

기저세포모반증후군과 연관된 다발성 치성각화낭종의 치험 2례

박지현 · 윤규호 · 박관수 · 정정권 · 신재명 · 최문경
인제대학교 의과대학 상계백병원 구강악안면외과학교실

Abstract

CASE REPORT OF MULTIPLE ODONTOGENIC KERATOCYSTS WITH BASAL CELL NEVUS SYNDROME

Ji-Hyun Park, Kyu-Ho Yoon, Kwan-Soo Park, Jeong-Kwon Cheong, Jae-Myung Shin, Mun-Kyung Choi
Department of Oral and Maxillofacial Surgery, College of Medicine, Inje University Sanggye Paik Hospital

Basal cell nevus syndrome, also known as Gorlin-Goltz syndrome, is a hereditary condition transmitted as an autosomal dominant trait that exhibits high penetrance and variable expressivity.

It is an ecto-mesodermal polydysplasia with numerous manifestations that affect multiple organs. Odontogenic keratocysts, palmar and plantar pits, and hypertelorism are the most frequently observed anomalies. Currently there are new lines of investigation based on biomolecular studies, which aim at identifying the molecules responsible for these cysts and thus early allowing an early diagnosis of these patients.

We report two cases of multiple odontogenic keratocysts associated with basal cell nevus syndrome.

Key words: Odontogenic keratocyst, Basal cell nevus syndrome

I. 서 론

기저세포 모반 증후군은 외배엽과 중배엽에서 발생하는 장기와 기관에 다수의 결손 양상을 보이는 상염색체 우성 유전질환이다.

높은 투과성(penetrance), 피부병소(cutaneous anomalies), 치아, 악골 병소(dental & osseous anomalies), 안부 병소(ophthalmologic abnormalities), 신경계 병소(neurologic anomalies), 생식기 병소(sexual abnormalities)등 다양한 임상증상이 나타난다¹⁾.

1894년 Jarish가 다발성 기저세포 암종, 학습장애, 척추 측만을 가진 환자를 처음 보고하였으며, 1960년에 Gorlin과 Goltz가 다발성 기저세포암종, 악골의 낭종, 이열 늑골을 가진 환자를 보고 하면서 기저세포증후군이라고 최초로 명명하였다²⁾.

1982년 Howell이 다발성기저세포 모반, 악골낭, 이열늑골, 손발바닥의 소와, 이소성성회화 등을 기저세포 증후군의 다섯 가지 주증상으로 제안하였다³⁾.

유전학적 연구에 의하면 9번 염색체(9q22.3-q31)의 gene level에서의 손상이 이 증후군과 관계있음이 밝혀졌다⁴⁾. 분자생물학적 연구에 의하면 human patched suppressor gene의 손상이 기저세포증후군의 원인일 가능성이 제시되고 있다⁵⁾.

본 교실에서는 기저세포모반증후군과 관련된 악골의 다발성 치성 각화성 낭종을 치험한 예를 문헌고찰과 함께 보고하고자 한다.

II. 증례보고

1. 증례 1

18세 남자 환자가 우측 구개부의 농양과 종창을 주소로 내원하였다. 내원 두 달 전부터 위 증상이 있었으며 과거병력으로 구순구개열 수술, 하악 우측 부위의 낭종 적출술 병력이 있었다. 환자는 미약한 정신지체, 하악골전돌증, 양안 격리증을 보였다(Fig. 1).

환자의 혈액학적 검사, 뇨검사, 심전도 검사, 흉부방사선 후전면상에서 특이소견은 없었다. Water's 방사선 사진 상에서 대뇌검의 석회화가 관찰되었다(Fig. 2).

파노라마를 통한 방사선학적 검사 결과 악골의 다발성 낭종성 병소가 관찰되었다. 모든 낭종성 병소는 치아를 포함하고 있었다(Fig. 3).

컴퓨터 단층 촬영에서도 악골에 다발적으로 발생한 파형의 낭종성 병소를 나타내었으며 골 파괴를 동반하고 있었다(Fig. 4).

치성각화낭종은 재발률이 높은 편이고, 대뇌검의 석회화, 양안격리증 등이 동반되어 기저세포 모반 증후군과 관계된

경우에는 더욱 높은 재발률이 보고 되고 있기 때문에 상악은 caldwell-luc 수술을 동반한 적출술을, 하악은 적출술을 시행하고 관련 치아들을 발치하였다.

술후 조직 검사 결과 낭종의 내면은 주름진 형태로 5~10층 이하의 중층편평상피세포로 덮여 있었고, 하층 결합조직은 얇고 불규칙한 콜라겐 다발로 이루어져 있으며 위성소낭종이 다수 관찰되어 전형적인 치성각화낭종의 조직학적 소견을 보여주었다(Fig. 5).

술후 3개월째 상악 우측 구치부에 농루가 발생하여 소파술과 상악 우측 제2대구치의 즉일 근관 충전을 시행하였다. 이후 증상의 재발없이 경과 관찰중이다(Fig. 6).

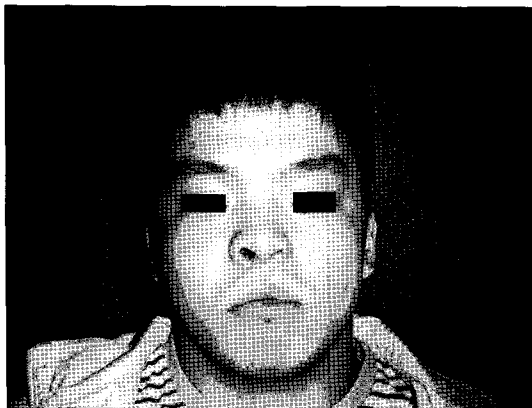


Fig. 1. Preoperative photography.

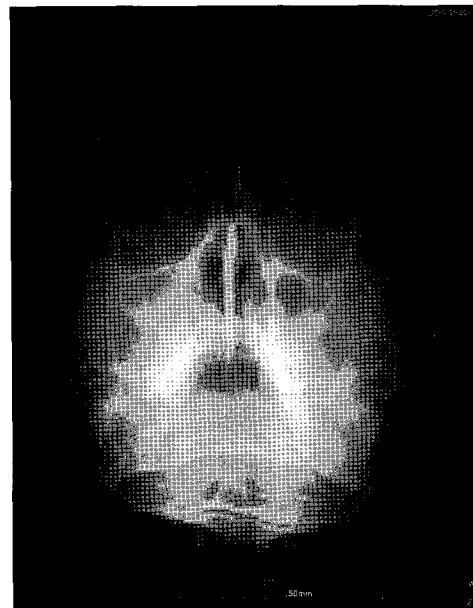


Fig. 2. Skull Waters' view.

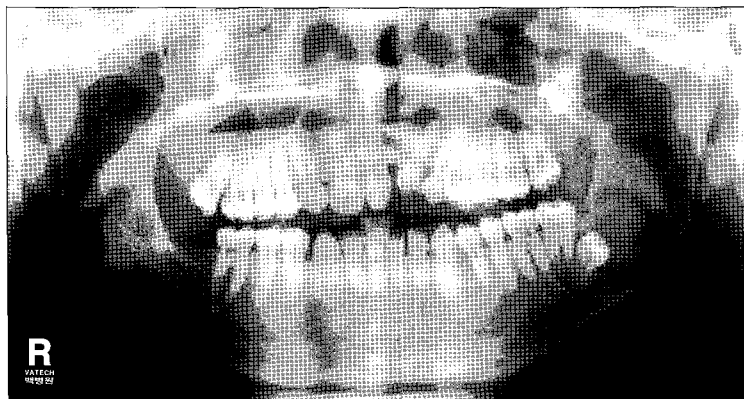


Fig. 3. Preoperative orthopantomography.

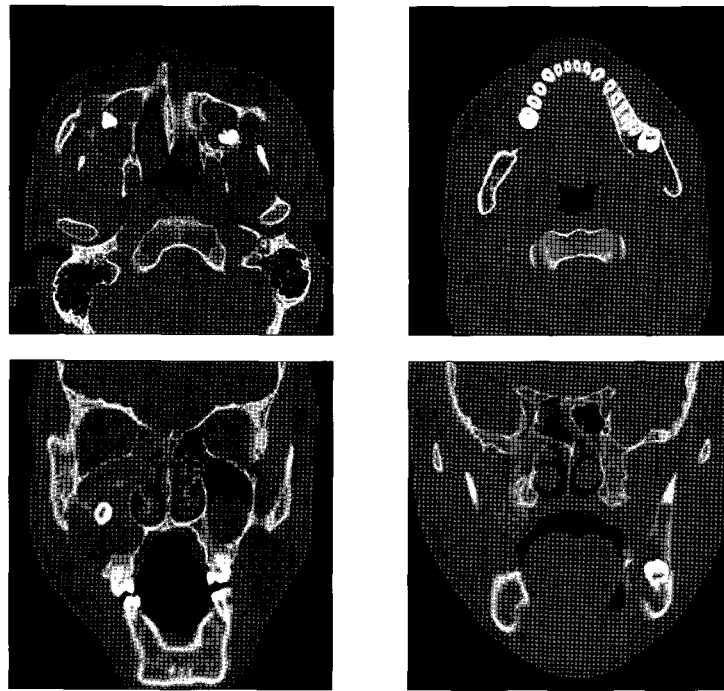


Fig. 4. CT view.

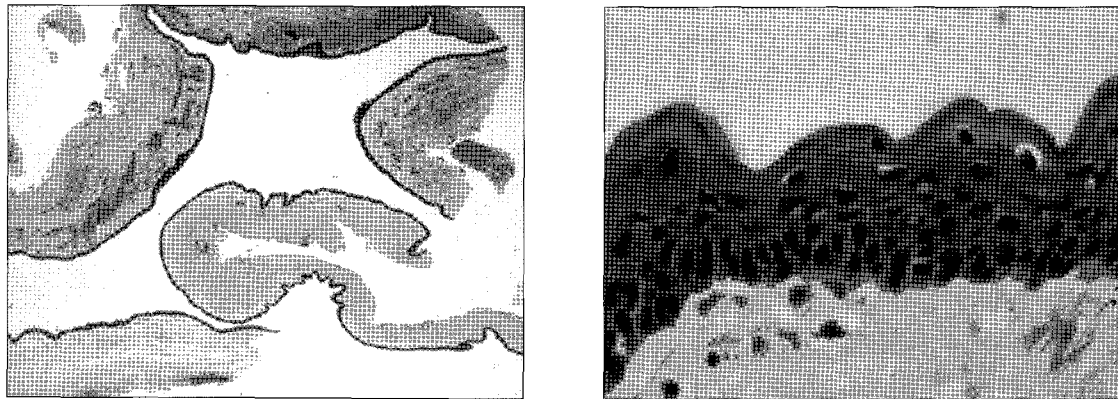


Fig. 5. Histologic view(H&E stain, ×10, ×200).

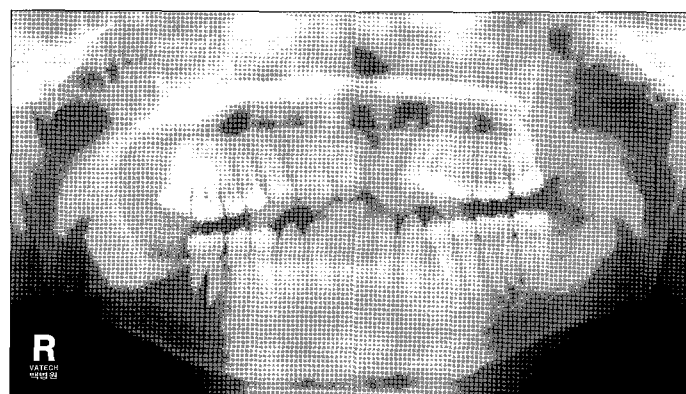


Fig. 6. Postoperative orthopantomography of 1st case(11 months later).

2. 증례 2

12세 여자 환자가 오른쪽 아래 잇몸의 종창과 동통을 주소로 내원하였다. 내원 일주일 전부터 위 증상이 발생하였으며 하악골 전돌이 관찰되었다. 파노라마를 통한 방사선학적 검사 결과, 상악 우측, 하악 좌우측 하악지에 단방성 낭종이 관찰되었다(Fig. 7).

환자의 혈액학적 검사, 뇨검사, 심전도 검사에서 특이소견

은 없었지만 흉부 방사선사진 상에서는 우측 6번째 늑골에서 이열늑골이 관찰되어 기저세포 모반 증후군으로 잠정 진단하였다(Fig. 8).

상악우측은 caldwell-luc 수술을 동반한 적출술을, 하악 좌우측은 조대술을 시행하였다. 술후 조직검사결과는 역시 전형적인 치성각화낭종의 조직 소견을 보여 주었다. 현재 하악 우측 제2대구치의 맹출을 기대하면서 경과 관찰하는 중이다(Fig. 9).

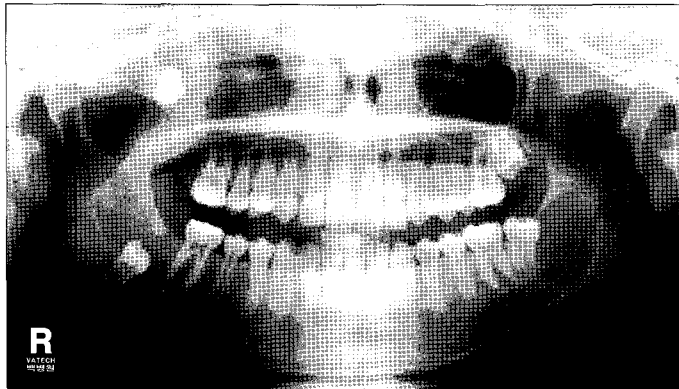


Fig. 7. Preoperative orthopantomography.

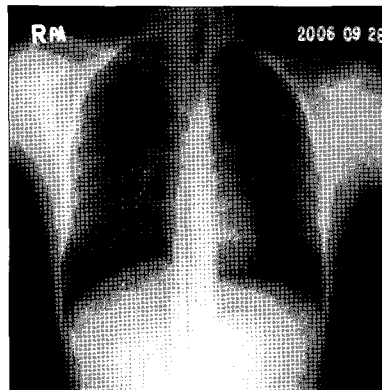


Fig. 8. Chest X-ray.

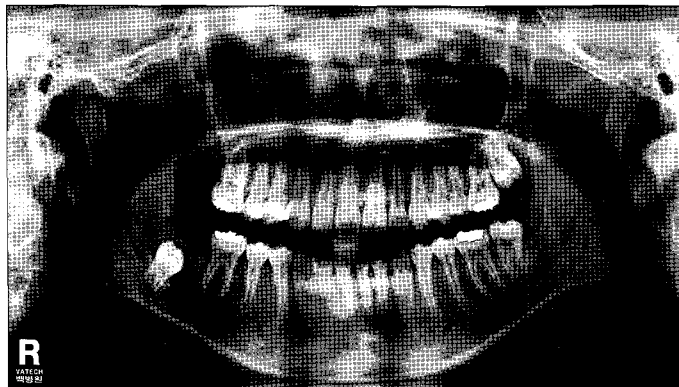


Fig. 9. Postoperative orthopantomography of 2nd case(11months later).

Ⅲ. 고 찰

기저세포 모반 증후군은 외배엽과 중배엽에서 발생하는 장기와 이와 연관된 기관에 다수의 결손 양상을 보이는 상염색체 우성 유전질환이다.

60000명 중 한명이 발생하며 피부의 다발성 모반기저세포암, 골격이상 다수의 악골낭종과 같은 이상을 나타낸다⁶⁾. 구강 내 증상으로는 부정교합, 하악전돌증, 법랑아세포종, 구순, 구개열, 하악오체돌기의 과성장 등이 있다⁷⁾. 유년기에 자주 발견되며 가족적, 유전적 경향을 나타내지만 그렇지 않은 경우도 있다. 각화성 낭종은 이 증후군 환자의 65-100%에서 발견되며 Lo Muzio에 의하면 다발성각화낭종은 기저세포증후군의 첫 임상증상이고 기저세포암은 30세 경 발견되기 때문에 유년기에 다발성각화낭종이 나타난 경우 세심한 추적관리가 필요하며 기저세포암의 조기 진단에 치과의사의 역할을 강조 하였다⁸⁾.

기저세포모반증후군의 원인은 명확히 밝혀지지 않았지만, 9번 염색체(9q22.3-q31)장지의 돌연변이가 원인으로 주목 받고 있다. 기저세포증후군 환자의 약 50%에서 9q22.3-q31을 포함하는 대립유전자의 상실이 나타나고 있다. 배 발생과 배 발생시 세포 운명에 중요한 역할을 하는 human patched tumour suppressor gene(PTCH)이 기저세포모반증후군의 원인으로 생각되어지고 있다⁹⁾. 기관형성과 암 발생에 역할을 하는 것으로 알려진 이들 염색체에 발생한 돌연변이는 기저세포모반 증후군에서 관찰할 수 있는 선천성 결손과 암 발생소인을 설명해 준다¹⁰⁾. 이러한 분자생물학적 연구를 통해 기저세포모반증후군의 초기 진단을 가능하게 해 주는 분자를 확인하고 이를 통해 다른 병소와의 감별, 재발 유무, 효과적인 치료방법을 결정할 수 있으리라 생각된다¹¹⁾.

기저세포 증후군의 낭종은 다른 치성낭종과 비교해 볼 때 임상적, 방사선적으로는 차이점이 없지만, 비교적 초기에 발생하며 다발성이며 상악에도 나타난다. 조직학적으로 살

피보면 소위성낭이 보다 많고, 상피 분화와 유사분열이 더 많으며, 기질의 착각화 비율과 염증의 침투가 보다 높은 정도로 일어나며, 낭종 벽에서의 교원분해효소와 섬유소용해성 활성의 증가, 상피의 성장 잠재성 등의 차이가 이 증후군의 환자에서 보이는 높은 재발률을 설명해 준다¹²⁾. 기저세포 증후군과 관련된 치성각화낭종은 법랑아세포종과 편평상피 세포암종으로 전이가 된다는 보고가 있다.

치료방법은 조대술, 소파술을 동반한 적출술부터 변연골 절제를 포함한 골절제술, 심지어는 en-bloc 골절제술을 시행하기도 한다¹³⁾. 마지막 술식이 가장 낮은 재발률을 보이지만 양성종양 시술에 근치술이 필요한지에 대해서는 논쟁중이지만 최근에는 각화낭종을 낭종보다는 암종과 유사하다고 생각하는 사람이 점차 늘어나고 있는 추세이다. 따라서 병소의 종류, 크기, 위치, 피질골 천공, 연조직 침범 유무, 나이, 재발병소인지 등을 고려해서 수술 방법을 정해야 한다¹⁴⁾.

임상적 증상 모두가 진단에 필요한 것은 아니다. 어떤 학자는 다발성 각화낭종 또는 가족력이 있는 각화낭종만으로도 진단하기에 충분하다고 주장하기도 하지만 대다수의 학자는 주 기준 2개 혹은 주 기준 1개와 부 기준 2개 이상일 경우 기저세포 증후군이라는 진단을 할 수 있다고 주장한다¹⁵⁻¹⁷⁾.

피부에 나타나는 모반은 2-5세경부터 나타나며, 기저세포 증후군 환자들의 80%에서 20세 경 하나이상의 기저세포암종이 나타난다. 사춘기가 지나면 모반들은 공격적이고 국소적으로는 침습적으로 변하게 된다. 호발 하는 부위는 목, 흉부, 눈 주위, 눈썹 부위이다. 75% 환자에게서 손·발바닥에 지름 2-3mm, 깊이 1-3mm의 질병특유의(pathognomic) 소와가 관찰된다¹⁸⁾. 기저세포암종은 자외선에 노출되는 부위에 많이 나타나지만 어떤 곳이라도 나타날 수 있다. 표피 암종에 시달리는 이 증후군 환자들의 소인은 DNA 복구 이전에 손상이 생겨 햇빛에 감수성이 높기 때문이다¹⁹⁾. 기저세포증후군과 관계된 기저세포암종은 외과적 절제, 전기소작 등의 치료 후에도 재발이 잘 된다.

Table 1. Diagnostic criteria (by Kimonis¹⁷⁾ et al)

Major Criteria
More than 2 BCCs or one under the age of 20 years
Odontogenic keratocysts of the jaw proven by histology
Three or more palmar or plantar pits
Bilamellar calcification of the falx cerebri
Bifid, fused or markedly splayed ribs
First degree relative with NBCC syndrome
Minor criteria
Macrocephaly determined after adjustment for height
Congenital malformations: cleft lip or palate, frontal bossing, hypertelorism
Other skeletal abnormalities: Sprengel deformity, syndactyly of the digits
Radiological abnormalities: Bridging of the sella turcica, vertebral anomalies
Ovarian fibroma, Medulloblastoma

골격과 관련된 변화로는 이열늑골, 유합늑골, 다지증 (brachymetacarpalism of 4th and 5th fingers), 척추 측만증(scoliosis) 등이 있다¹⁷⁾. 기저세포증후군 환자들은 두드러진 안와상연(supraorbital ridges)과 측두골과 두정골의 융기 등이 관찰되며, 굵고 융합된 눈썹은 눈이 들어간 듯한 인상을 주며, 양안격리증 등도 관찰된다.

안부이상으로는 실명, 선천성 백내장, 내사시, 산립종(chalazion)등이 있다²⁰⁾.

신경계이상으로는 기저세포증후군 환자의 최고 92%에서 나타나는 대뇌점의 석회화, 안장(sella turcica)의 골교형성, 학습장애, 수모세포종(medulloblastoma) 등이 있다²¹⁾.

생식계이상은 여성의 경우 중후군의 초기 증상으로 나타날 수 있는 자궁 섬유종, 난소 섬유종 등이 있으며, 생식샘 저하증이 있다^{14,22)}.

기저세포암종이나 수모세포종 치료를 위한 고용량의 방사선 요법 후에 악성 종양이 생겨나는 경우가 있다. 이는 세포의 불안정성 혹은 방사선에 대한 감수성이 높아져 있기 때문이다²³⁾. 따라서, 기저세포증후군 환자에 있어서는 방사선 치료는 제외하거나 아주 제한된 용량으로 시행하여야 한다.

IV. 결 론

본 교실에서는 임상적, 방사선적 검사를 통해 기저세포모반증후군과 관련된 다발성 치성각화낭종을 치험하였기에 문헌고찰과 함께 보고하는 바이며 추후 낭종의 재발, 피부의 기저세포암 발현 추적, 가계의 추적조사가 필요하다고 하겠다.

참고문헌

1. Shafer, Hine, Levy : A Textbook of Oral Pathology, 4th ed. Saunders, 1983 p.273.
2. Gorlin RJ, and Goltz RW : Multiple nevoid basal-cell epithelioma, Jaw cysts and bifid rib. N eng J Med 262 : 908, 1960.
3. Howell JB, Anderson DE : "The basal-cell nevus" by Howell and Caro, January 1959. Commentary: The nevoid basal cell carcinoma syndrome. Arch Dermatol 188 : 824, 1982.
4. Gailani MR, Bale SJ, Leffell DJ et al : Development defects in Gorlin syndrome related a putative tumor suppressor gene on chromosome 9. Cell 69 : 111, 1992.
5. Johnson RL, Rothman AL, Xie J et al : Human homolog of patched, a candidate gene for the basal cell nevus syn-

- drome. Science 272 : 1668, 1996.
6. Gorlin RJ : Nevoid basal cell carcinoma (Gorlin) syndrome: unanswered issues. J Lab Clin Med 134 : 551, 1999.
7. Soekarman D, Fryns JP, Casaer P et al : Increased head circumference and facial cleft as presenting signs of the nevoid basal-cell carcinoma syndrome. Genetic Counseling 2 : 153, 1991.
8. Lo Muzio L, Nocini P, Bucci P et al : Early diagnosis of nevoid basal cell carcinoma syndrome. J Am Dent Assoc 130 : 669, 1999.
9. Johnson RL, Rothman AL, Xie J et al : Human homolog of patched, a candidate gene for the basal cell nevus syndrome. Science 272 : 1668, 1996.
10. Wicking C, Bale AE : Molecular basis of the nevoid basal cell carcinoma syndrome. Current Opinion in Pediatrics 9 : 630, 1997.
11. Zedan W, Robinson PA, Markham AF et al : Expression of the Sonic Hedgehog receptor "PATHCED" in Basal cell carcinomas and odontogenic keratocysts. J Pathol 194 : 473, 2001.
12. Woolgar JA, Rippini JW, Browne RM : A comparative histological study of odontogenic keratocyst in basal cell nevus syndrome and control patients. J Oral Pathol 16 : 75, 1987.
13. Pogrel MA, Smichdt BL, eds. Oral and maxillofacial surgery clinics of North America. Philadelphia: WBS Saunders Company, 2003, p.383
14. Addessi G, Del Vecchio A, Maggiore C et al : Gorlin's syndrome. Case report. Minerva Stomatol 51 : 145, 2002.
15. Totten JR : The multiple nevoid basal cell carcinoma syndrome. Report of its occurrence in four generations of a family. Cancer 46 : 1456, 1980.
16. Evans DG, Ladusans EJ, Rimmer S et al : Complications of the naevoid basal cell carcinoma syndrome: results of a population based study. J Med Genet 30 : 460, 1993.
17. Kimonis VE, Goldstein AM, Pastakia B et al : Clinical manifestations in 105 persons with nevoid basal cell carcinoma syndrome. Am J Med Genet 69 : 299, 1997.
18. Reisner KR, Riva RD, Cobb RJ et al : Treating nevoid basal cell carcinoma syndrome. J Am Den Assoc 125 : 1007, 1994.
19. Bale AE : The nevoid basal cell carcinoma syndrome: genetics and mechanism of carcinogenesis. Cancer Invest 15 : 180, 1997.
20. Zerlin JM, Ainge G : Facial deformity and rash. Investigative Radiology 24 : 159, 1989.
21. Hogan RE, Tress B, Gonzales MF et al : Epilepsy in the nevoid basal-cell carcinoma syndrome (Gorlin syndrome): report of a case due to a focal neuronal heterotopia. Neurology 46 : 574, 1996.
22. Schoenberg BS : Multiple primary neoplasm and nervous system. Cancer 40 : 1961, 1977.
23. O' Malley S, Weitman D, Olding M et al : Multiple neoplasms following craniospinal irradiation for medulloblastoma in a patient with nevoid basal cell carcinoma syndrome. Case report. Journal of Neurosurgery 86 : 286, 1997.

저자 연락처

우편번호 139-707
 서울시 노원구 상계7동 761-1
 상계백병원 구강악안면외과학교실
박지현

원고 접수일 2007년 12월 3일
 게재 확정일 2007년 3월 5일

Reprint Requests

Ji-Hyun Park
 Dept. of OMF, Inje Univ. Sanggye Paik Hospital
 761-1, Sanggye 7 dong, Nowon-gu, Seoul, 139-707, Korea
 Tel: 82-2-950-1161
 E-mail: colpop@freechal.com

Paper received 3 December 2007
 Paper accepted 5 March 2008