

구강악안면 피부, 점막 및 연조직 선천성기형

부산대학교 치과대학 구강병리학교실

조교수 박혜련

서론

구강악안면 피부, 점막 및 연조직에서 발생하는 선천성 기형은 매우 다양하게 나타난다. 특히 전신적인 선천성 질환들과 함께 발견되는 경우가 많으며 각각의 선천성 기형의 발현 양상이 매우 특징적이다. 이들 중에서 구강악안면에서 흔하게 발생되거나 증상이 심하여 반드시 조기에 정확한 진단이 필요한 선천성 기형들에 대한 설명은 다음과 같다.

본론

1. 유전성 외배엽 이형성증 (Hereditary ectodermal dysplasia)

개요

피부, 한선, 피지선, 점액선, 모발, 치아, 손·발톱 등과 같은 외배엽 구조물 중 적어도 두 가지 이상이 결함을 보이는 유전 질환이다. 150 여 가지 이상의 아형이 알려져 있으나 유전학적인 면과 임상 증상을 기초로 크게 발한성(hidrotic ectodermal

dysplasia, ED)과 무한성(anhidrotic ED)으로 분류한다. 모발 결손 등의 이상은 보이나 발한 장애는 없어 일상 생활에 지장이 없는 형을 발한성 이형성증이라고 하며 치과적 이상을 동반하지 않는 경우가 많아 더 이상의 설명은 생략한다. 보다 흔한 형태인 무한성 외배엽 이형성증 환자의 경우 국소적으로는 어느 정도 발한이 되며 영유아기에 발한이 전혀 없다가도 자라면서 부분적으로 발한되는 경우도 있어 저한성(hypohidrotic) 외배엽 이형성증이라는 명칭이 더 적절하다고 여겨지고 있다. Christ-Siemens-Touraine 증후군이라도 하며 대부분 X염색체(Xq12-q13.1) 연관 열성으로 유전되므로 90% 이상이 남아에서 발현된다.

임상 증상

한선 수가 적어 경한 질병이라도 심한 고열을 보이며 열성 경련이 발생할 수 있고 이로 인해 사망할 수도 있다. 유아기 때 원인을 알 수 없는 열(fever of unknown origin, FUO)이 있어 진단되기도 한다. 모발은 없거나 솜털 같은 형태를 보이며 눈썹, 속눈썹 등도 감소되어 있는 경우가 흔하다. 눈 주위 피부에 미세한 주름이 있고 색소침착(hyperpigmentation)이 있다. 손톱 발톱은 약하고

Ectodermal dysplasia

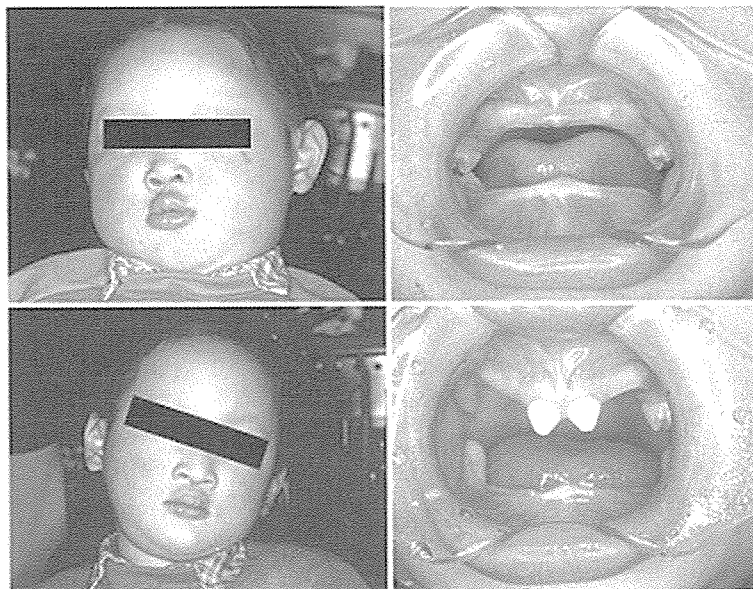


그림 1. 자매에서 발생한 유전성 외배엽 이형성증. 땀이 적게 나서 고열증으로 얼굴색이 상기되어 있고 치아 형성 장애가 심하다.

비정상적이다. 치아 숫자는 현저히 감소(oligodontia or hypodontia)되어 있으며 치관 모양도 비정상적이다. 타액선도 외배엽성이라 구강건조증을 보이기도 한다(그림 1).

진 단

모발 이형성증, 치아 이상, 손발톱 이형성증, 발한 장애 중 두 가지 이상이 관찰될 경우 외배엽 이형성증으로 진단할 수 있다. 특징적 임상 증상에 근거한 진단 이외에도 손바닥 피부에 o-phthaldehyde 국소 도포법을 이용한 발한검사와 한선이 풍부한 수장부에서 피부 생검을 시행함으로써 확진이 가능하다. 손가락 끝의 피부에서 특수 인상을 떼서 현미경으로 관찰하면서 한선 밀도를

세어보는 방법도 있다. 등(back)에 알코올과 2 % iodine을 섞은 용액을 바르고 그 위에 caster oil과 옥수수 전분의 현탁액을 바르면 한선이 까만 점으로 나타나게 되는데 이렇게 한선 밀도를 검사하여 여성에서 유전성 보인자를 진단하는데 이용하기도 한다. 유전자가 밝혀진 가계의 경우에는 유전자 검사(DNA probes)에 의한 산전 진단이 가능하다.

치료 및 예후

부모와 환자에 대한 유전 상담이 필요하다. 아직 까지 특별한 치료법은 없으며 증상에 대해서만 대증요법을 실시한다. 발한 장애의 경우 더운 환경을 견딜 수 없으므로 정상 체온을 유지하기 위해 에어컨을 사용하는 등 특별한 관리가 필요하다. 치과적

Gorlin-Goltz 증후군

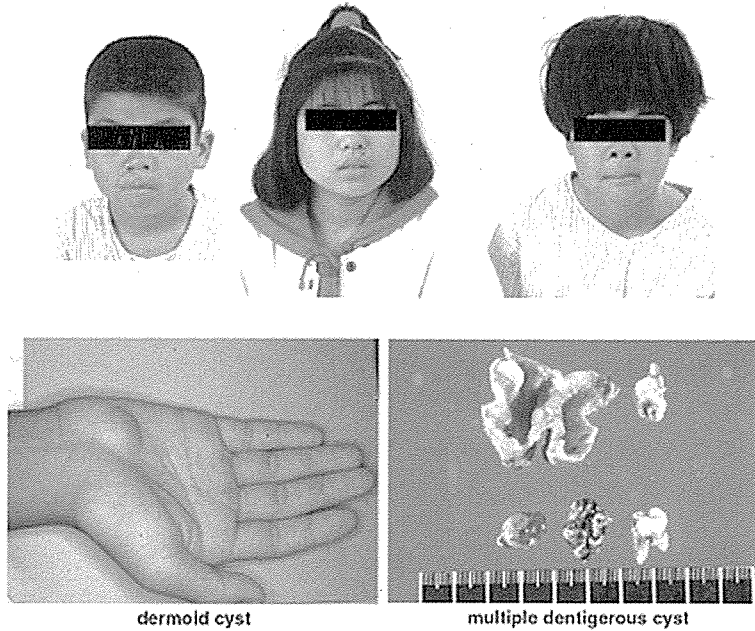


그림 2. 동일 가족에서 발생한 모반양 기저세포 암종 증후군 (nevroid basal cell carcinoma syndrome, Gorlin-Goltz syndrome), 손바닥에 보이는 유피낭 (dermoid cyst), 그리고 악골에 다발성의 치성 각화 낭종이 관찰된다.

문제는 의치 등으로 해결하고 12세 이상이면 임플란트도 고려해볼 수 있다.

2. 모반양 기저세포 암종 증후군 (nevroid basal cell carcinoma syndrome, Gorlin-Goltz syndrome)

개 요

피부에 기저세포 암종이 다수 발생하고 악골에 여러 개의 치성 각화 낭종이 발생할 소지가 있는 유전 질환이다. 백인종에 발생 빈도가 높고 유색인종에는 낮아서 인종별 소인이 관계한다고 생각된다. 환자의 70-80% 정도가 상염색체 우성 유전에

의한 것이며 나머지는 새로운 돌연변이에 의한 것이다. PTCH(Patched protein homolog 1)가 알려진 유일한 관련 유전자로 염색체 9q22.3-q31에 위치한다.

임상 소견

기저세포 암종, 악골의 낭종, 늑골의 결함이 이 증후군의 대표적인 소견임이 널리 알려져 있다. 10대 혹은 20대부터 피부 병소가 나타나며 더 어릴 때 첫 병소가 관찰되기도 한다. 숫자는 몇 개에서부터 수백 개까지 다양하며 직경이 수 mm이고 특징적이지 않아 모반처럼 보이거나 생검해 보면 기저세포 암종이다. 60% 환자에서 손바닥이나 발바닥

에 소와(pit)가 있으며 이 소와는 기저상피 세포의 성숙 지연으로 인한 것으로 여기에서 기저세포 암종이 발생하기도 한다. 75% 이상의 환자에서 다발성 치성 각화 낭종이 관찰된다. 환자의 60% 내지 75%에서 골격 이상이 있는 데 이 중 가장 흔한 이상이 늑골이 갈라지거나 나팔꽃 모양으로 퍼지는 형태를 보이는 것이다. 늑골 결함외에 두개골, 척추골, 견갑골 등에서 골격 이상이 관찰될 수도 있다. 대뇌점 층판 석회화가 뚜렷하게 관찰되는 것이 대부분의 환자에서 관찰되는 흔한 소견이며 40% 환자가 진성 양안 격리증(true ocular hypertelorism)을 보인다. 이 외에 난소 섬유종과 수모세포종(medulloblastoma) 등이 관찰되기도 한다(그림 2).

진 단

이학적 소견이 다양하고도 뚜렷하지만 어린 시기에는 완전히 발현되지 않아 조기에 진단하기 어렵고 10대나 20대에 일반적으로 진단된다. 진단에 가장 중요한 요소는 기저세포 암종으로 이것만으로 확진할 수는 없으나 30세 미만의 젊은 나이에 발생 시, 다발성으로 발생했을 때, 코끝이나 귀 같은 전형적인 부위가 아닌 햇볕에 노출되지 않는 피부에 종양이 있을 때 골린 증후군을 고려해 볼만하다. 특히 소아기에 기저세포 암종이 발견된다면 골린 증후군일 가능성이 매우 높다.

손바닥과 발바닥에 있는 소와도 특이적인 소견으로 돋보기로 쉽게 관찰된다. 초음파심장촬영술(echocardiography), 복부 초음파, 치과 방사선, 골격 검사 등을 할 수 있으나 골린 증후군 환자는 이온화 방사선에 매우 민감하므로 방사선 조사를 최소화하도록 하여야 한다. 부모 중 한 명이 질환이 있으면 유아에서 발현될 가능성은 50%이므로 유전자 상담이 필요하다. 증상이 나타나기 전에 조기 진단하고자 할 경우 가족 중 누가 문제가 되는 유

전자를 가지고 있는지 유전자 추적(gene tracking)과 환자의 유전자 분석(direct mutation analysis of the gene)을 시행한다. 임신 10내지 12주경에 산전 진단을 할 수도 있다.

치료 및 예후

골린 증후군 환자는 피부과, 치과, 심장의, 종양학자, 정형외과 등 여러 분야에 걸쳐 치료를 받아야 하나 조기 사망하는 경우는 드물다. 조기 사망의 주요 이유는 환자의 10%정도에서 발생하는 뇌종양인 수모세포종(medulloblastoma) 때문이므로 발생 가능성에 대해 유의할 필요가 있다. 예후는 기저세포 암종의 behavior에 따라 달라진다. 실제적으로 햇볕 노출과 상관없이 모든 골린 증후군 환자에서 결국에는 기저세포 암종이 발생하지만 여하튼 햇볕에 노출되는 것을 피하도록 권고하며 또한 진단을 위해 방사선에 노출되는 것도 최소화하도록 한다. 일부 몇 개의 흩어진 양성 병소는 조기에 절제해 낼 수 있으나 일반적으로 병소 개수가 많은 경우에는 치료를 보류하고 주기적으로 관찰하여 악성화의 확산을 방지하여야 한다. 수백 개 혹은 수천 개 병소를 치료할 경우 레이저 치료, photodynamic therapy, 국소적 화학요법 등을 사용하기도 한다. 악골에 발생하는 치성 각화 낭종은 적출해도 부가적인 낭종이 계속 발생하여 예후가 좋은 편은 아니다.

3. 신경섬유종증 1형 (neurofibromatosis type 1 ; NF1, von Recklinghausen's disease)

개 요

뼈, 신경계, 연조직과 피부에 영향을 미치는 유전 질환으로 여러 가지 형이 있으나 1형이 가장 흔해서(85~90%) 약 3,000명당 1명꼴로 발생한다. 상염색체 우성 형태로 유전되나 50%는 가족력 없이

von Recklinghausen's disease

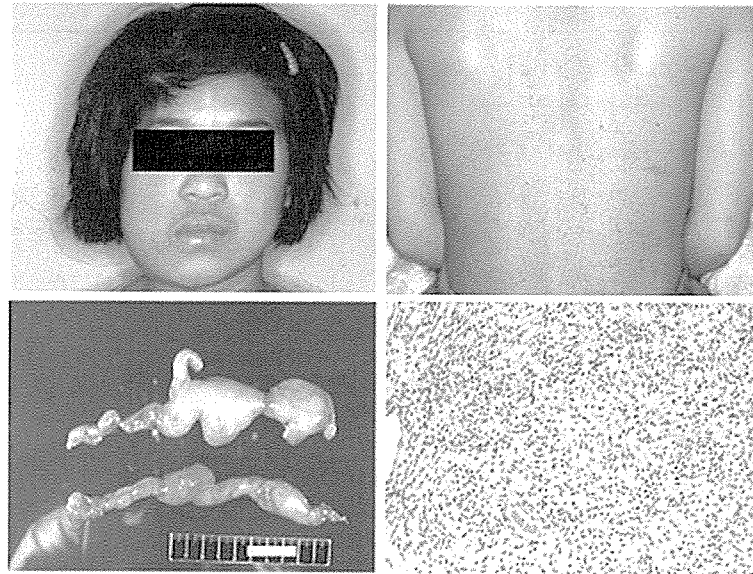


그림 3. 신경섬유종증 1형 (neurofibromatosis type 1; NF1, von Recklinghausen's disease), 안모의 심한 변형과 등의 피부에 많은 반점 (cafe au lait)이 보이고, 우측 상악골 내에서 제거한 신경종이 다발 모양이고 전형적인 현미경 소견이 관찰된다.

새로운 돌연변이에 의해 발생한다. 유전자(NF-1)는 17번 염색체(17q11.2)에 위치하며 뉴로파이버로민(neurofibromin)을 만든다.

임상소견

표현도(expressivity)가 다양한 질환으로 가족 내에서조차 임상 소견이 다르게 나타난다. 어떤 사람은 유전자를 갖고 있어도 증상이 없거나 피부 병소만 가지고 있지만 다른 경우는 심하게 외양을 변형시키거나 생명에 위협적이기까지 하다. 대부분의 환자는 다발성 신경종, 다수의 카페오레(cafe-au-lait) 피부반점 및 Lisch 결절을 가지고 있다. 신경섬유종은 몇 개에서부터 수백 개, 수천 개까지 생기기도 하며 피부에서 가장 흔하며 직경 1cm 이

하인 피하 결절부터 20cm 이상 되는 커다란 다엽성 종괴에 이르기까지 크기도 다양하다. 종양이 출생 시부터 있기도 하지만 사춘기 때부터 나타나기 시작해 천천히 자라며 임신 시 성장이 빨라지기도 한다. 신경섬유종을 반복해서 수술을 하면 신경성 육종으로 악성 전환되는 소지가 많다. 실제로 다발성 신경섬유종증을 가진 환자의 약 6%에서 악성 신경초 종양이 나타난다. 다른 전통적인 증상은 90%의 환자에서 관찰되는 카페오레 반점으로 매끈한 형태가 아닌 다소 불규칙한 모양의 갈색 피부 반점이다. 카페오레 반점은 구강점막에서는 거의 볼 수 없다. 액외부에 주근깨(Crowe's sign이라고도 함)가 있는 것도 NF1을 의심할 수 있는 중요한 징후다. 홍채부위에 있는 과오중성 갈색 투명 반점

을 Lisch 결절이라고 하는데 거의 모든 환자에서 관찰된다. 결절 자체는 증상이 없으나 신경섬유종증을 확진하는데 도움이 된다. 골격계 이상(30~50%), 수막종, 시신경교종, 윌름스종양, 횡문근육종, 갈색 세포종, 갑상샘의 수질 암종 등의 발생율이 높은 편이다. 그 외 내분비계 이상, 학습 능력 부진(환자의 25~40%), 지능저하(5~10%), 발작, 단신(short stature), 측추 측만증 등이 관찰될 수도 있다(그림 3).

진 단

임상 증상이 다양하나 다발성 카페오레 반점과 다발성 피부 종양이 동시에 발생하면 진단이 가능하다. 정상인에서도 카페오레 반점이 나타날 수 있지만 직경이 1.5cm 이상인 반점이 여섯 개 이상, 어린이에서는 직경이 0.5cm 이상인 카페오레 반점이 5개 이상 있으면 신경 섬유종증을 의심해 보아야 한다. 카페오레 반점은 출생 시에 이미 있는 경우가 많으며 첫 3년 이내에 생기므로 반점이 관찰되면 부모는 아이가 진단을 받도록 해야 한다. 앞에서 언급한 것처럼 두 개 이상의 신경 섬유종이 관찰될 경우, 액와부나 서혜부에 주근깨가 관찰될 경우, 시신경교종(Optic glioma), 두 개 이상의 Lisch 결절이 있을 경우, 접형골 이형성이나 장골 피질이 얇아지는 것 등의 골 병소가 뚜렷할 경우, 가족력이 있을 경우 등이 NF1이 의심스러운 소견이다. 이 소견들 중 두 개 이상이 관찰되면 NF1으로 진단한다. 유전자 변이를 polymerase chain reaction(PCR), single strand conformational polymorphism analysis와 direct DNA sequencing 등의 기법을 이용하여 찾아낼 수 있으나 아직까지는 진단법으로보다는 확진용 혹은 유전자 변이 위치를 확인하기 위한 연구용으로 주로 이용되어 왔다. 이런 연구들이 앞으로 linkage analysis나 돌연변이 분석이 위험 가능성이 있는 태아를 산전 진단하는

데 기초 자료로 유용할 것으로 생각하고 있다.

치료 및 예후

임상경과는 질환이 표현되는 양상에 따라서 다양하며 특정 치료법이 없다. 합병증을 예방하거나 조절하는 것이 주된 치료법으로 얼굴에 있는 신경 섬유종은 미용상의 이유로 제거한다. 가장 문제가 되는 합병증은 신경섬유종증과 연관된 신경섬유육종으로 예후가 나빠서 5년 생존율이 15% 정도이다. 다발성 신경섬유종증에서 나타나는 신경섬유종은 재발이 잘 되며 반복성 재발은 신경성 육종으로 악성 변화되는 것과 관련되므로 대개 치료하지 않고 놔둔다. 하지만 병소가 자라는지 변화하는지 통증을 수반하는지 등을 체크하여 악성 전환 징후를 관찰해보아야 한다. NF-1이 있는 어린이는 매년 정기적으로 청력 검사, 측추 측만증 등의 검사를 받도록 권한다.

4. 포이츠-제거스 증후군 (Peutz-Jeghers syndrome)

개 요

비종양성 과오종이 전 위장관에 흩어져 있고 입 주위, 눈 주위, 코 주위, 사타구니나 손바닥 등의 점막과 피부에 멜라닌성 반점이 생기는 것이 특징인 유전 질환이다. 상염색체 우성으로 유전되며 35% 정도는 새로운 돌연변이에 의해서 나타난다. 원인은 대부분 염색체 19p13.3에 위치한 STK11(serine threonine kinase 11; LKB1)의 germline mutation 이다.

임상 소견

과오종성 폴립이 다발성으로 위장관에 흩어져 있다. 이 폴립은 소장(100%)에서는 항상 관찰되며 위장(25%)과 결장(30%)에서도 볼 수 있다. 폴립

Peutz-Jegher 증후군



그림 4. 포이츠 제거스 증후군에서 보이는 입술 주위 반점 (왼쪽)과 손바닥 반점 (오른쪽)

이 장 증첩을 일으켜 장 폐쇄 등의 문제가 생기기도 하는데 대부분은 저절로 교정(self correcting)되거나 장 허혈성 괴사와 그로 인한 복막염을 예방하기 위해 수술이 필요할 때도 있다. 과오종성 폴립 자체는 악성 변환 위험성이 없으나 환자의 2~3%에서 위장관 선암종이 발생하며 췌장, 유방, 폐, 갑상선, 난소 및 자궁 등에 암이 발생할 위험성도 일반인보다 15배 정도 높다. 또 다른 특징으로 입 주위와 코 주위에 1-5mm 정도 크기의 갈색 내지는 흑색 반점이 소아 초기 때부터 관찰된다. 약 50% 정도에서는 사지 피부에 나타나며 항문이나 생식기 주위에서도 나타난다. 모양은 주근깨와 비슷하지만 진성 주근깨처럼 햇볕에 의해 진해졌다 흐려졌다 하는 특징을 보이지는 않는다. 점막 색소 침착은 주로 협점막(66%)에 나타나며 장 점막에서는 드물다(그림 4).

진 단

위장관에 폴립이 있고 입 주위와 코 주위에 주근깨가 있으면 포이츠 제거스 증후군으로 진단된다. 구강 및 피부의 반점 병소를 발견시 이를 근거로 위장관의 병변을 조기에 발견하는데 도움을 줄 수

있으므로 포이츠 제거스 증후군의 특징을 숙지해 둘 필요가 있다. 혈액 검사로 SKT11 유전자 변이 검사를 할 수 있으며 이미 상용화 되어 있으나 아직까지는 활발히 이용되고 있지는 않은 실정이다.

치료 및 예후

소장내 폴립 때문에 증상이 생길 수 있다는 것과 암 발생 가능성에 대해 환자를 교육시켜야 한다. 폴립이 5mm 이상인 경우, 반복적으로 장 증첩이나 폐쇄를 유발하는 경우 혹은 장출혈이 있을 경우 내시경 혹은 개복술로 폴립을 제거한다. 환자에서 암이 처음 진단되는 평균 연령은 42.9세로 유방, 대장, 췌장, 위장, 난소, 폐, 소장, 자궁경부, 고환 순으로 발생 위험도가 높다. 따라서 암을 조기에 발견할 수 있도록 정기적인 검사를 받도록 권고할 필요가 있다.

결 론

구강 악안면의 피부, 점막 및 연조직에서 발생되는 선천성 기형은 출생 초기에 발견되기도 하지만

대부분이 성장과 함께 기형의 증상이 뚜렷하게 관찰되는 경향이 많다. 특히 전신적으로 신경 장애, 면역 질환, 홀몬 이상 등과 관련이 있는 경우에는 보다 심도 있는 연구가 필요하다. 구강악안면의 피부와 점막에서 흔하게 관찰되는 멜라닌 침착증, 각화 이상, 피지선 비대증, 치아 결손증, 모발 성장 이상 등은 상피 및 연조직의 유전적 결함을 수반하는 경우가 많으므로 세밀한 관찰과 분석이 필요하다. 대부분의 얼굴 피부에 발현되는 기형은 포이트 제거스 증후군처럼 어릴 때부터 쉽게 발견되지만 진단이 늦어지는 경우에는 심한 복부 팽만, 장

중첩 등의 전신 질환이나 선암증 발생에 대한 예방이 더욱 어려워진다. 따라서 사소한 피부 및 점막 병소라 하더라도 다른 가족이나 일반적인 환자들에 비하여 특이하게 발현되는 양상은 반드시 조사하여야 하며 관찰 결과는 임상자료로서 잘 보관하여야 한다.

다른 전신적 선천성 질환을 동반하는 선천성 점막 기형을 발견한 경우 환자에게 피부 및 점막 병소 외에도 보다 심각한 전신적 질환이 발생할 가능성이 있음을 알려 주어야 하며 예방법과 주의사항 등에 관한 정보도 제공하여야 한다.

참 고 문 헌

1. 조재오, 홍삼표, 김진 등: 최신 구강악안면병리학. 대한나래출판사, 2005
2. 강대영, 강석진, 강신광 등: 병리학. 고문사, 2003
3. 신성욱, 차승훈, 오연균, 박석돈: 저한성 외배엽 이형성증 3예. 대한피부과학회지. 37(2): 267, 1999.
4. 김수홍, 박상진, 박경호, 양준모, 이일수: 저한성 외배엽 이형성증 1예. 대한피부과학회지. 39(8): 955, 2001.
5. 박혜련, 한영임, 설미영, 이선경: 모반양 기저세포 암종 증후군. 대한병리학회지. 29(2): 263, 1995.
6. 박진우, 김현철, 경명수, 신동훈 등: 모반양 기저세포 암종 증후군 1예. 대한피부과학회지. 39(9): 1218, 2000.
7. 현명기, 문두찬, 권경술, 정태안: 신경섬유종증 62예에 대한 임상적 관찰. 대한피부과학회지. 28(2): 194, 1990.
8. 황상민, 안성구, 이범주, 이원수, 최웅호: 거대 색소반, 골격 기형 및 총상 신경섬유종을 보인 Von Recklinghausen 병 1예. 대한피부과학회지. 33(6):1179, 1995.
9. Brad W. Neville, Douglas D. Damm, Carl M. Allen, Jerry E. Bouquot: Oral and Maxillofacial Pathology. W.B.Saunders, 1995.
10. Kyoum Chan Park, Hyun Ok Choi, Won Suk Han et al: Mutations of the NF1 gene in Korean Neurofibromatosis type 1 patients. Annals of Dermatology. 13(2):102, 2001.