

第1章 甲状腺及甲状旁腺疾病

病例1 CEA 升高的少见病例——甲状腺髓样癌的处理

一、病历摘要

男性，43岁，体检发现CEA升高1个月。

患者于1个月前体检时查CEA升高：216.9ng/ml，无腹痛，无腹胀，无腹泻，无大便习惯改变，就诊于当地医院行胃镜、肠镜未见明显异常，腹部增强CT提示：左侧肾上腺腺瘤。1周前自行就诊于北京协和医院泌尿外科，查血醛固酮、尿24h肾上腺素、去甲肾上腺素、多巴胺、皮质醇未见明显升高，泌乳素、促甲状腺素/生长激素等正常，降钙素明显升高。行甲状腺超声提示双侧甲状腺结节，恶性可能性大。

家族史：父亲健在，母亲56岁因糖尿病合并症去世，舅舅因高血压去世，小姨55岁左右去世，死因不详，姐姐50岁时行甲状腺髓样癌手术。

既往：体健，无高血压病史。

查体：体温：37℃，脉搏：92次/分，呼吸：19次/分，血压：116/63mmHg。双侧甲状腺轻度肿大未及结节，颈软无抵抗，未见颈动脉异常搏动或颈静脉怒张。气管居中未受压，双侧颈部未明显肿大淋巴结。

辅助检查：甲状腺B超（外院）：甲状腺左侧结节大小约1.6cm×1.1cm×1.4cm，右侧叶结节大小为2.0cm×1.4cm×1.6cm，边界不清，形态不规则，其内可见多个点状强回声。

腹部增强CT（外院）：左侧肾上腺结合部13mm×10mm结节，腺瘤可能。余无异常。

降钙素（外院）：>1500pg/ml。

尿24h肾上腺素/去甲/多巴胺（外院）：正常。

泌乳素、促甲状腺素、生长激素（外院）：正常。

二、临床决策

1. 诊断

甲状腺髓样癌。

依据：CEA及降钙素升高；胃肠道检查未见异常；颈部超声特点：甲状腺多发结节，实性、低回声、微小钙化等特点，淋巴结恶性特点；以上可诊断为甲状腺髓样癌。

2. 鉴别诊断

（1）散发型髓样癌：散发性髓样癌主要是指散发型甲状腺髓样癌多数为单侧发病，且

没有家族史。该患者目前髓样癌合并肾上腺瘤，到底是同时存在两种疾病还是一种病的表现。因该患者髓样癌多发，有家族史，同时合并肾上腺肿瘤，故偏向考虑 MEN-2 的可能性大。

(2) MEN-2: MEN-2 分为两种类型, MEN-2A 相对较多, 占 95%, 其特征是髓样癌 (90%), 肾上腺肿瘤 (50%), 甲状旁腺瘤 (50%)。MEN-2B 相对较少: 特征是髓样癌 (>90%), 嗜铬细胞瘤 (40%~50%), 没有甲状旁腺瘤, 但可能有其他表现。该患者双侧甲状腺同时发病, 加上腹部 CT 左侧肾上腺腺瘤, 另外一级亲属姐姐有髓样癌病史, 母亲、舅舅、姨妈因病早逝, 受当时医疗条件限制, 死因不详, 但考虑可能跟家族遗传病相关。

3. 术前评估

术前完善影像学检查, 评估肿瘤分期及可切除性。

颈部增强 CT: 双侧甲状腺肿瘤, 未见累及气管, 中央区及双侧 II / III / IV 区多发肿大淋巴结, 有强化。如图 1-1-1。

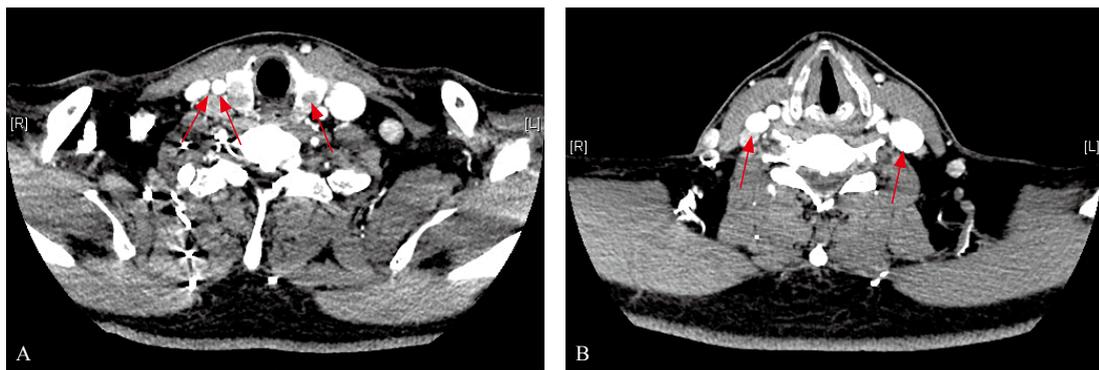


图 1-1-1 颈部 CT

A. 箭头示甲状腺双叶肿瘤及 VI 区转移淋巴结; B. 箭头示双侧颈 III 区肿大淋巴结

甲状腺超声及周围淋巴结超声: 双侧甲状腺结节, 甲状腺左侧结节大小约 1.6cm×1.1cm×1.4cm, 右侧叶结节大小为 2.0cm×1.4cm×1.6cm, 伴低回声, 点状强回声、纵横比大于 1。见图 1-1-2。双侧颈内静脉外侧多发肿大淋巴结, 大者约 3cm, 皮髓质结构不清。

胸部 CT: 胸部及纵隔未见占位及肿大淋巴结。

腹部增强 CT: 肝胆及胃肠未见异常。左侧肾上腺可见约 1cm 占位。

骨扫描: 未见异常放射性浓聚病灶。

因不能除外 MEN-2A, 安排血样 RET 基因检测, 结果: RET 基因中检测出一个错义突变 c.1902C>G (p.Cys634Trp)。为 MEN-2A 较为特异的致病性突变。

其他手术常规检查: 无明显异常。

综上:

术前诊断: MEN-2A: 髓样癌 cT1N1bM0, 左侧肾上腺瘤 (无功能)。

4. 手术决策

患者 MEN2A，目前甲状腺髓样癌及肾上腺瘤发病，但肾上腺瘤尚无生化表现，可先行甲状腺手术。因颈部增强 CT 提示双侧甲状腺肿瘤，双侧中央区及侧颈区均有淋巴结转移，降钙素 $>1500\text{pg/ml}$ ，肿瘤负荷较大，手术范围：双侧甲状腺全切+双侧 VI 区+双侧 II~IV 区淋巴结清扫。具体过程不详叙。对于旁腺，因目前尚未发病，术前 PTH 正常范围，尽量保护。

术后病理：双侧均为甲状腺髓样癌，左侧肿瘤呈两灶分布，大者 $1.6\text{cm}\times 1\text{cm}\times 1\text{cm}$ ，小者 $0.5\text{cm}\times 0.4\text{cm}\times 0.3\text{cm}$ ，侵透甲状腺被膜。右侧肿瘤呈两灶分布，大者 $2\text{cm}\times 1.5\text{cm}\times 1\text{cm}$ ，小者 $0.4\text{cm}\times 0.4\text{cm}\times 0.5\text{cm}$ ，癌组织局灶钙化，侵透甲状腺被膜。双侧中央区及侧颈区均有淋巴结转移 (38/91)。pT1N1bM0，IV a 期 (AJCC 第 8 版分期)。

5. 术后治疗及随访

术后通常定期化验 CEA 及降钙素来反映体内肿瘤负荷。

术后 50d 复查：降钙素降至 30pg/ml ，CEA 降至 11pg/ml 。见图 1-1-3。

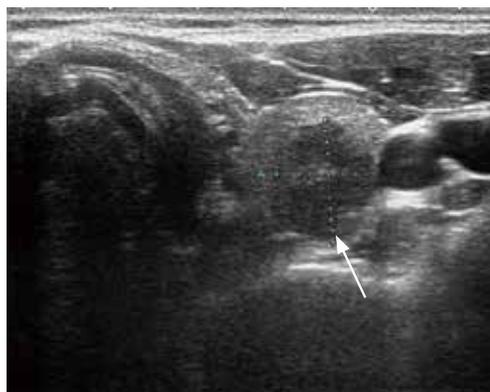


图 1-1-2 甲状腺超声

(箭头示：左侧甲状腺实性、低回声结节，纵横比 >1 ，伴有钙化)

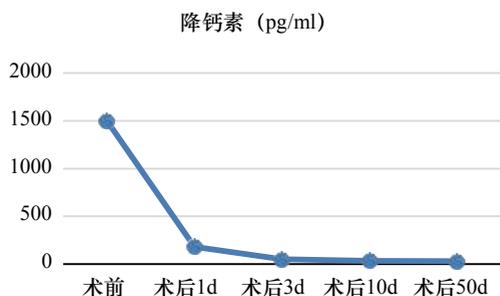


图 1-1-3 术前、术后 1 天、3 天、10 天
降钙素下降趋势

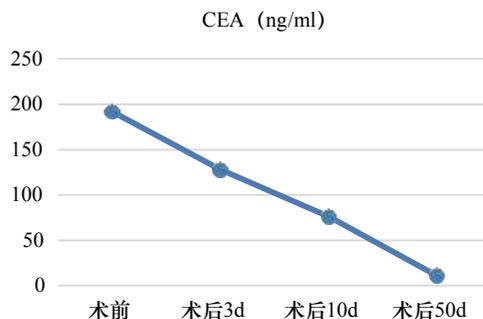


图 1-1-4 术前、术后 3 天、10 天、50 天
CEA 水平

三、讨论与总结

在成人中，CEA 升高常见原因是胃肠道肿瘤，尤其是结直肠肿瘤，但在另外一些肿瘤，比如甲状腺髓样癌、乳腺癌、胰腺癌、肺癌中也可以升高。如果体检发现 CEA 升高，男性患者要考虑到甲状腺髓样癌，通过查体、颈部 B 超、降钙素等简单的检查可快速诊断，可避免很多不必要的有创检查。

甲状腺髓样癌诊断并不难，结合 CEA、降钙素及 B 超基本可确诊，但患者发病相对较年轻，且双侧多发，结合其家族史要想到 MEN 的可能。临床表现主要是多发内分泌器官（甲状腺、肾上腺、甲状旁腺）同时受累，因为该病为常染色体显性遗传病，通常累及 10 号染色体上的 RET 原癌基因，该患者基因监测结果是 RET 基因中检测出一个错义突变 c.1902C>G (p.Cys634Trp)，该突变导致 RET 基因编码蛋白第 634 位氨基酸由半胱氨酸突变为色氨酸，为高危致病突变，有文献报道该位点突变髓样癌的外显率 90% 以上，嗜铬细胞瘤及甲状旁腺的外显率在 20% 左右。

治疗上需要根据各器官的病情考虑患病器官的处理顺序。通常如果髓样癌及嗜铬细胞瘤同时发病，通常先处理嗜铬细胞瘤。该患者影像学发现甲状腺双侧肿瘤及单侧肾上腺瘤，但该患者无高血压，生化检查儿茶酚胺及皮质醇均在正常范围，可先行甲状腺手术。对于甲状腺的手术方式采用全切，对于淋巴结的清扫范围需要结合降钙素水平及影像学表现。

因髓样癌对化疗及放疗均不敏感，无须化疗及放疗，另区别于分化型甲状腺癌，¹³¹I 治疗及 TSH 抑制治疗无效，术后仅需给予甲状腺素替代治疗。

术后随访：CEA 及降钙素可反映体内肿瘤负荷，可评价手术效果及判断预后，按照甲状腺髓样癌 ATA 指南，术后需要根据病情进行每 3 个月到半年复查 CEA、降钙素及颈部超声。降钙素术后最低值在 3 个月左右，通常选择此时间复查作为评价肿瘤疗效指标，并作为基线值，CEA 和降钙素倍增时间是预后不良的评价指标。

另因该患者存在嗜铬细胞瘤及甲状旁腺功能亢进的风险，在随访过程中需要同时要监测肾上腺相关激素水平及 PTH 水平。

因该病为常染色体显性遗传，该患者又为杂合突变，故其子女有同样基因突变的概率为 50%，故应该对其子女进行 RET 基因检测，因该突变患者髓样癌患病概率很高，若其子女有突变，可预防性甲状腺切除。

四、专家点评（罗斌）

本文讲述的是一例因 CEA 异常升高意外诊断 MEN-2A 患者，临床上并不常见，同时发现甲状腺髓样癌、旁腺瘤、肾上腺瘤时要考虑该病，本患通过 RET 基因检测 P.Cys634Tyr 突变确诊，治疗主要靠手术治疗。该患者合并髓样癌及无功能性肾上腺瘤，先行甲状腺癌手术。根据术前评估肿瘤范围，对该患者进行甲状腺全切、双侧中央区及双侧 II~IV 淋巴结清扫。术后降钙素明显降低，反映治疗效良好。因患者 RET 基因检测 P.Cys634Tyr 突变，嗜铬细胞瘤和甲状旁腺功能亢进外显率在 20% 左右，今后仍需要对旁腺及肾上腺定期随访。另其子女也要检查 RET 基因，如有突变，需要密切随访。该患者是一例典型的 MEN-2A 病例，诊断思路逻辑性强，治疗比较规范。

参 考 文 献

- 宁志伟, 王鸥, 裴育, 等. RET 基因 Cys634 Trp 突变致多发性内分泌腺瘤 2A 型 [J]. 中国医学科学院学报, 2006, (6): 799-802.
- PUÑALES M K, GRAF H, GROSS J L, et al. RET codon 634 mutations in multiple endocrine neoplasia type 2: variable clinical features and clinical outcome [J]. J Clin Endocrinol Metab, 2003, 88 (6): 2644-2649.
- RAUE F, FRANK-RAUE K. Genotype-phenotype relationship in multiple endocrine neoplasia type 2. Implications for clinical management [J]. Hormones (Athens) 2009, 8 (1): 23-28.
- WELLS S A Jr, ASA S L, DRALLE H, et al. Revised American Thyroid Association guidelines for the management of medullary thyroid carcinoma [J]. Thyroid, 2015, 25 (6): 567-610.

(刘安阳)

病例 2 高血钙 - 甲状旁腺瘤

一、病历摘要

女性, 66 岁, 体检发现血钙升高 5 个月 (2019 年 4 月入院)。

患者 5 个月前 (2018 年 12 月) 因“胃溃疡”于我院消化科住院, 生化提示血钙 2.66mmol/L, 查甲状旁腺激素 80.23ng/L, 颈部超声检查见: 甲状腺右叶中段后方可见一低回声结节。无头痛、乏力、淡漠, 无食欲减低、恶心、呕吐、便秘, 无烦渴、多饮、多尿。进一步就诊于普外科门诊, 行甲状旁腺核素显像: 甲状腺右叶后方放射性增高灶, 考虑为功能亢进的甲状旁腺组织可能性大。

既往: 高血压病史 20 年; 胃溃疡病史 10 年; 肾结石病史, 自行排出。双手关节疼痛数年, 原因不明。

查体: 无阳性体征。

辅助检查:

血钙: 2.66mmol/L, PTH: 80.23ng/L。

颈部超声 (我院 2019 年 12 月 20 日): 甲状腺大小形态如常, 实质回声均匀, CDFI: 甲状腺内未见异常血流信号。甲状腺右叶下极背侧可见一低回声结节, 大小约 1.6cm×0.4cm, 边界清, 形态规则, CDFI: 血流信号丰富。双侧颈部甲状腺引流区域未见明显异常肿大淋巴结。甲状腺右叶后方结节, 考虑甲状旁腺来源。

MIBI 平面显像: 静脉注射 ^{99m}Tc -MIBI 20mci, 15min 及 2h 行甲状旁腺前位采集, 15min 甲状腺显影, 甲状腺右叶见放射性浓聚区; 2h 甲状腺影部分消退, 上述放射性浓聚区较前变化不明显, 同机 CT 示甲状腺右叶后方见一类圆形低密度影, 边界欠清; 颈部及胸骨后区域未见明显异常放射性增高区。甲状腺右叶后方放射性增高灶, 结合临床: 考虑为功能亢进的甲状旁腺组织可能性大。

二、临床决策

1. 诊断

高钙血症，原发性甲状旁腺功能亢进。

依据：①无意间高钙血症，既往胃溃疡及肾结石病史；②PTH升高；③影像学检查：B超及MIBI检查均发现右侧甲状腺后方结节，考虑旁腺。综上：原发性甲状旁腺功能亢进诊断明确。

2. 鉴别诊断

(1) 恶性肿瘤或恶性肿瘤合并骨转移：肿瘤性高钙血症主要由肿瘤细胞所分泌的PTHrP引起，后者的受体结合域氨基酸序列与PTH相同，能结合PTH受体，但血PTH降低。另大量骨溶解也是造成高钙血症的原因之一。肿瘤性高钙血症并非一定伴有骨转移，病变以多发性骨髓瘤、转移性乳腺癌及肺、食管、皮肤、肾脏、胰腺、肝脏、结肠或卵巢癌多见。该患者无肿瘤病史，且PTH升高，不考虑该诊断。

(2) 继发性甲状旁腺功能亢进：该病是由于各种原因导致的高磷，高磷导致低钙血症，刺激甲状旁腺增生，分泌过多PTH所致，比如慢性肾病、维生素D缺乏等疾病，通常血钙低，该患者血钙高，可排除该病。

3. 手术指征

甲状旁腺功能亢进根据处理方式不一分为有症状的甲状旁腺功能亢进和无症状的甲状旁腺功能亢进，有症状的甲状旁腺功能亢进均需要手术，该患者有胃溃疡、肾结石病史及不明原因的双手关节痛，考虑为甲状旁腺功能亢进引起的症状，手术指征明确。另无症状性甲状旁腺功能亢进手术指征主要包括：①血清钙浓度比正常值上限高1.0mg/dL(0.25mmol/L)以上；②肾小球滤过率小于60mL/min；③髌、腰椎或桡骨远端的骨密度比峰值骨量低2.5个标准差以上(T评分<-2.5)和/或既往发生无症状椎骨骨折(由X线摄影、CT、MRI或椎体骨折评估发现)；④24h尿钙大于400mg/d(>10mmol/d)。⑤X线摄影、超声或CT显示肾结石或肾钙沉着；⑥年龄小于50岁。

4. 术前检查

研究表明，有8%~30%的散发性甲状旁腺功能亢进为多发病灶，且术前单个病灶的阳性影像学结果也不能排除多发可能，这是导致术后复发的常见原因。所以术前精准定位联合术中快速PTH监测可降低手术难度，避免不必要的探查，同时提高手术成功率。

术前定位：首选的定位方法是高频超声和MIBI显像。

MIBI显像，也就是^{99m}Tc-MIBI，其在甲状旁腺中富含线粒体的嗜酸性细胞中停留的时间长于在甲状腺组织中停留的时间，通常在注入^{99m}Tc-MIBI后15min及2h时获取平面图像，该患者图像如图1-2-1、图1-2-2所示。平面MIBI闪烁成像的敏感性约为75%，而加用SPECT将识别异常甲状旁腺的敏感性提高至90%以上。

如图1-2-1所示。

另外，高频超声也是常用的检查方法，其敏感性在72%~89%。该患者的超声表现如图1-2-3所示。

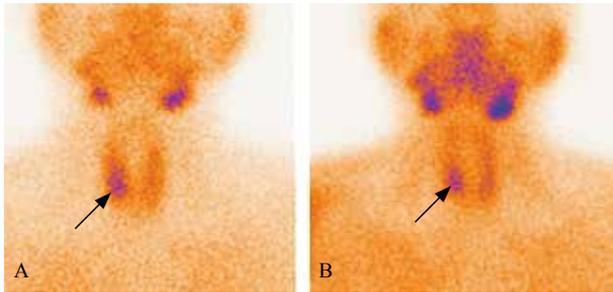


图 1-2-1 为平面显像：A 为即刻相（15min），B 为延迟相（2h 后）；15min 甲状腺显影，甲状腺右叶见放射性浓聚区；2h 甲状腺影部分消退，右下放射性浓聚区较前无明显变化



图 1-2-2 为 SPETCT：箭头所示右侧甲状腺后方放射性浓聚区域

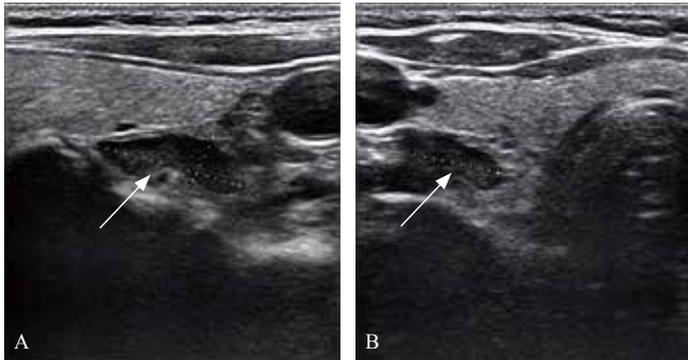


图 1-2-3 甲状腺右叶下极背侧可见一低回声结节，大小约 1.6cm×0.4cm，边界清，形态规则，CDFI：血流信号丰富（A、B）

5. 手术方式

甲状旁腺功能亢进的传统标准手术方式为双侧探查，但随着目前检查技术进步，如果术前定位明确，针对性微创腺瘤切除术联合术中 PTH 监测可达到相同效果，另有研究表明，如果术前超声及 MIBI 同时阳性且吻合，说明是单个旁腺瘤的概率很高，单纯针对性微创腺瘤切除术成功率在 98.3%，可避免术中快速 PTH 监测，进一步缩短手术时间。

因该患者术前定位比较明确，两种影像学检查均提示右侧下旁腺腺瘤，我们于 2019 年 4 月 29 日对该患者进行了右侧甲状旁腺腺瘤切除，用快速 PTH 试纸证实为甲状旁腺组织（剪掉部分组织剁碎后盐水稀释后滴到试纸上，两条线为阳性），代替冰冻病理，缩短手术时间。另外，因 PTH 的半衰期非常短（3~5min），我们于术前、切除旁腺后 10min、30min 三个时间段抽取外周血化验 PTH 下降超过 50% 后，未进一步探查对侧，减小手术创伤，缩短了手术时间。见图 1-2-4，图 1-2-5。

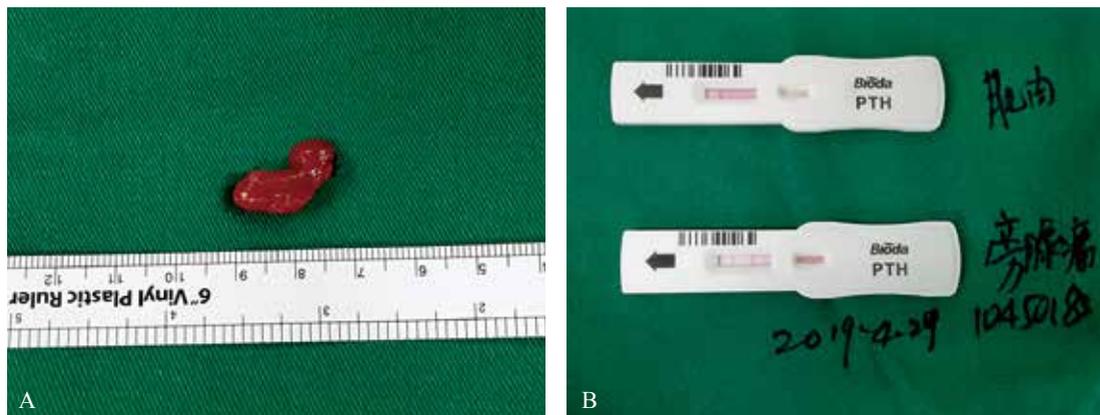


图 1-2-4 A 为切除的甲状旁腺，B 为 PTH 试纸监测剪碎的旁腺组织洗脱液和脂肪对照

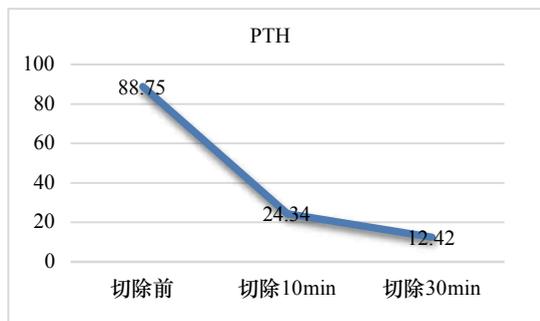


图 1-2-5 术中周血 PTH 值（分别为切除前，切除 10min，切除 30min）

三、讨论与总结

(1) 高钙血症的病因较多，但近 90% 的高钙血症是由原发性甲状旁腺功能亢进和恶性肿瘤引起。原发性甲状旁腺功能亢进是门诊高钙血症最常见的病因，多数无症状，容易被忽视，少数也可引起严重的高钙血症。它以高血钙伴 PTH 升高为特征，女性多见，高发年龄在 50~60 岁，80% 左右为单个甲状旁腺瘤；并有多发性

内分泌腺瘤 I 型或 II 型，仅有 1% 的甲状旁腺功能亢进由甲状旁腺癌引起。恶性肿瘤是住院患者高钙血症最常见的病因，其高钙血症由肿瘤细胞所分泌的 PTHrP 引起。

(2) 原发性甲状旁腺功能亢进最常见的临床表现是无症状高钙血症，反过来，临床发现血钙升高时要警惕该病可能。PHPT 的临床表现主要由高钙血症引起，可引起多系统症状：烦渴和多尿、肾结石、肾钙沉着症、骨质疏松、骨折、胰腺炎、消化性溃疡、乏力、抑郁以及明显的神经系统症状。虽然一些患者没有明显症状，但可能是存在一些不容易被发现的非特异性轻微症状，比如乏力、抑郁、易激惹、焦虑，或记忆损害等。

(3) 诊断甲状旁腺功能亢进并不难，仅需要化验血液中的 PTH 即可诊断。

(4) 手术是治疗甲状旁腺功能亢进的首选方案，术前精准定位可明显降低探查手术的盲目性，高频超声和 MIBI 联合是目前常用且敏感性较高的检查定位方法，但单个影像学阳性病灶不能完全排除临床多发病灶的可能，此时结合术中 PTH 监测（降低超过 50% 提示手术成功），可避免双侧探查，减小创伤，若降低不超过 50%，仍需要对侧探查。但若 B 超及 MIBI 两个影像学检查同时阳性，提示单个腺瘤可能性大，此时单纯针对性微创腺瘤切除成功率为 98%，可不用进行术中 PTH 监测，大大缩短手术时间。

四、专家点评（罗斌）

该病例介绍里一例由高钙血症发现的甲状旁腺瘤患者，反映出高钙血症在非肿瘤患者中的常见原因是甲状旁腺功能亢进，进一步化验PTH升高可明确为原发性甲状旁腺功能亢进。该患者由胃溃疡及肾结石病史，手术指征明确。术前定位是手术成功的关键，首选的定位手段是B超及MIBI检查，两个影像学检查同时阳性时，单纯切除定位的腺瘤成功率高，可不用对侧探查及术中PTH监测，减小创伤的同时大大缩短手术时间。该病例很好地反映了高钙血症的诊疗思路及甲状旁腺功能亢进的手术策略。

参 考 文 献

- 宋怀东. 高钙血症的病因 [J]. 国外医学, 1994, (1): 18-21.
- 朱利国, 邹贤, 范俊, 等. 甲状旁腺激素荧光免疫层析定量检测技术的研制及应用研究 [J]. 现代免疫学, 2018, 38 (1): 31-35.
- BARCZY N SKI M, BRÄNSTRÖM R, DIONIGI G, et al. Sporadic multiple parathyroid gland disease—a consensus report of the European Society of Endocrine Surgeons (ESES) [J]. *Langenbecks Arch Surg*, 2015, 400 (8): 887-905.
- HABER R S, KIM C K, INABNET W B. Ultrasonography for preoperative localization of enlarged parathyroid glands in primary hyperparathyroidism: comparison with (99m) technetium sestamibi scintigraphy [J]. *Clin Endocrinol (Oxf)*, 2002, 57 (2): 241-249.
- SMIT P C, BOREL RINKES I H, van DALEN A, et al. Direct, minimally invasive adenectomy for primary hyperparathyroidism: An alternative to conventional neck exploration [J]. *Ann Surg*, 2000, 231 (4): 559-565.
- SULIBURK J W, SYWAK M S, SIDHU S B, et al. 1000 minimally invasive parathyroidectomies without intra-operative parathyroid hormone measurement: lessons learned [J]. *ANZ J Surg*, 2011, 81 (5): 362-365.

(刘安阳)