

= 증례보고 =

## 코우덴 증후군과 연관된 다발성 눈꺼풀 모종 1예

조찬호 · 손준혁

영남대학교 의과대학 안과학교실

**목적:** 눈꺼풀과 얼굴에 발생한 다발성 모종(Trichilemmoma)이 Cowden 증후군과 연관되었던 1예를 보고하고자 한다.

**증례요약:** 27세 여자 환자가 위, 아래 눈꺼풀의 다발성 종양을 주소로 내원하였다. 종양은 백색의 좁쌀 크기로 양안 눈꺼풀과 눈꺼풀테, 뺨 주위에서 여러 개가 관찰되었다. 환자는 과거 갑상선 양성 종양으로 갑상선 부분절제술을 시행 받았으며, 팔, 다리의 혈관종 제거 수술을 시행 받은 병력이 있었다. 조직 검사를 시행한 결과 모종에 합당한 피부병리소견이 관찰되었다. 이에 다발성 모종과 연관된 Cowden 증후군으로 진단하고, 추가적 종양 발견을 위해 유방 검사를 시행한 결과 종양이 발견되었으며 조직검사서 관내 유두종과 섬유선종이 발견되었다.

**결론:** 모종은 모낭에 생기는 양성 종양으로 눈꺼풀에 다발성으로 발생한 경우 Cowden 증후군의 가능성을 고려하여야 할 것이며, 타 장기의 종양 동반 유무를 확인해야 한다.

(대한안과학회지 2013;54(5):803-807)

모종은 모낭의 외모근초(outer root sheath)에서 유래하는 투명 세포(clear cell)로 이루어진 양성 종양이다.<sup>1</sup> 모종의 대부분은 증상이 없는 살색 단발성 구진의 형태로 나타나며, 주로 머리와 목의 피부에 발생한다. 병리조직소견으로는 한 모낭을 중심으로 글리코젠이 풍부한 투명세포의 분엽상 증식이 관찰되며, 이 분엽 주위를 원주세포가 둘러싸는 모양을 보인다.<sup>2</sup>

Cowden 증후군은 상염색체 우성 유전 질환으로 피부 점막 및 유방, 갑상선, 소화관 등 여러 내부 장기에 다발성 과오종(multiple hamartoma)이 발생하는 질환이다.<sup>3</sup> 일반적인 모종은 주로 단발성으로 나타나나, Cowden 증후군에서는 주로 다발성 모종으로 나타난다.<sup>4</sup> 그러므로 다발성 모종이 발견되는 경우 Cowden 증후군을 의심해야 한다.<sup>3-6</sup> Cowden 증후군에서 주로 발견되는 내부 장기로는 유방, 갑상선, 소화관이 있으며, 유방과 갑상선의 경우 양성 병변 뿐만 아니라 악성 병변도 발견될 수 있다.<sup>3</sup>

본 증례에서는 저자들이 눈꺼풀 피부에 발생하였던 다발성 모종으로부터 Cowden 증후군을 진단하였던 1예를 경험

하였기에 문헌고찰과 함께 보고하고자 한다.

### 증례보고

27세 여자 환자가 수년 전부터 생긴 양안 눈꺼풀 피부의 다발성 종양을 주소로 안과 외래에 방문하였다. 종양은 살색으로 좁쌀보다 작은 크기였으며, 위, 아래 눈꺼풀 주위, 눈꺼풀테 피부를 비롯하여 뺨 등 얼굴 부위에 10-20개가 관찰되었다(Fig. 1). 피나 고름 등의 분비물은 관찰되지 않았으며, 압통을 동반하지도 않았다. 눈꺼풀 올림근의 기능적인 이상은 관찰되지 않았으며, 교정시력은 양안 1.0 이었고, 안저 검사에서도 특이 소견은 없었다.

환자는 5년전 갑상선종(benign nodular goiter)으로 갑상선 부분절제술을 시행한 과거력이 있었고, 15년 전 팔, 다리의 혈관종으로 수술을 시행 받은 병력이 있었다. 눈과 안와 주변부의 수술 병력은 없었고, 고혈압, 당뇨 등의 전신 질환의 병력은 없었으며, 특별한 가족력은 없었다.

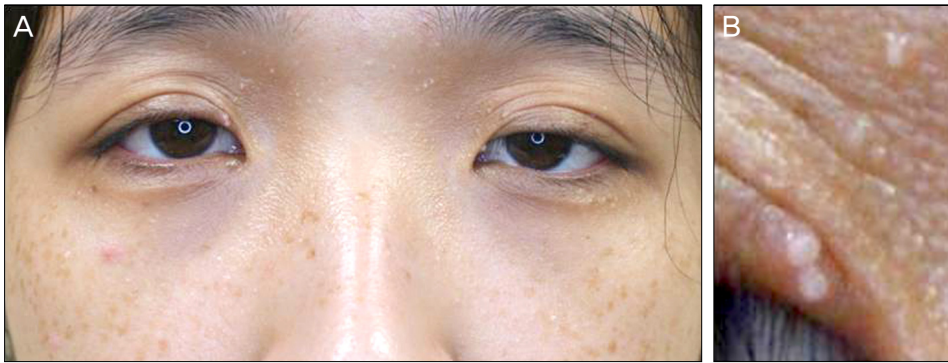
눈꺼풀 종양의 정확한 진단과 미용적인 치료를 위하여 위 눈꺼풀과 아래 눈꺼풀의 종양을 가능한 모두 제거하고 조직 검사를 시행하였다. 병리조직 소견에서 종양의 가운데에는 무사분열의 균일한 형태를 띠고 투명한 세포질을 가지는 다면세포로 이루어진 여포가 관찰되었다. 여포 주위로는 두꺼운 바닥막이 주변을 둘러싸고 있는 소엽이 관찰되었다. 소엽의 주변부 세포의 핵들은 바닥막과 접하고 있었으며, 책상 배열(palisading pattern)을 보여 눈꺼풀 모낭에 발생하는 모종으로 진단되었다(Fig. 2). 제거한 다른 모든

■ 접수 일: 2012년 8월 10일 ■ 심사통과일: 2012년 12월 16일  
■ 게재허가일: 2013년 3월 25일

■ 책임저자: 손 준 혁

대구광역시 남구 현충로 170  
영남대학교의료원 안과  
Tel: 053-620-3444, Fax: 053-626-5936  
E-mail: sjh@med.yu.ac.kr

\* 이 논문의 요지는 2012년 대한안과학회 제107회 학술대회에서 포스터로 발표되었음.



**Figure 1.** External appearance of the patient. (A) She presented with multiple whitish masses on her upper and lower eyelids and face. (B) Magnified image of the right upper medial canthus. A milium-sized whitish mass is seen.



**Figure 2.** Surgical biopsy of the eyelid mass. (A) The tumor showed lobular, follicle-centered proliferation with overlying keratosis (arrow head; hematoxylin and eosin stain,  $\times 40$ ) (B) The tumor was composed of bland, amitotic, uniform polyhedral cells with clear glycogenated cytoplasm (small arrow), surrounded by cuffs of basement membrane material. (hematoxylin and eosin stain,  $\times 100$ ) (C) All tumor cells demonstrate basal cell peripheral nuclear palisading pattern in the cellular lobules (big arrow; hematoxylin and eosin stain,  $\times 100$ ) The tumor was diagnosed as trichilemmoma.

검체에서도 동일한 병리조직 소견이 관찰되었으며, 악성종양으로 의심되는 소견은 관찰되지 않았다.

얼굴의 다발성 모종과 갑상선 종양의 과거력에 비추어 Cowden 증후군을 의심하였고, 이와 연관된 추가적인 병력 청취와 함께 기타 전신적인 검사를 계획하였다. 환자는 최근 간헐적인 양측 유방의 혈성 유두 분비물을 호소하여, 이에 유방외과 진료를 권유하였으며, 유방 초음파에 종양이 관찰되어 조직검사를 시행한 결과 관내 유두종과 섬유선종으로 진단받았다(Fig. 3). 이외 갑상선 검사, 소화기 종양의 확인 등을 위한 내시경 검사를 계획하였으나, 이후 환자가 더 이상 병원에 내원하지 않았다.

## 고 찰

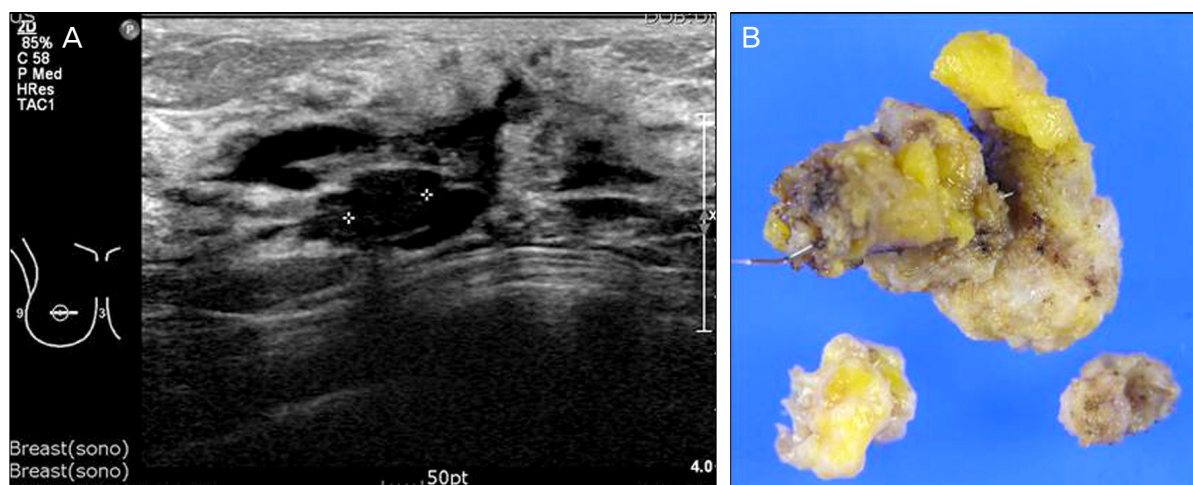
Cowden 증후군은 1963년에 Lloyd and Dennis<sup>7</sup>가 피부 점막에 특징적인 병변을 갖는 환자에서 처음 보고한 증후군으로 상염색체 우성으로 유전되며, 최근 10번 염색체에 위치한 PTEN 유전자의 변이와 소실과 깊은 관련이 있음이 밝혀졌다.<sup>8,9</sup> 임상 양상으로 다발성 안면 모종, 입술과 구강 점막의 유두종, 사지 말단부의 각화증, 백반증 및 혈관종 등

의 피부 점막 병변이 특징으로 질병 특유의 진단 기준이며, 환자의 90–100%에서 발견된다.<sup>10</sup> 피부 점막 이외에도 내부 장기 특히 갑상선, 유방, 소화관, 골격, 중추신경계, 비뇨생식기와 같은 장기에 다발성 과오종이 발생하며, 드물게는 눈, 신경계, 골격계, 심혈관계, 호흡기계 등에서도 나타난다.<sup>3,4,10,11</sup>

특히 Cowden 증후군을 가진 여자 환자는 대부분에서 유방 질환을 가지고 있다. Schweitzer et al<sup>12</sup>은 유방의 심한 섬유 낭성 병변을 비롯한 유방 양성 질환이 Cowden 증후군 환자의 85% 이상에서 발생하였으며, 약 30–50%에서는 유방암이 발생하였다고 보고하였다.

얼굴의 다발성 모종은 Cowden 증후군 환자의 약 86%에서 동반되며, 주로 입, 귀, 눈꺼풀, 미간에서 호발한다.<sup>13</sup> 일반적인 모종은 단발성 무증상의 사마귀와 비슷한 병변으로 발생하며, 다발성으로 나타난 경우에는 Cowden 증후군을 의심해야 한다.<sup>5,6,14</sup> 또한 Cowden 증후군 환자에서 피부 점막 병변은 내부장기의 악성화가 발생하기 이전에 나타나는 특성이 있어, 악성 종양 위험성이 높은 환자를 사전에 선별하는데 도움이 된다.<sup>3</sup>

Cowden 증후군의 진단 기준은 International Cowden



**Figure 3.** Mammogram (A) and specimen (B) of the right breast. (A) Small oval isoechogenic nodules in cystic echoes and ductal dilatation were seen at the subareolar area (suspected intraductal papilloma). (B) Specimen obtained from the right breast mass after surgical excision. The cut surface shows a dilated duct with solid mural nodule. The tumor was finally diagnosed as fibroadenoma with a complex sclerosing lesion and intraductal papilloma with florid ductal hyperplasia.

**Table 1.** International Cowden Consortium operational criteria for the diagnosis of cowden syndrome (CS), Version 2000

Pathognomonic criteria	Major criteria	Minor criteria
Mucocutaneous lesions	Breast carcinoma	Other thyroid mass (eg, adenoma or multinodular goiter)
Trichilemmomas, facial	Thyroid carcinoma (non-medullary), esp. follicular thyroid carcinoma	Mental retardation (Say, IQ ≤ 75)
Acral keratoses	Macrocephaly (megalencephaly) (Say, ≥95 percentile)	GI hamartomas
Papillomatous papules	Lhermitte-Duclos disease (LDD)	Fibrocystic disease of the breast
Mucosal lesions	Endometrial carcinoma	Lipomas
		Fibromas
		GU tumors (eg, renal cell carcinoma, uterine fibroids) or malformation

consortium operational criteria for the diagnosis of CS version 2000에서 제시되었다.<sup>5</sup> 진단 기준에 포함되는 임상 소견들을 질병 특유 기준, 주 기준과 소 기준으로 분류하여 Table 1의 operation criteria와 같이 특정한 질병 특유 기준을 하나라도 만족하거나, 주 기준 두 개를 포함하면서 그 중 하나는 대두증 또는 Lhermitte-Duclos disease를 포함하거나, 주 기준 하나와 세 개의 소 기준을 포함하거나, 4개의 소 기준을 포함하는 경우에 Cowden 증후군을 진단할 수 있다(Table 1).<sup>15</sup>

모종의 발병 원인에 대해서 명확히 밝혀진 바는 없지만, 최근 인간 유두종 바이러스(Human papilloma virus)와의 관련성에 대한 연구가 보고되고 있다.<sup>16,17</sup> 모종은 크기가 작고 육안 소견만으로는 구분이 힘들어 조직검사를 하기 전에는 정확한 진단을 내리기 어렵다. 1973년에 Brownstein and Shapiro<sup>2</sup>가 조직검사서 모종으로 진단된 40예를 분석한 연구에 따르면 조직검사를 하기 전 정확한 임상진단

이 내려진 예는 한 예도 없었다고 한 보고가 있다.

모종의 치료는 진단적 수술적 절제술 이외 레티노이드, 국소적 5-FU, 전기 소작술 등을 고려해볼 수 있으나, 효과는 일시적이다. 반면에 Cowden 증후군의 근본적인 치료나 악성 종양의 예방법은 현재까지 보고된 바가 없어 진단과 함께 체계적인 선별 검사와 추적 관찰이 중요하다. Cowden 병을 진단받은 환자는 18세부터 매년 피부변화와 갑상선에 대한 신체검사를 시행하며, 25세부터 자가 유방 진찰 및 유방에 대한 검사, 30세 이후부터 매년 유방 촬영, 35세 이상부터는 자궁 내막 조직검사를 시행하여야 하며, 매년 소변 검사를 하도록 권고되고 있다.<sup>4</sup>

본 증례의 환자에서는 질병 특유의 기준인 다발성 안면 모종이 있었으며 추가적으로 소 기준인 갑상선 양성 종양, 유방 양성 종양이 있어 Cowden 증후군으로 확진하였다. 유방 종양은 양성으로 확인되었지만 검사와 치료가 지연되었더라면 악성화 진행 가능성도 있었을 것이라 생각한다.

결론적으로 눈꺼풀 종양의 접근에서 조직검사를 통한 정확한 진단이 필수적이며, 다발성 모종이 발견되는 경우 International Cowden consortium operational Criteria<sup>5</sup>를 고려하여 Cowden 증후군의 가능성을 반드시 감별하여야 한다. 그리고 환자의 가족력에 대한 조사와 함께 악성화의 가능성이 있는 유방, 갑상선 등에 대한 적극적인 검사와 주기적인 추적 관찰이 필요하다.

## 참고문헌

- 1) Headington JT, French AJ. Primary neoplasms of the hair follicle. Histogenesis and classification. Arch Dermatol 1962;86:430-41.
- 2) Brownstein MH, Shapiro L. Trichilemmoma. Analysis of 40 new cases. Arch Dermatol 1973;107:866-9.
- 3) Brownstein MH, Wolf M, Bikowski JB. Cowden's disease: a cutaneous marker of breast cancer. Cancer 1978;41:2393-8.
- 4) Hong WK, Song HJ, Lee HS, et al. A case of cowden syndrome. Korean J Dermatol 2007;45:829-31.
- 5) Eng C. Will the real Cowden syndrome please stand up: revised diagnostic criteria. J Med Genet 2000;37:828-30.
- 6) Starink TM. Cowden's disease: analysis of fourteen new cases. J Am Acad Dermatol 1984;11:1127-41.
- 7) Lloyd KM 2nd, Dennis M. Cowden's disease. A possible new symptom complex with multiple system involvement. Ann Intern Med 1963;58:136-42.
- 8) Rustad CF, Bjørnslet M, Heimdal KR, et al. Germline PTEN mutations are rare and highly penetrant. Hered Cancer Clin Pract 2006;4:177-85.
- 9) Al-Zaid T, Dittelberg JS, Prieto VG, et al. Trichilemmomas show loss of PTEN in cowden syndrome but only rarely in sporadic tumors. J Cutan Pathol 2012;39:493-9.
- 10) Masmoudi A, Chermi ZM, Marrekchi S, et al. Cowden syndrome. J Dermatol Case Rep 2011;5:8-13.
- 11) Ha M, Chung JW, Hahm KB, et al. A case of Cowden syndrome diagnosed from multiple gastric polyps. World J Gastroenterol 2012;18:861-4.
- 12) Schweitzer S, Hogge JP, Grimes M, et al. Cowden disease: a cutaneous marker for increased risk of breast cancer. AJR Am J Roentgenol 1999;172:349-51.
- 13) Hildenbrand C, Burgdorf WH, Lautenschlager S. Cowden syndrome-diagnostic skin signs. Dermatology 2001;202:362-6.
- 14) Ravi Prakash SM, Suma GN, Goel S. Cowden syndrome. Indian J Dent Res 2010;21:439-42.
- 15) Jung MH. Breast cancer in cowden syndrome : a case report. J Korean Soc Radiol 2009;60:279-82.
- 16) Rohwedder A, Keminer O, Hendricks C, Schaller J. Detection of HPV DNA in trichilemmomas by polymerase chain reaction. J Med Virol 1997;51:119-25.
- 17) Schaller J, Rohwedder A, Burgdorf WH, et al. Identification of human papillomavirus DNA in cutaneous lesions of cowden syndrome. Dermatology 2003;207:134-40.

**=ABSTRACT=**

## **A Case of Multiple Eyelid Trichilemmoma Associated with Cowden Syndrome**

Chan Ho Cho, MD, Jun Hyuk Son, MD, PhD

*Department of Ophthalmology, Yeungnam University College of Medicine, Daegu, Korea*

**Purpose:** To report a case of multiple eyelid trichilemmomas associated with Cowden syndrome.

**Case summary:** A 27-year-old woman presented with multiple upper and lower eyelid skin masses that developed over several years. The masses were as large as whitish millet, and were around the upper and lower eyelid margin and the face. The patient had previously undergone subtotal thyroidectomy for a thyroid mass and a mass excision for extremity hemangioma. Excisional biopsy was performed for the diagnosis, and trichilemmoma was diagnosed based on histopathologic examination. Consequently, multiple trichilemmoma associated with Cowden syndrome was diagnosed, and breast evaluations for existence of further masses were recommended. On breast examinations, intraductal papilloma and fibroadenoma were detected.

**Conclusions:** The trichilemmoma was a hair-follicle benign tumor that also appeared on the skin around the eyelid. If multiple trichilemmoma is diagnosed, an association with Cowden syndrome should be considered as well as presence of masses in other organs.

J Korean Ophthalmol Soc 2013;54(5):803-807

**Key Words:** Cowden syndrome, Eyelid mass, Trichilemmoma

---

Address reprint requests to **Jun Hyuk Son, MD, PhD**  
Department of Ophthalmology, Yeungnam University Medical Center  
#170 Hyeonchung-ro, Nam-gu, Daegu 705-703, Korea  
Tel: 82-53-620-3444, Fax: 82-53-626-5936, E-mail: sjh@med.yu.ac.kr