

1型多发性内分泌腺瘤病1例并文献复习

尹继霞, 王艺茹, 刘佳, 胡松, 于文华, 毛拥军*

青岛大学附属医院老年医学科, 山东 青岛

Email: *mmc168@126.com

收稿日期: 2021年5月7日; 录用日期: 2021年5月25日; 发布日期: 2021年6月10日

摘要

总结1例体检发现胰腺及肾上腺占位进一步诊断为无功能性多发性内分泌腺瘤病1型的诊治过程, 并通过文献复习了解该病的临床特点, 提示临床医生发现2个及2个以上内分泌腺体肿瘤的患者存在多发性内分泌腺瘤病1型可能, 为进一步明确诊断提供借鉴。

关键词

多发性内分泌腺瘤病1型, 胰腺神经内分泌肿瘤, 垂体肿瘤, 甲状旁腺瘤, 肾上腺肿瘤

A Case of Multiple Endocrine Adenomatosis Type 1 and Literature Review

Jixia Yin, Yiru Wang, Jia Liu, Song Hu, Wenhua Yu, Yongjun Mao*

Department of Geriatric Medicine, The Affiliated Hospital of Qingdao University, Qingdao Shandong

Email: *mmc168@126.com

Received: May 7th, 2021; accepted: May 25th, 2021; published: Jun. 10th, 2021

Abstract

This article summarizes the diagnosis and treatment of a case of pancreas and adrenal mass by examination, which was further diagnosed non-functional multiple endocrine adenomatosis type 1. Through literature review, the clinical characteristics of the disease are understood, and it suggests clinicians that patients may have multiple endocrine adenomatosis type 1 who are with 2 or more endocrine gland tumors, which provides reference for further diagnosis.

*通讯作者。

Keywords

Multiple Endocrine Adenomatosis Type 1, Pancreatic Neuroendocrine Tumor, Pituitary, Parathyroidoma, Adrenal Tumor

Copyright © 2021 by author(s) and Hans Publishers Inc.

This work is licensed under the Creative Commons Attribution International License (CC BY 4.0).

<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>



Open Access

1. 引言

多发性内分泌腺瘤病(MEN)是指同一患者先后出现 2 个或 2 个以上内分泌腺体增生(或肿瘤),导致激素分泌异常而引起相应临床表现的疾病,为常染色体显性遗传性疾病,可以为良性或恶性,也可以为有功能性或无功能性,主要分为 MEN1 型、MEN2 型及 MEN4 型,其中 MEN2 型又可分为 MEN2A、MEN2B 和家族性状腺髓样癌 3 个亚型(MEN2 型又称为 MEN3 型)。MEN1 型通常伴有 MEN1 基因突变,RET 原癌基因突变是 MEN2 型发病的关键因素, MEN4 型通常存在 CDKN1B 基因突变[1]。MEN 临床较罕见,本文就青岛大学附属医院收治的 1 例 MEN1 型患者的诊治过程进行总结,以给临床医生对该病的诊断提供借鉴。

2. 病例介绍

患者,56 岁,女性,因“查体发现胰腺、肾上腺占位 3 天”于 2020 年 5 月 25 日收住青岛大学附属医院保健科,入院前 3 天于当地医院查体行腹部超声检查提示“胰腺占位、右侧肾上腺肿瘤”,无发热、恶心、呕吐,无腹痛、腹泻,无心慌、肢体麻木等不适,既往“2 型糖尿病”、“高血压”及“冠心病”病史,30 余年前因“流产后出血”输血史,无食物、药物过敏史。体格检查:BP 152/87 mmHg,腹型肥胖,双肺呼吸音清,未闻及干湿性啰音,心率 91 次/分,心律齐,各瓣膜听诊区未闻及病理性杂音,腹软,无压痛及反跳痛,双下肢无水肿。

入院后完善相关辅助检查,肾功:尿酸 577.00 umol/L,血脂分析:甘油三酯 4.82 mmol/L,游离脂肪酸 0.76 mmol/L,性激素 6 项测定:睾酮 0.19 nmol/L,雌二醇 < 18.40 pmol/L,促黄体生成激素 9.46 mIU/mL,促卵泡生成素 16.20 mIU/mL,孕酮 < 0.16 nmol/L,泌乳素 210.00 mIU/L,胰岛素测定:INS (0-60-120 min) 12.20 uIU/mL, 20.00 uIU/mL, 19.50 uIU/mL, C 肽测定(0-60-120 min): C-P 3.65 ng/mL, 5.05 ng/mL, 5.23 ng/mL,尿液分析:葡萄糖 4+,电解质、血钙、血磷、甲状旁腺激素、生长激素、性激素 6 项、胰岛素样生长因子、促肾上腺激素、皮质醇、维生素 D3、骨代谢标志物三项、粪便常规等大致正常。甲状腺彩色多普勒超声检查:甲状腺所见,考虑桥本甲状腺炎;甲状腺右叶后方低回声结节(1.1 × 0.6 cm),甲状旁腺腺瘤可能性大。上腹部 CT 动态增强扫描:胰腺颈部占位(1.7 × 1.6 cm),胰腺 Ca? 右侧肾上腺占位(3.5 × 3.0 cm);右肾下极占位;肝胃间隙及腹膜后多发小淋巴结。鞍区(垂体)MR 动态增强 + 单脏器薄层扫描:蝶鞍扩大,鞍底下陷,鞍内 - 鞍上可见葫芦状混杂强化信号影,呈“束腰征”,边界清,大小约 26 mm × 13 mm × 13 mm (上下、左右、前后),内见团片状 T1 高信号影。视交叉受压上抬,垂体柄向右偏移,考虑垂体大腺瘤伴卒中可能性大。

根据患者病史、临床表现及辅助检查,首先考虑多发性内分泌腺瘤病 1 型(MEN1),为进一步明确肿瘤是否具有神经内分泌功能,予以完善奥曲肽扫描,结果示:鞍区、甲状腺右叶下极后方、胰腺颈部及右侧肾上腺区占位,均未见显像剂明显摄取,提示为不表达生长抑素受体的多发肿瘤,治疗上给予降糖、调脂、

营养神经、营养心肌、降压等治疗。结合患者影像学检查及激素水平考虑为无功能性腺瘤可能性大，而无功能性腺瘤恶性程度更高，且该患者肿瘤多发、体积较大、垂体肿瘤已压迫视交叉，建议完善 PET-CT 并行外科手术明确肿瘤性质及基因检测明确是否存在 MEN1 基因突变，患者及家属拒绝并要求出院。

3. 讨论

1954 年 Wermer 首次确认一例肢端肥大症合并 3 个甲状旁腺增大病例为常染色体显性遗传并命名为 Wermer 综合征，即目前广为人知的 MEN1 [2]，是抑癌基因 MEN1 突变导致的 2 个或 2 个以上内分泌腺体增生或肿瘤导致的一种罕见的综合征，发病率约为 1/50,000~1/30,000 [3]，伴有典型的甲状旁腺增生、胰腺神经内分泌肿瘤(P-NETs)和垂体腺瘤。其他公认的表现包括类癌、皮肤或肾上腺皮质肿瘤。它通常表现为与甲状旁腺、胰腺或垂体病变有关的临床特征[4]，最早且常累积甲状旁腺，P-NETs 是 MEN1 患者死亡的主要原因[2] [5] [6]。王林杰[7]等人研究发现 92 例 MEN1 患者中 65 例患者合并垂体瘤，建议对 MEN1 疑似患者行垂体增强 MR 检查，对垂体肿瘤患者警惕 MEN1 可能。这与我们本例患者同时存在垂体、甲状旁腺、胰腺及肾上腺肿瘤相一致。美国内分泌协会 2012 年 MEN1 指南指出 MEN1 的诊断符合以下 3 项指标之一即可成立：1) 发生两种或两种以上原发性 MEN1 相关内分泌肿瘤(即甲状旁腺腺瘤、肠胰腺瘤和垂体腺瘤)；2) MEN1 患者的一级亲属中发生 MEN1 相关肿瘤；3) 明确存在 MEN1 基因突变，即使影像学及生化检查均正常。该患者同时存在垂体、甲状旁腺、胰腺及肾上腺肿瘤，MEN1 可诊断明确。

MEN1 相关的 P-NETs 有良恶性之分，也有功能性和无功能性肿瘤之分，功能性肿瘤以胃泌素瘤(60%)和胰岛素瘤(30%)较为常见，均血供丰富，增强 CT 明显强化，胃泌素瘤 90%发生在十二指肠，直径通常 < 1 cm [5] [8]。胰血管活性肠肽瘤较少见，赵辉等[9]报道 1 例 73 岁的老年女性，因“腹痛、腹泻 4 天”就诊，实验室检查示低钾血症、高钙血症，影像学检查示甲状旁腺瘤、肾上腺瘤、胰部占位，给予生长抑素治疗后患者腹泻、低钾血症迅速好转，考虑胰部占位为胰血管活性肠肽瘤可能性大，综合病史、临床表现及辅助检查，考虑为 MEN-1 型可能性大，给予将患者及亲属外周血基因外送行 MEN1 基因检测，发现该患者及其女儿存在 MEN1 基因第 10 号外显子 c.1401 位核苷酸胞嘧啶缺失，最终该患者诊断为 MEN1 型，保守治疗 5 天后，病情加重死亡。MEN1 相关的 P-NETs 通常以无功能性肿瘤常见，无功能性肿瘤相对于有功能性肿瘤恶性程度高，肿瘤体积更大且更易发生转移[5]，有研究表明，50%~70%的患者死于肿瘤进展及相关并发症[10]。本例患者奥曲肽显像提示为不分泌生长抑素的无功能性肿瘤，由于患者未进一步完善检查，不能确定肿瘤性质及肝胃间隙和腹膜后多发小淋巴结是否为肿瘤转移所致。

MEN1 的治疗与单纯的垂体瘤、甲状旁腺瘤及神经内分泌肿瘤大体相同，以手术治疗为主。由于 MEN1 相关的 P-NETs 具有肿瘤负荷高、易转移及侵袭性强等特点，因此其治疗效果远不如单纯性甲状旁腺瘤、垂体瘤及神经内分泌肿瘤[11]。手术治疗的目的是完全切除病变，改善激素分泌过多的症状并尽可能多的保留胰岛功能，目前对于无功能性 P-NETs 的手术时机及方案仍存在争议，大体目标是在肿瘤发生转移之前行手术切除，降低肿瘤转移率及病死率。有研究表明肿瘤转移与体积有关，直径为>3 cm、2.1~3.0 cm、<1.0 cm 的无功能性肿瘤其转移率分别为 43%、18%、4% [12] [13]。对于直径 > 1 cm 的 P-NETs 建议手术切除，激素水平正常的患者定期监测各激素水平并行影像学检查，短时间内肿瘤生长迅速(间隔 3~6 个月，肿瘤大小加倍，并且肿瘤大小超过 1 cm)的患者行手术切除[12]。

4. 结论

综上所述，MEN1 临床表现复杂，可累积甲状旁腺、胰腺、肾上腺及垂体等多个器官，需要内分泌科、甲状腺外科及胃肠外科等多个科室协助诊治，对于体检发现的甲状旁腺瘤、肾上腺肿瘤、胰腺瘤等

需要排除 MEN1 可能, 对于激素水平正常的 MEN1 患者需定期监测各激素水平及行影像学检查, 从而做到早发现、早治疗, 降低患者死亡率, 提高生活质量。

声 明

该病例报道病人已知情同意。

参考文献

- [1] 刘少鹏, 杨光华, 张国志, 等. 多发性内分泌腺瘤的发病机制、临床特点及诊治研究进展[J]. 山东医药, 2018, 58(15): 101-104.
- [2] 叶蕾. MEN1 胰腺神经内分泌肿瘤的临床诊治进展及挑战[J]. 中华内分泌代谢杂志, 2016, 32(5): 353-355.
- [3] Oberg, K. (2010) Neuroendocrine Tumors (NETs): Historical Overview and Epidemiology. *Tumori*, **96**, 797-801. <https://doi.org/10.1177/030089161009600530>
- [4] Sandeep, K. (2013) Hidden Diagnosis of Multiple Endocrine Neoplasia-1 Unraveled during Workup of Virilization Caused by Adrenocortical Carcinoma. *Indian Journal of Endocrinology and Metabolism*, **17**, 514-518. <https://doi.org/10.4103/2230-8210.111672>
- [5] 方旭, 边云, 陆建平, 等. 多发内分泌肿瘤 1 型影像学表现 1 例[J]. 中国医学影像技术, 2018, 34(9): 1394.
- [6] 陈铭, 张曼娜, 杨绍玲, 等. 多发性内分泌腺瘤病 1 型 2 例报告并文献复习[J]. 国际内分泌代谢杂志, 2018, 38(2): 139-142.
- [7] 王林杰, 王鸥, 潘慧, 等. 多发性内分泌腺瘤病 1 型合并垂体腺瘤的临床特点[J]. 中华神经外科杂志, 2016, 32(3): 266-269.
- [8] 彭程, 牛瑶, 杜玮, 等. 多发性内分泌腺瘤 1 型病例报道及文献复习[J]. 中国保健营养, 2018, 28(23): 42-43.
- [9] 赵辉, 郑海涛, 韦树建, 等. 多发性内分泌腺瘤病 1 型伴基因新突变 1 例 MDT 讨论[J]. 中国普外基础与临床杂志, 2021, 28(1): 99-103.
- [10] Goudet, P., Murat, A., Binquet, C., et al. (2010) Risk Factors and Causes of Death in MEN1 Disease. A GTE (Groupe d'Etude des Tumeurs Endocrines) Cohort Study among 758 Patients. *World Journal of Surgery*, **34**, 249-255. <https://doi.org/10.1007/s00268-009-0290-1>
- [11] 由婷婷, 程月鹃, 白春梅, 等. MEN1 基因阴性的多发性内分泌腺瘤病 1 型 1 例[J]. 肿瘤综合治疗电子杂志, 2018, 4(4): 71-74.
- [12] Newey, P.J., Melmed, S., Sakurai, A., et al. (2012) Clinical Practice Guidelines for Multiple Endocrine Neoplasia Type 1 (MEN1). *The Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*, **97**, 2990-3011. <https://doi.org/10.1210/jc.2012-1230>
- [13] 童安莉. 多发性内分泌腺瘤病 1 型中胰腺神经内分泌肿瘤的诊治进展与展望[J]. 中华消化杂志, 2019, 39(8): 525-527.