

VHL 유전자 배선 돌연변이(Q73X)를 동반한 제1형 von Hippel-Lindau병 1예

고신대학교 의과대학 내과학교실, 영상의학과교실¹, 한국 유전성종양등록소 서울대학교 암연구소²

서정훈 · 양재홍 · 최평락 · 김유리 · 최영식 · 박요한 · 고지호¹ · 강효정² · 김일진² · 박재갑²

A Case of Type 1 von Hippel-Lindau (VHL) Disease associated with VHL Germline Mutation

Jeong Hoon Seo, Jae Hong Yang, Pyoung Lak Choi, Yu Lee Kim, Young Sik Choi, Yo Han Park,
Ji Ho Ko¹, Hio Chung Kang², IL Jin Kim², Jae Gahb Park²

*Departments of Internal Medicine and Radiology¹, Kosin University College of Medicine;
and Korean Hereditary Tumor Registry, Cancer Research Institute, Seoul National University²*

ABSTRACT

Von Hippel-Lindau (VHL) disease is an autosomal dominant neoplasia syndrome that result from a germline mutation in the VHL gene. Germline mutation in the VHL gene lead to the development of hemangioblastomas of the central nervous system and retina, cysts and clear cell carcinoma of the kidney, cyst adenomas of other organs, and pheochromocytoma. VHL is a tumor suppressor gene on the short arm of chromosome 3. VHL disease has been classified into two main clinical subtypes depending on the presence (type 2) or absence (type 1) of pheochromocytoma. Type 2 has been subdivided into three categories depending on the presence (type 2B) or absence (type 2A) of renal cell carcinoma, with type 2C being a rare subtype in which pheochromocytoma is the sole manifestation of VHL disease. Recently we experienced a family with VHL type 1 who carry C to T (Q73X) transition in codon 217 nonsense germline mutation in exon 1 of VHL gene. The authors report this case with literature review. (J Kor Soc Endocrinol 21:239~244, 2006)

Key Words: VHL germline mutation, Von Hippel-Lindau disease

서 론

von Hippel-Lindau (VHL)병은 상염색체 우성으로 유전하며, VHL유전자의 배선 돌연변이(germline mutation)의 결과로 발생한다[1]. VHL유전자의 배선 돌연변이는 중추신경계와 내장기관의 여러 장기에 양성 및 악성 종양을 초래하는데, 이들 종양으로는 소뇌, 척수, 뇌간 및 망막의 혈관모세포종, 신세포암, 갈색세포종 및 췌도종양 등이 있다. VHL병은 갈색세포종과 신세포암의 동반 유무에 따라 4가지의

표현형으로 분류된다. 갈색세포종이 동반되지 않은 경우를 1형, 갈색세포종이 동반된 경우 2형으로 나뉘며, 2형은 각각 혈관모세포종과 갈색세포종은 있으나 신세포암이 동반되지 않은 2A형, 신세포암이 동반된 2B형과 혈관모세포종 동반 없이 갈색세포종만 있는 2C형으로 세분된다[2,3].

국내에서도 VHL병에 대한 보고가 있었으며[4], 최근에는 유전자 검사를 통한 VHL유전자의 돌연변이를 보고한 증례들이 보고되고 있다[5,6]. 저자들은 췌장과 우측 신장에 종괴를 가진 환자와 소뇌에 혈관모세포종을 가진 환자의 딸에서 시행한 유전자 검사상 VHL exon1의 codon 217에서 C→T (Q73X)로 무의미(nonsense)돌연변이를 일으킨 증례를 경험하였기에 보고하는 바이다.

접수일자: 2005년 11월 25일

통과일자: 2006년 1월 17일

책임저자: 최영식, 고신대학교 의과대학 내과학교실

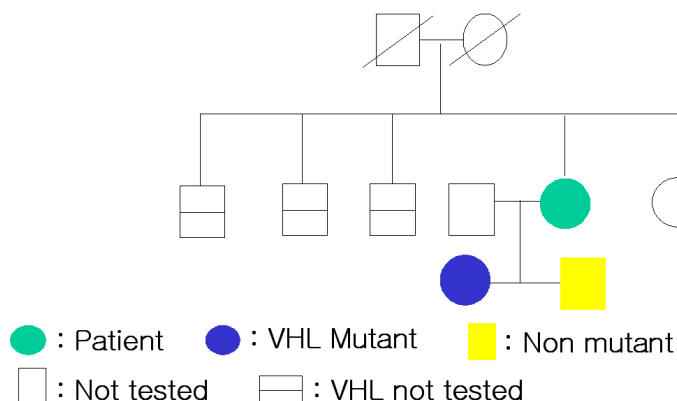


Fig. 1. A family pedigree of the patient. Genetic test of the daughter and son of the patient was done. Three girl's elder brother of the patient had a past history of surgery for kidney tumor. Their genetic test was not done.

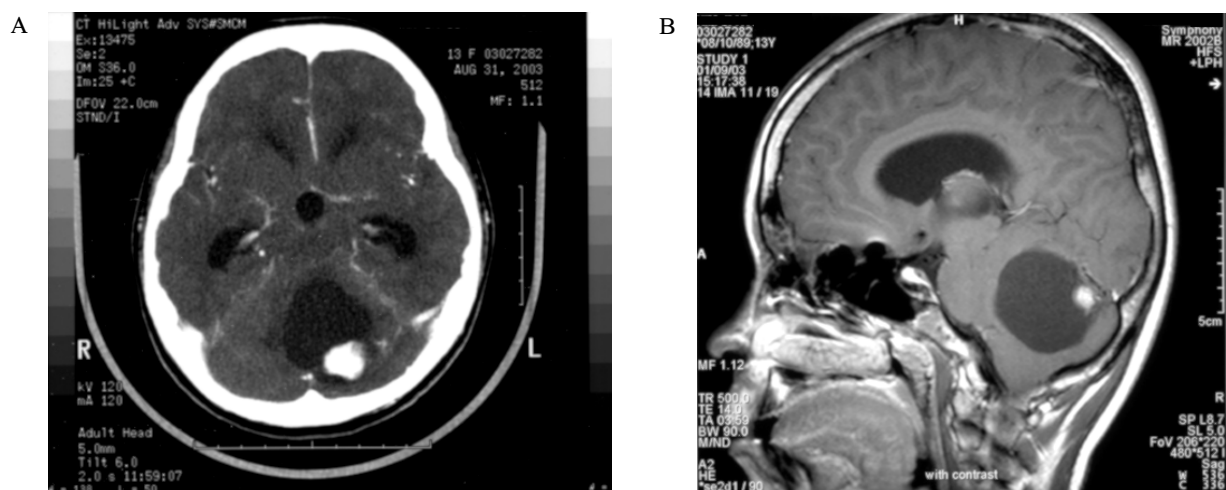


Fig. 2. CT and MR of the patient's daughter show a sharply demarcated and smoothly margined cystic mass (about 4.5 cm) with a small intensely enhancing mural nodule at posterior fossa.

증 례

환 자: 이 O 숙, 여자 41세

주 소: 상복부 통증

현병력: 내원 1년전 상복부 통증으로 타 병원에 입원하여서 췌장의 악성종양이 의심되어 개복술을 시행받았으나 종양을 절제하지 못하였다고 함. 대증치료 중 내원 1개월 전부터 악화되는 상복부 통증으로 본원에 입원하였다.

과거력: 특이 소견 없음.

가족력: 4남 2여 중 다섯째이며, 가족 중 오빠 3명이 신장의 종양으로 수술을 시행받아 VHL병이 의심되나 유전자 검사는 시행하지 못하였고, 환자의 딸과 아들만 유전자 검사를 시행하였다(Fig. 1). 환자의 딸이 소녀 종양으로(Fig. 2) 타 병원에서 수술을 받았다.

신체검사 소견: 내원 당시 혈압은 130/80 mmHg, 맥박은 72회/분, 호흡수 20회/분이었다. 복부 진찰 소견상 상복부에 3 × 4 cm 크기의 종괴가 촉진되었다. 그 외 신체검사에 특이소견이 관찰되지 않았다.

검사실 소견: 말초혈액 검사에서 백혈구 5200/mm³, 혈색소 12.2 g/dL, 혈소판 18900/mm³였고, 혈청 생화학 검사에서 AST 22 IU/dL, ALT 34 IU/dL, BUN 9 mg/dL, Cr 0.6 mg/dL, Na 139 mEq/L, K 3.8 mEq/L, amylase 63 U/L, lipase 31 U/L이었다. 24시간 뇨 중 metanephrine 45 µg/day (0~300 µg/day), epinephrine 4.5 µg/day (0~20 µg/day), vanillylmandelic acid 2.5 mg/day (2~8 mg/day), norepinephrine 37.4 µg/day (15~80 µg/day), normetanephrine 128 µg/day (0~600 µg/day)이었다.

방사선학적 소견 및 기타 검사: 복부 초음파 검사에서 췌

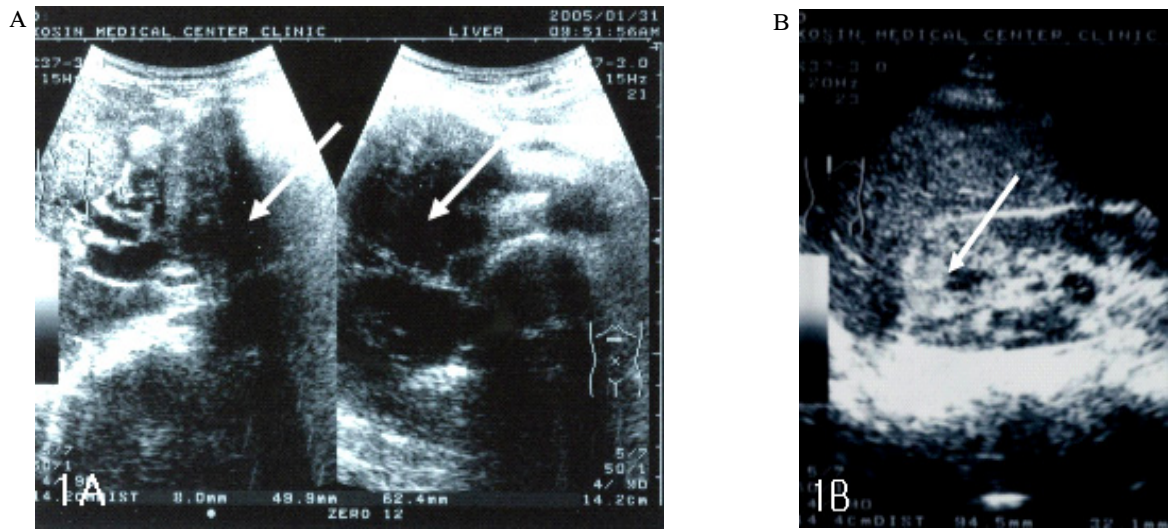


Fig. 3. Ultrasound showing 6.3 cm sized mass at pancreatic head A and 3.3 cm sized isoechoic mass at right kidney B.

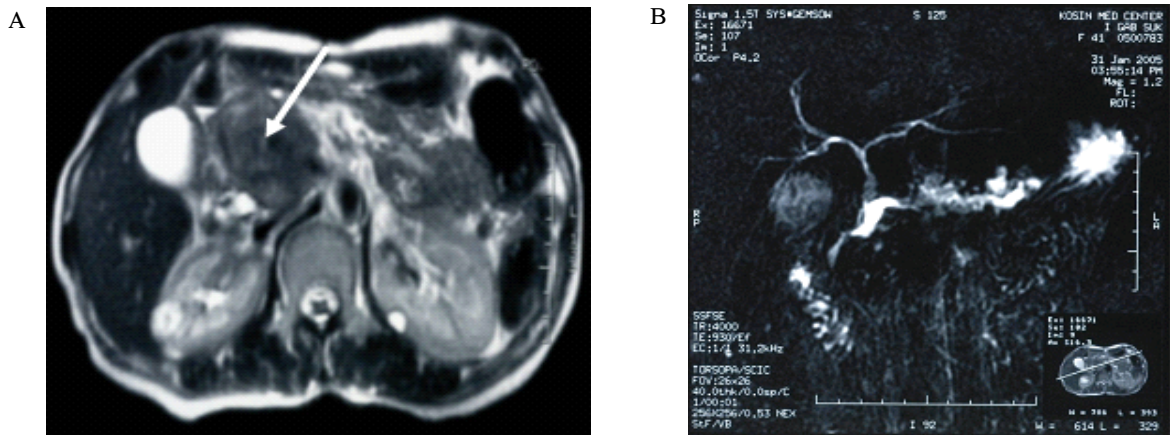


Fig. 4. Magnetic resonance cholangiopancreatography showing a pancreatic head mass (5 cm sized) with duct dilatation.

장의 두부에 6.3 cm 크기의 종괴가 관찰되었고, 우측 신장에 3.3 cm 크기의 동일음영의 종괴가 관찰되었다(Fig. 3). Magnetic resonance cholangiopancreatography (MRCP)상 췌장 두부에 췌관의 확장을 동반한 약 5 cm 크기의 이질성 종괴가 관찰되었다(Fig. 4). 뇌전산화단층촬영은 시행하지 못하였다. 환자의 안저검사는 정상소견을 보였다.

치료 및 경과. 환자는 췌장의 종양으로 이전에 수술을 시도하였으나 실패한 과거력이 있었기에 조직검사 후 특별한 치료를 시행하지 못하였다. 신장의 양성 종양도 악성의 가능성이 있었으나, 조직검사는 시행하지 못하였다. 대증치료 후 퇴원하였고 외래를 통해 추적관찰 중이다.

유전자 검사. 환자와 환자의 아들과 딸의 동의 하에 VHL 유전자에 대한 배선 돌연변이 유무를 조사하기 위해 말초혈액을 EDTA 용기에 담아 Ficoll-Plaque (Amersham Pharmacia Biotech, Uppsala, Sweden)와 Trizol reagent (Invitrogen, Carlsbad, CA, USA)를 이용하여 게놈(genomic) DNA를 분리하였다. VHL 유전자의 총 3개의 exon에 대하여 6개의

primer를 사용하여 중합효소연쇄반응(polymerase chain reaction, PCR)을 시행하였으며, 증폭된 PCR 산물을 ABI 3100 automated sequencer (Applied Biosystems, Foster City, CA, USA)를 이용하여 분석하였다. 저자들은 환자와 환자의 딸에서 VHL exon1의 codon 217에서 C→T (Q73X)로 무의미 돌연변이를 발견하였다(Fig. 5).

고 찰

VHL병은 약 36,000명 중 1명 발생하는 비교적 드문 질환으로, 평균 생존율은 50세 정도이나 최근 이 질환에 대한 이해와 조기진단으로 예후가 좋아지고 있다. VHL병의 주된 사망의 원인은 신세포암과 중추신경계의 혈관모세포종에 의한 것으로 알려져 있다[7]. VHL병은 VHL병의 가족력이 있는 경우 망막, 척수, 소뇌의 혈관모세포종 중 하나가 있거나, 그밖에 신세포암 및 갈색세포종 등이 있을 경우에 진단이 가능하며, 가족력이 없는 경우 망막이나 중추신경계에 혈관

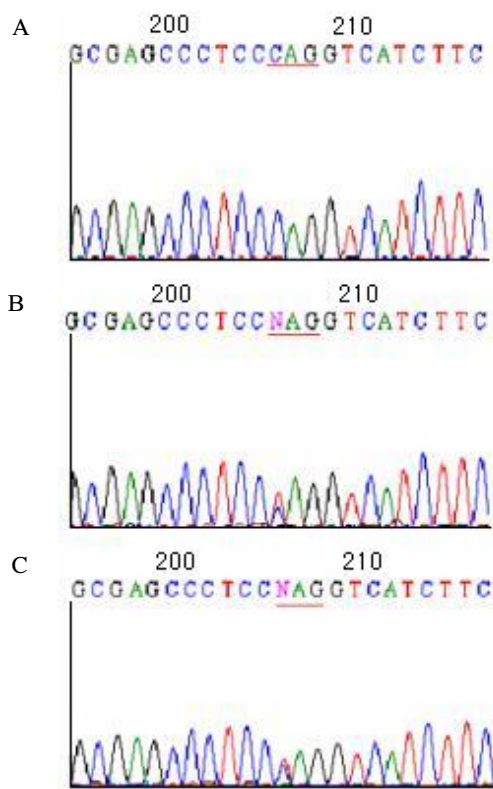


Fig. 5. Direct sequence analysis of exon 1 of the VHL gene. Germline mutation at exon1 codon 217, C→T (Q73X). A. Wild type (patient's son). B. Index patient. C. Her daughter.

모세포종이 있거나, 한 부분에 모세혈관종이 있고 그 외 다른 장기에 특징적인 종양이 있으면 진단이 가능하다[8,9].

종양억제 유전자인 VHL유전자는 3번 염색체의 단완에 위치하며[10], 213개의 아미노산을 가진 VHL단백질(pVHL)을 encode하며, pVHL은 혈관생성 및 세포외기질(extracellular matrix) 형성에 관여한다[11]. 정상 상황(normoxia)에서 pVHL은 elongin B와 elongin C 및 cullin 2 (CUL2)와 복합체(VCB-CUL2)를 형성하여, hypoxia inducible factor (HIF) 1과 2의 α subunit에 결합하고, ubiquitin 매개 단백질 분해를 통해 HIF가 분해된다. 반면 VHL병과 같이 VHL단백질에 이상이 있거나 또는 저산소증(hypoxia) 상황에서는 HIF가 분해되지 않을 뿐 아니라, HIF의 표적 단백질인 vascular endothelial growth factor (VEGF), erythropoietin, tumor growth factor (TGF) α 및 β 등의 과증식을 유도하여 세포 증식과 혈관형성을 일으킨다[12].

1988년 Seizinger 등[13]에 의해 VHL유전자의 위치가 알려진 이후, 500개가 넘는 배선 돌연변이가 보고되었다[14]. 이들 VHL유전자의 돌연변이에는 유전자의 발현을 방해하는 결손(deletion), frameshift, 무의미돌연변이, splice site 돌연변이 등과 비정상 단백질의 발현을 일으키는 과오(missense)돌연변이 등이 있다[15]. 본 증례에서는 VHL exon1의 codon 217에서 C→T (Q73X)로 무의미돌연변이를

일으켰다.

VHL병 환자의 60~80%에서 발생하는 중추신경계 혈관모세포종의 주된 호발 부위는 소뇌, 척수 및 뇌간이나 요척추 신경근 부위와 천막 상부에도 발생한다[16]. 소뇌의 혈관모세포종은 VHL병 초기에 나타나는 소견으로 소뇌 혈관모세포종의 환자의 경우에는 VHL병에 대한 선별검사와 함께 가족력에 대한 조사도 요구된다. 중추신경계 혈관모세포종은 내벽에 고형 성분을 가진 낭종성 병변(벽성결절, mural nodule)이 흔하다[17]. 소뇌에 혈관모세포종을 가진 본 증례의 딸의 경우도 벽성결절이 관찰되었다. 임상 증상은 병변의 위치에 좌우된다. 천막하 종양의 경우 두통, 구토, 보행장애 혹은 운동실조가 주로 나타나며, 천막 상부의 경우에는 병변의 위치에 따라 다르게 나타난다. 혈관모세포종은 일반적으로 천천히 자라지만, 종종 유두부종을 동반한 수두증을 일으킬 정도로 급격히 커지는 낭종이 생기기도 한다. 중추신경계에 동반된 혈관모세포종의 진단에는 자기공명영상이가 가장 좋다. 대부분의 중추신경계 혈관모세포종은 수술로 안전하게 제거할 수 있으나, 혈관모세포종이 다발적으로 발생할 수 있을 뿐 아니라 새로운 병변이 발생할 수 있으므로, 불필요한 수술을 줄이기 위해 증상이 발현될 때까지 수술을 연기하기도 한다. 대부분의 중추신경계 종양들은 결국 중재술이 필요하게 된다. 본 증례에서는 15세 된 환자의 딸이 소녀의

혈관모세포종으로 두 차례에 걸쳐 타병원에서 수술을 받았다.

내장 기관의 경우 췌장 종양이 35~70%, 신장 종양이 25~60%, 부고환 낭종이 25~60%, 갈색세포종이 10~20% 순으로 나타난다[18]. 췌장 병변은 대부분 단순 낭종이나 빈번하게 다발성으로 나타나며[19], 췌장의 두부에 생긴 낭종이 담관폐쇄를 일으키기도 한다. 췌장의 종양의 크기가 3 cm 이상일 경우 악성일 가능성이 크다[20]. 본 증례에서 환자의 경우 MRCP상 담관의 확장은 없으면서 췌장의 두부에 췌관 확장을 동반한 5 cm 크기의 종양을 확인할 수 있었으며, 초음파검사상에서 우측 신장에서도 종괴를 관찰하였다. 병의 특성상 뇌전산화단층촬영 및 악성의 가능성이 있는 신장의 종괴에 대한 조직검사가 필요하였으나, 환자가 더 이상의 검사는 원하지 않아서 검사를 시행하지 못하였다. 본 연구에서 무증상의 아들에서는 돌연변이가 관찰되지 않았다. 저자들은 본 증례를 통하여 VHL유전자 검사가 VHL병의 진단에 유용함을 알 수 있었고, 향후 환자의 나머지 가족들에 대해서도 유전자 검사를 통해 조기 진단이 필요할 것으로 생각되었다.

요 약

Von Hippel-Lindau (VHL)병은 VHL유전자의 배선 돌연변이(germline mutation)의 결과로 발생하며, 상염색체 우성으로 유전하는 질환으로 소뇌, 척수, 뇌간의 혈관모세포종과 망막의 혈관종, 신세포암, 갈색세포종 및 췌도종양 등의 여러 장기에 양성 및 악성 종양을 초래하는 질환이다. 저자들은 췌장과 신장에 종양을 가진 환자와 소뇌의 종양을 가진 딸에서 시행한 유전자 검사상 VHL exon1의 codon 217에서 C→T (Q73X)로 무의미돌연변이를 경험하였기에 문헌고찰과 함께 보고하는 바이다.

참 고 문 헌

1. Maher ER, Yates JR, Harries R, Benjamin C, Harris R, Moore AT, Ferguson-Smith MA: Clinical features and natural history of von Hippel-Lindau disease. *Q J Med* 77:1151-1163, 1990
2. Chen F, Kishida T, Yao M, Hustad T, Glavac D, Dean M, Gnarr JR, Orcutt ML, Duh FM, Glenn G: Germline mutations in the von Hippel-Lindau disease tumor suppressor gene: correlations with phenotype. *Hum Mutat* 5:66-75, 1995
3. Zbar B, Kishida T, Chen F, Schmidt L, Maher ER, Richards FM, Crossey PA, Webster AR, Affara NA, Ferguson-Smith MA, Brauch H, Glavac D, Neumann HP, Tisherman S, Mulvihill JJ, Gross DJ, Shuin T, Whaley J, Seizinger B, Kley N, Olschwang S, Boisson C, Richard S, Lips CH, Lerman M: Germline mutations in the von Hippel-Lindau disease (VHL) gene in families from North America, Europe, and Japan. *Hum Mutat* 8:348-357, 1996
4. Kim BW, Min JK, Chon DS, Chae HS, Han SW, Chung IS, Sun HS: One case of von Hippel-Lindau disease with autosomal dominant inheritance. *Korean J Med* 44:139-146, 1993
5. Kim JW, Choi SJ, Kim YK, Ahn SM, Song KE, Jung SH, Kim DJ, Chung YS, Lee KW, Kim IJ, Kang HC, Park JG: A case report of von Hippel-Lindau disease manifested in a monozygous twin. *J Kor Soc Endocrinol* 20:395-400, 2005
6. Yang JH, Choi YS, Park YH, Oh KS, Chun BK, Lee SJ, Kim IJ: A case of von Hippel-Lindau (VHL) germline mutation associated with familial bilateral pheochromocytoma in the VHL disease. *Korean J Med* 69:S873-S878, 2005
7. Maher ER, Iselius L, Yates JR, Littler M, Benjamin C, Harris R, Sampson J, Williams A, Ferguson-Smith MA, Morton N: Von Hippel-Lindau disease: a genetic study. *J Med Genet* 28:443-447, 1991
8. Choyke PL, Glenn GM, Walther MM, Patronas NJ, Linehan WM, Zbar B: Von Hippel-Lindau disease: genetic, clinical and imaging features. *Radiology* 194: 629-642, 1995
9. Couch V, Lindor NM, Karnes PS, Michel VV: Review of von Hippel-Lindau disease. *Mayo Clin Proc* 75: 265-272, 2000
10. Latif F, Tory K, Gnarr J, Yao M, Duh FM, Orcutt ML, Stackhouse T, Kuzmin I, Modi W, Geil L: Identification of the von Hippel-Lindau disease tumor suppressor gene. *Science* 260:1317-1320, 1993
11. Pause A, Lee S, Lonergan KM, Klausner RD: The von Hippel-Lindau tumor suppressor gene is required for cell cycle exit upon serum withdrawal. *Proc Natl Acad Sci USA* 95:993-998, 1998
12. Maxwell PH, Wiesener MS, Chang GW, Clifford SC, Vaux EC, Cockman ME, Wykoff CC, Pugh CW, Maher ER, Ratcliffe PJ: The tumour suppressor protein VHL targets hypoxia-inducible factors for oxygen-dependent proteolysis. *Nature* 399:271-275, 1999
13. Seizinger BR, Rouleau GA, Ozelius LJ, Lane AH,

- Farmer GE, Lamiell JM, Haines J, Yuen JWM, Collins D, Majoor-Krakauer D, Bonner T, Mathew C, Rubenstein A, Halperin J, McConkie-Rosell A, Green JS, Trofatter JA, Ponder BA, Eierman L, Bowmer MI, Schimke R, Oostra B, Aronin N, Smith DI, Drabkin H, Waziri MH, Hobbs WJ, Martuza RL, Conneally PM, Hsia YE, Gusella JF: von Hippel-Lindau disease maps to the region of chromosome 3 associated with renal cell carcinoma. *Nature* 332:268-269, 1988
14. Sims KB: Von Hippel-Lindau disease: gene to bedside. *Curr Opin Neurol* 14:695-703, 2001
 15. Richard S, Graff J, Lindau J, Resche F: Von Hippel-Lindau disease. *Lancet* 363:1231-1234, 2004
 16. Filling-Katz MR, Choyke PL, Oldfield E, Charnas L, Patronas NJ, Glenn GM, Gorin MB, Morgan JK, Linehan WM, Seizinger BR: Central nervous system involvement in von Hippel-Lindau disease. *Neurology* 41:41-46, 1991
 17. Richard S, Campello C, Taillandier L, Parker F, Resche F: Haemangioblastoma of the central nervous system in von Hippel-Lindau disease. French VHL Study Group. *J Intern Med* 243:547-553, 1998
 18. Maher ER, Kaelin WG Jr: von Hippel-Lindau disease. *Medicine (Baltimore)* 76:381-391, 1997
 19. Neumann HP, Dinkel E, Brambs H, Wimmer B, Frieberg H, Volk B, Sigmund G, Riegler P, Haag K, Schollmeyer P: Pancreatic lesions in the von Hippel-Lindau syndrome. *Gastroenterology* 101:465-471, 1991
 20. Marcos HB, Libutti SK, Alexander HR, Lubensky IA, Bartlett DL, Walther MM, Lienhan WM, Glenn GM, Choyke PL: Neuroendocrine tumors of the pancreas in von Hippel-Lindau disease: spectrum of appearances at CT and MR imaging with histopathologic comparison. *Radiology* 225:751-758, 2002