

肿瘤内分泌

DOI: 10.13406/j.cnki.cyxh.002378

以高钙血症为主要表现的 1 型多发性内分泌腺瘤病
合并妊娠 1 例报告赵艾琳¹, 王文博¹, 李乃适¹, 张红², 郑博觉³, 王鸥¹, 李梅¹, 邢小平¹

(1. 中国医学科学院北京协和医学院北京协和医院内分泌科、国家卫生健康委内分泌重点实验室, 北京 100730;

2. 赤峰学院附属医院内分泌科, 赤峰 024005; 3. 山西省阳泉市第一人民医院内分泌科, 阳泉 045000)

A case of multiple endocrine neoplasia type 1 with hypercalcemia during pregnancy

Zhao Ailin¹, Wang Wenbo¹, Li Naishi¹, Zhang Hong², Zheng Bojue³, Wang Ou¹, Li Mei¹, Xing Xiaoping¹

(1. Department of Endocrinology, Key Laboratory of Endocrinology of National Health Commission, Peking Union Medical College Hospital, Peking Union Medical College and Chinese Academy of Medical Science; 2. Department of Endocrinology, Affiliated Hospital of Chifeng College; 3. Department of Endocrinology, Yangquan Municipal First People's Hospital)

【中图分类号】R582

【文献标志码】B

【收稿日期】2019-10-30

1 病例报道

女性患者, 26 岁, 因“晨起意识障碍 10 年, 闭经、泌乳 2 年”于 2005 年 10 月 30 日住院。1995 年 5 月 (16 岁) 起反复于晨起空腹时出现意识障碍, 发作时血糖 1.1~2.3 mmol/L, 静脉输注葡萄糖后意识恢复; 胰腺 CT 提示胰尾部实性占位。外院行胰体尾+脾切除术, 病理示: 胰体尾多发胰岛细胞瘤伴胰岛细胞增生, 胰岛素 (+/-)。2000 年 (21 岁) 起再次出现晨起空腹时意识障碍, 考虑胰岛素瘤复发, 因定位诊断不明确未予治疗。2004 年 8 月 (25 岁) 出现自发泌乳、停经。当地医院查泌乳素 200 ng/mL, 垂体 MRI 提示垂体右翼大腺瘤, 予经鼻蝶垂体腺瘤切除术, 病理示: 垂体腺瘤, 泌乳素 (+)。予溴隐亭 12.5 mg qd 口服, 术后半年月经规律, 无泌乳。

入院后监测血糖低于 3 mmol/L 时, 胰岛素 31.6~33.2 μ IU/mL, C 肽 4.8 ng/mL, 胰岛素原 45.2~46.4 pmol/L。血钙 2.6 mmol/L, 游离钙 1.39 mmol/L, 24 h 尿钙 6.8 mmol, 血磷 0.82 mmol/L, 24 h 尿磷 15.01 mmol, 甲状旁腺激素 164 pg/mL,

泌乳素 40 ng/mL。胰腺灌注 CT 提示: 胰头、颈部于动脉早期各自可见一高强化类圆形影, 胰岛素瘤可能性大。甲状旁腺超声提示: 甲状腺右叶下极、右叶中部后方、左叶中上部各有一实性占位, 考虑甲状旁腺来源。MIBI 显像提示: 双侧甲状腺上极及右叶下极放射性增高区, 考虑为功能亢进甲状旁腺可能性大。

诊断为多发性内分泌腺瘤病 (multiple endocrine neoplasia type 1, MEN1): 胰岛素瘤, 胰体尾切除术后, 复发可能性大; 垂体泌乳素瘤, 高泌乳素血症, 经鼻蝶入路垂体腺瘤切除术后; 原发性甲状旁腺功能亢进。于 2005 年 10 月行多发胰岛素瘤摘除术, 共摘除 5 枚胰岛素瘤, 术前血糖 3.56 mmol/L, 摘除后血糖升至 12.61 mmol/L。病理提示胰岛细胞瘤。术后未再出现空腹时意识障碍、心悸、手抖。后于 2006 年 7 月行双侧甲状旁腺探查+甲状旁腺结节切除术, 摘除甲状腺右叶下极外侧、左叶上极背侧、左叶中极后方 3 枚类圆形组织, 病理提示甲状旁腺腺瘤 (嗜酸细胞为主型), 查 MEN1 c.313delC 突变阳性。术后甲状旁腺激素降至 34 pg/mL, 血钙 2.22 mmol/L, 游离钙 1.22 mmol/L。

家族史: 父亲患垂体生长激素瘤。入院查体: 血压 125/90 mmHg, 心率 80 次/min, 上腹见手术瘢痕, 粗测视野正常, 无触发泌乳及腋毛脱落, 双侧甲状腺不大, 无结节感、压痛及杂音, 双侧季肋压痛, 心、肺、腹无殊。

作者介绍: 赵艾琳, Email: irenez20@outlook.com,

研究方向: 内分泌和代谢性疾病。

通信作者: 李乃适, Email: LNS@medmail.com.cn。

优先出版: <http://kns.cnki.net/kcms/detail/50.1046.R.20191223.1528.004.html>
(2019-12-24)

2 诊疗经过

患者 2015 年 12 月因发现早孕复查,甲状腺激素 137.0 pg/mL,血钙 2.45 mmol/L,游离钙 1.34 mmol/L,24 h 尿钙 12.64 mmol,血磷 0.93 mmol/L,24 h 尿磷 23.20 mmol。甲状腺超声提示:甲状腺左叶中上部后方、左叶下极下方各见一 1.8 cm 低回声,甲状腺来源可能性大。考虑原发性甲状旁腺瘤复发,但目前血钙尚无明显升高,无明显骨骼损害、泌尿结石、高钙血症相关症状,且患者此时处于孕早期,围手术期风险大,予充分水化,监测血钙,暂不手术。患者于 2016 年 3

月孕中期再次住院,评估基本同前,外科考虑患者已切除 3 个甲状旁腺,切除仅剩的甲状旁腺有发生甲状旁腺减和低钙血症的风险,建议继续当前治疗,暂不手术。2016 年 7 月顺产一健康活婴,新生儿无抽搐表现。2017 年 7 月(产后 1 年)行 MIBI 显像示:左侧甲状腺上极水平及左侧甲状腺下极下方放射性增高区,考虑为功能亢进之甲状旁腺组织,如图 1 所示。甲状腺超声基本同前,如图 2 所示。行甲状腺探查术、左侧甲状旁腺切除术,病理提示甲状旁腺肿瘤,如图 3 所示。术后第一天甲状旁腺激素降至 73.3 pg/mL,血钙降至 2.32 mmol/L。各时期检验结果见表 1。

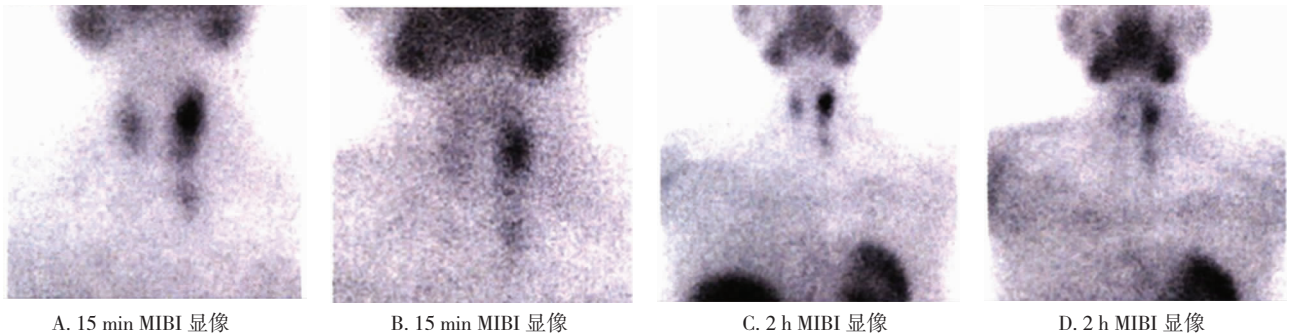
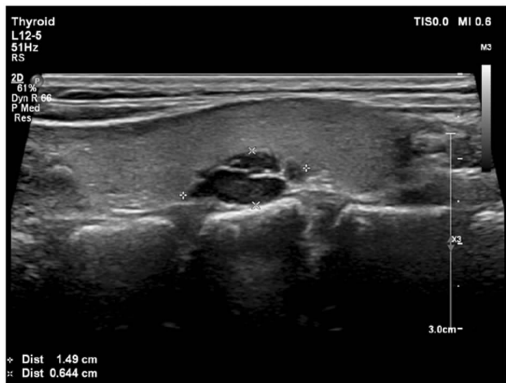
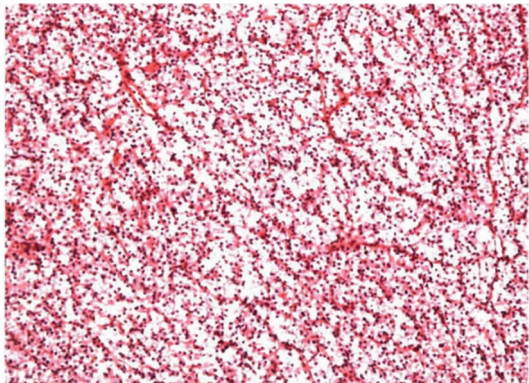


图 1 甲状旁腺 MIBI 显像



甲状腺左叶中部背侧见低回声,1.6 cm × 1.0 cm × 0.6 cm,边界清,略呈分叶状,略突向甲状腺腺体内,内见较丰富条状血流信号

图 2 甲状腺超声



左侧甲状旁腺病变符合甲状旁腺肿瘤,免疫组化结果:Calcitonin (-),PTH(+),PHH3(index 1%),CEA(-),CgA(+),CK19(+),Ki-67(index 1%),P53(-),Syn(-),Thy(-),TTF-1(-)

图 3 病理结果

表 1 各时期检验结果

	1995年 5 月	2000年 1 月	2004年 8 月	2005年 10 月	2006年 7 月	2015年 12 月	2017年 7 月
空腹血糖(mmol/L)	1.1	3.2	-	2.3	6.1	6.0	5.3
胰岛素(mIU/L)	-	50.3	-	33.2	4.1	26.0	6.4
泌乳素(ng/mL)	-	-	200	40	46	97	34
甲状旁腺激素(pg/mL)	-	-	-	164	220	137	176
血钙(mmol/L)	-	-	-	2.6	3.4	2.5	2.6
游离钙(mmol/L)	-	-	-	1.4	1.3	1.3	1.5
血磷(mmol/L)	-	-	-	0.8	1.0	1.0	-

注:- 不详

3 讨论

MEN1 是一种罕见的常染色体显性遗传病,致病基因 MEN1 位于 11 号染色体长臂,编码 menin 蛋白。MEN1 为肿瘤抑制基因,家族性 MEN1 患者发病遵循“二次打击学说”,即患者从患病亲代遗传一份 MEN1 突变拷贝,此后在内分泌靶细胞中发生另一份 MEN1 拷贝的体细胞失活。散发性 MEN1 患者中,MEN1 的双等位基因失活都发生在体细胞。menin 蛋白具有多种功能,可调控转录、DNA 修复、细胞信号转导、细胞骨架结构、细胞分裂等^[1]。该患者 MEN1 突变阳性,父亲患垂体生长激素瘤,符合家族性 MEN1 诊断标准^[2]。虽未能对其父行基因检测,但推测患者的 MEN1 突变有极大可能由父亲遗传而来^[3]。

该患者先后出现原发性甲旁亢、胰岛素瘤、垂体泌乳素瘤,临床上相对少见。MEN1 中原发性甲旁亢起病早,复发率高。MEN1 患者甲状旁腺手术的指征与散发性甲旁亢患者基本相同,然而手术范围有争议。目前大多数研究认为甲状旁腺次全切(即切除 3 个半甲状旁腺)可以较大程度降低复发及甲旁减发生率^[4],而切除 3 个以下的甲状旁腺的 MEN1 患者中,42%甲旁亢不能真正缓解^[5]。该患者初次手术时仅切除了 3 个甲状旁腺,术后 7 年复发,提示 MEN1 患者甲状旁腺手术范围需考虑复发率及患者个体情况。

该患者甲旁亢复发时处于孕早期,妊娠合并原发性甲旁亢对母体和胎儿可有严重影响。母体可出现肾结石、骨折、高血压、心律失常等,而妊娠期孕妇血钙升高,透过胎盘屏障,抑制胎儿的甲状旁腺,胎儿可出现宫内发育受限、流产,新生儿出生后可出现甲旁减,引起低血钙抽搐、声门闭锁甚至死亡。并发症与血钙升高的程度相关,血钙高于 2.85 mmol/L 显著增加流产发生率。妊娠合并原发性甲旁亢的处理具有争议,一种观点认为孕中期开展手术较为安全,若手术成功摘除功能亢进的甲状旁腺,则可避免新生儿低钙抽搐。另一种观点认为,是否手术干预对新生儿低钙抽搐无显著影响,并且对于只剩

1 个甲状旁腺的患者,摘除仅剩的甲状旁腺可能引起明显的低钙血症,加重对胎儿的影响^[4]。既往已有 2 例 MEN1 患者妊娠合并原发性甲旁亢的报道,对于症状明显、血钙持续高于 2.75 mmol/L 的孕妇,推荐于孕中期行甲状旁腺手术,手术范围不需严格遵循经典的甲状旁腺次全切术,术中监测甲状旁腺激素,切除范围使得甲状旁腺激素下降超过 50%即可,避免切除范围过大引起甲旁减及低钙血症^[6-7]。该患者无明显症状,血钙暂无明显升高,仅剩 1 个甲状旁腺,若手术摘除可能引起低钙血症,加重对胎儿的影响,因此最终采用了保守治疗暂不手术。该患者此后孕期血钙波动于正常高限,新生儿未出现低钙抽搐,提示妊娠合并原发性甲旁亢应综合考虑母胎状态、妊娠阶段、定位诊断、患者意愿等进行个体化的医疗决策,也启示育龄期女性 MEN1 患者如有原发性甲旁亢,应先行根治性甲状旁腺手术、血钙调至正常后再妊娠,否则危害母胎健康。

参 考 文 献

- [1] 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.
- [2] 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.
- [3] Goudet P, Murat A, Binquet C, et al. Risk factors and causes of death in MEN1 disease. A GTE (Groupe d'Etude des Tumeurs Endocrines) cohort study among 758 patients[J]. World J Surg, 2010, 34(2): 249-255.
- [4] Schreinemakers JM, Pieterman CR, 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.
- [5] Carling T, Udelsman R. Parathyroid surgery in familial hyperparathyroid disorders[J]. J Intern Med, 2005, 257(1): 27-37.
- [6] Daglar HK, Kirbas A, Biberoglu E, et al. Management of a multiple endocrine neoplasia type 1 during pregnancy: a case report and review of the literature[J]. J Exp Ther Oncol, 2016, 11(3): 217-220.
- [7] McCarthy A, Howarth S, Khoo S, et al. Management of primary hyperparathyroidism in pregnancy: a case series[J]. Diabetes Metab, 2019 [Epub ahead of print]. DOI: 10.1530/EDM-19-0039.

(责任编辑:唐秋姗)