreatic tissue.

맹장과 상행결장에서 12개 등이 생김되었으며, 이들 용종들은 대부분 장경이 3cm이하이었고 부경형 또는 유경형이었다.

현미경적소견상 용종들은 상피조직과 수지상으로 증식된 평활근 조직으로 이루어져 있으며, 용종의 중심에서는 두텁고 가장자리로 갈수록 얇아지는 수지상의 증식된 평활근 섬유다발에 의해서 상피조직이 지지되는 전형적인 과오종성 용종의 조직학적 소견을 보였다 (Fig. 4). 십이지장의 넓은 경부를 가지는 커다란 용종에서는 점막상피로 구성된 선구조들이 근층과 장막층을 넘어서 인접한 췌장의 두부까지 함입되어 있었고

(Fig. 5), 다발성 점액낭이 관찰되었다. 함입된 선구조들은 얇은 고유층에 의해서 둘러싸여 있었고 점액의 점막하유출을 동반하고 있었다. 상피를 구성하고 있는 세포들은 주로 소장 점막에서 관찰되는 흡수세포 및 배상세포로 구성되어 있었고, 비록 근층을 함입하고 있었으나 세포학적 및 구조적 이형성이 없었으며, 선구조 주변에 결합조직형성이 없었다(Fig. 6). 공장의 큰 용종은 십이지장의 소견과 마찬가지로 광범위한 점막상피의 근층내 함입 및 점액유출이 관찰되었으나 상피세포의 이형성은 없었다. 결장으로부터 얻어진 6개의 용종중 하나에서 과오종성 용종의 침부에 국소적으

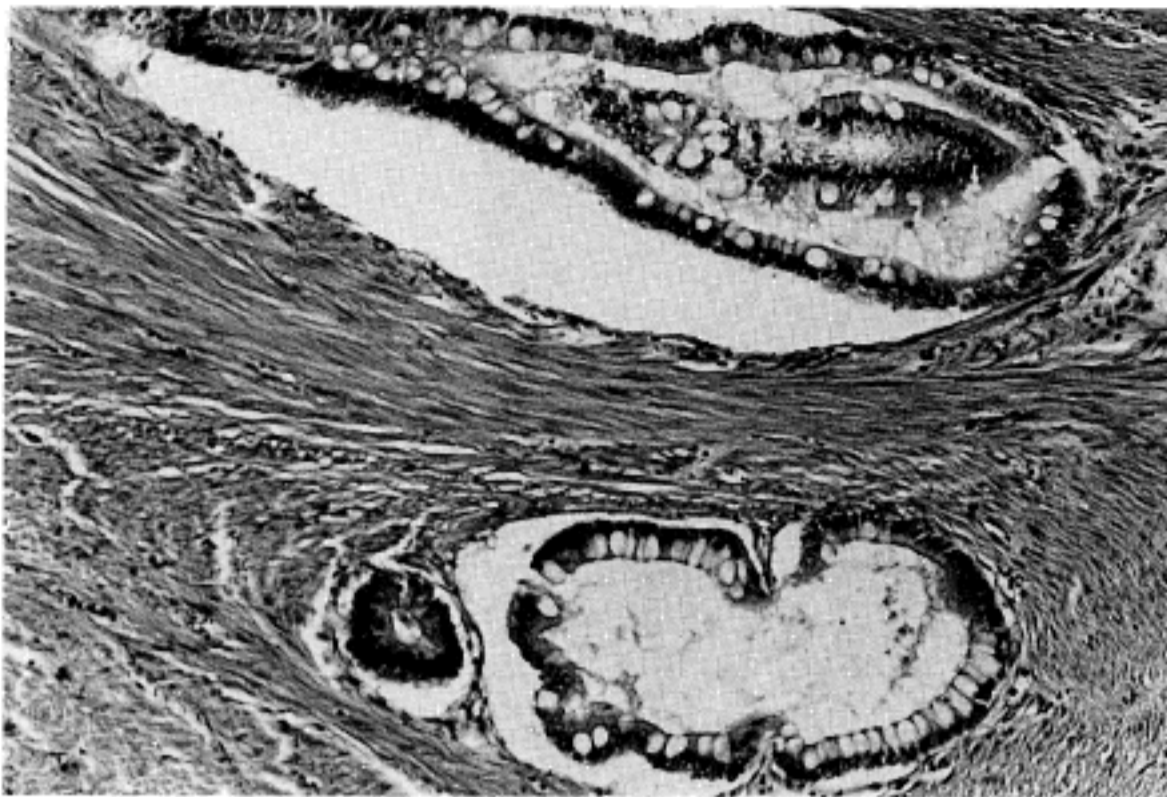


Fig. 6. Misplaced epithelial elements are composed of absorptive cells & goblet cells without cellular atypism. There is no desmoplastic reaction around the epithelial elements.

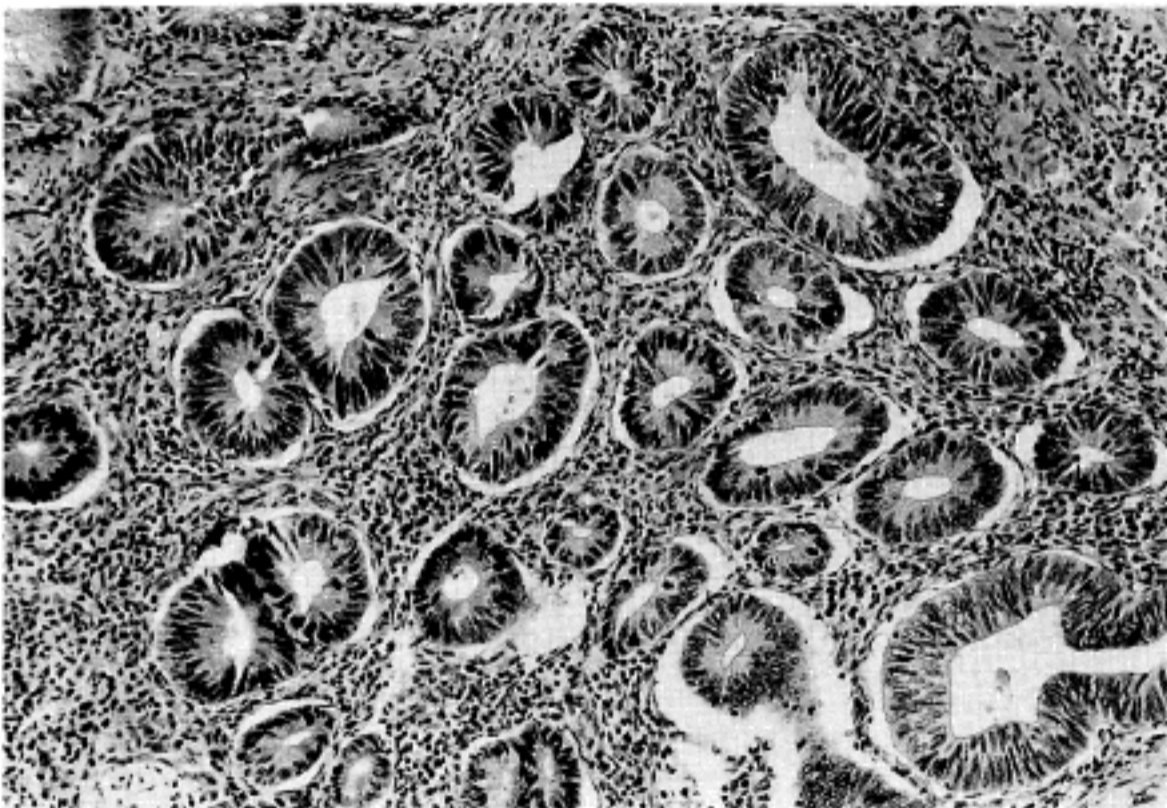


Fig. 7. The tip portion of a colonic polyp shows adenomatous change.

로 상피세포의 심한 선종성 이형성과(Fig. 7) 핵의 중층화, 불규칙한 선구조 등을 보이고 부분적으로는 선구조사이 기질이 소실되며 체모양 선구조를 취하는 암종성 변화를 보였다(Fig. 8).

고찰

위장관 암종의 발생과 Peutz-Jeghers 용종증과의 관계는 아직 확실하게 밝혀지지 않았으나 분명히 암종의 발생빈도가 증가하는 것으로 되어있다^{6,7,9,19,12~15} 발생빈도는 문헌에 따라서 다양하여, 1957년 Bar-

tholomew 등은 암종의 발생은 없고 대부분은 가성침윤을 암종으로 잘못 오인한 경우였다고 하였고¹⁶, 다른 보고자들은 1%~11%로 다양하게 보고하였다^{6,7,9,10,12,17}. 국내에서 보고된 Peutz-Jeghers 용종증 13예 중 악성변화에 관한 문헌보고는 3예로 23.1%에 달하나^{19~21} 기술된 현미경적 소견으로 미루어보아 모든 예에서 근층내로 상피조직이 함입된 가성침윤을 암종으로 오인한 것으로 생각되며¹⁸, 아직까지 Peutz-Jeghers 용종증에서 발생한 암종에 대한 국내보고는 없다고 하겠다.

Peutz-Jeghers 증후군에서 위장관 암종 발생의 기

전에 대하여는 확실히 밝혀진 바가 없다. 용종이 주로 공장과 회장에서 발생하는데 반해 암종의 대부분이 위와 십이지장에서 발생하고, 일반 인구에 비해 젊은 나



Fig. 8. A focus of carcinomatous transformation in the colonic polyp.

이에 발생하며 다발성 악성질환과 동반되는 것으로 보아 유전적 소인 때문으로 설명하기도 한다^{6,7)}. 그러나 이 증후군에서 위장관 암종이 잘 생기는 유전적 소인을 가진 것인지 아니면 용종 자체가 유전적 소인 때문에 쉽게 세포 손상이 일어나 선종이나 암종으로 진행되는 것인지에 대하여는 의문이 있다. Narita 등⁷⁾은 선종성 또는 암종성 변화가 용종의 표면에 국한되어 발생하였는데 만약 이 증후군에서 위장관 암종 발생에 대한 유전적 소인이 있다면 악성변화가 표면만이 아니라 용종의 내부에서도 관찰되어야 할 것이고, 또한 쉽게 세포 손상을 받을 수 있는 유전적 소인으로 인해 재생의 결과 암종이 생긴다면 용종의 다른 부위나 더 많은 용종에서도 발생해야 할 것이라고 하였다.

또한 Peutz-Jeghers 증후군에서 암종이 발생했을 때에 과오종성 용종 자체가 악성화된 것인지 인접 부위에 동반된 선종성 용종에서 악성화가 일어나 병변이 커짐에 따라 과오종성 용종과 합쳐짐으로 인하여 마치 과오종성 용종에서 발생된 것으로 오인되는 것은 아닌지에 대하여 논란이 있어왔다. 많은 예에서 후자의 가설이 더 받아들여지고 있으나 최근 과오종성 용종 자체에서 선종성 이행성증이 동반된 예가 보고되면서^{6,7)} 전자의 주장도 가능하다. 본 증례는 불명한 과오종성 용종내에서 선종성 이행성증과 암종성 변화를 관찰하였으므로 전자의 가설을 뒷받침할 수 있는 예라 할 수 있겠다. 총 120여개의 용종중에서 암종성 변화를 보인 용종의 수는 한개로서 빈도는 0.8%인데 이것은 Perzin과 Bridge의 3%⁶⁾, Narita 등의 6%⁷⁾에 비하여 낮은 편이나 수백개의 용종 모두를 검색하기 전에는 확실한 빈도는 예측하기 어렵다.

십이지장 용종은 점막상피로 구성된 선구조들이 근층과 장막층을 넘어서 인접한 췌장두부까지 함입되어 있으며, 공장에서도 마찬가지로 광범위한 점막상피의 근층내 함입이 관찰되었다. Peutz-Jeghers 증후군에

Table 1. Epithelial misplacement in all 40 Peutz-Jeghers patients¹⁾

Site	Polyps examined	No. of polyp	Epithelial misplacement		
			SM ^a only	MP ^b only	Serosa
Stomach	88	0	0	0	0
Duodenum	38	1	0	1	0
Jejunum & ileum	202	29	11	8	10
Colon & rectum	163	0	0	0	0
Total	491	30	11	9	10
Present case	120	2	0	1	1*

^aSubmucosa

^bMuscularis propria

*Invasion to the adjacent pancreas through the serosa of the duodenum

서 이러한 점막상피의 함입은 소장 용종의 약 10%에서 관찰되며¹¹⁾ Table 1에 기술된 바와 같이 상피의 함입이 위, 직장, 결장에서는 일어나지 않으며 소장에서만 발생하는 것으로 되어 있다. 가장 흔하게는 점막하층에서 일어나지만 근층과 장막층 등 장벽의 전층에 걸쳐 침범되는 경우도 드물지 않다^{11,16)} 그러나 본 증례와 같이 십이지장의 장벽 전층은 물론 인접한 췌장까지 매우 광범위하게 점막상피의 함입을 동반한 예는 아직 보고된 바 없다. 이러한 점막상피의 함입이 발생하는 기전에 대해서는 아직 확실하게 밝혀진 것은 없으나 소장의 Peutz-Jeghers 용종이 장중첩증으로 인한 출혈과 국소적 괴사가 일어나고 근층의 결손된 부위를 통하여 상피의 함입이 초래되거나 용종 때문에 일시적인 장폐쇄에 의해서 내강압이 상승되어 상피가 함입된다고도 한다¹¹⁾. Kyriaskos와 Condon²²⁾은 이러한 상피의 함입을 심층 낭종성 장염⁴⁾이라고 하였고, Bolwell과 James²³⁾는 가성침윤이라는 용어를 사용하였다. 이와같이 상피세포들이 함입되었을 때에 침윤성 암종과의 감별이 중요한 문제인데 육안적으로 점막상피의 함입을 동반한 용종의 특징은 용종의 기저부에서 한쪽으로 치우쳐서 경화성 비후를 나타내며, 종종 근층과 장막층에 접맥이 차 있는 낭성구조를 보인다¹¹⁾.

조직학적 감별점으로는 함입이 일어난 점막상피는 암세포와는 달리 세포학적 이형성이 없고, 근층내에 함입된 선구조에서 소장점막의 정상 상피세포인 흡수세포와 배상세포, 드물게는 Paneth 세포와 내분비세포, 그리고 쇠자연(brush border)이 존재하고, 철색소의 침착과 침윤된 선구조 주위에 고유층이 둘러싸고 있으며, 결합조직 형성은 없다고 한다¹¹⁾. 정상적으로 장관의 점막하층, 근층과 장막층에는 다량의 탄성섬유를 가지는 반면에 고유층에는 거의 없기 때문에 Van-Gieson 염색법을 시행하여 고유층의 존재 여부를 알 수 있다. 본 증례에서도 점막상피의 함입이 십이지장과 공장 등 소장에 국한되어 발생하였고, 조직학적으로 함입된 선구조는 세포학적 이형성이 없었고 주변에 결합조직형성이 없어서 암종과는 구별되는 소견이었다.

결 론

저자들은 Peutz-Jeghers 증후군 환자에서 위에서부터 결장까지 병리학적으로 확인된 용종이 모두 120여개였으며 십이지장과 공장의 커다란 용종들의 상피세포가 장벽내로 함입을 보였고, 십이지장의 용종은 장벽 뿐만 아니라 췌장까지 광범위한 함입을 보여 암종과의 감별을 요하였다. 결장의 용종에서는 선종성 및 암종성 변화가 관찰되어 과오종성 용종 자체도 이형성 변화를 거쳐 암종이 발생할 수 있다는 가설을 뒷받침할 수 있는 예라 생각되어 문헌 고찰과 함께 보고하였다.

참 고 문 헌

- 1) Peutz JLA. A very peculiar familial polyposis of the mucous membrane of the digestive tract and the nasopharynx together with peculiar pigmentation of the skin and mucous membranes(Dutch). *Ned Maandschr Geneesk* 1921; 10: 134-46.
- 2) Jeghers H, McKusick VA, Katz KH. Generalized intestinal polyposis and melanin spots of the oral mucosa, lip and digits. *NEJM* 1949; 241: 993-1005.
- 3) Dormandy TL. Gastrointestinal polyposis with mucocutaneous pigmentation(Peutz-Jeghers syndrome). *Medicine* 1957; 256: 1093-102.
- 4) Bailey D. Polyposis of gastrointestinal tract: The Peutz syndrome. *Br J Med* 1958; 2: 433-9.
- 5) Haggitt RC, Reid BJ. Hereditary gastrointestinal polyposis syndromes. *Am J Surg Pathol* 1986; 10: 871-87.
- 6) Perzin KH, Bridge MF. Adenomatous and carcinomatous changes in hamatomatous polyps of the small intestine. *Cancer* 1982; 49: 971-83.
- 7) Narita T, Eto T, Ito T. Peutz-Jeghers syndrome with adenomas and adenocarcinomas in colonic polyps. *Am J Surg Pathol* 1987; 11: 76-81.
- 8) Ahn GH, Chi JG, Lee SK. Ovarian sex cord tumor with annular tubules. *Cancer* 1986; 57: 1066-7.
- 9) Reid JD. Intestinal carcinoma in the Peutz-Jeghers syndrome. *JAMA* 1974; 9: 833-4.
- 10) Linos DA, Dozois RR, Dahlin DC, Bartholomew LG. Does Peutz-Jeghers syndrome predispose to gastrointestinal malignancy? A later look. *Arch Surg* 1981; 116: 1182-4.
- 11) Shepherd NA, Bussey HJ, Jass JR. Epithelial misplacement in Peutz-Jeghers polyp. *Am J Surg Pathol* 1987; 11: 743-9.
- 12) Dozois RR, Judd ES, Dahlin DC, Bartholomew LG. The Peutz-Jeghers syndrome. Is there a predisposition to the development of intestinal malignancy? *Arch Surg* 1969; 98: 509-17.
- 13) Halbert RE. Peutz-Jeghers syndrome with metastasizing gastric adenocarcinoma. *Arch Pathol Lab Med* 1982; 106: 517-20.
- 14) Giardiello FM, Welsh SB, Hamilton SR. Increased risk of cancer in the Peutz-Jeghers syndrome. *NEJM* 1987; 316: 1511-4.
- 15) Reid JD. Intestinal carcinoma in the Peutz-Jeghers syndrome. *JAMA* 1974; 229: 833-4.
- 16) Bartholomew LG, Dahlin DC, Waugh JM. Intestinal polyposis associated with mucocutaneous melanin pigmentation(Peutz-Jeghers syndrome). *Gastroenterology* 1957; 32: 434-51.
- 17) Trau H, Millet MS, Fisher BK, Tsur H. Peutz-

- Jeghers syndrome and bilateral breast carcinoma. Cancer 1982; 50: 788-92.*
- 18) 김용일, 김우호. *Pseudocarcinomatous invasion in Peutz-Jeghers polyposis.* 대한병리학회지 1984; 18: 447-52.
- 19) 김상집, 오희수, 김세현. *Clinical experiences with three cases of Peutz-Jeghers syndrome.* 대한외과학회지 1964; 6: 405-11.
- 20) 석진길, 최창락, 이철. *Case report of malignant degeneration in Peutz-Jeghers syndrome.* 대한외과학회지 1967; 9: 95-100.
- 21) 이용우, 이한길. *Case report of typical Peutz-Jeghers syndrome accompanied with intussusception.* 대한외과학회지 1962; 4: 361-5.
- 22) Kyriakos M, Condon SC. *Enteritis cystica profunda. Am J Clin Pathol 1978; 69: 77-85.*
- 23) Bolwell JS, James PD. *Peutz-Jeghers syndrome with pseudoinvasion of hamartomatous polyps and multiple epithelial neoplasm.* Histopathology 1979; 3: 39-50.
-