



[DOI]10.3969/j.issn.1001-9057.2020.04.020

http://www.lcnkzz.com/CN/10.3969/j.issn.1001-9057.2020.04.020

• 病例报告 •

以肾上腺皮质癌为首要表现的多发性内分泌腺瘤病 1 型一例

纪群 全会标 陈开宁 陈存仁 王斐 方团育

[关键词] 多发性内分泌腺瘤病 1 型; 肾上腺皮质癌; 高雄激素血症; 甲状旁腺功能亢进; 基因突变

患者,女,64 岁,因“发现血糖升高 10 年,双足破溃半个月”于 2018 年 7 月 3 日入我科。患者 10 年前因体检发现血糖升高诊断为“2 型糖尿病”,未治疗,3 年前曾短期使用胰岛素降糖,后自行停用,未监测血糖,半个月前出现双足第一趾溃烂,伴流脓。既往史:高血压病史 1 年,未服用降压药物,曾因腰椎间盘突出行手术治疗,否认糖尿病使用史及胰腺炎病史;15 岁月经初潮,周期规律,45 岁绝经,绝经后无异常阴道出血,曾因“宫外孕”行右侧输卵管切除术,后未再生育;否认糖尿病家族史。为进一步治疗来我院,门诊以“糖尿病足”收入我科。入院体格检查:体温 36.3℃,脉搏 87 次/分,呼吸 20 次/分,血压 146/89 mmHg,神志清楚,营养中等,满月脸、多血质,皮肤菲薄,无向心性肥胖,水牛背、皮肤紫纹、肢端肥大。毛发浓密,唇部可见髭毛,乳房可见短毛,心、肺、腹及神经系统体格检查无明显异常,双下肢无水肿,双足第一趾破溃、流脓。辅助检查:肾上腺相关检查:血钾 2.78 mmol/L(3.50~5.30 mmol/L,括号内为正常参考值范围,以下相同),血钠 144.5 mmol/L(137.0~147.0 mmol/L);早晨 8 时、下午 4 时及午夜 12 时的促肾上腺皮质激素(ACTH)水平分别为 1.0 pg/ml、1.0 pg/ml、1.0 pg/ml(7.2~63.3 pg/ml),早晨 8 时、下午 4 时及午夜 12 时的皮质醇(CORT)水平分别为 658 nmol/L、602 nmol/L、646 nmol/L(79~535 nmol/L)。性激素:睾酮(T)6.80 nmol/L(0.34~1.28 nmol/L),促黄体激素(LH)0.11 U/L(0.56~14.00 U/L),卵泡刺激素(FSH)0.37 U/L(1.38~5.47 U/L)。24 小时尿香草杏仁酸(VMA)阴性,血肾上腺素、去甲肾上腺素、多巴胺水平正常,肾素-血管紧张素-醛固酮系统:肾素活性、血管紧张素、醛固酮水平正常,血浆醛固酮浓度/血浆肾素浓度比值正常,卧立位试验结果正常。肿瘤标志物:甲胎蛋白(AFP)、癌胚抗原(CEA)、糖类抗原(CA)125、神经元特异性烯醇化酶(NSE)、CA19-9、CA242、CA15-3 结果均为阴性。肾上腺 CT(平扫+增强)检查结果:左侧肾上腺区占位,大小为 7.0 cm×5.1 cm,考虑肿瘤性病变,肾上腺皮质癌?病灶下极似见一粗大引流静脉汇入左肾静脉,伴左肾静脉癌栓形成。腹腔及腹主动脉旁多个淋巴结可见(图 1)。甲状旁腺相关检查结果:甲状旁腺激素(PTH)163.0 pg/ml(15.0~68.3 pg/ml),血磷 0.45 mmol/L(0.85~1.51 mmol/L),白蛋白校正后血钙 2.99 mmol/L(2.1~2.5 mmol/L);肝功能检

查结果:总蛋白 54.9 g/L(65.0~85.0 g/L),白蛋白 26.4 g/L(40.0~55.0 g/L);尿磷 17.9 mmol/24 h(13.0~42.0 mmol/24 h),尿钙 4.54 mmol/24 h(2.50~7.50 mmol/24 h),25-羟维生素 D 23.1 ng/ml(>30.0 ng/ml)。甲状旁腺静态显像(ECT)检查结果:延迟 3 小时显像右侧甲状旁腺局限性浓聚影像。胰腺及胰岛功能检查结果:血淀粉酶、脂肪酶均正常,糖化血红蛋白 14.2%,胰岛功能:0 min C 肽 0.25 nmol/L(0.37~1.47 nmol/L),120 min C 肽 0.74 nmol/L;糖尿病免疫三项检查结果:胰岛素抗体(IAA)、胰岛细胞抗体(ICA)、谷氨酸脱羧酶抗体(GADA)均为阴性。胰腺 CT 检查结果:胰腺萎缩,动脉期实质内见多发小结节状明显强化灶,最大者直径约 0.5 cm,部分静脉期及延迟期仍呈可见强化,余呈等密度(图 2)。其他相关检查结果:血常规结果:WBC 计数 $14.32 \times 10^9/L$ 、中性粒细胞百分比 90.0%。甲状腺功能正常。垂体 MRI 检查未见异常。经多发性内分泌腺瘤病 1 型(MEN1)基因全外显子检测,发现一个杂合致病突变 c.594G>A(p.W198*),见图 3。初步诊断: MEN1。给予患者甘精胰岛素 12U+赖脯胰岛素(早 10U、中 8U、晚 8U)皮下



图 1 患者肾上腺增强 CT 检查结果:左侧肾上腺区占位,大小约 7.0 cm×5.1 cm,如箭头所示

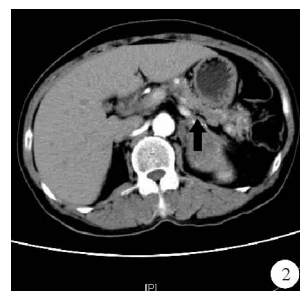


图 2 患者胰腺增强 CT 检查结果:动脉期实质内见多发小结节状明显强化灶,胰腺萎缩,如箭头所示

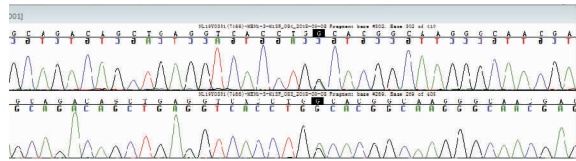


图3 患者 MEN1 基因测序图:c. 594G > A (p. W198*)

注射联合二甲双胍 0.5 g 每日 3 次口服降糖、哌拉西林舒巴坦 3.0 g 每 12 小时 1 次静脉滴注抗感染、硝苯地平控释片 30 mg 每日 1 次口服降压治疗,给予足部清创换药和负压吸引。建议手术切除肾上腺肿瘤,但患者及家属因个人原因拒绝。3 个月患者死亡。

讨论

MEN1 是一种同时或先后发生两种或两种以上的内分泌腺体肿瘤,是一种以增生为特征的常染色体显性遗传病,典型表现为甲状旁腺功能亢进(90%)、胰腺神经内分泌肿瘤(60%)、垂体前叶瘤(40%)、肾上腺皮质肿瘤(40%)^[1]等。MEN1 患者的肾上腺病变大多为无功能的增生或腺瘤,肾上腺皮质癌较少见,总发病率为 MEN1 中的 2.6%~6.0%^[2]。本例患者为中年女性,有多血质面容、多毛体征及高血压、低血钾、肾上腺占位,故不能排除肾上腺肿瘤可能;因血钙和 PTH 水平较高,右甲状腺局限性浓聚影像,甲状腺旁腺功能亢进诊断明确,综上,临床拟诊断为 MEN1;进一步完善肾上腺功能及影像学检查,考虑肾上腺占位为分泌皮质醇及雄激素的肾上腺皮质癌,完善 MEN1 基因检测明确诊断为以肾上腺皮质癌为首表现的 MEN1,临床上较为少见。

MEN1 肾上腺皮质癌预后较差,患者的 5 年总生存率仅为 20%~59%。本例患者虽无明确的病理组织学证据,但 CT 检查对诊断肾上腺皮质癌的敏感性高达 98%,肾上腺皮质肿块直径 >5 cm 可考虑为恶性^[3]。本例患者的肾上腺肿块大小约为 7.0 cm×5.1 cm,左肾静脉可见癌栓,伴腹腔及腹主动脉旁淋巴结转移,且 3 个月后死亡,均提示肿瘤为恶性。因该患者父母已故,无子女,故仅对其 2 位一级亲属姐妹进行基因检测,未发现该位点突变。后反复追问其家族史,2 位姐妹与患者为同母异父,故推测患者的致病基因来自于其父亲。胰腺神经内分泌肿瘤为 MEN1 的常见组成成分,该患者有糖尿病史和胰腺多发结节灶,故需注意是否合并胰腺神经内分泌肿瘤,经胰腺内分泌及外分泌功能检查后排除肿瘤可能,胰腺 CT 检查结果见多发小结节强化灶,考虑肾上腺皮质癌转移的可能性较大。

叶蕾等^[4]曾对肾上腺皮质癌为主要表现的 MEN1 的家系报道,他们通过对 121 例 MEN1 患者的随访发现,33.9% 有肾上腺病变,其中 65.1% 为无功能腺瘤,25.6% 为高皮质醇血症腺瘤,2.3% 为醛固酮瘤;肾上腺皮质癌仅占肾上腺病变的 4.7%^[5],在 121 例 MEN1 患者中发生率仅为 1.5%。国外一项研究也发现,38 例 MEN1 患者中仅 1 例发生肾上腺皮质癌,且 MEN1 患者的无功能肾上腺病变有发展为肾上腺皮质癌的潜在风险^[6]。MEN1 肾上腺皮质癌的临床表现包括高皮质醇血症、女性化、男性化及无功能肿瘤;而以皮质醇增多合并男性化的患者国内报道较少。既往文献报道在 1 187 例 MEN1 患者中发

现 18 例 MEN1 肾上腺皮质癌患者^[3],其中无功能性占 38.8% (7/18),高皮质醇血症占 22.2% (4/18),男性化占 22.2% (4/18),女性化占 11.1% (2/18),男性化合并高皮质醇血症的仅占 5.6% (1/18)。而本例患者肾上腺皮质癌累及整个肾上腺皮质,表现为皮质醇增多症合并男性化,为少见病例。

MEN1 是一种抑癌基因,位于染色体 11q13,编码 menin 蛋白,大多数突变位于 10 个外显子中,也有少数内含子突变位点^[7],导致 MEN1 基因失活^[2]。大部分突变为移码突变,少数为无义和错义突变^[8],目前已知的 menin 功能域有 5 个:3 个 JunD 作用区、1 个 Smad3 作用区和 1 个 NF-κB 作用区,这些功能域在转录及细胞生长调节中发挥效应。该患者为 c. 594G > A 突变,发生在突变较少的 Smad3 区,为无义突变,该突变可导致蛋白质翻译的提前终止,从而导致肿瘤发生。有关文献报道发生肾上腺皮质癌的 MEN1 基因突变包括 c. 400_401insC、p. Ser443Tyr 和 p. E45V,而该患者基因突变在千人基因组及 ESP6500 等人群数据库中均未见收录,根据美国遗传学会 (ACMG) 对变异序列分类的指南,该突变为致病突变,在发生肾上腺皮质癌的 MEN1 基因突变中可能为一个新突变。

综上,肾上腺皮质癌为 MEN1 中少见的肿瘤组分,患者预后较差,MEN1 患者的无功能肾上腺病变有发展为肾上腺皮质癌的潜在风险,故对于存在肾上腺占位的 MEN1 需定期随访。MEN1 基因检测为确诊 MEN1 的主要理论依据,也为患者一级亲属的早期诊断和临床干预提供了可靠的依据。c. 594G > A 突变可能为肾上腺皮质癌的 MEN1 基因突变中一个新突变。

参考文献

- [1] Sandeep K, Aditi P, Abhay G, et al. Hidden diagnosis of multiple endocrine neoplasia-I unraveled during workup of virilization caused by adrenocortical carcinoma[J]. Indian J Endocrinol Metab, 2013, 17(3): 514-519.
- [2] John EG, Nikolett D, Athanassios Z, et al. Bilateral adrenocortical carcinoma in a patient with multiple endocrine neoplasia type 1 (MEN1) and a novel mutation in the MEN1 gene[J]. World J Surg Oncol, 2011, 9(6): 1-7.
- [3] Terzolo M, Ali A, Osella G, et al. Prevalence of adrenal carcinoma among incidentally discovered adrenal masses: A retrospective study from 1989 to 1994[J]. Arch Surg, 1997, 132(8): 914-919.
- [4] 叶蕾,王薇茜,王卫庆,等. 一个先证者以肾上腺皮质癌为首发的多发性内分泌腺瘤病 1 型家系报道[J]. 中华内分泌代谢杂志, 2016, 32(6): 514-519.
- [5] Wang WX, Han RL, Ye L, et al. Adrenocortical carcinoma in patients with MEN1: a kindred report and review of the literature[J]. Endocr Connect, 2019, 8(3): 230-238.
- [6] Waldmann J, Bartsch DK, Kann PH, et al. Adrenal involvement in multiple endocrine neoplasia type 1: results of 7 years prospective screening[J]. Langenbecks Arch Surg, 2007, 392(4): 437-443.
- [7] 张慧,李平,桑剑峰,等. MEN1 基因第 9 号内含子突变致多发性内分泌腺瘤病 1 型一例及其家系研究[J]. 中华内分泌代谢杂志, 2012, 28(4): 311-314.
- [8] Lemos MC, Thakker RV. Multiple endocrine neoplasia type 1 (MEN1): analysis of 1336 mutations reported in the first decade following identification of the gene[J]. Hum Mutat, 2008, 29(1): 22-32.

(收稿日期:2019-11-11)

(本文编辑:余晓曼)