

MEN1 유전자 돌연변이로 진단된 가족성 제1형 다발성내분비선종 1예

가톨릭대학교 의과대학 내과학교실

성혜영 · 전연주 · 이 혁 · 권범준 · 박건우 · 이정민 · 문성대 · 장상아 · 한제호

A Case of Familial Multiple Endocrine Neoplasia with *MEN1* Gene Mutation

Hye-Young Sung, Yeon-Joo Chun, Hyeug Lee, Bum Jun Kwon, Kun Woo Park, Jung Min Lee,
Sung Dae Moon, Sang Ah Chang, Je-Ho Han

Department of Internal Medicine, The Catholic University of Korea College of Medicine

ABSTRACT

Multiple endocrine neoplasia type 1 (MEN 1) is an autosomal dominant disorder that's characterized by the combined occurrence of primary hyperparathyroidism, endocrine pancreatic tumors and anterior pituitary adenomas, but such manifestations as carcinoid tumors, adrenal adenoma and lipoma are also seen. We report here on a case of a 52-years old man with MEN type 1. He had a parathyroid adenoma, empty sella and a non-functioning pancreatic and adrenal mass. On the genetic analysis, he was proven to have a mutation in the *MEN1* gene (exon 2, 200-201, INS AGCCC). On the family study for the mutation, one of his siblings and his son proved to have the same mutation. (J Kor Endocrinol Soc 21:560~566, 2006)

Key Words: Hyperparathyroidism, *MEN1* gene, Multiple endocrine neoplasia type 1

서 론

제1형 다발성내분비선종증(multiple endocrine neoplasia type 1, MEN 1)은 상염색체 우성으로 유전되며 가족성 또는 산발성으로 발생하는 질환으로 부갑상선, 뇌하수체, 췌장 소도 중 두 곳 이상의 내분비 종양이 동시에 발생할 때 임상적으로 진단 가능하며, 이 외에도 유암종, 부신 선종, 지방종 등이 동반되기도 한다[1]. 이는 11번 염색체 13번 장완(11q13)에 위치한 *MEN1* 유전자의 배선 돌연변이(germline mutation)로 인해 발생되는데, *MEN1* 유전자는 menin단백을 부호화하며, 전사를 조절하여 세포성장과 세포주기의 관리, 유전자의 안정성에 중요한 역할을 하며, 종양 억제유전자로써 역할을 담당하는 것으로 알려져 있다[2~5].

저자들은 부갑상선 선종, 뇌하수체 공터키안증후군, 췌장 및 부신의 양성 종양 소견을 보이는 환자에서 *MEN1* 유전자 돌연변이를 증명하였고, 그 가족들의 유전자 검사상 한

명의 여동생과 아들이 같은 변이가 있음을 밝혀내어 보고하는 바이다.

증 례

환 자: 김 O 일, 52세 남자

주 소: 건강 검진 시 발견한 췌장 종양과 부신 종양의 정밀 검사

현병력: 환자는 건강 검진상 고칼슘혈증을 동반한 신결석, 우측 부신 우연종(2.8 cm)과 췌장 미부에 작은 종괴(0.9 cm)가 발견되어 본원에 내원하였다.

과거력 및 가족력: 환자는 당뇨병, 고혈압, 결핵, 간염 등의 과거병력은 없었다. 체부에 다수의 지방종이 있어 1년 전 국소마취 하에 제거하였다고 하였다. 2남 3녀 중 둘째이며, 둘째 여동생이 프롤락틴 분비종양으로 진단되어 브로모크립틴 투여 중인 병력이 있었다. 어머니가 췌장의 소도세포 종양(islet cell tumor)으로 사망하였다.

이학적 소견: 혈압 140/100 mmHg, 맥박 72회/분, 호흡수 18회/분, 체온 36.2℃이었다.

접수일자: 2006년 6월 15일

통과일자: 2006년 8월 16일

책임저자: 장상아, 가톨릭대학교 의과대학 내과학교실

전신 소견상 급성 병색 없이 건강하게 보였으며, 경부 검사상 갑상선 좌상엽에 유동성이 있는 작은 결절이 만져졌으나, 압통은 없었다. 흉부 청진 시 심음 및 호흡음은 정상이었고, 그밖에 복부, 사지 및 신경학적 검사상 특이 소견은 없었다.

검사실 소견: 말초혈액 검사상 백혈구 $10.8 \times 10^9/L$ (정상: $4.0 \sim 10.8$), 혈색소 12.9 g/dL, 혈소판 $2.83 \times 10^{12}/L$ ($1.5 \sim 4.0$)로 정상 범위 내에 있었고, 요 검사도 정상 소견을 보였다. 혈청 화학검사에서 혈액요소질소 12.7 mg/dL, 크레아티닌 0.9 mg/dL, Na 140 mEq/L, K 3.5 mEq/L, Cl 113

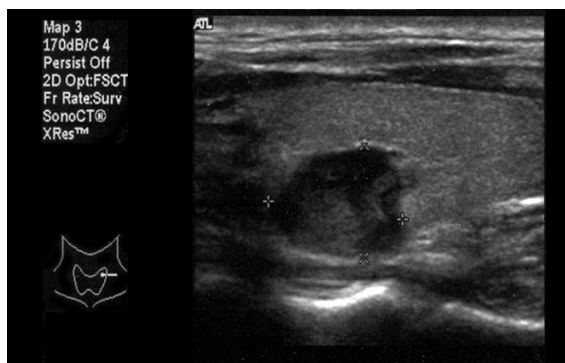


Fig. 1. Thyroid sonography showed 1×1.5 cm heterogenous low echogenic mass in the upper pole of the left thyroid lobe.

mEq/L, 총단백질 7.3 g/dL, 알부민 4.6 g/dL, 인 2.8 mg/dL ($2.5 \sim 4.5$), 요산 2.3 mg/dL으로 정상 범위에 있었고, 칼슘은 12.3 mg/dL ($8.5 \sim 10.5$)으로 증가된 소견을 보였다. 24시간 소변 검사에서 총 칼슘 배설량 567 mg/day ($70 \sim 180$), 인 배설량 837 mg/day로 모두 증가된 소견을 보였고, 요 칼슘 배설률은 0.0189 (< 0.01)로 증가된 소견 보였다. 혈중 부갑상선호르몬 34.51 pg/mL ($10 \sim 65$), 칼시토닌 7.99 pg/mL ($0 \sim 10$)이었고, 갑상선기능검사상 갑상선자극호르몬 1.57 μ IU/mL ($0.4 \sim 4$), T3 128 ng/dL ($61 \sim 173$), T4 7.76 μ g/dL ($5.2 \sim 12.5$)로 측정되었다. 기저 뇌하수체 호르몬 검사는 프롤락틴 11.08 ng/mL, 황체형성호르몬 1.02 mIU/mL, 난포자극호르몬 5.73 mIU/mL, 성장호르몬 0.7 ng/mL, 부신피질자극호르몬 12.86 pg/mL로 모두 정상 범위에 있었다. 공복 시 측정한 혈청 인슐린과 C-펩티드는 각각 8.97 μ IU/mL과 0.84 ng/mL로 인슐린/포도당 비는 0.3 이하였고, 식후에 측정한 혈청 인슐린과 C-펩티드는 각각 150.3 μ IU/mL과 3.54 ng/mL였다. 공복혈당은 98 mg/dL, 식후 2시간에 측정한 혈당은 170 mg/dL이었고, 당화혈색소는 5.6%로 측정되었다. 혈중 글루카곤과 가스트린은 각각 173.45 pg/mL ($20 \sim 200$)과 4.5 pg/mL (< 100)이었다. 부신 우연종에 대한 호르몬 검사에서 노르에피네프린 82.9 pg/mL, 레닌 1.38 mg/mL/hr, 알도스테론 11 pg/mL였고, 24시간 소변 검사에서 바닐릴만델산 3.9 mg/day ($0 \sim 8$), 에피네프린 10.1 μ g/day

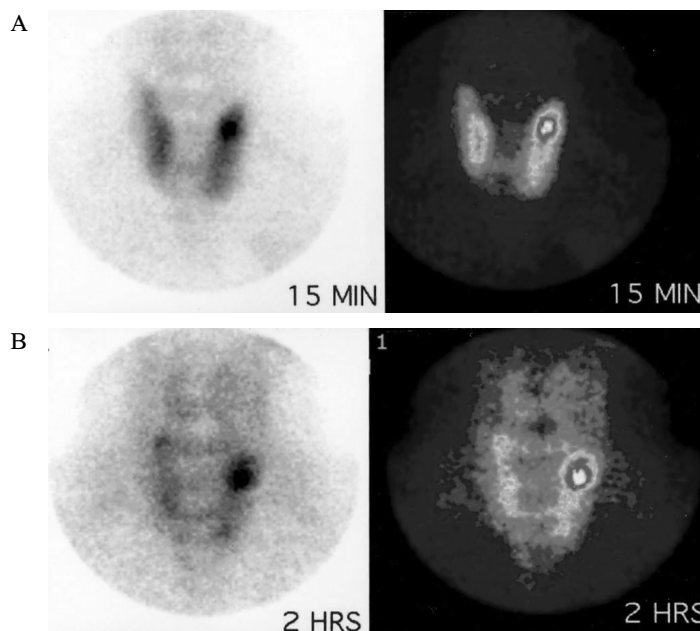


Fig. 2. A, 99m Tc-sestamibi scan showed diffuse uptakes in the both thyroid lobe and a nodular hot uptake in the upper pole of left thyroid lobe in early image (15 minutes); B, In delayed image (2 hours), there was a hot uptake in the upper pole of left thyroid lobe suggesting presence of parathyroid adenoma. In addition, it was observed tiny nodular uptakes in the other lobes suggesting parathyroid hyperplasia.

(0~20), 메타네프린 0.6 mg/day (0~1), 유리 코르티솔 70.7 μ g/day (20~90)로 모두 정상 범위에 있었다.

방사선 소견: 갑상선 초음파상 좌측 갑상선 상엽 부위에 1×1.5 cm의 저음영 종괴가 관찰되어 부갑상선 선종의 가능성을 시사하였다(Fig. 1). 99m Tc-sestamibi 스캔을 시행하였으며, 15분 후 영상에서 양측 갑상선 전반에 약한 섭취 증가와 함께 좌측 갑상선 상엽에 결절성 섭취 증가가 관찰되었다 (Fig. 2A). 2시간 후 영상에서 좌측 상엽에 결절성 섭취 증가가 관찰되어 부갑상선 선종에 합당한 소견을 보였으며, 나머지 3개의 부갑상선에도 약하게 섭취 증가가 관찰되어 과증식의 가능성을 시사하였다(Fig. 2B). 터키안 자기공명촬영상 터키안의 크기는 정상보다 다소 증가되어 있었고, 공터키안 소견을 나타내고 있었다(Fig. 3). 복부 전산화 단층촬영상 우측 부신에 2.8 cm의 종괴와 췌장 미부에 1 cm의 종괴소견을 보였으며(Fig. 4), 좌측 신장에 1.3 cm의 석회화된 결석이 관찰되었다.

유전자검사: 환자의 말초혈액에서 genomic DNA를 뽑아 *MEN1* 유전자 부위를 염기서열 분석을 시행한 결과 *MEN1* 유전자의 엑손(exon) 2의 코돈(codon) 200-201 사이에서 AGCCC가 삽입된 프레임시프트 돌연변이(frameshift mutation)를 발견하였으며, 이로 인해 전사가 종결되고 단백질 생성이 중단됨을 확인할 수 있었다(Fig. 5). 환자의 여동생 3명도 유전자 검사를 시행하였으며, 프롤락틴 분비 선종으로 브로모크립틴을 복용하고 있는 둘째 여동생에서 동일한 형태의 돌연변이를 확인하였고, 아들에서도 같은 돌연변이를 확인하여, 가족성 MEN 1으로 진단하였다(Fig. 6).

임상경과: 고칼슘혈증과 신장 결석을 동반한 부갑상선 선종이 발견되어 수술 예정이다. 뇌하수체는 공터키안을 보이고 있으나, 뇌하수체 호르몬은 정상 범위를 유지하는 상태이므로 관찰 중이다. 부신 우연종이나 췌장의 종괴도 임상증상을 유발하거나 호르몬 수치에 영향을 미치고 있지 않으나, 췌장의 경우 악성종양의 가족력이 있어 수술적 제거를 고려

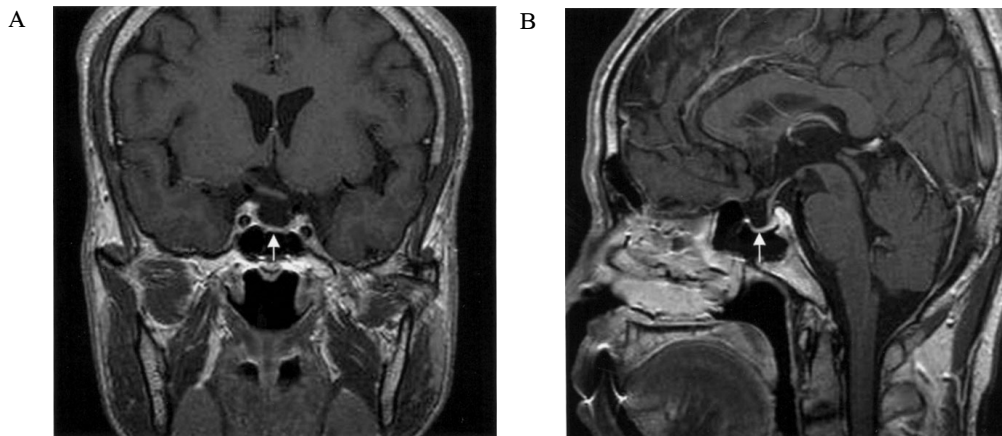


Fig. 3. Sellar MRI showed empty sella (arrow).

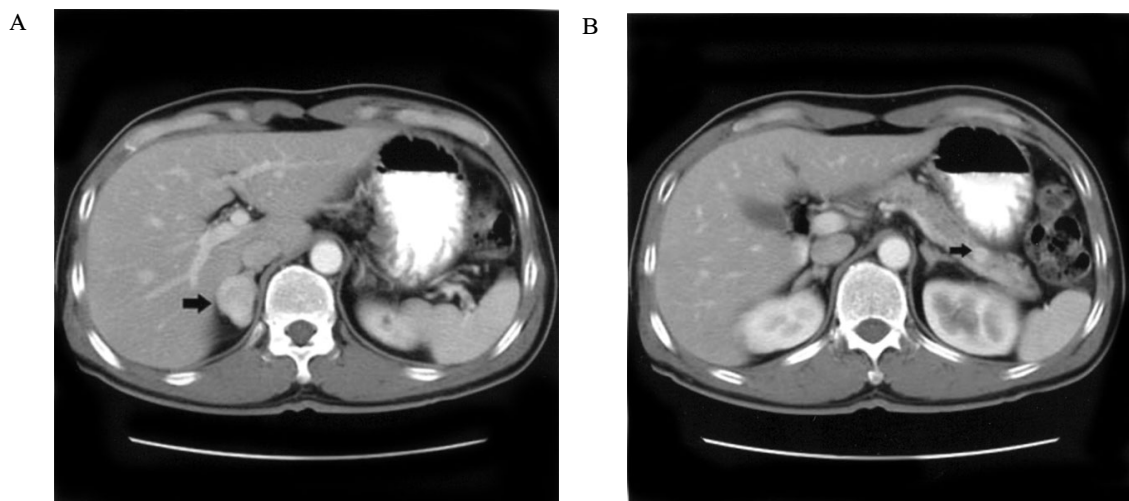


Fig 4. Abdominal computed tomography showing (A) about 2.8 cm sized well enhancing mass was noted in the right adrenal gland (arrow) and (B) 1 cm sized well enhancing round nodule was also noted in pancreatic tail (arrow).

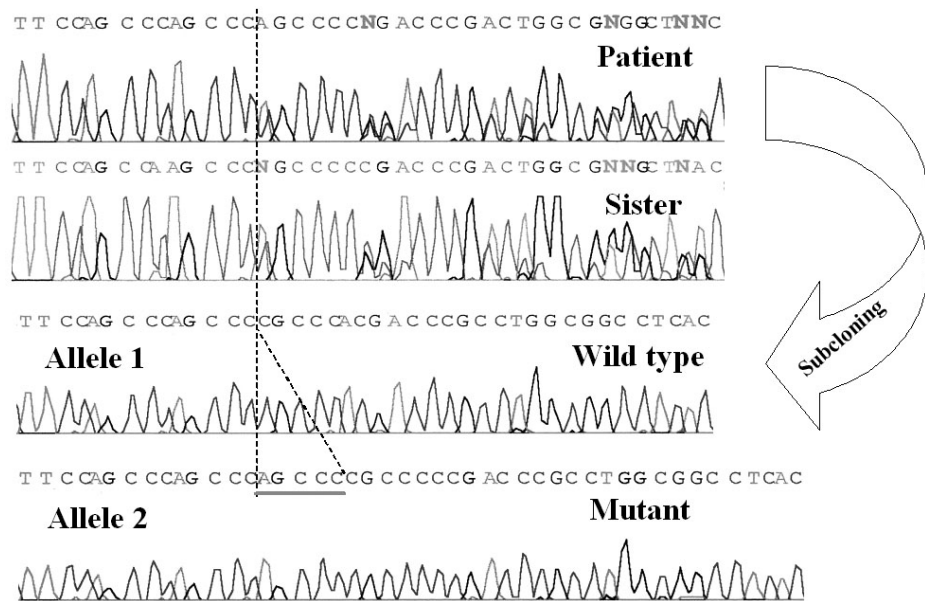


Fig. 5. Direct sequencing analysis of the PCR product containing ten exons of the *MEN1* gene from the patient and his sibling. The nucleotide sequences of the wild-type allele and the mutated allele are shown. The insertion of AGCCC was noted between 200 and 201.

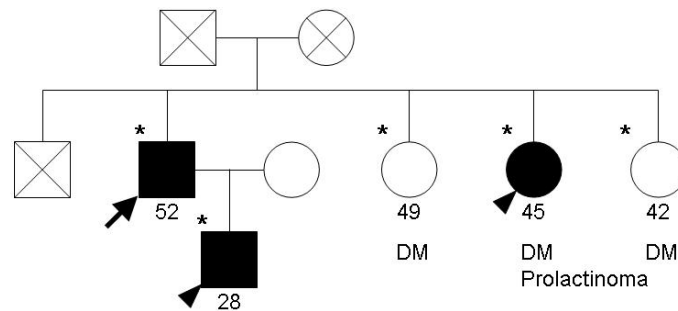


Fig. 6. A family pedigree of the patient (arrow). One of his siblings and his son were detected the same mutation (arrow head). Filled symbols indicates members with *MEN1* gene mutation. The asterisk indicates subjects with DNA testing. DM, diabetes mellitus.

중이다.

같은 유전자 돌연변이를 가진 둘째 여동생에서도 MEN 1 발병 유무의 감시 검사로, 생화학적 검사, 터키안 자기공명 영상 및 복부 전산화단층촬영 검사를 시행하였다. 동생의 경우 지속적인 프롤락틴 분비증양으로 브로모크립틴 복용 중에 있었는데, 뇌하수체는 공터키안증후군 소견을 보이고 있었다. 부갑상선호르몬은 43.65 pg/mL, 칼슘은 9.7 mg/dL로 정상범위에 있었으며, 공복 혈당은 149 mg/dL로 당뇨병 치료를 받고 있었고, 복부 전산화단층촬영에서 췌장이나 부신의 종양은 관찰되지 않았다. 또 한명의 보인자인 아들에 대한 추적 감시 검사는 아직 시행되지 않은 상태이다.

고찰

본 예는 건강 검진에서 우연히 발견된 췌장 종양과 부신 종양의 환자에서, 다른 임상적 특징과 함께 유전적 검사로 MEN 1을 확진한 후, 그 가족들에도 유전자 검사를 시행하여 보인자를 발견하여, 가족성 MEN 1임을 밝혀내었다. 따라서 유전적 돌연변이에 의한 환자를 발견시, 환자뿐만 아니라 가족들에도 유전자 검사를 시행하여, 병의 예측 및 추적 감시에 사용할 수 있도록 적극적인 진단이 필요하다는 것을 보여 주는 사례이다.

MEN 1은 인구 100,000명당 2~20명에서 발생되고, 가족성 또는 산발성으로 나타나며, 남녀 간의 발생 빈도의 차이는 없다[6]. 전 연령에서 발생하며 주로 40대부터 임상증상

이 발견되는데, MEN 1의 진단은 부갑상선, 뇌하수체 전엽, 췌장소도세포에서 두 군데 이상의 내분비 종양이나 과증식을 보일 때로 정의하고 있으며, 가족성 MEN 1은 환자 한 명과 위의 종양을 가진 가족 구성원이 일촌 내에 한명 이상 존재할 경우에 임상적으로 진단이 가능하다[1].

MEN1 유전자의 배선 돌연변이를 가진 보인자는 50대까지 약 80%가 발병되는 높은 침투력을 보이고 있다. 부갑상선기능항진증은 가장 먼저, 가장 흔히 발견되는 임상 증후로 산발형보다 평균 30년 이상 일찍 발병되고 50세 이후에는 거의 100% 이상에서 발현된다[6,7]. 일반적으로 MEN 1에서는 부갑상선 네 개가 모두 과증식하는 것이 특징이며, 아전절제술을 시행한 경우에도 8~12년 뒤 50% 정도에서 부갑상선기능항진증이 재발될 수 있어, 재수술이 필요한 경우가 생긴다[7]. 본 예의 경우 1개의 부갑상선 선종이 의심되며, 나머지 3개도 과증식을 동반할 가능성이 많아 부갑상선 3개와 1/2를 절제할 예정이다.

췌장 소도세포 종양은 두 번째로 흔한 내분비 종양으로 30~75% 정도에서 발생되고, 부검 시에는 80%까지 보고된다. 기능성 종양의 경우 여러 가지 호르몬을 다양하게 분비할 수 있는데, 췌장 폴리펩티드를 분비하는 경우가 75~85%로 가장 많고, 가스트린을 분비하는 경우가 60%, 인슐린을 분비하는 경우가 25~35%, 글루카곤을 분비하는 경우가 5~10%, 혈관활성장펩티드(vasoactive intestinal polypeptide)를 분비하는 경우가 3~5%로 보고되고 있다. 이들은 다중침적이고, 다양한 크기와 주변조직으로의 침습, 원격 전이 등의 악성경과를 보이는 경우가 많고, 나이가 증가함에 따라 악성의 빈도가 증가되는 것으로 보고되고 있어 췌장종양의 존재여부는 MEN 1 환자의 예후에 매우 중요하다[7~9]. 본 예에서는 비록 비기능성이지만, 환자의 어머니가 소도세포 악성종양으로 사망한 가족력이 있으므로 수술을 고려중이다.

MEN 1에서 세 번째로 흔히 생기는 뇌하수체 선종은 약 50%까지 발생되고, 그 중 60%는 프로락틴을 분비하고, 25%는 성장호르몬을, 3%는 부신피질자극호르몬을 분비하며 나머지는 비기능성이다[8]. 치료는 산발적 뇌하수체 종양의 치료와 동일하며 지속적인 추적관찰이 필요하다. 본 예의 경우 콩터키안 소견을 보이면서 뇌하수체 호르몬은 정상수치를 보이고 있으므로 정기적인 추적관찰이 필요하다.

부신 종괴의 경우도 MEN 1에서 비교적 흔하게 동반되는 양상으로 약 35%의 발현율을 보이며, 이 중 대다수는 비기능성이거나 양성병변이었다. 그러나 정상인과 비교하여 악성 부신 종양의 상대 위험도는 MEN 1에서 유의하게 증가되는 것으로 나타나, 양성 병변에 대한 주의 깊은 추적 관찰을 하도록 하고 있다[10].

원인이 되는 유전자는 MEN1 유전자로 다형성 DNA 배열을 사용한 연관분석법을 이용하여 제11번 염색체의 장완 13 (11q13)에 이 유전자가 위치한다는 것이 1998년에 확인

되었다[11]. 이 유전자는 menin 단백을 부호화하며 종양 억제 유전자의 일종으로 1개의 untranslated 엑손과 9개의 엑손으로 구성되어 있다. Menin단백질은 세포성장의 조절과 세포주기의 관리, 유전자의 안정성에 중요한 역할을 하며, 대개 이 유전자의 돌연변이는 menin의 절단 미성숙 단백질을 생성하여 종양의 발생과 관계되는 것으로 알려져 있다[2~5]. 유전자는 쌍으로 존재하기 때문에 하나의 menin 유전자에 이상이 있어도 나머지 정상적인 menin 유전자가 종양 억제 유전자로써 기능을 한다. 이때 어떠한 이유로 나머지 정상 유전자가 돌연변이를 일으키거나 결손이 발생하게 되면 기능을 하지 못하게 되어 종양이 발생하게 된다는 이중 충격 가설이 유력하게 받아들여지고 있다[12]. 1997년 MEN1 유전자의 염기서열 분석이 이루어져 MEN 1 환자 및 보인자에 대한 유전학적 선별검사가 가능하게 되었을 뿐 아니라, MEN1 유전자의 다양한 돌연변이가 MEN 1의 발현을 나타낸다는 것이 가계 연구를 통해 확인되었다[13]. 이후 MEN 1 환자들에 대한 유전자 분석이 활발히 이루어져 현재까지 400가지 이상의 변이가 보고되고 있다[14]. 유전자형태(genotype)와 질병형태(phenotype) 사이에 명백한 상관관계가 없는 것으로 보고되나, 정확한 관계는 아직 밝혀지지 않고 있다[14,15]. 활발한 유전자 분석과 함께 MEN 1의 진단이 임상적인 진단에서 유전자적 진단으로 바뀌어 가고 있으며, 가족성 MEN 1의 경우 구성원에 대한 유전자 선별검사를 함으로써 보인자와 정상 구성원의 확인을 가능하게 하였다. 정상 구성원의 경우 향후 추적검사를 피하고, 보인자로 확인된 구성원에 대해서만 집중적 감시를 하게 함으로써 경제적인 손실도 줄이는 역할을 하였다. 국내에서도 최근 MEN 1에 대한 유전자 분석이 활발하게 이뤄지고 있다.

본 증례에서도 환자와 가족들을 대상으로 DNA 염기서열 분석을 시행하였으며, 그 결과 프로락틴 분비 선종으로 브로모크립틴 복용 중인 둘째 여동생과 아들에서도 MEN1 유전자 엑손 2의 코돈 200-201 사이에 AGCCC가 삽입된 프레임 시프트 형태의 똑같은 돌연변이를 확인할 수 있었다. 따라서 돌연변이가 없었던 나머지 두 형제는 추적 검사 대상에서 제외하고, 보인자인 여동생과 아들의 추적감시는 1년마다 주기적으로 하여 내분비 선종의 발생에 대해 집중 감시할 예정이다. 종양 추적 감시 검사의 항목으로는 1년마다 부갑상선에 대한 검사로 부갑상선 호르몬과 칼슘 수치를 검사하고, 췌장의 소도세포 종양에 대한 검사로 인슐린종에 대한 공복혈당검사, 가스트린종에 대한 가스트린 측정 및 다른 췌장 펩티드 종양에 대해 크로모그라닌(chromogranin)을 측정할 수 있다. 뇌하수체 전엽에 대한 생화학적 검사로는 프로락틴과 인슐린유사성장인자-1을 측정한다. 영상 검사로는 3년마다 뇌하수체에 대해서는 자기공명영상을, 카르시노이드 종양이나 췌장의 종양을 발견하기 위해서는 111 In-DTPA octreotide 스캔을 선택적인 경우에 할 수 있다[16].

코돈 200-201 사이에 AGCCC가 삽입된 프레임시프트 돌연변이는 외국 문헌에서 2차례, 국내문헌에서 1차례 보고된 바있다. 아직까지는 돌연변이의 유전자형태는 질병형태와 명백한 상관관계가 없어 임상적인 발현은 예측이 불가능한 것으로 생각되고 있으며[14,15], 본 AGCCC 변이의 경우도 마찬가지로 각기 다른 임상 양상을 보이고 있다. 1998년 처음 보고된 증례는 부갑상선기능항진증, 뇌하수체 종양, 갑상선 종양을 가진 환자였으며[17], 2003년에 보고된 증례는 부갑상선기능항진증, 비기능성 췌장종양과 뇌하수체 종양을 가진 환자였다[18]. 2005년에 국내에 보고된 환자는 부갑상선기능항진증, 췌장의 인슐린종과 프롤락틴 분비종양을 가지고 있었다[19]. 본 예에서는 부갑상선기능항진증과, 공터키안증후군, 췌장 종양 및 부신 종양과 지방종 제거 병력이 있었고, 보인자인 여동생은 프롤락틴 분비 선종 이외에는 다른 증상 및 종양은 없었다. 아들도 보인자임을 발견하였고 아직 다른 감시 검사는 시행하지 못하였으나 곧 시행할 예정이다. 그러나 연령이 40대 전이고, 무증상인 것으로 보아 다발성 선종의 발현은 아직 나타나지 않을 수 있다고 생각되나, 현재 발병하지 않았더라도 지속적 추적 감시가 필요함을 유전적 검사로 알 수 있었다.

요 약

저자들은 무증상의 신장결석을 동반한 고칼슘혈증, 부신 우연종과 췌장 종양을 가진 52세 환자를 대상으로 제1형 다발성 내분비 선종에 대한 검사를 시행하였다. 검사결과 부갑상선 선종, 공터키안 증후군, 비기능성 부신 및 췌장 종양을 발견하였고, 환자와 가족을 대상으로 제 1형 다발성 내분비 선종에 대한 유전자 검사를 통하여 *MEN1* 유전자에 AGCCC가 삽입된 변이를 확인하였다. 이에 문헌 고찰과 함께 보고하는 바이다.

참 고 문 헌

1. Trump D, Farren B, Wooding C, Pang JT, Besser GM, Buchanan KD, Edwards CR, Heath DA, Jackson CE, Jansen S, Lips K, Monson JP, O'Halloran D, Sampson J, Shalet SM, Wheeler MH, Zink A, Thakker RV: Clinical studies of multiple endocrine neoplasia type 1 (*MEN1*). *Q J Med* 89:653-669, 1996
2. Chandrasekharappa SC, Guru SC, Manickam P, Olufemi SE, Collins FS, Emmert-Buck MR, Debelenko LV, Zhuang Z, Lubensky IA, Liotta LA, Crabtree JS, Wang Y, Roe BA, Weisemann J, Boguski MS, Agarwal SK, Kester MB, Kim YS, Heppner C, Dong Q, Spiegel AM, Burns AL, Marx

- SJ: Positional cloning of the gene for multiple endocrine neoplasia-type 1. *Science* 276:404-407, 1997
3. Kim H, Lee JE, Cho EJ, Liu JO, Youn HD: Menin, a tumor suppressor, represses gene-mediated transcriptional activity by association with an mSin3A-histone deacetylase complex. *Cancer Res* 63: 6135-6139, 2004.
4. Marx SJ, Nieman LK: Aggressive pituitary tumors in *MEN1*: do they refute the two-hit model of tumorigenesis? *J Clin Endocrinol Metab* 87:453-456, 2002.
5. Chandrasekharappa SC, Teh BT: Functional studies of the *MEN1* gene. *J Intern Med* 253:606-615, 2003.
6. Brandi ML, Marx SJ, Aurbach GD, Fitzpatrick LA: Familial multiple endocrine neoplasia type I: a new look at pathophysiology. *Endo Rev* 8:391-405, 1987.
7. Marx SJ, Agarwal SK, Kester MB, Heppner C, Kim YS, Skarulis MC, James LA, Goldsmith PK, Saggart SK, Park SY, Spiegel AM, Burns AL, Debelenko LV, Zhuang Z, Lubensky IA, Liotta LA, Emmert-Buck MR, Guru SC, Manickam P, Crabtree J, Erdos MR, Collins FS, Chandrasekharappa SC: Multiple endocrine neoplasia type 1: clinical and genetic features of the hereditary endocrine neoplasias. *Recent Prog Horm Res* 54:397-438, 1999.
8. Eriksson B, Skogseid B, Lundqvist G, Wide L, Wilander E, Oberg K: Medical treatment and long-term survival in a prospective study of 84 patients with endocrine pancreatic tumors. *Cancer* 65:1883-1890, 1990
9. Skogseid B, Rastad J, Oberg K: Multiple endocrine neoplasia type 1. Clinical features and screening. *Endocrinol Metab Clin North Am.* 23:1-18, 1994
10. Barzon L, Pasquali C, Grigoletto C, Pedrazzoli S, Boscaro M, Fallo F: Multiple endocrine neoplasia type 1 and adrenal lesions. *J Urol* 166:24-27, 2001.
11. 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* 332:85-87, 1988.
12. Friedman E, Sakaguchi K, Bale AE, Falchetti A, Streeten E, Zimering MB, Weinstein LS, McBride WO, Nakamura Y, Brandi ML: Clonality of parathyroid tumors in familial multiple endocrine neoplasia type 1. *N Engl J Med* 321:213-218, 1989.
13. Debelenko LV, Emmert-Buck MR, Manickam P,

- Kester M, Guru SC, DiFranco EM, Olufemi SE, Agarwal S, Lubensky IA, Zhuang Z, Burns AL, Spiegel AM, Liotta LA, Collins FS, Marx SJ, Chandrasekharappa SC: Haplotype analysis defines a minimal interval for the multiple endocrine neoplasia type 1 (*MEN1*) gene. *Cancer Res* 57:1039-1042, 1997
14. Hoff AO, Cote GJ, Gagel RF: Multiple endocrine neoplasia. *Annu Rev Physiol* 62:377-411, 2000
15. Agarwal SK, Kester MB, Debelenko LV, Heppner C, Emmert-Buck MR, Skarulis MC, Doppman JL, Kim YS, Lubensky IA, Zhuang Z, Green JS, Guru SC, Manickam P, Olufemi SE, Liotta LA, Chandrasekharappa SC, Collins FS, Spiegel AM, Burns AL, Marx SJ: Germline mutations of the *MEN1* gene in familial multiple endocrine neoplasia type 1 and related states. *Hum Mol Genet* 6:1169-1175, 1997
16. Brandi ML, Gahel RF, Angeli A, Bilezikian JP, Beck-Peccoz P, Bordi C, Conte-Devoix B, Falchetti A, Gheri RG, Libroia A, Lips CJ, Lombardi G, Mannelli M, Pacini F, Ponder BA, Raue F, Skogseid B, Tamburrano G, Thakker RV, Thompson NW, Tomassetti P, Tonelli F, Wells SA Jr, Marx SJ: Guidelines for diagnosis and therapy of multiple endocrine neoplasia type 1 and type 2. *J Clin Endocrinol Metabol* 86:5658-5671, 2001
17. Giraud S, Zhang CX, Serova-Sinilnikova O, Wautot V, Salandre J, Buisson N, Waterlot C, Bauters C, Porchet N, Aubert JP, Emy P, Cadiot G, Delemer B, Chabre O, Niccoli P, Leprat F, Duron F, Emperauger B, Cougard P, Goudet P, Sarfati E, Riou JP, Guichard S, Rodier M, Meyrier A, Caron P, Vantyghem MC, Assayag M, Peix JL, Pugeat M, Rohmer V, Vallotton M, Lenoir G, Gaudray P, Proye C, Conte-Devolx B, Chanson P, Shugart YY, Goldgar D, Murat A, Calender A: Germ-line mutation analysis in patients with multiple endocrine neoplasia type 1 and related disorders. *Am J Hum Genet* 63:455-467, 1998
18. Park JH, Kim IJ, Kang HC, Lee SH, Shin Y, Kim KH, Lim SB, Kang SB, Lee K, Kim SY, Lee MS, Lee MK, Park JH, Moon SD, Park JG: Germline mutations of the *MEN1* gene in Korean families with multiple endocrine neoplasia type 1 (*MEN1*) or *MEN1*-related disorders. *Clin Genet* 64:48-53, 2003
19. Park SE, Kang ES, Lee HJ, Kim SH, Do MY, Kang AK, Han SJ, Kim HJ, Ahn CW, Cha BS, Lim SK, Kim KR, Kim IJ, Lee HC: A case of multiple endocrine neoplasia type 1 with mutation in *MENIN* gene. *J Kor Soc Endocrinol* 20:71-77, 2005