대한내분비외과학회지 : 제 10 권 제 4 호
Vol. 10, No. 4, December 2010

□ 원 저 □

한국인에서 다발성 내분비선종 증후군의 초기 증상 및 임상 양상

성균관대학교 의과대학 삼성서울병원 외과, [1]내분비-대사내과

김기호 · 구민영 · 허성모 · 이세경 · 최준호 · 이정언 · 김지수 · 정재훈[1] · 남석진 · 양정현 · 김정한

Early Symptoms and Clinical Manifestations in Korean Patients with Multiple Endocrine Neoplasia

Ki-Ho Kim, M.D., **Min-Young Koo,** M.D., **Sung-Mo Hur,** M.D., **Se-Kyung Lee,** M.D., **Jun-Ho Choe,** M.D., **Jeong Eon Lee,** M.D., **Jee Soo Kim,** M.D., **Jae-Hoon Chung,** M.D.[1], **Seok Jin Nam,** M.D., **Jung-Hyun Yang,** M.D. and **Jung-Han Kim,** M.D.

Purpose: Multiple endocrine neoplasia (MEN) syndrome is an inherited, autosomal dominant disease that presents as a combination of several endocrine tumors. Early diagnosis of this syndrome is difficult, because of the nonspecific symptoms and signs. This study analyzed early manifestations and clinical characteristics in patients with MEN syndrome.
Methods: Medical records were retrospectively reviewed and telephone interviews were conducted with 35 patients diagnosed as MEN syndrome at Samsung Medical Center from December 1994 to December 2009.
Results: The 35 patients had been diagnosed as MEN1 (n=14), MEN2A (n=19) and MEN2B (n=2). The early manifestations of the 14 MEN1 patients were related with hyperparathyroidism (n=5), pituitary tumor (n=3), and pancreatic endocrine tumor (n=2). There were tumors of the parathyroid gland in all 14 patients, anterior pituitary in eight patients, and pancreatic islet cells in seven patients. Four cases were incidentally detected during the screening examination. Six cases harbored a MEN1 gene mutation. The twenty-one patients diagnosed with MEN2 comprised medullary thyroid cancer (n=20), adrenal pheochromocytoma (n=15), and hyperparathyroidism (n=4). The MTC-related symptoms in the 21 MEN2 patients included neck mass or discomfort in 12 patients and pheochromocytoma-related symptoms in seven patients. Two cases were detected through familial genetic screening test. The RET gene mutationwas detected in 19 cases.
Conclusion: Early manifestations of MEN syndrome were very different between the types of MEN and the types of its presenting tumor. The early diagnosis and proper management of MEN requires awareness of the clinical characteristics of each expressed tumor and is influenced by genetic screening methods. **(Korean J Endocrine Surg 2010; 10:266-275)**

Key Words: Multiple endocrine neoplasia (MEN), Early symptom, Clinical manifestation, Early diagnosis
중심 단어: 다발성 내분비선종 증후군, 초기 증상, 임상 양상, 조기 진단

Department of Surgery, [1]Division of Endocorin and Metabology, Department of Medicine, Samsung Medical Center, Sungkyunkwan University School of Medicine, Seoul, Korea

서 론

다발성 내분비선종 증후군(Multiple endocrine neoplasia syndrome, MEN syndrome)은 여러 가지 내분비 관련 종양의 조합으로 나타나는 상염색체 우성유전에 의한 드문 유전성 질환이다. 이 질환의 진단은 환자의 치료뿐만이 아니라 그 가계 내의 구성원들에게 이 질환의 조기 발견 및 관리에 있어서 중요한 영향을 미친다. 다발성 내분비선종 증후군은 조기 진단 및 예방적 수술이 예후에 많은 영향을 미친다는 점에서, 내분비외과의사에게 중요한 질환이다.

이 질환은 크게 제 1형과 제 2형으로 구분되고, 제 2형은 다시 제 2A형과 제 2B형, 제 2A형의 변형인 가족성 갑상선 수질암으로 나누어진다. 제1형 다발성 내분비선종증(type 1)은 한 개체 내에서 부갑상선, 뇌하수체, 장-췌장 내분비선 중 두 개 이상의 내분비선에 종양 또는 증식이 생기는 질환을 일컫는다.(*1*) 이는 11번 염색체 13번 장완(11q13.1)에 위치한 *MEN1* 유전자의 배선 돌연변이(germline mutation)로 인해 발생된다. 이 *MEN1* 유전자는 menin단백의 발현을 통해 전사를 조절하고 세포성장과 세포주기의 관리, 유전자의 안정성에 중요한 역할을 하는 종양 억제유전자로서 역

책임저자 : 김정한, 서울시 강남구 일원동 50번지
㉾ 135-710, 삼성서울병원 외과
Tel: 02-3410-0286, Fax: 02-3410-6982
E-mail: jhkim15@skku.edu
접수일 : 2010년 10월 2일, 게재승인일 : 2010년 10월 14일

할을 담당하는 것으로 알려져 있다.(2) 제 2A형 다발성 내분비선종증(type 2A)은 갑상선수질암, 갈색세포종 및 부갑상선의 비후 또는 선종으로 구성되며, 제 2B형 다발성 내분비선종증(type 2B)은 갑상선수질암, 갈색세포종과 더불어 마르팡형 체형(marfanoid habitus) 및 점막신경종으로 구성된다.(3) *RET* 유전자는 제 2형 MEN의 원인유전자로, 10번 염색체의 장완(10q11.2)에 위치하고 약 55,000 bp 크기에 21개의 엑손으로 구성되어있다. *RET* 유전자는 신경조직의 발생과 분화에 관여하는 수용체성 타이로신 키나제(tyrosine kinase)를 생성한다. 이러한 유전자에 돌연변이가 있을 경우, 리간드의 결합이 없이도 인산화과정이 촉진되어 과다한 신호전달이 이루어지고 결과적으로 종양이 발생하는 것으로 알려져 있다.(4)

우리나라에는 이 질환의 빈도가 정확히 알려져 있지 않으며, 이전에 MEN과 관련된 국내에 발표된 논문들의 증례 및 가계에 대한 보고들이 대부분이다. 이 질환은 여러 개의 내분비 종양이 병발하는 특성이 있으나, 이로 인한 증상이 모호하고 특징적이지 않는 경우가 많아 조기에 진단하는 것이 쉽지 않다. 따라서 조기 진단을 위해서는 이 질환에 대한 정확한 인식이 필요하며, 의심되는 환자에서 적극적인 검사를 조기에 시행하는 것이 중요하다 할 수 있다. 이에 저자들은 단일 병원에서 진단 받은 35예의 환자를 대상으로 초기 증상의 발현 양상을 알아보고, 그에 따른 조기 진단 및 선별 검사에 대하여 알아보고자 하였다. 그리고 이 35예의 임상양상을 분석하여 외국 문헌에 알려진 MEN의 임상양상과 비교하여 보고자 하였다. 또한 발현된 질환들에 대하여서는 치료 방법 및 경과, 재발 등을 분석하여 적절한 치료 및 예후, 경과 관찰 등을 분석해 보고자 하였다.

방 법

삼성서울병원에서 1994년 12월부터 2009년 12월까지 진단받은 다발성 내분비선종 증후군 환자 35예를 대상으로 후향적으로 의무기록 검토 및 전화설문 조사를 실시한 자료를 분석하였다. 대상 환자들은 본원에서 MEN으로 진단받고 수술 또는 내과적 치료를 받은 환자들과 그 환자들의 가족들 중에서 유전자 검사를 통해 진단된 환자들이었으며, 이 환자들을 제 1형, 제 2A형, 제 2B형 MEN으로 분류하여 처음 발견되는 증상과 이 질환의 임상양상 및 치료를 분석하였다. 특정 증상을 호소하여 검사를 진행한 결과 MEN으로 진단된 경우에 그 증상을 초기 증상으로 간주하였으며, 또한 진단 받은 후 MEN의 구성요소 질환 중 발현되는 임상양상을 분석하였다. 그리고 발현된 질환들에 대해서는 치료 방법 및 경과, 재발 등을 표를 사용하여 분석하였다.

유전자검사는 Bioneer® (Korea)사에 의뢰하여 자체 주문한 primer kit을 사용하였다. 환자 및 가족의 동의 하에 말초혈액에서 genomic DNA를 채취하여 이루어졌다. *MEN1* 유전자 부위(11q13.1)의 엑손 3에서 11까지 genome analyzer 3130 Auto-sequencer (ABI®, USA)을 사용하여 직접염기서열분석(direct sequencing)을 실행하였고, 제 1형 MEN에 합당한 유전자 변이는 종결 코돈(stop codon)이 삽입된 프레임시프트돌연변이(frameshift mutation)를 발견하여 확인하였다. 또한 제 2형 MEN의 진단을 위한 *RET* 유전자(10q11.2)의 엑손 10에서 16까지 직접염기서열분석을 시행해 점돌연변이(point mutation)를 확인하는 방법을 사용하였다.

Table 1. Clinical expression of multiple endocrine neoplasia type 1 (*MEN1*) patients

Pt	Age	Sex	HPT*	Pancreas tumor	Pituitary tumor	Other	Family history
1	17	F	O	Insulinoma	Prolactinoma		
2	28	F	O		Prolactinoma		
3	28	F	O	Insulinoma	Prolactinoma		Insulinoma
4	39	F	O		Prolactinoma		
5	41	M	O	Gastrrinoma			*MEN1*
6	47	M	O		NF		*MEN1*
7	58	M	O	NF†		Gastric carcinoid	
8	53	F	O		NF		
9	61	F	O				*MEN1*
10	35	F	O	Gastrinemia	NF		
11	46	F	O				*MEN1*
12	30	M	O	NF		Thymic cancer	*MEN1*
13	59	M	O				
14	46	M	O	Glucagonoma	NF		*MEN1*
	Total		100%	50%	64.3%	14.3%	41.7%

*HPT = hyperparathyroidism; †NF = nonfunctioning tumor.

결 과

1) 제 1형 MEN

제 1형 MEN으로 진단된 환자는 14예로 이 중 남자는 6예, 여자는 8예였다. 평균나이는 43.7세(18～58세)로 남자가 46.8세(30～59세), 여자는 38.4세(17～61세)였다. 환자들의 초기증상으로는 부갑상선 기능항진증 관련증상(신・요로계의 결석으로 인한 산통 5예), 뇌하수체선종 관련증상(무월경 3예), 췌장내분비선종 관련증상(저혈당, 설사 2예) 등이 있었다. 나머지 4예는 검진이나 타 질환으로 검사하면서 발견된 3예와, 가족력이 있는 가계에서 유전자 검사를 통하여 발견된 1예였다. 검진으로 발견된 환자 중 1예는 내시경 검사에서 위의 유암종(Gastric carcinoid tumor)을 진단 받고 췌장의 비기능성 종양 및 부갑상선비대증을 발견하였으며, 다른 1예는 단순 흉부 방사선 검사에서 흉선 비대 소견으로 시행한 정밀 검사에서 악성 흉선종(Malignant thymoma)을 진단 받은 후 추적 검사에서 발견되었다. 또 다른 1예는 폐암 치료 중에 부갑상선비대증이 발견되어 MEN으로 진단되었다. 제 1형 MEN과 관련된 종양의 가족력은 5예(36%)에서 확인되었다(Table 1).

5예의 환자만이 신, 요로계의 결석 및 경부종괴를 첫 증상으로 내원하여 발견 되었지만, 14예 모두 임상적으로는 고칼슘혈증 또는 고부갑상선호르몬혈증이 확인되어 부갑상선 기능항진증이 의심되었다. 부갑상선에 대한 수술은 3예를 제외한 11예에 시행되었는데, 병리조직검사상 모두 선종 또는 과증식증으로 진단되었고 악성종양은 없었다. 부갑상선에 대한 수술적 치료는 5예를 제외하고는 외부 병원에서 시행되었으며, 10예에서 2개 이상의 부갑상선이 절제되었고, 5예는 부갑상선 아전절제술을 시행 받았다. 이후 경과 관찰 중 3예서 평균 32개월 후 재발소견을 보여 재수술을 시행하였다. 수술 받지 않은 3예 중 2예는 췌장 또는 뇌하수체 수술 후 경과관찰 중이며, 나머지 1예는 추적 관찰이 되지 않아서 수술 여부를 확인 할 수 없었다(Table 2).

췌장내분비선종은 제 1형 MEN환자 14예 중 반수에서 발견되었다. 그 중 인슐린종(insulinoma)이 2예, 가스트린종(gastrinoma; Zollinger-Ellison syndrome) 2예, 글루카곤종(glucagonoma) 1예, 비기능성 종양은 2예였다. 인슐린종 2예에 대한 수술은 모두 췌장 미부절제술을 시행 하였으며 병리 검사상 다발성 종양의 소견을 보였고, 두 환자 모두 이후에 재발하여 한 예는 재수술을, 나머지 한 예는 약물치료로 외래 추적관찰 중이다. 췌장종양 중 악성은 가스트린종, 글루카곤종이 각각 한 예씩 있었는데, 가스트린종 환자는 췌장 아전절제술 후 다발성 전이로 사망하였고, 글루카곤종 환자는 췌장 전절제술과 함께 간 전이에 대한 간부분절제술을 시행하였으나 바로 재발하여 복막 암종증을 보이고 있다. 나머지 가스트린종 1예는 위궤양 병력으로 검사 후 고가스트린혈증이 발견되었으나 영상검사상 췌장에 종양은 보이지 않는 상태였다. 그러나 위와 십이지장에 다발성 유암종 또는 신경내분비 종양(multiple carcinoid tumors or neuroendocrine tumors)이 있었다. 비기능성 종양이 있는 두 환자는 다발성이나 크기가 최대 2 cm 미만으로, 특별한 증상을 보이지 않아 수술적 치료 없이 경과 관찰 중이다(Table 3).

영상검사 및 혈액검사로 뇌하수체 선종이 의심되는 환자는 8예(64.3%)였다. 크기나 모양에 따라 4예는 거대선종, 3

Table 2. Treatment of hyperparathyroidism

Pt	Approach	Identified glands	Excised glands	Multifocal	PTH (pg/ml)	
					Pre-op	Post-op
1	Bilateral	4	2	O	133	10
2	Minimally invasive	1	1		81	24
3	No operation	2		O	↑ †	
4	Bilateral	4	3＋1/2	O	257	10
5	Bilateral	3	3*	O	220	81
6	Bilateral	4	3＋1/2*	O	270	121
7	Bilateral	4	3＋1/2*	O	263	25
8	No operation	1			105	
9	Bilateral	2	2	O	124	Normal ‡
10	No operation				↑ †	
11	Bilateral	4	3＋1/2	O	234	40
12	Bilateral	4	3＋1/2	O	↑ †	Normal ‡
13	Bilateral	2	2	O	290	101
14	Bilateral	2	2	O	243	8

*Parathyroid reoperation; †Elevated, but not specified; ‡Normal, but not specified.

예는 미세선종, 1예에서는 뇌하수체 증식증이 의심되었다. 분비되는 호르몬에 따라 프로락틴종 4예, 비기능성 종양 4예였다. 하지만 수술 및 치료는 4명의 환자에서만 시행되어, 프로락틴종 환자 중 2예는 각각 감마나이프와 경비적 뇌하수체 종양 절제술을, 비기능성 종양 2예는 경비적 뇌하수체 종양 절제술을 시행하였다(Table 3).

Table 3. Treatment of pancreas and pituitary tumor

Pt	Pancreastumor	Pancreas resection	Pituitary tumor	Pituitary tumor removal
1	Insulinoma	Distal	Prolactinoma	TSA*
2			Prolactinoma	
3	Insulinoma	Distal＋ Enucleation	Prolactinoma	Gamma knife
4			Prolactinoma	
5	Malignant gastrinoma	Subtotal		
6			NF	
7	NF	F/U		
8			NF	TSA
10	Gastrinemia	F/U	NF	TSA
12	NF	F/U		
14	Malignant glucagonoma	Total	NF	

*TSA = transsphenoidal pituitary adenoma resection.

본원에서 2003년부터 시작된 제 1형 MEN gene (MODY3) DNA 검사를 14예 중 8예서 시행하여, 6예가 *MEN1* 돌연변이를 보였다. 3예는 기존에 보고 된 엑손 3-399 코돈, 엑손 3-337 코돈, 엑손 10-412 코돈에 돌연변이를 보였고, 나머지 3예는 신생(de novo)으로 엑손 11-551 코돈(2예), 엑손 10-412 코돈 부위에서 돌연변이가 있었다.

2) 제 2A형 MEN

제 2A형 MEN으로 진단된 19예 중 여자는 13예였고(61.4%), 평균나이는 33.9세(14～56세)로 남녀의 차이는 없었다. 초기에 나타나는 증상으로는 갑상선수질암관련 증상(경부종양 및 경부불편감 11예, 57.9%)이 가장 많았으며, 7예는 갈색세포종 관련증상(두통, 흉부불편감, 고혈압, 심계항진, 36.8%)으로 내원하였다. 1예는 증상이 없었으나 어머니와 외삼촌이 제 2A형 MEN형으로 진단된 상태에서 이에 대한 선별 검사(유전자분석)로 조기 발견되었다. 부갑상선과 관련된 요로결석, 골다공증 또는 그로 인한 골절 등과 같은 증상을 호소한 환자는 없었으나, 갑상선 수술 시에 부갑상선의 비대 또는 술전 부갑상선 기능항진증이 의심되어 부갑상선을 함께 수술한 3예서 부갑상선 과증식이 발견되었다. 대상환자 중 12예가 비슷한 질환의 가족력을 가지고 있었다(63.2%) (Table 4).

제 2A형 MEN 환자 중 한 예를 제외한 모든 환자에서 갑

Table 4. Clinical expression of multiple endocrine neoplasia type 2A (MEN2A) patients

Pt	Age	Sex	Medullary thyroid cancer	Pheochromocytoma	Hyperparathyroidism	Family history
1	19	F	O	O	O	MEN2A
2	32	M	O	O		MEN2A
3	33	F	O	O		MEN2A
4	14	F	O	O		MEN2A
5	20	F	O			MEN2A
6	32	M	O			MEN2A
7	19	F	O	O		MEN2A
8	34	F	O	O		MEN2A
9	32	M	O	O	O	MEN2A
10	27	F	O	O	O	MEN2A
11	53	F	O	O		MEN2A
12	28	M	O			
13	29	F	O		O	
14	35	F	O	O		
15	53	F	O	O		Adrenal tumor
16	55	F	O	O		MEN2A
17	56	F	O	O		
18	30	F	O	O		
19	47	M	O	O		
	Total		100%	78.9%	21.1%	68.4%

상선수질암이 진단 되어 모두 갑상선 전절제술을 시행 받았다. 재수술은 외부 병원에서 갑상선 일엽절제술 후 반대측에도 병변이 발견되어 갑상선 전절제술을 받은 2예와, 측경부 림프절 재발로 변형 근치적 경부 림프절제술(Modified radical neck dissection)을 시행 받은 2예가 있었다. 14명의 환자에서 중앙 경부 림프절제술(central neck node dissection) 또는 변형 근치적 경부 림프절제술을 시행하여, 이 중 7예(50%)서 림프절의 전이가 발견되었다. 수술 후 칼시토닌 수치는 13에서 정상화 되었다(Table 5). 앞서 언급한 갑상선수질암으로 진단되지 않은 1예는 갑상선에 작은 결절이 있으나 세포 검사상 양성 소견이며, 경미한 칼시토닌의 상승이 있는 상태로 현재 외부 병원에서 추적관찰 중이다.

제 2A형 MEN의 주요 구성요소인 갈색세포종은 15예서 발견되었으며, 그 중 양측성 갈색세포종인 경우는 13예(83%)를 차지하였다. 이들에 대한 일차 치료방법으로는 6예서 양측 부신절제술, 8예가 일측 부신절제술을 시행 받았

Table 5. Treatment of medullary thyroid cancer

Pt	Onset (year)	Thyroidectomy	Lymph node dissection	Tumor size (cm)	Lymph node metastasis	Multifocal	Recurrence
1	19	Total		0.4		O	
2	32	Total	CND*		O	O	O
3	33	Total	CND			O	
4	14	Total	Bilateral MRND	4.5		O	O
5	20	Total	Bilateral MRND	4		O	
6	32	Total	CND	1.2	O	O	
7	19	Total	Bilateral MRND†	4.5	O	O	
8	34	Total	Bilateral MRND	4		O	
9	39	Total	Bilateral MRND	1	O	O	
10	27	Total		2		O	
11	53	Total	CND	1		O	
12	28	Total	Bilateral MRND	2	O	O	O
13	29	Total	CND	0.5		O	
14	35	Total		4		O	
15	53	Total	Rt. MRND	1		O	
16	55	Total	Bilateral MRND	2	O	O	O
17	56	Total		3.4			
19	47	Total	Bilateral MRND	3.5	O	O	

*CND = central neck node dissection; †MRND = modified radical neck node dissection.

Table 6. Treatment of phechromocytoma

Pt	Location	Occurrence	Contralateral	Recurrence	Adrenalectomy
1	Bilateral	Metachronous	Left	O	Bilateral, open
2	Bilateral	Metachronous	Left	O	Right, open
3	Bilateral	Synchronous			Bilateral, open
4	Bilateral	Metachronous	Right		Lap*, subtotal†
7	Bilateral	Metachronous	Right		Lap,subtotal
8	Bilateral	Metachronous	Right		Left, lap
9	Left				
10	Bilateral	Synchronous		O	Open, subtotal
11	Bilateral	Metachronous	Left		Bilateral, open
13	Bilateral	Synchronous			Open, subtotal
15	Bilateral	Synchronous			Lap, subtotal
16	Bilateral	Synchronous			Bilateral, open
17	Bilateral	Synchronous			Bilateral, open
18	Bilateral	Metachronous	Right		Open & lap, subtotal
19	Left				Left, lap

*Lap = laparoscopic; †Subtotal = unilateral adrenalectomy＋contralateral partial adrenalectomy.

으며, 1예는 증상을 보이지 않고 크기가 작아서 경과 관찰하였다. 수술한 14예 중 6예는 동측의 재발 또는 반대측 갈색세포종으로 두 차례 이상 수술을 받았다. 초기 치료 후에 반대측 갈색세포종을 진단받은 환자는 모두 7예로 반대측 병변이 발견되기까지의 간격은 평균 68개월(33개월～143개월)이었다. 이 중 2예가 반대측 부신절제술을 받지 않았는데, 1예는 갑상선수질암의 재발 및 간전이로 사망하였고, 또 다른 1예는 수술을 원하지 않아서 경과 관찰하며 약물치료 중이다. 양측 부신절제술을 시행한 11예 중 5예가 부신 기능 부전을 줄이기 위하여 일측 부신의 보존적 부분절제술을 받았으며, 그 중 1예가 재발하여 약물 치료를 하고 있다. 그리고 갈색세포종의 부신 외 발생은 한 예도 없었다(Table 6).

19예의 환자 중 칼슘 수치(calcium level)의 상승 또는 부갑상선의 비대가 있는 경우는 4예가 있었다(21.1%). 수술한 3예의 조직검사에서 1예만 한 개의 부갑상선과증식이 있었고, 나머지는 두 개의 부갑상선과증식 소견을 보였다. 수술하지 않은 1예는 갑상선수질암 수술 후 상승된 칼슘 수치로 추적관찰 중이다.

17예의 환자에서 유전자검사를 통해 RET proto-oncogene의 유전자변이를 확인할 수 있었다. 그 중 엑손 11번 634번째 코돈의 변이가(C634R) 15예로 가장 많았고(87.5%), 나머지 두 예는 엑손 11번 631번째 코돈의 변이가(D631Y) 관찰되었다.

3) 제 2B형 MEN

본원에서 진단된 제 2B형 MEN 환자는 21세 여자로 경부의 만져지는 종괴를 주소로 내원하여 갑상선수질암으로 갑상선 전절제술 및 중앙 경부 림프절제술을 시행 하였다. 조직 검사 결과 좌측 6 cm, 우측 0.8 cm의 갑상선수질암이 진단되었고, 경부 림프절은 8개 중 6개에서 전이가 발견되었다. 이후 외래를 통한 경과 관찰 중 칼시토닌(calcitonin) 수치가 계속 증가하여 재발이 의심되었고, 당시 제2형 MEN의 의심하에 RET proto-oncogene 유전자 검사를 시행하였다. 유전자 검사상 RET proto-oncogene의 exon 10 및 11, 13, 14, 15 그리고, exon 16에 대해 변이(mutation)를 분석한 결과에서 exon 16의 918번째 코돈이 ATG에서 ACG로 치환된 missense 돌연변이가(M918T) 확인되어 제 2B형 MEN에 합당한 소견으로 밝혀졌다. 가계도를 분석한 후, 1세 아들에 대하서도 유전자 검사를 시행하였고 같은 결과가 확인되었다.

고 찰

제 1형 MEN은 인구 100,000명당 2명 정도의 유병률을 가진 매우 드문 유전적 질환으로서, 1954년 Wermer는 두 개 이상의 내분비선종이 있었던 가계를 보고하면서 유전적인 개념을 제안하였다.(*5*) 이후 외국에는 이 질환에 대한 증례가 꾸준히 보고되고 있다. 우리나라에서는 1986년 오 등(*6*)에 의하여 방사선학적으로 진단된 증례에 대한 첫 보고 이후, 2003년 박 등(*2*)이 가족성 제1형 다발성 내분비 선종 가족 5예와 가족성 부갑상선 기능항진증 가족 1예, 가족성 뇌하수체 선종 가족 1예에서 *MEN1* 유전자 분석을 시행하는 등 간헐적으로 제 1형 MEN 증례 및 가계들에 대한 보고가 있어 왔다. 국내에서의 발생이 외국에 비해 드문지는 정확히 알 수 없으나, 아마도 이 질환의 구성요소인 뇌하수체 종양, 일차성 부갑상선 기능항진증, 췌장 내분비종양 등을 가진 환자들에 대하여 면밀히 조사하면 좀 더 많은 증례를 발견 할 수 있을 것으로 생각된다.

이번 연구는 단일 병원으로는 국내에서 보고된 것 중에서 가장 많은 14예의 사례를 분석하였으나, 아직까지도 국내에서는 유전자 검사 등이 보편화 되지 않았으며 이에 대한 인식이 부족하여 조기 진단 및 적절한 치료가 이루어지지 못한 것이 현실이다. 이 질환은 평균적으로 30대에 진단되는 것이 보통이지만 가족력이 있는 경우 선별검사를 실시하면 10대까지 낮아질 수 있다는 연구 결과가 있어,(*7*) 조기 진단의 중요성이 재차 강조되고 있다. 본 연구에서도 14예의 평균연령은 42세였고 가족력이 있는 경우에도 진단 당시의 나이가 41세로, 앞에서 언급한 결과보다 높은 것은 여전히 진단이 조기에 이루어지지 못한 사실을 뒷받침 할 수 있다.

제 1형 MEN에서 대부분 부갑상선항진증상이 처음 발현되며, 부갑상선비대증이 40대내지 50대에서는 거의 모든 환자에서 발현되는 것으로 알려져 있다.(*7*) 본 연구에서는 모든 환자에서 부갑상선과증식이 의심되었지만, 부갑상선 기능항진증과 관련된 증상으로(신요관 결석, 경부종양 및 목불편감 등) 처음 내원하여 발견된 환자는 5예(36%) 뿐이었다. 이는 부갑상선과증식이 이미 있는 상태에서 이 질환의 다른 구성요소인 췌장 또는 뇌하수체 종양이 발현되어 나타난 증상으로 처음 진단되었을 가능성도 있으므로, 여기에 대해서는 정확한 문진 및 조기 진단이 필요할 것으로 보인다. 제 1형 MEN에 의한 부갑상선 기능항진증은 전체 원인의 약 1～2% 정도를 차지하지만 일반적인 항진증과는 다른 특징을 보인다.(*1,8*) 여러 문헌고찰에 의하면, 일차성에서는 여성의 유병률이 높은 반면에 제 1형 MEN에서는 성비의 차이가 나지 않으며, 발병도 평균 20년 정도 앞선 10대에서부터 30대에 발병한다.(*9*) 시간적인 발현의 차이는 있지만 다발성 부갑상선의 증식이 전형적이며 심한 고칼슘혈증은 드문 것으로 알려져 있다. 또한 성공적인 부갑상선 절제술을 받았다 할지라도 남은 조직의 증식증이 지속되어 재발의 가능성이 높다.(*1,10,11*) 본 연구에서도 남녀간 발생비는 비슷하였으나 진단시 평균나이는 43.7세로 다소 높았는데, 마찬가지로 이는 국내에서 아직까지 이 질환에 대한 인식이 부족하였던 점과 유전적 검사가 보편화 되지 못한

결과로 생각된다. 부갑상선 수술을 시행한 11예 중에서 10예가 다발성이었고 2개 이상의 부갑상선을 절제하였음에도 재발이 많았던 사실은, 일차수술이 적절하지 못하였고 유전적 이상에 의한 부갑상선의 증식이 진행됨을 간접적으로 보여주고 있다. 따라서 부갑상선의 수술은 우선 MEN에 대한 진단이 필수적이며 질환의 진행정도와 환자의 나이를 고려하여 적절한 시기에 부갑상선 전절제와 자가이식술을 시행하는 것이 재발률을 낮출 수 있을 것으로 판단된다.

췌장소도와 위장관계의 내분비선종은 제 1형 MEN 환자의 30~50%에서 발견되지만, 임상적으로 큰 문제가 되지 않는 종양까지 합치면 약 80%의 매우 높은 발현율을 보인다. 이 종양은 제 1형 MEN의 예후를 결정하는데 있어서 매우 중요한데, 이는 부갑상선종 및 뇌하수체선종은 효과적인 치료가 이루어지고 있는 반면에, 췌장소도와 위장관계의 악성 내분비선종은 환자의 사망률 및 예후에 큰 영향을 미치기 때문이다. 이러한 종양에는 가스트린종과 인슐린종 등의 기능성종양 및 폴리펩티드종을 포함한 비기능성종양이 대부분을 차지한다. 발생빈도에 있어 가스트린을 분비하는 경우가 40% 정도로 가장 많고 췌장 폴리펩티드 등의 분비를 포함한 비기능성 종양이 그 다음으로 많으며 인슐린을 분비하는 경우도 10% 정도, 그리고 드물게 글루카곤종, VIP (vasoactive intestinal polypeptide) 분비 또는 somatostatin 분비 종양 등이 보고되고 있다.(*12,13*) 이러한 췌장 종양의 1/3이 악성종양으로 알려져 있는데, 특히 글루카곤종은 진단 당시 3 cm 이상이면 50% 이상에서 전이가 있는 것으로 조사되어 췌장종양의 존재 여부는 제 1형 MEN환자의 예후에 매우 중요한 것으로 강조되고 있다.(*7*) 본 연구에서도 6예가 췌장의 종양이 다발성이었으며, 췌아전절제술과 췌전절제술을 각각 시행한 글루카곤종과 가스트린종은 악성이었다. 이러한 췌장 종양의 다발성과 악성화는 췌장종양의 수술의 범위와 시기를 결정하는데 있어서 중요하다. 또한 이전에는 췌장 종양의 호르몬 과다분비, 특히 가스트린 분비에 의한 소화성 궤양의 합병증으로 사망률이 높았던 것으로 되어있으나, 궤양에 대한 효과적이 치료방법이 발전되면서 이번 연구와 같이 췌장종양의 악성화 여부가 더 중요한 예후 인자가 되고 있다. 따라서 제 1형 MEN의 조기진단 및 그 가족에 대한 규칙적 선별검사와, 아직 췌장종양이 발현되지 않은 환자에서 췌장호르몬 및 종양에 대한 선별검사가 강조되고 있다.(*1,7*)

뇌하수체 영상검사를 통하여 발견되는 뇌하수체 종양은 앞서의 부갑상선, 췌장소도와 위장관계의 종양보다는 드물게 15~40% 정도에서 발견되나, 조직검사를 시행한 연구결과에서는 60% 이상 뇌하수체 선종이 발견되는 것으로 보고된다.(*7*) 이러한 뇌하수체 선종은 일반적인 선종에 비하여 거대선종의 비율이 2배 가량 높으며, 기능성 종양인 경우 수술 후 호르몬 수치가 정상화되는 경우가 낮다. 발생 빈도에 있어 프로락틴종이 가장 많고 그 이외에 성장호르몬(GH), 부신피질 자극호르몬(ACTH) 등이 다양하게 분비된다.(*1,7*) 본 연구에서도 4예서 거대선종이(50%) 발견되었고, 프로락틴종 4예 등 기능성 종양이 절반을 차지하여 유사한 결과를 보였다. 또한 제 1형 MEN의 주요 구성요소가 아닌 질환도 발견되었는데, 1예는 10%에서 발견되는 유암종으로 위와 십이지장에 다발성으로 있었고, 다른 예는 흉선의 악성종양이 있었다.

병인론과 발생에 대한 연구는 1988년에 제 1형 MEN의 원인이 되는 유전자가 제11번 염색체의 장완(11q13)에 존재한다는 것이 밝혀지면서 본격화되었다.(*14*) 정상 *MEN1* 유전자는 일종의 종양 억제 유전자 역할을 하는 것으로서, 이 종양발생기전으로는 환자인 부모로부터 물려받은 이상 *MEN1* 유전자를 가진 상태에서 다른 부모로부터 받은 정상 *MEN1* 유전자가 돌연변이 또는 결손되면 종양이 발생하게 된다는 이중충격 가설(two hit hypothesis)이 유력하게 받아들여지고 있다.(*15*) 그러나 *RET* 유전자 검사와 달리, 아직 유전형-표현형간에 강한 연관관계를 보이지 않아, 가족력은 있지만 증상이 없는 경우에 *MEN1* 유전자 검사가 꼭 도움이 되는지에 대한 논란이 여전히 있는 상태이다.(*15*) 결과에서 볼 수 있듯이, 이 질환에 의한 초기 증상은 대개는 특징적인 경우가 드물고 일반적인 비특이적 증상이 대부분이므로 쉽게 진단하기는 실제로 어렵다. 제 1형 MEN을 조기에 진단하기 위해서는 부갑상선, 췌장, 뇌하수체 종양과 관련된 증상으로 내원한 환자들인 경우에는 40세 이전에 발병하였거나, 다발성 병변이거나, 다른 내분비 종양이 있거나, 또는 내분비 종양의 가족력이 있을 때에는 주요 구성요소 질환에 대한 호르몬 또는 영상 검사를 실시하고 의심되는 환자에 대해서는 제 1형 MEN 유전자 검사를 시행하는 것이 적절할 것으로 생각된다.(*1,11*)

제 2형 MEN는 인구 100,000명당 2.5명의 유병률을 보이는 질환으로서, 갑상선수질암, 갈색세포종 등을 특징으로 하는 내분비종양 증후군으로 *RET* 유전자 돌연변이에 의해 발생한다. 외국에는 드물지 않게 보고되고 있으나, 국내에는 1984년에 처음 증례가 보고 된 후 20여 예의 증례 및 가계에 대한 보고가 있어 왔다.(*16*) 국내의 *RET* 유전자의 돌연변이는 윤 등(*16*)이 정리한 C634 14가계, C618R 4가계, D631 1가계, M918 1가계(제 2B형 MEN), E768 1가계(FMTC) 등으로 엑손 11번이 79% (15/19), C634이 74%를 차지하였고 외국의 보고와 큰 차이가 없었다. *RET* 유전자의 돌연변이 부위가 갑상선수질암의 발병 연령과 악성도와 어느 정도 상관관계가 있기는 하나, 같은 유전자 돌연변이를 가진 사람들 사이에서도 임상 양상이 다른 것으로 알려져 있다.(*3*) 갑상선암의 National Comprehensive Cancer Network (NCCN) guideline과 우리나라의 갑상선암 진료 권고안에 따르면, 갑상선수질암으로 진단되면 갈색세포종 및 부갑상선종에 대한 선별검사와 함께 *RET* 유전자 검사를 시행하는 것을 권고하고 있다. 이는 엑손 11 번에서 시작하여 순차적

으로 10번, 16번, 13번, 14번, 15번에 대한 돌연변이 분석을 시행하는데, 그 이유는 제 2A형 MEN와 FMTC의 80～90%는 엑손 11번, 특히 코돈 634에 돌연변이가 있으며 그 중 50% 이상은 cysteine이 arginine으로 치환되는 C634R 형태이기 때문이다.(*17*)

돌연변이와 수술시기의 관계는 코돈 883, 918, 922의 돌연변이가 있는 제 2B형 MEN는 1세 전에 갑상선 전절제술을 시행하여야 하고, 그 외 변이와 제 2A형 MEN 및 가족성 갑상선수질암(FMTC)은 5세 전에 수술하도록 권고하고 있다. 하지만 코돈 768, 790, 791, 804의 돌연변이는 다른 돌연변이에 비하여 치명률이 낮으므로 칼슘 유발 칼시토닌 검사가 비정상일 때까지 수술을 연기할 수 있으며, 소아에서는 10세까지 수술을 연기할 수 있다.(*18*) 본 논문에서도 *RET* 유전자변이는 제 2A형 MEN환자 17예 모두 엑손 11번이었으며 그 중 15예가 코돈 634, 나머지 2예는 코돈 631의 돌연변이였고, 제 2B형 MEN환자 2예는 코돈 918의 돌연변이였다. 그러나 제 2형 MEN환자 중 예방적 갑상선 전절제술을 시행한 예는 아직까지 없었다. 본 연구의 대상환자에 포함된 코돈 634의 변이 가계에서 유전자 이상을 보인 소아들에 대해 예방적 수술을 권고하였으나 받아들여지지 않고 있다. 일반인 역시 이 유전질환에 대한 인식이 미약하고, 현재 병이 없는 자녀에게 수술을 받게 하는 것을 꺼리는 국내의 정서를 반영한다고 할 수 있다.

제 2형 MEN은 비록 드물기는 하지만 조기에 진단을 내리거나 가족력이 있는 가계를 발견하는 것이 중요하다. 거의 모든 환자에서 발현되는 갑상선수질암은 조기 발견 및 치료 또는 예방적 수술이 가능하며, 결과적으로 생존율을 향상시켜 예후를 좋게 할 수 있다.(*19*) 갑상선수질암은 갑상선의 부여포세포(parafollicular C-cell)에서 발생하며 칼시토닌(calcitonin)을 분비하는 종양으로 갑상선암의 3%내지 5%를 차지한다. 그 중 약 1/4에서 가족력의 경향이 있으며, 약 6% 정도에서는 *RET* proto-oncogene의 변이와 연관성을 보인다.(*20*) 또한 산발성(sporadic) 갑상선수질암은 40대에서 50대에 주로 발병하는데 비해, 제 2형 MEN에서는 20대에 발병되는 양상을 보인다. 대부분 양엽에서 다발성으로 발생하며, 발견 당시 20%내지 30%에서 경부 림프절 전이가 있고 타 장기로의 전이도 잘 일어나는 것으로 알려져 있다.(*21,22*) 본 논문에서도 제 2A형 MEN로 진단 받은 19예 환자들 모두 갑상선수질암이 의심되었으며 1예만 수술을 하지 않았는데, 이는 칼시토닌은 상승하였으나 뚜렷한 종괴가 보이지 않아서 경과관찰 중인 환자로 예방적인 차원의 갑상선 전절제도 고려해 볼 수 있을 것으로 생각된다. 본 연구에서도 일반적 발생연령에 비해 대부분(73.7%) 40세 이전에 갑상선수질암을 처음 진단 받아 위의 결과와 유사하였고, 17예에서 양엽에 다발성이었으며, 7예는 림프절의 전이가 발견되었다. 따라서 제 2형 MEN의 갑상선수질암은 조기에 발견하여 갑상선 전절제술과 림프절 절제술을 함께 시행하는 것이 좋을 것으로 보인다.

갈색세포종은 제 2형 MEN환자의 약 40～50%에서 발현된다. 산발적인 갈색세포종이 대부분 일측 부신에서 발생하는 것에 비하여, 이 갈색세포종은 양측성인 경우가 많은데 보고에 따르면 적게는 33%에서 100%의 빈도를 가지며, 또는 전이 소견은 드문 것으로 보고된다. 제 2형 MEN 갈색세포종의 치료는 여전히 논란이 되고 있는데, Evans 등(*23*)에 따르면 병변이 있는 일측 부신절제술 후 반대측 재발까지 평균 5.8～12년 정도가 소요되므로 추적 검사를 통해 반대측 부신절제술을 결정하는 것이 좋다는 연구결과가 있다.(*20,23,24*) 최근에는 복강경을 이용한 미세 침습적 부신절제술이 좋은 대안이 되고 있으며, 또한 양측 갈색세포종에서 부신 기능을 보존하는 부분 부신절제술을 복강경으로 시행하는 경우가 늘고 있다. 이 경우에는 65% 정도의 환자에서 스테로이드 호르몬 보충이 필요 없으므로 부신피질 기능저하증의 위험을 낮출 수 있다. 그러나 이 연구의 결과에서도 보았듯이 수술한 부신에서 갈색세포종이 재발할 가능성이 있으므로, 크기가 큰 종양보다는 조기에 발견되는 비교적 작은 종양에서 시행하는 것이 권고된다.(*23*) 이번 연구에서도 15예 중 13예(86.7%)가 양측성이었고, 수술 후 남아 있는 부신수질의 증식증이 진행되어 동측, 반대측에 재발이 많았다. 그러므로 이 질환의 원칙적인 치료는 양측 부신을 제거하는 것이 되겠지만, 개인마다 병의 진행속도가 다르고 오랜 기간 부신피질 호르몬의 복용 없이 지낼 수 있는 사례도 많이 관찰되므로 환자의 나이, 종양의 크기, 양측성, 병의 진행 정도에 따라 일측 부신절제와 부분절제술을 선택적으로 적용하는 것이 적절할 것으로 생각된다.

제 2A형 MEN환자에서 제 1형과는 달리 부갑상선 기능항진증을 보이는 경우는 10%내지 25%이고, 주로 다발성이며 재발률은 제 1형 MEN보다는 적다고 알려져 있다. 예후도 산발적 부갑상선 기능항진증과 크게 다르지 않으며 갑상선수질암의 C-세포 이상과 연관이 있는 것으로 여겨진다. 결과에서 볼 수 있듯이 부갑상선 종양의 발생 빈도는 갈색세포종에 비해 낮다. 이에 대한 이유로는 부갑상선 이상이 발현되기 전에 갑상선 절제술을 시행하게 되므로 갑상선수질암세포의 영향을 받지 않거나, 하측 부갑상선이 함께 적출되거나 또는 발병 자체가 늦게 발현될 가능성이 거론되지만 정확하게 규명되지는 않은 상태이다.(*20,25,26*)

제 2B형 MEN은 갑상선수질암과 갈색세포종의 발현을 특징으로 하지만, 제 2A형 MEN과 달리 부갑상선항진증과 관련이 없다. 반면에 입술, 혀, 위장관 등에 점막신경종(mucosal neuroma)을 보이는 경우가 많으며 마르팡형 체형(marfanoid habitus)을 보인다. 갑상선수질암은 제 2A형 MEN과 같이 거의 모든 환자에게 발현되지만, 그보다 이른 나이에 발병되며 더 나쁜 경과 및 예후를 가진다. 갑상선암 진료 권고안에 따라서 제 2B형 MEN인 1세 남아의 보호자에게 예방적 갑상선 절제술의 필요성에 대하여 설명하였지

만, 동의하지는 않았다. 따라서 앞으로는 이 질환에 대한 충분한 홍보와 교육이 필요할 것으로 보이며, 또한 제 2형 MEN이 의심되거나 가족력이 있는 경우에는 갈색세포종의 발병과 갑상선수질암으로 인한 사망을 줄이기 위해 정기적인 선별 검사를 통해 질환의 발생을 예측하고 초기에 치료하는 것이 매우 중요할 것으로 보인다.(*27-29*)

결 론

다발성 내분비선종 증후군은 다양한 임상양상을 보이지만, 대체로 비특이적 증상이 대부분이므로 조기에 진단하기 어려운 특징이 있다. 따라서 이 질환으로 발현되는 각 종양의 임상양상을 잘 파악하고 인지할 필요가 있으며, 유전자검사를 통한 조기 진단이 예후에 큰 영향을 미칠 수 있다. 또한 각각의 내분비 종양은 다발성으로 발생하는 경우가 많고 시간의 경과에 따라 대체로 진행하는 경우가 많아, 수술범위의 결정시 이러한 특성을 고려하여 수술함으로써 재발을 줄일 수 있을 것으로 생각된다.

REFERENCES

1) 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.
2) Park JH, Kim IJ, Kang HC, Lee SH, Shin Y, Kim KH, et al. Germline mutations of the *MEN1* gene in Korean families with multiple endocrine neoplasia type 1 (*MEN1*) or *MEN1*-related disorders. Clin Genet 2003;64:48-53.
3) Frank-Raue K, Raue F. Multiple endocrine neoplasia type 2 (MEN 2). Eur J Cancer 2009;45(Suppl 1):267-73.
4) Yun YS, Lee JH, Lee SH, Hong SJ, Kim DY, Woo JT, et al. A case of multiple endocrine neoplasia type 2A. J Korean Soc Endocrinol 1997;12:328-37.
5) Wermer P. Genetic aspects of adenomatosis of endocrine glands. Am J Med 1954;16:363-71.
6) Oh KY, Lee NS, Jang DS, You KH, Back HS. Multiple endocrine neoplasia type 1 in Koreans. J Korean Int Medicinol 1986;31:229-35.
7) Doherty GM. Multiple endocrine neoplasia type 1. J Surg Oncol 2005;89:143-50.
8) Rizzoli R, Green J 3rd, Marx SJ. Primary hyperparathyroidism in familial multiple endocrine neoplasia type I. Long-term follow-up of serum calcium levels after parathyroidectomy. Am J Med 1985;78:467-74.
9) Eller-Vainicher C, Chiodini I, Battista C, Viti R, Mascia ML, Massironi S, et al. Sporadic and *MEN1*-related primary hyperparathyroidism: differences in clinical expression and severity. J Bone Miner Res 2009;24:1404-10.
10) Tonelli F, Marcucci T, Fratini G, Tommasi MS, Falchetti A, Brandi ML. Is total parathyroidectomy the treatment of choice for hyperparathyroidism in multiple endocrine neoplasia type 1? Ann Surg 2007;246:1075-82.
11) Carling T, Udelsman R. Parathyroid surgery in familial hyperparathyroid disorders. J Intern Med 2005;257:27-37.
12) Tonelli F, Fratini G, Nesi G, Tommasi MS, Batignani G, Falchetti A, et al. Pancreatectomy in multiple endocrine neoplasia type 1-related gastrinomas and pancreatic endocrine neoplasias. Ann Surg 2006;244:61-70.
13) Thompson NW. Current concepts in the surgical management of multiple endocrine neoplasia type 1 pancreatic-duodenal disease. Results in the treatment of 40 patients with Zollinger-Ellison syndrome, hypoglycaemia or Bilateral. J Intern Med 1998;243:495-500.
14) 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.
15) Agarwal SK, Lee Burns A, Sukhodolets KE, Kennedy PA, Obungu VH, Hickman AB, et al. Molecular pathology of the *MEN1* gene. Ann N Y Acad Sci 2004;1014:189-98.
16) Yoon SW, Yoo WS, Hong KH, Kim BH, Kang MH, Choo YK, et al. A family of multiple endocrine neoplasia type 2A with a 634CR mutation and a G691S polymorphism in RET proto-oncogene. J Korean Soc Endocrinol 2007;22:453-9.
17) Raue F, Frank-Raue K. Genotype-phenotype relationship in multiple endocrine neoplasia type 2. Implications for clinical management. Hormones (Athens) 2009;8:23-8.
18) Machens A, Ukkat J, Brauckhoff M, Gimm O, Dralle H. Advances in the management of hereditary medullary thyroid cancer. J Intern Med 2005;257:50-9.
19) Skinner MA, Moley JA, Dilley WG, Owzar K, Debenedetti MK, Wells SA Jr. Prophylactic thyroidectomy in multiple endocrine neoplasia type 2A. N Engl J Med 2005;353: 1105-13.
20) Raue F, Frank-Raue K, Grauer A. Multiple endocrine neoplasia type 2. Clinical features and screening. Endocrinol Metab Clin North Am 1994;23:137-56.
21) Gagel RF, Robinson MF, Donovan DT, Alford BR. Clinical review 44: Medullary thyroid carcinoma: recent progress. J Clin Endocrinol Metab 1993;76:809-14.
22) Kloos RT, Eng C, Evans DB, Francis GL, Gagel RF, Gharib H, et al. Medullary thyroid cancer: management guidelines of the American Thyroid Association. Thyroid 2009;19:565-612.
23) Evans DB, Lee JE, Merrell RC, Hickey RC. Adrenal medullary disease in multiple endocrine neoplasia type 2. Appropriate management. Endocrinol Metab Clin North Am 1994;23:167-76.
24) Lairmore TC, Ball DW, Baylin SB, Wells SA Jr. Management of pheochromocytomas in patients with multiple endocrine neoplasia type 2 syndromes. Ann Surg 1993;217:

595-601; discussion-3.
25) Herfarth KK, Bartsch D, Doherty GM, Wells SA Jr, Lairmore TC. Surgical management of hyperparathyroidism in patients with multiple endocrine neoplasia type 2A. Surgery 1996;120:966-73; discussion 73-4.
26) Wells SA Jr, Donis-Keller H. Current perspectives on the diagnosis and management of patients with multiple endocrine neoplasia type 2 syndromes. Endocrinol Metab Clin North Am 1994;23:215-28.
27) Hofstra RM, Landsvater RM, Ceccherini I, Stulp RP, Stelwagen T, Luo Y, et al. A mutation in the RET proto-oncogene associated with multiple endocrine neoplasia type 2B and sporadic medullary thyroid carcinoma. Nature 1994; 367:375-6.
28) Eng C, Clayton D, Schuffenecker I, Lenoir G, Cote G, Gagel RF, et al. The relationship between specific RET proto-oncogene mutations and disease phenotype in multiple endocrine neoplasia type 2. International RET mutation consortium analysis. JAMA 1996;276:1575-9.
29) Gimm O, Marsh DJ, Andrew SD, Frilling A, Dahia PL, Mulligan LM, et al. Germline dinucleotide mutation in codon 883 of the RET proto-oncogene in multiple endocrine neoplasia type 2B without codon 918 mutation. J Clin Endocrinol Metab 1997;82:3902-4.