

# 연소성 용종증 증후군(Juvenile polyposis syndrome)에 동반된 다발성 위용종으로부터 발생한 만성 빈혈

## [증례]

30세 여성이 빈혈과 내시경 상 보만 4형 진행성 위암 의심 소견으로 의뢰되었다. 의뢰 시 내시경 사진에서 위주름이 발적과 약간의 비후를 보였고 주름 사이 점막은 hyperplatic 해 보였으며 반전 상에서 위의 일부가 식도로 herniation된 모습으로 관찰되었다 (그림 1).

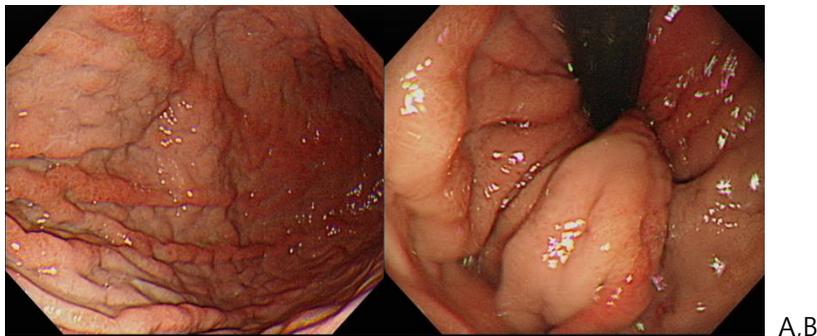
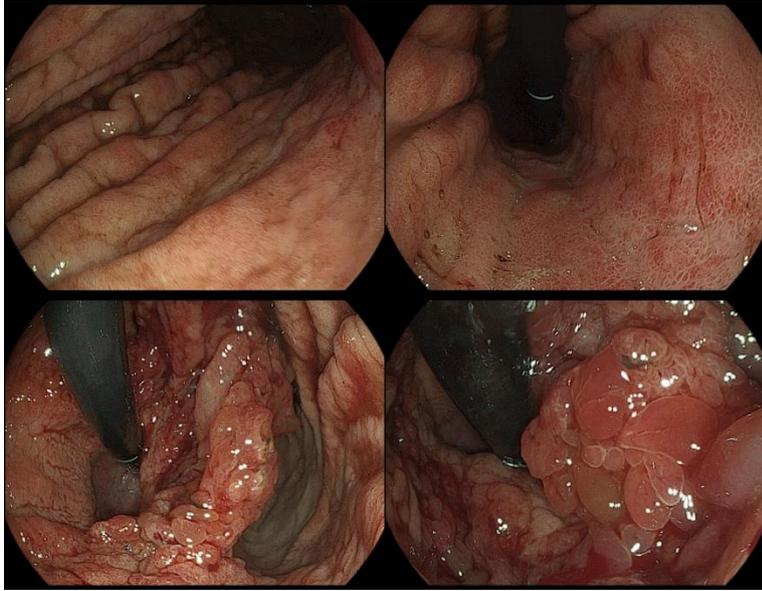


그림 1. 의뢰 시 외부 내시경. (A) 위주름의 비후가 관찰된다. (B) 내시경 검사 중 트름에 의하여 비후된 위점막 혹은 위용종의 일부가 식도로 탈장되어 보인다.

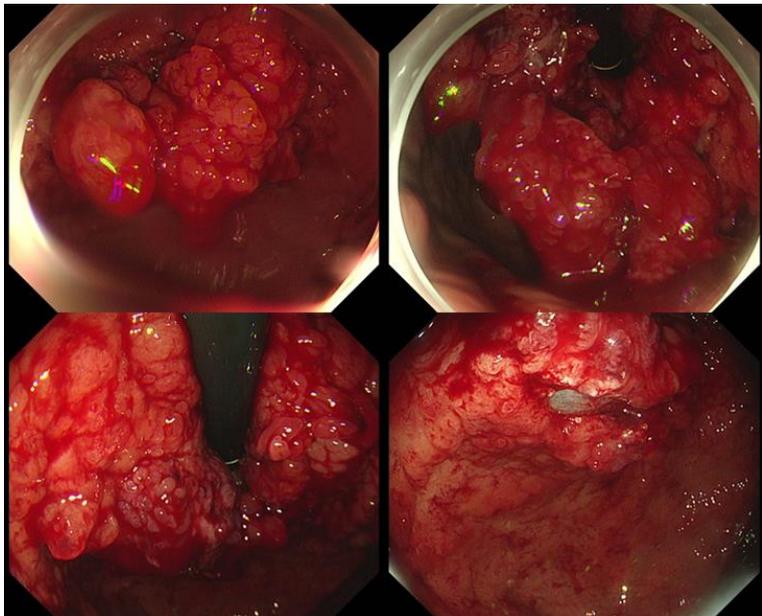
내시경 재검 시 외부 내시경에서 위주름은 약간 비후되어 보였고 들문 주변에서 다발성 용종으로 관찰되었고 가장 큰 들문 용종은 검사 도중 식도로 탈장되었다 되돌아오는 양상을 보이며 blood oozing을 일으켰다 (그림 2). 위주름과 용종 조직검사서 암 소견은 없었다.



A,B,C,D

그림 2. 의뢰 후 재검한 내시경. (A,B) 위주름은 약간 비후되어 보였다. (C,D) 들문 주변에서 다발성 용종이 발견되었다.

빈혈이 지속되어 가장 큰 들문 용종에 대한 내시경점막절제술(EMR)을 시행하였고 병리소견은 glandular duct가 cystic dilatation을 보이며 일부는 mucin으로 차 있었고 간질 부종이 현저하였으며 고유판 염증세포 침윤은 경미하였다. (그림 3).



A,B,C,D

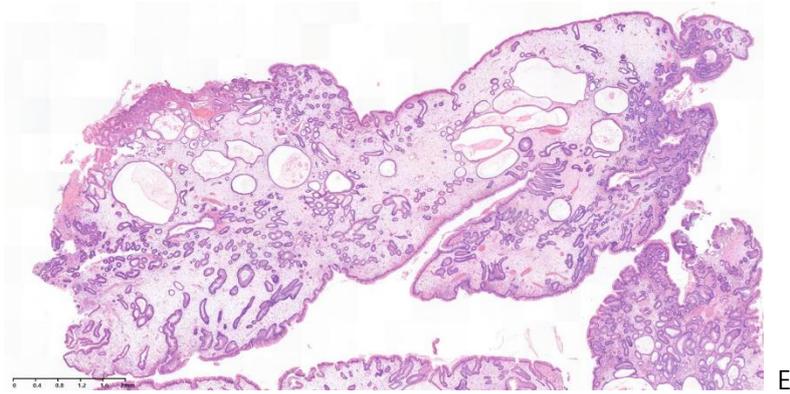
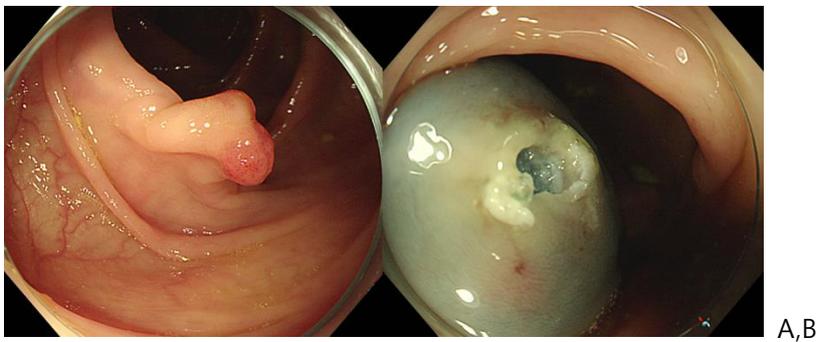


그림 3. 용종절제술. (A-D) 들문에 큰 용종이 있고 주변에 작은 용종들이 카펫처럼 깔려있는 양상이었다. 가장 큰 용종은 들문을 통하여 식도로 탈장되었다 되돌아오는 양상을 보이며 oozing을 일으키고 있었다. 가장 큰 용종의 하부를 snare를 이용하여 절제하였다. (E) 용종절제술 병리소견.

유전자 검사에서 SMAD4의 pathogenic variant가 관찰되었다. 연소성 용종증 증후군(juvenile polyposis syndrome, JPS)의 잠정진단으로 대장내시경 검사를 권하였고 용종절제술이 시행되었으며 대부분 hyperplastic polyp에 합당한 모습이나 일부 tubular adenoma에 합당한 부위가 있었다 (그림 4).



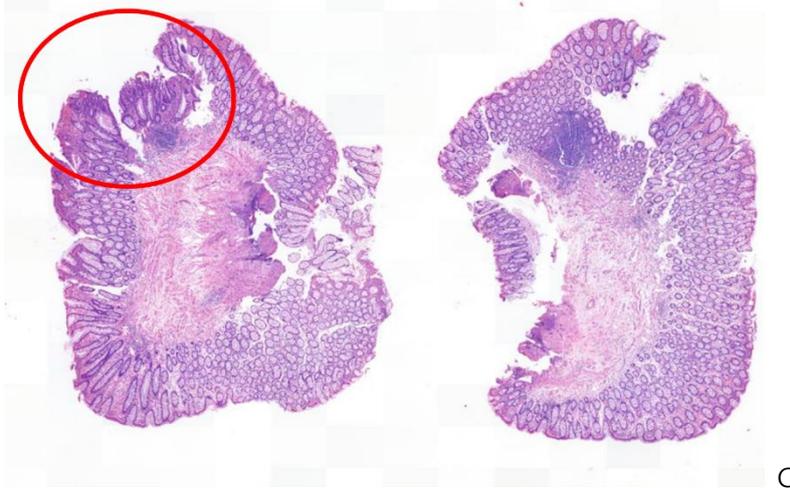


그림 4. 대장용종절제술. (A,B) 내시경용종절제술 (C) 병리결과 과형성 용종에 해당하였으나 일부 관상선종이 동반되어 있었다.

출혈의 원인이 되는 위용종을 모두 제거할 수 없는 다발성 용종증 환자이므로 위산분비억제제와 철분약을 투약하면서 경과관찰 중이다. 위암이나 대장암 발생률이 높은 유전성 질환이므로 정기적인 검사 필요하다는 점과 향후 약물치료에도 불구하고 빈혈이 조절되지 않으면 위전절제술이 필요할 수 있음을 설명하였다.

### [해설]

연소성 용종(juvenile polyp, 그림 5) 또는 연소성 용종증 증후군(juvenile polyposis syndrome, JPS, 그림 6)<sup>1, 2</sup>에서 가장 문제가 되는 것은 이름이다. 연소성 (juvenile)이라는 용어로 인하여 성인에서 간과되기 쉽기 때문이다. 연소성이라는 용어는 용종의 발생 나이가 아니라 용종의 병리학적 종류를 뜻하는 것으로 이해하는 것이 좋다 ("Juvenile refers to the polyp histopathology, not the age of onset of polyps."). JPS가 아닌 1-3개 정도의 연소성 용종은 어린이의 약 2%에서 발견된다.

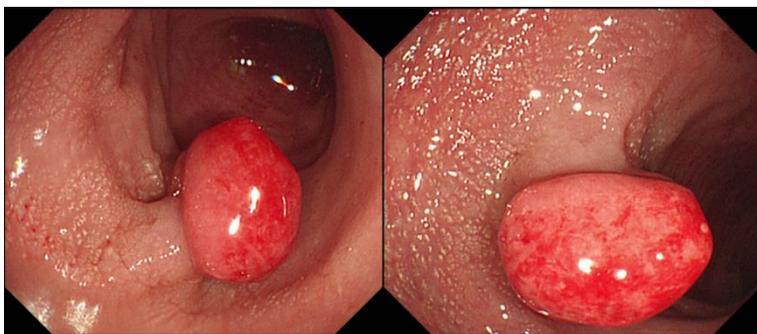


그림 5. 남자 3세. 연소성 용종. 내시경 용종절제술을 시행하였다.

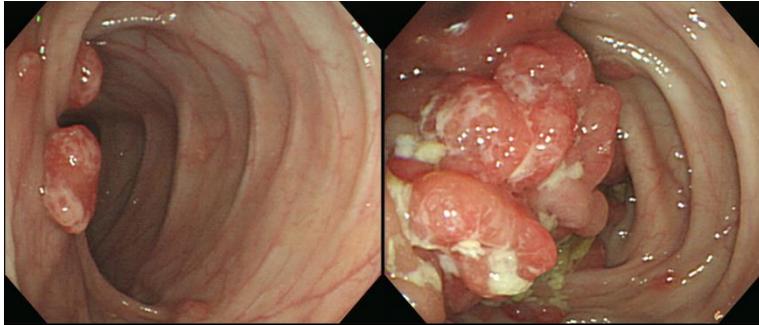


그림 6. 남자 8세. 연소성 용종증 증후군 (JPS). 다수의 용종이 우측 대장에 모여있어서 ileocectomy를 시행하였다.

연소성 용종은 내시경적으로 반질반질하고 부드러운 표면을 보인다. 조직학적으로 (1) 낭성 관확장 (cystic dilatation of glandular duct), (2) 간질 부종 (stromal edema), (3) 고유판 염증세포 침윤 (inflammatory cell infiltration in the mucosal lamina propria)를 보인다. 기질 세포에 둘러 싸인 낭성 조직이 점액으로 가득 차 있는 모양을 보이는데 평활근의 증식에서 발생하는 것이 아니기 때문에 진정한 의미의 과오종인지는 명확하지 않다는 견해도 있다.

JPS는 드문 유전성 용종증 증후군으로 많은 위장관 과오종성 용종 (hamartomatous polyp)이 특징이다. (1) 대장에 5개 이상의 연소성 용종, (2) 장 전체에 걸친 연소성 용종, (3) JPS 가족 중 위장관에 존재하는 연소성 용종, 이들 3가지 기준 중 하나라도 만족하면 JPS으로 진단할 수 있다. JPS는 배제진단(diagnosis of exclusion)이다. Cowden syndrome (그림 7) 이나 Bannayan-Ruvalcaba-Riley syndrome과 같은 PTEN hamartoma syndrome이 배제되어야 한다. JPS는 10만명 중 한 명 빈도로 발생하며, 보다 흔한 유전성 용종증인 FAP의 1/10 정도로 추정된다. 남성에서 조금 더 흔하며 (61%), 증상 발현 평균 연령은 18.5세이다. Juvenile이라는 이름 때문에 성인에서는 의심하기 쉽지 않으나, 실제로 JPS 환자의 15-20%는 성인이 된 후 증상이 발생한다.

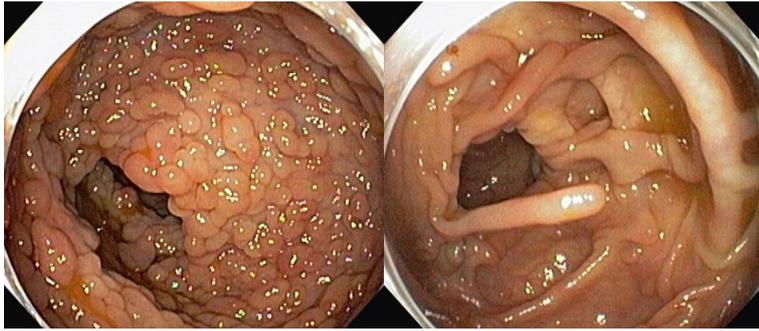
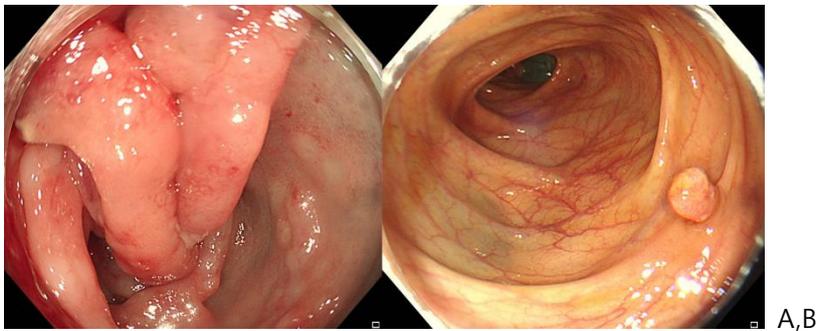
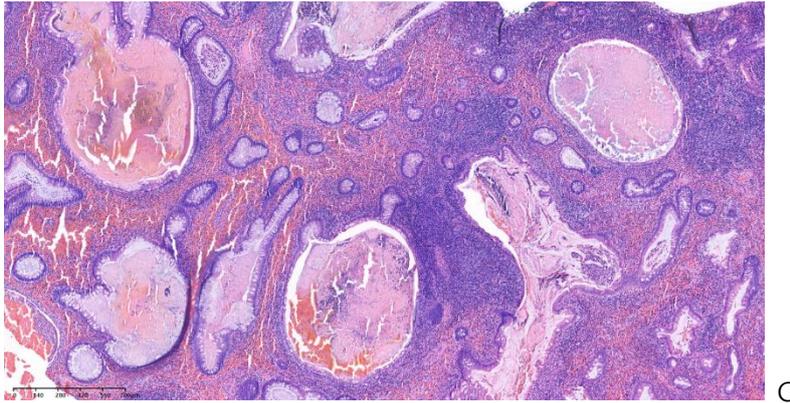


그림 7. Cowden 증후군 환자의 대장내시경 소견

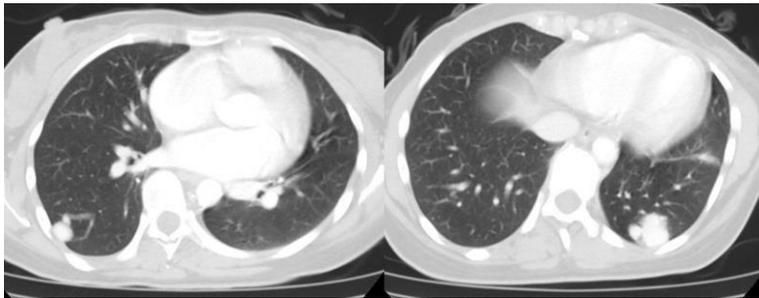
유전자 검사에서 SMAD4 (on 18q21.2, 20-25%), BMPR1A (on 10q23.2, 20%) germline mutation이 발견된다. 이 두 유전자는 TGF-beta pathway를 통하여 세포증식을 억제하는데 관여하는 종양억제 유전자이다. JPS 환자의 50-60%에서는 아직 원인 유전자가 불명확하다. 75%는 상염색체 우성 유전으로 유전되는 증례이고 25%는 가족력이 없는 산발성 질환(sporadic disease)이다. SMAD4 이상을 가진 환자에서 위용종의 빈도가 높다. SMAD4 이상을 가진 환자의 20%에서 hereditary hemorrhagic telangiectasia (HHT)가 동반된다 (combined JPS/HHT syndrome, 그림 8). Genotype-phenotype correlation은 비교적 약하다. 같은 유전자 이상을 가진 가족 구성원 사이에서 용종의 개수와 발생 연령에 큰 차이를 보일 수 있다.



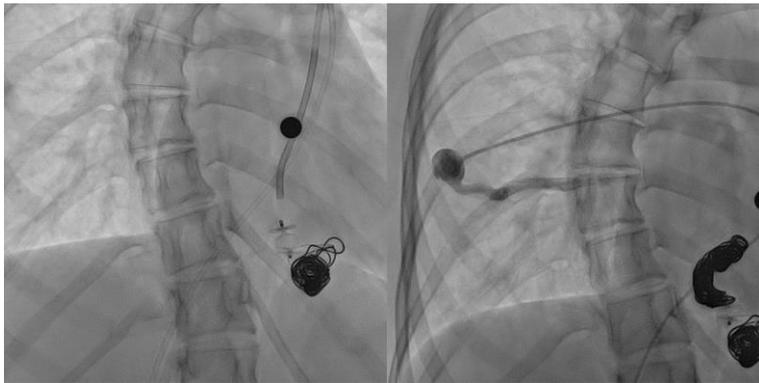
A,B



C



D,E



F,G

그림 8. Combined JPS/HHT syndrome. (A,B) 대장에서 다발성 용종이 발견되어 용종절제술을 하였다. (C) 용종절제술 병리 결과는 juvenile retention polyp으로 보고되었다. (D,E) 코피와 호흡곤란으로 시행한 CT에서 다수의 폐 동정맥 기형이 발견되었다. (F,G) Selective coil embolization을 시행하였다.

JPS는 용종의 분포에 따라 세 군 - (1) generalized juvenile polyposis (범 연소성 용종증), (2) juvenile polyposis coli (대장 연소성 용종증), (3) juvenile polyposis of the stomach (위 연소성 용종증) - 으로 나눌 수 있다. 출혈과 빈혈, 설사, 장중첩증, 단백소실 장병증 등이 발생한다. Intestinal rotation, Meckel 게실, hydrocephalus, cleft palate, 심혈관 질환, polydactyly, psychomotor retardation, cryptorchidism 등이 동반될 수 있다. HHT가 동반되면 코피, 피부 telangiectasia, 폐,

간, 뇌의 AV fistula도 가능하다 (그림 8). JPS의 일부 환자에서는 대장보다 위에서 다수의 용종이 발견될 수 있다. 드물게 thickened fold로 보만 4형 진행성 위암과 비슷한 모습을 보일 수 있다 (그림 9).

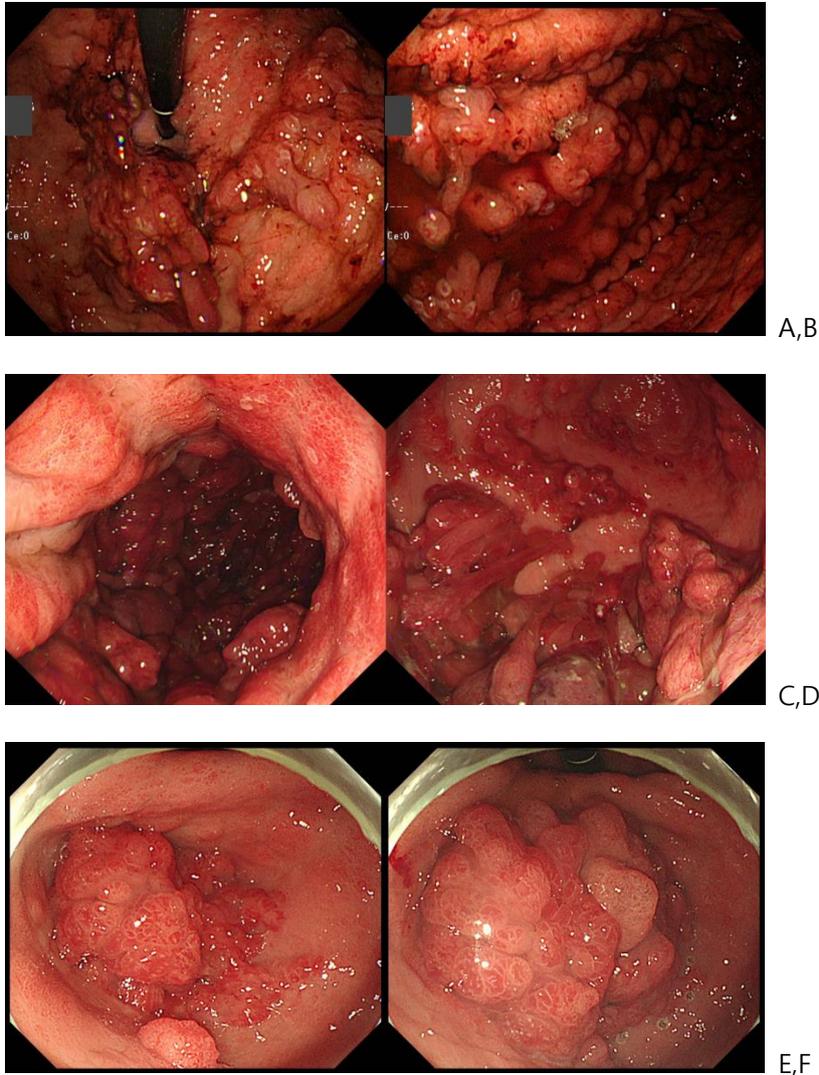


그림 9. 위 연소성 용종증 (juvenile polyposis of the stomach) 세 증례. 대장 병소는 없거나 매우 경미한 반면 위의 용종증이 현저하였다.

JPS에서 위장관 암의 발생률이 높다. 대장암 평생 발생률 50%, 위암 평생 발생률 20% 정도로 추정된다. BMPR1A 유전자 이상이 있는 JPS 환자에서 SMAD4 이상을 가진 JPS 환자에서보다 대장이 발생률이 높은 편이다. 가족력이 없거나 소수의 용종이 위장관에서 발견되어 제거한 경우는 암발생 위험도가 증가하는지 명확하지 않고 일반적으로 추적검사를 권하지는 않는다. JPS 환자의 관리에서 가장 중요한 것은 암 발생을 조기에 진단하고 필요 시 용종절제술을 하기 위한 정기적인 위내시경과 대장내시경 검사이다. 위내시경과 대장내시경 검사는 용종이 있는 경우는 매년, 용

종을 모두 제거한 이후에는 3년에 한번 간격이 권유된다. 빈혈에 대해서는 철분제 투여와 수혈이 필요하다. HHT가 동반된 경우에는 심초음파 검사와 혈관 질환에 대한 평가와 치료가 필요할 수 있다.

#### 참고문헌

1. Dal Buono A, Gaiani F, Poliani L, et al. Juvenile polyposis syndrome: An overview. *Best Pract Res Clin Gastroenterol* 2022;58-59:101799.
2. Matsumoto T, Umeno J, Jimbo K, et al. Clinical Guidelines for Diagnosis and Management of Juvenile Polyposis Syndrome in Children and Adults-Secondary Publication. *J Anus Rectum Colon* 2023;7:115-125.