

# 새로운 *MEN1* 유전자 돌연변이가 증명된 가족성 제1형 다발내분비종양 1예

김민정 · 김은희 · 신미선 · 김주희 · 나희경 · 박성준 · 이상아 · 고은희 · 이우제 · 송기호<sup>1</sup> · 박종열 · 이기업 · 김구환<sup>2</sup>  
유한욱<sup>3</sup> · 김민선

울산대학교 의과대학 내과학교실, 건국대학교 의과대학 내과학교실<sup>1</sup>, 울산대학교 의과대학 의학유전학 클리닉<sup>2</sup> · 소아과<sup>3</sup>

## A Case of Familial Multiple Endocrine Neoplasia Type 1 with a Novel Mutation in the *MEN1* Gene

Min Jung Kim, Eun Hee Kim, Mi-Seon Shin, Joo Hui Kim, Hee Kyung Na, Seong Joon Park, Sang Ah Lee, Eun Hee Koh, Woo Je Lee, Ki Ho Song<sup>1</sup>, Joong-Yeol Park, Ki-Up Lee, Gu-Hwan Kim<sup>2</sup>, Han-Wook Yoo<sup>3</sup>, Min-Seon Kim

Department of Internal Medicine, University of Ulsan College of Medicine, Seoul; Department of Internal Medicine<sup>1</sup>, Konkuk University School of Medicine, Seoul; Medical Genetics Clinics and Laboratory<sup>2</sup>, Department of Pediatrics<sup>3</sup>, University of Ulsan College of Medicine, Seoul, Korea

Multiple endocrine neoplasia type 1 (MEN1) is an autosomal dominant disorder characterized by the occurrence of multiple tumors in the parathyroid gland, pancreatic islet, and pituitary gland. This condition is caused by mutations of *MEN1*, a tumor suppressor gene. Thus far, 565 different germline and somatic mutations of the *MEN1* gene have been reported. Herein, we describe the case of a 23-year-old woman who suffered from a repetitive loss of consciousness. After workup, the patient was diagnosed with MEN1 with insulinoma, hyperparathyroidism due to parathyroid adenoma, and non-functioning pituitary microadenoma. She underwent a partial parathyroidectomy and distal pancreatectomy. Familial screening of MEN1 revealed that her brother had prolactinoma, hyperparathyroidism, pancreatic gastrinoma and non-functioning adrenal adenoma. Her father had hyperparathyroidism, pancreatic tumor, and adrenal adenoma. Upon genetic analysis of the *MEN1* gene, a novel mutation in the *MEN1* gene (exon 1, c.251del; p.Ser84LuefsX35) was detected in the patient, as well as her father and brother. (*Endocrinol Metab* 26:171-176, 2011)

**Key Words:** Multiple endocrine neoplasia type 1, Insulinoma, Hyperparathyroidism

### 서 론

제1형 다발내분비종양(multiple endocrine neoplasia type 1, MEN 1)은 상염색체 우성으로 유전되는 질환으로, 11번 염색체 13번 장완(11q13)에 위치한 *MEN1* 유전자의 배선 돌연변이(germline mutation)로 인해 발생한다. 부갑상선, 뇌하수체, 췌장 소도 중 두 곳 이상의 내분비종양이 동시에 발생할 때 임상적으로 진단 가능하다[1]. 국내에서는 2003년 Park 등[1]이 가족성 제1형 다발성 내분비 선종 가족 5예에서 *MEN1* 유전자 분석을 시행하였고, 2005년 Park 등[2], Lee 등[3]이 한 가족의 유전자 분석을 시행하여 *MEN1* 유전자 돌연

변이를 증명한 바 있다.

저자들은 췌장의 인슐린종, 부갑상선기능항진증, 뇌하수체 선종으로 제1형 다발내분비종양을 진단받은 환자와 가족에서 *MEN1* 유전자의 새로운 돌연변이를 증명하였기에 문헌고찰과 함께 보고하는 바이다.

### 증 례

**환자:** 23세 여자

**주소:** 반복적인 의식 저하

**현병력:** 환자는 10년 전부터 공복 시 식은땀이 나면서 기운이 없고 음식을 먹으면 증상이 완화되는 일이 종종 있었다. 내원 1년 전 아침에 잠에서 깨어나지 못해 타원 응급실 방문하였고 혈당이 20 mg/dL로 확인되었으나 추가 검사는 하지 않았다. 이러한 증상이 반복되어

Received: 17 June 2010, Accepted: 1 November 2010

Corresponding author: Min-Seon Kim

Department of Internal Medicine, University of Ulsan College of Medicine,  
388-1 Poongnap-dong, Songpa-gu, Seoul 138-736, Korea  
Tel: +82-2-3010-3245, Fax: 82-2-3010-6962, E-mail: mskim@amc.seoul.kr

내원 3개월 전 타원에서 시행한 72시간 공복 검사에서 공복 14시간 후 혈당 36 mg/dL로 저혈당이 확인되었고, 췌장 자기공명영상에서 췌장의 체부와 미부에 두 개의 종괴가 발견되어 인슐린종으로 진단 받고, 수술적 치료를 위해 본원을 방문하였다.

**과거력:** 특이 병력 없음.

**가족력:** 1남 1녀 중 둘째이고, 아버지는 위궤양 및 고혈압으로 치료 중이었으며, 오빠가 프로락틴 선종으로 4회 수술을 받고, 브로모크립틴을 복용 중이었다. 고모가 뇌하수체 종양과 부갑상선 종양을 진단받았다고 하였다.

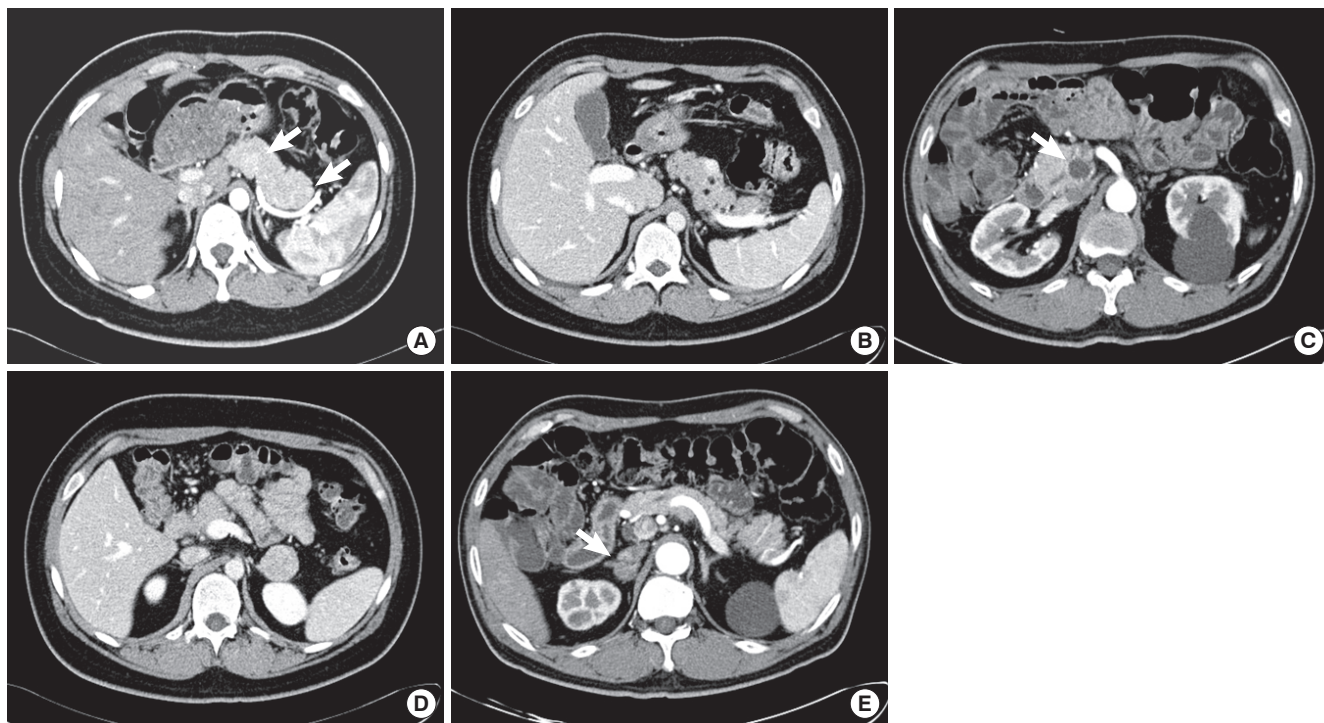
**진찰 소견:** 내원 당시의 의식은 명료하였고 혈압 117/68 mmHg, 맥박은 분당 77회였으며, 신장 162 cm, 체중 64 kg이었다. 전신소견상 급성 병색 소견은 없었고, 경부 진찰상 갑상선 주변 부위 종괴 및 임파절은 촉진되지 않았다. 흉부 청진 시 심음 및 호흡음은 정상이었고, 복부 및 사지에 이상 소견 없었다. 액모와 치모는 정상이었고, 유즙분비는 없었다.

**검사실 소견:** 식사와 무관하게 시행한 혈액 검사에서 혈당 141 mg/dL, 당화혈색소 5.2% (정상범위, 4-6.4), C-펩타이드 3.3 ng/mL (정상범위, 0.5-2), 인슐린 19.1  $\mu$ IU/mL (정상범위, 1.8-12.8)이었고, 타원에서 시행한 72시간 공복검사에서 공복 시작 후 14시간이 경과하였을 때 혈당이 36 mg/dL로 감소하였고, 당시 측정된 인슐린 13.11  $\mu$ IU/mL, C-펩타이드 2.25 ng/mL로 낮은 혈당에 비하여 상승되어 있었다.

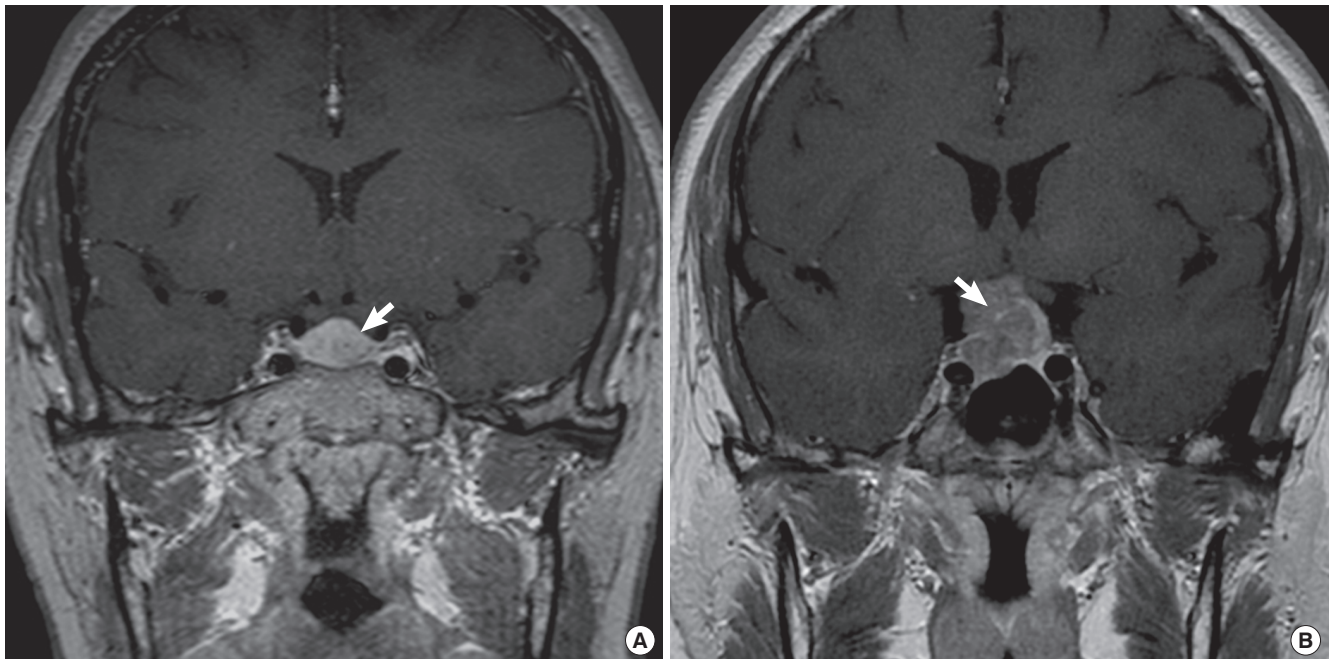
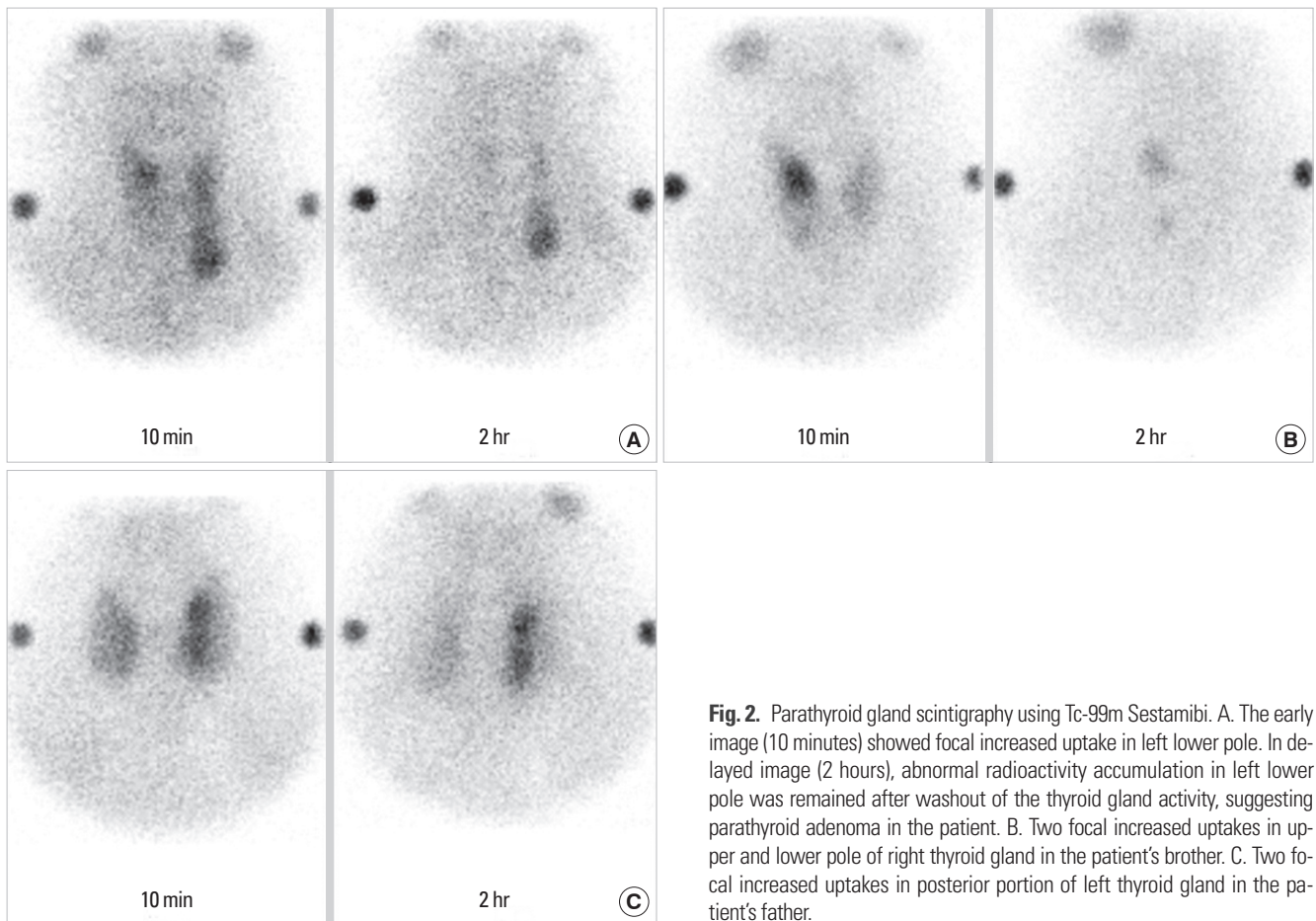
혈청 칼슘 10.3 mg/dL (정상범위, 8.4-10.2), 이온화 칼슘 5.61 mg/dL (정상범위, 4.2-5.4), 인 2.2 mg/dL (정상범위, 2.7-4.5), 부갑상선호르몬 104 pg/mL (정상범위, 10-65)로 부갑상선기능항진증 소견을 보였다. 기저 뇌하수체호르몬 검사상 성장호르몬 0.62 ng/mL (정상범위, < 16), IGF-1 257 ng/mL (정상범위, 219-644), 황체형성호르몬 2.5 mIU/mL, 난포자극호르몬 3.2 mIU/mL, 프로락틴 12.3 ng/mL (정상범위, 2.7-19.7), 오전 8시 코르티솔 11.5  $\mu$ g/dL (정상범위, 5-25), 오전 8시 부신피질자극호르몬 24.3 pg/mL (정상범위, < 60), 유리 T4 1.11 ng/dL (정상범위, 0.8-1.9), 갑상선자극호르몬 2.84  $\mu$ IU/mL (정상범위, 0.4-5)로 정상소견을 보였다.

**방사선 소견:** 복부 전산화단층촬영에서 췌장 체부와 미부에 두 개의 종양(Fig. 1A)이 발견되었고, 부갑상선스캔에서 좌측 하부 부갑상선에서 섭취가 증가하는 소견을 보였으며(Fig. 2A), 터키안 자기공명촬영에서 좌측 뇌하수체에 0.9 cm 크기 종양이 발견되었다(Fig. 3A). 환자는 인슐린종, 부갑상선기능항진증과 비기능성 뇌하수체 종양으로 진단받았고, 가족력상 오빠가 프로락틴선종으로 수술을 받은 병력이 있어 가족성 제1형 다발내분비종양 의심하에 가족의 유전자검사를 시행하였다.

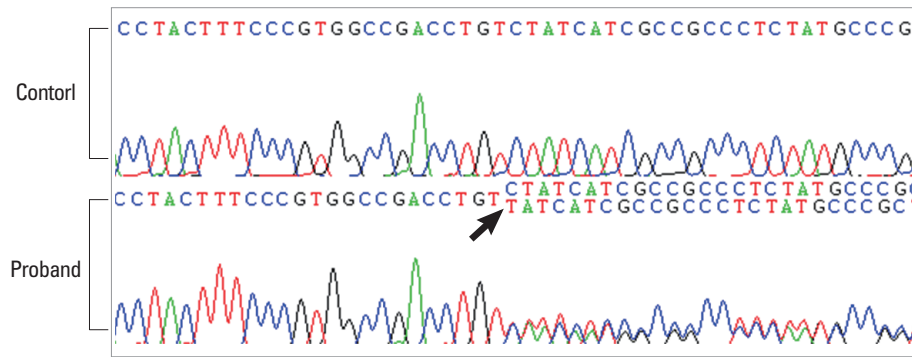
**유전자 검사:** 환자의 말초혈액에서 genomic DNA를 뽑아 *MEN1* cDNA reference sequence (GenBank accession number NM\_130799.1)의 염기서열을 기준으로 염기서열 분석을 시행하였다. 그 결과 *MEN1*



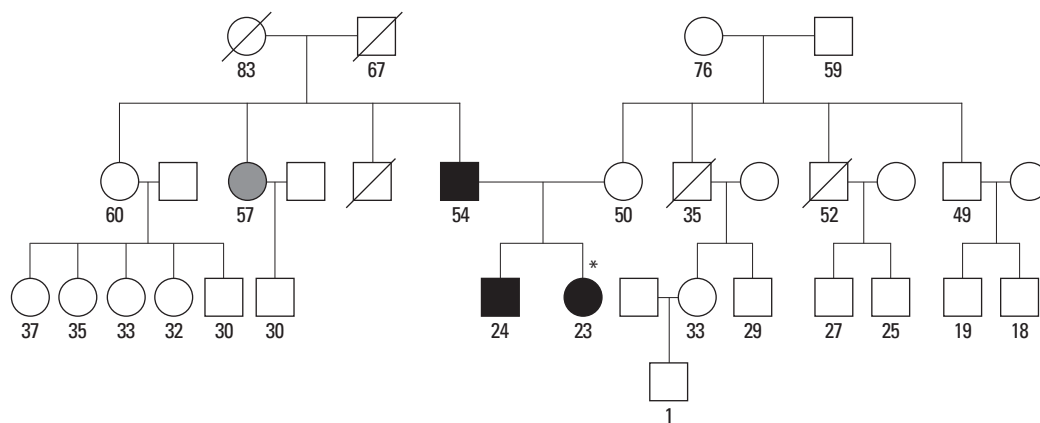
**Fig. 1.** Abdominal computed tomography. A. 2 cm and 0.8 cm sized hypervascular masses (arrows) in pancreas body and tail in the patients. B. 1.5 cm sized hypervascular nodule in pancreas tail in the patient's brother. C. 1.8 cm sized cystic mass (arrow) in pancreas body and tail in the patient's father. D. 4 cm sized mass in left adrenal gland in the patient's brother. E. 1.5 cm sized nodule (arrow) in right adrenal gland in the patient's father.







**Fig. 4.** Sequencing of exon 1 in the *MEN1* gene showed a frameshift mutation caused by deletion at nucleotide c.251(p.Ser84LeufsX35).



**Fig. 5.** Family pedigree. Individuals are represented as males (squares) and females (circles). Filled in symbols indicate affected family members, grey symbol indicates “probably affected” individual (unavailable for examination), clear symbols indicate unaffected family members. The proband is indicated by an asterisk.

유전자 첫 번째 엑손(exon) 부위의 251번째 코돈(codon)에서 이형접합 결실변이가 발생하여 그 결과 TCT가 TTA로 전사되어 serine 대신 leucine을 생성하게 되는 프레임시프트 돌연변이(frameshift mutation)가 발생하였다(Fig. 4). 프로락틴선종을 가지고 있는 환자의 오빠와 아버지에서도 동일한 *MEN1* 유전자 돌연변이가 발견되었다. 따라서 새로운 *MEN1* 유전자 돌연변이에 의하여 발생한 가족성 제 1형 다발내분비종양으로 진단하였다(Fig. 5).

**임상 경과:** 환자의 부갑상선기능항진증 치료를 위하여 좌하엽 부갑상선부분절제술을 시행하였고, 수술 소견상 좌하엽 부갑상선에  $1.8 \times 1.5 \times 1.5$  cm 크기의 부갑상선 선종이 발견되었다. 인슐린종 치료를 위하여 복강경하 췌장 원위부절제술을 시행하였고, 절제한 췌장에서  $2.2 \times 1.5 \times 1.2$  cm,  $1.2 \times 1 \times 1$  cm 크기의 선종이 발견되었다. 수술 전 C-펩타이드는 3.3 ng/mL이었고, 1개월 후 추적검사에서 1.7 ng/mL로 감소하였으나, 당뇨병이 발생하여 경구혈당강화제 복용을 시작하였다.

프로락틴선종을 동반한 오빠에 대해 추가적인 검사를 시행한 결과 칼슘 10.8 mg/dL, 부갑상선호르몬은 109 pg/mL, 가스트린은 859 pg/mL (정상범위, 100 미만)로 모두 상승되어 있었다. 터키안 자기공

명영상에서 뇌하수체에 2.2 cm 크기의 종양이 관찰되었고(Fig. 3B), 부갑상선 스캔에서 갑상선 우엽의 상하부에 섭취 증가가 관찰되었다(Fig. 2B). 위내시경검사서 다발성 십이지장 궤양이 관찰되었으며, 복부 전산화단층촬영에서 췌장의 미부에 1.5 cm 크기의 종괴와 좌측 부신에 약 4 cm 크기의 종괴가 관찰되었다(Fig. 1B, D). 부갑상선아전절제술을 시행하였고, 절제한 조직 검사상 부갑상선 우측 상부, 우측 하부와 좌측 하부에서 각각  $2 \times 1.7 \times 1.2$  cm,  $0.7 \times 0.6 \times 0.6$  cm,  $0.4 \times 0.4 \times 0.4$  cm 크기의 부갑상선 증식이 관찰되었다. 또한 가스트린종 의심하에 원위부 췌장 절제술을 시행하였고,  $1.5 \times 1 \times 0.6$  cm 크기의 종양이 발견되었으며, synaptophysin과 chromogranin 염색에서 강한 양성 반응을 보여 내분비종양으로 진단하였다. 또한 좌측 부신절제술을 시행하여  $4.5 \times 3 \times 2.5$  cm의 부신피질 선종을 제거하였다.

아버지에 대해서도 검사를 시행하였고 칼슘 11.2 mg/dL, 부갑상선호르몬 PTH 157 pg/mL, 부갑상선 스캔에서 갑상선 좌측 상부의 두 곳에서 섭취 증가가 관찰되었다(Fig. 2C). 복부 전산화단층촬영에서는 췌장의 체부와 미부에 1.8 cm 크기의 낭종이 관찰되었고, 우측 부신에 1.5 cm 크기의 종괴가 관찰되었다(Fig. 1C, E). 부갑상선아전

절제술을 시행하였고, 좌측 상부와 하부에서  $1.7 \times 1.2 \times 1$  cm와  $2.4 \times 1.5 \times 1$  cm 크기의 부갑상선 증식이 관찰되었다. 현재 경제적인 어려움으로 췌장과 부신 수술을 연기하고, 경과 관찰 중에 있다.

## 고 찰

본 저자들은 반복적 저혈당 증상을 주소로 내원한 환자와 가족에서 임상 소견과 유전자 검사를 통하여 새로운 *MEN1* 유전자 돌연변이에 의한 가족성 제1형 다발내분비종양을 진단하였다.

제1형 다발내분비종양은 한 환자에게서 부갑상선, 뇌하수체 및 췌도 세포를 침범하는 다양한 내분비종양들이 발생하는 드문 질환으로, 국내에서도 매우 드물게 보고되어 있다. 제1형은 인구 100,000명당 2-20명에서 발생되고, 가족성 또는 산발성으로 나타나며, 남여간의 발생 빈도의 차이는 없다. 전 연령에서 발생하며 주로 40대부터 임상증상이 발현되는데, 부갑상선기능항진증이 가장 흔한 초기 임상 징후이다. 일반적으로 제1형 다발내분비종양에서는 부갑상선 선종보다 과증식이 흔히 발생한다. 따라서 아전절제술을 시행한 경우에도 8-12년 뒤, 약 50% 정도에서 부갑상선기능항진증이 재발하여 재수술이 필요하다[4]. 본 예에서도 환자의 경우 부갑상선 선종이 발견되었으나, 오빠와 아버지에서는 부갑상선 과증식이 발견되었다. 따라서 이들에서 부갑상선기능항진증 재발에 대한 경과 관찰이 반드시 필요하다.

췌장 소도세포 종양은 두 번째로 흔한 내분비 종양으로 다발내분비종양 환자의 30-75%에서 발생하고, 부검에서는 약 80%에서 내분비종양이 발견되었다. 다양한 크기와 주변조직으로의 침습, 원격 전이 등의 악성경과를 보이는 경우가 많고, 나이가 증가함에 따라 악성의 빈도가 증가되는 것으로 보고되고 있어 췌장종양의 존재 여부는 제1형 다발내분비종양의 예후를 결정하는 중요한 요소이다[4]. 인슐린종은 약 10% 정도에서 발견되며, 치료는 수술을 통하여 종양을 제거하는 것이다. 아직까지 수술방법에 대한 일치된 의견은 없으나, 최근에는 재발과 수술에 따른 부작용을 고려하여 75-85% 원위부를 절제하는 부분절제술이 시행되고 있다[5]. 본 증례에서 환자와 환자의 오빠에서 췌장 원위부 부분절제술을 시행하였다.

제1형 다발내분비종양에서 세 번째로 흔히 생기는 종양은 뇌하수체 선종이다. 빈도는 많게는 50% 정도까지 보고되고 있으며, 프로락틴선종이 가장 흔하다[6]. 치료는 일반적인 뇌하수체 종양의 치료와 크게 다르지 않으며, 지속적인 추적관찰이 필요하다. 본 증례의 환자는 비기능성 뇌하수체 선종을 보이고 있으나, 크기가 작고 뇌하수체기능에 장애를 초래하지 않아 경과관찰 중에 있다. 환자의 오빠는 프로락틴선종으로 여러 차례 수술을 받고 약물 치료 중에 있다.

부신 종양의 경우도 제1형 다발내분비종양의 약 35%에서 발생하는데, 대부분은 비기능성 양성 종양이다. 그러나 일반적인 부신 선종에 비하여 악성종양의 상대 위험도는 유의하게 증가하는 것으로

보고된 바 있어 주의 깊은 추적 관찰이 필요하다[7]. 본 증례에서 환자의 오빠와 아버지도 부신종괴가 발견되었고, 오빠는 종양절제술을 시행받았으나 아버지는 추적 관찰 중에 있다.

제1형 다발내분비종양의 원인은 *MEN1* 유전자의 이상으로 1988년 다형성 DNA 배열을 사용한 연관분석법으로 제11번 염색체의 장완 13(11q13)에 이 유전자가 위치한다는 것이 밝혀졌다. 이후 1997년 유전자 지도법을 통해 이 유전자가 10개의 엑손으로 이루어졌고, 종양 억제 기능을 가짐이 보고되었다. *MEN1* 유전자의 다양한 돌연변이가 제1형 다발내분비종양 발현을 일으키는데, 현재까지 전 세계적으로 *MEN1* 유전자의 돌연변이는 1133개의 배선 돌연변이와 203개의 체성 돌연변이가 보고되었다[8]. 이 중 동일한 돌연변이를 제외하면 총 565개의 서로 다른 *MEN1* 유전자 돌연변이가 보고되었다[9]. 배선 돌연변이는 유전자 1830 염기쌍으로 이루어진 코딩 부위에 고르게 분포하고 있으며, 41%는 frameshift mutation, 23%는 nonsense mutation, 20%는 missense mutation, 9%는 splice site mutation, 6%는 in-frame deletion or insertion, 1%는 whole or partial gene deletion으로 보고되고 있다[8]. 전체 돌연변이의 약 75%는 menin 단백질의 초기 전사 종결로 인하여 C말단 부위가 결손된 단백질이 생성되는데, 이는 *MEN1* 유전자가 종양 억제 유전자라는 사실과 일치한다[10].

현재까지 국내에서는 *MEN1* 유전자 돌연변이는 9예의 배선 돌연변이가 보고되었는데, 이 중 c.196>200dupAGCCCC는 3개의 논문[2, 3, 11]에서 반복적으로 보고된 바 있다. 본 증례의 환자는 *MEN1* 유전자의 엑손 1에서 c.251del 결실변이가 이형접합자로 관찰되었는데, 이는 p.Ser84LeufsX35로 아직 보고되지 않은 프레임시프트 돌연변이로서 국내 최초의 보고이다.

Uchino 등[12]은 *MEN1* 유전자 돌연변이와 부갑상선종양의 발생 연령, 성별, 다발성의 빈도, 종양의 무게, 병리적 진단 간에 상관관계가 없음을 보고하였다. Scarpelli 등[13]도 *MEN1* 유전자 변이 간에 혈중 칼슘 농도 및 부갑상선 호르몬 수치 등 임상 소견의 차이가 없음을 보고하였다. 한편 Chae 등[9]은 *MEN1* 유전자의 돌연변이가 있는 경우 나이가 젊고, 다발성이 많으며, 무증상이 많고, 크기가 크며, 부갑상선 호르몬 수치 및 알칼라인포스파타제의 수치가 높았으나, 통계적으로 유의한 차이는 발견하지 못하였다. 하지만 가스트린종에 있어서는 유전형과 표현형 사이에서 상관관계가 보고되고 있는데, Goebel 등[14]은 엑손 2의 체성 돌연변이를 동반한 가스트린종의 경우 소화성궤양이 십이지장 이외에서 발견되고 크기도 더 큰 경우가 많다고 보고하였다.

*MEN1* 유전자 분석에서 보인자로 진단된 경우 종양을 찾기 위한 선별검사가 필요하다[14]. 선별검사는 보통 18세 이전에는 권장되지 않으나, 종양 발생 빈도가 높은 고위험 *MEN1* 돌연변이를 가지는 경우에는 유년시절부터 선별검사를 시작하여 매년 혈당, 칼슘, 프로락틴, IGF-1, 가스트린, 인슐린, 글루카곤 등을 포함하는 혈액검사를

시행하고, 방사선 검사(촬영, 뇌하수체)는 선별검사 시작 처음에 시행한 뒤 3년에 한 번씩 시행하는 것을 권고하고 있다[15]. 본 증례의 경우 환자가 제1형 다발내분비종양을 진단받았고, 오빠가 프로락틴 선종으로 수술받은 병력이 있어 가족성 제1형 다발내분비종양 의심하에 직계가족에서 *MEN1* 유전자검사를 시행하였고, 그 결과 환자와 오빠, 아버지에서 동일한 *MEN1* 유전자의 돌연변이가 발견되었다. 또한 돌연변이가 발견된 가족에서 선별검사를 시행하여 오빠와 아버지도 부갑상선기능항진증, 췌장 종양, 부신 종양을 진단받았기에, 선별검사와 유전자 검사의 중요성을 보여주는 예라 생각되어 이에 보고하는 바이다.

## 요 약

반복적 저혈당에 의한 의식변화를 주소로 내원한 23세 여자 환자에서 인슐린종, 부갑상선기능항진증 및 비기능성 미세뇌하수체선종이 발견되어 부갑상선부분절제술과 췌장 원위부절제술을 시행하였다. 환자의 오빠가 프로락틴선종으로 수술받은 병력이 있었기에 가족성 제1형 다발내분비종양 의심하에 직계가족에서 *MEN1* 유전자 검사 및 제1형 다발내분비종양에 대한 선별검사를 시행하였다. 유전자 검사상 환자, 환자의 오빠와 아버지에서 동일한 *MEN1* 유전자의 첫 번째 엑손에 새로운 프레임시프트 돌연변이(c.251del;p.Ser84LeufsX35)를 발견하였다. 또한 오빠와 아버지에서 부갑상선과증식에 의한 부갑상선기능항진증과 췌장 종양, 부신 종양을 진단하였기에 이에 문헌 고찰과 함께 보고하는 바이다.

## 참고문헌

1. Park JH, Kim JJ, Kang HC, Lee SH, Shin Y, Kim KH, Lim SB, Kang SB, Lee K, Kim SY, Lee MS, Lee MK, 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
2. Park SE, Kang ES, Lee HJ, Kim SH, Do MY, Kang SA, Han SJ, Kim HJ, Ahn CW, Cha BS, Lim SK, Kim KR, Kim JJ, Lee HC: A case of multiple endocrine neoplasia type 1 with mutation in *MEN1* gene. *J Korean Soc Endocrinol* 20:71-77, 2005
3. Lee KD, Kim JY, Mun HS, Choi SH, Lee HH, Choi YS, Park YH, Uchino S: Menin mutational analysis in a MEN I family. *Korean J Otolaryngol-Head Neck Surg* 48:347-351, 2005
4. 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
5. Rasbach DA, van Heerden JA, Telander RL, Grant CS, Carney JA: Surgical management of hyperinsulinism in the multiple endocrine neoplasia, type 1 syndrome. *Arch Surg* 120:584-589, 1985
6. 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, Shalut SM, Wheeler MH, Zink A, Thakker RV: Clinical studies of multiple endocrine neoplasia type 1 (MEN1). *QJM* 89:653-669, 1996
7. 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
8. Lemos MC, Thakker RV: Multiple endocrine neoplasia type 1 (MEN1): analysis of 1336 mutations reported in the first decade following identification of the gene. *Hum Mutat* 29:22-32, 2008
9. Chae YS, Kim HJ, Kim SW, Chang MC: Somatic mutational analysis of *MEN1* and phenotypic correlation in sporadic parathyroid tumors. *J Korean Surg Soc* 76:15-22, 2009
10. Pannett AA, Thakker RV: Multiple endocrine neoplasia type 1. *Endocr Relat Cancer* 6:449-473, 1999
11. Brandi ML, Marx SJ, Aurbach GD, Fitzpatrick LA: Familial multiple endocrine neoplasia type I: a new look at pathophysiology. *Endocr Rev* 8:391-405, 1987
12. Uchino S, Noguchi S, Sato M, Yamashita H, Watanabe S, Murakami T, Toda M, Ohshima A, Futata T, Mizukoshi T, Koike E, Takatsu K, Terao K, Wakiya S, Nagatomo M, Adachi M: Screening of the *Men1* gene and discovery of germ-line and somatic mutations in apparently sporadic parathyroid tumors. *Cancer Res* 60:5553-5557, 2000
13. Scarpelli D, D'Aloiso L, Arturi F, Scillitani A, Presta I, Bisceglia M, Cristofaro C, Russo D, Filetti S: Novel somatic *MEN1* gene alterations in sporadic primary hyperparathyroidism and correlation with clinical characteristics. *J Endocrinol Invest* 27:1015-1021, 2004
14. Goebel SU, Heppner C, Burns AL, Marx SJ, Spiegel AM, Zhuang Z, Lubensky IA, Gibril F, Jensen RT, Serrano J: Genotype/phenotype correlation of multiple endocrine neoplasia type 1 gene mutations in sporadic gastrinomas. *J Clin Endocrinol Metab* 85:116-123, 2000
15. Schussheim DH, Skarulis MC, Agarwal SK, Simonds WF, Burns AL, Spiegel AM, Marx SJ: Multiple endocrine neoplasia type 1: new clinical and basic findings. *Trends Endocrinol Metab* 12:173-178, 2001