

## · 病例报告 ·

## 多发性内分泌腺瘤病 1 型 2 例报告并文献复习

陈铭 张曼娜 杨绍玲 罗伊丽 李楠 徐璐 卜乐 杨蓬 李鸿 曲仲

基金项目:国家自然科学基金(81500687);国家重点研发计划项目(2016YFC1305601)

**Two cases of multiple endocrine neoplasia type 1 and literature review** Chen Ming, Zhang Manna, Yang Shaoling, Luo Yili, Li Nan, Xu Lu, Bu Le, Yang Peng, Li Hong, Qu Shen. Department of Endocrinology, Shanghai Tenth People's Hospital, Tongji University School of Medicine, Shanghai 200072, China  
Corresponding author: Li Hong, Email: lihong\_endo@tongji.edu.cn

**Fund program:** National Natural Science Foundation of China(81500687); National Key Research and Development Program of China(2016YFC1305601)

多发性内分泌腺瘤病 1 型(MEN1)是一种常染色体显性遗传的内分泌肿瘤综合征,主要表现为原发性甲状旁腺功能亢进症(甲旁亢)、胃肠胰神经内分泌肿瘤、垂体前叶腺瘤,也可有其他肿瘤表现。目前认为,MEN1 基因突变是 MEN1 的主要发病机制。近期同济大学附属上海市第十人民医院内分泌科收治 2 例同一家系的 MEN1 患者,现报道如下。

## 1 先证者(Ⅲ:9)病例介绍

先证者(Ⅲ:9)为男性,46 岁,因“体检发现胰腺占位 4 d”于 2016 年 7 月 13 日就诊于上海市第十人民医院肝胆胰外科,B 超示胰头占位,约 1.5 cm × 1.6 cm,后续检查发现血钙、甲状旁腺激素(PTH)水平升高,甲状旁腺占位,转入上海市第十人民医院内分泌科。既往史:高血压病史 5 年;乙型肝炎病史 5 年余;左侧肾上腺腺瘤 5 年余,未处理;右侧甲状腺

部分切除术后 17 年;左侧肾盂结石外科术后 5 个月。婚育史:已婚未育,否认近亲结婚。家族史:家系图见图 1。

体检:体温 37.0℃,脉搏 80 次/min,呼吸 18 次/min,血压 152/102 mmHg(1 mmHg = 0.133 kPa)。身高 170 cm,体重 73 kg,体重指数 25.25 kg/m<sup>2</sup>。一般情况可,无满月脸、水牛背。后颈部、背部及腹部皮肤多见瘤样凸起,高出皮肤,有蒂(图 2,封 3)。甲状腺无肿大、未触及震颤。心、肺、腹查体无殊。

辅助检查:甲状旁腺占位及性质评估:血钙 2.82 mmol/L(2.15~2.55 mmol/L),血磷 0.82 mmol/L(0.87~1.45 mmol/L),24 h 尿钙 8.95 mmol/24 h(2.50~7.50 mmol/24 h),24 h 尿磷 18.55 mmol/24 h(<32.30 mmol/24 h),全段 PTH 172.0 ng/L(10.0~69.0 ng/L),甲状旁腺激素相关肽(PTHrP)15.11 pmol/L

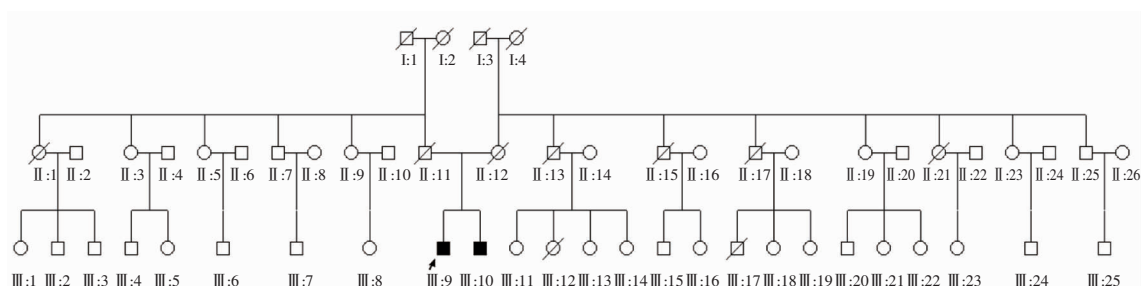


图 1 患者家系图谱

(1.60~6.90 pmol/L); 甲状腺旁腺超声显示甲状腺左侧叶中上背侧结节(20 mm × 15 mm × 16 mm), 考虑甲状旁腺来源可能。<sup>99</sup>mTc-甲氧基异丁基乙腈(MIBI)显像示左上甲状旁腺病变, 考虑甲状旁腺增生可能。双能 X 线骨密度示骨质疏松(T 分数: 第 1~4 腰椎 -3.7, 右髌 -3.1, 股骨颈 -3.1)。胰腺占位及性质评估: 延长口服葡萄糖耐量试验结果见表 1, HbA1c 5.3% (4.5%~6.3%), 胃泌素 95.00 ng/L (34.41~91.83 ng/L)。上腹部增强 MRI + MRCP 示胰头部富血供肿瘤(1.0 cm), 倾向于神经内分泌肿瘤。胃镜显示慢性浅表性胃炎伴糜烂。结肠镜未见明显异常。腹壁皮肤瘤样组织性质评估: 活检显示软纤维瘤。其他 MEN1 肿瘤排查: 催乳素 1 158 mIU/L (86~324 mIU/L), 睾酮 8.2 nmol/L (9.9~27.8 nmol/L), 黄体生成素 6.39 IU/L (1.7~8.6 IU/L), 卵泡刺激素 13.09 IU/L (1.50~12.40 IU/L), 生长激素 0.1 μg/L (<10 μg/L); 血常规、尿常规、肝功能、肾功能、甲状腺激素全套、肾素、血管紧张素、促肾上腺皮质激素和皮质醇节律无异常。双侧肾上腺腺瘤(右侧 1.1 cm, 左侧 2.2 cm), 考虑为无功能腺瘤。垂体增强 MRI 示未见异常。基因诊断: MEN1 基因第 10 号外显子 c.1512G>T (E468X) 突变(图 3, 封 3)。

诊疗经过: 临床诊断: (1) MEN1 (甲状旁腺高功能腺瘤、胰腺腺瘤、肾上腺腺瘤、皮肤软纤维瘤)。(2) 骨质疏松。(3) 高血压(2 级, 高危)。与家属充分沟通后, 予行左上甲状旁腺 + 左下甲状旁腺切除术, 术后予骨化三醇 0.25 μg bid、碳酸钙 D<sub>3</sub> 片 600 mg qd, 生化指标变化和术后病理见表 2; 胰腺及

肾上腺考虑为无功能腺瘤, 暂不手术, 定期随访。

## 2 先证者弟弟(Ⅲ:10)病例介绍

先证者弟弟(Ⅲ:10)为男性, 38 岁, 患者因哥哥确诊 MEN1, 于 2016 年 8 月 19 日至上海市第十人民医院就诊, 检查发现血钙、PTH 水平升高, 甲状旁腺占位, 拟“多发性内分泌腺瘤待排”收治上海市第十人民医院内分泌科。既往史: 左肾结石(2.7 cm × 1.5 cm)微创术后 4 年。个人史: 吸烟史数年, 现 20~40 支/d。婚育史: 已婚已育, 育有 1 子。

体检: 体温 37.0℃, 脉搏 80 次/min, 呼吸 19 次/min, 血压 117/82 mmHg。身高 168 cm, 体重 60 kg, 体重指数 21.25 kg/m<sup>2</sup>。一般情况可, 无满月脸、水牛背。颈部、胸部皮肤可见数个瘤样凸起, 高出皮肤, 有蒂, 质软(图 2, 封 3)。甲状腺无肿大、未触及震颤。心、肺、腹查体无殊。

辅助检查: 血钙 3.12 mmol/L, 血磷 0.83 mmol/L, 全段 PTH 385 ng/L, PTHrP 41.38 pmol/L; 口服葡萄糖耐量试验见表 1; 甲状腺激素全套、性激素、胃泌素无异常。双能 X 线骨密度示骨质疏松(T 分数: 第 1~4 腰椎 -4.0, 右髌 -1.8, 股骨颈 -1.4)。甲状旁腺超声显示双侧甲状腺后方实质性占位性病变, 右侧 16 mm × 10 mm, 左侧 21 mm × 13 mm。MIBI 显像示左下甲状旁腺高功能腺瘤表现。上腹部 CT 显示胰腺未见异常。肾上腺 CT 显示左侧肾上腺内外、侧支结节, 腺瘤可能; 左肾萎缩, 左肾盏内多发结石。垂体增强 MRI 示垂体前叶中下部囊性灶(5 mm × 3 mm), Rathke's 囊肿可能。腹壁皮肤瘤样组织病理报告示纤维上皮性息肉。基因诊断结果同先证者(Ⅲ:9), 示 MEN1 基因第 10 号外显子 c.1512G>T

表 1 两例 MEN1 患者口服葡萄糖耐量试验结果

病例	指标	空腹	0.5 h	1 h	2 h	3 h	4 h	6 h
先证者 (Ⅲ:9)	血糖 (mmol/L)	4.5	10.4	9.5	7.3	3.6	4.8	4.8
	胰岛素 (mU/L)	23.30	587.80	341.60	112.50	16.80	10.87	9.28
	C 肽 (μg/L)	3.47	28.15	24.99	15.50	5.98	3.48	2.26
先证者弟弟 (Ⅲ:10)	血糖 (mmol/L)	4.6	10.6	6.1	5.2	3.3	—	—
	胰岛素 (mU/L)	9.80	172.10	55.79	19.65	10.11	—	—
	C 肽 (μg/L)	2.62	14.74	10.95	6.24	3.43	—	—

注: MEN1: 多发性内分泌腺瘤病 1 型

表 2 两例 MEN1 患者治疗前、后生化指标变化及术后病理

病例	时间	血钙 (mmol/L)	血磷 (mmol/L)	PTH (ng/L)	PTHrP (pmol/L)	术后病理
先证者 (Ⅲ:9)	术前	2.82	0.82	172.00	15.11	—
	术后第 2 天	2.38	0.81	—	2.12	增生性改变
	术后 1 周	2.36	1.07	—	5.33	
先证者弟弟 (Ⅲ:10)	术前	3.12	0.83	385.00	41.38	—
	术后第 2 天	2.34	0.37	5.00	2.45	增生性改变
	术后 1 周	1.96	0.97	48.10	7.17	

注: PTH: 甲状旁腺激素; PTHrP: 甲状旁腺激素相关肽; MEN1: 多发性内分泌腺瘤病 1 型

(E468X) 突变(图 3, 封 3)。

诊疗经过:临床诊断:(1)MEN1(甲状旁腺高功能腺瘤、肾上腺腺瘤、皮肤纤维上皮性息肉)。(2)骨质疏松。与家属充分沟通后,予行左下甲状旁腺+右下甲状旁腺切除术,术后予骨化三醇 0.25  $\mu\text{g}$  bid、碳酸钙 D<sub>3</sub> 片 600 mg qd,生化指标变化和术后病理见表 2;另予唑来膦酸注射液 5 mg 静脉滴注,每年 1 次,改善骨质疏松,定期随访。

### 3 讨论

MEN1 是一种由于抑癌基因 MEN1 突变导致的常染色体显性疾病,可有多种临床表现,典型表现为甲旁亢、胃肠胰神经内分泌肿瘤、垂体前叶腺瘤,不典型表现为支气管或胸腺类癌、肾上腺肿瘤、脑膜瘤、面部血管纤维瘤等。2012 年美国内分泌学会 MEN1 指南提出,MEN1 的诊断基于以下 3 个标准之一即可成立:(1)发生 2 个及以上 MEN1 相关内分泌肿瘤。(2)MEN1 患者的一级亲属发生 1 个 MEN1 相关肿瘤。(3)无症状或还未发现 MEN1 相关肿瘤的生化、影像学异常,但已明确 MEN1 基因突变<sup>[1]</sup>。

国外报道 MEN1 的发病率约为 0.25%,MEN1 最常见的临床表现为原发性甲旁亢(发病率 90%),常累及多个腺体,与非 MEN1 甲旁亢患者相比发病年龄早(20~25 岁/55 岁)、易发生严重骨质疏松、男女发病率相似(1:1/1:3),且恶性变少见<sup>[1]</sup>。胃肠胰神经内分泌肿瘤占第二位(50%),是决定 MEN1 患者生存时间的重要因素,其中无功能神经内分泌腺瘤是 MEN1 恶性程度最高的肠胰肿瘤<sup>[2]</sup>。肾上腺肿瘤约占 20%~73%,主要是无功能性肾上腺皮质肿瘤<sup>[3]</sup>。国内报道较少,上海市瑞金医院 1998—2014 年共诊断 51 例 MEN1,同样以甲旁亢为首发症状最常见(76.5%)<sup>[4]</sup>。

除上述常见表现外,本文 2 例患者还具有明显的皮肤改变,为颈部、躯干皮肤的瘤样凸起,活检显示软纤维瘤,既往文献少有报道。MEN1 较常见的皮肤损伤为面部纤维血管瘤、胶原瘤<sup>[5]</sup>。Asgharian 等<sup>[6]</sup>研究发现,110 例胃泌素瘤患者中 MEN1 与非 MEN1 者血管纤维瘤、胶原瘤的发生率分别是 64%/8% 和 62%/5%,且结合多发血管纤维瘤(>3 个)和(或)胶原瘤诊断 MEN1 的敏感性达 75%、特异性达 95%,表明 MEN1 相关皮肤损伤对其早期诊断的独特价值。

MEN1 基因位于染色体 11q13,包含 10 个外显子,编码蛋白含有 610 个氨基酸,称 menin 蛋白<sup>[7]</sup>。目前认为“二次打击”学说可以解释肿瘤的发生,即生殖细胞水平的 MEN1 杂合突变为第一次打击,在

体细胞水平常发生某段染色体的缺失,为第二次打击<sup>[8]</sup>。自 1997 年 MEN1 基因被确定以来,至今已发现约 614 种不同的 MEN1 基因突变,其中大部分为错义突变或无义突变,若突变导致提前出现终止密码,menin 蛋白长度变短,则蛋白不能转移到胞核而丧失功能<sup>[9]</sup>。

本文中 2 例患者的 MEN1 基因测序示第 10 号外显子上存在无义突变,为 c. 1512G>T(E468X) 突变,即第 1512 位核苷酸由 G 变成 T,造成第 468 位的谷氨酸(GAG)突变为终止密码子(TAG),menin 蛋白截短,影响蛋白质正常功能,为 2 例患者临床表现的遗传学基础。该突变位点于 2007 年被德国学者 Schaaf 等<sup>[10]</sup>首次报道。国内尚未见报道。Schaaf 等<sup>[10]</sup>报道称有 6 例患者检测出此突变基因,按肿瘤类型分类共患 5 例甲旁亢、4 例胃肠胰神经内分泌肿瘤、3 例垂体前叶肿瘤,与本文 2 例患者表型不完全一致;且在基因与表型的相关研究中发现,无义突变有高风险的胃肠胰神经内分泌肿瘤和胸腺或肺部类癌的发生率,应定期随访,并完善家系成员的基因筛查。由于先证者母系家属中有 3 位死亡年龄较早(55~56 岁),1 位有垂体瘤病史,2 位死于尿毒症或胃泌素瘤所致出血,父系家属未见明显异常,故推测该突变基因可能来源于母系家族。MEN1 报道的最早发病年龄是 5 岁<sup>[11]</sup>。对于此家系中下一代的基因筛查需在尽可能早的时机进行;先证者弟弟的儿子经基因筛查未发现相关突变。

对 2 例同一家系的 MEN1 的病例报道及文献回顾,旨在强调早期诊断 MEN1 和及时选择合适治疗方案的重要性。MEN1 基因 c. 1512G>T(E468X) 变异是国内 MEN1 的新突变位点。MEN1 患者临床症状多样、易误诊,其诊治依赖于多学科共同协作。同时,由于 MEN1 可能累及多种腺体,建议定期监测随访患者的甲状旁腺、胃肠胰腺、垂体、支气管和胸腺以及肾上腺功能,提高 MEN1 患者的生活质量。

### 参 考 文 献

- [1] Thakker RV, Newey PJ, Walls GV, et al. Clinical practice guidelines for multiple endocrine neoplasia type 1 (MEN1) [J]. J Clin Endocrinol Metab, 2012, 97(9): 2990-3011. DOI: 10.1210/jc.2012-1230.
- [2] Ito T, Igarashi H, Uehara H, et al. Causes of death and prognostic factors in multiple endocrine neoplasia type 1: a prospective study: comparison of 106 MEN1/Zollinger-Ellison syndrome patients with 1613 literature MEN1 patients with or without pancreatic endocrine tumors [J]. Medicine (Baltimore), 2013, 92(3): 135-

181. DOI:10.1097/MD.0b013e3182954af1.
- [3] Gatta-Cherifi B, Chabre O, Murat A, et al. Adrenal involvement in MEN1. Analysis of 715 cases from the Groupe d'étude des Tumeurs Endocrines database[J]. Eur J Endocrinol, 2012, 166(2): 269-279. DOI:10.1530/EJE-11-0679.
- [4] 宁光. 多发性内分泌腺瘤病[C]//中华医学会第十三次全国内分泌学学术会议. 2014.
- [5] Vidal A, Iglesias MJ, Fernández B, et al. Cutaneous lesions associated to multiple endocrine neoplasia syndrome type 1[J]. J Eur Acad Dermatol Venereol, 2008, 22(7): 835-838. DOI:10.1111/j.1468-3083.2008.02578.x.
- [6] Asgharian B, Turner MF, Entsua LK, et al. Cutaneous tumors in patients with multiple endocrine neoplasia type 1 (MEN1) and gastrinomas: prospective study of frequency and development of criteria with high sensitivity and specificity for MEN1[J]. J Clin Endocrinol Metab, 2004, 89(11): 5328-5336. DOI:10.1210/jc.2004-0218.
- [7] Matkar S, Thiel A, Hua X. Menin: a scaffold protein that controls gene expression and cell signaling[J]. Trends Biochem Sci, 2013, 38(8): 394-402. DOI:10.1016/j.tibs.2013.05.005.
- [8] Knudson AG Jr. Mutation and cancer: statistical study of retinoblastoma[J]. Proc Natl Acad Sci U S A, 1971, 68(4): 820-823.
- [9] 李小英. 多发性内分泌腺瘤病[J]. 中国实用内科杂志, 2006, 26(22): 1763-1766. DOI:10.3969/j.issn.1005-2194.2006.22.003.
- [10] Schaaf L, Pickel J, Zinner K, et al. Developing effective screening strategies in multiple endocrine neoplasia type 1 (MEN1) on the basis of clinical and sequencing data of German patients with MEN1[J]. Exp Clin Endocrinol Diabetes, 2007, 115(8): 509-517. DOI:10.1055/s-2007-970160.
- [11] Stratakis CA, Schussheim DH, Freedman SM, et al. Pituitary macroadenoma in a 5-year-old: an early expression of multiple endocrine neoplasia type 1[J]. J Clin Endocrinol Metab, 2000, 85(12): 4776-4780. DOI:10.1210/jcem.85.12.7064.

(收稿日期:2017-05-07)

## · 读者 · 作者 · 编者 ·

### 《国际内分泌代谢杂志》对运用统计学方法的有关要求

1. 统计学符号:按 GB/T 3558.1-2009《统计学词汇及符号》的有关规定,统计学符号一律采用斜体。

2. 研究设计:应告知研究设计的名称和主要方法。如调查设计(分为前瞻性、回顾性还是横断面调查研究),实验设计(应告知具体的设计类型,如自身配对设计、成组设计、交叉设计、析因设计、正交设计等),临床试验设计(应告知属于第几期临床试验,采用了何种盲法措施等);主要做法应围绕4个基本原则(重复、随机、对照、均衡)概要说明,尤其要告知如何控制重要非试验因素的干扰和影响。

3. 资料的表达与描述:用 $\bar{x} \pm s$ 表达近似服从正态分布的定量资料,用 $M(Q_R)$ 表达呈偏态分布的定量资料;用统计表时,要合理安排纵横标目,并将数据的含义表达清楚;用统计图时,所用统计图的类型应与资料性质相匹配,并使数轴上刻度值的标法符合数学原则;用相对数时,分母不宜小于20,要注意区分百分率与百分比。

4. 统计学分析方法的选择:对于定量资料,应根据所采用的设计类型、资料所具备的条件和分析目的,选择合适的统计学分析方法,不应盲目套用 $t$ 检验和单因素方差分析;对于定性资料,应根据所采用的设计类型、定性变量的性质和频数所具备的条件及分析目的,选用合适的统计学分析方法,不应盲目套用 $\chi^2$ 检验。对于回归分析,应结合专业知识和散布图,选用合适的回归类型,不应盲目套用简单直线回归分析;对具有重复实验数据检验回归分析资料,不应简单化处理;对于多因素、多指标资料,要在一元分析的基础上,尽可能运用多元统计分析方法,以便对因素之间的交互作用和多指标之间的内在联系做出全面、合理的解释和评价。

5. 统计结果的解释和表达:应写明所用统计学方法的具体名称(如:成组设计资料的 $t$ 检验、两因素析因设计资料的方差分析、多个均数之间两两比较的 $q$ 检验等),统计量的具体值(如 $t=3.45$ ,  $\chi^2=4.68$ ,  $F=6.79$ 等);在用不等式表示 $P$ 值的情况下,一般情况下选用 $P>0.05$ 、 $P<0.05$ 和 $P<0.01$ 三种表达方式,无须再细分为 $P<0.001$ 或 $P<0.0001$ 。当涉及总体参数(如总体均数、总体率等)时,在给出显著性检验结果的同时,应再给出95%可信区间。