

## 결막 신경종에 의해 조기 진단된 다발성 내분비 종양 1예

### Multiple Endocrine Neoplasia Type 2B: Early Diagnosis Based on Conjunctival Neuroma

한규진 · 하명숙

Kyu Jin Han, MD, Myung Sook Ha, MD, PhD

건양대학교 의과대학 안과학교실

Department of Ophthalmology, Konyang University College of Medicine, Daejeon, Korea

**Purpose:** To report a case of multiple endocrine neoplasia type 2B (MEN 2B) diagnosed early based on conjunctival neuroma.

**Case summary:** A 15-year-old female presented with red eye and conjunctival mass in both eyes. A 5 x 5 mm-sized yellowish conjunctival mass adjacent to the limbus was observed in her right eye and a 3 x 3 mm-sized mass in her left eye. Excisional biopsy was performed and the patient was diagnosed with conjunctival neuroma. Other abnormalities were not found on the ophthalmic examination, but she had characteristic appearances such as thickened upper eyelid, mild telecanthus and nodular edematous upper lip. She was transferred to the Endocrinology Department for systemic evaluation in consideration of multiple endocrine neoplasia. Abdominal pelvic computed tomography and a 24-hr urine collection analysis showed asymptomatic pheochromocytoma. Thyroid ultrasonography and fine-needle biopsy revealed medullary thyroid carcinoma. Finally, MEN type 2B was confirmed by using a *RET* mutation gene test.

**Conclusions:** Thyroid carcinoma can occur in MEN 2B in combination with pheochromocytoma and mucosal neuroma. Thickened corneal nerve fiber and perilimbal conjunctival mass have been regarded as ophthalmologic characteristics of MEN 2B and may be accompanied by telecanthus, thickened upper eyelid and marfanoid habitus. A biopsy of the mass is required for pathological diagnosis. Medullary thyroid carcinoma is the most significant clinical component of MEN 2B syndrome and thyroidectomy is indicated. MEN 2B may be a rare syndrome, but its consequences are serious and the ophthalmologist may play a lifesaving role in its diagnosis.

J Korean Ophthalmol Soc 2015;56(2):270-274

**Key Words:** Conjunctival neuroma, Multiple endocrine neoplasia

다발성 내분비 종양(Multiple endocrine neoplasia, MEN)  
2형은 서로 다른 3개의 유전성 내분비 종양을 표현형으로

■ Received: 2014. 5. 10.      ■ Revised: 2014. 10. 12.  
■ Accepted: 2015. 1. 27.

■ Address reprint requests to **Myung Sook Ha, MD, PhD**  
Department of Ophthalmology, Konyang University Hospital,  
#158 Gwanjeodong-ro, Seo-gu, Daejeon 302-812, Korea  
Tel: 82-42-600-9258, Fax: 82-42-600-9251  
E-mail: hmseye@kyuh.ac.kr

\* This study was presented as a poster at the 111th Annual Meeting  
of the Korean Ophthalmological Society 2014.

하는 증후군이다. 다발성 내분비 종양 2A형은 갑상선 수질  
암과 동반하여 부신 갈색세포종양, 부갑상선 기능항진증이  
발생하며 2B형은 다발성 내분비 종양 2A형에 점막 신경종  
이 동반된다. 이외에 마르팡형 체형, 위장관계 신경절신경  
종증이 동반되기도 한다.<sup>1</sup> 이 중 갑상선 수질암은 초기에  
진단, 치료가 이루어지지 않을 경우, 사망률이 높으므로 예  
방적 갑상선 절제술이 필요하다.<sup>2</sup> 다발성 내분비 종양 2B형  
은 다발성 내분비 종양의 아형 중에서도 가장 유병률이 낮  
아, 1,000,000명당 1명 정도로 낮지만 진단이 늦어질 경우  
사망률이 높아 조기진단이 중요하며, 이때 안면 및 전안부

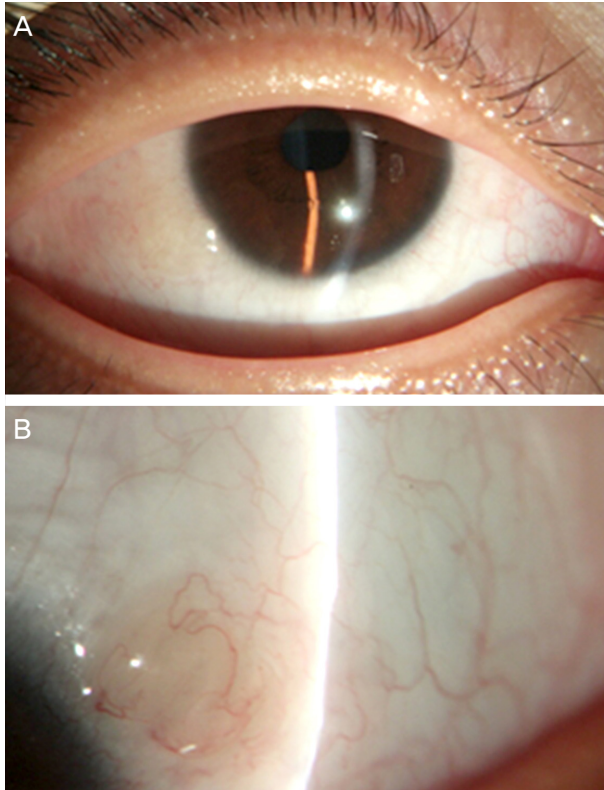
의 특징적 소견들이 도움이 될 수 있다.<sup>3,4</sup> 저자들은 결막종양을 통해 조기에 다발성 내분비 종양 2B형이 진단된 환자를 경험하였기에 이를 보고하고자 한다.

## 증례보고

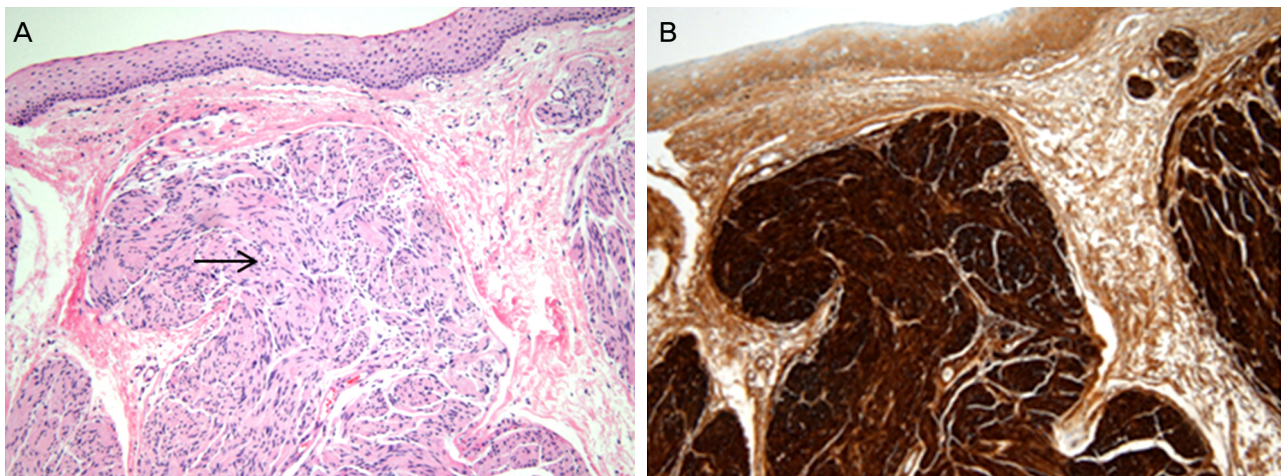
15세 여자환자가 양안의 안구결막 종괴로 내원하였다. 환자는 6개월 전부터 크기가 증가하는 안구결막 종괴와 충혈을 호소하였으며, 안검염 및 결막염 치료 외 특이 안과적 과거력은 없었다. 초진 시 나안시력은 양안 0.9였고, 안압은 우안 18 mmHg, 좌안 16 mmHg였다. 세극등현미경검사상 우안 5 mm x 5 mm, 좌안 3 mm x 2 mm 크기의 연황색 결절이 각각 7시방향과 2시방향의 각막윤부에 인접해 관찰되었다(Fig. 1). 결절과 인접한 각막윤부는 불규칙하게 두꺼워져 있었으나 염증소견은 없었고, 각막, 망막 및 시신경의 특이 이상소견은 관찰되지 않았다. 특징적으로 환자의 안면부는 경도의 눈구석벌어짐증, 두꺼워진 상안검, 윗입술의 결절형 부종이 동반되어 있었다. 이에 양안 결막조직절제 생검술 시행하였으며, 병리조직검사상 결막기질의 신경섬유 및 신경종이 확진되었다(Fig. 2). 이에 저자들은 병리조직검사결과와 안면부의 특징적 소견으로 다발성 내분비 종양 의심하 전신적인 검사를 위해 내분비내과에 협진 의뢰하였다.

내과 검사상 부신 컴퓨터단층촬영(Adrenal dynamic CT)에서 1.4 cm 크기의 우측 부신 결절이 관찰되었고(Fig. 3), 24시간 소변검사에서 메타네프린(Metanephrine) 133.43 ug/day (참조치: 52-341 ug/day), 노르에피네프린(Norepinephrine) 83.34 ug/day (참조치: 80 ug/day 이하) 측정되어 임상적으로 부신 종양에 대해 무증상의 부신갈색세포종양으로 진단되었다.

갑상선 초음파 검사에서 갑상선 우측 중간엽과 좌측 중간엽에 각각 10 mm, 5 mm 크기의 불규칙한 저음영 결절이



**Figure 1.** Slit-lamp photographs at the first visit. (A) Yellowish nodular mass was adjacent to the limbus in the right eye. (B) The mass presents characteristic plexiform vessels in the left eye.



**Figure 2.** Histologic feature and immunohistochemical staining of the conjunctival neuroma. (A) Hematoxylin and eosin (H&E) staining shows enlarged nerve fibers (arrow) in the substantia propria ( $\times 100$ ). (B) Immunohistochemical staining reveals diffuse expression of S100 ( $\times 100$ ).

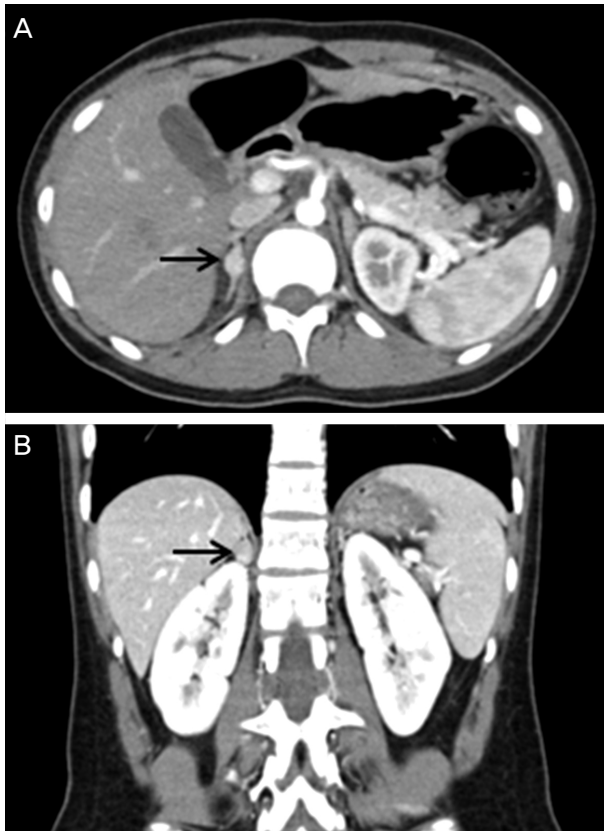
관찰되었고(Fig. 4), 혈청 칼시토닌(Calcitonin) 69.9 Pg/mL (참조치: 4.8 Pg/mL)로 증가되어 있어 세침생검술을 시행한 결과, 병리조직학적으로 갑상선 수질암이 확진되었다. 임상적으로 결막신경종과 부신 갈색세포종양, 갑상선 수질암을 표현형으로 하는 다발성 내분비 종양 2B형을 확인하였고, 이를 *RET* 유전자 검사를 통해 확진하였다. 갑상선 수질암에 대한 갑상선 절제술 및 가족력에 대한 유전상담을 권유하였으나, 환자 개인적인 사정으로 타 병원으로 전원되었다.

## 고 찰

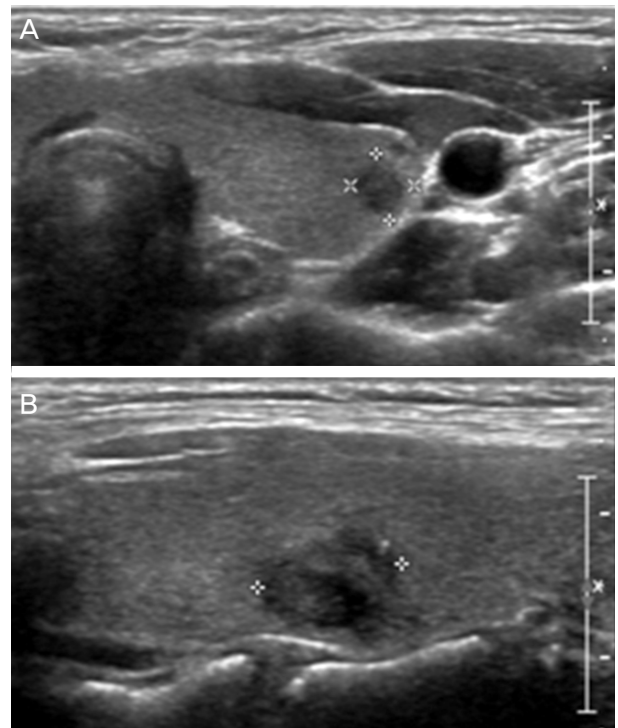
다발성 내분비 종양은 서로 다른 두 가지 이상의 내분비 종양을 갖는 증후군으로 Sipple<sup>5</sup>이 1961년 가족성 갑상선 수질암과 부신 갈색세포종양 간의 연관성을 제기한 후, 갑상선 수질암, 부신 갈색세포종양과 부갑상선 종양 또는 비대증을 특징으로 하는 질환군을 다발성 내분비 종양 2형으로 명명하였다. 다발성 내분비 종양 2형은 2A형과 2B형의 아형으로 나뉘며, 다발성 내분비 종양 2A형은 갑상선 수질암, 부신 갈색세포종양, 부갑상선 질환의 표현형을 보이고, 다발

성 내분비 종양 2B형은 갑상선 수질암, 부신 갈색세포종양, 다발성 점막 신경종의 표현형을 보인다.<sup>1</sup> 다발성 내분비 종양은 10번 염색체에 위치하는 *RET* 원발암유전자(Proto-oncogene)의 돌연변이로 인해 발생하며 유전된다. 다발성 내분비 종양 2B형의 95% 이상은 *RET* 원발암유전자의 918 코돈(M918T) 돌연변이로 인해 발생하며 일부 883코돈(A883F)의 돌연변이로 인해 발생하기도 한다.<sup>6</sup>

다발성 내분비 종양 2B형의 진단시기는 생후 2일에서 52세(평균 18.9세)까지 다양하며, 전형적인 내분비 증상 외에 전신 및 다른 기관의 병변이 동반되기도 한다.<sup>7</sup> 다발성 내분비 종양 2B형 환자는 진단 이전에 장기간의 설사 및 변비 등의 소화기계 병력이 있거나 마르팡형 체형, 입술, 혀, 구강 점막의 결절 등을 동반한다.<sup>8</sup> 마르팡형 체형은 다발성 내분비 종양 2B형 환자의 75%에서 관찰되며,<sup>9</sup> 본 환자의 경우에서도 이와 같은 특징을 관찰할 수 있었다. 환자는 양안 안구결막 종양 외에 경도의 눈구석벌어짐증, 두꺼워진 상안검, 윗입술의 결절형 부종이 동반되어 있어 다발성 내분비 종양 환자에서 보이는 특징적 병변들을 관찰할 수 있었다. 일부에서 경도의 눈꺼풀처짐, 하안검 외반 등이 보고된 바가 있었으나,<sup>10</sup> 본 환자에서는 이와 같은 특징은 두드러지지 않았다. 그 밖에 환자 가족력상 특이점이 확인되지



**Figure 3.** Abdomino-pelvic CT shows 1.4 cm-sized nodule (arrow) at the right adrenal gland. (A) Axial plane, (B) coronal plane.



**Figure 4.** Thyroid ultrasonography shows 0.5 cm-sized irregular marked hypoechogenic nodule (arrow) at the left mid-pole (A) and 1.0 cm-sized irregular marked hypoechogenic nodule at the right mid-pole (B).

않았으나, 환자는 소아기의 반복적인 장염으로 잦은 입원 치료의 경력이 있었다.

다발성 내분비 종양 2B형 환자에서 관찰되는 구강과 입술의 병변은 비교적 어린 연령에서 첫 증상으로 나타나지만, 특징적인 안검 및 전안부 병변들의 발생 시기에 대해서는 알려진 바가 없다.<sup>11</sup> 다발성 내분비 종양 2B형의 중요 예후인자는 갑상선 수질암이다. 갑상선 수질암의 평균 5년 생존율은 산발형과 가족형을 포함하여 약 80%로 보고된다. 하지만, 다발성 내분비 종양의 갑상선 수질암은 단독 갑상선 수질암보다 침습적으로 진단 시 5년 생존율이 35%에 불과하며, 진단 시 림프절 전이가 존재하는 경우가 81%에 달한다.<sup>1</sup> 다발성 내분비 종양 2A형은 전형적인 가족형의 형태로 무증상 시기에 유전학적 진단이 가능하나, 다발성 내분비 종양 2B형은 갑상선 수질암의 치명률이 다발성 내분비 종양 2A형보다 높을 뿐만 아니라, 환자의 50%가 산발형의 형태로 나타난다.<sup>10</sup>

Parker et al<sup>10</sup>은 다발성 내분비 종양 2B형 환자 3명을 대상으로 관찰되는 안과적 소견들로 두꺼워진 각막신경, 눈꺼풀의 외반, 눈꺼풀처짐을 보고하였고, Eter et al<sup>12</sup>은 다발성 내분비 종양 2B형 2명에서 두꺼워진 각막신경, 결막부종을 동반한 결막하종양을 보고하였다. Jacobs and Hawes<sup>13</sup>는 다발성 내분비 종양 2B형 3명에서 두꺼워진 각막신경을 비롯한 특징적 안과 소견이 질환의 초기 진단에 중요한 단서임을 기술한 바 있다. 국내에서는 구강점막, 혀, 입술에서 발생한 점막신경종을 통해 다발성내분비종양 2B형을 초기 진단한 사례들이 보고되었으나,<sup>14</sup> 이들 보고에서는 안과적 평가가 이루어지지 않았거나, 특이 소견이 관찰되지 않았다. 본 증례는 결막신경종을 통해 다발성내분비종양 2B형이 초기 진단된 국내의 최초 보고로 갑상선 수질암 및 갈색세포종양으로 인한 증상이 없는 상태에서 양안의 결막종양 및 동반된 안면부 특징을 통해 비교적 이른 시기에 다발성 내분비 종양 2B형을 진단할 수 있었다. 이전 증례들에서 두꺼워진 각막신경이 질환의 특징적 소견으로 발표된 바 있으나, 본 증례의 환자에서는 각막의 특이 소견이 발견되지 않았다.

결론적으로 다발성 내분비 종양 2B형이 드문 질환이기는 하나, 그 치명률이 높고 다양한 전신질환을 동반하므로 이에 해당하는 특징적 안면부 소견을 보이는 환자에서는 외안부 병변에 대한 진단적 조직 검사가 반드시 필요하며,

질환의 초기 진단에 안과적 검사가 중요한 역할을 할 수 있을 것으로 생각한다.

## REFERENCES

- 1) Marsh DJ, Learoyd DL, Robinson BG. Medullary thyroid carcinoma: recent advances and management update. *Thyroid* 1995;5: 407-24.
- 2) Marsh DJ, Mulligan LM, Eng C. RET proto-oncogene mutations in multiple endocrine neoplasia type 2 and medullary thyroid carcinoma. *Horm Res* 1997;47:168-78.
- 3) Brauckhoff M, Machens A, Hess S, et al. Premonitory symptoms preceding metastatic medullary thyroid cancer in MEN 2B: An exploratory analysis. *Surgery* 2008;144:1044-50; discussion 1050-3.
- 4) Brauckhoff M, Gimm O, Weiss CL, et al. Multiple endocrine neoplasia 2B syndrome due to codon 918 mutation: clinical manifestation and course in early and late onset disease. *World J Surg* 2004;28:1305-11.
- 5) Sipple JH. The association of pheochromocytoma with carcinoma of the thyroid gland. *Am J Med* 1961;31:163-6.
- 6) Gimm O, Marsh DJ, Andrew SD, et al. Germline dinucleotide mutation in codon 883 of the RET proto-oncogene in multiple endocrine neoplasia type 2B without codon 918 mutation. *J Clin Endocrinol Metab* 1997;82:3902-4.
- 7) Carney JA, Sizemore GW, Hayles AV. C-cell disease of the thyroid gland in multiple endocrine neoplasia, type 2b. *Cancer* 1979;44: 2173-83.
- 8) Carney JA, Bianco AJ Jr, Sizemore GW, Hayles AB. Multiple endocrine neoplasia with skeletal manifestations. *J Bone Joint Surg Am* 1981;63:405-10.
- 9) Morrison PJ, Nevin NC. Multiple endocrine neoplasia type 2B (mucosal neuroma syndrome, Wagenmann-Froboese syndrome). *J Med Genet* 1996;33:779-82.
- 10) Parker DG, Robinson BG, O'Donnell BA. External ophthalmic findings in multiple endocrine neoplasia type 2B. *Clin Experiment Ophthalmol* 2004;32:420-3.
- 11) Aine E, Aine L, Huupponen T, et al. Visible corneal nerve fibers and neuromas of the conjunctiva--a syndrome of type-3 multiple endocrine adenomatosis in two generations. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 1987;225:213-6.
- 12) Eter N, Klingmüller D, Höppner W, Spitznas M. Typical ocular findings in a patient with multiple endocrine neoplasia type 2b syndrome. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 2001;239:391-4.
- 13) Jacobs JM, Hawes MJ. From eyelid bumps to thyroid lumps: report of a MEN type IIb family and review of the literature. *Ophthalm Plast Reconstr Surg* 2001;17:195-201.
- 14) Lee MJ, Chung KH, Park JS, et al. Multiple Endocrine Neoplasia Type 2B: Early Diagnosis by Multiple Mucosal Neuroma and Its DNA Analysis. *Ann Dermatol* 2010;22:452-5.

---

= 국문초록 =

## 결막 신경종에 의해 조기 진단된 다발성 내분비 종양 1예

**목적:** 결막 신경종에 의해 진단된 다발성 내분비 종양 1예를 보고하고자 한다.

**증례요약:** 6개월 전부터 크기가 증가하는 양안의 안구결막 종괴를 호소하는 15세 여자 환자가 내원하였다. 세극등현미경검사상 우안 5 mm x 5 mm, 좌안 3 mm x 2 mm 크기의 각막윤부와 접하는 연황색의 결절이 관찰되었다. 결절과 인접한 각막윤부는 두꺼워져 있었으나, 기타 안저 및 시신경의 특이소견은 관찰되지 않았다. 환자는 경도의 눈구석벌어짐증, 두꺼워진 상안검, 윗입술의 결절형 부종이 동반되어 있었다. 병리조직검사상 결막종괴는 결막 기질 신경섬유 및 신경종으로 진단되었고, 안면부 특징상 다발성 내분비 종양이 의심되어 전신적인 검사를 시행하였다. 전신검사서 갑상선 수질암, 부신 갈색세포종양이 발견되었고, 유전자 검사에서 *RET* 돌연변이가 확인되어 다발성 내분비 종양 2B형으로 진단되었다.

**결론:** 다발성 내분비 종양 2B형은 유병률은 낮지만, 진단이 늦어질 경우 사망률이 높아 조기진단이 중요하며 이때 안면 및 전안부의 특징적 소견들이 진단에 중요한 단서가 될 수 있다. 저자들은 결막 종양으로 조기에 다발성 내분비 종양 2B형이 진단된 환자를 경험하였기에 이를 보고하고자 한다.

〈대한안과학회지 2015;56(2):270-274〉

---