

8월 대한소화기내시경학회 교육자료

- MUTYH 관련 폴립증 (MUTYH associated polyposis) -

서론

MUTYH 관련 폴립증(MUTYH associated polyposis, MAP)은 MUTYH 유전자의 이상과 관련된 상염색체 열성의 유전성 폴립증후군으로, 악화형 가족성 샘종 폴립증과 유사한 양상을 보이며 20개에서 수 백 개의 샘종이 발견된다. 치료하지 않을 경우 대장암의 평생위험도는 거의 100%에 가까우며 십이지장암의 발생 위험도도 증가하는 것으로 알려져 있다.

본 교육자료에서는 직장 점막내암을 포함한 다발성 용종으로 진단된 MUTYH 관련 폴립증 증례를 소개하고 관련 질환에 대해 알아보고자 한다.

증례

38세 남자가 건강검진 대장내시경에서 다발성 용종이 발견되어 내원하였다. 환자는 특이병력은 없었으며, 대장암의 가족력은 없었다. 위내시경에서 특이소견은 관찰되지 않았다. 일반 혈액검사에서 Hb 14.6 g/dL, CEA 1.34 ng/mL였다. 전 대장에 걸쳐 50 여 개 이상의 용종이 관찰되었고, 가장 큰 용종의 크기가 약 18mm였다 (그림 1). 용종의 개수가 많아 5mm 이상의 용종 36개를 점막절제술로 제거하였다. 36개의 용종 중 35개는 저등급 이형성 샘종 (tubular adenoma with low grade dysplasia) 이었으나 직장의 18mm 크기 용종은 점막에 국한된 샘암종 (adenocarcinoma, moderately differentiated, confined to mucosa)으로 확인되었다 (그림 2). 환자는 대장암의 가족력은 없었으나 젊은 나이, 다발성 용종, 직장 점막내암 등의 소견을 고려하여 유전자 검사를 시행하였다. APC 유전자에서는 변이가 없었으나, MUTYH 유전자에서 병적 변이 (pathologic variant)가 발견되었다 (그림 3). 함께 시행한 PTEN 유전자에서는 변이가 발견되지 않았다. 환자는 최종적으로 MUTYH 연관 폴립증으로 진단되었다. 이후 추가적으로 시행한 흉부 및 복부 전산화 단층 촬영에서 특이소견은 관찰되지 않았다. 5mm 이상의 용종은 모두 제거하였으나 5mm 미만의 용종이 15개 이상 남아 있었고 직장 점막내암이 동반되어 있어 환자는 전대장절제술을 시행 받기로 하고 수술 예정이다.

그림 1. 전 대장에 걸쳐 약 36개의 다발성의 샘종이 관찰된다.

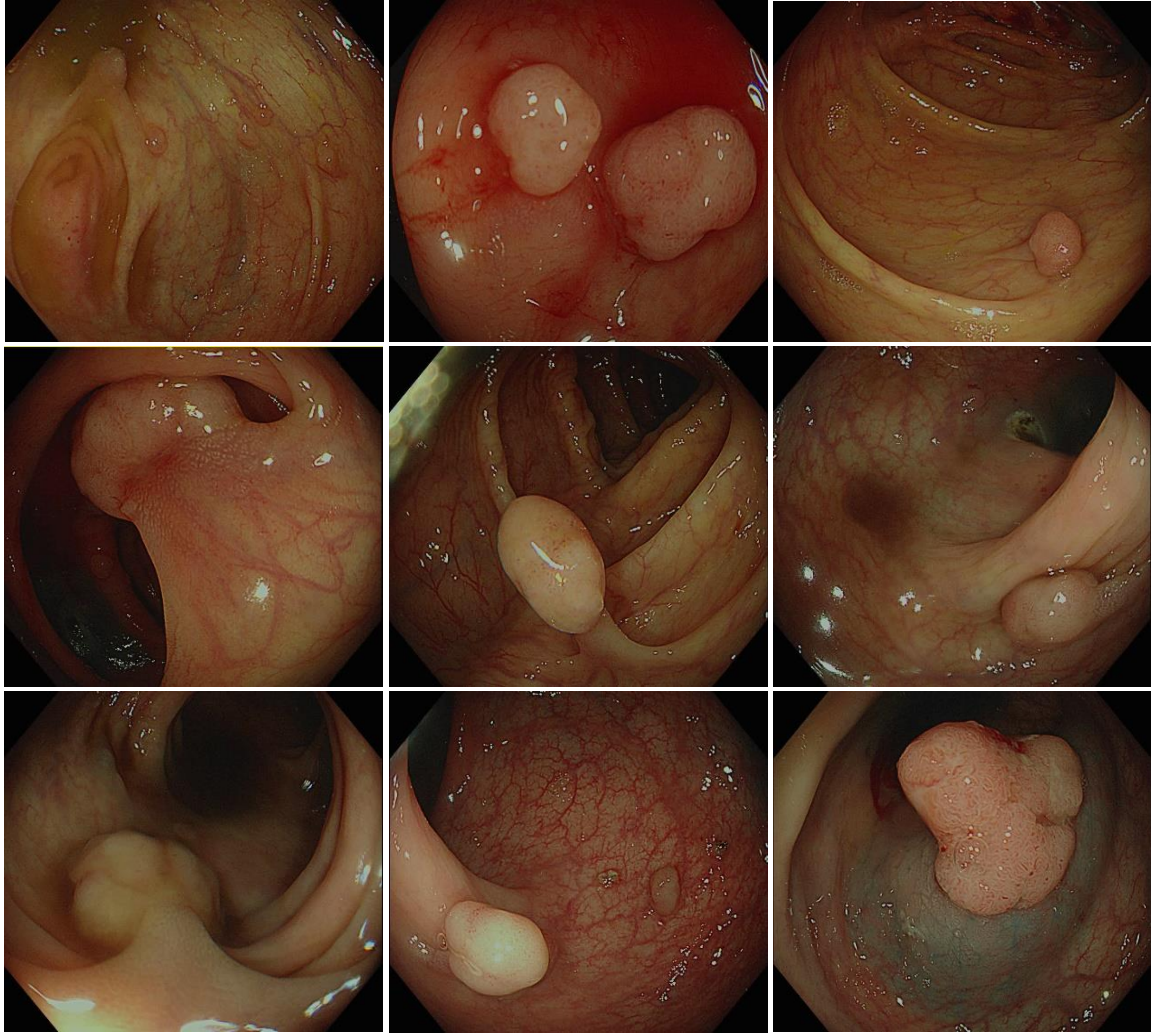


그림 2. 점막절제술을 시행하여 모든 용종을 절제하였고, 직장에서 점막에 국한된 점막암이 확인되었다.

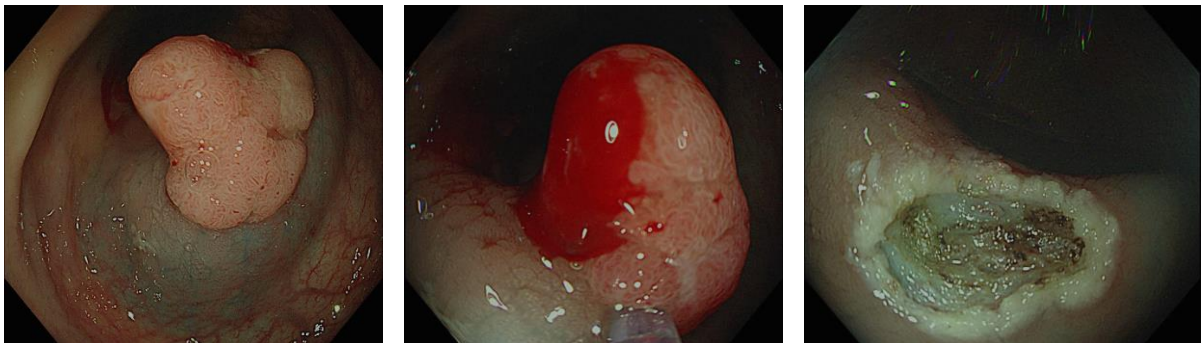


그림 3. MUTYH 유전자 검사에서 병적 변이(pathologic variant)가 발견 되었다.

ADDENDUM RESULT

추가로 분석된 MUTYH 유전자에서 Pathogenic Variant (PV)와 Variant of Uncertain Significance (VUS)가 발견되었습니다.

Gene	DNA change	Predicted AA change	Zygosity	OMIM Disease	Inherit	Class
MUTYH	c.468G>A	p.Trp156Ter	Het	MCA	AR	PV
MUTYH	c.1361A>C	p.Gln454Pro	Het	MCA	AR	VUS

Reference sequence: NM_001128425.2(MUTYH)

Disease: MCA, Multiple colorectal adenoma

Abbreviation: AR, Autosomal recessive; Het, Heterozygous; PV, Pathogenic Variant; VUS, Variant of Uncertain Significance

Mini-Review

MUTYH 관련 폴립증은 염색체 1p34.5-p32.1에 위치하는 MUTYH 유전자의 이상과 관련된 유전성 폴립증이다. 보고에 따르면 전체 대장암의 1% 미만을 차지하고, 다발성 폴립증을 가지는 환자의 약 7%에서 MUTYH 관련 폴립증이 진단되었다. MUTYH 관련 폴립증은 대장암 발생 확률을 28배 높이며 관리받지 않는 환자에서 대장암의 일생 위험도는 80-90%이다. MUTYH 관련 폴립증은 가족성 샘종 폴립증 및 다른 유전적 대장암 증후군과는 달리 상염색체 열성 질환이다. MUTYH 관련 폴립증은 약화된 가족성 샘종 폴립증과 비슷하게 비교적 가벼운 경우가 많지만 때로는 용종의 수가 훨씬 많은 증상으로 나타나기도 한다. 현재까지는 제한적인 데이터만이 보고되었는데, 대장의 다발성 샘종성 용종, 진단시 높은 빈도(약 50%)의 대장암, 십이지장의 샘종이나 샘종증의 가능성 등의 양상을 보이며 과형성 용종이나 톱니상 무경성 병변이 동반되는 경우도 있다고 알려져 있다. 근위부에서 용종이 더 발생한다는 보고가 있지만 반대의 보고도 있으며, 난소, 자궁내막, 요로, 피부, 갑상선, 유방 등의 위장관 외 종양 발생의 위험도가 증가한다는 보고가 있으나 표본수가 적어 신뢰도는 낮다.

MUTYH 관련 폴립증에서 대장 샘종 감시에 대해 확립된 가이드라인은 없지만 대략적으로 약 20세부터 시작하여 1-3년의 간격의 대장내시경을 권고하는 가이드라인들이 제시되고 있다. 유럽 소화기내시경학회 (ESGE)는 18세에 시작하여 1-2년마다 대장내시경을 시행하고, 5mm를 초과하는 용종은 모두 절제할 것을 권고하고 있다. 위내시경은 35세에 시작하여 Spigelman 점수에 따라 간격은 차등을 두며 10mm 초과하는 십이지장 샘종은 제거하고, 10mm 초과하는 팽대부 샘종은 다학제적 접근을 통하여 내시경 절제 여부를 판단하도록 하고 있다. 미국 소화기학회에서는 약화된 가족성 샘종 폴립증과 비슷하게 할 것을 권고하고 있는데 대장내시경은 1년마다 시행하고 위내시경은 Spigelman 점수에 따라 시행할 것을 권고하고 있다.

MUTYH 관련 폴립증 환자에서 수술적 치료는 가족성 샘종 폴립증과 전반적으로 동일하다. 대장암이 발생하기 직전에 예방적 대장절제술을 받는 것이 가장 좋으나 샘종이 언제 암으로 발전할지 예측하기 어렵기 때문에 대장 샘종의 수, 크기, 내시경 및 병리학적 특성을 고려하여 수술 시

기를 결정한다. 다수의 10mm 이상 샘종, 고등급 이형성 샘종, 급격한 샘종 수의 증가 등은 수술의 적응증이 될 수 있다.

본 환자는 대장암의 가족력이 없는 38세 환자에서 다발성 용종으로 진단된 MUTYH 환자이다. MUTYH 관련 폴립증의 경우 상염색체 열성 유전이기에 때문에 대장암의 가족력이 없거나 용종의 수가 상대적으로 많지 않은 환자에서도 진단될 수 있기 때문에 임상적인 의심이 가장 중요하다고 할 수 있다. 진단된 이후에는 암 예방을 위하여 정기적인 내시경 추적검사가 필수적이며 적절한 시기에 예방적 대장절제술을 시행하는 것이 필요하다.

증례 및 리뷰: 김동우 (고려의대 고대안산병원 소화기내과)

Key Words: MUTYH; colon polyposis; MYTYH associated polyposis

참고문헌

1. Syngal S, Brand BE, Church JM, et al. ACG clinical guideline: Genetic testing and management of hereditary gastrointestinal cancer syndromes. *Am J Gastroenterol* 2015;110:223-262.
2. Colas C, Bonadona V, Baert-Desurmont S, et al. MUTYH-associated polyposis: Review and update of the French recommendations established in 2012 under the auspices of the National Cancer Institute (INCa). *Eur J Med Genet* 2020;63:104078.
3. Aelvoet AS, Buttitta F, Ricciardiello L, Dekker E. Management of familial adenomatous polyposis and MUTYH-associated polyposis; new in sights. *Best Pract Res Clin Gastroenterol* 2022;58-59. 101793.
4. Kantor M, Sobrado J, Patel S, et al. Hereditary colorectal tumors: a literature review on MUTYH-associated polyposis. *Gastroenterol Res Pract* 2017;8693182.
5. Van Leerdam ME, Roos VH, van Hooft JE, et al. Endoscopic management of polyposis syndromes: European society of gastrointestinal endoscopy (ESGE) guideline. *Endoscopy* 2019;51(9):877-95.
6. Monahan KJ, Bradshaw N, Dolwani S, et al. Guidelines for the management of hereditary colorectal cancer from the British society of gastroenterology (BSG)/Association of Coloproctology of Great Britain and Ireland (ACPGBI)/United Kingdom cancer genetics group (UKCGG). *Gut* 2020;69(3):963-982.e2.