

MEN1 유전자 돌연변이가 증명된 가족성 제1형 다발성 내분비 선종 가족 1예

아주대학교 의과대학 내분비대사내과학교실, 의학유전학교실¹

조영은 · 최용준 · 김연경 · 안상미 · 정선혜 · 김혜진 · 김대중 · 이관우 · 홍지희¹ · 정선용¹ · 김현주¹ · 정윤석

A Case of Familial Multiple Endocrine Neoplasia Type 1 with MEN1 Gene Mutation

Young Eun Jo, Yong-Jun Choi, Yun Kyung Kim, Sang Mi Ahn, Sun Hye Jung, Hae Jin Kim, Dae Jung Kim, Kwan Woo Lee, Ji-Hee Hong¹, Seon-Yong Jeong¹, Hyon J Kim¹, Yoon-Sok Chung

Department of Endocrinology and Metabolism, Medical Genetics¹, Ajou University School of Medicine

ABSTRACT

Multiple endocrine neoplasia type 1 (MEN1) is an autosomal dominant disorder characterized by the combined occurrence of parathyroid, pancreatic islet and pituitary gland tumors. It is caused by mutation of the MEN1, a tumor suppressor gene, with more than 400 different MEN1 mutations having been described. Herein is reported the case of a 26-year-old woman who had complained of personality and behavior changes, coupled with repetitive loss of consciousness. Her random plasma glucose and insulin were 68 mg/dL and 67.3 μIU/mL, respectively. Two pancreatic masses were noted on abdominal computed tomography, with hypercalcemia noted from a routine chemistry test. Her diagnosis was that of MEN1; therefore, her first-degree relatives were also screened. DNA analysis was also performed, from which a MEN1 gene mutation (738del4 → new nomenclature: 628del4) was detected. Knowledge of the MEN1 mutation status could provide early recognition of a tumor. (J Kor Endocrinol Soc 22:68-73, 2007)

Key Words: MEN1 gene mutation, Multiple endocrine neoplasia type 1 (MEN1)

서 론

제1형 다발성 내분비 선종은 상염색체 우성으로 유전되는 질환으로, 종양억제 단백질 메닌(menin)을 인코딩하는 유전자의 불활성 돌연변이로 인해 뇌하수체, 부갑상선, 췌장소도 중 두 곳 이상의 종양이 함께 발생하는 질환이다. 국내에서는 2003년 박 등[1]이 가족성 제1형 다발성 내분비 선종 가족 5예와 가족성 부갑상선기능항진증 가족 1예, 가족성 뇌하수체 선종 가족 1예에서 MEN1 유전자 분석을 시행하였고 2005년 박 등[2], 이 등[3]이 각각 한 예와 한 가족의 제1형 다발성 내분비 선종에서 유전자 분석을 시행하여 MEN1 유전자 돌연변이를 증명 한 바 있다. 저자들은 췌장 인슐린 선종, 부갑상선기능항진증으로 제1형 다발성 내분비

선종을 진단받은 환자와 가족에서 MEN1 유전자 돌연변이를 증명하여 이를 보고한다.

증 례

환 자: 26세 여자

주 소: 성격 및 행동변화, 반복적 의식 저하

현병력: 환자는 평소 특별한 병력이 없이 지내던 중 2005년 4월 28일 출산 이후 전신 쇠약감을 호소하였고, 말이 없어지고 짜증을 내고 식사를 거부하는 등의 성격 및 행동변화가 있어 산후 우울증을 의심하여 약물치료 하였으나 증상의 호전이 없었고, 아기가 울어도 잠에서 깨지 않을 정도로 깊은 수면이 반복되어 타 병원 방문하여 시행한 혈액 검사에서 공복혈당 38 mg/dL, 인슐린 29.5 μIU/mL (6-27)로 측정되었으며 저혈당 원인을 감별하기 위해 시행한 복부 전산화단층촬영에서 인슐린종이 의심되는 소견 보여 자세한 검

접수일자: 2006년 6월 17일

통과일자: 2006년 9월 19일

책임저자: 정윤석, 아주대학교 의과대학 내분비내과

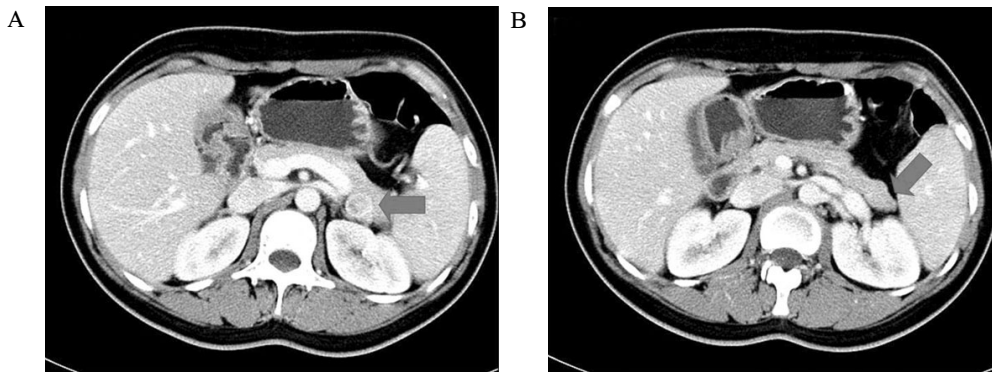


Fig. 1. Abdominal computed tomography. A. About 2 cm sized mass at posterior aspect of pancreas tail. B. About 1.6cm sized bulging contour at pancreas tail.

사 및 치료를 위해 본원으로 전원되었다.

과거력: 특이 병력은 없었다.

가족력: 1남 6녀 중 여섯째이고, 아버지는 위암 및 폐암으로 사망하였으며 남동생이 인슐린종으로 1998년, 2001년 두 차례 수술을 받았다.

계통적 문진: 전신 쇠약감을 호소하였다.

진찰 소견: 내원 당시의 의식은 명료하였고 혈압 118/67 mmHg, 맥박은 분당 95회였으며, 신장 161 cm, 체중 59 kg, 전신소견상 급성 병색 소견은 없었고 경부 검사상 특이소견 및 종괴 소견은 없었다. 흉부 청진 시 심음 및 호흡음에 이상소견 없었고 복부 및 사지에 이상 소견 없었으며 맥도, 치모는 정상이었고 출산 후 6개월 상태로 소량의 유즙분비가 있었다.

검사실 소견: 말초혈액 검사에서 무작위혈당 68 mg/dL, HbA1c 3.8%(정상범위; 4.3-6.1), C-peptide 11.21 ng/mL(정상범위; 1.06-3.53), 인슐린 67.3 μ U/mL(정상범위; 3-12) 소견을 보여 인슐린/혈당 비 0.99로 0.3 이상 측정되어 인슐린종을 강하게 의심해 볼 수 있는 상황이었다고 이미 타병원에서 복부 전산화단층촬영을 시행한 후에 전원된 상태여서 72시간 공복 검사는 진행하지 않았다. 또한 혈청 칼슘 11.0 mg/dL(정상범위; 8.4-10.2), 이온화 칼슘 5.7 mg/dL(정상범위; 4.2-5.4), 인 2.5 mg/dL(정상범위; 2.7-4.5), 부갑상선호르몬 71 pg/mL(정상범위; 8-62)로 부갑상선기능항진증 소견을 보여 제1형 다발성 내분비 선종의 가능성을 염두에 두고 뇌하수체 호르몬 및 갑상선, 부신피질 호르몬 검사를 시행하였다. 인간성장호르몬 0.35 ng/mL, IGF-1 273 ng/mL, 황체형성호르몬 5.2 mIU/mL, 난포자극호르몬 2.5 mIU/mL, 프로락틴 26.3 ng/mL, 오전 8시 코르티솔 21.1 μ g/dL, 오전 8시 부신피질자극호르몬 32 pg/mL(정상범위; 10-60), T₃ 105 ng/dL(정상범위; 60-90), FT₄ 1.42 ng/dL(정상범위; 0.8-1.8), TSH 4.55 μ U/mL(정상범위; 0.25-5.0)로 정상소견을 보였으며, urine N-telopeptide는 118 MBCE/mM Cr(정상범위; 17-103)로 증가소견을 보였고 1회 소변에서 소변 칼슘 34.8

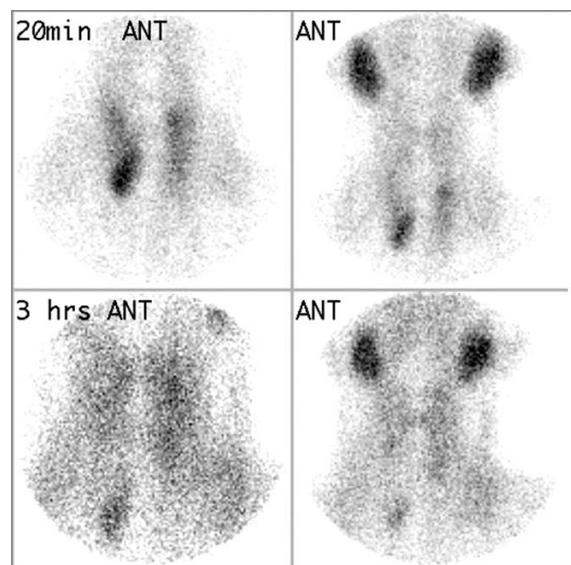


Fig 2. Parathyroid gland scintigraphy using Tc-99m Sestamibi. The early image (20 min) showed diffuse uptake in both thyroid glands and prominent uptake in right lower pole. In delayed image (3 hrs), abnormal radioactivity accumulation in right lower pole was remained after washout of the thyroid gland activity, suggesting parathyroid adenoma or hyperplasia.

mg/dL, 크레아티닌 151.6 mg/dL 로 측정되었다.

방사선 소견: 복부 전산화 단층 촬영에서 췌장 미부에 2 cm 및 1.6 cm 크기의 종괴 두 개(Fig. 1)가 보였고, 부갑상선 스캔에서 우측 허부의 섭취 증가(Fig. 2) 소견을 보였으며, 터키안 자기공명촬영에서 뇌하수체 크기 및 신호강도는 정상(Fig. 3)이었다.

골밀도 검사: DXA를 이용한 골밀도 검사에서 척추 및 대퇴 골밀도가 다소 감소한 소견을 보였었다(L1-4: 1.032 g/cm², Z-score -0.7; 대퇴 경부: 0.811 g/cm², Z-score -1.0; 대퇴골 전체: 0.810 g/cm², Z-score -1.3).

치료 및 경과: 환자는 혈액검사 및 방사선검사 결과 인슐

린중, 부갑상선기능항진증의 동반소견이 보이고 가족력 상 남동생이 인슐린증으로 두 차례 수술 받은 병력이 있어 가족성 제1형 다발성 내분비 선종 의심하에垂体 원위부 및 비장 절제술 시행 하였다.조직소견으로는垂体 미부에 2.8 × 1.6 cm, 1.5 × 1.2 cm 크기의 내분비 선종이 보였고, 면역조직화학염색에서 소화기계 신경내분비종에서 공통적으로 보이는 chromogranin A, neuron-specific enolase, synaptophysin 에 양성소견을 보였으며 동시에 인슐린에 양성소견을 보여 인슐린증으로 진단하였다. 수술 후 7일째 공복 혈당 131 mg/dL 이었고 C-peptide 2.82 ng/mL, 인슐린 22.2 μIU/mL 로 감소하기 시작하였으며, 1개월 후 추적검사서 공복혈당 104 mg/dL, C-peptide 1.62 ng/mL (정상범위; 0.4-4.0),

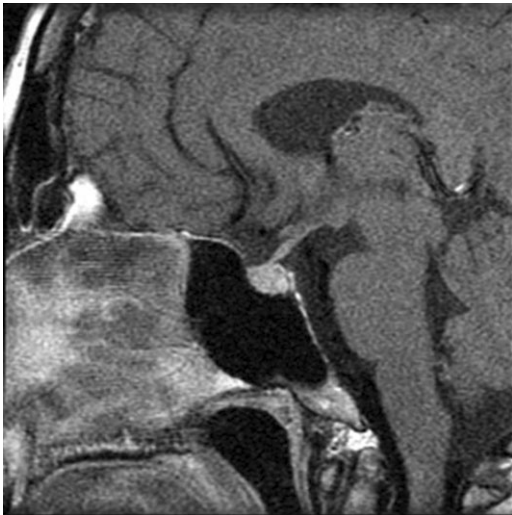


Fig. 3. Sellar MRI shows normal size and normal signal intensity of pituitary gland.

인슐린 6.3 μIU/mL로 모두 정상화되었고 인슐린/혈당 비 0.17로 감소 소견을 보였다. 한편 혈청 칼슘은 11.4 mg/dL 로 정상 상한치보다 1 mg/dL 이상 높은 고칼슘 혈증이 지속되고 환자의 연령이 50세 미만으로 수술의 적응증에 해당 되어 부갑상선 부분절제술(우측 상하엽 및 좌측 상엽 절제술) 시행하였고 병리 소견은 부갑상선 증식이었다. 수술 후 혈청 칼슘 9.0 mg/dL이었으며 마지막 추적검사 결과 9.9 mg/dL로 정상범위였고, 추적기간 동안 저혈당 및 고칼슘으로 인한 증상 호소는 없었다.

가족 선별검사 및 유전자 검사: 선별검사로 혈청 칼슘, 부갑상선 호르몬 및 공복혈당, 인슐린 등의 혈액검사를 통하여 환자의 형제 중 둘째, 셋째 및 일곱째에서 부갑상선기능항진증을 진단하였고(Fig. 4), 이 중 고칼슘혈증이 높게 지속되는 둘째, 일곱째에서 부갑상선 부분절제술을 시행하였으며 조직검사 결과는 부갑상선 선종과 부갑상선 증식이었다. 유전자 검사는 환자와 가족 구성원 8명의 말초혈액을 원심분리한 후 백혈구연층(buffy coat)으로부터 genomic DNA를 추출하여 *MEN1* 유전자의 엑손 9개(exon2-10번)를 중합효소연쇄반응(PCR) 방법으로 증폭하였다. 각각의 PCR 산물은 1.5% agarose gel에서 전기영동하여 분리, 정제한 후 Dye terminator 방법으로 automatic sequencer를 이용한 염기서열 분석을 시행하여 환자 및 둘째, 셋째, 일곱째에서 기존에 알려진 *MEN1* 유전자 돌연변이 738del4, 즉, c.738_741delACAG를 증명하였다(Fig. 5). 환자의 어머니는 정상 *MEN1* 유전자를 보여, 사망한 아버지로부터 *MEN1* 돌연변이가 유전되었을 것으로 추정된다.

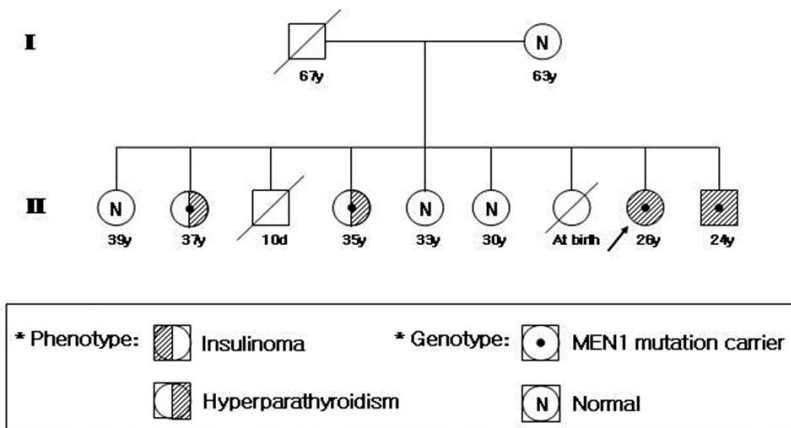


Fig. 4. Family pedigree. Left half diagonal lines represent as affected with insulinoma and right half diagonal lines represent as affected with hyperparathyroidism. Second, third, sixth, seventh siblings have hyperparathyroidism and sixth, seventh have insulinoma. *MEN1* mutation carriers are indicated by dots in the center. Second, third, sixth and seventh siblings have *MEN1* gene mutation. An arrow denotes the proband.

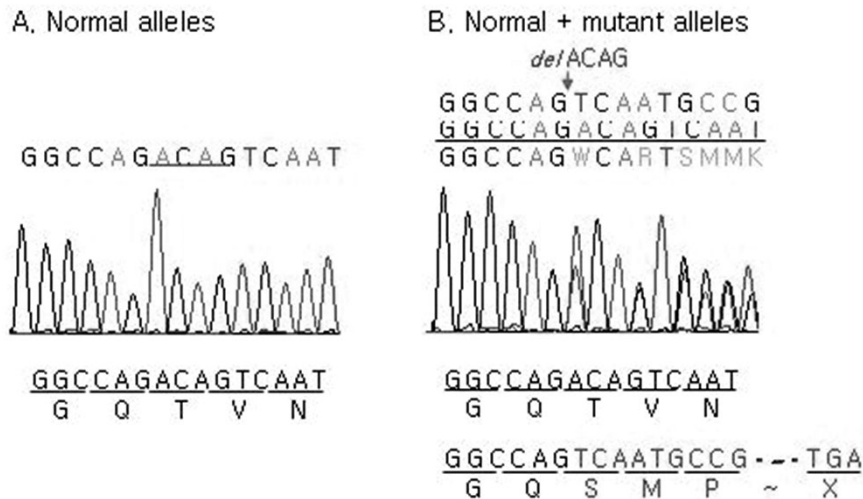


Fig. 5. *MEN1* mutation detected in the *MEN1* family studied. DNA sequencing results from the unaffected (A) and the affected (B) of the family are shown. The frameshift mutation caused by four nucleotide deletion at nucleotide c.738_741(new nomenclature: c.628_631) results in truncation of the *MEN1* gene product and in functional loss of the menin protein.

고 찰

제1형 다발성 내분비 선종은 뇌하수체, 부갑상선, 췌장 소도 중 두 곳 이상의 종양이 함께 발생하는 질환으로[4], 상염색체 우성으로 유전되며 가족형 또는 고립형으로 나타난다. 가족형은 적어도 한 명 이상의 직계가족에서 세 가지 선종 중 한 가지 이상이 있는 경우이고, 고립형은 가족력이 없는 경우를 일컫는다[5]. 제1형 다발성 내분비 선종 환자 220명을 대상으로 한 Trump 등[6]의 연구에서 부갑상선기능항진증은 95%, 췌장 종양은 41%, 뇌하수체 종양은 30%의 발생률을 보였다. 부갑상선기능항진증이 주로 가장 먼저 임상소견을 나타내며[6,7], 혈청 칼슘과 부갑상선호르몬의 증가로 진단하는데 혈액검사로 진단이 용이하고 주로 가장 먼저 보이는 소견이라는 임상적 특징 때문에 선별검사에 이용된다[7]. 수술적 치료를 할 때는 후에 모든 부갑상선이 항진증을 보일 수 있음을 염두에 두고 4개의 부갑상선 중 1개만 남겨놓는 방법과 모두 제거한 뒤 부갑상선 일부를 전완부에 자가이식 하는 방법이 있다[8]. 본 예에서 8명의 직계 가족 중 4명에서 혈액검사에서 부갑상선기능항진증을 보였고 둘째, 여섯째, 일곱째에서 부갑상선 부분절제술을 시행하였다. 제1형 다발성 내분비종양에서 췌장과 관련된 종양은 췌장 폴립테이드 분비 종양, 가스트린종, 인슐린종, 글루카곤종, VIPoma 등이 있다[8]. 췌장 폴립테이드 분비 종양은 비기능성으로 종양 크기에 의해서만 증상을 나타내게 되어 종양이 진행한 후에야 알 수 있게 되며[8] 다른 기능성 종양에서 함께 분비되는 경우가 많고 후에 악성화 할 수 있다[9]. 가스트린종은 가장 흔히 발병하는 기능성 종양으로 다발성 내분비 선종 환자의 이환율 및 사망률의 주요 원인이다

[10]. 인슐린종은 10% 정도에서 보여지며[4,6] 치료는 수술적 종양제거술을 시행하는데[11,12], 수술방법에 대한 일치된 의견은 없으나 최근 재발 및 수술 후 부작용을 고려했을 때 75~85% 정도 원위부 절제술이 선호되고 있다[11]. 본 증례의 환자와 환자의 동생이 인슐린종으로 췌장 원위부 절제술 및 종양 적출술 시행 받은 상태이다. 뇌하수체 종양은 프로락틴 분비 종양이 가장 많으며[6], 치료는 일반적인 프로락틴 분비 종양의 치료와 같다[2]. 이 외에도 카르시노이드종양, 지방종, 혈관섬유종, 갑상선 선종, 부신피질 선종, 혈관근육지방종, 척수 뇌실막세포종 등이 드물게 관련되어 있다[13].

이 질환의 병인은 종양억제 유전자인 *MEN1*의 돌연변이에 의하는데, 이 *MEN1* 유전자는 11q13에 위치하며[13~15] Knudson의 “two-hit hypothesis”로[16] 종양발생을 설명한다. 가족형에서 돌연변이를 유전시킨 것이 “first hit”으로 작용하고 이후 관련 내분비 세포에서 체세포 돌연변이가 “second hit”으로 작용하여 종양이 발생된다는 것이며, 고립형은 두 번의 돌연변이가 모두 체세포 수준에서 일어난다는 것만 다르다[5]. 현재까지 400 종류가 넘는 *MEN1* 돌연변이가 보고되었는데 Guo와 Sawicki의 보고[5]에 의하면 결손이 40%, 과오 돌연변이가 20%, 무의미 돌연변이가 19%, 삽입이 13% 차지한다. *MEN1* 유전자는 10개의 엑손(exon)으로 이루어져 있고 이 중 첫 번째 엑손은 비해독부위이며[17], 610개의 아미노산으로 이루어진 종양억제 단백질 메닌(menin)을 생성하는데[13], 메닌은 JunD, NF- κ B, Smad3, Pcm, Nm23, GFAP, Vimentin 등의 단백질과 상호작용하여 전사 조절 및 유전체의 안정성을 유지하는데 역할을 하는 것으로 생각되고 있다[18]. 그러나 제1형 다발성 내분비 선종에서

보이는 조직 특이성과, 관련종양 및 표현형의 다양성을 동시에 보이는 사실을 설명하기 위해서는 이러한 단백질의 작용에 대한 연구가 필요한 상태이다[18]. 본 증례의 *MEN1* 유전자 돌연변이 분석 결과인 엑손 3번의 codon 210-211 부위 738del4 (ACAG) 돌연변이는 프레임쉬프트 돌연변이로, 유전암호 해독을 초기에 종료시켜서 메닌의 기능 소실을 가져오게 된다[19]. 1998년 Sakurai A 등[20]의 연구에서 738del4 (ACAG) 돌연변이가 처음 발견된 이후 Giraud S 등[19], Teh BT 등[21]이 시행한 유전자 분석에서 검출된 바 있으며 국내에서는 현재까지 보고된 바가 없고, 최근 인간게놈변이협회의 돌연변이 명명법 개정에 따라 628del4 (ACAG)로 명칭이 변경되었다. 제1형 다발성 내분비종양 환자를 대상으로 한 국내의 유전자 분석에서는 이미 알려진 210_211insAGCCC가 2예, 1023A > G가 1예 있었으나[1-3], 이전에 발표된 바 없는 1213C > T, 973G > C, 969C > A 유전자 변이가 각각 한 예씩 있었다[1].

MEN1 유전자 돌연변이 분석결과를 통하여, 보인자의 경우 선별검사를 통한 종양발견에 도움을 줄 수 있으며, 정상인에서 불필요한 검사의 시행을 줄일 수 있게 한다[17]. 선별검사는 보통 18세 이전에는 권장되지 않으나 *MEN1* 돌연변이 유전자 보인자 중 고위험군의 경우에는 유년시절에 선별검사 시작하여 매년 혈당, 칼슘, 프로락틴, IGF-1, 가스트린, 인슐린, 글루카곤 등을 포함하는 혈액검사를 시행하고, 방사선 검사(취장, 뇌하수체)는 선별검사 시작 처음에 시행한 뒤 3년에 한 번씩 시행하는 것을 권고하고 있다[17]. 본 증례의 경우 환자의 동생이 7년 전 인슐린종을 진단받았고 당시 제1형 다발성 내분비 선종의 소견을 보이지 않아 인슐린종 외에는 추적검사를 진행하지 않았는데, 4년 전 인슐린종 재발 시 *MEN1* 유전자 돌연변이를 가지고 있을 경우 재발이 용이하다는 점을 고려하여 *MEN1* 유전자 돌연변이에 대한 분석을 진행하였다면 선별검사를 통해 본 증례의 환자에서 인슐린종을 발견할 수 있었을 것이라 생각한다.

요 약

성격 및 행동 변화 그리고 반복적 의식소실을 주소로 내원한 26세의 여자 환자에서 인슐린종과 부갑상선기능항진증을 진단하고 취장 원위부 절제술 및 부갑상선 부분절제술 시행하였으며, 가족력에서 동생이 인슐린종으로 두 차례 수술 받은 병력이 있어 직계가족에 대해 가족성 제1형 다발성 내분비 선종에 대한 선별검사 및 *MEN1* 유전자 검사 시행하였고 유전자 돌연변이(738del4 → 새로운 명명법: 628del4)를 증명하였다. 제1형 다발성 내분비 선종으로 진단받은 환자의 가족에서 유전자 검사를 통해 *MEN1* 유전자 돌연변이 여부를 아는 것은 선별검사 진행과 종양의 조기발견을 위해 중요하다고 할 수 있겠다.

참 고 문 헌

1. Park JH, Kim IJ, Kang HC, Lee SH, Shin Y, Kim KH, Lim SB, Kang SB, Lee KU, Kim SY, Lee MS, Lee MK, Park JH, Moon SD, Park JG: 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
2. Park SE, Kang ES, Lee HJ, Kim SH, Kim HJ, Do MY, Kang SA, Han SJ, Ahn CW, Cha BS, Lim SK, Kim KR, Kim IJ, Lee HC: A Case of Multiple Endocrine Neoplasia Type 1 with Mutation in *MEN1* Gene. *J Korean Soc Endocrinol* 20:71-77, 2005
3. Lee KD, Kim JY, Mun HS, Choi SH, Lee HH, Choi YS, Park YH, Uchino S: Menin Mutational Analysis in a *MEN I* Family. *Korean J Otolaryngol* 48:347-351, 2005
4. Marx SJ, Agarwal SK, Kester MB, Heppner C, Kim YS, Skarulis MC, James LA, Goldsmith PK, Saggart 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
5. Guo SS, Sawicki MP: Molecular and genetic mechanisms of tumorigenesis in multiple endocrine neoplasia type-1. *Mol Endocrinol* 15:1653-1664, 2001
6. 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 (*MEN1*). *Quart J Med* 89:653-669, 1996
7. Benson L, Ljunghall S, Akerstrom G, Oberg K: Hyperparathyroidism presenting as the first lesion in multiple endocrine neoplasia type 1. *Am J Med* 82: 731-737, 1987
8. Doherty GM : Multiple Endocrine Neoplasia Type 1. *J Surg Oncol* 89:143-150, 2005
9. Skogseid B, Oberg K, Eriksson B, Juhlin C, Granberg D, Akerström G, Rastad J: Surgery for asymptomatic pancreatic lesion in multiple endocrine neoplasia type

- I. World J Surg 20:872-876, 1996
10. Doherty GM, Olson JA, Frisella MM, Lairmore TC, Wells SA, Norton JA: Lethality of multiple endocrine neoplasia type I. World J Surg 22:581-586, 1998
 11. Rasbach DA, van Heerden JA, Telander RL, Grant CS, Carney JA: Surgical management of hyperinsulinism in the multiple endocrine neoplasia, type 1 syndrome. Arch Surg 120:584-589, 1985
 12. van Heerden JA, Edis AJ, Service FJ: The surgical aspects of insulinomas. Ann Surg 18:677-682, 1979
 13. 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
 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 332:85-87, 1988
 15. Lubensky IA, Debelenko LV, Zhuang Z, Emmert-Buck MR, Dong Q, Chandrasekharappa S, Guru SC, Manickam P, Olufemi SE, Marx SJ, Spiegel AM, Collins FS, Liotta LA: Allelic deletions on chromosome 11q13 in multiple tumors from individual MEN1 patients. Cancer Res 56:5272-5278, 1996
 16. Knudson Jr AG: Mutation and cancer: statistical study of retinoblastoma. Proc Natl Acad Sci USA 68: 820-823, 1971
 17. Schussheim DH, Skarulis MC, Agarwal SK, Simonds WF, Burns AL, Spiegel AM, Marx SJ: Multiple endocrine neoplasia type1: new clinical and basic findings. Trends Endocrinol Metab 12:173-178, 2001
 18. Ariane Poisson, Barbara Zablewska, Patrick Gaudray: Menin interacting proteins as clues toward the understanding of multiple endocrine neoplasia type 1. Cancer Letters 189:1-10, 2003
 19. Giraud S, Zhang CX, Serova-Sinilnikova O, Wautot V, Salandre J, Buisson N, Waterlot C, Bauters 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, 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
 20. Sakurai A, Shirahama S, Fujimori M, Katai M, Itakura Y, Kobayashi S, Amano J, Fukushima Y, Hashizume K: Novel MEN1 gene mutations in familial multiple endocrine neoplasia type 1. J Hum Genet 43:199-201, 1998
 21. Teh BT, Kytola S, Farnebo F, Bergman L, Wong FK, Weber G, Hayward N, Larsson C, Skogseid B, Beckers A, Phelan C, Edwards M, Epstein M, Alford F, Hurley D, Grimmond S, Silins G, Walters M, Stewart C, Cardinal J, Khodaei S, Parente F, Tranebjaerg L, Jorde R, Salmela P: Mutation analysis of the MEN1 gene in multiple endocrine neoplasia type 1, familial acromegaly and familial isolated hyperparathyroidism. J Clin Endocrinol Metab 83: 2621-2626, 1998