

## 제2B형 다발성 내분비 선종에 대한 RET 유전자의 점돌연변이 분석

고신대학교 의과대학 이비인후-두경부외과학교실,<sup>1</sup>  
부산대학교 의학전문 대학원 이비인후과학교실,<sup>2</sup> 내과학교실<sup>3</sup>  
김성원<sup>1</sup> · 이봉주<sup>1</sup> · 김주연<sup>1</sup> · 이강대<sup>1</sup> · 이병주<sup>2</sup> · 김인주<sup>3</sup>

### Analysis of RET Gene Point Mutation with Multiple Endocrine Neoplasia Type 2B

Sung Won Kim, MD<sup>1</sup>, Bong Ju Lee, MD<sup>1</sup>, Joo Yeun Kim, MD<sup>1</sup>,  
Kang Dae Lee, MD<sup>1</sup>, Byung Joo Lee, MD<sup>2</sup> and In Ju Kim, MD<sup>3</sup>

<sup>1</sup>Department of Otolaryngology-Head and Neck Surgery, Kosin University College of Medicine, Busan,  
<sup>2</sup>Department of Otolaryngology and <sup>3</sup>Internal Medicine, Pusan National University College of Medicine, Busan, Korea

#### —ABSTRACT—

**Background and Objective** : Multiple Endocrine Neoplasia type 2B (MEN 2B) is a syndrome associated with medullary thyroid carcinoma, pheochromocytoma, ganglioneuromatosis, marfanoid features and skeletal abnormalities. Since MEN 2B is an autosomal dominant disorder, early detection and treatment is crucial. Genetic analysis of RET proto-oncogene in a patient diagnosed as MEN 2B is reported. **Materials and Method** : A patient diagnosed as MEN 2B was studied at the department of Otolaryngology-Head and Neck Surgery at a tertiary hospital in 1992. Initially, DNA was extracted from the peripheral blood leukocyte of the patient and PCR amplification of exons 10, 11, 13, 14, 15, 16 was performed, followed by investigation of point mutation on RET proto-oncogene using DNA sequence analyzer. **Results** : The automatic DNA sequence analyzing method revealed normal findings at exon 10, 11, 13, 14, 15 while point mutation of ATG (Met) to ACG (Thr) at codon 918 of exon 16 at RET proto-oncogene. **Conclusion** : The author could identify the point mutation in a patient with MEN 2B by performing a genetic analysis of RET proto-oncogene. Although MEN 2B may be extremely rare it shows the worst prognosis and is inherited. Thus, the result of this study showing the mutations in this disease may be useful for genetic counselling. With genetic analysis of RET proto-oncogene, limitations of the conventional calcitonin stimulation test may be overcome. Moreover, the approach could be more ultimate and comprehensive through early diagnosis by carrying out this screening test for point mutations in the family members of the patient with MEN 2B. (J Clinical Otolaryngol 2007;18:79-85)

**KEY WORDS** : MEN 2B · Medullary thyroid carcinoma · RET proto-oncogene · Point mutation.

#### 서 론

유전성 갑상선 수질암은 다른 내분비 장애를 동반하지

않는 가족성 갑상선 수질암(Familial medullary thyroid carcinoma, FMTC), 동반하는 제 2형 다발성 내분비 선종(Multiple endocrine neoplasia 2, MEN 2)으로 분류

논문접수일 : 2007년 4월 3일

심사완료일 : 2007년 5월 11일

교신저자 : 이강대, 602-702 부산광역시 서구 압남동 34 고신대학교 의과대학 이비인후-두경부외과학교실

전화 : (051) 990-6470 · 전송 : (051) 245-8539 E-mail : kdlee@ns.kosinmed.or.kr

된다. MEN 2는 갑상선 수질암, 갈색세포종, 부갑상선 기능항진증(부갑상선 선종, 부갑상선 기능항진증)을 특징으로 하는 제 2A형 다발성 내분비 선종(MEN 2A)과 부갑상선 기능항진증은 없고, 골격 기형, 말판양 외모, 점막성 신경종, 장관의 신경절종을 특징으로 하는 제 2B형 다발성 내분비 선종(MEN 2B)으로 구분된다.<sup>1)</sup>

MEN 2B는 매우 드물지만, MEN 2B 유전자 보유자에서는 100%에서 갑상선 수질암이 발생하고, MEN 2A 또는 FMTC 환자에서 발생하는 갑상선 수질암에 비해 발병연령이 평균 10세 정도 앞서고 임상적으로 가장 공격적인 양상을 보이기 때문에, 조기에 진단하여 예방적인 갑상선 절제술로 치료를 하는 것이 예후에 매우 중요하다. 갑상선 수질암의 진단에 calcitonin 측정이나 calcium-pentagastrin 자극검사가 이용되지만, 수질암의 전단계인 C 세포 증식증이 있거나 수질암이 있기 전에는 진단이 어렵다는 한계점이 있다. 반면에, C 세포 증식증이나 암증이 발현되기 전 단계에서 유전자 보유자를 미리 알아낼 수 있다면 보다 근치적으로 치료를 할 수 있다.

갈색세포종은 MEN 2B 유전자 보유자의 약 50%에서 발생하며 수질암증이 발현되고 진단 시 미처 확인하지 못한 갈색세포종이 있는 환자를 수술하는 경우 치명적인 결과를 낼 수 있으므로 선별검사가 필요하다. 그 외에도 점막 신경절종, 소화기관의 질병, 말판양 병변, 골격계 이상 등의 발달과정에서 생기는 병적인 임상증상을 동반할 수 있다. MEN 2B에는 MEN 2A와는 달리 부갑상선 증식은 동반되지 않는 것이 특징이다.<sup>2)3)</sup>

International RET Mutation Consortium and EU-ROMEN에서는 1993년에 RET 원종양 유전자의 돌연변이가 MEN 2 class, FMTC를 일으키는 원인이 됨을

밝혔고, 1995년과 1996년에는 MEN 2 class에서 유전형-표현형과의 관련, 그리고 나이와 수질암의 진행과의 관계를 증명하였다.<sup>4)</sup>

MEN 2B는 매우 드문 질환으로 알려져 있고 국내에서는 4예가 보고되어 있는데, 공통적으로 MEN 2B로 의심되는 가족 구성원이 없었으며, 단 1예에서만 유전자 돌연변이에 대한 검사가 시행되었다. 본 연구에서는 MEN 2B에 특이적인 표현형을 보여 수술적 치료를 받고 추적관찰 중에 경부 전이로 재발되어 내원한 환자의 RET 원종양 유전자 분석을 한 결과를 보고하고자 한다.

## 대상 및 방법

### 대 상

환자는 40세 남자이고, 1992년 12월에 전경부 종물을 주소로 타 대학병원에서 세침흡인검사로 갑상선 유두상암으로 진단받은 후, 개인의원에서 갑상선 아전절제술을 받았다. 수술 검체는 육안적으로 우측엽에서 5×3×2.5 cm, 좌측엽에서 3.5×2.5×2 cm 크기의 양측성 결절이 있었다. 수술 후 조직검사 결과 갑상선 수질암으로 진단되었다. 또한 신체검사 상 혀, 입술, 후두에서 다발성 점막신경종이 있었고, 특징적인 말판양 외모를 보였다 (Fig. 1). 1993년에는 설사와 복부 충만감을 주소로 시행한 복부 전산화 단층촬영에서 선천성 거대결장을 진단받았다.

이후에는 2004년 2월에 1년간의 양측 다발성의 경부 종물을 주소로 내원하였고, 세침흡인 검사에서 재발성 갑상선 수질암의 경부 전이로 진단되었다. 그리고 복부 전산화 단층촬영과 MIBG scan 검사에서 양측 부신이 커져있는(우측 : 4.2×2.7 cm, 좌측 : 3.4×2.7 cm) 소견

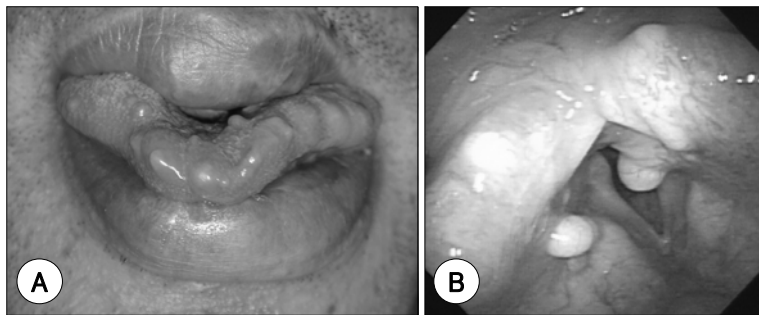


Fig. 1. Photographs of mucosal neuromas at the tongue (A) and the larynx (B).

으로 갈색세포종으로 의진할 수 있었다(Fig. 2). 혈압은 130/80 mmHg를 보였고, 그의 활력징후도 정상 소견을 보였다. 환자 본인은 2남 2녀 중 막내로 미혼이며, 가족 구성원에서 갑상선 수질암, 점막성 신경종, 갈색세포종의 병력은 없었다(Fig. 3). 경부 전이와 부신의 갈색세포종에 대해 수술적 처치를 고려하였으나 경제적인 이유 등으로 거절한 상태로 외래 통원 진료 중이다. 이렇게 MEN 2B로 진단받은 환자의 말초혈액 백혈구에서 RET 원종양 유전자 검사를 시행하였다.

**방 법**

환자의 말초혈액 백혈구에서 WB kit(Wako Chemicals, Tokyo, Japan)를 이용하여 고분자량 DNA를 추출하였다. exon 10, 11, 13, 14, 15, 16을 포함하는 oligonucleotide primer를 DNA synthesizer model 8700(Biosearch, San Rafael, CA, USA)을 이용하여 DNA를 증폭하였다. 중합효소 연쇄반응은 100 ng template DNA, 1.0 또는 1.5 mM MgCl<sub>2</sub>, 0.2 mM dNTP,

각각의 sense, antisense primer 5 pmol, 1 unit의 Taq polymerase(Amersham, Tokyo, Japan)로 구성된 완충액에 넣어서 총 50 μL의 반응액을 PC-700 programme thermal cycler(Astec, Tokyo, Japan)를 이용하여 시행하였다. 중합효소 연쇄반응 조건은 94℃에서 3분간 초기 변성시킨 후 94℃에서 30초간 변성반응(denaturation), 55℃에서 30초간 결합반응(annealing), 72℃에서 7분간 연장반응(extension) 후 72℃에서 1분간 polymerase 반응을 35회 반복하였다.

중합효소 연쇄반응 산물은 96% 포름아마이드, 20 mM EDTA, 0.05% 브로모페놀 블루, 0.05% 자이렌시아놀로 구성된 용액에 희석하였다. 희석된 용액 20 μL 표본은 85℃에서 3분동안 변성하고 12% 중성 폴리아크릴아마이드 겔과 10% 포름아마이드와 함께 30 watt로 3시간 내지 5 시간 동안 전기영동을 시행하였다. 전기영동 후 DNA는 은염색 방법(Daiichi Pure Chemicals, Tokyo, Japan)으로 확인하였다. 요약하면, 겔은 10% 트리클로로아세트산으로 20분간 처리한 후 실온에서 10분간 50% 메탄올로 고정된 다음 5분간 증류수로 세척하고 15분간 10% 은염색 용액에 배양하였다. 증류수로 두세번 간단하게 세척한 후 5% 현상액에서 현상하고 10분간 현상 정작액(stop solution)에서 세척한 후 탈이온화된 용액으로 두세번 5분간 세척하였다. 겔은 젤 드라이어를 이용하여 여과지를 통해 건조시켰다. SSCP(single strand conformation polymorphism)분석법으로, 정제된 부산물은 Fluorescence-based dideoxy terminator cycle sequencing(Applied Biosystems, Weiterstadt, Germany)를 이용하여 25회 이상 중합효소 연쇄반응을 하였다. 이 부산물은 Centri-sepspincolumn(Applied Biosystems)을 통해 추출하고, 모세 겔 전기영동 하였다. 자료수집과 분석은 자동 DNA sequencer(Model 310, Applied Biosystems)로 시행하였다. 모든 중합효소 연쇄반응을 반복적으로 시행함으로써 MEN 2B 유전변이의 존재유무 판정에 신뢰도를 높이도록 하였다.



Fig. 2. Axial view of the abdominal CT. Marked distension of the ascending and transverse colon (short arrow) and enlargement of right adrenal gland with multifocal low attenuation (long arrow) are noted.

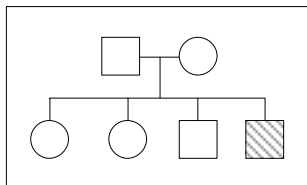


Fig. 3. Pedigree of the patient.

**결 과**

본 연구에서 MEN 2B에 특이적인 표현형을 보인 환자의 백혈구에서 추출한 DNA의 자동염기서열 분석 결과

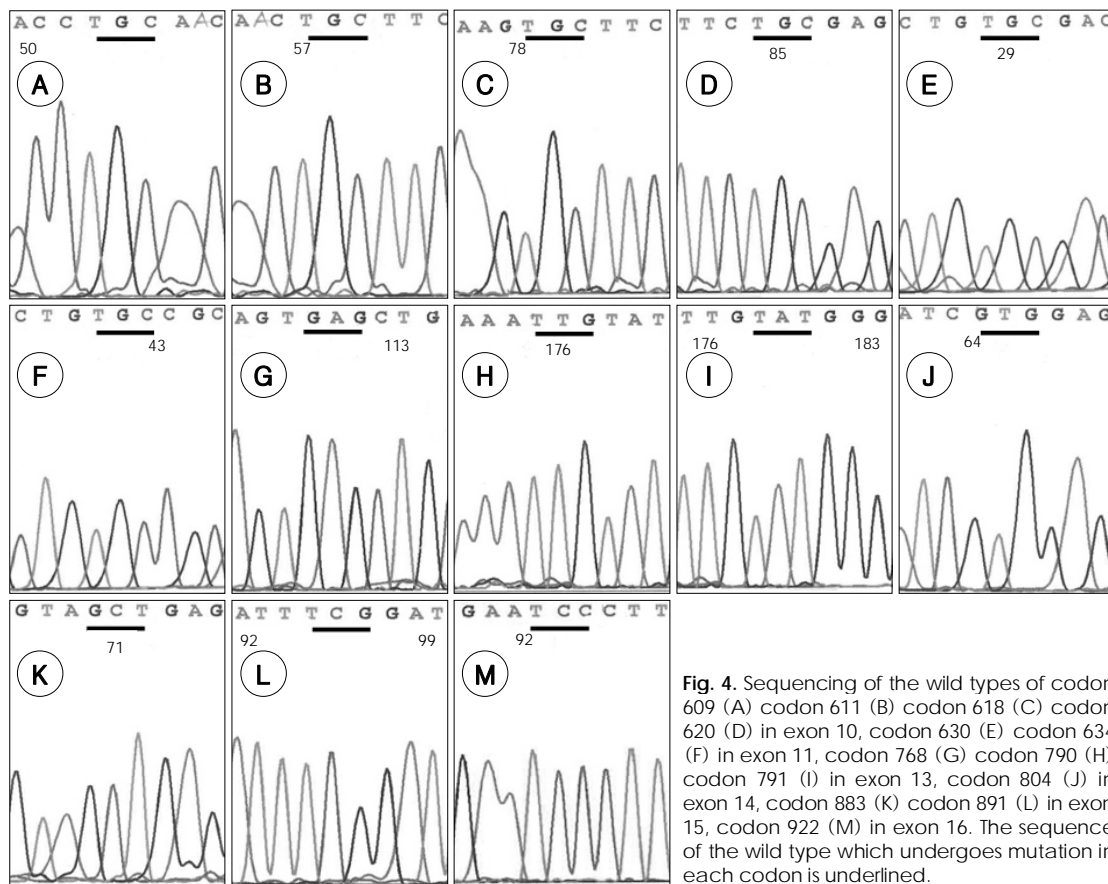


Fig. 4. Sequencing of the wild types of codon 609 (A) codon 611 (B) codon 618 (C) codon 620 (D) in exon 10, codon 630 (E) codon 634 (F) in exon 11, codon 768 (G) codon 790 (H) codon 791 (I) in exon 13, codon 804 (J) in exon 14, codon 883 (K) codon 891 (L) in exon 15, codon 922 (M) in exon 16. The sequence of the wild type which undergoes mutation in each codon is underlined.

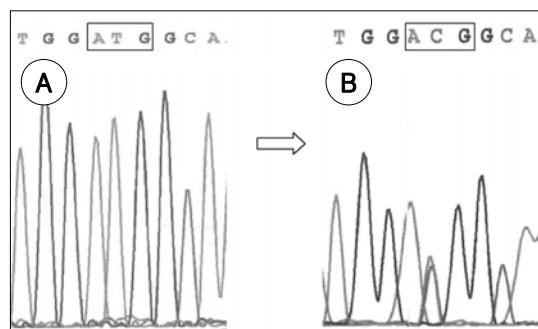


Fig. 5. Germline point mutation of RET gene. Point mutation of ATG (Met) to ACG (Thr) at codon 918 of exon 16 at RET proto-oncogene is identified. A : Wild type, B : Mutant type.

과는 다음과 같다. MEN 2의 원인으로 알려진 RET 원 종양 유전자의 exon 10, 11, 13, 14, 15에서의 codon 은 정상(wild type)이었고(Fig. 4), exon 16의 codon

918의 염기서열이 ATG(Met)에서 ACG(Thr)로의 점 돌연변이(mutant type)가 있는 것을 확인하였다(Fig. 5).

## 고 찰

제2형 다발성 내분비선종은 상염색체 우성으로 유전되는 악성 종양 증후군으로, MEN 2A, MEN 2B, FMTC의 아형이 있으며, 염색체 10q.11.2에 있는 RET 원종양 유전자의 변이에 의해 발생된다. 임상적으로 MEN 2B는 약 5%정도의 빈도로 발생하고, 가장 특이한 아형이다. 갑상선 수질암증, 갈색세포종이 발현되어 MEN 2A와 유사하지만, 점막 신경종, 장관의 신경절종, 상체 대 하체의 비율 감소, 말판양 외모 등의 발육 기형이 동반되고 부갑상선 기능항진증은 없다. 이환된 주요 증상은 갑상선 수질암과 장관의 신경절종인데, 수질암에 의해 생

성되는 humoral 인자와 장관의 신경절종증으로 인한 소화기관의 dysmotility로 인한 설사는 삶의 질은 저하시킨다.<sup>5)</sup> 그리고 내분비 장애를 동반하지 않는 유전성 갑상선 수질암을 가족성 갑상선 수질암(Familial medullary thyroid carcinoma, FMTC)라고 한다.

MEN 2B는 상염색체 우성으로 유전되기 때문에 자손의 50%에서 돌연변이 RET 유전자를 가지고 태어나고 돌연변이 RET 유전자를 가지고 태어난 유전자 보유자는 거의 100%에서 수질암종이 발생하며, 갈색세포종이 50%에서 발현된다.<sup>3)</sup> 임상적으로 MEN 2B형에서 갑상선의 수질암은 유전성 갑상선 수질암의 아형 중에서 가장 어린 시기에 발현되고, 가장 공격적인 임상양상을 보이며 진단 시에 이미 림프절과 원격전이와 있는 경우가 흔하다. 양측 갑상선에서 종양이 모두 발생하는 경우가 많으며 또한 다발성으로 발생하기도 한다.<sup>4)</sup>

수술 전에는 세침흡인검사를 통해 갑상선 수질암을 조직학적으로 진단하여야 하고, 종양 표지자인 혈청 calcitonin이 1,000 pg/ml 이상, 혈청 carcinoembryonic antigen(CEA)가 증가된 소견도 갑상선 수질암 진단에 도움이 된다.

갑상선 수질암이 유전성이면 조기에 발현되고 공격적인 임상 양상을 보이는데, 효과적으로 조기에 수술적 치료를 할 수 있기 때문에, 모든 수질암 환자들은 RET 원종양 유전자를 분석하여 수질암이 산발형인지 유전형인지 알아야 한다. 또한 특발성 갈색세포종으로 진단받은 환자에서 calcitonin 수치가 올라가 있다면 MEN 2 class의 갑상선 수질암을 염두에 두고 RET 유전자 검사를 고려해야 한다.<sup>7,8)</sup>

MEN 2 class에서 갑상선 수질암이 예후에 영향을 미치는 요소로는 진단 시의 나이, 림프절 전이, 원격 전이, 병기 등이 있는데, 무엇보다 중요한 것은, 암이 임상적으로 또는 생화학적으로 발현되기 전에 조기에 진단하여 치료하는 것이다. 특히 유전성 수질암종의 전단계인 C 세포 증식증이나 수질암종 등이 발현되기 전 단계에서 유전자 보유자를 미리 알아낼 수 있다면 보다 근치적으로 치료가 이루어질 수 있을 것이다.<sup>9)</sup>

갈색세포종은 MEN 2B 유전자 보유자의 약 40~50%에서 10세 이후에 발생하는데, 진단 시 수질암종만 발견되어 가족성 갑상선 수질암종으로 잘못 진단될 가능

성이 있고, 미처 확인하지 못한 갈색세포종이 있는 환자를 수술하는 경우 치명적인 결과를 낳을 수 있어,<sup>5)</sup> 모든 수질암을 진단받은 환자에서 수술 전에 유전자 선별검사와 갈색세포종에 대해 혈청 metanephrine과 24시간 소변의 catecholamine에 대한 선별검사를 하여야 한다.<sup>8)</sup> MEN 2 class에서 갈색세포종의 진단은 특발성 갈색세포종과 마찬가지로 술전에 병변의 위치를 평가하기 위해 retroperitoneal imaging study(CT, MRI), meta-iodobenzyl guanidine scanning(MIBG)을 시행한다.<sup>2)</sup>

점막 신경종은 MEN 2B의 특징적인 증상으로 주로 입 주위, 혀, 후두에 발생한다. 생후 1세 이내에 발생하는 경우가 흔하고, 악성변화를 하지 않으므로 미용상 문제가 없다면 치료는 필요없다. 위장관에도 신경절신경종의 형태로 나타날 수 있으며, 설사와 변비 등의 증상이 동반된다.

1971년, Melvin 등은 C 세포 증식증, 초기 미세암종, 증상이 없는 유전성 갑상선 수질암의 고위험군에게 pentagastrin이나 calcium을 주입한 후 혈장의 calcitonin을 측정하는 방법을 선별검사로 시행하여 유전형 수질암종을 초기에 전이암으로 진행하기 이전에 발견할 수 있음을 보고하였다.<sup>9)</sup> 위양성율이 높고 지연된 양성 반응을 보이는 등의 단점이 있기는 하지만, 지금도 수질암의 현 상태를 잘 관찰할 수 있어 잔존 또는 재발 암을 평가하는데 임상적으로 유용한 검사이다.<sup>10)</sup>

그러나, 1993에 MEN 2 class, FMTC의 근본적 원인 유전자가 유전자 분석에 의해 RET 원종양 유전자와 연관이 있다는 사실이 밝혀졌고, RET 유전자의 변이 분석이 MEN 2 class 환자의 가족 구성원에서 고위험 구성원을 선별하고, RET 원종양 유전자의 돌연변이 보유자를 임상증상이 나타나기 전에 확인하는 가장 핵심적인 검사법으로 국제적으로 인정을 받게 되었다.<sup>11)</sup> 그리고 생화학적 검사보다 신뢰도와 민감도가 더 높으며, 유전성 수질암종의 경우 가족 중 누가 수질암이 발생할 수 있는 돌연변이 유전자 보유자인지 알 수 있으므로, 수질암이 호발하는 나이 이전의 훨씬 어린 시기에 유전자의 돌연변이가 있는 사람을 선별해 내어 암을 조기에 발견하거나 예방적 절제술을 통해 암을 예방할 수 있고, 유전자에 이상이 없는 사람은 지속적인 검사를 하지 않아도 수고를 덜 수 있게 되었다.<sup>7)</sup>

RET 원종양 유전자는 chromosome 10q11.2에 위치하는 유전자로, 21개의 exon으로 이루어져 있고, 신경능(neural crest cell)의 발달과 분화에 관여하는 tyrosine kinase receptor를 encode하는 유전자이다. 이 receptor는 cysteine 아미노산이 풍부한 세포외 분획, 세포막 통과 분획 및 tyrosine-kinase의 세포내 분획으로 구성된다. 이 RET 원종양 유전자의 배선돌연변이는 신경능 세포에서 기원한 갑상선 C 세포, 부갑상선 세포, 부신의 크롬친화성 세포, 장의 자율신경총에 영향을 끼치며, 갑상선 수질암, 갈색세포종, 부갑상선 선종, 점막 신경종, 장의 신경절종 등의 종양을 발생시킨다.<sup>12)</sup>

MEN 2B는 약 95% 이상에서 RET 유전자의 codon 918(exon 16)에 점돌연변이가 발생하여 ATG(Met)에서 ACG(Thr)으로 바뀌게 되며, 이는 intracellular tyrosine kinase receptor를 활성화 시킨다.<sup>4)5)</sup> 그리고 드물게는 codon 883(exon 15)에서 GCT(Ala)에서 TTT(Phe)로의 돌연변이가 있거나, codon 804와 codon 904에서 이중 돌연변이가 발생하여 발견되는 경우도 있다.<sup>6)</sup>

RET 원종양 유전자의 돌연변이는 MEN 2B의 표현형과 관련이 있는데, 갈색세포종은 codon 634와 918에서 돌연변이가 있는 경우 약 50%에서 발견되고, 부갑상선 기능 저하증은 codon 634와 연관이 있으며, codon 918의 돌연변이가 있는 환자에서 부갑상선 기능항진증은 없다.<sup>6)</sup> 그래서 모든 MEN 2B 환자에서는 갈색세포종에 대한 선별검사로 혈청에서 metanephrine 또는 소변에서 catecholamine을 주기적으로 검사해야 한다.<sup>13)</sup>

이런 유전자 분석은 MEN class에서 치료 방침을 세울 때 수술의 시기와 범위를 결정하는데 도움이 된다. RET 유전자의 codon의 변이가 일어나는 부위가 MEN 2 class의 아형의 발생과 수질암종의 공격성과 상호 관련이 있음을 알게 되었고, 1999년 7th International Workshop on MEN에서는 수질암이 임상적으로 발견되기 전의 유전자 보유자를 세가지 위험 그룹으로 나누었고 RET 원종양 유전자의 점돌연변이에 근거한 예방적 수술을 소개하였다.<sup>14)</sup>

첫 번째는 codon 883, 918, 922에서 RET 원종양 유전자의 돌연변이를 보이는 경우로 highest risk group 이고, 이는 MEN 2B group으로, 수질암종이 가장 이른 나이에 발생하고 빨리 진행하여 진단 시에 이미 림프절

전지와 원격전이가 흔한 가장 공격적인 임상양상을 보인다. 치료로는 6개월 이전의 유아기(infancy) 때 갑상선 전절제술과 중앙경부 청소술을 시행해야 한다고 하였다.

두 번째는 codon 609, 611, 618, 620, 630, 634에서 RET 원종양 유전자의 돌연변이를 보이는 경우이며 high risk group으로, MEN 2A와 FMTC group이다. RET 원종양 유전자 활성화가 비교적 약하기 때문에 수질암종이 늦은 시기에 발생한다. 단, codon 634(exon 11)에서 돌연변이가 있는 경우에는 RET 원종양 유전자의 강한 활성화가 있어 수질암종이 이른 시기에 발생하고, MEN 2A 표현형에서 흔하다. 치료는 5세 이전에 갑상선 전절제술과 중앙경부 청소술을 권장한다.

세 번째는 codon 768, 790, 791, 804, 891의 RET 원종양 유전자의 돌연변이이며 low risk group으로, RET 유전자의 활성화가 약하여, 수질암종은 주로 FMTC의 형태로 늦은 시기에 발견되거나 임상적으로 잘 발견되지 않아서, 수술은 5~10세 이전에 시행한다고 보고하였다.<sup>13)14)</sup>

MEN class와 FMTC의 RET 원종양 유전자 변이의 존재는 수술에 있어 새로운 paradigm이라고 볼 수 있다. RET 유전자 돌연변이의 위치와 표현형 사이에 관련이 있음이 밝혀진 이후로 수질암의 진단이 칼슘이나 펜타가스트린 투여 후 혈청 칼시토닌을 측정하는 생화학적 선별검사보다는 DNA의 RET 원종양 유전자의 점돌연변이의 발견에 의해 결정되는 것이다.<sup>10)15)</sup> 그리고, MEN 2 class, FMTC 환자와 그 가족 구성원들 중 RET 원종양 유전자 보유자는 생애 어느 시점에서든 반드시 갑상선 수질암이 발생하기 때문에, calcitonin 수치와 관계없이 예방적으로 치료하기 위해서 갑상선 수술과 선택적 경부 청소술이 RET 원종양 돌연변이로 유발되는 MEN 2 class 환자를 치료하는 가장 좋은 방법으로 받아들여지고 있다.<sup>7)16)</sup>

본 연구의 대상처럼 가족 구성원 중에 갑상선 수질암, 갈색세포종, 점막성 신경종 등 MEN 2B를 시사하는 병력이 없고, 가족력이 없는 상태에서 발생하는 경우에는 생후에 나타나는 특징적인 표현형을 발견하는 것이 진단의 실마리여서 조기진단이 쉽지 않다. 또한 실제 가족 구성원 중에 MEN 2B의 병력이 없어서 가족 구성원 중에 유전자 돌연변이가 있지만 발현성이 낮거나, 발단자에 한하여 de novo 유전자 돌연변이가 일어났을 두 가

지 가능성도 고려할 수 있다. 그래서 환자의 가족 구성원들에서 태어나는 아이에 대해 유전자 선별검사를 하고, 새로운 지표환자가 있다면 모든 가족 구성원들에서 위험 구성원을 찾기 위해 유전자 검사를 하는 것이 요구된다.

MEN 2B 환자에서 유전자 보유자의 선별검사로서 DNA 분석효과에 대해 여러 연구에서 보고되고 있고, 특히 그 가족 구성원에서 유전자 보유자를 조기에 발견할 수 있다면, 유전성 갑상선 수질암을 진단하고 위험군을 분류하여 갑상선 절제술의 적절한 시기를 결정할 수 있으며, 갈색세포종의 선별검사를 통하여 근치적 접근을 가능하게 한다.

유전 상담(Genetic counselling)의 체계 및 유전자 분석에 대한 보편적 인식이 자리를 잡고, 적절한 수술시기 등에 대하여 평가하는 작업이 이루어진다면 MEN 2B에 대한 근치적인 접근이 가능할 것이다.

## 결 론

MEN 2B 환자에 보고된 RET 원종양 유전자의 돌연변이 중 95% 이상은 codon 918의 점돌연변이로 알려져 있고, 본 연구에서도 MEN 2B로 진단받은 환자에서 자동염기서열 분석법으로 RET 원종양 유전자, exon 16의 codon 918에서 ATG(Met)에서 ACG(Thr)로의 점돌연변이를 확인하였다.

MEN 2B는 제2형 다발성 내분비 선종의 아형 중 매우 드물지만 가장 예후가 나쁜 질환이고, 일단 발생하면 이후에는 후손에게 유전되므로, 본 유전자 돌연변이에 대한 정보는 환자에 대한 유전상담(genetic counselling)에 유용하게 쓰일 수 있을 것이다. 나아가 MEN 2B 환자의 가족 구성원에서 RET 원종양 유전자의 점돌연변이 보유 여부에 대하여 선별검사를 실시한다면 조기진단을 통해 보다 근치적인 접근을 할 수 있을 것으로 생각된다.

**중심 단어** : 제2형 다발성 내분비 선종 · 갑상선 수질암 · RET 원종양 유전자 · 점돌연변이.

## REFERENCES

- 1) Eng C, Clayton D, Schuffenecker I, Lenoir G, Cote G, Gagel RF, et al. The relationship between specific RET proto-oncogene mutations and disease phenotype in multiple endocrine neoplasia type 2. *International RET mutation consortium analysis. JAMA* 1996;276:1575-9.
- 2) Anne B, Francesca L, Eric B, Jean-Michel B, Martin S. Inheritable forms of medullary thyroid carcinoma. *Biochimie* 2002;84:61-6.
- 3) Eng, C. RET proto-oncogene in the development of human cancer. *J Clin Oncol* 1999;17:380-93.
- 4) Peczkowska M, Januszewicz A. Multiple endocrine neoplasia type 2. *Fam Cancer* 2005;4:25-36.
- 5) Brandi ML, Gagel RF, Angeli A, Bilezikian JP, Beck-Peccoz P, Bordi C, et al. Guidelines for diagnosis and therapy of MEN type 1 and type 2. *J Clin Endocrinol Metab* 2001;86:5658-71.
- 6) Leboulleux S, Baudin E, Travagli JP, Schlumberger M. Medullary thyroid carcinoma. *Clin Endocrinol* 2004;61:299-310.
- 7) Quayle FJ, Moley JF. Medullary thyroid carcinoma: including MEN 2A and MEN 2B syndromes. *J Surg Oncol* 2005;89:122-9.
- 8) Szinnai G, Meier C, Komminoth P, Zumsteg UW. Review of multiple endocrine neoplasia type 2A in children: therapeutic results of early thyroidectomy and prognostic value of codon analysis. *Pediatrics* 2003;111:E132-9.
- 9) Melvin KE, Tashjian AH Jr, Miller HA. Studies in familial thyroid cancer. *Trans Assoc Am Physicians* 1971;84:144-51.
- 10) Machens A, Gimm O, Hinze R, Hoppner W, Boehm BO, Dralle H. Genotype-phenotype correlations in hereditary medullary thyroid carcinoma: oncological features and biochemical properties. *J Clin Endocrinol Metab* 2001;86:1104-9.
- 11) Diaz-Cano SJ, de Miguel M, Blanes A, Tashjian R, Wolfe HJ. Germline RET 634 mutation positive MEN 2A-related C-cell hyperplasias have genetic features consistent with intraepithelial neoplasia. *J Clin Endocrinol Metab* 2001;86:3948-57.
- 12) Yip L, Cote GJ, Shapiro SE, Ayers GD, Herzog CE, Sellin RV. Multiple endocrine neoplasia type 2: evaluation of the genotype-phenotype relationship. *Arch Surg* 2003;138:409-16.
- 13) Machens A, Ukkat J, Brauckhoff M, Gimm O, Dralle H. Advances in the management of hereditary medullary thyroid cancer. *J Intern Med* 2005;257:50-9.
- 14) Kameyama K, Okinaga H, Takami H. RET oncogene mutations in 75 cases of familial medullary thyroid carcinoma in Japan. *Biomed Pharmacother* 2004;58:345-7.
- 15) Kahraman T, de Groot JW, Rouwe C, Hofstra RM, Links TP, Sijmons RH. Acceptable age for prophylactic surgery in children with multiple endocrine neoplasia type 2a. *Eur J Surg Oncol* 2003;29:331-5.