

DOI: 10.16781/j.0258-879x.2019.08.0934

• 短篇论著 •

2型多发性内分泌瘤2例超声诊断

张航¹, 刁宗平¹, 章建全^{1,2*}

1. 海军军医大学(第二军医大学)长征医院超声诊疗科, 上海 200003

2. 上海国际医学中心, 上海 201318

[摘要] **目的** 探讨2型多发性内分泌瘤(MEN-2)的发病特点及超声诊断思路,以期提高MEN-2临床诊断率。**方法** 回顾性分析于海军军医大学(第二军医大学)长征医院就诊的2例经病理确诊的MEN-2患者的临床资料,总结患者的发病特点,探讨其超声诊断过程,总结超声诊断思路。**结果** 病例1临床表现为高血压,腹部超声检查示双侧肾上腺多发嗜铬细胞瘤,因双侧受累故引起注意,从而进一步对其他内分泌腺体进行排查发现右侧甲状腺中上交界处占位,胰腺区未见异常,超声最终诊断为甲状腺髓样癌。病例2因反复尿路结石发作多年,考虑其症状可能由甲状旁腺功能亢进引起,随后超声检查发现甲状旁腺增生及甲状腺髓样癌,因此进一步检查了胰腺、肾上腺等多个内分泌器官,最后发现肾上腺嗜铬细胞瘤。从2例患者不同的临床症状入手,配合超声影像检查与之关联的多个病变的内分泌腺体,再经病理证实从而对2例MEN-2做出精准诊断。**结论** MEN-2临床表现多样、诊断难度高,掌握其发病特点、临床特征及超声诊断思路有助于早期发现与诊治MEN-2这一多器官受累性疾病。

[关键词] 2型多发性内分泌瘤; 甲状腺肿瘤; 髓样癌; 嗜铬细胞瘤; 甲状旁腺增生; 超声检查

[中图分类号] R 821.46 **[文献标志码]** A **[文章编号]** 0258-879X(2019)08-0934-04

Ultrasound diagnosis of type 2 multiple endocrine neoplasm: a report of 2 cases

ZHANG Hang¹, DIAO Zong-ping¹, ZHANG Jian-quan^{1,2*}

1. Department of Ultrasound, Changzheng Hospital, Naval Medical University (Second Military Medical University), Shanghai 200003, China

2. Shanghai International Medical Center, Shanghai 201318, China

[Abstract] **Objective** To explore the pathogenic characteristics and ideas of ultrasonic diagnosis of type 2 multiple endocrine neoplasm (MEN-2), so as to improve the clinical diagnosis rate. **Methods** The clinical data of 2 patients with pathologically confirmed MEN-2 in Changzheng Hospital of Naval Medical University (Second Military Medical University) were retrospectively analyzed. The pathogenic characteristics of 2 patients were summarized. The process of ultrasound diagnosis was discussed, and the ideas of ultrasound diagnosis was summarized. **Results** Patient 1 presented with hypertension. Abdominal ultrasonography showed multiple pheochromocytomas in the bilateral adrenal glands, which attracted attention because of bilateral involvement. Further examination of other endocrine glands revealed that the right upper and middle thyroid junction had an occupation, and there was no abnormality in the pancreas. Ultrasound finally diagnosed medullary thyroid carcinoma. Patient 2 had recurrent urinary calculi for many years. Considering its symptoms might be caused by hyperparathyroidism, we performed ultrasonography and found hyperplasia of parathyroid gland and medullary thyroid cancer. Therefore, we further examined several endocrine organs such as pancreas and adrenal gland, and finally found pheochromocytoma of adrenal gland. Based on the different clinical symptoms of the 2 patients, we made accurate diagnoses through ultrasound examination of endocrine glands associated with multiple lesions combined with pathological results. **Conclusion** MEN-2 has a variety of clinical manifestations and is difficult to diagnose. It is helpful for early diagnosis of MEN-2, a multi-organ involvement disease, by mastering its pathogenic characteristics, clinical characteristics and ultrasound diagnosis ideas.

[Key words] type 2 multiple endocrine neoplasia; thyroid neoplasms; medullary carcinoma; pheochromocytoma; parathyroid hyperplasia; ultrasonography

[Acad J Sec Mil Med Univ, 2019, 40(8): 934-936, inside back cover]

[收稿日期] 2019-03-07 **[接受日期]** 2019-06-10

[基金项目] 国家自然科学基金(81171436). Supported by National Natural Science Foundation of China (81171436).

[作者简介] 张航, 硕士生, 主治医师. E-mail: zhanghang089429@126.com

*通信作者(Corresponding author). Tel: 021-81886051, E-mail: ultramez@sina.com

多发性内分泌瘤 (multiple endocrine neoplasm, MEN) 临床上分为 3 型: MEN-1、MEN-2、MEN-3, 均可累及多个内分泌腺体并产生相应的临床症状^[1]; 以 MEN-2 型 (Sipple 综合征) 最常见, 其主要以甲状腺、肾上腺、甲状旁腺等内分泌腺体增生或形成肿瘤为主要特征^[2]。MEN-2 又分为 MEN-2a、MEN-2b、家族性甲状腺髓样癌 (medullary thyroid carcinoma, MTC) 3 种亚型, 其中 MEN-2a 常合并甲状旁腺增生, MEN-2b 无甲状旁腺病变但常伴发口腔黏膜神经节瘤、角膜增厚和马方综合征体型等^[2]。由于受累腺体可同时或先后发病, 临床表现复杂多样, 故 MEN-2 的诊断较为困难, 相关文献报道少。利用超声检查正确诊断 MEN-2 既需要全面的理论基础, 也需要周密的诊断思路, 我们就既往诊断的 2 例 MEN-2 患者的临床资料、超声诊断要点及诊断思路报告如下。

1 资料 and 结果

病例 1, 女, 37 岁, 因“阵发性头痛、头晕 1 周”于 2001 年 2 月 12 日在海军军医大学 (第二军医大学) 长征医院就诊。血压 220/100 mmHg (1 mmHg=0.133 kPa), 心率 105/min。体型偏瘦, 平素血压较高, 时有心悸, 具体家族病史不详。实验室检查: 血清降钙素 516 pg/mL, 24 h 尿儿茶酚胺含量 1 789 nmol/24 h, 24 h 尿 3-甲氧基-4-羟苦杏仁酸 (vanillylmandelic acid, VMA) 含量 238 μ mol/24 h, 而甲状旁腺激素 (parathyroid hormone, PTH)、血钙、血磷、癌胚抗原、甲状腺功能全套、性激素、促肾上腺皮质激素、催乳素、C 肽及胰岛素均未见异常。垂体磁共振成像 (magnetic resonance imaging, MRI) 平扫检查未见异常。超声检查提示: 双侧肾上腺区可见多发实性低回声结节, 右侧较大者约 18 mm \times 13 mm \times 10 mm (图 1A), 左侧较大者约 56 mm \times 38 mm \times 29 mm (图 1B); 胰腺未见异常; 右侧甲状腺中上交界处可见 1 枚大小约 15 mm \times 8 mm \times 6 mm 的实性低回声结节 (图 1C), 边界清晰, 边缘呈分叶状, 内部伴粗大强回声聚集, 能量多普勒超声示其内可见分支状血流信号 (图 1D); 甲状旁腺及颈部区域淋巴结均未见异常。于 2001 年 2 月 17 日行甲状腺全切+颈部淋巴结清扫+双侧肾上腺肿瘤切除术。术后病理结果提示: (1) 甲状腺结节

标本 H-E 染色镜下见肿瘤细胞呈梭形, 有灶状淀粉样物质沉积 (图 2A); (2) 免疫组织化学染色示甲状腺转录因子 1 (+)、突触素 (+)、嗜铬粒蛋白 A (+)、神经元特异性烯醇化酶 (+)、CD56 (+)、降钙素 (+), 提示 MTC; (3) 双侧肾上腺 H-E 染色可见肿瘤细胞排列呈巢状, 有富含血管的纤维组织或薄壁血窦分隔, 肿瘤细胞多数为多角形, 细胞质丰富, 提示嗜铬细胞瘤 (图 2B)。术后第 5 天患者一般情况良好, 当天测血压 136/84 mmHg、心率 74/min, 生命体征平稳, 颈部及腹部手术部位敷料干燥, 换药见切口处无红肿渗出, 切口愈合良好, 于 2001 年 2 月 23 日出院。2001 年 5 月 22 日海军军医大学 (第二军医大学) 长征医院门诊复查: 血压 138/88 mmHg, 心率 78/min, 无明显头晕、头痛等不适感; 超声检查提示双侧甲状腺区未见异常, 双侧颈部淋巴结未见肿大, 双侧肾上腺区未见异常。

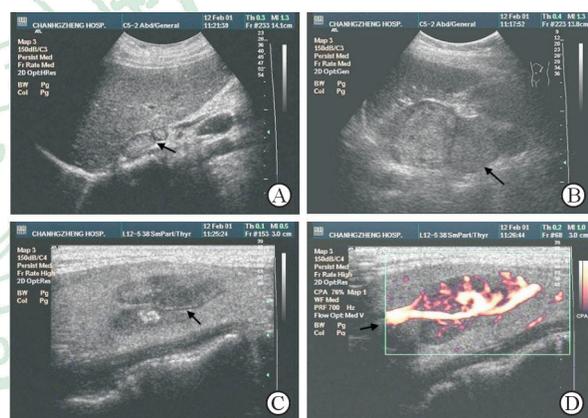


图 1 病例 1 肾上腺及甲状腺超声检查结果

A: 右侧肾上腺区多发实性占位 (箭头); B: 左侧肾上腺区多发实性占位 (箭头); C: 右侧甲状腺中上交界处实性结节 (箭头) 伴粗颗粒样钙化; D: 能量多普勒超声示右侧甲状腺结节内血流信号呈分支状 (箭头)

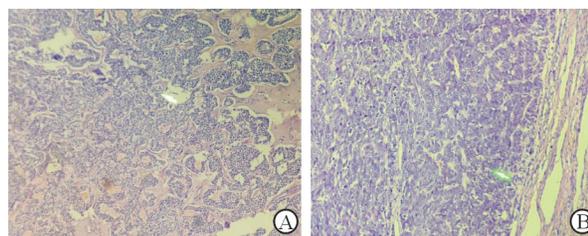


图 2 病例 1 术后病理结果

A: 右侧甲状腺结节 H-E 染色提示肿瘤细胞呈梭形, 其内有灶状淀粉样物质沉积; B: 肾上腺肿瘤 H-E 染色提示肿瘤细胞排列呈巢状, 内有富含血管的纤维组织或薄壁血窦分隔。Original magnification: \times 400

病例 2, 女, 26 岁, 因“突发左肾区绞痛 3 h”于 2015 年 6 月 22 日急诊入海军军医大学(第二军医大学)长征医院。血压 118/70 mmHg, 心率 72/min, 急查腹部超声示: 右侧肾盂内多发结石(图 3A), 左侧输尿管上段距离肾门约 11 mm 可见 1 枚直径约 5 mm 的结石伴左侧肾盂积水(图 3B、3C), 右侧肾上腺内侧支可见 1 枚大小约 15 mm×11 mm×5 mm 的实性结节(图 3D); 双侧肾上腺计算机断层扫描(computed tomography, CT)平扫+增强检查示: 右侧肾上腺见 1 枚大小约 15 mm 的实性结节(图 4A), 增强可见周边不均匀强化(图 4B), 考虑嗜铬细胞瘤。实验室检查: 血清 PTH 683.10 pg/mL, 血钙 2.98 mmol/L, 血磷 0.78 mmol/L, 降钙素 516 pg/mL, 癌胚抗原 5.44 μg/L, 甲状腺功能全套、性激素、促肾上腺皮质激素、催乳素、C 肽及胰岛素均未见异常。既往史: 平素血压正常, 5 年前因肾结石发作于外院行体外冲击波碎石术, 治疗效果不佳, 术后肾结石反复发作。家族史: 其母患高血压 30 余年(血压最高达 210/100 mmHg), 曾因 MTC 行甲状腺全切+颈部淋巴结清扫术。颈部超声检查示: 左侧甲状腺中上交界处可见 1 枚大小约 7 mm×6 mm×5 mm 的实性低回声结节, 边界清晰, 边缘较毛糙, 形态欠规则, 结节内部伴粗大钙化灶(图 5A); 左下甲状旁腺可见 1 枚大小约 14 mm×9 mm×5 mm 的实性低回声结节(图 5A), 彩色多普勒超声提示该结节血流信号较丰富; 颈部区域淋巴结未见异常。于 2015 年 6 月 24 日行甲状腺全切+左侧甲状旁腺切除术。术后病理结果提示: (1) 甲状腺结节标本 H-E 染色镜下可见肿瘤细胞呈梭形, 有灶状淀粉样物质沉积, 提示 MTC; (2) 甲状旁腺区结节标本 H-E 染色镜下可见增殖的细胞, 以水样透明细胞为主, 呈腺泡状排列, 提示甲状旁腺腺瘤(图 5B)。患者术后恢复良好, 无明显不适, 于 2015 年 6 月 29 日出院。术后 1 个月于海军军医大学(第二军医大学)长征医院泌尿外科接受体外冲击波碎石术治疗, 2016 年 9 月 5 日门诊随访血压 122/74 mmHg, 心率 78/min, 超声检查提示双肾区未见结石, 左侧甲状腺术区未见新发病灶, 右侧肾上腺内侧支仍可见 1 枚大小约 16 mm×13 mm×10 mm 实性占位性病变。

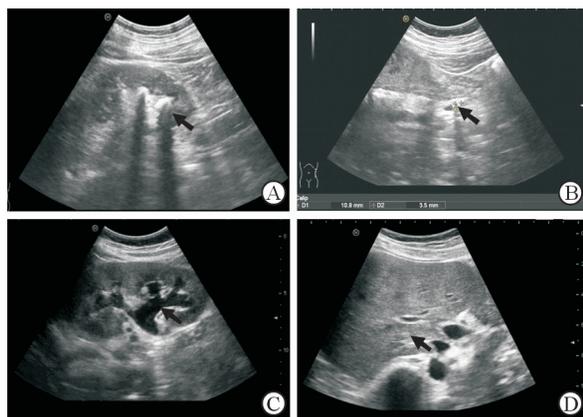


图 3 病例 2 双肾及输尿管超声检查结果

A: 右侧肾盂内多发结石(箭头); B: 左侧输尿管上段距离肾门约 11 mm 处可见 1 枚直径约 5 mm 的结石(箭头); C: 左侧肾盂积水(箭头); D: 右侧肾上腺内侧支可见 1 枚大小约 15 mm×11 mm×5 mm 的实性结节(箭头)

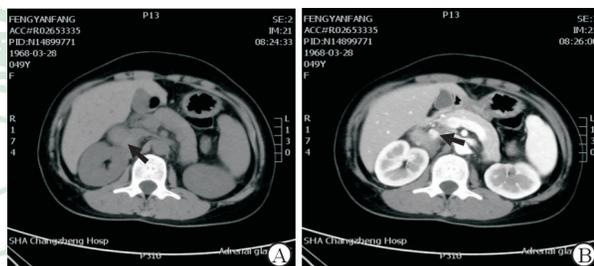


图 4 病例 2 CT 检查示右侧肾上腺占位性病变

A: CT 平扫检查示右侧肾上腺见 1 枚直径约 15 mm 的实性结节(箭头); B: CT 增强检查示右侧肾上腺实性结节周边不均匀强化(箭头). CT: 计算机断层扫描

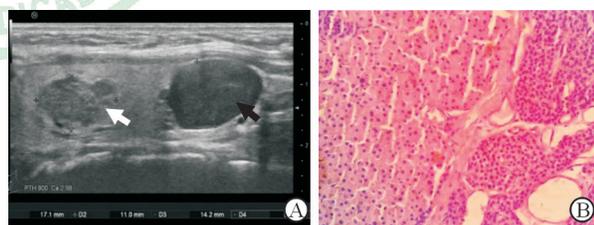


图 5 病例 2 甲状腺超声检查及术后病理结果

A: 超声检查示左侧甲状腺中上交界处可见 1 枚大小约 7 mm×6 mm×5 mm 的实性低回声结节(白色箭头), 左下甲状旁腺可见 1 枚大小约 14 mm×9 mm×5 mm 的实性低回声结节(黑色箭头); B: H-E 染色结果示左侧甲状旁腺结节可见增殖的细胞, 以水样透明细胞为主, 呈腺泡状排列. Original magnification: ×400 (B)

2 讨论

MEN-2 是累及甲状腺、肾上腺、甲状旁腺等神经内分泌器官的致死性肿瘤综合征, 发病率为 2.5/10 万, 伴有常染色体显性遗传, 外显率高, 发病年龄小, 呈家族性发病^[2]。研究发现 MEN-2 为

RET 原癌基因突变所致, 但值得注意的是 *RET* 突变不是因肿瘤抑制消失致病, 而是通过酪氨酸激酶的激活导致 MEN-2^[2-3]。

MEN-2 的 3 种亚型中, MEN-2a 占 75%~80%, 主要表现为 MTC 伴嗜铬细胞瘤, 约 20% 的患者合并甲状旁腺肿瘤, 本组 2 例患者均属此类型; MEN-2b 占 5%~10%, 早期致死率最高, 除 MTC、嗜铬细胞瘤外常合并类马方综合征体型、黏膜神经瘤、巨结肠等, 甲状旁腺肿瘤不常见; 家族性 MTC 占 10%~20%, MTC 为其唯一临床表型^[4]。本组 2 例患者均拒行基因检测, 因此无法确定其家系基因突变情况。

甲状腺是 MEN-2 最主要的受累腺体。文献报道超过 95% 的 MEN-2 患者伴有 MTC^[5], 故 MTC 的诊断极为关键。MTC 起源于甲状腺滤泡旁细胞 (C 细胞), C 细胞多位于甲状腺中上交界处, MTC 中的钙化实则为淀粉样物质局部包绕形成的钙盐沉积, 超声图像上其钙化较甲状腺乳头状癌更显致密、粗糙, 了解 MTC 特征性的强回声及特殊的发病位置可提高超声诊断的准确性^[6]。本组 2 例患者的甲状腺占位均符合上述改变。MEN-2 中双侧肾上腺嗜铬细胞瘤发生率超过 70%^[7], 研究认为我国 MEN-2 患者肾上腺病变发生率与文献报道相似, 且多为良性、无功能病变^[8]。超声检查尤为灵活、便捷, 能够快速发现受累腺体的病变, 可作为甲状腺及甲状旁腺病变检查的首选方法。

不同亚型 MEN 的临床症状各不相同, 同一亚型的 MEN 由于受累腺体发病顺序不一致, 亦可有不同的临床表现, 这是临床诊断 MEN 的难点。从多样的临床症状中提取有效信息并进行关联, 配合超声检查加以验证, 最终得出正确诊断是本研究的目的。病例 1 以阵发性高血压引起的头痛、头晕为首发症状, 腹部超声检查提示双侧肾上腺多发实性占位, 结合患者高血压病史超声诊断为双侧嗜铬细胞瘤, 而此类病变常发生于一侧, 该病例因双侧同时受累引起我们的注意, 因此对其他内分泌腺体进行排查, 胰腺未见异常, 检查颈部时发现一侧甲状腺中上交界处存在实性占位, 结合病灶的内部结构、发生位置及钙化特征, 超声诊断为 MTC, 甲状腺、双侧肾上腺同时受累的特征更进一步佐证了我们的推断, 因此超声诊断为 MEN-2 可能。病例 2 是一例年轻患者, 尿路结石反复发作多年, 我们首先考虑该症状是否因甲状旁腺亢进功能引起, 因此通过超声检查发现甲状旁腺腺瘤, 并意外发现甲状腺中上交界处的实性占位, 超声诊断为 MTC,

随后扫查了胰腺及双侧肾上腺, 发现右侧肾上腺占位, 超声诊断为肾上腺嗜铬细胞瘤。因此, 最后诊断为 MEN-2 可能, 随后经实验室检查、影像学检查及病理结果证实。回顾这 2 例患者的超声诊断过程, 虽初发症状不同, 我们综合分析各症状之间的因果关系, 逆向推理多个器官之间可能存在的关联, 最终给予了精准的超声提示, 节省了患者的诊治时间, 提高了诊治效率, 更是予以临床医师明确的诊疗方向, 避免了“头疼医头, 脚疼治脚”的尴尬及可能因延误诊断而导致病情恶化。

通过对本组 2 例患者临床资料的分析, 我们总结以下心得: (1) 由于 MEN-2 常累及多个内分泌腺体, 故临床检查发现某一内分泌腺体发病时, 应该及时排除其他腺体受累的可能, 且因各腺体发病时间各异, 应提示患者按时随访。(2) 因双肾多发结石反复发作就诊的患者不可忽视甲状腺的病变。(3) MEN-2 由基因突变引起, 存在家族性发病的可能, 尽量建议患者及家庭成员行基因检测, 防患于未然。

[参考文献]

- [1] 陈曦, 周光文. 多发性神经内分泌肿瘤诊断和治疗[J]. 中国实用外科杂志, 2014, 34: 559-562.
- [2] 姜湖铃, 施晓通, 高力, 张咸宁. 2 型多发性内分泌瘤的个性化医疗相关研究进展[J]. 中国优生与遗传杂志, 2015, 23: 128-132.
- [3] SOVREA A S, DRONCA E, GALATÂR M, RADIAN S, VORNICESCU C, GEORGESCU C. Diagnostic correlation between *RET* proto-oncogene mutation, imaging techniques, biochemical markers and morphological examination in MEN2A syndrome: case report and literature review[J]. Rom J Morphol Embryol, 2014, 55: 389-400.
- [4] American Thyroid Association Guidelines Task Force, KLOOS R T, ENG C, EVANS D B, FRANCIS G L, GAGEL R F, et al. Medullary thyroid cancer: management guidelines of the American Thyroid Association[J]. Thyroid, 2009, 19: 565-612.
- [5] 张梅花, 胡颖, 孙正. 多发性内分泌腺瘤病 2 型的研究进展[J]. 国际口腔医学杂志, 2018, 45: 36-41.
- [6] 管林军, 陈胜华, 郭国强, 杨雅洁, 吴英, 贡雪灏. 甲状腺髓样癌超声结合声触诊组织弹性成像与病理基础对照[J]. 医学影像学杂志, 2017, 27: 616-620.
- [7] 颜承隆, 李西河, 解瑞华, 王怀玲. 论多发内分泌肿瘤 II 型的临床思维[J]. 山东师大学报(自然科学版), 1997, 12: 192-193.
- [8] 张俊荣, 武悦, 王祥, 张鹏宇, 张梦阳, 赵琳琳. 多发性内分泌腺瘤病 15 例临床分析[J]. 河南医学研究, 2018, 27: 2183-2186.

[本文编辑] 杨亚红