

U tân sinh đa tuyến nội tiết típ 1 với đột biến gen MEN1: Báo cáo trường hợp lâm sàng

Multiple endocrine neoplasia type 1 with MEN1 gene mutation: A clinical case report

Phạm Thị Hồng Nhung*, Nguyễn Thị Thúy,
Luu Thúy Quỳnh, Vũ Thị Loan, Lê Bích Nhân,
Nguyễn Văn Mạnh, Hồ Văn Linh, Ngô Thị Minh Hạnh,
Nguyễn Lâm Tùng và Ngô Thị Phụng

Bệnh viện Trung ương Quân đội 108

Tóm tắt

U tân sinh đa tuyến nội tiết típ 1 là một hội chứng u nội tiết hiếm gặp, được định nghĩa là sự có mặt của ít nhất 2 trong 3 loại u chính: U tuyến yên, u cận giáp và u tụy. Ngoài các khối u trên, bệnh nhân (BN) có thể biểu hiện u ở một số vị trí khác như u tuyến thượng thận, u tuyến ức, u phế quản, u dạ dày... Hội chứng này rất dễ bị bỏ sót do có nhiều khối u, BN có thể được phát hiện ở nhiều khoa lâm sàng khác nhau. Chúng tôi mô tả kinh nghiệm của mình trong việc chẩn đoán và quản lý một trường hợp u tân sinh đa tuyến nội tiết típ 1. Trường hợp lâm sàng về BN nữ 56 tuổi nhập viện vì khối u tuyến yên kích thước lớn; BN tiếp tục được phát hiện các khối u khác: Khối u vùng cổ đã phẫu thuật kèm cường cận giáp nguyên phát, u tụy thần kinh nội tiết, u tuyến thượng thận 2 bên, u gan. Kết quả xét nghiệm di truyền của BN đã xác định một đột biến gây bệnh trên gen MEN1 nhiễm sắc thể 11 (dạng di truyền trội, dị hợp). Cuối cùng, BN đã được điều trị thành công bằng phương pháp phẫu thuật cắt u tụy, cắt tuyến thượng thận trái và điều trị nội khoa.

Từ khóa: U đa tuyến nội tiết típ 1, u tuyến cận giáp, u tuyến yên, u tụy thần kinh nội tiết.

Summary

Multiple endocrine neoplasia type 1 is a rare syndrome, defined as the existence of at least 2 of the 3 main tumor types: Pituitary adenoma, parathyroid glands and pancreatic islets. In addition to the above tumors, patients may have tumors in other locations such as adrenal tumors, thymus tumors, esophageal tumors, stomach tumors... This syndrome is easy to miss due to the presence of many tumors, patients can be detected in many different clinical departments. We describe our experience in the diagnosis and management of a case of multiple endocrine neoplasia type 1. Clinical case of a 56-year-old female patient admitted to the hospital because of a large pituitary adenoma; The patient continued to have other tumors detected: Surgical neck tumor with primary hyperparathyroidism, pancreatic neuroendocrine tumor, bilateral adrenal adenoma, liver tumor. The patient's genetic testing results identified a pathogenic mutation on the MEN1 gene on chromosome 11 (autosomal dominant). Finally, the patient was successfully treated with neuroendocrine pancreatic tumor surgery, left adrenalectomy, and medical treatment.

Keywords: Multiple endocrine neoplasia type 1, parathyroid glands, pituitary adenoma, pancreatic neuroendocrine tumor.

Ngày nhận bài: 18/01/2024, ngày chấp nhận đăng: 29/8/2024

** Tác giả liên hệ: p.nhung92@gmail.com - Bệnh viện Trung ương Quân đội 108*

I. ĐẶT VẤN ĐỀ

U tân sinh đa tuyến nội tiết (Multiple endocrine neoplasia - MEN) là hội chứng di truyền ảnh hưởng đến các tuyến nội tiết khác nhau¹. Có 2 dạng MEN chính gồm MEN1 và MEN 2². MEN1 còn được gọi là hội chứng Wermer được Tiến sỹ Paul Wermer mô tả vào năm 1954 về rối loạn di truyền trội đặc trưng bởi sự biến đổi tân sinh đồng thời của nhiều tuyến nội tiết điển hình là: Tuyến cận giáp, đảo tụy và thùy trước tuyến yên¹.

U tân sinh đa tuyến nội tiết típ 1 (MEN1) là một hội chứng hiếm gặp. Cường cận giáp là biểu hiện phổ biến nhất, xảy ra ở 90% các trường hợp. Tương tự, khối u thần kinh nội tiết của tuyến tụy xảy ra ở 60%, trong khi đó khối u tuyến yên xảy ra ở 40% các trường hợp. Ngoài ra, BN có thể xuất hiện các khối u nội tiết và không nội tiết khác như: Khối u của tuyến ức, phế quản, dạ dày, u vỏ tuyến thượng thận, khối u da, khối u hệ thần kinh trung ương, u cơ trơn, u collagen và u xơ mạch...³. Hội chứng MEN1 được di truyền trội trên nhiễm sắc thể thường do đột biến bất hoạt dòng mầm của gen MEN1 trên nhiễm sắc thể 11. Khoảng 90% các trường hợp đột biến di truyền từ cha mẹ, 10% các trường hợp còn lại hội chứng xảy ra thứ phát sau đột biến de novo³. Gen MEN1 bao gồm 10 exon, mã hóa một protein là menin gồm 610 acid amin (có chức năng ức chế khối u)¹.

Việc điều trị cho từng loại khối u nội tiết liên quan đến MEN1 nhìn chung tương tự như đối với các khối u xảy ra ở các BN không phải MEN1. Tuy nhiên kết quả điều trị các khối u liên quan đến MEN1 không thành công như những BN khác vì một số lý do. Thứ nhất, các u liên quan đến MEN 1 thường nhiều khối gây khó khăn cho phẫu thuật thành công. Thứ hai, bệnh ác tính di căn tiềm ẩn phổ biến ở MEN1 hơn các BN có khối u nội tiết riêng lẻ. Thứ ba, các u liên quan đến MEN1 thường lớn hơn, hoạt động nội tiết nhiều hơn, kháng với điều trị nhiều hơn⁴.

Hiểu rõ hơn về bệnh lý hiếm gặp này sẽ giúp các bác sĩ lâm sàng tránh bỏ sót trong chẩn đoán, điều trị các khối u nội tiết. Do đó, chúng tôi báo cáo một trường hợp u tân sinh đa tuyến nội tiết típ 1 được phát hiện tại Khoa Nội tiết - Bệnh viện Trung ương Quân đội 108 (TƯQĐ 108).

II. TRƯỜNG HỢP LÂM SÀNG

2.1. Lâm sàng và cận lâm sàng

Trường hợp lâm sàng: BN nữ 56 tuổi, tiền sử gia đình có chị gái mắc u tuyến yên. Tiền sử bản thân: Năm 31 tuổi có triệu chứng vú tiết sữa bất thường, phát hiện khối u tuyến yên tiết prolactin, tự bỏ điều trị; sỏi thận 2 bên nhiều năm, đã phẫu thuật tán sỏi 4 lần; phẫu thuật cắt khối u vùng cổ cách 5 năm không còn kết quả giải phẫu bệnh; không có tiền sử tăng huyết áp, hạ kali máu. Cách vào viện 2 tuần, BN xuất hiện đau đầu nhiều được đưa vào bệnh viện tuyến dưới. Qua kiểm tra, đánh giá thấy khối u tuyến yên kích thước lớn chuyển Bệnh viện TƯQĐ 108 điều trị tiếp.

Khám lâm sàng: BN thể trạng béo, BMI: 31,6, không có kiểu hình Cushing, huyết áp vào viện 155/90mmHg, vú không tiết sữa, núm vú nhạt màu, lông mu thưa, thu hẹp thị trường nhẹ phía dưới bên Trái, không có cơn hạ đường huyết.

Chúng tôi đã tiến hành những xét nghiệm, cận lâm sàng dưới đây để tiếp tục chẩn đoán bệnh.

Cận lâm sàng:

Khối u tuyến yên tiết prolactin:



Hình 1. MRI sọ não hình ảnh khối u tuyến yên:

Macroadenoma tuyến yên kích thước 27×28×23,5mm, tăng tín hiệu trên T2W, FLAIR, đồng tín hiệu trên T1W, bờ thùy múi, ranh giới khá rõ, ôm quanh trên 50% chu vi động mạch cảnh trong trái đoạn xoang hang, không xâm lấn giao thoa thị giác. Cuống yên thanh mảnh, lệch phải.

Bảng 1. Xét nghiệm hormon tuyến yên

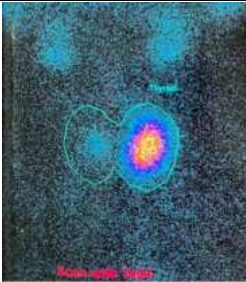
Tên xét nghiệm	Kết quả	Giá trị tham chiếu	Đơn vị
Prolactin	> 10000		μIU/mL
Cortisol 8 giờ	239	166-507	nmol/L
ACTH	6,91	7,2-63,3	pg/mL

Tên xét nghiệm	Kết quả	Giá trị tham chiếu	Đơn vị
LH	2,38		mIU/mL
FSH	12,5		mIU/mL
Estradiol	5,00	12,5-498	pg/mL
FT4	9,01	7,9-14,4	pmol/L
TSH	2,12	0,34-5,6	uIU/mL

Rối loạn chuyển hóa calci và khối u vùng cổ đã phẫu thuật

Bảng 2. Xét nghiệm calci máu và hormon tuyến cận giáp

Tên xét nghiệm	Kết quả	Giá trị tham chiếu	Đơn vị
Calci toàn phần	2,67	2,2-2,6	mmol/L
PTH	122,1	15-65	pg/mL
Albumin	38,9	35-50	g/L



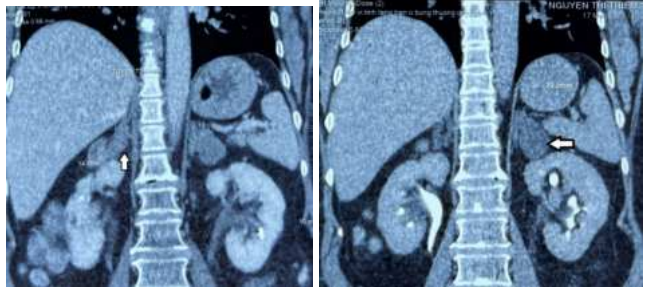
Hình 2. Xạ hình tuyến cận giáp: Chưa phát hiện hình ảnh khối u tuyến cận giáp trên hình ảnh xạ hình cổ - ngực

Khối u tụy

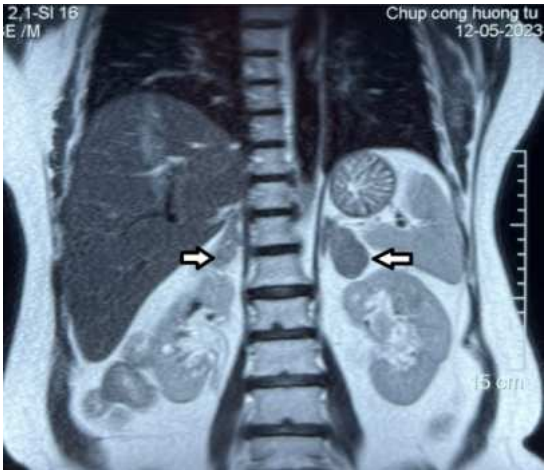


Hình 3. MRI ổ bụng khối u tụy
Nhu mô vùng đuôi tụy có nốt tăng tín hiệu trên T2W, giảm tín hiệu trên T1W, sau tiêm ngấm thuốc, kích thước 8,5×11mm

Khối u tuyến thượng thận 2 bên (Tăng sản tuyến thượng thận dạng nốt lớn hai bên nguyên phát - Primary bilateral macronodular adrenal hyperplasia)



Hình 4. CT ổ bụng u tuyến thượng thận: Tuyến thượng thận hai bên dày, có vài nốt khu trú tính chất tương tự nhau: Nốt lớn bên Trái kích thước 22x27mm, nốt lớn bên Phải 9mm, tỷ trọng trước tiêm 3HU, sau tiêm thì tín mạch 62HU, thì muộn 12HU, Wash out tuyệt đối 85%, Wash out tương đối 80%. Nghi ngờ đến Adenoma.



Hình 5. MRI ổ bụng u tuyến thượng thận: Cảnh trong và ngoài tuyến thượng thận Trái có các nốt, kích thước lớn nhất 22x25mm, tín hiệu trung gian trên T2W, T1W, chứa mỡ nội bào, sau tiêm ngấm thuốc ưu thế phía ngoại vi. Dày thân tuyến thượng thận Phải, dày nhất 9mm, không rõ khối. Nghi ngờ đến Adenoma.

Bảng 3. Xét nghiệm hormon khối u tuyến thượng thận

Tên xét nghiệm	Kết quả	Giá trị tham chiếu	Đơn vị
Renin	18,54	2,8-39,9	μIU/mL
Aldosterone	4,49	1,17-23,6	ng/dL
Adrenaline niệu 24 giờ	4,28	0-20	μg/24h

Tên xét nghiệm	Kết quả	Giá trị tham chiếu	Đơn vị
Noradrenaline niệu 24h	106,6	0-90	µg/24h
Dopamin niệu 24h	1040	0-600	µg/24h
Cortisol 8h	239	166-507	nmol/L
ACTH	6,91	7,2-63,3	pg/mL
Nghiệm pháp dexamethasone 1mg qua đêm (xét nghiệm cortisol)	195	< 50	nmol/L
Glucose đói	5,9 → 6,39	3,9-5,6	mmol/L
Kali máu	4,8	3,5-5	mmol/L

Khối u gan (Tăng sản thể nốt khu trú - Focal Nodular Hyperplasia)



Hình 6. MRI ổ bụng u gan: Hình ảnh tăng sản thể nốt khu trú (Focal Nodular Hyperplasia - FNH) hạ phân thùy II của gan kích thước 23×23mm, bờ đều, giảm tín hiệu trên T1W, tăng tín hiệu trên T2W, tăng tín hiệu trên DW1, sau tiêm ngấm thuốc khá đồng nhất, không thấy thải thuốc ở thì muộn.

Bảng 4. Các xét nghiệm liên quan khối u gan

Tên xét nghiệm	Kết quả	Giá trị tham chiếu	Đơn vị
HbsAg	Âm tính	Âm tính	Âm tính
HCV	Âm tính	Âm tính	Âm tính
AFP	2,27	0,73-7,28	IU/mL
PIVKA-II	34,68	0-40	mAU/mL

Tổng kết lại, chúng tôi ghi nhận những vấn đề ở BN này như sau: U tuyến yên tiết prolactin, u vùng cổ đã phẫu thuật chưa rõ bản chất, cường cận giáp nguyên phát, u tụy, tăng sản tuyến thượng thận dạng nốt lớn hai bên nguyên phát tự động tiết cortisol, tăng sản thể nốt khu trú ở gan. Các dữ liệu thu được hướng đến bệnh cảnh lâm sàng của hội chứng MEN1.

Kết quả xét nghiệm gen của BN

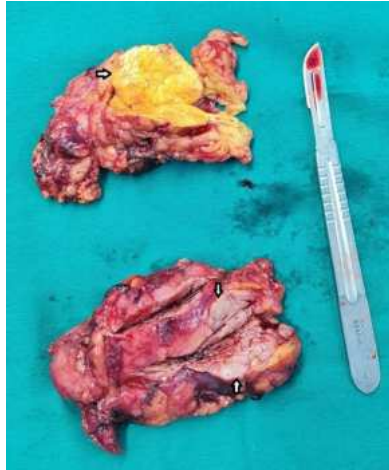
Phát hiện 01 biến thể được phân lớp gây bệnh trên gen MEN1 (dạng di truyền trội, dị hợp).

2.2. Quá trình điều trị

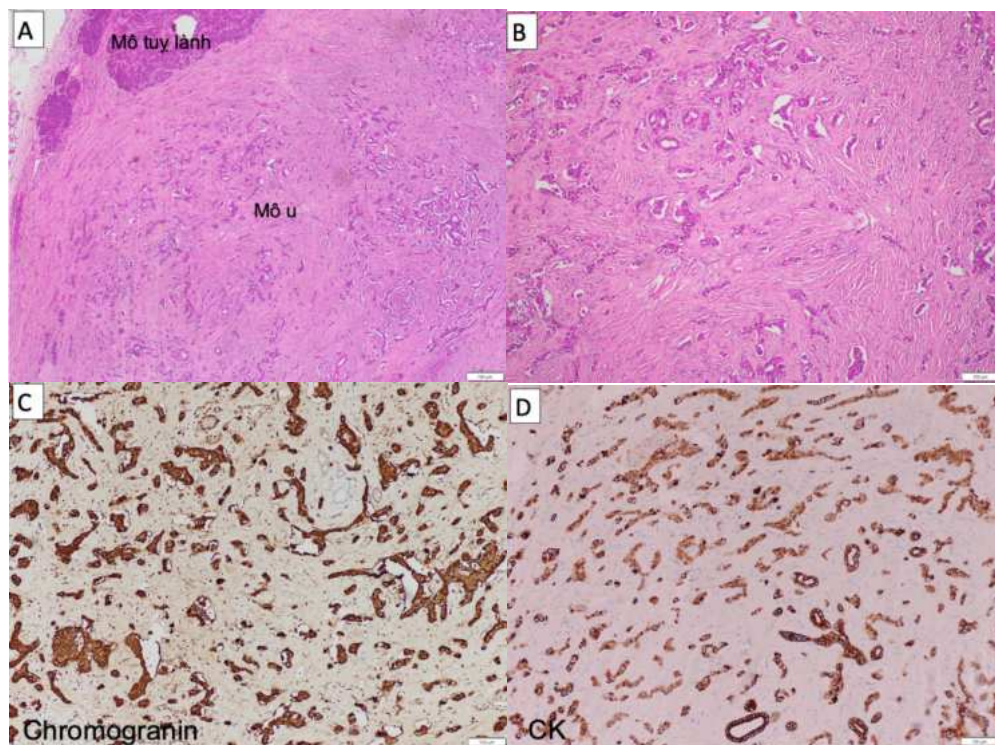
Sau khi đã chẩn đoán xác định hội chứng MEN1, bệnh nhân đã được điều trị nội khoa, phẫu thuật cắt khối u tụy và cắt tuyến thượng thận Trái, cụ thể như sau:

Khối u tuyến yên tiết prolactin: Điều trị nội khoa bằng cabergoline liều khởi đầu từ 0,5mg/ tuần, duy trì 1,5mg/ tuần. Xét nghiệm prolactin giảm dần từ >10000 đến 9097 μ LU/mL sau 3 tháng.

Khối u tụy và tăng sản tuyến thượng thận dạng nốt lớn hai bên nguyên phát: BN đã được phẫu thuật trong 1 cuộc mổ chia làm 2 thì. Thì 1: Phẫu tích vào hậu cung mạc nối thấy đuôi tụy có khối u kích thước 3×3cm, quyết định cắt thân và đuôi tụy bảo tồn lách. Thì 2: Cắt tuyến thượng thận trái.

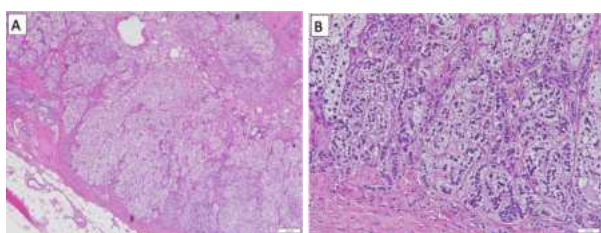


Hình 7. Hình ảnh đại thể tuyến thượng thận trái (trên) và khối u tụy (dưới) sau phẫu thuật



Hình 8. Hình ảnh mô bệnh học khối u tụy thần kinh nội tiết độ 2 và hóa mô miễn dịch

Hình ảnh mô bệnh học mô u và mô tụy lành (A, HE x 10). Hình ảnh mô u tụy gồm các dây, dải tế bào u trên nền mô đệm xơ hóa (B, HE x 100). Hình ảnh nhuộm hóa mô miễn dịch các tế bào u dương tính với dấu ấn Chromogranin (C x 200) và dương tính với dấu ấn CK (D x 200).



Hình 9. Hình ảnh mô bệnh học khối u vỏ tuyến thượng thận trái: U có vỏ rõ phân tách mô mỡ ngoại vi (A, HE x 10). Hình ảnh các tế bào kích thước lớn, bào tương rộng sáng với nhân nhỏ tập trung thành đám, thành dày được phân tách bởi vách xơ mỏng (B, HE x 100).

Ngay sau phẫu thuật u tụy và tuyến thượng thận Trái: BN không có tình trạng suy tuyến thượng thận cấp, toàn trạng ổn định.

Cường cận giáp nguyên phát: Hiện tại chưa quan sát được thấy u tuyến cận giáp. Tiếp tục theo dõi.

Khối u tăng sản thể nốt khu trú của gan: Tiếp tục theo dõi.

Tăng huyết áp: Duy trì peridopril 5mg/ngày, huyết áp ổn định.

Đái tháo đường mới phát hiện khởi phát sau phẫu thuật cắt u tụy thần kinh nội tiết: Glucose đói 10,9mmol/L, kiểm soát đường máu ổn định bằng insulin.

III. BÀN LUẬN

Hội chứng MEN 1 rất hiếm gặp, tỷ lệ mắc bệnh ước tính 1/30000 người, phát hiện ở mọi lứa tuổi từ 5-81 tuổi, đều ở cả hai giới. Tỷ lệ mắc khối u tuyến yên ở nữ cao hơn nam, tuy nhiên tỷ lệ mắc khối u tụy ở nam cao hơn nữ; không có sự khác biệt về giới tính, tỷ lệ lưu hành với những khối u còn lại: u cận giáp, u tuyến thượng thận...¹.

Chẩn đoán lâm sàng MEN1 được thực hiện ở những BN có từ 2 đến nhiều khối u liên quan đến MEN1 hoặc ở BN có một khối u liên quan đến MEN1 và có tiền sử gia đình có người mắc MEN1. Xét nghiệm sinh hóa của u tuyến cận giáp (xét nghiệm calci, PTH), u tuyến yên tiết prolactin (xét nghiệm hormon tuyến yên) và các khối u nội tiết khác tương tự như những BN có các khối u đơn lẻ. Chụp cộng hưởng từ sọ não được lựa chọn cho khối u tuyến yên; chụp cắt lớp vi tính và cộng hưởng từ ổ bụng để phát hiện khối u tụy, tuyến thượng thận; siêu âm

nội soi kết hợp sinh thiết ở BN có tăng Gastrin máu ở vị trí loét dạ dày tá tràng hay khối ung thư biểu mô¹.

BN của chúng tôi ngoài phát hiện 3 khối u chính còn phát hiện thêm 2 loại u khác là u tuyến thượng thận 2 bên (tăng sản tuyến thượng thận dạng nốt lớn hai bên nguyên phát) và u gan (tăng sản thể nốt khu trú). Tác giả Langer và cộng sự (2002) đã nghiên cứu 67 trường hợp MEN1, trong đó ghi nhận 18/67 BN có khối u tuyến thượng thận và 8/18 BN đó có khối u tuyến thượng thận 2 bên. Theo dõi 18 BN này phát hiện: 10/18 BN có khối u thượng thận lành tính, không tiết hormon; 3/18 BN có hội chứng Cushing do khối u lành tính tiết cortisol; 1/18 BN có khối u tụy thượng thận; 4/18 BN phát triển thành ung thư vỏ tuyến thượng thận. Đường kính khối u trung bình được chẩn đoán là 3cm (1,2-15cm)⁵. Tác giả Wang và cộng sự (2019) nghiên cứu 121 BN MEN1, có 33,9% (41/121 BN) có khối u tuyến thượng thận, trong số đó 65,1% (27/41 BN) là không tiết hormon, 25,6% (10/41 BN) là u tiết cortisol lành tính, 2,3% (1/41 BN) là u tiết aldosterone lành tính, 2,3% (1/41 BN) là u tụy thượng thận, 4,7% (2/41 BN) là ung thư vỏ tuyến thượng thận⁶. Tác giả Ranaweera và cộng sự (2022) trình bày một trường hợp lâm sàng MEN 1 cũng có tổn thương tăng sản thể nốt khu trú ở gan ở hạ phân thùy VII⁷. Tác giả Wang và Zhang (2021) trình bày một trường hợp BN MEN1, tuy nhiên tổn thương gan là khối di căn từ u tụy⁸.

Phân tích đột biến gen MEN1 được sử dụng để chẩn đoán xác định cho chẩn đoán lâm sàng, cung cấp chẩn đoán di truyền trong những trường hợp khó. Ở BN của chúng tôi đã có kết quả xét nghiệm gen phù hợp với MEN1. Xét nghiệm di truyền các thành viên của gia đình không có triệu chứng lâm sàng nên thực hiện ngay từ lúc còn nhỏ vì những biểu hiện kín đáo đầu tiên của MEN1 có thể xảy ra lúc 5 tuổi, trước khi kiểm tra về sinh hóa cũng như chẩn đoán hình ảnh để sàng lọc sớm các khối u MEN1¹. Đáng tiếc là chị gái và con trai BN đã từ chối làm xét nghiệm phát hiện đột biến gen.

Phương pháp điều trị bệnh của chúng tôi nhìn chung tương tự như những trường hợp mắc từng khối u nội tiết đơn lẻ. Một số điểm khác biệt như sau: Phẫu thuật cùng cuộc mổ chia làm 2 thì: Cắt u đuôi tụy và cắt một tuyến thượng thận bên Trái (mặc dù BN có u tuyến thượng thận 2 bên cùng tự động tiết

cortisol) trên BN này vì những lý do như sau: BN tránh phải phẫu thuật 2 lần, lâm sàng đã có biến chứng béo phì, tăng huyết áp, rối loạn dung nạp đường huyết, khối u tuyến thượng thận bên Trái to hơn đáng kể bên Phải. Cách giải quyết này phù hợp với các khuyến cáo và nghiên cứu trên thế giới. Theo tác giả Johnston và cộng sự (2020) khuyến cáo trên BN MEN1, cần phẫu thuật cắt bỏ tất cả u tụy thần kinh nội tiết (Pancreatic neuroendocrine tumors - PanNETs) do PanNETs ác tính là nguyên nhân gây tử vong phổ biến nhất⁹. Theo tác giả Debillon và cộng sự (2015), việc phẫu thuật cắt bỏ u tuyến thượng thận một bên là phương pháp điều trị đầu tiên cho hội chứng Cushing có tăng sản tuyến thượng thận dạng nốt lớn hai bên nguyên phát (PBMAH - Primary bilateral macronodular adrenal hyperplasia)¹⁰. Tác giả Araujo-Castro và cộng sự (2023) đã đưa ra lựa chọn điều trị ở những BN PBMAH tự động tiết cortisol đó là cắt tuyến thượng thận một bên khi có các biến chứng như đái tháo đường, tăng huyết áp, loãng xương...¹¹.

Tóm lại, BN của chúng tôi đã được chẩn đoán xác định chính xác, tìm được nhiều khối u liên quan, điều trị đúng phác đồ và tiếp tục được theo dõi sau điều trị. Hiện tại BN ổn định, sinh hoạt bình thường dưới sự kiểm soát của các thuốc chuyên ngành nội tiết.

IV. KẾT LUẬN

U đa tuyến nội tiết típ 1 là hội chứng hiếm gặp nhưng cũng rất khó chẩn đoán do có thể chỉ phát hiện từng khối u đơn lẻ ở nhiều khoa lâm sàng khác nhau. Cần khai thác tỉ mỉ tiền sử, bệnh sử, thăm khám lâm sàng, cận lâm sàng để tránh bỏ sót những khối u kèm theo (ngoài 3 khối u nội tiết chính), cũng như các biến chứng do rối loạn nội tiết của các khối u này gây nên. Việc điều trị hội chứng này cần kết hợp nhiều chuyên ngành sâu, theo dõi dài lâu không những trên BN mà còn trên các thành viên khác trong gia đình.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. Romei C, Pardi E, Cetani F et al (2012) *Genetic and clinical features of multiple endocrine neoplasia types 1 and 2*. J Oncol 705036.
2. Thakker RV (1998) *Multiple endocrine neoplasia syndromes of the twentieth century*. J Clin Endocrinol Metab 83(8): 2617-2620.
3. Singh G, Mulji NJ, Jialal I (2023) *Multiple endocrine neoplasia type 1*. statpearls. StatPearls Publishing, Treasure Island (FL).
4. Thakker RV, Newey PJ, Walls GV et al (2012) *Clinical Practice guidelines for multiple endocrine neoplasia type 1 (MEN1)*. J Clin Endocrinol Metab 97(9): 2990-3011.
5. Langer P, Cupisti K, Bartsch DK et al (2002) *Adrenal involvement in multiple endocrine neoplasia type 1*. World J Surg 26(8): 891-896.
6. Wang W, Han R, Ye L et al (2019) *Adrenocortical carcinoma in patients with MEN1: A kindred report and review of the literature*. Endocr Connect 8(3): 230-238.
7. Ranaweera R, Perera S, Sathischandra H (2022) *Occult insulinoma with treatment refractory, severe hypoglycaemia in multiple endocrine neoplasia type 1 syndrome; difficulties faced during diagnosis, localization and management; a case report*. BMC Endocr Disord 22(1): 68.
8. Wang Y, Zhang H (2021) *Multiple endocrine neoplasia type 1 with refractory hypoglycemia and lung and liver metastases: A case report*. J Int Med Res 49(1): 0300060520961682.
9. Johnston ME, Carter MM, Wilson GC et al (2020) *Surgical management of primary pancreatic neuroendocrine tumors*. J Gastrointest Oncol 11(3): 578-589.
10. Debillon E, Velayoudom-Cephise FL, Salenave S et al (2015) *Unilateral adrenalectomy as a first-line treatment of cushing's syndrome in patients with primary bilateral macronodular adrenal hyperplasia*. J Clin Endocrinol Metab 100(12): 4417-4424.
11. Araujo-Castro M, Reincke M (2023) *Primary bilateral macronodular adrenal hyperplasia: A series of 32 cases and literature review*. Endocrinol Diabetes Nutr 70(4): 229-239.
12. Nell S, Borel Rinkes IHM, Verkooijen HM et al (2018) *Early and late complications after surgery for MEN1-related nonfunctioning pancreatic neuroendocrine tumors*. Ann Surg 267(2): 352-356.