

doi: 10.3978/j.issn.2095-6959.2020.09.047

View this article at: <http://dx.doi.org/10.3978/j.issn.2095-6959.2020.09.047>

## 多发性内分泌腺瘤病 1 型合并低血糖昏迷 1 例

吕游<sup>1</sup>, 白玲<sup>2</sup>, 张国昊<sup>1</sup>, 奚树刚<sup>1</sup>, 孙中华<sup>1</sup>, 李卓<sup>1</sup>

(吉林大学第一医院 1. 内分泌代谢科; 2. 肿瘤中心肿瘤科, 长春 130021)

**[摘要]** 对 1 例多发性内分泌腺瘤病 1 型(multiple endocrine neoplasia type 1, MEN1)合并低血糖昏迷的患者进行临床回顾性分析。患者, 女性, 43 岁, 以反复低血糖为主要症状就诊, 辅助检查提示胰岛细胞瘤、垂体瘤、甲状旁腺功能亢进、肾上腺结节, 临床诊断为 MEN1。

**[关键词]** 多发性内分泌腺瘤病 1 型; 低血糖; 胰岛素瘤; 甲状旁腺功能亢进

## A case report of multiple endocrine neoplasia type I with hypoglycemia

LÜ You<sup>1</sup>, BAI Ling<sup>2</sup>, ZHANG Guohao<sup>1</sup>, XI Shugang<sup>1</sup>, SUN Zhonghua<sup>1</sup>, LI Zhuo<sup>1</sup>

(1. Department of Endocrinology and Metabolism; 2. Department of Oncology, First Hospital of Jilin University, Changchun 130021, China)

**Abstract** A clinical retrospective analysis of a case with multiple endocrine neoplasia type 1 (MEN1) with hypoglycemia coma. A 43-year-old female, presented with repeated severe hypoglycemia as the main symptom. The laboratory examinations revealed insulinoma, pituitary adenoma, hyperparathyroidism, and adrenal nodules. The clinical diagnosis was MEN1.

**Keywords** multiple endocrine neoplasia type 1; hypoglycaemia; insulinoma; hyperparathyroidism

多发性内分泌腺瘤病 1 型(multiple endocrine neoplasia type 1, MEN1)在临床上少见, 尚缺乏有效的预防和治愈方法, 而胰岛细胞瘤, 又称胰腺神经内分泌肿瘤(pancreatic neuroendocrine tumors, PNETs), 它作为 MEN1 患者的首发症状非常罕见, 是患者死亡的重要原因, 应引起高度重视<sup>[1]</sup>。现将吉林大学第一医院收治的 1 例 MEN1 合并低血糖昏迷的患者情况报道如下, 并结合文献

资料对其诊治情况加以分析, 以期对 MEN1 的诊治提供临床依据。

### 1 临床资料

患者, 女性, 43 岁, 因“头晕 4 年余, 加重 1 年”就诊。患者 4 年余前无明显诱因出现头晕症状, 无视物旋转, 无头痛及意识障碍, 无恶心、

收稿日期 (Date of reception): 2020-03-04

通信作者 (Corresponding author): 李卓, Email: zhuoli@jlu.edu.cn

基金项目 (Foundation item): 吉林省高教科研课题 (JGJX2018D13); 吉林省财政厅省直卫生专项 (JLSWSRCZX2020-0044)。This work was supported by the Higher Education Research of Jilin Province (JGJX2018D13) and the Health Project of Jilin Provincial Finance Department (JLSWSRCZX2020-0044), China.

呕吐, 未治疗, 自述头晕症状间断出现。1年余前于吉林大学第一医院行头部MRI, 提示垂体偏右部占位性病变, 考虑垂体瘤, 于吉林大学第一医院神经外科行经鼻鞍区占位切除术, 病理回报为鞍区垂体零细胞腺瘤, 术后仍间断出现头晕。近1年来头晕症状进行性加重, 发作较前频繁, 5个月前于清晨出现昏迷, 不能唤醒, 到当地医院就诊, 测静脉空腹血糖为1.9 mmol/L, 给予静脉注射葡萄糖后症状缓解, 未系统诊治。随后间断出现嗜睡5次, 均在清晨发生, 家人给予口服葡萄糖溶液后症状缓解, 发作时自测血糖均<2.2 mmol/L。既往无其他特殊病史, 否认相关疾病家族史。入院查体: 体温36.5℃, 呼吸18 min<sup>-1</sup>, 脉搏73 min<sup>-1</sup>, 血压127/85 mmHg (1 mmHg=0.133 kPa), 查体无阳性体征。身高160 cm, 体重54 kg, 体重指数21.09 kg/m<sup>2</sup>。实验室检查: 血钙2.58 mmol/L (正常参考值2.11~2.52 mmol/L), 复查3次血钙分别是2.64, 2.66, 2.67 mmol/L。追溯病史, 患者垂体瘤入院时血钙2.40 mmol/L, 术后血钙2.67 mmol/L, 甲状旁腺激素261.8 pg/mL (正常参考值12.0~88.0 pg/mL)。游离T4为11.06 pmol/L (正常参考值12.0~22.0 pmol/L)。血清皮质醇测定 (08:00时) 236.32 nmol/L (正常参考值240.0~619.0 nmol/L), 血清皮质醇测定 (16:00时) 169.92 nmol/L, 血清皮质醇测定 (00:00时) 109.40 nmol/L。24 h尿游离皮质醇978.77 nmol/24 h (正常参考值108.00~961.00 nmol/24 h)。OGTT 0, 30, 60, 120, 180 min血糖: 1.35, 8.60, 7.36, 10.09, 6.49 mmol/L, 对应的血清胰岛素为91.05, 332.90, 294.80, 346.80, 148.20 pmol/L, 对应的血清C-肽为0.69, 1.84, 1.72, 2.25, 1.39 nmol/L。促甲状腺素、泌乳素、促卵泡刺激素、生长激素、促黄体激素、糖尿病自身抗体 (抗酪氨酸磷酸酶抗体、抗胰岛素抗体、抗胰岛细胞抗体、抗谷氨酸脱羧酶抗体)、肿瘤标志物均未见异常。胰腺3.0T平扫+增强+弥散MRI: 胰腺尾部腹侧见结节影, 界限清, 大小约1.5 cm, T1WI呈低信号, T2WI呈高信号, DWI呈稍高信号, 胰管未见扩张, 考虑胰岛细胞瘤可能。肾上腺CT: 左侧肾上腺增粗, 内侧枝呈结节样改变。甲状旁腺ECT: 1) 甲状腺右叶中下部信号增高区, 考虑为功能亢进之甲状旁腺组织。2) 甲状腺左叶下部信号增高区, 不排除功能亢进之甲状旁腺组织。转入外科行手术切除胰腺占位。切除前血糖3.1 mmol/L, 切除后10 min血糖4.4 mmol/L, 切除后30 min血糖5.3 mmol/L, 切除后45 min血糖6.4 mmol/L, 切除后1 h血糖7.6 mmol/L, 血糖较切

除前升高2倍以上。胰腺手术切除肿物病理结果: 神经内分泌肿瘤G1, 结合免疫组织化学及形态学特征考虑胰岛细胞瘤, 肿瘤体积2 cm×1 cm×1 cm, 核分裂象(0~1)/10 HPF, 免疫组织化学结果: Ki-67(+1%), Vimentin(-), CD10(灶状+), CD56(+), Syn(+), CK-pan(+), EMA(-), CgA(+), AACT(-), β-catenin(膜+), PR(+). 临床诊断: MEN1。

## 2 讨论

MEN1是一种由于MEN1基因突变所致的常染色体显性遗传的遗传性肿瘤综合征, 约95%的患者累及甲状旁腺、40%的患者累及胰腺、30%的患者累及垂体, 它与肾上腺皮质肿瘤、类癌瘤、血管纤维瘤、胶原瘤和脂肪瘤有关<sup>[2]</sup>。MEN1发病率约2~20/10万人群, 男女发病率无差异<sup>[3]</sup>。最常见的首表现是甲状旁腺腺瘤导致的高钙血症, 少于15%的患者伴有其他肿瘤。PNETs在30%~80%的MEN1患者中发生, 是MEN1中第二常见的临床表现, 通常在30~50岁被诊断。根据其临床症状可分为有功能和无功能两种, 其中有功能的约占2/3, 以胃泌素瘤和胰岛素瘤最常见。MEN1是与PNET相关的最常见的遗传性综合征, 约10%的PNET与MEN1相关<sup>[4]</sup>。同时, 在MEN1早期死亡的患者中, 低血糖是主要原因之一。因此, 低血糖成为MEN1的第一个征兆非常罕见, 应引起高度重视<sup>[1]</sup>。

低血糖症是一种具有复杂发病机制的异基因代谢综合征, 而胰岛素瘤是高胰岛素血症低血糖的最常见原因, 通常仅有4%~6%与MEN1相关, 大多数发生在40岁以前, 甚至可在20岁以前发病<sup>[5]</sup>。

MEN1的诊断可根据临床诊断、遗传诊断和基因诊断中的任何一个, 通常认为在甲状旁腺功能亢进基础上先后或同时出现2个及以上的内分泌腺肿瘤即可诊断<sup>[6]</sup>。追溯本病例, 患者在垂体瘤术后血钙存在轻度升高, 未在意。本次入院, 结合患者血钙、血磷、甲状旁腺激素测定及甲状旁腺ECT结果可明确诊断甲状旁腺功能亢进症。患者存在WIPPLE三联征 (症状、体征或二者均与低血糖相一致并在升高血糖后缓解的综合征候群)<sup>[7]</sup>, 同时合并垂体瘤、胰岛细胞瘤, 考虑MEN1诊断明确。对于MEN1的基因检测, 通常是在无症状及血清生化或影像学异常的个体中进行, 在MEN1的早期诊断中占有重要地位, 然而由于沉重的心理和经济负担, 在现实生活中的应用仍然具有挑战性<sup>[8]</sup>。与MEN1相关的PNET的另一个特征是肿瘤通常是多中心的, 分泌不同的激素, 导致不同的临床表现<sup>[9]</sup>。

对于未经治疗的MEN1患者, 在50岁前有50%的病死率, 50%~70%的死因通常是恶性肿瘤或疾病的后遗症。由于针对MEN1患者治疗效果的临床试验还很少, 且很多患者诊断时已伴随其他肿瘤, 最佳治疗方式仍存在不确定性<sup>[10]</sup>。因此, 加强对PNETs及MEN1的认识, 促进早期诊断, 选择合理的治疗方式有助于改善患者的生活质量, 延长生存期。

肿瘤诱发的低血糖症是一种罕见的临床疾病, 其致病机制包括胰岛 $\beta$ 细胞瘤的胰岛素异常分泌, 以及非胰岛细胞瘤如支气管类癌和胃肠道间质瘤的异位胰岛素分泌。迄今为止, 胰岛细胞瘤是与临床表现和生化低血糖相关的最常见的肿瘤。在MEN1相关的胰岛细胞瘤患者中, 用二氮嗪或生长抑素类似物进行的药物治疗已被用于控制胰岛细胞瘤患者的低血糖症状, 只有摘除或部分胰腺切除术才能治愈。因为这些患者的胰岛细胞瘤通常是多中心的, 所以完整的手术切除更加困难, 而局部肿瘤切除常常导致疾病复发<sup>[11]</sup>。在2012年的MEN1临床指南中, 推荐手术切除大于1 cm的肿瘤<sup>[12]</sup>。同样, 仍需要大量的循证医学证据进一步确定MEN1胰岛细胞瘤的最佳手术方案及时机。有报道<sup>[13]</sup>称肾上腺皮质功能不全与胰岛细胞瘤有关, 因此在手术前评估肾上腺功能对于避免术中肾上腺危象十分重要。此外, 应评估血钙和甲状旁腺激素, 以确保在术前早期诊断和治疗甲状旁腺功能亢进症。在本病例中, 考虑患者肾上腺结节无临床表现, 甲状旁腺腺疾病症状不明显, 因此可优先处理胰腺占位, 后期再处理甲状旁腺腺占位, 遂行腹腔镜胰岛细胞瘤切除术。

对于不可切除的MEN1相关的PNET和转移瘤的治疗包括生物治疗(例如生长抑素类似物、受体和单克隆抗体的抑制剂)、化疗和放射治疗。然而, 在MEN1患者中报道了相同的PNET治疗效果的临床试验还很少。为了更好地满足临床治疗的需求, 以下从MEN1发病机制的角度对相关药物的应用加以阐述。MEN1是由于位于染色体11q13的MEN1基因发生突变, 导致其编码的肿瘤抑制蛋白MENIN失活所致的疾病。MENIN是一种核支架蛋白, 参与细胞的信号转导、端粒维持以及DNA修复等过程<sup>[14]</sup>。MENIN通过WNT/ $\beta$ -catenin影响转录因子JUND的活性, 从而抑制细胞生长。MENIN还可以抑制Hedgehog信号转导途径, 影响肿瘤的发生。此外, MENIN被认为与KRAS相互作用以阻断双特异性MAP/ERK/MEK途径, 从而抑制增殖, 也可能通过影响KRAS信号通路、AKT/mTOR

信号通路抑制细胞增殖。因此, 可通过靶向肿瘤特异性受体和细胞内途径及靶向细胞分裂途径抑制MEN1相关性肿瘤的发生和发展。这些治疗包括腺病毒MEN1基因替代疗法、表观遗传调节剂、靶向WNT/ $\beta$ -catenin信号通路的拮抗剂、血小板反应蛋白1类似物、受体酪氨酸激酶抑制剂、mTOR抑制剂和生长抑素类似物等<sup>[10]</sup>。其中二氮嗪或生长抑素类似物已被用于控制胰岛细胞瘤患者的低血糖症状, 这两种药物失败后的治疗可能包括糖皮质激素或多餐以避免长时间禁食<sup>[11]</sup>。

综上所述, 患有MEN1的个体具有发展成为PNET的遗传倾向, 当以低血糖症为临床表现时, 应注意筛查其他脏器是否合并肿瘤, 一旦确诊MEN1, 尽早采取相关诊治措施有助于改善患者生活质量和预后, 同时其直系亲属也应定期筛查以尽早发现该疾病。

## 参考文献

1. Winston KY, Dawrant J. A rare case of hypoglycaemia due to insulinoma in an adolescent with acutely altered mental status[J]. *J Pediatr Endocrinol Metab*, 2014, 27(7/8): 773-776.
2. Thakker RV. Multiple endocrine neoplasia type 1[J]. *Indian J Endocrinol Metab*, 2012, 16(Suppl 2): S272-274.
3. Tonelli F, Giudici F, Fratini G, et al. Pancreatic endocrine tumors in multiple endocrine neoplasia type 1 syndrome: review of literature[J]. *Endocr Pract*, 2011, 17(Suppl 3): 33-40.
4. Pea A, Hruban RH, Wood LD. Genetics of pancreatic neuroendocrine tumors: implications for the clinic[J]. *Expert Rev Gastroenterol Hepatol*, 2015, 9(11): 1407-1419.
5. Cavalcoli F, Garrahy A, Castellaneta M, et al. Epidemiology of neuroendocrine tumours: by site of tumour and by geographical area// *Neuroendocrine tumors in real life*[M]. Berlin: Springer, 2018: 3-27.
6. Kwon EB, Jeong HR, Shim YS, et al. Multiple endocrine neoplasia type 1 presenting as hypoglycemia due to insulinoma[J]. *J Korean Med Sci*, 2016, 31(6): 1003-1006.
7. Cryer PE, Axelrod L, Grossman AB, et al. Evaluation and management of adult hypoglycemic disorders: an Endocrine Society Clinical Practice Guideline[J]. *J Clin Endocrinol Metab*, 2009, 94(3): 709-728.
8. Jaffrain-Rea ML, Rostomyan L, Beckers A. Prognostic factors: molecular pathway-tumour suppressor gene (MEN1)// *Neuroendocrine tumors in real life*[M]. Berlin: Springer, 2018: 135-148.
9. Le Bodic MF, Heymann MF, Lecomte M, et al. Immunohistochemical study of 100 pancreatic tumors in 28 patients with multiple endocrine

- neoplasia, type I[J]. Am J Surg Pathol, 1996, 20(11): 1378-1384.
10. Frost M, Lines KE, Thakker RV. Current and emerging therapies for PNETs in patients with or without MEN1[J]. Nat Rev Endocrinol, 2018, 14(4): 216-227.
  11. Iglesias P, Díez JJ. Management of endocrine disease: a clinical update on tumor-induced hypoglycemia[J]. Eur J Endocrinol, 2014, 170(4): R147-157.
  12. 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.
  13. Tang HY, Garcia JM. Association between insulinoma and adrenal insufficiency: a case report and review of the literature[J]. Pancreas, 2010, 39(4): 544-546.
  14. Wang Z, Liu L, Luo J, et al. Uncovering the heterogeneous genetic variations in two insulin-expressing tumors in a patient with MEN1[J]. Oncol Lett, 2018, 15(5): 7123-7131.

**本文引用:** 吕游, 白玲, 张国昊, 奚树刚, 孙中华, 李卓. 多发性内分泌腺瘤病1型合并低血糖昏迷1例[J]. 临床与病理杂志, 2020, 40(9): 2501-2504. doi: 10.3978/j.issn.2095-6959.2020.09.047

**Cite this article as:** LÜ You, BAI Ling, ZHANG Guohao, XI Shugang, SUN Zhonghua, LI Zhuo. A case report of multiple endocrine neoplasia type 1 with hypoglycemia [J]. Journal of Clinical and Pathological Research, 2020, 40(9): 2501-2504. doi: 10.3978/j.issn.2095-6959.2020.09.047