

Muir-Torre 증후군 1예

연세대학교 의과대학 피부과학교실, 차앤박 피부과*, 강남 우태하 피부과**

이정은 · 김주영* · 정예리** · 이승현

=Abstract=

A Case of Muir-Torre Syndrome

Jung Eun Lee, M.D., Jooyoung Kim*, M.D., Yae Lee Chung**, M.D., Seung Hun Lee, M.D.

Department of Dermatology, Yonsei University College of Medicine, CNP Skin Clinic*,
Woo & Hann's Dermatology Clinic** Seoul, Korea

Muir-Torre syndrome (MTS) is an autosomal dominant genodermatosis first described in 1967 by Muir and in 1968 by Torre. It is characterized by the presence of at least one sebaceous gland tumor and the presence of a low-grade internal malignancy. The sebaceous neoplasia are typically adenomas, sebaceousomas/sebaceous epitheliomas, or carcinomas. Most common internal malignancy is colorectal adenocarcinoma, but also neoplasia of the uterus, ovary and kidney may occur. Recent studies about genetic defect revealed MTS was caused by germline mutations in DNA mismatch repair genes and microsatellite instability. We report a case of MTS, multiple sebaceous adenomas with colorectal cancer in a 67-year-old male. (Korean J Dermatol 2004;42(11):1484~1487)

Key Words: Muir-Torre syndrome (MTS), Sebaceous neoplasm

서 론

Muir-Torre 증후군(Muir-Torre syndrome, 이하 MTS)은 처음으로 1967년 Muir¹과 1968년 Torre²에 의해 각각 독립적으로 기술된 상염색체 우성 유전 질환으로 전세계적으로 약 200 증례 정도만이 보고된 드문 증후군이다. MTS는 피지선 종양, 즉 피지선 선종(sebaceous adenoma), 피지선 상피종(sebaceous epithelioma), 또는 피지선암(sebaceous carcinoma) 중 적어도 하나 이상과 함께 대체로 악성도가 낮은 내부 장기의 신생물이 동반되는 특징을 가진다³. 내부 장기 신생물 중 가장 흔한 것은 소화기암으로 61% 정도를 차지하며 그 다음으로 비뇨생식기 종양이 22% 정도를 차지하고 이외에도 유방암, 혈액암 등이 동반될 수 있다⁴. 피지선 종양은 내부 장기암보다 먼저 나타나거나, 나중에 나타날 수 있으며 동시에 발견될 수도 있다. 혼하지 않은 표피 부속기 종양인 피지선 종양이 내부 장기암보다 선행하여 나타나는 경우 MTS를 의심할 수 있고 이

경우 내부 장기암의 유무를 알아보는 것이 필요하다⁵.

국내 피부과 문헌에 보고된 MTS는 피지선암과 위암이 동반된 1예⁶와 피지선 상피종과 자궁내막암이 동반된 1예⁷가 있으며 2예 모두 단발성 피지선 종양과 내부 장기암을 가진 경우였다. 저자들은 지금까지 보고된 MTS의 경우와는 달리 대장암의 과거력이 있는 67세 남자 환자에서 편평상피세포암을 동반한 4개의 피지선 선종과 1개의 피지선 상피종 등 다발성 피지선 종양을 조직 검사를 통해 확인하여 이 환자를 Muir-Torre 증후군으로 진단하고 드문 증례라고 생각되어 보고한다.

증례

환자는 67세 남자로서 수년전부터 서서히 커진 얼굴과 목의 다수의 구진, 결절과 배의 단발성 결절을 주소로 수차례 내원하였다. 과거력 상 20년 전 고혈압 진단 받고 경구 혈압약을 복용 중이며, 17년 전 대장암 진단받고 타 병원에서 수차례 보존적 절제 수술 시행받았으나 재발하여 11년 전 대장 부분 절제술과 피부 대장 문합술을 시행받았다. 16년 전 코에 발생한 편평상피세포암으로 광범위 제거술과 자가 피부 이식술 등의 재건 수술을 받은 적이 있으며 가족력 상 종양이나 암 등의 특이 사항 없

<접수: 2004년 2월 16일>

교신저자: 이승현

주소: 135-720 서울특별시 강남구 도곡동 146-92

영동 세브란스 병원 피부과

전화: 02)3497-3360 Fax: 02)3463-6136

E-mail: ydshderm@yumc.yonsei.ac.kr

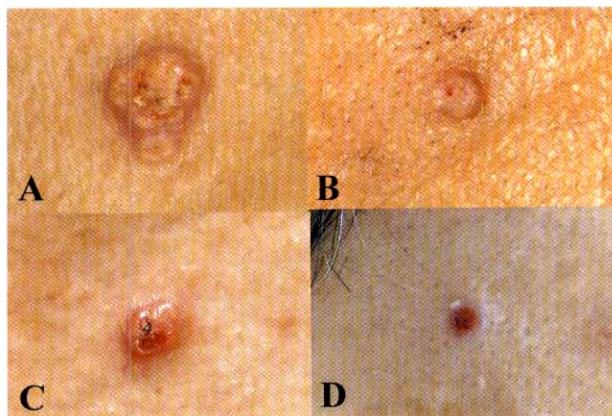


Fig. 1. Clinical features. **A.** A 1.5 cm-sized, circumscribed yellowish nodule on the neck. **B.** A 5 mm-sized, umbilicated skin colored nodule on the face. **C.** A 7 mm-sized, umbilicated yellowish erythematous nodule on the neck. **D.** A 3 mm-sized excoriated erythematous plaque on the face

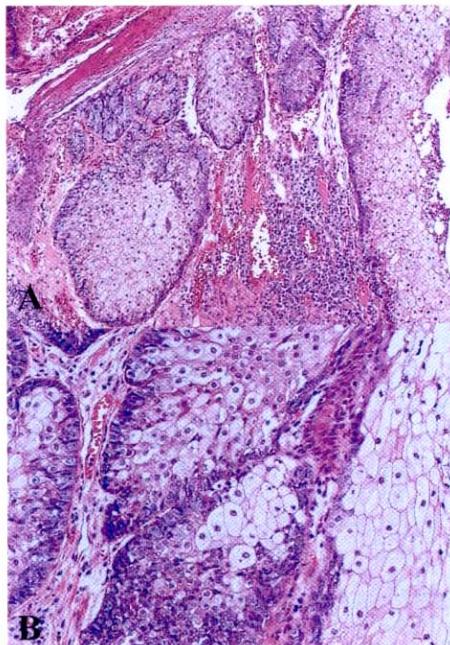


Fig. 2. Histologic findings of Fig. 1. **A.** A. Incompletely differentiated sebaceous lobules (H&E, $\times 100$). **B.** B. Many basaloid cells at the periphery of the lobule and mature sebaceous cells within the lobule (H&E, $\times 400$)

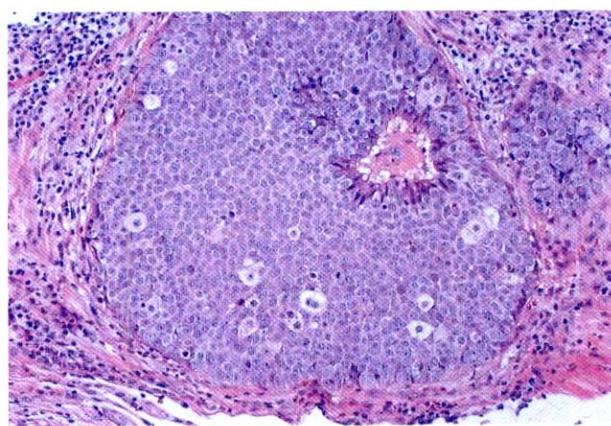


Fig. 3. Histologic findings of Fig. 1. D. Sebaceous lobule with mostly basaloid cells (H&E, $\times 200$)

었다. 환자는 최초로 3년 전 무증상의 목에 발생한 결절과 얼굴에 발생한 구진을 주소로 본원 피부과에 내원하여 절제 생검(excisional biopsy)을 시행받았다. 그 후 추적 관찰 없이 지내다가 1년 전 얼굴과 배에 발생한 결절을 주소로 다시 내원하여 역시 절제 생검을 시행받았고 이후에도 계속하여 얼굴과 목 등에 다수의 결절과 구진이 생겼으나 특별한 치료없이 지내다가 최근 3개월 전 다시 얼굴에 생긴 병변을 주소로 내원하여 절제 생검을 시행 받았다. 피부 소견 상 3년 전 목에 발생한 병변은 대략 직경 1.5 cm 크기의 경계가 명확하고 표면이 불규칙한 노란색의 결절이었으며(Fig. 1A) 얼굴에 발생한 병변은 직경 5 mm 크기의 중앙부의 핵몰이 동반되는 피부색의 구진이었다(Fig. 1B). 1년 전 다시 내원하였을 때 목과 복부에 발생한 병변은 직경 7 mm 크기의 중앙부의 핵몰이 보이

며 노란빛을 띠는 홍반성 결절이었으며(Fig. 1C) 최근 3개월 전 내원 시 얼굴에 발생한 병변은 3 mm 크기의 미란을 보이는 홍반성 판이었다(Fig. 1D). 일반혈액검사, 일반화학검사, 방사선학검사상 특이 소견 없었다. 병리조직학적 소견은 3년 전 목의 결절에서 시행한 조직검사 소견은 소엽의 가장자리에서 정상 피지선 소엽에서 보다 많은 기저 세포(basaloid cell)가 관찰되는 불완전하게 분화된 피지선 소엽들이 증식되어 있어 피지선 선종(sebaceous adenoma)으로 진단되었다(Fig. 2A, B). 얼굴에 발생한 구진의 병리조직학적 소견 역시 피지선 선종에 해당한 소견을 보였으며 1년 전 내원하였을 당시 목과 배에서 시행한 조직 검사 소견은 피지선 소엽 내에 다수의 기저 세포와 성숙된 피지 세포들이 같이 관찰되나 기저 세포가 성숙된 피지 세포에 비해 많이 관찰되어 이것 역시 피지선 선종으로 진단되었다. 마지막으로 3개월 전 내원 하였을 당시 얼굴에서 시행한 병리조직학적 소견은 피지선 소엽의 대부분을 차지하는 다수의 기저 세포들과 그 사이의 피지 세포, 이행 세포들이 일부 관찰되어 피지선 상피종(sebaceous epithelioma)으로 진단되었다(Fig. 3). 환자의 병변 중 크기가 큰 결절이나 구진은 절제 생검하여 병리조직 검사를 시행하였고 작은 병변들은 이산화탄소레이저로 제거하면서 새로운 병변이 생기는지 여부를 보면서 추적 관찰 중에 있으며 대장암의 재발 여부도 내과

에서 주기적으로 추적 관찰 중이다.

고 찰

Muir-Torre 증후군(Muir-Torre syndrome, 이하 MTS)은 다양한 방식으로 표현되는 상염색체 우성 유전 질환으로서 이것의 진단 기준은 피지선 선종(sebaceous adenoma), 피지선 상피종(sebaceous epithelioma), 피지선암(sebaceous carcinoma), 피지선 분화를 보이는 각화극세포종(keratoacanthoma with sebaceous differentiation) 등의 피지선 종양 중 하나 이상과 내부 장기암이 동반되는 경우라 할 수 있다^{3,5}. 그러나 피지선 종양이 없어도 다발성 각화극세포종과 다발성 내부 장기암, MTS의 가족력 세 가지를 다만족할 경우에는 본 증후군으로 진단할 수 있다. MTS로 진단하는 데는 수년간의 방사선 치료, 후천성면역결핍 증후군(AIDS), 카포시 육종, 피지선 모반(nevus sebaceus) 등의 유발 인자들이 없을 경우만이 포함된다. 고령에서 흔히 볼 수 있는 피지선 증식(sebaceous hyperplasia)이나 피지선 종양이 잘 동반되는 피지선 모반의 경우 MTS의 진단 기준에 속하지 않는다. 진단 기준에 속하지는 않지만 소수의 환자에서 동반되는 다른 피부 종양으로는 편평상피세포암, 기저세포암, 광선각화증 등이 있다⁸.

최근까지 보고된 205개 증례의 MTS를 고찰한 Akhtar 등⁴의 보고에 따르면 MTS의 남녀비는 2:1이였고 평균 발병 연령은 53세였다. 피지선 종양은 44개의 증례에서 보고되었으며 그 중 17개는 검판선(meibomian gland)의 종양이었고 각화극세포종은 48개 증례에서 나타났다. 동반되는 내부 장기암은 대장직장암이 51%로 가장 높은 비율을 차지하였고 MTS에서 대장암이 가장 많이 발견되는 부위는 비장 만곡부(splenic flexure) 부근과 그 근위부였다^{1,4}. 피지선 종양이 내부 장기암에 선행하여 나타나는 경우는 22%였으며 동시에 나타나는 경우는 6%, 내부 장기암 이후에 나타나는 경우는 56%였으나 나머지 16%에서는 시간 관계가 명확하지 않았다⁴. MTS 환자에서 60% 정도가 이미 전이된 상태로 진단되지만 이 증후군의 내부 장기암은 악성도가 낮으므로 임상 경과는 서서히 진행하여 50% 생존 기간이 12년 정도로 길고 예후도 좋은 편이다⁸. MTS에서 피지선 종양의 치료는 절제 생검이 주로 많이 쓰이지만 냉동 치료, 화학적 치료나 경구 비타민 A 유도체도 시도되고 있다⁸.

최근의 몇 년간의 분자 유전학의 발전으로 인해 MTS는 hereditary nonpolyposis colorectal cancer (HNPCC)의 변형된 형태로서 두 증후군에서 모두 같은 원인 유전자의 이상에 의한 것으로 밝혀져 있다^{4,9,10}. MTS와 HNPCC 둘다 DNA 복제 과정에 관여하는 DNA 염기배열 교정효소(DNA mismatch repair, 이하 DNA MMR) 유전자의 배아

돌연변이(germline mutation)에 의한 표현형의 변이로 생각하고 있으며 임상적으로 특징적인 피지선 종양이나 다발성 각화극세포종이 있는 경우 HNPCC를 의심해 볼 수 있다⁴. HNPCC의 원인이 되는 DNA MMR 유전자에는 5가지가 알려져 있으며 염색체 2p16에 있는 hMSH2, 염색체 3p21의 hMLH1 외에도 hPMS1, hPMS2, hMSH6/GTPBP가 있다^{4,9}. 그 중에서 hMSH2의 돌연변이가 40%, hMLH1의 돌연변이가 35%를 이루어 대부분을 차지하고 있으며 그 중 MTS 환자들은 hMLH1 유전자 돌연변이 보다 hMSH2 유전자의 돌연변이가 더 많은 것으로 알려져 있다⁴. 그리고 HNPCC의 환자의 DNA MMR 유전자는 일반적인 암보다 더 높은 비율에서 유전적 불안정성(microsatellite instability)을 보이게 되는데 일반적인 암 환자의 유전자에서는 15%에서 유전적 불안정성을 보이는 반면 HNPCC의 유전자에서는 보다 높은 86%에서 이 유전적 불안정성을 보이게 된다^{4,10}. 돌연변이가 일어난 유전자를 찾아내는 것은 한 개인의 일생동안 암에 걸릴 위험도에 대한 정보를 주고 돌연변이가 일어난 가족의 유전 상담을 할 수 있게 하므로 중요하다고 할 수 있다^{4,5}. 또한 HNPCC의 유전자 돌연변이가 있는 가족의 구성원들이나 임상적으로 가족력이 있어 고위험군으로 생각되는 사람들에게는 정기적인 선별 검사를 권하고 있는데 20세에서 25세 사이부터 시작해서 2년에 한번씩 대장내시경을 하고 여성의 경우 30세부터 1년이나 2년에 한번 자궁내막 조직검사, 부인과 초음파, Papanicolaou 도말 검사, 끌반강 이학적 검사를 받을 것을 권하고 있다. 또한 대장암 이외의 다른 암의 위험도가 높을 경우 추가적인 그 암에 대한 선별 검사도 필요하다⁴. 내부장기암보다 피지선 종양이 선행할 경우 피지선 종양은 내부 장기암의 표식 인자가 될 수 있으며 MTS 환자들은 새로운 암의 초기 발견을 위해 정기적인 추적 관찰과 검사가 필요하다. 또한 MTS 환자의 가족 구성원들에서도 암의 위험도가 어느 정도인지 알아보고 정기적인 선별 검사를 시행하는 것이 바람직하다^{4,8}.

본 증례에서는 환자 이외의 다른 구성원들에서는 피지선 종양이나 내부장기암이 발견되지 않았으나 앞으로 계속 선별 검사가 필요할 것으로 생각되며 가능하다면 환자와 가족 구성원들의 유전자 검사가 도움이 될 것으로 생각된다. 저자들은 국내에서는 대장암이 선행한 MTS 증례가 드물게 발견되어 보고한다.

참 고 문 헌

1. Muir EG, Bell AJH, Barlow KA. Multiple primary carcinomas of the colon, duodenum, and larynx associated with keratoacanthoma of the face. Br J Surg 1967;54: 191-195

2. Torre D. Multiple sebaceous tumors. Arch Dermatol 1968;98:549-551
3. Cohen PR, Kohn SR, Kurzrock R. Association of sebaceous gland tumors and internal malignancy: the Muir-Torre syndrome. Am J Med 1991;90:606-613
4. Akhtar S, Oza KK, Khan SA, Wright J. Muir-Torre syndrome: case report of a patient with concurrent jejunal and ureteral cancer and a review of the literature. J Am Acad Dermatol 1999;41:681-686
5. Cohen PR, Kohn SR, Davis DA, Kurzrock R. Muir-Torre syndrome. Dermatol Clin 1995;13:79-89
6. 장대성, 서성준, 홍창권. 비호발 부위에 발생한 피지 선암 2예.-Muir-Torre 증후군 1예 대피지 2001;39:587-591
7. 우민정, 정병철, 김상원, 전재복. 피지선 상피종 1예.
8. Schwartz RA, Torre DP. The Muir-Torre syndrome: a 25-year retrospect. J Am Acad Dermatol 1995;33:90-104
9. Kruse R, Rutten A, Lamberti C, Hosseiny-Malayeri HR, Wang Y, Ruelfs C, et al. Muir-Torre syndrome phenotype has a frequency of DNA mismatch-repair-gene mutation similar to that in hereditary nonpolyposis colorectal families defined by the Amsterdam criteria. Am J Hum Genet 1998;63:63-70
10. Machin P, Catasus L, Pons C, Munoz J, Conde-Zurita JM, Balmana J, et al. Microsatellite instability and immunostaining for MSH-2 and MLH-1 in cutaneous and internal tumors from patients with the Muir-Torre syndrome. J Cutan Pathol 2002;29:415-420