

# RET 원발암 유전자의 돌연변이가 확인된 제 2a형 다발성 내분비종(MEN 2a) 2예

가톨릭대학교 의과대학 내과학교실, 성모자애병원 병원병리과<sup>2</sup>

김지희 · 전은경 · 김경희 · 맹이소<sup>2</sup> · 유순집 · 한제호 · 문성대

**=Abstract=**

## Two cases of RET proto-oncogene mutation in multiple endocrine neoplasia type 2a

Jee Hee Kim, M.D., Eun Kyoung Jeon, M.D., Kyoung Hee Kim, M.D.,  
Lee So Maeng, M.D.<sup>2</sup>, Soon Jip Yoo, M.D., Je Ho Han, M.D. and Sung Dae Moon, M.D.

Department <sup>1</sup> of Internal Medicine and Hospital Pathology<sup>2</sup>, Our Lady of Mercy Hospital,  
The Catholic University of Korea College of Medicine, Seoul, Korea

Multiple endocrine neoplasia type 2a (MEN 2a) is an autosomal dominant disease that manifests with medullary carcinoma of the thyroid (MCT), pheochromocytoma, and less commonly as hyperparathyroidism. MEN 2b is closely related to MEN 2a because both diseases involve mutations in the RET proto-oncogene. Almost all patients with MEN 2a have been found to harbor point mutations in the RET proto-oncogene. Since there is a strong genotype-phenotype correlation in MEN 2, the detection of RET mutations has had a major impact on the early recognition and treatment of MEN 2. RET analysis should be performed in all patients with MEN 2 and in their familial relatives. We report two cases of MEN 2a manifesting as MCT and bilateral pheochromocytoma. Mutational analysis showed that these patients from two unrelated families had RET proto-oncogene mutations at codons 631 and 634. Mutation at codon 631 is extremely rare, especially found in Korean families with MEN 2a.(Korean J Med 73:S994-S1002, 2007)

**Key Words :** Multiple endocrine neoplasia, RET proto-oncogene, Pheochromocytoma, Medullary carcinoma of thyroid

### 서 론

제 2형 다발성 내분비종(multiple endocrine neoplasia type 2a, MEN 2a)은 상염색체 우성으로 유전하는 질환으로 갑상선 수질암, 갈색세포종, 부갑상선증식증 등이 함께 발생하는 증후군이다. 갑상선 수질암은 약 95%에서 발현하며 보통 양측엽을 침범하고, 갈색세포종은 약 50%에서 발견되며, 약 70%에서 양측성으로 발생한다. 그리고 다발성 부갑상선증식증은 약 20~30%에서 발생한다. 1961년 Sipple 등<sup>1)</sup>이 최초로 MEN 2a를 보고한

이후, 1987년 가족성 수질암과 MEN 2a를 유발하는 유전자가 상염색체 10번에 위치하는 것으로 알려지게 되었고, RET 원종양유전자의 돌연변이가 그 원인으로 밝혀졌다. 우리나라에서는 1998년 이 등<sup>2)</sup>이 국내 최초로 제 2a형 다발성 내분비종 3가계에서 엑손 10과 11의 염기서열분석으로 RET 원종양유전자의 코돈 618과 634의 돌연변이를 보고하였다. 2002년 김 등<sup>3)</sup>은 갑상선 유두암이 동반된 MEN 2a에서 RET 원종양유전자의 코돈 631에서 새로운 돌연변이 증례를 국내학회지에 처음으로 보고하였으며, 2006년 배 등<sup>4)</sup>은 한국인 MEN 2a 2가계에서

• Received : 2006. 8. 28

• Accepted : 2006. 11. 3

• Correspondence to : Sungdae Moon, #665 Bupyong-dong Bupyong-gu, Incheon, 403-720, Korea, Dept. of Internal Medicine, Our Lady of Mercy Hospital, The Catholic University of Korea E-mail : smoon@catholic.ac.kr

코돈 631의 RET 돌연변이를 국제학술지에 보고하였다. MEN 2a에서 RET 원종양유전자의 코돈 631에 돌연변이가 보고된 것은 현재까지 한국인 가계에서만 보고된 새로운 위치이다. 본 증례들은 갑상선 수질암과 양측성 갈색세포종이 있는 MEN 2a에서 RET 원종양유전자의 코돈 631, 634에서 돌연변이가 확인되어 문헌고찰과 함께 보고하고자 한다.

### 증 례 1

**환 자 :** 길○옥, 여자, 62세

**주 소 :** 심계항진

**현병력 :** 내원 전날 저녁부터 발생한 심계항진과 두통을 주소로 내원하였다.

**과거력 :** 10년 전부터 본원에서 고혈압과 당뇨병을 진단받고 경구 혈당강하제 및 혈당강하제를 복용하고 있었다. 1991년부터 심계항진으로 본원 순환기내과에서 통원진료를 받아 왔으며, 1998년에는 심아래벽 및 비 Q 파 심근경색증으로 두 차례 입원하였다.

**가족력 :** 환자의 언니, 어머니, 4자녀 모두 고혈압 혹은 당뇨병을 부인하였다.

**진찰 소견 :** 환자는 만성병색을 띄고 있었으며 의식은 명료하였고, 혈압은 160/100 mmHg, 맥박수는 115회/분, 호흡수는 30회/분, 체온은 36°C이었으며, 두경부의 촉진상 종괴는 없었고, 흉부, 복부 및 사지에서도 특이한 이상소견은 없었다. 안저검사에서 고혈압성 망막병증은 있었으나 망막혈관종은 없었다.

**일반검사 소견 :** 말초혈액 검사에서 백혈구 9,290/mm<sup>3</sup>, 헤모글로빈 13.3 g/dL, 혈소판 245,000/mm<sup>3</sup>이었고, 혈청 전해질검사에서 Na 144 mEq/L, K 4.0 mEq/L, Cl 104 mEq/L이었으며, BUN 12.5 mg/dL, creatinine 1.06 mg/dL 등도 정상이었다. 생화학 검사결과 공복혈당 130 mg/dL, 칼슘 9.2 mg/dL, 인 4.0 mg/dL이었으며, 간기능검사는 정상이었다.

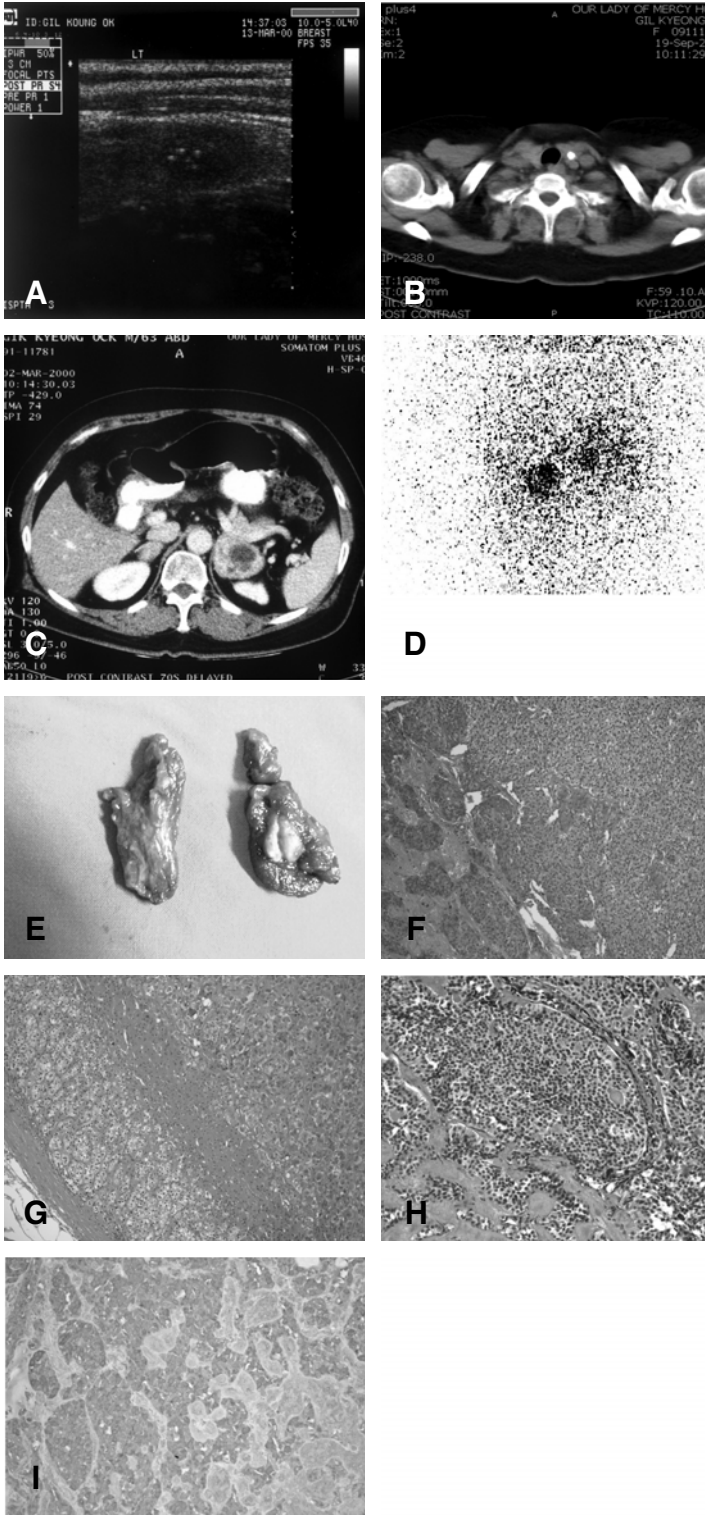
**내분비 검사 소견 :** 부갑상선호르몬(정상 범위: 12-72 pg/mL)은 23.78 pg/mL로 정상이었고, 갑상선기능검사도 정상이었다. 자극 없이 시행한 혈중 칼시토닌(정상 범위: 10 pg/mL 이하) 154.87 pg/mL, CEA (정상 범위: 5 ng/mL 이하) 7.84 ng/mL로 증가되어 있었다. 24시간 소변에서 VMA (정상 범위: 2-10 mg/day) 11.73 mg/day, 에피네프린(정상 범위: 0-40 µg/day) 38.19 µg/day, 노르에피네프린(정상 범위: 0-40 µg/day) 105.54 µg/day, 메타

네프린(정상 범위: 0-1.2 mg/day) 1.22 mg/day이었다. 기저 혈장 ACTH (정상 범위: 10-60 pg/mL) 14.1 pg/mL, 혈중 cortisol (정상 범위: 5-25 µg/dL)은 11.7 µg/dL이었다. 혈중 renin (정상 범위: 0.68-1.36 ng/mL) 및 aldosterone (정상 범위: 10-160 pg/mL)치는 각각 1.07 ng/mL, 129.39 pg/mL로 정상이었다.

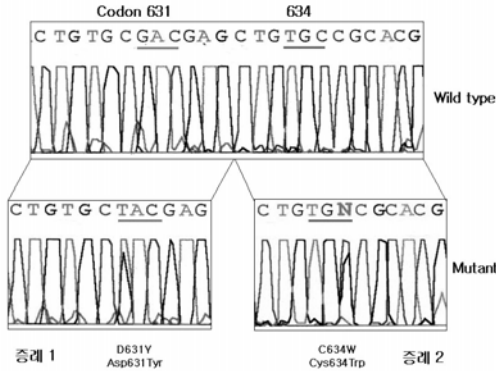
**방사선 검사소견 :** 갑상선 초음파검사상 좌엽에 1.4 cm 크기의 석회화를 동반한 저에코의 종괴음영이 관찰되었고(그림 1A), 두경부 전산화 단층촬영에서도 좌측 갑상선에 석회화를 동반한 종물이 관찰되었으며, 갑상선의 주위조직의 침윤이나 림프절의 종대소견은 없었다(그림 1B). 복부 전산화 단층촬영에서 좌측에 직경 6.0 cm, 우측에 직경 3.5 cm의 부신종괴가 양측에서 관찰되었고(그림 1C), MIBG 스캔에서도 양측 부신에서 동위원소 섭취가 증가되어 있었다(그림 1D).

**치료 및 경과 :** 환자는 입원하였으며 당뇨병은 인슐린으로 치료하였다. 혈압조절을 위해 복용하고 있던 칼슘차단제에 알파차단제를 추가하였다. 혈액 및 소변검사와 방사선학적 소견으로 양측 갈색세포종과 갑상선 수질암을 동반한 다발성 내분비종으로 진단하고 혈압조절 후 전신마취 상태에서 양측 부신전절제술을 시행하였다. 수술소견상 우측에는 4.0×2.9 cm으로 국소성 출혈과 괴사를 동반한 갈색종괴가 관찰되었고, 좌측에는 6.0×4.5 cm 크기의 피막에 잘 둘러싸여 있는 낭성변성을 동반한 갈색종괴가 관찰되었다. 절제된 종양에 대한 병리조직 검사결과 양측 부신의 갈색세포종으로 확진되었다(그림 1F, 1G). 수술 중 혈압은 지속적으로 160/100 mmHg이하로 유지되었다. 수술 후에는 혈압약을 투여하지 않아도 정상혈압으로 유지되었고, 부신 기능저하증에 대한 스테로이드 정주와 당뇨병에 대한 인슐린치료를 병행하여 환자의 상태가 안정되었다. 양측 부신전절제술 후 5년이 경과하여 갑상선전절제술을 시행하였다. 수술소견상 좌측 갑상선에 4×4×2 cm 크기의 종괴가 관찰되었으며(그림 1E), 병리조직 검사 및 면역조직화학염색으로 갑상선 수질암을 확인하였다(그림 1H, 1I).

수술 후 혈중 칼시토닌은 9.29 pg/mL로 정상화되었으며, CEA 5.89 ng/mL로 감소되었다. 24시간 소변에서 VMA 2.5 mg/day, 메타네프린 0.25 mg/day로 정상화되었다. 환자는 수술 후 합병증 없이 퇴원하였고, 현재 외래에서 당질 및 염류코르티코이드, 갑상선호르몬과 칼슘제제, 경구 혈당강하제를 투여하면서 추적관찰 중이다.



**Figure 1.** Radiographic and histological findings in MEN type 2a (case 1). Thyroid sonogram shows a 1.5-cm sized round mass with calcification in the left lobe (A). CT scan of the neck showing a 1.5-cm sized round mass with calcification in the left lobe (B). Abdominal CT scan shows a 6.1-cm sized heterogeneous round mass with internal cystic changes in the left adrenal gland and a 3.5-cm round mass in the right adrenal gland (C). Posterior view of the MIBG scan shows increased radioactivity in both adrenal glands (D). The thyroid mass in the left lobe is well encapsulated and appears as a yellowish mass with calcification at the cut surface (E). Histological findings in the left (F) and right (G) adrenal glands showing pheochromocytomas (H&E stain  $\times 400$ ). Microscopic picture of medullary thyroid carcinoma showing a solid and lobular pattern in abundant amyloid deposits (H&E stain  $\times 400$ ). Immunohistochemical staining of the medullary thyroid carcinoma with monoclonal anti-calcitonin antibody ( $\times 400$ ) (I).



**Figure 2.** Genomic DNA sequence analysis (5') of exon 11 in the RET proto-oncogene. The heterozygous GAC/TAC mutation at codon 631 (case 1) and TGC/TGG mutation at codon 634 (case 2). Each area of the G/T and C/G substitution is underlined.

**유전자 검사 :** 환자의 말초혈액을 채취하여 QIAamp DNA Blood Midi kit (QIAGEN, Valencia, CA)을 이용하여 genomic DNA를 분리하였다. RET 유전자의 돌연변이가 흔하게 보고된 엑손 10, 11, 16 등에 특이한 프라이머를 제작하여 증합연쇄반응으로 증폭하였으며, Applied Biosystem사의 ABI3100 Prism automatic sequencer를 이용하여 직접 염기서열 분석을 시행하였다. 이 중 엑손 11의 코돈 631을 증폭하기 위한 전방향 프라이머로는 GCA/TAC/GCA/GCC/TGT/ACC/C를, 후방향 프라이머로는 GAC/AGC/AGC/ACC/GAG/ACG/AT를 이용하였으며, 열변성 온도는 섭씨 94도에서 5분간, 불임온도는 56도에서 1분간, 신장반응은 72도에서 10분간, 총 40회의 증합연쇄반응을 시켰다. 그 결과 엑손 11의 코돈 631에서 GAC가 TAC로 치환된 RET 원종양유전자의 돌연변이가 발견되어 제 2a형 다발성 내분비종으로 진단하였다(그림 2). 환자의 직계가족에 대한 유전자검사를 시행한 결과 환자의 둘째 딸이 같은 위치에서 RET 원종양유전자의 돌연변이가 있음을 확인하였다(그림 3).

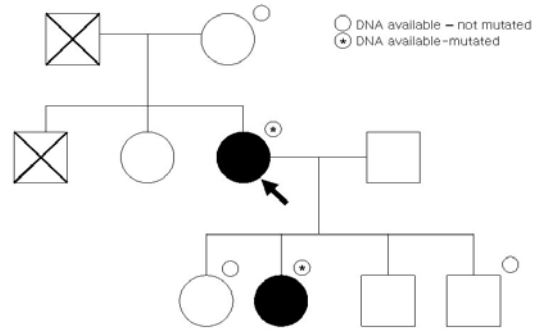
### 증 례 2

**환 자 :** 김○예, 여자, 54세

**주 소 :** 심계항진

**현병력 :** 내원 1달 전부터 발생한 심계항진을 주소로 내원하였다.

**과거력 :** 5년 전 B형 간염 바이러스에 의한 간경화증



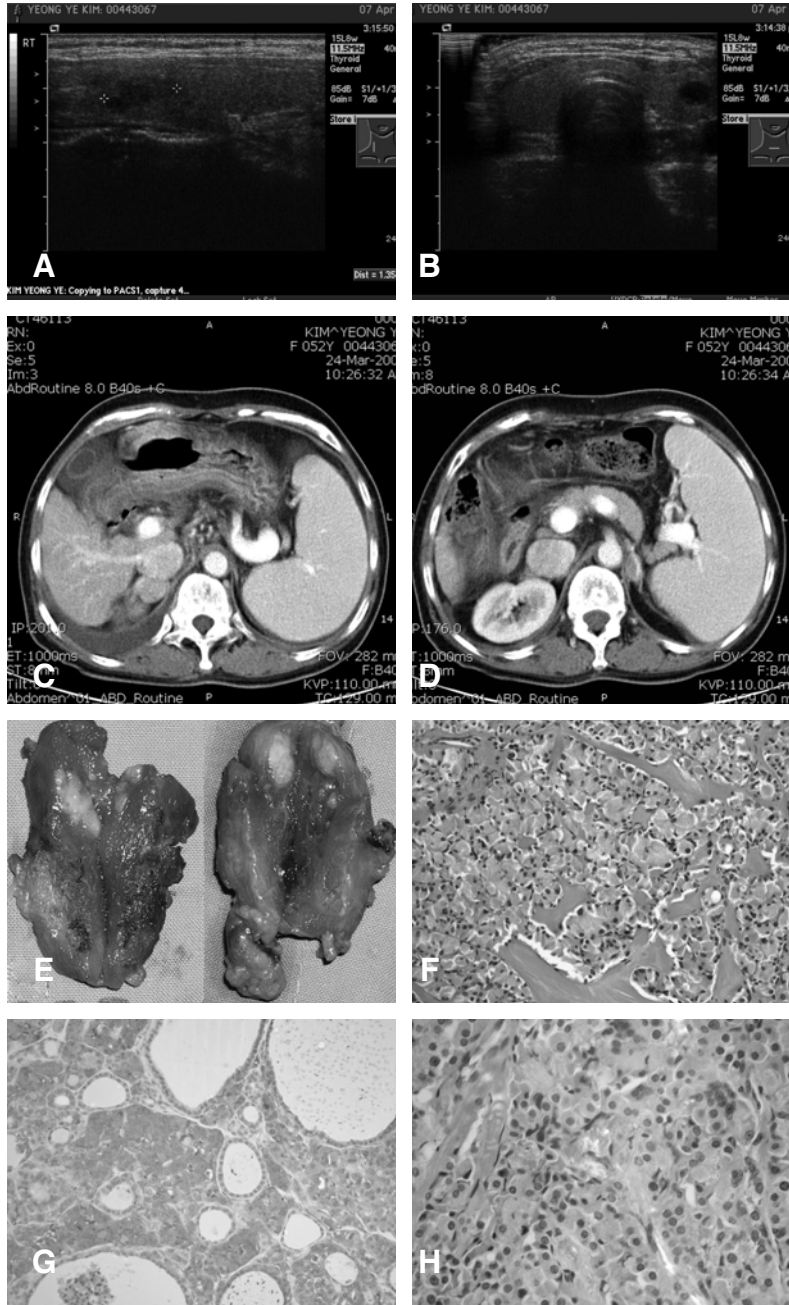
**Figure 3.** Pedigree of case 1. The small superscript circles to the upper right of the symbols of the family members designate those individuals for whom DNA was available for analysis. The small superscript circles with an asterisk (\*) in the middle represent the individuals who have the confirmed mutation. The arrow indicates the proband.

으로 진단받았으며, 당시에 복부 전산화 단층촬영상 오른쪽에 2.5 cm 크기의 부신종괴 및 왼쪽에 부신증식증이 있었고, 24시간 소변검사에서 메타네프린이 증가되어 있었으나 당시에는 뚜렷한 증상이 없는 상태여서 환자 스스로 경과관찰을 받지 않았으며, 2005년 10월에는 식도 정맥류출혈로 본원에서 내시경적 혈관결찰술을 받았다.

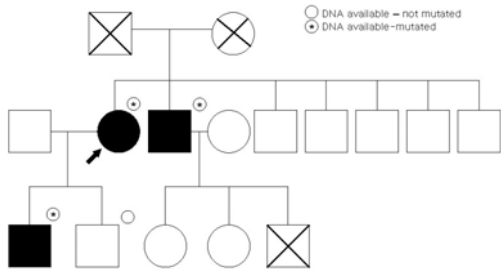
**가족력 :** 환자의 남동생이 급성 심근경색증으로 치료 받았으며, 임상소견만으로 MEN 2a 진단하에 모병원에서 전갑상선 절제술과 우측 부신절제술을 받았다.

**진찰 소견 :** 환자는 급성병색을 띠고 있었으며 의식은 명료하였고, 혈압은 90/60 mmHg, 맥박수는 72회/분, 호흡수는 20회/분, 체온은 36.4℃이었고, 두정부에서 촉진되는 종괴는 없었으나 결막은 창백해 보였다. 오른쪽 흉부에서 호흡음이 감소되어 있었고, 복부 및 사지소견에서 경도의 복부팽만과 함께 양쪽 하지에서는 3도의 오목부종이 관찰되었다.

**일반 검사 소견 :** 말초혈액 검사에서 백혈구 1,700/mm<sup>3</sup>, 헤모글로빈 9.3 g/dL, 혈소판 25,000/mm<sup>3</sup>이었고, 혈청 전해질 검사결과 Na 134 mEq/L, K 3.5 mEq/L, Cl 103 mEq/L이었으며, BUN 15.3 mg/dL, creatinine 1.1 mg/dL로 정상소견을 보였다. 생화학 검사 결과 공복혈당 196 mg/dL, 칼슘 7.6 mg/dL, 인 1.8 mg/dL이었으며, 간기능 검사에서는 AST 115 IU/L, ALT 71 IU/L, Alk-P 316 IU/L, r-GTP 15 IU/L, protein 7.3 g/dL, albumin 2.7 g/dL이었다. Prothrombin time 20.6초, activated



**Figure 4.** Radiographic and histological findings in MEN type 2a (case 2). Thyroid sonogram shows a 1.3-cm sized oval mass in the right lobe (A) and a 0.64-cm sized round mass in the left lobe (B). Abdominal CT scan shows a 2.5-cm sized heterogeneous round mass in the right adrenal gland (C) and hyperplasia in the left adrenal gland (D). The mass in the left lobe of the thyroid is a well-encapsulated yellowish mass. A mass with irregular margins was observed in the right lobe (E). Histological findings of medullary thyroid carcinoma, H&E stain ( $\times 400$ ) (F), The presence of increased CEA reactivity ( $\times 200$ ) (G) and Congored activity ( $\times 400$ ) (H).



**Figure 5.** Pedigree of case 2. The small superscript circles to the upper right of the symbols of the family members designate those individuals for whom DNA was available for analysis. The small superscript circles with an asterisk (\*) in the middle represent the individuals who have the confirmed mutation. The arrow indicates the proband.

partial thromboplastin time 46.2초, B형 간염바이러스 항원은 양성이었고, B형 간염바이러스 항체는 음성이었다. 그리고 AFP는 68.6 ng/mL이었다.

**내분비 검사 소견 :** 부갑상선호르몬은 23.34 pg/mL로 정상이었으며, 자극없이 시행한 혈중 칼시토닌 355.25 pg/mL로 증가되어 있었고, CEA도 24.80 ng/mL로 증가되어 있었다. 24시간 소변에서 VMA 7.6 mg/day, 에피네프린 33.46 µg/day로 정상이었으며, 노르에피네프린은 141.11 µg/day, 메타네프린 1.62 mg/day은 증가되어 있었다. 기저혈장 ACTH 49.41 pg/mL, 혈중 cortisol은 12.6 ug/dL이었다. 혈중 에피네프린(정상 범위 0-20 pg/mL) 102.02 pg/mL, 노르에피네프린(정상 범위 0-90 pg/mL) 479.85 pg/mL로 증가되어 있었고, renin, aldosterone 치도 각각 10.58 ng/mL, 1427.02 pg/mL로 증가되어 있었다.

**방사선 검사 소견 :** 갑상선 초음파검사서 우엽에 1.3×0.88×0.67 cm 크기의 경계가 불분명한 저에코의 종괴음영이 관찰되었고(그림 4A), 좌엽하부에 1.3 cm 크기의 낭성종괴, 좌엽상부에는 0.64 cm 크기의 저에코 종괴음영이 관찰되었다(그림 4B). Tc-99m 스캔상에서 이상소견은 없었다. 복부 전산화 단층촬영에서 우측에 2×3.1 cm 크기의 종괴(그림 4C), 좌측에도 부신의 과형성이 관찰되었다(그림 4D).

**치료 및 경과 :** 환자는 초음파를 이용한 갑상선 조직검사를 시행하여 갑상선 수질암증을 진단하였다. 혈액 및 소변검사와 방사선학적 소견으로 양측 갈색세포종과 갑상선 수질암을 동반한 MENA 2a 진단하에 식도 정맥류 출혈의 예방을 위해 복용하던 베타차단제에 알파차

단제를 추가하였다. 갑상선 전절제술 전에 부신 절제술을 시행하려 했으나 간경화로 인한 차일드 스코어 9점으로 복강내 수술위험성 때문에 갑상선 전절제술을 먼저 시행하였다. 수술 중 혈압은 지속적으로 140/80 mmHg이하로 유지되었고, 수술 후에도 베타차단제와 알파차단제를 투여하여 정상 혈압으로 유지되었다. 수술 소견상 좌측상부에 0.5×0.8 cm 크기의 피막에 잘 둘러싸여 있는 종괴가 하부에는 0.5×0.5 cm 크기의 낭성종괴가 관찰되었고, 우측에도 1.0×0.5 cm의 경계가 불분명한 종괴가 관찰되었다(그림 4E). 절제된 종양에 대한 병리조직검사 및 면역조직화학염색으로 갑상선 수질암을 진단하였다(그림 4F-4H). 환자는 입원하고 있는 동안 지속적으로 간경변증에 의한 복수 및 흉수에 대한 치료를 받았으며, 당뇨병은 인슐린으로 치료받았다. 수술 후 혈중 칼시토닌은 55.77 pg/mL로 감소하였으며, CEA도 14.69 ng/mL로 감소되었다. 환자는 수술 후 합병증 없이 퇴원하였고, 현재 외래에서 베타차단제와 알파차단제, 그리고 갑상선 호르몬제와 인슐린, 항바이러스제 등을 복용하면서 부신 절제술을 위해 간기능이 호전되기를 기다리고 있다.

**유전자 검사 :** 증례 1에서 기술한 동일한 방법으로 환자의 말초혈액에서 genomic DNA를 분리하였고, 엑손 10, 11, 16 등에 대한 직접 염기서열 분석을 하였다. 이 중 엑손 11의 코돈 634에서 TGC의 cystein이 TGG의 tryptophan으로 치환된 RET 원종양유전자의 이형접합체 과돌연변이가 발견되어 제 2a형 다발성 내분비종으로 진단하였다(그림 2). 환자의 직계가족에 대한 유전자검사를 시행한 결과 환자의 첫째 아들과 남동생에서 동일한 위치에서 RET 원종양유전자의 돌연변이를 확인하였다(그림 5).

## 고 찰

제 2형 다발성 내분비종은 RET 원종양유전자의 돌연변이로 다양한 내분비 종양이 발생하는 상염색체 우성의 유전질환으로 임상양상에 따라 2a형, 2b형 그리고 가족성 갑상선 수질암의 세 가지 형태로 분류한다<sup>5)</sup>. 제 2a형 다발성 내분비종은 제 2형 다발성 내분비종의 75%를 차지하며, 갑상선 수질암과 주로 양측성의 갈색세포종을 동반하며, 부갑상선증식증 혹은 선종을 특징으로 하는 가족력을 보이는 증후군이다<sup>6)</sup>. 그 외에 피부 아밀로이드양 태선이 동반된 변이종, 혹은 Hirschsprung 병

을 동반한 변이종 등이 분류에 추가되고 있다<sup>5)</sup>.

제 2a형 다발성 내분비종에서 갑상선 수질암은 약 90% 정도에서 발견되며 칼시토닌을 분비하고 주변 림프절 및 폐, 간, 뼈 등으로 전이되는 악성종양이다. 과거에는 종양표지자로써 칼시토닌을 갑상선 수질암의 조기진단에 사용하기도 하였으나 현재는 유전자진단이 가능해짐에 따라 선별검사보다는 수술 후 추적검사에 사용되고 있다<sup>5)</sup>. 최근에는 제 2형 다발성 내분비종의 환자가족을 대상으로 *RET* 원종양유전자의 돌연변이를 확인함으로써 임상증상이나 생화학적 검사를 시행하는 것보다 조기에 고위험 환자를 선별할 수 있을 뿐만 아니라 효과적인 임상적 중재가 가능해 졌으며, 돌연변이가 없는 사람에게는 불필요한 추적검사를 줄일 수 있게 되었다<sup>7)</sup>. 그리고 제 2형 다발성 내분비종에서 갈색세포종은 일측성 혹은 양측성으로 발생하기 때문에 갈색세포종이 양측성으로 발생한 경우 제 2형 다발성 내분비종을 의심해 보아야 한다. 본 증례에서도 2예 모두 임상증상 및 생화학적 검사에서 갈색세포종이 먼저 진단되었다. 증례 1은 수술 후 조직학적으로 양측 갈색세포종을 확진한 예이고, 증례 2는 임상증상과 생화학적 검사에서 갈색세포종이 선별되었으며 복부 전산화 단층촬영에서 양측에 부신종괴가 발견되어 제 2형 다발성 내분비종에 대한 선별검사를 시행하였으며 그 결과 혈중 칼시토닌이 증가되어 있어서 갑상선초음파 검사로 종괴를 확인하였다. 또한 유전자진단을 통해 *RET* 유전자의 돌연변이가 확인되면서 제 2형 다발성 내분비종으로 확진된 예이다. 따라서 생화학검사 결과가 정상치의 상한을 유지한 증례 2에서는 유전자 검사가 진단에 매우 유용하였다. 간기능의 이상 때문에 갈색세포종에 대한 수술적 진단은 못하였지만 생화학적검사 및 유전자 검사를 통한 *RET* 유전자의 돌연변이의 발견, 갑상선수질암 등이 진단된 것으로 보아 복부 전산화 단층촬영에서 관찰된 우측 부신의 종괴와 좌측 부신의 증식증은 양측성의 갈색세포종으로 의심되지만 후에 수술을 통한 확진을 하여야 할 것으로 생각된다. 그리고 제 2형 다발성 내분비종에서 편측에만 갈색세포종이 진단되어 일측성 부신절제술을 시행할 경우 반대측 부신에서 갈색세포종이 발생하는 것을 주의 깊게 관찰하여야 한다. 원발성 부갑상선 기능항진증은 제 2형 다발성 내분비종에서 20~30%에서 발생하며, *RET* 원종양유전자의 코돈 634에 돌연변이가 있는 경우 높은 빈도로 나타나는 것으로 보고되어 있지만<sup>8,9)</sup>, 본 증례 2에

서는 원발성 부갑상선 기능항진증은 발견되지 않았다.

제 2a형 다발성 내분비종에서 지금까지 알려진 *RET* 원종양유전자의 돌연변이 위치를 보면 엑손 11의 코돈 634에서 85~87%로 가장 흔하게 발견되고 있으며, 다음으로 엑손 10의 코돈 620, 618, 611, 609 등의 순서로 발견되고 있다. 엑손 11의 코돈 634 부위에 *RET* 원종양유전자의 돌연변이가 있는 경우 갈색세포종 또는 부갑상선기능항진증이 자주 동반되는 것으로 보고되었다<sup>8-10)</sup>. 이러한 *RET* 원종양유전자는 10번 염색체의 동원체에 인접해 있으며 세포원형질막에 부착된 티로신키나제 수용체인 *RET* 단백을 기호화하는데, *RET* 단백질은 시스템인 아미노산이 풍부한 세포의 분획과 카르복실기 말단으로 구성된 세포내 분획으로 구성되어 있다. *RET* 티로신키나제를 구성하는 아미노산 중 한 개의 아미노산을 변환시키는 유전성 돌연변이에 의하여 티로신키나제가 활성화되어 다발성 내분비종이 유발되며, DNA 염기순서의 분석을 이용하면 제 2형 다발성 내분비종 초발환자의 98%에서 *RET* 원종양유전자의 돌연변이를 확인할 수 있다. 제 2a형 다발성 내분비종의 원인이 되는 변이는 세포의 분획의 시스템이 다른 아미노산으로 대체되는 돌연변이가 95%이고, 이 중 코돈 634의 돌연변이가 85%를 차지한다<sup>11)</sup>. 본 증례 1에서 관찰된 비시스템인 코돈 631의 돌연변이 또한 시스템인 코돈 630 혹은 634의 돌연변이와 마찬가지로 이황연결(disulfide-link)된 *RET* 원종양 유전자의 이합체화(dimerization)를 활성화하여<sup>12)</sup> 종양형성에 기여할 것으로 보이지만 앞으로 이에 대한 연구가 더 추가되어야 할 것이다.

특수한 *RET* 원종양유전자 코돈의 돌연변이는 제 2형 다발성 내분비종의 각 아형과 갑상선 수질암의 발생 시기 및 악성도와 상관관계가 높아 치료방향의 결정에 중요한 역할을 하는 것으로 알려져 있다<sup>5)</sup>. 즉, 갑상선 수질암의 악성화도와 위험도에 따라 세 가지 군으로 나누고 갑상선 절제술의 시기와 수술범위 등을 정하게 된다. 최고위험군은 제 2b형 다발성 내분비종이거나, *RET* 원종양유전자의 코돈 883, 918, 922 등에 돌연변이가 있는 경우로 생후 1년 이내에 이미 현미경적 갑상선 수질암이 흔하며, 전이성 병변도 보고되고 있으며, 생후 6개월 안에 갑상선 전절제술을 받아야 한다. 본 증례 2와 같은 고위험군은 코돈 609, 611, 618, 620, 634 등에 돌연변이가 있는 경우로써 5세 이전에 갑상선 절제술 및 후부의 피막을 동시에 제거하여야 한다. 저위험군은 코돈

768, 790, 791, 804, 891 등에 돌연변이가 있는 경우로써 생물학적 형태는 다양하지만, 대체로 갑상선 수질암이 천천히 자라고, 더 늦게 발생하는 것으로 보인다<sup>13,14</sup>). 갈색세포종은 코돈 609, 768, val804, 891 등의 돌연변이를 제외한 다른 모든 위치에서 돌연변이가 발견되었고, 코돈 634 돌연변이에서는 5~10세 이전에 갈색세포종의 발현이 보고되었다. 최고위험군과 고위험군의 코돈에 돌연변이가 있는 가계의 보인자는 갑상선절제술을 시행한 때부터, 혹은 5~7세 이후부터 매년 갈색세포종에 대한 선별검사를 받아야 하며, 저위험군인 경우에는 더 나중에 선별검사를 받아도 된다. 선별검사 계획을 세우기 전에 가족의 갈색세포종 발현양상도 고려하여야 한다.

또한, 코돈 634에 돌연변이가 있는 경우 부갑상선기능항진증이 발생할 가능성이 높으며 코돈 609, 611, 618, 620, 790, 791 등의 돌연변이에서는 코돈 634에서 보다 관련성이 적은 것으로 보고되고 있다<sup>8</sup>). 그러나 코돈 768, 891 위치의 돌연변이는 부갑상선 기능항진증의 발생은 드물며, 코돈 883, 918, 922 등에 돌연변이가 있는 제 2형 다발성 내분비종에서는 부갑상선 기능항진증이 발생하지 않는 것으로 알려져 있다<sup>8</sup>). 선별검사로는 코돈 634 돌연변이의 경우 해마다 부갑상선 호르몬과 혈청 칼슘을 측정하며, 그 후에는 2~3년 마다 측정하며, 가족력이 있는 경우 더 자주 검사하는 것이 좋다.

본 2증례들은 갑상선 수질암, 양측성 갈색세포종을 동반한 제 2a형 다발성 내분비종에서 RET 원종양유전자의 엑손 11의 코돈 631, 634에서 돌연변이가 확인되었으며, 코돈 631의 돌연변이는 산발성 갈색세포종에서는 외국의 문헌에도 보고된 바 있으나, 다발성 내분비종에서는 2006년 배 등<sup>4</sup>)이 한국인 가계에서 확인된 2예가 처음이며, 본 증례 1 역시 매우 드물게 한국인의 다발성 내분비종에서 확인되는 새로운 돌연변이 위치로 사료된다. 아직까지 코돈 631에 대한 위험도는 분류되지 못한 상태이며 향후 본 증례와 같은 환자들의 보고가 증가하면 예후에 대한 분류가 가능할 것으로 생각된다. 코돈 631의 돌연변이가 발견된 증례 환자의 딸은 아직 생화학적, 방사선학적 검사를 통한 선별검사에 응하지 않고 있지만 지속적으로 조기 진단을 통한 중재의 필요성을 강조할 계획이다. 그리고, 증례 2에서 관찰된 코돈 634의 돌연변이는 다발성 내분비종의 환자에서 가장 많이 보고되는 위치이며 국내에서도 1999년 양 등<sup>15</sup>)이 MEN 2a 가족에서 돌연변이를 보고한 바 있다. 갑상선 수질암을 동반한

양측성 갈색세포종의 수술은 양측 부신절제술을 시행한 후 갑상선 절제술을 시행하는 것이 원칙이나 본 증례 2에서는 간경변증에 의한 수술의 위험성으로 부신절제술을 시행하지 못 하였으며 갑상선 수질암에 대한 수술을 우선 시행하였다. 향후 지속적인 약물투여로 전신상태의 호전을 통한 수술 위험성이 줄어들면 전부신절제술 혹은 아전부신절제술이 필요할 것으로 생각된다. 선별 검사로 코돈 634에서 돌연변이가 발견된 환자의 아들 또한 생화학 및 방사선학적 검사를 통한 갈색세포종의 감시와 함께 예방적 갑상선 전절제술이 필요하다고 판단된다.

## 요 약

제 2a형 다발성 내분비종은 RET 원종양유전자의 돌연변이로 인하여 갑상선 수질암, 갈색세포종, 부갑상선 증식증 등의 다양한 내분비종이 발생하는 상염색체 우성의 유전질환이다. 제 2형 다발성 내분비종의 원인 유전자인 RET 원종양유전자의 돌연변이 발견은 환자의 예후를 결정하는 중요한 인자로 활용되고 있다. 제 2형 다발성 내분비종 가계에서 RET 원종양유전자의 돌연변이가 있는 보인자들은 임상조건이나 생화학 및 방사선학적 검사를 통한 조기선별로 효과적인 임상적 중재를 받을 수 있으며, 돌연변이가 없는 경우에는 불필요한 추적검사를 줄일 수 있게 되었다. 증례 1은 생화학 및 방사선학적 검사 그리고 수술 후 조직검사로 양측 부신의 갈색세포종을 진단하였고, 갑상선 초음파검사를 통한 갑상선 수질암과 RET 원종양 유전자의 분석을 통해 코돈 631의 돌연변이가 발견되어 제 2a형 다발성 내분비종을 확진하게 되면서 갑상선 전적출술을 시행한 예이다. 증례 2는 생화학 및 방사선학적 검사로 양측부신의 갈색세포종이 의심되었지만 간경화로 인한 수술위험성 때문에 부신 전적출술 혹은 아전적출술을 미루고 갑상선 수질암을 우선 치료하였으며, RET 원종양유전자의 코돈 634에서 돌연변이가 발견되어 제 2형 다발성 내분비종으로 진단한 예이다. 제 2형 다발성 내분비종에서 RET 원종양유전자의 코돈 631에서 돌연변이가 발견된 경우는 외국에서는 아직 보고된 예가 없으며 국내에서는 본 증례가 두 번째로서 매우 드문 예로 사료되어 문헌고찰과 함께 보고하는 바이다.

**중심 단어 :** 다발성 내분비종, RET 원종양유전자, 갈색세포종, 갑상선 수질암



## REFERENCES

- 1) Sipple JH. *The association of pheochromocytoma with carcinoma of the thyroid gland. Am J Med 31:163-166, 1961*
- 2) Lee MS, Hwang DY, Kim YH, Chung JH, Oh YS, Lee MK, Kim KW. *Mutation of ret proto-oncogene in 3 Korean families with MEN 2A: clinical use of new restriction sites for genetic diagnosis. Endocr J 45:555-561, 1998*
- 3) 김자경, 정혜원, 서혜선, 김대중, 정상수, 송영득, 권국환, 진윤미, 이미경, 임승길, 김일진, 강효정, 박재현, 박재갑. *갑상선 유두암이 동반된 제 2A형 다발성내분비선종 1예. 대한내분비학회지 17:730-738, 2002*
- 4) Bae SJ, Kim DJ, Kim JY, Park SY, Choi SH, Song YD, Ki CS, Chung JH. *A rare extracellular D631Y germline mutation of the RET proto-oncogene in two Korean families with multiple endocrine neoplasia 2A. Thyroid 16:609-614, 2006*
- 5) Brandi ML, Gaael RF, Angeli A, Bilezikian JP, Beck-Peccoz P, Bordi C, Conte-Devolx B, Falchetti A, Gheri RG, Libroia A, Lips CJ, Lombardi G, Mannelli M, Pacini F, Ponder BAJ, Raue F, Skogseid B, Tamburrano G, Thakker RV, Thomson NW, Tomassetti P, Tonelli F, Wellis SA Jr, Marx SJ. *Guidelines for diagnosis and therapy of MEN type I and type 2. J Clin Endocrinol Metab 86:5658-5671, 2001*
- 6) Steiner AL, Goodman AD, Powers SR. *Study of a kindred with pheochromocytoma, medullary carcinoma, hyperparathyroidism and Cushing's disease: multiple endocrine neoplasia, type 2. Medicine 47:371-409, 1968*
- 7) Gimm O, Sutter T, Dralle H. *Diagnosis and therapy of sporadic and familial medullary thyroid carcinoma. J Cancer Res Oncol 127:156-165, 2001*
- 8) Schuffenecker I, Virally-Monod M, Brohet R, Goldgar D, Conte-Devolx B, Leclerc L, Chabre O, Boneu A, Caron J, Houdent C, Modigliani E, Rohmer V, Schlumberger M, Eng C, Guillausseau PJ, Lenoir GM. *Risk and penetrance of primary hyperparathyroidism in multiple endocrine neoplasia type 2A families with mutations at codon 634 of the RET proto-oncogene. J Clin Endocrinol Metab 83:487-491, 1998*
- 9) 김형훈, 김현진, 정윤재, 민용기, 이명식, 이문규, 김광원, 기창석, 김종원, 정재훈. *한국인 갑상선 수질암 환자에서 RET 원종양유전자 점돌연변이 양상. 대한내분비학회지 18:360-367, 2003*
- 10) Frank-Raue K, Hoppner W, Frilling A, Kotzerke J, Dralle H, Hasse R, Mann K, Seif F, Kirchner R, Rendl J, Deckart HF, Ritter MM, Hampel R, Klempa J, Scholz GH, Raue F. *Mutations of the RET proto-oncogene in German multiple endocrine neoplasia families: relation between genotype and phenotype. J Clin Endocrinol Metab 81:1780-1783, 1996*
- 11) Thakker RV. *Multiple endocrine neoplasia: syndromes of the twentieth century. J Clin Endocrinol Metab 83:2617-2620, 1998*
- 12) Asai N, Iwashita T, Murakami H, Takanark H, Ohmori K, Ichihara M, Takahashi M. *Mechanism of RET activation by a mutation at aspartic acid 631 identified in sporadic pheochromocytoma. Biochem Biophys Res Commun 255:587-590, 1999*
- 13) Sobol H, Narod SA, Nakamura Y, Boneu A, Calmettes C, Chadenas D, Charpentier G, Chatal JF, Delepine N, Delisle MJ. *Screening for multiple endocrine neoplasia type 2A with DNA-polymorphism analysis. N Engl J Med 321:996-1001, 1989*
- 14) Toledo SP, dos Santos MA, Toledo Rde A, Lourenco Junior DM. *Impact of RET proto-oncogene analysis on the clinical management of multiple endocrine neoplasia type 2. Clinics 61:59-70, 2006*
- 15) 양희영, 박영진, 권혁준, 최국진, 박재갑. *다발성 내분비종증 2a 형 환자가족에서의 RET 유전자 배선돌연변이. 대한암학회지 31:867-875, 1999*