

VHL 유전자 변이(R167W)에 의해 쌍둥이 형제에서 발현된 von Hippel-Lindau 병 1예

아주대 내분비대사내과학교실, 한국 유전성종양등록소 서울대학교 암연구소¹

김진우 · 최상조 · 김연경 · 안상미 · 송경은 · 정선혜
김대중 · 정윤석 · 이관우 · 김일진¹ · 강효정¹ · 박재갑¹

A Case Report of von Hippel-Lindau Disease Manifested in a Monozygous Twin

Jin Woo Kim, Sang Jo Choi, Yeon Kyeong Kim, Sang Mi Ahn, Kyoung Eun Song, Sun Hye Jung, Dae Jung Kim, Yoon-Sok Chung, Kwan Woo Lee, Il Jin Kim¹, Hio Chung Kang¹, Jae-Gahb Park¹

*Department of Endocrinology and Metaboilsm, Ajou University School of Medicine,
Korean Hereditary Tumor Registry,
Cancer Research Institute, Seoul National University College of Medicine¹*

ABSTRACT

Von Hippel-Lindau (VHL) disease is an autosomal dominant disease, which forms hypervascular tumors in multiple organs, such as hemangioblastomas in the retina and central nervous system, renal cell carcinomas, pheochromocytomas and cysts in various organs. Recent advances in gene testing have made it possible to screen family members for VHL disease. We experienced a 28 year-old male, who was diagnosed with bilateral pheochromocytomas through a family screening test when his elder monozygous twin brother was diagnosed with a pheochromocytoma. He received no treatment until December, 2004, when he visited the Emergency room due to a headache. A hemangioma of the cerebellum was seen in the brain MR study, leading to the diagnosis of type 2A VHL disease. An abdominal CT scan revealed no lesions of the pancreas or kidney. There was no evidence of a hemangioma in the retinal scan. The subsequent gene testing showed a germline mutation in exon 3 codon 167 of the VHL gene. The mother of the patient was revealed to have the same mutation of the VHL gene, but the elder brother of the patient did not (J Kor Soc Endocrinol 20:395~400, 2005).

Key Words: Von Hippel-Lindau disease, Pheochromocytoma, Cerebellar hemangioblastoma, VHL gene

서 론

Von Hippel-Lindau (VHL) 병은 여러 장기에 과혈관종을 일으키는 상염색체 우성 질환으로 중추신경계에 혈관종 및 복강 내 장기에 종양을 일으킬 수 있다. 중추신경계 병변은 망막, 소뇌, 간뇌, 척수 등에 나타나는 혈관종이며 복강

내 병변은 신세포암, 갈색세포종, 췌장 낭종, 부고환 남성선종 등을 포함한다. VHL병의 발생률은 36,000명당 1명으로 보고 되고 있으며, 임상증상은 주로 18세에서 30세에 발현된다[1]. VHL 병의 진단은 가족력이 있고, 중추신경계 혈관종, 갈색세포종, 신세포암 중 한 가지 질환이 있거나, 가족력이 없는 경우 두 종류 이상의 중추신경계 혈관종이 있거나 한 가지 중추신경계 종양과 복강 내 종양이 있는 경우 임상적으로 진단한다[2]. 병인은 VHL 종양억제유전자에 돌연변이로 인해 다발성 종양이 발생하는 것으로 알려져 있고, 거의 대부분의 VHL 병에 유전자변이가 관찰된다. 최근

접수일자: 2005년 4월 28일
통과일자: 2005년 6월 24일
책임저자: 김대중, 아주대학교 의과대학 내분비대사내과학교실

VHL 병에 대한 유전자변이 검사를 통해서 환자 진단 및 가족의 선별검사를 통한 조기 발견이 가능해지면서 VHL 병의 사망률 및 이환율이 감소되고 있다.

국내에서는 그동안 VHL 병에 대한 임상적 증례보고는 있었지만[3~7] VHL 유전자의 돌연변이를 보고한 증례는 최근에 발표되고 있다[5,7~10]. 저자들은 두통을 주소로 내원한 28세 남자 환자에서 임상적으로 VHL 병을 진단하였고, 국내에서는 VHL 유전자의 코돈 167의 과오돌연변이를 처음으로 확인하였기에 보고하는 바이다.

증 례

환 자: 남자, 28세

주 소: 두통, 전신 쇠약감

현병력: 내원 1달 전부터 간헐적으로 나타나는 찌르는 양상의 두통을 주소로 내원하였다.

과거력: 15년 전에 만성 B형 간염을 진단 받았으며, 10년 전에 양측성 갈색세포종을 진단 받았으나 특별한 치료는 받지 않았다.

가족력: 일란성 쌍둥이인 형이 10년전 양측성 갈색세포종 진단 후 약물 치료하던 중 2004년 지주막하 출혈로 사망하였다. 어머니는 고혈압 및 당뇨병이 있으며, 아버지는 고혈압으로 치료 중이다.

진찰 소견: 환자는 급성병색을 띄고 있었으며 의식은 명료하였고, 혈압은 145/99 mmHg, 맥박수는 105회/분, 호흡

수는 20회/분, 체온은 37°C이었다. 경부 촉진에서 특별히 촉진되는 종괴는 없었다. 흉부, 복부 및 사지 소견상 특이사항은 없었다. 의식수준은 명료하였고, 대광 반사 및 각막 반사는 보존되어 있었고, 유두부종 및 경부강직은 보이지 않았다.

일반검사 소견: 말초혈액검사상 백혈구 5,970/mm³, 혈소판 199,000/mm³로 정상이었고, 헤모글로빈 15.7 g/dL, 헤마토크리트 45.6%로 증가되어 있었으며, 생화학 검사상 BUN 9.4 mg/dL, creatinine 0.9 mg/dL, 혈청 전해질 검사상 Na 143 mEq/L, K 3.7 mEq/L, 총 칼슘 9.3 mg/dL, 인 3.5 mg/dL로 정상이었으며, bilirubin 0.7 mg/dL, AST 93 U/L, ALT 227 U/L로 증가되어 있었다.

내분비 검사 소견: 24시간 요중 VMA는 10.6 mg/day (정상 < 8), metanephrine 66.0 mg/day (정상 < 1.3), norepinephrine 508.2 µg/day (정상 15~80)로 증가되어 있었고, epinephrine 6.4 µg/day (정상 < 20)로 정상이었다.

방사선 검사 소견: 복부 전산화 단층촬영에서 각각 3.7 cm와 3.8 cm 크기의 조영증가된 고형 종괴가 양쪽 부신에서 발견되었고, 오른쪽 부신 종괴에서는 다발성 석회화 소견이 관찰되었다. 그 외 신장이나 췌장부위에 종양은 관찰되지 않았다 (Fig. 2). 뇌 자기공명촬영 상 오른쪽 소뇌에 1.5 cm의 종괴가 T2강조영상에서 비동질성의 저신호, T1영상에서 중간신호로 관찰되어 혈관중에 합당한 소견을 보였다 (Fig. 3). ¹²³I MIBG 전신스캔에서 양측 부신에 국소적인 섭취 증가가 있었고, 원격 전이의 증거는 없었다 (Fig. 4).

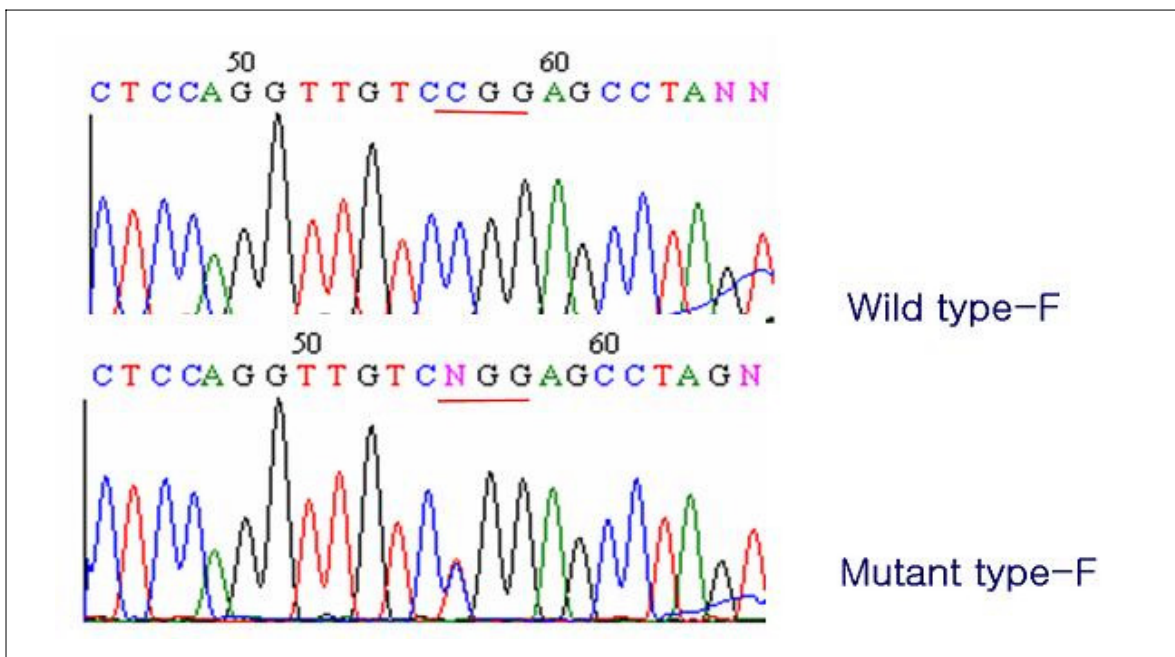


Fig. 1. Germline mutation of the VHL gene. A missense mutation (C to T transversion) at codon 160 on short arm of chromosome 3 was detected, which leads to an amino acid change from arginine to tryptophan. N indicates C > T change in mutant allele

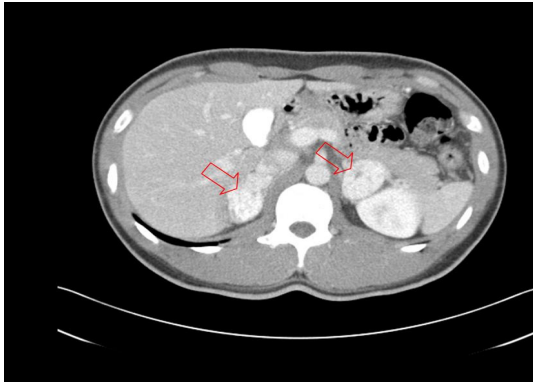


Fig. 2. Abdominal CT. Rt. 3.7 cm and Lt. 3.8 cm sized contrast enhancing solid mass lesion are noted on both adrenal gland

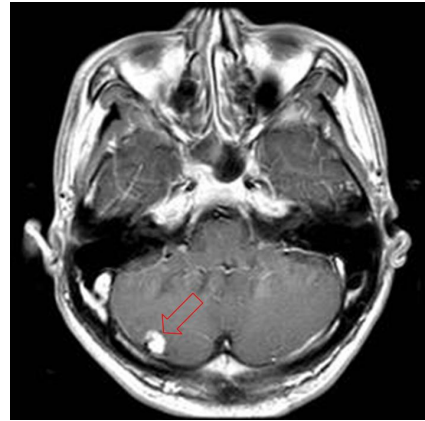


Fig. 3. Brain MR. 1.5 cm sized enhancing mass lesion is noted on right cerebellar hemisphere

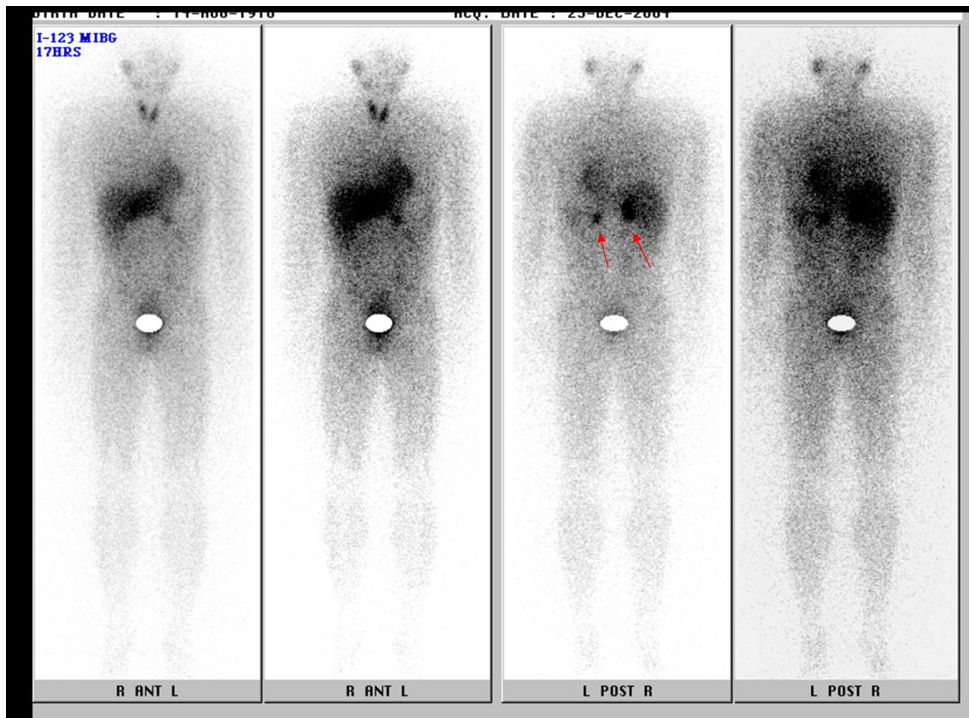


Fig. 4. ¹²³I MIBG whole body scan. Small focal increased uptake is noted in the both adrenal gland. No evidence of distant metastasis is noted

안저 검사 및 안구 초음파상 망막의 혈관종 소견은 보이지 않았다.

유전학 검사: 말초혈액 샘플을 채취하여 림프구를 수확한 후 원심분리를 이용해 DNA를 정제하였다. VHL 유전자로 primer를 합성하여 genomic DNA와 함께 중합효소 연쇄반응으로 증폭한 후 SSCP (single-strand conformation polymorphism)으로 비정상 소견을 보이는 band의 염기서열을 분석하였다. 그 결과 VHL 유전자의 exon 3번의 codon 167번 부위에 CGG가 TGG로 치환되어 Arginine이 Tryptophane으로 바뀐 과오 돌연변이가 발견되었다(Fig. 1).

치료 및 경과: 환자는 갈색세포종과 소뇌 혈관종이 동시에 발견되었고, VHL 유전자에서 배선 돌연변이가 발견되어 VHL 병으로 진단하였다. 수술전 전처치로 phenoxybenzamine 10 mg tid로 시작하였으나 어지러움증과 구역, 구토가 심하여 doxazosin (Cardura XL) 4 mg를 투여하였다. 혈압이 안정적으로 유지되고 발작성 두통이 없어서 외과로 전과되어 전신마취하에서 복강경을 통한 양측 부신절제술을 시행하였다. 수술 후 시행한 급속 부신피질자극호르몬 자극 검사에서 혈청 코티졸이 최고 11.9 µg/dL로서 수술에 의한 부신기능 저하증으로 진단하고 hydrocortisone 20 mg을 경

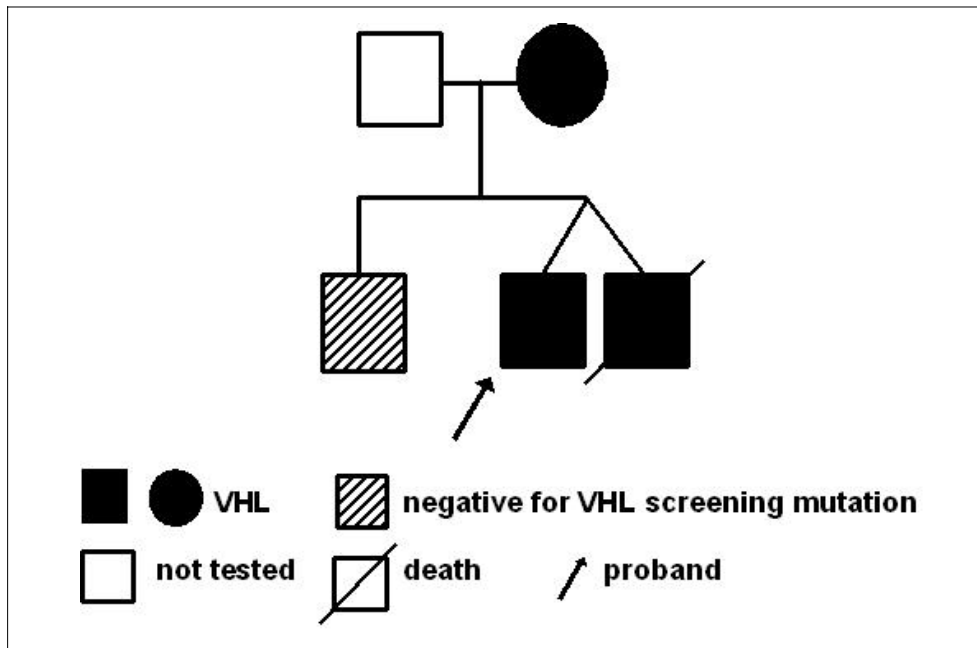


Fig. 5. The pedigree of investigated family

구 투여하고 있다. 현재 고혈압에 대한 약물치료 없이 정상 혈압 유지하며 외래추적관찰 중이다. 향후 소뇌 혈관종에 대한 신경외과적 치료를 계획하고 있다.

가족의 검사소견: 가족에 대한 유전자 검사상 어머니에서 VHL 유전자에 환자와 동일한 배선 돌연변이가 발견되었고, 형은 정상 염기서열을 나타내었으며, 아버지는 검사를 거부하여 확인하지 못했다 (Fig. 5).

고 찰

Bryant 등은 가족력이 없는 갈색세포종의 경우에도 20%에서 다발성내분비선종(MEN 2), VHL 병 및 succinate dehydrogenase family (SDHD)와 같은 유전질환을 일으키는 배선돌연변이가 발견되며, 가족력이 있을 경우 30%까지 배선돌연변이가 나타난다고 보고하여 갈색세포종이 있는 경우 다른 유전자 질환을 감별해야 함을 강조하고 있다[11]. 특히 VHL 병과 관련된 갈색세포종의 경우 상대적으로 양측성이고, 보다 일찍 발병하는 것으로 되어있다[12].

1895년, 1921년 von Hippel은 2명의 환자에서 망막에 모세혈관 질환을 발견하고 angiomas retinae로 명명했다 [13]. Brandt는 von Hippel이 경험한 환자를 부검하여 소뇌 종양, 신장 낭종과 신세포암, 췌장 낭종, 부고환 낭종이 동반되어 있음을 발견하였다[14]. 1926년 Lindau는 이전에 발표된 24예와 자신의 환자 16예의 소뇌혈관아세포종 환자에서 망막병변 및 신장 낭종, 췌장과 부고환 낭종을 발견하였고, 연수 및 척수에서도 혈관아세포종이 동반되어 있는 것을 발견하고 중추신경계 혈관종증(central nervous system

angiomas)으로 명명했다[15]. Lindau는 또한 20%에서 가족력이 있다는 것을 발견하였고, 1929년 Moller에 의해서 상염색체 우성 질환으로 밝혀졌다. 1936년 Davison 등에 의해 처음으로 von Hippel-Lindau병으로 명명되었으며, 1970년 이후 널리 사용되었다[1,16].

VHL 병의 증상 발현은 중추신경계의 경우 망막혈관종이 25~60%, 소뇌혈관아세포종이 44~72%, 다음으로 뇌간 및 척수 순으로 나타났다. 내장 기관의 경우 췌장낭종이 35~70%, 신세포암 및 신장낭종이 25~60%, 부고환 낭종 25~60%, 갈색세포종이 10~20% 순으로 나타났다[2,17]. VHL 병의 분류는 갈색세포종이 없는 경우를 제1형, 갈색세포종이 있고 신세포암이 동반되어 있지 않으면 2A형, 신세포암이 동반되어 있으면 2B형, 갈색세포종만 있는 경우 2C형으로 분류된다[2].

VHL 병의 원인 유전자인 VHL 유전자는 3개의 exon으로 구성되어 있고 종양억제 유전자의 기능을 가지는 것으로 생각되고 있으며, 배선 돌연변이의 종류는 과오 (missense) 돌연변이, 무의미 (nonsense) 돌연변이, frameshift를 유발하는 삽입 돌연변이와 결손형 (deletion) 돌연변이, 그리고 splice donor site의 돌연변이 등이 보고되고 있다[1]. 최근 표현형과 유전자형의 상관관계를 밝히는 연구가 이루어지고 있는데 결손형 돌연변이와 truncated protein을 일으키는 돌연변이는 갈색세포종의 발생확률이 낮은 반면 codon 167번의 과오 돌연변이는 갈색세포종을 잘 일으키는 것으로 되어있고, 돌연변이 종류와 신세포암은 큰 상관관계가 없는 것으로 나타났다[1,2].

본 예는 갈색세포종이 있고 신세포암이 없어서 임상적으

로 2A형에 해당하며 codon 167번에 과오돌연변이가 있어서 갈색세포종의 고위험군에 속한다. 본 예에서 환자는 10년 전 쌍둥이 형이 갈색세포종에 이환되어 있는 것을 계기로 갈색세포종을 진단받았으나 더 이상의 치료를 시행하지 않고 지내다가 임상증상이 발현된 예로, 가족력을 동반한 갈색세포종이 30% 이상 유전질환을 일으키는 배선돌연변이를 일으킨다는 사실에 근거하여 당시 유전자 검사를 시행했다면 VHL 병을 조기에 진단할 수 있을 것이며, 쌍둥이 형이 경막하출혈로 사망하는 것을 방지할 수도 있었을 것이다. 또한 환자의 어머니가 더 이상의 검사를 거부하여 구체적인 병변을 알 수 없지만 codon 167번에 과오돌연변이가 있어 갈색세포종의 고위험군에 속해 있으므로 중추신경계 및 복강 내 종양발생 여부를 엄격히 추적할 필요가 있다.

국내에서 VHL 병과 관련한 유전자 연구는 1996년 신 등이 codon 179의 결손형 돌연변이와 codon 190의 과오돌연변이를 보고한 이래 8건의 돌연변이 결과가 보고되어 있으며[5,7-10], codon 167의 과오돌연변이는 본 증례가 처음 보고되는 것이다.

갈색세포종이 발견되는 경우 유전성 종양 증후군의 가능성을 염두에 두고 중추신경계의 면밀한 검사는 물론 VHL 유전자 검사를 시행하여야 하며 향후 유전자형과 표현형의 상관관계에 대한 연구가 이어져야 할 것이다.

요 약

von Hippel-Lindau (VHL)병은 다발성장기에 과혈관종을 일으키는 상 염색체 우성 질환으로 망막 및 중추신경계에 혈관종, 신세포암, 갈색세포종과 각 장기에 낭종을 일으킬 수 있다. 최근 VHL병에 대한 유전자변이 검사가 도입되어 가족의 선별검사가 가능해졌다.

저자 등은 두통을 주소로 내원한 28세 남자 환자에서 유전자변이 검사를 통해 VHL 병을 확진하고 가족에서 선별검사를 시행한 경험하였다. 환자는 17세 때 일란성 쌍둥이 형이 갈색세포종을 진단 받은 후 가족의 선별검사를 시행하던 중 양측성 갈색세포종을 진단받았으나 특별한 치료를 하지 않고 지내던 중 2004년 12월 두통을 주소로 응급실에 내원하여 뇌 자기공명촬영에서 소녀의 혈관종이 관찰되어 임상적으로 VHL 병(type 2A)으로 진단되었다. 복부 전산화단층촬영에서 췌장 및 신장의 병변은 없었고 망막검사에서도 혈관종의 증거는 없었다. 유전자 검사상 VHL 유전자의 exon 3의 codon 167 부위에 과오 돌연변이(CG (Arg) → TGG (Trp))가 발견되었고, 환자의 어머니 역시 같은 부위의 배선 돌연변이가 확인되었다. 환자는 현재 양측성 갈색세포종에 대한 수술적 절제 후 보존적 치료중이다.

참 고 문 헌

1. Richard S, Graff J, Lindau J, Resche F: *Von Hippel-Lindau disease. Lancet* 363:1231-1234, 2004
2. Lonser RR, Glenn GM, Walther M, Chew EY, Libutti SK, Linehan WM, Oldfield EH: *von Hippel-Lindau disease. Lancet* 361:2059-2067, 2003
3. 김효명, 신영주, 조운애: 양측성 크롬친화성 세포종을 동반한 von Hippel-Lindau병 1예. *대한안과학회지* 25: 771-775, 1984
4. 김병욱, 민준기, 전두수, 채현석, 한석원, 정인식, 선희식: 가족력을 동반한 von Hippel-Lindau Disease 1예. *대한내과학회지* 44:139-146, 1993
5. 신기혁, 박규주, 김수웅, 이상훈, 이상은, 정희원, 김현집, 박재갑: 한국인 von Hippel-Lindau병 환자에서 VHL 유전자의 배선 돌연변이. *대한암학회지* 28:544-554, 1996
6. 엄기성, 김태영, 김종문: von Hippel-Lindau qud 가계의 VHL 유전자의 돌연변이 연구. *대한신경외과학회지* 34: 197-201, 2003
7. 김정현, 전상현, 오창수, 김영민, 박노정: 신원보존 수술로 치료한 von Hippel-Lindau병 환자의 낭성 신세포암. *대한비뇨기과학회지* 46:93-95, 2005
8. 강효정, 김일진, 박재현, 신용, 장상근, 박혜원, 오승근, 김대중, 박영주, 이민로, 박재갑: *VHL germline mutations in Korean patients with von Hippel-Lindau (VHL) disease and pheochromocytoma. 대한내분비학회지* 19: S158, 2004
9. 정정화, 함종렬, 정순일, 최영식, 박요한: *VHL 2A and 2C phenotypes in a Korean family of von Hippel-Lindau disease with D121N germline mutation. 대한내분비학회지* 20:S176, 2005
10. 서정훈, 최영식, 박요한, 강효정, 김일진, 박재갑: VHL 유전자의 nonsense mutation을 보인 von Hippel-Lindau 제1형 가족 1예. *대한내분비학회지* 20:S180, 2005
11. Bryant J, Farmer J, Kessler LJ, Townsend RR, Nathanson KL: *Pheochromocytoma: The expanding genetic differential diagnosis. J Nat Cancer Inst* 95:1196-1204, 2003
12. Richards FM, Webster AR, McMahon R, Woodward ER, Rose S, Maher ER: *Molecular genetic analysis of von Hippel-Lindau disease. J Intern Med.* 243:527-533, 1998
13. von Hippel E: *Die anatomische Grundlage der von mir beschriebenen "sehr seltene Erkrankung der Netzhaut" A von Graefe's Arch Ophthalmol* 79:350-377,

- 1911
14. Brandt R: *Zur Frage der Angiomasia retinae. A von Graefe's Arch Ophthalmol* 106:127-136, 1921
15. Lindau A: *Zur Frage der Angiomasia retinae und ihrer Hirnkomplikationen. Acta Ophthalmol (Copenh)* 4:193-226, 1927
16. Lindau A, Sargent P, Collins T, Greenfield JG, Riddoch G, Russell D, Rawling LB, Weber FP, Cohen H, Barnard WG: *Discussion on vascular tumours of the brain and spinal cord. Proc R Soc Med* 24:363-370, 1931
17. Maher ER, Kaelin WG Jr: *von Hippel-Lindau disease. Medicine(Baltimore)* 76:381-391, 1997