

· 临床研究 ·

多发性内分泌腺瘤1型的临床特征分析

顾丹阳, 柏建安, 朱国琴, 薛冰艳, 胡平, 汤琪云*

南京医科大学第一附属医院老年消化科, 江苏 南京 210029

[摘要] 目的:探讨多发性内分泌腺瘤1型(multiple endocrine neoplasia type 1, MEN-1)的临床特征,分析其病例特点及治疗效果。方法:收集南京医科大学第一附属医院2010年1月—2022年6月10例MEN-1患者的临床资料,包括人口统计学资料、实验室检查、肿瘤的组分和治疗方式等,并通过检索PubMed数据库分析2010年1月—2022年6月关于MEN-1的24例个案报道资料。结果:共分析34例MEN-1患者,男21例,女13例,发病中位年龄为55岁(30~80岁),其中20例患者有家族史,10例患者发生转移。34例MEN-1患者共有100种不同的肿瘤组分,其中最常见肿瘤组分是甲状旁腺腺瘤[29例(29%)],胰腺神经内分泌肿瘤[30例(30%)]和垂体瘤[20例(20%)]。29例甲状旁腺腺瘤均进行了手术治疗;28例胰腺神经内分泌肿瘤进行了手术治疗,其中有2例术后行化学疗法,2例术后行生物制剂治疗,另外2例长期行质子泵抑制剂治疗;20例垂体瘤中,有5例进行了手术治疗,8例行药物治疗,7例随访观察。随访至2022年6月,34例MEN-1患者中只有1例患者死亡。结论: MEN-1的临床表现形式多种多样,甲状旁腺腺瘤、胰腺神经内分泌肿瘤和垂体瘤是其最常见的三大临床表现,手术治疗是各肿瘤的主要治疗方式,其余治疗包括生物制剂、化学疗法等。

[关键词] 多发性内分泌腺瘤1型;临床特征;治疗方式

[中图分类号] R736

[文献标志码] A

[文章编号] 1007-4368(2023)07-981-05

doi:10.7655/NYDXBNS20230711

多发性内分泌腺瘤1型(multiple endocrine neoplasia type 1, MEN-1)又称Werner综合征,是一种罕见的常染色体显性遗传综合征,发病率约(2~20)/10万人群,其特征是在同一个体或同一家族的相关个体中同时发生多种内分泌肿瘤,这些肿瘤通常分泌相关的激素,从而引起不同的临床综合征。典型临床表现为原发性甲状旁腺功能亢进(primary hyperparathyroidism, PHPT)(约95%)、胰腺十二指肠神经内分泌肿瘤(20%~75%)、垂体瘤(20%~40%)组成的三联征;此外患者可能同时罹患其他MEN-1相关的疾病,如肾上腺皮质腺瘤、胸腺瘤、胃神经内分泌肿瘤等,皮肤肿瘤和中枢神经系统肿瘤在MEN-1中亦有报道^[1]。

MEN-1可发生在各个年龄段,影响5~82岁的患者,大部分患者在50岁左右会出现临床或生化表现。患有MEN-1相关的至少两种内分泌肿瘤,或者只有一种与MEN-1有关的肿瘤但其一级亲属确诊为MEN-1,或者在MEN-1中具有明确的基因突变,则可以诊断为MEN-1^[2]。本研究结合2010年

1月—2022年6月南京医科大学第一附属医院收治的10例MEN-1患者的临床资料,并文献复习同期报道的24例MEN-1患者的临床资料,分析其病例特点并总结经验,以期更好地认识该病。

1 对象和方法

1.1 对象

根据纳入标准,收集南京医科大学第一附属医院2010年1月—2022年6月的10例MEN-1患者,并通过PubMed数据库,统计同期报道的24例MEN-1患者临床资料,共34例符合纳入本研究。纳入标准:①两个或者以上部位的MEN-1相关内分泌肿瘤;②一种MEN-1相关内分泌肿瘤并且一级亲属确认MEN-1;③可明确MEN-1基因突变,不论有无临床表现。排除标准:①有严重的心脑血管疾病;②有与MEN1无关联的实体肿瘤;③随访资料不全或失访。

1.2 方法

收集临床资料,包括人口统计学资料:性别、年龄、家族史;实验室检查结果:血钙、血糖、甲状旁腺激素、胃泌素、胰岛素、胰高血糖素、血管活性肠肽;MEN-1肿瘤特征:首发症状、累计腺体个数、是否有

[基金项目] 江苏省“333工程”科研项目(BRA2017535)

*通信作者(Corresponding author), E-mail: tqy831@163.com

淋巴结及肿瘤转移、肿瘤治疗方式。通过定期复查内镜、CT、MRI等手段来评估肿瘤的情况和治疗效果。

2 结果

2.1 流行病学

本院的10例及文献检索到的24例,合计34例MEN-1患者中,男21例,女13例,40~60岁的患者多见,其中20例患者有家族史,病史1个月~10年以上,起病或急或缓(表1)。

临床特征	例数
性别	
男	21
女	13
年龄	
< 40岁	7
40~ < 60岁	16
60~70岁	10
> 70岁	1
家族史	
有	20
无	14
首发症状	
泌尿系结石、血钙升高	11
低血糖症状(心慌、发冷等)	7
消化道症状(腹泻、腹痛、呕吐等)	9
泌乳、月经不规则	2
其他(体检、皮肤斑丘疹等)	5
累及腺体数	
5个	1
4个	6
3个	20
2个	7
转移情况	
无	24
有	10
实验室检查	
血钙升高	17
甲状旁腺激素升高	22
泌乳素升高	11
胃泌素升高	9

2.2 临床首发症状

34例MEN-1患者的临床首发症状中,11例为泌尿系结石、高钙血症(32.4%),9例为腹痛、腹泻等消化道症状(26.5%),7例为心慌、发冷等低血糖症状

(20.6%),2例患者首发症状为泌乳、月经不规则(5.9%),因体检发现的患者有4例(11.8%),只有1例患者的首发症状为皮肤斑丘疹(2.9%)^[3]。

2.3 临床特点及实验室检查结果

34例MEN-1患者中,发生淋巴结转移或者远处转移的患者有10例(29.4%),有1例患者累及了5个内分泌腺体,6例患者累及4个内分泌腺体,20例患者累及3个内分泌腺体,7例患者累及2个内分泌腺体。血清学检查中有17例患者的血钙升高,22例患者的甲状旁腺激素水平升高,11例患者的泌乳素水平升高,9例患者的胃泌素水平升高(表1)。

2.4 器械检查

甲状旁腺核素扫描:29例甲状旁腺腺瘤患者行甲状旁腺核素扫描发现;垂体MRI:20例垂体瘤患者均行垂体MRI发现;胰腺双能CT:10例胰腺神经内分泌肿瘤患者行胰腺双能CT发现,其余患者通过内镜、¹⁸F-PET/CT、⁶⁸Ga-PET/CT等发现。1例累及甲状旁腺、胃、十二指肠及肾上腺等腺体的典型患者的内镜及影像学表现见图1~3。

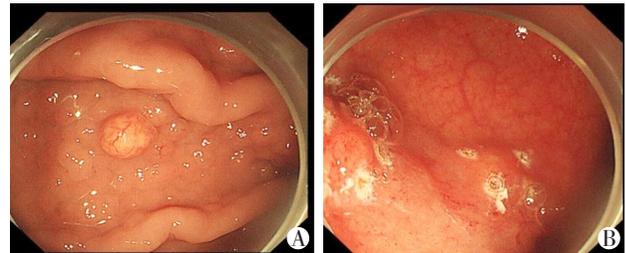


图1 MEN-1相关胃及十二指肠NEN内镜下表现
A:胃体、胃底见多发直径0.3~0.5 cm息肉样隆起,表面结节不平;B:十二指肠球部前壁见2个大小分别约0.4 cm×0.4 cm、0.5 cm×0.5 cm黏膜下隆起,表面光滑。

图1 MEN-1相关胃及十二指肠NEN内镜下表现

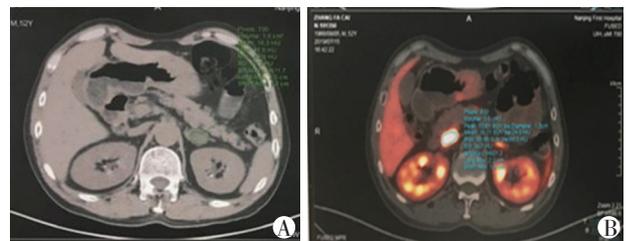
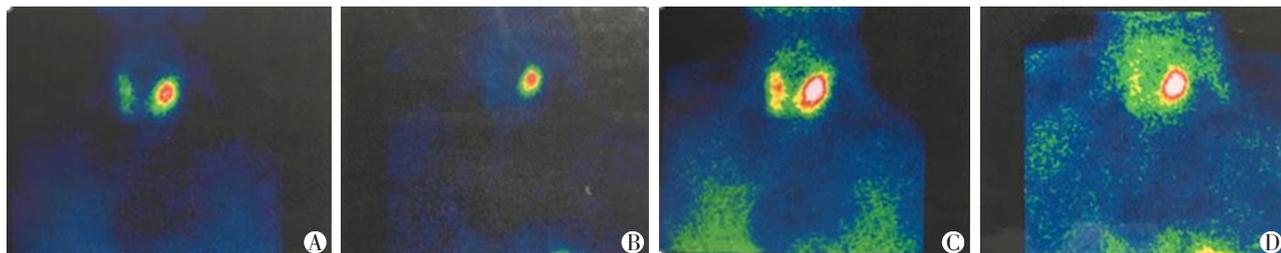


图2 MEN-1累及肾上腺的影像学表现
A:门腔间隙增大淋巴结,生长抑素受体(somatostatin receptor, SSTR)表达明显增高;B:左侧肾上腺略低密度结节,SSTR表达低于正常。

图2 MEN-1累及肾上腺的影像学表现

2.5 肿瘤组分及治疗方案

根据统计,34例MEN-1患者中有100种不同的肿瘤组分,其中最常见肿瘤组分是甲状旁腺腺瘤(29例,29%)、胰腺神经内分泌肿瘤(30例,30%)、



A~D: 甲状旁腺腺瘤显影, 左侧1枚, 位于左侧甲状腺后方。

图3 MEN-1相关甲状旁腺腺瘤核素扫描表现

垂体瘤(20例, 20%)。不同的肿瘤组分有不同的治疗方式, 29例甲状旁腺腺瘤均接受了手术切除, 其中10例进行了多次手术; 30例胰腺神经内分泌肿瘤中有28例进行了手术切除, 只有2例进行了长期质子泵抑制剂治疗, 此外, 有2例术后进行了奥曲肽生物制剂治疗, 2例术后进行了卡培他滨+替莫唑胺化学疗法; 20例垂体瘤中, 有5例进行了手术切除, 8例行溴隐亭药物治疗, 7例随访观察; 肾上腺肿

瘤只有3例进行了手术切除, 其余均随访观察; 少见的5例胸腺类癌有3例进行了手术切除, 其余文献未提及; 1例皮肤纤维瘤采取的治疗方式文献中未提及(表2)。最后, 通过追踪随访及文献复习, 34例MEN-1患者只有1例患者死亡, 该病例34岁发病, 累及胰腺、甲状旁腺、垂体、肾上腺多个腺体, 伴肝脏、肺、骨、淋巴结多发转移, 采用多种治疗方式, 包括手术、化学疗法、生物制剂等。

表2 30例患者肿瘤组分及治疗方式

(n)

肿瘤组分	例数	治疗方式				
		手术	术后化疗	术后生物制剂	药物	随访观察
甲状旁腺腺瘤	29	29	0	0	0	0
胰岛素瘤	8	8	0	0	0	0
胃泌素瘤	9	7	0	2 ^a	2 ^b	0
VIP瘤	1	1	0	0	0	0
胰高血糖素瘤	1	1	0	0	0	0
胰腺非功能性肿瘤	11	11	2 ^c	0	0	0
垂体瘤	20	5	0	0	8 ^d	7
肾上腺肿瘤	15	3	0	0	0	12
胸腺类癌	5	3	0	0	0	0
皮肤纤维瘤	1	0	0	0	0	0

a: 术后每月1次长效奥曲肽生物制剂治疗; b: 长期服用质子泵抑制剂; c: 术后每月1次卡培他滨+替莫唑胺化学疗法; d: 长期服用溴隐亭治疗; VIP瘤: 胰腺血管活性肠腺肽瘤。

3 讨论

从20世纪上半叶开始, 有关多发内分泌腺瘤(multiple endocrine neoplasia, MEN)的病例报告先后出现, 直到二战后生物医学研究的开始, 才对MEN进行了更好的定义和分类, 并阐明了其遗传特征。从1953年开始, 先后有学者发现了MEN-1的病例, 进一步验证了MEN-1的遗传方式, 紧接着又发现了MEN-2的病例, 直至2015年, 学者才更加完整地描述了该综合征^[4]。

MEN-1是一种罕见的常染色体显性遗传性内

分泌肿瘤易感综合征, 由位于染色体11q13上的MEN1基因突变引起, MEN1是一种肿瘤抑制基因, 编码脑膜素蛋白, 参与基因转录调控, MEN1具有很高的外显率, 超过95%的基因突变携带者在50岁前出现症状^[7]。MEN-1的诊断标准可以从临床表现、家族史和遗传特征几个方面来描述, 临床表现上患者有两种及以上与MEN-1相关的内分泌肿瘤(如甲状旁腺腺瘤、肠胰腺肿瘤和垂体腺瘤等); 家族史上患者有一种与MEN-1相关的肿瘤, 并且一级亲属诊断为MEN-1; 遗传特征上不论有无临床表现, 患者明确有MEN-1基因突变^[4]。

PHPT是MEN-1最常见的首发临床表现,其多由甲状旁腺增生或甲状旁腺腺瘤引起,接受前瞻性筛查的患儿中,至少一半患儿有PHPT的早期迹象,但其在10岁之前的患儿中很少见^[8]。临床表现为高钙血症及其并发症(如肾结石),实验室检查通常可见血钙及甲状旁腺激素水平升高,同位素扫描可以进行定位诊断,可累及4个腺体,肿瘤发生癌变的概率较低^[9],甲状旁腺切除术是甲状旁腺功能亢进症的一种可选择性治疗方法,但是手术的范围尚有争议^[10]。本研究统计发现甲状旁腺腺瘤是MEN-1常见的临床表现,34例MEN-1患者中29例患者有甲状旁腺腺瘤,多数临床表现为血钙升高及甲状旁腺激素水平升高,这29例患者均进行了手术治疗,且有部分患者进行了多次手术,这项结果与文献报道的结论相一致。

胰腺十二指肠神经内分泌肿瘤大多是无功能的,但有些可以分泌导致不同临床症状的激素(如胃泌素、胰岛素、胰高血糖素、血管活性肠肽等)。MEN-1中胰腺十二指肠神经内分泌肿瘤多数为多发,生物学行为不确定,有恶变的风险^[11],胰腺十二指肠神经内分泌肿瘤目前没有最佳的诊断手段,影像学检查是无功能性胰腺十二指肠神经内分泌肿瘤诊断和随访的唯一手段^[12]。本研究发现34例MEN-1患者中有30例患者患有胰腺神经内分泌肿瘤,表现为胃泌素瘤、胰岛素瘤、胰高血糖素等,其中11例均是无功能的,与文献中的结论相一致,研究中发现的所有胰腺神经内分泌肿瘤均进行了手术治疗,有部分患者术后追加了生物制剂、化学疗法等治疗方式。

垂体瘤亦是MEN-1常见的首发表现,女性患者中更常见,包括无功能瘤、泌乳素瘤、生长激素瘤和促肾上腺皮质激素瘤等^[13],MEN-1相关的垂体大腺瘤比例较高,泌乳素瘤是在MEN-1中最常见的垂体腺瘤(约65%),其次是生长激素瘤、分泌促肾上腺皮质激素(adrenocorticotrophic hormone, ACTH)的肿瘤,其患病率往往被低估。MEN-1相关垂体腺瘤的临床表现与散发性垂体腺瘤的临床表现相似^[14],手术切除是其主要的治疗方案,也可以通过药物治疗。本研究中的20例垂体瘤,治疗方式主要采用手术切除及药物治疗,也有少部分患者进行了随访观察。

据报道,MEN-1患者无症状肾上腺皮质肿瘤的发生率为20%~73%,大多数肿瘤,包括皮质腺瘤、增生、多发性腺瘤、结节性增生、囊肿或癌,均无功能。

只有不到10%的肾上腺皮质肿瘤患者存在激素分泌过多的症状,据报道,肾上腺皮质癌的发病率在MEN-1患者中约为1%,但在肿瘤直径>1 cm的MEN-1患者中增加至13%^[15]。因此,MEN-1相关肾上腺肿瘤患者需要定期随访^[16]。本研究发现的15例肾上腺肿瘤,只有3例进行了手术切除,其余均随访观察,随访至今均无恶变。

MEN-1患者中,类癌占3%以上。类癌可能位于支气管、胃肠道、胰腺或胸腺中^[16]。MEN-1相关胸腺类癌是侵袭性恶性肿瘤,在男性中更常见(男:女为20:1)^[17]。本研究中胸腺类癌的发生率较低,34例MEN-1患者中只有5例发生胸腺类癌,其中有3例进行了手术治疗,有2例复习的文献中未提及治疗方式。MEN-1相关皮肤肿瘤的发病率较低,本研究中只发现1例,相关治疗方式文献中未提及。

综上,MEN-1发病率低,临床表现形式多种多样,可累及甲状旁腺、胰腺、垂体、胸腺等,但是每种肿瘤的临床表现均不一样,治疗方式也不同,需要综合评估每一位MEN-1患者,针对其不同的肿瘤采取综合的治疗方式。

[参考文献]

- [1] ABDALLAH A, SALAMEH C B, REGIS C, et al. Update on multiple endocrine neoplasia type 1 and 2[J]. Presse Med, 2018, 47(9): 722-731
- [2] GOUDET P, BONITHON-KOPP C, MURAT A, et al. Gender-related differences in MEN1 lesion occurrence and diagnosis: a cohort study of 734 cases from the groupe d'étude des tumeurs endocrines [J]. Eur J Endocrinol, 2011, 165(1): 97-105
- [3] SIMI S M, NARAYANAN B, NANDAKUMAR G. Not just skin deep: a case report of multiple endocrine neoplasia type 1 [J]. Indian J Dermatol, 2012, 57(4): 304-307
- [4] HUNTOON K, OLDFIELD E H, LONER R R. Dr. Arvid Lindau and discovery of von Hippel-Lindau disease [J]. J Neurosurg, 2015, 123(4): 1093-1097
- [5] PIETERMAN C R C, VALK G D. Update on the clinical management of multiple endocrine neoplasia type 1 [J]. Clin Endocrinol, 2022, 97(4): 409-423
- [6] BRUNO N, ANDREAS S, BARTSCH DETLEF K, et al. Multiple endocrine neoplasia type 1 and the pancreas: diagnosis and treatment of functioning and non-functioning pancreatic and duodenal neuroendocrine neoplasia within the MEN1 syndrome-an international consensus statement [J]. Neuroendocrinology, 2021, 111(7): 609-630
- [7] SHARIQ O A, LINES K E, ENGLISH K A, et al. Multiple endocrine neoplasia type 1 in children and adolescents:

- clinical features and treatment outcomes [J]. *Surgery*, 2022, 171(1): 77-87
- [8] NASTOS C, PAPACONSTANTINO D, KOFOPOULOS-LYMPERIS E, et al. Optimal extent of initial parathyroid resection in patients with multiple endocrine neoplasia syndrome type 1: a meta-analysis [J]. *Surgery*, 2021, 169(2): 302-310
- [9] SCHREINEMAKERS J M J, PIETERMAN C R C, SCHOLTEN A, et al. The optimal surgical treatment for primary hyperparathyroidism in MEN1 patients: a systematic review [J]. *World J Surg*, 2011, 35(9): 1993-2005
- [10] NORTON J A, KRAMPITZ G, JENSEN R T. Multiple endocrine neoplasia: genetics and clinical management [J]. *Surg Oncol Clin N Am*, 2015, 24(4): 795-832
- [11] QIU W, CHRISTAKIS I, SILVA A, et al. Utility of chromogranin A, pancreatic polypeptide, glucagon and gastrin in the diagnosis and follow-up of pancreatic neuroendocrine tumours in multiple endocrine neoplasia type 1 patients [J]. *Clin Endocrinol*, 2016, 85(3): 400-407
- [12] 童安莉, 李汉忠. 多发内分泌肿瘤治疗共识与争议[J]. *协和医学杂志*, 2020, 11(4): 365-369
- [13] BURLACU M C, TICHOMIROVA M, DALY A, et al. Familial pituitary adenomas [J]. *Presse Med*, 2009, 38(1): 112-116
- [14] GATTA-CHERIFI B, CHABRE O, MURAT A, et al. Adrenal involvement in MEN1. Analysis of 715 cases from the groupe d'Etude des tumeurs endocrines database [J]. *Eur J Endocrinol*, 2012, 166(2): 269-279
- [15] THAKKER R V, NEWWEY P J, WALLS G V, et al. Clinical practice guidelines for multiple endocrine neoplasia type 1 (MEN1) [J]. *J Clin Endocrinol Metab*, 2012, 97(9): 2990-3011
- [16] LECOMTE P, BINQUET C, LE BRAS M, et al. Histologically proven bronchial neuroendocrine tumors in MEN1: a GTE 51-case cohort study [J]. *World J Surg*, 2018, 42(1): 143-152

[收稿日期] 2022-09-22

(责任编辑: 蒋莉)

欢迎投稿 欢迎订阅