

原发甲状旁腺功能亢进症合并甲状腺乳头状癌的诊治

周 颀, 李 伟, 王 鸥, 邢小平, 连小兰*

(中国医学科学院 北京协和医学院 北京协和医院 内分泌科 卫生和计划生育委员会内分泌重点实验室, 北京 100730)

摘要: **目的** 探讨原发甲旁亢合并甲状腺乳头状癌的诊断、治疗, 减少误诊及漏诊。 **方法** 回顾分析北京协和医院 1983 至 2011 年诊治的 3 例原发甲旁亢同时合并甲状腺乳头状癌患者的病史、实验室检查、影像资料、手术及病理, 结合文献加以分析总结。 **结果** 患者 2 女 1 男, 年龄 37 ~ 59 岁, 入院时血钙 2.78 ~ 3.1 mmol/L, PTH 202 ~ 241 pg/mL, 甲状旁腺 B 超提示 2 例可见增大的甲状旁腺, 1 例正常, MIBI 显像均为阳性。甲状腺方面: 甲状腺 B 超 2 例提示甲状腺有结节, 1 例未发现。3 例都首先进行了甲状旁腺手术, 2 例为增生, 1 例为腺瘤。2 例在行甲旁亢手术同时行了甲状腺结节和甲状腺的部分切除术, 术后病理为甲状腺乳头状癌, 遂又进行第 2 次甲状腺手术。第 3 例在甲旁亢手术同时行了甲状腺全切 + 中央淋巴结清扫。 **结论** 原发甲旁亢合并甲状腺乳头状癌临床上比较少见, 术前对甲状腺结节评估和术中甲状腺的探查都很重要。

关键词: 原发甲状腺旁腺功能亢进症; 甲状腺乳头状癌; 诊断; 治疗

中图分类号: R 582 文献标志码: A

The diagnosis and treatment of primary hyperparathyroidism in association with papillary thyroid carcinoma

ZHOU Ting, LI Wei, WANG Ou, XING Xiao-ping, LIAN Xiao-lan*

(Dept. of Endocrinology, Key Lab of Endocrine, National Health and Family Planning Commission, PUMCH Hospital, CAMS & PUMC, Beijing 100730, China)

Abstract: **Objective** To describe a rare manifestation of primary hyperparathyroidism in association with papillary thyroid carcinoma and to decrease misdiagnosis and missed diagnosis. **Methods** We describe the clinical history, findings on physical examination, results of laboratory studies, imaging findings, and histopathologic features of three patients who were diagnosed as hyperparathyroidism and papillary thyroid carcinoma in PUMCH from 1983 – 2011. **Results** There are two women and a men, from 37 to 59 years old. They were presented to our clinic because of primary hyperparathyroidism. Serum Ca 2.78 ~ 3.1 mmol/L, PTH 202 ~ 241 pg/mL, MIBI(+). Ultrasonography revealed solitary nodule in two people, another is no. At first, Parathyroidectomy was performed in three of them. Then, total thyroidectomy was performed, two of them were proposed in two step. **Conclusions** The concurrence of primary hyperparathyroidism and papillary thyroid carcinoma are rare. Intraoperative evaluation of the thyroid is as important as preoperative evaluation with ultrasonography in patients with thyroid and parathyroid.

Key words: primary hyperparathyroidism; papillary thyroid carcinoma; diagnosis; treatment

原发甲状旁腺功能亢进症(primary hyperparathyroidism, PHTD)和甲状腺乳头状癌(papillary thyroid cancer, PTC)两种疾病分别在临床上不少见。PHTD为第三常见的内分泌疾病,其中甲状旁腺瘤占75%~85%。PTC为最常见的内分泌恶性肿瘤,占甲状腺癌的70%~80%。但是由于这两种疾病的组织来源不同,甲状旁腺细胞来源于外胚层,乳头状甲状腺癌细胞来自于内胚层。因此,同一患者同时出现这两种疾病的情况,临床很少见,多为个案报道^[1-2]。检索了北京协和医院1983至2011年28年间的病案资料,获得3例患者完整病历资料,就PHTD合并PTC的情况进行总结,加深对这类疾病的认识,减少误诊和漏诊。

1 材料与方法

1.1 材料

北京协和医院1983至2011年28年间的病历资料,检索临床和手术后病理诊断的PHTD合并PTC患者。

1.2 方法

病历复习,总结临床特点,参考体格检查、实验室检查、影像资料、手术经过及病理诊断。

2 结果

28年间诊断PHTD 337例,PTC 2139例,行手术治疗得到病理证实的PHTD合并PTC仅3例,占甲旁亢患者中不到1%。该3例患者都有高钙血症,通过实验室和影像检查,诊断为PHTD,为行手术治疗收治入院。3例患者临床资料如下。

病例1

男性,37岁,主因“发现双肾结石8年,乏力2周”入院,入院查体:甲状腺右叶略大,质地中等,心肺腹(-)。化验检查:血钙(Ca)3.10 mmol/L(正常范围2.1~2.7 mmol/L),血磷(P)0.74 mmol/L(正常范围0.81~1.45 mmol/L),碱性磷酸酶(ALP)62 U/L(正常范围30~120 U/L),24 h尿钙642 mg,24 h尿磷894 mg,血清甲状旁腺素(PTH)207 pg/mL(正常范围12~65 pg/mL)。甲状腺功能:FT₃ 2.93 pg/mL(正常范围1.8~4.1 pg/mL),FT₄ 1.22 ng/dL(正常范围0.81~1.89 ng/dL),TSH 1.05 μ IU/mL(正常范围0.38~4.34 μ IU/mL)。辅助

检查:甲状腺B超提示1)右侧甲状腺下方较小低回声1.5 cm×0.8 cm,血流丰富,不除外甲状旁腺来源。2)甲状腺下方实性结节及颈根部囊实性结节(1.9 cm×1.2 cm),需除外甲状腺病变淋巴结转移。MIBI显像:提示右侧甲状腺中上极异常增高区,考虑功能亢进甲状旁腺组织。在我院行甲状旁腺瘤切除+甲状腺右叶大部切除术;术中见甲状腺右叶下部一2.3 cm球状质软包块,边界清,与周围组织无黏连。术后甲状旁腺病理结果提示:符合甲状旁腺瘤样增生。右侧甲状腺病理提示乳头状甲状腺癌(滤泡型)。后行第二次残余甲状腺切除+左甲状腺全切+右颈淋巴结区域清扫(Ⅲ+Ⅳ)术,术后¹³¹I甲状腺除残(剂量2.96×10⁹ Bq)。¹³¹I治疗7 d后行¹³¹I全身扫描未见明确甲状腺癌转移征象。此后予L-T₄ 150 μ g/d长期治疗。

病例2

女性,59岁,主因“全身骨痛3年,发现血钙高10个月”入院,入院查体:甲状腺Ⅰ-Ⅱ°肿大,质软,未及结节。实验室检查:血钙2.99 mmol/L,血磷0.92 mmol/L,24 h尿钙352.4 mg;24 h尿磷511.5 mg;PTH 125~165 pg/mL;甲状旁腺B超:双侧甲状旁腺区未见明显异常。颈部CT:右侧甲状腺略增大,密度不均。MIBI:相当甲状腺右叶中下极水平异常增高区,考虑功能亢进甲状旁腺组织。甲状腺功能:FT₃ 2.83 pg/mL,FT₄ 1.26 ng/dL,TSH 1.404 μ IU/mL,TPO-Ab 5.0(<34 IU/mL),TG-Ab 10(<115 IU/mL),入院后行右侧甲状旁腺肿物切除术,术中触及右甲状腺有一硬的结节,切除包括结节在内的部分甲状腺组织。术后病理符合甲状旁腺增生,右侧甲状腺乳头状癌。遂第二次行甲状腺癌根治术,术中可见右叶下极缝线及手术改变。左叶下极可及0.8 cm×0.6 cm质硬结节,未及肿大淋巴结。术后病理提示左甲状腺组织内见乳头状癌浸润。右侧提示结节状甲状腺肿。术后未予¹³¹I治疗。

病例3

女性,56岁,主因“怕热、出汗1年,发现血钙高2月”入院。入院查体:左侧甲状腺可触及一大小约1 cm×1 cm结节,无压痛,边界不清。实验室检查:血钙2.78 mmol/L,血磷1.03 mmol/L,ALP 99 U/L,PTH 206 pg/mL,甲功:FT₃ 3.58 pg/mL,FT₄ 1.24 ng/dL,TSH

0.104 $\mu\text{IU/mL}$, 甲状腺 B 超: 甲状腺左叶下极下方见 3.9 cm \times 1.2 cm 低回声结节, 边界清晰, CDFI: 其内可见较丰富血流信号。甲状腺左叶内见 1.2 cm \times 0.9 cm 低回声, 边界清晰, 内可见点状强回声, CDFI: 其内可见较丰富血流信号。左锁骨上可见多个低回声淋巴结, 较大者 1.0 cm \times 0.5 cm, 皮髓质分界不清, CDFI: 其内可见血流信号。MIBI: 示右叶甲状腺上极、左叶甲状腺中下部和后部异常所见, 功能亢进之甲状旁腺组织不除外。入院后行“双侧甲状腺全切除术、左上、右上甲状旁腺切除术、左侧淋巴结清扫术(VI 区)”, 术后病理: (左甲状腺) 甲状腺乳头状癌, (右甲状腺) 结节性甲状腺肿, 其中边缘处可见小灶性(1.5 mm) 乳头状癌, (甲状旁腺) 符合甲状旁腺增生。拟行 ^{31}I 甲状腺除残治疗, 待床期间, 予优甲乐 50 $\mu\text{g/d}$ 治疗。

3 讨论

原发性甲状旁腺功能亢进症合并甲状腺乳头状癌临床比较少见, 发病率不清楚。比率最高的一组报道^[3] 60 例甲旁亢手术患者, 发现合并甲状腺乳头状癌 9 例, 比例达 15%, 而北京协和医院不足 1%。造成这种差异可能有以下几个原因。首先, 并不是所有甲旁亢患者都需进行手术, 许多无症状甲旁亢并未行手术治疗而是药物治疗或随诊观察。即使手术, 根据目前的检查手段, 甲状腺 B 超发现甲状腺结节或占位的阳性率在 80% 左右, 仍有少数患者遗漏。其次, 甲状旁腺手术, 术中未都行甲状腺的探查, 因此常常有小的甲状腺结节可能会漏诊。因此, 实际的病例可能会更高些。

PHTD 合并 PTC 的发病机理目前仍不清楚, 对此解释也不一样, 有研究者认为两者并没有明确相关性, 因为这两种疾病都为女性好发, 也没有共同的组织学基础。但也有学者认为颈部照射史可能是其

共同的发病基础, 还有人认为甲旁亢所致的高 PTH、内源性高钙、继发降钙素的分泌增多、内皮生长因子等^[5-6] 共同作用于甲状腺, 导致了甲状腺乳头状癌增加, 但都缺乏有力的证据。PHTD 合并 PTC 患者中, 甲状旁腺可以是腺瘤、增生、甚至腺癌^[7]。本文中 1 例为腺瘤, 2 例为甲状旁腺增生, 与通常甲旁亢没有什么区别。

鉴于甲旁亢和甲状腺乳头状癌合并的情况时有发生, 因此要加强对该类疾病的认识, 术前的正确诊断对预后非常重要^[4]。只要大家认识的提高, 大部分患者通过术前的仔细检查还是能够发现的。如行甲状腺和甲状旁腺超声和核医学显像检查, 常可有阳性提示。如例 1 和例 3 患者, 术前甲状腺超声检查提示甲状腺下方实性结节及颈根部囊实性结节。但也有患者甲状腺癌表现隐匿, 术前检查没有提示, 如例 2 患者, 术前甲状腺超声没有发现甲状腺结节, 而是在术中探查甲状腺时发现了 1 个小结节, 术后病理确诊。因此, 对甲旁亢患者, 在检查甲状腺的同时, 应进行甲状腺方面的检查, 特别是要关注有无合并甲状腺乳头状癌的可能。除术前检查外, 术中常规探查甲状腺在减少漏诊中也起重要作用。鉴别诊断方面, 主要与甲旁亢合并甲状腺髓样癌鉴别, 即 MEN-2 型。因为它们都为 MEN-2 型的一个组分, 有共同的病因基础, 即 RET 基因突变, 该病为常染色体显性遗传病, 已为内分泌科医生所熟知。

此类疾病的治疗还是首选手术, 包括甲状旁腺和甲状腺切除。术后根据甲状腺乳头状癌的分期和危险分层, 决定是否需要 ^{131}I 治疗。

总之, 临床工作中应警惕甲旁亢合并甲状腺乳头状癌, 应在术前进行相关的检查, 术中进行常规甲状腺探查, 减少漏诊。以达到早期发现、早治疗, 降低肿瘤转移风险, 延长患者的寿命。

参考文献:

[1] Vysetti S, Sridhar P, Theckedath B, *et al*, Synchronous papillary thyroid carcinoma and primary hyperparathyroidism: diagnosis and management issues [J]. Hosp Pract, 2012, 40:16-19.

[2] Javadi H, Jallalat S, Farrokhi S, *et al*, Concurrent papillary thyroid cancer and parathyroid adenoma as a rare condition: a case report [J]. Nucl Med Rev Cent East Eur, 2012, 15: 153-155.

- [3] Gul K, Ozdemir D, Korukluoglu B, *et al*, Preoperative and postoperative evaluation of thyroid disease in patients undergoing surgical treatment of primary hyperparathyroidism [J]. *Endocr Pract*, 2010, 16: 7 – 13.
- [4] Chang MC, Tsai SC, Lin WY. *et al*, Dual-phase 99mTc-MIBI parathyroid imaging reveals synchronous parathyroid adenoma and papillary thyroid carcinoma: a case report [J]. *J Med Sci*, 2008, 24: 542 – 547.
- [5] Krause UC, Friedrich JH, Olbricht T, *et al*, Association of primary hyperparathyroidism and non-medullary thyroid cancer [J]. *Eur J Surg*, 1996, 162: 685 – 689.
- [6] Fedorak IJ, Salti G, Fulton N, *et al*, Increased incidence of thyroid cancer in patients with primary hyperparathyroidism: A continuing dilemma [J]. *Am Surg*, 1994, 60: 427 – 431.
- [7] Leila C, Kathleen B, Allan G, *et al*, Station of parathyroid carcinoma in the setting of papillary thyroid cancer [J]. *Endocr Pract*, 2010, 16: 664 – 668.

科普沙龙

咖啡因刺激发育中的小鼠大脑

一项新的研究发现,怀孕的小鼠频频摄入咖啡因可能会生出一个大脑异常并产生永久记忆缺陷的小鼠。这项发表在2013-08-07的《科学转化医学》(*Science Translational Medicine*)杂志的研究结果留下了一个疑问,咖啡因是否在人类也会产生相似的效果。

美国纽约 Weill Cornell 医学院的儿童神经学家 Barry Kosofsky 说,这项研究有力的证明,咖啡因暴露能够使小鼠的大脑发生某种改变。但是他谨慎的说,小鼠和人类大脑的发育很不相同,因此用小鼠作为直接比较是不适宜的。Kosofsky 说,这项研究对于怀孕的妇女没有直接的预测作用,他说:“我们至少不能对咖啡因下定论。”

法国国立卫生研究院和医学研究院及葡萄牙 Coimbra 大学的 Carla Silva 及同事发现,虽然实验室对小鼠母体的研究是肯定的:在雌性小鼠怀孕期间,摄入中等浓度的咖啡因会对幼鼠的大脑发育起着不良的作用。即当怀孕或后期哺乳时,小鼠喝了掺有咖啡因的水——总量相当于每天 3~4 杯咖啡。在下一代小鼠大脑中称为海马的记忆中枢细胞会发射出太多信号,这种不正常的行为可能导致癫痫发作。

在成年小鼠中,记忆测试表明,曾暴露于咖啡因的小鼠较没暴露的小鼠表现差,通常,小鼠不仅会忽略熟悉的事物,并且会花更多的时间去研究一些新事物。但是在发育过程中,暴露于咖啡因的小鼠对探索新事物并不敏感,证明它们没有记住哪种事物是新的。而且,这些小鼠较正常小鼠在一部分海马区神经元更少。

这些问题可能通过另一个现象来解释。作为大脑组织,一些神经元必须移动很长的距离达到它们最终的部位。这个过程发生在小鼠怀孕的第 2 个阶段,这个移动的过程在暴露咖啡因母体生出的小鼠中受到了干扰:与没有暴露于咖啡因的小鼠相比,暴露于咖啡因的小鼠新的神经元要移向海马的相关位置,以及达它们最终的目的地要晚。

Silva 说,猴子可能人类大脑中的神经元也经历这样的移动,但是时间进程是大不一样的。

在灵长类动物中,这种神经元的大量的迁移发生在出生后,这些可能意味着在怀孕期间咖啡暴露可能对灵长类动物的大脑影响较小。

Silva 说,在科学家知道咖啡对啮齿类动物大脑的全部影响前,尤其对人类大脑研究极少,因此还有更多的研究工作需要做。他说:“我们论文研究的不是一个警告,或者简单的说成怀孕的妇女不能喝咖啡。”

择句翻译:

Neurons in monkeys, and probably people, undergo a journey, too, but the timing is very different, Silva says.

Silva 说,猴子可能人类大脑中的神经元也经历这样的移动,但是时间进程是大不一样的。

薛惠文 编译自 Science News, August 7, 2013.

章静波 审校