

제1형 다발성 내분비 선종의 임상양상

울산대학교 의과대학 서울아산병원 외과학교실

김 연 선 · 홍 석 준

Clinical Manifestation of Multiple Endocrine Neoplasia Type I

Yon-Seon Kim, M.D. and Suck-Joon Hong, M.D.

Purpose: Multiple endocrine neoplasia type I is rarely reported in Korea. The purpose of this study is to analyze the clinical features and the treatment of MEN1 which had been carried out in our institution.

Methods: Eight patients underwent surgery for MEN1-related hyperparathyroidism, duodenopancreatic tumors and pituitary tumors at our institution and were reviewed retrospectively.

Results: Of the eight patients, all patients had hyperparathyroidism. There were 5 total parathyroidectomy patients and 3 subtotal parathyroidectomy patients, none of them had persistent and recurrent hyperparathyroidism after operation. However, one of total parathyroidectomy patients had persistent hypoparathyroidism. Of the 8 patients, seven had duodenopancreatic tumors; four of them had pancreatic islet-cell tumors, two had malignant gastrinoma and one had Zollinger-Ellison syndrome. Pituitary tumors were observed in 6 patients among the 8; four of them had prolactinoma, and 2 had adenoma which was confirmed by magnetic resonance imaging. Of the eight patient, only one patient was confirmed to have another MEN1 family member and the mutation of MEN1 gene on chromosome 11q13 was proved on gene study.

Conclusion: The clinical features of these patients were similar to those in other reports and the results of surgical treatment were relatively satisfactory. However, the detection of other MEN1 patients among the family members was relatively poor. Close follow up of family members and gene study will be required. (*Korean J Endocrine Surg* 2004;4: 31-35)

Key Words: Multiple endocrine neoplasia type 1, Clinical feature

중심 단어: 제1형 다발성 내분비선종, 임상양상

Department of Surgery, Asan Medical Center, University of Ulsan College of Medicine, Seoul, Korea

서 론

제1형 다발성 내분비선종은 부갑상선 기능항진증, 췌장의 내분비성 종양, 뇌하수체 선종이 동시에 발병되는 증후군으로(1) 상염색체 우성 유전을 하며(2) 염색체 11q13에 있는 MEN1 유전자와 연관성이 있다.(3) 제1형 다발성 내분비선종은 국내에서는 보고가 드문 편으로 몇 예의 증례 발표만이 보고되었을 뿐이다.(5,6) 본 연구는 본원에서 경험한 제 1형 다발성 내분비선종 8예의 임상적 특징, 수술 전 검사 및 치료에 대해 고찰하고자 한다.

방 법

본원에서 제 1형 다발성 내분비 선종으로 진단한 환자 8예를 대상으로 하였으며 이들을 나이, 성별, 가족력, 임상증상, 수술 전 검사 및 치료에 대해 후향적 분석을 하였다. 진단은 수술 전 혈액검사, 초음파, 소마틴 수용체 영상, 컴퓨터단층촬영, 자기공명영상, 수술 후 조직검사로 확인하였다. 대상 환자들의 평균 연령은 36 (19~60)세, 남녀 비는 3 : 5이며, 추적기간은 중앙값 44.5 (3~77)개월이었다.

결 과

1) 부갑상선 병변

5예에서 부갑상선 기능 항진증 및 췌장 및 뇌하수체 병변이 동반되었으며, 2예에서는 부갑상선 기능 항진증 및 췌장 병변이, 1예에서는 부갑상선 기능 항진증 및 뇌하수체 병변이 동반되었다. 환자 내원 시 증상은 3예는 소화성 궤양증

책임저자 : 홍석준, 서울시 송파구 풍납2동 388-1
☎ 138-736, 울산대학교 의과대학 서울아산병원 외과
Tel: 02-3010-3488, Fax: 02-474-9027
E-mail: sjhong2@amc.seoul.kr
게재승인일 : 2004년 9월 23일

Table 1. Clinical manifestation of MEN I in Asan Medical Center

Patient	Sex/age	Symptom & sign	Parathyroid	Pancreas	Pituitary
1	F/36	Amenorrhea	Adenoma	*	Prolactinoma
2	F/36	Abdominal pain	Hyperplasia	Insulinoma	Prolactinoma
3	F/24	Hypoglycemia	Hyperplasia	Insulinoma	Prolactinoma
4	M/19	Hypoglycemia	Hyperplasia	Insulinoma	Adenoma
5	M/23	Hypoglycemia	Hyperplasia	Insulinoma	Adenoma
6	F/60	Peptic ulcer	Hyperplasia	Zollinger-Ellison syndrome	Prolactinoma
7	M/41	Peptic ulcer	Hyperplasia	Malignant gastrinoma	*
8	F/48	Peptic ulcer	Hyperplasia	Malignant gastrinoma	*

* = None.

Table 2. Clinical and histologic information from 8 patients with MEN I syndrome and hyperparathyroidism

	Hyperplasia	Adenoma
No. of patient	7	1
Median age (year)	36	36
Median serum calcium (mg/dl)	11.0	12.1
Surgical management		
Subtotal parathyroidectomy	3	0
Total parathyroidectomy & autotransplantation & thymectomy	4	1
Recurrence or persistence hypercalcemia	0	0
Permanent hypocalcemia		
After subtotal parathyroidectomy	0	-
After total parathyroidectomy & autotransplantation & thymectomy	1	0

상, 3예는 저혈당증으로 인한 정신 착란상태, 1예는 무월경, 1예는 지속성 복부 동통을 호소하였다(Table 1). 1예에서만 가족력이 있었으며 유전자 검사를 시행하여 염색체 11q13 유전자의 R460X에서 돌연변이가 발생한 MEN1 유전자를 확인하였다.

8예 전부 일차성 부갑상선 기능 항진증이 발생하였다. 수술 전 혈중 칼슘치는 10.1 mg/dl : 12.1 mg/dl (중앙값 11.0 mg/dl, 정상치 8.3 : 10.0 mg/dl)였다. 수술 전 4예에서 경부 초음파를 시행하여 3예에서 부갑상선 과형성의증을 보였으며, 부갑상선 스캔(99 m Tc-MIBI)은 8예에서 전부 시행하였으며 그 중 5예에서 섭취 증가를 보였다. 수술은 5예에서는 부갑상선 전절제술 및 부갑상선 자가 이식 및 흉선 절제

술을 시행하였으며 3예에서는 부갑상선 아전절제술을 시행하였다. 수술 당시 6예에서 4개의 부갑상선을 전부 확인하였으며 1예에서는 3개의 부갑상선을, 1예에서는 2개의 부갑상선만 확인되었다. 수술 후 조직검사 결과는 7예에서 부갑상선 과형성이었고 1예에서 부갑상선 선종의 소견을 보였다. 수술 후 8예 전부에서 현재까지 임상관찰 및 검사 결과 지속성 혹은 재발성 부갑상선 기능항진증 소견은 없었으나, 1예에서는 현재 부갑상선 기능 저하증으로 칼슘을 복용하고 있다(Table 2).

2) 췌장병변

췌장 병변은 7예에서 발생하였으며 4예는 인슐린종, 2예는 가스트린종, 1예는 Zollinger-Ellison 증후군이었다. 2예의 가스트린종은 소마토스타틴 수용체 영상으로 모두 위치 확인이 가능하였다. 인슐린종 중 1예는 타 병원에서 수술을 시행하였으나 지속적으로 저혈당 증세를 보여 본원에서 다시 검사한 경우로 경피경간문정맥 인슐린 측정으로 종양의 위치를 확인하였으며, 2예는 컴퓨터단층촬영과 내시경초음파에서 종양의 위치를 확인하였으며, 1예는 컴퓨터단층촬영에서는 발견하지 못하였으나 내시경초음파로 종양의 위치를 확인하였다. 4예의 인슐린종 중 2예는 췌미부절제술 및 비장 절제술을, 1예는 유문보존십이지장췌장절제술 및 췌미부절제술을, 1예는 비장보존 췌미부절제술 및 종양적출술을 시행하였다. 2예의 가스트린종중 1예는 췌전절제술 및 담낭절제술, 1예는 위전절제술 및 위십이지장절제술 및 비장절제술을 시행하였으며 조직 검사 결과 전부 악성 가스트린종이었다. Zollinger-Ellison 증후군 1예는 수술을 시행하지 않고 약물 치료로써 증상을 조절하고 있다.

3) 뇌하수체 병변

뇌하수체 병변은 6예에서 발생하였으며 전부 자기공명 영상으로 종양을 발견하였다. 이 중 4예가 프로락틴종이었고, 남은 2예는 자기공명영상촬영상 발견된 선종이었다. 프

로라틴종 중 2예에서 접형골을 통한 선종절제술을 시행하였다.

고 찰

1953년 Underdahl 등이 부갑상선, 뇌하수체, 췌장소도 종양의 조합으로 구성된 환자 8예를 보고하였으며, (4) 국내에서는 1986년 오등이 제1형 다발성 내분비선종 1예를 보고한 이래 현재까지 드물게 보고되고 있으며, (5,6) 본원에서도 8예만을 경험하였다. 본원에서 경험한 8예는, 2001년 Brandi가 제시한 제1형 다발성 내분비 선종의 진단 기준에 부합하는 것으로 부갑상선 기능항진증, 췌장의 내분비 종양, 뇌하수체 종양 중 적어도 2가지를 포함하고 있다. (1) 드물게 지방종, 유암종, 기관지 선종, 안면 맥관섬유종, 수막종 등이 동반될 수 있으나, (7-10) 저자가 경험한 환자들에서는 다른 비내분비성 종양이 동반된 경우는 없었다.

1954년 Wermer에 의해 상염색체 우성 유전임이 밝혀졌으며, (2) 과거에는 다발성 내분비 선종의 원인으로 질병이 발생되는 모든 내분비선에 돌연변이 유전자가 발생한다거나 Amine precursor의 흡착과 decarboxylation의 개념으로 발생된다고 하였으나, (2,8,11-14) 최근에는 유전자 연구가 활발해지면서 염색체 11q13에서의 유전자 결손에 의한 MEN1 유전자와 관계가 있음이 밝혀졌으며, 여기서 생성되는 menin은 여러 세포의 성장을 조절하는데, 이는 특정 세포에 한정되지 않아 여러 종양의 조합의 증후군을 발생시킨다고 한다. (3,15-18) 이외에 3p, 18q의 유전적 변이가 제1형 다발성 내분비 선종 중 특히 췌장의 내분비 종양과 관계가 있다고 알려져 있다. (18) 저자들은 환자 1예에서만 염색체 11q13의 R460X에서 돌연변이가 발생한 MEN1 유전자를 확인하였다.

제1형 다발성 내분비선종은 부갑상선 기능 항진증이 90% 이상, 췌장의 내분비성 종양이 30~75%, 뇌하수체 종양이 16~40% 정도 발생한다고 보고되고 있으며, (7) 3종 이상의 종양이 발생하는 경우는 20%, 2종 이상의 종양이 발생하는 경우는 50%라고 보고되고 있다. (8) 본 증례에서도 전예에서 부갑상선 기능항진증이 발생하였고 다음으로 췌장의 내분비성 종양, 뇌하수체 종양 순으로 발생하였다. 그러나 3종의 내분비 종양이 발생한 경우는 62.5%, 2종의 내분비 종양이 발생한 경우는 37.5%로 이는 내시경 초음파, 소마틴수용체 영상 및 자기공명영상 등 진단학적 검사의 발달로 인해 좀 더 정확한 검사를 시행하여 나타난 결과라 할 수 있을 것이다.

내분비성 종양 중 어떤 것이라도 첫 증상으로 나타날 수 있으며, 주로 30~40대에 발현된다. (7) 소화성 궤양이 가장 흔히 발생하는 증상이고 다음으로 저혈당증으로 인한 증상이 두 번째로 흔한 증상이며, 그 외 뇌하수체 종양 및 기능 이상에 따른 두통, 무월경이 나타날 수 있다. (7) 본 증례에서도 다른 문헌과 마찬가지로 소화성 궤양 및 저혈당증으

로 인한 증상이 대부분을 차지하고 있다.

부갑상선 기능항진증은 대부분 부갑상선 과형성증에 의해 발생하며, 과칼슘혈증이 제1형 다발성 내분비 선종에서 주로 먼저 나타나는 생화학적 이상이나 대체적으로 일차성 부갑상선 기능항진증보다 칼슘수치는 낮은 것이 특징이다. (8,19-21) 수술적 방법으로는 부갑상선 아전절제술 혹은 부갑상선 전절제술 및 자가이식을 하는 방법이 있다. (22-27) 대부분 유전적인 요소 및 부갑상선 과형성증이 원인이므로 전절제술을 시행하는 것을 선호하나 과칼슘혈증이 일차성 부갑상선 기능항진증보다 심하지 않고, 전절제술을 시행하였을 시 수술 후 영구적인 부갑상선 기능 저하증이 더 많이 발생하므로 부갑상선 아전절제술도 많이 시행되고 있다. 그러나 이 방법은 수술 후 지속적인 과칼슘혈증 및 재발이 더 증가하는 단점이 있다. (22,26,27) Hellman 등의 보고에 의하면 다발성 내분비 선종에서 보이는 부갑상선 기능항진증 수술 시 부갑상선 전부가 커져 있는 경우에는 부갑상선 전절제술 및 자가 이식을 시행하는 것이 좋으며, 부갑상선이 일부만 커져 있는 경우에는 커져 있는 것만 제거하는 것은 불충분하고 최소 3개 이상 절제하는 아전절제술을 시행하여야 한다고 하였다. (27) 본원에서 수술 한 전 예에서 지속성 과칼슘혈증은 없었으나 부갑상선 전절제술 및 자가 이식 및 흉선 절제술을 시행한 환자 중 1예에서 현재 부갑상선 기능저하증으로 칼슘을 복용하고 있다.

저자들이 경험한 환자는 환자 수가 적어서 인슐린종과 가스트린 종양이 비슷하게 발생하였으나 다른 문헌의 고찰에서 췌장의 내분비 선종 중 가장 많이 나타나는 질환은 가스트린종양이며 다음으로 인슐린종양이 발생한다고 하였다. (28,29) 가스트린 종양은 주로 악성이며, (29) 종양의 크기가 작고 다발성인 경우가 많아 컴퓨터단층촬영으로는 위치 확인이 어려우나 내시경초음파는 십이지장이나 췌장두부에 있을 시 성공적으로 위치 확인이 가능하며, (1) 소마틴수용체 영상은 가스트린종의 위치를 국소화시키는 데 민감하다. (28) 수술적 방법으로는 췌십이지장 절제술을 시행하며 성공률이 높다. Zollinger-Ellison 증후군으로 증상이 나타날 때에는 위전절제술을 시행하기보다는 위산분비억제제를 사용하여 산의 과분비로 인한 증상을 예방하기도 한다. (8,13,29) 두 번째로 많은 췌장의 종양은 인슐린종이며 이것 또한 대부분 크기가 작다. 증상은 전형적인 저혈당으로 인한 증상이며, 진단은 72시간 금식에도 불구하고 인슐린과 C-peptide가 증가하는 것이다. 약물치료가 없으며 대부분 수술적 치료를 하여야 하며, (1,28) 저자들도 전 예에서 수술적 치료를 시행하였으며 수술 후 현재까지 혈당 조절은 잘 유지되고 있다.

뇌하수체 선종 중 기능성 종양은 대부분 프로락틴을 분비하는 종양이며, 30%는 말단거대증이 발생할 수 있으며 (30,31) 종양은 자기공명영상으로 확인할 수 있다. 본원에서도 뇌하수체 선종이 발생한 환자 대부분은 프로락틴종양이

었으나 말단거대증은 경험하지 못하였다. 증상은 호르몬 과분비에 의해서 나타나거나 주위 구조물을 눌러서 나타나며, 무월경, 유즙분비 과다 혹은 남자에서는 성선기능저하증이 올 수 있으며, 기능성 종양 여부에 따라 수술 혹은 방사선치료가 필요할 수 있다.(30)

환자의 가족들에 대한 선별검사가 중요시되고 있으나(8) 저자들은 가족들에 대한 선별검사는 시행하지 못하였다.

결 론

저자들은 제 1형 다발성 내분비 선종 8예를 경험하였으며, 각각의 임상증상 및 치료에 대한 결과는 다른 문헌들과 비슷한 결과를 나타내었으며, 비교적 만족할 만한 치료 결과를 얻었다. 그러나 저자들은 환자의 가족들에서 다발성 내분비 선종의 선별검사가 부족하였으며 향후 가족들 또한 선별검사 및 추적 관찰이 필요하겠다.

REFERENCES

- Brandi ML, Gagel RF, Angeli A, Bilezikian JP, Beck-Peccoz P, Bordi C, et al. Guidelines for diagnosis and therapy of MEN type 1 and type 2. *J Clin Endocrinol Metab* 2001;86:5658-71.
- Wermer P. Genetic aspects of adenomatosis of endocrine glands. *Am J Med* 1954;16:363-371.
- 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* 1988;332:85-7.
- Underdahl LO, Woolner LB, Black BM. Multiple endocrine adenomas: report of 8 cases in which the parathyroids, pituitary and pancreatic islets were involved. *J Clin Endocrinol* 1953;12:20-47.
- 오강열, 이남심, 장동석, 유관희, 백홍선. 다발성 내분비종양 type I 1예. *대한내과학회지* 1986;31:229-35.
- 장학철, 이명식, 이병두, 김성연, 조보연, 이홍규, 등. 제 1형 다발성 내분비선종 1예. *대한의학협회지* 1989;32:1011-16.
- Skogseid B. Multiple endocrine neoplasia type 1. *Br J Surg* 2003;90:383-5.
- Pont A, Jose S. Multiple endocrine neoplasia syndromes. *West J Med* 1980;132:301-12.
- Hernandez OL, Saavedra JA, Benavides G, Krause LG, Merizaldi JC, Ginzo A. Multiple endocrine neoplasia. *Am J Clin Pathol* 1982;78:527-32.
- Asgharian B, Chen YJ, Patrons NJ, Peghini PL, Reynolds JC, Vortmeyer A, et al. Meningiomas may be a component tumor of multiple endocrine neoplasia type 1. *Clin Cancer Res* 2004;10:869-80.
- Johnson GJ, Summerskill WHJ, Anderson VE, Keating FR. Clinical and genetic investigation of a large kindred with multiple endocrine adenomatosis. *N Eng J Med* 1967;277:1379-85.
- Majewski JT, Wilson SD. The MEA-I syndrome: an all or none phenomenon. *Surgery* 1979;86:475-84.
- Schimke RN. Genetic aspects of multiple endocrine neoplasia. *Ann Rev Med* 1984;35:25-31.
- Brandi MI, Marx SJ, Aurbach GD, Fitzpatrick LA. Familial multiple endocrine neoplasia type I: a new look at pathophysiology. *Endocr Rev* 1987;8:391-405.
- Chandrasekharappa SC, Guru SC, Manickam P, Olufemi SE, Collins FS, Emmert-Buck MR, et al. Positional cloning of the gene for multiple endocrine neoplasia type 1. *Science* 1997;276:404-7.
- Guru SC, Goldsmith PK, Burns AL, Marx SJ, Spiegel AM, Collins FS, et al. Menin, the product of the MEN1 gene, is a nuclear protein. *Proc Natl Acad Sci USA* 1998;95:1630-34.
- Chandrasekharappa SC, Teh BT. Functional studies of the MEN1 gene. *J Intern Med* 2003;253:606-15.
- Hessman O, Lindberg D, Einarsson A, Lillhager P, Carling T, Grimelius L, et al. Genetic alterations on 3p, 11q13, and 18q in nonfamilial and MEN I-associated pancreatic endocrine tumors. *Genes Chromosomes Cancer* 1999;26:258-64.
- Jung RT, Grant AM, Davie M, Jenkins D, Chalmers TM. Multiple endocrine adenomatosis (type I) and familial hyperparathyroidism. *Postgraduate Med J* 1978;54:92-4.
- Lamers CBHW, Froeling PGAM. Clinical significance of hyperparathyroidism in familial multiple endocrine adenomatosis type I. *Am J Med* 1979;66:422-4.
- Kerr GD, Smith R. hypercalcemia and gastric hypersecretion in the familial endocrine adenoma syndrome. *Lancet* 1967;20:1074-7.
- Prinz RA, Gamvros OI, Sellu D, Lynn JA. Subtotal parathyroidectomy for primary chief cell hyperplasia of the multiple endocrine neoplasia type I syndrome. *Ann Surg* 1981;193:26-9.
- Rizzoli R, Green J, Marx SJ. Primary hyperparathyroidism in familial multiple endocrine neoplasia type I. *Am J Med* 1985;78:467-74.
- Hellman P, Skogseid B, Juhlin C, Akerstrom G, Rastad J. Finding and long term results of parathyroid surgery in multiple endocrine neoplasia type I. *World J Surg* 1992;16:718-32.
- Kraimps JL, Duh QY, Demeure M, Clark OH. Hyperparathyroidism in multiple endocrine neoplasia syndrome. *Surgery* 1992;112:1080-8.
- O'Riordain DS, O'Brien T, Grant CS, Gharib H, Heerden JA. Surgical management of primary hyperparathyroidism in multiple endocrine neoplasia types 1 and 2. *Surgery* 1993;114:1031-9.
- Hellman P, Skogseid B, Oberg K, Juhlin C, Akerstrom G, Rastad J. Primary and reoperative parathyroid operations in hyperparathyroidism of multiple endocrine neoplasia type I. *Surgery* 1998;124:993-9.
- Doherty GM. Multiple endocrine neoplasia type 1: duodenopancreatic tumors. *Surg Oncol* 2003;12:135-43.
- Gibril F, Schumann M, Pace A, Jensen RT. Multiple endocrine neoplasia type 1 and Zollinger-Ellison syndrome. *Medicine*

2004;83:43-83.

- 30) Prosser PR, Karam JH, Townsend JJ, Forsham PH. Prolactin-secreting pituitary adenomas in multiple endocrine adenomatosis, type I. *Ann Intern Med* 1979;91:41-4.

- 31) Farid NR, Buehler S, Russell NA, Maroun FB, Allerdice P. Prolactinomas in familial multiple endocrine neoplasia syndrome type I. *Am J Med* 1980;69:874-80.
-