

# 다발내분비종양과 가족성 수질암

고신대학교 의과대학 내과학교실

최영식

## Multiple Endocrine Neoplasia and Familial Medullary Thyroid Carcinoma

Young Sik Choi

Department of Internal Medicine, Kosin University College of Medicine, Busan, Korea

Multiple endocrine neoplasia (MEN) is defined as a disorder with neoplasms in two or more different hormonal tissues in several members of a family. MEN1, or Wermer's syndrome, is inherited as an autosomal dominant trait. This syndrome is characterized by neoplasia of the parathyroid glands, enteropancreatic tumors, anterior pituitary adenomas, and other neuroendocrine tumors with variable penetrance. Inherited medullary thyroid carcinoma (MTC) consists of MEN2A, MEN2B, and familial medullary thyroid cancer (FMTC). The identification of hereditary MTC has been facilitated in recent years by direct analysis of germline RET proto-oncogene mutation.

**Key Words:** Multiple endocrine neoplasia, Familial medullary thyroid carcinoma

### 서론

다발내분비종양(multiple endocrine neoplasia, MEN)은 한 가족의 여러 구성원에서 2가지 이상의 내분비종양들이 동반되어 나타나는 질환으로 임상양상에 따라 MEN1과 MEN2A와 MEN2B로 분류된다. MEN1은 기능성 또는 비기능성의 증식증이나 종양이 부갑상선, 췌장과 십이지장, 뇌하수체 등에서 주로 발생한다. MEN2A는 갑상선수질암, 갈색세포종, 부갑상선증식증(선종)이 나타나고, MEN2B는 갑상선수질암, 갈색세포종, Marfan형 체형, 점막 신경종, 두터운 입술 등의 소견을 보이거나 부갑상선증식증은 동반되지 않는다.<sup>1)</sup>

갑상선수질암은 전체 갑상선암의 약 5-10% 정도를 차지하는 드문 종양으로, 70-80%는 산발적(sporadic)으로 발생하며, 20-30%에서는 유전성(가족성)으로 발생

한다.<sup>2)</sup> 유전성 갑상선수질암은 가족의 구성원들에서 갑상선수질암과 다른 내분비종양이 동반되는 MEN2A, MEN2B와 갑상선수질암만 발생하고 다른 내분비종양은 동반되지 않는 familial medullary thyroid carcinoma (FMTC)로 분류한다.<sup>1)</sup>

다발내분비종양은 국내에서도 많은 예가 보고되어 있으며, 특히 유전성 갑상선수질암의 선별검사에 가장 유용한 RET 유전자검사가 이전에는 일부 시설을 갖춘 실험실에서만 가능하였으나, 현재는 상업적으로 검사해 주는 곳이 보편화되어 있어, 부갑상선기능항진증이나 갈색세포종이 있는 환자에서 동반된 유전성 갑상선수질암의 선별검사가 용이해졌을 뿐 아니라 유전성 갑상선수질암환자의 가족들에 대해서도 RET 유전자검사를 통하여 갑상선수질암의 조기발견 및 치료가 가능하게 되었다.

본 종설에서는 MEN1과 유전성 갑상선수질암의 관

Received March 7, 2012 / Revised May 18, 2012 / Accepted May 21, 2012

Correspondence: Young Sik Choi, MD, Department of Internal Medicine, Kosin University College of Medicine, 34 Amnam-dong, Seo-gu, Busan 602-702, Korea

Tel: 82-51-990-6102, Fax: 82-51-248-5686, E-mail: yschoi@kosinmed.or.kr

Copyright © 2012, the Korean Thyroid Association. All rights reserved.

© This is an open-access article distributed under the terms of the Creative Commons Attribution Non-Commercial License (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc/3.0/>), which permits unrestricted non-commercial use, distribution, and reproduction in any medium, provided the original work is properly cited.

점에서 MEN2A, MEN2B, FMTC에 대해서 살펴보고자 한다.

## MEN1

MEN1은 인구 100000명당 2명 정도 발생하는 드문 질환으로 상염색체 우성유전되며, 산발성 또는 가족성으로 발생하고, 주로 부갑상선, 췌장 및 십이지장, 뇌하수체에 종양이 발생하며, 그 외에도 흉선이나 기관지에 carcinoid 종양, 지방종 등이 발생한다(Table 1).<sup>1)</sup> MEN1은 1954년 Wermer 등에 의해 처음으로 기술되었으며, 모든 연령에서 발생이 가능하나 주로 40대 이

후에 발생한다. 주된 종양 발생 부위인 부갑상선, 췌장 및 십이지장, 뇌하수체 중 2곳 이상에서 종양이 동반될 경우 MEN1으로 정의하며, 지표환자의 가족 중에서 종양이 3곳 중 1곳에서 발생될 경우 가족성 MEN1 (familial MEN1)이라고 한다.

## 병인

MEN1은 종양억제유전자인 MEN1 유전자의 돌연변이에 의해 발생되며, MEN1 유전자는 염색체 11q13에 위치한다.<sup>3)</sup> MEN1 유전자는 61개의 아미노산으로 구성된 menin이라는 핵단백질을 번역한다.<sup>4)</sup> Menin은 세포의 성장과 주기를 조절하는데 이 menin에 불활성화 돌연변이가 생길 경우 다발성으로 종양이 발생한다.

## MEN1의 선별검사

MEN1의 선별검사에는 생화학적 검사와 유전자검사가 있다. 대부분의 MEN1은 임상적으로 진단이 되므로 생화학적 검사가 중요하다. MEN1은 여러 장기에서 동시에 발생하지 않고, 시간 간격을 두고 발생하므로 어린 나이에 진단된 부갑상선기능항진증의 경우 MEN1의 가능성을 놓치기 쉽다. 그러므로 젊은 나이에 진단된 부갑상선기능항진증의 경우는 후에 MEN1을 고려하여 추적관리가 요구된다. MEN1 유전자검사는 유전자의 sequence가 길고 복잡하고, 검사에 시간이 소비되고, 가격이 비싸므로 일상적인 진단과정에 이용하기에는 제약이 있다.<sup>5)</sup> 또한 MEN1 유전자는 RET 유전자와 달리 유전형과 표현형 사이에는 연관이 없고, 임상적 소견이 나타나기 전 MEN1 유전자검사를 하는 것이 환자의 이환율과 사망률을 예방하는 데 효과가 없다고 한다. 그러므로 유전자검사의 대상은 개인적 상황에 따라 고려해 볼 수 있다. MEN1으로 진단된 환자와 그 가족들에게 보인자(carrier)를 확인하는 과정과 확인된

**Table 1.** Expressions of MEN1 with estimated penetrance (in parentheses) at age 40 yr

Endocrine features	Nonendocrine features
<b>Parathyroid adenoma (90%)</b>	Lipomas (30%)
<b>Entero-pancreatic tumor</b>	Facial angiofibromas (85%)
Gastrinoma (40%)	Collagenomas (70%)
Insulinoma (10%)	
NF including pancreatic polypeptide (20%)	Rare, maybe innate, endocrine or nonendocrine features
Glucagonoma, VIPoma (2%)	
<b>Foregut carcinoid</b>	
Thymic carcinoid NF (2%)	
Bronchial carcinoid NF (2%)	
Gastric enterochromaffin-like tumor NF (10%)	Pheochromocytoma (1%)
	Ependymoma (1%)
<b>Anterior pituitary tumor</b>	
Prolactinoma (20%)	
Other: GH PRL, GH, NF (5%)	
ACTH (2%), TSH (rare)	
<b>Adrenal cortex NF (25%)</b>	

NF: nonfunction. Data were adapted from Brandi et al.<sup>1)</sup>

**Table 2.** A representative program of tests and test schedules to screen for tumor expression in a highly likely carrier of MEN1 mutation (identified from MEN1 mutation or other criteria)

Tumor	Age to begin (yr)	Biochemical tests annually	Imaging tests every 3 yr
Parathyroid adenoma	8	Calcium (especially Ca), PTH	None
Gastrinoma	20	Gastrin, gastric acid output, secretin stimulated gastrin	None
Insulinoma	5	Fasting glucose; insulin	
Other enteropancreatic	20	Chromogranin-A; glucagon; proinsulin	<sup>111</sup> In-DTPA octreotide scan, CT or MRI
Anterior pituitary	5	PRL, IGF-I	MRI
Foregut carcinoid	20	None	CT

Data were adapted from Brandi et al.<sup>1)</sup>

보인자에서 각 질환에 대한 검사 시작 시기와 검사 방법은 Table 2에 기술하였다.

### MEN1의 임상양상

MEN1의 임상양상 중 본란에서는 가장 흔한 부갑상선기능항진증만 기술하기로 한다. 부갑상선기능항진증은 MEN1에서 가장 흔하게 나타나는 호르몬 이상이며, 연령이 40-40세가 되면 90% 이상에서 발생한다.<sup>6)</sup> 원발성 부갑상선기능항진증 환자 중에서는 2-4%에서만 MEN1과 관련이 있다고 한다.<sup>7)</sup> MEN1에 동반된 부갑상선기능항진증은 산발적 부갑상선기능항진증보다 조기에 발병하며, 다발성(multiple gland)으로 발생하고, 남녀 비에 차이가 없고, 재발이 흔하다. 산발성인 경우는 여성에서 호발하고, 80-85%는 단일 종양(single adenoma)이 흔하다. 임상증상은 산발성 부갑상선기능항진증과 차이가 없으며, 악성종양으로 진행되지는 않는다고 한다.<sup>8)</sup>

### MEN1의 진단

부갑상선기능항진증은 혈청 Ca의 증가와 P의 감소 및 부갑상선호르몬(parathyroid hormone, PTH)의 증가로 진단할 수 있다. 뇌하수체와 췌장의 종양은 종양에서 분비하는 호르몬 검사와 컴퓨터단층촬영(computed tomography, CT)이나 자기공명영상(magnetic resonance imaging, MRI)으로 진단이 가능하다.

### MEN1의 예후

MEN1의 치료는 수술 및 약물치료로 복잡하며, 호르몬 분비 정도와 악성화 정도에 따라 예후가 결정된다. MEN1의 사망의 20-30%는 MEN1과 동반된 암과 관련이 있다. MEN1에 동반된 암은 주로 췌장이나 위장관의 종양이 흔하다. 남자는 평균 55세, 여자는 47세에 사망하는 것으로 보고되어 있다.<sup>9,10)</sup>

## MEN2와 유전성 갑상선수질암

1961년 Sipple<sup>11)</sup>은 갑상선암에 동반된 갈색세포종 1예를 보고하였고, 1968년 Steiner 등<sup>12)</sup>은 갈색세포종, 갑상선수질암, 부갑상선기능항진증 및 Cushing병을 가진 소아 1예를 보고하면서 MEN2라고 명명하였다. MEN2는 1984년 MEN2A와 MEN2B로 분류되었으며, MEN2와 FMTC의 임상양상은 Table 3과 같다.<sup>13)</sup>

갑상선수질암은 1906년 Jaquet<sup>14)</sup>에 의해 ‘아밀로이드’를 가진 악성 갑상선종’으로 처음 기술되었으며, 1959년 Hazard에 의해 조직학적 특징이 기술되었고, 그 후 Williams<sup>15)</sup>에 의해 calcitonin을 분비하는 갑상선의 parafollicular C세포에서 발생하는 종양으로 밝혀졌다. 갑상선수질암은 MEN2의 주된 질환으로 95% 이상에서 발생되며, 수술만으로 완치가 가능하므로 치료목표는 위험을 가진(at-risk) 환자를 조기에 발견하여 예방적 수술을 해 주는 것이다. 최근에는 MEN2 환자 가족들에 대한 선별검사가 시행됨에 따라 진행된 갑상선수질암보다 초기 단계인 C세포 과증식이 더 흔하게 진단되는 추세이다.

갈색세포종은 MEN2A에서는 10-60%, MEN2B에서는 50% 이상에서 발생되고 1/3은 양측성으로 발생한다.<sup>16)</sup> 부갑상선기능항진증은 MEN2A에만 발생하며 MEN2B에서는 발생하지 않는다. 부갑상선기능항진증의 유병률은 약 15-25% 정도이며, 부갑상선종식증과 다발성 선종에 의해 생긴다. 점막신경종, Marfan형 체형 등은 MEN2B에서 동반되어 나타난다(Fig. 1).<sup>17)</sup>

FMTC는 위에서 언급하였듯이 여러 가계에서 갑상선수질암만 발생하고 다른 내분비종양은 동반되지 않는 경우인데, FMTC를 엄격하게(rigid) 정의할 경우 10명 이상의 소아에서 유전자돌연변이를 가지고 있고, 50세 이상의 가족에서도 수질암만 진단될 경우, 다세대에 걸쳐서 갑상선수질암은 발생하나, 갈색세포종이나 부갑상선기능항진증이 동반되지 않은 경우이며,<sup>1)</sup> 덜

Table 3. Clinical subtypes of MEN2

Subtype	Clinical presentation			
	MTC	PHEO	HPTH	Other features
MEN2A (90%)	100%	10-60%	10-25%	Usually no other associated abnormalities
MEN2B (5%)	100%	50%	0%	Earlier onset than MEN2A, mucosal neuroma
FMTC (5%)	100%	0%	0%	Late onset, indolent course

FMTC: familial medullary thyroid carcinoma without MEN, HPTH: hyperparathyroidism, MEN: multiple endocrine neoplasia, MTC: medullary thyroid carcinoma, PHEO: pheochromocytoma. Data were adapted from Eng.<sup>13)</sup>

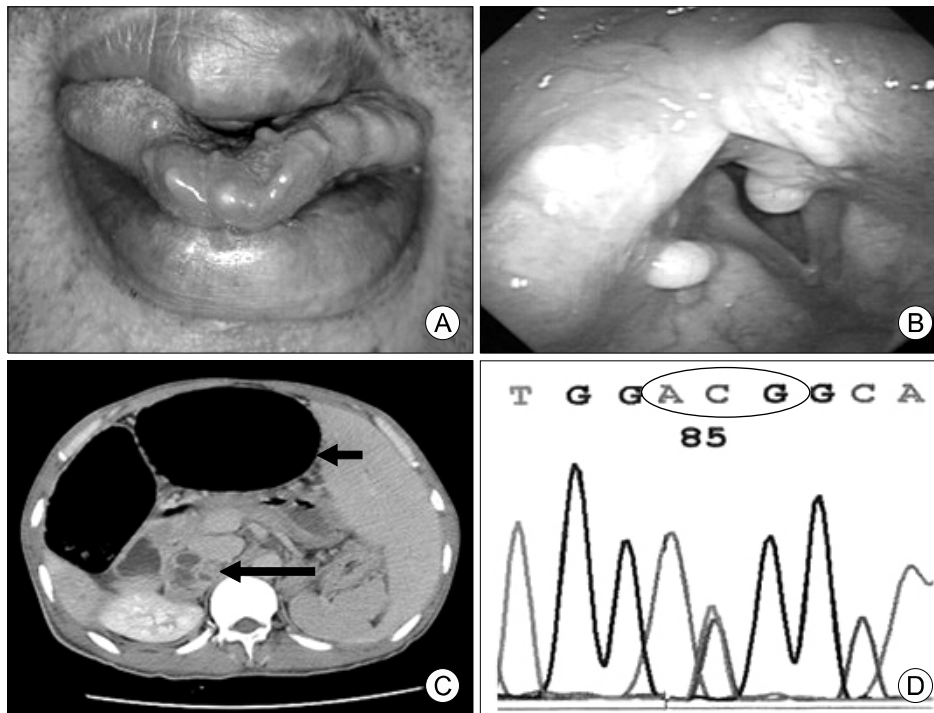


Fig. 1. A case of MEN2B with mucosal neuromas (A, B) and pheochromocytoma (C, arrows). Marked distension of the ascending and transverse colon (short arrow) and enlargement of right adrenal gland with multifocal low attenuation (long arrow) are noted. A RET protooncogene germline mutation in codon 918, exon 16 (D). Figures adapted from Kim et al.<sup>17)</sup>

엄격한(less rigid) 정의는 가족 구성원 중 4명에서 유전성 수질암만 나타나는 경우이다. 그러나 MEN2A가 진단되기 전 갑상선수질암만 가족들에서 발견될 경우 FMTC로 진단할 수 있고, FMTC로 생각한 가계에서 MEN2A, 2B의 임상양상들이 발견되어 최근에는 FMTC를 MEN2A의 변종으로 생각하기도 한다. FMTC는 MEN2A, 2B보다 임상경과가 양호하다.

### 유전성 갑상선수질암의 유전적 이상

1987년에 유전성 갑상선수질암에 대한 유전자가 연관분석에서 10번 염색체의 중심질 부위(centromeric)에 있다는 것이 알려졌다.<sup>18)</sup> 그 후 1993년 MEN2형의 유전자가 염색체 10번의 장완에 위치하며, RET proto-oncogene이 질환의 후보유전자로 인식되었다. 그 후 MEN2A, MEN2B와 FMTC 환자에서 RET proto-oncogene의 배선돌연변이가 밝혀졌다.<sup>19)</sup>

RET 유전자는 21개의 exon gene으로 구성되어 있으며, 세포형질막에 부착된 티로신 키나제 수용체인 RET 단백질을 기호화하는데, RET 단백질은 시스테인 아미노산이 풍부한 세포 외 분획과 카르복실기 말단으로 구성된 세포 내 분획으로 구성되어 있다(Fig. 2).<sup>20)</sup> RET 티로신 키나제를 구성하는 아미노산 중 한 개의 아미노산을 변환시키는 유전성 돌연변이에 의하여 티로신 키나제가 활성화되어 MEN2가 유발되며, DNA 염기순서의 분석을 이용하면 MEN2 환자의 거의 100%

에서 RET proto-oncogene의 배선돌연변이를 확인할 수 있다.

RET 유전자의 유전형과 표현형 사이에는 연관성이 높다. MEN2A는 exon 11의 codon 634, exon 10의 codon 609, 611, 618, 620에서 시스테인 아미노산이 풍부한 세포 외 분획에서 시스테인이 다른 아미노산으로 치환되어 발생하는데 이 중 codon 634가 가장 흔하다. MEN2B의 95%에서 exon 16의 codon 918에서 methionine이 threonine으로 치환되며, 드물게 exon 15에서 codon 883에서도 발견된다. FMTC는 주로 exon 10의 codon 618, 620에서 발생하고, 드물게 exon 11의 codon 630, 631에서 발견되고, 그 외 나머지 반수의 FMTC 소아에서 exon 13의 codon 768, 790, 791과 exon 14의 codon 804, 844와 exon 15의 codon 891에서 발견된다(Fig. 1, Table 4).<sup>20,21)</sup>

### 병리학적 소견

갑상선수질암은 C세포 과증식증에서 C세포의 결절성과증식증과 미세갑상선수질암으로 이행하고 최종적으로 갑상선수질암으로 진행하게 된다. 이러한 진행은 다중심성(multicentric)으로 일어나므로, 갑상선의 여러 부위에서 서로 이행 정도가 다른 조직학적 형태로 발견된다. 한 단계에서 다음 단계로의 이행하는 데 걸리는 시간은 알려져 있지 않으나, MEN2A에서는 3세, MEN2B에서는 생후 첫 수개월 내에 악성으로 변화된 것이 보고되어 있다. 종양이 1 cm 이상일 경우 80% 이

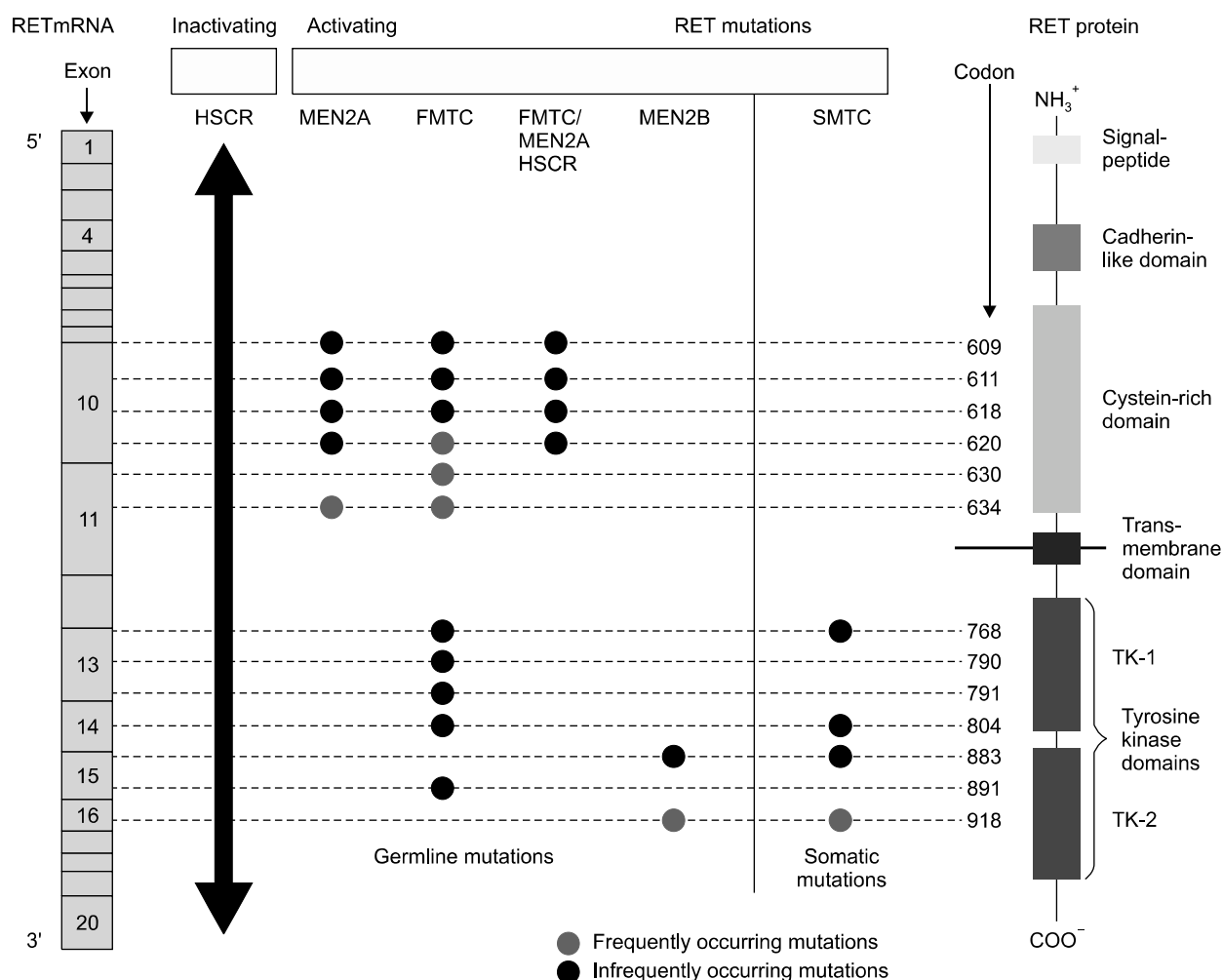


Fig. 2. RET tyrosine kinase receptor mutations in MEN2, FMTC and sporadic MTC. FMTC: familial medullary thyroid cancer, HSCR: Hirschsprung disease, MEN: multiple endocrine neoplasia, SMTC: sporadic medullary thyroid cancer. Figure adapted from de Groot et al.<sup>20)</sup>

Table 4. Genotype and phenotype correlation in MEN2

Domain	Exon	Codon	Phenotype
Extracellular	10	609, 611, 618, 620	MEN2A, FMTC
	11	630, 634	
Intracellular	13	768, 790, 791	FMTC, MEN2A
	14	804	
	15	883, 891	FMTC, MEN2B
	16	918	

상에서 인접 림프선으로 전이가 동반된다.<sup>21)</sup>

### 갑상선수질암의 임상적 특성

유전성 수질암의 경우 산발성 갑상선수질암과 달리 다중심성, 양측성으로 발생한다. 4가지 형태의 수질암의 임상적 특성은 Table 5와 같다.<sup>22)</sup>

### 선별검사

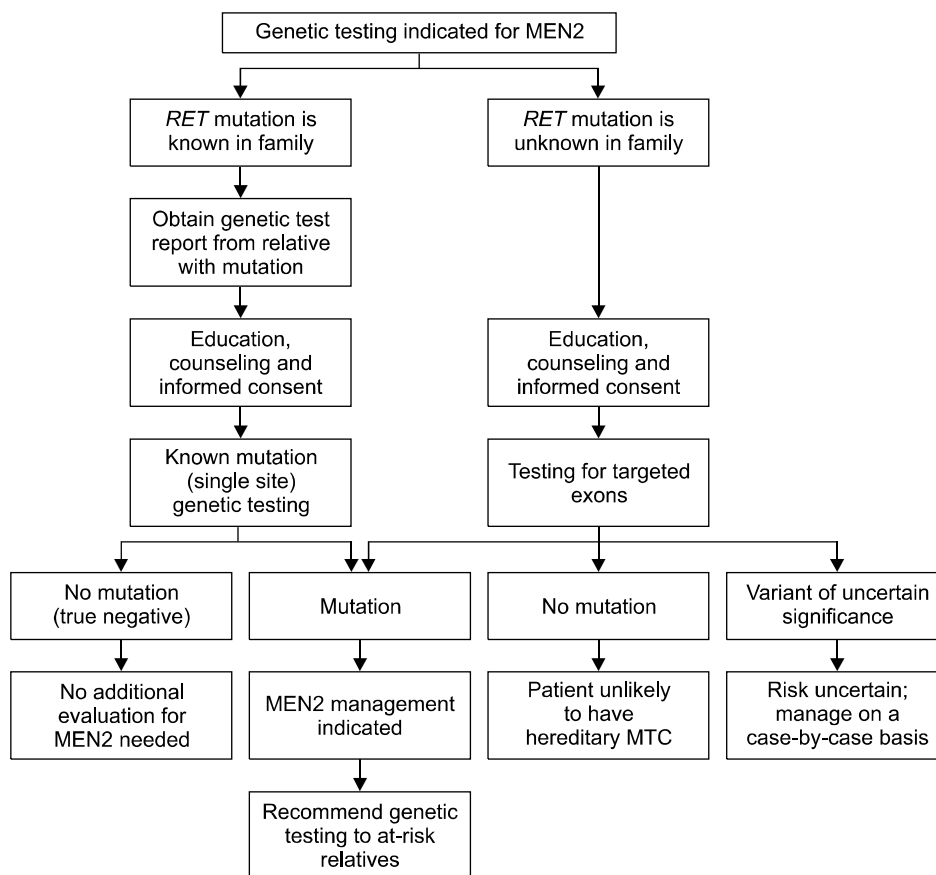
1) **Calcitonin:** 1968년부터 임상에서 갑상선수질암의 유용한 marker로 이용되어 왔다. 정상인에서는 10 ng/L 이하를 보인다. 미세 또는 거대 갑상선수질암에서는 calcitonin이 증가되어 있으나, C세포 증식증의 경우에는 정상치를 보일 수 있어, MEN2A, 2B에서 초기 병리소견인 C세포 증식증을 보인 경우에는 음성으로 나타날 수 있다.

2) **Pentagastrin stimulation test:** C세포 과증식 또는 미세갑상선수질암의 조기진단에 유용하나 현재는 유럽이나 미국에서도 사용하지 않는 검사이다. 검사방법은 pentagastrin을 0.5 ug/kg 정맥주사 후 0분, 2분, 5분, 10분 후에 calcitonin을 측정하면 된다. 약제를 빨리 주사하면 오심, 구토, substernal tightness, flushing, tingling 등이 나타날 수 있다. Calcitonin이 100 ng/L 이

**Table 5.** Clinical syndromes associated with MTC

	Sporadic MTC	MEN2A	MEN2B	FMTC
RET mutation exons	Somatic 10,11,13–16	Germline 10,11	Germline 15,16	Germline 10,11,13,14,15
Age to begin (yr)	<40	<20	<10	<20, >50
Multicentricity	Rare	100%	100%	100%
Bilaterality	Rare	100%	100%	100%
C-cell hyperplasia	Rare	100%	100%	100%

Data were adapted from Bachelot et al.<sup>22)</sup>



**Fig. 3.** Multistep process for MEN2 genetic testing. Figure adapted from Eng et al.<sup>24)</sup>

상을 보일 경우 양성으로 진단한다.

**3) Calcium stimulation test:** 2.5 mg/kg의 calcium gluconate를 30초 이상에 걸쳐 IV 한 후 0, 1분, 2분, 5분에 calcitonin을 측정하고, calcitonin이 100 ng/L 이상을 보일 경우 양성으로 진단한다. Pentagastrin 보다 덜 sensitive 한 단점이 있으나, pentagastrin과 같은 부작용은 없는 장점이 있어, 현재에는 pentagastrin 검사를 이용하지 않고 calcium 자극검사를 이용하고 있다.

**4) RET 유전자 배선돌연변이 검사:** 배선 RET 유전자 검사는 산발성 갑상선수질암과 유전성 갑상선수질암을 구분하는 데 이용된다. RET 유전자돌연변이는 MEN2A에서는 95%, FMTC 85%에서 동정된다고 한다.

2009년 미국갑상선학회(American Thyroid Association, ATA)의 갑상선수질암에 대한 진료 지침에서는 C세포 증식증, MTC, MEN2 병력을 가진 모든 환자에서 배선 RET 유전자검사를 시행할 것을 권고하고 있다(권고수준 A). 또한 MEN2와 FMTC의 가족력이 있는 경우에 배선 RET 유전자검사를 시행할 것을 권고하고 있으며, MEN2B일 경우에는 출생 후 즉시에 시행하고, MEN2A와 FMTC인 경우에는 5세 전에 시행할 것을 권고하고 있다(권고수준 A).<sup>23)</sup>

Calcium 자극검사는 위양성과 위음성의 가능성이 있으나 유전자검사는 이러한 단점이 없고, MEN1과 달리 RET 유전자는 유전형과 표현형이 관련이 있고, 임

**Table 6.** American Thyroid Association risk level and prophylactic thyroidectomy testing and therapy

ATA risk level	Age of RET testing	Age of required first US	Age of required first serum Ct	Age of prophylactic surgery
D	ASAP and within the 1st year of life	ASAP and within the 1st year of life	6 months, if surgery not already done	ASAP and within the 1st year of life
C	<3-5 years	<3-5 years	<3-5 years	Before age 5 years
B	<3-5 years	<3-5 years	<3-5 years	Consider surgery before age 5
A	<3-5 years	<3-5 years	<3-5 years	May delay surgery beyond age 5 years if stringent criteria are met

Data were adapted from Kloos et al.<sup>23)</sup>

상증상이 나타나기 전 유전자돌연변이가 진단될 경우 조기에 수술로 치료할 수 있으므로 임상에서 중요한 검사이므로, 유전성 갑상선수질암이 있는 경우에는 반드시 검사를 하여야 한다. 산발성 수질암의 경우에도 6% 정도에서는 RET 배선돌연변이가 동반된다고 한다.<sup>24,25)</sup> 그러므로 산발성 갑상선수질암의 경우에도 RET 유전자를 검사하는 것이 좋을 것으로 생각된다. 또한 국내에서도 RET 유전자검사를 상업적으로 시행하는 곳이 있으므로 진단이 수월해졌다. RET 유전자를 이용한 선별검사는 Fig. 3과 같다.<sup>21)</sup>

### 가족성 수질암의 위험 수준

RET 유전자 배선돌연변이의 유전형과 갑상선수질암의 발생시기와 악성도(표현형)가 연관이 있다고 알려져 있으며, 이전에는 3가지의 위험 수준(risk level)으로 분류되었으나, 최근 ATA 지침에서는 4가지로 분류되었다. ATA risk level-D (ATA-D)는 가족성 갑상선수질암에서 가장 높은(highest) 위험군으로 codon 883, 918을 가지며, 아주 어린 나이에 발병하고 전이와 사망률이 높다. ATA risk level-C는 다음 단계의 위험도(a lower, still high risk of aggressive)를 가지며, codon 634 돌연변이를 보인다. ATA risk level-B는 다음 단계(lower risk for aggressive)로 codon 609, 611, 618, 620, 630을 가진다. ATA risk level-A는 가장 덜 위험한(least high risk) 군이며 codon 768, 790, 791, 804, 891을 가진다.<sup>23)</sup> ATA-B와 C 수준이 이전에는 중간 위험군이었다.

### 가족성 수질암의 치료

갑상선전절제술이 필수적이다. C세포이상은 항상 양측성(bilaterally)으로 발생하며, 수술 당시에 C세포에서 악성이 발견되지 않았더라도 나중에 악성으로 진행될 수 있다. 2009년 ATA의 갑상선수질암에 대한 진료 지침에서는 수술 전 림프절전이가 발견되지 않을 경우 갑상선전절제술과 예방적 중심 림프절절제술을 권고

하고 있고, 수술 전 외측 림프절전이가 발견될 경우에만 외측 림프절절제술을 하는 것으로 권고하고 있다. 또한 갑상선수질암이 발견되지 않았더라도 RET 유전자의 돌연변이가 있으면 ATA 위험 수준에 따라 예방적 수술을 시행한다(Table 6).<sup>23)</sup>

## 결론

본란을 통하여 MEN1과 가족성 수질암을 기준으로 MEN2에 대해서 간략하게 살펴보았다. 이들 질환은 국내에서도 흔히 발견되는 질환이므로, 향후 더 많은 관심이 필요할 것으로 생각된다. 또한 최근에는 국내에서도 이들 질환에 대한 유전자검사를 하는 기관이 있으므로, 의심되는 환자와 가족들에게 유전자검사를 시행하면 조기에 유전성 갑상선수질암을 진단할 수 있을 뿐 아니라 치료를 통해 이환율과 사망률을 줄일 수 있을 것으로 생각한다.

**중심 단어:** 다발성 내분비선종, 가족성 수질암.

## References

- 1) 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(12):5658-71.
- 2) Pelizzo MR, Boschin IM, Bernante P, Toniato A, Piotto A, Pagetta C, et al. Natural history, diagnosis, treatment and outcome of medullary thyroid cancer: 37 years experience on 157 patients. *Eur J Surg Oncol* 2007;33(4):493-7.
- 3) Larsson C, Skogseid B, Oberg K, Nakamura Y, Nordenskjold M. Multiple endocrine neoplasia type 1 gene maps to chromosome 11 and is lost in insulinoma. *Nature* 1988;332(6159):85-7.
- 4) Chandrasekharappa SC, Guru SC, Manickam P, Olufemi SE, Collins FS, Emmert-Buck MR, et al. Positional cloning of the gene for multiple endocrine neoplasia-type 1. *Science* 1997; 276(5311):404-7.
- 5) Waldmann J, Fendrich V, Habbe N, Bartsch DK, Slater EP,

- Kann PH, *et al.* Screening of patients with multiple endocrine neoplasia type 1 (MEN-1): a critical analysis of its value. *World J Surg* 2009;33(6):1208-18.
- 6) Rizzoli R, Green J 3rd, Marx SJ. Primary hyperparathyroidism in familial multiple endocrine neoplasia type I. Long-term follow-up of serum calcium levels after parathyroidectomy. *Am J Med* 1985;78(3):467-74.
- 7) Uchino S, Noguchi S, Sato M, Yamashita H, Yamashita H, Watanabe S, *et al.* Screening of the Men1 gene and discovery of germ-line and somatic mutations in apparently sporadic parathyroid tumors. *Cancer Res* 2000;60(19):5553-7.
- 8) Sato M, Miyauchi A, Namihira H, Bhuiyan MM, Imachi H, Murao K, *et al.* A newly recognized germline mutation of MEN1 gene identified in a patient with parathyroid adenoma and carcinoma. *Endocrine* 2000;12(3):223-6.
- 9) Geerdink EA, Van der Luijt RB, Lips CJ. Do patients with multiple endocrine neoplasia syndrome type 1 benefit from periodical screening? *Eur J Endocrinol* 2003;149(6):577-82.
- 10) Goudet P, Murat A, Binquet C, Cardot-Bauters C, Costa A, Ruszniewski P, *et al.* Risk factors and causes of death in MEN1 disease. A GTE (Groupe d'Etude des Tumeurs Endocrines) cohort study among 758 patients. *World J Surg* 2010;34(2):249-55.
- 11) Sipple JH. The association of pheochromocytoma with carcinoma of the thyroid gland. *Am J Med* 1961;31(1):163-6.
- 12) Steiner AL, Goodman AD, Powers SR. Study of a kindred with pheochromocytoma, medullary thyroid carcinoma, hyperparathyroidism and Cushing's disease: multiple endocrine neoplasia, type 2. *Medicine (Baltimore)* 1968;47(5):371-409.
- 13) Eng C. Seminars in medicine of the Beth Israel Hospital, Boston. The RET proto-oncogene in multiple endocrine neoplasia type 2 and Hirschsprung's disease. *N Engl J Med* 1996;335(13):943-51.
- 14) Jaquet AJ. Ein fall von metastasierenden amyloidtumoren (lymphosarkom). *Virchows Arch* 1906;185:251-67.
- 15) Williams ED. Histogenesis of medullary carcinoma of the thyroid. *J Clin Pathol* 1966;19(2):114-8.
- 16) Webb TA, Sheps SG, Carney JA. Differences between sporadic pheochromocytoma and pheochromocytoma in multiple endocrine neoplasia, type 2. *Am J Surg Pathol* 1980;4(2):121-6.
- 17) Kim SW, Lee BJ, Kim JY, Lee KD, Lee BJ, Kim IJ. Analysis of RET gene point mutation with multiple endocrine neoplasia type 2B. *J Clinical Otolaryngol* 2007;18(1):79-85.
- 18) Mathew CG, Chin KS, Easton DF, Thorpe K, Carter C, Liou GI, *et al.* A linked genetic marker for multiple endocrine neoplasia type 2A on chromosome 10. *Nature* 1987;328(6130):527-8.
- 19) Eng C, Smith DP, Mulligan LM, Nagai MA, Healey CS, Ponder MA, *et al.* Point mutation within the tyrosine kinase domain of the RET proto-oncogene in multiple endocrine neoplasia type 2B and related sporadic tumours. *Hum Mol Genet* 1994;3(2):237-41.
- 20) de Groot JW, Links TP, Plukker JT, Lips CJ, Hofstra RM. RET as a diagnostic and therapeutic target in sporadic and hereditary endocrine tumors. *Endocr Rev* 2006;27(5):535-60.
- 21) Waguespack SG, Rich TA, Perrier ND, Jimenez C, Cote GJ. Management of medullary thyroid carcinoma and MEN2 syndromes in childhood. *Nat Rev Endocrinol* 2011;7(10):596-607.
- 22) Bachelot A, Lombardo F, Baudin E, Bidart JM, Schlumberger M. Inheritable forms of medullary thyroid carcinoma. *Biochimie* 2002;84(1):61-6.
- 23) American Thyroid Association Guidelines Task Force, Kloos RT, Eng C, Evans DB, Francis GL, Gagel RF, *et al.* Medullary thyroid cancer: management guidelines of the American Thyroid Association. *Thyroid* 2009;19(6):565-612.
- 24) Eng C, Mulligan LM, Smith DP, Healey CS, Frilling A, Raue F, *et al.* Low frequency of germline mutations in the RET proto-oncogene in patients with apparently sporadic medullary thyroid carcinoma. *Clin Endocrinol (Oxf)* 1995;43(1):123-7.
- 25) Zedenius J, Wallin G, Hamberger B, Nordenskjold M, Weber G, Larsson C. Somatic and MEN 2A de novo mutations identified in the RET proto-oncogene by screening of sporadic MTCs. *Hum Mol Genet* 1994;3(8):1259-62.