

伴TSH瘤的多发性内分泌腺瘤病1型1例

毕新宇¹, 郭伟红¹, 肖金凤¹, 张雪兰², 俞浩楠³, 何庆¹

(1.天津医科大学总医院内分泌代谢科, 天津 300052; 2.天津市海河医院消化内科, 天津 300350; 3.天津医科大学总医院 PET-CT 影像诊断科, 天津 300052)

关键词 多发性内分泌腺瘤病1型; 促甲状腺激素瘤; 中枢性甲状腺功能亢进症; 奥曲肽抑制实验; ⁶⁸Ga-DOTA-TATE PET/CT; MEN-1 基因**中图分类号** R58**文献标志码** B

多发性内分泌腺瘤病1型(MEN-1)是一种常染色体显性遗传疾病,影响多个内分泌器官。受影响的器官包括垂体、甲状旁腺和胰腺。垂体促甲状腺激素(TSH)腺瘤是一种罕见的功能性垂体腺瘤,发病率约为百万分之一,占垂体腺瘤的0.5%~3%^[1],是导致中枢性甲状腺功能亢进症的主要原因,临床上常被误诊为原发性甲状腺功能亢进症而延误诊治。随着影像学技术发展及超敏TSH测定方法的广泛应用,TSH腺瘤的诊断率明显提高。MEN-1在垂体瘤患者中比例不足3%,其中大多是催乳素瘤,伴TSH瘤的MEN-1报道极少^[2]。本文报道1例伴TSH腺瘤的MEN-1,以期提高临床医师对该病的认识。

1 临床资料

1.1 一般资料 患者女性,58岁,主因“消瘦1年半”入院。患者1年半前出现消瘦,无其他伴随症状,未予重视。因体检发现甲状腺结节,于门诊查游离甲功:游离三碘甲状腺原氨酸(FT₃)8.72 pmol/L(2.43~6.01 pmol/L),游离甲状腺素(FT₄)26.97 pmol/L(9.01~19.05 pmol/L),TSH1.009 μIU/mL(0.350~4.940 μIU/mL)。垂体核磁(MRI):垂体形态饱满,信号欠均,建议垂体半剂量MR增强检查,患者未进一步诊治。入院前4个月于门诊复查游离甲状腺功能示FT₃10.0 pmol/L,FT₄26.59 pmol/L,TSH1.218 μIU/mL,甲状腺球蛋白抗体(TGAb)、甲状腺过氧化物酶抗体(TPOAb)、促甲状腺激素受体抗体(TRAb)均阴性。为求进一步诊治收入院。自发病以来,大便1~2 d 1次,体重较前下降5 kg。既往银屑病病史30年,乙型肝炎病史30余年,因子宫肌瘤及子宫内膜异位行子宫全切及一侧卵巢次全切病史

20年。母亲患甲状腺疾病、乙肝,1个姐姐患胰腺癌。入院查体:心率91次/min,血压118/82 mmHg(1 mmHg=0.133 kPa),体重指数17.5 kg/m²;眼球无突出,视野粗测无异常;甲状腺Ⅲ°肿大,可触及多发质软结节,无压痛,未闻及血管杂音;心律齐,二尖瓣听诊区可闻及2/6级收缩期杂音。双手无细颤,双下肢轻度水肿。入院后完善相关检查,血常规:白细胞3.45×10⁹/L,血红蛋白95 g/L,血小板150×10⁹/L;肝功能:白蛋白31 g/L(35~55 g/L),碱性磷酸酶220 U/L(35~100 U/L),余均正常;肾功能正常;电解质:钾(K)4.1 mmol/L(3.5~5.3 mmol/L),钠(Na)145 mmol/L(136~145 mmol/L),钙(Ca)2.98 mmol/L(2.15~2.55 mmol/L),磷(P)0.71 mmol/L(0.8~1.45 mmol/L),尿钙5.52 mmol/24 h(2.5~7.5 mmol/L),甲状旁腺激素(PTH)28.6 pmol/L(1.1~7.3 pmol/L);甲状腺功能:FT₃9.85 pmol/L,FT₄27.17 pmol/L,TSH0.997 μIU/mL;甲状腺相关抗体TPOAb、TGAb、TRAb均阴性;性激素全项:催乳素20.84 ng/mL(5.18~26.53 ng/mL),促卵泡生成素57.27 IU/L(1.38~5.47 IU/L),促黄体生成素30.95 IU/L(5.18~26.53 IU/L),雌二醇<10 pg/mL(21~312 pg/mL),孕酮0.18 ng/mL(1.20~15.90 ng/mL),睾酮26.02 ng/mL(10.83~56.94 ng/mL);生长激素4.68 ng/mL(0.06~5.00 ng/mL),胰岛素样生长因子-1 129 ng/mL(5~483 ng/mL);肾上腺皮质功能:促肾上腺皮质激素30.30 pg/mL(0.00~46.00 pg/mL),血皮质醇26.70 μg/dL(5~26 μg/dL),尿皮质醇23.69 μg/24 h(30~110 μg);甲状腺超声:甲状腺弥漫性病变伴右叶体积增大,多发结节(TI-RADS 3-4a类);甲状腺ECT:双叶甲状腺肿大伴摄取能力不均匀相对增强,甲状腺右叶下级背侧异常示踪剂浓集区,结合临床考虑为右下甲状旁腺高功能病变;骨密度T值:L1~L4:-4.9,股骨颈-3.4;血清骨钙素155.1 ng/mL

基金项目 天津市科技人才培养项目(RC20126)**作者简介** 毕新宇(1996-),女,硕士在读,研究方向:内分泌代谢病;
通信作者 何庆, E-mail: hech69@163.com。

(11~48 ng/mL),I 型胶原羧基端片段 2.38 ng/mL (停经后 0.55~1.01 ng/mL),总 I 型前胶原氨基端肽 463.2 ng/mL(19.0~84.0 ng/mL);结合血 Ca、P、PTH、甲状腺 ECT 结果和骨代谢标志物等,考虑甲状腺功能亢进症、(右下)甲状腺腺瘤诊断明确。因多次查甲状腺功能异常,进一步查垂体半剂量 MR 增强示垂体左前下方异常肿块,侵及左侧海绵窦,考虑垂体腺瘤;为进一步鉴别 TSH 瘤和 TSH 不敏感综合征,行甲状腺激素 β 受体基因检测,结果显示 THRB8 两个纯合突变,经验证均为 benign(图 1);行奥曲肽抑制实验,给予奥曲肽 0.1 mg 皮下注射后,血清 TSH 水平抑制率为 58.94%,提示奥曲肽抑制实验阳性(表 1),故可诊断 TSH 瘤。因患者存在两个部位肿瘤,MEN-1 不排除,同时腹部 CT 提示肝左叶不规则混杂密度肿块影,肝右叶低密度影,为进一步明确有无其他部位肿瘤,予行 ^{68}Ga -DOTA-TATE PET/CT 示甲状腺右叶下级后方低密度结节影、胰尾区软组织密度小结节影及鞍区 DOTATATE 异常高摄取灶,考虑多发性内分泌腺瘤病。肝左叶软组织密度肿块影,考虑肝癌,肝左右叶交界区低密度结节影,DOTATATE 摄取增高,考虑转移瘤(图 2)。综合以上,患者 MEN-1 诊断明确。行外周血基因检测,发现 MEN1 基因 c.141delT(p.Leu48Trpfs*71)突变,为致病性突变(图3)。

Score	Expect	Identities	Gaps	Strand
438 bits(237)	7e-125	251/257(98%)	4/257(1%)	Plus/Minus
Query	24122337	TGTACATT-CCAAGTTATGCTCTAGGAGCAACATAAGAGCTGCTGCAAAACAGCATGCTCT	24122395	
Sbjct	254	TGTACATTGCCAAG-TATGCTCTAGGAGCAACATAAGAGCTGCTGCAAAACAGCATGCTCT	196	
Query	24122396	TGAATAGATGAAAAATTTGTTGAGCTCTTTTCCCTAAAAGGCTGAAAGCCACATCTAACTAA	24122455	
Sbjct	195	TGAATAGATGAAAAATTTGTTGAGCTCTTTTCCCTAAAAGGCTGAAAGCCACATCTAACTAA	136	
Query	24122456	AGGTGGTCTGCTCTCTTAACTTCAGGCTGCGAAGCATCAGGATTGGGTGGAGCTGGCT	24122515	
Sbjct	135	AGGTGGTCTGCTCTCTTAACTTCAGGCTGCGAAGCATCAGGATTGGGTGGAGCTGGCT	76	
Query	24122516	GTATTATCTTGCTTTTAAAGCTCTTTTAACTTCAGGCTGCGAAGCATCAGGATTGGGTGGAGCTGGCT	24122575	
Sbjct	75	GTATTATCTTGCTTTTAAAGCTCTTTTAACTTCAGGCTGCGAAGCATCAGGATTGGGTGGAGCTGGCT	16	
Query	24122576	CTTGAGACAGGAGGAGGG	24122592	
Sbjct	15	CTTGAGACAGGAGGAGGG	1	

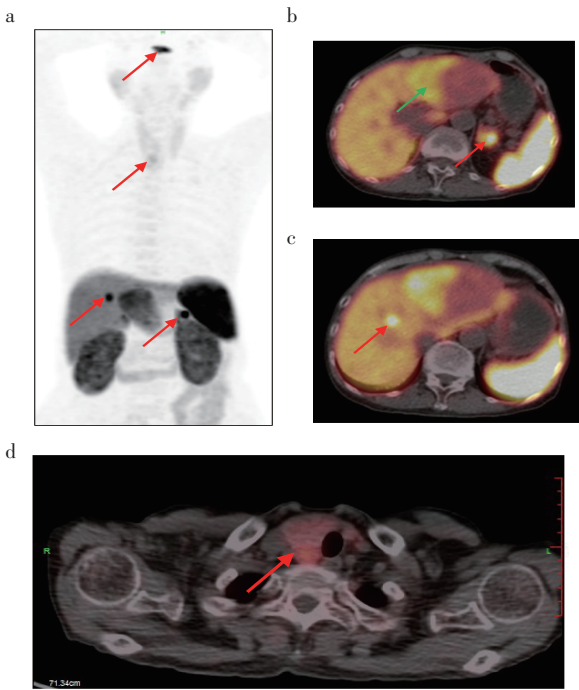
图 1 甲状腺激素受体 β 基因检测

表 1 奥曲肽抑制试验结果

时间	0 h	0.5 h	1 h	2 h	4 h	6 h	8 h
TSH($\mu\text{IU/mL}$)	0.375	0.378	0.346	0.266	0.195	0.154	0.177

注:TSH:促甲状腺激素

1.2 诊断和治疗 根据患者临床表现及以上检查结果,诊断 MEN-1 型、肝癌伴转移。经多学科会诊,建议患者在控制电解质和甲状腺功能后先行肝脏手术,择期行甲状腺手术,患者拒绝手术治疗。予肌肉注射长效奥曲肽(商品名善龙)20 mg,治疗前后甲状腺功能变化见表 2。患者善龙治疗后出现严重腹痛,遂停用。



注:a: ^{68}Ga -DOTATATE PET/CT 整体显像图,箭头所指分别为垂体、甲状腺、肝脏、胰腺占位。b:绿色箭头为肝脏左叶软组织密度肿块影,红色箭头为胰尾区软组织密度小结节影。c:为肝左右叶交界区低密度结节影。d:为甲状腺右叶下级后方低密度结节影。

图 2 ^{68}Ga -DOTATATE PET/CT 显像

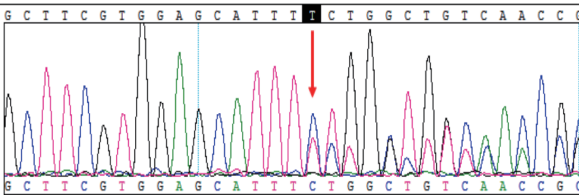


图 3 单基因遗传病基因检测验证报告

表 2 奥曲肽微球治疗前后甲状腺功能结果对比

组别	FT ₃	FT ₄	TSH ($\mu\text{IU/mL}$)
治疗前	10.91 pmol/L(2.43~6.01)	25.97 pmol/L(9.01~19.05)	1.335 (0.35~4.94)
治疗 60 d 后	7.78 pg/mL(2.30~4.20)	3.42 ng/dL(0.89~1.76)	1.088 (0.55~4.87)

注:TSH:促甲状腺激素

2 讨论

MEN-1 于 1903 年由 Erdheim 首次描述,是一种罕见的内分泌综合征,其特征是垂体、甲状腺和胰腺肿瘤可共同出现^[3]。MEN-1 患病率为 1/10 000。MEN-1 是常染色体显性遗传病,根据其遗传特点患病率无显著性别差异,且可影响所有年龄组。MEN-1 由编码 menin 蛋白的 MEN-1 基因突变引起^[4],MEN-1 患者需要对一系列良性和恶性肿瘤进行终生监测^[5]。根据 2012 年 MEN-1 最新指南,满足以下 3 个标准之一,就可以诊断为 MEN-1:(1) 临床标准,若患者有两种或两种以上典型的 MEN-1 表现。(2) 家族性标准,若患者有典型的 MEN-1 表现和

MEN-1 的一级亲属。(3)基因标准,若患者有 *MEN-1* 突变^[6]。而在临床诊断为 *MEN-1* 的患者中,10%~20%可能 *MEN-1* 基因编码区内没有突变^[7]。在 *MEN-1* 中,甲状旁腺受累最常见,约占 93%^[8];胃肠胰神经内分泌肿瘤(NET)占 55%~70%,其中无功能 NET 占 36.6%^[9];垂体瘤约占 40%,其中 TSH 瘤占比小于 1%^[10]。

TSH 瘤因其临床表现与原发性甲状腺功能亢进症相似,两者极易混淆;又因 TSH 水平不被抑制,需与 TSH 不敏感综合征进一步鉴别,诊治中面临挑战。

生长抑素是一种内分泌肽激素,通过与 G 蛋白耦联的生长抑素受体 (SSTR) 相互作用来调节神经传递和细胞增殖。SSTR 有 5 种亚型^[11],大多数 TSH 腺瘤表达 SSTR2 和 SSTR5。生长抑素类似物通过作用于 SSTR2 激活 G 蛋白耦联受体通路抑制 TSH 分泌,作用于 SSTR5 抑制腺瘤细胞增殖。在注射奥曲肽数小时后血清 TSH 水平可被抑制,利用奥曲肽抑制实验协助 TSH 腺瘤诊断正是基于这一机制。目前国内各大医院奥曲肽实验方法没有完全统一,北京协和医院^[12]、上海华山医院^[13]和解放军总医院^[14]实验方法类似:分别于 8:00、16:00 和 20:00 各皮下注射奥曲肽 0.1 mg;上海瑞金医院^[15]每 8 h 皮下注射奥曲肽 0.1 mg,共 3 次;笔者医院采用方法为 8:00 皮下注射奥曲肽 0.1 mg,在注射前及注射后不同时间点分别采血测定血清 TSH,见表 1。目前奥曲肽抑制实验的结果判断标准尚不统一:上海瑞金医院 12 例奥曲肽抑制实验结果显示注射生长抑素 8 h 后 TSH 水平被抑制到基线水平的 44.99%,24 h 下降至 27.15%^[15];解放军总医院结果示 24 h 时 TSH 抑制率为 37.4%~91.8%^[14];国外认为 TSH 水平抑制至基础值 50%以下定为有效^[16]。故本中心以抑制到 50%以下作为 TSH 瘤诊断界值。本例患者因消瘦、发现甲状腺功能异常入院,行奥曲肽抑制实验后,6 h 时 TSH 可抑制至基础值的 58.94%,且 TSH β 亚基因检测阴性,可除外 TSH 不敏感综合征,结合垂体 MRI 表现,可诊断 TSH 瘤。

SSTR 亦是用于神经内分泌肿瘤成像的几种放射性示踪剂的特定分子靶标^[17]。⁶⁸Ga-DOTA-TATE PET/CT 生长抑素类似物 TATE 与神经内分泌肿瘤中表达的 SSTR 相结合,并通过 ⁶⁸Ga 显影。在一项对 26 例 *MEN-1* 的多种成像模式的研究中,⁶⁸Ga-DOTATATE PET/CT 的灵敏度是普通 CT 扫描的 3 倍^[18]。美国核医学和分子成像学会发布的使用标准指南提出,生长抑素受体显像是 NETs 患者进行

初步诊断以及定位未知原发细胞首选的成像方式^[19]。本例患者在明确甲状腺功能亢进症和 TSH 瘤诊断后,行 ⁶⁸Ga-DOTA-TATE PET/CT,又发现胰腺占位,并根据其显像特点,推测肝脏左右叶交界区小结节为胰腺 NET 转移,不同于左叶原发性肝癌。

根据 2012 年 *MEN-1* 最新指南,本患者同时有甲状腺功能亢进症、TSH 瘤、胰腺 NET,虽无 *MEN-1* 家族史,临床可诊断 *MEN-1*。为进一步明确诊断,患者同意行外周血基因检测,发现 *MEN1* 基因 c.141delT(p.Leu48Trpfs*71)突变,为致病性突变,故 *MEN-1* 诊断明确。但因患者拒绝手术治疗,并在应用长效奥曲肽后出现严重不良反应,故采用间断应用二膦酸盐,监测血钙水平,并监测甲状腺功能等。

结合本病例 *MEN-1* 中多个内分泌肿瘤属于神经内分泌肿瘤,奥曲肽抑制实验对于明确 TSH 瘤的功能有重要诊断价值,⁶⁸Ga-DOTA-TATE PET/CT 有助于进一步明确肿瘤定位,并避免漏诊,有助于提高 *MEN-1* 的诊断。

参考文献:

- [1] YANG C, WU H, WANG J, et al. Successful management of octreotide-insensitive thyrotropin-secreting pituitary adenoma with bromocriptine and surgery: a case report and literature review[J]. Medicine, 2017, 96(36): e8017.
- [2] BURGESS J R, SHEPHERD J J, GREENAWAY T M. Thyrotropinomas in multiple endocrine neoplasia type 1 (*MEN-1*) [J]. Austral New Zealand J Med, 1994, 24(6): 740-741.
- [3] WEBER F, MULLIGAN L M. Happy 20th anniversary *MEN1*: from positional cloning to gene function restoration[J]. Endocrine Related Cancer, 2017, 24(10): E7-E11.
- [4] THOMPSON M, HOGG P, DE PAOLI A, et al. Parental multiple endocrine neoplasia type 1 (*MEN 1*) is associated with increased offspring childhood mortality[J]. J Clin Endocrinol Metabol, 2020, 105(4): e1106-e1114.
- [5] DE PAOLI-ISEPPI R, PRENTICE L, MARTHICK J R, et al. Multiple endocrine neoplasia type 1: clinical correlates of *MEN1* Gene methylation[J]. Pathology, 2018, 50(6): 622-628.
- [6] THAKKER R V, NEWBY P J, WALLS G V, et al. Clinical practice guidelines for multiple endocrine neoplasia type 1 (*MEN1*) [J]. J Clin Endocrinol Metabol, 2012, 97(9): 2990-3011.
- [7] PERRIER N D, VILLABLANCA A, LARSSON C, et al. Genetic screening for *MEN1* mutations in families presenting with familial primary hyperparathyroidism[J]. World J surg, 2002, 26(8): 907-913.
- [8] GOUDET P, BONITHON C, COSTA A, et al. A multiple endocrine neoplasia type-1 observatory in a French-speaking area. A tool from the Endocrine Tumor study Group (GTE) [C]// Annales D'endocrinologie. 2007, 68(2-3): 154-159.
- [9] DONEGAN D, SINGH OSPINA N, RODRIGUEZ-GUTIERREZ R, et al. Long-term outcomes in patients with multiple endocrine neoplasia type 1 and pancreaticoduodenal neuroendocrine tumours[J].

- Clin Endocrinol, 2017, 86(2): 199–206.
- [10] DE LAAT J M, DEKKERS O M, PIETERMAN C R C, et al. Long-term natural course of pituitary tumors in patients with MEN1: results from the DutchMEN1 Study Group(DMSG)[J]. J Clin Endocrinol Metabol, 2015, 100(9): 3288–3296.
- [11] FUENTES –FAYOS A C, GARCIA –MARTINEZ A, HERRERA –MARTINEZ A D, et al. Molecular determinants of the response to medical treatment of growth hormone secreting pituitary neuroendocrine tumors[J]. Minerva Endocrinol, 2019, 44(2): 109–128.
- [12] 陈适, 李梅, 连小兰, 等. 生长抑素类似物在垂体促甲状腺激素瘤诊断和治疗中的作用[J]. 中华内科杂志, 2006, 45(11): 910–913.
- [13] 赵苇苇, 杨叶虹, 叶红英, 等. 垂体促甲状腺素分泌瘤 20 例临床分析[J]. 中华内科杂志, 2014, 53(1): 19–22.
- [14] 范晓静, 臧丽, 金楠, 等. 垂体促甲状腺激素分泌瘤临床特点的比较分析[J]. 解放军医学杂志, 2017, 42(7): 591–596.
- [15] 姜晓华, 蔡洁, 王卫庆, 等. 垂体促甲状腺素瘤的临床特点与诊治分析[J]. 中华内分泌代谢杂志, 2012, 28(9): 729–733.
- [16] CHAIAMNUAY S, MOSTER M, KATZ M R, et al. Successful management of a pregnant woman with a TSH secreting pituitary adenoma with surgical and medical therapy[J]. Pituitary, 2003, 6(2): 109–113.
- [17] ÖZGÜVEN S, FILIZOĞLU N, KESIM S, et al. Physiological biodistribution of ^{68}Ga -DOTA-TATE in normal subjects[J]. Mol Imag Radionucl Ther, 2021, 30(1): 39.
- [18] SADOWSKI SM, MILLO C, COTTLE –DELISLE C, et al. Results of ^{68}Ga -DOTATATE PET/CT scanning in patients with multiple endocrine neoplasia type 1[J]. J Amer Coll Surg, 2015, 221(2): 509–517.
- [19] HOPE T A, BERGSLAND E K, BOZKURT M F, et al. Appropriate use criteria for somatostatin receptor PET imaging in neuroendocrine tumors[J]. J Nucl Med, 2018, 59(1): 66–74.
- (2022–07–10 收稿)

·读者·作者·编者·

《天津医科大学学报》关于“ppm、ppb、ppt”英文缩写的使用换算说明

在医学论文中,“ppm、ppb、ppt”这类英文缩写常常被作者作为单位符号使用,但“ppm、ppb、ppt”既不是数学符号,更不是单位符号,只是表示数量份额的英文名词缩写(英文全称分别为 parts per million、parts per billion、parts per trillion)。在实际研究中,仪器测量的数值可能会以“ppm、ppb、ppt”形式给出结果,作者在撰写文章进行数据描述时则需对“ppm、ppb、ppt”进行换算。

对溶液而言,换算前需了解体积比还是质量比。 $1\text{ }\mu\text{g/mL}$ 是质量-体积比,如果溶液的密度是 1 g/mL ,则 $1\text{ }\mu\text{g/mL}$ 相当于 1 ppm ;如果溶液密度不是 1 g/mL ,则需要进行换算。

对大气中的污染物而言,常用体积浓度和质量-体积浓度来表示其在大气中的含量。体积浓度是用每立方米大气中含有污染物的体积数来表示(如 cm^3/m^3 、 mL/m^3),换算关系是: $1\text{ ppm}=1\text{ cm}^3/\text{m}^3=10^{-6}$, $1\text{ ppb}=10^{-9}$, $1\text{ ppt}=10^{-12}$;质量-体积浓度是用每立方米大气中污染物的质量数来表示(如 mg/m^3 、 g/m^3),换算关系是: $C=22.4\text{ X}/M$,式中: X 为污染物以 mg/m^3 表示的浓度值, C 为污染物以 ppm 表示的浓度值, M 为污染物的分子质量。

在土壤、动植物、固体废弃物中“ppm、ppb、ppt”与质量含量的换算关系为: $1\text{ ppm}=1\text{ mg}/\text{kg}=1\text{ 000 }\mu\text{g}/\text{kg}$, $1\text{ ppb}=1\text{ }\mu\text{g}/\text{kg}=10^{-3}\text{ mg}/\text{kg}$, $1\text{ ppt}=1\text{ ng}/\text{kg}=10^{-6}\text{ mg}/\text{kg}$ 。

本刊编辑部