

흉선 유암종을 동반한 제 1형 다발성 내분비 선종증 1예

연세대학교 의과대학 내과학교실, 흉부외과학교실²

. 2. 2

=Abstract=

A case of multiple endocrine neoplasia type 1 with thymic carcinoid tumor

Minho Cho, M.D., Kuen Man Lee, M.D., Dae Hoon Song, M.D.,
Chul Woo Ahn, M.D., Kyung Rae Kim, M.D.
Jung Joo Hwang, M.D.² and Hyo Chae Baek, M.D.²

*Departments of Internal Medicine and Chest Surgery²,
Yonsei University College of Medicine, Seoul, Korea*

Multiple endocrine neoplasia type 1 (MEN1) is an autosomal dominant tumor syndrome. Thymic carcinoid tumors in MEN1 are not common and their natural history is little known. But development of thymic carcinoid tumors is important because in 1993, they were identified as a frequent case of death. There has not been a report of case in Korea so far. We encountered a case of thymic carcinoid in MEN1. A 42 year old man was referred presenting with diabetes of 12 years duration. Abnormal findings in his blood chemistry were hypercalcemia and hyperprolactinemia. 99mTc-sestamibi scintigraphy showed parathyroid adenoma and hyperplasia. Sella MRI showed pituitary macroadenoma. Abnormal CT scan demonstrated multiple pancreas islet cell tumors, bilateral adrenal tumor and thymoma. Subtotal parathyroidectomy with thymectomy was performed and thymic carcinoid was confirmed. This is the first report of thymic carcinoid with MEN1 in Korea. (Korean J Med 69:428-433, 2005)

Key Words : Multiple Endocrine Neoplasia Type 1, Carcinoid Tumor

1954년 Wermer 등에 의해 다발성 내분비선 기능항진이 발생한 가족이 보고된 이후¹⁾, 제1형 다발성 내분비선종증은 Wermer 증후군으로도 불리며, 부갑상선 증식, 췌장 종양, 뇌하수체 선종 등으로 구성되어지는 질환으로 규정되어진다²⁾. 최근 보고들에 의하면 피부종양, 부신종양 및 유암종 등이 동반될 수 있으며³⁻⁸⁾ 각각의 종양이 제1형 다발성 내분비 선종증의 경과에 미치는 영향에 대한 연구들이 보고되어지는 상황이다. 그 중

흉선 유암종에 대해서는 1972년부터 제 1형 다발성 내분비 선종증에서 동반될 수 있는 것으로 밝혀진 후³⁾ 현재까지 주된 사망원인의 하나로 인식되어지고 있다^{4, 5)}.

1986년 처음 보고된 이후 최근까지 국내에서는 제1형 다발성 내분비 선종이 16예가 보고되었으나⁹⁻¹⁵⁾ 그 중 흉선 유암종이 동반되었던 보고는 없었다. 저자들은 부갑상선 선종, 뇌하수체 선종, 췌장 종양, 부신 종양 및 흉선과 십이지장의 유암종이 동반된 제 1형 다발성 내분비 선종증 1예를 경험하였기에 문헌고찰과 함께 보고하는 바이다.

·접 수 : 2004년 8월 24일
·통 과 : 2004년 10월 15일
·교신저자 : 안철우, 서울시 강남구 도곡동 146-92, 영동세브란스병원 내과(135-270)
E-mail : acw@yumc.yonsei.ac.kr

: 42세, 남자

: 고혈당

: 12년 전부터 제2형 당뇨병 진단 받고 개인 병원에서 약물 복용하던 중 혈당 조절되지 않아 본원 내원하였다.

: 6년 전 폐결핵 진단받고 약물 복용 뒤 완치 판정 받았으며, 12년 전 제2형 당뇨병 진단받고 매일 glimepiride 2 mg 복용 중이었으며, 약 10년 전부터 발기 부전이 있어왔다.

가 : 2남 3년 중 둘째로 형이 2년 전 흉선 종양으로 수술 받았고, 그 당시 만성신부전, 통풍을 같이 진단 받고 치료받고 있었다.

: 입원시 활력징후는 혈압 110/80 mmHg, 맥박은 분당 75회, 호흡수는 분당 14회, 체온 36.4°C였으며, 신장은 169 cm, 체중은 68 kg이었다. 의식은 명료하였고, 피부는 따뜻하였으며, 긴장도는 정상이었고, 전경부의 촉진되는 종물은 없었다. 점막의 탈수 소견은 없었으며 상지나 하지의 함요부종도 관찰되지 않았고 늑골 척추각 압통도 없었다.

: 내원 당시 말초혈액 검사상 혈색소 11.7 g/dL, 적혈구 용적 34.9%, 혈소판 337,000/mm³이었으며 전해질 검사와 간기능 검사에서 정상 범주였으나 공복 혈청 glucose 272 mg/dL, 혈청 칼슘 12.6 mg/dL, inorganic phosphorous 2.9 mg/dL, alkaline phosphatase 84 IU/L, HbA1c 10.1%, C-peptide 2.0 ng/mL, 혈청 insulin 5.3 μIU/mL, 소변검사서 요당 2+ 였다. 갑상선 호르몬 검사는 정상 범주였으며, intact-PTH는 152 pg/mL (정상치 13-104 pg/mL)로 증가되어 있었다. 기저 뇌하수체호르

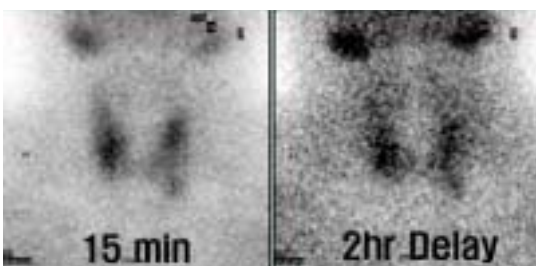


Figure 1. There was a possible parathyroid adenoma below the left lower pole with suspicious parathyroid hyperplasia lesions on remaining 3 parathyroid gland areas in 99mTc-sestamibi scintigraphy.

몬 검사상 프로락틴이 125 ng/mL로 증가한 것 이외에 이상 소견 없었다. 흉부 단순 촬영에서 이상 소견은 없었으며 심전도 검사에서 정상 소견이었다. 경부 초음파에서 다발성의 종괴가 양측 갑상선 후위에 관찰되어 99mTc-sestamibi 스캔을 시행하였으며 갑상선 좌엽하부의 부갑상선 선종과 3개의 부갑상선 증식소견을 보였다(그림 1). 뇌 자기공명촬영에서 뇌하수체에 1.2×1.3 cm 크기의 종괴가 관찰되었다(그림 2). 복부 전산화 단층촬영에서 조영제에 증강되는 작은 다발성 결절양 종괴들이 췌장에 산재하여 있었으며, 우측 2.8 cm, 좌측 2.5 cm 크기의 양측성 부신 증식 및 1 cm 크기의 흉선종이 관찰되었다(그림 3). 상부위장관 내시경 검사상 십이지장에 미란이 발견되었으며 조직검사상 유암종으로 진단되었다. 복부 종괴의 기능 평가위해 시행한 혈액 및 소변검사서 기저 혈청 epinephrine 0.09 ng/mL (정상치 <0.30 ng/mL), norepinephrine 0.17 ng/mL (정상치 <0.80 ng/mL), 24시간 소변에서 유리 코티솔 대사량 91 μg/day (정상치 20-90 μg/day), VMA <0.1 mg/day (정상치 0-8 mg/day), metanephrine 68 μg/day (정상치 0-300 μg/day), normetanephrine 92 μg/day였으며, 혈청 glucagon 55 pg/mL (정상치 40-130 pg/mL), gastrin 90 pg/mL (정상치 0~90 pg/mL)였고, I¹²³-MIBG 스캔에서 갈색세포종을 의심할만한 섭취증가 소

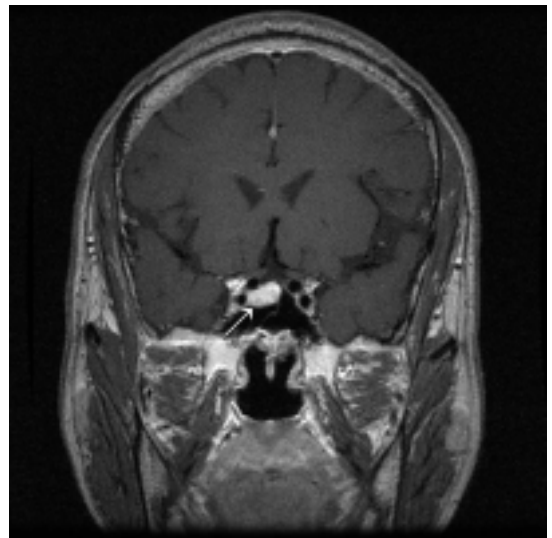


Figure 2. In sella dynamic MRI, a macroadenoma (white arrow), about 1.2×1.3 cm sized, was shown at right side pituitary gland.



Figure 3. (A) Abdominal dynamic CT showed multiple small arterial phase enhancing nodular lesions scattered in the pancreas, suggesting multiple islet cell tumors (white arrow). (B) Bilateral adrenal tumors were detected in abdominal CT (white arrows). (C) There was a soft tissue nodule in the anterior mediastinal space suggesting regeneration of thymic tissue or thymus originated benign thymoma (white arrow).

견은 없었다. FDG-PET 스캔에서 십이지장과 흉선에 섭취증가 소견이 있었다(그림 4). 복합 뇌하수체 자극 검사에서도 고프로락틴 혈증 이외에 다른 뇌하수체 호르몬의 이상소견 보이지 않았다.

: 부갑상선 선종 및 증식증, 프로락틴 분비 뇌하수체 거대 선종, 비기능성 췌장종괴, 흉선종, 십이지장 유암종, 비기능성 양측 부신종괴 포함하는 제1형 다발성 내분비 선종증 진단하에 부갑상선 선종과 흉선종에 대해 우상부 부갑상선을 제외한 부갑상선 전절제술과 흉선 절제술을 시행하였다. 수술 후 조직 검사에서 부갑상선의 증식증과 피막을 침범한 흉선종 및 흉선의 유암종으로 진단되었다(그림 5). 수술 후 intact-PTH 57.3 pg/mL으로 감소하였다. 흉선에 대한 수술 후 치료

위해 octreotide (sandostatin LAR) 20 mg을 투여하였으며, 십이지장 유암종에 대해서 내시경적 점막 절제술 시행하였고, 이후 프로락틴 분비 뇌하수체 선종의 치료 위해 bromocriptine 5.0 mg을 투여하였으며 현재는 흉선암에 대한 항암 요법 중이다.

가 : 아버님은 이미 사망하고 어머니는 생존한 상태였다. 대상은 형 1명과 여동생 3명이었고, 형은 이미 2년 전에 흉선종을 수술한 병력있는 상태로, 내원하여 시행한 검사에서 혈청 Ca 11.9 mg/dL, BUN 96.3 mg/dL, Cr 5.1 mg/dL, intact-PTH 2,049 pg/mL, gastrin 2,220 pg/mL, prolactin 24.6 ng/mL, 24시간 소변 유리 Cortisol 192 µg/day, 5-HIAA 6.72 mg/day였으며, 복부전산화 단층촬영 및 췌장 자기공명 영상결과 양

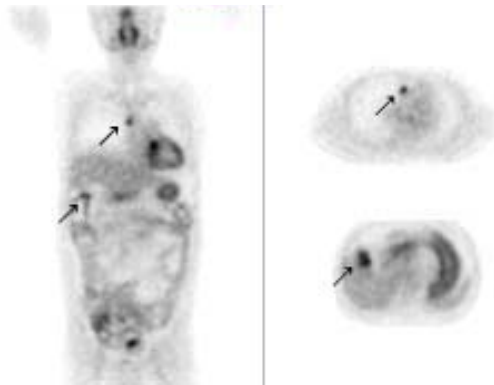


Figure 4. In PEG-PET scan, it was compatible with thymoma and carcinoid tumor of duodenal 2nd portion (black arrows). There was no definite evidence of parathyroid adenoma or pheochromocytoma on this study.

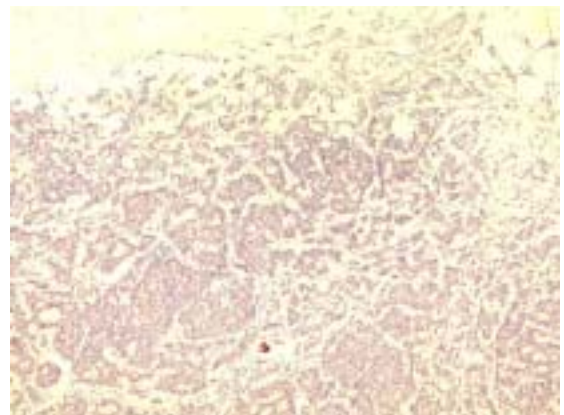


Figure 5. There were positive findings in chromogranin stain, which is compatible with carcinoid (chromogranin stain, ×100).

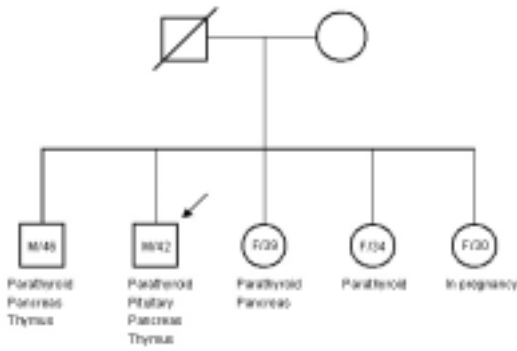


Figure 6. The patient's pedigree. The organs thought to be involved are described below each person.

쪽 신장과 우측 방광요관이행부에 결석이 있었고, 우측 신장의 수신증 및 좌측 부신의 비대 소견이 보였다. 흉부 전산화 단층촬영에서 좌측 전종격동에 연부 조직 증가 및 다발성 림프절 종대 소견 보였고, 뇌 자기공명 영상결과는 정상, 123-I MIBG 검사에서도 이상소견 보이지 않았다. 부갑상선의 선종 및 요결석으로 부갑상선 절제술 및 방광경하 결석 제거술 시행한 뒤, 흉선종 재발에 대해 항암치료 중이다.

여동생 3명에 대해서 현재 혈청 검사만 시행하였으며, 셋째에서 혈청 칼슘과 프로락틴, 가스트린 증가소견 있었고, 넷째에서는 혈청 칼슘 증가소견이 있었으며 다섯째는 임신 중인 상태로 검사 시행하지 못하였으며, 향후 방사선적 검사를 비롯하여 모든 형제 자매의 자식들에 대한 검사도 병행하여 시행예정이다(표 1).

다발성 내분비 선종증은 개인에게서 다발성의 종류가 다른 내분비 종양들이 발생하여 매우 복잡한 양상을 보이는 질환으로 침범 장기와 임상양상에 따라 1형과 2형으로 나뉘어진다. 제1형 다발성 내분비 선종증은 부갑상선 종양, 췌장소도 종양, 뇌하수체 선종증 두 가지 이상 발현시 진단할 수 있으며 이외 유암종, 지방종, 부신피질 선종이나 증식증을 동반할 수 있다. 대부분에서 상염색체 우성으로 가족성 또는 산발적으로 발생하게 되며, 현재까지 국내에서는 16예가 보고되어 있고, 그 중 가족내의 발생은 2예가 있었으며 흉선의 유암종을 동반한 보고는 없었다⁹⁻¹⁵⁾.

제1형 다발성 내분비 선종증의 임상 병리학적인 양상

은 같은 조직을 침범한 원발성 종양과 매우 유사하나, 세 가지 관점에서 구별되는 양상을 보인다¹⁶⁾. 첫째, 다발성이라는 용어 자체에서 알 수 있듯이 여러 내분비 조직에 다발성으로 발생하며 이러한 다발성으로 인하여 치료 후의 재발율이 높아진다. 둘째, 다발성 내분비 선종증에서 나타나는 일부 종양들은 원발성으로 동일 장기에 나타나는 종양보다 10년에서 수십년까지 더 이른 나이에 발생하는 경향을 띠며 이는 특히 부갑상선 선종이나 가스트린종의 경우에서 잘 나타난다. 셋째, 일부에서 제1형 다발성 내분비 선종증은 악성화 경향이 있으며, 실제적으로 연관된 악성 종양이 제1형 다발성 내분비 선종증 환자들의 주된 사망 원인이라고 알려져 있다⁴⁾.

제1형 다발성 내분비 선종증 환자에게서 임상양상을 살펴보면 일차성 부갑상선 항진증이 가장 흔하게 나타나며, 가장 일찍 나타나서 40대의 환자들에서 약 80~100%가 발현된다고 알려져 있다. 가스트린종은 기능성 췌장 소도 종양 중 가장 흔하며, 50대의 환자들 중 약 50%에서 발현되고 진단 당시 다발성이고 전이가 되어있는 경우가 많아 약 15%에서 악성으로 진행한다고 알려져 있다. 인슐린종은 10~35%에서 나타나며 대개 양성인 소도 선종이어서 수술적인 방법이 권해지고 있다. 췌장 폴리펩타이드 분비 종양은 대개 그 분비되는 호르몬에 의한 증상은 유발하지 않지만, 진단 당시에 종양의 크기가 크고, 다발성이며 악성일 가능성이 높다. 비기능성 췌장소도 종양은 대개 임상적인 문제를 일으키지 않는다. 뇌하수체 종양은 프로락틴 분비선종이 많으며 환자들의 10~50%에서 발견이 된다. 부신 피질 종양은 환자의 40% 정도에서 발견되며, 대부분 양측성이고 증식성이며 비기능성이다. 유암종은 기관지, 흉선, 위 등에 생길 수 있으며 유암종 증후군을 유발하거나 호르몬을 과다분비하는 경우는 드문 것으로 알려져 있으나, 다발성 내분비 선종증의 후기까지 무증상 상태로 악성화 될 수 있다고 알려져 있다.

다발성 내분비 선종증에 동반된 흉선 유암종은 1972년부터 보고되기 시작되었고, 그 발현율이 낮아 현재까지 임상경과에 대해 많이 알려지지 않은 것이 사실이다. 그러나 제1형 다발성 내분비 선종증의 일반적 임상경과(부갑상선 기능항진증, 위산 과다, 고프로락틴 혈증등)에 의해서는 사망률이 높지않고, 1993년에 시행된 후향적인 연구에서 흉선 유암종이 주된 사망원인으로 보고되면서⁴⁾ 그 관심이 높아지고 있다. 흉선 유암종의 경과에 따라

4~5년 이내에 사망률이 약 90%에 이르는 것으로 보고 되어지고 있으며^{4, 5, 8)}, Gibril 등에 의한 제1형 다발성 내분비 선종증 환자들에 대한 전향적인 연구에서 8년 동안 8% (85명 중 7명)의 환자에게서 흉선 유암종이 발현이 되었으며 발현 후 평균 5년간의 추적관찰에서 7명 중 2명에서 골절이가 확인되었고, 나머지 5명에서 모두 수술 1년 후 재발이나 잔존 종양이 확인되었다고 한다¹⁷⁾. 이러한 결과들은 흉선 유암종을 조기 진단과 수술적인 치료를 하였다고 하더라도 종양 자체가 빠른 성장을 보여 수술만으로는 완치가 힘들 수 있음을 보여준다. 또한 이러한 양상들은 원발성 흉선 유암종의 경과와도 유사하며, 이런 악성 유암종에서의 수술 후 방사선 치료나 항암치료 등이 권장되어지고 있으나 제1형 다발성 내분비 선종증에서 흉선 유암종의 재발 억제나 방지에 도움이 될지는 아직 확실하지 않다^{7, 8)}.

흉선 유암종을 진단하고 치료하기 위해 여러가지 방법들이 알려져 있으며 진단을 위해 소마토스타틴 수용체 신티그래피(somatostatin receptor scintigraphy)는 크기가 작은 유암종에서도 효과인 것으로 알려져 있으나, 최근 연구들에 의하면 흉선 유암종 진단에 있어 흉부 전산화 단층촬영보다 민감도가 높지 않다¹⁷⁾ 정규 선별 검사로는 권장되어지지 않는다. 흉부 전산화 단층촬영은 흉선 유암종 진단과 추적관찰에 민감도가 높은 검사법으로 제 1형 다발성 내분비 선종증 환자에서 초진단시와 추적관찰에 매년 시행하도록 권장되어지고 있다^{6, 8)}.

여러 연구에서^{7, 8)} 제1형 다발성 내분비 선종증의 부갑상선 기능 항진증 치료 위해 부갑상선 절제술 시행시에 경부 흉선 절제술을 같이 시행하여 흉선 유암종의 발생을 예방할 수 있음이 보고되었다. 경부 흉선 절제술 후 흉선 유암종이 발견된 예가 8예^{6, 17)} 있음에도 경부 흉선 절제술은 흉선 유암종 발현의 확률을 낮추는 것으로 알려져 있으며, 부갑상선 절제술시 항상 같이 시행하기를 권고되어지고 있다.

본 증례의 경우 고칼슘혈증의 원인평가 중 경부 초음파와 99mTc-sestamibi 스캔을 통해 부갑상선 증식증을 진단하고, 프로락틴 증가 소견있어 뇌 자기공명 촬영 시행하여 뇌하수체 선종 진단 후 제1형 다발성 내분비 선종증 진단할 수 있었으며 다른 내분비 종양 평가 중 복부 전산화 단층 촬영을 통해 양측 부신 증식 및 다발성 췌장 결절 및 흉선종을 발견할 수 있었고, 상부위장관 내시경을 통해 십이지장의 유암종이 진단되었다. 복합

뇌하수체 기능 검사 및 24시간 소변검사, 췌장 글루카곤 및 가스트린 검사에서 고 프로락틴 혈증 이외에 정상 범주였으며, 부갑상선 선종 및 증식증, 프로락틴 분비 뇌하수체 선종, 췌장 및 양측 부신의 비기능성 종괴, 십이지장 유암종, 흉선종을 포함하는 제1형 다발성 내분비 선종증으로 진단하고 부갑상선 절제술과 흉선 절제술을 시행하여 흉선 유암종 및 흉선종으로 조직 검사상 확인되었다. 또한 가족력상 형에게서 부갑상선 선종, 흉선종, 고가스트린 혈증이 발견되고 여동생 한명에게서 혈청 칼슘과 프로락틴, 가스트린 증가소견이 있었으며 다른 여동생에서도 혈청 칼슘 증가 소견이 있어, 현재 전체 가족에 대해 제1형 다발성 내분비 선종증의 평가가 진행 중이다. 특히 국내에서 보고된 바 없는 제1형 다발성 내분비 선종증에서의 흉선종이 형제간에서 같이 발현되어 이에 따른 유전학적인 검사도 진행 중이다.

다발성 내분비 선종증은 54년도 Wermer 등¹⁾이 가족 내에서 50대까지 80% 발병된다고 보고한 이후 지속적인 연구를 통해 11번 염색체의 장완(11q 13) 주변에 종양억제 유전자가 존재한다는 것이 밝혀 졌다¹⁹⁾. MEN1 유전자는 일종의 종양 억제 유전자로 10개의 exon으로 이루어져 있으며 어떤 이유로 돌연변이를 일으키거나 결손되면 제1형 다발성 내분비 선종증을 유발하는 것으로 알려지고 있다²⁰⁾. 유전학적 검사는 다발성 내분비 선종증 환자와 가족의 선별검사 뿐만이 아니라, 젊은 나이에 다발성의 부갑상선 증식을 가졌으나 다른 종양이 발견되지 않는 경우와 같이 다발성 내분비 선종증이 의심되는 환자의 선별검사에도 유용하게 사용되어질 수 있을 것이다.

제1형 다발성 내분비 선종증에서 흉선 유암종의 유병율은 높지 않으나 발현이 되었을 경우 사망률과 관계되어진다는 점에서 그 의의가 높아지고 있다. 저자들은 고혈당으로 내원한 환자에서 호르몬 검사, 방사선 검사 및 내시경 검사를 통해 부갑상선 증식증, 췌장소도의 비기능성 종양, 프로락틴 분비 뇌하수체 선종, 양측 부신의 비기능성 종괴, 흉선종 및 십이지장의 유암종을 발견하여 제1형 다발성 내분비 선종증을 진단할 수 있었고, 흉선 절제술을 통해 흉선 유암종을 진단한뒤 현재 치료 중이며 가족에 대한 선별 검사를 통해 환자의 형제에서도 흉선종 및 부갑상선 증식증, 고가스트린 혈증이 동반된

1예를 경험하였기에 문헌고찰과 함께 보고하는 바이다.

: 제1형 다발성 내분비 선종증, 유암종

REFERENCES

1) Wermer P. *Endocrine adenomatosis and peptic ulcer in a large kindred. Am J Med 35:205-212, 1963*

2) Marx S, Spiegel AM, Skarulis MC, Doppman JL, Collins FS, Liotta LA. *Multiple endocrine neoplasia type 1: clinical and genetic topics. Ann Intern Med 129:484-494, 1998*

3) Rosai J, Higa E, Davie J. *Mediastinal endocrine neoplasm in patients with multiple endocrine adenomatosis: a previously unrecognized association. Cancer 29:1075-1083, 1972*

4) 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*

5) Shepherd JJ. *The natural history of multiple endocrine neoplasia type 1: highly uncommon or highly unrecognized. Arch Surg 126:935-952, 1991*

6) Brandi ML, Gagel RF, Angeli A, Bilezikian JP, Beck-Peccoz P, Bordi C, Conte-Devolx 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*

7) Teh BT, Zedenius J, Kytola S, Skogseid B, Trotter J, Choplin H, Twigg S, Farnebo F, Giraud S, Cameron D, Robinson B, Calender A, Larsson C, Salmela P. *Thymic carcinoids in multiple endocrine neoplasia type 1. Ann Surg 228:99-105, 1998*

8) Teh BT, McArdle J, Chan SP, Menon J, Hartley L, Pullan P, Ho J, Khir A, Wilkinson S, Larsson C, Cameron D, Shepherd J. *Clinicopathologic studies of thymic carcinoids in multiple endocrine neoplasia type 1. Medicine 76:21-29, 1997*

9) 김홍규, 김철희, 박종열, 송영기, 이기업, 김기수. 한국인에서 제 1형 다발성 내분비선종증의 임상 양상. 대한내분비학회지 11:163-172, 1996

10) 조영석, 유순집, 성용직, 차봉연, 이광우, 손호영, 강성구, 원종만, 송경섭, 유진영, 이철우. 제1형 다발성 내분비선종 1예. 대한내분비학회지 12:111-119, 1997

11) 김민규, 홍상범, 홍승모, 한덕중, 홍석준, 감상욱, 송영기, 이기업, 김기수. 이차성 무월경과 골다공증으로 발현된 제 1형 다발성내분비선종증 1예. 대한내분비학회지 13:684-689, 1998

12) 최원혁, 박유정, 홍일철, 이한철, 박세훈, 최성철, 이효락, 정인경, 정재훈, 민용기, 이명식, 이문규, 김광원, 김원석. 수양성 설사로 발현된 다발성 내분비 선종증 1예. 대한내분비학회지 16:231-237, 2001

13) 이영미, 정훈용, 최선영, 강호영, 명승재, 양석균, 홍원선, 김진호, 민영일. 췌장기-엘리슨 증후군과 동반된 다발성 내분비종 1형 1예. 대한소화기학회지 39:50-54, 2002

14) 김장한, 이진욱, 김우호, 김용일. 복합내분비샘신생물 제 1형 환자에게서 다양한 호르몬 발현을 보이는 다발성 이자샘세포종양 1예보고. 대한병리학회지 36:184-186, 2002

15) Park DH, Kang DG, Kim SC, Sohn KR. *Familial multiple endocrine neoplasia, type I, in identical twins. J Korean Neurosurg Soc 34:369-371, 2003*

16) 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*

17) Gibril F, Chen YJ, Schrupp DS, Vortmeyer A, Zhuang Z, Lubensky IA, Reynolds JC, Louie A, Entsuah 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*

18) Rosai J, Higa E. *Mediastinal endocrine neoplasm, of probable thymic origin, related to carcinoid tumor: clinicopathologic study of 8 cases. Cancer 29:1061-1074, 1972*

19) Larsson C, Shepherd J, Nakamura Y, Blomberg C, Weber G, Werelius B, Hayward N, Teh B, Tokin T, Seizinger B. *Predictive testing for multiple endocrine neoplasia type I using DNA polymorphisms. J Clin Invest 89:1344-1349, 1992*

20) Debelenko LV, Zhuang ZP, Emmert-Buck MR, Chandrasekharappa SC, Manickam P, Guru SC, Marx SJ, Skarulis M, Spiegel AM, Collins FS, Jensen RT, Liotta LA, Lubensky IA. *Allelic deletions on chromosome 11q13 in multiple endocrine neoplasia type-I-associated sporadic gastrinomas and pancreatic endocrine tumors. Cancer Res 57:2238-2243, 1997*