

새로운 유전자 돌연변이가 확인된 가족성 고립성 부갑상선기능항진증 1예

김성우 · 이승준 · 김현숙 · 김지연 · 정의달 · 정덕수¹

대구가톨릭대학교 의과대학 내과학교실, 핵의학교실¹

A Case of Familial Isolated Primary Hyperparathyroidism with a Novel Gene Mutation

Sung Woo Kim, Seung Jun Lee, Hyun Suk Kim, Ji Youn Kim, Eui Dal Jung, Duk Su Jung¹

Departments of Internal Medicine, and Nuclear Medicine¹, Daegu Catholic University School of Medicine, Daegu, Korea

Familial isolated primary hyperparathyroidism (FIHP) is an autosomal dominant disorder that is characterized by an early stage of either multiple endocrine neoplasia type 1 (MEN1) or hyperparathyroidism-jaw tumor (HPT-JT) syndrome. We report here on a case of a 42-years old woman who was diagnosed with papillary thyroid cancer and primary hyperparathyroidism. Her younger brother also had primary hyperparathyroidism. On the genetic analysis, they were both proven to have a novel frameshift mutation in the MEN1 gene (exon 10). (*Endocrinol Metab* 25:374-377, 2010)

Key Words: Hyperparathyroidism-jaw tumor syndrome, MEN1, Primary hyperparathyroidism

서 론

원발성 부갑상선기능항진증은 부갑상선 호르몬의 과다한 분비로 인해 칼슘 대사의 이상을 초래하는 질환으로 가장 흔한 내분비질환 중의 하나이며, 대부분에서 가족력이 없는 것으로 알려져 있다[1]. 하지만, 모든 원발성 부갑상선기능항진증의 10%에서 가족력을 보이며, 1형 및 2A형 다발내분비종양과 부갑상선기능항진증-턱 종양 증후군(primary hyperparathyroidism-jaw tumor syndrome)과 같은 종양 증후군의 한 부분으로 나타나거나, 독립된 내분비질환으로 가족성 고립성 부갑상선기능항진증(familial isolated primary hyperparathyroidism, FIHP)으로 발현된다[2-4]. 제1형 다발내분비종양은 Multiple endocrine neoplasia type 1 (MEN1) 유전자의 배선 돌연변이(germline mutation)가 70-90%에서 확인되며, 엑손(exon) 2번에서 10번에 걸쳐 나타나며, 대부분 menin 단백질의 절단을 유발하여 단백질의 기능 소실을 초래한다[5,6]. 저자들은 경부 불편감으로 내

원하여 갑상선초음파검사를 시행하여 갑상선 유두암으로 진단받고, 수술 전 시행한 검사상 우연히 고칼슘혈증과 원발성 부갑상선기능항진증이 발견된 44세 여자환자와 환자의 남동생에서 시행한 MEN1 유전자 검사에서 엑손 10번의 새로운 프레임시프트 돌연변이(frameshift mutation)가 관찰된 가족성 고립성 부갑상선기능항진증 1예를 경험하였기에 문헌고찰과 함께 보고하는 바이다.

증 례

환자: 장○○, 여자 42세

주소: 경부 불편감

현병력: 경부 불편감을 주소로 내원한 환자로 경부 초음파 검사에서 좌측 갑상선 결절이 보여 시행한 세침흡인검사상 갑상선 유두암 소견을 보였다. 수술을 위해 시행한 혈액검사상서 혈청 칼슘과 부갑상선호르몬의 증가 소견 보여 추가검사 위해 본원 내분비내과 외래 방문하였다.

과거력: 3년 전부터 고혈압으로 복약 중인 것 이외에 특이 병력은 없었다.

가족력: 진단 당시 특별한 가족력은 없었으나, 환자가 원발성 부갑

Received: 23 May 2010, Accepted: 1 July 2010

Corresponding author: Eui Dal Jung

Department of Internal Medicine, Daegu Catholic University School of Medicine, Daemyeong 4-dong, Nam-gu, Daegu 705-718, Korea

Tel: +82-53-650-4218, Fax: +82-53-651-4009, E-mail: jed15@cu.ac.kr

상선기능항진증으로 진단 후 환자의 남동생이 검진 위해 시행한 혈액 검사상 혈청칼슘과 부갑상선호르몬의 상승 소견 보였고, 본원의 래에서 시행한 경부 전산화단층촬영과 부갑상선 스캔상 부갑상선 선종 의심되어 수술을 시행하였으며, 수술 소견은 부갑상선증식증 소견을 보였다. 남동생의 과거력상 내원 5년 전 건강검진으로 시행한 흉부 단순촬영상 종격동 종양(5 × 6 cm) 소견 보여 본원 흉부의 과에서 흉선절제술을 시행하였고, 조직검사상 카르시노이드 종양으로 진단받은 과거력이 있었으며, 그 당시 혈액 검사상 혈청 칼슘이 증가되어 있었지만 추가적인 검사는 시행되지 않았다.

이학적 소견: 내원 당시 혈압 120/80 mmHg, 맥박 78회/분, 호흡수 20회/분, 체온 36.5℃였고, 의식은 명료하였다. 흉부, 복부 진찰상 특이 소견 없었으며, 경부 진찰상 좌측 경부에 결절이 촉지되지 않았다. 신경학적 검사상 특이소견은 없었다.

검사실 소견: 내원 당시 말초 혈액검사상 혈색소 13.3 g/dL, 헤마토크리트 38.3%, 백혈구 6,300/mm³, 혈소판 292,000/mm³였다. 혈청 생화학검사상 아스파르트산아미노전이효소 26 U/L, 알라닌아미노전이효소 43 U/L, ALP 290 U/L, 혈액요소질소 9.4 mg/dL, 크레아티닌 0.7 mg/dL, 칼슘 12.5 mg/dL, 인 2.5 mg/dL였다. 갑상선기능검사상 유리 T4 1.13 ng/dL, 갑상선자극호르몬 0.8 U/L로 정상범위였다. 부갑상선호르몬(intact PTH)은 169 pg/mL, 24시간 소변 칼슘은 386 mg/day로 증가되어 있었다. 호르몬 검사상 가스트린 31 pg/mL, 프로락틴 15.6 ng/mL로 정상소견을 보였다.

방사선 소견: 경부 초음파 검사상 좌측 갑상선에 0.5 cm 크기의 결절이 보였고, Tc99m-tetrofosmin 부갑상선 스캔상 특이소견 보이지 않았다(Fig. 1).

치료 및 경과: 갑상선 유두암 및 원발성 부갑상선기능항진증 진단 하에 전갑상선절제술, 부갑상선절제술 및 부갑상선자가이식을 시행하였고, 조직검사상 갑상선 유두암과 부갑상선증식증 소견을 보였다(Fig. 2). 수술 후에 시행한 추적검사상 혈청 칼슘 12.1 mg/dL, 부갑상선호르몬 131 pg/mL로 지속적인 증가 소견 보여 시행한 PET-CT에서는 특이소견을 발견할 수 없었으나, 추적 관찰한 Tc99m-tetrofosmin 부갑상선 스캔상 상부 종격동에 방사능 섭취를 보였으며,

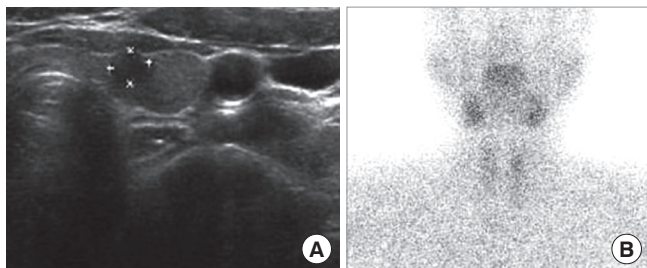


Fig. 1. Thyroid ultrasonography demonstrates 0.5 cm sized hypoechoic nodule in left thyroid gland (A), preoperative 99mTc-tetrofosmin parathyroid scan shows no significant radioactivity lesion at neck area (B).

흉부 전산화단층촬영상 상부 종격동에 1.2 cm 크기의 결절이 관찰되었다(Fig. 3).

이에 이소성 부갑상선으로 진단하여 부분흉골절개술로 종격동 결절을 절제하였고 조직 검사에서 부갑상선증식증 소견을 보였다. 이후 혈청칼슘과 부갑상선호르몬은 정상화되었다.

유전자 검사: 환자와 환자의 남동생의 말초혈액에서 genomic DNA를 뽑아 MEN1 유전자 부위를 염기서열 분석을 시행한 결과, 10번 엑손의 염기서열 1,652번째 C가 결손되어 551번째 코돈이 proline에서 arginine으로 치환되고 이후 13개의 코돈이 정지코돈(stop codon)으로 바뀌어 조기 종료되는 프레임시프트 돌연변이가 관찰되었고, 이는 기존에 보고되지 않은 돌연변이었다(Fig. 4).

고 찰

본 증례는 갑상선 유두암을 진단받은 환자가 수술을 위해 시행한 검사에서 고칼슘혈증이 발견되어 시행한 검사에서 원발성 부갑상선 기능항진증으로 진단되었으며, 가족 검사에서 남동생도 원발성 부

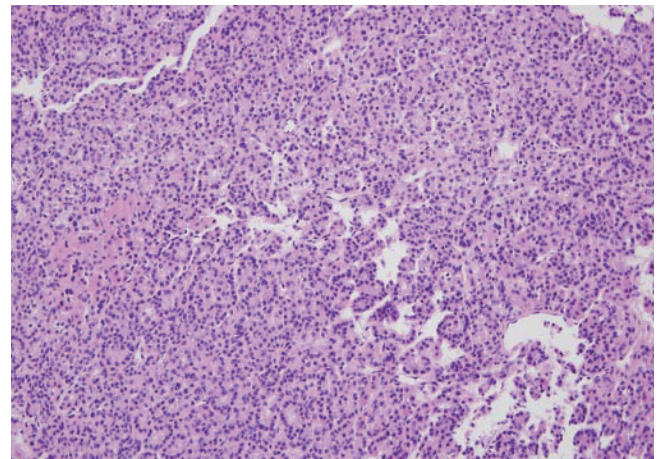


Fig. 2. High power light microscopic finding shows parathyroid hyperplasia (H&E stain, × 200).

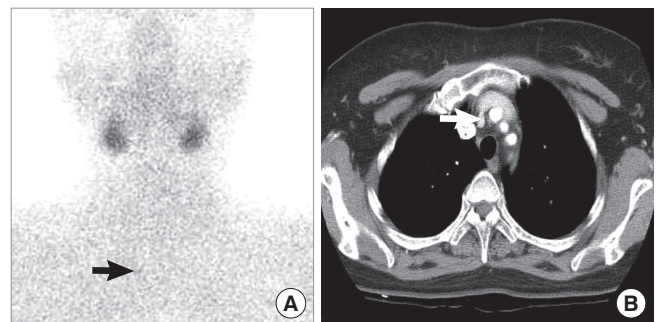


Fig. 3. Postoperative 99mTc-tetrofosmin parathyroid scan shows focal faint uptake (arrow) at superior mediastinal area (A), and postoperative chest-enhance CT scan shows 1.2 cm sized-well enhancing nodule (arrow) in superior mediastinum (B).

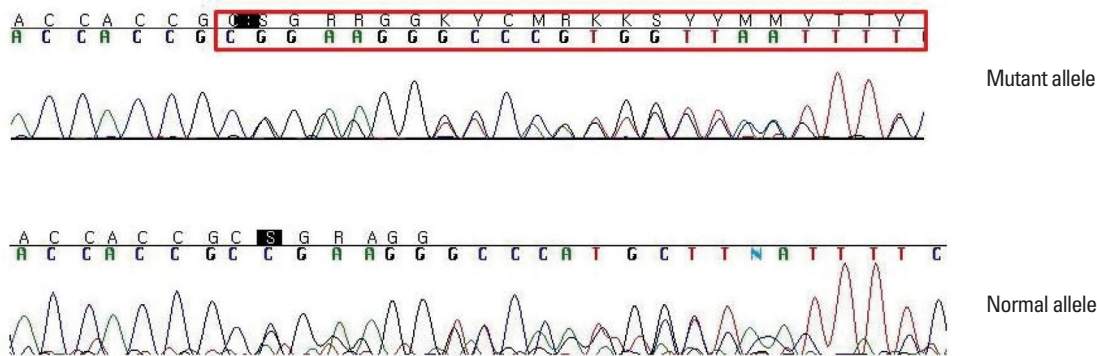


Fig. 4. Sequencing of exon 10 shows P551R (del C) and subsequently frameshift mutation.

갑상선기능항진증으로 진단되어, 유전학적 검사에서 MEN1 유전자의 새로운 돌연변이를 발견한 경우이다. 과거에는 고칼슘혈증, 반복적인 신 결석, 골다공증, 낭포성 섬유성 골염 등의 골 병변을 특징으로 하는 질환으로 발현되었으나, 1970년대에 이르러 자동분석기가 도입됨에 따라 정도의 고칼슘혈증도 쉽게 진단되어 진단 당시 증상이 없는 경우가 대부분을 차지하게 되었으며[7], 본 증례에서처럼 우연히 발견되는 경우도 증가하였다.

부갑상선기능항진증은 성인에서 고칼슘혈증의 가장 흔한 원인이며 서구에서는 50세 이상에서 1,000명당 4-6명이 발견되고 있다. 부갑상선기능항진증은 대부분 산발적으로 발생하나 10%에서는 유전적으로도 발생한다고 알려져 있다. 1형 및 2A형 다발내분비종양과 부갑상선기능항진증-턱 종양 증후군과 같은 종양증후군과 독립된 내분비질환으로 가족성 고립성 부갑상선기능항진증이 유전 질환의 원인으로 알려져 있다. 1형 다발내분비종양과 관련이 있는 MEN1 유전자는 10개의 엑손(exon)으로 구성되어 있고, 610개의 아미노산으로 이루어진 menin 단백질을 생성한다. MEN1 유전자의 배선돌연변이는 상염색체 우성으로 유전되며, 이러한 돌연변이가 있는 경우 부갑상선 종양, 췌십이지장 내분비종양, 뇌하수체 종양이 가계 구성원에 발생하는 MEN1을 유발한다[8]. 일반적으로 MEN1에서는 부갑상선 네 개가 모두 과증식하는 것이 특징이며, 아전절제술을 시행한 경우 8-12년 뒤 50% 정도에서 부갑상선기능항진증이 재발될 수 있어, 재수술이 필요한 경우가 생긴다[9]. 그리고 2형 다발내분비종양은 상염색체 우성으로 유전되며, 염색체 10q21에 위치하는 RET 유전자 돌연변이가 관찰되며, 갑상선 수술암을 잘 동반하여 이에 대한 경부시술을 요하는 경우가 많다[10]. 부갑상선기능항진증-턱 종양 증후군은 염색체 1q21-32에 위치하는 HRPT2 유전자 변이와 관련이 있고, 심한 고칼슘혈증과 15%에서는 부갑상선 암종을 동반한다[11]. FIHP는 상염색체 우성으로 유전되며, 다른 내분비종양 없이 부갑상선종양을 가진 것이 특징으로 알려져 있지만, 몇몇 연구에서 FIHP가 MEN1 초기에 단독으로 발현되었거나 MEN1의 아형으로 MEN1과 관련성이 있는 것으로 보고되고 있고[12], 일부에서는 부갑상선

기능항진증-턱 종양 증후군과 관련이 있다는 보고도 있어[13], FIHP가 단독 질환인지 아니면 다른 내분비종양증후군의 일부인지에 대해서는 현재까지 논란이 있다. Hannan 등[14]은 원발성 부갑상선기능항진증을 가진 환자에서 직계가족에서 같은 질환을 가진 경우 혹은 고칼슘혈증을 가진 직계가족이 있는 경우, 관련 유전자검사를 시행하여야 하며, 먼저 MEN1 유전자 검사를 시행할 것을 권고하고 있다. 본 증례에서도 원발성 부갑상선기능항진증이 진단된 환자와 그의 가족에게서 우선 MEN1 유전자 검사를 시행하였고, 검사 결과 10번 엑손의 염기서열 1,652번째 C가 결손되어 551번째 코돈이 pro-line에서 arginine으로 치환되며 이후 코돈이 정지코돈으로 바뀌어 조기 종료되는 프레임시프트 돌연변이가 관찰되었고, 이는 이전에 보고된 적이 없는 새로운 형태의 돌연변이였다.

부갑상선기능항진증의 가장 확실한 치료는 수술이며 성공률은 95-98%로 높은 편이지만, 일차적 수술 실패가 드물게 보고되고 있으며 이는 이소성 부갑상선 및 다발성 부갑상선 선종이 원인이 된다[15]. 이소성 부갑상선은 대부분 갑상선 혹은 종격동에 발생하며 Miura [16]는 이소성 부갑상선이 갑상선의 피막하 부분, 흉선 설(thymic tongue), 종격동, 드물게는 식도의 뒤쪽이나 미주신경에도 있을 수 있다고 보고하였다. 본 증례의 경우, 부갑상선전절제술 후에도 혈청칼슘이 지속적인 상승 보여, 시행한 부갑상선스캔과 흉부 전산화 단층촬영에서 종격동에 이소성 부갑상선 소견을 보여 개흉수술을 통해 이소성 부갑상선을 제거함으로써 혈청 칼슘이 정상소견을 보일 수 있었다.

저자 등은 경부 불편감을 주소로 내원하여 갑상선유두암으로 진단받은 환자에서 수술 전 검사상 우연히 혈청 칼슘과 부갑상선 호르몬의 증가 소견 보여 원발성 부갑상선기능항진증으로 진단받은 경우로 환자의 가족에서 역시 원발성 부갑상선기능항진증 소견 보여 MEN1 유전자 검사를 시행하였고, 검사 결과 이전에는 보고되지 않은 새로운 형태의 프레임시프트 돌연변이가 발견되어, 문헌고찰과 함께 보고하는 바이다.

요약

원발성 부갑상선기능항진증은 대부분 산발적으로 발생하나 10%에서는 유전적으로도 발생한다고 알려져 있다. 1형 및 2A형 다발내분비종양과 부갑상선기능항진증-턱 종양 증후군과 같은 종양증후군과 독립된 내분비질환으로 가족성 고립성 부갑상선기능항진증이 유전 질환의 원인으로 알려져 있다. 본 증례는 경부 불편감을 주소로 내원하여 갑상선유두암으로 진단받은 환자에서 수술 전 검사상 우연히 혈청 칼슘과 부갑상선 호르몬의 증가 소견 보여 원발성 부갑상선기능항진증으로 진단받은 경우로 환자의 가족에서 역시 원발성 부갑상선기능항진증 소견 보여 MEN1 유전자 검사를 시행하였고, 검사 결과 이전에는 보고되지 않은 새로운 형태의 프레임시프트 돌연변이가 발견되어 문헌고찰과 함께 보고하는 바이다.

참고문헌

- Adami S, Marcocci C, Gatti D: Epidemiology of primary hyperparathyroidism in Europe. *J Bone Miner Res* 17:N18-N23, 2002
- Khan A, Bilezikian J: Primary hyperparathyroidism: pathophysiology and impact on bone. *CMAJ* 163:184-187, 2000
- Pannett AA, Kennedy AM, Turner JJ, Forbes SA, Cavaco BM, Bassett JH, Cianferotti L, Harding B, Shine B, Flinter F, Maidment CG, Trembath R, Thakker RV: Multiple endocrine neoplasia type 1 (MEN1) germline mutations in familial isolated primary hyperparathyroidism. *Clin Endocrinol (Oxf)* 58:639-646, 2003
- Simonds WF, James-Newton LA, Agarwal SK, Yang B, Skarulis MC, Hendy GN, Marx SJ: Familial isolated hyperparathyroidism: clinical and genetic characteristics of 36 kindreds. *Medicine (Baltimore)* 81:1-26, 2002
- Pannett AA, Thakker RV: Multiple endocrine neoplasia type 1. *Endocr Relat Cancer* 6:449-473, 1999
- Powell AC, Libutti SK: Multiple endocrine neoplasia type 1: clinical manifestations and management. *Cancer Treat Res* 153:287-302, 2010
- Bilezikian JP, Brandi ML, Rubin M, Silverberg SJ: Primary hyperparathyroidism: new concepts in clinical, densitometric and biochemical features. *J Intern Med* 257:6-17, 2005
- Carling T: Multiple endocrine neoplasia syndrome: genetic basis for clinical management. *Curr Opin Oncol* 17:7-12, 2005
- Thakker RV: Multiple endocrine neoplasia type 1. *Endocrinol Metab Clin North Am* 29:541-567, 2000
- Raue F, Frank-Raue K: Multiple endocrine neoplasia type 2: 2007 update. *Horm Res* 68:101-104, 2007
- Teh BT, Farnebo E, Kristoffersson U, Sundelin B, Cardinal J, Axelson R, Yap A, Epstein M, Heath H 3rd, Cameron D, Larsson C: Autosomal dominant primary hyperparathyroidism and jaw tumor syndrome associated with renal hamartomas and cystic kidney disease: linkage to 1q21-q32 and loss of the wild type allele in renal hamartomas. *J Clin Endocrinol Metab* 81:4204-4211, 1996
- Tsukada T, Yamaguchi K, Kameya T: The MEN1 gene and associated diseases: an update. *Endocr Pathol* 12:259-273, 2001
- Williamson C, Cavaco BM, Jauch A, Dixon PH, Forbes S, Harding B, Holtgreve-Grez H, Schoell B, Pereira MC, Font AP, Loureiro MM, Sobrinho LG, Santos MA, Thakker RV: Mapping the gene causing hereditary primary hyperparathyroidism in a Portuguese kindred to chromosome 1q22-q31. *J Bone Miner Res* 14:230-239, 1999
- Hannan FM, Nesbit MA, Christie PT, Fratter C, Dudley NE, Sadler GP, Thakker RV: Familial isolated primary hyperparathyroidism caused by mutations of the MEN1 gene. *Nat Clin Pract Endocrinol Metab* 4:53-58, 2008
- Dedivitis RA, Guimarães AV, Pontes GB: Multiple ectopic parathyroid adenomas. *Sao Paulo Med J* 122:32-34, 2004
- Miura D: Ectopic parathyroid tumor in the sternohyoid muscles: supernumerary gland in a patient with MEN type 1. *J Bone Miner Res* 20:1478-1479, 2005