

LEOPARD 증후군 1예

연세대학교 의과대학 피부과학교실

이희정 · 정혜진 · 조영훈 · 정기양

=Abstract=

A Case of LEOPARD Syndrome

Hee Jung Lee, M.D., Hye Jin Chung, M.D., Young Hun Cho, M.D.,
Kee Yang Chung, M.D., Ph.D.

Department of Dermatology and Cutaneous Biology Research Institute,
Yonsei University College of Medicine, Seoul, Korea

LEOPARD syndrome is an autosomal dominantly inherited multiple congenital anomaly syndrome with high penetrance and a markedly variable expression. LEOPARD is an acronym of lentigines, electrocardiographic conduction defects, ocular hypertelorism, pulmonary stenosis, abnormalities of the genitalia, retardation of growth, and deafness. We report a typical case of LEOPARD syndrome which developed in an 11-year-old girl who had symptoms of lentigines, EKG abnormality, ocular hypertelorism, pulmonary stenosis, growth retardation, and sensorineural hearing loss.

(Korean J Dermatol 2005;43(7):949~952)

Key Words: LEOPARD syndrome, Lentigines

서 론

LEOPARD 증후군은 다수의 흑자, 심전도의 이상소견, 양안 격리증(ocular hypertelorism), 폐동맥 협착, 비뇨생식기 기형, 성장지연 및 감각신경성 청력장애 등의 다양한 임상 양상을 보이는 비교적 드문 임상 증후군으로¹, 상염색체 우성 양식으로 유전되며, 최근 PTPN11 유전자의 이성과 연관되어 있음이 보고되고 있다^{2,4}. 이 증후군은 progressive cardiomyopathic lentiginosis⁵, cardiocutaneous syndrome⁶ 등으로 명명되기도 하였으며, 국내 문헌에서는 6예⁷⁻¹²가 보고된 바 있다(Table 1). 저자들은 가족력 없이 발생하여 전형적인 임상양상을 보인 LEOPARD 증후군 1 예를 경험하고 문헌고찰과 함께 보고하고자 한다.

증례

환자: 오 ○○, 11세, 여자

〈접수: 2004년 12월 31일〉

교신저자: 정기양

주소: 120-752 서울특별시 서대문구 신촌동 134번지

연세대학교 의과대학 피부과학교실

전화: 02) 2228-2080 Fax: 02) 393-9157

E-mail: kychung@ymc.yonsei.ac.kr

주 소: 전신에 발생한 흑갈색 반

현병력: 출생 시부터 흑갈색 반이 존재하였으며 점차 수가 증가하는 양상을 보였다.

과거력: 생후 6개월에 판막성 폐동맥 협착증 및 비후성 심근병증에 의한 우심실 유출로 협착을 진단 받고 교정 수술을 받았으며, 양측의 감각신경성 청력장애가 있어 난청 클리닉에서 치료를 받고 있었다.

가족력: 특기사항 없음.

이학적 소견: 양안의 간격(interpupillary distance)이 6 cm 으로 넓었으며 귀는 낮게 위치하여 있었고, 청각장애로 보청기를 착용한 상태였다. 신장과 체중은 모두 3백분위 수 미만으로 성장지연을 보였으며 경도의 학습장애가 있었다.

피부 소견: 다양한 크기의 연한 갈색 또는 흑갈색의 반들이 전신에 불규칙적으로 분포하고 있었다. 일부에서는 갈색반 내부에 직경 1-2 mm 정도의 작고 검은 반점이 다수 관찰되었으며, 둔부의 흑갈색 반점은 최근 크기가 증가하는 양상을 보였다(Fig. 1A, B).

검사 소견: 흉부 X선 촬영상 심비대가 있었으며 심전도 검사상 우각차단 소견을 보였고, 심장 초음파 검사상 폐동맥 협착증의 재발 소견은 없었으나 비후성 심근병증이 동반되어 있었다(Fig. 2A, B). 안과 검진상에서는 양안



Fig. 1A. Multiple lentigines on the face with ocular hypertelorism, **B.** Numerous lentigines and nevus spilus (arrow) on the buttocks

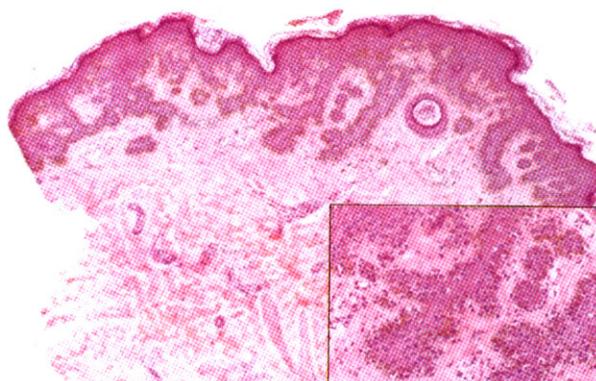


Fig. 3. Biopsy of the brownish macule on the buttock showed elongated rete ridges and basal hyperpigmentation with increased melanocyte number (H&E, $\times 40$; inset: $\times 400$).

격리증 외에 특이 소견은 없었고, 뇌 자기공명영상 촬영에서도 이상 소견은 발견되지 않았다.

병리조직학적 소견: 최근 크기가 증가한 흑갈색 반에

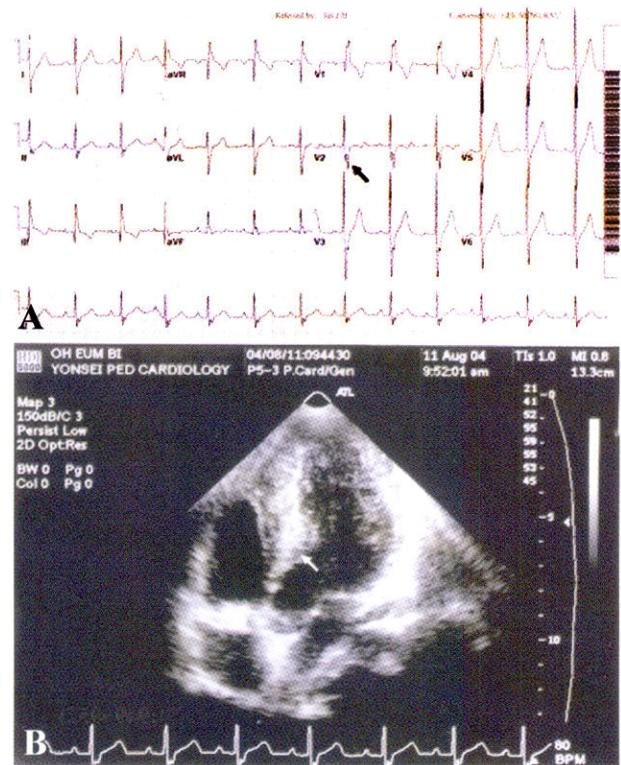


Fig. 2A. Electrocardiography showed right bundle branch block (arrow), **B.** Transthoracic echocardiography revealed hypertrophic cardiomyopathy, characterized by septal thickening (arrow).

서 시행한 조직 검사상 표피능이 길어지고 기저층에 멜라닌 세포와 멜라닌 색소가 증가되어 있었다(Fig. 3).

치료 및 경과: LEOPARD 증후군으로 진단하였으며, 얼굴의 흑자에 대해 Alexandrite 레이저 2회 시행 후 큰 임상적 호전을 보였다.

Table 1. Cases of multiple lentigines syndrome reported in Korean journals

Case/Year	Age/Sex	Family history	Clinical manifestations*								Other findings
			L	E	O	P	A	R	D		
Paik et al ⁷ 1978	20/F	-	+	-	-	-	-	-	-	-	none
Park et al ⁸ 1985	8/M	-	+	+	+	-	-	-	+	-	both ventricular hypertrophy
Shin et al ⁹ 1997	7/M	-	+	+	+	+	-	-	-	-	left ventricular hypertrophy
Lee et al ¹¹ 2002	16/F	-	+	+	-	+	+	-	+	-	none
Lee et al ¹² 2003	31/F	-	+	+	+	-	-	-	-	-	cor triatriatum
Kim et al ¹⁰ 2004	15/M	+	+	+	-	-	-	+	-	-	hypertrophic cardiomyopathy
Present case 2005	11/F	-	+	+	+	+	+	-	+	+	hypertrophic cardiomyopathy, nevus spilus, Café-au-lait macule

* L: lentigines, E: EKG abnormalities, O: ocular hypertelorism, P: pulmonary stenosis, A: abnormalities of genitalia, R: retardation of growth, D: deafness

고 칠

흑자는 흔히 다발성으로 발생한다. 그러나 예외적으로 많은 수의 흑자가 발생하거나, 특정적인 분포양상을 보이는 경우에는 흑자증(lentiginosis)이라고 명명한다. 이와 같은 lentiginosis 소견을 보일 때에는 generalized lentiginosis, unilateral (zosteriform) lentiginosis, eruptive lentiginosis, multiple lentiginosis syndrome (LEOPARD 증후군), centrofacial lentiginosis, Peutz-Jeghers 증후군 등의 가능성을 생각해야 한다.

이와 같은 흑자증은 여러 다른 기관의 이상과 동반되어 발생할 수도 있고, 가족력이 있는 경우도 있음이 여러 학자들에 의해 보고되어 왔다. 1936년 Zeisler 와 Becker¹³가 전신에 산재한 다발성 흑자와 양안 격리증, 돌출흉(pectus carinatum), 하악 전돌증(mandibular prognathism) 등이 동반된 예를 보고한 후, 1969년 Gorlin 등¹은 이전에 발표된 유사 질환들을 정리하여 lentigines, electrocardiographic conduction defects, ocular hypertelorism, pulmonary stenosis, abnormalities of the genitalia, retardation of growth, deafness의 첫 글자를 조립하여 LEOPARD 증후군이라 명명하였다. 최근에는 Digilio 등²이 본 증후군이 tyrosine phosphatase를 만드는 PTPN11 유전자의 missense mutation에 의해 발생한다고 보고한 이래 현재까지 7가지의 다른 mutation이 확인되었으며 이러한 유전자 돌연변이의 다양성이 임상양상의 다양성과 연관될 것으로 생각되고 있다^{3,4}. 국내 피부과 문헌에는 가족력이 없는 3예^{7,9}와 다발성 흑자의 가족력을 보인 1예¹⁰가 보고되어 있으며, 국내 피부과 외 문헌에 순수생식선이형성증(pure gonadal dysgenesis)¹¹, 삼심방 기형¹²이 동반된 예가 보고된 바 있다(Table 1).

본 증에서 보이는 주된 피부 소견은 점막을 제외한 전신에 산발적으로 분포하는 1-5 mm 크기의 짙은 갈색 반들이며, 때로는 크기가 큰 흑색 반들이 나타나기도 한다. 이런 병변은 출생시에 이미 존재하거나 출생 직후에 나타나기 시작하여 소아기를 지나 사춘기에 이르기까지 점차 수가 증가되며, 새로운 병변은 햅볕 노출과는 상관없이 발생한다. 또한 겨드랑이의 주근깨, 밀크커피반(café-au-lait macule)과 같은 신경섬유종증을 시사하는 병변이 동반되어 정확한 진단에 혼란을 주기도 하며¹⁴, 국소적인 저색소반이 나타날 수도 있다. 전신에 산발적으로 발생하는 이 흑자증의 임상양상은 상당히 특징적이며, Voron 등¹⁵에 의하면 80명의 LEOPARD 증후군 환자 중 74명에서 관찰되었을 정도로 흔하게 동반되는 병변이어서 본 질환의 진단에 큰 도움이 된다.

다발성 갈색 반의 병리조직학적 소견은 흑자이며, 표피 능의 신장, 기저층 멜라닌 세포의 증가, 멜라닌 세포와

기저세포 내 멜라닌 색소의 증가, 진피 상부에 멜라닌 탐식세포와 만성 염증세포의 침윤을 보인다. 본 증례에서는 출생시부터 다양한 크기의 흑갈색 반들이 나타나 점차 수와 크기가 증가하였으며 대부분의 병변은 단순 흑자였으나, 일부 병변은 밀크커피반 또는 반문상 모반(nevus spilus)의 형태를 보였다.

심장의 변화로는 비후성 심근병증(hypertrophic cardiomyopathy)과 판막형의 폐동맥 협착증이 가장 흔하게 보고되었는데, Sarcozy 등⁴은 30명의 LEOPARD 증후군 환자를 대상으로 한 연구에서 18명(60%)의 환자에서 심장의 구조적 결함이 동반되어 있었고 이 중 14명(78%)이 비후성 심근병증이었다고 보고하였다. 따라서 다발성 흑자가 관찰되는 환자에서 심전도상 이상소견이나 수축기 심잡음 등이 있으면 비후성 심근병증을 동반한 본 증을 의심해보아야 한다. 본 증례에서는 비후성 심근병증과 폐동맥 협착증이 같이 동반되어 있었으며, 유아기 때 호흡곤란 증세를 보여 선천성 심장기형을 진단 받았다. 그러나 무증상의 심장기형이 동반될 수 있고, 비후성 심근병증으로 초기에 사망한 증례들도 보고되어 있으며⁵, 심근병증 자체가 급사의 원인이 될 수도 있으므로, 일단 본 증후군이 의심되는 경우에는 특별한 증상이 없더라도 심장 초음파, 심혈관 조영술 등의 적극적 검사가 요구된다. 가장 흔하게 동반되는 심전도의 이상소견은 좌측편이(left axis deviation)와 우각차단(right bundle branch block)이고, 우심실 비대, 좌심실 비대도 흔히 동반되며 심실 기외수축(extrasystole), 완전 방설차단 등의 소견도 보고된 바 있다.

골격계의 이상 소견으로는 양안 격리증, 성장장애, 돌출흉(pectus carinatum), 하악 전돌증(mandibular prognathism) 등이 보고되어 있으며, 본 증례에서는 양안 격리증과 현저한 성장 장애가 동반되어 있었다.

신경계의 변화로는 경도의 지능장애, 신경성 난청, 안구운동 이상, 뇌파 검사의 이상 소견들이 보고되었으며 본 증례에서는 경도의 학습장애, 신경성 난청의 소견을 보였다.

비뇨생식기계의 이상소견은 남자에 많고 잠복고환, 2차 성징의 지연, 요도하열(hypospadias), 난소결여, 신장 및 요관의 이상 등이 동반될 수 있다. 본 증례의 경우 이와 관련된 이상 증상을 호소하지 않아 별다른 검사를 시행하지 않았으나 환아의 나이가 11세인 점을 감안하면 향후 추적 관찰이 필요할 것으로 사료된다.

본 증은 상염색체 우성 양식으로 유전되는 것으로 알려져 있으나 LEOPARD 증후군 30예를 분석한 보고⁴에 의하면, 30예 중에서 10예에서만 가족력이 있었고, 나머지는 가족력 없이 발생한 경우였다.

본 질환에서 동반된 흑자에서 후에 악성 흑색종 등의 악성 종양이 발생할 확률이 증가한다는 보고는 아직 없

다. 혹자의 치료에 관해서는 미용적인 관점에서 반복적인 Intensive pulsed light (IPL) 처치로 특별한 부작용 없이 호전을 보였다는 보고가 있으며¹⁶, 본 증례에서는 2회의 Alexandrite 레이저 치료로 큰 임상적 호전을 보였다.

본 증의 예후는 심장기형의 형태에 따라 많은 차이를 보이며, 본 증례는 비후성 심근병증과 폐동맥 협착증이 함께 동반된 국내 첫 사례로 다른 국내 보고 사례들에 비해 조기에 심장기형에 의한 호흡곤란 증세를 보여 교정수술을 시행받았다.

저자들은 가족력 없이 전신 피부에 산재한 다발성 혹자, 판막성 폐동맥 협착증과 비후성 심근병증에 의한 우심실 유출로의 협착, 양안 격리증, 성장지연, 신경성 난청이 동반되어, 비뇨생식기계의 이상 소견을 제외한 진단기준 상의 모든 증상을 보인 전형적인 LEOPARD 증후군 1 예를 경험하여 드문 예로 생각하여 문헌고찰과 함께 보고한다.

참 고 문 헌

1. Gorlin RJ, Anderson RC, Blaw M. Multiple lentigines syndrome. Am J Dis Child 1969;117:652-662
2. Digilio MC, Conti E, Sarkozy A, Mingarelli R, Dottorini T, Marino B, et al. Grouping of multiple lentigines/LEOPARD and Noonan syndromes on the PTPN11 gene. Am J Hum Genet 2002;71:389-394
3. Legius E, Schrander-Stumpel C, Schollen E, Pulles-Heintzberger C, Gewillig M, Fryns JP. PTPN1 mutations in LEOPARD syndrome. J Med Genet 2002; 39:571-574
4. Sarkozy A, Conti E, Cristina DM, Marino B, Morini E, Pacileo G, et al. Clinical and molecular analysis of 30 patients with multiple lentigines LEOPARD syndrome. J Med Genet 2004;41:e68
5. Polani PE, Moynahan EJ. Progressive cardiomyopathic lentiginosis. Q J Med 1972;41:205-225
6. Walther RJ. Cardiocutaneous syndrome. N Engl J Med 1968;278:1127
7. Paik SA, Kook HI. A case of multiple lentigines syndrome. Korean J Dermatol 1978;16:131
8. Park JH, Lee CY, Kim DH, Kim KH. A case of multiple lentigines syndrome. Korean J Dermatol 1985; 23:100-104
9. Shin DY, Koo DW, Roh JY. A case of multiple lentigines syndrome. Ann Dermatol 1997;9:219-223
10. Kim SJ, Seo PS, Yoon NJ, Park SD. A case of multiple lentigines syndrome with a family history of multiple lentigines. Korean J Dermatol 2004;42:1581-1584
11. Lee ES, Ko SH, Chi JS, Hur M, Park HM. A case of LEOPARD syndrome associated with pure gonadal dysgenesis. Korean J Obstet Gynecol 2002;45:1273-1276
12. Lee SG, Lee SY, Im SH, Yoo KD, Back SH, Kim CM, et al. A case of LEOPARD syndrome with cor triatriatum. Korean J Med 2003;65:99-103
13. Zeisler EP, Becker SW. Generalized lentigo. Arch Dermatosyphilol 1936;55:109
14. Tullu MS, Muranjan MN, Kantharia VC, Parmar RC, Sahu DR, Bavdekar SB, et al. Neurofibromatosis-Noonan syndrome or LEOPARD Syndrome? A clinical dilemma. J Postgrad Med 2000;46:98-100
15. Voron DA, Hatfield HH, Kalkhoff RK. Multiple lentigines syndrome. Case report and review of the literature. Am J Med 1976;60:447-456
16. Kontoes PP, Vlachos SP, Marayiannis KV. Intense pulsed light for the treatment of lentigines in LEOPARD syndrome. Br J Plast Surg 2003;56:607-610