

以低钾血症为首发表现的胰腺血管活性肠肽瘤 1 例

许思苗¹ 肖珍² 方露³ 杨云开⁴ 何晓玉¹ 余学锋¹ 刘喆隆¹

¹ 华中科技大学同济医学院附属同济医院内分泌科 国家代谢性疾病临床研究中心湖北分中心,湖北武汉 430030

² 孝感市中心医院,湖北孝感 432000

³ 华中科技大学同济医学院附属同济医院内科,湖北武汉 430030

⁴ 华中科技大学同济医学院第二临床学院,湖北武汉 430030

关键词 血管活性肠肽瘤;低钾血症;腹泻;神经内分泌肿瘤

中图分类号 R735 **文献标识码** D **DOI** 10.11768/nkjwzzzz20240421

血管活性肠肽瘤(vasoactive intestinal peptide secreting tumor, VIPoma)是一种罕见的功能性神经内分泌肿瘤,最常见的症状为水样腹泻(watery diarrhoea)、低钾血症(hypokalemia)和胃酸缺乏(achlorhydria),又被称为 WDHA 综合征,因其主要发生在胰腺,也被称为胰腺霍乱^[1]。据报道,几乎 100% 的患者发生水样泻,因此大部分患者以腹泻为首要临床表现而就诊^[2]。低钾血症是内分泌科常见的电解质代谢紊乱,诊断时通常从肾性失钾和肾外失钾的鉴别入手,但在最终的病因诊断中仍存在不少难点,容易误诊和漏诊。本文报道的病例以低钾血症为首发临床表现,就诊时腹泻症状并不典型,经过对低钾血症各种病因进行排查,确定该患者低钾来源于肾外失钾,结合影像学检查最终确诊 VIP 瘤。

患者女性,33 岁,因“乏力、纳差 1 周,加重伴呕吐 3 d”于 2022 年 7 月 22 日入院。2022 年 7 月 15 日患者无明显诱因出现乏力、纳差、胸闷不适,伴腹泻,无腹胀腹痛,无呕血黑便,无心慌气促,无呼吸困难,遂于当地医院予以抗感染(亚胺培南)、调节肠道菌群、补液、维持电解质平衡、降糖等对症治疗,病情无明显好转。2022 年 7 月 19 日患者上述症状较前加重,伴恶心呕吐,低热,体温为 37.7℃,无畏寒寒战,无咳嗽咳痰,无鼻塞流涕,无头晕头痛,为求进一步诊治来华中科技大学同济医学院附属同济医院,急诊予以抗感染(头孢他啶)、补液等对症治疗,后体温可降至正常,但乏力纳差等不适无明显好转,急查血钾 2.44 mmol/L,遂以“低钾血症”收入内分泌科。入院体检示 T 36.7℃,P 102 次/min,R 20 次/min,BP 128/87 mmHg。神志清楚,精神欠佳,平车推入病房,全身皮肤干燥,心肺无异常,腹部外形正常,全腹柔软,无压痛及反跳痛,腹部未触及包块。肝、脾肋下未触及,双下肢无水肿。入院后追问病史,2 年前患者无明显诱因开始出现间断

腹泻,为水样便,平均 3~6 次/d,无腹胀腹痛,无恶心呕吐,无呕血黑便,曾于当地医院行肠镜提示慢性肠炎。期间患者反复出现腹泻,间断服用药物治疗,症状无明显改善。入院查血钾 2.47 mmol/L,血钙 2.84 mmol/L,血磷 0.52 mmol/L,碳酸氢根 9.3 mmol/L,血 pH 7.207,甲状旁腺素 4.62 pg/mL,空腹血糖 7.12 mmol/L,餐后 2 h 血糖 6.70 mmol/L,24 h 尿钾 7.39 mmol/24h。血常规、肝肾功能、C 反应蛋白、血沉、风湿免疫、胰腺脂肪酶、淀粉酶均未见明显异常,大便常规、培养未见明显异常。入院后予以补钾(氯化钾、枸橼酸钾)、抗感染(三代头孢)、护胃、补碱、调节肠道菌群等对症治疗,患者乏力、腹泻无明显好转,腹泻进一步加重,每日入量 3 000~4 000 mL,出量 4 000~5 000 mL,其中尿量 100~200 mL,其余均为水样便,且患者低钾、高钙、低磷和代谢性酸中毒无明显好转。进一步完善影像学检查,全腹部增强 CT 提示胰尾部下方占位(32 mm×34 mm),与胰腺分界欠清,强化欠均匀,多考虑肿瘤性病变;结、直肠内积液、积气。磁共振胰胆管造影(magnetic resonance cholangiopancreatography, MRCP)提示胰腺体尾部软组织肿块(33 mm×30 mm),考虑肿瘤性病变可能,见图 1A。正电子发射型计算机断层显像(positron emission computed tomography, PET)/CT 提示胰尾部下方软组织肿块,氟代脱氧葡萄糖(FDG)代谢无增高,68Ga-DOTATATE 提示胰尾部下方软组织肿块, DOTATATE 摄取增高,考虑神经内分泌肿瘤可能性大,胰腺来源可能(病灶高表达生长抑素受体),见图 1B。结合患者临床表现、实验室和影像学检查,考虑患者为胰腺 VIPoma,遂予以奥曲肽静脉泵入,患者腹泻症状明显好转,3 d 后复查血钾 4.67 mmol/L,血钙 2.19 mmol/L,血磷 1.35 mmol/L,碳酸氢根 29.5 mmol/L,血 pH 7.384。转入胰腺外科行腹腔镜下胰体尾切除术+脾切除术+胰腺修补术,

基金项目:2022 年度湖北省卫生健康委临床医学教育教学改革研究项目(HBJG-220045);2022 年度华中科技大学同济医学院附属同济医院思政教学研究项目(202231)

通信作者:刘喆隆, E-mail: liuzhelong@163.com, 湖北省武汉市解放大道 1095 号

术后病理显示:(胰腺)神经内分泌肿瘤(NET,G1),镜下未见脉管和神经侵犯,未见淋巴结转移,胰腺切缘及脾脏血管断端未见肿瘤,可见肿瘤性坏死。免疫组化示:PCK(+),E-cad(+),Syn(+),CgA(+),SSTR2(+),INSM1(弱+),EMA(-),CK7(-),RB1(+),P53(散在+,提示野生型),Ki-67(LI约1%),见图2。术后腹泻停止,未出现手术并发症,出院前血钾4.17 mmol/L,随访2年,未再出现持续性腹泻及肿瘤复发。

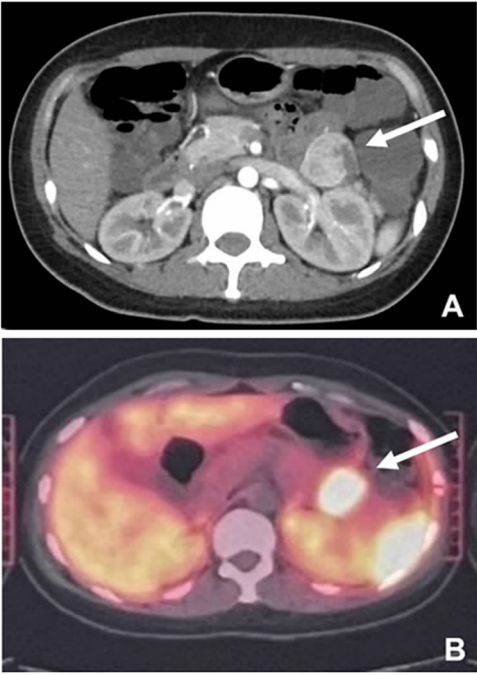


图1 影像学检查结果(A 全腹增强CT; B 68Ga-DOTATATE PET/CT)

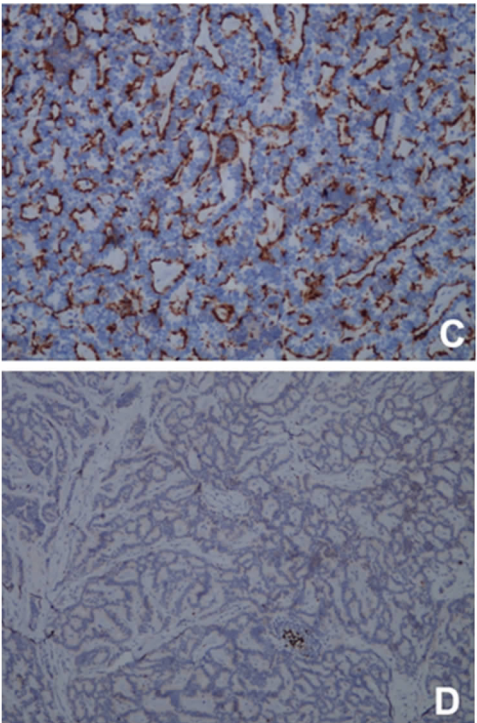
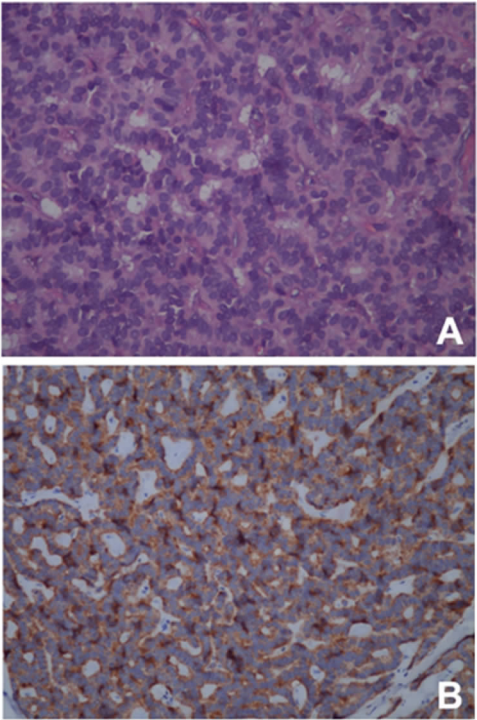


图2 病理学检查结果[A HE染色(×40);B免疫组化Syn染色(×20);C免疫组化CgA染色(×20);D免疫组化Ki67染色(×10)]

讨论 VIP瘤最初由 Verner 和 Morison 于 1958 年报道,是 1 例因腹泻、低血钾、酸中毒而死亡,经尸解及病理证实为胰岛非 β 细胞来源的恶性肿瘤病例,命名为 Verner-Morison 综合征。1973 年 Bloom 等^[3]发现该肿瘤中存在大量产生血管活性肠肽(vasoactive intestinal peptide,VIP)的内分泌细胞,测定患者血浆中有高浓度的 VIP,故称为 VIP 瘤。VIP 瘤由胰岛 D1 细胞形成,大部分(75%)位于胰腺体尾部,占胰腺神经内分泌肿瘤不到 10%。据估计,其年发病率为 1/1 000 万,女性(65%)多于男性(35%),发病年龄通常在 40 岁左右。95% 的 VIP 瘤为散发孤立,5% 与多发性内分泌瘤 1 型(MEN1)相关,高达 60~80% 患者诊断时已发生肿瘤转移,通常转移至淋巴结、肝脏、肾脏、骨骼等^[4]。

一般人群中血浆 VIP 分泌水平较低,VIP 瘤患者的临床表现是由于 VIP 不受控制的过度分泌所引起。VIP 是一种由 28 个氨基酸组成的多肽激素,属于胰泌素家族,它与肠上皮细胞的 VIP 受体结合,诱导腺苷酸环化酶和腺苷 3',5'-环磷酸盐(cAMP)的产生和激活。这将导致小肠、结肠向肠腔分泌大量的水和电解质,粪便中含有高浓度的 K⁺、Na⁺、Cl⁻、HCO₃⁻,主要是钾的流失,从而引起难治性的水样泻、低钾血症和代谢性酸中毒^[5]。VIP 可抑制胃酸分泌导致低胃酸或无胃酸,VIP 还具有扩张外周血管的作用,导致皮肤潮红,VIP 可促进肝糖原分解和脂肪动员引起糖耐量受损和血糖升高,即便未合并 MEN1 或甲状旁腺激素水平升高,近 50% 的 VIP 瘤患者可观察到高钙血症,这可能与肿瘤分泌甲状旁腺样因子、VIP 促进骨吸收以及腹泻引起的脱水等因素加重高钙血症有关。VIP 瘤除分泌 VIP 外还可能分泌其他

胃肠激素或肽类,如促胰液素、抑胃肽、胰多肽、前列腺素等,或可加重分泌性腹泻。腹泻导致的低镁血症可能引起手足搐搦。严重的电解质紊乱和脱水可能导致心律失常、肌病及低血容量性休克^[4,6]。

VIP 瘤患者的腹泻在诊断前可能已存在数月至数年,随着肿瘤的进展逐渐变为持续性腹泻,特征为分泌性水样泻,禁食状态下仍存在,粪便量 >1 L/d,甚至高达 6~8 L,粪便渗透压与分泌性腹泻一致(渗透压间隙 <50 mOsm/kg),这可与渗透性腹泻、感染性腹泻相鉴别^[1,7]。本病例发病前 2 年开始有间断腹泻,一直给予慢性肠炎的治疗方案,发病时有低热,按感染性腹泻给予抗感染治疗。这提示当患者存在持续性分泌性腹泻时,应考虑内分泌肿瘤引起的腹泻可能。低钾血症和代谢性酸中毒是内科急危重症里最常见的电解质紊乱,诊断通常聚焦于肾脏丢失电解质,而本病例尿电解质示低尿钾,应考虑肾外丢失电解质可能。且该病例先后予以补充氯化钾(12~15 g/d)、枸橼酸钾(10~15 g/d)以及 5% 碳酸氢钠(125~250 mL/d),患者低钾血症及酸中毒仍无法改善,提示当肾外大量持续性丢失电解质时,仅靠补充电解质难以纠正电解质严重紊乱。

测定血清 VIP 水平有助于诊断 VIP 瘤,VIP 瘤患者的 VIP 水平通常是正常范围(20~30 pmol/L)的 2~10 倍,通常达到 160~250 pmol/L 或更高^[4]。但在小肠缺血、与 VIP 瘤无关的腹泻引起的低血容量或继发性脱水的患者中可能会出现 VIP 的假阳性升高,部分文献报道的 VIP 瘤患者中也会观察到 VIP 在正常范围内,因此,不能仅根据血清 VIP 水平诊断 VIP 瘤,这可能导致误诊^[7]。

临床上通常使用 CT、MRI 和生长抑素受体闪烁成像等影像学检查探寻 VIP 瘤,CT 对于确定肿瘤的大小、位置以及邻近结构、血管、淋巴结的受累情况和钙化是否存在至关重要。MRI 可用于评估脊髓肿瘤或在 CT 禁忌(例如患者对碘造影剂过敏或肾衰竭)时采用。VIP 瘤是低信号强度的肿瘤,在 T1 加权、脂肪抑制的图像上最明显,MRI 对肝转移的检测具有更好的敏感性,可以检测到小至 1 cm 的肿瘤^[1]。90% 的胰腺神经内分泌肿瘤表达生长抑素受体,因此,使用放射性核素标记的奥曲肽或兰瑞肽可有助于识别隐藏病灶或远处转移。18F-脱氧葡萄糖-PET 成像也可用于诊断,联合 68Ga-DOTATATE 用于鉴定生长抑素受体表达阳性的肿瘤。据文献报道,PET-CT/68Ga-DOTATATE 对识别 VIP 瘤的敏感性为 97%,且可用于预后评估和风险分层^[4,8]。该病例 CT 和 MRCP 均发现肿瘤,腹部超声因胰腺前方被多层组织覆盖出现假阴性,PET-CT/68Ga-DOTATATE 显像提示肿瘤高表达生长抑素受体,提示胰腺来源的神经内分泌肿瘤。

VIP 瘤的初始治疗是尽快纠正脱水、电解质紊乱及酸碱失衡,避免引起肾衰竭、心律失常、神经肌肉损伤、休克、心脏骤停等,应给予含足够钠、钾、碱的等渗电解质溶液以快速平衡内环境^[9]。生长抑素类似物如奥曲肽、兰瑞肽、帕瑞肽,可抑制 VIP 分泌,用于控制腹泻症状^[10],在超过 90% 的患者中,同时会抑制肿瘤生长^[2]。但有研究报道,长期使用奥曲

肽会出现耐药性,停止使用后症状也会再次出现,除非肿瘤被完全切除^[11]。此外,干扰素 α 、类固醇、可乐定、吩噻嗪、吡哆美辛、碳酸锂、洛哌丁胺和阿片类药物也有报道用于 VIP 瘤治疗^[4,8]。该病例补充大量液体、电解质及碱后仍不能纠正电解质和酸碱紊乱,最终在使用奥曲肽后症状得到控制。

若肿瘤定位明确,手术切除通常是最有效的方法,胰头部的肿瘤通常采用胰十二指肠切除术及胰周淋巴结清扫,远端肿瘤通常采用远端胰腺切除术及胰周淋巴结清扫和脾切除。若肿瘤不能完全切除,也应手术减小瘤体以姑息治疗^[1,12]。细胞毒性化疗在转移性 VIP 瘤中的疗效不尽如人意,目前已有报道的化疗药物有链脲佐菌素、阿霉素和 5-Fu、达卡巴嗪、卡培他滨和替莫唑胺。分子靶向药物如舒尼替尼、依维莫司等在 VIP 瘤中的作用研究也在进一步的探索之中^[4,8]。未来也会有更多化疗及分子靶向药物的临床研究成果面世。

参考文献

- Karele EN. All you need to know about VIPoma: review on the latest studies[J]. Presse Med,2023;104222.
- Peng SY, Li JT, Liu YB, et al. Diagnosis and treatment of VIPoma in China: (case report and 31 cases review) diagnosis and treatment of VIPoma [J]. Pancreas,2004,28(1):93-97.
- 张好刚. 胰腺血管活性肠肽瘤的诊治进展 [J]. 中国普通外科杂志,2008,17(9):919-922.
- Una Cidon E. Vasoactive intestinal peptide secreting tumour: An overview [J]. World J Gastrointest Oncol,2022,14(4):808-819.
- Keller J, Mueller-Wolf JC, Ahmadi-Simab K, et al. Do elevated plasma vasoactive intestinal polypeptide (VIP) levels cause small intestinal motor disturbances in humans? [J]. Dig Dis Sci,2005,50(2):276-282.
- Ghaferi AA, Chojnacki KA, Long WD, et al. Pancreatic VIPomas: subject review and one institutional experience [J]. J Gastrointest Surg, 2008,12(2):382-393.
- Belel OA, Heredea ER, Boeriu E, et al. Verner-Morrison syndrome. Literature review [J]. Rom J Morphol Embryol,2017,58(2):371-376.
- Schizas D, Mastoraki A, Bagias G, et al. Clinicopathological data and treatment modalities for pancreatic vipomas: a systematic review [J]. J BUON,2019,24(2):415-423.
- Soga J, Yakuwa Y. Vipoma/diarrheogenic syndrome: a statistical evaluation of 241 reported cases [J]. J Exp Clin Cancer Res,1998,17(4):389-400.
- Grozinsky-Glasberg S, Mazeh H, Gross DJ. Clinical features of pancreatic neuroendocrine tumors [J]. J Hepatobiliary Pancreat Sci,2015,22(8):578-585.
- Nguyen HN, Backes B, Lammert F, et al. Long-term survival after diagnosis of hepatic metastatic VIPoma: report of two cases with disparate courses and review of therapeutic options [J]. Dig Dis Sci,1999,44(6):1148-1155.
- 孙备,李鹏. 胰腺血管活性肠肽瘤临床特点和诊治 [J]. 2010,30(9):754-756.

(2024-07-03 收稿 2024-07-11 修回)