



[DOI] 10.3969/j.issn.1001-9057.2023.06.016

http://www.lcnkzz.com/CN/10.3969/j.issn.1001-9057.2023.06.016

· 病例报告 ·

原发性甲状旁腺功能亢进症合并甲状腺乳头状癌二例

于静雯 张曦 刘海蔚

[关键词] 原发性甲状旁腺功能亢进症; 甲状旁腺腺瘤; 甲状腺乳头状癌

[中图分类号] R582+.1; R581.9

[文献标识码] B

病例1,男,44岁,因“口干、多尿1年半,乏力、纳差、骨痛1周”于2016年2月18日收入我科。患者入院前查血钙 5.16 mmol/L ($2.11\sim 2.56\text{ mmol/L}$,括号内为正常参考值范围,以下相同),考虑“高钙危象”,予补液及降钙素治疗后未复查即转入我院急诊,

基金项目:海南省卫生健康行业科研项目(21A200281)

作者单位:570311 海口,海南省人民医院内分泌科(于静雯、刘海蔚),心血管内科(张曦)

通讯作者:刘海蔚, E-mail: hndxlhw@126.com

查血钙 4.47 mmol/L ($2.20\sim 2.70\text{ mmol/L}$),血肌酐 $136\text{ }\mu\text{mol/L}$ ($57\sim 97\text{ }\mu\text{mol/L}$),血磷正常,后收入我科。既往史:肾结石手术史3年,高尿酸血症及脂肪肝病4年余。体格检查:心肺腹部查体未见明显异常,甲状腺未触及明显肿大及包块。入院辅助检查:血清甲状旁腺素(PTH) 1999.3 pg/ml ($15.0\sim 68.3\text{ pg/ml}$);颈部彩色超声检查示甲状腺左右叶低回声团(左叶者侵犯包膜并粗大钙化,右叶者边界不清、回声不均),气管右旁实囊混合性团块,甲状腺右叶囊性病灶。颈部增强CT示甲状腺左右叶均可见低回声结节,左叶内可见环形钙化,甲状腺右叶下方占

泡效果,而患者的耐受性无显著差异。王翔兰等^[16]通过对比PEG电解质联合不同剂量西甲硅油进行肠道准备,结果显示口服 10 ml 西甲硅油比 15 ml 和 30 ml 西甲硅油祛泡效果差,在微小病变检出率方面比较差异有统计学意义。而口服 15 ml 和 30 ml 西甲硅油祛泡效果和病变检出率方面比较差异无统计学意义,认为PEG电解质散联合 15 ml 西甲硅油为较理想的清肠方案。本研究结果显示,C组在口服清肠溶液中加入西甲硅油 30 ml ,其肠道祛泡效果及微小病变的检出率明显高于其他两组。西甲硅油消胀作用良好,故其结肠镜检查及治疗术后不良反应发生率明显低于其他未加西甲硅油组。本研究不足之处在于未设立磷酸钠盐组,这也是今后的研究方向;为控制医疗成本,需进一步探讨服用西甲硅油的最佳剂量及最合适的服药时间。

综上所述,PEG电解质散联合西甲硅油能够使肠道清洁和祛泡效果更好,肠镜检查图像更加清晰,便于充分观察结肠黏膜,减少病变的误诊和漏诊率。西甲硅油良好的消胀作用,降低了结肠镜术后腹胀等不良反应发生率。此清肠方案清肠效果明显,安全性良好,适合临床推广使用。

参 考 文 献

- [1] Lei P, Fang G, Hong L, et al. Pediatric Colonoscopy in South China: A 12-Year Experience in a Tertiary Center[J]. Plos One, 2014, 9(4): e95933.
- [2] Chokshi RV, Hovis CE, Hollander T, et al. Prevalence of missed adenomas in patients with inadequate bowel preparation on screening colonoscopy[J]. Gastrointest Endosc, 2012, 75(6): 1197-1203.
- [3] Hassan C, Bretthauer M, Kaminski MF, et al. Bowel preparation for colonoscopy: European Society of Gastrointestinal Endoscopy (ESGE) guideline[J]. Endoscopy, 2013, 45(2): 142-150.
- [4] 王静, 尚辉辉, 吕娟, 等. 复方聚乙二醇电解质散联合乳果糖口服液分次口服在便秘患者肠镜检查前肠道准备中应用效果[J]. 临床军医杂志, 2022, 50(1): 51-53, 56.
- [5] Peng P, Zhao SB, Li BH, et al. Effect of supplemental simethicone for

bowel preparation on adenoma detection during colonoscopy: a meta-analysis of randomized controlled trials[J]. J Gastroenterology Hepatology, 2019, 34(2): 314-320.

- [6] Parmar R, Martel M, Rostom A, et al. Validated Scales for Colon Cleansing: A Systematic Review[J]. Am J Gastroenterol, 2016, 111(2): 197-204.
- [7] Wei W, Ge ZZ, Lu H, et al. Purgative Bowel Cleansing Combined With Simethicone Improves Capsule Endoscopy Imaging[J]. American Journal of Gastroenterology, 2008, 103(1): 77-82.
- [8] Desai M, Notalapati V, Bansal A, et al. Use of smartphone applications to improve quality of bowel preparation for colonoscopy: a systematic review and meta-analysis[J]. Endosc Int Open, 2019, 7(2): E216-E224.
- [9] 单卓华, 孙玥, 高峰. 肠道准备结束与肠镜检查开始间隔时间对患者结肠清洁度的影响[J]. 中国医药, 2022, 17(4): 559-562.
- [10] 中国医师协会内镜医师分会消化内镜专业委员会, 中国抗癌协会肿瘤内镜学专业委员会, 李兆申, 等. 中国消化内镜诊疗相关肠道准备指南精简版(2019年, 上海)[J]. 中华消化杂志, 2019, 39(7): 438-443.
- [11] Jung YS, Lee CK, Eun CS, et al. Low-Volume Polyethylene Glycol with Ascorbic Acid for Colonoscopy Preparation in Elderly Patients: A Randomized Multicenter Study[J]. Digestion, 2016, 94(2): 82-91.
- [12] Wu L, Cao Y, Liao C, et al. Systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials of Simethicone for gastrointestinal endoscopic visibility[J]. Scand J Gastroenterol, 2011, 46(2): 227-235.
- [13] 徐青, 何植. 炎症性肠病患者的肠道准备及个体化策略[J]. 中华炎症肠病杂志, 2022, 6(2): 170-173.
- [14] Papamichael K, Karatzas P, Theodoropoulos I, et al. Simethicone adjunct to polyethylene glycol improves small bowel capsule endoscopy imaging in non-Crohn's disease patients[J]. Annals of Gastroenterology, 2015, 28(4): 464-468.
- [15] Peng P, Zhao SB, Li BH, et al. Effect of supplemental simethicone for bowel preparation on adenoma detection during colonoscopy: a meta-analysis of randomized controlled trials[J]. J Gastroen Hepatol, 2019, 34(2): 314-320.
- [16] 王翔兰, 谭海燕, 刘军, 等. 不同剂量西甲硅油对结肠镜检查肠道准备效果的影响[J]. 临床内科杂志, 2021, 38(5): 329-331.
- [17] 陶海燕, 李鹏, 张澍田. 不同剂量西甲硅油行结肠镜检查术前肠道准备的效果分析[J]. 中华消化内镜杂志, 2014, (10): 579-582.

(收稿时间: 2022-05-06)

(本文编辑: 李昊阳)

位,考虑来源于甲状旁腺(图1)。甲状旁腺显像($^{99}\text{Tc-MIBI}$)示甲状腺右叶下极放射性浓聚影,考虑甲状旁腺腺瘤(PA)。初步诊断:1. 高钙危象;2. 原发性甲状旁腺功能亢进症(PHPT) PA;3. 双侧甲状腺恶性肿瘤?入院后行补液、利尿及床边血液滤过治疗,血钙最低降至 2.50 mmol/L ,血PTH最低降至 751.50 pg/ml 。请甲状腺外科医师会诊后转科进行手术治疗,术中发现甲状腺右叶下极可见两个PA,大小 $3.0\text{ cm} \times 2.5\text{ cm}$,部分融合;甲状腺右叶肿块 $1.5\text{ cm} \times 2.1\text{ cm}$,质地硬边界不清,侵犯喉返神经入喉处,左叶多个肿块,内有钙化。考虑诊断:1. 高钙危象;2. PHPT PA;3. 双侧甲状腺恶性肿瘤。予手术切除,术后组织病理结果示左PTC伴钙化,右PTC,右甲状旁腺腺瘤(图2)。术后血钙最低降至 1.93 mmol/L ,血PTH降至 20.50 pg/ml ,血肌酐恢复正常,予补钙及维生素D治疗后出院。出院后行 ^{131}I 碘清甲治疗,定期复查血钙、PTH及甲状腺功能。截至2020年9月,患者血钙均在正常范围内,PTH 72 pg/ml ,促甲状腺素(TSH) $>100.00\text{ mIU/L}$ ($0.34 \sim 5.60\text{ mIU/L}$),颈部彩超未见明显复发征象,予口服左甲状腺素 100 ug/d 继续治疗。

病例2,女,50岁,因“反复腹胀、恶心、呕吐3年余”遂于2020年3月9日收入我科。患者2016年11月中旬因上述症状在我科就诊,查血钙 3.76 mmol/L ,PTH 466.20 pg/ml ,彩色超声检查示甲状腺左叶下方包块,诊断:1. 高钙危象;2. PHPT PA?颈部CT结果示左侧食管气管沟节结影,大小约 $2.4\text{ cm} \times 1.1\text{ cm}$,行补液、降钙素皮下注射等保守治疗,血钙降至正常水平后出院。2016年12月1日在外院行手术治疗,切除甲状腺右叶、峡部及部分甲状腺左叶,且在甲状腺组织中发现 $1\text{ mm} \times 1\text{ mm}$ 的微小乳头状癌,患者出院后未复查PTH及血钙水平,直至本次入院前半月再次出现上述症状,并伴多饮、多尿,入院前5天在我院查血钙 3.47 mmol/L ,PTH 860.70 pg/ml ,遂收入我科。既往史:肾结石及肾功能不全病史3年余。体格检查:甲状腺未触及明显肿大及包块,心肺腹部查体未见明显异常。入院后血钙最高 3.47 mmol/L ,血PTH 860.70 pg/ml ,予补液、降钙等治疗后,血钙最低可降至 2.90 mmol/L ,血PTH最低可降至 504.20 pg/ml 。颈部彩色超声检查示甲状腺残余左叶实囊混合性结节,考虑结节性甲状腺肿。颈部增强CT示对比2016年片,甲状腺左叶后下方囊实性占位较前增大,甲状旁腺来源病变?(图3)。 $^{99}\text{Tc-MIBI}$ 检查未见甲状旁腺功能亢进征象。肾上腺CT示左侧肾上腺内侧支及结合部稍增粗,考虑增生;伴稍低密度影,腺瘤?患者无高血压及低血钾,完善醛固酮水平、昼夜皮质醇节律及24h尿香草杏仁酸定量检查均在正常范围。初步诊断:1. 高钙危象;2. PHPT PA;3. 甲状腺微小乳头状癌术后;4. 结节性甲状腺肿术后;5. 肾上腺无功能瘤?请甲状腺外科医师会诊后转科进行手术治疗,术中见甲状腺左叶下极背面2枚肿物,相连并突

入上纵隔,分别为 $2.0\text{ cm} \times 2.0\text{ cm}$ (实性、包膜完整、边界清)和 $1.0\text{ cm} \times 1.0\text{ cm}$ (实囊性、包膜完整、边界清)。最终诊断:1. 高钙危象;2. PHPT PA;3. 甲状腺微小乳头状癌术后;4. 结节性甲状腺肿术后。予手术切除腺瘤,术后组织病理示左PA并囊性变(图4)。术后血钙降至 2.38 mmol/L ,血PTH降至 35.30 pg/ml ,均在正常范围。出院后定期复查血钙均在正常范围,PTH曾出现一过性水平偏高(最高为 177 pg/ml),颈部彩超未见明显复发征象。截至2021年11月29日,患者复查血钙、PTH及甲状腺功能均正常。

讨论

PHPT是最常见的甲状旁腺组织原发性病变。在美国,女性和男性发病率分别为 0.230% 和 0.085% ,男女比例约为 $1:3$ ^[1]。PTC是最为常见的甲状腺恶性肿瘤,近年来随着超声检查的普及,发病率呈上升趋势,尤其是微小癌(直径 $<1\text{ cm}$)^[2,3]。在PHPT合并甲状腺的疾病中,最为临床熟知的是多发内分泌腺瘤病2A型(MEN-2A),以PA合并甲状腺髓样癌及嗜铬细胞瘤为典型表现,已明确为ret原癌基因(RET)突变所致^[4];本文第2个病例同时存在甲状腺恶性肿瘤、PHPT及肾上腺肿瘤,但其甲状腺肿瘤组织病理为乳头状癌,肾上腺肿瘤为无功能性改变,故排除MEN-2A可能。而PHPT合并PTC自1956年Ogbum等^[5]初次报道起,时有散发报道,在PHPT患者中发现PTC的概率约为 $2\% \sim 13\%$,但其机制尚不明确^[6]。通常有如下假设:(1)甲状腺与甲状旁腺有着相同的胚胎学起源和调控基因Eyal;(2)暴露于高水平的PTH中可能会导致DNA结构的改变从而导致肿瘤发生;(3)高钙血症亦有致癌性及致甲状腺肿作用;(4)甲状腺癌的滤泡中存储了大量基础成纤维生长因子(bFGF),PA也生成bFGF,其在体外试验中被证实对甲状旁腺组织有促有丝分裂的作用^[6,8]。

PA是最为常见的PHPT原因,但还需注意甲状旁腺癌(PC)的可能。PC与良性PHPT的临床鉴别要点如下:(1)PC发病罕见,在大部分的西方国家均占PHPT的 1% 左右,但我国、印度、意大利等国家可达到 7% ,性别在发病率方面并无显著差别^[9-10]。(2)PC通常表现为更严重的高钙血症和高PTH血症,国际上通行的“ $>3 + >3$ ”原则可作为合理参考,即:甲状旁腺病灶 $>3\text{ cm} +$ 血钙水平 $>3\text{ mmol/L}$,若患者病程短,合并肾脏、骨骼损害,则更支持PC的诊断。(3)PC在超声上常有明确的恶性征象,如边缘不规则、结节内钙化、局部浸润等^[9-10]。(4)PC的病理常显示出明显的浸润性生长;(5)有些PC的诊断甚至在患者病灶复发再次手术后才能确定。

本文2例患者血钙水平均较高、肾脏受损且病灶较大,不能排除PC的可能,但病理结果未体现出明确的浸润生长且随访至今并未出现复发情况,暂不支持PC的诊断。我国相关研究

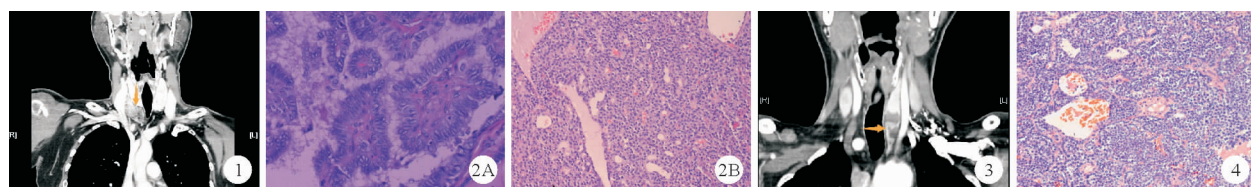


图1 2016年2月19日病例1颈部增强CT结果 图2 2016年3月17日病例1组织病理结果(A:PTC, $\times 400$; B:PA, $\times 200$; HE染色)

图3 2020年3月12日病例2颈部增强CT结果 图4 2020年3月31日病例2组织病理结果(HE染色, $\times 200$)

结果显示 91.7% 的 PC 患者于 4 年内复发,中位数复发时间为 24 个月^[10]。病例 1 手术至最后一次复查已逾 4 年,未见复发;病例 2 手术后随访未满 24 个月,可继续观察。

PHPT 合并 PTC 患者,详细的术前诊断很有必要^[11-12]。颈部超声多为首选,PHPT 常有甲状腺旁腺占位的超声影像表现,在超声检查的过程中可能会同时发现可疑恶性的甲状腺结节,此时甲状腺细针穿刺活检术(FNAB)是较好的术前诊断工具^[6]。因轻度甲状腺旁腺功能亢进症可能不会出现症状甚至血钙水平都尚未升高,在考虑甲状腺恶性肿瘤的患者中,也需要注意甲状腺旁腺是否存在影像学改变,监测血钙及血 PTH 以明确是否并存 PHPT。⁹⁹Tc-MIBI 显像是甲状腺旁腺功能性病灶最直观的检查,但 MIBI 阴性的 PHPT 却并不罕见,甚至部分 PC 患者的甲状腺旁腺 MIBI 显像可呈阴性表现^[9]。完善上述检查后若仍诊断困难,可考虑行 4D-CT、MRI 甚至 PET/CT 检查,但这些检查费用昂贵,很难全面铺开^[13]。

术前诊断可能出现错漏的原因如下:(1)甲状腺旁腺紧邻甲状腺,有时无法判断占位来源;(2)增大的甲状腺旁腺与甲状腺中央区肿大淋巴结位置较近亦难于鉴别^[8];(3)微小癌在超声诊断中可能很难发现或恶性征象不明显而被诊断为良性肿瘤;(4)FNAB 在微小癌存在恶性征象的结节中也可能出现阴性的病理结果^[14]。

在合并 PHPT 和 PTC 的病例中,PTC 常在甲状腺旁腺手术中偶然发现,多以微小癌为主,且与年龄、性别、甲状腺旁腺病灶大小及血钙水平等均无显著相关^[15]。有些甚至是在切除的良性甲状腺肿瘤术后病理中发现了其中的微小乳头状癌改变^[16]。Lehwald 等^[17]的研究结果显示,PHPT 合并 PTC 多为微小癌(68.8%),其中 86% 有良性征象,且无甲状腺外侵犯及淋巴结转移。2019 年 Çetin 等^[6]的一项回顾性队列研究发现,PTC + PHPT 组中患者 PTC 的直径明显小于单纯 PTC 组,且多为微小癌,但 PTC + PHPT 组患者年龄更大,且其中有存在肿瘤包膜侵犯及多中心性的 PTC,提示此类肿瘤更具侵袭性。研究者也提出了对于 PHPT 术后患者可进行长期随访以评估 PTC 发生的可能性^[2,6]。

若患者以 PA 为首发病变就诊,目前手术方式已从双侧颈部探查进化为最低侵袭性的甲状腺旁腺切除术,但该术式暴露的甲状腺区域有限,因此可能会遗漏可合并的甲状腺癌,因此针对甲状腺的详细术前评估十分必要,若存在 PTC,医生在权衡利弊后可选择更有针对性的术式,同时处理 PA 及 PTC。如术前有恶性超声征象但 FNAB 结果为阴性的甲状腺结节,在术中仍需对其进行探查并行术中冰冻快速病理,但对于微小癌是否需要手术干预存在不同意见^[9,18]。

除 PA 合并 PTC 这种常见情况外,PC 合并 PTC 虽罕见但也有报道。De Falco 等^[18]的研究回顾近 40 年文献仅发现 11 例个案报道提到这一共存病组合,其中大部分进行甲状腺 + 甲状腺旁腺全切的病患获得了较长期的正常血钙水平。PA 合并 PTC 患者的术后随访需注意以下问题:(1)术后发生永久性甲状腺旁腺功能减退的风险更高,需定期复查 PTH、血钙及 1-25(OH)₂ 维生素 D,必要时终生服用钙剂及骨化三醇,以降低骨质疏松及

骨折风险^[8];(2)术前 PTH 水平明显升高的患者即使术后血钙恢复正常,心血管疾病风险亦明显增加,因此每次复查时均需进行相应评估^[14];(3)PTC 复发高危及较大直径的甲状腺旁腺占位的患者术后均需随访至少 5 年,若甲状腺旁腺区病灶复发,需考虑 PC 可能,再次手术后需终生监测 PC 复发风险^[10]。

PHPT 和 PTC 作为内分泌系统两个常见疾病,并发的情况并不常见,在接诊 PHPT 或 PTC 患者时,需考虑到二病同时存在的可能,并进行完善的术前病情评估及术后随访,以改善患者预后。

参 考 文 献

- [1] Insogna KL. Primary Hyperparathyroidism [J]. N Engl J Med, 2018, 379 (11): 1050-1059.
- [2] Brito JP, Hay ID. Management of Papillary Thyroid Microcarcinoma [J]. Endocrinol Metab Clin North Am, 2019, 48 (1): 199-213.
- [3] 申金付,蒋瑞妹,谢树永,等. 甲状腺乳头状癌的临床预测风险因素分析 [J]. 临床内科杂志, 2021, 38 (7): 473-476.
- [4] Breza J Jr, Breza J Sr. Multiple endocrine neoplasia 2A (MEN 2A) syndrome [J]. Bratisl Lek Listy, 2018, 119 (2): 120-125.
- [5] Ogburn PL, Black BM. Primary hyperparathyroidism and papillary adenocarcinoma of the thyroid; report of four cases [J]. Proceedings of the Staff Meetings: Mayo Clinic, 1956, 31: 295-298.
- [6] Çetin K, Sıkar HE, Temizkan Ş, et al. Does Primary Hyperparathyroidism Have an Association with Thyroid Papillary Cancer? A Retrospective Cohort Study [J]. World J Surg, 2019, 43 (5): 1243-1248.
- [7] Beebejaun M, Chinnasamy E, Wilson P, et al. Papillary carcinoma of the thyroid in patients with primary hyperparathyroidism: Is there a link? [J]. Med Hypotheses, 2017, 103: 100-104.
- [8] 赵佳正,郭良,楼建林. 甲状腺肿瘤并发甲状腺疾病的诊断及治疗新特点 [J]. 中国耳鼻咽喉头颈外科, 2018, 25 (2): 57-60.
- [9] Rodrigo JP, Hernandez-Prera JC, Randolph GW, et al. Parathyroid cancer: An update [J]. Cancer Treat Rev, 2020, 86: 102012.
- [10] 中国研究型医院学会甲状腺及骨代谢疾病专业委员会, 中国研究型医院学会罕见病分会. 甲状腺癌诊治的专家共识 [J]. 中华内分泌代谢杂志, 2019 (5): 361-368.
- [11] Ogawa T, Kammori M, Tsuji E, et al. Preoperative evaluation of thyroid pathology in patients with primary hyperparathyroidism [J]. Thyroid, 2007, 17 (1): 59-62.
- [12] Shen J, Wu Q, Wang Y. The role of ultrasound in the diagnosis of the coexistence of primary hyperparathyroidism and non-medullary thyroid carcinoma [J]. BMC Med Imaging, 2019, 19 (1): 7.
- [13] Kandemir O, Kelkit PA, Karakuş K. Synchronous parathyroid adenoma and papillary thyroid carcinoma: ⁹⁹mTc-MIBI Scan Findings [J]. Niger J Clin Pract, 2017, 20 (11): 1510-1512.
- [14] Tsai CY, Chen ST, Hsueh C, et al. Long-term therapeutic outcomes of papillary thyroid carcinoma with concomitant hyperparathyroidism: A single center case-control study [J]. Biomed J, 2020, 43 (1): 53-61.
- [15] Calis H, Ozlem N, Karabeyoglu SM. Coexistence of Papillary Thyroid Cancer and Primary Hyperparathyroidism: Report of Five Cases [J]. J Coll Physicians Surg Pak, 2019, 29 (6): S8-S10.
- [16] Yazici P, Mihmanli M, Bozdog E, et al. Incidental Finding of Papillary Thyroid Carcinoma in the Patients with Primary Hyperparathyroidism [J]. Eurasian J Med, 2015, 47 (3): 194-198.
- [17] Lehwald N, Cupisti K, Krausch M, et al. Coincidence of primary hyperparathyroidism and nonmedullary thyroid carcinoma [J]. Horm Metab Res, 2013, 45 (9): 660-663.
- [18] De Falco N, Santangelo G, Chirico F, et al. Synchronous intrathyroidal parathyroid carcinoma and thyroid carcinoma: case report and review of the literature [J]. BMC Endocr Disord, 2021, 21 (1): 60.

(收稿时间: 2021-08-30)

(本文编辑: 高婷)