

RET 유전자의 C634R 돌연변이 및 G691S 단일염기다형성을 동반한 제2A형 다발성 내분비선종 사례

단국대학교 의과대학 내과학교실, 외과학교실¹, 병리학교실²

윤승욱 · 유원상 · 홍구현 · 김배환 · 강민호 · 추영광 · 박희윤 · 김도희 · 정현경 · 장명철¹ · 권미선² · 김희진

A Family of Multiple Endocrine Neoplasia Type 2A with a C634R Mutation and a G691S Polymorphism in *RET* Proto-oncogene

Seoung Wook Yun, Won Sang Yoo, Koo Hyun Hong, Bae Hwan Kim, Min Ho Kang, Young Kwang Choo, Hee Yoon Park, Do Hee Kim, Hyun-Kyung Chung, Myung-Chul Chang¹, Mi Seon Kwon², Hee Jin Kim

Department of Internal Medicine, Surgery¹, Pathology², College of Medicine, Dankook University

ABSTRACT

Multiple endocrine neoplasia type 2A (MEN2A) is an autosomal dominant syndrome characterized by the presence of a medullary thyroid carcinoma, pheochromocytoma and hyperparathyroidism. MEN2A arises due to germline missense mutations of the *RET* proto-oncogene. Specific *RET* mutations correlate with the onset of age and the aggressiveness of a medullary thyroid carcinoma. However, the clinical presentation varies even within families, where patients carry the same mutation. Recently, it has been reported that polymorphisms of *RET* may have a modifier effect on the presentation. We experienced a case of 42-year-old man, whose bilateral pheochromocytoma and medullary thyroid carcinoma were incidentally found. Genetic testing detected a mutation in codon 634 (C634R) and a polymorphism in codon 691 (G691S) of the *RET* proto-oncogene. His mother, younger brother and his only son had the same mutation and polymorphism. We report this case with a review of the literature about *RET* gene polymorphisms. (J Kor Endocr Soc 22:453~459, 2007)

Key Words: multiple endocrine neoplasia type 2A, polymorphism, *RET* proto-oncogene

서론

제2형 다발성 내분비선종(multiple endocrine neoplasia type 2, MEN2)은 상염색체 우성으로 유전하는 유전성 종양 증후군으로 임상적으로 MEN2A, MEN2B 및 가족성 갑상선 수질암(familial medullary thyroid carcinoma, FMTC)으로 분류된다. *RET* 유전자는 MEN2의 원인유전자로 10번 염색체의 장완(10q11.2)에 위치하고 약 55,000 bp 크기이며 21개의 엑손으로 구성되어 있다. *RET* 유전자는 신경조직의

발생과 분화에 관여하는 수용체성 타이로신 키나제(receptor tyrosine kinase)를 생성한다. 이러한 *RET* 유전자에 돌연변이가 있을 경우 리간드의 결합이 없이도 인산화과정이 촉진되어 과도한 신호전달이 이루어지고 결과적으로 종양이 발생한다.

RET 유전자의 돌연변이는 호발부위(hot spot)를 가지고 있으며, 부위와 형태에 따라 갑상선 수질암의 발병 연령 및 악성도와 상관관계가 있는 유전형-표현형 상관관계(genotype-phenotype correlation)가 있기 때문에 이에 따라 수술시기를 결정하게 된다. 하지만 같은 부위와 형태의 돌연변이를 가지고 있는 가족 구성원에서도 갑상선 수질암의 발생 연령이 다르게 나타나며 갈색세포종이나 부갑상선종의 임상 양상이 다른 점은 *RET* 유전자 돌연변이 이외 다른 유전적, 환

접수일자: 2007년 8월 24일

통과일자: 2007년 10월 15일

책임저자: 김희진, 단국대학교 의과대학 내과학교실

* 이 연구는 2006년도 단국대학교 대학연구비 지원으로 연구되었음.

경적 인자가 작용함을 의미한다[1].

미국의 NCBI (National Center for Biotechnology Information)의 단일염기다형성(single nucleotide polymorphism) 데이터베이스인 dbSNP에 의하면 현재까지 인간에서 발견된 *RET* 유전자의 단일염기다형성은 295종으로 일반인에서 뿐만 아니라 내분비종양, 갑상선 유두암 및 수질암, Hirschsprung 병에서 관찰된다. Robledo 등[2]은 MEN2A에서 *RET* 유전자 엑손 11번 및 15번의 G691S/S904S 단일염기다형성을 조사하여 동종접합체(homozygote)일 경우에 MEN2A의 증상 발현이 10세 정도 빠르다고 보고하였다. 이는 단일염기다형성이 *RET* 유전자의 변형제(genetic modifier)로 작용하여 동일한 *RET* 돌연변이에서 임상 양상의 차이를 유발할 수 있음을 시사하였다. 그러나 Lesueur 등[3]의 보고에서는 G691S 단일염기다형성과 MEN2A의 증상발현과 상관관계가 발견되지 않아서 아직 이점이 많은 상태이다. 국내에서는 MEN2 가족에서 *RET* 유전자 돌연변이에 대한 연구는 많이 진행되었으나, *RET* 유전자의 단일염기다형성에 대한 연구는 아직 없었다. 이에 저자들은 우연히 발견된 양측 갈색세포종과 갑상선 수질암으로 MEN2A로 진단 받은 가족을 대상으로 *RET* 유전자 분석을 통하여 C634R 과소돌연변이와 함께 G691S 단일염기다형성을 경험하였기에 문헌고찰과 함께 보고하는 바이다.

증 례

환 자: 남자 42세

주 소: 우연히 발견된 양측 부신 종양

현병력: 내원 5년 전부터 두통, 빈맥, 발한과 어지럼증이 간헐적으로 나타났으며 15 kg의 체중감소가 있었다. 내원 1년 전 신체검사에서 당뇨병과 고혈압을 진단받았으나 특별한 치료 없이 지내던 중 내원 15일 전부터 흉통, 농성 가래, 발열과 4-5 kg의 급격한 체중감소가 있었다. 인근 병원에 입원하여 10일 동안 폐농양에 대하여 항생제를 투여 받으면서 당뇨병과 고혈압에 대한 치료를 받았다. 폐질환에 대하여 실시한 흉부전산화 단층촬영에서 양측 부신의 종양이 우연히 발견되어 검사 및 치료를 위하여 본원으로 전원되었다.

과거력: 1년 전에 고혈압과 당뇨병을 진단받았으며 10일 전부터 인슐린주사와 항고혈압제 투여 중이었다.

신체검사: 환자는 전체적으로 쇠약해 보였으며, 입원 시 혈압은 120/90 mmHg, 맥박은 78회/분, 호흡수 20회/분, 체온은 36.5℃이었다. 경부 촉진 시 갑상선은 커져 있지 않았고 림프절도 만져지지 않았다. 호흡음은 왼쪽 아래에서 엽 호흡음이 감소한 소견이었으며, 심음은 특이 소견 없었다. 복부에서 만져지는 종물이나 압통은 없었다.

검사소견: 말초혈액검사에서 백혈구 18,000/mm³, 혈색소

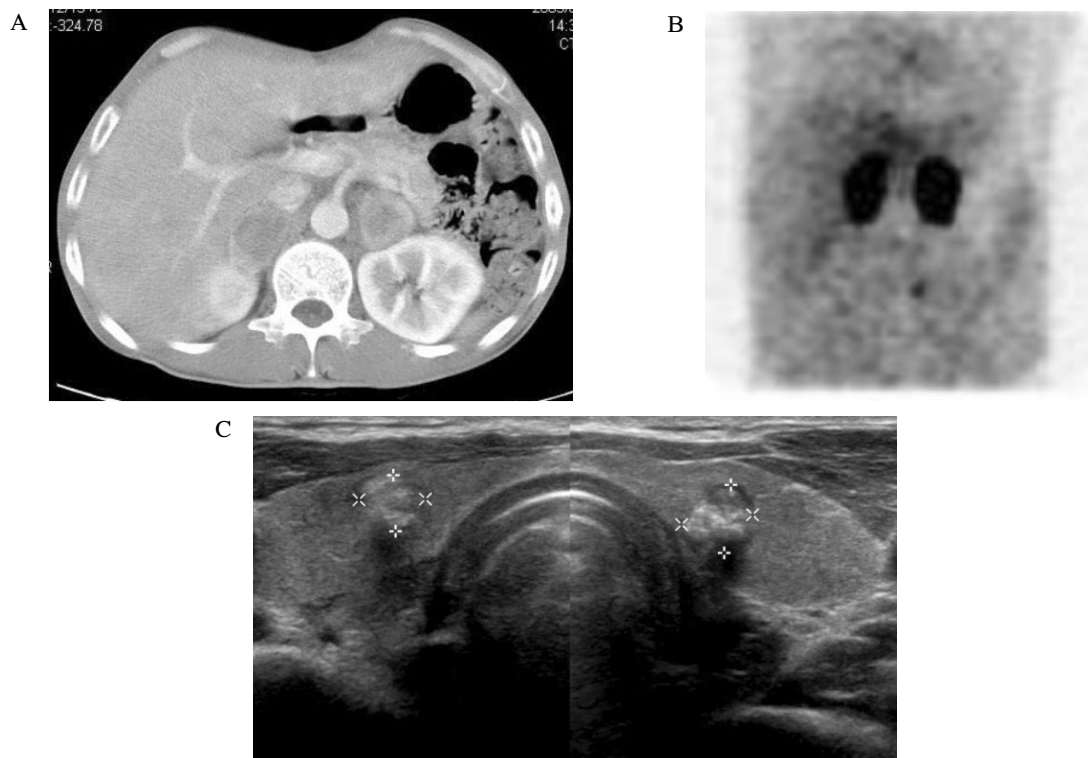


Fig. 1. Adrenal CT scan shows huge mass in both adrenal glands (A). I-131 MIBG scan shows bilateral adrenal uptake with no evidence of metastasis (B). Ultrasound sonogram shows heterogeneous hyperechogenic solid nodules with dense calcification and posterior acoustic shadowing in the both thyroid (C).

12.6 g/dL, 혈소판 662,000/mm³, 적혈구 침강 속도 60 mm/hr이었고, 혈청 전해질 검사에서 Na 131 mEq/L, K 5.0 mEq/L, Cl 96 mEq/L이었다. 혈청 생화학 검사는 총 단백 6.5 g/dL, 알부민 2.7 g/dL, AST 18 IU/L, ALT 19 IU/L, alkaline phosphatase 108 IU/L, BUN 9.6 mg/dL, Cr 0.59 mg/dL, 칼슘 8.7 mg/dL, 공복 혈당은 193 mg/dL, HbA1c 14.2%이었다.

내분비 검사소견: 24시간 요중 metanephrine 9.16 mg/day (정상범위: 1.3 mg/day 이하), epinephrine 753.6 µg/day (정상범위: 20 µg/day 이하), norepinephrine 427.8 µg/day (정상범위: 15~80 µg/day)로 증가되어 있었다. 기저 혈장 ACTH 68.54 pg/mL (정상범위: 10~60 pg/mL), 혈청 cortisol 18.24 µg/dL (정상범위: 5~25 µg/dL), 24시간 요중 유리 cortisol 669.0 µg/day (정상범위: 20~90 µg/day)이었다. Overnight 덱사메타손 억제검사서 혈청 cortisol 15.29 µg/dL로 억제되지 않았으며, 고용량 덱사메타손 억제검사서 혈청 cortisol 11.33 µg/dL, 24시간 요중 유리 cortisol 47.3 µg/day이었다. 그러나 폐농양 호전 후 측정된 기저 혈장 ACTH 26.62 pg/mL, 혈청 cortisol 18.24 µg/dL, 24시간 요중 유리 cortisol 86.9 µg/day으로 감소하였다. 혈장 renin, aldosterone 수치는 각각 0.32 ng/mL/hr (정상범위: 2.5~25 ng/mL/hr), 44.61 pg/mL (정상범위: 10~160 pg/mL)로 측정되었다. 갑상선호르몬은 TSH 2.05 µIU/mL (정상범위: 0.25~4.0 µIU/mL), free T4 0.81 ng/dL (정상범위: 0.62~1.94 ng/dL)이었다. 혈중 칼시토닌은 53.98 pg/mL (정상범위: 10 pg/mL 이하)으로 증가되어 있었으며 intact PTH는 30.22 pg/mL (정상범위: 10~65 pg/mL)이었다.

방사선 검사소견: 흉부 전산화 단층촬영에서 좌측 폐의 아래 엽 기저부위에 9 cm 크기의 공동화 병변과 양측 부신에 종양이 관찰되었다(Fig. 1A). 자기공명촬영에서 우측 4.4 ×

3.3 × 4.6 cm, 좌측 3.7 × 4.3 × 5.0 cm 크기의 피막에 잘 싸여져 있으며 경계가 명확한 부신 종양이 관찰되었으며 균일하지 않는 조영 증강을 보였다. I-131 meta-iodobenzylguanidine (MIBG) 스캔에서 양측 부신에 동위원소 섭취가 증가되어 있었다(Fig. 1B). 갑상선 초음파검사서 우측에 0.5 × 0.6 × 0.7 cm와 0.5 × 0.5 × 0.6 cm, 좌측에 0.6 × 0.6 × 0.8 cm의 3개의 결절이 관찰되었다. 이는 석회질을 동반한 고에코성의 고형 종양으로 후방 음향 음영(posterior acoustic shadow)이 관찰되었다(Fig. 1C). 우측 내경정맥 사슬을 따라 약 1.0 cm 미만의 작은 림프절이 수 개 있었으며, 좌측 내경정맥 사슬에도 약 0.8 cm 크기의 림프절이 1개 있었다.

치료 및 경과: 폐농양에 대한 세침흡인검사 및 객담 배양 결과 폐렴막대균(*Klebsiella pneumoniae*)에 의한 괴사성 폐렴으로 진단되어 항생제를 투여하였고, 혈당은 인슐린 투여로 조절하였다. 소변에서 카테콜아민 대사물이 증가되어 있고 I-131 MIBG 스캔에서 양측 부신에 동위원소 섭취가 증가되어 양측 부신의 갈색세포종으로 진단하였으며, 혈액의 칼시토닌 증가와 함께 양측 갑상선 종양이 관찰되어 갑상선 수질암과 갈색세포종이 함께 있는 MEN2로 진단하였다. 18일간 phenoxybenzamine을 투여한 후 전신마취 하에 양측 부신의 종양을 절제하였으며 부신피질의 일부를 보존하는 부분적 부신피질제술을 실시하였다. 수술 소견에서 양측 부신에 경계가 명확한 5 cm 크기의 부신 종양이 관찰되었으며 주위 조직으로의 침윤이나 림프절 전이는 관찰되지 않았다. 병리조직검사서 양측 부신의 갈색세포종으로 확진하였다(Fig. 2A). 갑상선 절제술은 환자의 개인적 사정으로 지연되어 부신피질제술 52일 후 갑상선 전절제술과 중심 및 양측 내경정맥주위의 2, 3, 4군 림프절 절제술을 시행하였다. 수술 소견에서 종양은 갑상선 내에 있었으며 피막 침윤은 없었다. 수술 중 동결조직검사서 수질암으로 확진되었다(Fig. 2B).

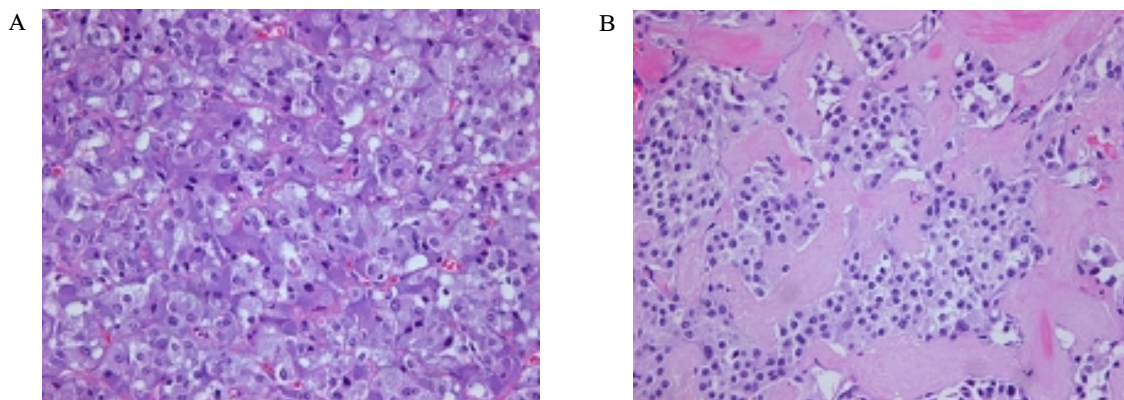


Fig. 2. Histologic features of pheochromocytoma (A). It shows predominantly alveolar (zellballen) arrangement tumor cells and the prominent capillary network around each group of cells. The tumor cells show granular and basophilic cytoplasm. Cellular and nuclear pleomorphism is indistinct (H&E stain, ×400). Histologic features of the medullary thyroid carcinoma (B). The tumor shows predominantly solid growth pattern and is intersected by fibrous and amyloid deposits. Tumor cells contain round to oval, regular nuclei with coarse chromatin (H&E stain, ×400).

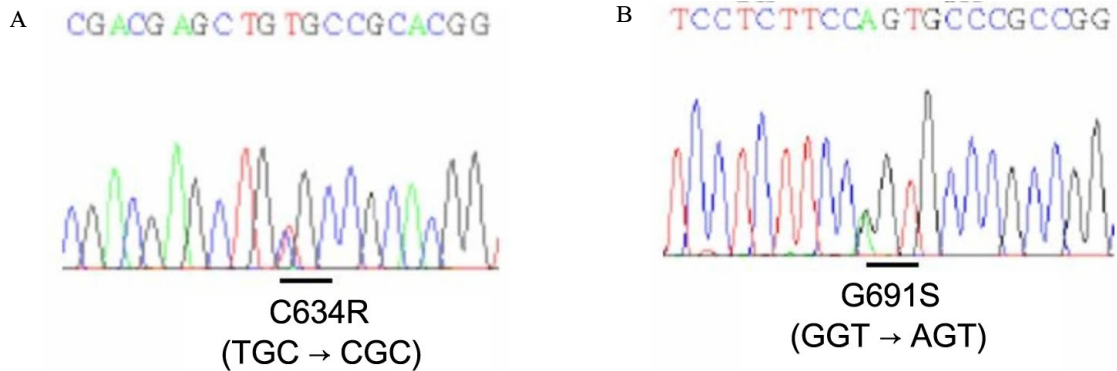


Fig. 3. Genetic testing detected a mutation in codon 634 (C634R) and a polymorphism in codon 691 (G691S) of the RET proto-oncogene.

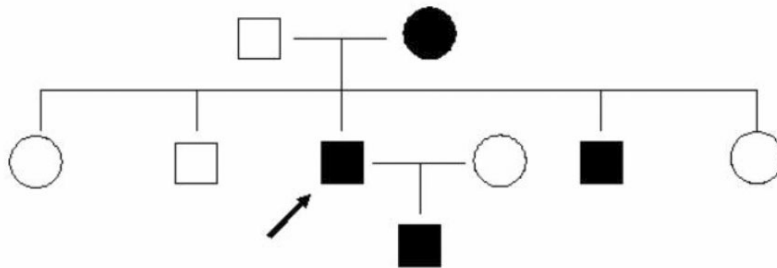


Fig. 4. The family tree shows 4 members with a mutation in codon 634 (C634R) and a polymorphism in codon 691 (G691S) of the RET proto-oncogene. Arrow indicates proband.

켜져있는 부갑상선은 없었으며 정상 부갑상선 일부를 조직 검사하여 이상없음을 확인하였다. 환자는 수술 후 칼시토닌이 3.51 pg/mL로 감소하였으며 합병증 없이 퇴원하였다. 갈색세포종과 갑상선 수질암에 대한 수술적 치료가 끝난 후 스테로이드 호르몬 투여를 중지한 상태에서 급속 ACTH 자극검사를 실시하였다. 기저 혈장 ACTH는 68.3 pg/mL이었고, 혈청 cortisol은 0분 6.4 µg/dL, 30분 9.0 µg/dL, 60분 10.2 µg/dL였으며, aldosterone은 0분 14.9 pg/mL, 30분 34.0 pg/mL, 60분 25.0 pg/mL으로 부신피질기능저하증이 있는 것으로 나타났다. 현재 외래에서 당질코르티코이드, 염류코르티코이드와 갑상선 호르몬을 투여받고 있으며 정상 칼시토닌 수치를 유지하고 있다.

유전자검사: 환자의 동의 하에 RET 유전자의 배선 돌연변이를 조사하기 위하여 Wizard genomic DNA purification kit (Promega, Madison, WI)를 이용하여 말초혈액에서 genomic DNA를 추출하고 엑손 10번과 엑손 11번에 대한 자동염기서열 분석을 실시하였다. 엑손 11번의 코돈 634의 TGC가 CGC로 바뀌는 점돌연변이에 의해 cysteine이 arginine으로 바뀌는 C634R 과오돌연변이(missense mutation)가 관찰되었다. 또한 같은 엑손 11번의 코돈 691 GGT (Glycine)가 AGT (Serine)로 바뀌는 G691S 단일염기다형성이 관찰되었다(Fig. 3). 가족구성원 중 모친(67세), 남동생(40세)과 아들(15세)에서 동일한 돌연변이(C634R) 및 다형

성(G691S)이 발견되었다(Fig. 4). 고혈압이나 경부 종괴의 증상은 없었으며 신체 검진에서도 종괴가 만져지지 않는 다. 돌연변이를 가진 가족들에 대한 호르몬 검사를 권유하였으나 거부하여 아직 시행하지 못하였다.

고 찰

갑상선암의 National Comprehensive Cancer Network (NCCN) guideline과 우리나라의 갑상선암 진료 권고안에 따르면 갑상선 수질암으로 진단되었을 경우 갈색세포종 및 부갑상선종에 대한 선별검사와 함께 RET 유전자 검사를 시행하여야 한다. 이때 엑손 11번에서 시작하여 순차적으로 10번, 16번, 13번, 14번, 15번에 대한 돌연변이 분석을 시행하는데 이는 MEN2A와 FMTC의 80~90%는 엑손 11번, 특히 코돈 634에 돌연변이가 있으며 그 중 50% 이상은 cysteine이 arginine으로 치환되는 C634R 형태이기 때문이다[1]. 본 증례에서도 C634R 돌연변이가 관찰되었으나 뚜렷한 가족력이 없었으며, 우연히 양측 갈색세포종과 함께 높은 칼시토닌 수치로 인하여 MEN2A를 의심하게 되었다. 국내의 다른 보고에서도 양측 부신 종양으로 인하여 진단받은 예가 있으며 따라서 특히 젊은 나이에 양측 부신 종양이 발견된 경우 칼시토닌과 함께 갑상선 초음파 검사를 시행하여 MEN2A의 가능성을 염두에 두어야 할 것이다[4,5].

지금까지 국내에서 20여 MEN2에 대한 증례 및 가계에 대한 보고들이 있어 왔다. Kim 등[6]은 *RET* oligonucleotide microarray를 이용하여 MEN2A 8 가계에서 검사를 실시하여 코돈 634의 돌연변이를 가진 6 가계와 코돈 618의 돌연변이를 가진 2 가계를 보고했으며, Chung 등[7]은 MEN2A 6 가계 중 5 가계에서 코돈 634, 1 가계에서 코돈 618의 돌연변이를 보고하였다. 현재까지 보고된 국내의 *RET* 유전자의 돌연변이를 정리해 보면 C634R 7 가계, C634Y 5 가계, C618R 3 가계, C634W 2 가계, C618S 1 가계, D631Y 1 가계, M918T 1 가계, E768D 1 가계로 생각된다[4~15]. 이는 중복 보고된 같은 가계를 제외한 것이지만 동일한 조상에서 기원한 선조 돌연변이(founder mutation)가 가능하므로 실제로 같은 가계이었을 가능성을 완전히 배제하지 못한다. 같은 이유로 인하여 동일한 돌연변이가 발견된 경우 같은 가계가 아닌지 자세한 가계도 조사가 필요하다. 본 증례는 우리나라에서 가장 흔한 C634R 돌연변이를 가지고 있었으나, 갑상선종 및 내분비 질환의 가족력이 없었기 때문에 이전 보고된 가계와는 다른 가계로 생각되었다. MEN2B인 M918T와 FMTC인 E768D를 제외하면 나머지 19 가계 모두에서 엑손 10번 및 11번에서 돌연변이가 발견되었으며 엑손 11번이 79% (15/19), C634R이 50% (7/14)를 차지하여 전체적인 빈도는 낮지만 외국의 보고와 차이가 없었다.

갑상선암 진료 권고안에 따른 돌연변이와 수술시기의 관계는 코돈 883, 918, 922의 돌연변이가 있는 MEN2B는 1세 전에 갑상선 전절제술을 시행하여야 하고, 그 외 MEN2A 및 FMTC에서는 5세 전에 수술하도록 권고하고 있다. 하지만 코돈 768, 790, 791, 804의 돌연변이는 다른 돌연변이에 비하여 치명률이 낮으므로 갑상선 유발 갑상선종 검사에 비정상일 때까지 수술을 연기할 수 있으며, 소아에서는 10세까지 수술을 연기할 수 있다. 본 증례의 모친, 남동생과 아들은 C634R 돌연변이를 가지고 있으므로 만져지지 않지만 이미 갑상선 수질암으로 진행되었을 가능성이 있었다. 그러나 검사를 거부하여 아직 확인하지 못하였다.

높은 투과도를 가지는 *RET* 유전자는 배선 돌연변이와 함께 단일염기다형성도 유전자 변형제로 작용하여 신경내분비 종양의 위험도에 관여하는 것으로 추측된다. 단일염기다형성은 일반인에서도 발견되는 염기서열 변이이며, 돌연변이와는 달리 표현형으로 나타나지 않는다. 하지만 인간 게놈 프로젝트와 분자 역학 연구의 발달로 일부 다형성이 유전자 발현에 영향을 준다고 알려져 있다. 이는 다형성이 직접적인 단백질 구조 및 기능의 변화를 가져오지는 않지만 체세포 분열 시 체성 돌연변이의 위험을 증가시키기 때문으로 생각된다[16].

본 증례에서는 C634R 돌연변이와 함께 G691S의 이형접합체(heterozygote)가 관찰되었다. 현재까지 MEN2에서 *RET* 유전자 다형성의 역할은 이견이 많다. 스페인의

Robledo 등[2]은 G691S와 S904S 단일염기다형성이 일배수체(haplotype) 형태로 함께 존재하고 104예의 MEN2A에서 동종접합체일 경우 증상 발현이 10세 정도 빠르다고 보고하였다. 코돈 691은 세포막 부위와 세포 내 타이로신 키나제 사이에 존재하기 때문에 인산화과정에 관여하는 것으로 추측하였다. 하지만 프랑스의 Lesueur 등[3]은 384예의 MEN2A에서 임상 양상과 G691S/S904S 다형성의 관계가 없다고 보고하였다. 오스트리아의 Baumgartner-Parzer 등[17]은 22예의 FMTC에서 엑손에 위치하는 4개의 G691S, L769L, S838S, S904S 다형성 및 인트론에 위치하는 2개의 IVS13+158, IVS14-24 다형성을 검사하여 F791Y 돌연변이가 F769L 다형성과 상관관계가 있으며, IVS14-24 다형성이 있는 경우 칼시토닌의 농도가 높다고 보고하였다.

산발성 갑상선 수질암에서 *RET* 유전자의 다형성을 살펴 보면 S836S와 IVS1-126G → T 다형성이 M918T 체성 돌연변이와 상관관계가 있다고 보고되었지만 역시 이견이 많다[18]. Robledo 등[2]은 110예의 산발성 갑상선 수질암에서 MEN2A와 마찬가지로 G691S/S904S 일배수체가 흔하다고 하였다. 이상에서 일부 *RET* 유전자의 다형성과 일배수체가 MEN2와 연관된 배선 및 체성 돌연변이와 상관관계가 있다고 보고되고 있지만 대부분 일관된 결과를 나타내지 못하고 있다. 이는 증례수가 적기 때문으로 생각되며 향후 좀 더 많은 연구가 필요하리라 생각된다.

최근에는 양측 갈색세포종에서 부신피질을 보존하는 부분적 부신절제술이 점차 많이 시행되고 있다. 이 경우에는 65% 정도의 환자에서 스테로이드 호르몬 보충이 필요 없으므로 부신피질 기능저하증의 위험을 낮출 수 있다. 그러나 갈색세포종이 재발할 가능성이 있다는 단점이 있으며 크기가 큰 종양에서는 부신피질의 보존이 어려우므로 유전적 검사에 의해 조기에 발견되는 작은 종양에서 주로 실시되고 있다[19]. 본 환자에서도 부신피질을 일부 보존하는 부신절제술을 실시했으나 수술 후 부신피질기능저하증이 동반되었으며 이는 양측 종양의 크기가 5 cm 이상으로 커서 부신피질의 보존이 어려웠기 때문으로 생각된다.

본 환자는 초기 호르몬 검사에서 고cortisol혈증을 보였으며 overnight 텍사메타손 억제검사에서 혈청 cortisol이 억제되지 않았다. 고용량 텍사메타손 억제검사에서 혈청 cortisol은 억제되지 않았으나 24시간 요중 유리 cortisol은 억제되었다. 그러나 환자 상태가 호전된 후 다시 실시한 검사에서는 뚜렷한 고cortisol혈증은 보이지 않았으며 수술 후 갈색세포종과 갑상선 수질암의 조직에서 시행한 ACTH 염색도 음성이었다. 중증질환에서는 시상하부-뇌하수체-부신축에 변화가 오는데 Reincke 등[20]에 의하면 중환자에서 기저 ACTH는 78 ± 20 pg/mL, 기저 cortisol은 36.8 ± 3.4 µg/dL로 일반인의 기저 ACTH 15 ± 3 pg/mL, 기저 cortisol 9.6 ± 1.2 µg/dL에 비하여 높으며, 텍사메타손 억제 후

ACTH는 21 ± 4 pg/mL, cortisol은 13.9 ± 1.9 µg/dL로 일 반인의 억제 후 ACTH 3 ± 0.5 pg/mL, cortisol 1.5 ± 0.3 µg/dL에 비해 적게 억제된다. 그러므로 본 증례에서 입원 당 시 동반되었던 고cortisol혈증과 고용량 덱사메타손 억제검 사의 비정상적인 결과는 폐농양으로 인하여 나타났던 현상 으로 생각된다.

요 약

MEN2A는 갑상선 수질암, 갈색세포종과 부갑상선기능항 진증을 특징으로 상염색체 우성으로 유전하는 종양증후군으 로 *RET* 유전자 돌연변이에 의해 발생한다. *RET* 유전자의 돌연변이 부위가 갑상선 수질암의 발병 연령과 악성도와 어 느 정도 상관관계가 있기는 하나, 같은 유전자 돌연변이를 가진 사람들 사이에서도 임상 양상이 다른 경우들이 있다. 최근에는 *RET* 유전자의 단일염기다형성이 임상양상의 변화 에 기여한다는 보고들이 있다. 저자들은 우연히 발견된 양측 갈색세포종과 갑상선 수질암으로 MEN2A로 진단 받은 가 계를 대상으로 *RET* 유전자 분석을 통하여 C634R 과오돌연 변이와 함께 G691S 단일염기다형성을 경험하였기에 문헌고 찰과 함께 보고하는 바이다.

참 고 문 헌

- Eng C, Clayton D, Schuffenecker I, Lenoir G, Cote G, Gagel RF, van Amstel HK, Lips CJ, Nishisho I, Takai SI, Marsh DJ, Robinson BG, Frank-Raue K, Raue F, Xue F, Noll WW, Romei C, Pacini F, Fink M, Niederle B, Zedenius J, Nordenskjold M, Komminoth P, Hendy GN, Mulligan LM: The relationship between specific *RET* proto-oncogene mutations and disease phenotype in multiple endocrine neoplasia type 2. International *RET* mutation consortium analysis. *JAMA* 276:1575-1579, 1996
- Robledo M, Gil L, Pollan M, Cebrian A, Ruiz S, Azanedo M, Benitez J, Menarguez J, Rojas JM: Polymorphisms G691S/S904S of *RET* as genetic modifiers of MEN 2A. *Cancer Res* 63:1814-1817, 2003
- Lesueur F, Cebrian A, Robledo M, Niccoli-Sire P, Svensson KA, Pinson S, Leyland J, Whittaker J, Pharoah PD, Ponder BA: Polymorphisms in *RET* and its coreceptors and ligands as genetic modifiers of multiple endocrine neoplasia type 2A. *Cancer Res* 66:1177-1180, 2006
- Kim HY, Lee JY, Kim SB, Lee KW, Seo JA, Oh JH, Kim SG, Choi KM, Baik SH, Choi DS, Kim NH: A Case of Multiple endocrine neoplasia 2A with germ line mutation of *RET* gene. *J Korean Soc Endocrinol* 18:481-488, 2003
- Kim NH, Kim JH, Nam JH, Park JP, Park JE, Choi YS, Park YH: A family of multiple endocrine neoplasia type 2A associated with a C618R mutation in *RET* proto-oncogene. *Korean J Med* 70:448-454, 2006
- Kim IJ, Kang HC, Park JH, Ku JL, Lee JS, Kwon HJ, Yoon KA, Heo SC, Yang HY, Cho BY, Kim SY, Oh SK, Youn YK, Park DJ, Lee MS, Lee KW, Park JG: *RET* oligonucleotide microarray for the detection of *RET* mutations in multiple endocrine neoplasia type 2 syndromes. *Clin Cancer Res* 8:457-463, 2002
- Chung YJ, Kim HH, Kim HJ, Min YK, Lee MS, Lee MK, Kim KW, Ki CS, Kim JW, Chung JH: *RET* proto-oncogene mutations are restricted to codon 634 and 618 in Korean families with multiple endocrine neoplasia 2A. *Thyroid* 14:813-818, 2004
- Kim JE, Kim BJ, Kim SH, Kim KA, Chung JH, Lee MS, Lee MG, Kim KW: Small medullary thyroid cancer detected by genetic mutation screening in MEN IIa family. *J Korean Soc Endocrinol* 13:230-239, 1998
- Kim JK, Chung HW, Seo HS, Kim DJ, Chung SS, Song YD, Kwon KH, Jin YM, Lee MK, Lim SK, Kim IJ, Kang HC, Park JH, Park JG: A case of papillary thyroid carcinoma combined with multiple endocrine neoplasia type 2A. *J Korean Soc Endocrinol* 17:730-738, 2002
- Kim TY, Hwang JK, Moon MK, Park YJ, Park DJ, Kim SY, Lee HK, Yoon YK, Cho BY: A case of multiple endocrine neoplasia type 2B associated with a M918T mutation in *RET* proto-oncogene. *J Korean Soc Endocrinol* 18:85-93, 2003
- Yang HY, Park YJ, Kwon HJ, Choe KJ: Germline mutation of *RET* gene in a multiple endocrine neoplasia type 2A (MEN2A) family. *J Korean Cancer Assoc* 31:867-875, 1999
- Kim SW, Kim TY, Park YJ, Kim WB, Shin CS, Park DJ, Park KS, Kim SY, Cho BY, Lee HK: Early detection of medullary thyroid cancer by screening of the *RET* proto-oncogene germ line point mutation in family members affected with hereditary medullary thyroid cancer. *J Korean Soc Endocrinol* 16:54-64, 2001
- Kim YK, Kim JW, Ahn SM, Song KE, Jung SH, Kim

- DJ, Chung YS, Lee KW, Kim CH, Hong JH, Jeong SY, Kim HJ: A case of familial medullary thyroid carcinoma with a E768D mutation in *RET* proto-oncogene. *J Korean Soc Endocrinol* 20:375-380, 2005
14. Lee KD, Mun HS, Kim JY, Chung H, Choi SH, Ha NW, Uchino S: Analysis of *RET* gene point mutation in a family with familial medullary thyroid carcinoma. *Korean J Otolaryngol - Head Neck Surg* 47:904-910, 2004
 15. Kim SW, Lee KD, Kim JY, Moon HS, Kim YR, Park YH, Lee KS: Analysis of *RET* gene point mutation in a family with multiple endocrine neoplasia type 2A. *Korean J Otolaryngol - Head Neck Surg* 50:529-536, 2007
 16. Laken SJ, Petersen GM, Gruber SB, Oddoux C, Ostrer H, Giardiello FM, Hamilton SR, Hampel H, Markowitz A, Klimstra D, Jhanwar S, Winawer S, Offit K, Luce MC, Kinzler KW, Vogelstein B: Familial colorectal cancer in Ashkenazim due to a hypermutable tract in *APC*. *Nat Genet* 17:79-83, 1997
 17. Baumgartner-Parzer SM, Lang R, Wagner L, Heinze G, Niederle B, Kaserer K, Waldhausl W, Vierhapper H: Polymorphisms in exon 13 and intron 14 of the *RET* protooncogene: genetic modifiers of medullary thyroid carcinoma. *J Clin Endocrinol Metab* 90:6232-6236, 2005
 18. Plaza-Menacho I, Burzynski GM, de Groot JW, Eggen BJ, Hofstra RM: Current concepts in *RET*-related genetics, signaling and therapeutics. *Trends Genet* 22:627-636, 2006
 19. Yip L, Lee JE, Shapiro SE, Waguespack SG, Sherman SI, Hoff AO, Gagel RF, Arens JF, Evans DBL: Surgical management of hereditary pheochromocytoma. *J Am Coll Surg* 198:525-523, 2004
 20. Reincke M, Allolio B, Wurth G, Winkelmann W: The hypothalamic-pituitary-adrenal axis in critical illness: response to dexamethasone and corticotropin-releasing hormone. *J Clin Endocrinol Metab* 77:151-156, 1993