

Cowden 증후군 환자에서 발생한 칸디다 식도염 1예

계명대학교 의과대학 소아과학교실, *내과학교실, †진단검사의학교실, ‡병리학교실
강경지 · 윤혜정 · 류성렬* · 류남희† · 강유나‡ · 황진복

Candida Esophagitis in a Patient with Cowden's Syndrome: A Case Report

Kyung Ji Kang, M.D., Hye Jung Yun, M.D., Seong-Yeol Ryu, M.D.*,
Nam-Hee Ryoo, M.D.†, Yu Na Kang, M.D.† and Jin-Bok Hwang, M.D.

Departments of Pediatrics, *Internal Medicine, †Diagnostic Laboratory and ‡Pathology,
Keimyung University School of Medicine, Daegu, Korea

Cowden's syndrome is a hamartomatous polyposis syndrome with characteristic mucocutaneous lesions and among the spectra of clinical disorders that has been attributed to germline mutations in the PTEN gene. Although Cowden's syndrome has rarely been reported, immunologic studies have revealed that patients with this syndrome have humoral and/or cellular immune abnormalities. We recently identified a 21-year-old woman with Cowden's syndrome who was diagnosed with candida esophagitis without a history of diabetes, carcinoma, or steroid therapy. We report the immunologic status of this patient and the relationship with candida esophagitis on the basis of a literature review. (**Korean J Pediatr Gastroenterol Nutr 2009; 12: 46~50**)

Key Words: Cowden syndrome, Candida esophagitis, Immunologic abnormality

서 론

Cowden 증후군은 피부 병변과 함께 내부 장기 이상으로 갑상선, 유방의 악성 종양, 소화기 용종증으로 발현하는 다발성 과오종 증후군(multiple hamatoma syndrome)

이며, PTEN (phosphatase and tensin homologue deleted on chromosome 10) 종양 억제 유전자의 돌연변이에 의하여 발생하는 것으로 알려져 있다¹⁾. 칸디다 식도염(candida esophagitis)은 인체 면역 결핍 바이러스(human immunodeficiency virus, HIV) 감염 등 면역결핍 질환, 종양 및 당뇨병 등의 질환자와 항생제 혹은 스테로이드 제제의 복용 환자에서 관찰될 수 있는 감염성 식도염 중 가장 흔한 질환이다²⁾. Cowden 증후군에서 면역글로블린, 보체, 혹은 세포면역체계에 이상이 동반된 증례들^{3~7)}이 보고된 바 있으나, 칸디다 식도염이 보고된 바는 없다. 저자들은 국제 진단 기준¹⁾에 따라 Cowden 증후군으로 진단받고 위장관 용종에 대한 정기 내시경 검진 중에 특기

접수 : 2009년 2월 8일, 승인 : 2009년 3월 8일
책임저자 : 황진복, 700-712, 대구시 중구 동산동 194번지
계명대학교 의과대학 소아과학교실
Tel: 053-250-7331, Fax: 053-250-7783
E-mail: pedgi@korea.com

본 증례는 대한소아소화기영양학회지 2004;7:112-118에 보고된 예와 동일한 환자이다.

할 유발 요인이나 면역학적 이상 없이 발생한 캔디다 식도염 1예를 경험하였기에 면역학적 검토와 함께 보고한다.

증 례

환 아: 황○○, 21세, 여자
주 소: 갑상선 종대와 유방 종양, 소화기계 용종의 정기 추적 관찰

현병력: 4년 전 Cowden 증후군으로 진단된 환자¹⁾로 갑상선 종대와 유방 종양, 소화기 용종의 정기 추적 검사를 위하여 내원하였다. 환자는 구토나 식도 이물감, 삼킴 곤란, 식욕 저하, 체중 감소 등의 증상은 없었으며, 선행하는 감염성 질환의 병력이나 항생제, 제산제, 스테로이드의 복용력은 없었다.

과거력: 12세에 갑상선과 유방의 종물에서 시행한 세침 흡인 세포 검사에서 갑상선 양성 결절과 유방 섬유샘종으로 진단받았으며, 철 결핍성 빈혈 소견이 있어 치료 받았다. 13세에 잦은 상복부 통증을 호소하여 시행한 상부 위장관 내시경 검사에서 식도에서는 작은 결절들이 관찰되었고, 조직학적 검사에서 글리코겐 극세포증 (glycogen acanthosis)으로 확인되었다. 위와 십이지장에서 작은 용종들이 관찰되었고, 용종증을 배제하고자 시행한 하부 위장관 내시경 검사에서 직장, 회장 말단 부위에서도 용종들이 관찰되었으며, 조직학적 검사에서 과증식성 용종으로 진단되었다. 소장 조영술에서는 용종 등

특기할 이상 소견이 관찰되지 않았다. 14세에 우측 갑상선 절제술과 유방 종물 절제술을 시행 받았으며, 갑상선 조직에서 결절성 증식이, 유방 조직에서 섬유샘종의 병리적 소견이 관찰되었다. 당시 신체 검사에서 두위가 97 백분위수 이상으로 대두증을 보였으며, 염색체 검사에서는 45,XX, der(13;14)(q10;q10)으로 나왔다. 16세에 국제 진단 기준을 근거로 Cowden 증후군으로 진단되었다¹⁾.

가족력: 갑상선, 유방 등의 종물이나 특징적인 피부 소견 및 위장관 용종증 등의 가족력은 없었다.

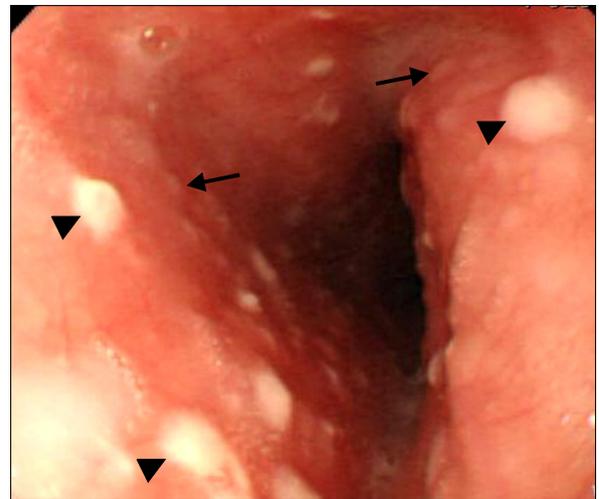


Fig. 1. Endoscopic finding shows esophageal acanthosis (arrows) and covering whitish plaques (arrow heads).

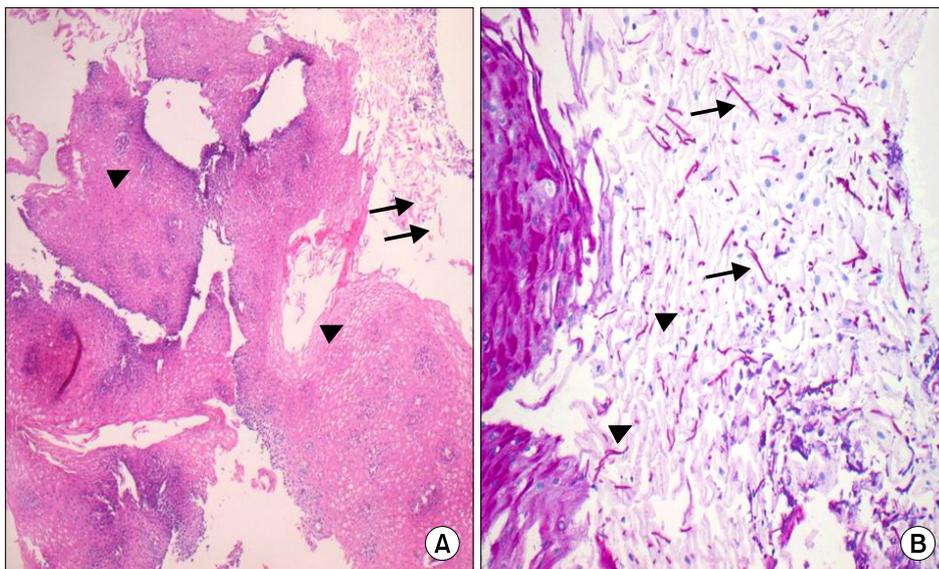


Fig. 2. (A) Microscopic finding of esophageal endoscopic biopsy shows numerous fungal organisms (arrows) covering the thickened epithelial layers including lengthened papillae of lamina propria (arrow-heads) (H&E, ×100) and (B) Pseudohyphae (arrows) and yeasts (arrowheads) of candida species are prominent in PAS stain (PAS, ×200).

진찰 소견: 환자는 비교적 건강해 보였으며, 우측 경부에 갑상선 절제술 흔적이 있었고, 유방에도 종물 절제술 흔적이 관찰되었다. 흉부와 복부 진찰에서 특이 사항은 없었다. 질병 특유의 피부 소견은 관찰되지 않았고, 두위가 97 백분위수 이상으로 대두증을 보였으며, 신경학적 이상 소견은 관찰되지 않았다.

검사실 소견: 혈액 검사에서 혈색소 11 g/dL, 헤마토크리트는 35.5%, 백혈구 6,390/mm³, 혈소판 177,000/mm³였다. 혈청 생화학 검사와 갑상선 기능 검사 결과는 정상 범위였다.

상부 위장관 내시경 검사와 검사실 및 병리 소견: 식도부에서 1~3 mm 크기의 작고 흰색의 극세포증이 관찰되었으며, 그 위로 백색 가막성 반점들이 관찰되었다 (Fig. 1). 이 가막들을 내시경 결자로 떼어 KOH 도말 검사를 시행하였고 진균 감염으로 판정되었으며, 조직 생검의 병리 검사에서 칸디다 감염이 확진되었다 (Fig. 2).

면역학적 검사: HIV 항원, 항체검사와 말초혈액 림프구아형검사, 혈청 보체와 면역글로블린 검사를 시행하였

다. HIV 항원은 음성, 항체와 보체, 면역글로블린은 정상 소견을 보였으나, CD 15/56 (NK-cell)이 9.3% (정상, 11~25%)로 연령에 비하여 경미하게 감소된 소견을 보였다. 다른 세포면역학적 검사는 모두 정상범위였다.

경과: Diflucan을 2주간 복용 후 식도 내시경 검사를 다시 시행하였으며, 육안적으로 가막이 소실된 소견을 보이고 조직 검사에서도 칸디다 감염의 소견을 관찰할 수 없었다. 향후 면역 상황의 변화, 감염 증상 등에 대하여 주의를 기울이면서, 정기적인 내시경 검사로 추적 관찰 중이다.

고찰

Cowden 증후군에서 면역기능 이상이나 특기할 감염이 합병된 국내 보고^{1,8~20)}는 없고, 국외에서 보고된 Cowden 증후군에서 면역학적 이상이 관찰된 보고는 문헌에 모두 5편^{3~7)}으로 (Table 1), 칸디다 감염이 관찰된 경우는 없었다. 이 중 1례는 봉와조직염(cellulitis)과 농양형성이 반복되었고 급성 백혈병으로 진행되었다⁷⁾.

Table 1. Reported Cases of Cowden's Syndrome with Immunologic Abnormality

Study	Sex	Age (year)	Immune abnormality	Uncommon infection
Saccardi et al., 1994 ³⁾	F	45	A reduction of total number of PB T lymphocytes and of CD4+ and CD8+T-lymphocyte levels	No
Guerin et al., 1989 ⁴⁾	F	14	A slight hypergammaglobulinemia, elevated IgG, a significantly decreased PB lymphocytes, increased B cells, decreased T cells, and decreased CD4+ and CD4/CD8 ratio	No
Starink et al., 1986 ⁵⁾	F	52	A profoundly decreased natural killer cell activity and decreased number of PB T lymphocytes	No
	F	44		
	F	54		
	F	26		
Halevy et al., 1985 ⁶⁾	F	9	Decreased C3 and hemolytic complement and reduced response of T lymphocytes towards phytohemagglutinin	No
	F	28	Decreased C3, impairment in functional capacity of T lymphocytes	No
Ruschak et al., 1981 ⁷⁾	M	47	A deficiency of T lymphocyte function	Recurrent cellulitis and abscess formation
This present case	F	21	Slightly decreased CD 15/56 (NK-cell)	Candida esophagitis

PB: peripheral blood.

Cowden 증후군과 면역학적 이상의 연관성은 종양 세포나 바이러스 감염에 대한 면역계의 제거 능력 이상이 증후군에서 용종 발생 기전과 관련이 있다고 추정하고 있다⁴⁾. NK 세포의 기능 저하는 종양 세포 등에 대한 인체의 저항력을 떨어뜨려 판코니 빈혈(Fanconi's anemia), Chediak-Higashi 증후군, 흑색종(melanoma) 등 종양 질환의 빈도를 높일 수 있는데, Cowden 증후군의 발병 기전을 이와 유사하다고 판단하고 있다^{5,7)}.

본 증례는 세포면역학적 검사와 체액성 면역 등은 모두 정상범위였으나, Starink 등⁵⁾의 보고처럼 NK-cell의 감소가 관찰되었다. 그러나 감소 정도가 대단히 경미하여 면역 결핍을 보유하고 있다는 증거보다는 감염으로 인한 일시적 감소로 추정된다. 향후 칸디다 감염이 없이 건강한 상태에서 면역학적 검사가 다시 필요할 것으로 생각되며, 추적 관찰 중이다.

칸디다 식도염은 면역 결핍자에서 기회 감염에 의하여 발생하는 질환이다. HIV 감염, 면역 억제제의 사용자 등에서 흔히 관찰된다²⁾. Yakoob 등²⁾은 HIV 감염이 없는 칸디다 식도염 환자의 관련 인자로 스테로이드의 사용, 당뇨병, 악성 종양, 광범위 항생제의 사용, 만성 간질환, 결핵 질환을 보고한 바 있다. 본 증례에서는 칸디다 감염을 일으킬만한 질병이나 투약의 과거력은 없었다.

본 증례는 Cowden 증후군을 가진 환자가 명확한 면역 결핍의 뚜렷한 증거나 진균 감염의 명확한 유발 요인 없이, 또한 식도 감염의 임상 증상 없이 칸디다 식도염이 발생한 특이한 증례이다. 향후 면역 상황의 변화, 감염 증상 등에 대한 주의를 가지고 추적 관찰할 필요가 있을 것으로 판단된다.

요 약

Cowden 증후군으로 진단되어 추적 관찰 중인 21세 여자에서 위장관 용종의 정기적 관찰을 위하여 시행한 내시경 검사 중 칸디다 식도염이 발견되어 문헌 고찰과 함께 보고한다. 면역학적 이상, 진균 식도 감염의 선형 질환, 투약의 병력이 없었고, 뚜렷한 식도 감염의 임상 증상도 없었다.

참 고 문 헌

- 1) 최선윤, 김홍식, 박경식, 이희정, 오훈규, 황진복. Cowden 증후군 1예의 장기 추적 관찰. 대한소아소화기영양학회지 2004;7:112-8.
- 2) Yakoob J, Jafri W, Abid S, Jafri N, Islam M, Hamid S, et al. Candida esophagitis: risk factors in non-HIV population in Parkistan. World J Gastroenterol 2003;9:2328-31.
- 3) Saccardi A, Bacci S, Romagnoli P, Ravina A, Ficarra G. Cowden's syndrome: a case report with clinical, histopathologic and immunological studies. Minerva Stomatol 1994;43:417-22.
- 4) Guerin V, Bene MC, Judlin P, Beurey J, Landes P, Faure G. Cowden disease in a young girl: gynecologic and immunologic overview in a case and in the literature. Obstet Gynecol 1989;73:890-2.
- 5) Starink TM, van der Veen JP, Goldschmeding R. Decreased natural killer cell activity in Cowden's syndrome. J Am Acad Dermatol 1986;15:294-6.
- 6) Halevy S, Sandbank M, Pick AI, Feuerman EJ. Cowden's disease in three siblings: electron-microscope and immunological studies. Acta Derm Venereol 1985;65:126-31.
- 7) Ruschak PJ, Kauh YC, Luscombe HA. Cowden's disease associated with immunodeficiency. Arch Dermatol 1981; 117:573-5.
- 8) 송희정, 백행운, 김지선, 김재문. p53 유전자의 돌연변이가 발견된 Cowden병. 대한신경과학회지 2005;23: 784-91.
- 9) 박일권, 명승재, 양석균, 장혜숙, 김태훈, 이진혁 등. 소화관 발현양상에 기초한 Cowden병의 진단. 대한소화기내시경학회지 2003;26:183-91.
- 10) Lee HR, Moon YS, Yeom CH, Kim KW, Chun JY, Kim HK, et al. Cowden's disease; a report on the first case in Korea and literature review. J Korean Med Sci 1997;12:570-5.
- 11) 전정현, 정성애, 조유경, 이나란히, 염문신, 장지은 등. Cowden 증후군 1예. 대한소화기내시경학회지 2002;24: 17-20.
- 12) 서정아, 김규종, 신은경, 이은미, 문원, 박무인 등. 유방암을 동반한 Cowden 병 1예. 대한소화기학회지 2007; 49:183-6.
- 13) 홍원규, 송희진, 이현숙, 이종록, 신정현, 최광성. Cowden 증후군 1예. 대한피부과학회지 2007;45:829-31.
- 14) 홍은정, 김형근, 조영석, 지정선, 김창욱, 김창환 등. 유방암과 갑상선암이 동반된 Cowden 증후군 1예. 대한소화기내시경학회지 2006;32:293-7.

- 15) Choi ES, Rhee BA, Koh JS, Kim TS. Lhermitte-Duclos disease associated with Cowden disease. J Korean Neurosurg Soc 2003;34:375-8.
 - 16) 이진신, 이강문, 장우임, 정우철, 조현미, 김성경 등. Lhermitte-Duclos병을 동반한 Cowden병 1예. 대한소화기내시경학회지 2004;29:36-40.
 - 17) 박보람, 김의중, 최우석. Lhermitte-Duclos disease를 동반한 Cowden disease: 증례보고. 대한영상의학회지 2006;55:327-31.
 - 18) 최찬영, 황금철, 황충진, 박성혜. 소뇌에 발생한 Dysplastic Gangliocytoma (Lhermitte-Duclos병); Cowden 병과의 관련성. 대한신경외과학회지 2003;33:514-6.
 - 19) 박승배, 최태용, 차성재, 이태진, 박성일, 임현묵 등. 유방의 침윤성 관암종에서 PTEN 단백 발현의 감소와 임상 및 병리학적 인자들과의 연관성. 한국유방암학회지 2001;4:6-11.
 - 20) Cho HJ, Kim JS, Kim KH, Ahn CH, Park WC, Oh SJ, et al. A clinical analysis of PTEN expressions in Breast cancers. Cancer Res Treat 2003;35:102-8.
-