

VHL 유전자 돌연변이와 연관된 가족성 갈색세포종

서울대학교 의과대학 소아과학교실

강주형, 이범희, 강희경, 하일수, 정해일, 최용

갈색세포종과 연관된 유전자로는 제2형 다발성 내분비 종양(MEN-2)과 연관된 RET, von Hippel-Lindau 병과 연관된 VHL, 가족성 paraganglioma와 연관된 SDHD와 SDHB 유전자 등이 있다, 이같은 유전성 질환의 한 증상으로 발현하는 갈색세포종은 전체의 약 10%로 알려져 왔으나, 최근 Neumann 등(New Engl J Med, 2002)은 가족력이 없는 비중후군성 갈색세포종 환자의 약 1/4이 이들 4 종류의 유전자 돌연변이와 연관되어 있음을 보고하였다.

연자들은 가족성 비중후군성 갈색세포종 일가족에서 VHL 유전자 돌연변이를 발견하였다.

10세 남아가 3개월 간의 체중 감소를 주소로 전원되었다. 두통, 복통, 구토, 과다 발한 등의 증상과 두차례의 경련 발작이 동반되었다. 환자의 아버지는 양측 부신의 갈색세포종으로 수술을 받은 후 우측 부신에 갈색세포종이 재발하여 약물로 치료중이고, 친할아버지가 급사한 병력이 있었다. 환자의 혈압은 185/120 mmHg였으며, 좌흉골하연에서 수축기 심잡음이 청진되었다. 혈장 renin 활성도와 aldosterone은 34.0 ng/ml/hr, 244 pg/ml, 혈중 epinephrine <30 pg/ml, norepinephrine 2595 pg/ml, 24시간 요중 vanillylmandelic acid(VMA)는 20.8 mg/day 이었다. 복부 초음파 및 CT 촬영에서 양측 부신의 종괴가 보였으며, MIBG 스캔에서 좌측 부신 음영이 증가되었다. 혈중 요소 질소, 혈청 creatinine, 전해질 및 요검사는 정상이었으며, 혈청 calcium, 인, calcitonin 및 갑상선 호르몬 농도와 갑상선 스캔도 정상이었다.

환자는 phenoxybenzamine과 propranolol로 혈압을 조절받은 후 양측 종양절제 및 부신 피질 salvation 수술을 받았고, 이후 항고혈압제 투여없이 혈압은 정상으로 유지되었으며, 24시간 요중 VMA도 정상으로 돌아왔다.

환자의 말초혈액 DNA로부터 VHL 유전자의 전체 3개의 exon과 RET 유전자의 exon 10, 11, 13-16에 대한 PCR과 직접 염기서열분석 결과, VHL 유전자 내 199Glu(GAG)> Ter(TAG)의 heterozygous nonsense 돌연변이를 발견하였으며, RET 유전자는 정상이었다. 이 돌연변이는 아버지에서도 발견되었다.

즉 이 부자는 다른 동반 증상이 없는 비중후군성 갈색종이지만 유전적으로 von Hippel-Lindau 병으로 확인되었으며, 향후 이 질환의 한 증상인 중추신경계 혹은 신장의 hemangioblastoma 등 악성 종양의 조기 발견을 위한 정기적인 screening이 필요하다.