

# MEN Type 2 (Sipple's Syndrome)의 신티그람 소견

경북대학교 의과대학 핵의학교실

이 재 태 · 이 규 보 · 황 기 석

내과학교실

김 보 완

계명대학교 의과대학 내과학교실

이 인 규

= Abstract =

## Scintigraphic Evaluation of Multiple Endocrine Neoplasia Type 2 (MEN Type 2)

Jae Tae Lee, M.D., Kyu Bo Lee, M.D., and Kee Suk Whang, M.D.,

*Department of Nuclear Medicine, School of Medicine, Kyungpook National University, Taegu, Korea*

Bo Wan Kim, M.D.

*Department of Internal Medicine, School of Medicine, Kyungpook National University*

In Kyu Lee, M.D.

*Department of Internal Medicine, School of Medicine, Kyemyung University, Taegu, Korea*

Multiple endocrine neoplasia type 2 (MEN type 2, Sipple's syndrome) is a rare disorder characterized by the association of medullary carcinoma of the thyroid, parathyroid hyperplasia and can be diagnosed in early stage of the disease by meticulous screening tests of the family.

This case report describes the location and categorization of tumors using <sup>99m</sup>Tc-pertechnetate, <sup>131</sup>I -NaI, <sup>99m</sup>Tc-pentavalent(V) DMSA, <sup>131</sup>I -MIBG scans in two cases of MEN type 2 occurred in a 32-year old women and her 29-year old brother.

In MEN type 2, we think, combined use of <sup>99m</sup>Tc-(V)-DMSA, <sup>99m</sup>Tc-pertechnetate and <sup>131</sup>I -MIBG may be useful for the categorization of tumor mass lesions and planning appropriate therapy.

### 서 론

제 2형 다발성 내분비증후군(multiple endocrine neoplasia type 2, 이하 MEN type 2)은 갑상선 수질암, 갈색세포종과 부갑상선 증식증이 동반되어 나타나는 희귀한 질환으로서 Sipple씨 증후군으로도 불리어 지고있

다. 이 질환은 대부분이 가족적으로 발생한다고 알려져 있어 환자의 가족에 대하여 조기진단을 위한 검사가 필요하다<sup>1~2)</sup>.

MEN type 2에서 방사성핵종 촬영술은 갑상선 수질암과 갈색세포종을 진단하고 병변의 위치를 결정할 수 있으며, 전이가 된 부위를 평가할 수 있어 수술 후의 경과관찰에도 유용하다. 우리나라에는 2예<sup>3~4)</sup>의 MEN

type 2환자가 보고되었으나 가족적으로 발생되지는 않았고 특히 신티그램에 대한 보고는 없다.

저자들은 남매에서 발생한 전형적인 MEN type 2 환자에서  $^{131}\text{I}$ 와  $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -pertechnetate 갑상선 스캔,  $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -(V)-DMSA 스캔,  $^{131}\text{I}$ -MIBG 스캔을 실시하여 특징적인 소견을 관찰할 수 있었기에 문헌고찰과 함께 보고하는 바이다.

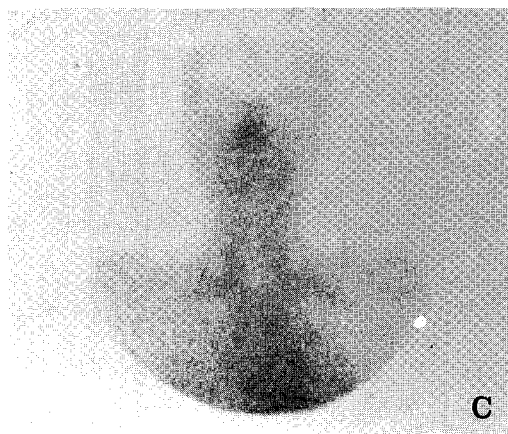
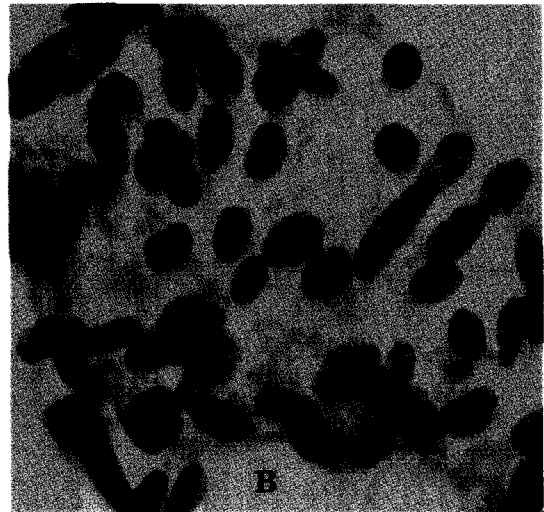
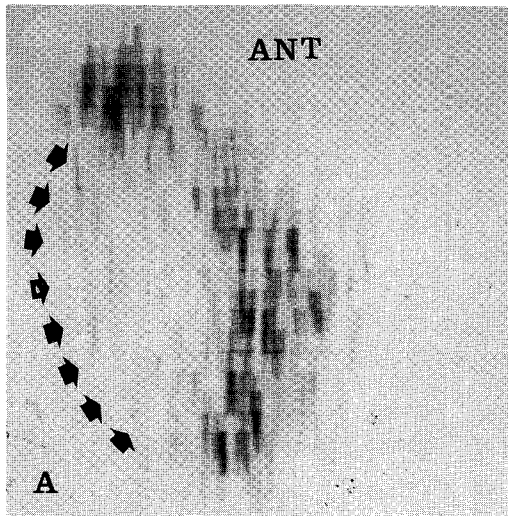
## 대상 및 방법

### 1. 대 상

$^{99\text{m}}\text{Tc}$ -pentavalent (V)-DMSA는 Adams등<sup>5)</sup>이 제시한 modified Westera등<sup>6)</sup>의 방법에 의하여 준비하였는데 즉 상품화된 신장스캔용 DMSA vial(Nephros-

cint, Medgenix Diagnostics IRE: 1.0 mg DMSA, 0.42 mg  $\text{SnCl}_2\cdot 2\text{HCO}_3$ , 0.7 mg ascorbic acid, 50 mg inositol, 2.90 mg NaCl)에 0.4 ml의 7%  $\text{NaHCO}_3$ 를 넣고 잘 혼든뒤 3 ml의 생리식염수에 포함된 15 mCi  $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -pertechnetate를 서서히 주입하였으며 실온에서 30 분간 방치한 후 정맥주사하였다. 주사후 2시간이 경과한 후 전신영상과 부위별로 500,000 count의 정적영상을 얻었다.

$^{99\text{m}}\text{Tc}$ -(V)-DMSA의 방사화학적 순도는 n-butanol/acetic acid/ $\text{H}_2\text{O}$ (3 : 2.3)용매에 silica gel 60(Merck사)를 사용한 thin layer chromatography로 측정할 결과 포지율이 90% 이상이였다.



**Fig. 1.** Medullary carcinoma of the thyroid in case 1. (A) preoperative  $^{131}\text{I}$ -NaI scan reveals photon defect in right lobe and no visible photon uptake in left lobe. (B) Aspirate obtained from thyroid nodule. Note small, uniform cells with granular cytoplasm. (C) Postoperative  $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -(V)-DMSA scan shows no abnormal uptake.

## 2. 방 법

MIBG 스캔은 실시 3일전부터 Lugol액을 하루 2차례 3방울씩 마시게한 후 0.5 mCi  $^{131}\text{I}$ -MIBG(Amersham U. K.)를 정맥주사하였고 24, 48, 72시간에 100,000 count의 영상을 얻었다. 신장의 위치는  $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -DTPA와 초음파를 이용하여 확인하였다.

## 증 례

### 증 례 1

32세의 여자로 간헐적인 박동성 두통을 주소로 내원한 환자는 경부종물로 10년전 개인의원에서 갑상선 좌엽절제술을 받은 병력이 있으며 5년전부터는 우측 경부종물이 촉진되었고 8개월전 세침흡인 세포진검사에서 갑상선 수질암이 의심되어 외과에서 전갑상절제술을 받았다. 이후 갑상선 호르몬과 칼슘을 복용하여 불편없이 지

내오다가 1개월전 부터 하루 2~3차례의 빈도로 박동성 두통이 발생하여 내원하였다. 이학적 소견상 vital sign은 정상범위였고 경부에는 수술의 흉터가 있었으나 촉진되는 임파절이나 종괴는 없었으며 그외의 이상소견도 없었다. 검사실 소견상 FBS/2PPBS가 134/180 mg/dl로 당내불인성을 보였으며 24시간 소변의 VMA 치는 7.07 mg으로 약간 증가되었으나 혈장 및 뇨의 epinephrine, norepinephrine 치는 정상이었고 clonidine 복용에도 억제되지 않았다. 방사선학적 소견상 8개월 전의  $^{131}\text{I}$  갑상선 스캔에는 좌엽의 섭취가 감소되었고 우상엽에 냉소가 관찰되었다(Fig. 1). 입원 후의 흉부 X-선상 이상소견은 없었으나 복부의 전산화단층촬영 상에는 양측의 부신에 종괴(우측  $2 \times 2.5\text{ cm}$  좌측  $2 \times 2\text{ cm}$ )를 관찰할 수 있었고,  $^{131}\text{I}$ -MIBG 스캔에는 24시간 영상에서는 구분이 어려웠으나 48시간 72시간영상에는 양측 부신의 뚜렷한 이상섭취를 볼 수 있었다(Fig. 2). 그러나  $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -(V)-DMSA 스캔에서는 이상소견이 없었다(Fig. 1

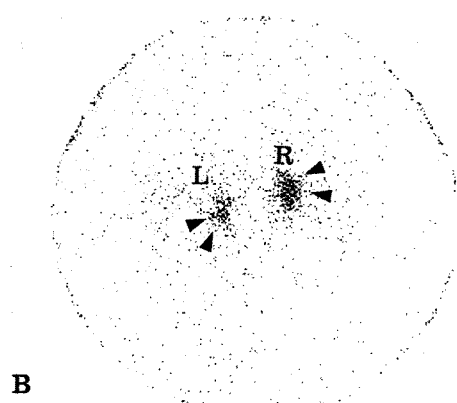
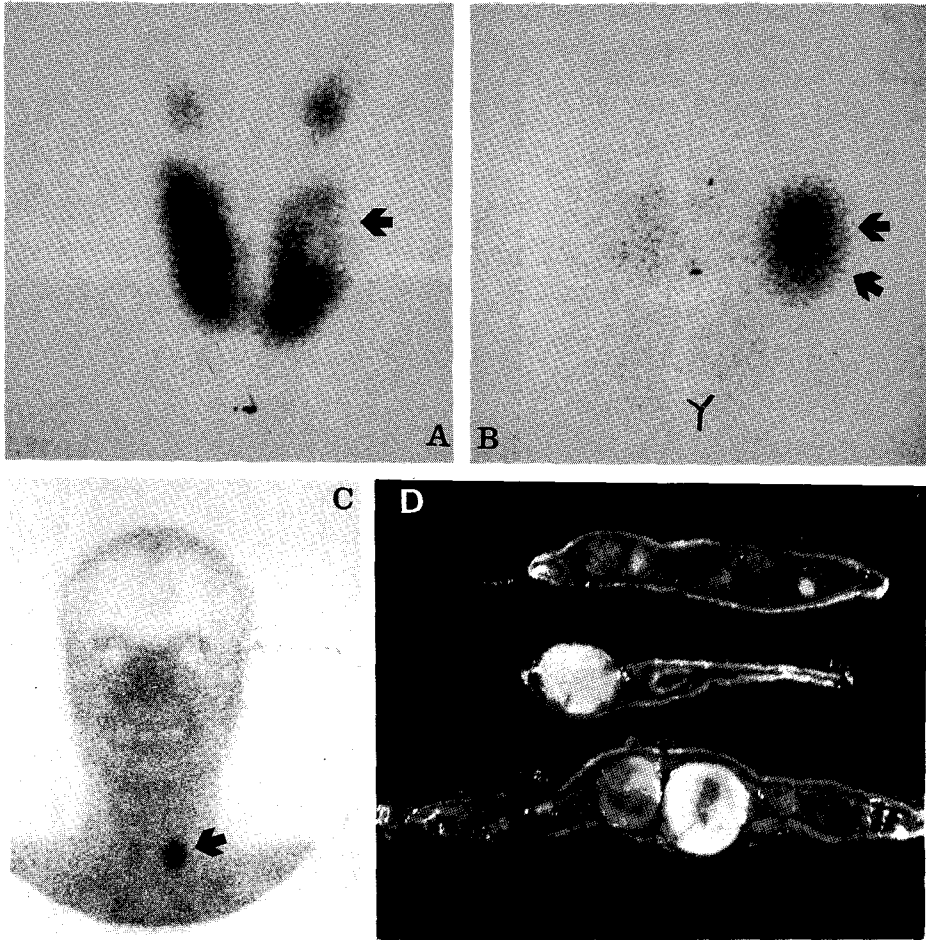


Fig. 2. Pheochromocytoma in case 1.

(A) Abdominal computed tomography discloses bilateral adrenal masses.

(B)  $^{131}\text{I}$ -MIBG scan taken at 72 hours after injection reveals abnormal increased uptake in both adrenal glands.

(C) Postoperative gross specimen of the adrenal gland discloses large bilateral pheochromocytomas.



**Fig. 3.** Medullary carcinoma of the thyroid gland in case 2.

- (A)  $^{99m}\text{Tc}$ -pertechnetate scan reveals photon deficient area in left lobe. Uptake of the submandibular gland is also noted.
- (B) (C)  $^{99m}\text{Tc}$ -(V)-DMSA scan. Intense increased photon uptake in left lobe, that was photon deficient area in pertechnetate scan, is noted.
- (D) Postoperative gross specimen of the thyroid gland shows multiple masses.

-c). 부신의 갈색세포종의 임상진단하에 양측의 부신절제술을 시행하여 해부병리학적 소견에서 MEN type 2로 확진되었으며, 수술후 경과에 있어서는 별다른 이상없이 지내고 있다.

### 증례 2

29세의 자동차 수리공으로서 증례 1의 남동생인 환자는 우연히 촉진된 좌측 경부 종물을 주소로 내원하였고 가족력으로 미루어 갑상선 수질암이 의심되어 입원하였다. 이학적 소견상 건강하게 보였고 혈압도 정상이었으

며 경부에 갑상선 좌엽에 2~3cm 정도의 결절이 촉진되는 외에는 이상소견이 없었다. 검사실검사 소견상 24시간 뇨 VMA, metanephrine, norepinephrine, epinephrine, 혈장의 calcitonin, norepinephrine, epinephrine, 갑상선 호르몬치와 CEA 치는 모두 정상범위에 있었다. 방사선학적 소견은 경부 초음파검사서 갑상선 좌엽의 3cm의 결절과 우엽의 작은 결절이 보였고  $^{99m}\text{Tc}$ -pertechnetate 갑상선스캔상 좌엽에 냉소로 나타났던 부위가 열소로 나타났고 우엽에도 미만성으로 섭취가 증가되어 있었으나(Fig. 3-B), 전신 골스캔에는 이상소견이 없었

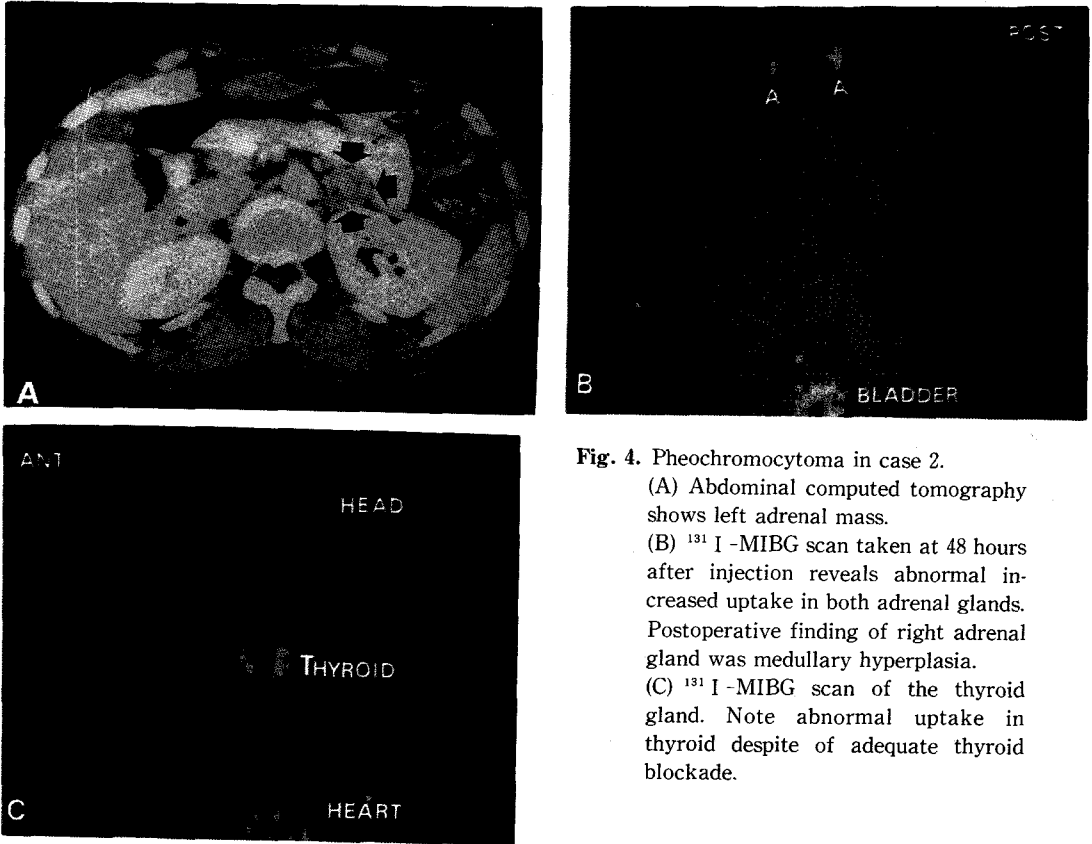


Fig. 4. Pheochromocytoma in case 2.

(A) Abdominal computed tomography shows left adrenal mass.

(B)  $^{131}\text{I}$ -MIBG scan taken at 48 hours after injection reveals abnormal increased uptake in both adrenal glands. Postoperative finding of right adrenal gland was medullary hyperplasia.

(C)  $^{131}\text{I}$ -MIBG scan of the thyroid gland. Note abnormal uptake in thyroid despite of adequate thyroid blockade.

다. Pentavalent-DMSA스캔 1주일뒤에 시행한  $^{131}\text{I}$ -MIBG 스캔에서는 Lugol액으로 전처치를 했음에도 불구하고 갑상선에 미만성으로 섭취되었고 결절부위에는 상대적으로 섭취가 더 많았으며(Fig. 4-A), 또한 양측의 부신에 일치해서 뚜렷한 이상섭취를 관찰할 수 있었다(Fig. 4-B). 그러나 복부의 전산화 단층촬영에는 우측 부신에서만 종괴가 나타났다(Fig. 4-C). 환자는 MEN type 2의 진단하에 양측 부신적출술을 받은 후 전 갑상선적출술을 실시하였다. 수술된 검체의 병리소견은 갑상선 수질암, 부갑상선 증식증, 우측 부신의 갈색세포종 및 좌측 부신증식증으로 진단되었다.

## 고 찰

1932년 Eisenberg<sup>7)</sup>에 의해 갑상선암과 갈색세포종이 동반된 증례가 보고된 후 갈색세포종에서는 갑상선 수질암이 월등히 높은 빈도로 나타난다고 알려지게 되었

다<sup>8)</sup>. 이후 갑상선 수질암, 갈색세포종, 부갑상선 증식이 동반된 이러한 증후군은 Sipple씨 증후군, MEN type 2, 또는 갑상선 수질암과 갈색세포종에 marfanoid 체형과 점막신경종이 동반된 증후군(MEN type 2<sub>B</sub>)과 구별하기 위해 MEN type 2<sub>A</sub>로 명명되었으며 상염색체 우성의 유전으로 혈족내에서 자주 발생된다는 것이 알려졌다<sup>9)</sup>.

MEN type 2에서 갑상선 수질암은 가장 중요한 구성 요소이고 처음 진단시 나타나는 경우가 많아 환자의 50%에서 갑상선의 결절이 촉진되었는데 대부분이 양엽에서 다발적으로 발생하며 발견시 20~30%는 전이가 되어있다고 한다. 갈색세포종은 특발성과는 달리 70% 이상에서 양측성 또는 다발성이나 부신외에서 발생하는 것은 적고 악성화도 드물어 갑상선 수질암이 발견된 후 수십년이 지나 발견되기도 한다. 부갑상선 증식은 대부분 말기에 보이는데 갑상선 수질암을 성공적으로 치료하면 발생되지 않는것으로 보아 수질암에서 분비되는

calcitonin이나 종양산생물에 대한 장기간의 노출에 기인하는 것으로 알려져있다<sup>1-2,9)</sup>.

갑상선 수질암을 진단하고 추적관찰하는데는 혈청 calcitonin치와 CEA 치의 측정이 가장 예민하고 특이도가 높은 검사법으로 알려져 있으나 전이부위를 확인하거나 수술후 재발된 경우에 위치를 확인할 수는 없어 초음파, X-선 단층촬영술, 방사성핵종 촬영술등이 필요하다. 최근에 개발된 방사성의약품을 이용한 핵의학적 영상진단술은 종양이나 인접 조직의 대사에 따라 영상이 나타나므로 갑상선 수질암의 진단이나 수술후 경과관찰시에 재발이나 전이된 부위를 민감하게 찾을 수 있다. 신장 스캔용 trivalent (III)-DMSA에 sodium bicarbonate를 첨가하여 제조하는 <sup>99m</sup>Tc-(V)-DMSA는 Yokoyama<sup>10)</sup>과 Ohta<sup>11)</sup>에 의해 두경부 종양표지체로 처음 개발되었고 몇몇 양성질환과 osteosarcoma와 liposarcoma 등에 섭취된다고 보고한 이후 갑상선 수질암의 진단과 추적 관찰에 유용하게 쓰이고 있다. 그러나 (V)-DMSA를 제조할때는 PH, ligand, bicarbonate와 DMSA의 농도, stannous chloride의 양, Kit의 저장상태등에 따라 labeling efficiency의 차이가 있어서 상대적으로 trivalent (III)-DMSA가 많아져서 신장부위의 섭취가 증가하거나 위음성이 나타날 수 있으므로 주의를 기울여야 한다<sup>14)</sup>. 저자들의 증례에서도 <sup>99m</sup>Tc-per-technetate 스캔에서 냉소로 나타난 수질암에 <sup>99m</sup>Tc-(V)-DMSA가 섭취되어 열소로 나타났고 술후 C cell의 증식이 있었던 우엽에서도 섭취가 관찰되어 갑상선 수질암의 위치확인에 유용했음을 알 수 있었다. 이때 (V)-DMSA는 phosphate ion과 유사하여 수질암에서 흔히 나타나는 석회화된 부위에 결합된다고 한다<sup>5,11)</sup>. 한편 <sup>201</sup>Tl은 비특이적으로 갑상선 암에 섭취되므로 수술후 재발의 진단에 이용될 수 있다고하며<sup>15-16)</sup>, 수질암 골전이의 진단에는 <sup>99m</sup>Tc-MDP 스캔이 가장 예민하다고 한다. 또는 Berche<sup>17)</sup>은 수질암 내에서 CEA 생산이 증가되었음을 이용하여 <sup>111</sup>In-labeled monoclonal antibody 스캔을 실시하여 진단한 예를 보고하였고, Ohta<sup>18)</sup>은 <sup>131</sup>I-MIBG가 섭취된 증례를 보고한 바가 있는데, 저자들의 증례에서도 충분한 유리옥소의 갑상선 섭취차단을 하였음에도 불구하고 <sup>131</sup>I-MIBG가 결절부위에 섭취됨을 알 수 있었다. Becker<sup>19)</sup>은 수질암의 전이를 진단하거나 수술후 추적검사시에, 특히 혈청 CEA치가 증가된 환자중 골전이가 의심될 때에는 MDP

스캔을, 연조직 전이가 의심될 때에는 (V)-DMSA 스캔을 실시하라고 권하고 있다.

MIBG(methyl-iodo-benzyl guanidine)는 교감신경 차단제인 guanethidine 유도체로서 noradrenaline과 유사하게 presynaptic cell의 active sodium and energy dependent type 1 uptake mechanism으로 섭취되어 갈색세포종, 신경아세포종, carcinoid종양, paraganglioma 등에 섭취되고 간, 심장, 방광등의 교감신경계에도 분포하게 되어, 갈색세포종의 진단과 치료 및 인체내 교감신경계의 평가에 이용되어왔다. 물론 갈색세포종의 진단에는 catecholamine이나 그 대사산물의 측정이나 글루카곤 자극시험, 클로니딘 억제시험, 페록시벤자민 치료적 시도등의 방법이 있으나 위험도가 높고 위양성이 많으며 종양의 위치를 결정하지는 못하여, 갈색세포종의 진단과 전이유무, 수술후의 재발을 평가하는데는 <sup>123</sup>I 또는 <sup>131</sup>I-MIBG 스캔이 가장 유용하다<sup>20-22)</sup>. 그러나 MIBG 스캔은 방사선 조사량이 많고 전처치가 필요하다는 단점이 있어 갈색세포종의 screening test로는 적당하지 못하므로 Schober<sup>23)</sup>은 병력 및 이학적 검사, 검사실 검사, 초음파 검사후 이상이 있으면 전산화 단층촬영과 함께 MIBG 스캔을 실시하는 것을 좋으며 screening test로는 24시간 노 epinephrine이나 catecholamine 대사산물을 측정하는 것이 가장 유용하다고 하였다. 저자들의 증례에서도 양성성 갈색세포종에 MIBG의 섭취를 관찰할 수 있었고, 특히 전산화 단층촬영술이나 초음파상에서는 이상이 발견되지 않았던 증례 2의 부신수질 증식증에서도 MIBG가 뚜렷하게 섭취됨을 알 수 있었다. 이는 Nakazo<sup>24)</sup>이 보고한 바와 같이 MIBG는 양성 및 악성 갈색세포종 뿐만 아니라 부신 수질이 증식된 곳에도 선택적으로 추적된다는 사실과 일치하는 소견이고 수술방법의 선택에도 도움이 되었다. 본 증례에서와 같이 MEN type 2의 갈색세포종은 대부분이 양성이어서 수술이 가능하나 전신상태가 불량하거나 전이가 된 경우에는 대량의 <sup>131</sup>I-MIBG를 이용한 치료도 시도하여 볼 수 있으리라 판단된다<sup>25-26)</sup>.

## 결 론

저자들은 남매에서 발생한 MEN type 2의 환자에서 방사성핵종을 이용한 신티그람을 실시하여 특징적인 소견을 관찰할 수 있었기에 문헌고찰과 함께 보고하는 바

이다.

## REFERENCES

- 1) Bonn HG III: *Diagnosis of the multiglandular endocrine neoplasia. Clin Chem* 36:711-718, 1990
- 2) Leshin M: *Multiple endocrine neoplasia. In: Wilson JD, Foster DW eds. William's textbook of endocrinology 7th ed. p1274-1289 Philadelphia WB Saunders Co. 1985*
- 3) 박정배, 김계영, 길현교, 백혜진, 이영천, 최문기, 김연근, 김교명, 이영주, 최창식: 제 2 형 다발성 내분비선종 I에 보고. *대한의학협회지* 32:675-682, 1989
- 4) 한명희, 김진희, 김문재, 김기수, 김삼수: 제 2 형 다발성 내분비선종 I예. *대한내과학회잡지* 38:835-841, 1990
- 5) Adams BK, Fataar A, Byrne MJ, Levitt NS, Matley PJ: *Pentavalent technetium-99m (V)-DMSA uptake in a pheochromocytoma in a patient with Sipple's syndrome. J Nucl Med* 31:106-108, 1990
- 6) Westra G, Gadez A, Horst W: *A convenient method for the preparation of <sup>99m</sup>Tc-(V)-DMSA. Int J Appl Radiat Isot* 36:311-312, 1985
- 7) Eisenberg AA, Wallerstein H: *Pheochromocytoma of the suprarenal medulla (paraganglioma): A clinicopathologic study. Arch Pathol* 14:818-836, 1932
- 8) Sipple JH: *The association of pheochromocytoma with carcinoma of the thyroid gland. Am J Med* 31:163-166, 1961
- 9) Steiner AL, Goodman AD, Power SR: *Study of a kindred with pheochromocytoma, medullary thyroid carcinoma, hyperparathyroidism and Cushing's disease: Multiple endocrine neoplasia, type 2. Medicine* 47:371-409, 1968
- 10) Yokoyama A, Hata N, Saji H, et al: *Chemically designed <sup>99m</sup>Tc-radiopharmaceuticals for tumor diagnosis: <sup>99m</sup>Tc-DMSA. J Nucl Med* 22:p 69, 1981
- 11) Ohta H, Yamamoto K, Endo K, et al: *A new imaging agent for medullary carcinoma of the thyroid. J Nucl Med* 25:323-325, 1984
- 12) Ohta H, shane FI, Endo K, et al: *Images of liposarcoma using Technetium-99m bleomycin and Technetium-(V)-99m DMSA: Clin Nucl Med* 12:842-844, 1986
- 13) Ohta H, Ishii M, Yoshizumi M, et al: *Is ECT imaging with Tc-(V)-99m dimercaptosuccinic acid useful to detect lung metastasis in osteosarcoma?. Clin Nucl Med* 10:13-15, 1985
- 14) Endo K, Ohta H, Torizuka K, et al: *Technetium-99m (V)-DMSA in the imaging of medullary thyroid carcinoma. J Nucl Med* 28:253, 1987
- 15) Arnstein NB, Juni TE, Sisson RN: *Recurrent medullary carcinoma of the thyroid demonstrated by thallium-201 scintigraphy. J Nucl Med* 27:1568, 1986
- 16) Johnson DG, Coleman E, MoCook TA, et al: *Bone and liver images in medullary carcinoma of the thyroid gland: Concise communication. J Nucl Med* 25:419-422, 1984
- 17) Berche C, Mach JP, Lumbroso JD, et al: *Tomoscintigraphy for detecting gastrointestinal and medullary thyroid cancers: First clinical results using radiolabeled monoclonal antibody to carcinoembryonic antigen. Br Med J* 285:1447-1451, 1982
- 18) Ohta H, Endo K, Fujita T, et al: *Sipple's syndrome with liver tumors examined by iodine-131 MIBG and technetium-99m (V)-DMSA. J Nucl Med* 29:1130-1135, 1988
- 19) Becker W, Borner W, Reiners C: *Tc-99m-(V)-DMSA: The new sensitive and specific radiopharmaceutical for imaging metastasis of medullary thyroid carcinoma. In: Multiple endocrine neoplasia Type 2, Hor Metab Res* 21: supp:31-34, 1989
- 20) Shapiro B, Copp TE, Sisson JC, et al: *Iodine-131 metaiodobenzylguanidine for the locating of suspected pheochromocytoma. J Nucl Med* 26:576-585, 1988
- 21) Mahjstedt J: *Clinical value of adrenomedullary scintigraphy with <sup>131</sup>I-MIBG. Nucl Comp* 14:318-323, 1983
- 22) Sone T, Fukunaga M, Otsuka N, et al: *Metastatic medullary thyroid cancer: Location with iodine-131 metaiodobenzylguanidine. J Nucl Med* 26:604-608, 1985
- 23) Schober O, Gratz KF, Hundeshagen H: *Iodine-131 MIBG for locating pheochromocytoma. J Nucl Med* 27:1222, 1986
- 24) Nakajo M, Shapiro B, Copp J, et al: *The normal and abnormal distribution of the adrenomedullary imaging m-[I-131] iodobenzylguanidine (I-131 MIBG) in man: Evaluation by scintigraphy. J Nucl Med* 24:672-682, 1983
- 25) Sisson JC, Shapiro B, Beierwaltea WH, et al: *Radio-pharmaceutical treatment fo malignant pheochromocytoma. J Nucl Med* 24:197-206, 1984
- 26) Sandler MP: *The expanding role of MIBG in clinical medicine. J Nucl Med* 29:1457-1459, 1988