

비전형적인 임상경과를 보인 제1형 다발성 내분비선종 1예

충남대학교 의과대학 내과학교실 내분비내과, 을지대학교 의과대학 내과학교실¹

최윤선 · 배연선 · 구본정 · 조영석¹ · 김영건 · 노흥규 · 송민호

A Case of Multiple Endocrine Neoplasia Type I with Atypical Clinical Course

Yun Sun Choi, Youn Sun Bai, Bon Jeong Ku, Young Suk Jo¹,
Young Kun Kim, Heung Kyu Ro, Minho Shong

Department of Internal Medicine, Chungnam National University College of Medicine; and
Department of Internal Medicine¹, Eulgi University College of Medicine

ABSTRACT

Multiple endocrine neoplasia type 1 (MEN 1) is characterized by the combined occurrence of primary hyperparathyroidism, enteropancreatic tumors and anterior pituitary adenoma. Yet carcinoid tumors, adrenal adenoma and lipoma might exist simultaneously. Thymic carcinoid tumors, which are recognized as one of the causes of death for patients with MEN 1, are uncommon and their natural history has barely been investigated.

A 51-year-old man, who had undergone surgery and radiation therapy for thymic carcinoid tumor 15 years ago, was admitted to our hospital due to hypercalcemia that was detected on a routine health checkup. We found that he had hyperparathyroidism, a nonfunctioning pancreatic tumor and thyroid papillary microcarcinoma. We had studied the genetic alteration of the *MEN 1* gene (*menin*) by using leukocyte genomic DNA. This genetic analysis clearly showed the missense mutation of the *MEN 1* gene (V215M on exon 3). The thymic carcinoid tumor in this patient showed a relatively indolent course, in contrast to that for the ordinary MEN 1 patient, and this patient's thyroid papillary microcarcinoma was discovered incidentally. We present here this atypical case along with a review of the relevant literature. (J Korean Endocr Soc 23:266~271, 2008)

Key Words: carcinoid tumor, *MEN 1* gene, multiple Endocrine Neoplasia Type 1

서 론

제1형 다발성 내분비선종(multiple endocrine neoplasia type 1, MEN 1)은 상염색체 우성으로 유전되는 질환으로 부갑상선 종양, 장-췌장 내분비종양, 뇌하수체종양 중 2개 이상을 동반한 경우에 진단할 수 있다. 이 외에 지방종, 부신 피질 종양, 갑상선종, 유암종, 안면 혈관 섬유종, 갈색세포종 등이 동반되는 비전형적 형태의 MEN 1이 관찰될 수 있다[1]. MEN 1은 11번 염색체 13번 장완(11q13)에 위치하

는 종양억제 유전자인 *MEN 1*의 배선 돌연변이(germ line mutation)가 일으키는 것으로 알려져 있다[2]. *MEN 1*의 돌연변이에 의한 종양의 발생은 이중 충격 가설(two hit hypothesis)이 유력하게 받아들여지고 있으며 이로 인한 이종접합성소실(loss of heterogeneity)이 다발성 내분비선종에서 나타나는 여러 종양을 야기하는 것으로 알려져 있다[3,4]. 그러나 현재까지 보고에 의하면 *MEN 1* 유전자의 유전형과 표현형 사이에 명백한 상관관계는 없고 유전형의 예후인자로서의 가치도 밝혀져 있지 않다[5,6].

저자들은 고칼슘혈증을 주소로 내원한 환자를 흉선 유암종, 부갑상선기능항진증, 췌장 비기능성내분비종양, 갑상선 미세유두암을 동반한 MEN 1으로 진단하였고 유전자 검사

접수일자: 2008년 4월 5일

통과일자: 2008년 7월 1일

책임저자: 송민호, 충남대학교 의과대학 내과학교실

에서 엑손 3의 착오돌연변이인 V215M을 증명하였기에 문헌 고찰과 함께 보고하는 바이다.

증 례

환 자: 김 O 일, 51세 남자

주 소: 건강검진에서 발견된 고칼슘혈증

현병력: 환자는 1991년 흉선 유암종(크기 $12 \times 9 \times 6$ cm)으로 타병원에서 흉선절제술을 시행 받은 후에 3주간 방사선치료를 받고 1998년까지 추적 관찰을 받았다. 1998년 요로결석으로 진단을 받았으나 쇄석술 치료 없이 저절로 호전되었다. 2004년 시행한 건강검진에서 총 칼슘 11.7 mg/dL 이었고 무증상 당뇨병 결석으로 진단을 받았으나 치료는 받지 않았다. 2006년 본원에서 시행한 건강검진에서 혈청 칼슘이 15.4 mg/dL로 상승되어 이에 대한 검사를 위해 내원하였다.

과거력: 당뇨병, 고혈압, 결핵, 간염 등의 기왕력은 없었다.

가족력: 3남 3녀 중 장남으로 쌍둥이 동생이 있었고, 자녀는 아들이 2명이었다. 아버지는 환자가 어릴 때 사망하였고 사망원인은 알 수 없었다.

진찰 소견: 혈압은 $110/70$ mmHg, 맥박 80회/분, 호흡 20회/분, 체온 36.4°C 로 안정적이었으며 입원기간 중 혈압이나 맥박 수에 특별한 변동은 없었다. 전신소견에서 급성 병색은 없었으며 경부검사에서 갑상선은 커져있지 않았고 특이하게 만져지는 종괴도 없었다. 흉부 청진에서 심음 및 호흡음은 정상이었고 과거에 시행 받은 수술로 인한 흉터가 있었다. 액모와 치모는 정상이었고 유즙분비도 없었다. 그 밖에 복부, 사지 및 신경학적 검사상 특이 소견은 없었다.

일반검사소견: 말초혈액검사에서 전혈구 검사는 정상이었다. 혈청 칼슘 15.4 mg/dL (정상 $8.7\sim 10.6$), 인 1.8 mg/dL (정상 $2.5\sim 5.5$), 알부민 3.9 g/dL (정상 $3.8\sim 5.3$), 알칼리인산분해효소 122 IU/L (정상 $53\sim 128$), 혈액요소질소 3 mg/dL (정상 $8.4\sim 25.7$), 크레아티닌 1.04 mg/dL (정상 $0.7\sim 1.4$)로 고칼슘혈증과 저인산혈증이 있었고 부갑상선호르몬은 272 pg/mL

(정상 $10\sim 65$)로 증가되어 있었다.

내분비검사소견: 뇌하수체 선종에 대한 선별검사로 시행한 뇌하수체 전엽 호르몬의 기저치는 프로락틴 43.6 ng/mL (정상 $1.8\sim 16.5$), 황체형성호르몬 4.8 IU/L (정상 $1\sim 8$), 난포자극호르몬 5.7 IU/L (정상 $2\sim 10$), 갑상선자극호르몬 1.85 uIU/mL (정상 $0.24\sim 4$), 성장호르몬 0.05 ng/mL (정상 $0.03\sim 0.42$), 부신피질자극호르몬 18.7 pg/mL (정상 $10\sim 60$)이었다. 흉부 전산화 단층촬영에서 우연히 발견된 복부 종괴의 기능을 평가하기 위해서 시행한 혈액 및 소변검사에서 공복혈당 66 mg/dL, 72시간 공복검사에서 공복 60시간째 혈당 36 mg/dL, 인슐린 0.1 uIU/mL, C-펩티드 0.4 pmol/mL였고 혈청 가스트린은 42.7 pg/mL (정상 $0\sim 90$)으로 정상 소견이었다. 24시간 소변 코르티솔 2.81 ug/dL ($4,080$ cc), 오전 8시 코르티솔 11.32 ug/dL, 오후 4시 코르티솔 11.23 ug/dL였고 24시간 소변 바닐릴만델산(VMA) 3.57 mg (정상 $0\sim 8$), 24시간 소변 메타네프린 0.4 mg (정상 $40\sim 785$), 혈장 레닌 활성 4.98 ng/mL/h (정상 $0.2\sim 2.7$), 알도스테론 3.5 ng/dL (정상 $2.9\sim 16.1$), 알도스테론 레닌 비 0.7 로 정상소견을 보였다.

영상의학 검사소견: 경부 초음파에서 부갑상선이 커져있고, 좌측 갑상선에 결절이 있어서 미세침흡인세포검사를 시행하였다(Fig. 1). ^{99m}Tc sestamibi 스캔은 4개의 부갑상선이 모두 과기능을 하는 것으로 판단하였다(Fig. 2). 뇌하수체 자기공명촬영에서 종괴로 의심되는 병변은 없었다. 흉선 유암종으로 수술 받은 기왕력이 있어서 시행한 흉부 전산화단층촬영에서 췌장과 부신을 압박하고 있는 약 $6.5\text{ cm} \times 5.5\text{ cm}$ 크기의 조영 증강되는 복부 종괴가 발견되었다(Fig. 3).

치료 및 경과: 부갑상선에 대한 미세침흡인세포검사에서 부갑상선증식에 합당한 소견을 보였고 갑상선 좌엽의 결절에서는 비정형 세포가 다수 관찰되었다. 부갑상선증식에 대해서 부갑상선절제술 및 부갑상선의 전완부 이식술을 시행했으며 갑상선암을 의심하여 갑상선전절제술도 같이 시행하였다. 병리검사에서 부갑상선선종으로 진단하였고 갑상선에

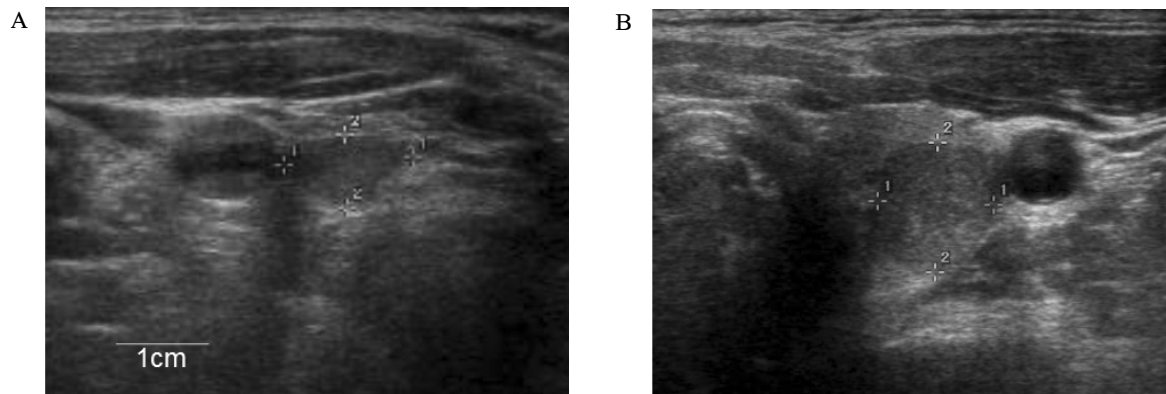


Fig. 1. Thyroid sonography findings. A. Thyroid sonography showed about 1.2×0.7 cm sized low echogenic mass in the low portion of the right thyroid. B. About 1.1×1.2 cm sized low echogenic mass was found in the upper portion of the left thyroid.

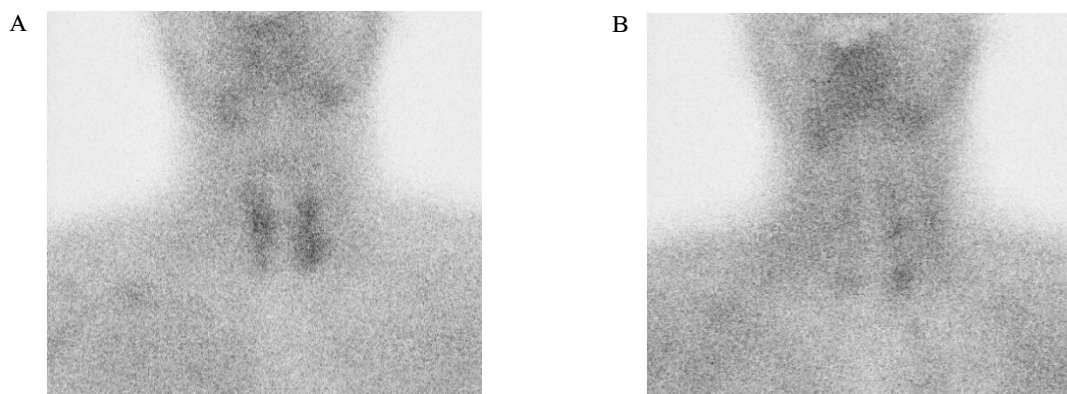


Fig. 2. Parathyroid gland scintigraphy using ^{99m}Tc -sestamibi. A. The early image (10 min) showed a nodular hot uptake in the middle portion of the right thyroid, upper and lower poles of the left thyroid gland. B. In delayed image (2 hours), there was a hot uptake in the lower pole of the right thyroid gland.

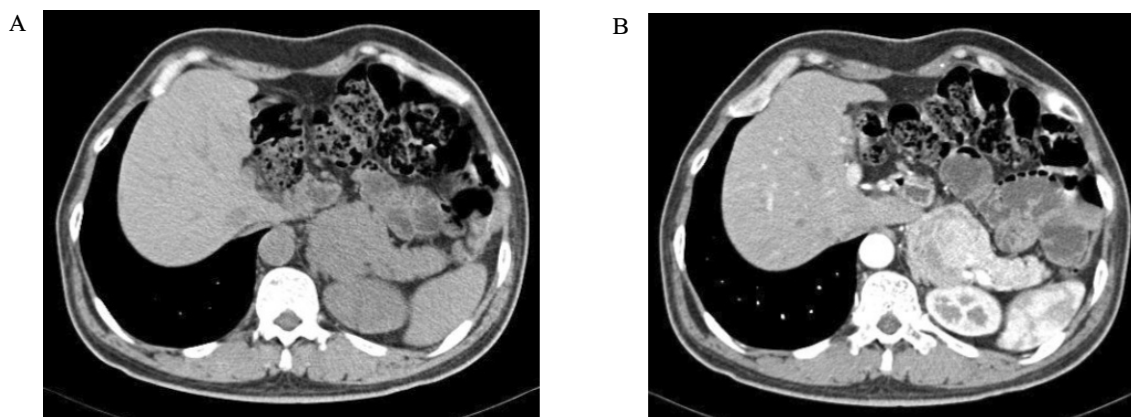


Fig. 3. Abdominal dynamic computed tomography. A. A large mass (6.8 cm) was noted in left paraaortic and subphrenic space on pre-enhance phase image. B. It was well-circumscribed, large hypervascular mass with heterogeneous high enhancement on arterial phase image.

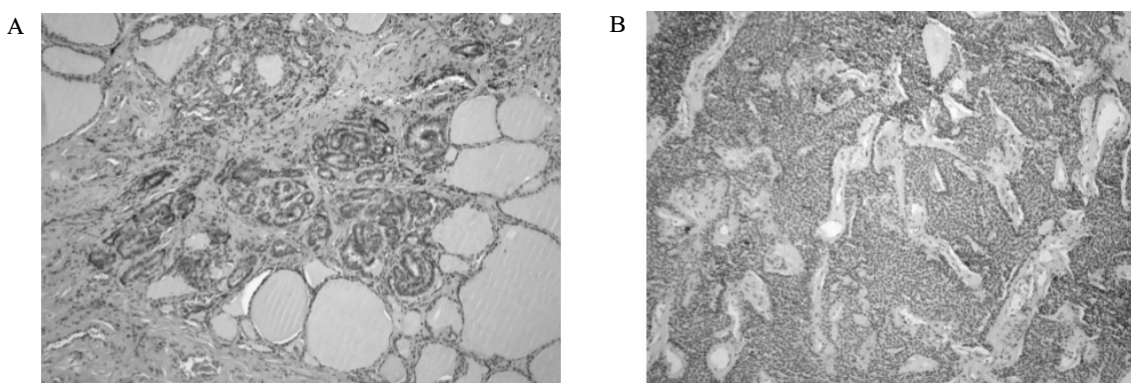


Fig. 4. Histologic feature of thyroid papillary carcinoma and parathyroid gland. A. Low power view showed focus of micropapillary thyroid carcinoma having the classic papillary growth pattern (H & E stain, $\times 100$). B. The parathyroid adenoma was composed mainly of chief cells. They had uniformly round nuclei and a moderate amount of cytoplasm (H & E stain, $\times 100$).

서는 0.5 cm 크기의 갑상선 미세유두암이 발견되었다(Fig. 4). 복부 종괴도 수술로 제거하였으며 병리검사 결과는 췌장에서 기원한 비기능성 췌장종양으로 진단하였다.

유전자검사: 환자의 genomic DNA는 말초혈액에서 QIAamp

DNA blood mini kit[®] (Qiagen, Chatworth, CA, USA)를 이용하여 추출하였다. 중합효소연쇄반응(PCR)은 GeneAmp[®] PCR System 9700 (Applied Biosystems, Foster City, CA, USA)을 이용하여 증폭하였으며 *MEN 1* 유전자의 엑손 2부

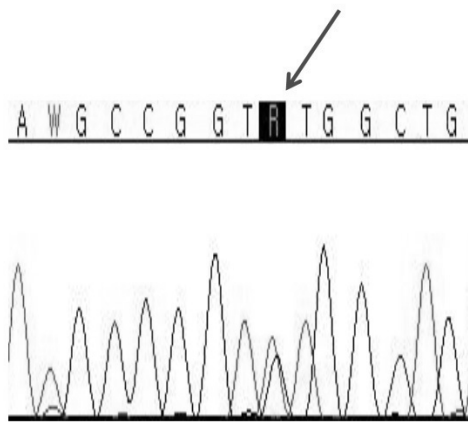


Fig. 5. Chromogram showed heterozygote G658A mutation in exon 3 of menin gene.

터 엑손 10까지 모든 엑손에 대해 이미 보고된 프라이머를 이용하였다[7]. 유전자 염기서열분석(DNA sequencing)은 ABI PRISM 3100 automated capillary DNA sequencer (Applied Biosystems)를 이용하여 분석하였다. 염기서열을 분석한 결과 엑손 3의 215번째 코돈에서 발린(valine)이 메티오닌(methionine)으로 치환된 착오돌연변이(V215M, GTG → ATG)를 발견하였다(Fig. 5). 이 돌연변이는 이미 알려져 있는 *MEN 1* 유전자의 돌연변이로 둘째 아들에게서 동일한 유전자 변이를 확인하였으나 *MEN 1*의 증상이나 징후가 없었고 일반혈액검사도 특이소견은 없었다[5]. 다른 가족에게도 유전자 검사를 권유하였으나 거부하여 시행하지 못하였다.

고 찰

*MEN 1*은 부갑상선 종양, 장-췌장 내분비종양, 뇌하수체 종양 중에 2개 이상의 종양을 동반하는 질환으로 내분비 및 비내분비 기관에서 20개 이상의 서로 다른 종양이 발생할 수 있다[1]. 부갑상선기능항진증은 대부분 가장 흔히 발견되는 임상 징후로 평균 20~25세에서 발생하며 50세 이후에는 거의 100% 이상에서 발현된다[8]. 췌장 소도세포 종양은 두 번째로 흔한 내분비 종양으로 30~37%까지 다양하게 발생한다[8]. 기능성 종양의 경우에 크로모그라닌(chromogranin) A 또는 B, 췌장 폴리펩티드, 가스트린, 혈관활성장펩티드, 인슐린, 글루카곤, 세로토닌, 칼시토닌, 소마토스타틴, 성장 호르몬 분비인자 등 여러 가지 호르몬이 분비된다. 이들은 다중심적이고 다양한 크기를 보이며 주변조직으로 침습 및 원격 전이 등의 악성경과를 보이고 나이가 증가함에 따라 악성의 빈도가 증가한다[8]. 가스트린종을 제외하고는 수술적인 제거가 원칙으로[9] 본 증례의 환자에서는 복부 종괴에 대해 수술적인 제거 후에 비기능성 췌장종양으로 진단하였다. 뇌하수체 종양은 환자들의 10~50%에서 발견되며 프로

락틴 분비선종이 가장 많다.

한편, 유암종은 기관지, 흉선, 위 등에서 생길 수 있으며 드물게 발생한다. 흉선 유암종은 1972년에 *MEN 1*과 연관되어 있다고 처음으로 보고되었으며 흉선 유암종으로 진단된 환자 중 25%가 *MEN 1*과 관련이 있다는 보고가 있다[10]. *MEN 1* 환자에서 흉선 유암종의 발현율은 낮아서 임상경과에 대해서 잘 밝혀져 있지 않으나 1993년에 시행된 후향적 연구에서는 흉선 유암종이 *MEN 1* 환자의 주된 사망원인 중 하나로 진단 후 4~5년 이내에 사망률이 약 90%에 이르는 것으로 보고하였다[11,12]. Gibril 등[13]은 *MEN 1* 환자들에 대한 전향적인 연구에서 8년 동안에 85명 중에 7명(8%)에서 흉선 유암종이 발생하였는데, 모든 환자들에 대해 수술적 제거 후 평균 5년간 추적관찰 한 결과 7명 중에 2명에서 골전이와 확인되었고, 나머지 5명은 모두 수술하고 1년 후에 재발이나 잔존 종양이 확인되었다. 이러한 양상들은 원발성 흉선 유암종과 비슷한 경과로 수술 후에 방사선 치료나 항암치료 등이 권장되고 있으며 부갑상선절제술 시 흉선 절제술도 같이 시행하는 것이 권장되고 있다[9]. 본 증례는 흉선 유암종으로 흉선 절제술 및 방사선치료를 받고 15년 후에 *MEN 1*으로 진단을 받았고 그 동안 재발의 증거는 없었다. 이는 현재까지 보고들과는 다르게 양호한 임상경과를 보이고 있다.

MEN 1 환자에서 갑상선 유두암이 동반되는 경우가 있으나 *MEN 1*과의 연관성에 대해서는 아직 논란의 여지가 많다. 갑상선 유두암과 *MEN 1*의 발생학적 연관성은 조직에서 11q13 대립유전자의 이중접합성소실과 말초혈액 백혈구 DNA의 변이가 일치함을 관찰하면 확인할 수 있다. 현재까지 *MEN 1* 환자에서 갑상선 유두암이 동반된 보고는 모두 3 예로 외국에서 2예가 보고되었고 국내에서 1예가 보고되었다[14~16]. 외국의 2예에서는 이중접합성소실을 확인할 수 없어서 갑상선 유두암의 발생은 *MEN 1*과 관계가 없는 체세포 돌연변이에 의한 것이라고 보고하였으나 국내 보고에서는 *MEN 1* 유전자의 돌연변이가 발견되지 않았다. 본 예는 갑상선 미세유두암의 조직 양이 많지 않아서 이중접합성소실 여부를 확인할 수 없었다. 갑상선 유두암은 *MEN 1* 환자에서 우연히 동시에 발생한 것으로 설명한다. 하지만 식도 평활근종(leiomyoma)의 경우에 Dong 등[4]의 보고에서는 이중접합성소실을 확인할 수 없었으나 Vortmeyer 등[15]의 보고에서는 이중접합성소실을 확인하여 현재는 다발성내분비선종에서 발생하는 비전형적인 종양의 하나로 인식되고 있다. 갑상선 유두암의 경우에 이중접합성소실에 관한 연구가 2예만 보고된 상태로 앞으로 두 질환의 연관성을 밝히는데 더 많은 연구가 필요할 것이다.

이 질환의 병인은 *MEN 1* 유전자의 배선 돌연변이에 의해 발생하는데 *MEN 1* 유전자는 종양 억제 유전자의 일종으로 11번 염색체 13번 장완(11q13)에 위치하며 1개의 untranslated

엑손과 9개의 엑손으로 구성되며 610개의 아미노산으로 이루어진 종양 억제 단백질 menin을 생성한다[2,17]. Menin이 종양 억제 단백질으로써 어떤 기능을 하는지에 대해 아직 알려지지 않고 있다. 그러나, 많은 연구에서 menin이 JunD, nuclear factor-kappaB (NF- κ B), Smad3, Pem, Nm23H1, glial fibrillary acidic protein (GFAP), vimentin 등의 단백질과 상호작용 한다고 보고되고 있다[6,18,19]. 여러 연구들을 바탕으로 menin의 기능을 요약하면 다음과 같다. 첫째, menin은 scaffold 단백질으로써 JunD, NF- κ B, Smad3, Pem 등의 전사 인자들과 결합하거나 히스톤 methyltransferases 또는 히스톤 deacetylases와 결합한 후에 히스톤의 변형을 통해서 유전자 전사를 조절한다. 둘째, 세포 주기에서 G1에서 S로의 전이를 억제하거나 Smad3 단백질과 상호작용 하여 세포성장을 억제한다. 셋째, menin은 세포자연사에 필수적인 caspase 8의 발현을 유도하여 세포자연을 유도한다. 마지막으로 menin은 replication protein A2 (RPA2)나 FancD2와 같이 손상된 DNA 복구에 관여하는 단백질과 결합하여 유전자의 안정성에 관여한다. 현재까지 MEN 1 환자에서 500개 이상의 배선 돌연변이와 체세포 돌연변이가 보고되고 있는데 frameshift mutation이 41%, 무의미돌연변이(nonsense mutation)가 23%, 착오돌연변이(missense mutation)가 20%를 차지하고 있으며 돌연변이는 부호화부위 전체에 산발적으로 발생한다고 보고되고 있다[6,19]. 본 증례는 MEN 1이 흉선 유암종으로 처음 발현되었으며 15년간 재발 소견이 없었고 부갑상선선종과 췌장 종괴를 수술할 당시에 갑상선에 미세유두암이 동반된 비전형적인 임상양상을 보였다. 유전자 돌연변이를 분석한 결과 MEN 1 유전자 엑손 3의 착오돌연변이(V215M, GTG \rightarrow ATG)가 발견되었는데 이 부위의 착오돌연변이는 2000년 외국에서 처음 보고하였고 국내 문헌에서는 본 유전자의 돌연변이가 보고된 바 없었다[5]. 현재까지 MEN 1 유전자의 유전형과 표현형 사이에 명백한 상관 관계는 정확하게 밝혀지지 않고 있다[5,6]. 따라서 특정 MEN 1 유전자의 돌연변이로 환자의 임상경과나 예후를 예측할 수 없는 상태이다. 더욱이 비전형적인 임상양상을 보이는 MEN 1 환자에서 임상경과와 유전자 돌연변이의 관계에 관한 연구는 부족한 실정이다. 따라서 본 증례와 같이 비전형적인 임상경과를 보이는 환자에서 MEN 유전자 검사의 활성화는 이러한 환자들의 임상경과를 이해하는데 기여할 것으로 기대한다.

요 약

저자들은 건강검진에서 발견된 고칼슘혈증을 주 소로 내원한 환자를 흉선 유암종, 부갑상선기능항진증, 췌장 비기능성 내분비종양을 동반한 MEN 1으로 진단하였고 병리검사에서 갑상선 미세유두암이 동반되어 있음을 확인하였다. 유

전자 검사를 통하여 MEN 1 유전자의 엑손 3의 215번째 코돈에서 발린에 메티오닌으로 치환된 착오돌연변이를 증명하였기에 문헌 고찰과 함께 보고하는 바이다.

참 고 문 헌

- 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 (MEN 1). QJM 89:653-669, 1996
- 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
- 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
- Dong Q, Debelenko LV, Chandrasekharappa SC, Emmert-Buck MR, Zhuang Z, Guru SC, Manickam P, Skarulis M, Lubensky IA, Liotta LA, Collins FS, Marx SJ, Spiegel AM: Loss of heterozygosity at 11q13: analysis of pituitary tumors, lung carcinoids, lipomas and other uncommon tumors in subjects with familial multiple endocrine neoplasia type 1. J Clin Endocrinol Metab 82:1416-1420, 1997
- Morelli A, Falchetti A, Martinetti V, Becherini L, Mark M, Friedman E, Brandi ML: MEN1 gene mutation analysis in Italian patients with multiple endocrine neoplasia type 1. Eur J Endocrinol 142:131-137, 2000
- 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
- Tanaka C, Yoshimoto K, Yamada S, Nishioka H, Ii S, Moritani M, Yamaoka T, Itakura M: Absence of germ-line mutations of the multiple endocrine neoplasia type 1 (MEN1) gene in familial pituitary

- adenoma in contrast to MEN1 in Japanese. *J Clin Endocrinol Metab* 83:960-965, 1998
8. Marx SJ, Agarwal SK, Kester MB, Heppner C, Kim YS, Skarulis MC, James LA, Goldsmith PK, Sagggar 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
9. 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 MEN Type 1 and Type 2. *J Clin Endocrinol Metab* 86:5658-5671, 2001
10. Rosai J, Higa E, Davie J: Mediastinal endocrine neoplasm in patients with multiple endocrine adenomatosis: a previously unrecognized association. *Cancer* 29:1075-1083, 1972
11. Wilkinson S, Teh BT, Davey KR, McArdle JP, Young M, Shepherd JJ: Cause of death in multiple endocrine neoplasia type 1. *Arch Surg* 128:683-690, 1993
12. Shepherd JJ: The natural history of multiple endocrine neoplasia type I. highly uncommon or highly unrecognized? *Arch Surg* 126:935-952, 1991
13. Gibril F, Chen YJ, Schrupp DS, Vortmeyer A, Zhuang Z, Lubensky IA, Reynolds JC, Louie A, Entsuaeh LK, Huang K, Asgharian B, Jensen RT: Prospective study of thymic carcinoids in patients with multiple endocrine neoplasia type 1. *J Clin Endocrinol Metab* 88:1066-1081, 2003
14. Kim HJ, Kim CS, Je HC, Park J, Park JS, Kong JH, Kang ES, Ahn CW, Cha BS, Lim SK, Kim KR, Lee HC, Jang HS, Hong SW: A case of multiple endocrine neoplasia type 1 with papillary thyroid carcinoma. *J Kor Soc Endocrinol* 21:79-84, 2006
15. Vortmeyer AO, Lubensky IA, Skarulis M, Li G, Moon YW, Park WS, Weil R, Barlow C, Spiegel AM, Marx SJ, Zhuang Z: Multiple endocrine neoplasia type 1: atypical presentation, clinical course, and genetic analysis of multiple tumors. *Mod Pathol* 12:919-924, 1999
16. Desai D, McPherson LA, Higgins JP, Weigel RJ: Genetic analysis of a papillary thyroid carcinoma in a patient with MEN 1. *Ann Surg Oncol* 8:342-346, 2001
17. Larsson C, Skogseid B, Oberg K, Nakamura Y, Nordenskjoeld M: Multiple endocrine neoplasia type 1 gene maps to chromosome 11 and is lost in insulinoma. *Nature* 332:85-87, 1988
18. Poisson A, Zablewska B, Gaudray P: Menin interacting proteins as clues toward the understanding of multiple endocrine neoplasia type 1. *Cancer Lett* 189:1-10, 2003
19. La P, Desmond A, Hou Z, Silva AC, Schnepf RW, Hua X: Tumor suppressor menin: the essential role of nuclear localization signal domains in coordinating gene expression. *Oncogene* 25:3537-3546, 2006
20. Hoff AO, Cote GJ, Gagel RF: Multiple endocrine neoplasias. *Annu Rev Physiol* 62:377-411, 2000