

# MENIN 유전자 돌연변이를 동반한 제1형 다발성 내분비선종 1예

연세대학교 의과대학 내과학교실, 서울대학교 의과대학 암연구소<sup>1</sup>, 관동대학교 의과대학 내과학교실<sup>2</sup>

박세은 · 강은석 · 이현주 · 김소현 · 김형진<sup>2</sup> · 도미영 · 강신애  
한승진 · 안철우 · 차봉수 · 임승길 · 김경래 · 김일진<sup>1</sup> · 이현철

## A Case of Multiple Endocrine Neoplasia Type 1 with Mutation in MENIN Gene

Se Eun Park, Eun Seok Kang, Hyun Joo Lee, So Hun Kim<sup>1</sup>, Mi Young Do,  
Shin Ae Kang, Seung Jin Han, Hyeong Jin Kim<sup>2</sup>, Chul Woo Ahn,  
Bong Soo Cha, Sung Kil Lim, Kyung Rae Kim, Il Jin Kim<sup>1</sup>, Hyun Chul Lee

*Department of Internal Medicine, Yonsei University College of Medicine  
Korean Hereditary Tumor Registry Laboratory<sup>1</sup>, Seoul National University College of Medicine  
Department of Internal Medicine<sup>2</sup>, Kwandong University College of Medicine*

### ABSTRACT

Multiple endocrine neoplasia type 1 (MEN 1) is an autosomal dominantly inherited syndrome, characterized by the combined occurrence of tumors of the parathyroid glands, endocrine pancreas, and anterior pituitary gland.

The MENIN gene, which is a kind of tumor suppressor gene, is located at the chromosomal locus 11q13. It consists of one untranslated exon and nine exons encoding the menin protein.

We report a case of a 22-year-old woman with MEN type 1, who was proven to have a mutation in the MENIN gene. The patient was admitted because of repeated hypoglycemia. The fasting plasma glucose level was 32 mg/dL. Seventy two hours fasting test showed an the insulin/glucose ratio as 0.33. Endoscopic ultrasonography detected multiple masses on the pancreas. The arterial-stimulated venous sampling (ASVS) with calcium showed sudden step up of insulin at the head and tail portions of the pancreas. The sellar MRI showed a pituitary mass that produced prolactin. Instead of a pathologic diagnosis from operational specimen, the genetic analysis revealed a mutation in the MENIN 1 gene (exon 2, 200~201insAGCCC) (J Kor Soc Endocrinol 20:71~77, 2005).

**Key Words:** Multiple endocrine neoplasia type 1 (MEN 1), Prolactinoma, Insulinoma, Hyperparathyroidism, MENIN gene

접수일자: 2004년 10월 26일

통과일자: 2004년 11월 17일

책임저자: 이현철, 연세대학교 의과대학 내과학교실

\* 본 논문의 요지는 2004년도 추계내과학회에서 발표되었음.

## 서 론

제1형 다발성 내분비선종증(multiple endocrine neoplasia type 1, MEN 1)은 상염색체 우성으로 유전되는 질환으로 뇌하수체, 부갑상선, 췌장 소도 중 두 곳 이상의 종양이 함께 발생하는 질환이다. 이외에 지방종, 부신 피질 종양, 갑상선종, 유암종 등이 관찰 될 수도 있다고 알려져 있다[1]. 국내 문헌에서는 1986년 오 등에 의하여 방사선학적으로 진단된 사례에 대한 첫 보고가 있었으며[2], 이후 모두 16예가 있었다[3~5]. 최근 저자들은 프로락틴분비 뇌하수체선종, 췌장 인슐린종, 부갑상선 기능항진증이 진단되어 치료중인 환자에서 MEN1 유전자의 돌연변이를 증명하였기에 보고하는 바이다.

## 증 례

**환 자:** 22세 여자

**주 소:** 공복 시 발생하는 어지러움, 발한

**현병력:** 환자는 2000년 12월경 수면 중에 갑자기 몸이 나른해지고 감각이 무뎠다는 등의 증세가 있어 한방 병원에 내원하여 침을 맞고 회복되었다고 하며 이후 별 증세 없이 지냈다. 2002년 2월 다시 수면 중

발생한 어지러움과 발한이 있어 내원하여 시행한 혈당 검사상 32 mg/dL로 저혈당이 있어 2002년 3월에 본원에 내원하였다.

**과거력 및 가족력:** 환자는 당뇨병, 고혈압, 결핵, 간염 등의 기왕력은 없었다. 1남 1녀 중 첫째로 미혼이며, 가족 중 친할머니가 췌장암으로 사망하였고, 아버지가 췌장의 장액성 낭성선종으로 수술을 받은 병력이 있었다.

**이학적 소견:** 혈압 110/70 mmHg, 맥박 80회/분, 호흡수 18회/분, 체온 36.2℃이었으며 입원기간 중 특별한 혈압이나 맥박수의 변동은 없었다. 신장은 171 cm, 체중이 80.3 kg이었다. 전신 소견 상 급성 병색없이 비교적 건강하게 보였고, 경부 검사상 갑상선은 커져 있지 않았으며 특이하게 만져지는 종괴도 없었다. 흉부 청진 시 심음 및 호흡음은 정상하였고, 그밖에 복부, 사지 및 신경학적 검사상 특이 소견 없었다. 액모와 치모는 정상하였고, 다모증도 없었고, 유즙 분비도 없었다.

**검사실 소견:** 일반 혈액 검사에서 전혈구 검사, 요 검사 및 혈청 전해질 검사는 정상이었다. 내원 당시 공복 혈당은 40 mg/dL였으며, 72시간 공복 검사에서 공복 18시간에 측정한 혈청 인슐린 9.02 µU/mL (정상 3~12), 혈중 c-peptide 1.62 ng/mL (정상 1.0~3.5), insulin/glucose ratio는 0.33으로 증가되어 있어서 인슐린

**Table 1.** Plasma Glucose, Insulin, and C-peptide Levels During 72-hour Fasting Test

	Baseline	6 hours	12 hours	18 hours
Insulin(µU/mL)	8.75	1.88	8.41	9.02
C-peptide (ng/mL)	2.55	1.63	1.37	1.62
Glucose (mg/dL)	93	84	41	27
Insulin/glucose	0.09	0.02	0.21	0.33

**Table 2.** Arterial Stimulated Venous Sampling (ASVS)

Calcium injection site	Insulin concentration (µU/mL) at hepatic vein			
	0 sec	30 sec	60 sec	120sec
Mid splenic artery	18.19	48.28	44.90	22.84
Proximal splenic artery	40.07	25.74	59.02	41.66
Gastroduodenal artery	73.59	123.04	168.35	92.19
Mid superior mesenteric artery	54.77	50.42	38.08	20.09

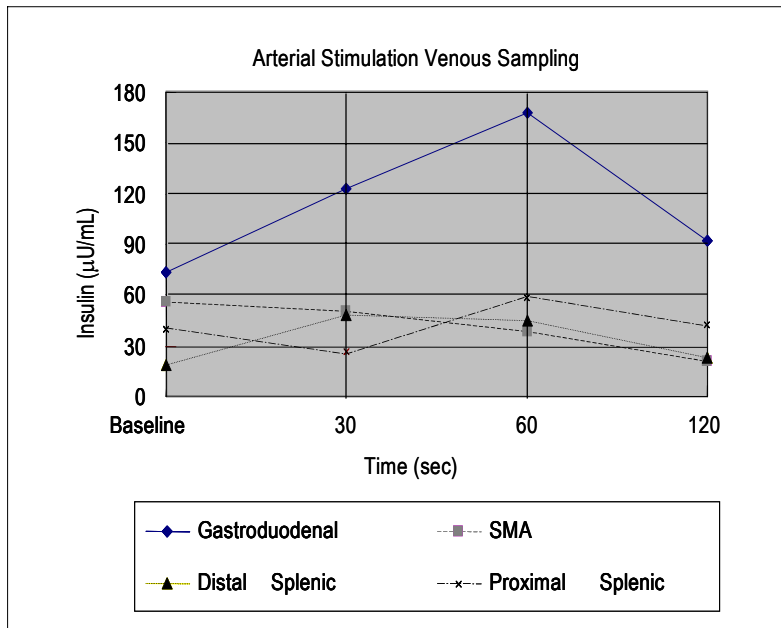


Fig. 1. Arterial stimulated venous sampling (ASVS)

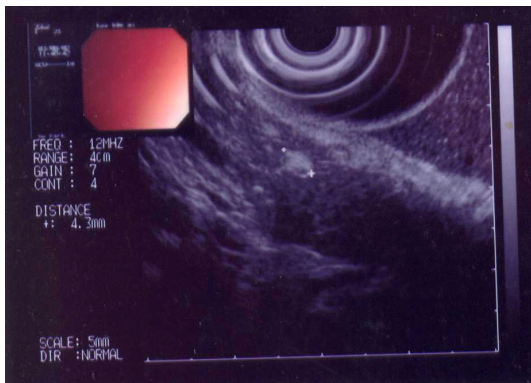


Fig. 2. Endoscopic ultrasonography shows 7 mm sized hypoechoic mass in distal pancreas (arrow)



Fig. 3. Brain MRI shows 2.5×1.5 cm sized mass at the pituitary gland

종을 진단할 수 있었다 (Table 1). 인슐린종의 위치를 확인하기 위해 시행한 복부 전산화단층촬영, 자기공명 췌담도술, 혈관조영술 상에서 종괴는 관찰되지 않았으나, 내시경적 초음파상에서 췌장의 체부와 미부의 경계에서 7 mm 크기의 종괴가 발견되었다 (Fig. 2). 갈슘자극 선택정맥혈체혈검사를 시행한 결과 비장동맥 및 위십이지장 동맥에서 양성소견이 보여 췌장의 체부

와 미부의 다발성 인슐린종으로 진단되었다 (Table 2, Fig. 1). 기저 호르몬 검사상 프로락틴 342.31 ng/mL (정상 0~15), GH 0.35 ng/mL (정상 <5), ACTH 22.60 pg/mL (정상 10~60), TSH 1.38 μIU/mL (정상 0.34~3.5) 이었으며, 터키안의 자기공명촬영 (sellar MRI) 결과 2.5×1.5 cm 크기의 뇌하수체 선종이 관찰되어 프로락틴 선종으로 진단되었다 (Fig. 3). 혈중 갈슘 10.9

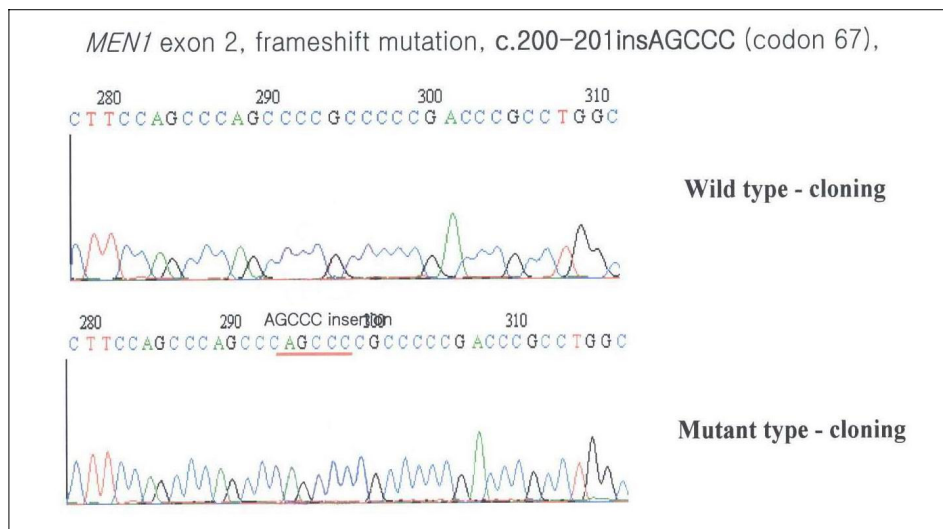


Fig. 4. Sequencing of exon 2 in the MENIN gene shows a frameshift mutation at codon 67

mg/dL (정상 8.5~10.5), 혈중 인은 3.7 mg/dL (정상 2.5~4.5)였고 24시간 소변칼슘배설량은 303.6 mg/day (정상 70~180)으로 증가되어 있었다. 혈중 PTH는 97.53 pg/mL (정상 10~60)으로 부갑상선 기능항진증 소견을 보였으나 뚜렷한 종괴는 관찰되지 않았다.

**임상경과:** 프로락틴분비 뇌하수체선종의 치료를 위하여 bromocriptine을 투여하여 프로락틴은 38.71 ng/mL로 감소하였다. 인슐린종은 다발성으로 췌장 전적 출술을 시행하여야 하고 이후 발생하는 당뇨병, 환자 연령 등을 고려해 우선 약물치료를 하였다. Diazoxide는 부작용이 심하여 중단하였고 이 후 octreotide를 투여하고 있다.

**유전자검사:** 환자의 말초혈액에서 genomic DNA를 뽑아 MENIN 유전자 부위를 sequencing을 실시하여 exon 2의 codon 200~201사이에서 AGCCC가 삽입된 frameshift mutation 돌연변이가 발견되어 MEN 1에 합당한 유전자 변이를 확인하였다. 이 유전자 돌연변이는 절단된 단백질을 생성하여 환자의 phenotype발생에 원인이 되었을 것으로 사료된다 (Fig. 4).

## 고 찰

제1형 다발성 내분비선종증은 뇌하수체, 부갑상선,

췌장소도의 종양이 같이 나타나는 유전질환이다. 상염색체 우성으로 유전되며 가족성 또는 산발성으로 발생한다[9]. 제1형 다발성 내분비선종증의 유병률은 대개 인구 3만~5만명 당 1명으로 비교적 흔하지 않은 질환이다[10]. 침범되는 내분비기관으로는 부갑상선이 가장 많은데 50세까지는 거의 100%의 환자에서 나타난다고 알려져 있으며, 부갑상선 기능항진증은 대부분의 제1형 다발성 내분비선종증에서 처음으로 발견되는 임상소견으로 알려져 있다. 다른 원발성 부갑상선 기능항진증에 비해 증상을 나타낼 정도로 심한 고칼슘혈증은 드문 것으로 알려져 있으며 대개 양성 소견을 보이나, 증상이나 합병증을 동반한 경우에는 수술이 필요한 경우도 있다[11]. 제1형 다발성 내분비선종증에서 나타나는 원발성 부갑상선 기능항진증은 다발성 선종 또는 미만성 증식에 의한 것으로 알려져 있다[12]. 췌장소도의 종양은 제1형 다발성 내분비선종증의 약 30~80%에서 관찰되며 기능성 종양 또는 비기능성 종양일 수 있다. 기능성 종양의 경우, 여러 가지 호르몬을 다양하게 분비할 수 있는데 pancreatic polypeptide를 분비하는 경우가 75~85%로 가장 많고, 가스 트린을 분비하는 경우가 60%, 인슐린을 분비하는 경우가 25~35%, 글루카곤을 분비하는 경우가 5~10%, vasoactive intestinal polypeptide를 분비하는 경우가

3~5%로 보고되어 있다. 췌장종양은 30세 이전의 환자에서는 악성이 드물지만 중년의 환자의 경우 약 50%에서 존재하는 것으로 알려져 있다. 특히 글루카곤종은 진단 당시 크기가 3 cm 이상이면 이미 50% 이상에서 전이가 있는 것으로 보고되어 있어 췌장종양의 존재여부는 제1형 다발성 내분비선종증 환자의 예후에 매우 중요하다[13,14]. 인슐린종의 경우 발생률이 인구 1만 명당 연간 1명 정도로 드물게 나타나는 질환으로 인슐린종의 10~15%는 제1형 다발성 내분비선종증과 관련되어 나타난다. 인슐린종은 5~10%가 악성종양으로 진행하며 주로 림파선이나 간으로 전이된다. 임상양상은 주로 공복시 저혈당 증세와 저혈당 정도에 비해 부적절하게 인슐린농도가 증가되는 것을 특징으로 한다. 인슐린종의 위치 확인 방법으로는 복부 초음파, 복부 전산화단층촬영, 선택적혈관조영술 및 칼슘자극 선택정맥혈채혈 등이 알려져 있다. 일반적으로 인슐린종은 크기가 작아서 초음파 검사나 복부 전산화 단층촬영이 도움이 되지 않는 경우가 많다. 선택적 혈관조영술은 해상력이 1 cm 내외이며 정확도는 40~90% 정도로 병변의 혈관분포, 위치 및 선택적혈관 조영술을 시행하는 의사의 경험과 숙련도에 따라 차이가 있다. 이의 인슐린종의 위치를 확인하기 위해 칼슘자극 선택정맥혈채혈검사를 시행할 수 있다. 현재까지 가장 효율이 좋은 진단법에는 내시경적 초음파가 추천되고 있다. 본 예에서는 복부 전산화단층촬영 및 자기핵담도조영술상 특이 소견이 보이지 않았으나 내시경적 초음파상에서 췌장의 체부와 미부의 경계에서 7 mm 크기의 종괴가 발견되었다. 칼슘자극 선택정맥혈채혈검사를 시행한 결과 체부와 두부 모두에 인슐린종이 존재하는 것으로 보이는 소견을 보였다. 인슐린종의 치료는 절제가 원칙이며 절제가 불가능한 경우에는 octreotide나 lanreotide SR, diazoxide 등의 약물을 사용할 수 있다. 그러나 약물로는 완치가 불가능하며 주로 수술 전 저혈당 등 증상의 호전을 위해 사용한다[12, 15, 16]. 뇌하수체 종양은 제1형 다발성 내분비선종증의 50% 이상에서 발견되는데 프로락틴 분비 종양이 가장 많다. 치료는 각각의 산발적 뇌하수체 종양의 치료와 동일하며 지속적인 추적 관찰이 필요하다. 프로락틴 선종의 임상증상은 여성에서 무월경, 불임, 유즙

분비 등으로 나타나며 일반적으로 기저 프로락틴 농도가 200 ng/mL 이상인 경우에 진단할 수 있다. 본 예의 경우 무월경 등의 특이 증상은 없었으나 기저 프로락틴 농도가 342.31 ng/mL로 높았으며, 터키안 자기공명촬영결과 2.5×1.5 cm 크기의 뇌하수체 선종이 관찰되어 프로락틴 증으로 진단되었다[17]. 제1형 다발성 내분비선종증의 원인이 되는 유전자는 MENIN 유전자로써 menin 단백을 인코딩한다. 이 유전자는 종양 억제유전자의 일종으로 제11번 염색체의 장완 (11q13)에 위치하며 1개의 untranslated exon과 9개의 exon으로 구성되어 있다[18]. 이전의 여러 연구들에서 부호화된 서열안에 400개 이상의 germline mutation과 somatic mutation가 발견되었으며, 대개의 돌연변이는 미성숙 단백질의 절단을 유발한다. 제1형 다발성 내분비선종증에서 특정하게 빈발하는 돌연변이 부위는 없으며 유전형과 표현형사이의 명백한 상관 관계도 없다고 보고되었다[19]. Menin 단백질은 세포성장의 조절과, 세포주기의 관리, 유전자의 안정성에 중요한 역할을 한다고 보고 되었다. MENIN 유전자의 알려진 돌연변이의 대부분은 menin의 절단 미성숙 단백질을 생성하게 된다[20~22]. 따라서 본 환자의 exon 2의 codon 200~201 사이에 AGCCC가 삽입된 frameshift 돌연변이는 menin의 절단 미성숙 단백질을 생성하게 하여 제1형 다발성 내분비선종증을 발생시켰을 것으로 사료된다. 이 부위의 frameshift 돌연변이는 외국 문헌에서 2차례 보고된 바 있다. 1998년 처음 보고된 환자는 부갑상선 기증항진증, 뇌하수체 종양, 갑상선 종양을 가진 환자였으며[23] 2003년에 보고된 경우는 부갑상선 기능 항진증, 비기능성 췌장종양과 뇌하수체 종양을 가진 환자였다[24]. 본 예에서는 부갑상선 기능항진증, 췌장의 인슐린종과 프로락틴분비 뇌하수체선종을 가지고 있었으며 국내 문헌에서는 본 유전자의 돌연변이가 보고된 바 없었다. 종양발생에는 환자인 부모로부터 유전된 이상이 있는 MENIN 유전자에 덧붙여 정상인 부모로부터 유전된 정상 MENIN 유전자가 어떤 이유로 돌연변이를 일으키거나 결손되면 종양이 발생하게 된다는 이중 충격 가설(two hit hypothesis)이 유력하게 받아들여지고 있다[25]. MENIN 유전자 돌연변이는 환자 가족에서 높은 빈도로 보이므로 특별

한 돌연변이가 알려진 경우에는 가족들도 꼭 유전자 검사를 받도록 권유하여야 한다. 본 환자의 경우 가족력상 할머니가 췌장암으로 이미 사망하여 유전자 검사를 시행할 수 없었고 아버지가 췌장의 장액성 낭성선종으로 수술받은 병력이 있어 돌연변이 유전자를 가진 아버지로부터 유전되었을 가능성이 클 것으로 사료되나 de novo 돌연변이의 발생했을 가능성을 배제할 수는 없다. 향후 환자 가족들의 유전자 분석이 필요할 것으로 생각된다.

### 요 약

저자들은 공복 시 발생하는 어지러움증, 발한을 주소로 내원한 22세 여자 환자에서 호르몬 검사와 방사선 검사 및 칼슘자극 선택정맥혈채혈검사 등을 통해 췌장 인슐린종, 프로락틴 분비 뇌하수체선종, 부갑상선 기능항진증을 함께 보인 제1형 다발성 내분비선종을 진단하고 유전자 검사결과를 통하여 이를 확진하였다. 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(MEN 1)*. *Quart J Med* 89:653-669, 1996
2. 오강렬, 이남십, 장동석, 유관희, 백홍선: 다발성 내분비종양 type 11 예. *대한내과학회지* 31:229-235, 1986
3. 김홍규, 김철희, 박중열, 송영기, 이기엽, 김기수: 한국인에서 제1형 다발성 내분비선 종증의 임상 양상. *대한내분비학회지* 11:163-174, 1996
4. 조영규, 유순집, 성용직, 차봉연, 이광후, 손호영, 강성구, 원종만, 송경섭, 유진영, 이철우: 제1형 다발성 내분비선종증 1예. *대한내분비학회지* 12:111-119, 1997

5. 김민규, 홍상범, 홍홍모, 한덕중, 홍석준, 김상욱, 송영기, 이기엽, 김기수: 이차성무월경과 골다공증으로 발현된 제1형 다발성 내분비선종증 1예. *대한내분비학회지* 13:684-689, 1998
6. 최원혁, 박유정, 홍일철, 홍승모, 이한철, 박세훈, 최성철, 이효락, 정인경, 정재훈, 민용기, 이명식, 이문규, 김광원, 김원식: 수양성 실사로 발현된 다발성 내분비 선종증 1예. *대한내분비학회지* 16:213-237, 2001
7. 이영미, 정훈용, 최선영, 강호영, 명승재, 양석균, 홍원선, 김진호, 민영일. 줄링거-엘리슨 증후군과 동반된 다발성 내분비 선종 1형 1예. *대한소화기학회지* 39:50-54, 2002
8. 김강한, 이건욱, 김우호, 김용일. 복합내분비샘신 생물 제1형 환자에게서 다양한 호르몬 발현을 보이는 다발성 이자샘세포종양 1예보고. *대한병리학회지* 36:184-186, 2002
9. Wermer P: *Genetic aspects of adenomatosis of endocrine gland adenomas in man. A report of five cases and a reviews of the literature. Oncologia* 15:288-311, 1962
10. Sakurai A, Shirahama S, Fujimori M, Katai M, Itakura Y, Kobayashi S, Amano J, Fukushima Y, Hashizume K: *Novel MEN 1 gene mutations in familial multiple endocrine neoplasia type 1. J Hum Genet* 43:199-201, 1998
11. Benson L, Ljunghall S, Akerstrom G, Oberg K: *Hyperparathyroidism presenting as the first lesion in multiple endocrine neoplasia type 1. Am J Med* 81:731-737, 1987
12. Maria Luisa Brandi, Robert F. Gagel, Alberto Angeli, John P. Bilezikian, Paolo Beck-Peccoz, Cesare Bordi, Bernard Conte-Devolx, Alberto Falchetti, Riccardo Gionata Gheri, Alfonso Liberoia, Cornelius JM. Lips, Gaetano Lombardi, Massimo Mannelli, Furio Pacini, Bruce A J Ponder, Frank Raue, Britt Skogseid, Guido Tamburrano, Rajesh V. Thakker, Norman W. Thompson, Paola Tomassetti, Francesco Tonelli, Sam-

- uel A. Wells Jr. and Stephen J. Marx: *Guidelines for Diagnosis and Therapy of MEN Type 1 and Type 2. J Clin Endocrinol Metab* 86:5658-5671, 2001
13. Eriksson B, Skogseid B, Lundqvist G, Wide L, Wilkander 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
14. Skogseid B, Rastad J, Oberg K: *Multiple endocrine neoplasia type 1, clinical feature and screening. Endocrinol Metab Clin Nor Am* 23:1-17, 1994
15. Thompson GB: *Diagnosis and management of insulinoma. Endocr Pract* 8:385-386, 2002
16. Tso Annette WK, Lam Karen SL: *Insulinoma. Current Opinion in Endocrinology & Diabetes* 7: 83-88, 2000
17. Corbetta, Pizzocaro A, Peracchi M, Beck-Pecoz ita K, Agarwal, William F Simonds, A. Lee Burns, Allen M. Spiegel, Stephen J. Marx: *Multiple endocrine neoplasia type 1. New clinical and basic finding. Trends Endocrinol Metab* 12:173-178, 2001
22. Sydney S. Guo, Mark P. Wawicki: *Molecular and genetic mechanism of tumorigenesis in multiple endocrine neoplasia type 1. Mol Endocrinol* 15: 1653-1664.
23. Giraud S, Zhang CX, Serova-Sinilnikova O, Watot V, Salandre J, Buisson N, Waterlot C, Batters 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, P, Faglia G, Spada A: *Multiple endocrine neoplasia type 1 in patients with recognized pituitary tumors of different types. Clin Endocrinol* 47: 507-512, 1997
18. Larsson C, Shepherd J, Nakamura Y, Bloonberg C, Wever G, Wereliuns B, Hayward N, Teh B, Tokin T, Seizinger B: *Predictive testing for multiple endocrine neoplasia type 1 using DNA polymorphism. J Clin Invest* 89:1344-1349, 1993
19. Hoff AO, Cote GJ, Gagel RF: *Multiple Endocrine Neoplasias. Annu Rev Physiol* 62:377-411, 2000
20. Koucaraki MA, Lee JE, Saphiro SE, Gagel RF, SHerman SI, Sellin RV, Cote GJ, Evans DB: *Genotype-Phenotype analysis in multiple endocrine neoplasia type 1. Arch Surg* 137:641-647, 2002
21. Debra H. Schussheim, Monica C, Skarulins, Sun 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
24. J-H Park, I-J Kim, HC Kang, S-H Lee, Y Shin, K-H Kim, S-B Lim, S-B Kang, Ku Lee, SY Kim, M-S Lee, M-K Lee, J-H Park, S-D Moon, J-G Park: *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
25. Friedman E, Sakaguchi K, Bale AE, Falchetti A, Streeten E, Zimering MB, Weinstein LS, McBride WO, Nakamura Y, Brandi ML: *Colonality Of Parathyroid Tumors In Familial Multiple Endocrine Neoplasia Type 1. N Eng J Med* 321: 213-218, 1989