

# RET 원종양유전자 돌연변이(E768D)가 확인된 가족성 갑상선 수질암 1예

아주대학교 의과대학 내분비대사내과학교실<sup>1</sup>, 이비인후과학교실<sup>2</sup>, 의학유전학과<sup>3</sup>

김연경<sup>1</sup> · 김진우<sup>1</sup> · 안상미<sup>1</sup> · 송경은<sup>1</sup> · 정선헤<sup>1</sup> · 김대중<sup>1</sup>  
정윤석<sup>1</sup> · 이관우<sup>1</sup> · 김철호<sup>2</sup> · 홍지희<sup>3</sup> · 정선용<sup>3</sup> · 김현주<sup>3</sup>

## A Case of Familial Medullary Thyroid Carcinoma with a E768D Mutation in RET Proto-Oncogene

Yeon Kyeong Kim<sup>1</sup>, Jin Woo Kim<sup>1</sup>, Sang Mi Ahn<sup>1</sup>, Kyoung Eun Song<sup>1</sup>,  
Sun Hye Jung<sup>1</sup>, Dae Jung Kim<sup>1</sup>, Yoon-Sok Chung<sup>1</sup>, Kwan Woo Lee<sup>1</sup>,  
Chul Ho Kim<sup>2</sup>, Ji Hee Hong<sup>3</sup>, Seon Yong Jeong<sup>3</sup>, Hyon Ju Kim<sup>3</sup>

*Department of Endocrinology and Metabolism, Ajou University School of Medicine, Suwon<sup>1</sup>,  
Department of Otolaryngology<sup>2</sup>,  
Department of Medical Genetics<sup>3</sup>, Ajou University School of Medicine, Suwon, Korea*

### ABSTRACT

A medullary thyroid carcinoma, a neoplasm of parafollicular C cell origin, occurs as a sporadic or hereditary disease. A hereditary medullary thyroid carcinoma is an autosomal dominantly inherited disease, which is composed of multiple endocrine neoplasia 2A and 2B, with a familial medullary thyroid carcinoma. Germline mutations of the RET gene are the underlying cause of the majority of hereditary medullary carcinomas. Here, the case of a 42 years-old man with a familial medullary thyroid carcinoma, confirmed by the detection of a RET proto-oncogene mutation at exon 13 on codon 768 from a GAG (Glu) to a GAT (Asp), is described. The patient underwent a total thyroidectomy and modified radical neck dissection. His sister was found to have the same mutant gene (J Kor Soc Endocrinol 20:375~380, 2005).

**Key Words:** Familial medullary thyroid carcinoma, RET proto-oncogene

### 서 론

갑상선 수질암은 칼시토닌을 분비하는 갑상선 C 세포에서 기원하는 종양으로 산발형과 유전형으로 발생한다. 유전형은 상염색체우성으로 유전되며 갑상선 수질암의 약 20%를 차지한다. 유전형 갑상선 수질암은 3가지 형태의 질병군으로 분류할 수 있으며, 가장 흔한 것은 다발성내분비선종 2A형으로 갑상선 수질암, 부신갈색세포종, 부갑상선기능항진증으로 나타나며, 다발성내분비선종 2B형은 갑상선 수질암, 부신갈색세포종, 점막 신경종으로 나타난다. 제2형 다발

성내분비선종의 변종인 가족성 갑상선 수질암은 가장 드문 형태로, 부신갈색세포종이나 부갑상선기능항진증 등 다른 내분비질환의 병발 없이 갑상선 수질암이 한 가계 안에 2~4명 이상 나타나는 경우를 말한다. 그러나 가족성 갑상선 수질암으로 알려진 가계에서 나중에 부신갈색세포종이 발견되는 경우도 있어 엄밀한 의미에서의 가족성 갑상선 수질암은 존재하지 않는다고 하는 주장도 제기되고 있다. 따라서 가족성 갑상선 수질암의 진단에 보다 엄격한 기준을 제시하기도 하는데, 이에 따르면 한 가계안에 10명 이상의 유전자 돌연변이의 보인자가 있고 그 중 적합한 임상 양상을 보이며 50세 이상인 구성원이 다수 있어야 한다[1].

RET 원종양유전자의 점돌연변이는 제2형 다발성내분비선종의 원인으로 알려져 있다. 국내에서는 1998년에 다발성

접수일자: 2005년 5월 6일  
통과일자: 2005년 5월 23일  
책임저자: 김대중, 아주대학부속병원 내분비대사내과학교실

내분비선종 2A 가계에서 RET 원종양유전자의 점돌연변이를 처음으로 보고하였다[2]. 저자들은 갑상선 수질암으로 전 갑상선 절제술을 받은 환자에서 유전자 검사로 코돈 768의 점돌연변이를 발견하였으며, 환자의 누나에서도 같은 유전자변이를 발견하여 보고하는 바이다.

**증 례**

**환 자:** 이 ○ ○, 남자 42세

**주 소:** 쉼 목소리

**현병력:** 환자는 내원 2개월 전부터 목소리가 쉬어 본원 이비인후과 외래로 내원하였다.

**과거력:** B형 간염 보균자이며, 1개월 전 고혈압 진단 받은 후 안지오텐신 수용체 억제제 투약 중이었다.

**가족력:** 환자는 1남 1녀 중 둘째이며 누나가 1년 전 갑상선 수질암 및 비기능성 부신종으로 수술받았다 (Fig. 1).

**진찰소견:** 의식은 명료하였고 혈압은 128/95 mmHg, 맥박수는 74회/분, 호흡수는 20회/분, 체온은 36.4℃이였으며, 좌측 갑상선 부위에서 약 2 cm 크기의 딱딱하고 고정된 종괴가 촉진되었으며 좌측 경부에서 1 cm 정도 크기의 림프절이 다수 촉진되었다. 흉부, 복부 및 사지 소견상 특이 소견은 없었다.

**일반검사소견:** 전갑상선 절제술 전에 시행한 말초혈액검

사상 백혈구 7,150/mm<sup>3</sup>, 헤모글로빈 17.4 g/dL, 혈소판 181,000/mm<sup>3</sup>이었고, 혈청 전해질검사상 Na 141 mEq/L, K 4.2 mEq/L, Cl 106 mEq/L이었으며 생화학검사상 BUN 8.9 mg/dL, creatinine 0.9 mg/dL, 총 칼슘 9.1 mg/dL, 인 2.5 mg/dL로 정상이었다.

**내분비검사소견:** 갑상선 호르몬은 총 T3 90 ng/dL (정상범위 87~184), 유리 T4 1.09 ng/dL (정상범위 0.93~2.13), TSH 1.03 µU/mL (정상범위 0.4~4.1)이었다. 전갑상선 절제술 후 부갑상선호르몬은 5 pg/mL (정상범위 13~54)미만으로 감소되어 있었다. 수술 후 자극 없이 시행한 혈중 calcitonin은 524.3 pg/mL (정상범위 0~10), CEA는 98.52 ng/mL (정상범위 0~5)로 증가되어 있었다. 24시간 요중 VMA는 4.76 mg/day (정상범위 0~8), metanephrine 0.16 mg/day (정상범위 0.05~0.23), epinephrine 2.2 µg/day (정상범위 0~20), norepinephrine 18.3 µg/day (정상범위 15~80)로 정상이었다.

**방사선검사소견:** 후두경 검사상 좌측 상대마비 소견 보여 시행한 경부 전산화 단층촬영상 좌측 진성대의 국소 결손과 우측으로의 편위, 고정이 관찰되었다. 좌측 갑상선에서 2.7×2.7 cm 크기의 저음영의 석회화된 결절이 관찰되었고 우측 갑상선에서 약 1 cm 정도의 저음영의 결절이 발견되었으며 좌측 경부 림프절 종대가 다수 관찰되었다 (Fig. 2). 양전자 방출 단층촬영상 좌측 갑상선과 좌측 경부 림프절에

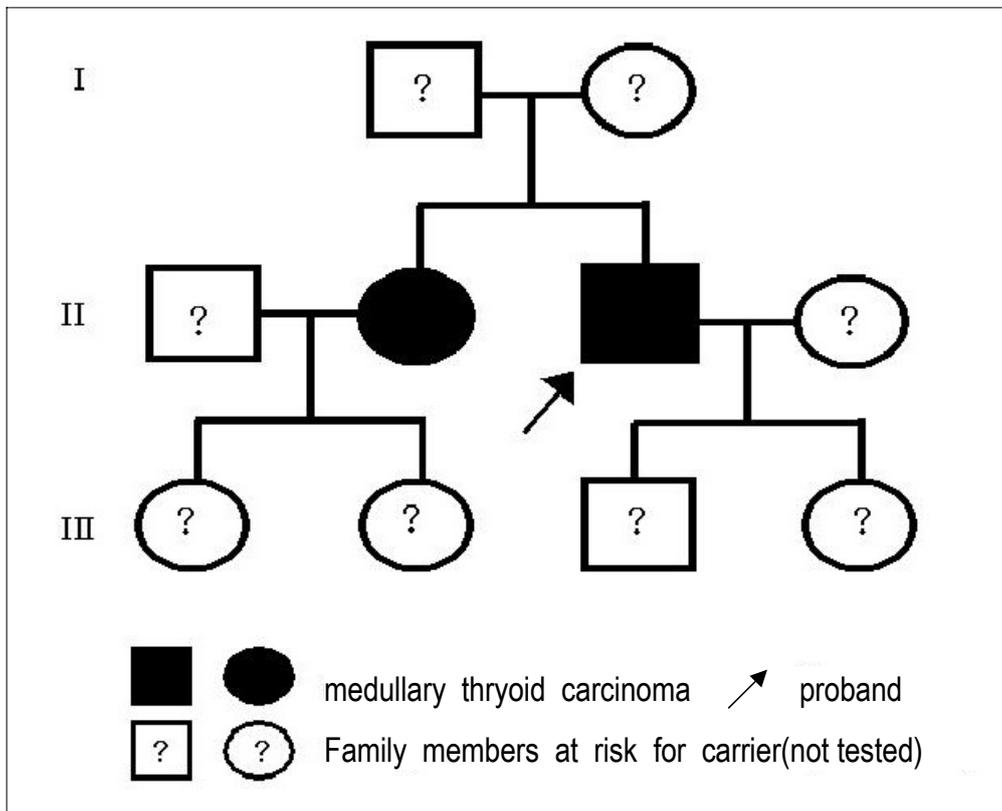
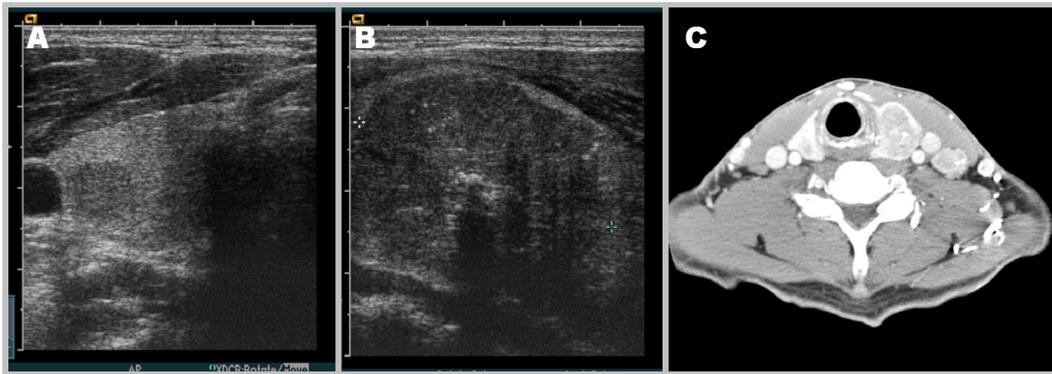
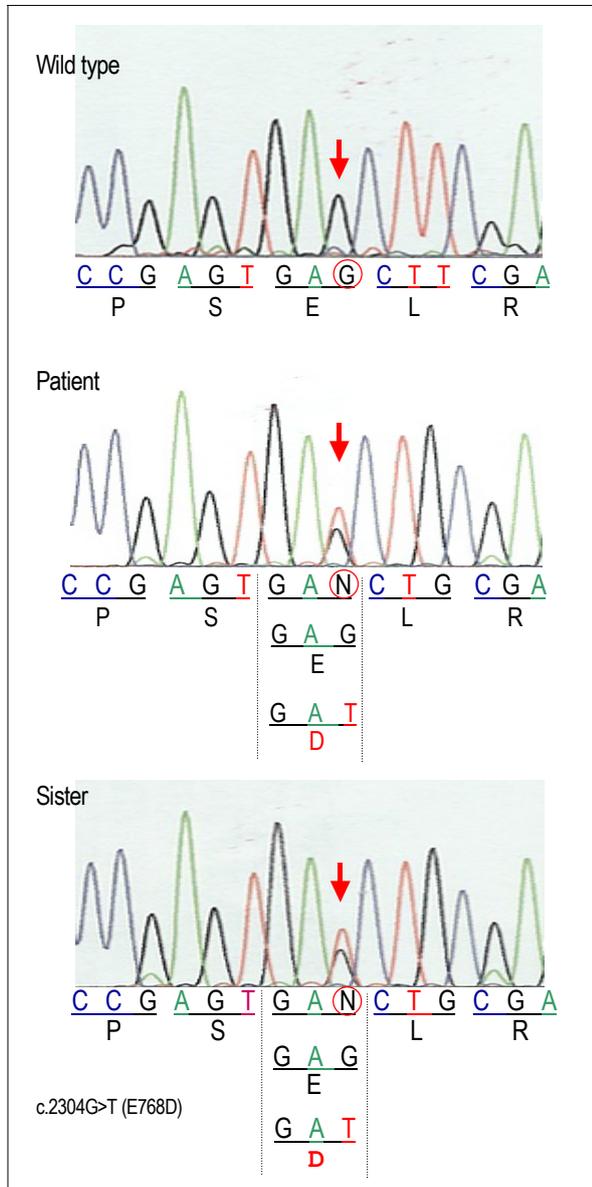


Fig. 1. The pedigree of investigated family



**Fig. 2.** Thyroid ultrasonography; (A) 1×1 cm sized hypoechoic lesion in Rt gland, (B) 2.6×2.7×3.6 cm sized hypoechoic lesion with internal calcification in Lt gland. Neck CT; (C) Multiple lymph node metastasis in Lt level III



**Fig. 3.** RET proto-oncogene mutation in the patient; N indicates the G>T change in the mutant allele

서 섭취가 증가되었다. 복부 전산화 단층촬영상 부신에서 관찰되는 종괴는 없었다.

**미세침흡인세포검사:** 수술 전 좌측 갑상선 결절에서 시행한 미세침흡인세포검사상 여포암이 의심되었다.

**유전자검사소견:** 환자의 말초혈액에서 분리한 genomic DNA를 주형으로 하여, RET 유전자의 축삭 8, 10, 11, 13, 14, 15, 16을 PCR 방법을 이용하여 증폭하였다. 각각의 PCR 산물을 agarose gel에서 분리, 정제한 후 automatic sequencer를 이용하여 염기서열을 해석하였다. 그 결과 축삭 13번의 768번 코돈에서 GAG가 GAT로 바뀌어 글루타민산이 아스파라긴산으로 변한 c.2304 G → T 점돌연변이가 발견되었다 (Fig. 3).

**치료 및 경과:** 환자는 전갑상선 절제술과 좌측 변형근치적 경부림프절절제술을 시행받았다. 병리조직검사 및 면역조직화학염색상 갑상선수질암으로 확인되었으며 (Fig. 4), 당시 적출된 28개의 림프절 중 8개에서 전이된 갑상선 수질암이 발견되었다. 환자는 수술 후 갑상선 호르몬과 갑상선 억제제 및 비타민 D를 투여받으며 외래에서 추적 관찰 중이다.

**누나의 소견:** 환자보다 3살 많은 누나가 1년전 갑상선 수질암으로 전갑상선 절제술을 받았다. 24시간 요중 VMA, metanephrine, epinephrine은 정상이었으나 복부 전산화 단층촬영상 부신에서 종괴가 발견되었으나 부신 종괴 적출술 시행한 결과 비기능성 선종으로 확인되었다. 유전자 검사상 환자와 동일한 코돈 768의 점돌연변이가 확인되었다.

## 고 찰

갑상선 수질암은 발견 당시 50% 이상에서 경부 림프절 전이가 동반된다. 갑상선 수질암은 수술 이외에 적절한 치료법이 없고 갑상선 분화암보다 예후가 불량하기 때문에 조기 진단하여 치료하는 것이 중요하다[3].

갑상선 수질암의 조기 진단을 위한 선별검사로 과거에는

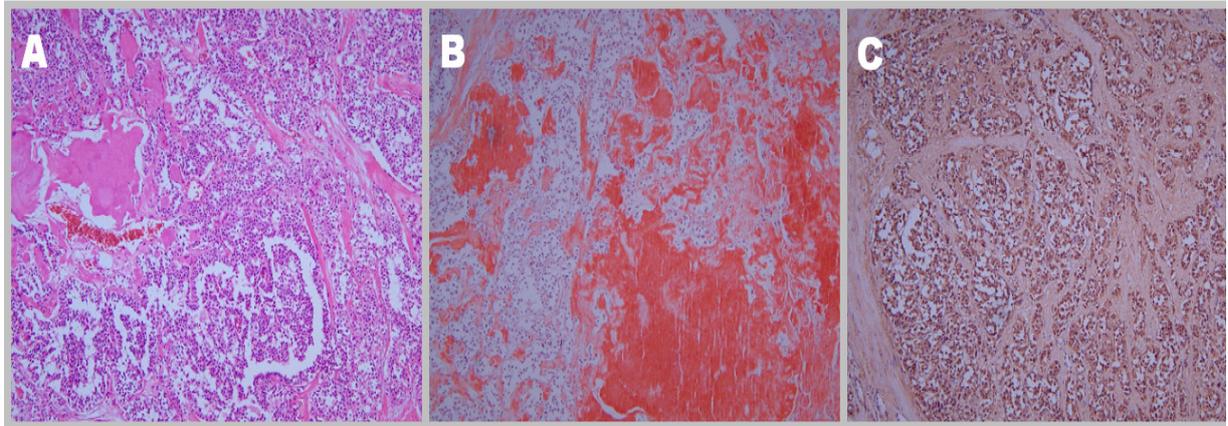


Fig. 4. Microscopic finding of medullary thyroid carcinoma; (A) H&E stain (×100), (B) Congo red stain; positive and yellow-green birefringency for amyloid (×100) (C) The tumor cells are stained by anti-calcitonin antibody (×100).

Table 1. Distribution of RET Proto-Oncogene Mutations in Korean MEN Patients

Phenotype	Exon	Codon	Nucleotide exchange	Amino acid exchange	Patient number	Family number	Age at diagnosis (year)
MEN 2A	10	618	TGC to CGC	Cys to Arg	3	2	35 ~ 47
	10	618	TGC to AGC	Cys to Ser	29	2	10 ~ 51
	11	630	TGC to TAC	Cys to Tyr	1	1	unknown
	11	631	GAC to TAC	Asp to Tyr	8	3	19 ~ 54
	11	634	TGC to TGG	Cys to Trp	10	2	6 ~ 67
	11	634	TGC to CGC	Cys to Arg	10	3	6 ~ 67
	11	634	TGC to TAC	Cys to Tyr	4	2	6 ~ 67
MEN 2B	16	918	ATG to ACG	Met to Thr	5	3	24, unknown
FMTC	10	618	TGC to CGC	Cys to Arg	5	1	unknown
	11	634	TGC to TGG	Cys to Trp	2	2	51
	13	768	GAG to GAT	Glu to Asp	2	1	42 ~ 44

칼시토닌 분비를 촉진시키는 펜타가스트린 자극검사를 시행하였다. 그러나 펜타가스트린 자극검사는 C 세포 과형성에서도 양성으로 나타나며 30세 이전에는 양성률이 낮고 갑상선 수질암이 진단될 때까지 매년 반복해야 하기 때문에 검사에 대한 순응도가 낮아 선별검사로는 한계가 있다.

RET 원종양유전자 돌연변이는 제2형 다발성내분비선종 환자의 95% 이상에서 발견되고 있다[4]. RET 원종양유전자는 염색체 10q11.2에 위치하여 티로신-카이나아제 수용체를 기호화하며, RET 원종양유전자의 배세포 점돌연변이는 키나제 활성을 증가시켜 종양성 변화를 일으킨다. 근래에는 RET 원종양유전자의 점돌연변이가 발견된 갑상선 수질암 환자의 가족 구성원에서 말초혈액을 채취하여 유전자 검사를 시행하는 선별검사로 갑상선 수질암이 발현하기 전에 조기진단을 할 수 있게 되었다.

한국인에서 발견된 RET 원종양유전자 돌연변이는 다발성내분비선종 2A형은 코돈 618번에서 32예[5,6,7,8,9,10,

11], 코돈 630에서 1예[12], 코돈 631에서 5예[12,13,14], 그리고 코돈 634번에서 24예 보고되었다[2,5,7,8,10,15,16]. 다발성내분비선종 2B형은 코돈 918에서 5예 보고되었으며 [12,17], 가족성 갑상선 수질암은 코돈 618번이 5예[18], 코돈 634번에서 2예가 발견되었다[8] (Table 1).

선별검사를 통해 발견된 RET 원종양유전자의 보인자에 대한 예방적 갑상선 절제술의 시기와 범위 등 치료방향을 결정하기 위해 RET 원종양유전자의 종류에 따라 갑상선 수질암의 악성화 정도와 위험도를 분류하는 방법이 제시되고 있다[1]. 다발성내분비선종 2B로 진단된 어린이나 코돈 883, 918, 922 점돌연변이가 있는 경우는 최고위험군인 3단계 위험군으로 분류하여 생후 6개월 이내, 또는 1개월 이내에 갑상선절제술을 받아야 한다. 코돈 611, 618, 620, 634 점돌연변이가 있는 경우는 고위험군인 2단계 위험군으로 분류하며 5세 이전에 갑상선절제술을 시행한다. 1단계 위험군은 코돈 609, 768, 790, 791, 804, 891 점돌연변이가 있는

경우로, 다른 점돌연변이에 비해 비교적 위험도가 낮은 것으로 알려져 있어 낮은 고위험군으로 분류한다. 저자에 따라서는 코돈 634와 618의 점돌연변이를 고위험군으로, 코돈 790, 620, 611은 중등도 위험군, 그리고 코돈 768, 804는 저위험군으로 분류하기도 한다[19]. 한국인에서 보고된 RET 원종양유전자 돌연변이는 아직 그 수가 많지 않으며 주로 코돈 618과 634에 집중적으로 분포하고 있어 RET 변이 양상과 임상상의 관계를 규명하기에는 부족한 점이 많다.

본 증례의 환자에서는 측삭 13번의 768번 코돈에서 GAG가 GAT로 바뀌어 글루타민산이 아스파라긴산으로 바뀐 점돌연변이가 발견되었으며 그 누나에서도 같은 돌연변이가 발견되었다. 코돈 768번의 점돌연변이는 가족성 갑상선 수질암과 산발형 갑상선 수질암에서만 보고되고 있으며 다발성내분비선종 2A형이나 2B형과는 관련이 없는 것으로 보인다[19,20]. 따라서 가계 구성원 수와 이환된 환자 수가 적어 가족성 갑상선 수질암의 진단 기준에 미치지 못하는 못하지만 본 증례는 가족성 갑상선 수질암으로 추정된다. 향후 환자와 누나의 자녀들에서도 RET 원종양유전자 돌연변이에 대한 유전자 검사를 시행하여 보인자로 확인될 경우 예방적 갑상선 절제술이 필요할 것으로 생각된다.

### 요 약

갑상선 수질암은 C세포에서 기원하는 악성종양으로 산발형과 유전형이 있다. 유전형 갑상선 수질암은 상염색체우성으로 유전되며 다발성내분비선종 2A형, 2B형 및 가족성 갑상선 수질암으로 분류한다. 제2형 다발성내분비선종의 원인으로 염색체 10번에 위치하는 RET 원종양유전자의 점돌연변이가 알려져 있다. 근래에는 갑상선 수질암으로 진단된 환자에서 RET 원종양유전자의 점돌연변이를 찾아 가족 구성원에 대해 선별검사를 시행할 수 있게 되었다. 저자들은 갑상선 수질암으로 전갑상선 절제술을 받은 42세 남자환자와 그 누나에서 측삭 13번의 768번 코돈에서 GAG가 GAT로 바뀌어 글루타민산이 아스파라긴산으로 바뀐 점돌연변이를 발견하여 보고하는 바이다.

### 참 고 문 헌

1. Brandi ML, Gagel RF, Angeli A, Bilezikian JP, Beck-Peccoz P, Bordi C, Conte-Devolx B, Falchetti A, Gheri RG, Libroia A, Lips CJ, Lombardi G, Mannelli M, Pacini F, Ponder BA, Raue F, Skogseid B, Tanburano G, Ghakker RV, Thompson NW, Tomassetti P, Tonelli F, Wells SA Jr, Marx SJ: Guidelines for diagnosis and therapy of MEN type I and type 2. *J Clin Endocrinol Metab* 86:5658-5671, 2001

2. 김지은, 김병준, 김성훈, 김경아, 정재훈, 이명식, 이문규, 김광원: 제IIIa형 MEN 가계에서 Genetic Mutation Screening으로 발견한 Small Medullary Thyroid Cancer. *대한내분비학회지* 13:230-239, 1998
3. Marsh DJ, Learoyd DL, Robinson BG: Medullary thyroid carcinoma: Recent advances and management update. *Thyroid* 5:407-424, 1995
4. Kebebew E, Ituarte PH, Siperstein AE, Duth QY, Clark OH: Medullary thyroid carcinoma: clinical characteristics, treatment, prognostic factor, and a comparison of staging systems. *Cancer* 88:1139-1148, 2000
5. Lee MS, Hwang DY, Kim YH, Chung JH, Oh YS, Lee MK, Kim KW: Mutations of ret proto-oncogene in 3 Korean families with MEN 2A: clinical use of new restriction sites for genetic diagnosis. *Endocr J* 45:555-561, 1998
6. 김선욱, 김태용, 박영주, 김원배, 신찬수, 박도준, 박경수, 김성연, 조보연, 이홍규: 유전형 갑상선 수질암 환자 가계에서 RET 원종양유전자 점돌연변이 선별검사를 이용한 갑상선 수질암의 조기진단. *대한내분비학회지* 16:54-64, 2001
7. Kim IJ, Kang HC, Park JH, Ku JL, Lee JS, Kwon HJ, Yoon KA, Heo SC, Yang KA, 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. *Clinical Cancer Research* 8:457-463, 2002
8. 김형훈, 김현진, 정운재, 민용기, 이명식, 이문규, 김광원, 기창석, 김종원, 정재훈: 한국인 갑상선 수질암 환자에서 RET 원종양유전자 점돌연변이 양상. *대한내분비학회지* 18:360-370, 2003
9. 김희영, 이지연, 김성범, 이계원, 서지아, 오정현, 김신곤, 최경묵, 백세현, 최동섭, 김난희: RET 유전자 배설 돌연변이가 확인된 제2형 다발성 내분비선종증(MEN 2A) 1예. *대한내분비학회지* 18:481-488, 2003
10. 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
11. Nam JH, Choi YS, Park H: A Family of Mutiple Endocrine Neoplasia Type 2A Associated with a C634W Mutation in RET Proto-oncogene. *대한내분비학회 춘계학술대회 초록집* 166, 2005
12. 유순집, 이희진, 문성대, 태현정, 권혁상, 고승현, 김성

- 래, 한제호, 송기호, 안유배, 윤건호, 강무일, 차봉연, 이광우, 손호영, 강성구: *Bench to Bedside using Mutation Study of Ret Proto-Oncogene*. 대한내분비학회 춘계학술대회 초록집 139, 2005
13. Bae SJ, Kim Y, Chung YJ, Min YK, Lee MS, Lee MK, Kim KW, Ki CS, Chung JH: *First Identification of the D631Y Germline Mutation in the RET Proto-oncogene in a Patient with Multiple Endocrine Neoplasia 2A*. 대한내분비학회 춘계학술대회 초록집 139, 2005
14. 김자경, 정혜원, 서혜선, 김대중, 정상수, 송영득, 권국환, 진윤미, 이미경, 임승길, 김일진, 강효정, 박재현, 박재갑: 갑상선 유두암이 동반된 제2A형 다발성내분비선종 1예. 대한내분비학회지 17:730-738, 2002
15. 양희영, 박영진, 권혁준, 최국진, 박재갑: 다발성 내분비종증 2A형 환자가족에서의 RET유전자 배선돌연변이. 대한암학회지 31:867-875, 1999
16. 박재훈, 이해경, 남석진, 정재훈, 이명식, 양정현: 제 IIa형 다발성 내분비선종증 (MEN type IIa) 3예. 대한외과학회지 59:115-123, 2000
17. 김태용, 황재경, 문민경, 박영주, 박도준, 김성연, 이흥규, 윤여규, 조보연: RET 원종양유전자 돌연변이 (M9-18T)를 동반한 제2B형 다발성 내분비선종 1예. 대한내분비학회지 18:85-93, 2003
18. Lee KD, Mun HS, Kim JY, Chung H, Choi SH, Ha NW, Uchino S: *Analysis of RET Gene Point Mutations in a Family with Familial Medullary Thyroid Carcinoma*. Korean J Otolaryngol-Head Neck Surg 47:904-910, 2004
19. Machenes 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 86:1104-1109, 2001
20. Boccia LM, Green JS, Joyce C, Eng C, Taylor SA, Mulligan LM: *Mutation of RET codon 768 is associated with the FMTC phenotype*. Clin Genet 51:81-5, 1997